

Autorisierter Sonderdruck aus

Fortschritte der Medizin

Internationale Zeitschrift für die gesamte Heilkunde
Begründet 1882 von Carl Friedländer und Robert Koch

Alle Rechte vorbehalten

Verlag »Fortschritte der Medizin« MB Schwappach & Co. — GmbH & Co. — D-8035 Gauting 2, Postf. 12 20

13/80

3. April 1980

86. Jahrgang

Seite 462 — 464

Herausgeber und Verleger:

María B. Schwappach, Gauting

Schriftleitung:

Prof. Dr. O. Butenandt-München

Prof. Dr. L. Demling-Erlangen

Prof. Dr. Th. Hellbrügge-München

Prof. Dr. E. Hipp-München

Prof. Dr. O. Michel-München

Prof. Dr. A. Nover-Mainz

Prof. Dr. R. Pfister-Karlsruhe

Prof. Dr. H. Sticki-München

Prof. Dr. P. Stoll-Mannheim

Prof. Dr. E. Ungeheuer-Frankfurt/M.

Antidot-Therapie: Toluidinblau bei Methämoglobinämie

Von M. Dauderer

Methämoglobinämie

Bei der toxischen Methämoglobinämie aufgrund von Giftwirkung oxydiert das 2wertige Eisen des Hämoglobins zu 3wertigem 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 Azetanilid-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 Grünschwarze. Eine Unterscheidung ist durch die Zyanid-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 Methämoglobin-Rückbildung wegen des relativ größeren Hämoglobin-Reichtums 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 zum Methämoglobin-Bildner verwandelt.

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

Auch beim Erwachsenen kann durch eine veränderte Darmflora eine sonst ungiftige Substanz eine Methämoglobinämie erzeugen, wie das Beispiel einer 80jähr. Patientin zeigt, deren Darmmukosa durch langjährigen Laxantien-Abusus stark 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 der 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 (*Chén 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 die NADPH-abhängige Methämoglobin-Reduktase. Die volle Wirksamkeit aller Redox-Farbstoffe – auch bei Säuglingen – ist auf die Tatsache zurückzuführen, daß die NADPN-MR im Gegensatz zur NADPH-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 Tarlov 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 freiwilligen Versuchspersonen Schwindel, Schweißausbruch und brennendes Gefühl im 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. Bei 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 in der Mikroskopie bzw. der intraoperativen Vitalfärbung. Hier wird es zur Lokalisationsdiagnostik von Insulinomen und Hyperparathyreoidismus (Spelsberg und Kemkes 1975) sowie von Magen- und Zervixkarzinomen herangezogen (Giler et al. 1976). Außerdem wird sein

Anti-Heparin-Effekt (*Haley und Leitch 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 auf unsere Anregung hin die Einführung als Medikament* und seither die routinemäßige klinische Anwendung. Deshalb rangiert Toluidinblau bisher noch zu Unrecht in therapeutischen Empfehlungen hinter der Vorrangstellung von Methylenblau (*Tönz 1962; Heintz 1966; Opitz und Schmid 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-Vergiftung 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 der Farbstoffe als bei Tieren. Der Vergleich der beiden Antidote ergab bei einer Dosierung 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

* Toluidinblau

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

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 *Heinz*-Körpern 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 (Chén 1966).

Nebenwirkungen. Bis zu einer Dosis von 4 mg/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 bradycarde Arrhythmien, Extrasystolen oder Erbrechen mit kalten Schweißausbrüchen und Atemstörungen auf (Spelsberg 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 (Haley und Leitch 1953).

Bei einem Patienten mit schwerer Nitrobenzol-Vergiftung sank innerhalb von 10 Minuten nach Injektion von Toluidinblau die starke Zyanose. Nach mehrmals wiederholter Anwendung in höheren Dosen kam es zu zentral nervösen Störungen mit zerebralen Krampfanfällen, die jedoch — wie häufig in 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 Magenspülwasser 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. 0,05–0,1 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 allen 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 unverwandten Hämoglobins kann jedoch erhöht und damit eine Hypoxämie hinausgezögert 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 (Saltzman 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 und Reddemann 1969).

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

Literatur

- Amendt, P., Reddemann, H.: Alimentäre Met-Hämoglobinämie im Säuglingsalter. *Kinderärztl. 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).
- Böttner, H., Fortwich, F., Hansen, H. W.: Behandlung einer schweren Nitrobenzolvergiftung mit Toluidinblau. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 72, 665 (1967).
- Chén, T. H., Yu, Ch.: Experimental therapy of methemoglobinemia in nitrite poisoning. *Ch'u MuShou I Hsueh Pao* 8, 279 (1965). *Chem. Abstr.* 65, 1284, (1966).
- Daunderer, M.: *Akute Intoxikationen.* Urban & Schwarzenberg, München/Berlin/Wien, 1974.
- , Weger, N.: *Vergiftungen.* 2. Aufl.; Springer, Heidelberg/Berlin/New York, 1978.
- Giler, S., Kadish, U., Urca, 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 méthémoglobinémie acquise avec coma, traité par oxygène hyperbare et bleu de méthylène. *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).
- Heintz, 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. Pharmac. 235, 360 (1959).
- , Lörcher, W., Weger, N., Zierer, A.: Comparative studies in the effects of toluidine blue and methylene blue on the reduction of ferrihaemoglobin in man and dog. Europ. J. clin. Pharmacol. 4, 115 (1972).
- Kleihauer, E.: Fetales 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., Gossens, 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., Schmid, 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., Manzke, H., Kay, H., Mrowetz, G.: Über Vorkommen, Pathogenese und Möglichkeiten zur Prophylaxe der durch Nitrit verursachten Methämoglobinämie. Z. Kinderheilk. 91, 124 (1964).
- Spelsberg, F., Kemkes, B. M.: Zur intraoperativen Vitalfärbung der Epithelkörperchen mit Toluidin-Blau-O. Fortschr. Med. 93, 693 (1975).
- Tönz, O.: Methämoglobinämien im Kindesalter. Praxis 51, 302 (1962).
- Vetrella, M., Astedt, B., Bartelma, W., Neuvians, D.: Activity of NADH- and NADPH-dependent methemoglobin reductases in erythrocytes from fetal to adult age. Klin. Wochr. 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).

Anschrift des Verfassers:

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