

Methämoglobinämie durch Gifte

Bei der toxischen Methämoglobinämie aufgrund von Gifteinwirkung oxidiert das 2wertige Eisen des Hämoglobins zu 3 wertigem Eisen und der Funktionsverlust des Hämoglobins senkt die Sauerstoffkapazität des Blutes.

Symptomatik:

Eine leichte Zyanose tritt bei einer Methämoglobinämie von 15-30% auf, mittelgradige Zyanose bei 30-40% und schwere Zyanose, wenn mehr als 40% des Hämoglobins in Methämoglobin umgewandelt sind. Bei einer Umwandlung von bis zu 30% des normalen Blutfarbstoffes treten außer der leichten Zyanose nur Müdigkeit und Apathie auf, bis 40 und 50% auch Kopfschmerzen, Dyspnoe, Tachykardie, Schwindel, Unruhe und Übelkeit. Bei höherem Methämoglobin-Spiegel kommt es allmählich zu Somnolenz und Bewußtseinsverlust (*Simon et al. 1964*). Weitere Symptome treten durch die auslösende Noxe hinzu, wie z.B. ein Vasodilatationsschock bei Nitritvergiftung,

Eine auch für den Verlauf wesentliche und sehr häufige Begleiterscheinung ist eine Hämolyse mit Subikterus oder Ikterus, die unabhängig von der Methämoglobinämie ebenfalls durch das auslösende Gift verursacht werden kann.

Differentialdiagnostisch werden von der Methämoglobinämie, bei der der Patient eine charakteristische rostbraune Hautfarbe aufweist, die Sulfhämoglobinämie, bei der die Hautfarbe schmutzig grün ist, und die Zyanose durch Ferrohämoglobin mit bläulich-violetter Hautfarbe, abgegrenzt.

Von den toxisch bedingten Methämoglobinämien müssen kongenitale Formen mit den Methämoglobinen A und M sowie Varianten voneinander getrennt werden.

Die Unterscheidung einer Sulfhämoglobinämie, wie sie nach akuter Schwefelwasserstoff-Vergiftung und nach chronischer Phenazetin- oder Azetanillid-Einnahme auftritt, ist klinisch fast unmöglich, zumal beide Formen häufig gemeinsam auftreten. Die bei niedriger Konzentration graue Zyanose verändert sich bei der Sulfhämoglobinämie in höherer Konzentration ins Grün-schwarze. Eine Unterscheidung ist durch die Zyanit-Probe möglich.

Die normale Methämoglobin-Konzentration beim Erwachsenen schwankt zwischen 0,01 bis maximal 2% des Gesamthämoglobins.

Giftaufnahme: Die Aufnahme dieser Gifte ist durch Ingestion und Inhalation wie auch mittels Resorption durch die intakte Haut sowie diaplazentar möglich.

Säuglinge sind in den ersten Monaten nach der Geburt sehr anfällig für Methämoglobin-bildende Gifte. Einerseits ist das HbF doppelt so rasch oxydierbar wie das normale Hämoglobin, andererseits ist beim Neugeborenen die Hämoglobin-Rückbildung wegen des relativ größeren Methämoglobinreichtums langsamer. Zudem fördern der Mangel an Magensäure beim Neugeborenen und dyspeptische Zustände das Wachstum von Nitrat-reduzierenden Mikroorganismen im Gastrointestinaltrakt, so daß sich das Nitrat der Nahrung als Nitrit zu Methämoglobin-Bildner verwandelt.

Trinkwasser mit fäkaler Verunreinigung oder Düngemittel-Beimengungen spielen als Methämoglobin-Bildner beim Säugling eine große Rolle, dessen tägliche aufgenommene Wassermenge im Verhältnis zur Menge extrazellulärer Flüssigkeit 3mal so groß wie beim Erwachsenen (Amendt und Reddemann 1969).

Auch beim Erwachsenen kann durch eine veränderte Darmflora eine sonst ungünstige Substanz eine Methämoglobinämie erzeugen, wie das Beispiel einer 80jährigen Patientin zeigt, deren Darmmukosa durch langjährigen Laxantien-Abusus geschädigt war und bei der es nach normalen Dosen zugeführten Wismut-Substrats durch Nitrit-Bildung zu einer Methämoglobinämie von 40% kam (Goulon et al. 1966).

Frühere Antidot-Therapie

Ascorbinsäure

Die Wirkung beruht wahrscheinlich auf der direkten Reduktion von Methämoglobin (Lehmann und Huntsman 1974). Ihr Redox-Potential beträgt jedoch nur 1/6-1/11 des Methylenblaus (Bolyai et al 1972), und die Dosierung müßte sich auf 5-7 g Ascorbinsäure pro 100 ml Blut belaufen (Kleihauer 1966) um eine Methylenblau-Katalyse vergleichbarer Steigerung zur Reduktion zu erreichen. Der Schwellenwert für die tubuläre Rückresorption von Ascorbinsäure liegt jedoch bei etwa 1,4 mg/100 ml Blut. Der Überschuß bei Zufuhr hoher Dosen wird über den Urin ausgeschieden (Blum 1972).

Indikation:

Ascorbinsäure erweist sich daher bei akuten lebensbedrohlichen toxischen Methämoglobinämien wegen der schwachen und verzögerten Wirkung als unbrauchbar (Chen und Yu 1966).

Aufgrund der oralen Applikationsform ist es jedoch zur Therapie kongenitaler Methämoglobinämien geeignet.

Bei längerer Anwendung muß jedoch der 25%ige Abbau zu Oxalsäure berücksichtigt werden, der für Patienten mit Oxalatsteinen von Bedeutung sein kann

Methylenblau

Wie alle Redox-Farbstoffe wirkt Methylenblau nur auf dem Weg über NADPH-abhängige Methämoglobin-Reduktase. Die volle Wirksamkeit aller Redox-Farbstoffe - auch bei Säuglingen - ist auf die Tatsache zurückzuführen, daß die NADPH-MR im Gegensatz zur NADPN-MR bei Früh-Reifgeborenen sowie Kleinkindern sogar über den Wert Erwachsener erhöht ist (*Vetrella et al. 1971*).

Bei Fehlen der NADPH-MR wie auch bei Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel zeigt Methylenblau jedoch keine Wirkung (*Sass et al 1967*) bzw. kann sogar hämolytisch wirken (*Brewer und Tariov 1961*). Infolge seines niedrigeren Redox-Potentials übernimmt Methylenblau die Rolle des Elektronen-Überträgers (*Sass et al. 1969*).

Bereits nach Methylenblau-Gabe von 2 mg/kg Körpergewicht wurden bei freiwil- ligen Versuchspersonen Schwindel, Schweißausbruch und brennendes Gefühl Mund und Magen festgestellt (*Kiese et al. 1972*). Nach höheren Dosen kam es zu Schock, Atemnot, Parästhesien, EKG-Veränderungen und zentral nervösen Erscheinungen (*Waller 1965*).

Thionin (Katalysin)

Dieser Redox-Farbstoff ist etwas schwächer als die anderen Farbstoffe, wirkt auch später. Allerdings ist seine Toxizität geringer als die des Methylenblau. In Experimenten an Hunden fand sich jedoch eine stärkere zentral erregende Wirkung (*Kiese et al. 1972*).

Moderne derzeitige Therapie

Wirkung von Toluidinblau

Wie Methylenblau und Thionin gehört auch Toluidinblau zur Gruppe der Thiazin-Farbstoffe. Aufgrund seiner metachromatischen Eigenschaften liegt das Hauptanwendungsgebiet von Toluidinblau neben der Verwendung als Antidot der Mikroskopie bzw. der intraoperativen Vitalfärbung. Hier wird es zur Lokalisationsdiagnostik von Insulinomen und Hyperparathyreoidismen (*Speisberg und Kemkes 1975*) sowie von Magen- und Zervixkarzinomen herangezogen (*Giler et al. 1976*). Außerdem wird sein Anti-Heparin-Effekt (*Harley und Leiten 1953*) bei Blutungsneigung unter Antikoagulantien-Therapie genutzt.

Obwohl Toluidinblau bereits 1944 von *Kiese* erstmals in seiner Eigenschaft als Redox-Farbstoff experimentell untersucht worden war, erfolgte erst kürzlich unsere Anregung hin die Einführung als Medikament und seither die routinmäßige klinische Anwendung.

Deshalb rangiert Toluidinblau bisher noch zu Unrecht in therapeutischen Empfehlungen hinter der Vorrangstellung von Methylenblau (*Tönz 1962; Heintz 1966; Opitz und Schmidt 1967; Kümmerle und Gossens 1973*),

Dies erscheint um so erstaunlicher, als *Kiese* (1959) in seinen Versuchen an Hunden bei Methämoglobin-Bildung durch Nitrit- und M-Dinitrobenzol-Vergiftungen den Farbstoff bezüglich Wirkungsstärke, Wirkungsdauer, Toxizität und Löslichkeit damals schon als den zweckmäßigsten fand. Beim Vergleich von Methylenblau und Toluidinblau an Hunden ergab sich ein Unterschied sowohl in der Wirksamkeit als auch in der Dosis-Wirkungs-Beziehung: Bei einer Dosissteigerung auf das Doppelte stieg die Reduktionsgeschwindigkeit bei Verwendung von Toluidinblau auf 60%, bei Methylenblau nur auf 30% (*Kiese et al. 1972*).

In Untersuchungen an 31 freiwilligen Versuchspersonen, bei denen ein Methämoglobin-Spiegel von ca. 30% erzeugt worden war, ergab sich - gemessen an der Dosis-Wirkungs-Relation - eine noch größere katalytische Wirkung dieser Farbstoffe als bei Tieren. Der Vergleich der beiden Antidote ergab bei einer Dosisierung von 1 mg/kg Körpergewicht eine größere Wirksamkeit von Methylenblau, die sich aber bei einer Dosissteigerung auf 2 bzw. 4 mg/kg Körpergewicht stark zugunsten des Toluidinblau verschob, und zwar bis zu einer 3fach stärkeren Wirkung (*Kiese et al. 1972*). Im Gegensatz zu Methylenblau traten bei Verabreichung dieser Konzentration keine Nebenwirkungen auf. Die Suche nach Heilmitteln 24 Stunden nach der Injektion von Toluidinblau verlief im Gegensatz zu Methylenblau negativ.

Ähnliche Resultate in bezug auf die Wirksamkeit erbrachten chinesische Studien über die Wirkung von Toluidinblau bei Nitrit-Vergiftungen (*Chen 1966*).

Nebenwirkungen:

Bis zu einer Dosis von 4mg/kg Körpergewicht sind also bei Anwendung von Toluidinblau - außer einer vorübergehenden scheinbaren Zyanose durch den Farbstoff - keine Nebenwirkungen zu befürchten. Bei 7 mg/kg Körpergewicht traten gelegentlich bradykarde Arrhythmien, Extrasystolen oder Erbrechen mit kalten Schweißausbrüchen und Atemstörungen auf (*Speisberg und Kemkes 1975*).

In Tierversuchen an Kaninchen und Hunden wurden systolische und diastolische Blutdrucksteigerungen und Neigung zu Bradykardie sowie vorübergehende EKG-Veränderungen bei Überdosierung festgestellt (*Harley und Leiten 1953*).

Bei einem Patienten mit schwerer Nitrobenzol-Vergiftung sank innerhalb von Minuten nach Injektion von Toluidinblau die starke Zyanose.

Nach mehrmals wiederholter Anwendung in höheren Dosen kam es zu zentralnervösen Störungen mit zerebralen Krampfanfällen, die jedoch - wie häufig diesen Fällen - auch durch die Giftwirkung erklärt werden können (Büttner et al. 1967).

Verteilung, Ausscheidung:

Die Verteilung von Toluidinblau erfolgt in allen Körpergeweben, die Ausscheidung über Galle und Urin, so daß eine (harmlose) Blaufärbung von Magensaft, Wasser bzw. Urin und Tränenflüssigkeit zu beobachten ist.

Dosierung:

Um Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte für eine optimale Anwendung von Toluidinblau eine Dosis von 2-4 mg/kg Körpergewicht verwendet werden, d.h. 0,05-0,01 ml/kg Körpergewicht der 4%igen Lösung i.v. Diese Dosierung kann mehrmals in stündlichen Abständen gegeben werden.

In dieser Dosierung ist Toluidinblau aufgrund der erwähnten Untersuchungen gegenüber den anderen Farbstoffen vorzuziehen, vor allem bei toxischer Methämoglobinämie mit Methämoglobin-Spiegeln über 40% des Hämoglobins. Im Gegensatz zu den anderen erwähnten Farbstoffen wird Toluidinblau auch für Säuglinge und Kleinkinder in einer Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht empfohlen (Weger 1977). Dies sollte aber in jedem Fall mit Vorsicht und nur bei entsprechender vitaler Indikation geschehen,

Laut dem Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg bestehen keine Bedenken bezüglich einer möglichen karzinogenen Wirkung.

Begleitmaßnahmen

Bei Verdacht auf eine bedrohliche Methämoglobinämie kann der Sauerstoffverbrauch des Organismus durch strenge Bettruhe auf ein Minimum beschränkt werden.

Die üblicherweise automatisch vorgenommene Sauerstoffbeatmung trägt zwar nicht zur Senkung des Methämoglobin-Spiegels bei, die Sättigung des unveränderten Hämoglobins kann jedoch erhöht und damit eine Hypoxämie hinausgeögert werden (Arena 1970).

Erweist sich eine Antidot-Therapie als nicht möglich, so kann dieser Effekt durch hyperbare Oxygenierung mit bis zu 2 ATA durch eine größere Menge an physikalisch gelöstem Sauerstoff zur Versorgung des hypoxischen Gewebes erreicht werden (Saltzmann 1967).

Auch durch Frischbluttransfusion bzw. Blutaustausch mit Frischblut kann die Zeit für die Beschaffung des Antidots überbrückt werden.

Bei alimentärer Methämoglobinämie im Rahmen von Magen - Darm-Erkrankungen ist mitunter - insbesondere bei Säuglingen - zusätzliche Antibiotika-Gabe erforderlich (*Amendt 1969*).

Bei inhalatorischer Vergiftung mit Methämoglobin-Bildnern kann zur Vermeidung eines toxischen Lungenödems die Inhalation von Dexamethason-Spray notwendig sein (*Daudeker 1974*). Der Ausgleich einer Azidose erfolgt durch Natriumbikarbonat-Infusionen.

Methämoglobinbildner

Acetanillid	Menthol
Acobenzol	Nitrolingual (- 1g/24 Std.)
Aethylanillin	Kupfersulfat
Aminophenole	Methylisocyanat
Ammoniumnitrat	Naphthalin
Amylnitrit	Nitrite
Anillin	Nitroethan
Bariumnitrat	Paranitroanillin
Bariumbromat	Nitrobenzol
Benzidin	Nitrochlorbenzol
Bleinitrat	Nitromethan
Bromate	4-Nitrophenol
Chinone	1-Nitropropan
Orthochloranillin	Nitrosegase
Parachloranillin	Nitrotoluole
Chlorate	Natriumbromat
Chlorpikrin	Natriumchlorat
Dekalin (Eis -trans-)	Natriumchlorid
Diaethylanillin	Natriumchlorit
3-3-Dichlorbenzidin-N-N-Dimethylanil	Natriumdichromat
2,4-dinitro-Anillin	Naphthalan trans
m-Dinitrobenzol	Natriumhypochlorit
2,4-Dinitrotoluol	Nitroanillin
Glyceryltrinitrat	Nitrobenzol
Hydroxylamin	Nitrochlorbenzol
Hydrochinon	Nitromethan
Kaliumbromat	4-Nitrophenol
Kaliumchlorat	1-Nitropropan
Kaliumhypochlorit	Nitrotoluole
Kaliumhypochlorid	Phenol-p-Phenylendiamin
Kupferchlorat	Phenylhydrazin
Kaliumferricyanid	Phenazetin

Literatur

- Amendt, P., Reddemann, H.: Alimentäre Met-Hämoglobinämie im Säuglingsalter. *Kinderarzt! Prax.* 37, 97 (1969).
- Arena, J.M.: Poisoning. Toxicology, Symptoms, Treatments. Thomas, Springfield/Ill., 1970.
- Blum, K.U.: Zum Wert der Ascorbinsäuretherapie. *Med.Klin.* 67, 1574 (1972).
- Bolyai, J.Z., Smith, R.P., Gray, C.T.: Ascorbic acid and chemically induced methemoglobinemias. *Toxic. Appl. Pharmacol.* 21, 176 (1972).
- Brewer, G.J., Tarlov, A.R.: Studies on the mechanism of primaquine-type hemolysis: The effect of methylene blue. *Clin. Res.* 8:9: 65 (1961).
- Büttner, H., Fortwich, F., Hansen, H.W.: Behandlung einer schweren Nitrobenzolvergiftung mit Toluidinblau. *Verh.Dtsch. Ges. Inn. Med.* 72, 665 (1967).
- Chen, T.H., Yu, Ch: Experimental therapy of methemoglobinemia in nitrite poisoning. *Ch'uMuShou I Hsueh Pao* 8, 279 (1965), *Chem. Abstr.* 65, 1284, (1966).
- Daundlerer, M.: Akute Intoxikationen. Urban & Schwarzenberg, München/Berlin/Wien, 1974.
- , Weger, N.: Vergiftungen. 2. Aufl.; Springer, Heidelberg/Berlin/New York, 1978.
- Giler, S., Kadish, U., Urea, I.: Peroral staining method with toluidine blue as an aid in the diagnostic of malignant gastric lesions. *Amer. J. Gastroent.* 65, 37 (1976).
- Goulon, M., Nouailhat, F., Gajdos, Ph.: Sur un cas de methemoglobinemie acquise avec coma, traite par oxygene hyperbare et bleu de methylene. *Rev. Neurol.* 114, 376 (1966).
- Haley, T.J., Leitch, J.L.: Cardio-vascular and respiratory effects of toluidine blue and related antiheparin dyes. *Arch. int. Pharmacodyn.* 93, 341 (1953).
- Heinitz, R. (Hrsg.): Erkrankungen durch Arzneimittel. Thieme, Stuttgart, 1966.
- Kiese, M.: Die Bedeutung der Oxydation von Anilin zu Nitrosobenzol für die Hämoglobinbildung nach Aufnahme von Anilin in den Organismus. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.* 235, 360 (1959).
- Lorcher, W., Weger, N., Zierer, A.: Comparative studies in the effects of toluidin blue and methylene blue on the reduction of ferrihaemoglobin in man and dog. *Europ. J.clin. Pharmacol.* 4,115 (1972).
- Kleihauer, E.: Fetale Hämoglobin und fetale Erythrozyten. *Arch. Kinderheilk. Beiheft* 53 (1966).
- Kneezel, L.D., Kitchen, C.S.: Phenacetin-induced sulfhemoglobins report of a case and review of the literature. *Johns Hopkins Med. J.* 139,175 (1976).
- Kümmerle, H.P., Grossens, N. (Hrsg.): Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie. Urban & Schwarzenberg, München/Berlin/Wien, 1973.
- Lehmann, H., Huntsman, R.G.: Man's Haemoglobins. North-Holland Publ. Co. Amsterdam/Oxford, 1974.
- Opitz, H., Schmidt, F. (Hrsg.): Handbuch der Kinderheilkunde. Bd. VI: Erkrankungen der Stützgewebe, Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, 1967.
- Saltzman, H.A.: Rational normobaric and hyperbaric oxygen therapy. *Ann. intern. Med.* 67, 843 (1967).
- Sass, M.D., Caruso, C.J., Axelrod, D.R.: Accumulation of methylene blue by metabolizing erythrocytes. *J. Lab.Clin.Med.* 69, 447 (1967).
- , -, -: Mechanism of the TPNH-linked reduction of methemoglobin by methylene blue. *Clin. Chim. Acta* 24.77 (1969).
- , -, Farhangi, M.: TPNH-methemoglobin reductase deficiency: A new red-cell enzyme defect. *J.Lab. Clin.Med.* 70, 760 (1967).
- Simon, C, Manzkewh., Kay, H., Mrowetz, G.: Über Vorkommen, Pathogenese und Möglichkeiten zur Prophylaxe der durch Nitrit verursachten Methämoglobinämie. *Z. Kinderheilk.* 91,124(1964).
- Speisberg, F., Kemkes, B.M.: Zur intraoperativen Vitalfärbung der Epithelkörperchen mit Toluidin-Balu-O. *Fortschr. Med.* 93, 693 (1975).
- Tönz, O.: Methämoglobinämien im Kindesalter. *Praxis* 51, 302 (1962).

Vetrella, M., Astedt, B, Bartelmai, W., Neuvians, D.: Activity of NADH- and NADPH-dependent methemoglobin reductases in erythrocytes from fetal to adult age. *Klin. Wschr.* 49.972(1971).

Waller, H.D.: Die Behandlung der Methämoglobinämien. *Dtsch. med. Wschr.* 90.2023 (1965).

Weger, N.: Faserstifte für Kinder? *Selecta* 19.3022 (1977).