

Gegengifte

Berliner Blau

Vorkommen:

Antidotum Thallii Heyl® (Heyl), Radiogardase-Cs® (Heyl)

Zusammensetzung:

1 Kapsel Antidotum Thallii Heyl oder Radiogardase-Cs enthalten

0,5 g Eisen(III)-hexacyanoferrat(II) $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$ (»unlösliches« Berliner Blau).

»Kolloidales« oder »lösliches« Berliner Blau, Kalium-Eisen(III)-hexacyanoferrat(II) $\text{KFe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, ist chemisch gesehen eine andere Verbindung.

Beide Substanzen haben die gleiche Wirkungsweise. Auch der Wirkungsgrad von gereinigtem »löslichem« und »unlöslichem« Berliner Blau unterscheidet sich nicht signifikant. Daher werden im folgenden die Resultate der Untersuchungen mit den beiden unterschiedlichen Berliner Blaus (BB) zusammengefaßt.

Indikation:

Vergiftungen mit Thallium, radioaktivem Caesium.

Dosierung:

Bei Thalliumvergiftung ist BB heute das einzige Antidot. Als zusätzliche therapeutische Maßnahmen stehen, je nach Grad der Intoxikation, forcierte Diurese, Laxantiengabe, Hämodialyse und Hämo-perfusion zur Verfügung. Auch bei Kindern ist der Erfolg einer Behandlung mit BB nachgewiesen.

Die Dosierung von Radiogardase-Cs beträgt bei Erwachsenen 1,5-3 g (6 Kapseln) täglich. Die Tagesdosis sollte kontinuierlich über den Tag verteilt werden, um den enterosystemischen Kreislauf des Radiocaesiums optimal zu unterbrechen. Die lange biologische Halbwertszeit des Radiocaesiums ist bei der Therapiedauer mit Radiogardase-Cs zu berücksichtigen. Bei Säuglingen könnte die halbe Dosierung ausreichen.

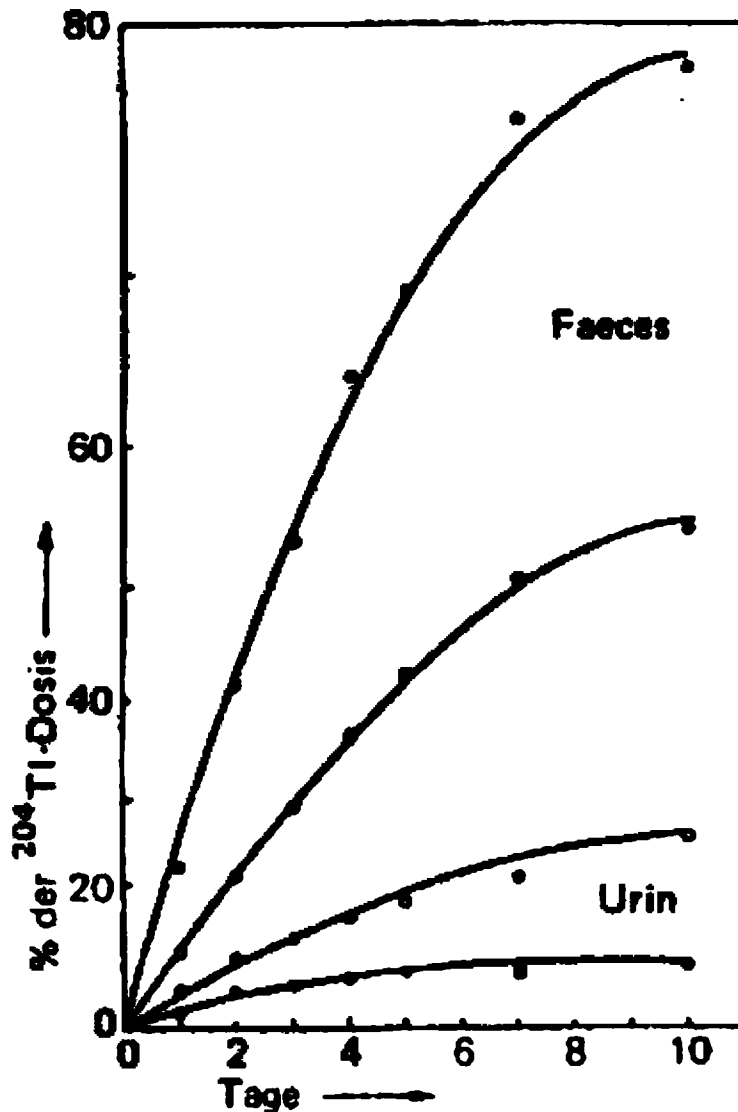
Die Dosis des Antidotums Thallii Heyl sollte, je nach Schwere der Intoxikation, 3 bis 20 g pro Tag betragen und möglichst gleichmäßig über den Tag verteilt werden. Bei Vorliegen einer akuten Vergiftung, bei der sich das Thallium noch im Magen oder im oberen Dünndarmabschnitt befindet, sollten mindestens sechs Kapseln auf einmal als Initialdosis gegeben werden. Die Behandlungsdauer ist von dem laboranalytischen Thalliumnachweis im Stuhl abhängig.

Radioaktives Caesium kann in der gleichen Dosierung wie Thallium aus dem Körper entfernt werden.

Wirkungscharakter:

Die Beobachtung, daß durch die Verabreichung von oralem Berliner Blau (BB) der enterosystemische Kreislauf des Cs-137 durchbrochen und damit die biologische Halbwertszeit erheblich reduziert wird, führte seinerzeit überhaupt erst zu den Überlegungen, Berliner Blau auch zur Therapie von Intoxikationen mit Thallium, welches ebenfalls einem ausgeprägten enterosystemischen Kreislauf unterliegt, anzuwenden. In ersten tierexperimentellen Untersuchungen zeigte sich, daß die Ausscheidung von Cs-137 in Ratten erheblich beschleunigt wurde. Während in den Kontrolltieren die Ausscheidung im Urin dominierte, überwiegt bei den mit

BB behandelten Tieren die fäkale Ausscheidung. Auch an anderen Spezies wie Hunden und Ziegen konnte die beschleunigte Dekorporierung von Cs-137 durch BB nachgewiesen werden. Die biologische terminale Halbwertszeit wurde dabei um etwa 50%, von durchschnittlich 10 Tagen auf ca. 5 Tage, gesenkt. Den experimentellen Nachweis der Wirksamkeit von BB bei der Reduktion der Verweildauer von Radiocaesium im Menschen erbrachten Madhus et al. in Selbstversuchen. Die biologische Halbwertszeit des Cs-137, die beim Menschen 110-115 Tage beträgt, konnte auf 40 Tage gesenkt werden.



Die in der Zusammensetzung für Antidotum Thallii Heyl angegebene Formel ist für die Beschreibung von unlöslichem BB nicht ganz vollständig. Dvorak konnte nachweisen, daß BB zusätzlich sowohl stöchiometrisch als auch außerstöchiometrisch gebundenes Alkalimetall enthält. Damit kann es, wie das »lösliche« BB, als Ionenaustauscher für einwertige Kationen wirksam werden, vorausgesetzt, der effektive Ionenradius des anwesenden Alkalimetalls ist kleiner als der des auszutauschenden Metalls. Aufgrund des günstigen Ionenradius besitzt Thallium eine besonders große Affinität zu BB.

Oral verabreichtes BB wird nicht resorbiert, es verbleibt im Intestinaltrakt. Dort bindet es noch nicht resorbiertes bzw. wieder in den Intestinaltrakt sezerniertes Thallium. Der gebildete Komplex wird mit den Faeces ausgeschieden. Auf diese Weise wird der enterale Zyklus des Thalliums unterbrochen und dessen biologische Halbwertszeit verringert.

An männliche Ratten verabreichtes radioaktives Thallium und unmittelbar nach der Intoxikation oral appliziertes BB in einer Dosis zwischen 0,5 und 50 mg ergab, daß der Thalliumgehalt in allen untersuchten Organen (Leber, Niere, Muskel, Skelett, Hoden) erheblich unter den in der Kontrollgruppe ermittelten Werten lag. Die Hemmung der Thalliumresorption war in allen Dosisbereichen signifikant und nahm erwartungsgemäß mit steigender Antidotumdosis zu.

Die Wirksamkeit von BB war besonders ausgeprägt, wenn es sofort nach der Applikation des Thalliums verabreicht wurde. Aber auch bei einer zeitlich verzögerten (bis zu 4 Tage) BB-Gabe war eine eindeutige Wirksamkeit nachweisbar.

Bei einmalig intravenös verabreichtem radioaktivem Thallium und Verfütterung von BB-haltigem Futter (1%) über 10 Tage betrug der TI-Gehalt der Organe nur ungefähr 10% der Werte in der Kontrollgruppe. Bei mit BB behandelten Tieren ist im Vergleich zur Kontrolle die Thalliumausscheidung mit den Faeces stark erhöht, die Ausscheidung im Harn dagegen leicht herabgesetzt. Die kumulative Gesamt-TI-Ausscheidung liegt bei den BB behandelten Tieren eindeutig höher (Abb. 1).

Durch die Unterbrechung des enteralen Zyklus des Thalliums bewirkt das BB, obwohl es nicht resorbiert wird, auch eine Verminderung der TI-Konzentration im Gehirn. Die Halbwertszeit des toxischen Metalls in diesem Organ wird bei der Ratte durch Gabe von BB von 4,1 Tagen auf 1,4 Tage reduziert. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Kamerbeek (1971) und Rauws (1974).

Die Gabe von BB an schwangere Ratten verringerte den Thalliumgehalt in den Organen der Mutter und der Feten (Gehirn, Leber) sowie in der Placenta.

Die erhöhte Thalliumausscheidung bei einer Therapie mit BB bewirkt eine Verminderung der toxischen Wirkungen des Thalliums. Mit einer normalerweise letalen Thalliumdosis vergiftete Ratten erhielten zweimal täglich 50 mg Berliner Blau oral. Nach 36 Tagen waren noch alle 20 Tiere der BB-Gruppe am Leben, während bei der Kontrollgruppe die Sterblichkeitsrate 80% betrug.

Toxizität:

Wegen seiner Nichtresorbierbarkeit zeigt BB in Dosisbereichen bis 1000 mg/kg Körpergewicht und Tag bei Ratten keine toxischen Wirkungen. Auch bei längerer Verabreichung relativ hoher Mengen an Ratten wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Die Sektion und die histopathologische Prüfung ergaben keine Besonderheiten. Bei einer Verfütterung über 120 Tage an wachsende männliche und weibliche Ratten zeigte sich keine Beeinträchtigung der Gewichtszunahme der Tiere.

Hunde verhielten sich bei Gaben von 1,5 und 3 g BB/Tag klinisch unauffällig. Ziegen tolerierten über eine Woche BB-Gaben von 320 mg/kg Körpergewicht ohne Nebenerscheinung.

Ein Abbau von BB unter Bildung von Blausäure oder ihren Salzen ist sicher sehr selten, da für diese Reaktion ein extrem niedriger pH-Wert bei gleichzeitiger Anwesenheit von Oxidantien erforderlich ist.

Wir beobachteten jedoch in einem Fall, der täglich 20 g BB erhielt, am 3. Tag eine leichte Blausäurevergiftung mit Erregung, Kopfschmerzen und hellrotem Gesicht. Mit dem Drägerschen Gasspürgerät und Prüfröhrchen Blausäure 2a wurden 30 ppm HCN in der Ausatemluft gemessen. Nach Injektion von 100 ml 10% Natriumthiosulfat i.v. blieb die Patientin beschwerdefrei. Die BB-Therapie wurde aus vitaler Indikation in der gleichen Dosierung erfolgreich fortgesetzt.

Bei Verabreichung von BB an Menschen tritt nur eine geringe Obstipation auf.

Literatur:

Barckow, J., Jens, H.: Thalliumvergiftung - Kombinationsbehandlung mit Hämodialyse, forcierter Diurese und Antidot; Med. Klin. 71, 1377-1382 (1976)

- Bozorgzadeh, A., Catch, A.: Evaluation of the effectiveness of colloidal and insoluble ferrihexacyanoferrate(II) in removing internally deposited radiocaesium; Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 197, 175-188 (1972)
- Catch, A.: Dekorporierung radioaktiver und stabiler Metallionen - Therapeutische Grundlagen; Verlag Karl Thieme KG, München, S. 119 (1968)
- De Backer, W., Zachee, P., Verpooten, G., Majelyne, W., Vanheule, A., de Broe, A.: Thallium intoxication treated with combined hemoperfusion - hemodialysis; J. Toxicol.: Clin. Toxicol. 19, 259-264 (1982)
- Dvorak, P.: Kolloidale Hexacyanoferrate(II) als Antidote bei der Thallium-Intoxikation; Z. Ges. Exp. Med. 151, 89-92 (1969)
- Dvorak, P.: Hexacyanoferrate als Thallium-Antidote - Herstellung und Eigenschaften; Arzneim. Forsch./Drug Res. 20, 1886-1888 (1970)
- Dvorak, P.: Bindung von Thallium(I) durch Hexacyanoferrate(II); Z. Naturforsch. 26 B, 177-281 (1971)
- Dvorak, P., Günther, M., Zorn, U., Catch, A.: Metabolisches Verhalten von kolloidalem Ferrihexacyanoferrat(II); Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 269, 48-56 (1971)
- Forth, W.: Thallium-Vergiftung; Münch. Med. Wschr. 125, 45-50 (1983)
- Gansser, R.: Akute Thallium-Vergiftung nach Aufenthalt im Vorderen Orient; Med. Klin. 77, 60-67 (1982)
- Graben, N., Doss, M., Klöppel, H.: Störung des Porphyrinstoffwechsels bei der Thalliumvergiftung; Med. Klin. 73, 1114-1116 (1978)
- Graben, N., Klöppel, H., Heidemann, H., Weiler, G.: Zur Behandlung der Thallium-Vergiftung unter besonderer Berücksichtigung von Schwangerschaft und Laktation; Med. Welt 31, 1391-1394 (1980)
- De Groth, G., van Heijst, A.N.P., van Kesteren, R.G., Maes, R.A.: An evaluation of the efficacy of charcoal hemoperfusion in the treatment of three cases of acute thallium poisoning; Arch. Toxicol., 57, 61-66 (1985)
- Günther, M.: Der Einfluß von kolloidalem Ferrihexacyanoferrat(II) auf die Verteilung und Toxizität von Thallium; Arch. Toxikol. 28, 39-45 (1971)
- Havlicek, F., Kleisner, I., Dvorak, P., Pospisil, J.: Die Wirkung von Zyanoferraten auf die Ausscheidung von Radiocäsium bei Ratten und Ziegen; Strahlentherapie 134, 123-129 (1967)
- Heath, A., Ahlmen, J., Branegard, B., Lindstedt, S., Wickström, I., Aandersen, O.: Thallium poisoning - toxin elimination and therapy in three cases; J. Toxicol.: Clin. Toxicol. 20, 451-463 (1983)
- Heydlauf, H.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Therapie der Thalliumvergiftung; KFK 875, Kernforschungszentrum Karlsruhe (1968)
- Heydlauf, H.: Feric-cyanoferrate(II): an effective antidote in thallium poisoning; European J. Pharmacol. 6, 340-344 (1969)
- Jax, W., Grabensee, B., Schröder, E.: Die Therapie der Thalliumvergiftung; Med. Welt 24, 691-693 (1973)
- Kamerbeek, H.: Therapeutic problems in thallium poisoning; Dissertation, Utrecht (1971)
- Kamerbeek, H., Rauws, A., ten Ham, M., van Heijst, A.: Prussian blue in therapy of thallotoxicosis; Acta Med. Scand. 189, 321-324 (1971)
- Madshus, K., Strömme, A., Bohne, F., Nigrovic, V.: Diminuation of radiocaesium body burden in dogs and human beings by prussian blue; Int. J. Rad. Biol. 10, 519-520 (1966)
- Madshus, K., Strömme, A.: Increased excretion of Cs-137 in humans by Prussian Blue. Z. Naturf. 23 B, 391-392

(1968)

Manninen, V., Mälkönen, M., Skulskii, I.: Elimination of thallium in rats as influenced by prussian blue and sodium chloride; *Acta Pharmacol. et Toxicol.* 39, 256-261 (1976)

Müller, W.: Cs-137 - Dekorporation mit kolloidal-löslichem Berliner Blau bei der Ratte; *Strahlentherapie* 137, 705-707 (1969)

Müller, W., Ducouso, R., Causse, A., Walter, C.: Long-term treatment of caesium-147 contamination with colloidal and comparison with insoluble prussian blue in rats; *Strahlentherapie* 147, 319-322 (1974)

Nigrovic, V.: Enhancement of the excretion of radiocaesium in rats by ferric cyanoferrate(II); *Int. J. of Rad. Biol.* 7, 307-309 (1963)

Nigrovic, V.: Retention of radiocaesium by the rat as influenced by Prussian Blue and other compounds. *Phys. Med. Biol.* 10, 81-91 (1965)

Nigrovic, V., Bohne, F., Madshus, K.: Dekorporation von Radionukliden; *Strahlentherapie* 130, 413-419 (1966)

Pedersen, R., Olesen, A., Freund, L., Solgard, P., Larsen, E.: Thallium intoxication treated with long-term hemodialysis, forced diuresis and prussian blue; *Acta Med. Scand.* 204, 429-432 (1978)

Rauws, A.: Thallium pharmacokinetics and its modification by prussian blue; *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 284, 295-304 (1974)

Reynolds, J. (Ed.): *Martindale - the extra pharmacopoeia*, 28th Edition, The Pharmaceutical Press, London, S. 1749 (1982)

Richelmi, P., Bono, F., Guardia, L., Ferrini, B., Manzo, L.: Salivary levels of thallium in acute human poisoning; *Arch. Toxicol.* 43, 321-325 (1980)

Sabbioni, E., Gregotti, C., Edel, J., Marafante, E., di Nucci, A., Manzo, L.: Organ/tissue disposition of thallium in pregnant rats; *Arch. Toxicol., Suppl.* 5, 225-230 (1982)

Stevens W., van Peteghem, C., Heyndrickx, A., Barbier, F.: Eleven cases of thallium intoxication treated with prussian blue; *Int. J. Clin. Pharmacol.* 10, 1-22 (1974)

Stevens, W.: Thallium intoxication caused by a homoeopathic preparation; *Toxicol. Eur. Res.* 1, 317-320 (1978)

Tananayev, I., Glushkova, M., Seifer, G.: *Zh. Neorg. Khim.* 1, 66 (1956), zit. in Nigrovic et al. (1966)

Thompson, D.: Management of thallium poisoning; *Clin. Toxicol.* 18, 979-990 (1981)

Trenkwalder, P., Bencze, K., Lydtin, H.: Chronische Thalliumintoxikation - Beobachtung einer kriminellen Vergiftung; *Dtsch. Med. Wschr.* 109, 1561-1566 (1984)

Van der Merwe: The treatment of thallium poisoning - a report of two cases; *S. Afr. Med. J.* 46, 960-961 (1972)

Van Kesteren, R., Rauws, A., De Groot, G., Van Heijst, A.: Thallium intoxication. An evaluation of therapy; *Intensivmed.* 17, 293-297 (1980)

Wiemann, H.: Langzeitverfütterung von Berliner Blau an Ratten, Toxizitätsprüfung; *Heyl Chemisch-pharmazeutische Fabrik* (1967)

Calcium-Trinatrium-pentetat (Ca-DTPA)

Vorkommen:

Ditripentat-Heyl® (DTPA)

1 Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält 1 g Calcium-Trinatrium-pentetat

Verwendung:

Antidot bei Schwermetall- und Radionuklidintoxikationen

Behandlung und Erkennung akuter und chronischer Metallvergiftungen, Vergiftungen mit Blei, Zink, Eisen (Eisenspeicherkrankheiten, Häm siderose, Hämochromatose, Thalassaemia major), Mangan, Chrom, Plutonium und anderen radioaktiven Metallen.

Dosierung und Art der Anwendung:

Die Therapie von Vergiftungen erfordert eine individuelle Dosierung in Abhängigkeit vom Vergiftungsbild. Soweit nicht anders verordnet, erhalten:

Erwachsene: 1 Ampulle pro Tag

Kinder: 25–50 mg pro kg Körpergewicht und Tag

Initial wird 1 g Ca-DTPA (ca. 15 mg/kg/d) in 20 ml physiologischer Kochsalzlösung oder in 5%iger Glukoselösung sehr langsam i.v. (Injektionsdauer ca. 15 Minuten) oder besser als Infusion in 250 mg Verdünnungslösung über 1/2 bis 2 Std. gegeben. Die langsame intravenöse Injektion sollte der Erkennung chronischer oder der initialen Behandlung akuter Metallvergiftungen vorbehalten sein.

Für die Therapie von Erwachsenen empfiehlt sich folgendes Dosierungsschema:

- Erste Woche: Je 1 g Ca-DTPA an 5 Tagen.
- Folgende 6 Wochen 1 g Ca-DTPA 2–3mal pro Woche.
- Anschließende 6 Wochen Therapiepause.
- Weiter alternierend 3 Wochen Therapie (1 g DTPA 2–3mal wöchentlich) und 3 Wochen Therapiepause oder 1 g Ca-DTPA i.v. alle 2 Wochen.
- Abhängig vom Einzelfall kann die Therapiepause auch vier bis sechs Monate betragen.

Bei der länger andauernden Therapie sollte regelmäßig Zink substituiert (z. B. 220 mg Zinksulfat täglich) werden. Bei Vergiftungen mit radioaktiven Metallen kann die Langzeittherapie auf Zn-DTPA umgestellt werden.

Die notwendige Behandlung kann sehr langwierig sein (in Einzelfällen über mehrere Jahre) und eine Vielzahl von Injektionen erforderlich machen.

Die Dauer der Anwendung ist abhängig vom klinischen und laboranalytischen Befund (Schwermetallausscheidung im Urin). Solange durch die Gabe von DTPA die Ausscheidungsrate der Metalle gesteigert wird, sollte die Therapie fortgeführt werden.

Gegenanzeigen:

Ditripentat-Heyl (DTPA) darf nicht angewandt werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder seine Salze, während der Schwangerschaft, bei Kindern, bei Hyperkalzämie, bei Patienten mit Schädigungen der Nieren (nephrotisches Syndrom) oder des Knochenmarks (Knochenmarksdepression, Leukopenie, Thrombozytopenie) sowie bei oralen Radionuklidvergiftungen, solange sich das Nuklid noch im Gastrointestinaltrakt befindet, da das komplexierte Radionuklid im Vergleich zum unkomplexierten besser resorbiert wird.

Bei Vergiftungen mit Uran oder Neptunium sollte Ditripentat-Heyl (DTPA) nicht eingesetzt werden.

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft darf Ditripentat-Heyl (DTPA) nicht angewendet werden. In diesen Fällen kann auf Zn-DTPA ausgewichen werden.

Bei Vorliegen einer Schwermetallvergiftung soll generell nicht gestillt werden.

Auswirkungen auf Kraftfahrer und die Bedienung von Maschinen

Über eine Einschränkung zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen liegen keine Hinweise vor.

Nebenwirkungen:

Abhängig von Art und Schwere der Erkrankung, der entsprechend notwendigen Dosierung und Dauer der Behandlung können – in individuell unterschiedlicher Häufigkeit – folgende Begleiterscheinungen auftreten:

Bei einer wiederholten Gabe von Ca-DTPA mit zu kurzen Regenerationsintervallen zwischen den einzelnen Applikationen können auftreten: Verzögerte Fieberreaktion, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Frösteln, Kopfschmerzen, Pruritus, Muskelkrämpfe.

Selten sind Blutdrucksenkung, Parästhesien, Rhinitis vasomotorica sowie allergische Reaktionen, die sich in Hautreaktionen äußern können.

Bei schneller i.v.-Injektion sind thrombophlebitische Reaktionen beschrieben worden.

DTPA verstärkt die Ausscheidung einiger Spurenelemente, insbesondere von Zink. In Einzelfällen wurde bei einer länger andauernden Behandlung ein klinisch manifester Zinkmangel (Haarausfall, Hautreaktionen, Schleimhautveränderungen [Exantheme, Enantheme]) beschrieben. Unter der zusätzlichen Gabe von Zink waren die Symptome reversibel. Bei einem Patienten wurde ein reversibler Verlust des Geruchsvermögens beschrieben.

Vermutlich ist die vermehrte Zinkausscheidung auch Hauptursache für andere Nebenwirkungen. So sind bei Ca-DTPA Nierenschädigungen, Darmstörungen und Knochenmarkschäden (Thrombozytopenie) beschrieben.

DTPA kann zu Nierenschäden (nephrotisches Syndrom und Niereninsuffizienz) führen. Bei Nierenvorschädigung ist eine Verschlechterung der Nierenfunktion nachgewiesen worden. Besondere Vorsicht ist deshalb geboten bei Vergiftungen mit Metallen, die selbst nierenschädigend wirken. Die Veränderungen an den Nieren sind nach Absetzen von DTPA reversibel.

Bei Auftreten von Veränderungen der Nieren (z. B. Proteinurie, Hämaturie, Zylinder im Harn) oder des Blutbildes sollte die Behandlung mit Ditripentat-Heyl (DTPA) abgebrochen werden. Dies gilt auch bei Auftreten von Durchfall.

Wechselwirkungen:

Bei gleichzeitiger Gabe von Ditridentat-Heyl (DTPA) und essentiellen Schwermetallen, wie z. B. Zink oder Eisen, können sich die Arzneimittel gegenseitig in ihrer Wirksamkeit aufheben. Es empfiehlt sich deshalb, eine eventuell notwendige Substitution der Spurenelemente zeitlich versetzt durchzuführen.

Wirkungscharakter:

Ca-DTPA ist das Calcium-Natrium-Salz der Pentelsäure. Es ist ein Komplexbildner aus der Gruppe der synthetischen Polyaminopolycarboxylsäuren, der eine hohe Affinität zu vielen Schwermetallen und Radionukliden hat und mit diesen stabile wasserlösliche Komplexe (= Chelate) bildet. Dabei wird das Calcium gegen die entsprechenden Metallionen ausgetauscht, sofern sie eine größere Bindungskonstante zu DTPA besitzen. Da diese Metallchelate besser ausgeschieden werden als die Metalle selbst, fördert Ca-DTPA die Elimination vor allem der im extrazellulären Raum vorhandenen Metalle. Die Ausscheidung erfolgt dabei vorwiegend über die Nieren mit dem Urin.

Als Chelatbildner kann Ca-DTPA auch zu einer Veränderung des Mineralstoffhaushaltes führen, besonders von Zink und Mangan. Dadurch können Metalloenzyme wie d-Aminolävulinsäure-Dehydratase (ALAD) vorübergehend gehemmt werden. Durch gleichzeitige orale Gabe von Zink oder durch Wechsel auf Zn-DTPA bei der Langzeittherapie können ausreichende Zinkspiegel erreicht und unerwünschte Reaktionen vermieden werden.

Toxizität:

Akute Toxizität

Die akute LD₅₀ liegt für Ca-DTPA bei 6,2 g/kg (Maus i.p.), wobei die Tiere innerhalb von 18 Stunden verstarben. Bei der Ratte (i.p.) beträgt die LD₅₀ 3,5 g/kg.

Chronische Toxizität

Langzeituntersuchungen mit einer niedrigen Dosierung zeigten keine Nebenwirkungen bei Mäusen. Bei hohen Dosen kann die Langzeitanwendung von Ca-DTPA zu nephrotischen Nierenveränderungen führen, die sich nach Absetzen wieder zurückbilden. Daneben wurden Störungen des Darmepithels beobachtet. Bei den anderen Organen wurden keine eindeutigen histopathologischen Veränderungen festgestellt. Einmalige hochdosierte Gaben von DTPA waren besser verträglich als die mehrmalige Verabreichung der Menge in kleineren Dosen.

Mutagenität/Kanzerogenität

Untersuchungen zur Mutagenität und Kanzerogenität liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Ca-DTPA führte bei Mäusen in hohen Dosen insbesondere während der frühen und mittleren Schwangerschaft zu fetaler Mortalität und erhöhter Rate an Mißbildungen. Als NOEL für teratogene Effekte wurde bei Mäusen < 358 mg/kg s.c. gefunden. Als Ursache wird ein Einfluß auf die Zink- und Manganspiegel und deren Auswirkung auf die Aktivität spezifischer Metalloenzyme angenommen.

Pharmakokinetik:

Nach oraler Gabe liegt die enterale Resorption von DTPA unter 10%. Als Aerosol über die Lunge verabreicht werden 20–30% der inhalierten Dosis resorbiert.

Nach intraperitonealer oder intramuskulärer Gabe wird DTPA schnell und vollständig resorbiert.

Der Verteilungsraum entspricht dem extrazellulären Wasser. Nur ein geringer Anteil wird an Plasmaproteine gebunden. DTPA ist nicht in der Lage, in größerem Ausmaß Zellmembranen zu durchdringen. Es findet keine

Anreicherung in bestimmten Organen statt.

DTPA wird praktisch nicht metabolisiert. Es wird schnell und nahezu vollständig durch glomeruläre Filtration renal eliminiert. Die Ausscheidung im Stuhl ist <3%. Die Plasma-Halbwertszeit liegt bei 20 bis 60 Minuten. Lediglich ein kleiner Anteil, der an Plasmaproteine gebunden ist, hat eine Halbwertszeit 20 Stunden.

Quelle: Ditriventat-Heyl®-Fachinformation, Stand 12/02

Cyclandelat

Synonym:

3,3,5-Trimethylcyclohexyl mandelat

Vorkommen:

Spasmocyclon Dragees /- 400 Oblong-Dragees (3M Medica)

Indikation:

Zerebrale Durchblutungsstörungen:

Toxische Encephalopathie (Amalgamvergiftung), Hochdruckenzephalopathie, prophylaktische Langzeitbehandlung apoplektischer Episoden, postapoplektische Behandlung (ohne Hämorrhagie), transitorische ischämische Anfälle, Hemiparese, bilaterale Parese, Sprachstörungen, Labyrinthkrankungen, Schwindel und perzeptive Taubheit, Intervallbehandlung bei Migräne und Spasmen der Retinagefäße (Retinopathia angiospastica).

Gegenanzeigen:

Überempfindlichkeit gegenüber Cyclandelat, akute Phase eines apoplektischen Insults. Obwohl keine teratogene Wirkung festgestellt wurde, sollte aus grundsätzlichen Erwägungen C. in der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Obwohl bei therapeutischen Dosierungen keine Verlängerung der Blutungszeit beim Menschen festgestellt wurde, sollten Patienten mit Neigung zu Blutungen während der Therapie beobachtet werden. Vorsicht ist geboten bei Glaukom-Patienten.

Nebenwirkungen:

Exanthem. Bei sehr hoher Dosierung werden vereinzelt Parästhesien (z.B. Prickeln, Kribbeln) in den Extremitäten, Erröten und leichte Übelkeit beobachtet. Diese Begleiterscheinungen klingen bei Reduzierung der Dosis rasch ab.

Wechselwirkungen:

Es sind keine Wechselwirkungen von Cyclandelat mit anderen Präparaten beobachtet worden. Calcium (Milch) hebt die Wirkung auf.

Dosierung:

Soweit nicht anders verordnet, wird folgende Dosierung empfohlen:

Initialbehandlung:

3- bis 4mal täglich 200 mg, in schweren Fällen bis zu 5mal täglich 200 mg.

Langzeitbehandlung:

2- bis 3mal täglich 200 mg.

Wirkungscharakter:

Cyclandelat hemmt den transmembranösen Einstrom von Calcium in Erythrozyten, Gefäßmuskelzellen und Thrombozyten. Daraus resultiert eine erhöhte Erythrozytenflexibilität, Auflösung von Vasospasmen und eine verringerte Thrombozytenaggregationsneigung, dies bedeutet eine Verbesserung der Mikrozirkulation.

Cyclandelat hemmt durch einen atypischen Calcium-Antagonismus die durch Calcium-Überladung ausgelösten Mechanismen und begrenzt Ischämieschäden an den Neuronen (neuroprotektive Eigenschaften). Als weiteres moduliert Cyclandelat über eine Interaktion mit dem NMDA-Rezeptor die glutamaterge Transmission.

Cyclandelat hemmt im Tierversuch die cAMP-Phosphodiesterase, die Neusynthese von Cholesterin in der Leber sowie die Aldose-Reduktase aus Nervengewebe. Die Ablagerung von Cholesterin und Calcium in den Blutgefäßen wird durch Cyclandelat gehemmt. Die Gesamtheit dieser Einzelwirkungen führt zur Besserung des Symptomenkomplexes der Zerebralininsuffizienz.

Cyclandelat, Spasmocyclon®, einem seit Jahrzehnten bekannten Ca^{2+} -Overload-Blocker, scheint eine besonders nebenwirkungsarme Encephalopathie-Behandlung zu sein.

Kopfschmerzen sind zur Volkskrankheit geworden, die mit hohen Behandlungskosten und Arbeitsausfallzeiten über einen Zeitraum von zehn bis 20 Jahren mit etwa vier Milliarden Mark pro Jahr zu buche schlagen. Daher kommt der Prophylaxe eine große Bedeutung zu. "Die frühzeitige Prävention wurde in den vergangenen Jahren vernachlässigt, dabei sollte schon im Kindesalter damit begonnen werden", sagt dazu *Prof. W.-D. Gerber*, Kiel. Er plädiert dafür "den Trend von der Anfalls-Kupierung umzudrehen, hin zur Prophylaxe, ob medikamentös oder verhaltenstherapeutisch, und auch die Forschung und Fortbildung in dieser Richtung zu verstärken".

Durch eine Intervall-Behandlung mit Cyclandelat über sechs bis neun Monate hinweg, könnten Patienten mit toxischer Encephalopathie jedoch erfolgreich und nebenwirkungsarm behandelt werden.

In kontrollierten und randomisierten Doppelblind-Studien konnte nachgewiesen werden, daß eine Prophylaxe-Behandlung mit Cyclandelat (Spasmocyclon®) als Therapie zahlreiche Vorteile für die Patienten hat. Reduziert werden: Konzentrationsstörungen, Wortfindungsstörungen, Migräne-Häufigkeit (bis um 50 %) und Schwere der Attacken. Der Schmerz-Index sinkt und auch die Aufwachhäufigkeit durch Kopfschmerzen nimmt ab. Gewichtszunahme, Depressionen und Libidoverlust, Müdigkeit und Sehstörungen traten unter einer Cyclandelat-Therapie kaum auf. Mittels EEG-Brain-Mapping wurde festgestellt, daß der Ca^{2+} -Overload-Blocker in einer Dosierung von 600 mg/Tag das neurophysiologische Muster positiv beeinflusst. So zeigte sich bereits nach zwei Stunden ein signifikanter Anstieg der absoluten Alpha-Leistung, der nach Therapieende sogar noch zunahm. Eine Wirkung auf das ZNS wurde somit nachgewiesen.

Über positive Erfahrungen mit Cyclandelat berichtet *Frau Dr. A. Beckmann-Reinholdt*, Oberärztin der Migräne-Klinik in Königstein/Taunus. Vier Jahre lang wurde der Ca^{2+} -Overload-Blocker dort eingesetzt. Bei einer Dosierung von 600 mg/Tag (3 x 1 Kapsel) tritt die Wirksamkeit bereits nach vier bis sechs Wochen ein.

Da Quecksilber aus Amalgam den Calciumeinstrom in die Zelle fördert, ist besonders die Amalgamvergiftung eine der häufigsten Indikationen.

Stoffwechselverhalten:

Pharmakokinetik:

Cyclandelat wird rasch resorbiert. Im Körper wird Cyclandelat teilweise zur Mandelsäure und 3,3,5-Trimethylcyclohexanol gespalten und zum Teil zur Phenylglyoxylsäure oxidiert; weitere Metabolite entstehen durch Oxidation einer der Methylgruppen des Cyclandelats zum entsprechenden Alkohol und in zweiter Stufe zur Säure. Die Metaboliten sind zum Teil ebenfalls pharmakologisch aktiv, und zwar in ähnlicher Weise wie Cyclandelat selbst.

Bioverfügbarkeit:

Zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit wurden die beiden pharmakologisch aktiven Hauptmetabolite des Cyclandelats, Mandelsäure und Cyclandelatglucuronid, herangezogen. Ungebundenes Cyclandelat konnte im Plasma nicht nachgewiesen werden. Bezogen auf die beiden aktiven Hauptmetabolite betrug die relative Bioverfügbarkeit von Cyclandelat im Vergleich zu einer oralen Cyclandelat-Suspension im Mittel etwa 70 %. Im Vergleich zu einer Nüchtereinnahme ist nach fettreicher Mahlzeit die Resorption von Cyclandelat langsamer und vollständiger.

Synchron zu den Zeitpunkten der Blutentnahme zur Erhebung der pharmakokinetischen Daten wurden mit Hilfe des Pharmako-EEG die zentralnervösen Effekte nach oraler Einnahme von Cyclandelat beurteilt. Der Zeitverlauf der zentralnervösen Wirkung korreliert mit dem Konzentrationsverlauf der beiden aktiven Hauptmetabolite des Cyclandelats.

Symptome bei Überdosierung:

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen eine sehr geringe Toxizität. Bei Mäusen wurden bei einer Dosis von 8 g/kg, welche dem 500fachen der für den Menschen empfohlenen Dosierung entspricht, Ataxie, Respirationsstörungen, Respirationsspasmen und ein Liegen auf der Seite beobachtet.

Therapie von Intoxikationen:

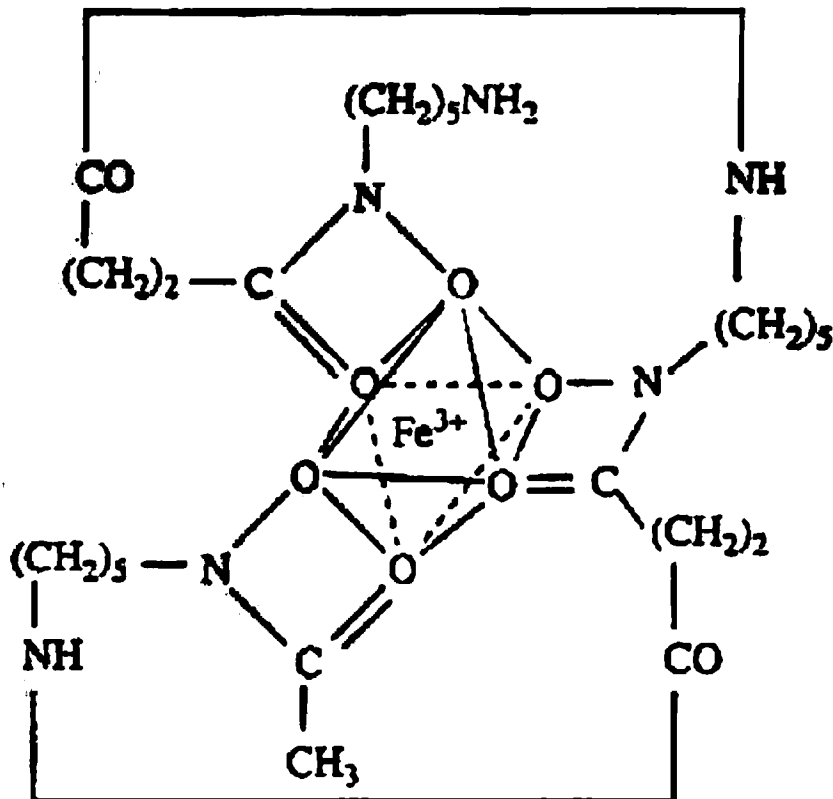
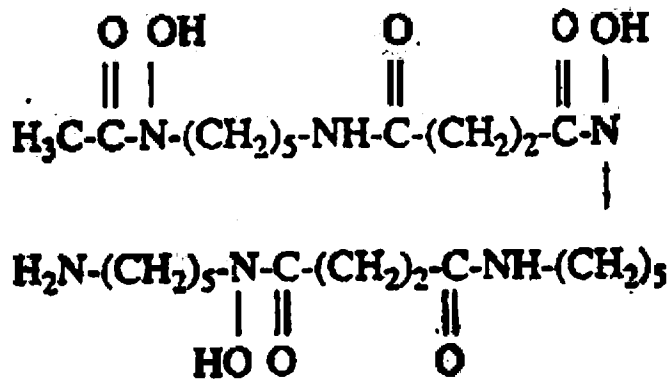
Die Behandlung muß symptomatisch erfolgen, da kein spezifisches Antidot bekannt ist.

Deferoxamin

Synonyma:

30-Amino-3,14,25,-trihydroxy-3,9,14,20,25-pentaazatriacontan-2,10,13,21,24-pentaon

Chemische Formel:



Vorkommen:

Desferal® Trokensubstanz und Lösungsmittel (Ciba Cancer Care)

Zusammensetzung: 0,5 g Trockensubstanz enth.: 0,5 g Deferoxaminmesilat

Verwendung:

Diagnostisch:

Test zur Feststellung pathologischer Eisenablagerungen oder Aluminiumüberladung

Therapeutisch:

Akute Eisenvergiftung, primäre Hämochromatose, Transfusionshäm siderosen bei sideroachrestischer Anämie, aplastischer Anämie, hämolytischer Anämie, Thalassämie, Blackfan-Diamond-Anämie, Siderosen bei Leberzirrhose, essentieller Lungenhäm siderose, Porphyria cutanea tarda; Aluminiumüberladung.

Dosierung: ■

Therapeutisch:

Behandlung der chronischen Eisenüberladung:

Das Hauptziel der Chelattherapie bei Eisenüberladung bei jungen Patienten ist, ein Eisengleichgewicht zu erreichen, und einer Häm siderose vorzubeugen. Bei älteren Patienten ist hingegen eine negative Eisenbilanz erwünscht, um die erhöhten Eisenvorräte zu reduzieren und die toxischen Wirkungen von Eisen zu vermeiden.

Kinder und Erwachsene:

Es wird empfohlen, die Therapie mit Desferal nach 10-15 Bluttransfusionen zu beginnen oder wenn Serum-Ferritinwerte von 1000 ng/ml erreicht werden.

Die Dosierung und die Art der Verabreichung sollten individuell festgelegt und im Laufe der Therapie entsprechend der Eisenbelastung des Patienten angepaßt werden. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis gegeben werden. Um die Wirkung der Chelattherapie zu beurteilen, sollte zu Beginn der Behandlung die Eisenausscheidung im 24-Stunden-Urin täglich bestimmt und die Wirkung steigender Dosen von Desferal ermittelt werden. Es wird mit einer Initialdosis von 500 mg/Tag begonnen und die Dosis gesteigert, bis die Eisenausscheidung ein Plateau erreicht hat. Nach Festlegung der geeigneten Dosis ist das Ausmaß der renalen Eisenausscheidung in Zeitabständen von einigen Wochen erneut zu bestimmen.

Die durchschnittliche Tagesdosis liegt in der Regel zwischen 20 und 60 mg/kg KG/Tag.

Patienten mit einem Serum-Ferritin Spiegel unter 2000 ng/ml benötigen etwa 25 mg/kg KG/Tag. Bei einem Serum-Ferritin Spiegel zwischen 2000 und 3000 ng/ml sind etwa 35 mg/kg KG/Tag erforderlich. Höhere Dosen sollten nur verabreicht werden, wenn der therapeutische Nutzen für den Patienten das Risiko unerwünschter Wirkungen, bedingt durch wiederholte hohe Tagesdosen, übersteigt.

Die langsame subkutane Infusion mittels einer tragbaren, leichten Infusionspumpe, verabreicht über einen Zeitraum von 8-12 Stunden, gilt als wirksam und für den ambulanten Patienten als besonders geeignet. Sie kann auch über einen Zeitraum von 24 Stunden verabreicht werden. Je nach Schweregrad der Eisenüberladung sollte Desferal mit der Infusionspumpe 4- bis 7mal pro Woche gegeben werden.

Intramuskuläre Verabreichung:

Da die subkutane Infusion wirksamer ist, werden intramuskuläre Injektionen nur gegeben, wenn eine subkutane

Infusion nicht möglich ist.

Intravenöse Infusion während Bluttransfusionen:

Da während Bluttransfusionen der Weg für eine intravenöse Verabreichung zur Verfügung steht, ist eine zusätzliche Belastung für den Patienten möglich. Dies ist besonders nützlich bei Patienten, die bei subkutaner Infusion eine mangelhafte Therapiedisziplin zeigen.

Kontinuierliche intravenöse Infusionen:

Intravenöse Infusionssysteme zur Implantation können verwendet werden, wenn eine intensive Chelattherapie zu Hause durchgeführt wird. Eine kontinuierliche intravenöse Infusion ist indiziert bei Patienten, die keine kontinuierliche subkutane Infusion durchführen können, und bei Patienten mit kardialen Problemen infolge Eisenüberladung. Die Dosis von Desferal hängt vom Ausmaß der Eisenüberladung ab. Die Eisenausscheidung im 24-Stunden-Urin sollte regelmäßig gemessen und die Dosis entsprechend angepasst werden.

Unabhängig vom gewählten Verabreichungsmodus ist die Erhaltungsdosis individuell festzulegen und hängt von der Eisenausscheidungsrate des Patienten ab.

Gleichzeitige Verabreichung von Vitamin C:

Patienten mit einer Eisenüberladung leiden in der Regel unter Vitamin-C-Mangel, der vermutlich auf die Oxidation des Vitamins durch das Eisen zurückzuführen ist. Nach einmonatiger regelmäßiger Chelattherapie mit Desferal kann als adjuvante Behandlung Vitamin C in einer Dosis von bis zu 200 mg/Tag, in Teildosen verabreicht, gegeben werden. Vitamin C erhöht die Verfügbarkeit von Eisen zur Chelatbildung. Für Kinder unter 10 Jahren sind im allgemeinen 50 mg, für ältere Kinder 100 mg ausreichend. Höhere Dosen von Vitamin C erhöhen die Ausscheidung des Eisenkomplexes nicht zusätzlich.

Behandlung der akuten Eisenvergiftung:

Desferal wird zusätzlich zu den für die Behandlung der akuten Eisenvergiftung üblichen therapeutischen Maßnahmen angewendet.

Nach einer Magenspülung können 5-10 g Desferal in 50-100 ml Wasser per os oder mittels Magenschlauch verabreicht und im Magen belassen werden, damit nichtresorbiertes Eisen im Magen-Darm-Trakt gebunden wird. Die Wirksamkeit von oral verabreichtem Desferal zu diesem Zweck ist jedoch nicht eindeutig erwiesen.

Damit bereits resorbiertes Eisen (Fe) eliminiert wird, sollte Desferal entweder i.m. oder i.v. verabreicht werden an

- alle Patienten mit einem Serum-Fe-Spiegel > 500 µg/dl (89,5 µmol/l),
- Patienten mit einem Serum-Fe-Spiegel > 350 µg/dl (62,6 µmol/l) und nachgewiesenem freiem Eisen,
- Patienten mit Symptomen einer akuten Eisenvergiftung, wenn die Serum-Eisenwerte nicht vorliegen.

Wenn der Blutdruck des Patienten normal ist, wird meist eine Einzeldosis Desferal i.m. verabreicht: 2 g bei Erwachsenen und 1 g bei Kindern.

Bei hypotensiven Patienten oder bei Schock wird die intravenöse Verabreichung empfohlen. Die maximale Infusionsgeschwindigkeit bei intravenöser Verabreichung beträgt 15 mg/kg KG/Stunde. Sie sollte reduziert werden, sobald es die Situation erlaubt, in der Regel nach 4 bis 6 Stunden, so daß die intravenöse Gesamtdosis 80 mg/kg KG/24 Stunden nicht übersteigt.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, bis die Serum-Eisenwerte niedriger sind als die gesamte Eisenbindungskapazität. Die Wirksamkeit der Behandlung hängt von einer genügenden Urinausscheidung ab, damit die Elimination des Eisenkomplexes Ferrioxamin sichergestellt ist. Bei Auftreten von Oligurie oder Anurie kann deshalb eine Peritoneal- oder Hämodialyse oder eine Hämofiltration notwendig werden, um die Ausscheidung von Ferrioxamin zu gewährleisten.

Kontraindikationen: ■

Überempfindlichkeit gegenüber der Wirksubstanz.

Desferal darf während der Schwangerschaft, insbesondere in den ersten drei Monaten, nur unter strenger Nutzen-Risikoabwägung als lebensrettende Maßnahme angewendet werden.

Das gleiche gilt für die Stillzeit, da nicht bekannt ist, ob der Wirkstoff von Desferal in die Muttermilch übertritt.

In jedem Fall ist der Vorteil für die Mutter gegenüber dem Risiko für das Kind abzuwägen.

Hinweise: Desferal soll i.v. nur in Form einer langsamen Infusion verabreicht werden. Falls bei einer i.m. Applikation versehentlich zu rasch i.v. injiziert wird, kann dies zu einem Kollaps führen.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten, da der Desferal-Eisenkomplex vorwiegend im Urin ausgeschieden wird.

Diagnostisch:

Der diagnostische Test mit Desferal beruht auf dem Prinzip, daß Desferal beim Gesunden die Eisenausscheidung nicht über einen bestimmten Grenzwert hinaus steigert.

Test mit Desferal zur Feststellung einer Eisenüberladung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Man injiziert 500 mg Desferal intramuskulär, sammelt anschließend während 6 Stunden den Urin und bestimmt dessen Eisengehalt. Wurden innerhalb dieser 6 Stunden 1-1,5 mg (18-27 µmol) Eisen im Urin ausgeschieden, besteht Verdacht auf eine Eisenüberladung; Werte über 1,5 mg (27 µmol) sind als sicher pathologisch zu betrachten. Der Test ergibt nur bei normaler Nierenfunktion zuverlässige Resultate.

Nebenwirkungen: ■

Lokale Reaktionen:

Häufig: Schmerzen, Schwellung, Verhärtung, Erythem, Brennen, Juckreiz, Quaddeln und Exanthem an der Infusions- oder Injektionsstelle, gelegentlich begleitet von Fieber, Schüttelfrost und Unwohlsein.

Allergie:

Selten: anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen mit oder ohne Schock, Quincke-Ödem (Glottisödem), angioneurotisches Ödem.

Sinnesorgane:

Selten: verschwommene Sicht, Nachlassen der Sehschärfe, Sehverlust, Farbsehstörung, Nachtblindheit, Gesichtsfeldeinschränkung, Skotom, Retinopathie, Sehnerv-Neuritis, Katarakt, Korneatrübung; Tinnitus, Hörverlust incl. hoher Frequenzen.

Haut und Anhangsgebilde:

Selten: Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria.

Endokrines System:

Selten: Wachstumsverzögerung.

Respirationstrakt:

In Einzelfällen: Atemnotsyndrom mit Dyspnoe (ARDS), Zyanose und interstitiellen Lungeninfiltraten.

Zentrales Nervensystem:

Selten: neurologische Störungen, Schwindel, Krämpfe, Verschlimmerung neurologischer Dysfunktion (Anfälle) unter Aluminiumenzephalopathie.

In Einzelfällen: Verstärkung einer dialysebedingten Demenz, periphere Neuropathie, Parästhesien.

Gastrointestinales System:

Selten: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchkrämpfe.

Niere:

Selten: Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Leber:

Selten: Leberfunktionsstörungen.

Kardiovaskuläres System:

Selten: Hypotension.

In Einzelfällen: Herzrhythmusstörungen (Tachykardie), kardiovaskulärer Schock (siehe unter Abschnitt → Wechselwirkungen mit anderen Mitteln: gleichzeitige Gabe von Vitamin C).

Hämatologisches System:

Selten: Thrombozytopenie.

Andere:

In Einzelfällen: Unwohlsein, Knochenschmerzen.

Selten: Beinkrämpfe.

Hinweis für Verkehrsteilnehmer:

Desferal kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln: ■

Die gleichzeitige Behandlung mit Desferal und Prochlorperazin, einem Phenothiazinderivat, kann zu vorübergehenden Bewußtseinsstörungen führen.

Bei Patienten mit Eisenüberladung kann die gleichzeitige orale Verabreichung von Vitamin C (150-200 mg täglich) und Desferal die Ausscheidung des Eisenkomplexes steigern; höhere Dosen von Vitamin C bringen keine zusätzliche Steigerung der Eisenkomplex-Ausscheidung.

Bei schwerer chronischer Eisenüberladung ist unter kombinierter Therapie mit höheren Dosen von Vitamin C (mehr als 500 mg täglich) eine nach Absetzen von Vitamin C reversible Beeinträchtigung der Herzfunktion beobachtet worden. Eine Überwachung der Herzfunktion ist bei dieser Kombinationsbehandlung angezeigt.

Vitamin C soll erst nach 1-2 Wochen Therapie mit Desferal zusätzlich verabreicht werden.

Wichtigste Inkompatibilitäten:

- Heparin-Injektionslösung.
- Zur Auflösung der Wirkstoff-Trockensubstanz darf 0,9%ige Natriumchloridlösung nicht verwendet werden. Dagegen kann die mit Wasser für Injektionszwecke zubereitete Lösung mit 0,9%iger Natriumchloridlösung weiter verdünnt werden.

Wirkungscharakter:

Therapeutisch: **I**

Desferrioxamin (DFO) bildet Komplexe vorwiegend mit dreiwertigen Eisen- und Aluminiumionen. Die Komplexbildungskonstanten betragen 10^{31} bzw. 10^{25} .

Die Affinität von DFO zu zweiwertigen Ionen wie Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ca^{2+} ist wesentlich geringer (Komplexbildungskonstanten 10^{14} oder kleiner). Die Chelierung erfolgt im molaren Verhältnis 1:1, so daß theoretisch 1 g DFO 85 mg dreiwertiges Eisen oder 41 mg Al^{3+} binden kann.

Aufgrund seiner chelatbildenden Eigenschaften vermag DFO Eisen, entweder in freier Form oder an Ferritin und Hämosiderin gebunden, unter Bildung des Komplexes Ferrioxamin (FO) aufzunehmen. DFO entfernt jedoch nicht Eisen aus Transferrin, Hämoglobin oder aus anderen häminenthaltenden Substanzen.

DFO kann auch im Gewebe gebundenes Aluminium mobilisieren und unter Bildung des Komplexes Aluminioxamin (AIO) chelieren.

Da beide Komplexe - FO und AIO - vollständig ausgeschieden werden, fördert DFO die Ausscheidung von Eisen und Aluminium in Urin und Fäzes und vermindert so pathologische Eisen- oder Aluminiumablagerungen in den Organen.

Diagnostisch:

Die von CIBA ausgearbeiteten Analysenmethode gestattet, das nach Verabreichung von Desferal® als Feroxamin ausgeschiedene Eisen auf einfache Weise zu bestimmen. Auch das übrige in Ionenform vorhandene Eisen im Urin wird erfaßt, wobei es sich jedoch in der Regel um sehr geringe Mengen in der Größenordnung von Bruchteilen eines Milligramms handelt.

Versetzt man den ferrioxaminhaltigen Urin neutralen oder schwach saurem Milieu mit Dithionit, so wird unter gleichzeitiger Entfärbung das komplex gebundene Eisen freigesetzt und in die zweiwertige Form übergeführt. Nach Zugabe von 2,2'-Dipyridyl entsteht aus dem zweiwertigen Eisen quantitativ eine andere, tiefrot gefärbte Komplexverbindung, die man kolorimetrisch bestimmen kann, und zwar entweder durch direkten visuellen Vergleich mit Standard-Farblösungen von bekanntem Eisengehalt im Kolorimetrierblock oder im Kolorimeter bzw. Spektrophotometer.

Stoffwechselverhalten: **I**

Resorption:

DFO wird nach intramuskulärer oder subkutaner Verabreichung rasch resorbiert. Aus dem Magen-Darm-Trakt wird es hingegen bei intakter Schleimhaut nur schlecht resorbiert.

DFO wird während der Peritonealdialyse resorbiert, wenn es zur Dialyseflüssigkeit zugegeben wird.

Verteilung:

Bei gesunden Probanden wurden 30 Minuten nach der intramuskulären Injektion von 10 mg/kg KG DFO-Plasmaspitzenkonzentrationen von 15,5 $\mu\text{mol/l}$ (8,7 $\mu\text{g/ml}$) gemessen. Eine Stunde nach der Injektion betrug die maximale Plasmakonzentration von FO 3,7 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 $\mu\text{g/ml}$). Weniger als 10 % DFO werden in vitro an Serumproteine gebunden.

Biotransformation:

Aus dem Urin von Patienten mit Eisenüberladung wurden vier Metaboliten von DFO isoliert und identifiziert.

Folgende Biotransformationsreaktionen mit DFO wurden festgestellt: Transaminierung und Oxidation zu einem sauren Metaboliten, Beta-Oxidation ebenfalls zu einem sauren Metaboliten, Decarboxylierung und N-Hydroxylierung zu neutralen Metaboliten.

Elimination:

DFO wie auch FO werden bei gesunden Probanden biphasisch eliminiert; in der ersten, schnellen Phase beträgt die Halbwertszeit von DFO 1 Stunde und von FO 2,4 Stunden. In der zweiten, langsamen Phase liegt die Halbwertszeit beider Substanzen bei 6 Stunden. 22 % der injizierten Dosis erscheinen 6 Stunden nach der Injektion im Urin als DFO und 1 % als FO.

Merkmale beim Patienten:

Bei Patienten mit Hämochromatose wurden 1 Stunde nach intramuskulärer Injektion von 10 mg/kg KG DFO maximale Plasmaspiegel von 7,0 µmol/l (3,9 µg/ml) DFO und von 15,7 µmol/l (9,6 µg/ml) FO gemessen. Diese Patienten schieden DFO und FO mit einer Halbwertszeit von 5,6 bzw. 4,6 Stunden aus. Sechs Stunden nach der Injektion waren 17 % der Dosis als DFO und 12 % als FO mit dem Urin ausgeschieden worden.

Bei Dialysepatienten mit Niereninsuffizienz, denen 40 mg/kg KG DFO innerhalb 1 Stunde infundiert wurden, betrug die Plasmakonzentration am Ende der Infusion 152 µmol/l (85,2 µg/ml), wenn die Infusion zwischen den Dialysen erfolgte. Die Plasmakonzentrationen von DFO waren zwischen 13 % und 27 % niedriger, wenn die Infusion während der Dialyse erfolgte. Bei allen Patienten lagen die Plasmakonzentrationen von FO bei ca. 7,0 µmol/l (4,3 µg/ml). Nach der Infusion fiel die Plasmakonzentration von DFO rasch ab, mit einer Halbwertszeit von 20 Minuten. Ein kleiner Teil der Dosis wurde mit einer längeren Halbwertszeit von 14 Stunden eliminiert.

Toxizität: ■

Akute und chronische Toxizitätsstudien zeigten, daß Desferal - parenteral verabreicht - bei Ratten und Hunden gut verträglich ist. Nach s.c., i.m. und i.v. Applikation kam es bei Ratten nur selten zu lokalen Reaktionen, selbst bei s.c. Langzeitanwendung hoher Dosen bis zu 400 mg/kg KG.

In einer an anästhesierten Hunden durchgeführten i.v. Infusionsstudie mit Desferal in Einzeldosen von 20-50 mg/kg KG täglich, wurden nach einmonatiger Anwendung keine histopathologischen Veränderungen beobachtet. Im Verlauf der Langzeitverabreichung hoher oraler und parenteraler Dosen traten bei Hunden Diarrhoe und gastrointestinale Irritationen auf.

Bei Ratten, Katzen und Hunden wurden nach 7- bis 8wöchiger Dauerapplikation von Desferal in einer Dosis von über 100 mg/kg KG täglich Katarakte und degenerative Linsenveränderungen beobachtet.

In-vitro-Untersuchungen ergaben keinen Hinweis auf mutagene Wirkungen. Langzeit-Karzinogenese-Studien wurden nicht durchgeführt.

Bei Kaninchen verursachte Desferal Skelettmißbildungen. Diese teratogenen Effekte bei Feten wurden jedoch bei Dosen festgestellt, die für das Muttertier toxisch waren. Bei Mäusen und Ratten scheint Desferal frei von teratogenen Wirkungen zu sein.

Symptome bei Überdosierung: ■

Bei Überdosierung von Desferal sind gelegentlich Tachykardie, Hypotonie und gastrointestinale Störungen aufgetreten.

Wird versehentlich eine Überdosis Desferal intravenös verabreicht, können ein akuter, jedoch vorübergehender Sehverlust sowie Sprachverlust, Erregung, Kopfschmerzen, Übelkeit, Bradykardie und Hypotonie auftreten.

Therapie: ■

Es gibt kein spezifisches Antidot.

Die Therapie mit Desferal sollte abgesetzt und eine geeignete symptomatische Behandlung durchgeführt werden.

Desferal ist dialysierbar.

Besonderheiten:

Aluminium wird nach heutigem Wissensstand neben Amalgam als Schlüsselsubstanz in der Ätiologie der Alzheimer-Krankheit gesehen. Ob allerdings die Aluminiumkonzentration im Gehirn die Progression der Erkrankung maßgeblich beeinflusst, ist nicht erwiesen. Um genau diese Frage ging es den kanadischen Forschern: Sie behandelten 48 Alzheimer-Patienten mit Deferoxamin, einem Chelatbildner, der mit Eisen und Aluminium Komplexe bilden kann und renal eliminiert wird. Die Patienten erhielten über 24 Monate entweder Plazebo, keine Behandlung oder 2mal täglich intramuskulär 125 mg Deferoxamin. Männer (n = 23) und Frauen (n = 22) waren im Studienkollektiv gleichermaßen vertreten. Das Durchschnittsalter lag bei etwa 63 Jahren.

Zur Beurteilung der Therapieeffizienz wurden die Patienten in ihrem häuslichen Alltag mittels Videoaufzeichnungen beobachtet. Gedreht wurde in 6-, 12-, 18- und 24monatigen Intervallen und das Maß der Eigenständigkeit beurteilt.

Die Fähigkeit, sich zurechtzufinden und die täglich anfallenden Aufgaben alleine zu bewältigen, verschlechterte sich bei den unbehandelten Patienten in den zwei Beobachtungsjahren doppelt so schnell wie bei denen der Deferoxamingruppe! Als Nebenwirkungen der Therapie wurden Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust bei 5 Patienten genannt.

Niedrige Deferoxamingaben können den progressiven Verlauf der Alzheimer-Krankheit verlangsamen, so schlußfolgert Crapper. Und das hat nicht zuletzt insofern immense Bedeutung, als auch eine eventuelle notwendig werdende Institutionalisierung hinausgezögert werden kann. Im Frühstadium der Alzheimer-Erkrankung eröffnet sich mit der Deferoxamintherapie eine wertvolle Therapiemöglichkeit, meinen die Autoren und wünschen sich gleichzeitig die Entwicklung gut verträglicher oraler Chelatbildner für die Aluminiumausscheidung. Ein weiteres ihrer Anliegen ist die Durchführung von Multizenterstudien zur Bekräftigung der eigenen Befunde.

In einem ersten therapeutischen Schritt sollten allerdings potentielle Aluminiumquellen für den Patienten eruiert werden und eine Expositionsprophylaxe erfolgen.

Stellungnahme der Ciba Cancer Care zum Einsatz von Desferal® bei Aluminiumüberladung:

In dem Ergebnisbericht der Konsensuskonferenz vom Juni 1992 in Paris wird auf die Diagnostik und Therapie der Aluminiumüberladung ausführlich eingegangen. Zusammenfassend läßt sich folgendes feststellen:

Die Aluminiumintoxikation der Dialysepatienten ist als iatrogene Vergiftung erst in den letzten Jahren als Krankheitsbild erkannt worden. Die Diagnose wird durch eine Messung der Serumaluminiumspiegel, den DESFERAL-Infusionstest und, soweit möglich, durch eine Knochenbiopsie (Zahn) gesichert. Werden pathologische Aluminiumwerte gefunden, sollte Aluminium aus dem Körper ausgeschleust werden, auch wenn klinische Symptome noch nicht vorhanden sind.

Die gegenwärtige einzige Therapiemöglichkeit zur Behandlung der Aluminiumüberladung besteht in der Behandlung mit DESFERAL, einem effektiven Chelatbildner für Eisen und Aluminium. Durch die auf der Konsensuskonferenz erarbeitete niedrigdosierte Behandlung mit DESFERAL können sehr effektiv Serumaluminiumspiegel gesenkt, wie auch im Knochen akkumuliertes Aluminium wirksam entfernt werden. Nebenwirkungen können somit auf ein vertretbares Maß minimiert werden.

Aus der Desferal®-Fachinformation, ciba. Stand 1/95

Bei Patienten mit aluminiumbedingter Enzephalopathie können hohe Dosen von Desferal die neurologischen Störungen verstärken (Krämpfe), wahrscheinlich infolge eines akuten Anstiegs von zirkulierendem Aluminium.

Desferal kann den Beginn einer Dialyse-Enzephalopathie beschleunigen. Es ist berichtet worden, daß die Vorbehandlung mit Clonazepam vor dieser Verschlechterung des neurologischen Befunds schützt.

Es ist zu beachten, daß einige der als unerwünschte Wirkungen genannten Symptome Manifestationen der zugrundeliegenden Erkrankung (Eisenüberladung) sein können.

Literatur:

Andres, J., Glatzel, E., Ihle, R.: Zur Behandlung der Eisenüberladung mit dem Eisenchelator Desferrioxamin. Dt. Ges. Wes 35, 273-277 (1980)

Andres, J., Stobbe, H.: Einige Aspekte zur Diagnostik und Therapie der Eisenüberladung mit Desferrioxamin. Z. ges. im. Med. 39, 167-169 (1984)

Bickel, H., Gäumann, E., Keller-Schierlein, W., Prelog, V., Vischer, E., Wettstein, A., Zähler, H.: Über eisenhaltige Wachstumsfaktoren, die Sideramine und ihre Antagonisten, die eisenhaltigen Antibiotica Sideromycine. Experientia 16, 129 (1960)

Bickel, H., Gall, G.E., Keller-Schierlein, W., Prelog, V., Vischer, E., Wettstein, A.: Stoffwechselprodukte von Aktinomyceten. Über die Konstitution von Ferrioxamin B. Helv. chim. Acta 43, 2129 (1960)

Biedermann, P., Fitzgerald, J.D., Keberle, H.: Studies in the development of a screening test of iron storage disease. Acta Haematol (Basel). 33: 297-307 (1965)

Bothwell, T.H., Charlton, R.W., Cook, J.D., Finch, C.A.: Iron Metabolism in Man. Blackwell, London, 311 (1979)

Brown, E.B.: Candidate chelating drugs: where do we stand? In Martell, A.E., Anderson, W.F., Badman, D.G. (Ed.): Development of Iron Chelators for Clinical Use. Elsevier North Holland, New York-Oxford-Shannon (1981)

Cohen, A., Schwartz, E.: Decreasing iron stores during intensive chelation therapy. Ann. N.Y. Acad. Sci. 234, 405 (1980)

Crapper, D.R., McLachlan: Forschungszentrum für neurodegenerative Erkrankungen, Universität Toronto, Ontario; The Lancet, Vol. 337, No. 8753, S. 1304-1308 (1991)

Crosby, W.H.: Evidence of the recycling of Siderocyte Iron. J. clin. Invest. 38, 997 (1959)

Cummings, R.L., Millar, J.A., Smith, J.A., Goldberg, A.: Clinical and laboratory studies on the action of desferrioxamine. Brit. J. Haemat. 17, 257 (1969)

Finch, S.C., Finch, C.A.: Idiopathic hemochromatosis, an iron storage disease. Medecine 34, 381 (1955)

Finch, C.A., Hübers, H.: Perspectives in iron metabolism. New Engl. J. Med. 306, 1520 (1982)

Finch, C.A., Pippard, M.J., Johnson, D.K.: Iron pools and screens for iron chelators. In Martell, A.E., Anderson, W.F., Badmann, D.G. (Ed.): Development of Iron chelators for Clinical Use. Elsevier North Holland, New York-Oxford-Shannon, 33 (1981)

Graf, H., Stummvoll, H.K., Meisinger, V.: Desferrioxamine-induced changes of aluminium kinetics during hemodialysis. Artif Organs. 5 (suppl): 56-8 (1981)

Graul, E.H.: Ungelöste Probleme bei der Inkorporierung radioaktiver Substanzen. Dtsch. Ärztebl. 28/29, 2013-2023 (1986)

Halliday, J.W., Powell, L.W.: Iron overload. Semin. Hemat. 19, 42 (1982)

Hedinger, C.: Zur Pathologie der Hämochromatose: Hämochromatose als Syndrom. Helv. med. Acta (Suppl. 32) 20, 1 (1953)

- Hercz, G., Milliner, D.S., Shinaberger, J.H., et al.: Aluminium metabolism and removal during CAPD [Abstract]. *Kidney Int.* 25: 257 (1984)
- Hershko, C., Rachmilewitz, E.A.: Mechanism of desferrioxamine-induced iron excretion in thalassaemia. *Brit. J. Haemat.* 42, 125 (1979)
- Hoffbrand, A.V.: Transfusional siderosis and chelation therapy. In Jacobs, A., Worwood A. (Ed.): *Iron in Biochemistry and Medicine II*. Academic Press, London, 499 (1980)
- Hoffbrand, A.V., Gorman, M., Laulich, M., Gardi, M., Economidou, J., Georgipoulou, P., Hussain, M.A.M., Flynn, D.M.: Improvement in iron status and liver function in patients with transfusional iron overload with long term subcutaneous desferriox- amine. *Lancet* 1979/I, 947
- Hübers, H.: Iron overload: pathogenesis and treatment with chelating agents. *Blut* 47, 61 (1983)
- Hussain, M.A.M., Flynn, D.M., Green, N., Hussein, S., Hoffbrand, A.V.: Subcutaneous infusion and intramuscular injection of desferrioxamine in patients with transfusional iron overload. *Lancet* 1976/II, 1278
- Ihle, B.U., Buchanan, M.R.C., Stevens, B., Becker, G.J., Kincaid-Smith, P.: The efficacy of various treatment modalities on aluminium associated bone disease. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 19: 195-202 (1982)
- Jacobs, A.: Iron chelation therapy for iron loaded patients. *Brit. J. Haemat.* 43, 1 (1979)
- Kijewski, H., Lange, J.: Neue Aspekte in der Schußentfernungsbestimmung durch Anwendung der flammenlosen AAS. *Z. Rechtsmed.* 74, 9 (1974)
- Moeschlin, S., Bickel, H., Blumberg, A., Frey, F., Heilmeyer, L., Keberle, H., Keller, H.M., Maier, C., Mann, M., Marti, H.R., Nielsen, J.B., Schnack, H., Schnider, U., Tripod, J., Wöhler, F.: Erfahrungen mit Desferrioxamin bei pathologischen Eisenablagerungen. Gespräch am runden Tisch. *Schweiz. med. Wschr.* 92, 1295-1306 (1962)
- Moeschlin, S., Schnider, U.: Desferrioxamin, eine neue das Eisen bindende und eliminierende Substanz zur Behandlung der primären und sekundären Hämochromatose und akuter Eisenvergiftung. *Pharmakoth.* 1, 289-309 (1963)
- Pippard, M.J., Johnson, D.K., Finch, C.A.: A rapid assay for evaluation of iron-chelating agents in rats. *Blood* 58, 685 (1981)
- Pippard, M.J., Callender, S.T., Finch, C.A.: Ferrioxamine excretion in iron-loaded man. *Blood* 60, 288 (1982)
- Powell, L.W., Halliday, J.W.: Iron absorption and iron overload. *Clin. Gastroent.* 10, 707 (1981)
- Propper, R.D., Cooper, B., Rufo, R.R., Nienhuis, A.W., Anderson, W.F., Bunn, H.F., Rosenthal, A., Nathan, D.G.: Continuous subcutaneous administration of desferrioxamine in patients with iron overload. *New Engl. J. Med.* 297, 418 (1977)
- Propper, R.D., Shurin, S.B., Nathan, D.G.: Reassessment of the Use of Desferrioxamine B in Iron Overload. *N. Engl. J. Med.* 294, 1421 (1976)
- Rachmilewitz, E.A., Kahane, I.: The red blood cell membrane in thalassaemia. *Brit. J. Haemat.* 46, 1 (1980)
- Schafer, A.I., Cheron, R.G., Dluhy, R., et al.: Clinical consequences of acquired transfusional iron overload in adults. *N. Engl. J. Med.* 304, 319 (1981)
- Schnider, U.: Experimentelle Untersuchungen über die Wirksamkeit von Desferrioxamin B bei der akuten Eisenvergiftung des Meerschweinchens. *Inaug. Diss., Zürich* (1962)
- Summers, M.R., Jacobs, A., Tudway, D., Perea, P., Ricketts, C.: Studies in desferrioxamine and ferrioxamine metabolism in normal and iron-loaded subjects. *Brit. J. Haemat.* 42, 547 (1979)

Turnbull, A.: Iron absorption. In: Iron in Biochemistry and Medicine. Eds. A. Jacobs, M. Worwood. Academic Press, London (1974)

Weatherall, D.J.: The iron-loading anemia. In Martell, A.E., Anderson, W.F., Badman, D.G. (Ed.): Development of Iron Chelators for Clinical Use. Elsevier North Holland, New York-Oxford-Shannon (1981)

Wills, E.D.: Lipid peroxide formation in microsomes: the role of non heme iron. *Biochem. J.* 113, 325 (1969)

Wills, E.D.: Effects of iron overload on lipid peroxide formation and oxydative demethylation by the liver endoplasmatic reticulum. *Biochem. Pharmacol.* 21, 239 (1972)

Wintrobe, M.M.: *Clinical Hematology*. Lea & Febiger, Philadelphia (1981)

Wöhler, F.: Diagnosis of iron storage diseases with desferroxamine (Desferal test). *Acta Haematol (Basel)*. 32: 321-37 (1964)

Disulfiram

Vorkommen:

Antabus®-0,5 Dispergetten® / -0,1 Dispergetten® (Tosse)

1 Tablette enthält 500 mg/100 mg Disulfiram.

Indikation:

Antidot für Nickel- und Platinvergiftungen.

Früher nur Alkoholentwöhnung

Kontraindikationen:

Als absolute Kontraindikationen gelten schwere Herz- und Kreislaufinsuffizienz, zerebrale Durchblutungsstörungen, Psychosen, schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Diabetes, Thyreotoxikose sowie Gravidität, Alkoholismus.

Relative Kontraindikationen für eine Disulfiram-Behandlung sind mittelschwere bis leichte Herz- und Kreislaufinsuffizienz, Hypertonie, Hirngefäßleiden und Hirnverletzungen, akute und chronische Nephritis, Leberzirrhose und andere Leberschäden, Fettleber, Magen- und Darmulzera, latente und manifeste Epilepsie, Tetanie, Struma und Asthma. Bei diesen Erkrankungen sollte Disulfiram nur unter regelmäßiger Kontrolle des Arztes angewendet werden.

Nebenwirkungen:

- Symptome der akuten Intoxikation ohne Alkohol:

Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerz, Benommenheit, Müdigkeit, Ataxie, Halluzinationen, Übererregbarkeit, Kollaps. Die Müdigkeit kann therapeutisch bei Einschlafstörungen erwünscht sein. In diesen Fällen sollte die Tagesdosis abends verabreicht werden.

Bei Superazidität Therapie mit Antazidum.

- Zerebrale Nebenwirkungen bei chronischer Zufuhr ohne Alkohol:

Schwindelgefühl, Tremor, Depression, Schlaflosigkeit, symptomatische Psychosen, Artikulationsstörungen, Seh- und Farbwahrnehmungsstörungen, Geschmacksstörungen.

- Polyneuritiden, Parese, Ataxie.
- Libidoabnahme, Impotenz.
- Hypotonie, Tachykardie, Blutdruckanstieg.
- Allergische Exantheme.
- Obstipation.
- Leberschädigung vom Hepatitistyp (Latenzzeit 3-25 Wochen).

Interaktionen:

Disulfiram hemmt die Aktivität einiger Enzyme. Dadurch wird der oxydative Abbau verschiedener Arzneistoffe

verlangsamt oder der Metabolismus verändert.

Natürlich wird die Alkoholacetaldehydreaktion auch durch ethylalkoholhaltige Zubereitungen oder durch aldehydhaltige Arzneimittel hervorgerufen (Tab. 2-6). Der Abbau anderer Oxo-Verbindungen kann ebenfalls verändert werden; das ist z. B. bei Paraldehyd der Fall. Eine kombinierte Toxizität wurde mit Metronidazol (erhöhte Neigung zu Psychosen) und Isoniazid (reversible psychische Veränderungen) beobachtet.

Diphenylhydantoin wird beträchtlich langsamer metabolisiert, so daß es zur Diphenylhydantoin-Vergiftung kommen kann. Bei der Verabreichung von Antikoagulanzen neben Disulfiram sollten die Blutwerte kontrolliert werden, da die Prothrombinzeit zumindest bei Warfarin verlängert wird.

Auf die Abschwächung der AAR durch Barbiturate, Antihistaminika, Phenothiazine, Chlorprothixen, Haloperidol und ACTH wurde bereits hingewiesen.

Tab. 1: Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei gleichzeitiger Gabe von	Mögliche Reaktionen
Alkoholischen Getränken	Disulfiram-Alkohol-Reaktionen
Antihistaminika, Antikonvulsiva, Barbituraten, Phenothiazinen, Chlorprothixen, Haloperidol, Corticotropin	Abschwächung der Disulfiram-Alkohol-Reaktionen
Orale Antikoagulanzen	Prothrombinzeitverlängerung
Paraldehyd	Hemmung der Metabolisierung von Paraldehyd (Intoxikationsgefahr)
Isoniazid	Reversible psychische Veränderungen
Metronidazol	Erhöhte Neigung zu Psychosen
Amitriptylinhydrochlorid	Intoxikationsgefahr
Chlorpromazin	Verstärkte Phenothiazinwirkung
Fluphenazinhydrochlorid	Verstärkung der Fluphenazinwirkung
Tolbutamid	Hemmung der Biotransformation von Tolbutamid und Wirkungsverstärkung

Wirkungscharakter:

Acetaldehydsyndromauslöser.

Disulfiram erhöht die Empfindlichkeit gegenüber Alkohol, so daß selbst kleine Alkoholmengen bei dem mit Disulfiram behandelten Patienten höchst unangenehme Zustände (Acetaldehyd-Reaktion) auslösen und dadurch eine Abneigung gegen Alkohol hervorrufen können.

Der Alkohol wird normalerweise in der Leber unter Einwirkung des Fermentes ADH (Alkoholdehydrogenase) und des Cofermentes NAD zum Azetaldehyd abgebaut. Dieser wird dann durch die Azetaldehydoxydasen (= Aldehyddehydrogenasen) zu Essigsäuren oxydiert, die im Stoffwechsel als Acetyl-Coenzym A weiter umgesetzt wird.

Disulfiram greift in den Alkoholstoffwechsel ein, durch Hemmung einiger Enzyme wie der Alkoholdehydrogenase und der Azetaldehydoxydasen. Insbesondere werden die Azetaldehydoxydasen durch Disulfiram blockiert. Die Metabolisierung des Alkohols kommt daher auf der Stufe des Azetaldehyds weitgehend zum Stehen und die Azetaldehydkonzentration des Blutes steigt signifikant an. Man nimmt an, daß der 5- bis 10mal höhere Azetaldehyd-Blutspiegel mit seinen toxischen Auswirkungen zu den Symptomen der Acetaldehyd-Reaktion (AR) führt.

Tab. 2: Alkoholgehalt in Kräftigungsmitteln

Kräftigungsmittel	Vol.-%	Kräftigungsmittel	Vol.-%
Aktivanad Saft	11,0	Galama-Gallentropfen	15,0
Amarum Magen-Tonicum	19,0	Ginseng Complex "Schuh"	34,0
Amol Karmelitengeist	70,0	Herz-Wein "Bücher-Schering"	16,0
Bilatin	14,11	Klosterfrau Magen-Tonicum	29,0
Bilecit	16,20	Klosterfrau-Melissengeist	80,0
Biovital	15,0	Kusman Ginseng-Tonicum	14,0
Buer-lecithin-flüssig	16,4	Nerventonicum Hey	20,0
Chlorophyll liquid "Schuh"	14,0	Nervosana	16,0
Coffetonin	16,0	Pernexin Elixier	9,0
Coffetonin F	25,0	Rad-Jo	19,0
Doppelherz	15,0	Recresal-Tonicum	6,33
Dressin Ae Melissengeist	70,0	Sanstamol-Melissengeist	70,0
Esberisan	25,0	Sonara ca.	15,0
Frauengold	15,5	Tai-Ginseng flüssig	20,0

Tab. 3: Alkoholgehalt in Hustensäften

Hustensaft / -tropfen	Vol.-%	Hustensaft / -tropfen	Vol.-%
Atosil® Sirup	1	Neo-Codion NN Tropfen	53
Basoplex® gegen Erkältungsbeschwerden Sirup	20	Nullatus® Clobutinol Hustentropfen	14
Benadryl® N Hustensaft	5,1	Optipect® Codein Forte Tropfen	38,3
Benadryl® N Hustentropfen	10,9	Presselin 218 N Tropfen	42
Benadryl® N infant Saft	5	Remedacen® Kapseln	*)
Bromhexin-Inhalat Inhalationslösung	24,5	Rofatuss® Tropfen	9,6
Bromhexin 8-Tropfen N Lösung	41	Roth's Ropulmin® N Tropfen	58
Bronchium Pflanzlicher Hustenstiller	34,5	Schneckenensaft N, Original Limacis	5
Bronchicum® Mono Codein Tropfen	29	Expectorans	
Bronchitten® Tropfen	34	Sedotussin® Sirup	0,25
Capval®-Tropfen	30	Silomat® Saft gegen Reizhusten	12
Codicaps® Kindersaft	1,5	Spasman® Lösung	*)
Codipront® Tropfen	6,3	stas®-Hustenstiller Tropfen N	16,5
Codipront® mono Retard Tropfen	0,8	Thymipin® N Hustensaft	12
Expectal® N Sirup	6,5	Tymipin® N Tropfen	30
Expectal® N Tropfen	20	Tymiverlan® Lösung	15-19
Guttae 20 Hustentropfen N Lösung	13	Tryasol® Codein forte Lösung	24
Habstal-Plum N flüssige Verdünnung zum Einnehmen	51	Tussamag Hustentropfen N	19
Infantussin N Sirup	8,6	Tussamed Tropfen	4
Larylin® Hustensirup N	1,25	Tussiflorin® Hustensaft N	3,5
Melrosun® Codein Hustensirup	1,5	Tussipect® Codein Tropfen Mono Lösung	33,3
mentopin® Hustenstiller Lösung	11,87	Wick Formel 44 plus Husten-Löser Sirup	10
Mirfusot® 50 Tropfen	19	Wick Formel 44 plus Husten-Stiller Sirup	10
Monapax® Tropfen	31,6		
Monapax® Saft	3,9		

Tab. 4: Alkoholgehalt in Herzmitteln

Herzmedikament	Vol.-%
Adenylocrat® Herztropfen Lösung z. Einnehmen	17,4
Angioton® S Lösung zum Einnehmen	50
Arte-Rutin® C Lösung	*)
Asgoviscum® N Tropfen	24
Aurum-Gastreu® N R2 Tropfen	47
Basticrat® Tropfen	42
Born® Tropfen	47
Cardiagen® Tropfen	54
Cor-Vel® N Liquidum-Tropfen	30
Cordapur® Tropfen	22,5
corocrat forte Tropfen 275	40
Corvipas® Flüssigkeit	16
Crataegus Verla® Lösung	38
Crateapas Tropfen	47

Crateazyma® Herztropfen	40
Diawern® Herztropfen-Lösung	56
Digimerck® Ampullen 0,1/0,25 i.v.	11
Digitoxin-Tropfen	31
Dilanacin® inject Injektionslösung	18,6
Esbericard® 500 Lösung	45
Glonoïn Tropfen	29
Habstal-Cor N Flüssige Verdünnung zum Einnehmen	47
Kyagutt®-Crataegus Tropfen	41,8
Kytta-Cor® Tropfen	42-44
Lanicor® liquidum	14 (Amp. 10)
Lanicor® Injektionslösung	14 (Amp. 10)
Lanitop® Liquidum	14 (Amp. 5)
Lanitop® Injektionslösung	14 (Amp. 5)
Lenoxin® Liquidum, Lösung für Kinder	10
Logomed® Herz-Tropfen	50-65
Minprog® 500 Infusionslösungskonzentrat	99,5
Miroton® Lösung	25
Miroton® N forte Lösung	25
Novodigal® Injektionslösung i.v. 0,2 mg/1 ml - 0,4 mg/2 ml	9,8
Orthangin® novo Tropfen	40
Pawa-Rutan Tropfen	35
Perfan® i.v. Injektionslösungskonzentrat	9,8
Presselin HK Herz-Kreislauf-Tropfen	55
Rauwolsan H Tropfen	54
Regasinum® cardiale N Mischung	58,4
Regavasal® N Mischung	61,6
Rephacratin Flüssigkeit	30
Roth's Rotacard® Tropfen	58
Steicardin® N Flüssige Verdünnung zum Einnehmen	52,5
Steicorton® Fluidextrakt zum Einnehmen	55
steno-loges N Tropfen	25
Tonoplantin® mono Lösung	51
Weißdorn Tropfen Eu Rho Pharma	48-52

*) Enthält Alkohol, prozentualer Anteil jedoch nicht bekannt.

Tab. 5: Alkoholgehalt in Beruhigungsmitteln

Beruhigungsmittel	Vol.-%
Atosil® Sirup	1
Avedorm® N Tropfen	41
Cefasedativ® Tropfen	
Distraneurin® Mixtur	*)
Doppelherz Melissengeist Destillat	71
Dormalon® Nitrazepam Tropfen	43
Dormi-Gastreu® N R14 Tropfen	65
Hyposedon® N Tropfen	65
Luminal® Injektionslösung	10
Mereprine® Sirup	1,6
Nervuton N Mischung flüssiger Verdünnungen	52
Passiorin® N Saft	11,2
Phytonoxon N Tinktur zum Einnehmen	30
Plantival® novo Lösung	56
Rohypnol® Lösung + Verdünnungsmittel	10
SEDinfant® N Sirup	6
Sirmiosta® Nervenelixier N Flüssigkeit	17,5
Valiquid® 0,3 Tropfen	37,9
Valocordin®-Diazepam Tropfen	39

Tab. 6: Alkoholgehalt in anderen Präparaten

Präparat	Vol.-%
Feminon Tropfen	45
Gelsemium Oligoplex	58
Kamillosan Konzentrat	42,8
Liquidepur N Lösung	8
Mastodynon	53
Venostasin Tropfen	14
Wick-Medi Nait	*)

*) Enthält Alkohol, prozentualer Anteil jedoch nicht bekannt.

Vorsichtsmaßnahmen:

Wegen Lebensgefahr Alkoholkarenz unterschreiben lassen!

Ginkgo biloba

Vorkommen:

Duogink 3000 Dragees (Duopharm)

Gingiloba Lösung (Biocur)

Gingium® Filmtabletten (Hexal)

Gingobeta 40 Filmtabletten / Gingobeta Tropfen (betapharm)

Gingopret® Lösung (Bionorica)

Ginkgo Heumann Tabletten / Tropfen (Heumann)

Ginkgo Stada® Filmtabletten (Stada)

Ginkobil® N ratiopharm® / Ginkobil® - ratiopharm® Tropfen (ratiopharm)

Ginkodilat® (Azupharma)

Ginkopur® Filmtabletten / Tropfen (Isis Puren)

Isoginkgo® Filmtabletten (durachemie)

Kaveri® forte Filmtabletten / Tropfen (Lichtwer)

Rökan® / Rökan® Plus Filmtabletten / Rökan® Tropfen (Intersan)

Tebonin® forte / -spezial Filmtabletten (Schwabe)

Ginkgo-biloba-Tee

Indikation:

Toxische Encephalopathie (giftbedingte Hirnschädigung).

Zur Behandlung von Hirnleistungsstörungen (nachlassende intellektuelle Leistungsfähigkeit und Vigilanz) mit den Symptomen: Schwindel, Ohrensausen, Kopfschmerzen, Gedächtnisschwäche, Stimmungs labilität mit Ängstlichkeit als Folge von Vergiftungen.

Zur Behandlung von peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen mit erhaltener Durchblutungsreserve (intermittierendes Hinken).

Intoxikationsbedingt beeinträchtigt Hörvermögen.

Kontraindikation:

Überempfindlichkeit gegen Ginkgo-biloba-Extrakte.

Nebenwirkungen:

Sehr selten wurden bei der Einnahme leichte Magen-Darm-Beschwerden, Kopfschmerzen, Schwindel oder allergische Hautreaktionen beobachtet.

Interaktionen:

Tropfen (Alkohol!) nicht bei Diabetes und Alkoholismus.

Wirkungscharakter:

Die wichtigsten Wirkstoffe des Ginkgo-Extrakts sind Flavonoide (Ginkgo-Flavon-Glykoside) und Terpenoide (Ginkgolide), wobei letztere noch in keiner anderen lebenden Spezies als Ginkgo gefunden wurden.

Trotz erfolgreicher Bemühungen, die Wirkungen der einzelnen Inhaltsstoffe näher zu charakterisieren (z. B. PAF-Antagonismus der Ginkgolide, Radikalfängereigenschaften der Flavonglykoside), ist festzustellen, daß die therapeutische Wirksamkeit des Ginkgo nicht die Summe von Einzelwirkungen bestimmter Inhaltsstoffe ist. Vielmehr resultiert sie erst aus der Interaktion aller Inhaltsstoffe miteinander.

Aus dieser phytopharmazeutischen Besonderheit ergibt sich, daß stets der nach einem definierten Verfahren gewonnene Extrakt in seiner Gesamtheit den Wirkstoff darstellt.

In Doppelblindstudien wurden bislang eine Zunahme der Hautdurchblutung bei gleichzeitiger Abnahme der Blutviskosität, eine Antagonisierung des Plättchen-aktivierenden Faktors (PAF) und eine Verminderung der Theta-Wellen im EEG bei alten Patienten mit Hirnleistungsschwäche festgestellt.

Dementielle Erkrankungen gehen mit Störungen des Gedächtnisses, der Konzentration, des Denkens, der Auffassung, der Affektivität und ähnlichem einher. Primäre Erkrankungsformen mit diesem Symptomkomplex sind die Demenz vom Alzheimer Typ (DAT), die Multiinfarktdemenz (MID) sowie Mischformen aus diesen beiden.

Die DAT beruht auf degenerativen Veränderungen der Neurone. Eine genaue Ursachenklärung gelang bislang nicht. Pathophysiologisch bedeutsam ist hier eine Abnahme energieliefernder Stoffwechselprozesse, die sich negativ auf wesentliche energieverbrauchende neuronale Prozesse (z. B. Membranpotentialbildung, Repolarisierung, Ionentransport) auswirkt. Bei Alzheimerpatienten sind außer der Glucose- auch die Sauerstoffutilisation und die zerebrale Durchblutung vermindert und damit die biologische Energiebereitstellung generell eingeschränkt.

Der Multiinfarktdemenz liegen Durchblutungsstörungen des Gehirns zugrunde, die zu multiplen Infarkten führen. Auch hier kommt es in deren Folge zu Störungen in der Substratversorgung des Gehirns mit Sauerstoff und Glucose. Über eine Kaskade von pathologischen Stoffwechselmechanismen wird im Organismus eine Reihe von Sekundärprozessen mit schädigendem Einfluß in Gang gesetzt. Ionenpermeabilitätsstörungen, Lipidperoxidation, vermehrte Radikalfreisetzung und Störungen des Prostazyklin-Thromboxan-Gleichgewichts sind dabei ebenso die Folge wie Gliaödem, Transmitterfreisetzung, zellulärer Katabolismus u.v.m.

Der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit liegen in der Regel arteriosklerotisch bedingte Gefäßveränderungen oder andere Gefäßprozesse zugrunde, die eine Gewebsischämie verursachen und durch Claudicatio schmerzen imponieren. In der Pathogenese der Arteriosklerose sind ebenfalls mehrere der bereits erwähnten Mechanismen bedeutsam.

Das heutige Therapiekonzept besteht sowohl bei primären Demenzformen als auch bei der pAVK in medikamentösen und in nicht-medikamentösen Maßnahmen, wie zerebralem Leistungstraining oder Gehtraining. Im Folgenden wird auf die Anforderungen an die medikamentöse Therapie eingegangen.

Früher stand für diese ischämischen Erkrankungen noch das Konzept einer Durchblutungssteigerung z. B. über eine Vasodilatation etc. im Vordergrund. Heute sieht man, daß dem skizzierten vielfältigen Geschehen durch eine multifaktorielle Therapie mit Eingriffen in basale Mechanismen der Zellintegrität und des Zellstoffwechsels auf den Ebenen von Blut, Gefäß und Gewebe zu begegnen ist. Als Wirkort bietet sich in diesem Zusammenhang der Bereich der Mikrozirkulation an, in dem rheologische und Stoffwechselfaktoren die Funktionsfähigkeit der Gewebe steuern.

Eine wirksame medikamentöse Therapie sollte ohne Stealeffekt die Gewebedurchblutung und -funktion normalisieren. Dafür kommen einerseits Maßnahmen zur Regulation des Gefäßtonus und andererseits, sofern die Gefäßreagibilität eingeschränkt ist, alle Maßnahmen zur Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes in Frage. Weiterhin sollte Entgleisungen des Gewebestoffwechsels entgegengewirkt werden. Wesentlich ist dabei eine Behandlung, die die Ischämie- oder Hypoxietoleranz erhöht.

Derartige Maßnahmen schränken die Gefahr ein, daß es zu sekundären Stoffwechselprozessen kommt, die durch Störungen des ionalen Gleichgewichts und durch das Auftreten toxischer Radikale den Neuronenuntergang einleiten. Unter diesem Aspekt sind auch Behandlungsmaßnahmen von Vorteil, die in diese Sekundärprozesse selbst direkt hemmend eingreifen und dadurch die Ausbildung von Ödemen und eine weitere Verschlimmerung verhindern.

Es konnte experimentell belegt werden, daß Ginkgo biloba unter spezifischen Bedingungen einen erhöhten Gefäßwiderstand ohne Stealeffekt senkt. Solche vaskulären Wirkungen sind nach unserer heutigen Kenntnis durch metabolisch vermittelte regulative Effekte dieses Extraktes bedingt. Diese Wirkung des Ginkgo-Spezialextraktes EGb 761 könnte auf einer Stimulation der Prostaglandinsynthese beruhen.

Die Gefäßwirksamkeit der Inhaltsstoffe des Spezialextraktes ist aber nicht allein für seine therapeutische Wirksamkeit verantwortlich. Eine Vielzahl von Tierversuchen zeigte, daß Ginkgo protektive Effekte gegen Sauerstoffmangel und ischämische Schäden besitzt und daß nach kurativer Gabe die Folgeschäden des ischämischen Insultes im Gewebe ausbleiben. Durch verschiedene In-vitro- und In-vivo-Modelle konnte festgestellt werden, daß der Ginkgo Radikalfängereigenschaften besitzt und die Hemmung der Prostaglandinsynthese durch Lipidperoxide aufhebt.

Es gelang der Nachweis, daß Ginkgo biloba den oxidativen Stoffwechsel des Ratengehirns unter hypoxischen Bedingungen günstig beeinflusst.

Als ein weiterer Durchbruch der Forschungen mit Ginkgo biloba kann die Erkenntnis gelten, daß dieser Extrakt die durch eine zytotoxische Behandlung ausgelösten Verhaltensstörungen und bei höherer Dosierung auch das dadurch bedingte Hirnödem hemmt. So wirkt der Spezialextrakt kurativ auf das Intramyelinödem und stimuliert die Astrozytenfunktion.

Neuere tierpharmakologische Arbeiten belegen ferner eine Förderung des Lernverhaltens, besonders bei älteren Tieren, und weisen darauf hin, daß Ginkgo in Wechselwirkung mit verschiedenen cholinergen Systemen tritt.

Als eine Ergänzung zum Wirkprofil hat sich die Erforschung der PAF-antagonistischen Eigenschaften der im Ginkgo-Spezialextrakt enthaltenen Ginkgolide erwiesen.

Wichtig für den therapeutischen Einsatz des Ginkgo-Extraktes ist, daß sich sowohl die Gefäßwirkung als auch die Eigenschaft der Hypoxietoleranz-Steigerung klinisch-pharmakologisch nachweisen ließen.

Für die tierexperimentell gezeigte Beeinflussung der Erythrozytenmembranen fand sich klinisch eine Entsprechung: Der Ginkgo-Extrakt verringert die Aggregationsneigung und steigert die Verformbarkeit der Erythrozyten. Auch der PAF-Antagonismus ließ sich z. B. anhand einer Senkung der Spontanaggregation der Thrombozyten beim Menschen belegen.

Das durch tierexperimentelle und klinisch-pharmakologische Befunde für Gb nachgewiesene »definierte Wirkprofil mit multifokalen Angriffspunkten« entspricht den komplexen Erfordernissen der medikamentösen Therapie der Hirnleistungsstörungen verschiedener Genese und der pAVK.

Kontrollierte klinische Studien zu diesen Indikationen belegen Wirksamkeit und Verträglichkeit und damit den therapeutischen Nutzen des Ginkgo-Extraktes.

Mittels einer computerisierten EEG-Analyse (*Dynamic Brain Mapping*) ließen sich im Gefolge einer Infusion eines Ginkgo-biloba-Extraktes (»Breitband-Nootropikum«) ein deutlicher Rückgang der langsamen Wellen und eine Reduktion des Herdbefundes nachweisen. Der klinische Befund war nach 10 Infusionen deutlich gebessert.

Gesteigerte Mikrozirkulation durch Ginkgo biloba:

Die Fließfähigkeit des Blutes und die periphere Mikrozirkulation werden durch die Gabe des Ginkgo-biloba-Extraktes erheblich verbessert.

In einer kontrollierten Studie an Probanden mit eingeschränkter Fließfähigkeit des Blutes hatte im Vergleich zu Placebo die Erythrozyten-Aggregation zwei Stunden nach Einnahme von Kaveri® um 16 Prozent abgenommen.

Die Fließfähigkeit der Erythrozyten - beobachtet an den Nagelfalzkapillaren - war um 57 Prozent angestiegen.

Im Vergleich verschiedener galenischer Formen von Ginkgo biloba war die Senkung der Erythrozyten-Aggregation bei der flüssigen Zubereitung stärker ausgeprägt, hielt dafür aber nicht so lange an wie nach Gabe von Filmtabletten. Bei der peripheren Mikrozirkulation wurde unter beiden Präparationen das Maximum nach 60 Minuten erreicht - die Tropfen bewirkten einen schnelleren initialen Anstieg, die Tabletten eine länger andauernde Wirkung.

Pharmakologische Ergebnisse

Erhöhung der Hypoxietoleranz und antiischämische Wirkung:

- Steigerung der Hypoxietoleranz
- Antiischämische Wirkung

Wirkungen im Blut bzw. im Gefäß:

- Hemmung der Thrombozytenaggregation
- Senkung der Vollblutviskosität
- Verringerung der Viskoelastizität des Vollblutes (Verminderung der Erythrozytenaggregation und -rigidität)

Wirkungen am Gefäß:

- Regulation des gestörten Thromboxan-Prostazyklin-Gleichgewichts durch Hemmung der Lipidperoxidation
- Steigerung des regionalen Blutflusses, Beeinflussung des Arteriolen- und Venolentonus
- Stabilisierung der Kapillarpermeabilität

Wirkungen im Gewebe:

- Verhinderung pathologischer Lipidperoxidation durch Neutralisierung toxischer Sauerstoffradikale
- Verbesserung des Energiestoffwechsels
- Hemmung des zytotoxischen, ischämischen und vasogenen Hirnödems
- Hemmung der experimentellen Neurotoxizität
- Beeinflussung cholinergischer Systeme
- Beeinflussung der Hirnaktivität (EEG)
- Förderung von Lernvermögen und Gedächtnis
- Beeinflussung des vestibulären Systems

Inhaltsstoffe:

Über die Inhaltsstoffe von Ginkgo-biloba-Blättern liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Die bisher bekannten Hauptinhaltsstoffe sind nachfolgend, nach Stoffgruppen geordnet, aufgeführt:

Flavonoide

- Mono-, Di- und Triglykoside von Flavonolen
- Flavonolacylglykoside
- Biflavonoide (wie Amentoflavon)
- Procyanidine (Prodelphinidine)

Terpenoide

- Ginkgolide (Ginkgolide A, B, C)
- Bilobalid

Organische Säuren u. a.

- Anacardiaceensäuren(wie Ginkgolsäure)*
- p-Cumarsäure
- Protocatechusäure
- Vanillinsäure
- Ascorbinsäure
- Shikimisäure
- Chinasäure*
- 6-Hydroxykynurensäure

Andere Stoffgruppen

- Sterine (wie Sitosterin)langkettige Kohlenwasserstoffe(wie Ginkgol)
- Zucker
- Polysaccharide

Nach derzeitigen pharmakologischen Erkenntnissen sind u. a. die Flavonoide und Terpenlactone wichtige, wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoffe des Ginkgo-Extraktes.

Bei den Flavonoiden handelt es sich vor allem um Glykoside der Flavonole Kämpferol, Quercetin und Isorhamnetin mit Zuckern Glucose und/oder Rhamnose. Außer Mono-, Di- und Triglykosiden konnten Glucorhamnoside von Kämpferol und Quercetin, die mit Cumarsäure verestert sind, isoliert werden. Diese Esterglykoside sind für Ginkgo charakteristisch; sie sind in quantitativ bedeutender Menge im Ginkgo-Extrakt enthalten.

Bei den Terpenlactonen in den Blättern von *Ginkgo biloba* L. handelt es sich um Ginkgolide und Bilobalid. Ginkgolide (Ginkgolid A, B, C) sind Verbindungen mit 20 C-Atomen, die der Substanzklasse der Diterpene zuzuordnen sind. Sie sind durch eine halbkäfigartige Struktur gekennzeichnet, die aus vier der im Molekül vorhandenen sechs Fünfringe gebildet wird. Zwei dieser Fünfringe bilden ein Spiro[4,4]nonan-System, einer ist als Tetrahydrofuran anzusehen. Die restlichen drei Fünfringe sind Lactone. Ein typisches Merkmal der Ginkgolide ist eine tertiäre Butylgruppe, die vorher bei Naturstoffen aus Pflanzen nie nachgewiesen wurde. Die einzelnen Ginkgolide unterscheiden sich strukturell nur in der Anzahl und Position von insgesamt drei Hydroxylgruppen.

Bilobalid, eine Sesquiterpenverbindung, besitzt ebenfalls drei Lactonringe und kommt nur in den Blättern von *Ginkgo biloba* L. vor.

Die Ginkgolide sind deshalb besonders interessant, weil für sie - besonders ausgeprägt für Ginkgolid B - PAF-antagonistische Eigenschaften nachgewiesen wurden.

Die für *Ginkgo biloba* L. typischen Flavonoide und Terpenlactone sind an und für sich lipophil. Nur durch Anwesenheit von anderen Begleitstoffen im Extrakt werden sie wasserlöslich. Die Lipophilie ist unter pharmakologischem Aspekt von Bedeutung, da sie die Affinität zu den Biomembranen und die Membrangängigkeit begründet.

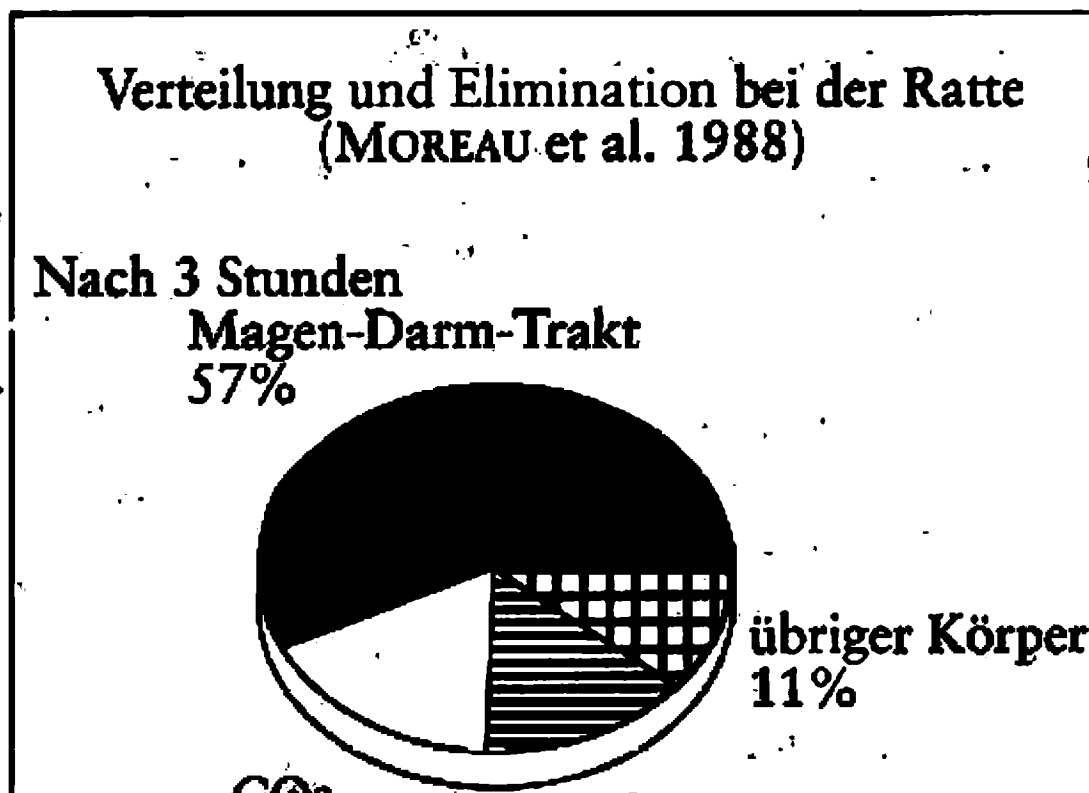
Stoffwechselverhalten:

Bioverfügbarkeit:

Für wesentliche wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoffe des Ginkgo-Extraktes ist eine gute Bioverfügbarkeit durch Arbeiten zur Resorption, Verteilung und Elimination tierexperimentell und am Menschen belegt.

Probanden wurden 400 mg Ginkgo-Extrakt peroral verabreicht und dann bis 24 Stunden danach Blutproben bzw. bis 36 Stunden danach der Urin analysiert. Die Proben wiesen Abbauprodukte der Flavonglykoside mittels Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie und elektrochemischer Detektion im Blut und im Urin (hier als Glucuronidkonjugate) nach. Es zeigte sich z. B. für Kämpferol, daß 30 min nach der Applikation im Blut ein erster Peak auftritt, der auf eine schnelle Absorption der Flavonoide und Flavonoid-Bestandteile zurückzuführen ist. Ungefähr 4 Stunden später trat ein weiterer Gipfelwert auf, der auf einer Absorption in den tieferen Darmabschnitten beruht. Die Halbwertszeit konnte mit ca. 3 Stunden angegeben werden. Man kann demnach annehmen, daß die Bereitstellung der Flavonoide und Flavonoid-Bestandteile aus dem Ginkgo-Extrakt relativ rasch erfolgt. Im Urin fand sich ein Maximalwert für die Flavonoidabkömmlinge nach 4-5 Stunden. 20 Stunden nach der Applikation war die Exkretion über den Urin abgeschlossen.

In Verteilungsstudien an Ratten mittels ^{14}C -markiertem Ginkgo-Extrakt konnte ermittelt werden, daß nach peroraler Gabe von $20 \mu\text{Ci}/\text{Tier}$ (entspr. 380 mg Ginkgo-Extrakt /kg) ein großer Teil der Radioaktivität schon nach 3 Stunden und dann auslaufend bis zur 12. Stunde über die Atemluft (CO_2) abgegeben wurde. Die Eliminationshalbwertszeit, über den Urin gemessen, betrug 7 Stunden. In den Faeces fand sich eine deutliche Radioaktivität erst nach 12 und 24 Stunden. Aus den Daten bis 72 Stunden schloß man, daß die Resorption des Ginkgo-Extraktes mindestens 60 % beträgt. Beobachtete man die Gewebeverteilung, so zeigte sich eine gewebespezifisch abgestufte Elimination (Ordnung nach Eliminationsgeschwindigkeit): Gastrointestinaltrakt > Teile des Hirngewebes > Plasma, Niere > Leber. Die Fixierung der Extraktanteile und deren Abbauprodukte in Hippokampus, Striatum und Hypothalamus ist auffällig und spricht für ihre besondere Affinität zu neuroendokrinem Gewebe.



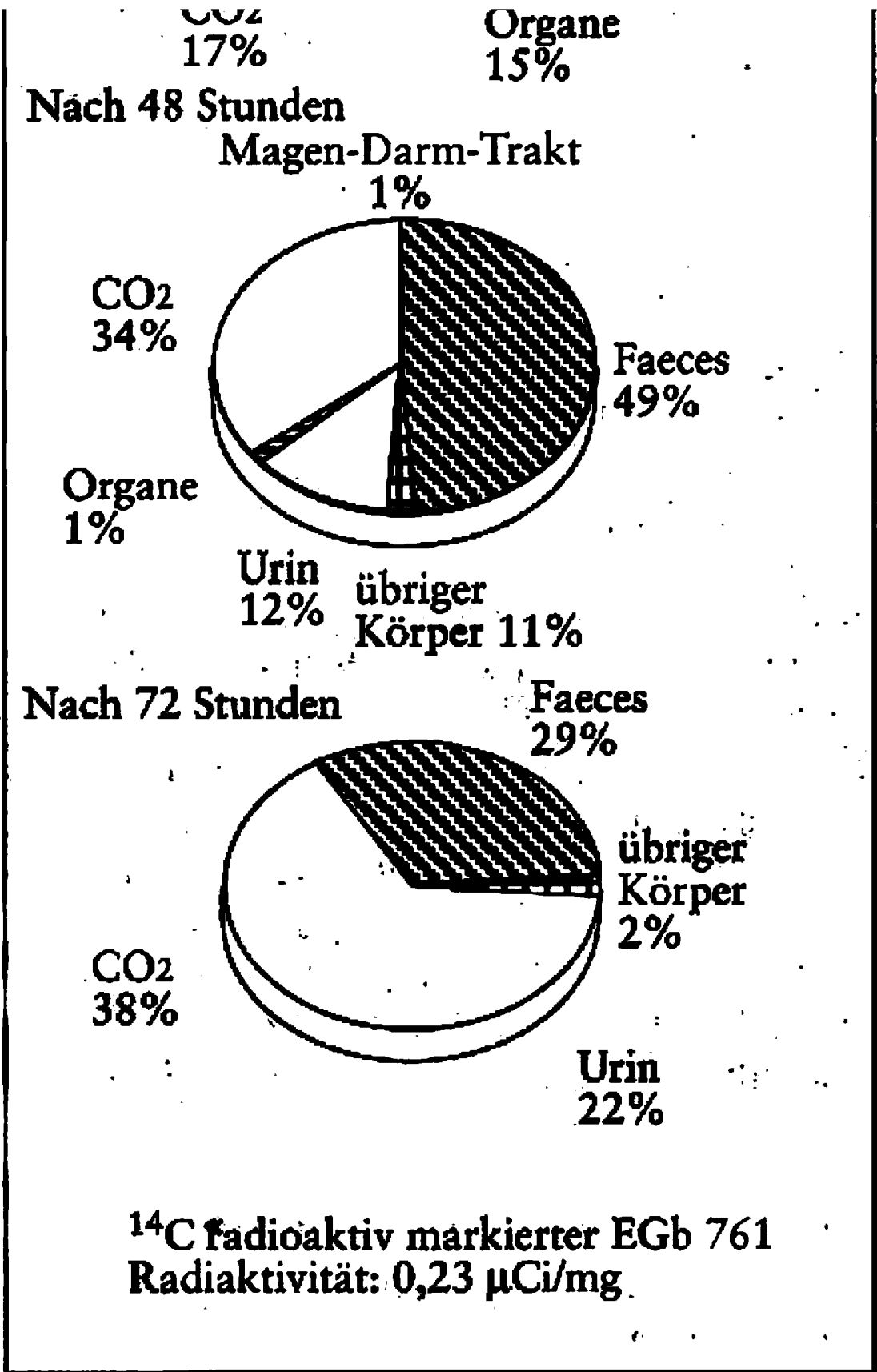


Abb. 4: Verteilung und Ausscheidung von ^{14}C nach oraler Gabe des markierten Ginkgo-Spezialextraktes bei der Ratte.

Die pharmakokinetischen Daten sprechen für ein Zwei-Kompartiment-Modell mit einer Absorptionsphase erster Ordnung (t_{max} 1,3 Stunden, Halbwertszeit 4,5 Stunden) und einer zweiten Phase mit einem Peak bei 12 Stunden. Dieser Befund legt einen enterohepatischen Kreislauf nahe.

Befand sich die Radioaktivität, bedingt durch eine schnelle Absorption über die Magen-Mucosa, in den ersten 3 Stunden nach der Applikation vor allem noch im Plasma, so kam es durch allmähliche Aufnahme der Radioaktivität in die Erythrozyten nach 48 Stunden zu einem neuen Gleichgewicht im Blut. Die Elimination aus dem Blut verlief dann relativ langsam z. T. bedingt durch eine beträchtliche Speicherung der Radioaktivität in den Geweben. Auch Moreau et al. wiesen in diesem Zusammenhang auf eine selektive Affinität der Inhaltsstoffe des Ginkgo-Extraktes zu Drüsengewebe, bestimmten Hirnarealen und den Augen hin.

Eine Dreifach-cross-over-Studie mit 10 Probanden beschäftigte sich mit der Pharmakokinetik der Ginkgolide A, B und C nach Gabe einer Einzeldosis des Ginkgo-Extraktes.

In Relation zur i.v.-Gabe zeigte sich eine gute absolute Bioverfügbarkeit für Ginkgolid A von 98 % bis 100 % und für Ginkgolid B von 79 % bis 93 %. Die Bioverfügbarkeit von Ginkgolid C war dagegen gering.

Die maximale Plasmakonzentration C_{max} bei peroraler Applikation lag im Mittel für Ginkgolid A bei 16 ng/ml und für Ginkgolid B bei 4 ng/ml.

Als Halbwertszeiten $t_{1/2}$ konnten bei i.v. Gabe für Ginkgolid A, B und C 3,5 Stunden, 5,5 Stunden und 5 Stunden ermittelt werden. Bei peroraler Gabe lagen diese Zeiten bei 3,9 Stunden für Ginkgolid A und bei 7 Stunden für Ginkgolid B.

Toxizität:

Akute Toxizität:

Die akute Toxizität wurde anhand derjenigen Einmal-Dosis des Ginkgo-Extraktes bestimmt, nach deren Verabreichung die Hälfte der eingesetzten Versuchstiere verstarb.

Für den Ginkgo-Extrakt betrug bei oraler Applikation die an der Maus ermittelte akute LD_{50} 7725 mg/kg. Für die Ratte war dieser Wert nicht bestimmbar, da Ginkgo-Extrakt sich bis zur Dosis von 10 g/kg keine letalen Effekte zeigten.

Die Werte der akuten LD_{50} betragen nach intraperitonealer Applikation des Ginkgo-Extraktes 1900 mg/kg für die Maus und 2100 mg/kg für die Ratte.

Subchronische und chronische Toxizität:

Subchronische Toxizitätsstudien mit dem Ginkgo-Extrakt umfaßten Untersuchungen bei der Ratte (15-100 mg/kg/Tag i.p.) für die Dauer von 12 Wochen und beim Hund (7,5-30 mg/kg/Tag i.v. bzw. 5 mg/kg/Tag i.m.) für die Dauer von 8 Wochen.

Die chronische Toxizität wurde bei der Ratte und beim Hund jeweils in einer 6 Monate dauernden Studie geprüft. Den Ratten wurden peroral täglich 20 und 100 mg/kg des Ginkgo-Extraktes bzw. ansteigend 300, 400 und 500 mg/kg verabreicht. Die Hunde erhielten 20 und 100 mg/kg bzw. ansteigend 300 und 400 mg/kg per os.

Histologische, biochemische und hämatologische Untersuchungen bestätigten die geringe Toxizität des Ginkgo-Extraktes.

Teratogenität und Reproduktionstoxizität:

Die Untersuchungen wurden bei der Ratte mit oraler Gabe von täglich 100, 400 und 1600 mg/kg Ginkgo-Extrakt

und beim Kaninchen mit den Dosierungen von 100, 300 und 900 mg/kg 761/Tag p.o. durchgeführt.

Der Ginkgo-Extrakt zeigte keine teratogenen, embryotoxischen oder die Reproduktion beeinträchtigenden Wirkungen.

Gewebeverträglichkeit:

Tebonin® p.i. mit dem Wirkstoff Ginkgo-Extrakt erwies sich nach intravenöser, paravenöser, intraarterieller, intramuskulärer und subkutaner Applikation beim Kaninchen als gut gewebeverträglich.

Allergie:

1996 traten in Nehren im Kreis Tübingen bei Personen, die auf Wiesen Heu machten, welche mit Abfällen aus der Ginkgo-Extraktion einer Pharmafirma "gedüngt" waren, allergische Hautreaktionen auf. (MMW 139; 1997)

Literatur:

Agnoli, A.: Klinischer Bericht (1983)

Akkermann, J.-W.N.: Interaction between PAF receptor and fibrinogen binding sites on human platelets. In: Ginkgolides (P. Braquet, ed.), pp. 93-103. J. R. Prous, Barcelona (1988)

Anadere, I. et al.: Hemorheological findings in patients with completed stroke and the influence of a Ginkgo biloba extract. Clin. Hemorheol. 5, 411-420 (1985)

Arrigo, A.: Die Behandlung der chronischen zerebrovaskulären Insuffizienz mit Ginkgo-biloba-Extrakt. Therapiewoche 36, 5208-5218 (1986)

Baranes, J. et al.: The effect of PAF-acether on the cardiovascular system and their inhibition by a new highly specific PAF-acether receptor antagonist BN 52021. Pharmacol. Res. Commun. 18, 717-737 (1986)

Bauer, U.: 6monatige randomisierte Doppelblind-Studie zur Wirkung von Extraktum Ginkgo biloba im Vergleich zu Plazebo bei Patienten mit peripheren chronisch arteriellen Verschlusskrankheiten. (rökan®) Arzneim.-Forsch. 34, 716-720 (1984)

Beck, TH. et al.: Comparative study on the effects of two extract fractions of Ginkgo biloba on local cerebral blood flow and on brain energy metabolism in the rat under hypoxia. In: Kriegelstein, J. (Ed.): Pharmacology of cerebral ischemia. Elsevier Amsterdam, 345-350 (1986)

Benveniste, J. et al.: Leucocyte-dependent histamin release from rabbit platelets. The role of IgE, basophils and a platelet-activating factor. J. Exp. Med. 136, 1356-1377 (1972)

Berndt, E.D., Kramar, M.: Medikamentöse Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit im Stadium II b. Eine bizenrische Vergleichsstudie zwischen Ginkgo-biloba-Extrakt und Buflomedilhydrochlorid. (rökan®) Therapiewoche 37, 2815-2819 (1987)

Bielenberg, G.W., Wagner, G.: PAF-antagonists reduce infarct volume in a rat stroke model. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 339, Suppl., Abstr. 428, R. 107 (1989)

Bloch, P., Delorme, M.L., Rapin, J.R., Granger, A., Boschat, M., Opolon, P.: Reversible modifications of neurotransmitters of the brain in experimental acute hepatic coma. Surg. Gynecol. Obstet. 146: 551-558 (1978)

Böger, J., Braun M.: Nachweis der zerebralen Wirksamkeit eines Ginkgo-biloba-Präparates. Therapiewoche 32, 4086-4090 (1982)

Böhmer, D. et al.: Behandlung der PAVK mit Ginkgo-biloba-Extrakt (GBE) oder Pentoxifyllin. Eine Studie zur Beurteilung von Wirksamkeit und Verträglichkeit. (rökan®) Herz / Kreisl. 20, 5-8 (1988)

Boisvert, D.P., Jones, J.V., Harper, A.M.: Cerebral blood flow autoregulation to acutely increasing blood pressure during sympathetic stimulation. Acta Neurol. Scand. 56: 46-47 (1977)

Bono, Y., Mouren, P.: L'insuffisance circulatoire cérébrale et son traitement par l'extrait de Ginkgo biloba. (Tanakan®) Méditerranée Méd. 3, 59-62 (1975)

Boralle, N.: Ginkgo biloba: A review of its chemical composition. In: Ginkgolides. Chemistry, biology, pharmacology and clinical perspectives (Ed.: P. Braquet), pp. 9-25. J.R. Prous Science Publishers, Barcelona (1988)

Borgeat, P. et al.: PAF-induced leucotriene synthesis in human polymorphonuclear leucocytes: Inhibition by ginkgolide B (BN 52021). In: Ginkgolides (P. Braquet, ed.), pp. 171-179. J.R. Prous, Barcelona (1988)

Borzeix, M.G.: Effects of Ginkgo biloba extract on two types of cerebral edema. In: Effects of Ginkgo biloba

extract on organic impairment. Eds.: A. Agnoli, J.R. Rapin, V. Scapagnini, W.V. Weitbrecht. John Libbey, London, Paris. 51-56 (1985)

Borzeix, M.G. et al.: Recherches sur l'action antiagrégante de l'extrait de Ginkgo biloba. Sem. Hôp. Paris 56 393-398 (1980)

Brage, D., Brage, D.: Insuficiencia cerebral crónica. Estudio a doble ciego controlado co extracto de Ginkgo Biloba versus Dihidroergotoxina en pacintes con insuficiencia cerebral (Tanakan®) Sem. Méd. 169, 381-384 (1986)

Braquet, P.: The Ginkgolides. From chinese pharmacopeia to a new class of pharmacopeia to a new class of pharmacological agents: The antagonists of platelet-activating factor. In: Ginkgolides. Chemistry, biology, pharmacology and clinical perspectives (Ed.: P. Braquet), pp. XV-XIV. J.R. Prous Science Publishers, Barcelona (1988)

Braquet, P. et al.: Involvement of platelet-activating factor in respiratory anaphylaxis, demonstrated by PAF-acether inhibitor BN 52021. Lancet 1, 1501 (1985)

Braquet, P. et al.: BN 52021 and related compounds: A new series of highly specific PAF-acether receptor antagonists isolated from Ginkgo biloba L. Ketsueki to Myakkan (Blood and Vessel) 16, 588-572 (1985)

Bussolino, F. et al.: Human endothelial cells are target for platelet-activating factor (PAF). II. Studies with BN 52021, a specific PAF antagonist. In: Ginkgolides (P. Braquet, ed.), pp. 245-259. J.R. Prous, Barcelona (1988)

Chatterjee, S.S., Gabard, B.: Protective effect of an extract of Ginkgo biloba and other hydroxylradical scavengers against hypoxia. 8th Internat. Congress of Pharmacology, Tokyo, 19.-24., Abstr. 866, S. 483 (July 1981)

Chatterjee, S.S., Gabard, B.: Protection of doxorubicin toxicity by an extract of Ginkgo biloba. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 319, Suppl., R. 15, Abstr. 57 (1982)

Chatterjee, S.S., Gabard, B.: Studies on the mechanism of action of an extract of Ginkgo biloba, a drug used for treatment of ischemic vascular diseases. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 321, Suppl., R. 52, Abstr. 207 (1982)

Chatterjee, S.S., Gabard, B.: Effect of an extract of Ginkgo biloba on experimental neurotoxicities. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 325, Suppl., R. 82, Abstr. 327 (1984)

Chatterjee, S.S., Nöldner, M.: Behavioural observations demonstrating influence of the extract of Ginkgo biloba (EGb 761) on some specific central cholinergic systems. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 339, Suppl., R. 107, Abstr. 425 (1989)

Chatterjee, S.S., Trunzler, G.: Neue Ergebnisse aus der Ginkgo-Forschung. Ärztezeitschr. Naturheilverf. 22, 593-604 (1981)

Chesseboef, L. et al.: Etude comparative de deux vasorégulateurs dans les hypoacusies et les syndromes vertigineux. (Tanakan®) Médecine du Nord et de L'Est 3, 534-539 (1979)

Clostre, F. et al.: Effects of two platelet-activating factor antagonists, BN 52063 and alprazolam, on forced swimming-induced behavioral despair in mice. In: Ginkgolides (P. Braquet, ed.), pp. 649-664. J.R. Prous, Barcelona (1988)

Continella, G., Drago, F.: Behavioral effects of Ginkgo biloba extract. In: Effects of Ginkgo biloba extract on organic cerebral impairment (Eds.: Agnoli, A. et al.). John Libbey, London, Paris. 35-42 (1985)

Courbier, R. et al.: Etude à double insu croisée du tanakan dans les artériopathies de membres inférieurs. (Tanakan®) Méditerranée Méd. 126, 61-64 (1977)

Crinquette, J.F., Faguer, P., Delorme, M.L., Boschhat, M., Rapin, J.R., Opalon, P.: Modifications précoces de la

perméabilité de la barrière hémato-méningée après anastomose portocave (APC) et ischémie hépatique (IH) chez le rat. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 3: 94-96 (1979)

Diehm, C. et al.: Plazebokontrollierte multizentrische randomisierte doppelblinde Pilotstudie zur Prüfung der Wirksamkeit des Ginkgo-biloba-Extraktes EGb 761 bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit im Stadium IIb nach Fontaine. Bericht (1990)

Dieli, G. et al.: Essai clinique à double insu du tanakan dans l'insuffisance cérébral chronique. (Tanakan®) *Lav. Neuropsychiatr.* 68, 3-15 (1981)

Dubreuil, C.: Essai thérapeutique dans les surdité cochléaires aiguës. Etude comparative de l'extrait de Ginkgo biloba et de la nicergoline. (Tanakan®) *Presse Méd.* 31, 1559-1561 (1986)

Demopoulos, C.A. et al.: Platelet-activating factor. Evidence for 1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphorylcholine as the active component (a new class of lipid chemical mediators). *J. Biol. Chem.* 254, 9355-9358 (1979)

Domingo, M.-T. et al.: Inhibition by ginkgolides of the binding (3H)PAF (platelet-activating factor) (PAF) to platelet membranes. In: *Ginkgolides* (P. Braquet, ed.), pp. 79-84, J.R. Prous, Barcelona (1988)

Drieu, K. et al.: Preparation and definition of Ginkgo biloba extract. In: *Rökan. Ginkgo biloba. Recent results in pharmacology and clinic.* Ed.: E.W. Fünfgeld. Springer Berlin, Heidelberg, 32 (1988)

Eberlein, M. et al.: Plazebokontrollierte randomisierte Doppelblindstudie über die Wirkung von Ginkgo-biloba-Extrakt auf die depressive Verstimmung von Patienten mit Hirnleistungsstörungen. Ergebnisbericht. (Publikation in Vorbereitung)

Eckmann, F., Schlag, H.: Kontrollierte Doppelblind-Studie zum Wirksamkeitsnachweis von Tebonin forte bei Patienten mit zerebrovaskulärer Insuffizienz. *Fortschr. Med.* 100, 1474-1478 (1982)

Eckmann, F.: Eine plazebokontrollierte Cross-over-Doppelblindstudie zur Wirksamkeit des Ginkgo-biloba-Extraktes EGb 761 bei Patienten mit Hirnleistungsstörungen. Bericht (1983)

Ernst, E., Matral, A.: Hämorheologische In-vitro-Effekte von Ginkgo biloba. *Herz / Kreisl.* 18, 358-360 (1986)

Etienne, A., Baranès, J., Hecquet, F., Hellegouarch, A., Clostre, F.: Effet stabilisateur de membrane d'un extrait de Ginkgo biloba. *Planta Medica* 39: 237 81980)

Etienne, A. et al.: Effet stabilisateur de membrane d'un extrait de Ginkgo biloba. *Planta med.* 39, 237 (1980)

Etienne, A. et al.: Comparaison des effets d'un extrait de Ginkgo biloba et la chlorpromazine sur la fragilité osmotique, in vitro, d'érythrocytes de rat. *J. Pharmacol. (Paris)* 13, 291-298 (1982)

Filep, J., Földes-Filep, E.: Platelet-activating factors, neutrophil granulocyte function and BN 52021. In: *Ginkgolides* (P. Braquet, ed.), pp. 151-159. J.R. Prous, Barcelona (1988)

Fourtillan, J.B. et al.: Etude pharmacocinétique des ginkgolides A, B et C après administrations de doses uniques de Tanakan, par voie orale (solution buvable et comprimés) et en perfusion intraveineuse (soluté injectable) chez l'homme jeune adulte sain. Cemaf, Poitiers (1989)

Fünfgeld, E.W.: Das Dynamic Brain Mapping und die 20-Frequenzband-Analyse: Eine Standortbestimmung im Vergleich zu anderen Neuro-Imaging-Verfahren. (rökan®) Österreichische Alzheimer Gesellschaft in Verbindung mit der Hirnliga. 3. Jahrestagung vom 3.-4.5. in Innsbruck (1990)

Fünfgeld, E.W.: Dynamic-Brain-Mapping und 20-Frequenzband-Analyse. Therapie-Effizienz-Kontrolle und Vergleich mit konventionellen EEG-Befunden. (rökan®) *TW Neurol. Psychiatr.*, 405-422 (1989)

Fünfgeld, E.W., Stalleicken, D.: Dynamic-Brain-Mapping. (rökan®) *TW Neurol. Psychiatr.* Vol. 1, 136-142 (1987)

Fünfgeld, E.W.: Two years experiences in SDAT treatment with Ginkgo biloba extract. [Second International Conference on Alzheimer's disease and related disorders. July 15-20, Toronto (Canada), Abstr.] (rökan®) Neurobiol. Aging 11, 350 (1990)

Furukawa, S.: Constituents of Ginkgo biloba leaves. Sci. Pap. Inst. Phys. Chem. Res. Tokyo 19, 27-38 (1932)

Ref. 76: Chem. Abstr. 27, 303 (1933)

Furukawa, S.: Untersuchungen über die Bestandteile von »Ginkgo biloba L.« Chem. Zentralblatt II, 3901 (1932)

Gabard, B., Chatterjee, S.S.: Cerebral edema induced by triethyltin in the rat: effect of an extract of Ginkgo biloba. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 311, Suppl., R. 68, Abstr. 271 (1980)

Galley, P., Safi, N.: Tanakan et cerveau senile. Etude radiocirculographique. (Tanakan®) Bordeaux Méd. 10, 171-176 (1977)

Geiger, H., Beckmann S.: Über das Vorkommen von Rutin- und Kämpferol-3-rhamnoglucosid in Ginkgo biloba. Z. Naturforsch. 20b, 1139-1140 (1965)

Haan, J. et al.: Ginkgo-biloba-Flavonglykoside. Therapiemöglichkeit der zerebralen Insuffizienz. Med. Welt 33, 1001-1005 (1982)

Haggendal, E., Johanson, B.: Pathophysiological aspects of the blood brain barrier change in acute arterial hypertension. Eur. Neurol. 72: 24-28 (1971)

Haguenauer, J.P. et al.: Traitement des troubles de l'équilibre par l'extrait de Ginkgo biloba. Etude multicentrique à double insu face au placebo. (Tanakan®) Presse Méd. 15 (31), 1569-1572 (1986)

Halama, P. et al.: Hirnleistungsstörungen vaskulärer Genese. Fortschr. Med. 106, 408-412 (1988)

Halama, P.: Therapie mit Ginkgo biloba bei Patienten mit cerebrovaskulärer Insuffizienz und therapieresistenter depressiver Symptomatik. Was leistet der Spezialextrakt (EGb 761)? Ergebnisse einer plazebokontrollierten, randomisierten doppelblinden Pilotstudie. Therapiewoche 40, 3760-3765 (1990)

Hamann, K.F.: Physikalische Therapie des vestibulären Schwindels in Verbindung mit Ginkgo-biloba-Extrakt. Therapiewoche 35, 4586-4590 (1985)

Hanahan, D.J.: Platelet-activating factor: a biologically active phosphoglyceride. Ann. Rev. Biochem. 55, 493-509 (1986)

Hardebo, J.E., Nilsson, B.: Hemodynamic changes in brain caused by local infusion of hyperosmolar solutions, in particular relations to blood brain barrier opening. Brain Res. 181: 49-59 (1980)

Heiss, W.-D., Hossmann, V.: Untersuchungen über die rheologischen Veränderungen des Blutes nach einmaliger intravenöser Gabe von Tebonin bei gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit zerebralen und peripheren Durchblutungsstörungen. Bericht (1982)

Heiss, W.-D., Zeiler, K.: Medikamentöse Beeinflussung der Hirndurchblutung. Pharmakotherapie 1, 137-144 (1978)

HobsonII, R.W. et al.: Section of Vascular Surgery, Medical Science Building G-532, 185 S. Orange Ave., University of Medicine and Dentistry of New Jersey Medical School, Newark, NJ 07103): Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. New Engl. J. Med. 328, 4, 221-227 (1993)

Hossmann, V. et al.: Therapie des akuten ischämischen Insultes durch rheologisch wirksame Substanzen. In: Fortschritte der technischen Medizin in der neurologischen Diagnostik und Therapie. Tagung. 3.-6. Okt. 1979. Wien, 455-460 (1980)

Hwang, S.B. et al.: Specific receptor sites for 1-O-alkyl-2-O-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine (platelet-

activating factor) on rabbit platelet and Guinea pig smooth muscle membranes. *Biochemistry* 22, 4756-4763 (1983)

Hofferberth, B.: Einfluß von Ginkgo biloba-Extrakt auf neurophysiologische und psychometrische Meßergebnisse bei Patienten mit hirnrnorganischem Psychosyndrom. (rökan®) *Arzneim.-Forsch.* 39, 918-922 (1989)

Hofferberth, B.: Simultanerfassung elektrophysiologischer und rheologischer Parameter bei Patienten mit hirnrnorganischem Psychosyndrom und erhöhtem Gefäßrisiko - Eine Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit Ginkgo biloba-Extrakt EGB 761. (rökan®) In: *Mikrozirkulation in Gehirn und Sinnesorganen* (Hrsg.: R. Stodtmeister, L.E. Pillunat). Enke, Stuttgart, S. 64-74 (1991)

Israel, L. et al.: Extrait de Ginkgo biloba et exercices d'entraînement de la mémoire. Evaluation comparative chez des personnes âgées ambulatoires. (Tanakan®) *Psychol. Méd. (Paris)* 19, 1431-1439 (1987)

Iliff, L.D., Auer, L.M.: The effect of intravenous infusion of Tebonin (Ginkgo biloba) on pial arteries in cats. *J. Neurosurg. Sci.* 27, 227-231 (1983)

James, P. et al.: Effect of Ginkgo biloba extract on fertility and pregnancy of the rat.

Effect of Ginkgo biloba extract on pregnancy of the rabbit.

Effect of Ginkgo biloba extract on pregnancy of the rat with rearing to maturation of the F 1 generation.

Effect of Ginkgo biloba extract on peri- and postnatal development of the rat with rearing to maturity of the F 1 generation.

Bericht aus Huntingdon Research Centre, Huntingdon, England (1982)

Johansson, B.B., Martinsson, L.: The blood-brain barrier in adrenaline-induced hypertension. Circadian variations and modification by beta-adrenoreceptor antagonists. *Acta Neurol. Scand.* 62: 96-102 (1980)

Kamata, K. et al.: Endothelium-dependent vasodilator effects of platelet-activating factor on rat resistance vessels. *Br. J. Pharmacol.* 98, 1360-1364 (1989)

Kamitani, T. et al.: Mechanism(s) of the hypotensive effect of synthetic 1-O-octadecyl-2-O-acetyl-glycero-3-phosphoryl-choline. *Eur. J. Pharmacol.* 98, 357-366 (1984)

Karcher, L. et al.: Effect of an extract of Ginkgo biloba on rat brain energy metabolism in hypoxia. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmakol.* 327, 31-35 (1984)

Karcher, L. et al.: Protective effect of an extract of Ginkgo biloba on brain energy metabolism in hypoxia and ischemia. *Cerebral Ischemia, Meeting Toulouse* (3.-4. Nov. 1983)

Kasuya, Y. et al.: Possible role of endothelium in the vasodilator response of the rat thoracic aorta to platelet-activating factor (PAF). *J. Pharmacobio-Dyn.* 7, 138-142 (1984)

Katori, M. et al.: Evidence for the involvement of a plasma kallikrein-kinin system in the immediate hypotension produced by endotoxin in anaesthetized rats. *Br. J. Pharmacol.* 98, 1383-1391 (1989)

Klein, P.: Untersuchung über die Hemmwirkung von Ginkgo-biloba-Extrakt. *Therapiewoche* 38, 2379-2383 (1988)

Klopogge, E., Akkermann, J.-W.N.: Binding kinetics of PAF-acether (1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine) in intact human platelets. *Biochem. J.* 223, 901-909 (1984)

Kogure, K., Busto, R., Scheinberg, P., Reinmuth, O.M.: Energy metabolites and water content in rat brain during the early stage of development of cerebral infarction. *Brain* 97: 103-114 (1974)

Koltai, M. et al.: Ginkgolide B (BN 52021) and cardiac anaphylaxis. In: *Ginkgolides* (P. Braquet, ed.), pp. 387-

397. J.R. Prous, Barcelona (1988)

Költringer, P. et al.: Mikrozirkulation und Viskoelastizität des Vollblutes unter Ginkgo-biloba-Extrakt. *Perfusion* 1, 28-30 (1989)

Korth, R. et al.: Inhibition by ginkgolides of specific PAF-acether binding in intact human platelets. In: *Ginkgolides* (P. Braquet, ed.), pp. 85-92. J.R. Prous, Barcelona (1988)

Krieglstein, J., Oberpichler, H.: Ginkgo biloba und Hirnleistungsstörungen. *Pharm. Ztg.* 134, 2279-2289 (1989)

Kroegel, C.: The potential pathophysiological Role of platelet-activating factor in human diseases. *Klin. Wochenschr.* 66, 373-378 (1988)

Krieglstein, J.: Bericht (1982)

Krieglstein, J. et al.: Influence of an extract of Ginkgo biloba on cerebral blood flow and metabolism. *Life Sciences* 39, 2327-2334 (1986)

Krieglstein, J., Heuer, H.: Über die Brauchbarkeit eines Modells der akuten Hypoxie zur Testung zerebroprotektiver Pharmaka. *Arzneim.-Forsch.* 36, 1568-1571 (1986)

Künkel, H.: EEG-Profile of three different extractions of Ginkgo biloba. Bericht (1990)

Künkel, H.: Studie zur Definition des elektroencephalographischen Wirkprofils von Tebonin. Bericht (1987)

Lacour, M. et al.: Sensimotor activity and metabolic factors in vestibular compensation. In: *Post-lesion neural plasticity* (Ed.: H. Flohr). Springer Berlin, Heidelberg 675-685 (1988)

Lagatz, W.-H. et al.: Visusminderung bei Patienten mit Hirnleistungsstörungen vaskulärer Genese - Langzeitbehandlung mit Tebonin forte. *Z. Allgemeinmed.* 66, 573-578 (1990)

Lageron, A., LePoncin-Lafitte, M., Rapin, J.R., Saffroy, M., Bulach, C.: Brain rat histoenzymological changes induced by microsphere injection during ischemia. *Acta Histochem.* 64: 184-190 (1979)

Larsen, R.G., Dupeyron, J.P., Boulu, R.G.: An experimental model of cerebral ischemia induced by microspheres in the rat. Effect of 2 Ginkgo biloba extracts and of naftidrofuryl. *Therapie* 33: 651-660 (1978)

Larsen, R.G. et al.: Modèle d'ischémie cérébrale expérimentale par microsphères chez le rat. Etude de l'effet de deux extraits de Ginkgo biloba et du naftidrofuryl. *Therapie* 33, 651-660 (1978)

Lebuisson, D.A. et al.: Traitement des dégénérescences »maculaire séniles« par l'extrait de Ginkgo biloba. (Tanakan®) *Presse Méd.* 15, 1556-1558 (1986)

LePoncin-Lafitte, M. et al.: Effects of Ginkgo biloba on changes induced by quantitative cerebral microembolization in rats. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 243, 236-244 (1980)

LePoncin-Lafitte, M. et al.: Protective effects of Ginkgo biloba extract on the blood brain barrier permeability during a hypertensive burst. *Energy Transduction and Neurotransmission*, Rom, S. 232 (20.-21. Sept. 1982)

LePoncin-Lafitte, M., Rapin, J., Rapin, J.R.: Effects of Ginkgo biloba on changes induced by quantitative cerebral microembolization in rats. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 243: 236-244 (1980)

Maass, B. et al.: Zur Wirkung von Ginkgo-biloba-Extrakt auf die Wasserstoff-Auswaschvorgänge an der Cochleabasis unter hypotensiver Ischämie. *Extr. otorhinolaryngol.* 9, 169-172 (1987)

Marcy, R.: Etude de toxicité chronique 6 mois chez le rat et le chien de l'extrait de Ginkgo biloba. *Toxikologischer Bericht* (1977)

Marcy, R.: Report of expert pharmacological evaluation. Bericht (1981)

- Marcy, R.: Toxicité aigue de l'extrait de Ginkgo biloba. Toxikologischer Bericht (1977)
- Maruyama, M. et al.: The ginkgolides I.-IV. Tetrahedron Lett. 299-319 (1967)
- Meyer, B.: Etude multicentrique randomisée en double insu face au placebo du traitement des acouphènes par l'extrait de Ginkgo biloba (Tanakan®) Presse Méd. 15, 1562-1564 (1986)
- Moreau, J.P. et al.: Absorption, Distribution and Excretion of taggert Ginkgo biloba leaf extract in the rat. In: Rökan. Ginkgo biloba. Recent results in Pharmacology and clinic. Ed.: E.W. Fünfgeld. Springer Berlin, Heidelberg 37 (1988)
- Moreau, Ph.: Un nouveau stimulant circulatoire cérébral. (Tanakan®) Nouv. Presse Méd. 4, 2401-2402 (1975)
- Moreau, S., Bonin, P.: Inhibition of thromboxane synthetase in human platelet microsomes by Ginkgo extract IV LOT 127/128 - statistical data. Bericht (1980)
- Nasr C. et al.: Flavonol Glycosides of Ginkgo biloba L. Acta Agron. Hung. 34 Suppl., 73 (1985)
- Nasr, C. et al.: Kämpferol Coumaroyl Glucorhamnosides from Ginkgo biloba. Phytochemistry 25, 770-771 (1986)
- Nasr, C. et al.: Quercetin Coumaoyl Glucorhamnosides from Ginkgo biloba. Phytochemistry 26, 2869-2870 (1987)
- Natali, J., Boissier, P.: Protocole d'efficacité de l'extrait de Ginkgo biloba face au placebo dans l'artériopathie des membres inférieurs. (rökan®) Interner Bericht (1985)
- Oberpichler, H. et al.: PAF-antagonist ginkgolide B reduces postischemic neuronal damage in rat brain hippocampus. J. Cerebr. Blood Flow Metab. 10, 133-135 (1990)
- Okabe, K. et al.: Ginkgolides. J. Chem. Soc. (London), 2201-2206 (1967)
- Otani, M. et al.: Effect of an extract of Ginkgo biloba on triethyltin-induced cerebral edema. Acta Neuropathol. (Berl.) 69, 54-65 (1986)
- Page, C.P., Robertson, D.N.: PAF, airway hyperreaktivität and asthma: The potential of ginkgolides in the treatment of asthma. In: Ginkgolides (P. Braquet, ed.), pp. 305-312. J.R. Prous, Barcelona (1988)
- Panetta, Th. et al.: Effects of a platelet activating factor antagonist (BN 52021) on free fatty acids, diacylglycerols, polyphosphoinositides and blood flow in the Gerbil brain: Inhibition of ischemia-reperfusion induced cerebral injury. Biochem. and Biophys. Res. 149, 580 (1987)
- Peter, H. et al.: Zur Pharmakologie der Wirkstoffe aus Ginkgo biloba. Arzneim.-Forsch. 16, 719-725 (1966)
- Plotkine, M. et al.: Effect of BN 52041 on PAF-Aceter-induced brain edema. In: Braquet, P. (ed.), Ginkgolides. Chemistry, biology, pharmacology and clinical perspectives. J.R. Prous Science Publishers, Barcelona, 687 (1988)
- Raabe, A., Raabe, M.: Erste Erfahrungen am Perimeter Octopus-2000-R bei älteren Patienten mit chronischer zerebro-retinaler Mangelversorgung unter Ginkgo-biloba-Behandlung (rökan®) Therapiewoche 36, 3157-3164 (1986)
- Rapin, J.R., Grosdemouge, C., LePoncin-Lafitte, M.: Pathophysiology and Pharmacotherapy of cerebrovascular disorders. Betz, Grote (Eds.) Witzstrock, Baden-Baden, pp. 163-166 (1980)
- Rapoport, S.I., Hori, M., Klatzi, I.: Testing of a hypothesis for osmotic opening of the blood-brain-barrier. Am. J. Physiol. 223: 323-331 (1972)
- Reuther, R.: Prospektive, randomisierte, klinische kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von Tebonin forte bei frischen Hirninfarkten im vertebrobasilären Stromgebiet. Bericht (1988)

- Rudofsky, G.: Wirkung von Ginkgo-biloba-Extrakt bei arterieller Verschlusskrankheit. Fortschr. Med. 105, 397-400 (1987)
- Salz, H.: Zur Wirksamkeit eines Ginkgo-biloba-Präparats bei arteriellen Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten. (rökan®) Therapie der Gegenwart 119, 1345-1356 (1980)
- Sakabe, N. et al.: The structure of Ginkgolid A, a novel diterpenoid trilactone. Chem. Commun. 259-261 (1967)
- Sancesario, G., Kreutzberg, G.W.: Stimulation of astrocytes affects cytotoxic brain edema. Acta Neuropathol. (Berl.) 72, 3-14 (1986)
- Schaffler, K., Reeh, P.W.: Doppelblindstudie zur hypoxie-protectiven Wirkung eines standardisierten Ginkgobiloba-Präparates nach Mehrfachverabreichung an gesunden Probanden. Arzneim.-Forsch. 35, 1283-1286 (1985)
- Schennen, A.: Neue Inhaltsstoffe aus den Blättern von Ginkgo biloba L. sowie Präparation ¹⁴C-markierter Ginkgo-Flavonoide. Inaugural-Dissertation. Philipps-Universität Marburg (1988)
- Schneider, B.: Biometrische Bewertung der Wirksamkeit des Ginkgo-biloba-Extraktes EGb 761 (GBE). Münch. Med. Wochenschr. 131, Beilage 82, 3-4 (1989)
- Shigenobu, K. et al.: Platelet-activating factor analogues: Lack of correlation between their activities to produce hypotension and endothelium-mediated vasodilatation. J. Pharmacobio-Dyn. 8, 128-133 (1985)
- Shigenobu, K. et al.: Potentiation by bovine serum albumine (BSA) of endothelium-dependent vasodilator response to acetyl glyceryl ether phosphorylcholine (AGEPC). J. Pharmacobio-Dyn. 10, 220-228 (1987)
- Sim, A.K. et al.: Evaluation of the effect of IR 534 on capillary permeability after administration by the oral route. Bericht (1979)
- Sim, A.K., Davies, M.E.: The in vivo evaluation of IPS 200 as an inhibitor of experimental thrombus formation in the microcirculation of the hamster cheek pouch. Bericht (1980)
- Simpson, J.B., Routtenberg, A.: Subfornical organ: site of drinking elicitation by angiotensin. Science 181: 1772-1775 (1972)
- Sitzer, G.: Die zerebrovaskuläre Insuffizienz. II. EEG-Langzeitstudie zur Wirksamkeit von Tebonin forte bei Patienten mit chronischer zerebrovaskulärer Insuffizienz. Kassenarzt 27, 28-35 (1987)
- Spinnewyn, B. et al.: Effects of Ginkgo biloba extract on a cerebral ischemia model in Gerbils. In: Rökan. Ginkgo biloba: Recent Results in Pharmacology and Clinic (E.W. Fünfgeld, ed.), pp. 143-152. Springer Verlag, Berlin (1988)
- Spinnewyn, B. et al.: Involvement of platelet-activating factor (PAF) in cerebral postischemic phase in Mongolian Gerbils. Prostaglandins 34, 337-349 (1987)
- Spinnewyn, B. et al.: Protective effects of ginkgolides in cerebral post-ischemic phase in Mongolian Gerbils. In: Ginkgolides (P. Braquet, ed.), pp. 665-679. J.R. Prous, Barcelona (1988)
- Stange, G. et al.: Adaptationsverhalten peripherer und zentraler akustischer Reizantworten des Meerschweinchens unter dem Einfluß verschiedener Fraktionen eines Extraktes aus Ginkgo biloba. Arzneim.-Forsch. 26, 367-374 (1976)
- Symon, L., Held, K., Dorsch, N.W.C.: A study of regional autoregulation in the cerebral circulation to increased perfusion pressure in Normocapnia and Hypercapnia. Stroke 4: 139-147 (1973)
- Taillandier, J. et al.: Traitement des troubles du vieillissement cérébral par l'extrait de Ginkgo biloba. Etude longitudinal multicentrique à double insu face au placebo. (Tanakan®) Presse Méd. 15, 1583-1597 (1986)

- Tamargo, J. et al.: Cardiac electrophysiology of PAF-acether and PAF-acether antagonists. In: Ginkgolides (P. Braquet, ed.), pp. 417-431. J.R. Prous, Barcelona (1988)
- Tamura, N. et al.: Platelet-activating factor, human eosinophiles and ginkgolide B (BN 52021). In: Ginkgolides (P. Braquet, ed.), pp. 217-224. J.R. Prous, Barcelona (1988)
- Tanni re, M., Rochette, L.: Direct effects of platelet-activating factor (PAF) on cardiac function in isolated Guinea pig heart. *Drug Development Research* 11, 177-186 (1987)
- Taylor, J.E.: Liaison des neurom diateurs   leurs r cepteurs dans le cerveau des rats. *Presse M di.* 15, 1491-1493 (1986)
- Valone, F.H.: Inhibition of binding of platelet-activating factor AGEPC to platelets by AGEPC analog rac-3-(Noctadecyl-carbamoyloxy)-2-methoxy-propyl-2-tiazolethyl-phosphate (CV-3988). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 126, 502-508 (1985)
- Vargaftig, B.B., Benveniste, J.: Platelet-activating factor today. *Trends Pharmacol. Sci.* 4, 341-343 (1983)
- Victoire, C. et al.: Isolation of Flavonol Glycosides from Ginkgo biloba leaves. *Planta Med.* 245-247 (1988)
- Weinges, K., B hr, W.: Bilobalid A, ein neues Sesquiterpen mit tert.-Butyl-Gruppe aus den Blättern des Ginkgo biloba. *Liebigs Ann. Chem.* 724, 214-216 (1969)
- Weinges, K., B r, W.: NMR- und massenspektrometrischer Vergleich des Bilobalids C₁₅H₁₈O₈ mit den Ginkgoliden C₂₀H₂₄O₉₋₁₁. *Liebigs Ann. Chem.* 759, 158-172 (1972)
- Weinges, K. et al.: Bilobalid/iso-Bilobalid - Strukturbeweis durch Röntgenbeugung. *Liebigs Ann. Chem.* 1079-1085 (1987)
- Weinges, K. et al.: Übersicht über die Inhaltsstoffe aus den Blättern des Ginkgo-Baumes (Ginkgo biloba L.). *Arzneim.-Forsch.* 18, 537-539 (1968)
- Weiß, H., Kallischnigg, G.: Ginkgo-biloba-Extrakt (EGb 761). Meta-Analyse von Studien zum Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit bei Hirnleistungsstörungen bzw. peripherer arterieller Verschlusskrankheit. *Münch. Med. Wochenschr.* 133, 138-142 (1991)
- Weitbrecht, W.-U., Jansen, W.: Primär degenerative Demenz: Therapie mit Ginkgo-biloba-Extrakt. *Fortschr. Med.* 104, 199-202 (1986)
- Winter, E.: Effects of an extract of Ginkgo biloba on learning and memory of mice. *Pharmacol. Biochem. Behavior* 38, 109-114 (1991)

Literatur:

- Alvan, G.: Effect of activated charcoal on plasma levels of nortriptyline after single doses in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 5, 236-238 (1973)
- Andersen, A.H.: Experimental studies on the pharmacology of activated charcoal I. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 2, 69-78 (1946)
- Andersen, A.H.: Experimental studies on the pharmacology of activated charcoal II. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 3, 199-218 (1947)
- Andersen, A.H.: Experimental studies on the pharmacology of activated charcoal III. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 4, 275-284 (1948)
- Andersen, A.H.: Experimental studies on the pharmacology of activated charcoal IV. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 4, 379-388 (1948)
- Balzereit, F., Arnold, W.: Lungenoedem nach Pentobarbitalvergiftung. *Nervenarzt* 36, 42-44 (1965)
- Balzereit, F., Arnold, W.: Zur Frage der Magenspülung bei Vergiftungen. *Dtsch. Med. Wschr.* 91, 485-487 (1966)
- Bartels, O.: Notfalltherapie exogener Vergiftungen. *MMW* 114, 282-287 (1972)
- Bartels, O.: Akute Vergiftungen, Köln-Lövenich: Deutscher Ärzteverlag (1975)
- Belz, G.G.: Plasma concentrations of intravenous α -methylidigoxin with and without oral charcoal. *Klin. Wschr.* 52, 749-750 (1974)
- Belz, G.G., Bader, H.: Effect of oral charcoal on plasma levels of intravenous methylproscillaridin. *Klin. Wschr.* 52, 1134-1135 (1974)
- Belz, G.G.: Adsorption to activated charcoal and polarity of cardenolides and bufadienolides. *Experientia* 30, 530-531 (1974)
- Br. Med. J.: Activated charcoal rediscovered. *Br. Med. J.*, 5825, 487-488 (1972)
- Chaput De Saintonge, D.M., Herxheimer, A.: Activated charcoal impairs propantheline adsorption. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 4, 52-53 (1971)
- Chernish, S.M.: Adsorption of propoxyphene hydrochloride by activated charcoal. *Clin. Toxicol.* 5, 317-329 (1972)
- Chin, L., Picchioni, A.L., Duplisse, B.R.: Comparative antidotal effectiveness of activated charcoal, arizona montmorillonite, and evaporated milk. *J. Pharm. Sci.* 58, 1353-1356 (1969)
- Chin, L., Picchioni, A.L., Duplisse, B.R.: The action of activated charcoal on poisons in the digestive tract. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 16, 786-799 (1970)
- Chin, L., Picchioni, A.L., Bourn, W.M., Laird, H.E.: Optimal antidotal dose of activated charcoal. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 26, 103-108 (1973)
- Clarmann, M. v.: Akute Vergiftungen; in Gross-Jahn, Lehrbuch der Inneren Medizin, Stuttgart: Schattauer Verlag (1966)
- Clarmann, M. v.: Erste ärztliche Hilfe bei Vergiftungen. *MMW* 111, 376-378 (1969)
- Clarmann, M. v., Solfrank, G.: Intubation vor Magenspülung bei Schlafmittel-Intoxikation? *Dtsch. Med. Wschr.* 4, 142 (1977)

- Clarmann, M. v.: Hinweiskarte über Bifiteral. Giftinformationszentrale der Toxikologischen Abteilung an der II. Med. Klinik der TU München (1978)
- Corby, D.G., Decker, W.J.: An antidote for propoxyphen HCl. JAMA, 203, 1074 (1968)
- Corby, D.G., Decker, W.J., Moran, M.J., Payne, C.E.: Clinical comparison of pharmacologic emetics in children. Pediatrics 42, 361-364 (1968)
- Corby, D.G., Fiser, R.H., Decker, W.J.: Re-evaluation of the use of activated charcoal in the treatment of acute poisoning. Pediatr. Clin. North. Am. 17, 546-556 (1970)
- Corby D.G., Decker, W.J.: Management of acute poisoning with activated charcoal. Pediatrics 54, 324-328 (1974)
- Crammer, J., Davis, B.: Activated charcoal in tricyclic drug overdoses. Br. Med. J. 5825, 527 (1972)
- Crookshank, H.R., Smalley, H.E., Radeleff, R.D.: Effect of prolonged oral administration of activated charcoal and of Ronnel on the well-being of sheep. J. Anim. Sci. 34, 322-325 (1972)
- Crowell, L.A., Lincolton, N.C.: Activated charcoal. JAMA, 1973, 326 (1960)
- Damrau, F., Goldberg, A.H.: Adsorption of whisky congeners by activated charcoal. Southwestern Med. 52, 179-182 (1971)
- Dauderer, M.: Akute Intoxikationen, München-Berlin-Wien: Urban und Schwarzenberg (1974)
- Dauderer, M.: Medizinalkohle - das älteste und wichtigste Gegengift. Fortschr. Med. 15, 697-700 (1983)
- Dauderer, M., Weger, N.: Erste Hilfe bei Vergiftungen. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag (1975)
- Decker, W.J., Combs, H.F., Corby, D.G.: Adsorption of drugs and poisoning by activated charcoal, Toxicol. Appl. Pharmacol. 13, 454-460 (1968)
- Decker, W.J., Corby, D.G., Ibanez, J.D.: Aspirin adsorption with activated charcoal. Lancet 1, 754-755 (1968)
- Decker, W.J., Shpall, R.A., Corby, D.G., Combs, H.F., Payne, C.E.: Inhibition of aspirin absorption by activated charcoal and apomorphine. Clin. Pharmacol. Ther. 10, 710-713 (1969)
- Dordoni, B., Willson, R.A., Thompson, R.P.H., Williams, R.: Reduction of absorption of paracetamol by activated charcoal and cholestyramine: a possible therapeutic measure. Br. Med. J. 5871, 86-87 (1973)
- Drug Ther Bull: Activated charcoal in the treatment of acute poisoning. Drug Ther Bull: 12, 27-28 (1974)
- Eisler, M.: Weitere Versuche über den Einfluß der Kohlenadsorption auf Vergiftung und Entgiftung. Biochem. Ztschr. 192, 154-170 (1926)
- Eschenhof, E.V., Rieder, J.: Studies on the fate of the antidepressant amitriptyline in the organism of rat and man. Arzneim. Forsch. 19, 957-966 (1969)
- Fiser, R.H., Maetz, H.M., Treuting, J.J., Decker, W.J.: Activated charcoal in barbiturate and glutethimide poisoning of dog. J. Pediatr. 78, 1045-1047 (1971)
- Friedman, E.A.: Oral sorbents in uremia: charcoal induced reduction in plasma lipids. Am. J. Med. 62, 541-542 (1977)
- Gard, H., Knapp, D., Hanenson, I., Walle, T., Gaffney, T.: Studies on the disposition of amitriptyline and other tricyclic antidepressant drugs in man as it relates to the management of the overdosed patient. Adv. Biochem. Psychopharmacol. 7, 95-105 (1973)

- Gard, H., Knapp, D., Walle, T., Gaffney, T.: Qualitative and quantitative studies on the disposition of amitriptyline and other tricyclic antidepressant drugs in man as it relates to the management of the overdosed patient. *Clin. Toxicol.* 6, 571-584 (1973)
- Glohuber, Ch.: Über die Behandlung nach Einnahme von Wasch- und Reinigungsmitteln. *Med. Welt* 6, 351-357 (1968)
- Goldenhersh, K.K., Wu-Der-Huang, Mason, N.S., Sparks, R.E.: Effect of micronencapsulation on competitive adsorption in intestinal fluids. *Kidney int.* 10, 251-253 (1976)
- Greenberger, N.J., Caldwell, J.H.: *Basic and Clinical Pharmacology of Digitalis*. Springfield: C.C. Thomas (1972)
- Gwilt, P.R., Perrier, D.: Influence of »thickening« agents on the antidotal efficacy of activated charcoal. *Clin. Toxicol.* 9, 82-92 (1976)
- Haacke, H., Johnsen, K., Kolenda, K.D.: Zur Therapie der Digitalisintoxikation: Ein weiterer experimenteller Hinweis auf die Wirksamkeit von Adsorbentien. *Med. Welt* 24, 1374-1375 (1973)
- Harvey, S.C.: Heavy metals; in Goodman and Gilman, *The pharmacological basis of therapeutics*, New York: Macmillan Publishing Co. (1975)
- Härtel, G., Manninen, V., Reissel, P.: Treatment of digoxin intoxication. *Lancet* 7, 158 (1973)
- Hassler, J.W.: *Purification with activated carbon*. New York: Chemical Publ. Co. (1974)
- Hayden, J.W., Comstock, E.G.: Use of activated charcoal in acute poisoning. *Clin. Toxicol.* 8, 515-533 (1975)
- Hegemann, U.: *Medizinalkohle*. Diss. TU, München (1980)
- Henning, Th.: Bindung enteraler Bakterien-Toxine durch Kohle-Präparate; dargestellt am Modell der Histamin-Adsorption im künstlichen Darmsaftmilieu nach Einwirken von Kohle-Compretten Merck bzw. Kohle-Granulat Merck. Persönliche Mitteilung der Firma Merck vom 22.8.1977
- Henschler, D., Kreutzer, P.: Intoxikationsbehandlung durch Bindung von Giftstoffen im Magen-Darm-Kanal: Tierkohle oder »Universalantidot«? *Dtsch. Med. Wschr.* 91, 2241-2248 (1966)
- Hofmann, H., Neubauer, M.: Die medizinische Kohle und die Unterschiede der Adsorptionsfähigkeit verschiedener Kohlepräparate. *Pharmazie* 3, 12-24 (1948)
- Holt, L.E., Holz, P.H.: The black bottle. *J. Pediatr.* 63, 306-316 (1963)
- Ibe, K.: Magenspülung bei akuten Schlafmittelvergiftungen. *Med. Klin.* 61, 1832-1836 (1966)
- Jäger, R., Schweigart, U., Vogel, G.E., Dauderer, M., Kopp, K.F.: Artificial organ support strategies in combined renal, circulatory, pulmonary and liver failure. *Artif. Organs.* 1, 100-102 (1977)
- Kanis, W.: Carbo medicinalis - auch heute noch das universelle Antidot. *Dtsch. Apotheke* 26, 1-5 (1974)
- Kanis, W.: Aktivkohle - das Mittel zur Bindung von Giftstoffen im Magendarmkanal. Prospektentwurf Fa. Merck, Stand vom 31.10.1977
- König, F.: Bestimmung des Adsorptionswertes verschiedener Kohlepulver. *Pharmazeut. Zentralhalle* 40, 645-648 (1975)
- Kopp, K.F.: The unexpected success of enteral activated carbon in acute renal failure patients in the prevention and therapy of abdominal sepsis. *Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 7, 31 (1978)
- Kortilla, K., Mattila, M.J., Linntolla, M.: Prolonged recovery after diazepam sedation: the influence of food, charcoal ingestion and injection rate on the effects of intravenous diazepam. *Br. J. Anaesth.* 48, 333-340 (1976)

- Laas, W.: Zur Eignung von carbo medicinalis für die Behandlung akuter oraler Vergiftungen mit organischen Lösungsmitteln. Pharmazie 29, 728-729 (1974)
- Levy, G., Gwilt, P.R.: Activated charcoal for acute acetaminophen intoxication. JAMA 219, 621 (1972)
- Levy, G., Tschiya, T.: Effect of activated charcoal on aspirin in man. Clin. Pharmacol. Ther. 13, 317-322 (1972)
- Levy, G., Soda, D.M., Lampman, T.A.: Inhibition by icecream of the antidotal efficacy of activated charcoal. Am. J. Hosp. Pharm. 32, 289-291 (1975)
- Lichtwitz, L.: Die Adsorptionstherapie. Naturwissenschaften 34/35, 834-836 (1914)
- Liehr, H., Grün, M.: Endotoxine und RES-Funktion in der Pathogenese von Lebererkrankungen. Internist 17, 122-128 (1976)
- List, P.H., Hörhammer, L.: Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. III. Band, Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag (1972)
- Lücking, Th., Kunzer, W.: Adsorption von Darmbilirubin an Kohle. Klin. Wschr. 44, 469 (1966)
- Manes, M., Mann, J.P.: Easily swallowed formulations of antidote charcoal. Clin. Toxicol. 7, 355-364 (1974)
- Manes, M.: Effect of carboxy methyl cellulose on the adsorptive capacity of charcoal. Am. J. Hosp. Pharm. 33, 1120-1122 (1976)
- Mann, J.B., Sandberg, D.H.: Therapy of sedative overdosage. Pediatr. Clin. North. Am. 17, 617-627 (1970)
- Manoguerra, A.S.: Poisoning with tricyclic antidepressiva drugs. Clin. Toxicol. 10, 149-158 (1977)
- Martindale, W.: The Extrapharmacopoeia. London: The pharmaceutical press (1977)
- Mathew, H., Mackintosh, T.F., Tompsett, S.L., Cameron, J.C.: Gastric aspiration and lavage in acute poisoning. Br. Med. J. 5499, 1333-1337 (1966)
- Maynert, E.W.: Sedative and hypnotics II. Barbiturates; in Drill's Pharmacology in medicine, New York: McGrawhill (1971)
- Meyers, F.H.: Review of Med. Pharmacology. Los Altos: Lange Medical Publications (1972)
- Moller, K.O.: Pharmakologie. Basel-Stuttgart: 13 Schwabe und Co. Verlag (1966)
- Moll, H.: Ratschläge zur Behandlung von Vergiftungen bei Kindern. Dtsch. Ärzteblatt 61, 2191-2198 (1964)
- Nau, C.A., Neal, J., Stenbridge, V.A., Cooley, R.N.: Physiological effects of carbon black. Arch. Environ. Health. 4, 415-431 (1962)
- Neve, R. d.: Antidotal efficacy of activated charcoal in presence of gam, starch and milk. Am. J. Hosp. Pharm. 33, 965-966 (1976)
- Otto, U., Stenberg, B.: Beredningsformens betydelse för adsorptionsgraden hos medicinski kol. Lakartidningen 70, 2729-2730 (1973)
- Pfannenstiel, H.: Die Wirkung medizinischer Kohlepräparate auf Darmbakterien. Med. Klin. 23, 1673-1674 (1927)
- Phansalkar, S.V., Holt, L.E.: Observations on the immediate treatment of poisoning. J. Pediatr. 72, 683-685 (1968)
- Picchioni, A.L., Chin, L., Verhuist, H.L., Dieterle, B.: Activated charcoal vs »Universal antidote« as an antidote for poisons. Toxicol. Appl. Pharmacol. 8, 447-454 (1966)

- Picchioni, A.L.: Activated charcoal - a neglected antidote. *Pediatr. Clin. North. Am.* 17, 535-543 (1970)
- Picchioni, A.L., Chin, L., Duplisse, B.R., Laird, H.E.: Antidotal spectrum of activated charcoal. *Abstr. Acad. Pharm. Sci.*, 119th Annu. Meeting, American Pharmaceutical Association 2, 117-125 (1972)
- Picchioni, A.L., Chin, L., Laird, H.E.: Activated charcoal preparations - relative antidotal efficacy. *Clin. Toxicol.* 7, 97-108 (1974)
- Picchioni, A.L.: Research in the treatment of poisoning. *Toxicol. Annual.* 1974, 27-51 (1975)
- Pond, S.M.: Role of Repeated Oral Doses of Activated Charcoal in Clinical Toxicology. *Med. Toxicol.* 1, 3-11 (1986)
- Rakatansky, H., Kirsner, J.B.: Drugs for gastrointestinal diseases; in W. Modell, *Drugs of Choice*, Saint Louis: Mosby Company (1976)
- Rauws, A.G., Noordwijk, J. v.: Activated charcoal in tricyclic drug overdoses. *Br. Med. J.* 5835, 298 (1972)
- Rauws, A.G.: Treatment of experimental imipramine intoxication by interrupting enteral cycles with activated charcoal. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 282, 78 (1974)
- Rauws, A.G., Olling, M.: Treatment of experimental imipramine and desimipramine poisoning in the rat. *Arch. Toxicol.* 35, 97-106 (1976)
- Remington, P.: *Remington's Pharmaceutical Sciences*. Easton: Mack Publishing Company (1975)
- Ross, J.F., Helwitt, W.L., Wahl, C.W., Okum, R., Shapiro, B.J., Slawson, P.F., Schneidman, E.S.: The management of the presuicidal, suicidal, and postsuicidal patient.
- Rueff, F.: Die Behandlung der Flatulenz beim anus praeter naturalis. *MMW* 8, 395-396 (1965)
- Smith, D.G., Alwen, J.: Effect of activated charcoal on the swarming of protens. *Nature* 212, 941-942 (1966)
- Smith, R.P., Gosselin, R.E., Henderson, J.A., Anderson, D.M.: Comparison of the adsorptive properties of activated charcoal and alaskan montmorillonite for some common poisons. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 10, 95-104 (1967)
- Sorby, D.L., Plein, E.M.: Adsorption of phenothiazine derivates by kaolin, talk, and norit: *J. Pharm. Sic.* 50, 355 (1961)
- Sorby, D.L., Plein, E.M., Benmaman, J.D.: Adsorption of phenothiazine derivates by solid adsorbents. *J. Pharm. Sci* 55, 785-794 (1966)
- Sorby, D.L.: Effect of adsorbents on drug adsorption: importance of preequilibrating drug and adsorbent. *J. Pharm. Sci.* 57, 1604-1605 (1968)
- Staiff, D.C., Irle, G.K., Felsenstein, W.C.: Screening of various adsorbents for protection against paraquat poisoning. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 10, 193-199 (1973)
- Steuerle, H.: Antwortbrief der Fa. BASF vom 11.1.1978 an Dr. M. Dauderer, Toxikologische Abteilung der 2. Med. Klinik der TU München
- Swinyard, E.A.: Demulcents, emollients, protectives and adsorbents, antiperspirants and deodorants, absorbable hemostatics, adstringents, irritants, sclerosing agents, caustics, keratolytics, antiseborrhetics, melanizing and demelanizing agents, mucolytics and certain enzymes; in Goodman and Gilman, *The pharmacological basis of therapeutics*, New York: Macmillan Publishing Co. (1975)
- Teitelbaum, D.T.: Poisoning with psychoactive drugs. *Pediatr. Clin. North. Am.* 17, 545-556 (1970)

Tsuchiya, T., Levy, G.: Relationship between effect of activated charcoal on drug absorption in man and its drug adsorption characteristics in vitro. *J. Pharm. Sci* 61, 586-589 (1972)

Tsuchiya, T., Levy, G.: Drug adsorption efficacy of commercial activated charcoal tablets in vitro and in man. *J. Pharm. Sci.* 61, 624-625 (1972)

Walker, J.M., Denti, E., Wagenen, R. v., Andrade, J.D.: Evaluation and selection of activated carbon for hemoperfusion. *Kidney Int.* 10, 320-327 (1976)

Wiechowski, W.: Die pharmakologischen Grundlagen der Adsorptionstherapie. *Ther. Ggw.* 24, 121-132 (1922)

Winchester, J.F.: Activated charcoal-black magic? *Scot. Med. J.* 21, 47-48 (1976)

Wood, C.A., Brown, J.R., Coleman, J.H., Evans, W.E.: Management of tricyclic antidepressant toxicities. *Dis. Nerv. Syst.* 37, 459-461 (1976)

Yatzidis, H.: Activated charcoal rediscovered. *Br. Med. J.* 5831, 51 (1972)

Yatzidis, H., Orepolus, D.: Early clinical trials with adsorbents. *Kidney Int.* 10, 215-217 (1976)

Johanniskraut

Synonym:

Hypericum perforatum L.

Vorkommen:

Pflanze:

Europa, Westasien, Nordafrika, eingebürgert in Ostasien, Nord- und Südamerika, Australien; in Mitteleuropa häufig; lichte Wälder, Gebüsche, Wegränder.

Beschreibung:

Bis 1 m hohe, ausdauernde Pflanze mit ästiger Wurzel. Stengel stielrund mit 2 Längskanten. Blätter elliptisch-eiförmig, sitzend oder kurzgestielt, durchscheinend punktiert, am Rande mit schwarzen Drüsen. Blüten goldgelb mit schwarzen Punkten oder Strichen, auf meist schwarzdrüsigen Stielen, in trugdoldigem Blütenstand. Frucht breit bis schmal eiförmig, mit Drüsen.

Blütezeit: Juni - September.

Hauptwirkstoffe:

Hypericin, begleitet von schwierig abzutrennenden Farbstoffen. Gehalt an δ *Hypericin* und hypericinähnlichen Stoffen ca. 0,1 % im getrockneten Kraut. 0,5-1 % Flavonoide mit dem Hauptbestandteil δ *Hyperosid*. Außerdem 0,05-0,3 % ätherisches Öl, Gerbstoffe, antibiotisch wirksame Verbindungen und Phenolcarbonsäuren.

Neuerdings wurde das sechsfach prenylierte Phloroglucin »Hyperforin« aus Johanniskraut isoliert. Es zeigt antimikrobielle Aktivität gegen Staphylokokken und Streptokokken. (Bis jetzt nur in *Hypericum perforatum* nachgewiesen und instabil.)

Handelspräparate:

Aristoforat® Kapseln (Steiner)

Cesradyston® 200 Kapseln / Flüssigkeit (Redel)

DIVINAL® Seda Kapseln (Divinal)

Esbericum® Kapseln / forte Dragees (Schaper & Brümmer)

Felis® forte 425 Dragees / Tropfen (Biocur)

Helarium® Hypericum Dragees (Arzneimittelwerk Dresden, Bionorica, Boehringer Mannheim)

Herbaneurin® forte Kapseln (Herbapharm)

Hewepsychon® uno Dragees (Hevert)

Hyperforat® Dragees / Injektionslg. Tropfen (Klein)

Hypericaps® Kapseln (Duopharm)

Hypericum Stada® N Kapseln (Stada)

Jarsin® 300 Dragees (Lichtwer)
Johanniskraut Arkocaps (Arko Pharma)
Johanniskraut-Kapseln (Bio-Diät-Berlin)
Johanniskrautdragees Jocapsan® (Alsitan)
Kira® Dragees (Lichtwer)
LomaHypericum Dragees (Lomapharm)
mct Psycho Dragees N (Eurim-Pharm)
Neuroplant® 300 Filmtabletten (Spitzner)
Neurositan® 300 Dragees (Hanosan)
Neurovegetalin® Lösung (Verla)
Psychotonin® forte Kapseln N / Psychotonin® M Tinktur (Steigerwald)
Remotiv® Dragees (Bayer)
Rephahyval® Filmtabletten (Repha)
Sedovegan® Caps Kapseln (Wolff)
Spilan® Kapseln (Kanoldt)
Turineurin® Kapseln (Jenapharm)
Viviplus® Dragees (Mann)

Indikation:


Bei Depressiven hilft 3 x 300 mg/d Johanniskraut-Extrakt genauso gut wie 3 x 25 mg/d Imipramin - bei wesentlich besserer Verträglichkeit des Phytopharmakons. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen zeigten sich nicht, Johanniskraut schnitt bei einzelnen Parametern sogar tendenziell etwas besser ab.

Wirkungsmechanismus:

Der therapeutische Effekt tritt wie bei den klassischen Antidepressiva nach etwa 2 Wochen in Erscheinung, das Wirkungsoptimum ist nach 4 bis 6 Wochen erreicht. Die Responderrate liegt bei rund 60 bis 80 %.

Die vorliegenden Studien bestätigen eine stimmungsaufhellende und spannungslösende Wirkung bei gleichzeitigem Fehlen von Sedierung und anticholinergen kardialen sowie zerebralen Nebenwirkungen. Zusätzlich werden die vegetative Symptomatik und auch die geistige Leistungsfähigkeit gebessert. Johanniskraut erscheint deshalb besonders geeignet für die Behandlung von sozial und beruflich geforderten Menschen wie auch von älteren Patienten. Die Akzeptanz ist aufgrund der Nebenwirkungsarmut sehr hoch.

Zur klinischen Wirksamkeit von Johanniskraut liegen mittlerweile 28 kontrollierte Studien vor. 14 neuere kontrollierte klinische Prüfungen, an denen mehr als 600 Patienten mit überwiegend leichten bis mittelschweren Depressionen teilnahmen, wurden anlässlich des Hypericum-Symposiums 1993 präsentiert.

Pflanzenextrakt verfügt über mehrere Wirkstoffe und Wirkmechanismen. 

Nach dem aktiven Prinzip im Hypericum-Extrakt suchen Wissenschaftler bislang vergeblich. Auch über den Wirkmechanismus gibt es momentan zwar viele Spekulationen, jedoch wenig harte Daten. Trotzdem wird in der derzeit gültigen Monographie des Bundesgesundheitsamtes Hypericin als »wirksamkeitsbestimmender Inhaltsstoff« deklariert, kritisierte Professor Hildebert Wagner aus München. Es sei davon auszugehen, daß die Hypericine nicht die einzigen und wahrscheinlich nicht die bedeutsamsten Wirkstoffe im Hypericum-Extrakt sind.

Neben Hypericin und Pseudohypericin finden sich in dem Pflanzenextrakt auch Derivate von Xanthon und Flavon, die zumindest eine strukturelle Ähnlichkeit mit trizyklischen Antidepressiva aufweisen, wie Wagner bemerkte. Unter den möglichen pharmakologischen Mechanismen der antidepressiven Wirkung von Hypericum-Extrakten wurde bislang eine erhöhte Verfügbarkeit von Neurotransmittern favorisiert.

Diese könnte durch eine Hemmung der Monoaminoxidase (MAO) oder der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) zustande kommen. Beide Enzyme greifen in den Katecholamin-Stoffwechsel der Zelle ein. Allerdings fand man in einer computergesteuerten Modellanalyse kaum Hinweise auf eine MAO-Hemmung des Hypericins.

In zahlreichen weiteren Untersuchungen mit verschiedenen Fraktionen des Extraktes gelang es nicht, eine Inhibition von MAO oder COMT bei pharmakologisch relevanten Konzentrationen nachzuweisen. Auf großes Interesse stieß daher die Hypothese, die Expression von Zytokinen könne durch Hypericum-Inhaltsstoffe moduliert werden und über das Hormonsystem eine antidepressive Wirkung entfalten.

Tatsächlich konnte an fünf gesunden Probanden und vier Patienten gezeigt werden, daß die Einnahme von Hypericum-Extrakt die Freisetzung von Interleukin 6 (IL-6) aus peripheren Blutzellen unterdrückt. Die Konzentration anderer Zytokine wie IL-1 bleibt dagegen unverändert. Als mögliches Bindeglied zwischen IL-6 und der Depression nennt Thiele das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH). Es wird von IL-6 herabreguliert, dadurch entsteht weniger Corticotropin; letztendlich wird somit die Bildung bestimmter Steroidhormone reduziert.

Über 600 Patienten haben bisher an kontrollierten klinischen Studien mit Johanniskraut teilgenommen. Es wurden außerdem die Daten von 3250 Patienten ausgewertet, die an einer Anwenderstudie teilnahmen. Der Hypericum-Extrakt wurde dabei in der Mehrzahl der Fälle in einer Tagesdosis von 900 mg über einen Zeitraum von 28 bis 42 Tagen eingenommen.

Besonders stark leiden depressive Patienten an körperlich erlebten Beschwerden. Unter den 230 Teilnehmern einer klinischen Studie zur Häufigkeitsverteilung dieser Symptome wurden Schlafstörungen, Erschöpfungszustände und Müdigkeit mit 80, 71 beziehungsweise 63 Prozent am häufigsten beobachtet. Etwa jeder zweite Patient klagte über Kopfweg, Muskelschmerzen oder Herzklopfen.

Es wurden unter einer vierwöchigen Behandlung mit Hypericum-Extrakt besonders die Schlafstörungen, aber auch Müdigkeit und Erschöpfungszustände wirksam bekämpft. Dies wird als Hinweis darauf gewertet, daß die Besserung nicht auf einen sedierenden Effekt zurückzuführen ist.

In einer multizentrischen, placebokontrollierten Praxisstudie an 105 ambulanten Patienten mit neurotischer Depression oder kurz dauernder depressiver Verstimmung fand man einen Rückgang der genannten Beschwerden um 70 Prozent. In der Placebo-Gruppe gingen die Nennungen dieser Symptome dagegen nur um etwa ein Viertel zurück. Der Hypericum-Extrakt wurde von den Patienten gut toleriert und gerne angenommen.

Die Zwischenauswertung einer multizentrischen Doppelblindstudie bei niedergelassenen Fachärzten wurde vorgestellt. Bisher wurden 43 Patienten über einen Zeitraum von sechs Wochen behandelt. Der Verlauf wurde neben der Hamilton-Depressionsskala auch mit drei weiteren Verfahren objektiviert. Die Therapie mit Johanniskraut war der Gabe von Placebo statistisch signifikant überlegen.

Angesichts der weiten Verbreitung synthetischer Antidepressiva sind zwei Vergleichsprüfungen zwischen diesen Substanzen und dem Johanniskraut-Extrakt von Bedeutung. Über eine randomisierte Doppelblind-Studie, in der Johanniskraut mit dem Antidepressivum Imipramin (3 x 25 mg) verglichen wurde, wurde berichtet. Insgesamt 135 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Die Ergebnisse wurden anhand der Hamilton-Depressionsskala, der Depressionsskala nach Zerssen sowie der Clinical-Global-Improvements-Skala bewertet. Die Auswertung zeigte eine mindestens gleichwertige therapeutische Wirksamkeit des Johanniskraut-Extraktes und Imipramin in den geprüften Dosierungen. Bezüglich der Verträglichkeit war Hypericum sogar eindeutig überlegen: Nebenwirkungen unter Imipramin wurden mit 22 doppelt so häufig beobachtet wie unter Johanniskraut mit 11.

Professor Gerhart Harrer, Salzburg, hat in Untersuchungen an 83 ambulanten Patienten die Gleichwertigkeit von Johanniskraut (3 x 300 mg) zu Maprotilin (3 x 25 mg) belegt. Die beiden synthetischen Antidepressiva Imipramin und Maprotilin gelten in Prüfungen antidepressiver Wirksamkeit als WHO-Standard.

Abgerundet wurde der positive Gesamteindruck durch Studien, die mögliche Einflüsse von Johanniskraut auf die Verkehrstüchtigkeit von 65 Patienten untersuchten. Am Wiener Determinationsgerät ergaben sich dabei keinerlei Unterschiede zwischen Verum- und Placebogruppe bezüglich Aufmerksamkeit, Konzentration und motorischem Reaktionsvermögen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden in einer weiteren Studie negative Wechselwirkungen des Präparates mit Alkohol.

Bei der Durchsicht der bisher veröffentlichten Studien zeigt sich, daß offensichtlich nur mit wenigen der vielen im Handel erhältlichen Hypericum-Präparate Therapiestudien durchgeführt wurden (Jarsin®, Hyperforat®, Psychotonin®, Neuropas®, Esbericum®). Und noch geringer ist die Zahl der Präparate, die klinisch unter den methodischen Bedingungen untersucht worden sind, die heute für einen nicht anzuzweifelnden therapeutischen Wirkungsnachweis gefordert werden. In dieser Hinsicht ist die Datenlage am besten für das Präparat Jarsin 300®.

H.-P. Volz hat unter Berücksichtigung der methodischen Aspekte in mehreren Übersichten alle verwertbaren klinisch-therapeutischen Studien mit Hypericum-Präparaten zusammenfassend dargestellt und kritisch-vergleichend bewertet. Außerdem haben Linde et al. einen Überblick über die Befunde von 23 kontrollierten Studien (15 placebokontrollierte Studien; 8 Doppelblindstudien im Vergleich mit einem Standard-Antidepressivum; Untersuchungen an insgesamt 1757 ambulanten Patienten mit leichten oder mittelschweren Depressionen) veröffentlicht und eine Meta-Analyse vorgelegt (➔ Linde et al. 1996).

Aus diesen zusammenfassenden Bewertungen ist der Schluß zu ziehen, daß Hypericum bei 60 bis 70 % der Patienten mit leichten bis mittelschweren Depressionen antidepressiv wirkt. Damit liegt die Erfolgsrate in der gleichen Größenordnung wie die der klassischen trizyklischen Antidepressiva bei Depressionen aller Schweregrade.

Für die Praxis der psychiatrischen Pharmakotherapie sind Hypericum-Präparate nach dem heutigen Stand des Wissens also als antidepressiv wirksame Arzneimittel einzustufen. Deswegen sollten sie nicht mehr - wie bisher zumeist üblich - mit anderen pflanzlichen Arzneimitteln mit mehr oder weniger gut definierten psychotropen Wirkungen in einer völlig heterogenen Gruppe "pflanzlicher Psychopharmaka (Phyto-Psychopharmaka)" zusammengefaßt werden. Die Hypericum-Präparate sind Antidepressiva und müssen daher als erste Vertreter der Untergruppe "Phyto-Antidepressiva" zusammen mit den tri- und tetrazyklischen Antidepressiva, den selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Hemmern, den Monoaminoxidase-Inhibitoren, atypischen Antidepressiva wie z.B. Sulpirid und Präparaten wie Trazodon, Venlafaxin und Veloxazin in die Gruppe der "Antidepressiva" eingeordnet werden (➔ Volz 1995).

Indikationsstellung:

Bei jedem depressiven Patienten müssen drei Aspekte seines Krankheitsbildes erfaßt werden:

- das psychopathologische Syndrom (die depressiven Symptome),
- die Schwere (Intensität) der Depression,
- der Verlauf der Depression (episodisch-phasischer Verlauf; chronischer Verlauf).

Zum depressiven Syndrom gehören - in wechselnder Zusammensetzung - als Zielsymptome:

Typische Symptome:

1. Depressive Verstimmung,
2. Freudlosigkeit,
3. Interessenverlust,
4. Verminderung des Antriebs; oft einhergehend mit leichter Ermüdbarkeit, mit Müdigkeit und allgemeiner Aktivitätseinschränkung.

Weitere Symptome:

1. Herabsetzung der Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit,
2. Vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen,
3. Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit,
4. Pessimistische Zukunftsgedanken,
5. Schlafstörungen,
6. Appetitlosigkeit,
7. Gewichtsverlust,
8. Libidoverlust.

Bei der Einschätzung der Schwere (Intensität) der Depression geht man heute im allgemeinen von den Kriterien der ICD-Klassifikation aus:

- "leichte depressive Episode" (F 32.0): Leichte Ausprägung von mindestens zwei der Symptome 1 bis 4 und mindestens zwei weitere Symptome 5 bis 12.
- "mittelgradige depressive Episode" (F 32.1): Zahlreiche Symptome: Zwei oder drei der Symptome 1 bis 4; mindestens drei oder vier der Symptome 5 bis 12. Durchgehend besonders breites Spektrum von Symptomen oder besonders deutliche Ausprägung einiger Symptome.
- "schwere depressive Episode" (ohne oder mit psychotischen Symptomen) F 32.2 und F 32.3.): Mindestens drei Symptome 1 bis 4; mindestens vier weitere Symptome; einige Symptome besonders ausgeprägt; erhebliche Verzweiflung; oft Agitiertheit oder auch Stupor; oft Suizidalität; eventuell hinzutretende psychotische Symptome wie Wahnideen oder auch Trugwahrnehmungen (➔ Dilling 1993).

Nebenwirkungen:

Bei einer entsprechenden Untersuchung bezogen sich die häufigsten Nennungen auf gastrointestinale Beschwerden (0,55 %), allergische Reaktionen (0,52 %) und Müdigkeit (0,4 %). Eine erhöhte Lichtempfindlichkeit wurde nur bei einem Patienten gesehen.

Neben seiner guten allgemeinen Verträglichkeit zeichnet sich Johanniskraut zusätzlich durch eine fehlende

Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens und der Fahrtüchtigkeit aus, die unter manchen klassischen Antidepressiva stark eingeschränkt sein kann. Dies zeigt eine Untersuchung von 65 depressiven Patienten, bei denen Aufmerksamkeit, Konzentration und motorisches Reaktionsvermögen unter der Therapie erhalten bleiben. Das bedeutet für die Praxis, daß die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen nicht eingeschränkt werden, im Gegenteil, bei manchen depressiven Patienten wird die Fahrtüchtigkeit überhaupt erst wiederhergestellt. Eine Verstärkung der Alkoholwirkung, so eine weitere Studie an 32 gesunden Freiwilligen mit normalen Trinkgewohnheiten, ist ebenfalls nicht zu erwarten.

Literatur:

Daniel, K.: Hippokrates 20 (19), 526 (1949)

Daniel, K.: Pharmazie 6, 131 (1951)

Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, H. H. (Hrsg.): WHO: Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD - 10, Kapitel V (F). Huber, Bern, 2. Auflage 1993.

Hagers Handbuch der Pharmaz. Praxis (Hrsg. P.H. List, u. L. Hörhammer), Band V, S. 214 ff, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1976)

Hofmann, J., Kühl, E.-D.: Zeitschr. f. Allgemeinmed. 55, 776 (1979)

Linde, K., Ramirez, G., Mulrow, C. D., Pauls, A., Weidenhammer, W., Melchart, D.: St. John's wort for depression - an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. Brit. med. J. 313 (1996) 253 - 258.

Roth, L., Dauderer, M., Kormann, K.: Giftpflanzen - Pflanzengifte. Ecomed, 4. Aufl., Landsberg, 1994.

Völz, H.-P., Hänsel, R.: Hypericum (Johanniskraut) als pflanzliches Antidepressivum. Psychopharmakotherapie 2 (1995) 61 - 67.

Weiss, R.F.: Lehrbuch d. Phytotherapie, 3. Aufl. Hippokrates Verlag, Stuttgart (1974)

Kohle

Synonyma:

Medizinalkohle, Aktivkohle (nicht Tierkohle!)

Vorkommen:

Kohle-Compretten® (Merck)

Kohle-Hevert® Tabletten (Hevert)

Kohle-Pulvis (Köhler)

Kohle-Tabletten 250 mg "Michallik"

Kohle-Tabletten Boxo-Pharm (Boxo-Pharm)

Zusammensetzung:

Die Tierkohle hat nur einen geringen Gehalt an Kohlenstoff, ungefähr 10-15 %, und wird aus Knochen und Blut gewonnen. Sie wird in der Industrie zum Beispiel als Entfärber verwendet. Tierkohle hat eine sehr viel geringere Adsorptionskraft als Kohle aus pflanzlichen Materialien und wird daher nicht bei Vergiftungen eingesetzt. Kontraindiziert wäre sie bei Alkoholintoxikationen, da hierbei aus der Tierkohle Aldehyde und Ketone freigesetzt werden, die toxisch wirken.

Die in der Medizin verwendete aktivierte Kohle ist ein schwarzes, geruch- und geschmackloses, in Wasser und Ethylalkohol unlösliches Pulver, das zum größten Teil, ca. 90 %, aus Kohlenstoff besteht. Sie wird durch Verkohlung von pflanzlichen Materialien gewonnen, zum Beispiel aus Moosen, Kokosnußschalen, Holz. Reiner Kohlenstoff wirkt kaum adsorptiv.

Das aus Verkohlung von organischen Substanzen gewonnene Material wird durch Aktivierung in seinem Adsorptionsvermögen verbessert. Eine derartige Aktivierung geschieht z. B. durch die Einwirkung von gesättigtem Wasserdampf oder CO₂-Gas hoher Hitze. Bei der Aktivierung kommt es zu einer Art Anfressen der Oberfläche; die einzelnen Kohlekörnchen sind danach von feinsten Kapillaren durchzogen. Hierdurch wird die Oberfläche der Kohlepartikel außerordentlich vergrößert und liegt bei 500 bis 1500 m²/g. Außerdem nimmt man an, daß die zur Aktivierung verwendeten Substanzen an die Kohle adsorbierte Stoffe entfernen.

Dosierung:

Kohle wird auch in extrem hohen Dosen von z. B. 100 g gut vertragen.

Wochenlange orale Kohletherapie soll über die Adsorption von Nahrungsbestandteilen wie Vitaminen und Aminosäuren, und außerdem von Enzymen im Darmlumen eine gesundheitsschädigende Wirkung haben.

Tierversuche zeigten, daß eine Inhalation von Kohle in den Lungen bei extrem langer Exposition zu Kohlestaubablagerungen führt. Bei einigen Tieren häufte sich die Frequenz von Bronchopneumonien. In seltenen Fällen entwickelte sich nach langer Exposition eine geringe Lungenfibrose.

Als Folge einer einmaligen Aspiration kohlehaltiger Flüssigkeit aus dem Magen ist aber nur eine oberflächliche Kohlestaubablagerung zu erwarten.

Aktivkohle erzeugt keine Verstopfung.

Kohlemobilisation:

Zur Entfernung gespeicherter Gifte (fettlöslich oder wasserlöslich) aus der Leber eignet sich folgendes:

Test:

10 g Medizinalkohle (ein gehäufte Eßlöffel oder Kohle-Pulvis im Einmalbecher, Fa. Köhler, Alsbach) wird vorsichtig (staubt!) in ein halbgefülltes Wasserglas eingerührt und getrunken.

Ein zwetschengroßes Stück des dritten Stuhlgangs wird zur Untersuchung auf das verursachende Gift (Quecksilber, Pentachlorophenol, Schwermetalle = MEA, Pestizide, Lösemittel o.a.) in das Tox-Labor (Bremen) geschickt.

Behandlung:

Falls der Test eine Giftauusscheidung brachte, kann der Test in großen Abständen wiederholt werden, z.B. alle 4 - 6 Wochen.

Zwischendurch sollte immer wieder eine Messung erfolgen.

Hirngifte:

Die Ausscheidung fettlöslicher Gifte aus dem Gehirn wird über einen Umweg erreicht:

Zunächst wird das Fettgewebe giftärmer dadurch, daß nach Kohlegabe eine Nulldiät, d.h. Fasten unter sehr viel Wassertrinken erfolgt.

Die Kohle im Darm bindet die Gifte, die über die Galle beim Fasten in den Darm abgeschieden werden.

Im Stuhl können diese Gifte gemessen werden.

Über eine Umverteilung wird so das Gehirn entgiftet (Diffusionsausgleich).

Vorteil:

Kohle ist völlig ungiftig und sicher nicht allergieauslösend. Sie ist bei schwersten Allergikern oft der einzige Ausweg. Nierenkranke, Patienten mit Colitis oder Schizophrenie haben eine Ausscheidungsanomalie für Gifte: anstelle der üblichen Routineausscheidung über die Nieren, scheiden sie die Gifte über den Darm aus. Hier hilft Kohle optimal.

Nachteil:

Kohle bindet nur die Gifte außerhalb der Zellen und nicht die eigentlich gefährlichen Gifte in den Zellen - im Gegensatz zu DMPS u.ä.

Die meisten Labors weigern sich, den unappetitlichen Stuhl zu untersuchen; dies ist jedoch die Voraussetzung zur Therapie.

Wirkungscharakter:

Aktivierete Kohle adsorbiert in Flüssigkeiten und Gasen gelöste Teilchen und entfernt sie somit daraus. Die Adsorption durch aktivierete Kohle ist ein physikalischer Prozeß. Sie beruht auf der kleinen Größe der Kohlepartikel, ihrer großen Oberfläche, und auf dem geringen Gehalt an adsorbierten Substanzen. Unter Adsorption versteht man die Tendenz gelöster Stoffe, sich an Grenzflächen zwischen festen und flüssigen Medien anzusammeln. Hier besteht ein labiles Gleichgewicht zwischen Adsorption und Desorption. Diese Gleichgewichtsreaktion ist in vitro nach einer Minute zu mehr als 90 % abgelaufen (→ Andersen 1946). Experimente zeigten außerdem, daß Kohle und Gift einen an sich stabilen Komplex während der Magen-Darm-Passage bilden. Man muß aber damit rechnen, daß durch kompetitive Einflüsse und pH-Wert-Änderungen ein Teil des an die Kohle adsorbierten Giftes im Darm wieder freigesetzt wird.

So kann die Aufnahme von noch freien Giftanteilen durch die Darmwand zur Wiederfreisetzung von vorher adsorbiertem Gift führen. Experimentelle Untersuchungen hierzu liegen schon von Wiechowski (1922) vor, der Kohleadsorption und Wiederfreisetzung von Phenol und Methylenblau im Kaninchendarm demonstrierte.

Einfluß auf normale Darmfunktionen:

In Wasser suspendiert getrunkene oder mit dem Magenschlauch zugeführte Kohle ist atoxisch. Sie verläßt den Darmtrakt - beladen mit adsorbierten Substanzen - unverändert.

Die Kohle adsorbiert Substanzen ungeachtet ihres Nutzens oder Schadens für den Organismus. Kohle kann also die Resorption der verschiedenen Stoffe beeinflussen. Deshalb ist bei einer Kohletherapie über lange Zeit mit dem Verlust von Vitaminen, Verdauungsenzymen, Aminosäuren und Nahrungsbestandteilen über den Darm zu rechnen. Diese Tatsache spielt für die Behandlung chronischer Vergiftungen eine große Rolle.

Es liegen quantitative Untersuchungen über die Adsorption von im Darm befindlichen Bakterien, Bakterientoxinen und außerdem auch Bilirubin vor. Aktivkohle erzeugt keine Obstipation.

Einfluß des pH-Wertes auf die Adsorptionskapazität der Kohle:

Aktivkohle reagiert fast neutral. Sie verändert die Säureverhältnisse im Magen und das Alkalimilieu im Darm praktisch nicht. Andererseits muß man mit erheblichen Veränderungen des Adsorptionsvermögens durch Magen- und Darmsäfte rechnen. pH-Wert-Änderungen können zu Veränderungen der chemischen Struktur eines Adsorbendums führen und hierdurch das Adsorptionsverhalten dieses Stoffes beeinflussen. So wird Aspirin besser im sauren Milieu (Magen) als im alkalischen Bereich (Darm) adsorbiert.

Einfluß von Darminhalt auf die Adsorption:

Die Adsorption stellt eine Gleichgewichtsreaktion dar, welche leicht in Richtung Desorption verschiebbar ist. Im Darm konkurrieren verschiedene Stoffe um die Adsorption an die Kohle. Deshalb ist die Adsorption eines Stoffes, den man erreichen will, im Darm geringer als in wäßriger Lösung in vitro, in der nur dieser Stoff vorhanden ist.

Einige Beispiele hierfür:

In vitro werden im Magensaft Strychninnitrat, Quecksilberchlorid und Diethylbarbitursäure nur halbsoviel adsorbiert wie in Wasser; in gallehaltiger Aufschwemmung wird Diethylbarbitursäure höchstens zu 70 % gegenüber Vergleichsuntersuchungen in Wasser adsorbiert. Kreatinin und Harnsäure werden von Kohle in vitro, in wäßriger Lösung, in hohem Maße, wenig jedoch im Darm adsorbiert (→ Friedmann 1977).

Man nimmt an, daß Bestandteile der Darmsäfte die Kohleoberfläche besetzen. Es wird diskutiert, ob es sich dabei um Lipide handelt.

Auch die Füllung des Darms mit Nahrung führt auf diesem Wege zu einer Verschiebung des Reaktionsgleichgewichtes in Richtung Desorption für den Stoff, den man erreichen will.

Einfluß von Geschmackskorrigentien auf die Adsorptionskapazität der Kohle:

Ein Glas mit in Wasser suspendierter Kohle ist ein unansehnlicher und ungerne eingenommener Trunk. Deshalb wurden Geschmackskorrigentien und Substanzen, die die Gleitfähigkeit der suspendierten Kohle verbessern, auf eine Beeinflussung des Adsorptionsvorgangs untersucht. Von den geprüften Substanzen scheinen Marmelade, Bentonite und verschiedene Polysaccharide wie Methylcellulose und Natriumalginat die Adsorptionskraft der Kohle nicht oder nur gering zu reduzieren. Stark zuckerhaltiger Fruchtsirup und Milch senken diese um ca. 20 %. Von einer Speiseeiszugabe ist abzuraten, es vermindert die Adsorptionskapazität, über seine eigene Anlagerung, in zu hohem Maße.

Vergleich der Adsorptionskapazität von Kohlepulver und Kohletabletten:

Feinstkörnige wäßrige Suspensionen wirken *in vitro* und *in vivo* besser als ungenügend zerkleinerte Kohletabletten. In Kohle-Suspensionen verläuft die Adsorption außerordentlich schnell und ist *in vitro* nach 1 min zu über 90 % abgelaufen. Bei Verwendung von Kohletabletten kann die Anlagerung von gelösten Teilchen an die Kohleoberfläche erst nach deren vollständigem Zerfall das größtmögliche Ausmaß erreichen. Das Gleichgewicht dieser Reaktion stellt sich erst nach ca. 2 Stunden ein.

Bei Anwendung von Kohletabletten müssen diese also vor der Einnahme erst gründlich zerstoßen und suspendiert werden, um die volle Wirkung der Kohle so schnell wie möglich zu erreichen. Frisch angefertigte Kohlesuspensionen besitzen im Vergleich zu länger aufbewahrten Kohlesuspensionen keine höheren adsorptiven Eigenschaften.

Vergleich der Kohlezubereitungen verschiedener Firmen:

Die Kohlezubereitungen verschiedener Firmen zeigen hinsichtlich ihrer Adsorptionskraft erhebliche Unterschiede, wobei *carbo medicinalis* Merck in den meisten Untersuchungen am besten abschneidet.

Bei dieser Gelegenheit sollte man darauf hinweisen, daß ein unnötiger Zeitverlust bei der Kohlegabe dadurch entstehen kann, daß die Firma Merck aus Sicherheitsgründen die Kohlekompressen nur noch in Durchdrückpackungen abgibt. Es muß sich also in der Praxis eine Person damit befassen, 50 Kompressen oder noch mehr, aus den Packungen herauszudrücken. Es wäre wünschenswert, daß die Firma Merck auch in Zukunft in Dosen abgepackte Kompressen abgibt, so wie dies, auf besondere Bitte, weiterhin an große toxikologische Abteilungen geschieht. Bewährt auf dem Markt ist Kohle-Pulvis, *Carbo medicinalis* als Pulver zum Einnehmen im Trinkbecher (Dr. Köhler-Chemie, Alsbach). Diese Form ist zur Vergiftungsbehandlung wegen der leichten Zubereitungsart empfehlenswert.

Vergleich von Kohle und anderen Adsorbentien:

Aktiviert Kohle ist bei den meisten Vergiftungen anderen Adsorbentien wie *Bolus alba*, Cholestyramin, Kaolin, Talk, Milchpulver und Alaskan montmorillonite, einer Mischung aus Bentonit, Kaolin und Magnesiumtrisilikat, überlegen.

Einige dieser Stoffe sind bei bestimmten Vergiftungen der Kohle gleichzusetzen oder übertreffen sie sogar in ihrer Wirkung. So kann bei Acetaminophenintoxikationen sowohl Aktivkohle als auch Cholestyramin zur Giftelimination verwendet werden. Bei Paraquatintoxikationen sind Amberlite und Bentonite der Kohle als Adsorbentien überlegen.

Trotz der bekannt guten Adsorptionskraft von aktivierter Kohle wird noch immer auch das sogenannte »Antidotum universale« empfohlen. Es besteht aus 2 Teilen Kohle, 1 Teil *magnesia usta*, 1 Teil Tannin.

In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen ergaben jedoch, daß aktivierte Kohle allein besser adsorptiv wirkt, als die gleiche Kohlenmenge als Bestandteil einer Gabe des »Antidotum universale«.

Daraus muß man schließen, daß die anderen Bestandteile des »Antidotum universale« die Kohle inaktivieren.

Kohle und Abführmittel:

Die Zeitspanne, die zwischen oraler Gabe und dem Auftreten der Kohle im Stuhl verstreicht, wird als Kohlezeit

bezeichnet.

Sie dient zur Beobachtung der Darmpassage des Giftes. Wenn die Kohle im Stuhl auftritt, hat bei genügend hoher Kohledosierung der nicht aus dem Darm resorbierte Giftanteil den Körper verlassen.

Nach der Kohlegabe erscheint die Verabreichung eines Abführmittels empfehlenswert, um dadurch die Kohlezeit zu verkürzen, und somit die Zeit für eine Umkehr des Giftes zu verkürzen.

Als Laxantien bewährt haben sich salinische Abführmittel wie z. B. Na_2SO_4 in Mengen bis zu 30 g. Von MgSO_4 wird abgeraten, da es zur Resorption einer größeren Menge von Magnesium kommen kann. Bei Schlafmittelintoxikationen ist hierdurch eine Verstärkung der Giftwirkung möglich.

Paraffinöl ist gerade bei lipidlöslichen Giften als Laxans geeignet, es bindet speziell fettlösliche Stoffe und vermindert so ihre Resorption.

Eine Gabe von 150 ml wird empfohlen. Paraffinöl kann zusätzlich zur Kohle appliziert werden.

In jüngster Zeit wird ein osmotisches Laxans, Laktulose in hochprozentiger Lösung, als geeigneter im Vergleich zu Na_2SO_4 empfohlen.

Zum einen ist der süßliche Geschmack der Laktulose angenehmer als der bittere des Na_2SO_4 . Zum anderen vermindert die Laktulose die Ammoniakresorption aus dem Darm und ist deshalb bei Lebererkrankungen besonders geeignet. Die Laktulose erreicht das Colon unverändert, und wird hier bakteriell zu organischen Säuren abgebaut. Dabei kommt es zu einer pH-Wert-Erniedrigung, welche eine Umwandlung des resorbierten NH_3 in nicht resorbierbares NH_4 bewirkt.

Ebenfalls zur Verkürzung der Kohlezeit und zur Beschleunigung der Giftpassage durch den Darm werden 6 Std. nach Magenspülung und Kohlegabe hohe Darmeinläufe mit Laxantien, Paraffinöl bzw. Bisacodyl empfohlen.

Adsorption von Abführmitteln an Kohle:

Ein Laxans ist bei gleichzeitiger Kohletherapie nur als solches zu empfehlen, wenn es nicht selbst an die Kohle adsorbiert wird.

Paraffinöl wird nicht adsorbiert, weil es in der flüssigen Phase H_2O nicht löslich ist. In dem Paraffinöl- H_2O -Kohle-Gemisch kann eine Adsorption nur in der Paraffinöl-Kohle-Phase oder in der H_2O -Kohle-Phase stattfinden.

Na_2SO_4 wird wegen seiner polaren Struktur und seiner großen Löslichkeit in dem Lösungsmittel Wasser nicht adsorbiert. Die große Löslichkeit beruht auf der sehr hohen Affinität zwischen dem Lösungsmittel H_2O und dem gelösten polaren Stoff, und wirkt so einer Anziehung an die feste Phase Kohle entgegen.

Die Einführung polarer Gruppen und die damit gesteigerte Affinität zum H_2O -Molekül vermindert gewöhnlich die Adsorption aus wäßrigen Lösungen. Laktulose und Bisacodyl werden wegen ihrer relativ unpolaren Struktur gut an Kohle adsorbiert.

Das schlechter in Wasser lösliche Bisacodyl mit seiner geringeren Affinität zum H_2O -Molekül wird zu 100 % gebunden, die besser lösliche Laktulose wird nur zu ca. 85 % adsorbiert.

Trotz ihrer wünschenswerten Auswirkung auf die Ammoniakresorption und ihrem angenehmeren Geschmack ist Laktulose also nicht als Laxans in Verbindung mit einer Kohletherapie zu empfehlen; ebensowenig Bisacodyl.

Man sollte auch weiterhin auf das zuverlässige Na_2SO_4 und auf Paraffinöl zurückgreifen.

Möglichkeit der Coadsorption:

In multiplen Lösungen, wie sie im Darm zu erwarten sind, wird die Adsorption eines Stoffes durch die Anwesenheit anderer meistens gemindert (→ Wiechowski 1922). Gelegentlich kann aber ein Stoff die Adsorption eines anderen fördern, dies bezeichnet man als Coadsorption.

So unterstützt Cholesterin die Adsorption von Saponin (→ Eisler 1926) und Kongorot diejenige von Indigo (→ Hassler 1974).

Nicht oder schlecht adsorbierbare Substanzen:

Praktisch nicht an Kohle adsorbiert werden Mineralsäuren, Natriumsulfat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, und in Wasser unlösliche Substanzen wie Tolbutamid.

Schlecht adsorbiert werden Eisensulfat, Malathion, DDT, N-Methylcarbamat, Borsäure, Äthylalkohol, Methylalkohol, Thallium.

Blausäure wird kaum von medizinisch verwendeter Kohle adsorbiert und vergiftet diese.

In-vitro-Untersuchungen in wäßriger Lösung:

Besonderes Interesse verdienen rezirkulierende Gifte, die nach Resorption aus dem Darm über den Magen, den Darm oder die Leber (Galle) ausgeschieden, und dann erneut im Darm resorbiert werden. Diese Gifte können auch bei parenteraler Verabreichung mit oralen Kohlegaben erreicht werden. Außerdem führen wiederholte Kohlegaben im Vergleich zu einmaliger Verabreichung zu einer verstärkten Senkung der Serumkonzentrationen.

Einen enterohepatischen Kreislauf unterschiedlichen Ausmaßes durchlaufen alle fettlöslichen Umweltgifte und Metalle.

Enteropathische Entgiftung:

Bindungen von Umweltgiften an Aktivkohle:

Alle Organochlorpestizide binden fest an Aktivkohle, also außer PCP und Lindan auch PCBs, Hexachlorbenzol, Aldrin, Dieldrin, Endrin, Endosulfan und viele andere (→ Schiwara, 1996).

Endogene Vergiftungen:

Seit alten Zeiten gilt Kohle als Hausmittel gegen Blähungen. Kohle wird den Anus-*praeter*-Trägern zur Reduktion der Darmgase empfohlen. Kohle kann grundsätzlich Gase adsorbieren, wobei hierzu trockene Kohle besser geeignet sein soll als wäßrige Aufschwemmungen. Die Reduktion der Darmgase wird über die Adsorption der sie erzeugenden Bakterien erklärt.

Es ist eine durch Empirie gestützte Hypothese, daß Darmbakterien und ihre Toxine von Kohle im Darm adsorbiert werden können.

Choleravibrien werden von Kohle adsorbiert (→ Eisler 1926). Auf Agarplatten verhindert Kohlezugabe das Ausschwärmen von *Proteus* (Smith und Alwen 1966). Durch Kohlegabe über eine Magensonde wird bei Mäusen die Keimzahl im Stuhl erniedrigt und die Kolibakterien verlieren einen Teil ihres Säurebildungsvermögens auf Endoplatten (→ Pfannenstiel 1927). An Stelle von Bakterientoxinen wurde Histamin, als ein Vertreter von ihnen, näher untersucht. In vitro, in künstlichem Darmmilieu, können 250 mg Kohle 100 mg Histamin in einer Stunde zu 20-40 % adsorbieren. Am Darmsegment von Meerschweinchen wird durch aktivierte Kohle die Histaminwirkung, gemessen an den Kontraindikationen des Darmes, drastisch reduziert (→ Henning 1977).

Man nimmt an, daß die Kohle im Darm toxische Abbauprodukte, die eine schädigende Wirkung auf parenchymatöse Organe haben können, adsorbiert (. Jäger et al. 1977, → Kopp 1978).

Auch Bilirubin wird von der Kohle während seines enterohepatischen Kreislaufes in beträchtlichem Ausmaß im Darm adsorbiert (→ Lücking u. → Kunzer 1966).

Adsorption von Chemikalien:

Schlecht bekömmliche Verunreinigungen im Whisky werden im künstlichen Magensaft in vitro von aktivierter Kohle erheblich adsorbiert (Fuselöle zu 36 %, Acetaldehyd zu 32 %, Furfural zu 93 %, Ethylacetat zu 31 %).

Nach Gabe organischer Lösemittel (Benzol, Diethylanilin, Tetrachlorethen, Tetrachlorkohlenstoff) lässt sich im Tierversuch die Überlebenszeit bei gleichzeitiger Kohlegabe um das Doppelte verlängern (König 1975).

Tab. 1: Maximale Adsorption verschiedener Substanzen an 1 g carbo med.

	Adsorbendum	Maximale Adsorption (mg)
	Atropinsulfat	700
K-	Cyanid	35
	Ethylalkohol	300
	Nikotin	700
Na-	Phenobarbital	300-350
	Phenol	400
	Quecksilberchlorid	1800
	Salicylsäure	550
	Strychninnitrat	950

Tab. 2: Adsorptionskapazität von aktivierter Kohle in vitro (in Anlehnung an ➔ Hayden und ➔ Comstock 1975, ergänzt)

	Substanz	Adsorption in g/100 g Kohle
K-	Cyanid	3,5
	Eisensulfat	17
	Ethylalkohol	30
	Malathion (pH 1,0)	31
	Nikotin	70
	Phenol	40
	Quecksilberchlorid	180
	Strychninnitrat	95

In-vitro-Untersuchungen in künstlichem Magensaft

Tab. 3: Adsorptionskapazität von aktivierter Kohle in vitro, in künstlichem Magensaft

<i>sehr stark adsorbiert</i>	<i>stark adsorbiert</i>	<i>mäßig adsorbiert</i>
Acetylsalicylsäure	Amitriptylin	Borsäure
D-Amphetamin	Chinacrin	DDT
Chlorpheniramin	Chinin	Eisensulfat
Colchicin	Chinidin	Malathion
Diazepam	Chloroquin	N-Methylcarbamat
Diphenylhydantoin	Chlorpromazin	
Jod	2,4-Dichlorphenoxyacetat	<i>nicht adsorbiert</i>
Phenol	Gluthetimid	Mineralsäuren
Primaquin	Meproamat	Mineralische Laugen
Propoxyphen	Methylsalicylat	wasserunlösliche Stoffe
Pentachlorphenol		(z. B. Tolbutamid)
Lindan		
Quecksilber		

Medizinalkohle bei Reisediarrhoe ■

Gerade bei Fernreisen muß man mit einer großen Vielzahl von Noxen rechnen: unbekannte Virusinfektionen, bakterielle Infektionen des Trinkwassers und der Nahrungsmittel sowie toxische Substanzen in den Nahrungsmitteln, sogenannte Nahrungsgifte.

Die fehlende Hygiene in manchen Reiseländern bedingt eine fast obligatorische Infektion bei Querfeldeinreisen. Da in der Regel keine Diagnostik möglich ist, ist der Reisende auf vorbeugende Maßnahmen und allgemein gültige ungefährliche Erste-Hilfe-Maßnahmen angewiesen. Hier hat sich seit über 10 Jahren die möglichst frühzeitige Verabreichung von Medizinalkohle in ausreichend hoher Dosierung, nämlich 10 g als Einmaldosis (40 Compretten, Merck) in einigen tausend Fällen hervorragend bewährt.

Tab. 4: Eignung der Kohle als oral verwendetes Adsorbens bei exogenen und endogenen Vergiftungen

+++ *sehr gut geeignet*

++ *gut geeignet*

+ *mäßig geeignet*

- *nicht geeignet*

Die Bewertung erfolgte unter Zusammenfassung der Ergebnisse von In-vitro-Beobachtungen, und, soweit durchgeführt, von In-vivo-Untersuchungen.

Buchstabe	Substanz	Eignung der Kohle als Adsorbens	Buchstabe	Substanz	Eignung der Kohle als Adsorbens
A	Acetaldehyd	+		Elektrolyte (Serum)	–
	Acetaminophen	++		Ergotamin	+++
	Acetylsalicylsäure	++	Etchlorvynol	++	
	Aconitinnitrat	++	Ethylacetat	+	
	Na-Allobarbital	++	Ethylalkohol	+	
	Amintriptylin	++	F	Fluphenazindihydrochlorid	++
	D-Amphetaminsulfat	+++		Furfural	+
	Na-Aprobarbital	++		G	Gluthetimid
	Atropinsulfat	+++	Guanidin (endogen)		+
B	Barbital	++	H	Harnsäure (endogen)	+
	Na-Barbital	+		Harnstoff (endogen)	–
	Bentonite	–	Hemlock	++	
	Bilirubin, indirektes	+	Hexachlorophen	++	
	Bisacodyl	+++	Na-Hexobarbital	++	
	Borsäure	+	Histamin	++	
C	Cantharidin	++	I/J	Imipramin	++
	Chinacrin	++		Ipecac.-Sirup	++
	Chinidin	++		Isoniazid	++
	Chinin	++		Jod	+++
	Chlordan	++	K	Kaliumchlorid	–
	Chloroquinphosphat	++		Kaliumhydroxid	–
	Chlorpheniraminmaleat	+++		Kaliumpermanganat	++
	Chlorpromazinhydrochlorid	++		Kampfer	++
	Cocain	++		Kokain	++
	Colchicin	+++		Kreatinin	–
	Coniinhydrochlorid	++	L	Laktulose	++
	K-Cyanid	–		Lösungsmittel, organische	++
	Ca-Cyclobarbital	++		Lindan	+++
	D	DDT	+	M	Malathion
Delphinium		++	Meprobamat		++
Diazepam		+++	Methylalkohol		+
Diazepam i.v.		–	N-Methylcarbamat		+
2,4-Dichlorophenoxyacetat		++	Methylcellulose, Carboxy-		–
Digitoxin		+++	Methylenblau		++
Digitoxin i.v.		+++	Methylproscillaridin i.v.		++
Digoxin		++	Methylsalicylat		++
Diphenylhydantoin		+++	Mineralische Laugen		–
E		Eisensulfat	+		
	Elaterin	++			

Buchstabe	Substanz	Eignung der Kohle als Adsorbens	Buchstabe	Substanz	Eignung der Kohle als Adsorbens	
N	Mineralsäuren	–	Q	Promazinhydrochlorid	++	
	Morphinhydrochlorid	+++		Promethazinhydrochlorid	++	
	Muscarin	++		Propranolamin	+++	
	Natriumhydroxid	–		Propranthelein	+++	
	Natriumsulfat	–		Propoxyphenhydrochlorid	+++	
	Nikotin	++		Propylthiouracil	+	
O	Nortriptylin	++	R	Quecksilberchlorid	++	
	Opium	++	S	Ronnel	+++	
P	Paraffinöl	–		Säuren, organ. (endogen)	–	
	Paraquat	+		Salicylamid	+++	
	Parathion	++		Na-Salicylat	+++	
	Pentachlorphenol	+++		Secobarbital	++	
	Penicillin	++		Strychnin	++	
	Na-Pentobarbital	++		Sulfanilamid	+++	
	Petroleum	++		T	Tannin	++
	Na-Phenobarbital	++			Tenside	++
	Phenole	+++			(Wasch-/Reinigungsmittel)	
	Phenole (endogen)	+	Thallium		+	
	Phenolphthalein	++	Thioridazinhydrochlorid	++		
	Phenylbutazon	+	Tolbutamid	–		
	Phenylpropanolamin	++	V/W	Wasch-/Reinigungsmittel (Tenside)	++	
Polyäthylenglykol	+++	Whiskyverunreinigungen		++		
Primaquin	+++					
Prochlorperazindihydrochlorid	++					

Beschaffenheit:

Medizinalkohle wird durch Verkohlung von pflanzlichen Materialien gewonnen, besteht zu 90 % aus Kohlenstoff und wird durch gesättigten Wasserdampf bei hoher Hitze gereinigt und aktiviert. Die Oberfläche der Kohlepartikel liegt bei etwa 1500 m²/g. Die große Oberfläche ermöglicht eine große Bindungskapazität. Kohle ist geruch- und geschmacklos, in Wasser und Alkohol unlöslich.

Wirkungscharakter:

Medizinalkohle adsorbiert in Flüssigkeiten und Gasen gelöste Teilchen und entfernt sie somit aus denselben. Diese Adsorption ist nach 1 Minute zu mehr als 90 % abgelaufen, nach 24-48 Stunden jedoch wird der stabile Kohle-Gift-Komplex durch kompetitive Einflüsse und pH-Wert-Änderungen in den tieferen Darmabschnitten wieder gelöst.

Medizinalkohle ist atoxisch, sie kann nicht überdosiert, sondern höchstens unterdosiert werden. Die Dosierung richtet sich nach der erwarteten zu adsorbierenden Giftmenge und dem Magen-Darm-Inhalt, der ebenfalls adsorbiert wird. Jegliche orale Medikation muß für die Dauer der Kohlepassage durch den Magen-Darm-Trakt unterbleiben.

Aus im Handel befindlichen Präparaten frisch hergestellte feinstkörnige Suspensionen adsorbieren Gifte wesentlich schneller als Kohletabletten, die als Ganzes geschluckt werden und im Magen erst völlig aufgelöst und suspendiert werden müssen.

Wenn die Kohle im Stuhl auftritt, hat bei genügend hoher Kohledosierung der nicht aus dem Darm resorbierte

Giftanteil den Körper verlassen.

Indikationen:

Übelkeit, Durchfälle, Fieber aufgrund von kontaminierten Nahrungsmitteln und Trinkwasser sowie Virus- infekten oder lediglich Meteorismus.

Je früher die Applikation erfolgt, desto geringer sind die Folgeerscheinungen.

Kontraindikationen:

Es gibt keine Kontraindikation für die orale Anwendung von Medizinalkohle. Es ist jedoch zu beachten, daß wichtige orale Medikamente für die Dauer der Kohlepassage ebenfalls adsorbiert werden mit Ausnahme von wasserunlöslichen Substanzen wie Tolbutamiden.

Dosierung:

Beim Erwachsenen Einzeldosis von 10 g, entsprechend 40 Kohle-Kompresen, etwa die Hälfte bei Kindern und etwa $\frac{1}{4}$ bei Säuglingen. Bei weiterbestehenden Beschwerden kann diese Dosis täglich wiederholt werden.

Zusätzliche Maßnahmen:

Je nach Schwere des Durchfalls müssen zusätzlich Natrium und Glucose substituiert werden. Unter Reisebedingungen bieten sich hier Coca Cola und Salzstängelchen oder gesalzene Nüsse an, die überall erhältlich sind.

Zusätzlich sollte eine große Menge Tee mit abgekochtem Wasser getrunken werden. Der Koffeinanteil von Coca Cola hat zudem eine kreislaufstabilisierende Wirkung. Später können Apfel, gerieben, oder Banane, geschlagen, ohne jeden Zusatz und Kartoffelbrei in häufigen kleinen Mahlzeiten eingenommen werden.

Bevorratung:

Im Handgepäck jedes Fernreisenden sollte sich eine Packung Medizinalkohle befinden, eine Reservepackung sollte im Gepäck sein. Gerade im Zeitalter des Massentourismus muß man jederzeit mit einer Nahrungsmittelvergiftung oder einer Infektion rechnen, die, falls sie nicht sofort mit Medizinalkohle kuriert wurde, zu außerordentlich unangenehmen und gesundheitsbeeinträchtigenden (Brech-)Durchfällen führen kann.

Die Medizinalkohle hat sich bei uns als wichtigstes Reiseprophylaktikum neben Insektenrepellents, Cortisonsalbe und Paracetamoltabletten bestätigt.

Eigene Erfahrungen:

Gegenstand unserer Untersuchungen war die Beurteilung der In-vivo-Wirksamkeit von Medizinalkohle zur Adsorption von chemischen und bakteriellen Toxinen. Das Präparat Kohle-Pulvis ist speziell für die Erstanwendung von Laien zur Ersten Hilfe bei Vergiftungen im Einmalbecher entwickelt.

Die klinische Erprobung erfolgte am TOX CENTER MÜNCHEN e. V. im Zeitraum von April 1980 bis Juni 1984 in 600 Fällen. Das Präparat Kohle-Pulvis wurde aus dem Originalpulver der Firma Merck, das zu Kohle-Kompressen gepreßt verkauft wird, hergestellt. Daher können auch die ca. 20 000 akuten Vergiftungsfälle, die vom Autor in den zehn Jahren zuvor auf der Entgiftungsstation des Städt. Krankenhauses in München-Schwabing und der Toxikologischen Abteilung des Klinikums der Technischen Universität München behandelt wurden, hierbei mitberücksichtigt werden.

Die Anwendung von Kohle-Pulvis hinsichtlich Indikation und Dosierung entspricht den Empfehlungen des Herstellers. Bei der Prüfung wurde stets eine toxikologisch-analytische oder bakteriologische Diagnostik vor und nach Kohle-Gabe durchgeführt. Voraussetzung für die klinische Erprobung war ein eingehendes Studium der Weltliteratur (s. Diss. → Hegemann), insbesondere die neuen quantitativen Arbeiten der Kohle-Hämoperfusion.

In Übereinstimmung mit den In-vitro-Arbeiten bzw. Tierversuchen fanden wir, daß Kohle-Pulvis als Adsorbens nicht nur für alle wasserlöslichen Gifte, sondern auch für fettlösliche Gifte, Lösungsmittel und Tenside geeignet ist. Gerade bei den fettlöslichen Substanzen, bei denen wir früher Paraffinöl als Adsorbens verwendet hatten, hat sich Kohle-Pulvis als überlegen herausgestellt, da seine Adsorptionskraft der des Paraffinöl meist identisch oder sogar besser (Benzin) ist und zudem wesentlich rascher und einfacher appliziert werden kann. Ein Drittel aller behandelten Patienten hatte bakterielle oder virusbedingte Nahrungsmittelvergiftungen. Hier wurde bei einer Massenvergiftung mit 12 000 Patienten, die sich durch Trinkwasser mit *Shigella sonnei crusei* (München-Ismaning, 1977) vergiftet hatten, nachgewiesen, daß die ca. 4500, die von uns im Rahmen eines Katastropheneinsatzes ausschließlich mit Medizinalkohle (10 g) behandelt wurden, nach ca. 24 Stunden beschwerdefrei und bakterienfrei waren, wohingegen die antibiotisch behandelten Patienten zu 30 % Dauerausscheider mit Organkomplikationen wie Gelenkmanifestationen aufwiesen.

Aufgrund dieser Erfahrungen empfehlen die Münchner Gesundheitsbehörden bei Verdacht oder nach Nachweis einer bakteriellen Lebensmittelvergiftung außer bei Organkomplikationen, keine Antibiotika zu geben und nur anfangs einmal Medizinalkohle zu verabreichen (später Laktulose). Aufgrund der positiven Erfahrungen einer Kohle-Hämoperfusion bei Vergiftungen mit Digitoxin, Digoxin, Quecksilberchlorid, Thallium, Primaquin, Alkylphosphaten (Phosphorsäureester, Arsen und anderen Schwermetallsalzen) führten wir die klinische Prüfung (Stufe 1-3) mit Medizinalkohle auch bei diesen oralen Vergiftungen durch. Die Effizienz war außerordentlich groß. Bei Substanzen mit enterohepatischem Kreislauf (Schlafmittel, Psychopharmaka, Digitalis, Paraquat, Pflanzenschutzmittel, Thallium) wurde die orale Kohlegabe in 4- oder 6stündlichen Abständen wiederholt. Auch bei hohen Darmeinflüssen wurde die Kohle zugefügt.

Dosierung:

Ansprechbare Patienten bekamen in der Regel nur einmalig Kohle-Pulvis 10 g zu schlucken und sollten in den ersten 24 Stunden Nahrungskarenz halten bzw. nur das Elektrolyt-Defizit beseitigen (z. B. Oralpädon). Bei Verdacht auf bakterielle Nahrungsmittelvergiftungen wurde vor und nach der Kohlegabe eine Stuhlkultur durchgeführt. Die unter der Persistenz der Kohle bestehende Wirkungslosigkeit einer oralen Medikation mit Digitalis, Antiemetika, Gichtmitteln usw. wurde dem Patienten eingehend dargelegt. Bei bewußtlosen Patienten wurde die Kohle-Pulvis über eine Magensonde appliziert.

Zumindest anfangs wurde hier als Laxans Natriumsulfat (2 Eßl.) hinzugegeben, was jedoch bei giftbedingter Darmatonie (Barbiturate, Psychopharmaka) entsprechend der Höhe der Giftkonzentration wirkungslos war.

Bei Giften mit einer Beschleunigung der Darmpassage (Salmonellen, Staphylokokken-Enterotoxin) wurde es ohnehin weggelassen.

Kontraindikationen:

Kohle hat in keinem Fall die Resorption von Toxinen gefördert oder durch die enterale Adsorption Schäden wie z. B. eine klinische Hypovitaminose hervorgerufen.

Fast wirkungslos war die Medizinalkohle bei Ätzmittel- oder Elektrolytintoxikationen. Hier sind andere Therapiemaßnahmen indiziert.

Übrige Therapie:

Durch die Therapie mit Kohle wurde die übrige Therapie nicht behindert. Sowohl orale Elektrolytsubstitution bei Nahrungsmittelvergiftungen als auch eine anschließende Magenspülung z. B. bei Knollenblätterpilzvergiftungen oder eine forcierte Diurese, eine Hämodialyse, Hämo-perfusion oder forcierte Abatmung oder Diarrhoe wurden nicht behindert. Bei der Antidottherapie gab es jedoch wichtige Umstellungen auf eine parenterale Gabe (Dimaval-Quecksilber, Acetylcystein-Paracetamol).

Unterbindung der Galle-Darm-Rückresorption:

Rechtzeitig in den Darm eingebrachte, d.h. verschluckte Kohle (10 g) unterbindet eine Giffaufnahme über den Darm. Dies ist gerade bei Umweltgiften von großer Bedeutung. Bei Streß oder Fasten werden die im Fett gespeicherten Gifte in der Leber abgebaut und über die Galle in den Darm entleert, von dort wandern sie ins Blut. Falls Kohle zu dieser Zeit im Darm ist, bindet sie diese Gifte und sie können daran gebunden über den Stuhl den Körper verlassen ehe sie Schaden anrichten und wieder gespeichert werden.

Kasuistik:

Bei einem 58jährigen Epileptiker, der seit langem unter Depressionen litt und regelmäßig Phenobarbital, Carbamazepin und Clonazepam einnahm, wurde eine Vergiftung mit Phenobarbital und Clonazepam folgendermaßen behandelt:

Nach einer Magenspülung wurde eine Diurese eingeleitet, der Kopf des Mannes wurde hochgelagert, dann wurde medizinische Kohle (Medicoal) über eine nasogastrale Sonde appliziert. Die Initialdosis betrug **50 g** in 200 ml Wasser, danach wurden in **stündlichen** Abständen jeweils **12,5 g** Kohle gegeben. Nach **12 Stunden** erbrach der Patient, wobei Mageninhalt aspiriert wurde. Nachdem ein Beatmungsrohr in die Luftröhre eingeführt und die Kohlepartikel aus den oberen Luftwegen entfernt worden waren, wurde die Kohlebehandlung fortgesetzt. (!!)

Gleichzeitig wurden intravenös Flucloxacillin und Metronidazol verabreicht. 48 Stunden später hatte sich der Patient von der Vergiftung erholt und war wach.

Während der nächsten 24 Stunden bekam der Mann jedoch Fieber, eine Tachykardie trat auf, die Lungenfunktion verschlechterte sich und das Röntgenbild zeigte in beiden Lungenflügeln undurchsichtige Infiltrate. 15 Tage nach Beginn der Kohlebehandlung starb der Patient an Lungeninsuffizienz. Die mikroskopische Untersuchung des Lungengewebes zeigte entzündliche Veränderungen sowie Einlagerungen von aktivierter Kohle und kristallinem Material in den Alveolen und den alveolären Makrophagen. Das Risiko einer Aspirationspneumonie und Lungeninsuffizienz nach nasogastraler Kohleapplikation scheint besonders groß zu sein, wenn das Kohlepräparat Povidon als Suspendierhilfsstoff enthält. [D. G. Menzies und Mitarb., Br, Med. J. 297, 459 (1988).]

Bemerkung des Autors:

Ursache für den Todesfall ist die massive Überdosierung von 175 g, d.h. 700 Kohlekompressen á 250 mg innerhalb von 12 Stunden oral, anstelle der Maximaldosierung von 40 Kohlekompressen = 10 g Kohle.

Ein leidiger Abschreibfehler in der Weltliteratur ist hierfür verantwortlich. Er führte sogar dazu, daß Deutsche Kinderkliniken uns eine falsche Therapieempfehlung vorwarfen. Sie empfehlen 10 g, d.h. 40 Kohlekompressen für Kleinkinder, also tödliche Dosen!

Natriumthiosulfat

Chemische Formel:

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

Vorkommen:

Natriumthiosulfat 10 %/-25 % Injektions- und Infusionslösung (Köhler)

Dosierung:

Bei Amalgamsanierung bzw. Metallentfernung Mund spülen mit ca 10 ml der 10%igen Lösung, gleiche Menge trinken.

Indikation:

Ausbohren von Zahnmetallen (Gold, Amalgam), auf die eine Allergie besteht.

Kontraindikation:

Bei dem bestimmungsgemäßen Gebrauch in den angegebenen Dosierungen wird Natriumthiosulfat nebenerscheinungsfrei vertragen. Allergie möglich.

Nebenwirkungen:

Natriumthiosulfat ist ein relativ ungiftiger Wirkstoff, so daß auch sehr hohe Dosierungen mit keinem nennenswerten Risiko behaftet sind. Die Anwendung in der angegebenen Dosierung muß intravenös erfolgen.

Die biologische Halbwertszeit von Natriumthiosulfat liegt bei etwa 2 Stunden.

Wirkungscharakter:

Natriumthiosulfat verwandelt Metalle und Amalgambestandteile in ungiftige Verbindungen, wodurch die Entgiftung nach dem Herausbohren vervollständigt wird. Durch die mangelnde Resorption nach oraler Gabe ist es wirkungslos gegen die Metaldämpfe beim Herausbohren. Hier müßte es zweistündlich i.v. injiziert werden.

Andere Gifte werden durch Natriumthiosulfat in weniger schädliche oder ungiftige Schwefelverbindungen umgewandelt und so eliminiert (Lost u.a.)

Literatur:

Blegen, E., Orning, K., Aas, K.: The renal clearance of thiosulfate in man. Scand. J. Clin. Lab. Invest 1: 102-108 (1949)

Boxer, G. E., Rickards, J. C.: Studies on the metabolism of the carbon of cyanide and thiocyanate. Arch. Biochem. Biophys. 39: 7-26 (1952)

Bruce, R. B., Howard, J. W., Hanzal, R. F.: Determination of cyanide, thiocyanate and alpha-hydroxynitrites in plasma or serum. Anal. Chem. 27: 1346-1347 (1955)

- Chakmakjian, Z. H., Bethune, J. E.: Sodium sulphate treatment of hypercalcemia. *New Engl. J. Med.* 275: 862-869 (1966)
- Chen, K. K., Rose, C. L., Clowes, G. H. A.: Comparative values of several antidotes in cyanide poisoning. *American J. Med. Sci.* 188: 767-781 (1934)
- Dauderer, M., Theml, H., Weger, N.: Therapy of cyanide poisoning with 4-dimethylaminophenol (4-DMAP). *Med. Klin.* 69: 1626-1631 (1974)
- Deuticke, B., v. Bentheim, M., Beyer, E., Kamp, D.: Reversible inhibition of anion exchange in human erythrocytes by an inorganic disulfonate, tetrathionate. *J. Membr. Biol.* 44: 135-158 (1978)
- Egekezc, J. O., Oehme, F. W.: Cyanides and their toxicity: A literature review. *Int. Vet. Quart.* 2: 104-114 (1980)
- Franck, P. F. H., Roelofsen, B., Op den Kamp, J. A. F.: Complete exchange of phosphatidcholine from intact erythrocytes after protein crosslinking. *Biochem. Biophys. Act.* 687: 105-108 (1982)
- Gast, J. H., Arai, K., Aldrich, F. L.: Quantitative studies on urinary thiosulfate excretion by healthy human subjects. *J. Biol. Chem.* 196: 875-884 (1952)
- Gilman, A., Philips, F. S., Koelle, E. S.: The renal clearance of thiosulfate with observations on its volume distribution. *Am. J. Phys.* 146: 348-357 (1946)
- Ginsburg, E., Benotti, N.: The determination of thiocyanate in serum after the administration of its salts. *Journal of Biol. Chem.* 131: 503-517 (1939)
- Goldstein, F., Rieders, F.: Conversion of thiocyanate to cyanide by an erythrocytic enzyme. *Am. J. Physiol.* 173: 287 (1953)
- Howell, S. B., Pfeifle, C. E., Wung, W. E., Olshen, R. A.: Intraperitoneal cis-Diamminedichloroplatinum with systemic thiosulfate. *Canc. Research* 43: 1426-1431 (1983)
- Howell, S. B., Taetle, R.: The effect of sodium thiosulfate on cis-dichlorodiammineplatinum(II) nephrotoxicity and antitumor activity in the L1210 leukemia. *Cancer Treat. Rep.* 64: 611-616 (1980)
- Japp, H., Wissler, U., Baumann, P. C.: Toxizität und Konzentration von Thiocyanat im Serum bei der Therapie mit Natrium-Nitroprussid. *Schweiz. Med. Wchr.* 108: 1987-1991 (1978)
- Konieczny, L., Rybarska, J., Bobrzecka, K., Wazewska, M., Bogdal, J.: The use of thiosulfate to increase polymerization of IgM submits. *Clin. Chim.* 63: 181-187 (1975)
- Korz, R.: Intraerythrocytärer Cyanidstoffwechsel bei chronischer Niereninsuffizienz. *Klin. Wschr.* 51: 78-81 (1973)
- Kresse, H., Holtfrerich, D.: Thiosulfate-mediated increase of acrylsulfatase activities in multiple sulfatase deficiency disorder fibroblasts. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 97: 41-48 (1980)
- Lang, S.: Studien über Entgiftungstherapie. *Arch. exp. Pathol. Pharmakol.* 36: 75-99 (1985).
- Lang, K.: Die Rhodanbildung im Tierkörper. *Biochemische Zeitschrift* 259: 243-256 (1933)
- Luque, J., Pinilla, M., Ventura, M. E., Santos-Ruiz, S.: Factors affecting the concentration of 2,3-diphosphoglycerate in erythrocytes. *North-Holland Publ. Comp.* 23: 31-33 (1972)
- Mintel, R., Westley, J.: The rhodanase reaction. *J. Biol. Chem.* 241: 3381-3385 (1966)
- Reinwein, D.: Die Verteilung der Thiosulfat-Schwefeltransferase und des Rhodanids im menschlichen und tierischen Organismus. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* 326: 94 (1961)
- Saunders, P., Himwich, W. A.: Properties of the trans-sulferase responsible for conversion of cyanide to

thiocyanate. Am. J. Physiol. 163: 404-409 (1950)

Sczepakowski, T. W., Skarzynski, B., Weber, M.: The metabolic state of thiosulphate. Nature 189: 1007-1009 (1961)

Schievelbein, H., Werle, E., Schulz, E. K., Baumeister, R.: The influence of tobacco smoke and nicotine on thiocyanate metabolism. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. exp. Path. 262: 358 (1969)

Schulz, V., Bonn, R., Kindler, J.: Kinetics of elimination of thiocyanate in 7 healthy subjects in 8 subjects with renal failure. Klin. Wschr. 57: 243-247 (1979b)

Schulz, V.: Clinical pharmacokinetics of nitroprusside, cyanide, thiosulfate and thiocyanate. Clin. Pharmacokin. 9: 239-251 (1984)

Paraffinöl - Kohle

Synonyma:

Paraffinium subliquidum plus Medizinalkohle, Umweltantidot

Vorkommen:

Zusammensetzung:

9 Teile Medizinalkohle mit 1 Teil Paraffinöl gemischt

Dosierung:

Säuglinge 1 Teelöffel, Kinder (1-2 Jahre) 2 Teelöffel, Kinder (2-12 Jahre) 1 Eßlöffel, Erwachsene 2 Eßlöffel.

Beschaffenheit:

wasserklare, ölige Flüssigkeit, subliquidum = dünnflüssig

Indikationen:

Schwach laxierend wirkendes Absorbens für alle Umweltgifte, die einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen wie Pentachlorphenol, Lindan, Dioxine, organ. Lösungsmittel u. a. Am effektivsten ist die intermittierende Gabe bei Nulldiät.

Wirkungsmechanismus:

Alle fettlöslichen Gifte, die im menschlichen Nerven- bzw. Fettgewebe gespeichert werden, werden beim Fasten von der Leber abgebaut, über die Galle in den Darm ausgeschieden und aus den tieferen Darmabschnitten wieder resorbiert (enterohepatischer Kreislauf). Paraffinöl und Kohle binden einen Großteil dieser Substanzen und führen zu ihrer Ausscheidung über den Stuhl. (Die Bindung an Kohle ist so intensiv, daß bisher eine Abtrennung zu Nachweiszwecken noch nicht möglich war.)

Durchführung:

Zunächst täglich 3 x 1 Eßlöffel Paraffinöl oder einen Becher Kohle-Pulvis (10 g Kohle) trinken. Nach Eintritt des Paraffinöl- oder Kohle-Stuhls Nulldiät beginnen (drei Tage lang), Paraffinöl/Kohle weiternehmen. Vom ersten und vom Stuhl vom dritten Tag je ca. 5 ml entnehmen und in die Gefäße I und II asservieren.

Versand:

Beide Gefäße kennzeichnen. Mit Untersuchungsauftrag für die vermuteten Gifte in ein erfahrenes TOX-Labor senden (z. B.: Tel.: 0421/20720). Differierende Konzentrationen in den beiden Proben beweisen die Giftspeicherung. Für die Messung anfangs die Kohle weglassen:

Mo Di Mi Do Fr Sa So**Paraffinöl****Nulldiät****Stuhl****Paraffinstuhl**

Nachweis:

Da die Giftbindung der Kohle sehr stark ist, können nur wenige Gifte, die im Darm an das Gegengift gebunden werden, im Stuhl nachgewiesen werden, z.B. Metalle (Quecksilber).

Schnellere Ausscheidung von fettlöslichen Pestiziden bei Tieren ■

Viele mit der Nahrung aufgenommene organische Pestizide sind in wässrigen Flüssigkeiten weitgehend unlöslich und werden deshalb nur langsam durch die Nieren ausgeschieden. Da sie sich andererseits im Fettgewebe des Körpers gut lösen, reichern sie sich dort an und bleiben oft über viele Jahre im Organismus gespeichert. Bei Menschen, die verseuchtes tierisches Fleisch essen, reichern sich dann die im Fett der Tiere enthaltenen Rückstände weiter an.

An der toxikologischen Abteilung der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung in München fand nun Professor H. Greim, daß man die Ausscheidung langlebiger Pestizide mit einem einfachen Verfahren wesentlich beschleunigen kann. Die Forscher verfütterten zunächst organische Gifte wie Hexachlorbenzol (HCB) und halogenierte Biphenyle (HBB) an Ratten und Rhesusaffen. Wenn sie den Tieren dann nach Wochen oder Monaten geringe, ungiftige Mengen der fettartigen Verbindungen wie Paraffinöl oder Hexadecan unter das Futter mischten, nahm der Gehalt der Pestizide im Kot erheblich zu.

Wenn das Futter 5 Prozent Zusatzstoffe enthielt, stieg die Ausscheidung von HCB und dessen Stoffwechselprodukten auf das 4- bis 13fache. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei anderen Giften, wie Mirex, mit dem in Afrika Feuerameisen bekämpft werden, und HBB, einem Feuerschutzmittel, das in Michigan Anfang der siebziger Jahre die Umwelt verseuchte. Offensichtlich eignet sich dieses Verfahren auch zur Behandlung von Wiederkäuern, da HCB nach der Anwendung von Paraffinöl bei Schafen ebenfalls schneller ausgeschieden wurde. Die Tätigkeit der zellulosespaltenden Mikroorganismen im Pansenmagen der Tiere wurde durch die fettartigen Futterzusätze nicht beeinträchtigt.

Zwar wurde in Amerika schon vor vier Jahren ein ähnliches Mittel (Cholestyramin) zur schnelleren Entgiftung des Organismus verwendet, doch erwiesen sich Hexadecan und Paraffinöl als wesentlich wirksamer. Die von den Münchner Forschern verwendeten Substanzen machen vermutlich die Darmwand für fettlösliche Stoffe durchlässiger, so daß die giftigen Verbindungen schneller aus dem Organismus geschleust werden. Nach Ansicht Greims werden aber die exkretionsfördernden Substanzen möglicherweise auch vom Körper aufgenommen. Sie könnten dann in den Stoffwechsel eingreifen, etwa indem sie den Abbau von Fettgewebe und dadurch die Ausscheidung der darin gelösten Gifte fördern.

Die bisherigen Ergebnisse lassen vermuten, daß diese Behandlung auch bei Menschen verwendet werden kann, die durch Unglücksfälle oder verseuchte Lebensmittel überhöhte Mengen an Pestiziden aufgenommen haben. Inzwischen prüft K. K. Rozman von der Universität in Kansas City, der ebenfalls der Münchner Arbeitsgruppe angehört, ob das Verfahren auch bei Arzneimittelvergiftungen Erfolg verspricht. Es bleibt aber nur zu hoffen, daß diese Ergebnisse nicht zu einem verantwortungslosen Umgang mit den Pestiziden verleiten.

Kasuistik:

PCP-Entgiftung - 1990: 51 µg/l im Blut, nach Expositionsstopp 16 µg/l. - 1991: 3,8 µg/l im Blut, nach einem Tag Fasten 7,2 µg/kg i. Stuhl, nach dreitägigem Fasten und Paraffinölgabe 233 µg/kg i. Stuhl, 4. Tag 280 µg/kg i.

Stuhl, 6. Tag unter Paraffinöl und leichter Kost 151 µg/kg (Paraffinöldurchfall), 7. Tag 28 µg/kg.

Besonderheiten:

Medizinalkohle hat die gleichen Eigenschaften und bindet auch fettlösliche Substanzen. Da Paraffinöl unangenehmer zu schlucken ist als Medizinalkohle, hat sich eine Kombination (9:1) von beidem bewährt. Der Nachweis der Gifte im Stuhl ist bei Zugabe von Kohle nicht mehr möglich durch die starke Giftbindung.

Literatur:

Nover, H.-U. (HNO-Klinik des Alfried-Krupp-Krankenhauses, Alfried-Krupp-Straße 21, D-45131 Essen): 22. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie, Hamburg, 18. bis 20. Oktober (1984)

D-Penicillamin

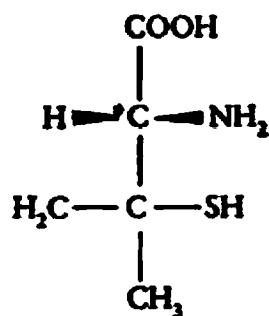
Synonyma:

D-(-)-2-Amino-3-mercapto-3-methyl-buttersäure,

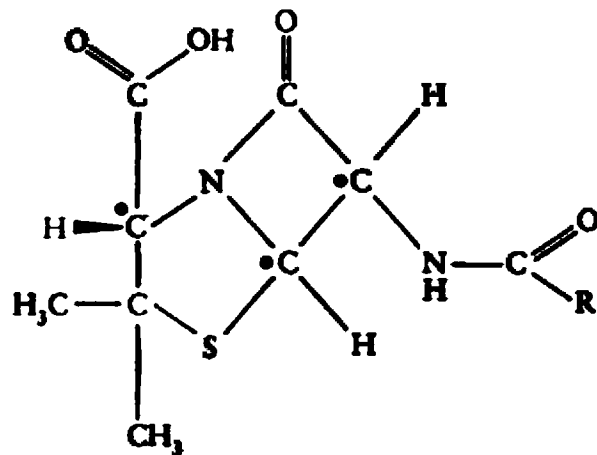
D-2-Amino-3-mercapto-isovaleriansäure,

D-β-Mercapto-valin, D-β-Thiovalin, D-β,β-Dimethylcystein.

Chemische Formel:



Strukturformel von
D-(-)Penicillamin
(* = Asymmetriezentrum)



Beschaffenheit:

D-Penicillamin ($C_5H_{11}NO_2S$) ist eine farblose, kristalline, wasser- und alkohollösliche Aminosäure mit einem Molekulargewicht von 149,2. Der pH-Wert einer 0,1 molaren wäßrigen Lösung beträgt bei 22 C 4,7. Die Substanz schmilzt bei 201 C unter Zersetzung (Dürr 1977).

D-Penicillaminhydrochlorid ($C_5H_{12}NO_2SCl$) ist ein farbloses, kristallines, hygroskopisches Pulver mit einem Molekulargewicht von 185,7. Es löst sich gut in Wasser und Alkohol. Der pH-Wert einer 1%igen Lösung liegt bei 2 (Reynolds) 1982).

Penicillamin besitzt ein Asymmetriezentrum und kann daher als D- oder L-Isomer vorliegen.

Vorkommen, Zusammensetzung:

1 Filmtablette Metalcaptase enthält 150 mg bzw. 300 mg D-Penicillamin. 1 Injektionsflasche enthält 1,23 g D-Penicillaminhydrochlorid, Trockensubstanz, entsprechend 1 g D-Penicillamin. 10 ml (1 Ampulle) des Lösungsmittels enthalten 730 mg Trometamol.

Anwendung:

Die Einnahme der Filmtabletten sollte zweckmäßigerweise gleichmäßig über den Tag verteilt werden und 1/2 bis 1 Stunde vor den Mahlzeiten erfolgen.

Bei Metalcaptase-HCl wird der gesamte Inhalt der Lösungsmittelpulle in die dazugehörige Injektionsflasche derselben Packung gefüllt. Auf diese Weise erhält man den gewünschten pH-Wert der fertigen Injektionslösung.

Metalcaptase-HCl löst sich in kurzer Zeit. Die fertige Injektionslösung muß innerhalb von 15 bis maximal 30 Minuten nach der Zubereitung mittels einer Kunststoffspritze intravenös verabreicht werden. Die Injektionsdauer beträgt für 1 Ampulle 2–3 Minuten. Auf Unverträglichkeitsreaktionen (z.B. allergische Erscheinungen) ist zu achten. In diesen Fällen wird, sofern es klinisch zu vertreten ist, die Injektion abgebrochen. Falls notwendig, können andere Antidota verabreicht werden.

Dosierung:

Die Dosierung richtet sich nach dem Vergiftungsbild und der erzielten Ausscheidung der Metallionen im Urin. Die Behandlung wird beendet, wenn die laboranalytischen Kontrollen Normalwerte erreichen.

Bei akuten Vergiftungen werden bei Erwachsenen 0,5–1 g D-Penicillamin (entsprechend 5–10 ml der fertigen Metalcaptase-HCl-Injektionslösung) intravenös injiziert. Die Weiterbehandlung erfolgt mit Metalcaptase-Filmtabletten, mit einer Dosierung von 0,9–1,8 g pro Tag.

Kinder erhalten in der Regel 30 mg D-Penicillamin pro kg Körpergewicht und Tag, entsprechend 0,3 ml der fertigen Metalcaptase-HCl-Injektionslösung, als Volldosis.

Indikation:

D-Penicillamin ist ein Chelatbildner zur Behandlung von akuten und chronischen Schwermetallvergiftungen (Blei, Quecksilber, Zink, Kupfer, Gold oder Kobalt), Morb. Wilson.

Bei chronischer Bleivergiftung sollte initial Calcium-pentetat-Heyl injiziert werden. Anschließend kann mit Metalcaptase Filmtabletten weiter oral therapiert werden.

Bei Vergiftungen mit Quecksilber, insbesondere bei organischen Quecksilberverbindungen, empfiehlt sich die Gabe von Dimaval (DMPS). Dies gilt besonders bei eventueller D-Penicillamin-Unverträglichkeit und chronischen Vergiftungen.

Kontraindikationen:

D-Penicillamin darf nicht angewendet werden bei

- schweren Funktionsstörungen der blutbildenden Organe und/oder der Nieren
- Knochenmarkschäden
- Leberparenchymschäden
- Penicillinüberempfindlichkeit
- Schmetterlingsflechte (Lupus erythematoses)
- gleichzeitiger Gold und/oder Chloroquintherapie

Während der Schwangerschaft darf D-Penicillamin nur aus zwingenden Gründen verabreicht werden. Bei D-Penicillamin-Behandlung sollte nicht gestillt werden.

Nebenwirkungen:

Während der Behandlung mit D-Penicillamin können – mit unterschiedlichen Häufigkeiten – verschiedene unerwünschte Begleiterscheinungen auftreten:

Die Therapie mit Metalcaptase ist mit zahlreichen, z. T. schwerwiegenden Nebenwirkungen belastet.

Häufig sind meist harmlose und nach Reduktion der Dosis oder Absetzen des Medikaments reversible Geschmacksstörungen (Hypogeusie bis Ageusie) sowie gastrointestinale Beschwerden (Magenunverträglichkeit, Inappetenz, Übelkeit, Brechreiz, seltener Durchfälle, selten Magen- und Darmblutungen). Außerdem kommt es häufig zu Hauterscheinungen überwiegend allergischer Natur (verschiedene Exanthemformen, Erytheme,

Urticaria, papulohämorrhagische Hautläsionen, Purpura), selten mit Fieber. Als Symptom einer Nierenschädigung (Immunkomplexnephritis) findet sich häufig eine Proteinurie, manchmal von Hämaturie begleitet. Der Übergang in ein nephrotisches Syndrom ist jederzeit möglich.

Gelegentlich kommen Knochenmarksschädigungen vor (Leukopenien, Thrombozytopenien, aplastische Anämien) mit der Gefahr einer Agranulozytose, u. U. bis zur Panmyelopathie. Auch Schleimhautkomplikationen (bukcale oder linguale Ulzerationen) sind gelegentlich Folge der Behandlung mit Metalcaptase.

Selten sind das myasthenische Syndrom (überwiegend okuläre Myasthenien) und das klinisch latente, humorale, antinukleäre Antikörpersyndrom als Hinweis auf das Risiko der Induktion von Autoimmunschäden. Weiterhin ist die Entwicklung eines Hirsutismus oder Haarausfall möglich.

Vereinzelt kann die Nichtbeachtung unerwünschter Wirkungen bei Schädigung der Nieren, der Haut (Pemphigus) oder des Knochenmarks zu einem letalen Ausgang führen, während bei frühzeitigem Erkennen der Nebenwirkungen und sofortigem Absetzen meist mit einem gutartigen Verlauf gerechnet werden kann.

Vereinzelt sind eine Neuritis nervi optici, reversible Lungeninfiltrate, chronisch progressive Lungenveränderungen (vergleichbar einer fibrosierenden Alveolitis), eine Polymyositis, Dermatomyositis, Pseudoxanthoma elasticum, Elastosis perforans serpinginosa, Lichen planus sowie Provokationen von Colitis ulcerosa und systemischem Lupus erythematoses beschrieben. Vereinzelt wurde auch eine intrahepatische Cholestase im Gefolge der Therapie mit Metalcaptase beobachtet.

In Einzelfällen wurde eine Vergrößerung der Brustdrüse auf die länger dauernde Anwendung von Penicillamin zurückgeführt. In Einzelfällen wurde ferner eine Gelbfärbung der Nägel beobachtet.

Es ist zu beachten, daß es bei der Behandlung von Patienten mit Morbus Wilson zu einer Verschlechterung der neurologischen Symptome kommen kann (z. T. irreversibel). Eine Behandlung mit Penicillamin sollte dann nicht mehr weiter fortgesetzt werden.

Hinweise für die Behandlung:

Zur Erkennung besonderer Risiken muß vor Beginn der Behandlung mit Metalcaptase eine Kontrolle des Blutbildes, des Urins, des Kreatinins, der Serumtransaminasen, der Cholestaseparameter und des neurologischen Status erfolgen.

Während der Behandlung sind in regelmäßigen Abständen von anfänglich 1 bis 2 Wochen, vom 3. Monat ab in Abständen von max. 4 Wochen Kontrollen des Blutbildes (Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl), des Harns (Proteinurie, Erythrozyten im Sediment) durchzuführen. Muß die Behandlung aufgrund von Blutbildveränderungen oder wegen eines entsprechenden Harnbefundes abgebrochen werden, so müssen die Patienten auch weiterhin bis zur Normalisierung des Befundes konsequent überwacht werden.

Die Serumtransaminasen und die γ -GT sollten in Abständen von 4 Wochen kontrolliert werden.

Zur Früherkennung neurologischer Komplikationen muß in Abständen von 4 Wochen eine entsprechende Untersuchung bzw. Befragung erfolgen.

Patienten mit einer bekannten Bereitschaft zu allergischen Reaktionen (Heuschnupfen, Ekzeme, Nesselfieber, Asthmaanfälle) bedürfen der besonders intensiven Überwachung.

Unter hohen Dosen von Metalcaptase können nach stumpfen Hautverletzungen am Ort der Druck- und Quetschwirkung blutige Blasen auftreten, die später Papeln oder Plaques bilden.

Kriterien für den Abbruch der Therapie mit Metalcaptase sind:

Gesicherte Proteinurie, Kreatinin über 2 mg%, Leukopenie unter 3000/mm³, Absinken der Granulozyten unter 1500/mm³, eine Thrombozytopenie unter 120 000/mm³ bzw. ein Abfall auf 50% der Ausgangswerte, abklärungspflichtige Hauterscheinungen, eine Augenmuskellähmung, risikorelevante Anstiege der ANA-Titer, Zunahme der biochemischen Zeichen der Cholestase bzw. Erhöhung der Transaminasen.

Bei chirurgischen Eingriffen soll, wegen der möglichen Beeinflussung des Kollagen- und Elastingewebes, die Therapie mit Metalcaptase vorübergehend ausgesetzt werden oder nach Möglichkeit die Dosis 6 Wochen vor einem größeren chirurgischen Eingriff und bis zum Abschluß der Wundheilung reduziert werden.

Unter der Behandlung mit Penicillamin kann es zu einer verstärkten Bildung von Insulinantikörpern kommen. Hinweise auf eine relevante Beeinflussung des Blutzuckerspiegels gibt es jedoch nur in wenigen Einzelfallberichten.

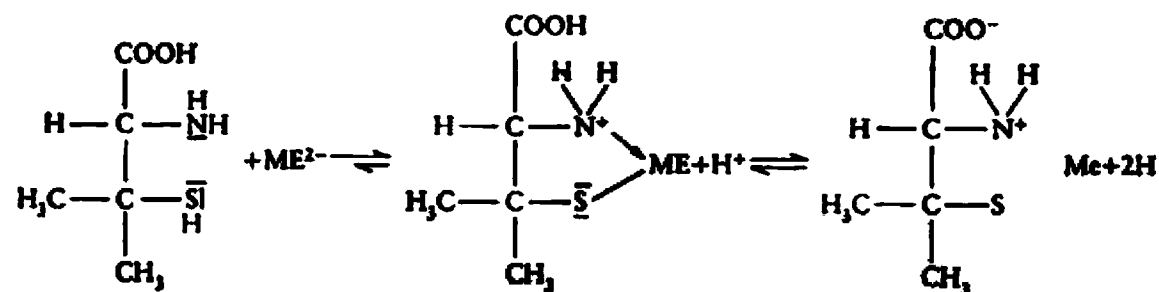
Penicillamin kann bei Langzeitbehandlung der rheumatoiden Arthritis den Krankheitsverlauf bis hin zu einer Remission modifizieren. Die Wirkung ist nicht hinreichend geklärt. Tierexperimentell zeigte sich in Entzündungsmodellen kein Effekt. Die Art der Wirkung erfolgt möglicherweise über einen immunsuppressiven Effekt (Reduzierung der T-Lymphozyten im Synovialgewebe).

Wirkungscharakter:

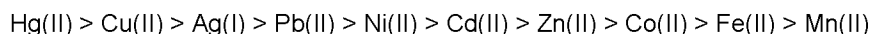
D-Penicillamin, die Wirksubstanz von Metalcaptase, ist stereochemisch rein. Sie wird durch vorsichtigen hydrolytischen Abbau aus Penicillin, in dem nur die D-Struktur vorhanden ist, gewonnen.

Da bei der Synthese der β -Lactamring des Penicillins gespalten wird, besitzt D-Penicillamin keine antibiotische Aktivität.

Die benachbarte Stellung von Amino- und Thiolgruppe in D-Penicillamin ermöglicht die Bildung von zweizähligen Chelatkomplexen mit S-affinen Schwermetallen.



Ein Maß für die Stabilität der gebildeten Chelate ist die Komplex-Stabilitätskonstante. In vitro wurde für D-Penicillamin folgende Stabilitätsreihe gemessen:



Diese in vitro bestimmten Konstanten erlauben allerdings nur bedingt einen Rückschluß auf die therapeutische Brauchbarkeit eines Chelatbildners. Unter physiologischen Bedingungen beeinflussen endogene Faktoren die Stabilität des Komplexes aus toxischen Schwermetallionen und D-Penicillamin. Zum einen kann das zu eliminierende Kation nicht nur vom zugeführten Chelatbildner, sondern auch von endogenen Proteinen (Metallothioneine, Ferritin u.a.) gebunden werden; zum anderen können physiologisch vorhandene Metallionen und Protonen das toxische Metallion aus seinem Komplex verdrängen.

D-Penicillamin entgiftet den Körper durch Bildung wasserlöslicher Schwermetallchelate, die über die Nieren ausgeschieden werden. Daher sollte vor Beginn der Therapie eine ausreichende Nierenfunktion (Nierenschädigung durch Schwermetalle!) sichergestellt sein. D-Penicillamin ist allerdings auch dialysierbar (Dauderer 1977)

In der Literatur findet man eine Vielzahl von Zusammenfassungen und Erfahrungsberichten über die therapeutische Anwendung von D-Penicillamin bei Intoxikationen mit Schwermetallen (Lehnert et al. 1970, Kammacher 1977, Lange 1977, Keller et al. 1981, Fökl et al. 1983, Williams et al. 1983, Doss et al. 1984, McNeil et al. 1984, David, et al. 1985). Danach hat sich dieses Antidot bei Vergiftungen mit Blei (organisch und anorganisch), Quecksilber, Zink, Gold und Kupfer (auch bei Morbus Wilson) bewährt. Bei Cadmium besteht bei

Therapie mit D-Penicillamin die Gefahr einer Nierenschädigung, da der Penicillamin-Cadmium-Komplex in den Nieren abgelagert wird. Bei Intoxikationen mit Thallium und Selen erwies sich D-Penicillamin als wirkungslos.

Stoffwechselverhalten:

Menschen oral verabreichtes D-Penicillamin wird vorwiegend im Dünndarm relativ schnell zu 40–60% resorbiert. Bei oraler Verabreichung von D-Penicillamin nach einer Mahlzeit beträgt die Bioverfügbarkeit nur 40% im Vergleich zu nüchternen Patienten (Bergstrom et al. 1981). Der maximale Plasmaspiegel wird 1–2 Stunden nach der Einnahme per os erreicht (Patzschke et al. 1977, Perret, 1977, Wiesner et al. 1981). Vergleichbare Werte wurden auch in Tierversuchen ermittelt (Planas-Bohne 1972, Zimmermann et al. 1977, Appel 1980, Bourke et al. 1984).

Im Körper verteilt sich D-Penicillamin extrazellulär über den gesamten Organismus und liegt hauptsächlich (ca. 80%) an Eiweiß gebunden vor. Serumelektrophoreseuntersuchungen zeigten, daß es sich dabei vorwiegend um Albumin handelt. Außerdem weist D-Penicillamin eine hohe Affinität zu Haut und Bindegewebe auf (Gibbs et al. 1971, Planas-Bohne 1972, Ruiz-Torres 1974, Ruiz-Torres et al 1974). Im Gegensatz zu L-Penicillamin wird D-Penicillamin nicht in Säugetierzellen angereichert (Lodemann 1981).

Die Ausscheidung von resorbiertem D-Penicillamin erfolgt vorwiegend über die Nieren. Maximal 4% konnten in den Faeces nachgewiesen werden. Innerhalb von 24 Stunden werden 73–81% der intravenös applizierten Dosis ausgeschieden (Gibbs et al. 1971, Planas-Bohne 1972). Die Plasma-Eliminations-Halbwertszeit beträgt für D-Penicillamin und seine Metaboliten 3–3 1/2 Stunden (Gibbs et al 1971, Kienel 1972).

Der im Gewebe gebundene Anteil von D-Penicillamin wird sehr langsam mit einer Halbwertszeit von 8 Tagen ausgeschieden (Patzschke et al. 1977).

Als Metaboliten von D-Penicillamin treten beim Menschen im Urin hauptsächlich Disulfide auf: Cystein-Penicillamin-Disulfid (14–23%), Penicillamin-Disulfid (12–18%), S-Methyl-Penicillamin-Disulfid (2 bis 6%).

Die Verteilung der Metaboliten ist von der therapierten Krankheit abhängig (Perrett 1977, Clerc et al. 1983). Eine Decarboxylierung konnte in vivo nicht nachgewiesen werden (Kucharczyk et al. 1984).

Toxizität:

Beide Isomere unterscheiden sich in der Toxizität. Im Gegensatz zu D-Penicillamin ist L-Penicillamin hochtoxisch. Wegen seiner strukturellen Ähnlichkeit mit den natürlichen Aminosäuren L-Valin und L-Isoleucin kann der Organismus nicht zwischen den verschiedenen Verbindungen unterscheiden und baut L-Penicillamin wie die natürlichen Aminosäuren in Proteine ein, was deren Funktion stark beeinträchtigen kann (Lodemann et al. 1977).

Die akute LD₅₀ wurde nach einmaliger intravenöser bzw. oraler Gabe an männlichen und weiblichen Albinomäusen und Albinoratten bestimmt. Die Nachbeobachtungsdauer betrug 14 Tage (Friedrich et al. 1975)

Tierart	LD ₅₀ mg/kg i.v.	n	LD ₅₀ mg/kg p.o.	n
Maus ♂	3840 (3570/4160)	60	8419 (7486/9021)	70
Maus ♀	4098 (3547/4406)	60	8900 (8220/9640)	80
Ratte ♂	> 500	20	> 5000	20
Ratte ♀	> 500	20	> 5000	20

Bei einer Toxizitätsprüfung wurden Ratten an 6 Wochentagen über 26 Wochen Dosen zwischen 60 und 540 mg D-Penicillamin pro kg Körpergewicht verabreicht. Lediglich bei den höchsten Dosen zeigten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe toxische Symptome: geringere Gewichtszunahme, sich entwickelnde Anämie, erhöhte Mortalität, Erniedrigung des Serumspiegels an Kupfer und Eisen, Eiweißausscheidung im Urin, morphologische Hautveränderungen. Der Allgemeinzustand in allen anderen Gruppen war unauffällig.

Hunden wurde an 6 Wochentagen über 26 Wochen zwischen 40 und 240 mg D-Penicillamin pro kg Körpergewicht appliziert. Ab 120 mg/kg zeigten sich Vomitus, Salivation und ab 240 mg/kg zusätzlich Inappetenz, Polydipsie, Anorexie und auch Diarrhoe (Zimmermann et al. 1977).

Penicillamin wirkt bei Ratten und Mäusen embryotoxisch und löst bei Ratten in hohen Dosen teratogene Effekte an Skelett und Organen aus. Beim Menschen sind mehrere Fälle von Bindegewebsdefekten beschrieben worden, die auf die Interaktion von Penicillamin mit Kollagenen und Elastin zurückgeführt werden. Daneben sind auch Schädigungen des Zentralnervensystems aufgetreten.

Obwohl kein sicherer Zusammenhang zwischen Fehlbildung und Dosis aufgezeigt werden konnte, sollte eine tägliche Dosis von 500 mg bei Schwangeren möglichst nicht überschritten werden.

Es ist nicht bekannt, ob Penicillamin in die Muttermilch übergeht.

Literatur:

Appel, W.: Pharmakokinetik von D-Penicillamin: Chlud, K. (Ed.), D-Penicillamin 1970–1980; Internationales Expertengespräch, Wien (1980)

Bergstrom, R.F., Kay, D.R., Harkcom, T.H., Wagner, J.G.: Penicillamin kinetics in normal subjects; Clin. Pharmacol. Ther. 30, 404–413 (1981)

Bourke, C.E., Miners, J.O., Birkett, D.J.: Reversible metabolism of D-penicillamine in the rat; Drug. Metab. Disp. 12, 798–799 (1984)

Clerc, D., Salliere, D., Bisson, M., Massias, P.: Pharmacologie et modes d'action de la D-penicillamine dans la polyarthrite rhumatoïde; Revue de Rhumatisme 50, 457–463 (1983)

Dauderer, M.: Möglichkeiten der beschleunigten Giftelimination nach der Resorption bei Intoxikationen; Med. Klin. 72, 1829–1831 (1977)

David, O.J. Katz, S., Arcoleo, C.G., Clark, J.: Chelation therapy in children as treatment of sequelae in severe lead toxicity; Arch. Environ. Health 40, 109–113 (1985)

Doss, M., Baumann, H., Lorrek, M., Laubenthal, F., Schneider, J.: Lead poisoning as a toxogenetic disease; Klin.

Wschr. 62, 430–431 (1984)

Dürr, F.: Zur Chemie von D-(–)-Penicillamin; Kreysel, H.W. (Ed.): D-Penicillamin, Pharmakologie, therapeutische Anwendung und unerwünschte Wirkungen; F.K. Schattenhauer Verlag, Stuttgart, New York, 13–16 (1977)

Fölkl, H., König, P.: Intoxikation durch elementares Quecksilber – Suizidversuch durch Einatmen der Dämpfe des erhitzten Metalls; Wien, Klin. Wschr. 95, 580–584 (1983)

Friedrich, L., Zimmermann, F.: Zur Pharmakologie von D-Penicillamin; *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 25(II), 162–168 (1975)

Gibbs, K., Walshe, J.M.: Studies with S(35)-labelled D-penicillamine in patients with Wilson's disease; *Quart. J. Med.* 40, 275–287 (1971)

Kammacher, D.: Chelatbildung; Kreysel, H.W. (Ed.): D-Penicillamin, Pharmakologie, therapeutische Anwendung und unerwünschte Wirkungen; F.K. Schattenhauer Verlag, Stuttgart, New York, 17–23 (1977)

Keller, F., Koepfel, C., Von Keyserling, H.J., Schultze, G.: Hemoperfusion for organic mercury detoxication?; *Klin. Wochenschr.* 59, 865–866 (1981)

Kienel, G.: Ein Beitrag zur Toxizität und Pharmakokinetik von Penicillamin; D-Penicillamin bei der chronischen Polyarthrit, Symposium Wien (1972)

Kucharczyk, K.N., Wong, K.K., Yang, J.T., Sofia, R.D.: Study on in vivo decarboxylation of D-penicillamine in rats; *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 34(I), 211–212 (1984)

Lange, J.: Morbus Wilson, Schwermetallvergiftungen und ihre Behandlung mit D-Penicillamin; Kreysel, H.W. (Ed.): D-Penicillamin, Pharmakologie, therapeutische Anwendung und unerwünschte Wirkungen; F.K. Schattenhauer Verlag, Stuttgart, New York, 103–109 (1977)

Lehnert, G., Eschstruth, R., Szadkowski, D., Schaller, K.H.: Zum Problem der medikamentösen Prophylaxe beruflicher Schwermetallintoxikationen mit D-Penicillamin; *Med. Welt* 21, 346–353 (1970)

Lodemann, E., Ulrich, P., Wacker, A.: Molekularbiologische Untersuchungen mit C(14)-D-Penicillamine und C(14)-L-Penicillamine; Kreysel, H.W. (Ed.): D-Penicillamin, Pharmakologie, therapeutische Anwendung und unerwünschte Wirkungen, F.K. Schattenhauer Verlag, Stuttgart, New York, 163–166 (1977)

Lodemann, E.: Transport of D- and L-Penicillamine by mammalian cells; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 102, 775–783 (1981)

McNeil, N.I., Issler, H.C., Oliver, R.E., Wrong, O.M.: Domestic metallic mercury poisoning; *The Lancet* I, 269–271 (1984)

Patzschke, K., Wegner, L., Kaller, H., Forster, F.A.: Pharmakokinetische Untersuchungen nach oraler Applikation von radioaktiv markiertem D-Penicillamin an Probanden; *Z. Rheumatol.* 36, 96–105 (1977)

Perret, J.: An outline of D-penicillamine metabolism; *Proc. R. Soc. Med.* 70 (Suppl. 2), 61–64 (1977)

Planas-Bohne, F.: Pharmakokinetische Untersuchungen an C(14)-markiertem Penicillamin; *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 22, 1426–1433 (1972)

Reynolds, J.E.F.: Martindale, The extra Pharmacopoeia; 28th Edition; The pharmaceutical press, 385–389 (1982)

Ruiz-Torres, A.: Zur Pharmakokinetik und zum Stoffwechsel von D- und L-Penicillamin. 2. Verteilung von D- und L-Penicillamin-C(14) im Organismus der Ratte nach peroraler Verabfolgung; *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* 24, 1043–1047 (1974)

Ruiz-Torres, A., Kürten, I.: Zur Pharmakokinetik und zum Stoffwechsel von D- und L-Penicillamin. 3. Resorption, Ausscheidung, Metabolisierung; *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1258–1261 (1974)

Wiesner, R.H., Dickson, E.R., Carlson, G.L., McPhaul, L.W., Go, V.L.W.: The pharmacokinetics of D-penicillamine in man; J. Rheumatol. 8 (Suppl. 7), 51–55 (1981)

Williams, D.R. Halstead, B.W.: Chelating agents in medicine; J. Toxicol. Clin. Toxicol. 19, 1081–1115 (1983)

Zimmermann F., Friedrich, L.: Pharmakologie, Toxikologie und Pharmakokinetik des D-Penicillamins; Kreysel H.W. (Ed.); D-Penicillamin, Pharmakologie, therapeutische Anwendung und unerwünschte Wirkungen; F.K. Schattenhauer Verlag, Stuttgart, New York, 25–41 (1977)

Physostigmin

Aus dem THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE vom 25. Oktober 1979:

Enhancement of memory by physostigmine

To the Editor: A deficit in central cholinergic function has been implicated in age-related memory loss and Alzheimer's disease. We wish to report that we have been able to improve memory performance in six elderly patients by administering physostigmine, a cholinesterase inhibitor that, as we previously demonstrated, can improve memory in young adults. A critical feature of our study in elderly patients is that each was given several doses of physostigmine in an effort to determine a dose that would improve memory. This drug improves memory only in a narrow, low-dose range, and the dose that improves memory may vary across subjects.

The patients were three nondemented elderly women, two men with Alzheimer's disease and one man with Huntington's disease; the average age was 64 years. Initially, each patient received 0.125 mg of saline and 0.125, 0.25 and 0.5 mg of physostigmine, infused at a constant rate over a 30-minute period on four separate days. The order of infusions was randomized, and the study was double blind. During the infusions each patient was given a learning task that depended on base-line memory ability. For nondemented patients a verbal learning task was used, but for demented patients a simpler picture-recognition task was used. After the fourth infusion, one investigator, who was blind to the drug condition, selected the day on which the patient showed the best learning performance. On two subsequent days the dose that produced the best learning performance and the saline infusion were repeated. When the initial four infusions were given, no patient performed best during the saline infusion. When the optimal dose of physostigmine and the saline dose were replicated, all six patients again performed better during the physostigmine infusion than during the saline infusion. A sign test indicates that the probability of this occurring by chance is <0.02 .

Recent attempts to improve memory with choline, a precursor to acetylcholine, have not been successful.

However, the evidence that choline increases transmission at cholinergic synapses is not compelling. Our results should encourage the search for a safe, long-acting cholinomimetic drug and indicate that the effects of such a drug on memory are likely to be exquisitely sensitive to dose.

Bemerkung

Der Autor griff die Beobachtung von Davis auf und führte eine Studie mit Medizinstudenten im Examen durch. Unter täglich 2 mg Physostigmin oral kam es zu einer wesentlichen Lernsteigerung auf das Vierfache, die Begeisterung aller war sehr groß. Nach 6 Wochen trat bei allen 12 Probanden eine Depression mit Weinen und Vernichtungsgefühl auf; alle wollten das Examen abbrechen. Nach Absetzen verschwand die Depression. Davis berichtete dem Autor, daß sich 3 seiner 12 Probanden in Selbstmordabsicht aus dem Fenster gestürzt hatten; auch er brach die Versuche daraufhin ab.

Literatur

Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, et al: Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br Med J* 2:1457-1459, 1978

Davis P, Maloney AJF: Selective loss of cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 2:1403, 1976

Davis KL, Mohs RC, Tinklenberg JR, et al: Physostigmine: improvement of long-term memory processes in normal humans. *Science* 201:272-274, 1978

Davis KL, Hollister LE, Overall J, et al: Physostigmine: effects on cognition and affect in normal subjects. *Psychopharmacology (Berlin)* 51:23-27, 1976

Bartus RT: Aging and the rhesus monkey: specific behavioral impairments and effects of pharmacological intervention, Proceedings of Symposia of XIth International Congress of Gerontology. Amsterdam, Excerpta Medica, 1979

Buschke H, Fuld PA: Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. Neurology (Minneap) 24:1019-1025, 1974

Shepard RN: Recognition memory for words, sentences, and pictures. Verb Learn Verb Behav 6:156-163, 1967

Mohs RC, Davis KL, Tinklenberg JR, et al: Choline chloride treatment of memory deficits in the elderly. Am J Psychiatry, 1979

Boyd WD, Graham-White J, Blackwood G, et al: Clinical effects of choline in Alzheimer senile dementia. Lancet 2:711, 1976

Signoret JL, Whitely A, Lhermitte F: Influence of choline on amnesia in early Alzheimer's disease. Lancet 2:837, 1978

Hanin I: Choline and lecithin in the treatment of neurologic disorders. N Engl J Med 300:1113, 1979

Sauerstoff für medizinische Zwecke (Ph. Eur.)

Stoff- und Indikationsgruppe:

Inhalationsgas

Arzneilich wirksame Bestandteile:

1 m³ Gas enthält mind. 99,5% Sauerstoff

Indikationen:

Eine Sauerstoffbehandlung ist angezeigt bei Zuständen einer Sauerstoffverknappung (Hypoxie oder Hypoxämie), die verschiedene Ursachen haben kann:

- Störungen der Lungenbelüftung aufgrund einer Einengung der Atemwege (Laryngospasmus, Bronchospasmus) oder aufgrund zentralnervöser bzw. neuromuskulärer Störungen der Atmungsregulation
- Störungen der Belüftung oder Durchströmung der Lungen aufgrund von krankhaften Veränderungen des Lungengewebes (z.B. Fibrose, akut respiratorische Insuffizienz, Atelektase, Lungenödem, Asthma, Bronchiolitis, Emphysem)
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Akute Blutarmut (Anämie oder Hämolyse)
- Vergiftungssymptome (z.B. Cyanid-, Kohlenmonoxidvergiftung)
- Schockzustände
- Dekompressionskrankheit (Taucherkrankheit).

In der Anästhesie wird Sauerstoff auch im Gemisch mit Narkosegasen angewandt. Dabei dient der Sauerstoff (mind. 25%) als Träger und zur Vermeidung einer Sauerstoffunterversorgung.

Kontraindikationen:

Eine Sauerstofftherapie darf nur unter besonderer Vorsicht durchgeführt werden bei:

- Patienten im hohen Alter
- Fettsucht
- Gleichzeitiger ACTH- oder Glukokortikoid-Behandlung
- Patienten mit hoher Kohlendioxidkonzentration im arteriellen (sauerstoffreichen) Blut
- Vergiftungen mit Substanzen, die die Atemtätigkeit herabsetzen (Amalgam)
- Störungen der Atemkontrolle im Zentralnervensystem
- Fieber

Die Anwendung einer reinen Sauerstoffbehandlung sollte bei akuter Atemschwäche (respiratorische Insuffizienz auf Basis einer chronischen, obstruktiven Emphysebronchitis) wegen der drohenden Abnahme der Lungenbelüftung nicht durchgeführt werden.

Verwendung während Schwangerschaft und Stillzeit:

Über die allgemeinen Gegenanzeigen hinausgehende Angaben sind nicht erforderlich.

Wechselwirkung mit anderen Mitteln:

Keine bekannt.

Dosierung und Art der Anwendung:

Soweit nichts anders verordnet, gelten folgende Empfehlungen:

Die Behandlung mit Sauerstoff kann mit Hilfe verschiedener Beatmungsverfahren vorgenommen werden:

- durch einen Nasenkatheter,
- einen Nasopharyngealkatheter,
- einen endotrachealen, tracheostomen Tubus,
- eine Maske (z.B. Plastik-, Gummi-, Venturimaske mit fixer Dosierung,
- ein Gesichtszelt,
- ein Sauerstoffzelt,
- ein transportables Atemgerät mit Maske.

Für die Durchführung der Beatmung sollte die Sauerstoffzufuhr mengenmäßig individuell eingestellt werden, um Vergiftungserscheinungen zu vermeiden. Der Volumenanteil von Sauerstoff sollte, durch wiederholte Messungen des Sauerstoffgehalts im arteriellen (sauerstoffreichen) Blut kontrolliert, nur soweit erhöht werden, dass eine ausreichende Sauerstoffsättigung erreicht wird (Partialdruck 75 ± 10 mm Hg). Im Regelfall sollte die Sauerstoffkonzentration des Atemgases unter 60% (450 mm Hg) liegen.

Es ist dafür zu sorgen, dass eine ausreichende Befeuchtung und Temperatur des zugeführten Gases garantiert sind. Eine Sauerstoffbehandlung im Überdruck bedarf sorgfältiger ärztlicher Überwachung.

Bei Anwendung hoher Sauerstoffdrücke wird zunehmend der Stickstoff aus den Lungenbläschen (Lungenalveolen) gewaschen. Um die Gefahr verminderter Lungenbelüftung (infolge Absorptions-atelektasen) vorzubeugen, wird empfohlen, dem Atemgas 5 bis 10% Stickstoff beizumischen.

Bei Neugeborenen sollte die Sauerstoffkonzentration nicht über 40% ansteigen, um Risiken eines Schadens der Augenlinse oder eines Zusammenbruchs der Lungenfunktion zu vermeiden.

Die Gefahr des Auftretens von Hirnschäden infolge einer Sauerstoffunterversorgung ist bei arteriellen Sauerstoffdrücken von weniger als 40 mm Hg gegeben. Für eine Langzeitbehandlung bei chronischer Lungenerkrankung wird eine Sauerstoffkonzentration von 35% gut vertragen.

Hinweise für den Fall der Überdosierung:

Maßnahmen nach dem Auftreten von Überdosierungserscheinungen:

Sofortige Unterbrechung der Inhalation, bzw. bei hyperbarer Anwendung muss der Sauerstoffdruck sofort vermindert werden. Behandlung der Krämpfe mit krampflösenden Mitteln und Beruhigungsmitteln (z.B. können 5 bis 10 mg Diazepam über intravenöse Injektion gegeben werden).

Nebenwirkungen:

Unter Beachtung der Gegenanzeigen sind Nebenwirkungen bei Anwendung mit normalem Sauerstoffdruck nicht zu erwarten. Bei der Sauerstoffbeatmung von Patienten mit verminderter Lungenbelüftung kann es zu einem

raschen Anstieg der Kohlendioxidwerte kommen.

Bei einer Sauerstoffbeatmung mit 50% Sauerstoff bis zu 7 Tagen sind keine klinisch bedeutenden Symptome beobachtet worden. 100%iger Sauerstoff über 24 Stunden verabreicht führt jedoch zu zellulären und funktionalen Schädigungen der Lunge (Zellveränderungen des Alveolarepithels, Sekreteindickung, Einschränkung der Ziliarbewegung, Atelektasen sowie Veränderungen des Minutenvolumens, Kohlendioxidretention und pulmonale Vasodilatation). Das bedeutet, dass in der Regel bei einer Behandlung mit 1 atm. Überdruck über längere Zeit oder bei noch höheren Sauerstoffdrücken in der Atemluft nach einer kurzen Behandlung mit Vergiftungserscheinungen (Hypoventilation, Azidose bis zur Entwicklung eines Lungenödems) zu rechnen ist. Dabei ist zu beachten, dass eine zu rasche Verminderung des Teildrucks eine lebensgefährliche Sauerstoffunterversorgung (Hypoxämie) herbeiführen kann.

Bei Neugeborenen kann eine lang anhaltende und hoch konzentrierte (mehr als 40%) Sauerstoffbehandlung eine zur Erblindung führende Augenlinsenschädigung (retrolentale Fibroplasie) verursachen. Darüber hinaus besteht die Gefahr des Auftretens von Blutungen (pulmonale Hämorrhagien), Zell- und/oder Funktionsstörungen in der Lunge (fokalen Atelektasen sowie hyalinen Membranschäden mit diffuser Lungenfibrose). Um die Entwicklung eines solchen Zusammenbruchs der Lungenfunktion (bronchopulmonale Dysplasie) zu vermeiden, ist es unerlässlich, während der Behandlung wiederholt den Sauerstoffdruck im arteriellen (sauerstoffreichen) Blut zu prüfen.

Hinweise:

Druckbehälter für Sauerstoff dürfen zur Reinigung nicht mit toxischen, schlafindizierenden, zur Narkose führenden oder den Respirationstrakt bei der Anwendung reizenden Substanzen behandelt werden.

Bei Lagerung und Verwendung von Sauerstoff sind insbesondere die Unfallvorschrift VBG 62 und die Druckbehälterverordnung mit den technischen Regeln Druckgase (TRG) zu beachten.

Stahlflaschen vor Wärmeeinwirkungen schützen, gegen Umfallen sichern. Nicht in Treppenhäusern, Fluren, Durchgängen und Verbrauchsräumen lagern. Insbesondere ist die TRG-Nr.280 zu beachten.

Nur für Sauerstoff zugelassene Armaturen verwenden; alle Leitungen und Armaturen sind öl- und fettfrei zu halten. Eine missbräuchliche Verwendung der Druckgasbehälter sowie eine Füllung durch den Verbraucher oder Dritte ist nicht statthaft. Nur Originalabfüllungen der Hersteller dürfen für medizinische Zwecke verwendet werden.

(Quelle: Gebrauchsinformation der AIR LIQUIDE GmbH. Stand März 2001).

Selen

Vorkommen:

In der Natur kommt es meist vergesellschaftet mit dem Schwefel vor, seine Konzentrationen sind jedoch ca. um den Faktor 6000 geringer als die des Schwefels.

Selengehalt wichtiger Nahrungsmittel:

Selen wird stark bei modernen Fotokopierern und aus Fotokopien freigesetzt.

Normwerte und Bedarf von Selen:

Als Normwert von Selen im Serum gelten 53-105 µg/l, im EDTA-Blut 73-165 µg/l und in den Haaren findet man 150 bis 600 µg/g. Im Urin werden täglich 5 bis 30 µg ausgeschieden. Der Bedarf richtet sich nach dem Lebensalter.

Tab. 1: Selen [µg] in 100 g eßbarem Anteil

Fleisch		Haselnüsse	2	Hecht	13
Hammelfleisch	1	Kokosnuß	810	Karpfen	7 – 130
Kalbaleber	40	Mandel	2	Lachs	25
Rinderfilet	35	Paranuß	100	Auster	60
Rinderherz	45			Garnele	40
Rinderleber	35	Gemüse		Hunmer	130
Rindermilz	30	Zwiebel	1 – 10		
Rinderniere	100 – 500	Bohnen	1	Hühnerlei gesamt	10
Schweinekodott	Spuren	Gurke	0 – 60		
Schweinchirn	17	Tomate	1	Korn	
Schweineleber	60	Erbsen frisch	Spuren	Gerste entspelzt	Spuren – 2000
Schweinehunge	19	Erbsen trocken	45	Hafer entspelzt	Spuren
Schweineniere	200 – 400	weiß. Bohnen trock.	20	Haferflocken	10
Gelatine	19	Linzen	11	Mais ganz	5
Hühnerbrust	12	Sojabohnen trock.	60	Maisflocken	3
Hühnerschlegel	14	Champignon	7	Reis natur	40
Hühnerleber	65			Reis poliert	40
		Obst (minimal)		Roggen ganz	Spuren – 8
Milchprodukte		Apfel/Birne/	je 1	Weizen ganz	1 – 130
Vollmilch	9	Ananas/Zitrone		Weizenkeime	110
Magermilch	5	Weintrauben	3	Weizenkleie	60 – 130
Trockenvollmilch	14	Orange/Banane	4		
Trockenmagermilch	5	Mandarine	17	Gemüse	
75 % Kondensmilch	1			Porree	Spuren – 10
10 % Kondensmilch	1	Fisch		Rosenkohl	18
Schlagsahne	1	Flunder	30	Rotkohl	2
Molkepulver	7	Hering	140	Spinat	2 – 18
Joghurt	Spuren	Kabeljau	25	Weißkraut	18
süße/saure Butter	Spuren	Lengfisch	35	Wirsing	3
20 % Speisequark	5	Makrele	35	Kartoffeln	4 – 20
50 % Chester	11	Rotbarsch	45	Kohlrabi	8 – 165
45 % Emmentaler	11	Sardine	85	Meerrettich	Spuren
40 % Edamer	4	Schellfisch	20	Möhren	Spuren
50 % Edelplakase	2	Scholle	65	Retzich	2 – 30
30 % Camembert	6	Seezunge	25	Rote Rübe	1 – 20
60 % Camembert	6	Thunfisch	130	Sellerieknolle	1
		Walfisch	50	weiße Rübe	3 – 25
Nüsse		Aal	45	Blumenkohl	3
Erdnüsse	2	Flußbarsch	25	Endivien	13
Erdnüsse geröstet	0 – 40	Forelle	20 – 140	Grünkohl	2
				Kopfsalat	1 – 10

Tab. 2: Der Selenbedarf in Abhängigkeit vom Lebensalter (nach → Holzheu-Eckhardt).

	Jahre	µg pro Tag
Säuglinge	0,5	10 bis 40
	0,5 bis 1	20 bis 60
Kinder	1 bis 3	20 bis 80
	4 bis 6	30 bis 120
Erwachsene		50 bis 200

Wirkungscharakter:

Die Selenabsorption beim Menschen unter physiologischen Gaben findet vorwiegend im Dünndarm statt, wobei das Duodenum der Hauptort der Selenabsorption sein dürfte. Sie wird durch Amalgam gehemmt. Die enge Korrelation zwischen der Selenaufnahme des Menschen und den Blutkonzentrationen legt die Annahme nahe, daß der menschliche Organismus über keine homöostatische Kontrolle zur Beschränkung der Selenabsorption über den Darm verfügt. Die Selenabsorption ist abhängig von der zugeführten Selenverbindung, wobei Unterschiede zwischen anorganischem Selen (Selenit oder Selenat) und organischem Selen (Selenoaminosäuren) bestehen. Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Selenit (➔ Thomson und ➔ Stewart, 1974) ergaben eine intestinale Absorption von 44-70 % bei dieser Selenverbindung. Bei der Gabe von radioaktiv markiertem Selenomethionin wurden Absorptionsraten von 96-97 % beschrieben (➔ Thomson et al., 1978). Die vorliegenden Daten zeigen, daß Selen sowohl aus natürlichen Quellen, als auch bei der Gabe von Supplementen in Form von Selenomethionin oder Selenit gut resorbiert wird. Niere, Sperma, Thrombozyten und Leber weisen die höchsten Selenkonzentrationen im menschlichen Organismus auf, gefolgt von Milz, Pankreas, Herzmuskel und Lunge (Schröder et al., 1970). In den Blutbestandteilen findet sich Selen in höherer Konzentration in den Erythrozyten als im Serum. Das einzig bisher vollständig charakterisierte Selen-enzym, die Glutathionperoxidase, ist im Erythrozyten gegenüber dem Plasma deutlich angereichert. Beim Selen, wie bei jedem anderen Spurenelement, muß darauf hingewiesen werden, daß sowohl Mangel als auch Überschuß zu vermeiden sind. 25% der Deutschen fehlt das Enzym Glutathion-S-transferase durch Gifteinwirkung.

Physiologische Wirkungen von Selen (➔ Birkmayer):

- Immunpotenzierung
- Schutz vor ionisierenden Strahlen
- Schutz vor Chromosomenschäden
- Antimutagen
- Antikarzinogen
- Schutz vor Peroxyden
- (Glutathionperoxidase)
- Leberprotektivum
- Reversible Hemmung der Zellteilung
- Hemmstoff der Reversen Transkriptase
- Antidot für das Spurenelement Zink

Die Selenkonzentrationen im Vollblut variieren in verschiedenen Ländern der Erde außerordentlich stark und es zeigt sich eine direkte Korrelation zur Selenaufnahme in der Nahrung. Studien an isolierten menschlichen Erythrozyten zeigen, daß radioaktiv markiertes Selenit sehr rasch von den Erythrozyten aufgenommen wird. Ein großer Teil der radioaktiv markierten Verbindungen wird jedoch bereits bald im Plasma wiedergefunden. Es kann daher angenommen werden, daß spezifische Mediatoren für die zelluläre Aufnahme von Selenit bestehen und daß in den Erythrozyten eine chemische Umwandlung in andere Selenverbindungen stattfindet. Die Ausscheidung des Selens erfolgt über Stuhl, Harn und Atemluft. Der Harn ist dabei der primäre Ausscheidungsweg für Selen, wobei die Ausscheidung vorwiegend in Form des Trimethylselenium-Ions erfolgt. Bei der Gabe von µg-Mengen von verschiedenen Selenverbindungen werden zwischen 10 % und 20 % der zugeführten Menge an Selen über den Harn ausgeschieden (➔ Griffiths et al., 1976). Hingegen wird bei der Gabe von Selen in mg-Mengen ein deutlicher Anstieg der Selenausscheidung über den Harn beobachtet, wobei sich erhebliche Unterschiede hinsichtlich der zugeführten Selenverbindungen ergeben (➔ Thomson, ➔

Robinson 1986). Die Exkretion über Stuhl und Harn beträgt bei Selenit ca. 63 % und bei Selenat ca. 90 %, so daß bei diesen Verbindungen wahrscheinlich keine Langzeitspeicherung stattfindet. Bei Selenomethionin werden insgesamt jedoch nur ca. 24 % ausgeschieden, so daß diese Selenverbindung offensichtlich einer Langzeitspeicherung unterliegt. Die Ausscheidung von Selen über den Stuhl ist von untergeordneter Bedeutung. Nur bei der Gabe von Selenit werden nennenswerte Mengen über den Stuhl ausgeschieden. Bei Gabe sehr hoher Selenmengen kommt es zu einer Abatmung von Dimethylselenit, was sich in einem knoblauchartigen Geruch des Atems bemerkbar macht. Die Patienten mit Metallsyndrom wurden in Uppsala einer Metallsanierung unterzogen. In einem ausführlich dokumentierten Fall kam es im Verlauf von 6 Monaten zu einem signifikanten Abfall der Plasma- und Haarquecksilberkonzentrationen. Die Plasmazinkwerte sowie die Glutathionperoxidase-Aktivität stiegen an, der Patient wurde symptomfrei und nahm während der Behandlung 6 kg zu (→ Ahlrot→ Westerlund).

Die Ausscheidung von Quecksilber über die Nieren wird durch Selen verhindert (→ Estler), es kommt zu einer sogenannten Umgiftung, d. h. einer Einlagerung von Quecksilberselenid u. a. auch ins Gehirn. Opfer der Minamata-Krankheit starben mit hohen Quecksilber- und Selenkonzentrationen im Gehirn! Bei anorganischem Quecksilber wurden jedoch von Kosta hohe Konzentrationen von Quecksilber und Selen in Gehirn und Nieren bei Quecksilberbergwerksarbeitern gefunden. Über die Wirkung von Selen auf die übrigen Amalgambestandteile wie Zinn, Silber und Kupfer ist nichts bekannt. Silber ist ebenso wie Quecksilber ein Selenfresser! Zur Behandlung der Quecksilbervergiftung ist Selen nicht geeignet: Selenmangel ist ein Hinweis auf eine Vergiftung durch Selenfresser! Die Vorbehandlung mit Selen führt zu einer Umgiftung durch Immobilisation; die Antidotbehandlung bewirkt eine Renormalisierung des Blutselenspiegels und der Glutathionperoxidase-Aktivität. Die Giftwirkungen des Selen werden erklärt durch Verdrängung des Schwefels aus Sulfhydrylverbindungen, Hemmung von Enzymsystemen, Störungen des Prophyrin- und Kreatinstoffwechsels und Störung von Methylierungsvorgängen. - Nach oraler Aufnahme werden chronisch gastrointestinale Erscheinungen (Diarrhoe, Obstipation), ZNS-Reizerscheinungen, Leber-, Nieren- und Myokardschäden beobachtet, auch ein Leberkarzinom ist möglich. Bei schweren Quecksilbervergiftungen müßte Selen entsprechend der hohen Schwermetalldepots in extrem hohen Mengen zugeführt werden, um die Umgiftung in Quecksilberselenid zu erreichen. Dies verbietet jedoch die hohe Toxizität von Selen. Als alleinige Substitution kann bei stärkeren Vergiftungen eine Selensubstitution jedoch gefährlich sein, da Selen bei einer chronischen Quecksilbervergiftung die Ausscheidung von Quecksilber über die Nieren hemmt und zu Zink zudem antagonistisch wirkt. Über das weitere Schicksal von Quecksilberselenid im Gehirn ist nichts bekannt.

Im Rahmen der Substitutionstherapie kommt es nach Selengabe peripher zu einer deutlichen klinischen Verbesserung, die jedoch nur anhält, wenn eine Entgiftung mit Antidoten angeschlossen und zugleich Zink substituiert wird. Zentral kommt es jedoch zu einer deutlichen Verschlechterung: binnen zwei Jahren trat in mehreren eigenen Fällen eine Hirnatrophie auf. Bei toten Alzheimerpatienten fand man hohe Selenwerte im Gehirn.

Eine Selenvergiftung wird mit hochdosierten (intravenösen) Gaben von Zink (Zinkaspartat) und Eiweißzufuhr behandelt. Die Symptome der Selenvergiftung entsprechen meist denen des Zinkmangels. Nach der Amalgamsanierung kommt es in der Regel zum Auffüllen des Selendepots durch die Nahrung. In Personen, die über ihre Amalgamfüllungen zuviel »Selenfresser« aufnehmen, kann dieser Entgiftungsprozeß gar nicht oder nur unzureichend erfolgen. Das mit der Nahrung zugeführte Selen wird physiologisch inaktiviert; es kommt zu den lokalen oder systemischen Amalgamunverträglichkeiten, den typischen Symptomen einer Quecksilberintoxikation. In derartigen Fällen ist die alleinige Entgiftungstherapie mit Chelatbildnern angezeigt. Es wäre falsch, nur das bestehende Selendefizit zu beheben und damit die Effizienz der natürlichen Metallentgiftungsreaktion zu steigern. Im Gegenteil, es normalisiert sich der Selenmangel sofort nach Entfernung der Giftstoffe, die für den Selenmangel verantwortlich waren: Quecksilber, Zinn und Silber.

Nach Untersuchungen des Instituts für Arbeitsphysiologie der Universität Dortmund (1993) wird durch einen (wohl amalgambedingten) Gendefekt, der bei etwa 25 % der Deutschen vorliegt, Glutathion nicht ausreichend produziert.

Toxizität:

Tab. 3: Selen-Konzentrationen in Haar, Blut und Urin in verschiedenen Gebieten Chinas (nach → Yang et al. 1983)

Gebiet	n	Haare µg Se/g	n	Blut µg Se/l	n	Urin µg Se/l
Gebiete hoher Selen-Zufuhr (Auftreten chron. Selen-Vergiftungen)	65	32,2 (4,1-100)	72	3200 (1300-7500)	17	2680 (880-6630)
Gebiete hoher Selen-Zufuhr ohne Auftreten chron. Selen-Vergiftungen	14	3,7 (1,9-8,2)	14	440 (350-580)	14	140 (40-330)
Adäquate Selen-Zufuhr	1745	0,36 +/- 0,17	111	95 +/- 91	19	26 +/- 12

Symptome bei Überdosierung:

Nach oraler Aufnahme: chronisch: Haarausfall, Verlust der Fingernägel, Ikterus, übler Mundgeruch, Mattigkeit, Depression, ZNS-Störungen, Durchfall, Obstipation. Bei Überdosierung sexuelle Störungen (Errektion, Kohabitation), Hirnatrophie, Selenallergie.

Nachweis:

Normwert, im EDTA-Blut 73-165 µg/l, im Urin 5-30 µg pro Tag (→ Zumkley). Eine Messung im Serum ist sinnlos.

Vor Selensubstitution Nachweis erforderlich.

Von über 3 000 im Jahre 1989 bei uns diagnostizierten Amalgamvergifteten hatte nur einer einen massiven Selenmangel, der sich nach Substitution deutlich besserte. Zur Diagnostik des Mangels eignet sich besonders Urin, da dort Selen bei Mangel besonders fehlt. Bei Mangel muß natürlich Selen substituiert werden - ebenso wie Zink, das für die Infektanfälligkeit der Amalgamträger bei einem Zinkmangel verantwortlich ist. Während Selen die vorübergehende Einlagerung des Selenquecksilbers im Gehirn bewirkt, fördert Zink die Ausscheidung über die Nieren und den Darm über die Anregung der Metallothionein-Bildung. Bei Selenmangel kann zudem Quecksilber wieder frei werden. Voraussetzung einer echten Therapie ist daher auf jeden Fall zunächst eine Amalgamsanierung, um eine weitere Giftaufnahme zu stoppen. Leichter als ein ins Gehirn aufgenommenes Gift unschädlich zu machen ist, seine Aufnahme zu verhindern.

Eine Allergie kann im Epikutantest oder ELISA-Test ausgeschlossen werden.

Therapie:

Da nicht benötigtes Selen bei einer Aufnahme in Form von Nahrungsmitteln über den Stuhl wieder ausgeschieden wird, ist dies die sicherste Form der Substitution dieses Spurenelementes. Unethisch und völliger Unsinn wäre es, wenn Zahnärzte, um sich weiter ungeschützt mit Quecksilber- und Zinndämpfen vergiften zu können, das zur Umgiftung benötigte Selen (Schrautzer) zusätzlich unkontrolliert prophylaktisch als Tablette schlucken würden. Richtig wäre, daß regelmäßig Zink- und Selenkonzentrationen (sowie Helfer- und

Suppressorzellen) und Autoimmunteste im Blut kontrolliert werden und bei einem Konzentrationsabfall sofort die Quellen der Vergiftung erkannt und durch geeignete Schutzmaßnahmen eliminiert werden. Amalgamträger mit einem hohen Abrieb im Speicheltest müßten eine so hohe Selenmenge zu sich nehmen, um die zu erwartende Giftmenge an Selenfängern Quecksilber, Zinn und Silber zu kompensieren, daß toxische Effekte im Gehirn mit Sicherheit zu erwarten sind (z. B. 2 000 µg). Nicht übersehen werden darf, daß Selen ein Antagonist zu Zink ist. Während die Selenzufuhr nur bei schweren Vergiftungen und einem nachgewiesenen Selenmangel indiziert ist, ist die Zinksubstitution in leichteren Fällen ohne anschließende Entgiftungstherapie bei nachgewiesenem Zinkmangel und leichten Symptomen zu empfehlen, da hierdurch die Ausscheidung der giftigen Metalle Quecksilber und Zinn - allerdings nur der extrazellulären gefördert wird. Bei einer Selenvergiftung wird Zink höchstdosiert zugeführt: täglich 2 Amp. Unizink i.v. und die renale Ausscheidung durch Flüssigkeitszufuhr gefördert. Antidot Ca-EDTA.

Selensubstitution ohne vorausgegangene Giftentfernung durch Amalgamsanierung imponiert wie eine Alkoholismus-Therapie mit Leberpräparaten!!

Rechtliche Aspekte:

Bundesgesundheitsamt, Berlin

27.05.1990 Gzs 4.4-7140-07-4502 293

981/12

»Vorsorglich weisen wir darauf hin, daß es sich bei dem Präparat »Selenase« um ein fiktiv zugelassenes Arzneimittel handelt. Der in diesem enthaltene Wirkstoff ist bislang von der zuständigen Kommission beim Bundesgesundheitsamt noch nicht wissenschaftlich aufbereitet worden. Zuverlässige Aussagen zur therapeutischen Wirksamkeit des Arzneimittels können zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht getroffen werden.«

Literatur:

Ahroth-Westerlund, B., et al.: Altered distribution patterns of macro- and trace elements in human tissues of patients with decreased levels of blood selenium; *Nutr Res suppl* 1, 442 (1985)

Estler, C. J.: Selen als Antidot gegen Quecksilber? *Zahnärztl. Mitteilungen* 16. Juni 1990

Hallier, E., Langhof, T., Dannappel, D., Leutbecher, M., Schröder, K., Goesgens, H. W., Müller, A., Bolt, H.: Polymorphism of glutathione conjugation of methyl bromide, ethylene oxide and dichlormethane in human blood: influence on the induction of sister chromatid exchanger (SCE) in lymphocytes. *Arch Toxicol* 67: 173-178 (1993)

Oster, O., Prellwitz, W.: Die Pathobiochemie, Diagnose und Therapie der Metall- und Metalloidintoxikation - Teil 2: Die Quecksilberintoxikation; *Intensiv med.* 22 (3) 130-139 (1985)

Schrautzer, G. N.: Quecksilberdetoxifikation durch Selen: Ein Beitrag zur Lösung des Amalgamproblems; *Erfahrungsheilkunde* 39 (10) 561-564 (1990)

Wu, X. Q., Ce, X. C., Zhon, H. F., Rao, Y. W., Li, A. F., Zhang, W. J.: The antagonistic effect of selenium on the toxicity of mercury; *Trace Elements in Medicine* 7 (1), 40-44 (1991)

Zumkley, H., Bertram, H. P.: Spurenelemente. Klinische Bedeutung nach dem heutigen Kenntnisstand. 2. Kadmium, Selen, Mangan, Beryllium, Nickel, Chrom, Vanadium, Silizium, Quecksilber, Rubidium, Platin, Lithium; *Münch. Med. Wochenschrift* 124 (32-33), 709-711 (1982)

Theophyllin

Synonyma:

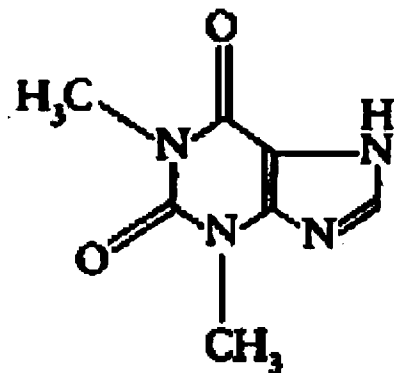
1,3-Dimethylxanthin

1,3-Dimethyl-2,6-Dioxo-1,2,3,6-Tetrahydropurin

3,7-Dihydro-1,3-Dimethyl-1H-Purin-2,6-Dion

Chemische Formel

$C_7H_8N_4O_2$



Vorkommen:

Aerobin® mite/Aerobon® normo/Aerobin® forte Retardkapseln (Farmasan)

Afonilum® retard/-retard mite/-retard forte Retardkapseln/Bio-R Retardkapseln (Knoll Deutschland)

afpred® forte-THEO Lösung zur i.v. Injektion und Infusion (Hefa Pharma)

Aminophyllin 0,24 Injektionslösung i.v. (OPW)

Broncho-Euphyllin® retard Retardkapseln (Byk Gulden)

Bronchoretard® 350 / -100 junior / -200 mite / -500 forte Retardkapseln (Klinge)

Contiphyllin® Retardtabletten (Lindopharm)

Cronasma® 250/350/400 Retardkapseln / 200 Retardtabletten (Orion Pharma)

duraphyllin® retard/retard mite/retard forte Retardkapseln (durachemie)

Etheophyl® 100mg / -200 mg Retardkapseln (Lindopharm)

Eudur® Retardkapseln (Astra)

Euphyllin® 200 Injektionslösung i.v. / -500 Infusionslösungskonzentrat i.v. / -400 Kurzzeitinfusion Infusionslösung i.v. / -50 Kinderzäpfchen / -250 Zäpfchen / -quick 200 Brausetabletten / -retard Filmtabletten (Byk Gulden)

Euphylong® / Euphylong 250 Retardkapseln (Byk Gulden)

Flui®-Theophyllin 200/300 Retardkapseln (Zamban)

Neobiphyllin-Clys® 20, 10 5 Lösungen zur rektalen Anwendung / Neobiphyllin® 0,32 Injektionslösung 3,8 ml / 0,80 Injektionslösung 10,0 ml / Suppositorien / -retard Filmtabletten (Trommsdorff)

Perasthman® N akut Kautabletten / -N retard Retardtabletten (Polypharm)

Pulmidur® / -forte Retardtabletten (pharma - stern)

Pulmo-Timelets® 150 mg / -300 mg / -400 mg Retardkapseln (Temmler Pharma)

Solosin® 0,42 Kurzzeitinfusion Infusionslösung / Infusionslösungskonzentrat / - Tropfen / -Injektionslösung / -retard / retard mite Filmtabletten (Hoechst)

theo 125/250 von ct Retardkapseln (ct Arzneimittel)

Theolair® retard Retardtabletten (3 M Medica)

Theophyllard® / -200 / -400 Retardkapseln (OPW)

Theophyllin 150 retard / -250 retard/ -400 retard Heumann Retardkapseln (Heumann)

Theophyllin 300 Trom® Retardtabletten (Trommsdorff)

Theophyllin retard-ratiopharm® 125/-250/-350/-500 Retardkapseln (ratiopharm)

Theophyllin Stada® 200/300 retard Retardkapseln (Stada)

Unilair® 200 / 300 / 450 Retardkapseln /- Injektionslösung (3 M Medica)

Uniphyllin® / -600 / -300 / -minor Retardtabletten / -Ampullen Injektionslösung (Mundipharma)

Indikation:

Schlafapnoe durch Gifte im Atemzentrum (Stammhirn eingeatmet) wie Amalgam und Holzgifte, zur Verhinderung der nächtlichen Schlaganfälle.

Dosierung:

abends einmalige Dosis, einschleichend mit 100 mg (1/2 Tbl. Uniphyllin minor), Dosissteigerung solange, bis Einschlafstörung (Erregung) nicht auftritt und Schnarchen unterbleibt.

Wirkungscharakter:

Theophyllin wirkt nicht nur bronchodilatatorisch, sondern hat nach gesicherten neuen Erkenntnissen auch einen entzündungshemmenden Effekt auf die Atemwegschleimhaut. Es bremst die Migration von Lymphozyten und Eosinophilen aus dem Blut in die Bronchialschleimhaut und hemmt so die Ursache der asthmatischen Reaktion. Theophyllin wirkt immunmodulierend, indem es die TH-2-Helferzellen hemmt und dadurch als erwünschte Reaktion bei der Asthmatherapie zur Reduzierung von Eosinophilen und IgE führt. Es entfaltet seine antiinflammatorischen Wirkungen bereits bei niedrigen Serumkonzentrationen von 5-10 mg/l, während für die bronchodilatierenden Wirkungen Serumspiegel von 8-10 mg/l als optimal angegeben werden.

Bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz vermindert Theophyllin die Zahl der Apnoe-Episoden und die Dauer der arteriellen O₂-Untersättigung während des Schlafes. Nachdem Theophyllin bei Patienten mit Cheyne-Stokesscher Atmung mit einigem Erfolg eingesetzt wurde, ging man nun der Frage nach, ob dieses altbewährte Medikament auch bei Herzinsuffizienz-Patienten mit zentralen Apnoephasen effektiv ist. 15 Männer mit kompensierter Herzinsuffizienz (linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter 45 %), die im Ausgangspolysomnogramm periodische Atemphasen mit mehr als zehn Episoden von Apnoe bzw. Hypopnoe pro Stunde aufwiesen, wurden in einer Doppelblind-Crossover-Studie fünf Tage lang mit 2mal täglich 3,3 mg Theophyllin pro kg Körpergewicht bzw. Plazebo behandelt. Der durchschnittliche Plasma-Theophyllin-Spiegel am fünften Tag betrug 11±2 µg/ml.

Unter Theophyllin kam es zu einem signifikanten Abfall der Anzahl von Apnoe-Episoden: Wurden als Ausgangswert 47±21 Episoden gemessen, waren es nach der Therapie 18±17. Die prozentuale Schlafzeit, während der die arterielle Sauerstoffsättigung weniger als 90 % betrug, ging von 23±37 auf 6±11 % zurück. Die übrigen Schlafcharakteristika, die Häufigkeit ventrikulärer Arrhythmien und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion blieben durch Theophyllin unbeeinflusst.

Im Gegensatz zur obstruktiven Apnoe beim intermittierenden Verschluss der oberen Luftwege kann man die zentrale Apnoe, die sich durch periodisches Atmen auszeichnet, nicht durch Uvulopalatoplastie oder kontinuierliche Überdruckbeatmung während der Nacht behandeln. Somit bietet Theophyllin bei dieser Patientengruppe eine willkommene Therapiemöglichkeit.

Wie Theophyllin die zentrale Apnoe verbessert, ist erst dann klar, wenn ein Kernspin des Atemzentrums Herde aufweist und dann durch DMPS diese ebenso geringer werden wie die Schlafapnoe. Eines ist sicher: Ein bronchodilatierender Mechanismus scheint keine Rolle zu spielen. Die untersuchten Patienten hatten weder primär eine obstruktive Atemwegserkrankung noch änderten sich unter Theophyllin die einschlägigen Lungenfunktionsparameter.

Orales Retard-Theophyllin hat sich in der Basistherapie des leicht bis mittelgradig persistierenden Asthma bronchiale ebenso wie bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen etabliert. Den Therapieeffekt erklären viele Mechanismen - von der Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur über die Stimulation des Atemzentrums, die Senkung des pulmonalen arteriellen Drucks, die Stärkung der Zwerchfellkontraktilität bis zur Verbesserung der mukoziliären Clearance.

Vor allem die immunmodulierende und entzündungshemmende Wirkung findet derzeit verstärktes Interesse. Ihr wird die in der Praxis regelmäßig beobachtete Verbesserung der Hyperreagibilität bereits durch niedrige und damit wenig nebenwirkungsträchtige Theophyllin-Dosierungen zugeschrieben. Die dafür notwendigen Serumkonzentrationen liegen unterhalb des für die Bronchodilatation erforderlichen Schwellenwertes.

"Da Theophyllin-Serumkonzentrationen unter 10 mg/l bereits für beträchtlichen Schutz sorgen, sollte der therapeutische Bereich möglicherweise neu definiert werden", meinte R. Wettengel, Bad Lippspringe. Serumspiegel von 5 bis 10 mg/l gelten heute als diskutabel für die Langzeitmedikation.

Im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung bei 163 Patienten ließen Theophyllin-Spiegel unter 10 mg/l nach 8 bis 12 Wochen die FEV₁-Werte deutlich ansteigen, so T. Hausen, Essen. Die Anzahl der Atemnotfälle pro Monat ging langfristig ebenso zurück wie der Bedarf an kurzwirksamen Beta-Sympathomimetika, was für einen erst bei längerer Anwendung voll zum Tragen kommenden Effekt spricht.

Wirkung

a) auf molekularer Ebene:

Als Inhibitor der Phosphodiesterase, die cAMP spaltet, erhöht Theophyllin die cAMP-Konzentration in der Zelle; cAMP verstopft die Ca-Kanäle der Zellmembran, der Ca-Influx wird gedrosselt und damit auch die ATPase-Aktivität; als Folge erschlafft die Muskulatur.

Als zweiter Mechanismus wird Theophyllin als kompetitiver Hemmstoff am Adenosinrezeptor diskutiert; da Adenosin zur Freisetzung von Histamin benötigt wird, könnte so die antiallergische Wirkung von Theophyllin erklärt werden.

b) auf die verschiedenen Organsysteme:

- ZNS: allgemeine motorische, sensorische, vegetative und psychische Stimulation.

Cortex: gesteigerte Willkürmotorik, Verbesserung der Stimmungslage, verkürzte Reaktionszeit, erleichterter Lernprozeß, gesteigertes Erinnerungsvermögen.

Medulla: Stimulierung des Atemzentrums, der pressorischen Zentren, der Vaguskerne, Herabsetzung der Schwelle für CO₂- und H⁺-Rezeptoren.

Rückenmark: bei hohen Dosen zunächst epileptiforme, dann tonische Krämpfe.

- Herz-Kreislauf-System:

Herz: Herzfrequenz, Kontraktionskraft und Auswurfleistung erhöht; der venöse Füllungsdruck sinkt durch verstärkte Entleerung der Kammern (beim Gesunden wird sofort gegenreguliert, beim Herzkranken steigt die Auswurfleistung); Verstärkung von β -Stimulantien; erhöhte Katecholaminausschüttung aus dem NN-Mark und an den adrenergen Nervenendigungen.

Blutgefäße: meist überwiegt die dilatierende Wirkung über die Konstriktion durch Stimulierung des Vasomotorenzentrums; die dilatierende Wirkung wirkt sich besonders an den Nieren-, Pulmonal-, Koronar- und peripheren Gefäßen aus. An den Hirngefäßen konstringiert Theophyllin die Arteriolen und führt so zur Abnahme der Durchblutung und der O₂-Spannung; dieser Effekt wird für die Erleichterung von Kopfschmerzen verantwortlich gemacht.

Blutdruck: Aufgrund der antagonistischen Wirkungen (Blutdruckerhöhung durch Stimulation des Vasomotorenzentrums und des Herzens, Blutdrucksenkung durch zentrale Vagusstimulierung und periphere Dilatationen) sind keine allgemeingültigen Prognosen möglich. Die Tendenz geht in Richtung leichter Blutdruckerniedrigung bei niedrigen und zu Drucksteigerung bei höheren Dosen.

- Muskulatur:

glatte Muskeln: Theophyllin führt besonders an der Bronchialmuskulatur bei vorheriger Konstriktion zur Erschlaffung, als Folge steigt die Vitalkapazität und sinkt die Resistance.

Auch die Gallenwege erschlaffen, therapeutisch genutzt vor allem bei morphinbedingten Spasmen.

Skelettmuskulatur: Die Kontraktionskraft steigt, die Muskeln sind weniger ermüdbar (erhöhte Acetylcholinausschüttung und Einfluß auf die Ca-Verteilung werden diskutiert).

- Niere: Über kurze Zeit steigt die Urinproduktion durch Erhöhung der Nierendurchblutung und der GFR aufgrund der positiven Herzwirkung, durch erniedrigte tubuläre Nettoresorption von NaCl und durch überproportionale Zunahme der Nierenmarkdurchblutung und dadurch geringere Harnkonzentration.
- Blutgerinnung: Die Gerinnungszeit wird verkürzt durch erhöhte Konzentration von Faktor V; auch die Prothrombin- und Fibrinogenkonzentration steigt.

- Metabolismus: Der Gesamtumsatz ist erhöht, verstärktes Abatmen von CO₂, wobei der respiratorische Quotient anfangs steigt, dann kompensatorisch aber wieder abfällt; erhöhte Kreatininausscheidung; Verstärkung der Katecholaminwirkung durch synergistische Erhöhung von cAMP: Folgen davon sind erhöhte Lipolyse, Glykogenolyse und Gluconeogenese.
- Magendarmtrakt: Erhöhte Magensaftsekretion und Enzymproduktion, dadurch im Extremfall Ulkus und Blutungen (sehr selten); Brechreiz und Erbrechen sind zentral bedingt.
- Immunsystem: Theophyllin wirkt allergenprotektiv schon bei Spiegel von 3 mg/l. Es unterdrückt die IgE-Antikörperantwort und hemmt die Freisetzung von Mastzellmediatoren.

Nebenwirkungen:

Gastrointestinale Störungen: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Druckgefühl im Magen;

Zentralnervöse Beschwerden: Unruhe, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schwindel, gesteigerte Erregbarkeit, Einschlafstörungen;

Kardiovaskuläre Störungen: Sinustachykardie, supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, Flush; Extrem selten können zentrale Krampfanfälle auftreten.

Zumindest die schwerwiegenden Nebenreaktionen wie Herzrhythmusstörungen und Krampfanfälle sind dosisabhängig.

Interaktionen:

Bei Kombination von Theophyllin mit Sympathikomimetika treten vermehrt tachykarde Rhythmusstörungen, Unruhe oder Erbrechen auf. Makrolid-Antibiotika wie Erythromycin, (Lindamycin, Lincomycin, Spiramycin hemmen den Abbau von Theophyllin und können Nebenwirkungen durch erhöhte Theophyllin-Spiegel verursachen. Theophyllin kann die renale Ausscheidung von Lithium steigern. Cimetidin kann die Theophyllin-Toxizität erhöhen, Influenza-Vakzine, Allopurinol und Propranolol verstärken die Wirkung von Theophyllin. Phenytoin schwächt die Wirkung von Theophyllin ab. Erhalten Patienten Theophyllin als Dauertherapie, sollte bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenobarbital die Möglichkeit einer veränderten Wirksamkeit von Theophyllin bedacht werden. Die Ausscheidungsgeschwindigkeit von Theophyllin wird durch Rauchen beeinflusst. Starke Raucher weisen eine größere Theophyllin-Clearance auf.

Schwangerschaft - Stillzeit:

Theophyllin ist plazentagängig. In den ersten 3 Schwangerschaftsmonaten soll Theophyllin nur in dringenden Notfällen verabreicht werden. Eine sorgfältige Überwachung des Neugeborenen postnatal ist angezeigt. Theophyllin geht in die Muttermilch über. Zur Vermeidung hoher Konzentrationen in der Milch empfiehlt sich die Verabreichung von Theophyllin unmittelbar nach dem Stillen.

Stoffwechselverhalten:

Resorption:

Wasserfreies Theophyllin wird vollständig resorbiert und ist zu 100 % bioverfügbar. Die im Handel befindlichen Präparate werden, je nach galenischer Aufbereitung, zu 70-100 % resorbiert; unterschiedliche Plasmaspiegel bei gleicher Dosierung ergeben sich aus individuellen Unterschieden des Theophyllinmetabolismus. Einfluß der Mahlzeiten: nüchtern mit Flüssigkeit oder nach eiweißreicher Nahrung wird schneller, nach KH- oder fettreicher Kost langsamer, aber vollständiger resorbiert.

Metabolismus, Ausscheidung:

Theophyllin weist eine geringe therapeutische Breite und relativ kurze Halbwertszeit auf. Der geringeren

therapeutischen Breite stehen interindividuell stark schwankende Abbauraten gegenüber. Die Halbwertszeit ist altersabhängig. Ca. 90 % des Theophyllins werden in der Leber, wahrscheinlich vom P 448-Oxidase-System, metabolisiert, ca. 35 % davon zu 3-Methylxanthin, ca. 15 % zu 1-Methylxanthin und 40 % zu 1,3-Dimethylharnsäure abgebaut und renal ausgeschieden; die restlichen 8-10 % werden unverändert renal ausgeschieden. Die mittlere hepatische Clearance beträgt 40-50 mg/kg/h.

HWZ beim Erwachsenen: 7-8 Std.; beim Kleinkind: ca. 3,5 Std.; beim Früh- und Neugeborenen 20- 30 (50) Std.

Verlängerte HWZ bei verschiedenen Erkrankungen (Lungenödem, Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, einige Virusinfekte), bei KH-reicher Ernährung, bei verschiedenen Medikamenten (Erythromycin, Lincomycin, Oleandomycin, Allopurinol, Cimetidin). Verkürzte HWZ nach Enzyminduktion durch Phenobarbital und Rifampicin, bei akuten Exacerbationen, bei Rauchern und Exrauchern (ca. 4 Std.).

Durch klinische Untersuchungen konnte eine gute Korrelation zwischen Plasma-Theophyllin-Spiegeln, therapeutischem Effekt und Nebenwirkungen nachgewiesen werden:

Plasma-Theophyllin-Spiegel

< 5 µg/l	wenig oder keine Bronchodilatationen, Behebung der Schlafapnoe
5-10 µg/l	Bronchodilatationen
10-20 µg/l	optimale Bronchodilatationen
20-30 µg/l	Übelkeit, Erbrechen, Herzrhythmusstörungen
> 30 µg/l	ZNS-Stimulation, Krampfanfälle

Eine Dosisanpassung bei ausbleibenden Therapieerfolg oder persistierenden Nebenwirkungen mit Hilfe der Bestimmung von Serum-Theophyllin-Konzentrationen ist möglich.

Seitdem Ethylendiamin als therapeutisch inaktiv anzusehen ist, sind alle Nebenreaktionen unter Therapie mit Theophyllin-Ethylendiamin mit Ausnahme allergischer Reaktionen auf die Theophyllin-Komponente zurückzuführen.

Toxizität:

niedrigste toxische Dosis	TD ₀	10 mg/kg/d i.v.
	TD ₀	9 mg/kg/d oral
niedrigste letale Dosis	TD ₀	10 mg/kg/d

Symptome bei Überdosierung:

Plasmaspiegel über 15 µg/l: Magenbeschwerden, Schlafstörungen, Unruhe, Tremor; über 20 µg/l: Erbrechen, Übelkeit, Durchfälle, Kopfschmerzen; über 40 µg/l: Tachykardien, Arrhythmien, Krämpfe, MD-Blutungen, zerebrale Defekte und tödlicher Kreislaufschock bei versehentlicher (!) Gabe von Erwachsenendosen an Kinder beobachtet.

Bei Früh- und Neugeborenen treten schon ab Konzentrationen von 5-7 µg/l folgende Symptome auf: Tachykardie, Erbrechen, gastrointestinale Störungen, Nierenschäden, verzögerter Schluß des Ductus Botalli, veränderte Plättchenaggregation und Krämpfe (häufig ohne Vorwarnung).

Wegen der geringen therapeutischen Breite und den trotz gleicher Behandlung oft unterschiedlichen Plasmaspiegeln ist eine häufige Überprüfung des Plasmaspiegels bei der Behandlung mit Theophyllinpräparaten

unbedingt notwendig!

Literatur:

Ehlers, S. M., Zaske, D. E., Sawchuk, R. J.: Massive theophylline overdose - rapid elimination by charcoal hemoperfusion. J. amer. med. Ass. 24, 474 (1978)

Javaheri, S., et al.: Effect of theophylline on sleep disordered breathin in heart failure. New Engl. J. Med. 335 (1996) 8, 562-567.

Lawyer, C., Aitchison, J., Sutton, J., Bennett, W.: Treatment of theophylline neurotoxicity with resin hemoperfusion. Ann. Intern. Med. 88, 516 (1978)

Levy, G., Gibson, T. P., Whitman, W., Procknal, J.: Hemodialysis clearance of theophylline. J. amer. med. Ass. 237, 1466 (1977)

Ogil, R. J.: Clinical Pharmacokinetics of Theophylline. Clin. Pharmacokin. 3, 267-293 (1978)

Russo, M. E.: Management or Theophylline Intoxication with Charcoal-column hemoperfusion. New Engl. J. Med. 300, 24-26 (1979).

Zwillich, C. W., Sutton, F. D., Neff, T. A., Cohn, W. M., Matthay, R. A., Weinberger, M. M.: Theophylline - induced seizures in adults. Correlation with serum concentrations. Ann. Intern. Med. 82, 784 (1975)

Ventolair

Synonyma:

Beclometason-17,21-dipropionat (BDP)

Vorkommen:

Ventolair® Dosieraerosol (3M Medica)

Verwendung:

Antientzündliche Therapie von Asthma bronchiale.

Antientzündliche Akuttherapie nach Rauchgasexposition durch Brände und Schwelbrände und nach Unfällen, bei denen giftige Gase freigesetzt werden, die zu einem schnell auftretenden Lungenödem führen (z. B. Zinknebel, Chlorgas, Ammoniak) oder nach einer Latenzzeit ein Lungenödem auslösen (z. B. durch nitrose Gase, Phosgen, Schwermetall-Dämpfe).

Gegenanzeigen:

Überempfindlichkeit gegenüber Beclometason-17,21-dipropionat oder einem der sonstigen Bestandteile von Ventolair. Bei Mykosen oder anderen Infektionen im Bereich der Atemwege soll Ventolair nur dann eingesetzt werden, wenn diese angemessen behandelt werden. Bei Lungentuberkulose soll Ventolair nur dann angewendet werden, wenn gleichzeitig eine wirksame tuberkulostatische Therapie durchgeführt wird.

Nebenwirkungen:

Bei inhalativer Anwendung von Beclometason-17,21-dipropionat kann es gelegentlich zu Heiserkeit, selten zu einer Candidiasis in Mund und Rachen kommen. Die Inhalation des Arzneimittels vor einer Mahlzeit und eine Mundspülung nach Inhalation können dieses Risiko reduzieren.

Selten ist über das Auftreten von Übelkeit berichtet worden.

Bei lang andauernder Anwendung von Beclometason-17,21-dipropionat kann sich in Abhängigkeit von der Dosis in seltenen Fällen eine Osteoporose entwickeln, es kann ein Glaukom oder ein Katarakt entstehen. Bei Kindern kann es zu Verzögerungen des Wachstums kommen.

Darüber hinaus kann es in höheren Dosierungen zu einer Suppression der Nebennierenrindenfunktion kommen, und es können weitere glukokortikoidübliche Wirkungen, wie z. B. eine erhöhte Infektanfälligkeit, auftreten. Bei Erwachsenen konnte bis zur Tageshöchstdosis von Ventolair (800 µg Beclometason-17,21-dipropionat), bei der Mehrzahl der Patienten jedoch keine Suppression der Nebennierenrindenfunktion gefunden werden. Bei höheren Dosen ist der Effekt nicht auszuschließen.

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag, Rötung, Juckreiz und Schwellung von Augen, Gesicht, Lippen und Rachen sind berichtet worden. In Einzelfällen können von inhalativen Arzneimitteln wie Ventolair paradoxe Bronchospasmen ausgelöst werden. Das Arzneimittel ist dann sofort abzusetzen und der behandelnde Arzt entscheidet über die weitere Therapie.

Dosierung:

Soweit nicht anders verordnet, wird folgende Dosierung empfohlen:

Initial- und Erhaltungsdosis bei Asthma bronchiale

Erwachsene:

Bei leichtem bis mittelschwerem Asthma: 1 bis 2 Sprühstöße (100 µg–200µg) 2mal täglich

In schweren Fällen: bis zu 4 Sprühstöße 2mal täglich

Kinder ab 5 Jahren:

In schweren Fällen ein Sprühstoß 2mal täglich

Die empfohlene maximale Tagesgesamtdosis beträgt für Erwachsene 8 Sprühstöße und für Kinder ab 5 Jahren 2 Sprühstöße. In besonderen Fällen kann die Dosis auf 3–4 Einzeldosen verteilt werden.

Akuttherapie nach Rauchgasexposition

Unmittelbar nach Rauchgasexposition: 4 Sprühstöße

Nach anschließender ambulanter Aufnahme: ebenfalls 4 Sprühstöße

Nach Ablauf von weiteren 2 Stunden: erneut 4 Sprühstöße

Bei weiterhin auftretenden Symptomen (Husten, Dyspnoe): Fortsetzung der Therapie mit 4 Sprühstößen alle 2 Stunden bis zum Abklingen der Beschwerden.

Hinweis:

Die empfohlene Tagesgesamtdosis in µg Beclometason-17,21-dipropionat für Ventolair ist niedriger als die für FCKW-haltige Beclometason-17,21-dipropionat-Präparate und sollte individuell für den Patienten ermittelt werden.

Wirkungscharakter:

Pharmakodynamische Eigenschaften

Inhalierendes Beclometason-17,21-dipropionat übt als synthetisches Glukokortikoid eine lokale, entzündungshemmende Wirkung auf die Lunge aus, in therapeutischer Dosierung für die Mehrzahl der Patienten ohne Suppression der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Achse.

Der Knochenstoffwechsel sollte jedoch sorgfältig überwacht werden, da in einigen Studien passagere Erniedrigungen der Osteocalcin-Werte bei Gabe von HFA-haltigen Beclometason-Dosieraerosolen im Vergleich zur Gabe von FCKW-haltigen Beclometason-Dosieraerosolen gefunden wurden. Die klinische Relevanz dieser isolierten Veränderungen ist derzeit nicht abschließend bestimmbar.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Das pharmakokinetische Profil von Ventolair zeigt, daß die Peak-Serumkonzentration für Gesamt-Beclometason (Beclometason-17,21-dipropionat und -monopropionat) nach Einzel- oder Mehrfachgabe nach 30 Minuten erreicht wird. Der Peak-Wert beträgt ungefähr 2 ng/ml nach Anwendung der empfohlenen Höchstdosis von 800 µg. Die Serumspiegel nach Anwendung von 100, 200 und 400 µg sind linear.

In zwei pharmakokinetischen Studien zur Einzel- und Mehrfachgabe von Ventolair konnten mit einer Dosis von 200 µg Beclometason-17,21-dipropionat vergleichbare Beclometason-Gesamtspiegel wie mit einer Dosis von 400 µg FCKW-haltigem Beclometason-17,21-dipropionat-Aerosol erreicht werden.

Dies lieferte die wissenschaftliche Grundlage für die Empfehlung niedrigerer Tagesgesamtdosen von Ventolair, um die gleiche klinische Wirkung zu erzielen.

Pharmakodynamische Studien bei Patienten mit leichtem Asthma, die Ventolair über 14 Tage erhielten, haben ergeben, daß eine lineare Korrelation zwischen der Suppression des freien Cortisols im Urin, der angewendeten Dosis und den erzielten Beclometason-Gesamtspiegeln besteht. Bei einer Tagesdosis von 800 µg war die Suppression des freien Cortisols im Urin mit der vergleichbar, die mit der gleichen Tagesdosis von einem FCKW-haltigen Beclometason-17,21-dipropionat-Aerosol beobachtet wurde. Dies deutet darauf hin, daß bei der geringeren Dosierung von Ventolair im Vergleich zu FCKW-haltigen Beclometason-17,21-dipropionat-Aerosolen ein großer Sicherheitsbereich bei der Behandlung mit Ventolair besteht.

In einer pharmakokinetischen Studie zur Einzelgabe bei Kindern konnten mit einer Dosis von 200 µg Ventolair ohne Spacer vergleichbare AUC von Beclometason-17-monopropionat erreicht werden wie mit einer Dosis von 400 µg FCKW-haltigem Beclometason-17,21-dipropionat-Aerosol mit Spacer.

Pharmakokinetische Studien mit Ventolair wurden bislang nicht an weiteren besonderen Patientenkollektiven durchgeführt.

Beclometason-17,21-dipropionat und seine verschiedenen Metaboliten werden hauptsächlich in den Fäzes eliminiert. Zwischen 10–15% einer oral eingenommenen Dosis werden im Urin in Form von konjugierten als auch freien Metaboliten ausgeschieden.

Symptome bei Überdosierung:

Probleme durch eine akute Überdosierung von Beclometason-17,21-dipropionat sind unwahrscheinlich.

Bei kurzfristiger Überschreitung der angegebenen Höchstdosis durch Inhalation größerer Mengen Beclometason-17,21-dipropionat kann eine Suppression der Nebennierenrindenfunktion eintreten.

Spezifische Notfallmaßnahmen brauchen nicht ergriffen zu werden.

Die Behandlung mit Ventolair sollte in der empfohlenen Dosierung weitergeführt werden, um das Asthma zu kontrollieren; die Nebennierenrindenfunktion erholt sich in ein oder zwei Tagen.

Falls stark überhöhte Dosen an Beclometason-17,21-dipropionat über einen längeren Zeitraum inhaliert werden, kann zusätzlich zur Suppression der Nebennierenrindenfunktion eine Nebennierenrindenatrophie auftreten.

In diesem Fall sollte der Patient als steroidabhängig behandelt werden und auf eine entsprechende Erhaltungsdosis eines oralen Steroids, wie z. B. Prednisolon, umgestellt werden. Sobald der Zustand sich stabilisiert hat, sollte der Patient wieder zu einer inhalativen Behandlung mit Ventolair zurückkehren.

Toxizität:

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an verschiedenen Tierspezies bei unterschiedlicher Applikationsart zeigen dosisabhängig Symptome der Glukokortikoidüberdosierung.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

Langzeituntersuchungen an der Ratte bei kombinierter inhalativer und oraler Applikation ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential. Untersuchungen auf ein mutagenes Potential liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Beclometason ruft im Tierexperiment bei Mäusen und Kaninchen Gaumenspalten und Embryoletalität hervor. Bei Rhesusaffen sind eine erhöhte Abortrate und intrauterine Wachstumsretardierungen beobachtet worden.

Für Beclometason liegen keine ausreichenden Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Bisherige klinische Erfahrungen mit Glukokortikoiden im ersten Trimenon ergaben keinen Hinweis auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Bei Langzeittherapie während der Schwangerschaft sind intrauterine Wachstumsstörungen nicht auszuschließen. Bei einer Behandlung zum Ende der Schwangerschaft besteht für den Feten die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitution beim Neugeborenen erforderlich machen kann.

Quelle: Ventolair®-Fachinformation, 3M Medica, Stand Mai 2002

Zink-Trinatrium-pentetat (Zn-DTPA)

Vorkommen:

Zink-Trinatrium-pentetat

1 Ampulle mit 5 ml Injektionslösung

Verwendung:

Langzeitbehandlung von Vergiftungen durch radioaktive Metalle (Americium, Plutonium etc.).

Dosierung und Art der Anwendung:

Die Dosierung von Zink-Trinatrium-pentetat (Zn-DTPA) richtet sich grundsätzlich nach Art und Schwere der Vergiftung.

Durchschnittlich erhalten:

Erwachsene: 1 Ampulle pro Tag

Kinder: 25–50 mg pro kg Körpergewicht und Tag

Die Tagesdosis wird in 20 ml physiologischer Kochsalzlösung oder in 5%iger Glukoselösung sehr langsam i.v. (Injektionsdauer ca. 15 Minuten) oder besser als Infusion in 250 ml Verdünnungslösung über $1/2$ bis 2Std. gegeben.

Für die Therapie von Erwachsenen empfiehlt sich folgendes Dosierungsschema:

- Erste Woche: Je 1055 mg Zn-DTPA an 6 Tagen.
- Folgende 6 Wochen 1055 mg Zn-DTPA 2–3mal pro Woche.
- Anschließende 6 Wochen Therapiepause.
- Weiter alternierend 3 Wochen Therapie (1055 mg Zn-DTPA 2–3mal wöchentlich) und 3 Wochen Therapiepause oder 1055 mg Zn-DTPA i.v. alle 2 Wochen.
- Abhängig vom Einzelfall kann die Therapiepause auch vier bis sechs Monate betragen.

Die notwendige Behandlung kann sehr langwierig sein (in Einzelfällen über mehrere Jahre) und eine Vielzahl von Infusionen erforderlich machen.

Die Dauer der Anwendung ist abhängig vom klinischen und laboranalytischen Befund (Schwermetallausscheidung im Urin). Solange durch die Gabe von DTPA die Ausscheidungsrate der Metalle gesteigert wird, sollte die Therapie fortgeführt werden.

Gegenanzeigen:

Zink-Trinatrium-pentetat (Zn-DTPA) darf nicht angewandt werden bei Hyperzinkämie, bei Überempfindlichkeit gegen DTPA oder seine Salze sowie bei oralen Radionuklidvergiftungen, solange sich das Nuklid noch im Gastrointestinaltrakt befindet, da das komplexierte Radionuklid im Vergleich zum unkomplexierten besser resorbiert wird.

Bei Vergiftungen mit Uran oder Neptunium sollte Zn-DTPA nicht eingesetzt werden.

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit

Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung von Zink-Trinatrium-pentetat (Zn-DTPA) in der Schwangerschaft liegen beim Menschen nicht vor, in den durchgeführten Tierversuchen ergaben sich keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.

Im Falle einer Schwangerschaft sollte sorgfältig zwischen dem Risiko der Vergiftung und dem Risiko der Gabe von Zn-DTPA abgewogen werden. Ist die Anwendung von Zink-Trinatrium-pentetat (Zn-DTPA) während der Schwangerschaft aber aus vitaler Indikation erforderlich, ist der Mineralstoffhaushalt zu kontrollieren, um eine Versorgung des Kindes mit essentiellen Spurenelementen zu sichern.

Bei Vorliegen einer Schwermetallvergiftung soll generell nicht gestillt werden.

Auswirkungen auf Kraftfahrer und die Bedienung von Maschinen

Über die Einschränkung zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen liegen keine Hinweise vor.

Nebenwirkungen:

Bei einer wiederholten Gabe von Zn-DTPA mit zu kurzen Regenerationsintervallen zwischen den einzelnen Applikationen können auftreten: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Fieber, Frösteln, Kopfschmerzen, Pruritus, Muskelkrämpfe.

Selten sind Blutdrucksenkung sowie allergische Reaktionen, die sich in Hautreaktionen äußern können.

Bei schneller i.v.-Injektion sind lokale Reizerscheinungen (thrombophlebitische Reaktionen) beobachtet worden.

Wirkungscharakter:

Zn-DTPA ist das Zink-Natrium-Salz der Pentelsäure. Es ist ein Komplexbildner aus der Gruppe der synthetischen Polyaminopolycarboxylsäuren, der eine hohe Affinität zu vielen Schwermetallen und Radionukliden hat und mit diesen stabile, wasserlösliche Komplexe (= Chelate) bildet. Dabei wird das Zink gegen die entsprechenden Metallionen ausgetauscht, sofern sie eine größere Bindungskonstante zu DTPA besitzen. Da diese Metallchelate besser ausgeschieden werden als die Metalle selbst, fördert Zn-DTPA die Elimination vor allem der im extrazellulären Raum vorhandenen Metalle. Die Ausscheidung erfolgt dabei vorwiegend über die Nieren mit dem Urin.

Toxizität:

Akute Toxizität

Die Toxizität von Zn-DTPA ist gering. Dies gilt sowohl für die Letalität als auch für histopathologische Veränderungen der Nieren, des Dünndarms oder der Knochen. Die akute LD₅₀ liegt für Zn-DTPA ungefähr 30mal höher als von Ca-DTPA. Sie beträgt bei erwachsenen Mäusen >10 g/kg.

Chronische Toxizität

Langzeituntersuchungen mit einer niedrigen Dosierung zeigten keine Nebenwirkungen bei Mäusen.

Mutagenität/Kanzerogenität

Untersuchungen zur Mutagenität und Kanzerogenität liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Zn-DTPA führte bei Mäusen und Ratten auch in vielfacher therapeutischer Dosierung zu keinen teratogenen Effekten.

Pharmakokinetik:

Nach oraler Gabe liegt die enterale Resorption von DTPA unter 10%. Als Aerosol über die Lunge verabreicht werden 20–30% der inhalierten Dosis resorbiert. Nach intraperitonealer oder intramuskulärer Gabe wird DTPA schnell und vollständig resorbiert.

Der Verteilungsraum entspricht dem extrazellulären Wasser. Nur ein geringer Anteil wird an Plasmaproteine gebunden. DTPA ist nicht in der Lage, in größerem Ausmaß Zellmembranen zu durchdringen. Es findet keine Anreicherung in bestimmten Organen statt.

DTPA wird praktisch nicht metabolisiert. Es wird schnell und nahezu vollständig durch glomeruläre Filtration renal eliminiert. Die Ausscheidung im Stuhl ist <3%. Die Plasma-Halbwertszeit liegt bei 20 bis 60 Minuten. Lediglich ein kleiner Anteil, der an Plasmaproteine gebunden ist, hat eine Halbwertszeit >20 Stunden.

Quelle: Zink-Trinatrium-pentetat-Fachinformation, Stand 12/00