

Vergiftungstherapie – Antidote (Schluß)

Folge 10: Das Antidot 4-DMAP

Von M. Dauderer

Vergiftungstherapie — Antidote (Schluß)

Folge 10: Das Antidot 4-DMAP

Von M. Dauderer

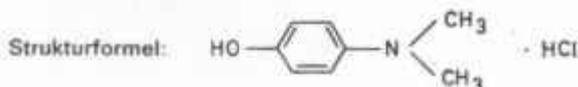
4-DMAP

Präparat

4-DMAP = Dimethylaminophenol-Hydrochlorid

250 mg in 5 ml, als Tablette zu 250 mg in Vorbereitung

Hersteller: Dr. Franz Köhler Chemie GmbH,
6146 Alsbach/Bergstraße



Summenformel: $C_9H_{11}ON \cdot HCl$

Molekulargewicht: 173,5

Zusammensetzung: 5 ml (1 Amp.) enthalten 0,250 g Dimethyl-p-aminophenol-Hydrochlorid, 0,0250 g Ascorbinsäure, 0,0100 g Dinatriumhydrogenphosphat · 12 H₂O

Haltbarkeit: 3 Jahre (lichtempfindlich, offene Ampulle nicht mehr haltbar)

Dosierung (Tab. 1)

3,25 mg/kg Körpergewicht i.v., bei Rauchvergifteten halbe Dosierung, im Notfall z.B. Katastrophenfall (auch vom geschulten Laien) tief i.m.!

Nach einer i.m.-Injektion tritt durch die dabei hervorgerufene Nekrose ein Fieberschub über 12–24 Stunden auf.

Eine geeignete Mischspritze (Autoinjektor) mit 1 ml 4-DMAP à 250 mg und einem Lokalanästhetikum ist in Vorbereitung.

Ebenso ist eine orale Arzneiform in Vorbereitung. Sie muß in 3fach höherer Dosierung mit alkalischem Milieu wie Natriumbikarbonat zugeführt werden (3 Tabl. à 250 mg-4-DMAP oder 3 Amp. mit Bikarbonat-Lösung trinken lassen).

Maximale Dosierung: 5 mg/kg Körpergewicht, Nachinjektion nach 2–4 Stunden, je nach Methämoglobin-Konzentration.

Wirkungseintritt

Nach i.v.-Injektion tritt die halbmaximale Methämoglobinämie nach spätestens 60 Sek. ein; nach i.m.-Injektion ist diese um etwa 5 Min. verzögert, nach oraler Gabe tritt diese etwa nach 10 Min. ein.

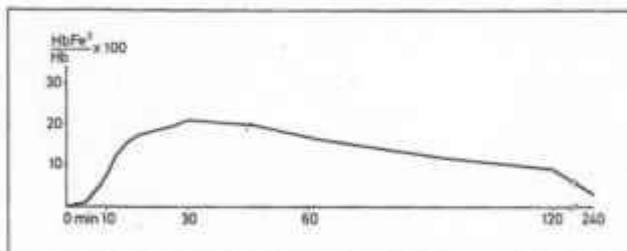


Abb. 1: Orale Applikation von 4-DMAP am Menschen (10 mg 4-DMAP/kg Körpergewicht oral; n = 4).

Tab. 1: 4-DMAP-Dosierung für den Notfall bei geschätztem Körpergewicht.

Gewichtsbereich kg	Anzahl der Ampullen 1 Amp. = 5 ml = 50 mg 4-DMAP pro ml	Dosis i.v. im entsprechenden Gewichtsbereich mg/kg	zu erwartende Methämoglobin- Konzentration (%) 3,25 mg 4-DMAP/kg Körpergewicht im entsprechenden Gewichtsbereich
40— 55	³ / ₄ Amp. 3,75 ml	4,6—3,4	42—31
56— 75	1 Amp. 5 ml	4,5—3,3	42—31
76— 85	1 ¹ / ₄ Amp. 6,25 ml	4,1—3,6	38—33
86—100	1 ¹ / ₂ Amp. 7,5 ml	4,4—3,7	41—34

4-DMAP (Forts.)

Wirkungsmechanismus

Methämoglobin-Bildner mit schnellem Wirkungseintritt, hoher Entgiftungskapazität und in therapeutischer Dosis fehlender Eigentoxizität.

Entgiftungsmechanismus (Tab. 2).

Nach Gabe von 3,25 mg/kg Körpergewicht 4-DMAP i.v. werden 30% des Hämoglobins zu Methämoglobin verwandelt. Das 3wertige Eisen des Methämoglobins hat eine höhere Affinität zum Zyanidion als das 2wertige Eisen der Zytochromoxydase. Das durch Zyanidion blockierte Atemferment wird somit wieder frei, die gestörten Zellfunktionen kommen wieder in Gang.

Die durch 4-DMAP therapeutisch hervorgerufene 30%ige Methämoglobinämie entgiftet etwa die 5fache tödliche Do-

sis Zyanid. Es können bis zu maximal 5 mg/kg Körpergewicht 4-DMAP, entsprechend einer Methämoglobin-Konzentration von 50%, intravenös gegeben werden, die die 25fache tödliche Dosis entgiften. Nach 30 Min. setzt die Reduktion des Methämoglobins zu Hämoglobin ein, nach 4 Stunden sind noch 10% Methämoglobin vorhanden.

Nach Zugabe eines Schwefeldonators in Form von Natriumthiosulfat wird die renale Elimination (98%) des an den Schwefel gebundenen Zyanids als Rhodanid beschleunigt; die körpereigenen Schwefelvorräte reichen hierzu nur bei Vergiftungen mit kleinen Giftmengen aus.

Innerhalb von 3 Tagen wurden 90% des (radioaktiv markierten) 4-DMAP im Urin nachgewiesen: 25% als 4-DMAP-Sulfat, 15% als 4-DMAP-Glukuronid, 23% als 4-DMAP-Thioäther.

Überdosierung

Bei Methämoglobinämie bis 60% traten außer einer Zyanose keinerlei Symptome auf; bei 60—70% traten im Tierversuch beim Hund Speichelfluß, Ataxie und Erbrechen auf, bei 81—90% Methämoglobin verloren die Tiere das Bewußtsein. Diese Befunde wurden auch bei Vergiftungsfällen mit Methämoglobin-Bildnern beim Menschen bestätigt.

Andere Antidote

Natriumthiosulfat. Die alleinige Gabe vermag zwar große Giftmengen abzubauen — bis zur 30fachen letalen Dosis — kommt jedoch viel zu spät an das intrazelluläre Zyanid, so daß es bei schweren Vergiftungen nur zusammen mit 4-DMAP eingesetzt werden darf.

Amylnitrit hat sich bei einer Inhalation bei Untersuchungen an Freiwilligen jüngst als wirkungslos erwiesen, da es verdampft, ehe es eingeatmet werden kann.

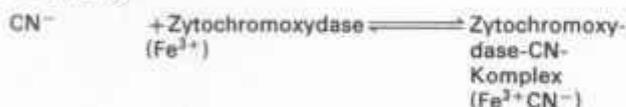
Natriumnitrit oxydiert in 10 Min. nur 7% Hämoglobin zu Methämoglobin. In dieser Dosierung tritt zusätzlich bereits ein starker Blutdruckabfall ein.

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/kg Körpergewicht nicht möglich.

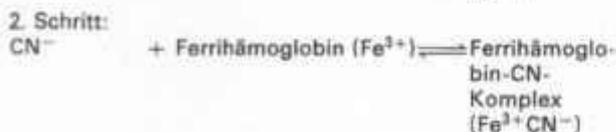
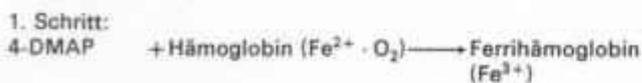
Kobalt in jeder Verbindung [CO₂-EDTA, CO (Histidin)₂] senkt — auch ohne HCN-Vergiftung — Atemfrequenz und Blutdruck im Tierversuch.

Tab. 2: Schema des Entgiftungsmechanismus.

Vergiftung



Entgiftung



Rhodanid wird zu 98% im Urin ausgeschieden

Ferrihämoglobin wird auf physiologischem Wege wieder zu Hämoglobin reduziert

Vergiftungstherapie – Antidote (Schluß)

Indikationen für 4-DMAP

Vergiftungen mit Zyan-Ionen, wie Zyaniden, Blausäure, Nitrilen sowie Schwefelwasserstoff, Stickstoff-Wasserstoff-Säure und Aziden.

Blausäure wird frei beim Verschwelen und Verbrennen Stickstoff-haltiger organischer Substanzen; bei jeder Rauchvergiftung muß daher an eine Blausäure-Vergiftung gedacht werden.

Tab. 3: Symptome einer Blausäure-Vergiftung.

Leichte Vergiftung

Kratzen im Hals (Reizung der Schleimhäute)
Speichelfluß
Erbrechen
Koliken
Konzentrationsstörungen
Erregungszustände
Angst
Ohrensausen
verstärkte Atmung (Karotissinus-Reflex)
Atemnot
Herzschmerzen
pochende (Schläfen-)Kopfschmerzen
Sehstörungen
rosige Hautfarbe
evtl. Bittermandel-Geschmack im Mund (der typische Geruch der Blausäure ist z.B. bei Rauchgas-Vergiftung nicht feststellbar)
Hyperreflexie
positiver *Babinski*

schwere Vergiftung

sofortige Bewußtlosigkeit
Atemrhythymien
Atemstillstand
Urin-Kot-Abgang
tonisch-klonische Krämpfe
Herzstillstand

Tab. 4: HCN-Konzentration in der Luft und Symptome beim Menschen.

HCN-Konzentration in der Luft (ppm)	Symptome
0,2–5,1	Geruchsschwelle
10	MAK*-Wert
18–35	leichte Symptome, z.B. Kopfschmerzen nach Stunden
45–54	30 Min. ohne Lebensgefahr
100	Tod nach 1 Stunde
135	Tod nach 30 Min.
181	Tod nach 10 Min.
über 280	sofortiger Tod

*MAK = Maximale Arbeitsplatz-Konzentration.

Therapie

Eigene Erfahrungen

Bei 9 Patienten mit einer Zyanid-Intoxikation erfolgte die Antidot-Gabe von 4-DMAP vor Eintritt der Bewußtlosigkeit, bei 7 Patienten trat die Bewußtlosigkeit im Mittel nach 26,14 Min. ein. Alle Patienten, die spätestens 30 Min. nach Eintritt der Bewußtlosigkeit mit 4-DMAP behandelt wurden, überlebten, 2 Patienten, die erst nach 80 bzw. 90 Min. mit 4-DMAP behandelt wurden, verstarben. Bei 3 Patienten wurde eine Hämolyse beobachtet, davon hatten 2 Patienten die doppelte Dosierung von 4-DMAP auf einmal erhalten. Als Ursache der Hämolyse wurde bei einem Patienten ein Pyruvatkinase-Mangel, bei 2 Patienten ein schwerer Schockzustand nach der Blausäure-Vergiftung diagnostiziert. Ein Zusammenhang mit der 4-DMAP-Gabe konnte nicht bewiesen werden.

Alle übrigen durch die Blausäure-Vergiftung bedingten Veränderungen der Laborparameter, wie *Quick*-Wert-Erniedrigung, Transaminasen-Erhöhung, Bilirubin-Anstieg, Kreatinin-Erhöhung, Eiweiß im Urin, bestanden vor Gabe von 4-DMAP und normalisierten sich rasch nach Gabe des Antidots.

3 von 4 mit 4-DMAP behandelten, mit Schwefelwasserstoff vergifteten überlebten ohne Schäden, 2 Nicht-Behandelte verstarben.

Von 4 mit Stickstoff-Wasserstoff-Säure vergifteten Patienten wurden 2 erfolgreich mit 4-DMAP behandelt. Im Vergleich zu den Nicht-Behandelten besserte sich das Vergiftungsbild schlagartig.

Vergiftungstherapie — Antidote (Schluß)

Therapie (Forts.)

Nebenwirkungen

Es tritt immer eine Zyanose auf! 4-DMAP ist ein Methämoglobin-Bildner.

evtl. leichte Kopfschmerzen oder Schwindel, Hyperventilation, grün-braune Harnverfärbung; bei i.m.-Injektion Gewebsnekrosen

Überdosierungserscheinungen

Methämoglobin-Vergiftung (Mattigkeit, Erbrechen, Krämpfe, Koma, evtl. Hämolyse mit Ikterus)

* siehe dazu auch

Daunderser, M.: Vergiftungstherapie — Antidote, Folge 6: Die Antidote Physostigminsalizylat, Toluidinblau. »Fdm-Tabellen für die Praxis«. Fortschr. Med. 98, 7: 245—248 (1980).

Wenn 4-DMAP unter falsch diagnostizierter Annahme gegeben wurde:

Antidot Toluidinblau 0,05—0,1 ml/kg Körpergewicht i.v., entsprechend 2—4 mg/kg Körpergewicht

1 Amp. Toluidinblau = 10 ml = 400 mg (4%ige Lösung), 10 ml enthalten 0,40 g Toluidinblau*

(Hersteller: *Dr. Franz Köhler Chemie KG*, 6146 Alsbach/Bergstraße)

Tab. 7: Giftnachweis.

Fall-Nr.	Blut		Mageninhalt Feldstein-Klendshoj Zyanid mg/l	mitgebrachtes Asservat	Ausatemluft Dräger-Röhrchen	Urin Feldstein-Klendshoj	Giftsubstanz
	Schnellnachweis Dräger	Feldstein-Klendshoj Zyanid mg/l					
1		1,8 mg (Milton-Feldstein)	3,3 mg		positiv		Kaliumzyanid
2					positiv		Natriumzyanid
3		negativ			negativ		Galvanisierungsmittel
4					negativ		Blausäure-Dämpfe
5		negativ			negativ		Galvanisierungsmittel
6		negativ			2 ppm		Kaliumzyanid
7					2 ppm		Galvanisierungsmittel
8		2,65 mg	1,6 mg		2 ppm		Kaliumzyanid
9		negativ			positiv	negativ	Benzylzyanid
10	positiv	3 mg			2 ppm		Kaliumzyanid
11	positiv	0,18 mg	positiv		negativ	negativ	35 Bittermandeln
12	auswärts, kein Nachweis						Kaliumzyanid
13	auswärts, kein Nachweis						35 Bittermandeln
14	positiv	1,9 mg	auswärts positiv	auswärts KCN	positiv	Thiozyanat 22 mg/l	Kaliumzyanid
15	positiv	32 mg	positiv	50 g/l			Kaliumzyanid 150 g
16	negativ			positiv			Kaliumzyanid

Vergiftungstherapie — Antidote (Schluß)

Therapie (Forts.)

Kompatibilität

Bei **4-DMAP** und **Kelocyanor** (Tab. 6) ist gleichzeitige Anwendung möglich, jedoch nicht ratsam, da 4-DMAP voll wirkt; Kelocyanor wirkt immer toxisch auf die Gefäßwand, daher immer toxischer Schock. Zusätzlich tritt eine Atemdepression ein

4-DMAP und **Natriumnitrit** oder **Amylnitrit**: gleichzeitige Anwendung ist möglich, jedoch wegen der gefährlichen Kreislaufnebenwirkungen der Nitrite und ihrer langsamen bzw. ausbleibenden Methämoglobinämie (Amylnitrit) gefährlich und abzulehnen

Inkompatibilität

Nicht mit anderen Medikamenten oder Infusionen mischen, da Oxydationsmittel

Unterstützende Maßnahmen

Falls Antidot vorhanden, kann auf eine Beatmung verzichtet werden, da diese ohnehin ineffektiv ist (Ausnahme: evtl. Schwefelwasserstoff)

unbedingt im Anschluß Injektion von 100 ml 10%igem Natriumthiosulfat (Ausnahme: Schwefelwasserstoff)

Injektion von 50—100 ml 50%iger Glukose i.v. (bei Blausäure)

Infusion von 100—250 ml 8,4%igem Natriumbikarbonat. In schweren Fällen Dexamethason zur Prophylaxe eines Hirnödems

Giftnachweis (Tab. 7)

Gasförmige Blausäure wird im Giftmilieu und in der Ausatemluft des Blausäure-Vergifteten mit einem Gasspürgerät und einem Prüfröhrchen für Blausäure nachgewiesen

bei Atemstillstand wird ca. 1 ml Vollblut des Vergifteten in ca. 1 ml Schwefelsäure (oder Salzsäure) geschüttet und über dem Gemisch im Reagenzglas mit dem Gasspürgerät und einem Prüfröhrchen für Blausäure gemessen

am Augenhintergrund eines massiv Blausäure-Vergifteten ist die Farbe der Venen gleich der der Arterien

quantitative Blausäure-Bestimmung in Blut oder Urin oder anderen Asservaten nach *Feldstein-Klenshoj*; Asservate sofort luftdicht verschließen, in Kühlschrank stellen und möglichst bald untersuchen

Die gesamte Serie umfaßt:

Folge 1: ABC der Vergiftungsbehandlung, Gegengifte (Antidote, Indikationen, Dosierung). Fortschr. Med. 96, 25: 1313—1317 (1978).

Folge 2—5: Antidot-Indikationen A—Z. Fortschr. Med. 96, 26/27: 1359—1360 (1978); 97, 3: 99—102, 4: 139—140, 5: 198—203 (1979).

Folge 6: Die Antidote Dexamethason-Spray, Polyäthylenglykol 400. Fortschr. Med. 98, 6: 201—203 (1980).

Folge 7: Die Antidote Physostigminsalizylat, Toluidinblau. Fortschr. Med. 98, 7: 245—248 (1980).

Folge 8: Ätzmittel-Ingestion, Kampfstoffe, Gasvergiftung, Schlafmittelvergiftung. Fortschr. Med. 98, 16: 612—615 (1980).

Folge 9: Drogenentzug. Fortschr. Med. 98, 20: 779—783 (1980).

Literatur

Dauderer, M.: Klinische Toxikologie. Ecomed, Landsberg, 1981.

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. Max Dauderer, Kreuzeckstraße 9, 8023 Großhesselohe bei München.