

II. Medizinische Klinik und Poliklinik  
[Toxikologische Abteilung]  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar

(Abteilungsvorstand: Univ.-Prof. Dr. Th. Zilker)

## **DMPS und Dimercaprol in der Therapie der akuten Arsenintoxikation**

Banafsheh Adam

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Th. Zilker
2. Univ.-Prof. Dr. M. Göttlicher

Die Dissertation wurde am 10.11.2003 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 05.05.2004 angenommen.

Meiner Familie

1	Toxikologische Bedeutung des Arsens .....	6
1.1	<i>Geschichte</i> .....	6
1.2	<i>Chemische Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung und Nachweis</i> .....	6
1.3	<i>Verbreitung in der Umwelt</i> .....	8
1.4	<i>Giftigkeit verschiedener Arsenverbindungen</i> .....	8
1.4.1	Arsin .....	9
1.4.2	Arsen-(III)-Verbindungen .....	9
1.4.3	Arsen-(V)-Verbindungen .....	9
1.4.4	Metabolisch inerte Arsenverbindungen .....	9
1.5	<i>Normalwerte von Arsen beim Menschen</i> .....	10
2	Klinik der Arsenintoxikation .....	11
2.1	<i>Toxische Dosis</i> .....	11
2.2	<i>Symptome der akuten Arsenintoxikation</i> .....	11
2.3	<i>Wirkungsweise von Arsen auf molekularer Ebene</i> .....	13
2.4	<i>Gewebeverteilung, Metabolisierung und Elimination von anorganischen Arsenverbindungen nach oraler Aufnahme</i> .....	15
3	Therapie der Arsenintoxikation .....	17
3.1	<i>Unspezifische Maßnahmen</i> .....	17
3.2	<i>Antidotbehandlung</i> .....	18
3.2.1	Chelat-Therapie .....	18
3.2.1.1	Definition der Chelate .....	18
3.2.1.2	Eigenschaften der Chelate in vitro .....	19
3.2.1.3	Eigenschaften der Chelate in vivo .....	19
3.2.1.4	Therapeutische Funktion der Chelate .....	19
3.2.2	2,3-Dimercapto-1-Propanol (BAL) .....	20
3.2.2.1	Geschichte .....	20
3.2.2.2	Wirkung und Metabolismus .....	21
3.2.2.3	Dosierung .....	21
3.2.2.4	Nachteile und Nebenwirkungen .....	22
3.2.3	2,3-Dimercaptopropan-1-Sulfonat-Natriumsalz (DMPS) .....	22
3.2.3.1	Geschichte .....	22
3.2.3.2	Wirkung und Metabolismus .....	23
3.2.3.3	Dosierung .....	23
3.2.3.4	Vorteile und Nebenwirkungen .....	23
3.2.4	Vergleich von BAL und DMPS .....	24
3.3	<i>Giftelimination</i> .....	24
3.3.1	Effektivität der extrakorporalen Blutreinigungsverfahren bei Intoxikationen .....	24
3.3.1.1	Hämodialyse .....	25
3.3.1.2	Hämoperfusion .....	25
3.3.1.3	Hämofiltration .....	26
3.3.1.4	Hämodiafiltration .....	26
3.3.2	Technik der extrakorporalen Blutreinigungsverfahren .....	27
3.3.3	Pharmakokinetik bzw. Toxikokinetik .....	27
3.3.4	Pharmakokinetische Modelle .....	28
3.3.5	Extrakorporale Blutreinigungsverfahren und das Zweikompartimenten-Modell .....	29
3.3.6	Berechnung kinetischer Parameter .....	30
4	Fallbeschreibungen .....	34
4.1	<i>1. Fall</i> .....	34

4.2	2. Fall.....	43
4.3	3. Fall.....	45
4.4	4. Fall.....	53
4.5	5. Fall.....	61
4.6	6. Fall.....	71
5	Diskussion.....	79
5.1	<i>Pharmako- und Toxikokinetik des Arsens</i> .....	79
5.1.1	Enterale Resorption .....	79
5.1.2	Gewebeverteilung.....	79
5.1.3	Elimination .....	80
5.2	<i>Klinik der Arsenintoxikation</i> .....	81
5.2.1	Toxische und letale Arsendosen .....	81
5.2.2	Symptomatik der Arsenintoxikation.....	83
5.3	<i>Therapie der Arsenintoxikation</i> .....	86
5.3.1	Unspezifische Maßnahmen.....	86
5.3.2	Chelat-Therapie .....	87
5.3.3	Extrakorporale Blutreinigungsverfahren .....	91
6	Zusammenfassung .....	96
7	Literaturverzeichnis .....	99

## Abkürzungen

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>AD</b>	Anno domini
<b>Amp.</b>	Ampulle
<b>AP</b>	Alkalische Phosphatase
<b>ARDS</b>	Adult Respiratory Distress Syndrome
<b>As</b>	Arsen
<b>As(III)</b>	Dreiwertiges Arsen
<b>As(V)</b>	Fünfwertiges Arsen
<b>As<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b>	Arsentrioxid, Arsenik
<b>AsH<sub>3</sub></b>	Arsin
<b>ATP</b>	Adenosintriphosphat
<b>BAL</b>	British-Anti-Lewisite, 2,3-Dimercapto-1-Propanol
<b>BE</b>	Base excess, Basenüberschuß
<b>C</b>	Carboneum, Kohlenstoff
<b>CAVHDF</b>	Kontinuierliche arteriovenöse Hämodiafiltration
<b>CK</b>	Creatinkinase
<b>Cl</b>	Clearance
<b>CML</b>	Chronisch myeloische Leukämie
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>Cu</b>	Cuprum, Kupfer
<b>DDT</b>	Dichlordiphenyltrichlorethan
<b>DMA</b>	Dimethylarsinsäure
<b>DMPS</b>	2,3-Dimercaptopropan-1-Sulfonat-Natriumsalz
<b>DMSA</b>	2,3-Dimercaptobernsteinsäure
<b>ED</b>	Effektivdosis
<b>EEG</b>	Elektroenzephalographie
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>ERCH</b>	Extracorporeal regional complexing haemodialysis
<b>ETAAS</b>	Elektrothermale Atomabsorptionsspektrometrie
<b>Fa.</b>	Firma
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>Fe</b>	Ferrum, Eisen
<b>HD</b>	Hämodialyse
<b>HDF</b>	Hämodiafiltration
<b>HF</b>	Hämofiltration
<b>HKT</b>	Hämatokrit
<b>HP</b>	Hämoperfusion
<b>HPLC</b>	High-performance liquid chromatography, Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie
<b>HWZ</b>	Halbwertszeit
<b>i.m.</b>	Intramuskulär

<b>i.p.</b>	Intraperitoneal
<b>i.S.</b>	Im Sinne
<b>i.v.</b>	Intravenös
<b>ICR</b>	Intercostalraum
<b>kD</b>	Kilodalton
<b>KG</b>	Körpergewicht
<b>Konz.</b>	Konzentration
<b>LAMMA</b>	Laser microprobe mass analysis
<b>LD</b>	Letaldosis
<b>LDH</b>	Lactat-Dehydrogenase
<b>Lit.</b>	Literatur
<b>MCV</b>	Mean corpuscular volume, Erythrozytenvolumen
<b>min</b>	Minute
<b>MMA</b>	Monomethylarsonsäure
<b>N.</b>	Nervus
<b>NaAsO<sub>2</sub></b>	Natriumarsenit
<b>n.d.</b>	Nicht durchgeführt
<b>o.g.</b>	Oben genannt
<b>ÖGD</b>	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
<b>OH-Gruppe</b>	Hydroxylgruppe
<b>Pat.</b>	Patient
<b>PBPK</b>	Physiologisch basiertes pharmakologisches Modell
<b>PCHE</b>	Phosphocholin-Esterase
<b>PDA</b>	Phenyldichloroarsin
<b>PNP</b>	Polyneuropathie
<b>pO<sub>2</sub></b>	Sauerstoffpartialdruck
<b>ppb</b>	parts per billion (Teilchen pro Billion = Konzentration)
<b>ppm</b>	parts per million (Teilchen pro Million = Konzentration)
<b>RR</b>	Mit dem Riva-Rocci Apparat gemessener Blutdruck
<b>S</b>	Siebkoeffizient
<b>s.c.</b>	Subcutan
<b>sec</b>	Sekunde
<b>SH-Gruppe</b>	Sulfhydrylgruppe, Thiolgruppe
<b>Std</b>	Stunde
<b>stdl.</b>	Stündlich
<b>t<sub>1/2</sub></b>	Halbwertszeit
<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>TI</b>	Therapeutischer Index
<b>TU</b>	Technische Universität
<b>u.a.</b>	Und andere
<b>u.ä.</b>	Und ähnliche

<b>u.U.</b>	Unter Umständen
<b>UFR</b>	Ultrafiltrationsrate
<b>WHO</b>	World Health Organisation
<b>ZNS</b>	Zentralnervensystem

# Toxikologische Bedeutung des Arsens

## 1.1 Geschichte

Der Begriff Arsenik leitet sich ab vom griechischen Wort "arsenikon" und bedeutet potent. Bereits seit dem Jahre 2000 v. Chr. impliziert dieses Wort gleichzeitig auch das Wort Gift (206, S. 129). Es existieren verschiedene Gründe, warum Arsenik als das "perfekte Gift" angesehen wurde. Zunächst aufgrund seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften; es ist geruchs- und fast geschmacklos und besitzt ein zuckerähnliches Aussehen. Es führt nach oraler Aufnahme zu einem langsamen und qualvollen Tod und konnte zu jener Zeit im menschlichen Organismus nicht nachgewiesen werden (72, S. 309). Arsenintoxikationen werden für den Tod zahlreicher Persönlichkeiten verantwortlich gemacht, wie Britannicus (durch Nero im Jahr 55 AD, der erste dokumentierte Fall), die Päpste Pius III und Klemens XIV (der letztere durch Papst Alexander VI und Caesar Borgia's Sohn), Charles Francis Hall (durch seine meuternde Truppe) und Napoleon Bonaparte. Mit der Entdeckung von Nachweismethoden verlor diese Art seiner Anwendung als Tötungsmittel ihre Attraktivität. 1755 gelang es Scheele, einem schwedischen Chemiker, eine geeignete Nachweismethode für Arsen zu entwickeln. Weitere Fortschritte auf diesem Sektor wurden von James Marsh (1836) erzielt (136, S. 72). Heute steht Arsen als Ursache für akute akzidentelle Schwermetallintoxikationen an erster Stelle und für chronische Schwermetallintoxikationen an zweiter Stelle nach Blei (71, S. 609).

## 1.2 Chemische Eigenschaften, Vorkommen, Verwendung und Nachweis

### Chemische Eigenschaften

Arsen mit einem Atomgewicht von 74,92 zählt zu den Halbmetallen und kommt als Element der 5. Hauptgruppe in den Oxidationsstufen -3, 0,+3 und +5 vor. Das chemische Symbol lautet As und es besitzt die Ordnungszahl 33 (130, S. 508). Reines Arsenmetall wird auch "Scherbenkobalt" oder "Fliegenstein" genannt. Es hat eine grau-silberne, glänzende und kristalline Erscheinungsform. In dieser elementaren Form kommt Arsen in der Natur kaum vor. Reines Arsenmetall ist zwar ungiftig, geht aber in feuchter Luft leicht in Arsentrioxid, das Arsenik ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ), über, einen farb- und geruchlosen Feststoff (97, S. 6).  $\text{As}_2\text{O}_3$  ist wenig in Wasser löslich, aber gut in alkalischem Milieu unter Bildung von Arsenat(III) (früher: Arsenit). Arsenat(V) entsteht durch Oxidation. Die Alkalisalze sind gut wasserlöslich (30, S. 508).

### Vorkommen

Arsen ist das fünfzigst häufigste Element in der Erdkruste und kommt in allen lebenden Organismen vor (166, S. 199). Der mittlere Arsengehalt in der Erdrinde wird mit 2 ppm angegeben (206, S. 298). In der Außenluft liegen die gemessenen Arsenkonzentrationen in nicht industriellen Gebieten unter  $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (115, S. 46), während in der Hüttenindustrie Spitzenwerte über  $2000 \mu\text{g}/\text{m}^3$  registriert wurden (85, S. 391). Im Trinkwasser werden ähnlich wie im Meerwasser 1-5 ppb Arsen gefunden, in industriellen Gebieten mit Trinkwassergewinnung aus Oberflächenwasser etwas mehr. Bestimmte Gegenden (z.B. Reichenstein, Schlesien) mit hohen Arsengehalten im Boden weisen stark erhöhte Werte bis zu  $1100 \mu\text{g}/\text{l}$  auf (55, S. 85). Die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlene Höchstmenge für Arsen im Trinkwasser beträgt  $0,05 \text{ ppm}$  ( $\text{mg}/\text{l}$  bzw.  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) (156, S. 402).

## Verwendung

Arsen war als Industrieprodukt weit verbreitet. Die Weltjahresproduktion an Arsen betrug zwischen 1975 und 1977 gleichbleibend jährlich ca. 60.000 t (berechnet als  $\text{As}_2\text{O}_3$ ) (205). Elementares Arsen hat nur als Legierungsbestandteil gewisse wirtschaftliche Bedeutung. Hier dient es zur Erhöhung der Härte von Blei- und Kupferlegierungen (207, S. 98). In der Halbleiterindustrie ist es als Gallium- oder Indiumarsenid ein wichtiges Dotierungsmetall. Arsen trioxid ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ) ist die wichtigste anorganische Arsenverbindung, die auch bei der Verhüttung (Rosten, Schmelzen u.a.) arsenhaltiger Erze und beim Verbrennen arsenhaltiger Kohle entsteht. Die Hauptmenge von Arsen trioxid wird in der Glasindustrie und in der Reinigung von Elektrolytlösungen bei der Zinkherstellung verwendet (130, S. 508). Als Arsen trioxid war Arsen auch Ausgangsprodukt für die Synthese von Arsenverbindungen, die vor der Einführung von DDT als Pestizid weltweit verwendet wurden (23, S. 1247). Arsen wurde im Weinbau als Insektizid, als Rattengift (168, S. 118), als Desinfektionsmittel für Schafe und Ziegen und zusammen mit Quecksilber-(II)-chlorid als Fungizid verwendet (124, S. 85). Zink-, Chrom-, und Kupferarsenate werden für den Holzschutz eingesetzt (130, S. 508). Vor der gesetzlichen Einschränkung der Verbreitung arsenhaltiger Stoffe kam das Halbmetall auch in Deutschland in zahlreichen Arzneimitteln vor. Solche Präparate wurden 1937 in ca. 8000 verschiedenen Zubereitungen angeboten (189, S. 135). Als Flower's Solution, eine einprozentige Arsen trioxidlösung, wurde es seit 1786 zuerst als Mittel gegen "Malariafieber" später in der Behandlung von Ernährungsstörungen, Neuralgien, Rheumatismus, Blutkrankheiten (CML), Hautkrankheiten (Psoriasis), Asthma bronchiale und Diabetes mellitus verwendet (48; 131, S. 1721f.). Organische Arsenverbindungen wurden Anfang dieses Jahrhunderts von Paul Ehrlich untersucht und zur Behandlung der Syphilis und von Infektionen mit anderen Treponemen und Trepanosomen eingeführt (150, S. 201). Bekannteste Vertreter dieser Therapeutika sind Arsphenamin (Salvarsan<sup>®</sup>) und Neoarsphenamin (Neosalvarsan<sup>®</sup>). Heute ist der Einsatz arsenhaltiger Arzneimittel weitgehend obsolet, da für praktisch alle Indikationen wirksamere und besser verträgliche Alternativen verfügbar sind. Nicht unerwähnt zu lassen ist die Verwendung von Arsenverbindungen als Kampfstoffe, meist R- $\text{AsCl}_2$ , wobei R- für einen organischen Substituenten steht. Sie kommen hierzu in Frage, weil sie selbst in sehr niedriger Konzentration eine Reizwirkung und eine sehr hohe systemische Toxizität besitzen. Die bekannteste Verbindung ist  $\text{ClCH}=\text{CHAsCl}_2$ , Chlorovinyl-dichlorarsin, auch "Lewisit" genannt. Über die Verwendung von Arsen in suizidaler Absicht wird heute noch gelegentlich berichtet (22, S. 57; 87, S. 1080). Eine Übersicht über die rechtlichen und technischen Bestimmungen, die den Umgang mit Arsenverbindungen in Deutschland regeln, ist vom Umweltbundesamt herausgegeben worden (186).

## Nachweis

Für die Analytik des Arsens stehen heute empfindliche Methoden zur Verfügung, die eine quantitative Bestimmung im ppb-Bereich ermöglichen. Die klassischen Methoden nach Bettendorf, Marsh und Gutzeit finden nur noch selten Anwendung, aber modifizierte Formen dieser spektroskopischen Verfahren sind noch heute als "screening tests" bedeutsam. Die Plasmaemissionsspektroskopie (Nachweisgrenze ca. 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) und vor allem die Atomabsorptionsspektroskopie (Nachweisgrenze ca. 20  $\text{ng}/\text{kg}$ ) sind als moderne Verfahren zu nennen. Eine Sonderstellung nimmt die Neutronenaktivierungsanalyse mit ihrer hohen Empfindlichkeit (Nachweisgrenze ca. 0,1  $\text{ng}/\text{kg}$ ) ein. Sie kann beim Arsen im Gegensatz zu vielen anderen Metallen, bei denen störende Überlagerungen häufig sind, problemlos durchgeführt werden (89, S. 52; 206, S. 129). Beim Menschen ist die zuverlässigste Methode, eine Arsenintoxikation nachzuweisen, die Messung des Arsengehaltes im 24-Stunden-Urin. Werte über 50  $\mu\text{g}/24$  Stunden sind als toxisch anzusehen (39, S. 434; 47, S. 1540). Wie Fesmire et al. (49, S. 604) und Levin-Scherz et al. (116, S. 703) anhand akuter Arsenintoxikationen zeigen konnten, ist

nicht die Blutarsenkonzentration sondern der Urinarsengehalt auch ein sehr geeignetes Maß, die Reduktion des Ganzkörperarsens zu repräsentieren.

### **1.3 Verbreitung in der Umwelt**

Spuren von Arsen können in der menschlichen Nahrung beinahe überall nachgewiesen werden. Durch Anreicherung in der Nahrungskette können beispielsweise folgende Arsengehalte bei den verschiedenen Lebewesen gemessen werden: Zooplankton ca. 6 ppm, Muscheln bereits ca. 15 ppm, Krustentiere bis zu 70 ppm und Fische 43-188 ppm (135, S. 123). Meerestiere enthalten jedoch insbesondere die organischen Arsenverbindungen Arsenobetain und Arsenocholin, die den menschlichen Organismus unverändert und komplett über die Niere innerhalb von 1-2 Tagen verlassen und somit keine Gefahr darstellen (47, S. 1541). Eine Arsenbelastung wird in mit arsenhaltigen Herbiziden und Fungiziden behandeltem Gemüse und Obst nachgewiesen (99, S. 1659). Auch tierische Produkte wie Hühnerfleisch, Eier, Schweine- und Rindfleisch, insbesondere die Leber, sind arsenbelastet (47, S. 1541; 89, S. 52). Obwohl die Anwendung arsenhaltiger Produkte (Herbizide, Fungizide) weitgehend der Vergangenheit angehört, oder der Arsengehalt reduziert wurde, ist bei Produkten aus dem Ausland, wo nur unzureichende oder gar keine gesetzlichen Bestimmungen den Einsatz von Arsen im Agrar- und Lebensmittelbereich regeln, immer noch mit erhöhten Arsengehalten zu rechnen. In Tabakwaren z.B. wurden durch den Einsatz arsenhaltiger Insektizide bis zu 40 mg As/kg gemessen (115, S. 46). Die inhalative Aufnahme von anorganischem Arsen findet hauptsächlich am Arbeitsplatz oder durch Rauchen statt. In unbelasteten Gebieten kann in der Umgebungsluft mit einem Arsengehalt von etwa 1 ng/m<sup>3</sup> und darunter gerechnet werden. In städtischen Gebieten ohne besondere Arsenbelastung werden Durchschnittswerte zwischen 1 und 20 ng/m<sup>3</sup> gemessen. In Gebieten starker Urbanisierung mit intensiver Kohleverbrennung können Werte zwischen 0,07 und 0,5 µg/m<sup>3</sup> gemessen werden. Noch höhere Werte finden sich in Industriegebieten, insbesondere in der Nähe von Kupfer- und Bleihütten, wo Konzentrationen zwischen 0,5 und 5 µg/m<sup>3</sup> vorkommen können (130, S. 508). Die durchschnittliche Arsenaufnahme über den Gastrointestinaltrakt, die Lunge und die Schleimhäute wird in Europa auf ca. 0,05 mg Arsen/Tag geschätzt (207, S. 98). Laut FDA (Food and Drug Administration) beträgt in den USA die Arsenaufnahme über die Nahrung bei Erwachsenen je nach Altersgruppe und Geschlecht 0,028-0,092 mg/Tag, wobei dies zu 89-96% Meeresfrüchten entammt (183, S. 465). Für Japan werden je nach Meeresfrüchteanteil in der Nahrung Mengen von 0,07-0,37 mg/Tag genannt (145, S. 569).

### **1.4 Giftigkeit verschiedener Arsenverbindungen**

Die Giftigkeit der zahlreichen Arsenverbindungen variiert sehr stark, wobei die Giftwirkung auch beeinträchtigt wird vom Eintrittsort, vom Konzentrations-Zeit-Produkt der Exposition, von Stoffwechselfparametern und erheblich von Speziesunterschieden. Dennoch ist die Giftigkeit der Arsenverbindungen klar vom Valenzzustand und vom Substituentenmuster abhängig (206, S. 129). Was anorganische Arsenverbindungen betrifft, so sind dreiwertige Arsenverbindungen in isomolarer Dosis um den Faktor 2-4 toxischer als fünfwertige Arsenverbindungen. Für die Praxis kann folgende Faustregel für zunehmende Toxizität aufgestellt werden:



Die Toxizität organischer Arsenverbindungen ist sehr unterschiedlich. Im Gegensatz zu einigen Phenylarsenverbindungen sind "natürliche" Arsenmetabolite, wie Dimethylarsinsäure,

Arsenobetain und Arsenocholin wenig toxisch (130, S. 510). Bezogen auf die LD<sub>50</sub> bei der Ratte sind die im Säugetierorganismus entstehenden organischen Arsenverbindungen Monomethylarsensäure und Dimethylarsinsäure im äquimolaren Vergleich zu As(III) 17 bzw. 63 mal weniger toxisch (10, S. 397).

### 1.4.1 Arsin

Besonders giftig ist das gasförmige Arsin (AsH<sub>3</sub>) sowie seine Derivate mit einem oder zwei organischen Substituenten. Die hierdurch hervorgerufenen Vergiftungsbilder unterscheiden sich von denen anderer Arsenverbindungen und sollen an dieser Stelle nur kurz erwähnt werden. Die letale Dosis von AsH<sub>3</sub> beträgt 250 mg/m<sup>3</sup> Luft bei 30-minütiger Exposition. Vergiftungssymptome werden durch Konzentrationen von 3-10 mg/m<sup>3</sup> nach wenigen Stunden ausgelöst. Parästhesien an den Extremitäten, Magenschmerzen, Brechreiz, Übelkeit, Hämaturie und Gelbsucht sind typische Zeichen. Eine ausgeprägte Hämolyse gehört zu den häufigsten klinischen Befunden. Proteinurie ist ein häufiges Begleitsymptom (130, S. 510).

### 1.4.2 Arsen-(III)-Verbindungen

Bei den dreiwertigen Arsenverbindungen spielen vor allem die Oxo- und die Halogenderivate eine Rolle. Da bei Wasserkontakt alle Halogenderivate hydrolysieren (wenn auch langsamer als die analogen Phosphorverbindungen), soll die vorliegende Darstellung auf Oxoderivate beschränkt bleiben. Das giftigste von ihnen ist das Trioxid As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Arsenik). Seine leichte Zugänglichkeit und weite Verbreitung (neben seiner legendären Verwendung als homicidales und suizidales Mittel gehörte es zur Standardarznei der antiken und mittelalterlichen Medizin) haben es zu einer intensiv untersuchten Substanz gemacht. Die tödliche Dosis für den Menschen liegt im Bereich von 70-180 mg (189, S. 132). Die Toxizität der dreibindigen Oxoderivate wird in Kapitel 2 ausführlich behandelt.

Verbindungen, in denen eine oder mehrere Hydroxylgruppen der arsenigen Säure durch organische Reste ersetzt sind, gehören zur großen Klasse der dreibindigen Organoarsenverbindungen (RAsO, R<sub>2</sub>As(OH), R<sub>3</sub>As). Von diesen hat das Phenylarsenoxid ein gewisses Interesse zur Blockierung zellulärer SH-Gruppen (95, S. 121) und bei Untersuchungen zum Mechanismus der Intoxikation mit As(III) gefunden (102, S. 1). Toxikologisch ist es von untergeordneter Bedeutung. Methylarsenhydroxyverbindungen werden als Metabolite nach Vergiftungen mit As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nachgewiesen (vgl. Kapitel 2.4).

### 1.4.3 Arsen-(V)-Verbindungen

Auch fünfwertige Arsenverbindungen sind toxisch, jedoch 2-4fach weniger als dreiwertige Analoga. Anders als die große Zahl der durch dreibindiges Arsen gehemmten Enzymsysteme, scheinen durch As(V) nur wenige Enzyme beeinflussbar zu sein (115, S. 46). Fünfbindige Organoarsenverbindungen zeigen eine vergleichsweise geringe Toxizität. Ihre geringe Affinität zu SH- und OH-Gruppen wird dafür ebenso ursächlich angesehen wie ihre rasche Exkretion.

### 1.4.4 Metabolisch inerte Arsenverbindungen

Zu dieser Gruppe gehören Verbindungen, die entweder nicht resorbiert werden oder nach Inkorporation keinerlei Wirkung oder metabolische Veränderung zeigen. Zu nennen sind als

anorganische Verbindungen die Sulfide und als organische Verbindungen solche vom Typ des Arsenobetains.

Nachstehende Tab. 1 zeigt eine Übersicht verschiedener Gruppen von Arsenverbindungen. Dabei muß angemerkt werden, daß aufgrund der stofflichen Variabilität eine scharfe Trennung der einzelnen Gruppen nicht möglich ist. Ebenso wenig kann hieraus auf die Giftigkeit im Einzelfall geschlossen werden.

Tab. 1: Typische Eigenschaften verschiedener Klassen von Arsenverbindungen (139, S. 15)

	Biol. HWZ im Säugerorganismus	Affinität zu SH-Gruppen	Metabolisierung u. Biotransformation
<b>Anorg. Arsen(III)</b> z.B. $\text{As}_2\text{O}_3$	lang	++	++
<b>Org. Arsen(III)</b> z.B. $(\text{CH}_3)_2\text{AsCl}$	mittel	+	+
<b>Anorg. Arsen(V)</b> z.B. $\text{As}_2\text{O}_5$	kurz	-	++
<b>Org. Arsen(V)</b> z.B. $(\text{CH}_3)_2\text{AsF}_3$	kurz	-	+
<b>Inerte Arsenverbindungen</b> z.B. Arsenobetain	versch.	-	-

++ = hoch    + = mäßig    - = gering

## 1.5 Normalwerte von Arsen beim Menschen

Beim Vergleich der Meßwerte der Arsengehaltsbestimmungen sind deutliche Schwankungen zu beobachten. Dies ist darauf zurückzuführen, daß keine Standardmethode existiert und es somit zu Unterschieden bei der Probenentnahme, -aufbereitung und Messung kommt. Weiterhin wird für diese Schwankungen auch die unterschiedliche Natur der Arsenverbindungen verantwortlich gemacht. Die Werte für das Gesamtkörperarsen des erwachsenen Menschen werden mit 3-4 mg angegeben, wovon ca. 99% peroral und 1% durch Inhalation resorbiert werden. Mit zunehmendem Lebensalter steigen die Werte (146). (Zum Vergleich andere Gesamtkörperwerte: Fe 4000 – 5000 mg, Cu 100 – 150 mg, Jod 10 – 20 mg). Arsenbestimmungen in "unbelasteten" menschlichen Organen und Geweben ergaben Werte um 50 µg/kg Körpergewicht. Dabei wurden im Gehirn, Herz, Magen, Milz und Thymus leicht niedrigere Werte gemessen. In Lunge und Haut lagen die Werte geringfügig darüber (119, S. 881). Deutlich höhere Werte ergaben sich für Haare (460 µg/kg) und Nägel (280 µg/kg). Dies ist wohl auf den hohen Keratingehalt und die chemische Affinität von Arsenverbindungen zu Sulfhydrylgruppen zurückzuführen. Durch die ortsabhängige Bestimmung von Arsen kann bei bekanntem Längenwachstum von Haar und Nagel eine stattgefundene Exposition unter bestimmten Umständen zeitlich festgelegt werden.

## 2 Klinik der Arsenintoxikation

Bei Arsenintoxikationen ist die Klinik abhängig von der Natur der Arsenverbindung, wobei man grob nach organischen und anorganischen Verbindungen einteilt. Deutliche Unterschiede im Vergiftungsbild erkennt man auch abhängig davon, ob es sich um eine akute oder chronische Intoxikation handelt. Auch die Eintrittspforte beeinflusst das Vergiftungsbild sehr stark, wobei, abgesehen vom Arsin ( $\text{AsH}_3$ ), bei der oralen Einnahme von Arsenverbindungen mit stärkeren Intoxikationen zu rechnen ist als bei anderen Aufnahmeformen.

### 2.1 Toxische Dosis

Die akute toxische Dosis des Arsens für den Menschen variiert sehr stark, abhängig von der Art der Arsenverbindung, ihrer physikalischen Form und der individuellen Toleranz des Einzelnen. Nach Angaben von Schoolmeister et al. (166, S. 201) sind schon ernste Intoxikationen bei der Einnahme von nur 1 mg Arsenik beschrieben worden und andererseits sollen Dosen von 10 g überlebt worden sein. Tödliche Verläufe sind nach seinen Angaben ab 200 mg zu erwarten. Vallee et al. (189, S. 132) geben als tödliche Dosis 70-100 mg Arsenik und Calmus & Poupon (31, S. 939) eine letale Dosis von 1-10 mg/kg Körpergewicht an. Untersuchungen zur Arsenintoxikation sind in vivo an einer ganzen Reihe von Versuchstieren und Organen, in vitro an Zellkulturen, Homogenaten und mit definierten Enzymsystemen durchgeführt worden. Die Vielzahl der erhobenen Befunde läßt den Schluß zu, daß die Giftwirkung von Arsen praktisch in allen Organen und Geweben beobachtet werden kann. Es gibt somit für Arsen kein ausgesprochenes Zielorgan, wenn auch die Empfindlichkeit verschiedener Gewebe deutliche Unterschiede gegenüber Arsen zeigt und das Konzentrationsmuster den stoffwechselaktiven Organen (Leber, Niere etc.) eine Schlüsselrolle bei der endogenen Entgiftung zuweist (15, S.304). Die weitere Darstellung soll sich auf die akute Intoxikation nach oraler Einnahme anorganischer Arsenverbindungen, insbesondere des Arseniks ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ) beschränken. Auf chronische Vergiftungssymptome, sowie auf Mutagenität, Kanzerogenität und Teratogenität soll an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden.

### 2.2 Symptome der akuten Arsenintoxikation

Die ersten Symptome nach einer Arseneinnahme treten bereits nach einer halben bis mehreren Stunden auf. Das Vergiftungsbild kann zwei Erscheinungsformen annehmen:

1. das akute paralytische Syndrom
2. das akute gastrointestinale Syndrom (158, S. 226)

Das akute paralytische Syndrom tritt nach massiver Ingestion von Arsen auf. Es ist gekennzeichnet durch einen kardiovaskulären Kollaps als Folge einer direkten Kardiotoxizität (78, S. 679) und einer ZNS-Schädigung, verursacht durch Vasodilatation mit nachfolgenden hämorrhagischen Nekrosen sowohl der weißen als auch der grauen Substanz. Diese Erscheinungsform führt innerhalb weniger Stunden zum Tode (158, S. 226).

Das akute gastrointestinale Syndrom ist die weitaus häufigere Präsentation einer akuten Arsenintoxikation. Initial verspürt der Patient oft einen metallischen oder knoblauchartigen Geschmack verbunden mit Mundtrockenheit, Lippenbrennen und/oder Dysphagie. Es kommt zu kolikartigen Bauchschmerzen mit schwallartigem Erbrechen, das fortschreiten kann bis zu Hämatemesis. Die massiven Durchfälle mit Reiswasserstühlen können übergehen in eine Hämatochezie (32, S. 93; 72, S. 308; 158, S. 226; 179, S. 818; 206, S. 130). Diese gastrointestinale Phase kann Stunden bis hin zu mehreren Tagen andauern. Die gastrointestinalen Symptome sind das Ergebnis der Darmwandzerstörung als Folge der Vasodilatation im Splanchnikusgebiet, wobei

es zur Blasenbildung in der Lamina Mucosa kommt. Diese Bläschen rupturieren mit nachfolgenden Blutungen, Diarrhoen und "protein-wasting enteropathy". An die gastrointestinale Phase schließt sich eine zweite, kardiovaskuläre Phase an, je nach Schweregrad innerhalb von Minuten oder Stunden, gekennzeichnet durch eine schwere Schocksymptomatik. Das, durch die in der gastrointestinalen Phase entstandene Hypovolämie und Entgleisung des Elektrolythaushaltes, ohnehin schon beanspruchte kardiovaskuläre Organsystem wird nun zusätzlich durch ein peripheres Kreislaufversagen noch stärker angegriffen. Ausgelöst wird das Kreislaufversagen durch die Bindung von Arsen an freie Enzym-SH-Gruppen, die im Energiestoffwechsel ATP für die Zellatmung bereitstellen. Es folgt eine relative Gewebhypoxie mit negativer Auswirkung auf den Gefäßtonus und die Kapillarpermeabilität, was wiederum zum Verlust von Intravasalvolumen führt (166, S. 201). Hinzu kommt eine direkt toxische Wirkung auf das Myokard (78, S. 679). Dieses läßt sich klinisch mit einem kardialen "low-out-put-Phänomen", Arrhythmien und EKG-Veränderungen wie QT- und ST-Verlängerungen und T-Negativierung fassen (74, S. 660; 202, S. 972). Nicht wenige Patienten sterben in dieser Phase an einem irreversiblen Kreislaufschock mit terminalem Kammerflimmern oder Torsades de pointes-Tachykardien. Überlebt der Patient diese Phase, treten andere Organmanifestationen in den Vordergrund (158, S. 226; 206, S. 130). Es entsteht das Bild eines Multiorganversagens. So führt die Vasodilatation zu erhöhter glomerulärer Filtration und gesteigerter Kapillarpermeabilität. Der vermehrte Proteinverlust kann eine akute Tubulusnekrose oder eine diffuse interstitielle Nekrose mit der Folge eines Nierenversagens verursachen. Diese renale Phase beginnt oft schon während der gastrointestinalen Phase und kann die kardiovaskuläre Phase überdauern bzw. unabhängig von dieser auftreten. Die Patienten können durch den direkt toxischen Effekt von Arsen eine Hepatomegalie, Ikterus, portale Hypertension oder eine Pankreatitis entwickeln. Die Histologie zeigt eine Fettinfiltration mit zentralen Nekrosen (32, S. 93; 158, S. 226; 166, S. 201; 206, S. 130). In diesem Zusammenhang ist auch die Entwicklung eines "adult respiratory distress syndroms" (ARDS) innerhalb weniger Tage nach Gifteinnahme zu nennen. Verursacht wird es durch ein Lungenödem als Folge der direkt zytotoxischen Wirkung von Arsen auf das Kapillarendothel und Alveolarepithel. Das ARDS ist eine selten erwähnte Komplikation einer akuten Arsenintoxikation, da fälschlicherweise eine Herzinsuffizienz oder ein Herzversagen als pathophysiologische Ursache des Lungenödems und damit der respiratorischen Insuffizienz angesehen wird. Bolliger et al. (22, S. 60f.) berichten anhand von zwei Fällen über diese Komplikation und warnen davor, diese zu übersehen, da sie einer spezifischen Therapie bedarf.

Durch eine Knochenmarkdepression kann im Verlauf von Tagen eine Panzytopenie auftreten, die gekennzeichnet ist durch eine relative Eosinophilie und das fast völlige Fehlen von Neutrophilen (82, S. 405; 111, S. 18f.). Innerhalb einer Woche beginnen Hauterscheinungen aufzutreten, die ein variantenreiches Bild bieten können. Charakteristisch für die akute Arsenintoxikation sind eine Zunahme der Haut- und Schleimhautpigmentation, was manchmal an einen Morbus Addison denken läßt, eine Hyperkeratosis von Palmar- und Plantarflächen und schlimmstenfalls eine exfoliative Dermatitis (13, S. 34; 38, S. 271; 96, S. 1600; 166, S. 203).

Ebenfalls nach einigen Tagen beginnt die zerebrale Symptomatik der Arsenintoxikation. Diese Symptomatik kann in leichten Fällen nur Kopfschmerzen bedeuten, ist jedoch meist stärker ausgeprägt mit Verwirrheitszuständen, Krampfanfällen und protrahiertem Koma. Eine arseninduzierte exogene Psychose ist nicht ungewöhnlich (57, S. 854; 76, S. 596; 184, S. 47). Diese Symptomatik dauert Tage bis Wochen. Freeman & Couch (57, S. 854) berichten den Fall einer 51-jährigen Alkoholikerin, die arsenhaltiges Bier getrunken hatte, deren zerebrale Symptomatik sich erst nach 6 Wochen besserte. Als weitere Auswirkung auf das Nervensystem bildet sich nach ungefähr einer Woche eine Polyneuropathie (PNP) aus. Sie beginnt meist an den unteren Extremitäten, betrifft zunächst mehr die sensiblen Fasern, später die motorischen Anteile. Sie breitet sich langsam aus und befällt in schweren Fällen auch die Intercostalmuskulatur. Die Hirnnerven bleiben davon ausgenommen (57, S. 854; 82, S. 402; 90, S. 481; 184, S. 47). Histologisches Korrelat ist eine axonale Degeneration großer myelinisierter Nervenfasern (70, S.

147). Ungefähr 6 Wochen nach Einsetzen der PNP-Symptomatik treten die ersten Anzeichen einer Besserung derselben ein, klinisch signifikante Änderungen sind jedoch nicht vor der 10.–12. Woche zu erwarten (144, S. 899; 82, S.407).

Damit sind die wichtigsten klinischen Symptome der akuten schweren Arsenintoxikation genannt worden, die u. U. den Patienten sein Leben lang an den Folgen leiden lassen.

Zu erwähnen bleiben noch die sogenannten Mees'schen Linien, genannt nach ihrem Erstbeschreiber (134, S. 1337), die ca. 30 bis 40 Tage nach der Giftinkorporation auftreten. Es handelt sich um einzelne ca. 1-2 mm starke, weiße Streifen, die quer über den Fingernagel ziehen und an allen Fingern den selben relativen Abstand vom Nagelbett haben.

Zu den Spätschäden zählen bowenoide Keratosen und, wie bereits erwähnt, periphere Neuritiden, wobei die Latenzzeit der ersteren im Mittel bei 30 Jahren, der letzteren im Bereich von Wochen bis Monaten liegt. Auch das in epidemiologischen Studien gesicherte, vermehrte Auftreten von Lungenkarzinomen weist eine Latenzzeit von vielen Jahren auf. Lungenkarzinome und Malignome der Haut stellen den größten Anteil der auf Arsenwirkung zurückgeführten Neoplasien dar, gefolgt von Leukämien und Hämangiosarkomen (117, S. 100). Bemerkenswert ist, daß diese Schäden häufig lange nach Beendigung einer gelegentlich sehr kurzen Exposition auftreten können, wenn die Arsenkonzentrationen im Körper längst wieder im Normbereich liegen. Eine einfache Dosis-Wirkungsbeziehung konnte dabei für Arsenexpositionen nicht gefunden werden (20, S. 179). Bei milden Arsenintoxikationen treten Fieber, Schlaf- und Appetitlosigkeit sowie Herzfunktionsstörungen, Leberschwellung und Hauterscheinungen (Arsen-Dermatitis) - besonders im Gesicht – auf (205).

### **2.3 Wirkungsweise von Arsen auf molekularer Ebene**

Nach heutiger Kenntnis lassen sich, abhängig von der Oxidationsstufe, auf molekularer Ebene zwei verschiedene Prinzipien für die Wirkung von Arsen angeben (89, S. 132). Der toxische Effekt dreiwertigen Arsens wird durch Bindung an gewebständigen, aktiven Thiolgruppen (SH-Gruppen) von Proteinen bzw. Enzymen hervorgerufen. Diese Tatsache wurde schon 1924 von Voegtlin (197, S. 1886) entdeckt. Er und seine Mitarbeiter konnten zeigen, daß vor allem der SH-Gruppendonator Glutathion den toxischen Effekt von Arsen verhindern kann. Daran schlossen sich weitere Untersuchungen an verschiedenen Enzymsystemen an und es fand sich eine Vielzahl von Enzymen, die durch dreiwertiges Arsen blockiert werden können. Während einzelne Arsen-SH-Bindungen relativ hydrolyseempfindlich sind, stehen bei einer Reihe von Enzymen zwei SH-Gruppen in räumlicher Nachbarschaft, so daß es zur Bildung cyclischer Thioarsenite kommt, die wesentlich stabiler sind. Untersuchungen mit Modellsystemen haben gezeigt, daß ein Maximum an Stabilität beim fünfwertigen Ring vorliegt, beim siebengliedrigen Ring die Stabilitätskurve ein Minimum durchläuft, um bei größeren Ringen wieder anzusteigen (204, S. 56). Somit können arsenempfindliche Enzyme in zwei Gruppen eingeteilt werden, solche wie Delta-Amino-Acid-Oxidase, Mono-Amino-Oxidase und die Transaminasen, die durch Monothiole wieder reaktiviert werden können, und andere, darunter die hoch sensiblen Enzyme Pyruvatdehydrogenase und  $\alpha$ -Ketoglutaratdehydrogenase, die durch Monothiole nicht reaktiviert werden können. Die letztgenannten Enzyme werden über ihren Cofaktor, ein Lipoamid, das eine Dithiolgruppe enthält, inaktiviert, wobei ein 2-Arsa-1,3-dithian-Ring entsteht. Eine bessere Wirksamkeit in der Antagonisierung der Arsenwirkung bei diesen Enzymen zeigen Dithiolsubstanzen (175, S. 237).



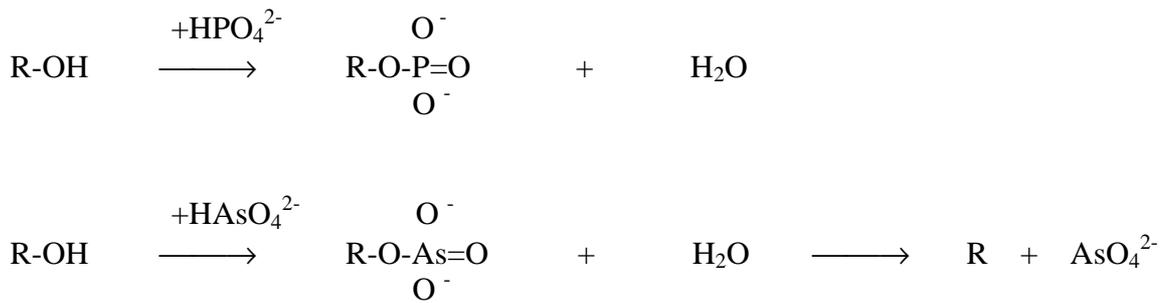


Abb. 2: Ersatz des Phosphat-Ions durch das Arsenat-Ion (175, S. 242)

Damit wird klar, daß Arsen auf zwei unterschiedliche Wege die Zelle zerstört. Dabei entsteht ein ausgeprägter Untergang von Endothelzellen, was zu Kapillarschäden führt, mit nachfolgender generalisierter Vasodilatation, Permeabilitätsstörung und Gewebhypoxie. Dies wiederum hat die stadienhafte Störung von Gastrointestinaltrakt, Herz- und Kreislaufsystem, Nieren, Knochenmark, ZNS und Leber zur Folge (43, S. 119; 50, S. 549; 92, S. 289; 166, S. 201; 206, S. 130).

## 2.4 Gewebeverteilung, Metabolisierung und Elimination von anorganischen Arsenverbindungen nach oraler Aufnahme

### Gewebeverteilung

Arsen in Wasser gelöst wird im Gastrointestinaltrakt in seiner drei- und fünfwertigen Form zu mehr als 90% vom Menschen aufgenommen (181, S. 320; 190, S. 173). Tam et al. (181, S. 319) gaben gesunden Versuchspersonen ca. 0,01 µg radioaktiv markiertes Arsen, als sie diesen Wert ermittelten. Oral aufgenommene anorganische Arsenverbindungen treten zunächst ins Blut über. Aus Tierversuchen ist bekannt, daß die Arsenkonzentration im Blut nach einmaliger Dosierung von Arsenat(III) oder Arsenat(V) rasch abnimmt. Eine Ausnahme macht die Ratte, bei der das Arsen in den Erythrozyten akkumuliert und somit im Blut eine Halbwertszeit von 70 Tagen aufweist (130, S. 509). Für den Menschen ergibt sich damit auch eine schnelle Arsenelimination aus dem Blut und Umverteilung ins Gewebe. Arsen verteilt sich ubiquitär im ganzen Körper (15, S. 303). Bei Autopsien von an einer Arsenintoxikation Verstorbenen fanden Hansen & Möller (79, S. 142) die höchsten Gewebekonzentrationen in der Leber, Niere, Darmmukosa und Milz. Nach der raschen Elimination von Arsen aus den oben erwähnten Organen folgt eine länger anhaltende Akkumulation in der Haut, im Haar, in den Nebenhoden, in der Schilddrüse, im Linsenkörper und im Skelett. Diese Gewebe weisen auch nach chronischer Belastung höhere Arsengehalte auf (15, S. 305; 58, S. 713; 64, S. 304; 84, S. 315; 199, S. 703). Die Speicherformen sind nicht im einzelnen bekannt. Auf die Affinität dreiwertiger Arsenverbindungen zu Keratin-SH-Gruppen wurde bereits hingewiesen. Für das Skelett wird ein phosphat-analoger Einbau als Arsenat(V) angenommen (120, S. 253). Die Elimination von Arsen aus diesen genannten Organen erfolgt nur langsam. Neben den bereits vorhandenen tierexperimentellen Studien der quantitativen und qualitativen Gewebeverteilung des Arsens und seiner Metabolite (10, S. 397; 21, S. 175; 28, S. 3149; 128, S. 1335) konnten Benramdane et al. (15, S. 301) erstmals die genaue quantitative Verteilung von verschiedenen Arsenverbindungen [As(III), As(V), Monomethylarsonsäure (MMA), Dimethylarsinsäure (DMA)] in menschlichen Geweben nach einer fatalen Intoxikation mit Arsentrioxid darstellen. Quantitative Messungen wurden mit der elektrothermalen Atomabsorptionsspektrometrie (ETAAS) durchgeführt und qualitative Messungen mit der Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC). Sie zeigten wie bereits erwähnt, daß nach einer Intoxikation die Gewebeverteilung für Arsen ubiquitär ist, wobei die Leber und die Niere die höchsten Konzentrationen aufweisen (147 µg/g in der Leber und 26,6 µg/g in der Niere). Die

weiteren Organe enthalten niedrigere Konzentrationen, etwa in der Größenordnung von 8-12 µg/g Gewebe, so auch die Muskulatur und das Herz, die jeweils auf Platz drei und vier stehen. Das Gehirn steht mit 8,33 µg/g an Platz neun. Im Liquor von intoxikierten Patienten finden sich die annähernd gleichen Konzentrationen wie im Blut (126, S. 1070). Im Gehirn von Tumorpatienten, die <sup>74</sup>As-Arsenit durch intravenöse Injektion bekamen, eine in den 50er Jahren angewandte Methode zur Lokalisation von Hirntumoren, fanden sich bereits eine Stunde nach Injektion 0,3% der Dosis. Selbst sieben Tage nach der Injektion waren noch 0,16% nachweisbar (133, S. 314). Andere Autoren fanden heraus, daß die Arsenkonzentration in der weißen Masse von Cerebrum und Cerebellum dreimal höher liegt als in der grauen Masse des Cortex (112, S. 411).

## **Metabolisierung und Elimination**

Unabhängig von der Aufnahme erfolgt die Ausscheidung von anorganischen Arsenverbindungen hauptsächlich über die Nieren. Bei der renalen Ausscheidung konnten experimentell 3 Phasen mit Halbwertszeiten von 2 h, 8 h, und 192 h unterschieden werden (133, S. 310f.). Nach täglicher Aufnahme einer oralen Dosis von Arsen(III) in Lösung (0,8 mg As) erreicht die renale Arsenausscheidung nach etwa 5 Tagen ein Gleichgewicht, wobei dann etwa 70% der täglichen Dosis auf diesem Weg ausgeschieden werden (26, S. 71; 27, S. 111; 127, S. 267; 130, S. 510). Braman & Foreback (23, S. 1248) konnten 1973 im menschlichen Urin methylierte Formen des Arsens nachweisen und zwar Monomethylarsonsäure (MMA) und Dimethylarsinsäure (DMA). Tam et al. (181, S. 320) konnten zeigen, daß bei geringen Dosen von Arsen innerhalb der ersten fünf Tage nach Ingestion fast 60% der eingenommenen Dosis renal ausgeschieden werden, davon 50% als Dimethylarsinsäure (DMA) und 20% als Monomethylarsonsäure (MMA). Viele Studien haben gezeigt, daß DMA bei chronischer Arsenexposition das Hauptausscheidungsprodukt ist, wohingegen MMA Hauptausscheidungsprodukt bei akuter Arsenintoxikation ist. Die Ursache liegt darin, daß das Enzym MMA-Methyltransferase, welches für die Bildung von DMA aus MMA verantwortlich ist, durch Arsen(III) inhibiert wird (11, S. 153; 29, S. 25; 84, S. 317; 181, S. 321). Nur am ersten Tag nach der Einnahme ist die Arsenausscheidung von anorganischem Arsen im Urin hoch, ca. 50% der ausgeschiedenen Gesamtmenge. Bereits am zweiten Tag machen die methylierten Formen mehr als 80% der renal eliminierten Menge aus. Die Methylierung anorganischen Arsens kann somit als Entgiftung aufgefaßt werden. Mit diesen Beobachtungen korrelieren die Ergebnisse von Mahieu et al. (126, S. 1071), die die Menge der Arsenausscheidung bei akuten Intoxikationen maßen. So zeigte sich in dieser Arbeit, daß ca. 50% des ausgeschiedenen Arsens am vierten Tag bereits in methylierter Form vorliegen und zwischen dem 6. und 9. Tag mehr als 90% methyliert sind. Donghan (42, S. 132) untersuchte die Arsenelimination nach einer kurzzeitigen Exposition anhand eines "physiologisch basierten pharmakologischen Modells" (PBPK). Seine Ergebnisse stimmen überein mit den oben genannten Beobachtungen, die aus experimentellen Studien stammen. Zu einem frühen Zeitpunkt nach Gifteinnahme dominiert im Urin anorganisches Arsen. Die Elimination der zwei organischen Metabolite steigt allmählich und bereits nach 16 Stunden ist die DMA das Hauptausscheidungsprodukt. Für die Methylierung des Arsens ist eine Reduktion von Arsenat(V) zu Arsenat(III) erforderlich. Ob die Reduktion im Organismus ausschließlich enzymatisch erfolgt ist unklar. Für die Methylierung sind physiologische Methylgruppendonatoren, wie S-Adenosyl-Methionin und deren Ausgangsprodukte von Bedeutung (130, S. 510). Folgendes Reaktionsschema kann für die Metabolisierung von anorganischem Arsen nach oraler Aufnahme bei Säugetieren und Menschen aufgestellt werden (10, S. 397; 28, S. 3149; 42, S. 132; 84, S. 315; 123, S. 203; 191, S. 14).

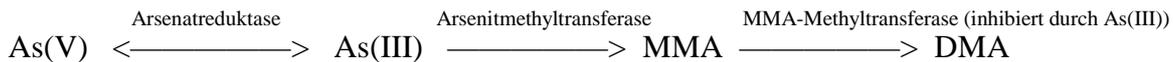


Abb. 3: Reaktionsschema für die Arsenmetabolisierung im Säugetierorganismus (modifiziert nach Benramdane (15, S. 305))

Der Grund warum das Verhältnis von MMA zu DMA im Gewebe bei akuten Intoxikationen bei 2,5-3 : 1 liegt, hängt wie bereits oben erwähnt damit zusammen, daß das Enzym MMA-Methyltransferase durch Arsen-(III) inhibiert wird. Die Effizienz der metabolischen Entgiftung (Redoxreaktion und Methylierung) und somit die Elimination wird durch steigende Arsendosen beeinträchtigt (52, S. 217). Auch diese Beobachtung kann durch das pharmakokinetische Modell von Donghan (42, S. 134) bestätigt werden.

Arsen scheint einem enterohepatischen Kreislauf zu unterliegen. Die fäkale Ausscheidung von Arsen liegt bei geringen Dosen unter 10% (189, S. 132). Bei in vivo Versuchen an Meerschweinchen mit Arsenik konnten Reichl et al. (161, S. 37) zeigen, daß innerhalb von 24 Stunden die Arsenexkretion mit den Faeces ca.  $3,4 \pm 0,8\%$  der verabreichten Dosis beträgt. Zwar konnte DMPS im Gegensatz zu BAL die biliäre Exkretion von Arsen erhöhen, aber eine hierdurch zunächst von Reichl et al. 1992 (162, S. 355) angenommene Mehrausscheidung von Arsen über den Stuhl konnte von denselben Autoren in den oben genannten experimentellen Versuchen nicht bestätigt werden. Diese Beobachtungen sprechen damit für einen enterohepatischen Kreislauf sowohl von Arsen als auch von Arsen-Dithiol-Komplexen. Bei Versuchen von Mückter et al. (140, S. 463) konnte durch die Kombination des Anionenaustauschers Colestyramin mit DMPS, nicht allerdings mit BAL, die fäkale Elimination von Arsen signifikant gesteigert werden und damit zur Entlastung der Nieren als Hauptausscheidungsorgan beitragen.

Eine Analyse nach Ganzkörpermessungen legt für die Gesamtausscheidung (renal + mit den Faeces) von Arsen ein Dreikompartimenten-Modell nahe, wobei etwa 66% der Dosis mit einer Halbwertszeit von 2,1 Tagen, etwa 30% mit einer Halbwertszeit von 9,4 Tagen und der Rest von 4% mit einer Halbwertszeit von 38,4 Tagen eliminiert werden (130, S 510).

### 3 Therapie der Arsenintoxikation

Die Behandlung der akuten Arsenintoxikation läßt sich in drei therapeutische Ansätze unterscheiden: unspezifische Maßnahmen, Antidotbehandlung und primäre und sekundäre Giftelimination.

#### 3.1 Unspezifische Maßnahmen

Die Magenspülung ist heute noch eine wichtige Sofortmaßnahme nach oraler Aufnahme von Arsenverbindungen (49, S. 605). Durch adäquate Infusionstherapie läßt sich die durch die gastrointestinale Phase ausgelöste Dehydratation und Elektrolytentgleisung ausgleichen und deren Folgen für das kardiovaskuläre System beseitigen. Den direkt kardiotoxischen und periphervaskulären Wirkungen des Arsens wird durch Einsatz von adrenergen und vasokonstriktorisches Substanzen gegengesteuert (124, S. 88). Wenn durch die fortschreitende Polyneuropathie die Lähmung der Atemmuskulatur einsetzt und der Erstickungstod droht, kann diese kritische Phase mit Hilfe der künstlichen Langzeitbeatmung überbrückt werden (76, S. 597). Ebenso erleichtern krankengymnastische Maßnahmen und orthopädische Hilfen das durch die Polyneuropathie erzeugte Los der Patienten (144, S. 898; 184, S. 48).

## 3.2 Antidotbehandlung

Die Schwere der Arsenintoxikation und vor allem auch die Entwicklung von arsenhaltigen Kampfgasen ließ die Suche nach einem geeigneten Antidot zur Behandlung der Intoxikationserscheinungen in Gang kommen. Als Antidot kommen bei der Arsenintoxikation Chelatbildner in Frage, wobei der gegenwärtige Stand der Arsentherapie den Antidot vom vicinalen Dithiol-Typ ausdrücklich den Vorrang einräumt. Die Wirkungsweise aller Dithiole wird durch eine Chelatbildung des Antidots mit Arsen erklärt, wobei je zwei Thiolgruppen unter Abspaltung von H<sub>2</sub>O mit Arsen einen stabilen Ring bilden. Hierbei dürfte es sich zwischen den Schwefelatomen und dem Arsen nicht um eine bei Übergangsmetallen übliche Donorkomplexbindung, sondern um eine kovalente Bindung zwischen Elementen ähnlicher Elektronegativität handeln, was die Stabilität des Gebildes erklären kann (139, S. 39).

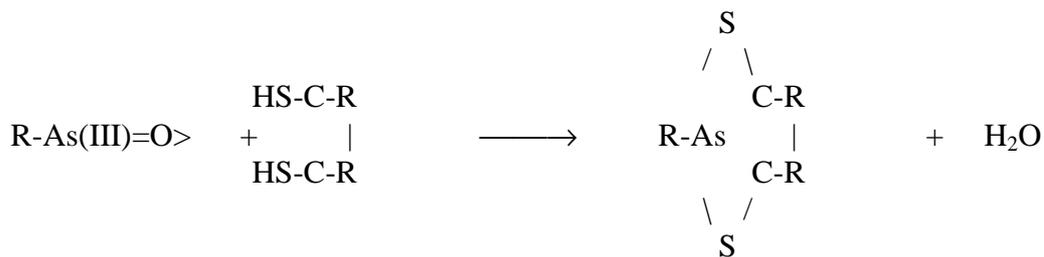


Abb. 4: Reaktionsschema der Interaktion eines Antidots vom Dithiol-Typ mit einer dreiwertigen Arsenverbindung

Dieser Chelatkomplex kann dann über verschiedene Ausscheidungsorgane “entsorgt” werden. Im Folgenden soll eine kurze allgemeine Übersicht der Chelatbildner dargestellt werden. Dabei wird auf die zwei heute hauptsächlich verwendeten Substanzen näher eingegangen, nämlich das 2,3-Dimercapto-1-Propanol und das 2,3-Dimercaptopropan-1-Sulfonat-Natriumsalz.

### 3.2.1 Chelat-Therapie

#### 3.2.1.1 Definition der Chelate

Metallionen sind in wässriger Lösung von einer bestimmten Anzahl von meist 4-6 Wassermolekülen umgeben. Diese sind räumlich so angeordnet, daß der elektronegative Sauerstoff eines jeden Wassermoleküls zum positiven Metallion hingerrichtet ist. Man bezeichnet diese Anordnung als Metallkomplex. Im Metallkomplex können die Wassermoleküle durch andere Moleküle oder Ionen ersetzt werden. Das Metallion und das komplexbildende Molekül teilen sich ein Elektronenpaar, das von sogenannten Liganden bereitgestellt wird. Die häufigsten Atome, die solche Bindungselektronen bereitstellen sind Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel. Diese Liganden-Atome werden auch Donor-Atome genannt. Sind im selben Donor-Molekül mehrere Donor-Atome vorhanden, und gehen diese Donor-Atome mit dem gleichen Metallion eine Komplexbildung ein, so bildet sich ein heterocyclischer Ring. Diese Struktur sieht wie eine Korbchenecke aus, wenn zwei Donor-Atome vorhanden sind. Davon ist der Name Chelat abgeleitet. Dies bedeutet, daß Metallkomplexbildner als Überbegriff anzusehen sind und die Chelatbildner mitbeinhalten (9, S. 24).

### **3.2.1.2 Eigenschaften der Chelate in vitro**

Die Chelatbildung gehorcht dem Massenwirkungsgesetz, d.h. die Konzentration des gebildeten Chelats ist zum freien Metall und zum Chelatbildner konstant. Die Stabilität des gebildeten Chelats hängt u. a. von der Struktur des heterocyclischen Ringes ab. So sind Chelate, die 2 Donor-Atome haben und insgesamt einen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden, besonders stabil. Davon sind die fünfgliedrigen, gesättigten oder die sechsgliedrigen Ringe mit einer Doppelbindung am stabilsten (siehe auch Kapitel 2.3). Metalle mit hoher Koordinationszahl bilden stabilere Komplexe als solche mit einer niedrigen. Ferner beeinflusst der pH-Wert die Chelatbildung. Je größer die Stabilität des gebildeten heterocyclischen Ringes ist, desto größer ist auch die Stabilitätskonstante. Die Stabilitätskonstante erlaubt einige Voraussagen über mögliche Reaktionsweisen. So kann man z.B. beurteilen, ob ein Metall ein anderes von einem bestimmten Liganden verdrängen kann, oder ob ein bestimmtes Metall mehr mit dem einen oder dem anderen Liganden reagieren wird. Die Stabilitätskonstanten werden unter genau festgelegten Standardbedingungen gemessen. Das gebildete Chelat hat Eigenschaften, die weder das Metallion noch der freie Ligand alleine besitzen. Durch die Chelatform können sich z.B. die Löslichkeit, die Farbe und die Reaktivität des Metallions deutlich ändern (35, S. 126; 160, S. 175).

### **3.2.1.3 Eigenschaften der Chelate in vivo**

In biologischen Systemen jedoch ist es schwierig, genaue Voraussagen über die Chelatbildung zu machen, da die Bindungen variieren oder unbekannt sind. Deswegen kann die Stabilitätskonstante allein kein ausreichendes Kriterium für die Wirksamkeit einer Substanz in vivo sein. Ob ein Metall ein anderes aus einer Chelatbindung verdrängen kann, hängt von der relativen Konzentration beider Metalle und den Stabilitätskonstanten ab. Wird die Dosis des Chelatbildners erhöht, um größere Mengen eines toxischen Metalls zu eliminieren, so werden nach dem Massenwirkungsgesetz auch größere Mengen nicht toxischen Metalls entfernt, da das Verhältnis der Konzentration des einen und anderen Metallchelates von der Konzentration des Chelatbildners nicht verändert wird. Dies ist ein Grund, warum Chelatbildner toxisch wirken können. Sie entfernen nicht nur das toxische Metall, sondern auch essentielle Spurenelemente (36, S. 365; 100, S. 15). Chelatbildner können auch als Carrier wirken, indem sie toxischen Metallen einen größeren Verteilungsraum ermöglichen. So wird wahrscheinlich durch diesen Mechanismus die Toxizität von Bleiintoxikationen durch eine Dimercaprol-Therapie erhöht, da das Blei als Chelat mit Dimercaprol leichter die Blut-Hirn-Schranke durchdringen und die Enzephalopathie verstärken kann (100, S.15). Bei Quecksilberintoxikationen erhöht sich während einer Dimercaprol-Therapie die Konzentration dieses Metalls in den Nieren gegenüber Vergleichsgruppen ohne Therapie deutlich (59, S. 415).

### **3.2.1.4 Therapeutische Funktion der Chelate**

Das toxische Metall wird durch eine Chelatbildung entgiftet, indem es chemisch inaktiviert und/oder beschleunigt ausgeschieden wird. Handelt es sich um ein radioaktives Metall, so ist die beschleunigte Ausscheidung die einzig sinnvolle Maßnahme. Deshalb ist die Kinetik der gebildeten Chelate ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt. Sie sollen möglichst rasch mit dem Urin und/oder der Galle ausgeschieden werden. Toxische Schwermetalle können die physiologische Funktion von katalytischen Zentren in Enzymen blockieren, da sie mit ihnen Komplexe bilden können. Als biologische Liganden dienen z.B. Ferritin, Siderophilin, Hämosiderin, Hämoglobin und

Cytochrom. Chelatbildner können dann zur Therapie eingesetzt werden, wenn sie eine höhere Affinität zu den toxischen Schwermetallen besitzen als die biologischen Liganden.

Es lassen sich folgende wichtige Eigenschaften von Chelaten postulieren:

1. Die Stabilitätskonstante sollte für toxische Metalle sehr hoch, für körpereigene Metalle, z.B. Magnesium, Calcium, Eisen, Mangan, Zink möglichst niedrig sein.
2. Der Chelatbildner und das gebildete Chelat mit dem toxischen Metall sollten eine möglichst geringe Eigentoxizität besitzen.
3. Das gebildete Chelat sollte bei physiologischem pH-Wert des Harns stabil sein und nicht so verändert werden, daß die toxischen Metalle wieder frei werden.
4. Ferner sollten die Löslichkeitseigenschaften so sein, daß das Chelat auch zu Depots vordringen kann, in denen das toxische Metall gespeichert ist. Andererseits sollte es gut harn- und gallengängig sein, um rasch mit dem toxischen Metall ausgeschieden zu werden.

Daraus sieht man, daß durch die Stabilitätskonstante allein die therapeutische Wirkung nicht sicher vorhergesagt werden kann und daß es keinen idealen Chelatbildner für alle Schwermetallintoxikationen geben kann. Nur Versuche an Tieren und die spätere Erprobung am Menschen entscheiden über die therapeutische Wirksamkeit: Für die Wahl des richtigen Antidots kann nicht allein die in-vitro-Stabilität des vermuteten Komplexes entscheidend sein, vielmehr sind andere Einflußgrößen (Toxizität, Halbwertszeit, Verteilung, Spurenelementverarmung etc.) hierbei ebenso wichtig. So konnten Jones et al. (93, S. 363) am Beispiel der Quecksilberintoxikation zeigen, daß biologische Wirksamkeit und Komplexstabilitäten nur schlecht korrelieren.

### **3.2.2 2,3-Dimercapto-1-Propanol (BAL)**

#### **3.2.2.1 Geschichte**

In den ersten Tagen nach Ausbruch des zweiten Weltkrieges wurde die Gruppe um Sir Rudolph Peters vom Department of Biochemistry an der Universität Oxford mit der Entwicklung eines Antidots gegen Lewisite, einer arsenhaltigen chemischen Waffe, beauftragt (152, S. 616). Ausgehend von den Beobachtungen von Voegtlin et al. (197, S. 1890), daß die eigentliche toxische Wirkung des Arsens auf der Bindung an essentielle SH-Gruppen im Protoplasma der Zelle beruht und daß diese Bindung durch die Gabe von Monothiolen wenigstens teilweise reversibel ist, suchten sie nach chemischen Verbindungen, die eine noch bessere Antidotwirkung zeigen. Der Durchbruch gelang ihnen mit dem Einsatz von 2,3-Dimercapto-1-Propanol, später als BAL, British-Anti-Lewisite, bezeichnet. Nach dem 2. Weltkrieg fand BAL in der westlichen Welt sehr rasch Verbreitung und Anwendung in der zivilen Medizin zur Behandlung von Schwermetallintoxikationen (152, S. 616; 177, S. 535). So ist BAL, als Sulfactin<sup>®</sup>, auch bis in unseren Tagen in der westlichen Medizin Mittel der ersten Wahl bei verschiedenen Schwermetallintoxikationen (80, S. 1626; 109, S. 50; 137, S. 222f.). Seit 1948 ist es in den USA ebenfalls Mittel der ersten Wahl bei Arsenintoxikationen (99, S. 1661). Noch heute wird es für den Ernstfall vom Militär der USA, Deutschlands und noch einiger anderer Länder gelagert. Es fehlte nicht an Versuchen zur Modifikation der BAL-Struktur zwecks Verringerung seiner Nachteile, sowie am versuchsweisen Einsatz anderer Komplexbildner zur Therapie der Arsenintoxikation. Nach Schätzungen sind dies wohl mittlerweile über 300 Substanzen, doch konnte bei den meisten dieser Verbindungen keine Wirksamkeit in Bezug auf Arsen nachgewiesen werden (139, S. 37; 152, S. 616; 177, S. 535).

### 3.2.2.2 Wirkung und Metabolismus

BAL ist eine lipidlösliche, klare, farblose Flüssigkeit (9, S. 26). Aufgrund seiner Lipidlöslichkeit kann BAL in die Zelle eindringen. Es kommt daher zu einer extra- und intrazellulären Verteilung. BAL unterliegt einer starken Biotransformation (182, S. 651). Wegen seiner schnellen renalen und biliären Exkretion muß es alle 4 h verabreicht werden (99, S. 1661). Beispielhaft für die chemische Wirkung von BAL mit Arsenverbindungen sei hier die mit Lewisit kurz dargestellt:

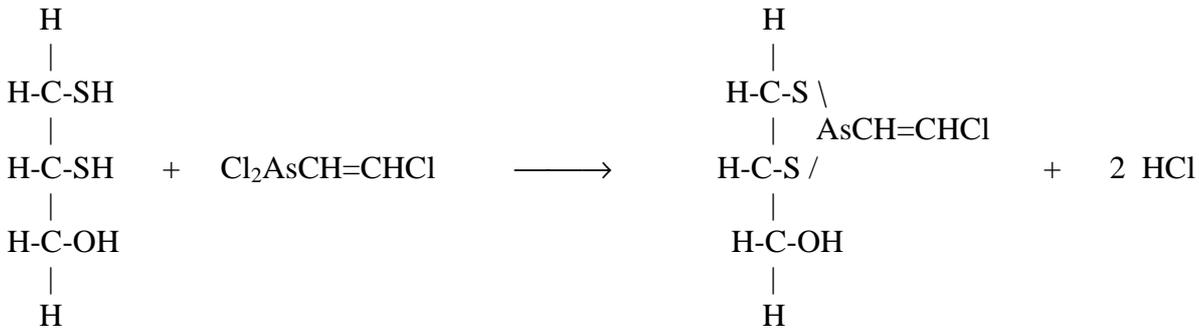


Abb. 5: Bindung von Lewisit an die Dithiolgruppe von BAL

Bei akuten und chronischen Intoxikationen mit anorganischen und organischen Verbindungen des drei- und fünfwertigen Arsens hat ohne Zweifel die Behandlung mit BAL klinisch bemerkenswerte Erfolge gezeigt. Diese werden von vielen Autoren auf eine vermehrte Arsenausscheidung im Urin zurückgeführt (46, S. 420; 142, S. 779; 149, S. 88; 176, S. 548; 198, S. 601; 203, S. 467). Peters (151, S. 151) dagegen konnte in vier, und Carleton et al. (33, S. 497) in 14 Fällen von mit BAL behandelten iatrogenen Intoxikationen nach Gabe verschiedener organischer Arsenverbindungen bei relativ kurzer Beobachtungszeit keinen Einfluß von BAL auf die Arsenausscheidung im Urin feststellen. Ein solcher Effekt ist nach Peters (151, S. 151), Carleton et al. (33, S. 497) und Heyman et al. (82, S. 401) nicht der Fall. Vielmehr stellten Arnold (12, S. 116) und Geldmacher-v.Mallinckrodt (63, S. 110) fest, daß bei einem sehr hohen Ausgangswert nach Intoxikation die Arsenausscheidung im Urin unter BAL-Therapie steil abfällt. Die Arsenausscheidung im Stuhl steigt dabei gleichzeitig an.

### 3.2.2.3 Dosierung

Eine erste große Studie zur Erprobung von BAL führten Mitte der Vierziger Jahre Eagle & Magnusson (46, S. 439) an 227 Fällen von Patienten durch, die an den Nebenwirkungen einer Salvarsan<sup>®</sup>- oder Neosalvarsan<sup>®</sup>-Therapie der Syphilis litten. Sie konnten zeigen, daß mit einer Dosierung von 2,5–3,5 mg BAL/kg Körpergewicht ein therapeutischer Effekt zu erzielen war, mit einer geringen Nebenwirkungsrate von weniger als einem Prozent. Bei höherer Dosierung zeigten zwei Drittel aller Patienten Nebenwirkungen, speziell wenn 5 mg BAL/kg Körpergewicht und mehr gegeben wurden, ohne daß der therapeutische Effekt zunahm. Nach akuten Intoxikationen erfolgt die Verabreichung als 10 %ige Lösung in Erdnußöl (2,5 mg BAL/kg Körpergewicht) intraglutäal und wird, zur Vermeidung von Nebenwirkungen, die ersten beiden Tage alle 4 Stunden, am dritten Tag alle 6 Stunden und dann 10 Tage lang zweimal täglich wiederholt (47, S. 1542; 137, S. 222). Bei BAL-Gabe sollte der Urin alkalisiert werden, da bei niedrigem pH-Wert der Chelatkomplex wieder zerfallen kann, und die daraus resultierenden hohen Arsenkonzentrationen im Urin lokal toxische Wirkung entfalten können (98, S. 1625).

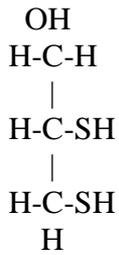
### 3.2.2.4 Nachteile und Nebenwirkungen

BAL ist nicht sehr stabil, weil es leicht oxidiert wird. Wegen seiner geringen Wasserlöslichkeit von ca. 50 g/l ist eine orale Gabe nicht möglich. Es bedarf einer tiefen intramuskulären Injektion, die aufgrund der öligen Aufbereitung sehr schmerzvoll ist. Hinzu kommt, daß die Verabreichung wegen seiner schnellen renalen und biliären Elimination alle 4 h wiederholt werden muß (99, S. 1661). An der Injektionsstelle treten häufig sterile Abszesse auf (54, S. 768; 143, S. 205; 147, S. 945). Weiterhin konnte nach BAL-Therapie bei arsenintoxikierten Hasen eine erhöhte Arsenkonzentration im Gehirn und in den Hoden nachgewiesen werden (7, S. 60; 86, S. 161). Experimentelle Befunde weisen darauf hin, daß die Toxizität von Arsenverbindungen gegenüber intrazellulären "targets" wie Enzymen und Mitochondrien durch lipophile Thiolverbindungen wie BAL verstärkt werden kann (51, S. 141; 147, S. 945; 178, S. 193). Tierexperimentelle Studien und der klinische Einsatz am Menschen zeigten alsbald, trotz einer hohen in vitro-Wirksamkeit des BAL, aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite schwere Nebenwirkungen. Bei ca. 55% der Patienten, die BAL erhalten, ist mit Nebenwirkungen zu rechnen (98, S. 1625). Die häufigsten Nebenwirkungen von BAL sind eine transitorische Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen. Daneben wurde auch über ein Brennen auf den Lippen, im Mund und im Rachen, Konjunktivitis, Lakrimation, Rhinorrhoe und Salivation berichtet. Auch Schweißausbrüche und Abdominalschmerzen wurden beobachtet (46, S. 422; 166, S. 206). Die BAL-Verträglichkeit soll sich mit der Menge des zu entgiftenden Arsens verbessern (166, S. 206; 208, S. 376).

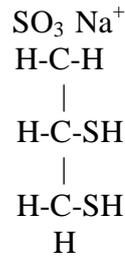
### 3.2.3 2,3-Dimercaptopropan-1-Sulfonat-Natriumsalz (DMPS)

#### 3.2.3.1 Geschichte

DMPS, das Natriumsalz von 2,3-Dimercaptopropan-1-Sulfonat, ist kein neues Medikament. In Russland suchte die Gruppe von Petrunkin (155, S. 604) in Kiew bereits 1950 nach Ersatzsubstanzen für BAL, die nach Möglichkeit weniger toxisch und oral anwendbar sein sollten. 1956 schließlich gelang ihnen die Synthese von 2,3-Dimercaptopropan-1-Sulfonat (DMPS). Bereits 2 Jahre später, 1958, wurde die Substanz als Unithiol<sup>®</sup> in die medizinische Praxis eingeführt und fand eine weitverbreitete Anwendung (101, S. 53ff.; 125, S. 13f.). In der Sowjetunion ist es auch nach 25 Jahren das Mittel der ersten Wahl bei Intoxikationen mit Blei, Quecksilber, Kupfer, Arsen etc. (7, S. 58). Es hat sich als ein sehr wirksames Mittel gegen eine Enzymhemmung der Pyruvatdehydrogenase durch Arsen sowohl in vitro als auch in vivo erwiesen. Obwohl DMPS auch in England Mitte der Fünfziger synthetisiert wurde (91, S. 1309), geriet es in Vergessenheit und erlebte erst Mitte der siebziger Jahre eine "Wiederentdeckung" und fand Eingang in die westliche Medizin (34, S. 1560; 94, S. 346). 1978 wurde es von der Firma Heyl in Berlin synthetisiert und als Dimaval<sup>®</sup> vermarktet.



BAL, Sulfactin®  
2,3-Dimercapto-1-Propanol



Unithiol®, Dimaval®  
2,3-Dimercaptopropan-1-Sulfonat-Natriumsalz

Abb. 6: Strukturformel von BAL und DMPS im Vergleich

### 3.2.3.2 Wirkung und Metabolismus

DMPS kann als D- oder L- Isomer vorliegen. Therapeutisch angewandt wird es als Racemat. Studien mit reinen D- oder L-Formen sind selten (6, S. 194). Im Tierversuch mit Ratten wird DMPS nach oraler Gabe zu 30-40% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Nach i.v.-Injektion werden die höchsten Konzentrationen im Plasma und in den Nieren gemessen. Die Verteilung erfolgt fast ausschließlich im extrazellulären Wasser. Die Ausscheidung erfolgt zu 90% über den Urin (9, S. 33). Zheng et al. (211, S. 598) konnten auch eine biliäre Exkretion nachweisen. Für die Ratte beträgt die Plasma-Halbwertszeit 19 min (60, S. 289). Vermutlich wird ein Teil unverändert ausgeschieden, der größte Teil jedoch als cyclische und acyclische Sulfide. Aufgrund der relativ späten Einführung von DMPS zur Behandlung der akuten Arsenintoxikation sind die Erfahrungen derzeit noch recht spärlich (200, S. 780). In Tierversuchen zeigt sich, daß sich die LD<sub>50</sub> von Arsenik um ein vielfaches erhöhen läßt, wenn die Tiere mit DMPS vorbehandelt werden (7, S. 60).

### 3.2.3.3 Dosierung

In Fällen leichter oder chronischer Arsenintoxikation wird DMPS per os in Kapseln zu 100-200 mg 1-3 mal täglich verabreicht (124, S. 88; 137, S. 222). DMPS liegt auch in intravenöser Applikationsform vor, wobei von den Firmen der auf dem Markt erhältlichen DMPS-Präparate folgende Dosierung empfohlen wird: 250 mg DMPS i.v. als Bolus am 1. Tag 4stündlich, am 2. Tag 6stündlich und ab dem 3. Tag bis zur Umstellung auf die orale Gabe 8stündlich (163, S. 185). In der Praxis hat sich gezeigt, daß bei der Behandlung von Arsenintoxikationen weitaus höhere Dosierungen erforderlich sind und von den Patienten durchaus getragen werden.

### 3.2.3.4 Vorteile und Nebenwirkungen

Im langjährigen Einsatz von DMPS (Dimaval®) sowohl oral als auch intravenös sind pharmakokinetische Daten ermittelt worden. Ein Vorteil gegenüber BAL stellt die höhere Wasserlöslichkeit dar, die sowohl die orale als auch die intravenöse Verabreichung ermöglicht. Hauptvorteil ist die geringere Toxizität und damit die größere therapeutische Breite. BAL ist ungefähr 7-15 mal toxischer als DMPS (5, S. 389f.; 6, S. 206; 212, S. 398). DMPS kann im Vergleich zu BAL ein vielfaches der tödlichen Arsendosis entgiften. Bei der Anwendung von DMPS kann es zu einem Blutdruckabfall kommen, daher sollte die i.v.-Gabe langsam, über 5 min, erfolgen. Im Tierversuch wurden bei sehr hohen Dosen neben Hypotonie und Bradykardie auch Bewußtseinsstörungen und Krampfanfälle beobachtet (101, S. 57). Nach der wissenschaftlichen

Produktmonographie der Fa. Heyl, Berlin, für das auf dem Markt erhältliche DMPS Präparat Dimaval<sup>®</sup> werden schwere allergische Hauterscheinungen wie Erythema exsudativum multiforme (Stevens-Johnson Syndrom) bzw. das Lyell-Syndrom in Einzelfällen beschrieben (163, S. 138ff.). Chisolm et al. (37, S. 493) berichten in einem Fall über das Auftreten eines Stevens-Johnson Syndrom. Weiterhin kann eine länger dauernde Anwendung den Mineralstoffhaushalt, insbesondere der Elemente Kupfer und Zink, beeinträchtigen (163, S. 138ff.).

### 3.2.4 Vergleich von BAL und DMPS

Der therapeutische Index (TI) ermöglicht den quantitativen Vergleich der beiden Dithiole und dient als Maß der Effektivität beim Schutz von Mäusen vor letalen Folgen einer Applikation von LD<sub>99</sub> Natriumarsenit (NaAsO<sub>2</sub>). Man erhält diesen Index, indem man den Wert der LD<sub>50</sub> durch den der ED<sub>50</sub> teilt (7, S. 60). Wie aus den Zahlen der Tab. 2 hervorgeht, ist der therapeutische Index von DMPS 14 mal größer als derjenige von BAL.

	TI <sup>1)</sup>	ED <sub>50</sub> <sup>2)</sup> (mmol/kg)	LD <sub>50</sub> (mmol/kg)
<b>BAL</b>	8,76	0,169 (0,088; 0,325) <sup>3)</sup>	1,48 (0,60; 1,80)
<b>DMPS</b>	119,0	0,055 (0,026; 0,083)	6,53 (5,49; 7,71)

Tab. 2: ED<sub>50</sub>- und LD<sub>50</sub>-Werte von BAL und DMPS bei der Maus, i.p.-Gabe  
[Daten modifiziert nach Aposhian (7, S. 60)]

- 1) TI = Therapeutischer Index = LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>
- 2) ED<sub>50</sub>: Dithiolgabe 10 min nach der Applikation von 0,15 mmol NaAsO<sub>2</sub>/kg Körpergewicht s.c. (LD<sub>99</sub>)
- 3) ( ) 2s-Grenzen

## 3.3 Giftelimination

Als Methoden der sekundären Giftelimination bei der Behandlung der akuten Arsenintoxikation können die Hämodialyse (HD), die Hämo-perfusion (HP) und die Hämo-filtration (HF) bzw. deren Kombinationen z.B. die Hämo-diafiltration (HDF) angesehen werden. Neben der Giftelimination ist durch den einfachen bzw. kombinierten Einsatz der einzelnen Blutreinigungungsverfahren auch eine Korrektur von bestehenden Störungen im Elektrolyt- und Volumenhaushalt sowie die Behandlung einer eventuell vorliegenden Hypothermie möglich.

### 3.3.1 Effektivität der extrakorporalen Blutreinigungsverfahren bei Intoxikationen

Blutreinigungsverfahren sind nur bei Intoxikationen mit solchen Substanzen sinnvoll, die eine höhere extrakorporale als natürliche (renale und/oder hepatische) Eliminationsrate haben. Dies gilt meist für Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion. Solche Verfahren sind dann in ihrer Wirksamkeit limitiert, wenn eine hohe Protein- oder Lipidbindung sowie ein hohes Verteilungsvolumen des Toxins vorliegen. Die Verteilung einer Substanz in den verschiedenen

Körpervolumina (Blut, Extrazellulärraum, Gewebe) ist von Bedeutung für die Effektivität und die notwendige Dauer der extrakorporalen Behandlung: Das Verteilungsvolumen einer Substanz wird, sofern es sich um Pharmaka handelt, in Liter pro kg Körpergewicht angegeben. Substanzen, die ein höheres Verteilungsvolumen haben als das Körperwasser ( $> 0,6 \text{ l/kg}$ ) liegen im Gewebe gebunden vor. Im Gewebe gespeicherte Substanz wird verzögert in das Blut freigesetzt und führt dann erneut zu toxischen Manifestationen. Eine solche Substanz muß entsprechend der Freisetzung aus dem Gewebe längerfristig mit der extrakorporalen Therapie entfernt werden (24, S. 946).

### 3.3.1.1 Hämodialyse

Zum ersten mal wurde die Hämodialyse (HD) 1913 von Abel, Turner & Rowntree (2, S. 51; 3, S. 275) bei Hunden zur Entfernung von Salicylsäure durchgeführt. Die erste HD zum Zwecke der Giftelimination beim Menschen fand 1951 bei einer Aspirinintoxikation Anwendung (44, S. 105). Bei der Behandlung der Arsenikintoxikation wurde die HD erstmals 1961 von Lasch (113, S. 62f.) eingesetzt.

#### Prinzip

Bei der HD findet der Stoffaustausch durch Diffusion über die semipermeable Dialysatormembran statt, die das Patientenblut vom Dialysat trennt. Treibende Kraft ist der Konzentrationsgradient zwischen den Flüssigkeiten. Um das Konzentrationsgefälle möglichst groß zu halten, werden Blut und Dialysat im Gegenstrom geführt und das Dialysat nach einem Durchfluß (single pass system) verworfen. Die Stoffe passieren passiv ohne Beteiligung des Lösungsmittels von der Flüssigkeit mit hoher zu derjenigen mit niedriger Konzentration. Allerdings können nur Stoffe den Dialysator passieren, deren Molekulargewicht kleiner als die Ausschlußgrenze der Membran ist. In der Regel liegt die Trenngrenze der Membran bei einem Molekulargewicht von 15-20 kD<sup>\*</sup>. Auf diese Weise werden Urämietoxine aus dem Blut entfernt und ein Elektrolyt- und Säure-Basen-Ausgleich zwischen Blut und Dialysat erreicht. Die Hämodialyse hat keine Ähnlichkeit mit den normalen physiologischen Prozessen, die in der Niere ablaufen (53, S. 1303). Maßgebend für den diffusiven Stofftransport ist das Produkt aus Membranpermeabilität und -oberfläche (56, S. 731).

### 3.3.1.2 Hämooperfusion

Durch Kombination mit dieser Methode der extrakorporalen Giftelimination erfuhr die Hämodialyse eine Steigerung. Muirhead & Reid (141, S. 841) beschreiben erstmalig 1948 ihre Anwendung an urämischen Hunden, an denen sie versuchten, den Harnstoff mittels der Hämooperfusion (HP) zu entfernen. Yatzidis (210, S. 216ff.) führte 1965 die erste HP beim Menschen in zwei Fällen von Barbituratintoxikationen durch. An der II. Medizinischen Klinik der TU München wird seit 1974 die extrakorporale Giftelimination durchgeführt. Anfangs wurde nur die HD eingesetzt, ab 1976 wurde sie in der Regel mit der HP kombiniert, wie bei den Fällen 1-3. Seit Ende der 80er Jahre wurde jedoch von beiden Methoden bei Arsenintoxikationen vermehrt Abstand genommen, da deutlich effektivere Methoden der extrakorporalen Blutreinigung zur sekundären Giftelimination entwickelt wurden, die im Anschluß besprochen werden sollen.

---

\* Ein Dalton bezeichnet  $1/12$  der Masse des Kohlenstoffisotops C-12 mit  $1,66 \times 10^{-27} \text{ kg}$

## **Prinzip**

Bei der HP durchfließt das Blut einen Filter aus Aktivkohle oder einem Austauschharz. Einige Substanzen, z.B. proteingebundene Medikamente, werden sehr effektiv an Kohle gebunden, die mit den Plasmaproteinen um die Bindung konkurriert. Auch zahlreiche lipidlösliche Substanzen werden mit der HP besser eliminiert als mit der HD (24, S. 946). Entscheidend für die Wirksamkeit der HP sind die höhere Affinität des Giftes zum Adsorbens als zum jeweiligen Adsorbiermolekül (z.B.: Plasmaproteine), der Blutfluß durch die Patrone und die Kontaktzeit mit dem Adsorbens (167, S. 9).

### **3.3.1.3 Hämofiltration**

Die Hämofiltration (HF) wurde zuerst von Henderson et al. (81, S. 216) im Jahre 1967 als mögliches Blutreinigungsverfahren eingeführt. Im Jahre 1974 wurden dann die ersten Patienten mit der HF behandelt (171, S. 759). 1977 berichten Kramer et al. (105, S. 1121) erstmalig über eine kontinuierliche arterio-venöse HF.

## **Prinzip**

Bei der HF werden Stoffe ausschließlich durch Konvektion aus dem Blut eliminiert. Die Strömung wird durch Druck erzeugt. Lösungsmittel und gelöste Stoffe werden gemeinsam durch die Membran gepreßt. Der Dialysator dient als Filter und selektiert die Stoffe je nach Membranporengröße. Der erforderliche Druckgradient kann durch Überdruck auf der Blutseite oder durch Unterdruck auf der Filtratseite des Dialysators erzeugt werden. Das abgepreßte Filtrat wird durch eine sterile Elektrolytlösung ersetzt. Diese Substitution kann vor oder nach dem Hämofilter erfolgen, wobei sich die Prädilution in der Praxis aus Kostengründen nicht durchgesetzt hat (56, S. 731). Die Effektivität des konvektiven Stofftransportes wird durch die Filtrationsrate und den Siebkoeffizienten bestimmt. Neben den Filtereigenschaften bestimmen Blutfluß und Hämatokrit maßgeblich den erzielbaren Filtratfluß und damit auch die Eliminationsleistung, da für Stoffe, die ungehindert die Membran passieren können, die Clearance der Filtrationsrate entspricht. Höhermolekulare Stoffe werden teilweise von dem Hämofilter zurückgehalten, d.h. ihr Siebkoeffizient (das Verhältnis von Filtratkonzentration zu Blutkonzentration) liegt unter eins. Moderne Membranen besitzen eine Ausschlußgrenze von über 50 kD, sind aber für Albumin undurchlässig und erreichen Filtrationsraten von 100 ml/min und mehr (174, S. 760). Der wesentliche Vorzug dieses Verfahrens ist, daß für schwer diffusible, großmolekulare Stoffe unabhängig von ihrem Konzentrationsgradienten eine hohe Clearance erreicht wird (174, S. 759).

### **3.3.1.4 Hämodiafiltration**

Im Jahre 1977 berichteten erstmals Kunitomo et al. (110, S. 234) über die theoretischen Grundlagen und therapeutischen Möglichkeiten der Hämodiafiltration. Sie fanden, daß die Anwendung der Hämodiafiltration im Postdilutionsverfahren die effektivste Methode zur Steigerung der Mittelmolekülclearance darstellt. Clearanceuntersuchungen ergaben deutlich höhere Werte für Mittel- und Kleinmolekülsubstanzen als bei alleiniger Hämodialyse oder Hämofiltration (103, S. 27; 172, S. 127).

## Prinzip

Die Hämodiafiltration stellt ein Kombinationsverfahren aus Hämodialyse und Hämofiltration dar und vereint Vorteile beider Behandlungsverfahren in sich. Hierbei beinhaltet der Massentransport gelöster Stoffe durch die Membran eine diffusive und eine konvektive Komponente, die beide einen starken Einfluß auf die Dialysatorclearance ausüben. Die diffusive Komponente ist vor allem für die Elimination der Kleinmoleküle von Bedeutung, für deren Entfernung durch reine Konvektion sehr hohe Filtratflüsse notwendig wären. Maßgebend für den diffusiven Stofftransport ist das Produkt aus Membranpermeabilität und -oberfläche. Die konvektive Komponente spielt die entscheidende Rolle beim Transport der großen Moleküle, bei denen mit zunehmendem Molekulargewicht die Membranpermeabilität rasch abnimmt. Die Effektivität des konvektiven Stofftransportes wird durch die Filtrationsrate und den Siebkoeffizienten bestimmt (56, S. 731). Die resultierende Gesamteliminationsrate ist bei der Hämodiafiltration deutlich höher, entspricht jedoch nicht der Summe beider Einzelverfahren, da Diffusion und Konvektion sich gegenseitig beeinflussen. Die überlagerte Konvektion führt zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Diffusion bei der Hämodiafiltration. Dies erklärt die gegenüber der Hämodialyse nur geringe Zunahme der Kleinmolekülclearance durch die Hämodiafiltration. Mit steigendem Molekulargewicht, z.B. bei Metallkomplexen, verliert jedoch die Diffusion an Bedeutung für die Clearance, so daß der leistungssteigernde Effekt der Hämodiafiltration durch den konvektiven Stofftransport immer größer wird (174, S. 763). Bei der kontinuierlichen arteriovenösen Hämodiafiltration wird der Dialysator ohne Maschine direkt an den Patientenkreislauf angeschlossen. Die Herzkraft erzeugt auf der Blutseite des Filters einen Überdruck, durch den pulssynchron Filtrat abgepreßt wird. Die Blutströmung resultiert aus dem Druckgefälle zwischen Arterie und Vene, das  $< 20$  bis  $> 80$  mmHg betragen kann. Für die Filtrationsleistung ist jedoch die Druckdifferenz zwischen Bluteingang und -ausgang des Filters entscheidend, die nicht mit der Differenz zwischen arteriellem und venösem Druck gleichgesetzt werden darf, da in Katheter und Schlauchsystem bereits ein Druckabfall eintritt (174, S. 766).

### 3.3.2 Technik der extrakorporalen Blutreinigungsverfahren

Als Gefäßzugang wird meist ein doppelläufiger temporärer Katheter in eine zentrale Vene platziert, selten sind auch kräftige periphere Venen geeignet. Bei allen Verfahren ist der Kreislauf ähnlich aufgebaut. Ein Luftdetektor ist ebenfalls erforderlich sowie ein arterielles und venöses Druckmonitoring. Weiterhin ist während der Behandlung je nach Verfahren ein unterschiedliches Ausmaß an Heparinisierung erforderlich, da es aufgrund des Fremdkörpercharakters der Geräte zur Thrombenbildung kommen kann, die nicht nur das Gerät verstopft, sondern den Patienten stark gefährden kann. Meist sind bei der Hämo-perfusion höhere Dosen an Heparin erforderlich, da auch Heparin an das Austauschmaterial adsorbiert wird (24, S. 947).

### 3.3.3 Pharmakokinetik bzw. Toxikokinetik

Der intoxikierte Patient kann als pharmakologisches Modell gesehen werden. Allerdings treten dabei Schwierigkeiten auf, da einige Daten unbekannt sind. So ist meist die eingenommene Dosis nicht genau bekannt, und auch der durch toxisch induziertes Erbrechen oder Diarrhoe entfernte Dosisanteil bleibt unbekannt. Ebenso sind die Giftmengen, die durch primäre Giftelimination wie Magenspülung beseitigt werden oder durch die orale Gabe von Aktivkohle gebunden und so an der Resorption gehindert werden, nicht exakt erfassbar. An freiwilligen Testpersonen erhobene pharmakologische Größen können nicht ohne weiteres auf den Intoxikierten übertragen werden (40, S. 12), da es sich bei Intoxikierten um weit höhere Dosen handelt. Außerdem sind gerade bei

Arsen durch die toxisch induzierte gastrointestinale und kardiovaskuläre Symptomatik die Resorption und die Organismusverteilung häufig schwer gestört und nicht mit denen eines gesunden Probanden vergleichbar. Trotzdem können pharmakokinetische Modelle Anwendung finden und anhand der gewonnenen Giftkonzentrationen einige Aussagen gemacht werden. Dies soll in den folgenden Abschnitten erläutert werden.

### 3.3.4 Pharmakokinetische Modelle

Im Einkompartimenten-Modell wird davon ausgegangen, daß sich eine oral oder intravenös zugeführte Substanz gleichmäßig und rasch im ganzen Organismus verteilt. Der Körper stellt einen einzigen Verteilungsraum dar mit dem Volumen  $V$  und einer Substanzkonzentration  $C$  aus dem die Substanz mit einer Eliminationskonstante  $K_{el}$  entfernt wird.

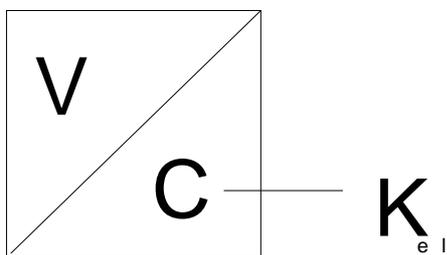


Abb. 7: Das Einkompartimenten-Modell

Meist jedoch zeigen Substanzen aufgrund ihrer lipophilen, proteinbindenden, osmotischen oder sonstigen physiko-chemischen Eigenschaften unterschiedliche Verteilungsvolumina in den verschiedenen Organen. Hierfür wurde das Zweikompartimenten-Modell entwickelt (s. Abb. 8). Hierbei wird der Gesamtverteilungsraum des Körpers in ein zentrales und ein peripheres Kompartiment unterteilt. Das zentrale Kompartiment mit dem Volumen  $V_1$  und der Konzentration  $C_1$  schließt dabei den Intravasalraum und die gut durchbluteten Organe und Gewebe mit ein. Das periphere Kompartiment mit dem Volumen  $V_2$  und der Konzentration  $C_2$  stellt die schlecht durchbluteten Körperteile dar (196, S. 280).

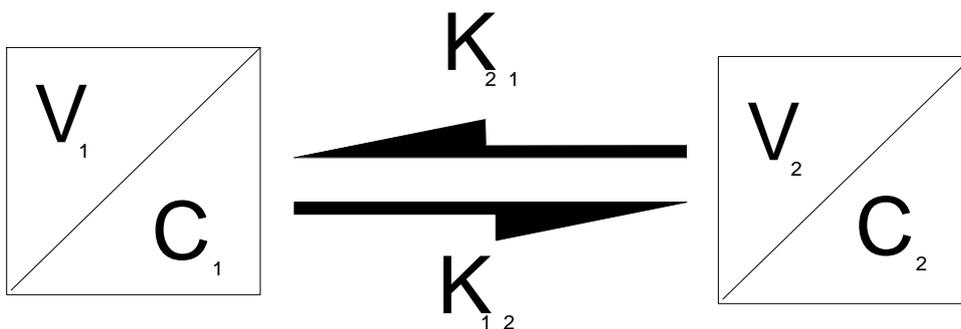


Abb. 8: Das Zweikompartimenten-Modell

Wird eine Substanz intravenös verabreicht, so verteilt sie sich schnell im zentralen Kompartiment. Aus diesem verschwindet sie auf zwei Wegen, zum einen durch Metabolismus und Elimination –

pharmakokinetische Konstante hierfür ist die Eliminationskonstante  $K_{e1}$  – und durch Verteilung in das periphere Kompartiment gemäß der Verteilungskonstante  $K_{12}$ . Im peripheren Kompartiment steigt zunächst die Konzentration  $C_2$  an bis sie ein Maximum erreicht hat. Damit ist die Verteilungsphase abgeschlossen. Danach fällt  $C_2$  ab, weil gemäß der Verteilungskonstanten  $K_{21}$  aus dem peripheren Kompartiment Substanz an das zentrale Kompartiment abgegeben wird. Es entsteht ein Fließgleichgewicht abhängig von der Relation  $K_{12}$  zu  $K_{21}$  und der Elimination zwischen dem zentralen und peripheren Kompartiment. Die sogenannte Rückverteilungsphase hat eingesetzt (40, S. 11f.). Trägt man die Plasmakonzentrationen gegen die Zeit nach i.v.-Gabe auf, so kann die Konzentrationskurve beim Zweikompartimenten-Modell in zwei Abschnitte unterteilt werden. Zunächst findet sich während der Verteilungsphase ein schneller Konzentrationsabfall, danach verläuft die Kurve flacher entsprechend der Rückverteilungsphase (41, S. 123). Wird die Substanz oral eingenommen, so werden die Verteilungsphase und die Rückverteilungsphase durch die gleichzeitig stattfindende Resorption beeinflusst. Erst wenn die Resorptionsphase abgeschlossen ist, sind die gleichen Bedingungen wie nach intravenöser Gabe erreicht.

### 3.3.5 Extrakorporale Blutreinigungsverfahren und das Zweikompartimenten-Modell

Der Einsatz der extrakorporalen Blutreinigungsverfahren soll beschleunigt eine Fremdschubstanz aus dem Organismus entfernen. Jedoch ist den extrakorporalen Blutreinigungsverfahren nur das zentrale Kompartiment zugänglich. Ihre Effektivität hängt entscheidend von den pharmako- bzw. toxikokinetischen Größen ab. Mit Hilfe der extrakorporalen Blutreinigungsverfahren wird zusätzlich zur natürlichen Clearance  $Cl_N$  eine extrakorporale Clearance  $Cl_E$  erreicht. Um eine Effektivität zu erzielen, muß  $Cl_E \gg Cl_N$  sein (196, S. 282). Ist dies der Fall, so bestimmen andere Größen die Effektivität der extrakorporalen Blutreinigungsverfahren. Ist das Verteilungsvolumen so groß wie das zentrale Kompartiment, so ist der größte Teil der Fremdschubstanz eliminierbar. Ist jedoch das Verteilungsvolumen größer, dann kann nur ein Teil des Giftes entfernt werden. DeBroe et al. (40, S. 12) halten bei einem Verteilungsvolumen von weniger als 50 Litern und einer hohen  $Cl_E$  eine extrakorporale Blutreinigung für sehr effektiv. Ist das Verteilungsvolumen aber größer als 400 Liter, halten sie eine extrakorporale Blutreinigung für ineffektiv. Eine Ausnahme könnte sein, wenn die extrakorporalen Blutreinigungsverfahren während der Resorptionsphase durchgeführt werden und Substanz aus dem zentralen Kompartiment entfernt wird, bevor sie in das unzugängliche periphere Kompartiment verschwindet. Hat eine Substanz ein sehr hohes Verteilungsvolumen, so kann zwar durch extrakorporale Blutreinigungsverfahren das zentrale Kompartiment gereinigt werden, aber es wird nur ein geringer Teil der Gesamtmenge eliminiert. Wie in Abb. 8 dargestellt, wird aus dem peripheren Kompartiment gemäß der Verteilungskonstanten  $K_{21}$  der Fremdstoff in das zentrale Kompartiment zurückströmen. Wenn nun durch die extrakorporalen Blutreinigungsverfahren der Fremdstoffgehalt im zentralen Kompartiment gleich Null ist, so wird nach Absetzen der Behandlung ein Anstieg der Plasmafremdstoffkonzentration zu beobachten sein. Dieses Verhalten nennt man "Rebound-Phänomen" (41, S. 127). Das Auftreten eines "Rebound-Phänomens" deutet somit auf ein hohes Verteilungsvolumen der Fremdschubstanz hin. Ein "Rebound-Phänomen" kann jedoch auch dann auftreten, wenn zwar zentrales und peripheres Kompartiment durch extrakorporale Blutreinigungsverfahren von der Fremdschubstanz gereinigt sind, aber erneut Substanz in das zentrale Kompartiment gelangt, weil die Resorptionsphase nicht abgeschlossen ist. Andererseits kann auch ohne Auftreten eines "Rebound-Phänomens" ein hohes Verteilungsvolumen vorliegen, dann nämlich, wenn aufgrund einer sehr kleinen  $K_{21}$  nach Reinigung des zentralen Kompartiments die aus dem peripheren Kompartiment zurückkommende Substanzmenge durch den Organismus selbst eliminiert werden kann, und/oder auf Grund einer hohen  $K_{12}$  wieder in das periphere Kompartiment

zurückgeht (196, S. 284). Um eine hohe Effektivität der extrakorporalen Blutreinigungsverfahren zu erzielen, müßten von der "idealen Substanz" folgende Bedingungen erfüllt werden:

- (1) Eine kleine natürliche Clearance
- (2) Eine hohe extrakorporale Clearance
- (3) Ein möglichst kleines Verteilungsvolumen.

### 3.3.6 Berechnung kinetischer Parameter

Zur Bewertung der Effektivität von extrakorporalen Blutreinigungsverfahren sind folgende Daten wichtig:

1. Die extrakorporale Clearance im Vergleich zur natürlichen Clearance
2. Die natürliche Halbwertszeit im Vergleich zur Halbwertszeit unter der Therapie
3. Die durch die Therapie entfernte Substanzmenge

**ad 1.** Die Dialysatorclearance ist die entscheidende Leistungsgröße bei der Blutreinigung und wird definiert als die Plasmamenge pro Minute, die von einem Stoff befreit wird. Sie hängt nicht nur von den Eigenschaften des Blutfilters ab, sondern wird maßgeblich von dem jeweiligen Verfahren beeinflusst (172, S. 131; 171 S. 236).

Bei den Blutreinigungsverfahren HD, HF und HDF ergibt sich die Dialysatorclearance  $Cl$  aus der Massenbilanzgleichung:

$$Cl \times C_A = Q_A \times C_A - Q_V \times C_V \quad (1)$$

$Cl$  = Clearance

$Q_A$  und  $Q_V$  = Blutflüsse am Bluteinlaß bzw. Blutauslaß

$C_A$  und  $C_V$  = Konzentration am Bluteinlaß bzw. Blutauslaß

Bezeichnet man mit  $Q_F$  den Filtratfluß bzw. die Filtrationsrate, so gilt:

$$Q_V = Q_A - Q_F \quad (2)$$

Setzt man  $Q_B$  (Blutfluß im System) gleich  $Q_A$  und eliminiert aus Gleichung (1)  $Q_V$  mittels  $Q_F$ , so erhält man die Clearanceformel, die im allgemeinen bei der Hämodiafiltration angewendet wird:

$$Cl_{HDF} = Q_B \times \frac{C_A - C_V}{C_A} + Q_F \times \frac{C_V}{C_A} \quad (3)$$

Für die Hämofiltration lautet die Gleichung (1) entsprechende Massenbilanzgleichung auf der Filtratseite:

$$Cl_{HF} \times C_A = Q_F \times C_F \quad (4)$$

Wobei  $C_F$  die Konzentration im Filtrat bedeutet. Aus dieser Gleichung resultiert die nur bei der Hämofiltration gültige Clearancegleichung:

$$Cl_{HF} = \frac{C_F \times Q_F}{C_A} \quad (5)$$

Bei der Hämodialyse ist der Filtratfluß in der Regel vernachlässigbar. Für  $Q_F = 0$  geht die Gleichung (3) dann über in die geläufige Formel:

$$Cl_{HD} = Q_B \times \frac{C_A - C_V}{C_A} \quad (56, S. 732) \quad (6)$$

Da eine Medikamentenkonzentration im Plasma nicht immer gemessen werden kann, ist es auch möglich, die Clearance anhand des Siebkoeffizienten abzuschätzen (17, S. 198). Der Siebkoeffizient stellt den Quotienten aus der Konzentration eines bestimmten Moleküls im Filtrat zu seiner Plasmakonzentration dar und ist konstant für ein bestimmtes Medikament und eine bestimmte Membran. Der Siebkoeffizient kann nach folgender Formel bestimmt werden:

$$S = \frac{C_{UF}}{C_A} \quad (7)$$

S = Siebkoeffizient

$C_{UF}$  = Konzentration im Filtrat

$C_A$  = Konzentration vor dem Dialysator

Dieser Wert kann nun benutzt werden, um die Clearance eines Medikamentes zu berechnen. Dies gilt insbesondere für die Hämofiltration, da hierbei die Ultrafiltrationsvolumina bekannt sind.

$$Cl = S \times UFR \quad (8)$$

UFR = Ultrafiltrationsrate pro Zeiteinheit (ml/min)

**ad 2.** Die Halbwertszeit  $t_{1/2}$  im Zweikompartimenten-Modell läßt sich folgendermaßen berechnen (41, S. 133):

$$C_{(t)} = \underbrace{C \times e^{-k_{12}t}}_{\text{(Absorption)}} + \underbrace{A \times e^{-at}}_{\text{(Verteilung)}} + \underbrace{B \times e^{-bt}}_{\text{(Elimination)}} \quad (1)$$

$C_{(t)}$  = Konzentration zum Zeitpunkt t

C = Dosis

A, B = Fiktive Konzentration zu Beginn der Verteilungs- bzw. Eliminationsphase

a, b = Dispositionskonstanten während der Verteilungs- bzw. Eliminationsphase

Wenn Absorptions- und Verteilungsphase abgeschlossen sind, dann gilt:

$$C_{(t)} = B \times e^{-bt} \quad (2)$$

Definitionsgemäß ist die Halbwertszeit jener Zeitraum, der vergeht, bis eine Ausgangskonzentration ihren halben Ausgangswert erreicht hat. Setzt man in obige Gleichung  $C(t) = B/2$  und für  $t = t/2$  ein, so ergibt sich:

$$B/2 = B \times e^{-bt_{1/2}} \quad (3)$$

Dividiert durch B folgt:

$$1/2 = e^{-bt_{1/2}} \quad (4)$$

durch logarithmieren entsteht als neue Gleichung:

$$\ln^{1/2} = -bt_{1/2} \quad (5)$$

Multiplikation mit -1 ergibt:

$$-\ln^{1/2} = bt_{1/2} \quad (6)$$

da

$$-\ln^{1/2} = \ln 2 \quad (7)$$

gilt:

$$\ln 2 = bt_{1/2} \quad (8)$$

oder

$$t_{1/2} = \ln 2/b \quad (9)$$

b als Eliminationskonstante läßt sich aus zwei Konzentrationswerten berechnen (68, S. 1323):

$$b = \frac{\ln y_2 - \ln y_1}{t_1 - t_2} \quad (10)$$

wobei  $y_1$  bzw.  $y_2$  die Konzentration zum Zeitpunkt  $t_1$  bzw.  $t_2$  bedeuten.

**ad 3.** Die durch die extrakorporalen Blutreinigungsverfahren eliminierte Menge läßt sich nach der Trapezregel berechnen, wobei als Seitenlänge die Konzentrationsunterschiede vor und nach der Patrone gelten, als Höhe die Zeitdifferenz (41, S.135):

$$A = 1/2 \times Q \times \sum_{t=0}^{t=n} (\delta C_n + \delta C_{n+1}) \times (t_{n+1} - t_n) \quad (1)$$

A = eliminierte Substanzmenge

Q = Fluß durch das Blutreinigungssystem

$\delta C_n, \delta C_{n+1}$  = Konzentrationsdifferenz vor und nach der Patrone zum Zeitpunkt  $t_n$  bzw.  $t_{n+1}$

Bei bekanntem Volumen eines Ausscheidungsproduktes (z.B. Urin, Stuhl bzw. Dialysat) und der dazugehörigen Substanzkonzentration kann die auf diesem Wege eliminierte Substanzmenge berechnet werden.

Die eliminierte Substanzmenge kann nach folgender Formel bestimmt werden:

$$A = C \times V \quad (2)$$

A = eliminierte Substanzmenge

C = Konzentration der Substanz im Ausscheidungsprodukt

V = Volumen des Ausscheidungsproduktes

Welche Berechnungsmethode zur Ermittlung der ausgeschiedenen Arsenmenge in dieser Arbeit letztlich gewählt wurde, war abhängig von den zur Verfügung stehenden Daten, wobei aus Einfachheitsgründen die zweite Methode, wenn möglich, bevorzugt wurde.

## 4 Fallbeschreibungen

### 4.1 1. Fall

Ein 26-jähriger Patient hat eine handvoll Arsenikpulver eingenommen und löst kurz darauf selbst Erbrechen aus. Etwa 7 Stunden nach Gifteinnahme entwickelt er eine heftige gastrointestinale Symptomatik mit Erbrechen, Durchfall und Abdominalkoliken. Da die Beschwerden auch am 2. Tag nicht besser werden, kommt er 44 Stunden später in unsere Behandlung.

Aufnahmebefund: Wach und klar orientierter Patient. Blutdruck 70/40 mmHg, Puls 140 Schläge/min. Auskultation von Herz und Lunge: o.B., lebhafte Darmgeräusche, Druckschmerz im Epigastrium. Grob neurologisch keine Auffälligkeiten. Röntgen-Thorax: o.B. Röntgen-Abdomen-Leer: Schattengebende Substanz im Fornixbereich des Magens sowie im distalen Ileum. Eine später durchgeführte Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) zeigt multiple großflächige Schleimhautulzerationen im Corpusbereich während Kardial, Fundus und Antrum frei von Ulzerationen sind.

Labor: Über die Norm erhöht sind: Harnstoff-N 69 mg/dl; Kreatinin 4,6 mg/dl;  $\alpha$ -Amylase 36 U/l; Lipase 372 U/l; Leukozyten 199000/ $\mu$ l; Gesamtbilirubin 1,6 mg/dl. Unterhalb der Norm liegen: Kalium 3,0 mmol/l; Natrium 131 mmol/l; Chlorid 95 mmol/l; Cholinesterase 3238 U/l; Fibrinogen 175 mg/dl; Quick 56%.

Verlauf: Nach Volumensubstitution und Elektrolytausgleich kann durch Einsatz von adrenergen Substanzen der Kreislauf stabilisiert werden. Ferner wird eine Magenspülung durchgeführt und Sulfactin<sup>®</sup> i.m. verabreicht. Daran schließt sich die Hämodialyse und Hämo-perfusion über eine Kohlepatrone an. Zwei Tage nach der Aufnahme wird wegen der Gefahr einer Ulkusperforation und in der Annahme eine große Giftmenge zu entfernen eine Magenteilresektion durchgeführt. Am 4. Tag nach der Aufnahme wird der Patient zunehmend verwirrt, tags darauf bietet er das Vollbild einer organischen Psychose mit leichtgradigen EEG-Veränderungen ohne sichere Hinweise auf eine Polyneuropathie. Gleichzeitig treten die ersten Hautveränderungen auf, die als kleinpapillöse, konfluierende, hochrote Hautveränderungen an Stamm und Extremitäten imponieren. Sie sind etwa über zwei Wochen beobachtbar. Die neurologische Symptomatik verschlechtert sich zusehends und macht am 7. Tag der stationären Behandlung eine Intubation und maschinelle Beatmung notwendig. Am 14. Tag bietet der Patient ein Mittelhirnsyndrom mit Übergang zum apallischen Syndrom, schweren Allgemeinveränderungen im EEG und den Zeichen einer beginnenden Polyneuropathie. Vier Tage später erfolgt keine Reaktion auf Schmerzreize mehr und der Patient ist reflexlos. Nach vier Wochen ist das Psychosyndrom gänzlich abgeklungen, der Patient atmet wieder spontan. Einige Tage darauf muß der Patient erneut maschinell beatmet werden, die fortschreitende Polyneuropathie hat zur Tetraplegie geführt und sogar die Intercostalmuskulatur befallen. Nach acht Wochen kann der Patient beide Arme bewegen, in der 9. Woche setzt die Spontanatmung wieder ein und nach 12 Wochen, vor der Verlegung in eine Rehabilitationsklinik, zeigt der neurologische Status eine Reinnervation der proximalen Arm- und der proximalen Beinmuskulatur. Die distalen Extremitätenabschnitte sind jedoch noch komplett denerviert. Auch im weiteren Verlauf kommt es nicht zur Reinnervation, so daß der Patient lebenslang auf einen Rollstuhl angewiesen sein wird.

Therapie: Sie umfaßt unspezifische Maßnahmen wie Volumensubstitution und Elektrolytausgleich. Ferner werden über einen längeren Zeitraum adrenerge Substanzen zur Kreislaufstabilisation eingesetzt. An spezifischen Maßnahmen wird eine Magenspülung zur primären Giftentfernung

durchgeführt. Die Sulfactin<sup>®</sup>-Therapie wird mit 2 Ampullen à 100 mg i.m. eingeleitet. In den ersten drei Tagen erhält der Patient 4stündlich 1 Ampulle Sulfactin<sup>®</sup> à 100 mg i.m., in den nächsten beiden Tagen 6stündlich, am 6. Tag wird 8stündlich je 1 Ampulle verabreicht und vom 7.-11. Tag wird dem Patienten zweimal täglich 1 Ampulle Sulfactin<sup>®</sup> à 100 mg intramuskulär injiziert. Insgesamt siebenmal kommt eine Hämodialyse-Hämoperfusionstherapie (HDHP) zum Einsatz, die erste direkt nach der Primärversorgung, die zweite tags darauf. Wegen der dann notwendigen Magenoperation tritt eine viertägige Pause ein, danach wird in den folgenden fünf Tagen noch mal jeweils eine derartige Behandlung durchgeführt. Wegen einer Infektion an der OP-Naht und gleichzeitiger Sepsis wird vom 10.-24. Tag eine kontinuierliche Peritoneallavage veranlaßt.

Der Verlauf der Arsenkonzentration im Blut, Einsatz und Dauer der verschiedenen Behandlungsmethoden sind in Abb. 9 dargestellt. Wie man der Abb. 9 entnehmen kann, kommt es initial schon vor der 1. HDHP zu einem schnellen Konzentrationsabfall, danach wird ein Konzentrationsplateau erreicht, bevor nach 10 Tagen ein schnellerer Konzentrationsabfall für vier Tage eintritt. Danach wird die Kurve gegen Null asymptotengleich.

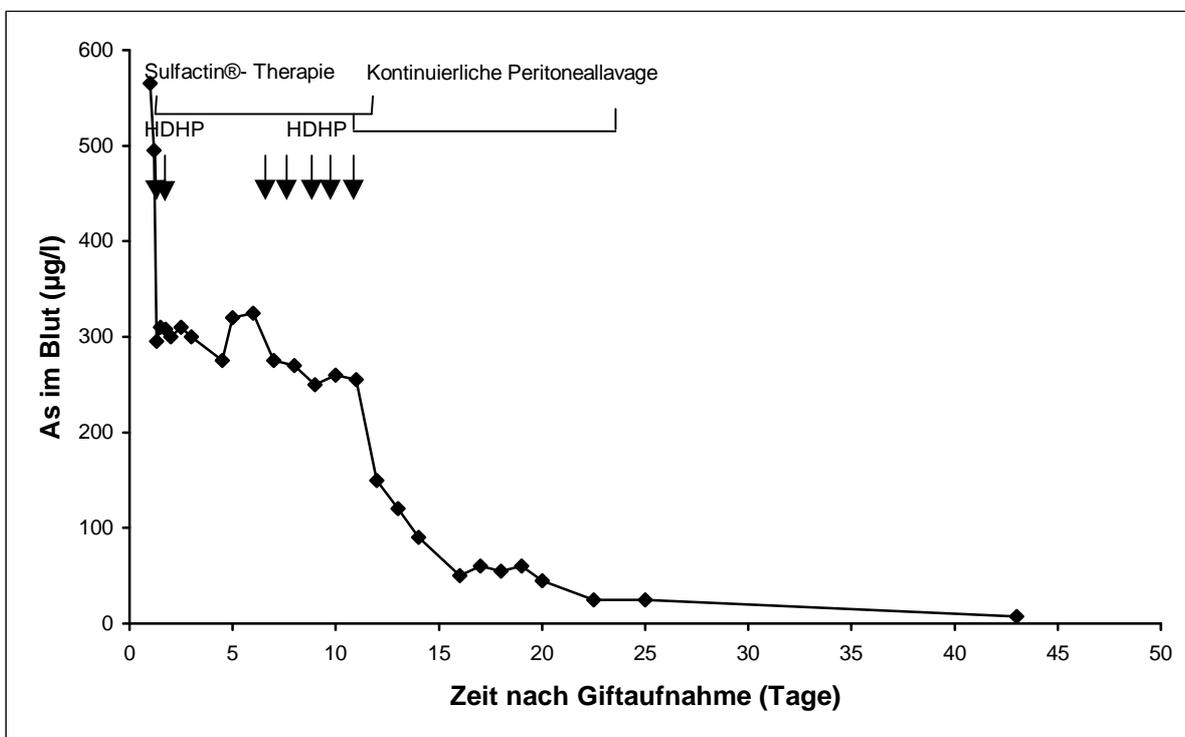


Abb. 9: Verlauf der Arsenkonzentration im Blut

Insgesamt 7 HDHP-Behandlungen wurden durchgeführt (s. Abb. 9), davon lassen sich zwei aufgrund ausreichender Blutarsenkonzentrationen näher betrachten und toxikokinetischen Berechnungen unterziehen. HDHP 1 und HDHP 3 sind in Abb. 10 und Abb. 11 graphisch dargestellt.

In Abb. 10 stellen die Punkte A jeweils Blutarsenkonzentrationen vor der Dialysekapsel und Hämoperfusionspatrone dar, die Punkte B die Blutarsenkonzentrationen nach der Dialysekapsel und Hämoperfusionspatrone. Zeitpunkt A<sub>1</sub> bzw. B<sub>1</sub> stellt den Beginn der HDHP dar, Zeitpunkt A<sub>3</sub> bzw. B<sub>3</sub> das Ende der HDHP-Behandlung. Insgesamt wurde eine 3,5stündige Behandlung durchgeführt.

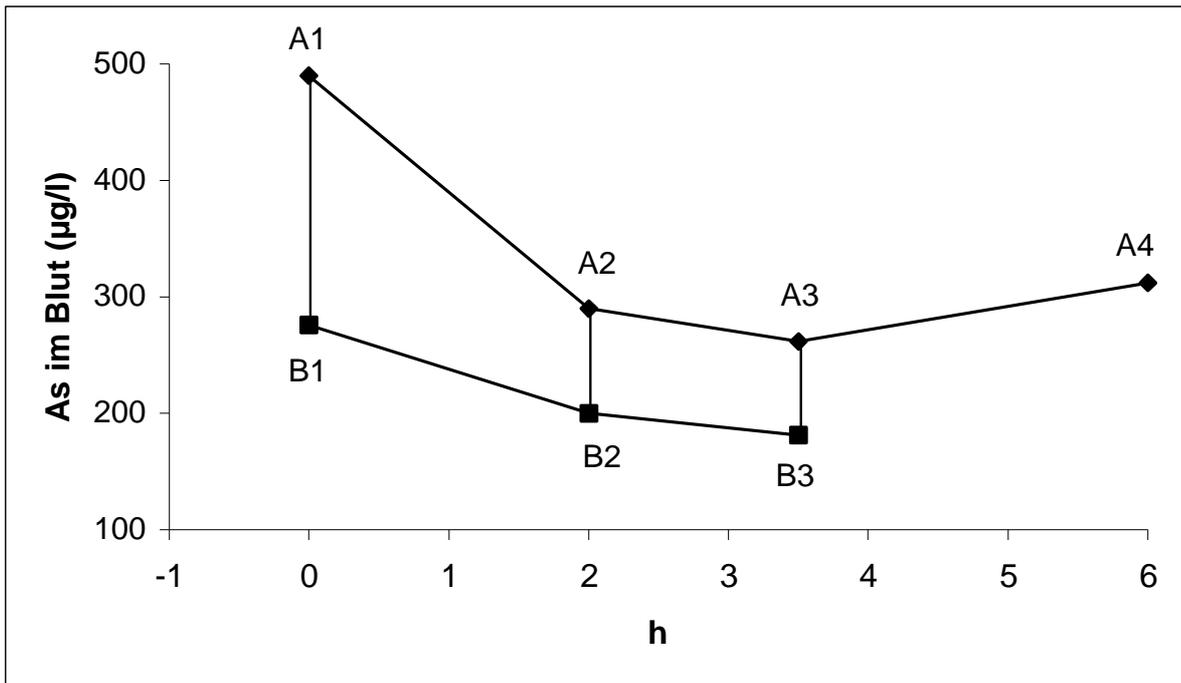


Abb. 10: 1. HDHP

Nach Gleichung 3.1 aus Kapitel 3.3.6, der Trapezregel, läßt sich die Gesamtmenge der durch die HDHP-Behandlung entfernten Arsenmenge berechnen.

$$A = \frac{1}{2} \times Q \times \sum_{t=0}^{t=n} (\delta C_n + \delta C_{n+1}) \times (t_{n+1} - t_n)$$

A: entfernte Substanzmenge, jeweils Summenprodukt der verschiedenen Teiltrapeze

Q: Blutfluß durch das HDHP-System

$(\delta C_n + \delta C_{n+1})$ : Summe der Konzentrationsdifferenzen vor und nach dem HDHP-System zu verschiedenen Zeitpunkten

$(t_{n+1} - t_n)$  : Zeitdauer der HDHP-Behandlungsabschnitte

Die in Abb. 10 dargestellte HDHP läßt sich in zwei Behandlungsabschnitte unterteilen. Der eine bildet das Trapez  $A_1B_1-A_2B_2$ , der zweite das Trapez  $A_2B_2-A_3B_3$ . Die für die Flächenberechnung und somit für die Menge des entfernten Arsens notwendigen Größen sind in Tab. 3 angegeben.

Tab. 3: Berechnungsgrößen für die durch die 1. HDHP entfernte Arsenmenge

	$Q_B$ (ml/min)	$(\delta C_n + \delta C_{n+1})$ (µg/l)	$(t_{n+1} - t_n)$ (min)	Menge (µg)
A1B1-A2B2	200	215+90	120	3660
A2B2-A3B3	200	90+81	90	1540
			Gesamtmenge	5200

Die bei der 3,5stündigen 1. HDHP entfernte Gesamtmenge beträgt demnach 5,2 mg Arsen.

Nach Gleichung 1.6 aus Kapitel 3.3.6 läßt sich die extrakorporale Clearance  $Cl_E$  berechnen.

$$Cl_E = Q_B \times \frac{C_A - C_V}{C_A}$$

$Q_B$ : Blutfluß im HDHP-System

$C_A$ : Konzentration am Bluteinlaß

$C_V$ : Konzentration am Blutauslaß

Für die in Abb. 10 dargestellte 1. HDHP errechnen sich folgende Werte zur Bestimmung der extrakorporalen Clearance  $Cl_E$ .

Tab. 5: Berechnung der  $Cl_E$  der 1. HDHP

	$Q_B$ (ml/min)	$C_A$ ( $\mu\text{g/l}$ )	$C_V$ ( $\mu\text{g/l}$ )	$Cl_E$ (ml/min)
A1B1	200	490	276	87,3
A2B2	200	290	200	62,1
A3B3	200	262	181	61,8
			Mittelwert	70,4

Mittelt man die drei erhaltenen  $Cl_E$ -Werte, so ergibt sich eine durchschnittliche extrakorporale Clearance von 70,4 ml/min.

Für die in Abb. 11 dargestellte 3. HDHP gelten die Berechnungsgrößen der Tab. 4.

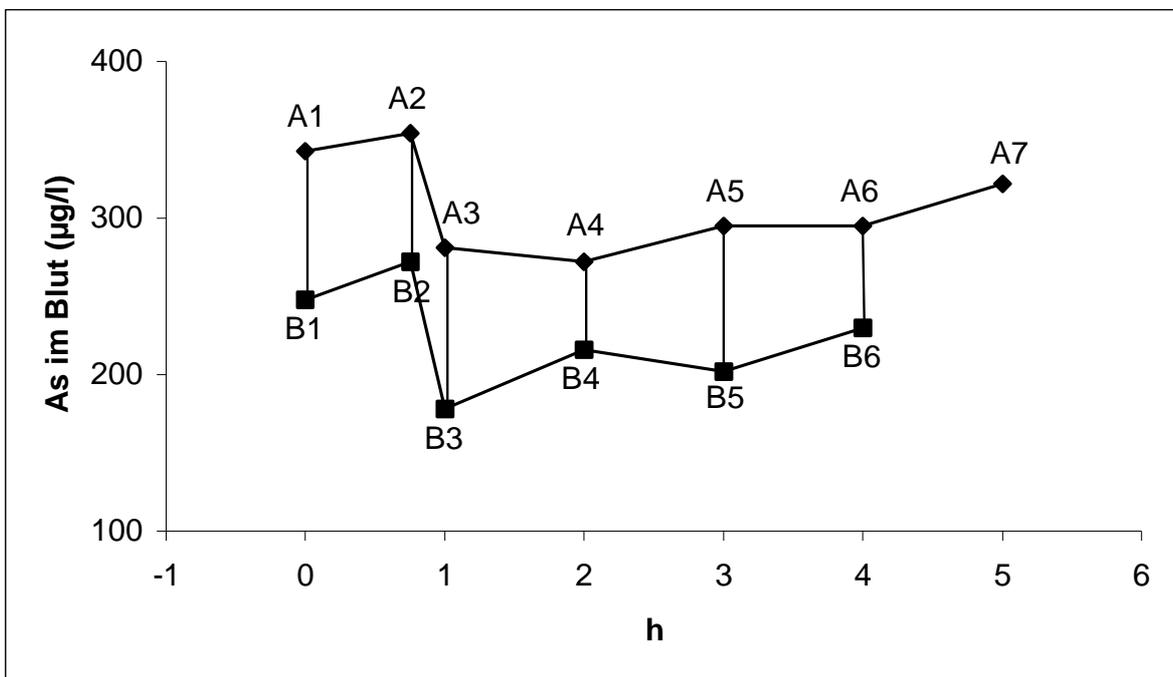


Abb. 11: 3. HDHP

Tab. 4: Berechnungsgrößen für die durch die 3. HDHP entfernte Arsenmenge

	$Q_B$ (ml/min)	$(\delta C_n + \delta C_{n+1})$ ( $\mu\text{g/l}$ )	$(t_{n+1} - t_n)$ (min)	Menge ( $\mu\text{g}$ )
A1B1-A2B2	200	95+82	45	800
A2B2-A3B3	200	82+103	25	190
A3B3-A4B4	200	103+57	60	960
A4B4-A5B5	200	57+94	60	910
A5B5-A6B6	200	94+65	60	950
			Gesamtmenge	3810

Es wurden also durch die vierstündige 3. HDHP insgesamt 3,81 mg Arsen entfernt.

Für die in Abb. 11 dargestellte 3. HDHP errechnen sich folgende Werte zur Bestimmung der extrakorporalen Clearance  $Cl_E$ .

Tab. 6: Berechnung der  $Cl_E$  der 3. HDHP

	$Q_B$ (ml/min)	$C_A$ ( $\mu\text{g/l}$ )	$C_V$ ( $\mu\text{g/l}$ )	$Cl_E$ (ml/min)
A1B1	200	343	248	55,4
A2B2	200	354	272	46,3
A3B3	200	281	178	73,3
A4B4	200	272	216	51,9
A5B5	200	295	202	63,0
A6B6	200	295	230	44,1
			Mittelwert	55,7

Für die 3. HDHP ergibt sich also eine mittlere extrakorporale Clearance von 55,7 ml/min.

Aufgrund der vorliegenden Daten war es möglich, die Gesamtmenge des täglich mit dem Urin ausgeschiedenen Arsens zu berechnen. In Abb. 12 wird dies graphisch dargestellt.

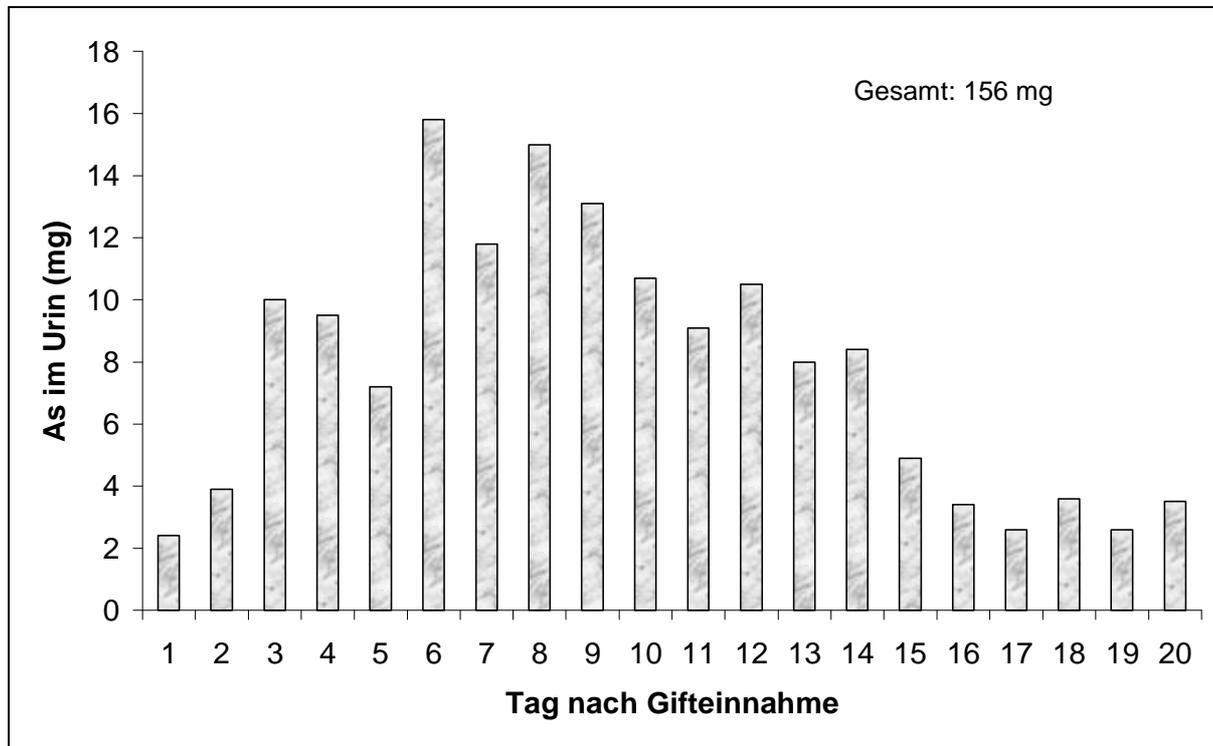


Abb. 12: Renal eliminierte Arsenmenge

Man sieht, daß um den 6.-9. Tag der Höhepunkt der Arsen-Urinausscheidung erfolgt, und danach die Menge allmählich abnimmt. Insgesamt wurden in 20 Tagen 156 mg Arsen mit dem Urin ausgeschieden.

Aus den vielen vorhandenen Daten lassen sich auch die natürlichen Arsen-Clearance-Werte  $Cl_N$  nach der folgenden Formel ermitteln:

$$Cl = \frac{U \times V}{P}$$

U: Urinkonzentration

V: Harnminutenvolumen

P: Plasmakonzentration

Tab. 7: Berechnungsgrößen für die natürliche Arsen-Clearance  $Cl_N$

Tag nach Gifteinnahme	U (µg/l)	V (ml/min)	P (µg/l)	$Cl_N$ (ml/min)
2. Tag	7900	1,54	262	46,49
4. Tag	4100	1,01	293	14,18
5. Tag	1800	1,39	270	9,26
6. Tag	3500	1,08	328	11,49
7. Tag	10100	1,26	332	38,45
8. Tag	6500	1,25	276	29,43
9. Tag	8300	2,43	272	74,17
10. Tag	2200	1,67	185	19,82
11. Tag	4400	1,26	258	21,55
12. Tag	4010	1,91	151	50,71
13. Tag	2660	2,08	122	45,42
14. Tag	2820	1,28	72	50,32
15. Tag	1960	1,72	55	61,37
16. Tag	1005	2,61	71	36,96
17. Tag	890	2,6	66	35,02
18. Tag	718	3,43	70	35,19
20. Tag	675	3,03	40	51,09
			Mittelwert	37,11

Somit ergibt sich eine mittlere natürliche Arsen-Clearance  $Cl_N$  von 37,11 ml/min.

Auch die wegen der postoperativen Wundinfektion durchgeführte kontinuierliche Peritoneallavage läßt Rückschlüsse auf die dadurch entfernte Arsenmenge zu. Durchgeführt wurde die kontinuierliche Peritoneallavage folgendermaßen: Innerhalb von ein bis zwei Stunden liefen über einen Tenkhoff-Katheter zwei Liter der Peritonealdialyseflüssigkeit ins Abdomen, danach wurde die Flüssigkeit wieder abgelassen und in Kanistern aufgefangen. Sobald 2 Liter zurückgelaufen waren, wurde eine neue Peritonealdialyseflüssigkeit angehängt. In jeder Portion abgelassener Peritonealflüssigkeit wurde die Arsenkonzentration bestimmt. Aufgrund der definierten Menge der Peritonealflüssigkeit und der darin enthaltenen Arsenkonzentration läßt sich die entfernte Arsenmenge ermitteln. Begonnen wurde mit der Peritoneallavage am 11. Tag des stationären Aufenthaltes und beendet wurde sie am 23. Tag. Die Arsenkonzentrationsmessungen enden am 17. Tag. Zu diesem Zeitpunkt ist die Arsendialysekonzentration kleiner als 20 µg/l. Für die Auswertung der Menge des durch die kontinuierliche Peritoneallavage entfernten Arsens lassen sich die in Tab. 8 angegebenen Konzentrationen der Lavageflüssigkeit verwenden.

Tab. 8: Arsenkonzentration der Peritoneallavageflüssigkeit

Tag	11	11	11	12	12	12	12	12	12
Uhrzeit	14:30	17:30	22:00	02:00	06:00	11:00	15:00	20:30	24:00
Arsenkonzentration (µg/l)	90,5	56,5	87,9	72,3	79,4	49,0	50,5	30,7	54,5
Tag	13	13	13	13	13	14	14	14	14
Uhrzeit	06:00	09:00	13:30	19:00	23:00	03:30	10:00	15:15	17:00
Arsenkonzentration (µg/l)	72,4	51,0	54,0	56,0	45,0	42,0	46,0	42,0	43,0
Tag	14	15	15	15	15	15	15	16	16
Uhrzeit	21:30	02:00	06:00	11:00	16:00	20:00	24:00	03:00	09:30
Arsenkonzentration (µg/l)	36,0	41,5	37,0	32,5	30,0	24,0	24,0	25,0	21,0
Tag	16	16	16	17	17				
Uhrzeit	16:30	20:30	24:00	04:30	12:00				
Arsenkonzentration (µg/l)	21,0	21,0	20,0	18,0	18,0				

Nimmt man die Zeitpunkte von 6:00-6:00 Uhr, so läßt sich die durch die kontinuierliche Peritoneallavage entfernte Tages-Arsenmenge berechnen.

Tab. 9: Durch die Peritoneallavage entfernte Arsenmenge

Tag	11	12	13	14	15	16	Gesamtmenge (µg)
Arsenmenge (µg)	770,0	510,0	540,0	450,0	320,0	240,0	2830,0

Durch die kontinuierliche Peritoneallavage wurden also innerhalb von 5 Tagen insgesamt 2,83 mg Arsen entfernt.

## 4.2 2. Fall

Wenige Stunden nachdem der 18jährige Patient ca. 5 g Arsenik eingenommen hat, setzt eine heftige gastrointestinale Symptomatik mit Koliken, Durchfall und Erbrechen ein, die über einen Tag anhält. Zwölf Stunden nach Einnahme wird der Patient in ein auswärtiges Krankenhaus gebracht. Dort wird eine ausgiebige Magenspülung vorgenommen und eine Volumen- und Elektrolyttherapie eingeleitet. Der Patient erhält 2 Ampullen Sulfactin® à 100 mg i.m. und wird zu uns verlegt. Er trifft 14 Stunden nach Gifteinnahme ein.

Aufnahmebefund: Es findet sich ein vollorientierter, im Denken geordneter Patient mit einer auffälligen peripheren Zyanose, Hypotonie, RR systolisch 85 mmHg, diastolisch nicht meßbar und einer Tachykardie von 135 Schlägen/min. Er klagt über Schmerzen im gesamten Abdomen und übergibt sich mehrmals während der Aufnahme sowie in den folgenden Stunden und setzt wiederholt blutigen, schleimigen, wässrigen Stuhl ab. Röntgen-Thorax: Unauffällig. Röntgen-Abdomen-Leer: Kontrastgebende Schatten im Kardial- und Fundusbereich des Magens. In der Gastroskopie zeigen sich entlang der großen Krümmung von der Corpusmitte bis zum Pylorus straßenförmige, grauweiße Depots, die fest an der stark entzündlichen Schleimhaut anhaften. Im präpylorischen Antrum finden sich flächenhafte, flache Ulzerationen. Im Duodenum sind nur wenige weiße Depots ohne Entzündungsreaktionen nachweisbar.

Labor: Über die Norm erhöht sind: Harnstoff-N 30 mg/dl; Kreatinin 2,8 mg/dl; Gesamt-Bilirubin 1,5 mg/dl; Hämoglobin 18,5 g/l; Leukozyten 27700/µl. Elektrolyte ausgeglichen. Unterhalb der Norm liegen: Quick 34%. Arterielle Blutgase: pH 7,32; pO<sub>2</sub> 87 mmHg; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 14,4 mmol/l; BE -9,6 mmol/l.

Verlauf: Trotz Substitution von Gerinnungsfaktoren sowie Volumen- und Diuretikatherapie fällt der Quick auf 10% mit steigenden Nierenwerten: Harnstoff-N 39 mg/dl und Kreatinin 4,1 mg/dl. Insgesamt scheidet der Patient bis zu seinem Tod nur 120 ml Urin aus. Unter Volumensubstitution und Katecholamingabe gelingt es, den Kreislauf zu stabilisieren. Der Patient erhält nochmals 2 Ampullen Sulfactin® à 100 mg i.m.. Danach wird eine 3,5stündige HDHP durchgeführt. Dann wird ein Tenkhoff-Katheter angelegt, um eine Peritoneallavage durchführen zu können. Der Patient setzt mehrmals blutig-schleimigen Stuhlgang ab. Im weiteren Verlauf läßt sich trotz exzessiver Gabe adrenerger Substanzen der Blutdruck nicht mehr auf Werte über 50 mmHg systolisch anheben, bei sinkender Tendenz. Der Patient wird zunehmend verwirrt und zeigt psychotisches Erleben. Wegen der zunehmenden respiratorischen Insuffizienz muß der Patient 16 Stunden nach der Aufnahme intubiert und beatmet werden. Nach weiteren 4,5 Stunden verstirbt er im therapierefraktären Kammerflimmern.

Da unglücklicherweise die Blutproben nach Ende der HDHP nicht untersucht wurden, sind in Abb. 13 nur der Blutarsenspiegel bei Aufnahme und der Konzentrationsverlauf während der Hämodialyse-Hämoperfusion sowie Zeitpunkt und Dosierung der Antidottherapie dargestellt.

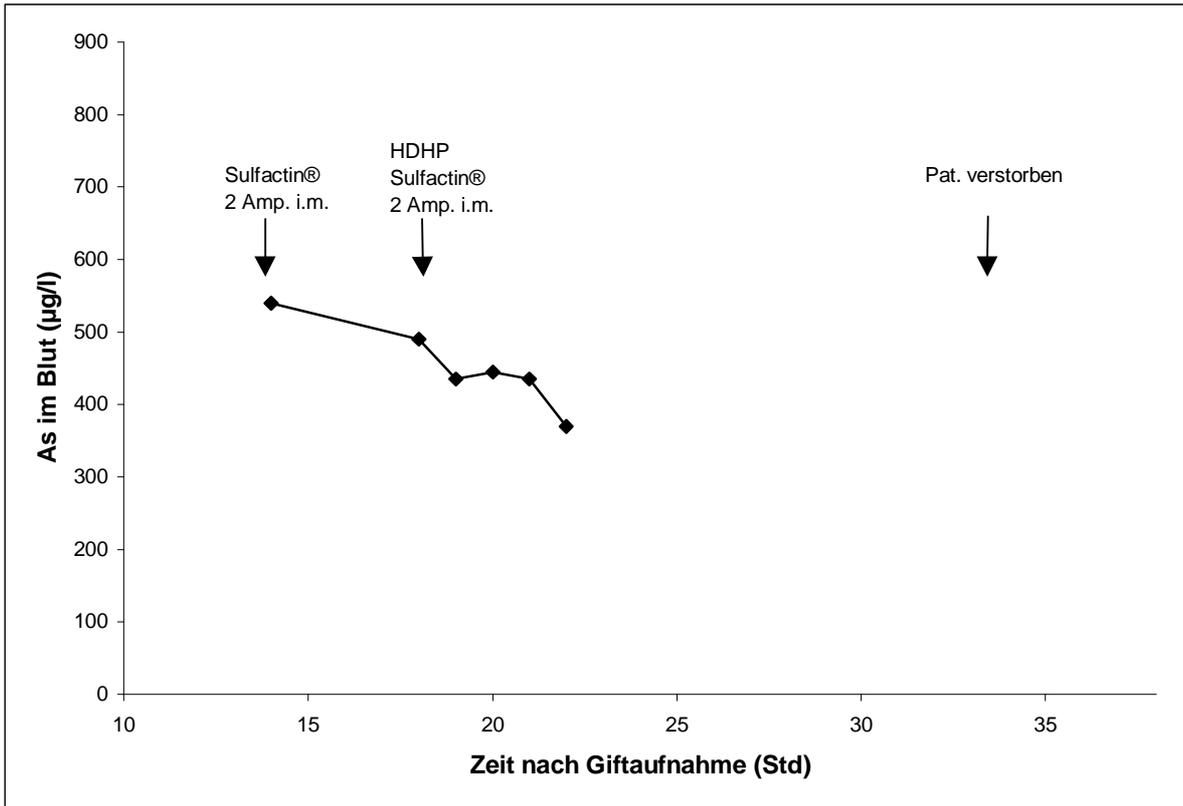


Abb. 13: Verlauf der Arsenkonzentration im Blut

Wie in Fall 1 läßt sich die durch die HDHP-Behandlung entfernte Gesamtmenge von Arsen berechnen. Für die in Abb. 14 dargestellte HDHP gelten die Berechnungsgrößen in der Tab. 10.

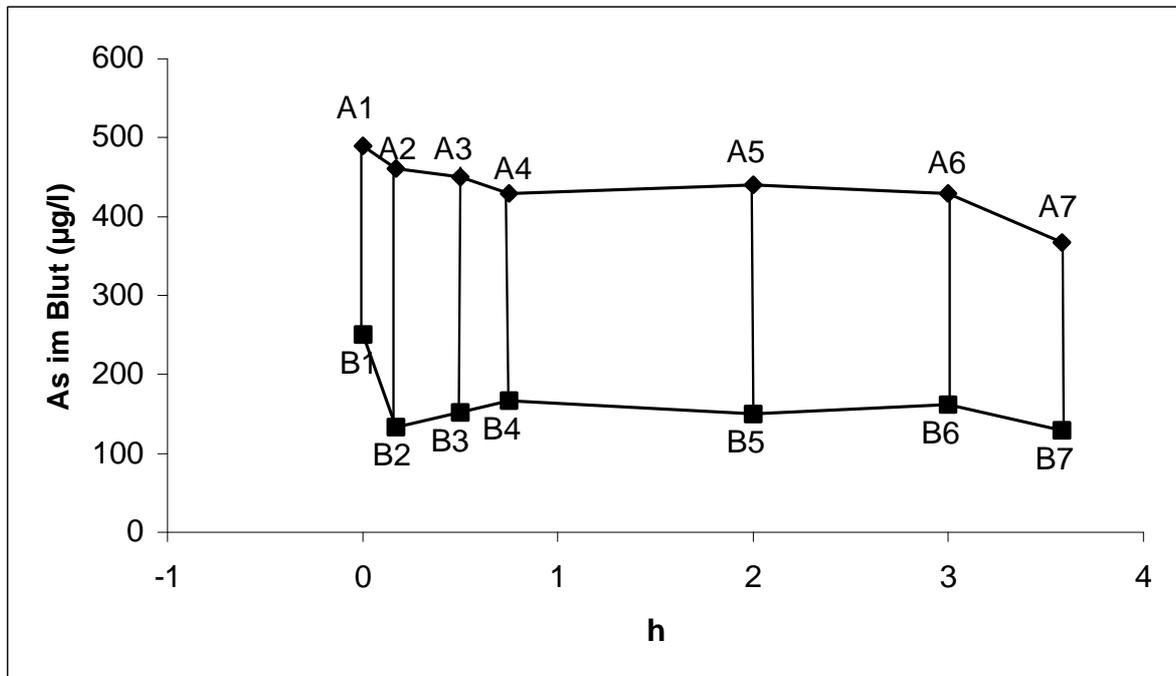


Abb. 14: HDHP

Tab. 10: Berechnungsgrößen für die durch die HDHP entfernte Arsenmenge

	$Q_B$ (ml/min)	$(\delta C_n + \delta C_{n+1})$ ( $\mu\text{g/l}$ )	$(t_{n+1} - t_n)$ (min)	Menge ( $\mu\text{g}$ )
A1B1-A2B2	200	238+328	10	280
A2B2-A3B3	200	328+298	20	1250
A3B3-A4B4	200	298+262	15	840
A4B4-A5B5	200	262+290	75	4140
A5B5-A6B6	200	290+267	60	3340
A6B6-A7B7	200	267+238	35	1770
			Gesamtmenge	11620

Durch die 3,5stündige HDHP wurden insgesamt 11,62 mg Arsen entfernt.

Für die Berechnung der extrakorporalen Clearance  $CL_E$  gelten folgende Größen.

Tab. 11: Berechnung der  $CL_E$  der HDHP

	$Q_B$ (ml/min)	$C_A$ ( $\mu\text{g/l}$ )	$C_V$ ( $\mu\text{g/l}$ )	$CL_E$ (ml/min)
A1B1	200	489	251	97,3
A2B2	200	461	133	142,7
A3B3	200	450	152	132,4
A4B4	200	429	167	122,4
A5B5	200	440	150	131,8
A6B6	200	429	162	124,5
A7B7	200	367	129	129,7
			Mittelwert	125,8

Werden die sieben Einzelwerte gemittelt, dann erhält man eine durchschnittliche extrakorporale Clearance von 125,8 ml/min. Lässt man die  $CL_E$  von A1B1 unberücksichtigt, die wegen ihres deutlich niedrigeren Wertes aus dem Rahmen fällt, so ergibt sich eine mittlere  $CL_E$  von 130,6 ml/min.

Für die Arsenausscheidung im Urin können insgesamt 120 ml Urin herangezogen werden, die in den Stunden bis zum Tod ausgeschieden werden. Die Arsen-Urinkonzentration beträgt 71,19 mg/l. Somit ergibt sich für die geringe Urinmenge immerhin eine Gesamtarsenausscheidung von 8,54 mg.

Wegen der kurzen Überlebenszeit des Patienten nach dem Anlegen des Tenkhoff-Katheters für eine Peritoneallavage, können nur einmal 2 Liter Dialysatflüssigkeit ein- und auslaufen. Die Arsenkonzentration in der Lavageflüssigkeit beträgt 5,57 mg/l; somit werden durch diese Maßnahme 11,14 mg Arsen entfernt.

Während des stationären Aufenthaltes setzt der Patient immer wieder blutigen, scheinig-wässrigen Stuhl ab. Eine Aussage über die abgesetzte Gesamtmenge ist nicht mehr möglich. Die Arsenkonzentration in einer Stuhlprobe, die 22 Stunden nach Gifteinnahme gewonnen wurde, beträgt 75,56 mg/l.

### 4.3 3. Fall

Nachdem der 29jährige Patient 3 Eßlöffel Arsenik zusammen mit diphenhydraminhaltigen Schlafmitteln und Alkohol eingenommen hat, erbricht er mehrmals. Wegen anhaltender Bauchschmerzen, Koliken, Durchfall und Erbrechen begibt er sich 16,5 Stunden nach Einnahme in ein auswärtiges Krankenhaus. Dort wird eine Infusionstherapie eingeleitet und eine Magenspülung durchgeführt. 20,5 Stunden nach Gifteinnahme kommt der Patient bei uns zur Aufnahme.

Aufnahmebefund: Voll orientierter, im Denken geordneter Patient mit druckschmerzhaftem Epigastrium. Auffallend ist eine Hypotonie mit RR 90/60 mmHg und eine Tachykardie mit 130 Schlägen/min. Röntgen-Thorax: o.B., Röntgen-Abdomen-Leer: Entlang der Magenfalten zeigen sich kontrastmitteldichte Verschattungen.

Labor: Über der Norm liegen: Harnstoff-N 34 mg/dl; Kreatinin 3,1 mg/dl; Gesamt-Bilirubin 1,7 mg/dl; Hämoglobin 18,2 g/l; Hämatokrit 58%; Leukozyten 32800/µl. Unterhalb der Norm liegt der Quick-Wert mit 73%.

Verlauf: Zunächst gelingt es mit Volumensubstitution und Gabe adrenerger Substanzen, zufriedenstellende Kreislaufverhältnisse zu erreichen. Tags darauf entwickelt der Patient eine Psychose, nach 3 Tagen muß er intubiert und beatmet werden. Einen weiteren Tag später liegen die systolischen Blutdruck-Werte unter 70 mmHg. Am 6. Tag nach Gifteinnahme verstirbt er.

Therapie: Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse durch Volumen- und Elektrolytsubstitution und Anwendung adrenerger Substanzen. Der Patient erhält 2 Ampullen Sulfactin® à 100 mg i.m. bei Aufnahme, dann je eine Ampulle 4stündlich. Die Sulfactin®-Therapie wird einen Tag später abgebrochen, weil der Quick-Wert auf 42% abgefallen ist. Der Patient erhält deshalb 3x2 Kapseln Dimaval® à 100 mg. Insgesamt werden 4 HDHP-Behandlungen durchgeführt.

Abb. 15 zeigt den Verlauf der Blutarsenspiegel und den Zeitpunkt der HDHP-Behandlungen sowie Zeitpunkt und Dosierung der Antidottherapie.

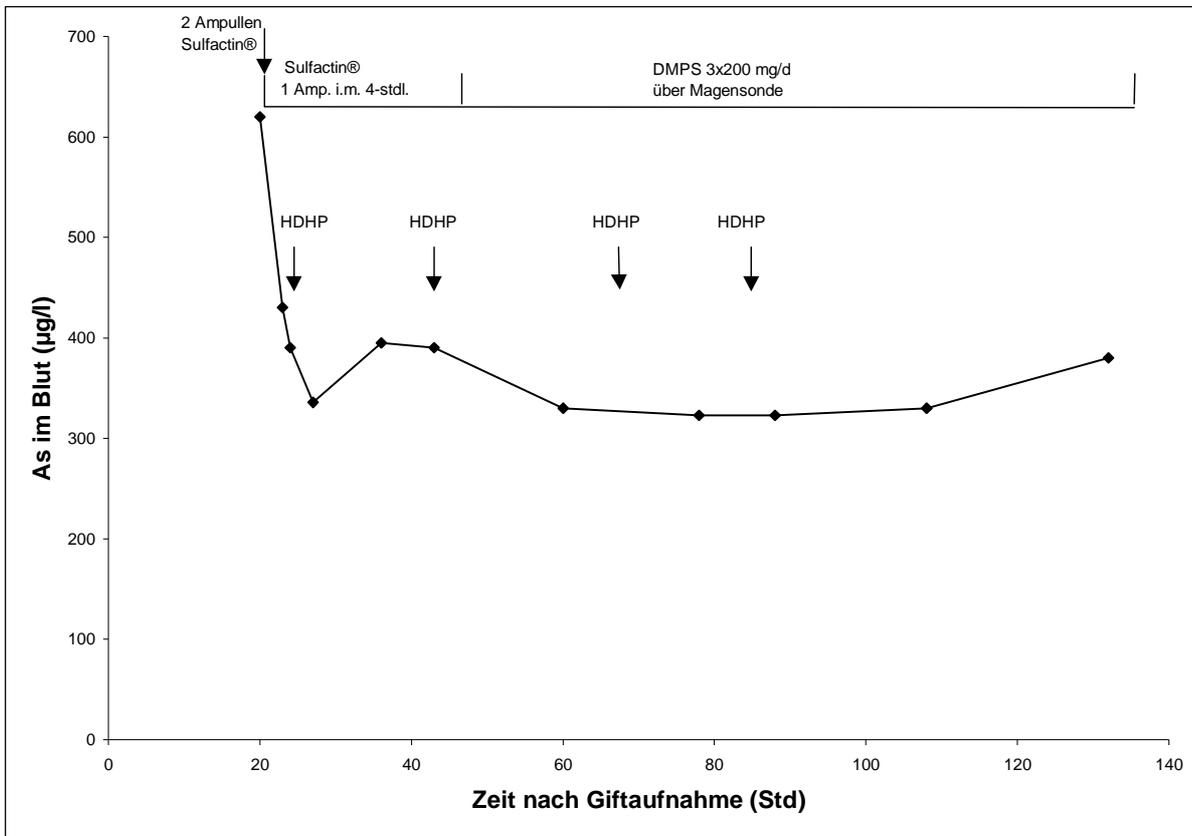


Abb. 15: Verlauf der Arsenkonzentration im Blut

Von den vier durchgeführten HDHP-Behandlungen sind drei aufgrund genügender Daten pharmakokinetisch auswertbar, nämlich die erste, die dritte und die vierte HDHP. In Abb. 16 ist die erste HDHP graphisch dargestellt.

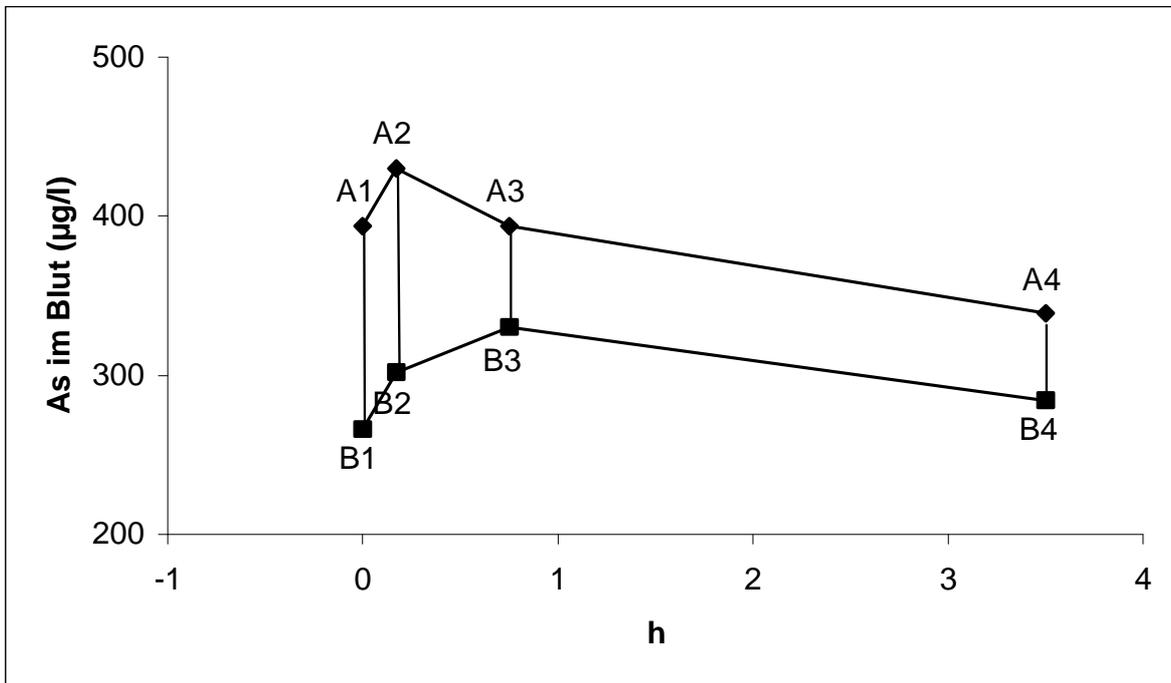


Abb. 16: 1. HD

Für die durch die 1. HDHP entfernte Gesamtarsenmenge gelten die Berechnungsgrößen der Tab. 12.

Tab. 12: Berechnungsgrößen für die durch die 1. HDHP entfernte Arsenmenge

	$Q_B$ (ml/min)	$(\delta C_n + \delta C_{n+1})$ (µg/l)	$(t_{n+1} - t_n)$ (min)	Menge (µg)
A1B1-A2B2	200	128+128	10	260
A2B2-A3B3	200	128+64	35	670
A3B3-A4B4	200	64+55	165	1960
			Gesamtmenge	2890

Durch die 3,5stündige 1. HDHP wurden somit insgesamt 2,89 mg Arsen entfernt.

Für die Berechnung der extrakorporalen Clearance  $Cl_E$  der 1. HDHP gelten folgende Größen.

Tab. 13: Berechnung der  $Cl_E$  der 1. HDHP

	$Q_B$ (ml/min)	$C_A$ ( $\mu\text{g/l}$ )	$C_V$ ( $\mu\text{g/l}$ )	$Cl_E$ (ml/min)
A1B1	200	394	266	65,0
A2B2	200	430	302	59,5
A3B3	200	394	330	32,4
A4B4	200	339	284	32,4
			Mittelwert	47,3

Es ergibt sich damit eine mittlere extrakorporale Clearance  $Cl_E$  von 47,3 ml/min.

Für die in Abb. 17 dargestellte 3. HDHP gelten zur Berechnung der entfernten Arsenmenge die Werte von Tab. 14.

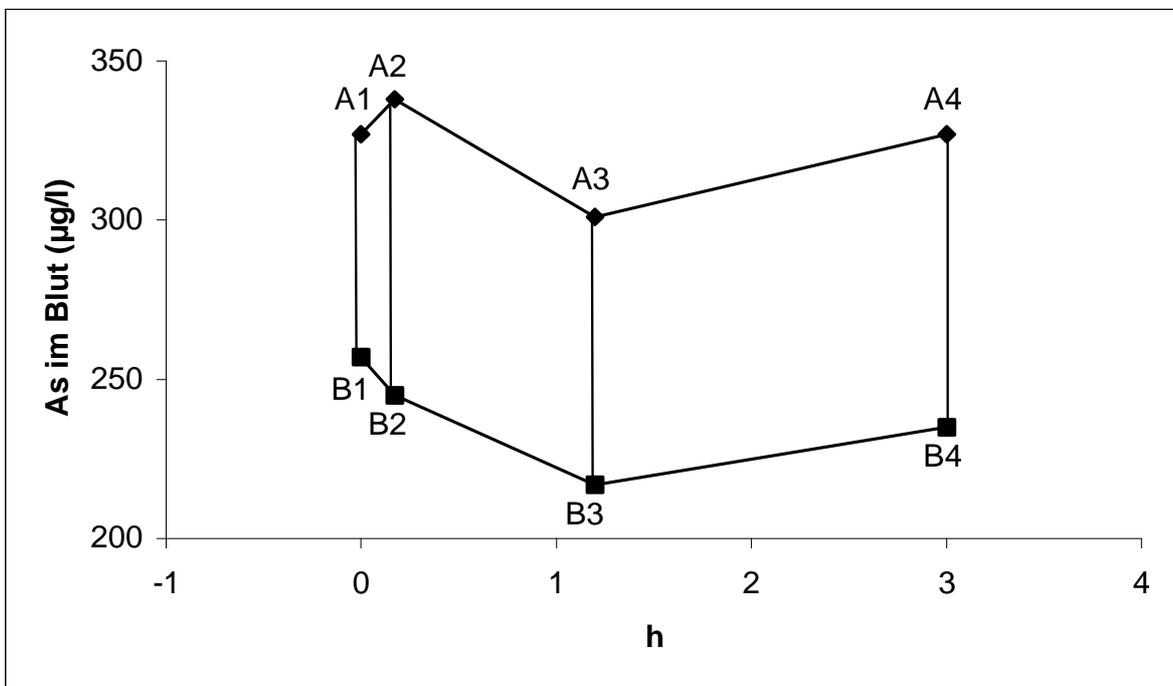


Abb. 17: 3. HDHP

Tab. 14: Berechnungsgrößen für die durch die 3. HDHP entfernte Arsenmenge

	$Q_B$ (ml/min)	$(\delta C_n + \delta C_{n+1})$ ( $\mu\text{g/l}$ )	$(t_{n+1} - t_n)$ (min)	Menge ( $\mu\text{g}$ )
A1B1-A2B2	200	70+93	10	160
A2B2-A3B3	200	93+84	65	270
A3B3-A4B4	200	84+92	105	1850
			Gesamtmenge	2280

Somit wurde durch die dreistündige 3. HDHP eine Gesamtmenge von 2,28 mg Arsen entfernt.

Die Berechnungsgrößen für die extrakorporale Clearance  $Cl_E$  der 3. HDHP sind in der Tab. 15 zusammengestellt.

Tab. 15: Berechnung der  $Cl_E$  der 3. HDHP

	$Q_B$ (ml/min)	$C_A$ ( $\mu\text{g/l}$ )	$C_V$ ( $\mu\text{g/l}$ )	$Cl_E$ (ml/min)
A1B1	200	327	257	42,8
A2B2	200	338	245	55,0
A3B3	200	301	217	55,8
A4B4	200	327	235	56,3
			Mittelwert	52,5

Somit ergibt sich eine mittlere extrakorporale Clearance  $Cl_E$  von 52,5 ml/min.

Für die in Abb. 18 dargestellte 4. HDHP gelten zur Berechnung der entfernten Arsenmenge die Größen in Tab. 16.

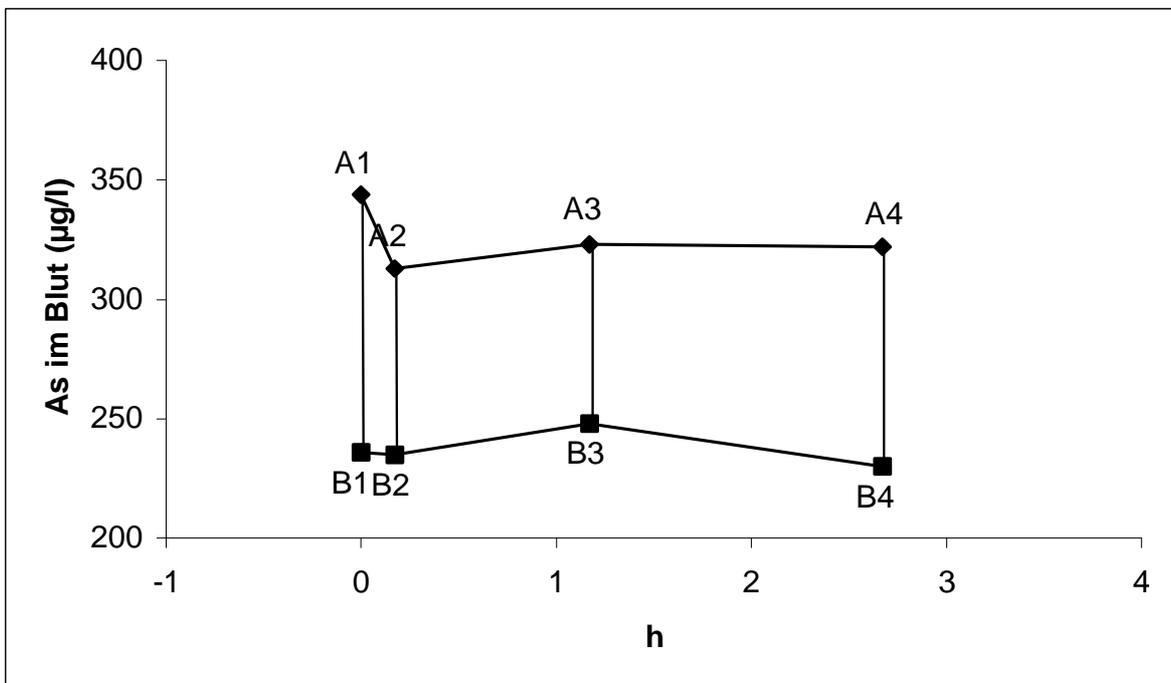


Abb. 18: 4. HDHP

Tab. 16: Berechnungsgrößen für die durch die 4. HDHP entfernte Arsenmenge

	$Q_B$ (ml/min)	$(\delta C_n + \delta C_{n+1})$ ( $\mu\text{g/l}$ )	$(t_{n+1} - t_n)$ (min)	Menge ( $\mu\text{g}$ )
A1B1-A2B2	200	108+78	10	190
A2B2-A3B3	200	78+75	60	920
A3B3-A4B4	200	75+92	90	1500
			Gesamtmenge	2610

Durch die 2,5stündige 4. HDHP wurden somit insgesamt 2,61 mg Arsen entfernt.

Die extrakorporale Clearance  $Cl_E$  der 4. HDHP lässt sich aus den Werten der Tab. 17 berechnen.

Tab. 17: Berechnung der  $Cl_E$  der 4. HDHP

	$Q_B$ (ml/min)	$C_A$ ( $\mu\text{g/l}$ )	$C_V$ ( $\mu\text{g/l}$ )	$Cl_E$ (ml/min)
A1B1	200	344	236	62,8
A2B2	200	313	235	49,8
A3B3	200	323	248	46,4
A4B4	200	322	230	57,1
			Mittelwert	54,0

Die mittlere extrakorporale Clearance  $Cl_E$  beträgt 54,0 ml/min.

Im 24-Stundensammelurin wurden die Arsenkonzentrationen gemessen. Dadurch konnten die Tagesmengen des renal eliminierten Arsens berechnet werden. In Tab. 18 sind die Berechnungsgrößen zusammengestellt.

Tab. 18: Berechnungsgrößen der Arsenausscheidung im Urin am 1.- 4. Tag nach Gifteinnahme

Tag nach Gifteinnahme	V (l)	U ( $\mu\text{g/l}$ )	Menge ( $\mu\text{g}$ )
1. Tag	1,80	4000	7200
2. Tag	3,04	11800	35872
3. Tag	2,10	10600	22260
4. Tag	3,15	16500	51975
		Gesamtmenge	117307

In Abb. 19 wird die renale Arsenausscheidung in den ersten 4 Tagen nach Gifteinnahme graphisch dargestellt.

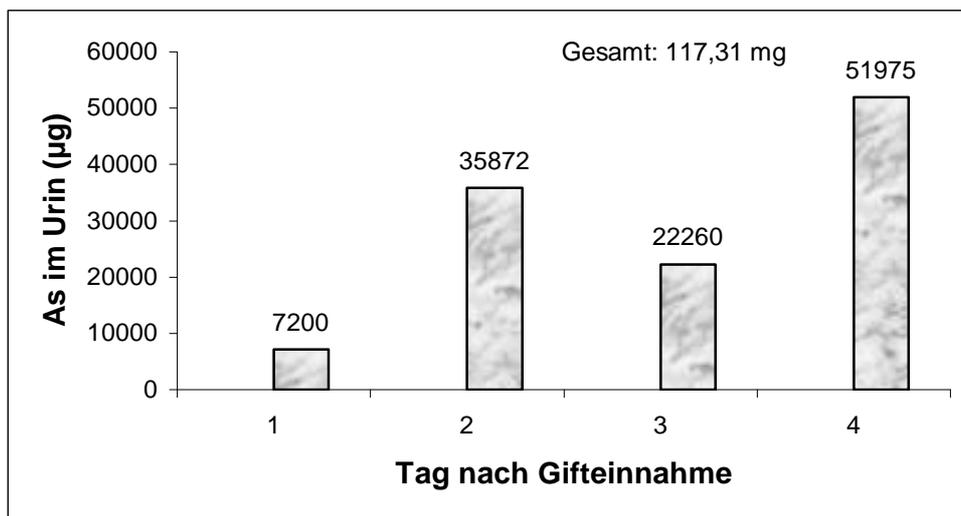


Abb. 19: Renal eliminierte Arsenmenge

Am 1. Tag wurden 7,2 mg Arsen ausgeschieden, allerdings in einer nur 13stündigen Sammelperiode. Umgerechnet auf eine 24stündige Sammeldauer würde dies einer Menge von 13,3 mg Arsen entsprechen. Am 2. Tag steigt die Arsenausscheidung im Urin auf 35,87 mg, am 3. Tag sinkt sie auf 22,26 mg und am 4. Tag liegt sie bei 51,98 mg Arsen. Insgesamt sind so an vier Tagen 117,31 mg bzw. 123,41 mg Arsen mit dem Urin ausgeschieden worden.

Zählt man die durch die drei auswertbaren HDHP- Behandlungen entfernten Arsenmengen zusammen, so ergibt sich eine Menge von 7,78 mg Arsen. Da die einzelnen Mengen der drei HDHP-Behandlungen mit 2,89 mg, 2,28 mg und 2,61 mg sehr nahe beieinander liegen, kann man für die 2. HDHP den Mittelwert der genannten drei Werte hinzurechnen. Dann ergibt sich für die durch die vier HDHP-Behandlungen entfernte Arsenmenge ein Gesamtwert von 10,4 mg, also etwa 1/10 des renal eliminierten Arsens.

Für die Berechnung der natürlichen Clearance-Werte  $Cl_N$  am 1.-4. Tag nach Gifteinnahme gelten die Werte in Tab. 19.

Tab. 19: Berechnungsgrößen für die natürliche Arsen-Clearance  $Cl_N$  am 1.-4. Tag nach Gifteinnahme

Tag nach Gifteinnahme	U (µg/l)	V (ml/min)	P (µg/l)	$Cl_N$ (ml/min)
1. Tag	4000	2,31	336	50,76
2. Tag	11800	2,11	390	63,84
3. Tag	10600	1,46	323	47,91
4. Tag	16500	2,19	330	109,5
			Mittelwert	68,0

\*Umgerechnet auf 24 h

In den ersten 4 Tagen nach Gifteinnahme ergibt sich somit eine mittlere natürliche Clearance  $Cl_N$  von 68,0 ml/min.

#### 4.4 4. Fall

Der 23-jährige Patient trinkt um 1<sup>00</sup> Uhr nachts versehentlich aus einem Glas, in das er zuvor ein Arsensalz, wahrscheinlich Arsenik, zu Anschauungszwecken abgefüllt hatte. Das Glas war nicht abgespült, allerdings hatte er das Pulver zuvor größtenteils wieder zurückgeleert. Damit bleibt die genaue Einnahmemenge unbekannt. Der Patient muß 15 min nach Einnahme heftig erbrechen. Später kommt ein leichter Durchfall hinzu. Das Erbrechen hält die ganze Nacht an. Die stationäre Aufnahme erfolgt etwa 16,5 Stunden später, um 17<sup>30</sup> Uhr.

Aufnahmebefund: Voll orientierter, im Denken geordneter Patient, in gutem Allgemeinzustand. Blutdruck 125/80 mmHg, Tachykardie mit 120 Schlägen/min, Röntgen-Thorax: o.B., Röntgen-Abdomen-Leer: keine Kontraste, kein Hinweis für sonstige Pathologien.

Labor: Alle Laborparameter liegen in der Norm, insbesondere die Elektrolyte, Harnstoff-N, Kreatinin, Gerinnungsparameter, die arteriellen Blutgase und das Blutbild. Auch während des Behandlungszeitraumes bleiben die Laborparameter bis auf einen leichten, passageren Anstieg der Transaminasen im Normbereich. (Leukozyten und Harnsäure leicht erhöht.)

Verlauf: Im weiteren Verlauf bleibt der Patient beschwerdefrei, hat nie Kreislaufbeschwerden, benötigt keinerlei adrenerge Substanzen, auch zeigen sich keine Anzeichen für eine zentralnervöse, dermale oder neurologische Symptomatik. Nach 7 Tagen kann der Patient beschwerdefrei entlassen werden.

Therapie: Nach Einleiten einer Infusionstherapie zur Elektrolyt- und Flüssigkeitssubstitution wird eine endoskopische Magenspülung durchgeführt. Der Patient erhält 250 mg DMPS i.v. bei stationärer Aufnahme. Circa 4-5 Stunden später wird die Gabe wiederholt. Extrakorporale Gifteliminationsverfahren werden ca. 22 Stunden nach Gifteinnahme begonnen in Kombination mit DMPS-Gabe in Form einer extrakorporalen Applikation. Während der 1. Hämodialyse (HD), die ca. 5 Stunden läuft, ist das DMPS mit 500 mg/h dosiert. Es folgt eine sechsstündige kontinuierliche arteriovenöse Hämodiafiltration (CAVHDF) mit 100 mg DMPS/h. Es schließt sich eine sechsstündige 2. HD an, bei der das DMPS mit 250 mg/h läuft. Die Dauer der zweiten und letzten CAVHDF beträgt ca. 12 Stunden und die Dosierung des DMPS beträgt 100 mg/h. Nach Beendigung der parenteralen Gabe von DMPS erhält der Patient für weitere 2 Tage 3x2 Kapseln à 100 mg DMPS oral.

In Abb. 20 sind der Verlauf der Blutarsenspiegel, der Einsatz und der Zeitpunkt der extrakorporalen Gifteliminationsverfahren sowie der Einsatz und die Dosierung der Antidotgabe aufgeführt. Es fällt auf, daß die Blutarsenkonzentration nach der DMPS-Gabe zunächst noch ansteigt, ca. 5 Stunden später ihren Spitzenwert erreicht und dann nach der 2. DMPS-Gabe steil abfällt.

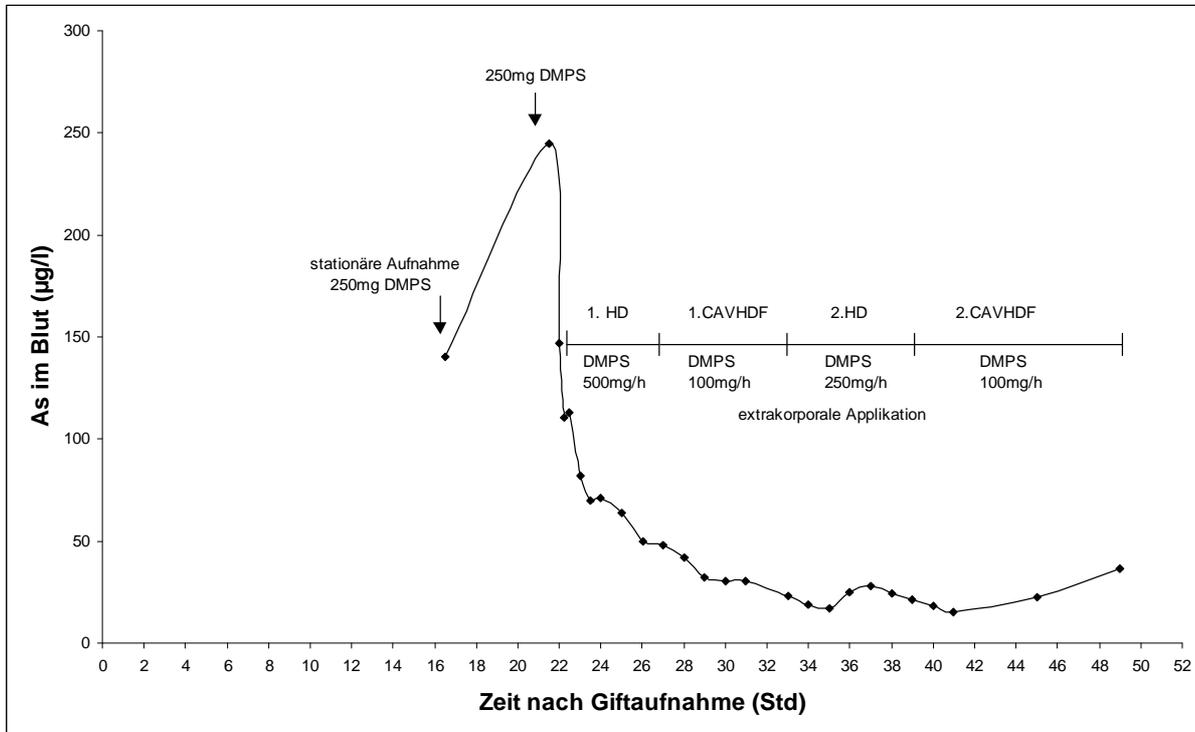


Abb. 20: Verlauf der Arsenkonzentration im Blut

Die durch die 1. HD entfernte Arsenmenge läßt sich aus den verfügbaren Daten leider nicht exakt berechnen, da die Arsenkonzentrationen in den Dialysaten nicht genau gemessen werden konnten. In Tab. 20 sind die verfügbaren Daten zusammengefasst.

Tab. 20: Verfügbare Daten der 1. HD

Uhrzeit	V (l)	Konzentration (µg/l)	Menge (µg)
23.00	0	-	-
23.15	6,1	-	-
23.30	3,5	-	-
24.00	7,6	-	-
0.30	7,5	<0,25	-
1.00	8,6	<0,25	-
2.00	14,8	<0,25	-
3.00	15,7	<0,25	-
4.00	14,7	<0,25	-

Die durch die 1. CAVHDF entfernte Arsenmenge lässt sich aus den Werten der Tab. 21 errechnen.

Tab. 21: Berechnungsgrößen für die durch die 1. CAVHDF entfernte Arsenmenge

Uhrzeit	V (l)	Konzentration ( $\mu\text{g/l}$ )	Menge ( $\mu\text{g}$ )
5.00	-	-	-
6.00	1,9	21,9	41,61
7.00	1,8	3,93	7,074
8.00	1,8	2,78	5,004
10.00	1,84	4,38	8,059
11.00	0,9	1,18	1,062
		Gesamtmenge	62,81

Wie in Abb. 21 graphisch dargestellt, wurden während der sechsständigen 1. CAVHDF lediglich 62,81  $\mu\text{g}$  Arsen entfernt.

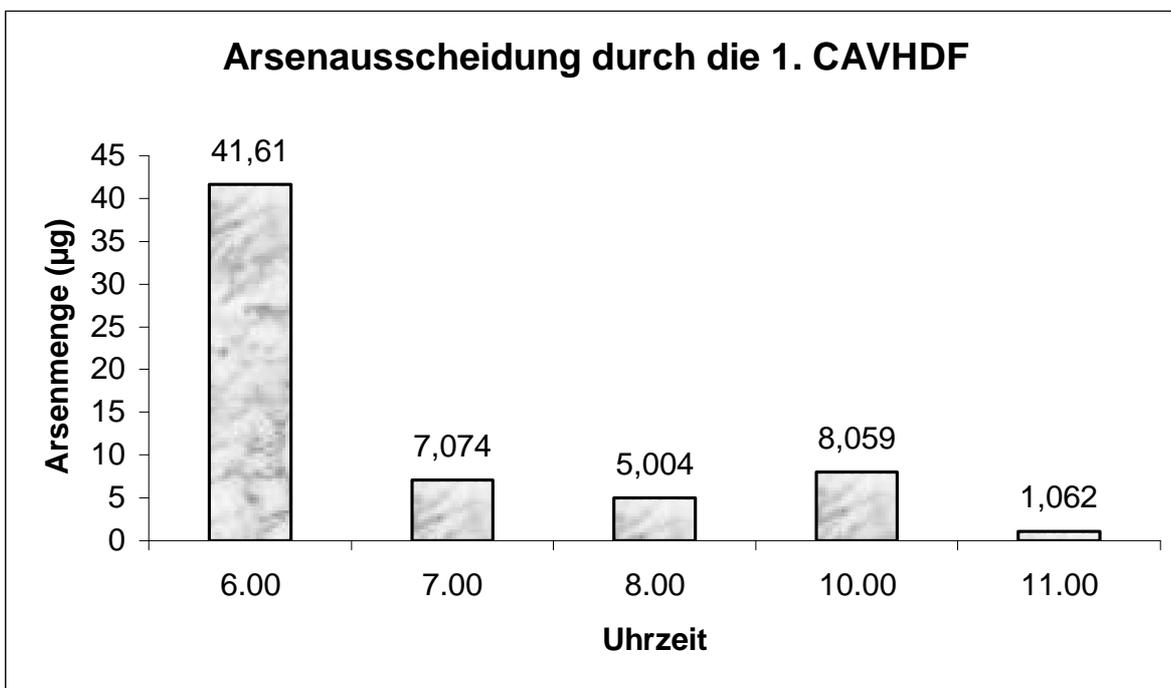


Abb. 21: Durch die 1. CAVHDF entfernte Arsenmenge

Für die extrakorporale Clearance  $Cl_E$  der 1.CAVHDF gelten die Werte aus Tab. 22. Sie läßt sich nach der Gleichung 1.3 aus Kapitel 3.3.6 berechnen.

$$Cl_{HDF} = Q_B \times \frac{C_A - C_V}{C_A} + Q_F \times \frac{C_V}{C_A}$$

$Q_B$ : Blutfluß im HDF-System

$Q_F$ : Filtratfluß

$C_A$ : Konzentration am Bluteinlaß

$C_V$ : Konzentration am Blutauslaß

Tab. 22: Berechnung der  $Cl_E$  der 1. CAVHDF

Uhrzeit	$Q_B$ (ml/min)	$Q_F$ (ml/min)	$C_A$ ( $\mu\text{g/l}$ )	$C_V$ ( $\mu\text{g/l}$ )	$Cl_E$ (ml/min)
6.00	125	31,67	32,4	23	58,75
7.00	125	30	30,2	19,8	62,72
8.00	125	30	30,2	20,7	59,88
10.00	125	30,67	23,2	22,8	32,3
11.00	125	15	18,9	11,2	59,82
				Mittelwert	54,69

Es berechnet sich eine mittlere extrakorporale Clearance von 54,69 ml/min.

In Tab. 23 sind die Werte zusammengestellt, die zur Berechnung der durch die 2. HD ausgeschiedenen Arsenmenge nötig sind.

Tab. 23: Berechnungsgrößen für die durch die 2. HD entfernte Arsenmenge

Uhrzeit	V (l)	Konzentration ( $\mu\text{g/l}$ )	Menge ( $\mu\text{g}$ )
12.00	10,3	1,27	13,1
13.00	14,6	1,53	22,3
14.00	18,1	2,49	45,1
15.00	15,9	5,41	86,0
16.00	16,1	4,6	74,1
		Gesamtmenge	240,6

Wie in Abb. 22 graphisch dargestellt, wurde durch die sechsstündige 2. HD lediglich eine Arsenmenge von 240,6  $\mu\text{g}$  entfernt.

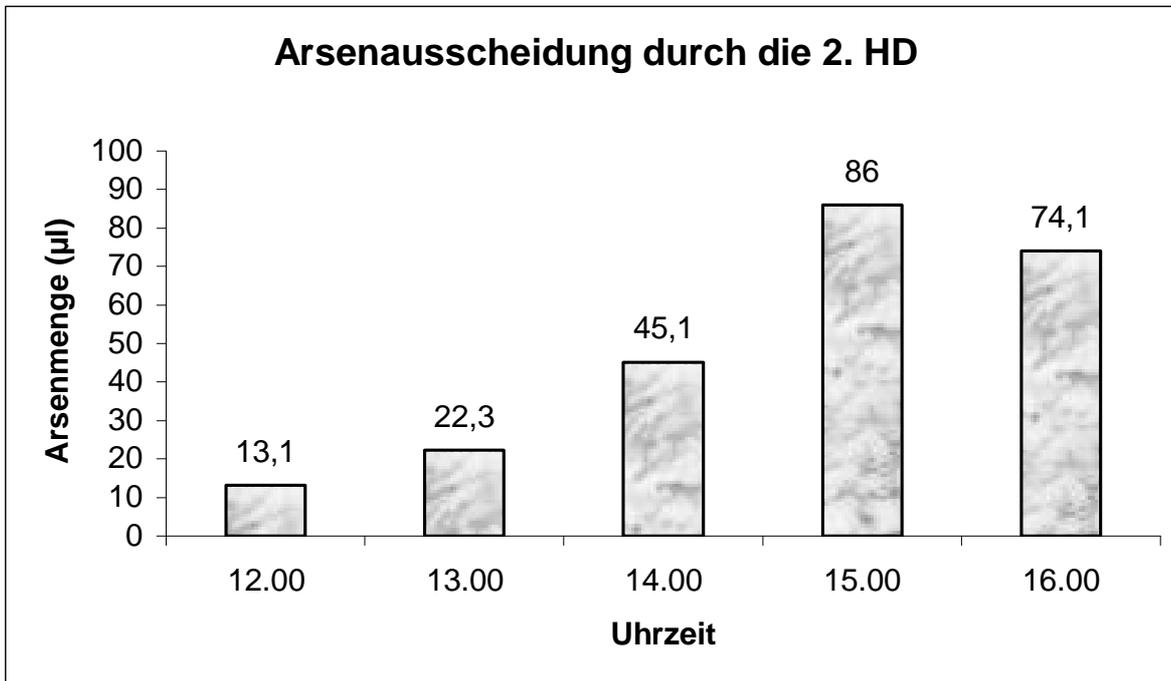


Abb. 22: Durch die 2. HD entfernte Arsenmenge

Für die Berechnung der extrakorporalen Clearance  $Cl_E$  der 2. HD gelten die in Tab. 24 aufgelisteten Werte.

Tab. 24: Berechnung der  $Cl_E$  der 2. HD

Uhrzeit	$Q_B$ (ml/min)	$C_A$ ( $\mu\text{g/l}$ )	$C_V$ ( $\mu\text{g/l}$ )	$Cl_E$ (ml/min)
12.00	250	17,2	22,5	-
13.00	250	24,7	20,9	38,46
14.00	250	27,9	20,5	66,31
15.00	250	24,1	22,8	13,49
16.00	250	21,5	17,9	41,86
			Mittelwert	40,03

Mittelt man die vier erhaltenen  $Cl_E$ -Werte so ergibt sich eine durchschnittliche extrakorporale Clearance von 40,03 ml/min.

Durch die 2. CAVHDF entfernte Arsenmenge geht aus den Werten der Tab. 25 hervor.

Tab. 25: Berechnungsgrößen für die durch die 2. CAVHDF entfernte Arsenmenge

Uhrzeit	V (l)	Konzentration ( $\mu\text{g/l}$ )	Menge ( $\mu\text{g}$ )
18.00	2	1	2,0
22.00	6,6	3,2	21,12
2.00	5,9	2,69	15,92
6.00	5,4	2,2	12,06
		Gesamtmenge	51,10

Wie in Abb. 23 graphisch dargestellt, konnten durch die 2. CAVHDF nach 12 Stunden lediglich 51,10  $\mu\text{g}$  Arsen aus dem Körper entfernt werden.

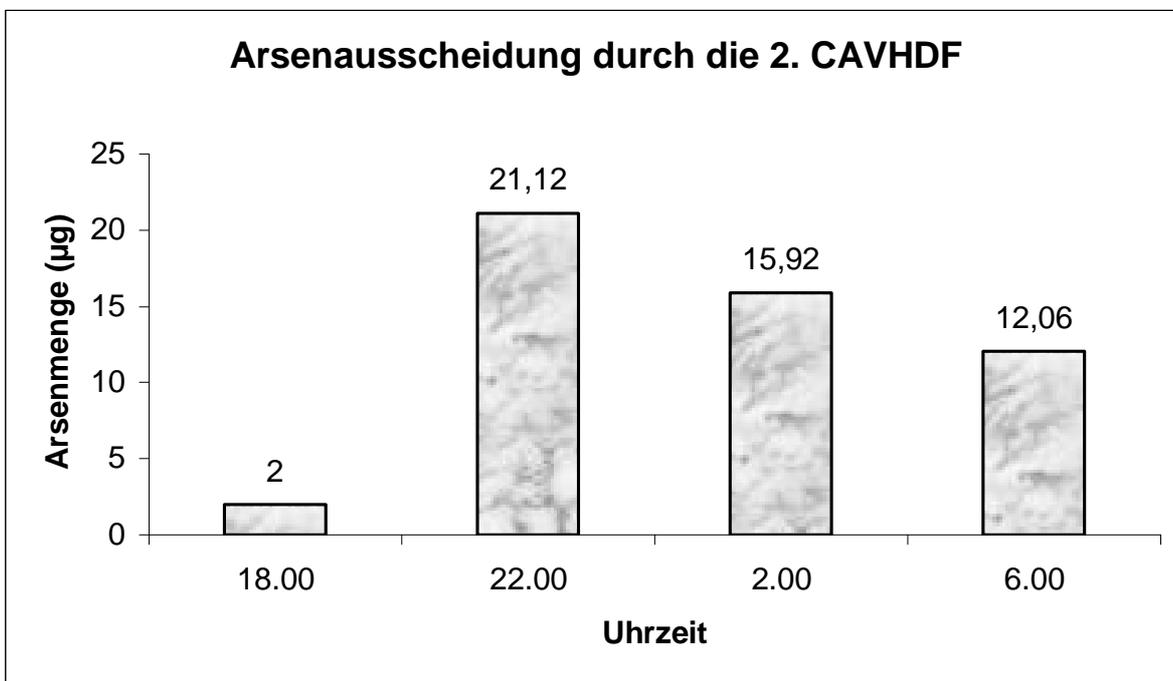


Abb. 23: Durch die 2. CAVHDF entfernte Arsenmenge

Die für die 2. CAVHDF benötigten Werte zur Berechnung der extrakorporalen Clearance  $Cl_E$  stellt die Tab. 26 dar.

Tab. 26: Berechnung der  $Cl_E$  der 2. CAVHDF

Uhrzeit	$Q_B$ (ml/min)	$Q_F$ (ml/min)	$C_A$ ( $\mu\text{g/l}$ )	$C_V$ ( $\mu\text{g/l}$ )	$Cl_E$ (ml/min)
18.00	125	33,33	15,4	22,5	-
22.00	125	23,5	22,5	33	-
2.00	125	23,33	36,4	31,4	37,3
6.00	125	21,67	25	23,7	27,04
				Mittelwert	32,17

Für die 2. CAVHDF ergibt sich somit eine mittlere extrakorporale Clearance von 32,17 ml/min.

Die Arsenmengen, die mit dem Urin ausgeschieden wurden sind in der Tab. 27 zusammengefasst.

Tab. 27: Berechnungsgrößen der Arsenausscheidung im Urin

Zeit nach Arseneinnahme in Stunden	V (l)	U (µg/l)	Menge (µg)
18	0,35	18500	6475
26,5	0,35	160250	56087
43	2,6	5055	13143
51	1,6	3075	4920
65	2,5	1460	3650
73	1,65	1192	1966
81	0,86	2612	2246
89	2,2	555	1221
		Gesamtmenge	89708

Im 8-Stundensammelurin wurden die Arsenkonzentrationen gemessen. Dadurch konnten die Tagesmengen des renal eliminierten Arsens berechnet werden. In Abb. 24 sind diese graphisch dargestellt.

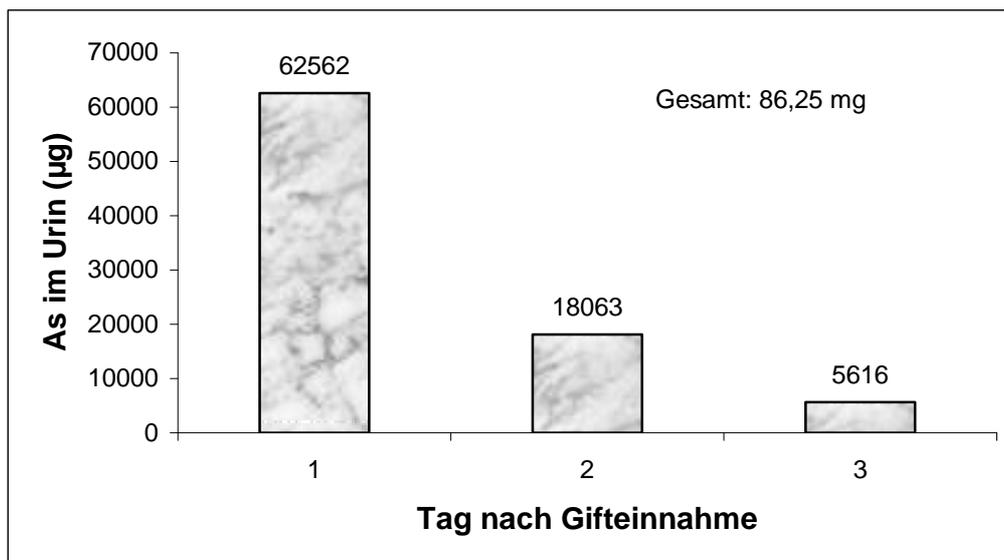


Abb. 24: Renal eliminierte Arsenmenge

Am 1. Tag wurden 62,56 mg Arsen renal ausgeschieden. Am 2. Tag fiel die Arsenausscheidung auf eine Menge von 18,07 mg ab und am 3. Tag auf eine Menge von 5,62 mg. Insgesamt haben somit an drei Tagen 86,25 mg Arsen den Körper über die Nieren verlassen. Zählt man die durch die drei auswertbaren extrakorporalen Gifteliminationsverfahren entfernten Arsenmengen von jeweils 62,81 µg, 240,60 µg und 51,10 µg zusammen, so ergibt sich eine Gesamtmenge von 354,51 µg Arsen. Man kann davon ausgehen, daß bei der 1. HD eine vergleichbare Arsenmenge wie bei der 2. HD entfernt werden konnte, nämlich ein sich im dreistelligen µg-Bereich befindlicher Wert. Somit liegt die renal eliminierte Menge ca. um den Faktor 215 höher, als die durch die extrakorporalen Gifteliminationsverfahren entfernte Menge.

Die natürliche Clearance  $Cl_N$  läßt sich aus den Werten der Tab. 28 errechnen.

Tab. 28: Berechnungsgrößen für die natürliche Arsen-Clearance  $Cl_N$

Zeit nach Gifteinnahme in Stunden	U ( $\mu\text{g/l}$ )	V (ml/min)	P ( $\mu\text{g/l}$ )	$Cl_N$ (ml/min)
18	18500	0,35	192,5	33,64
26,5	160250	0,69	48,8	2265,83
43	5055	2,63	18,95	701,56
51	3075	3,33	30,7	333,54
65	1460	2,98	14,5	300,06
73	1192	3,44	9,9	414,19
81	2612	1,79	6,9	677,61
89	555	4,58	3	847,3
			Mittelwert	696,71

Die mittlere natürliche Clearance  $Cl_N$  beträgt somit 696,71 ml/min. Bei diesem extrem hohen Wert, der den renalen Plasmafluß von 650 ml/min und damit den maximal möglichen natürlichen Clearance-Wert  $Cl_N$  überschreitet (54, S. 52), muß man davon ausgehen, daß er nicht allein durch die renale Filtration zu Stande kommt, sondern auch durch andere Mechanismen. Dabei spielt insbesondere bei der akuten Hochdosis-Arsenintoxikation die fäkale Elimination eine Rolle, worauf in Kapitel 5.1.3. näher eingegangen werden soll. Als eine weitere Erklärung dient die folgende Hypothese. Man kann davon ausgehen, daß das im Nierengewebe angereicherte Arsen durch DMPS mobilisiert wird. Das heißt, das ausgeschiedene Arsen kommt nur z.T. aus dem Blut und zu einem wahrscheinlich größeren Teil direkt aus dem Nierengewebe. Dadurch können offensichtlich Ausscheidungswerte gefunden werden, die über der renalen Filtrationsleistung liegen.

Auch wenn ein direkter Vergleich dieses natürlichen Clearance-Wertes  $Cl_N$  mit dem Mittelwert der drei vorhandenen extrakorporalen Clearance-Werte  $Cl_E$  von 42,29 ml/min aus den oben genannten Gründen nicht möglich ist, so muß trotzdem darauf hingewiesen werden, daß in diesem Fall durch die extrakorporalen Eliminationsmaßnahmen nur eine 16-fach kleinere Clearance erreicht werden kann.

## 4.5 5. Fall

Circa 2-3 Stunden nachdem der 44-jährige Patient in suizidaler Absicht 5-10 g Arsenik eingenommen hat, setzt eine heftige gastrointestinale Symptomatik ein. Mit Erbrechen und wäßrigem Durchfall kommt er in ein auswärtiges Krankenhaus. Er hat persistierenden Brechreiz, ist unruhig aber kooperativ. Nachdem die Sauerstoffsättigung bei Raumluftatmung auf 81% sinkt und der Patient hypoton und katecholaminpflichtig wird, wird er per Hubschrauber in unsere Klinik verlegt.

Aufnahmebefund: Weitgehend orientierter, im Denken klarer Patient, in reduziertem Allgemein- und Ernährungszustand. Es besteht kein Hinweis auf fokale neurologische Defizite oder auf eine Polyneuropathie. Der Patient ist hypoton mit einem Blutdruck von 90/65 mmHg und tachykard mit 100-130 Schlägen/min. Die Atemfrequenz liegt bei 14-18/min, die Atmung ist tief und seitengleich, wobei beidseitig feinblasige inspiratorische Rasselgeräusche auffallen. Die Sauerstoffsättigung bei Raumluft liegt bei 81% und der arterielle  $pO_2$  bei 59,0 mmHg. Der Patient leidet weiterhin an Übelkeit, Erbrechen und wäßrigen Durchfällen. Röntgen-Thorax: Stauungszeichen, die im weiteren Verlauf jedoch verschwinden. Röntgen-Abdomen-Leer in zwei Ebenen: Längliche kontrastgebende Schatten sind in Projektion auf den 11. Intercostalraum (ICR) zu sehen, was dem kranialen Magendrittel entspricht. In der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) liegt im mittleren Corpusanteil majorseitig auf einer zentralen Einsenkung einer Faltenschwellung eine gräuliche Masse (ca. 2-3 mm im Durchmesser) auf, die schwer abzuspülen bzw. wegzuschieben ist. Die Mucosa des Magens scheint insgesamt vulnerabel und im Corpusbereich fleckig gerötet und geschwollen. An der großen Krümmung, v.a. im mittleren und distalen Corpus, sind mehrere hochrote, geschlängelte Schleimhautfalten zu sehen, z.T. mit frischen Blutauflagerungen. Der Patient ist seit der Aufnahme im auswärtigen Krankenhaus trotz Anlage eines Katheters und Dopamingabe in Nierendosis anurisch. Seinen eigenen Angaben nach hatte er kurz vor der Krankenhausaufnahme zuletzt Wasser gelassen.

Labor: Bei Übernahme sind folgende Werte pathologisch: Harnstoff-N 23 mg/dl; Kreatinin 1,2 mg/dl; Calcium 2,1 mmol/l; Fibrinogen 188 mg/dl; AT III 69%; Leukozyten 18000/ $\mu$ l; MCV 98 fl. Pathologische Werte im Verlauf (Maximalwert, Tag der Vergiftung) sind im folgenden zusammengefasst: Harnstoff-N 48 mg/dl (4. Tag); Kreatinin 1,7 mg/dl (3. Tag); AP 332 U/l (8. Tag); Gamma-GT 177 U/l (8. Tag); GPT 89 U/l (8. Tag); GOT 171 U/l (6. Tag); PChE 2160 U/l (6. Tag); Alpha-Amylase 380 U/l (5. Tag); Lipase 4080 U/l (4. Tag, asymptomatisch); Calcium 1,86 mmol/l (4. Tag); Gesamteiweiß 4,7 g/dl (3. Tag); CK 6666 U/l (4. Tag); CRP 9,4 mg/dl (4. Tag); Quick 51% (3. Tag); PTT 100 sec (3. Tag); AT III 55% (3. Tag); Thrombozyten 86000/ $\mu$ l (6. Tag)

Verlauf: Der Patient wird mit einer schweren Arsenintoxikation aufgenommen. Er benötigt initial Dopamin und Novadral<sup>®</sup>. Er entwickelt Fieber und muß einen Tag nach Übernahme intubiert und beatmet werden. Extubiert wird er nach zwei Tagen. Die Kreislaufinsuffizienz bleibt zwei Tage lang katecholaminpflichtig. Die Anurie kann durch Lasix<sup>®</sup>-Gabe sofort behoben werden, wobei die erhöhten Kreatininwerte noch 4 Tage lang anhalten. Der weitere Verlauf ist unkompliziert. Der Patient hat lediglich ein passageres hirnrorganisches Syndrom kurz vor Intubation und nach Extubation. Weder klinisch noch nach elektrophysiologischen Messungen ergibt sich ein Hinweis auf eine Polyneuropathie. Der Patient wird nach 14 Tagen beschwerdefrei entlassen.

Therapie: Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse durch Volumen- und Elektrolytsubstitution und Anwendung adrenerger Substanzen. Intubation und Beatmung zur Verbesserung der Respirationssituation sowie Lasix<sup>®</sup>-Gabe zur Anregung der Urinproduktion. Die spezifische Behandlung besteht im Versuch der Giftelimination mittels Spülung unter gastroscopischer Sicht

sowie hochdosierter Gabe von Chelatbildnern zunächst i.v., später oral. Der Patient erhält bei Übernahme in unserem Haus, also 15-16 Stunden nach Gifteinnahme, 250 mg DMPS i.v. als Bolus. Die Antidotgabe wird mit einer Dosierung von 250 mg/h i.v. für weitere 15 Stunden fortgeführt. Anschließend wird die Dosis für etwa 4 Stunden auf 125 mg/h DMPS i.v. gesenkt, um nochmals für weitere 8 Stunden auf 50 mg/h DMPS i.v. reduziert zu werden. Es folgt eine Dosissteigerung auf 125 mg/h DMPS i.v. ab dem zweiten Tag nach Gifteinnahme um 8<sup>00</sup> Uhr bis zum dritten Tag um 12<sup>00</sup> Uhr, also 28 Stunden lang. Die Dosierung für die anschließenden 23 Stunden, 3. Tag 12<sup>00</sup> Uhr bis 4. Tag 11<sup>00</sup> Uhr, beträgt 50 mg/h DMPS i.v.. Eine weitere Dosisreduktion auf 30 mg/h DMPS i.v. wird für die nächsten 25 Stunden, 4. Tag 11<sup>00</sup> Uhr bis 5. Tag 12<sup>00</sup> Uhr, vorgenommen. Am 5. und 6. Tag nach Gifteinnahme erhält der Patient keine Antidottherapie. Am 7. Tag wird die orale Gabe von DMPS in Form von Dimaval<sup>®</sup>-Kapseln 3x1 à 100 mg täglich begonnen, für insgesamt 5 Tage. Am 12. Tag erhält er eine letzte Kapsel Dimaval<sup>®</sup>.

In Abb. 25 ist der Verlauf der Arsenkonzentration im Blut dargestellt. Es fällt auf, daß die Arsenkonzentration nach der stationären Aufnahme ohne Therapiemaßnahmen zunächst steil abfällt, um nach Beginn der ersten DMPS-Gabe wieder steil anzusteigen. Diesem Phänomen liegt die Hypothese zugrunde, daß DMPS das bereits an Gewebe gebundene Arsen mobilisiert und in das zentrale Kompartiment, also in den Blutkreislauf zurückholt, um von hieraus die renale Elimination zu ermöglichen. Etwa 1 Stunde nach Beginn dieser Antidottherapie kommt es aber wieder zur Abnahme der Arsenkonzentration und zwar in Form einer exponentiellen Kurve, die gegen Null läuft.

Wegen der besseren Übersicht wird in der Abb. 25 lediglich die 1. DMPS-Bolusgabe graphisch dargestellt. Die Dosierung der weiten Antidottherapie ist in den Abbildungen 26-29 gezeigt.

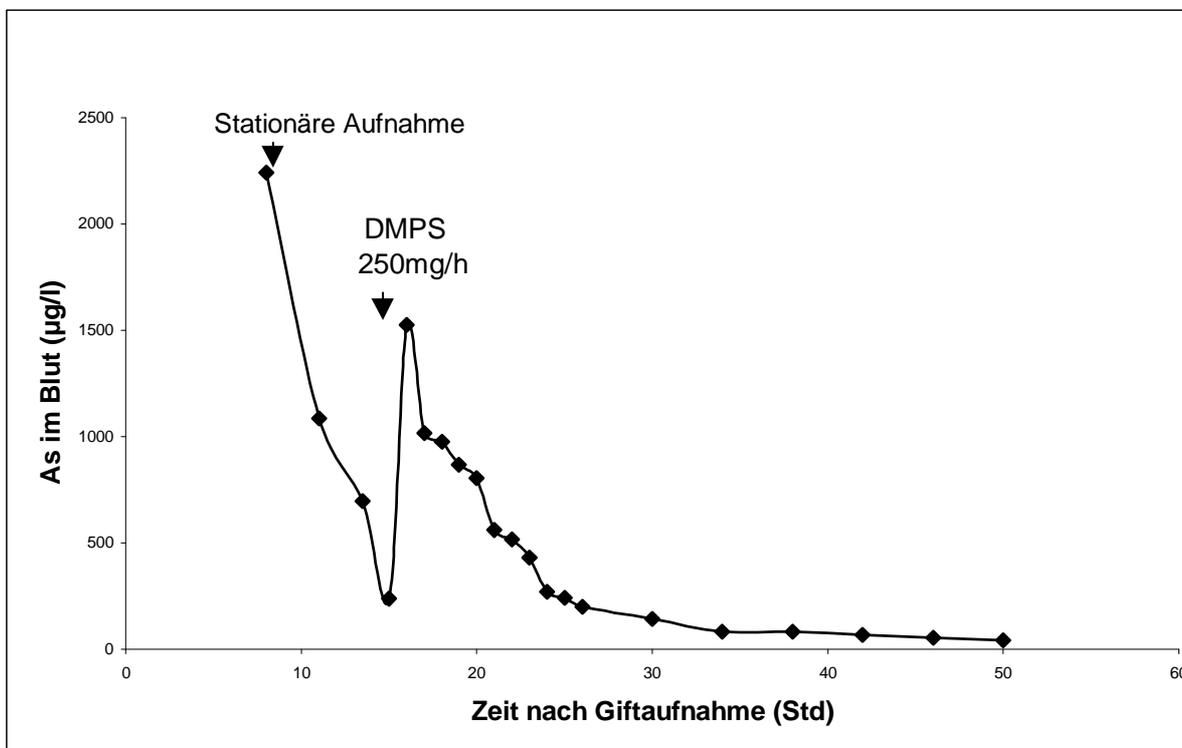


Abb. 25: Verlauf der Arsenkonzentration im Blut

Die in Tab. 29 aufgeführten Werte dienen zur Berechnung der Arsenausscheidung im Urin am 1.-4. Tag nach Gifteinnahme. Die Vielzahl der vorhandenen Daten erlaubt es, an diesen Tagen jeweils ein Tagesprofil der Arsenausscheidung im Urin zu erstellen. Man sieht, daß die renale Arsenausscheidung trotz der eingeschränkten qualitativen Nierenfunktion, die an den erhöhten Kreatininwerten an diesen Tagen zu erkennen ist, gut funktioniert. Damit wird klar, daß sie in erster Linie von der quantitativen Nierenfunktion, also von der Menge der Urinproduktion abhängig ist, die durch Lasix®-Gabe beeinflusst werden kann.

Tab. 29: Berechnungsgrößen der Arsenausscheidung im Urin am 1.-4. Tag nach Gifteinnahme als Tagesprofil

	Uhrzeit	V (l)	U (µg/l)	Menge (µg)
1.Tag	4.00	0,7	9555	6688,5
	5.00	0,3	2562	768,6
	6.00	0,4	15075	6030,0
	7.00	0,2	39938	7987,6
	8.00	0,11	39410	4335,1
	9.00	0,15	56175	8426,25
	10.00	0,22	35800	7876,0
	11.00	0,3	24388	7316,4
	12.00	0,2	21012	4202,4
	13.00	0,06	58425	3505,5
	14.00	0,03	68425	2052,75
	15.00	0,14	34912	4887,68
	16.00	0,07	39300	2751,0
	20.00	0,39	29163	11373,57
	24.00	0,5	16443	8221,5
				86422,85
2. Tag	4.00	0,32	20106	6433,92
	8.00	0,78	7545	5885,1
	12.00	0,84	5476	4599,84
	16.00	1,3	4375	5687,5
	20.00	1,36	3150	4284,0
	24.00	0,92	3116	2866,72
3. Tag	4.00	0,72	2726	1962,72
	8.00	1,29	2032	2621,28
	12.00	0,9	1696	1526,4
	16.00	0,35	3220	1127,0
	24.00	0,82	3752	3076,64
4. Tag	8.00	1,28	2486	3182,08
	16.00	1,02	2302	2348,04
	20.00	1,54	1189	1831,06
	24.00	0,5	1480	740,0
				8101,18

Insgesamt haben in den ersten vier Tagen nach Gifteinnahme 134,6 mg Arsen den Körper über die Nieren verlassen.

In den Abbildungen 26-29 sind die Tagesprofile zur besseren Übersicht jeweils graphisch dargestellt.

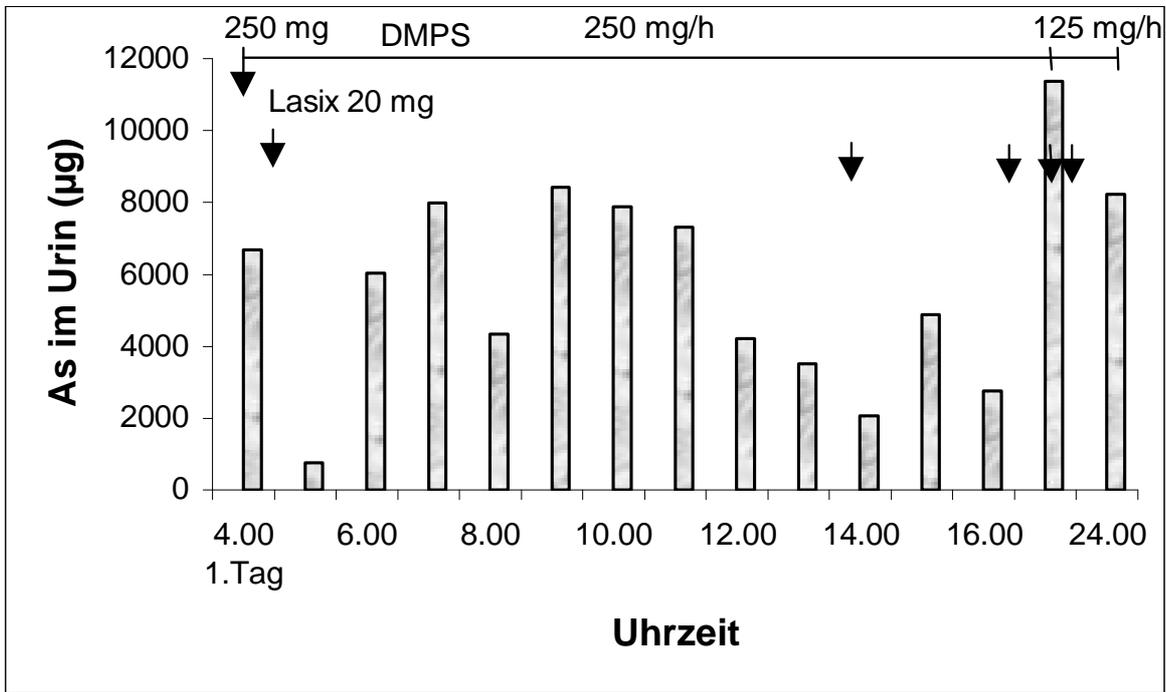


Abb. 26: Renal eliminierte Arsenmenge am 1. Tag nach Gifteinnahme

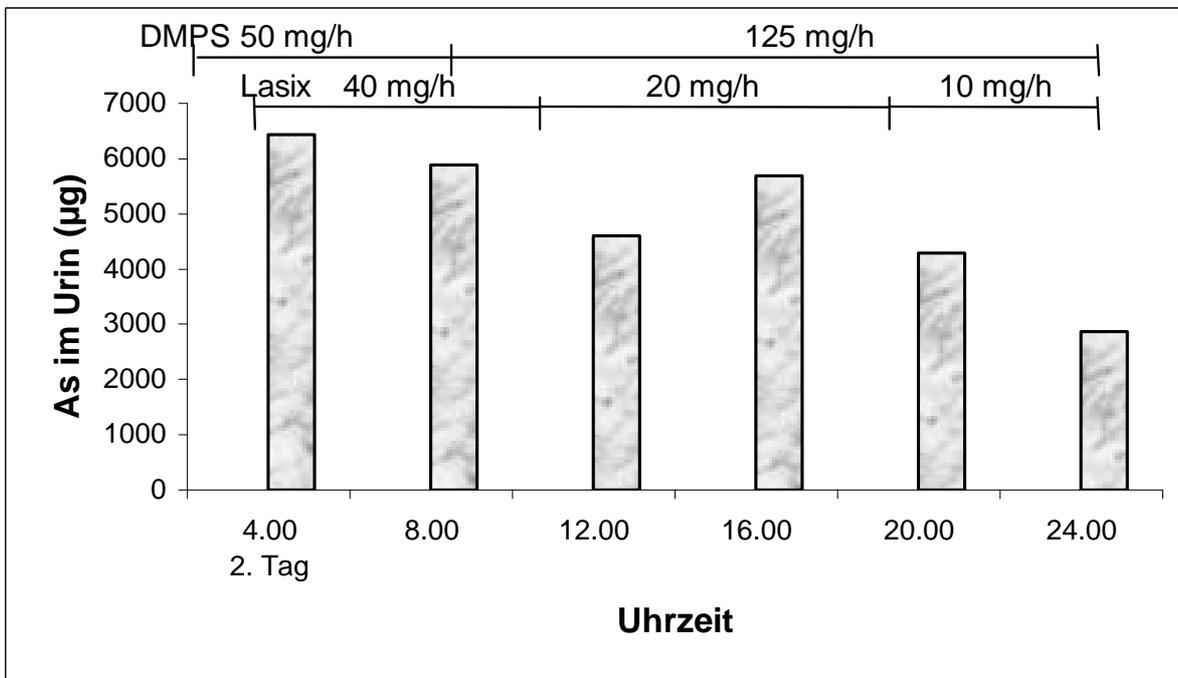


Abb. 27: Renal eliminierte Arsenmenge am 2. Tag nach Gifteinnahme

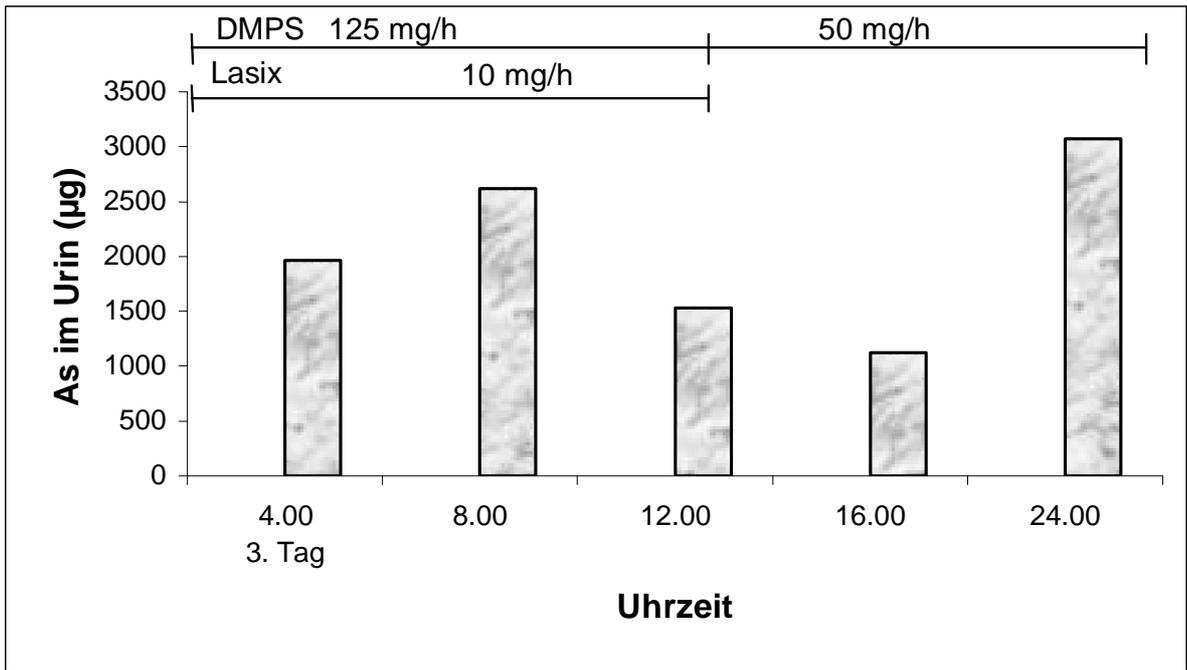


Abb. 28: Renal eliminierte Arsenmenge am 3. Tag nach Gifteinnahme

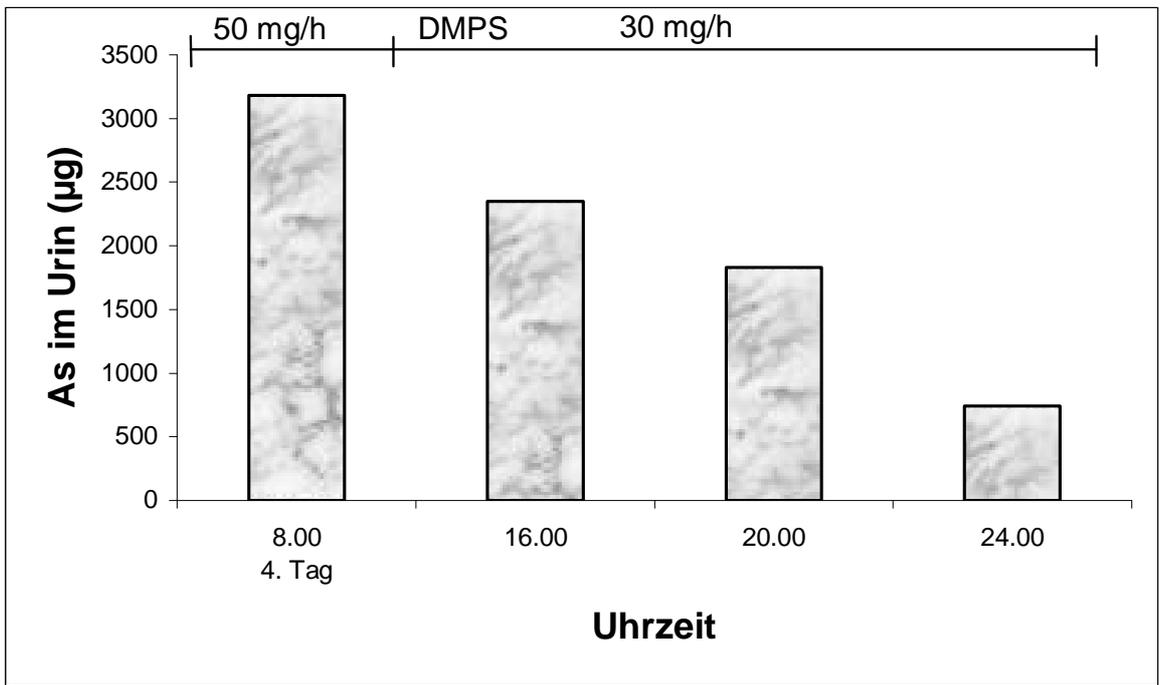


Abb. 29: Renal eliminierte Arsenmenge am 4. Tag nach Gifteinnahme

In Tab. 30 sind die Werte zur Berechnung der natürlichen Clearance-Werte  $Cl_N$  am 1.-4. Tag nach Gifteinnahme aufgeführt.

Tab. 30: Berechnungsgrößen für die natürliche Arsen-Clearance  $Cl_N$  am 1.-4. Tag nach Gifteinnahme als Tagesprofil

Tag nach Gifteinnahme	Uhrzeit	U ( $\mu\text{g/l}$ )	V (ml/min)	P ( $\mu\text{g/l}$ )	$Cl_N$ (ml/min)
1. Tag	4.00	9555	3,89	695	53,43
	5.00	2562	5	236	54,27
	6.00	15075	6,67	1526	65,89
	7.00	39938	3,33	1017	130,77
	8.00	39410	1,83	976	73,89
	9.00	56175	2,5	868	161,79
	10.00	35800	3,67	805	163,21
	11.00	24388	5	561	217,36
	12.00	21012	3,33	517	135,34
	13.00	58425	1	429	136,18
	14.00	68425	0,5	269	127,18
	15.00	34912	2,33	241	337,53
	16.00	39300	1,17	199	231,06
	20.00	29163	1,63	143	332,41
24.00	16443	2,08	81	422,24	
		Mittelwert			183,29
2. Tag	4.00	20106	1,33	83	322,18
	8.00	7545	3,25	67	365,98
	12.00	5476	3,5	55	348,47
	16.00	4375	5,42	41	578,35
	20.00	3150	5,67	31	576,15
	24.00	3116	3,83	28	426,22
		Mittelwert			436,23
3. Tag	4.00	2726	3	26	314,54
	8.00	2032	5,38	26	420,47
	12.00	1696	3,75	23	276,52
	16.00	3220	1,46	21	223,87
	24.00	3752	3,42	22	583,26
		Mittelwert			363,73
4. Tag	8.00	2486	2,67	18	368,76
	16.00	2302	2,13	13	377,17
	20.00	1189	3,21	12	318,05
	24.00	1480	1,04	12	128,27
		Mittelwert			298,06

Mittelt man die einzelnen Clearance-Werte eines Tages, so erhält man folgende Daten: Am 1. Tag beträgt der natürliche Clearance-Wert 183,29 ml/min, am 2. Tag 436,23 ml/min, am 3. Tag 363,73 ml/min und am 4. Tag 298,06 ml/min. Auch hier spielen neben einer gut funktionierenden Diurese die bei Fall 4 genannten Mechanismen (siehe S. 60) eine entscheidende Rolle bei der Entstehung solch hoher natürlicher Clearance-Werte. Hierfür sprechen auch die hohen Arsenkonzentrationen im Stuhl während der ersten 6 Tage nach Gifteinnahme s.u..

Am 5.-15. Tag nach Gifteinnahme wurde die Arsenkonzentration im 24-Stunden-Sammelurin gemessen, dadurch konnten die Tagesmengen des renal eliminierten Arsens an diesen Tagen berechnet werden. In Tab. 31 sind diese Werte zusammengestellt.

Tab. 31: Berechnungsgrößen der Arsenausscheidung im Urin am 5.-15. Tag nach Gifteinnahme

Tag nach Gifteinnahme	V (l)	U (µg/l)	Menge (µg)
5. Tag	1	1480	1480,0
6. Tag	1,6	1550	2480,0
7. Tag	1,26	877	1150,02
8. Tag	1,4	647	905,8
9. Tag	1,3	319	414,7
10. Tag	1,45	187	271,15
11. Tag	3	36	108,0
12. Tag	3,45	32	110,4
13. Tag	2,75	57	156,75
14. Tag	3,45	40	138,0
15. Tag	3,3	25	82,5
		Gesamtmenge	7297,32

Vom 5.-15. Tag nach Gifteinnahme konnten 7,3 mg Arsen den Körper über die Nieren verlassen.

Für die Berechnung der natürlichen Clearance-Werte  $Cl_N$  am 5.-15. Tag nach Gifteinnahme gelten die Werte in Tab. 32.

Tab. 32: Berechnungsgrößen für die natürliche Arsen-Clearance  $Cl_N$  am 5.-15. Tag nach Gifteinnahme

Tag nach Gifteinnahme	U (µg/l)	V (ml/min)	P (µg/l)	$Cl_N$ (ml/min)
5. Tag	1480	0,69	11	92,83
6. Tag	1550	1,11	21	81,92
7. Tag	877	0,88	15	51,45
8. Tag	647	0,97	5	125,52
9. Tag	319	0,9	4	71,78
10. Tag	187	1,01	4	47,22
11. Tag	36	2,08	3	24,96
12. Tag	32	2,39	4	19,12
13. Tag	57	1,91	4	27,22
14. Tag	40	2,39	3	31,87
15. Tag	25	2,29	3	19,08
			Mittelwert	53,91

Ab dem 5.-15.Tag nach Gifteinnahme ergibt sich damit eine mittlere natürliche Arsen-Clearance von 53,91 ml/min. In den Abbildungen 30 und 31 sollen die täglichen Arsenausscheidungen im Urin bzw. die dazugehörigen natürlichen Clearance-Werte für den 5.-15. Tag nach Gifteinnahme zusammenfassend und übersichtlich dargestellt werden.

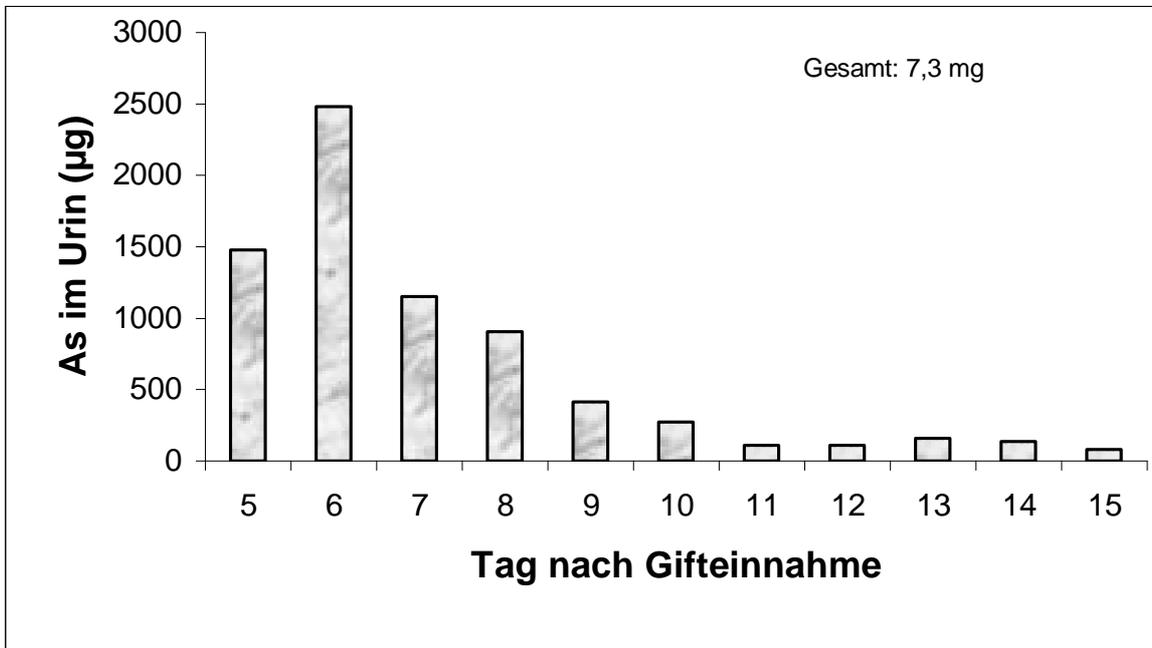


Abb. 30: Renale eliminierte Arsenmenge am 5.-15 Tag nach Gifteinnahme

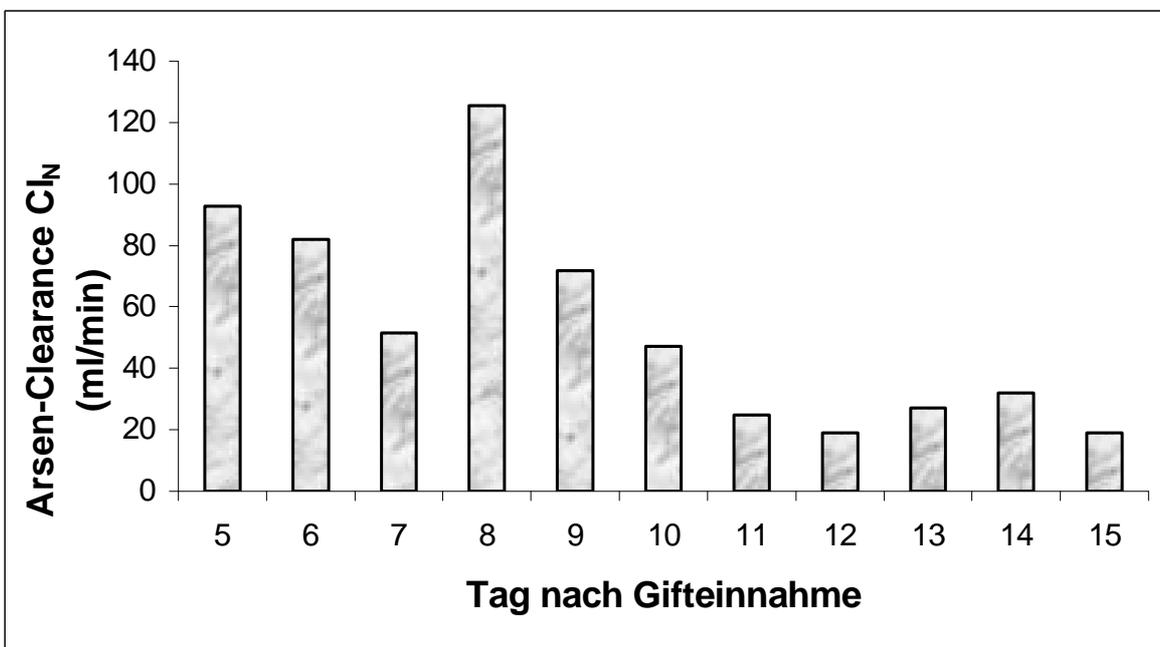


Abb. 31: Tägliche natürliche Arsen-Clearance  $Cl_N$  vom 5.-15. Tag nach Gifteinnahme

In Tab. 33 stehen die Werte der Arsenkonzentrationen im Stuhl für die ersten 13 Tage nach Gifteinnahme. Da die zugehörigen Stuhlmengen nicht immer dokumentiert wurden, läßt sich die entsprechende Arsenmenge und somit die Gesamtmenge von Arsen, die auf diesem Wege den Körper verlassen hat, nicht genau berechnen.

Die Ursache für die hohen Arsenkonzentrationen im Stuhl liegt darin, daß bei akuten Hochdosis-Arsenintoxikationen die enterale Resorption nicht wie nach Aufnahme geringer Arsenmengen bei über 90% liegt, siehe Kapitel 5.1.1. Ein Großteil des aufgenommenen Arsens wird erst gar nicht resorbiert. Damit ist die hohe Konzentration von 333 mg/kg am Einnahmetag zu erklären.

Weiterhin kommt hinzu, daß bei hochdosigen Arsenintoxikationen die fäkale Arsenausscheidung, die nach Aufnahme kleiner Arsendosen bei ca. 10% liegt, eine entscheidende Rolle bei der Elimination einnimmt, siehe Kapitel 5.1.3.

Tab. 33: Berechnungsgrößen für die fäkale Arsenausscheidung

Tag nach Gifteinnahme	V (kg)	Konzentration ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	Menge ( $\mu\text{g}$ )
Einnahmetag	-	333000	-
1. Tag	-	86650	-
6. Tag	0,14	79704	11159,0
8. Tag	-	8894	-
9. Tag	-	1925	-
10. Tag	-	650	-
11. Tag	0,23	266	61,18
12. Tag	0,385	109	41,97
13. Tag	0,265	74	19,61

Bei der graphischen Darstellung der Arsenkonzentration im Stuhl (Abb. 32) sieht man sehr schön, wie auch hier ein exponentieller Abfall stattfindet, und die Kurve gegen Null läuft.

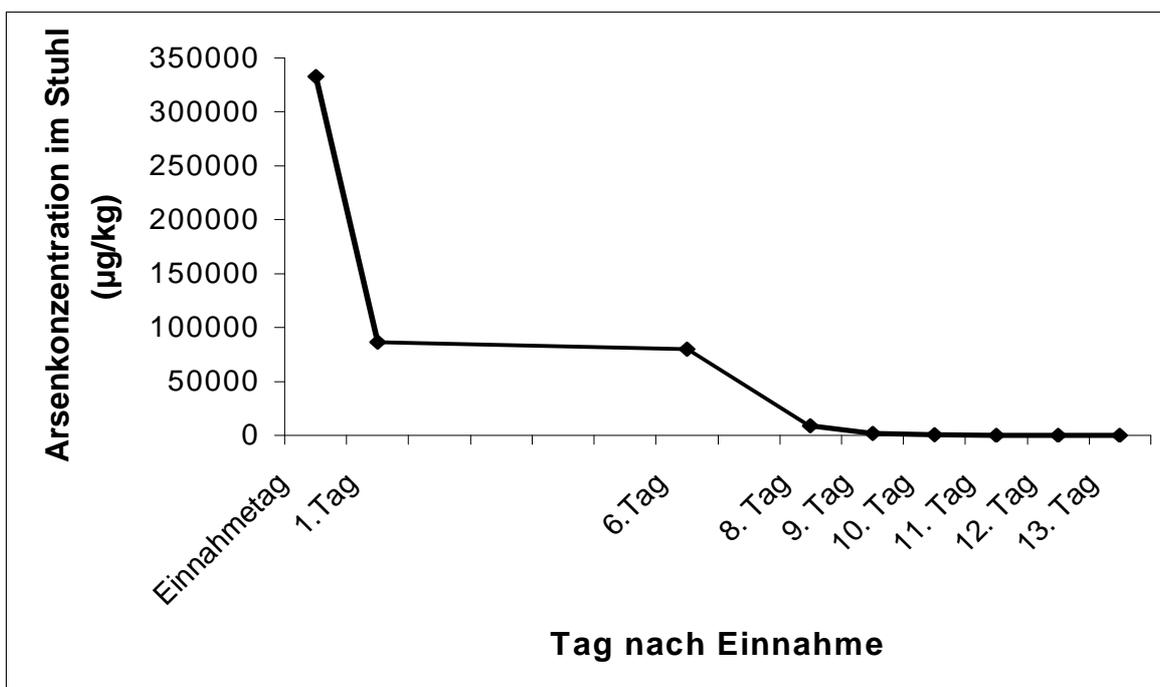


Abb. 32: Arsenkonzentration im Stuhl

Die durch die zwei gastrokopischen Magenspülungen am 1. und 2. Tag nach Gifteinnahme entfernten Arsenmengen werden in Tab. 34 dargestellt.

Tab. 34: Berechnungsgrößen für die durch die gastrokopischen Magenspülungen entfernte Arsenmenge

Tag nach Gifteinnahme	V (l)	Konzentration (µg/l)	Menge (µg)
1. Tag	0,85	8810	7488,5
2. Tag	0,97	9620	9331,4
		Gesamtmenge	16819,9

Damit konnten durch diese Form der primären Giftelimination lediglich 16,82 mg des eingenommenen Arsens aus dem Körper entfernt werden.

Im Gegensatz dazu konnte im asservierten Mageninhalt, welcher durch die Magenspülung im Rahmen der Erstversorgung gewonnen wurde, immerhin eine Arsenkonzentration von 234875 µg/l festgestellt werden. Leider ist jedoch die genaue Menge des Magenspülwassers nicht dokumentiert und daher eine exakte Berechnung des auf diesem Wege entfernten Arsens nicht möglich.

## 4.6 6. Fall

Nachdem der 22jährige Patient gegen 23<sup>00</sup> Uhr in suizidaler Absicht mehrere Gramm Arsenik einnimmt, indem er "feinverteilt" immer wieder den Finger in das Pulver taucht und ableckt und dazu Bier trinkt, kommt es in wenigen Stunden zu ausgeprägten gastrointestinalen Beschwerden. Wegen heftigen Erbrechens und wässriger, z.T. blutig-tingierter Durchfälle verständigt er den Notarzt und wird 7 Stunden nach Gifteinnahme in ein auswärtiges Krankenhaus aufgenommen. Wegen eines Kreatininanstieges von 0,9 mg/dl auf 2,0 mg/dl bei quantitativ noch normaler Diurese wird der Patient in ein größeres Zentrum mit Dialysemöglichkeit verlegt.

Aufnahmebefund: Kaltschweißiger, somnolenter Patient. Durch starke Bauchschmerzen, anhaltenden Brechreiz und profuse wässrige Durchfälle erheblich beeinträchtigt. Abdomen gespannt, meteoritisch und diffus druckempfindlich. Darmgeräusche nur noch sehr spärlich vorhanden. Blutdruck 100/50 mmHg und Herzfrequenz 100 Schläge/min. Reflexstatus und Sensibilität sind normal. Es besteht kein Hinweis auf neurologische Ausfälle. Röntgen-Thorax: o.B.. Röntgen-Abdomen-Leer in zwei Ebenen: dilatierte, überblähte Jejunum- und Ileumschlingen mit Spiegelbildung. Flächige, metaldichte Verschattungen in Projektion auf den Magen und winzige, stippchenförmige, metaldichte Verschattungen in Projektion auf den Dünndarm. Abdomensonographie: Dünndarmschlingen und Dickdarm erheblich dilatiert, flüssigkeitsgefüllt mit Pendelperistaltik, i.S. eines Subileus, sowie Wandverdickung des Dünndarms. ÖGD: Ösophagus und Kardia sind unauffällig. Im unteren Corpus und Antrum sind großkurvaturseitig ausgedehnte Verätzungen der Magenschleimhaut sichtbar (flächenhafte, relativ scharf begrenzte, gering erhabene, schwarz verfärbte Schleimhautareale, z.T. mit festhaftendem weißlich-amorphem Material belegt, wobei es sich dabei höchstwahrscheinlich um Reste des verschluckten Arsens handelt). Die Schleimhaut ist sonst diffus gerötet, an mehreren Stellen zwischen den Schleimhautfalten in Fundus und Corpus sind festhaftende, weiße Beläge zu sehen. Duodenum im Bulbus und im weiteren Verlauf unauffällig. Während einige Stunden zuvor eine quantitativ noch normale Diurese bestanden hatte, ist der Patient seit der Übernahme (ca. 18 Stunden nach Gifteinnahme) anurisch.

Labor: Über der Norm liegen (bei Übernahme im Dialysezentrum): Harnstoff-N 62 mg/dl; Kreatinin 3,4 mg/dl; Leukozyten 27900/µl; GOT 40 U/l; Lipase 217 U/l; Amylase 85 U/l; LDH 430 U/l; CK 75 U/l.

Unterhalb der Norm liegt der Quick-Wert mit 56%.

Pathologische Werte im weiteren Verlauf (Maximalwerte, Tag der Vergiftung) sind im folgenden zusammengefasst: Harnstoff-N 148 mg/dl (12. Tag); Kreatinin 10,2 mg/dl (12. Tag); Hb 9,6 g/dl (19. Tag); Thrombozyten 98000/µl (6. Tag); LDH 2034 U/l (3. Tag); CK 75 U/l (2. Tag); Bilirubin 2,3 mg/dl (6. Tag); Ammoniak 105 µmol/l (6. Tag); GOT 122 U/l (6. Tag); GPT 144 U/l (6. Tag); Gamma-GT 30 U/l (6. Tag); Lipase 967 U/l (4. Tag); Amylase 295 U/l (12. Tag); Quick 43% (3. Tag); PTT 75 sec (3. Tag).

Verlauf: Von der klinischen Symptomatik her steht in den ersten Tagen nach Intoxikation die gastrointestinale Manifestation im Vordergrund. Das rezidivierende Erbrechen sistiert nach endoskopischer Entleerung des Magens, eine anhaltende Übelkeit besteht jedoch bis zum 3. Tag. Die schwere toxische Enteritis mit vom Patienten nicht kontrollierbaren profusen wässrigen Durchfällen (teilweise nahezu klare, nur leicht gelbliche Flüssigkeit mit Beimengung kleiner, membranartiger Gewebefetzen) läßt erst ab der Mittagszeit des zweiten Tages nach und sistiert am Abend desselben Tages. Am 6. Tag normalisiert sich das Stuhlverhalten, gastrointestinale Beschwerden bestehen danach nicht mehr. Als Reste der ausgedehnten Verätzungen im Magen lassen sich bei der Kontrollgastroskopie 20 Tage nach Gifteinnahme noch zwei flache Ulzerationen nachweisen, diese sind jedoch bei der anschließenden Untersuchung nach weiteren 15 Tagen bis

auf geringe narbige Residuen abgeheilt. Nach 7-tägiger kompletter Anurie kommt am 9. Tag nach Gifteinnahme die Urinausscheidung wieder in Gang, in den darauffolgenden Tagen mit rasch zunehmenden Harnmengen aber noch ungenügend konzentriert. Eine qualitativ ausreichende Nierenfunktion wird erst 10 Tage später erreicht. Im weiteren Verlauf ist eine kontinuierliche Besserung der Nierenleistung zu beobachten. Bei der letzten Kontrolle 35 Tage nach Gifteinnahme liegt der Kreatinin-Wert bei 1,6 mg/dl. Der Urinstatus ist zuletzt unauffällig, nachdem sich nach Wiedereinsetzen der Urinausscheidung zunächst eine geringe Proteinurie gezeigt hatte. Als Ausdruck der zerebralen Mitbeteiligung entwickelt sich in der Nacht vom 1. zum 2. Tag nach Gifteinnahme ein delirantes Bild, das während des darauffolgenden Tages fortbesteht und sich dann rasch zurückbildet. Der Patient ist in dieser Zeit teilweise desorientiert und unruhig (kurze Zeit sind Bettgitter und Fixieren notwendig) und zeigt ein verstärktes Schwitzen. Im weiteren Verlauf klagt der Patient am 6.-7. Tag nach Gifteinnahme über eine insgesamt nur kurz andauernde diffuse Schmerzsymptomatik. Weitere neurologische Symptome treten nicht auf. Es ergibt sich kein Anhalt für die Entwicklung einer Polyneuropathie. Die am 4., 13. sowie 35. Tag nach Gifteinnahme durchgeführten neurophysiologischen Messungen ergeben normale motorische und sensible Nervenleitgeschwindigkeiten. Die anfangs erhebliche Leukozytose mit 27900/ $\mu$ l ist wohl im Zusammenhang mit der schweren toxischen Enterokolitis zu deuten. Im Rahmen der systemischen inflammatorischen Reaktion besteht anfangs auch eine plasmatische Gerinnungsstörung und ein AT III-Abfall. Bis zum Abend des 2. Tages findet sich ein deutlicher LDH-Anstieg (max. 2034 U/L) als Zeichen einer allgemeinen Zellschädigung. Insbesondere das Blutbild ist in dieser Phase stabil, erst im weiteren Verlauf kommt es zu einem mäßigen, mit einer Haptoglobinniedrigung verbundenen Hb-Abfall als Ausdruck einer klinisch nicht relevanten Hämolyse. Neben der oben genannten Hauptmanifestationen der Intoxikation kommt es zu einer toxischen Hepatitis mit kurzzeitig auch geringer Funktionseinschränkung (Bilirubinanstieg, Ammoniakernhöhung) und einer toxischen Pankreatitis (siehe Laborwerte im Verlauf). Eine toxische Myokardschädigung zeigt sich an deutlichen Erregungsrückbildungsstörungen im EKG am 3. Tag nach Gifteinnahme, die sich innerhalb von wenigen Tagen zurückbilden sowie an einer geringen Troponin-T-Erhöhung. Klinische Symptome treten mit den zuletzt genannten Organbeteiligungen nicht auf. Insbesondere im Rahmen der Myokardschädigung gibt es keine Rhythmusstörungen bzw. Herzinsuffizienzzeichen, im Rahmen der Pankreasschädigung keine adominelle Symptomatik. Die Thrombozyten fallen anfangs bis zum 5. Tag nach Gifteinnahme bis auf minimal 98000/ $\mu$ l; im Laufe der darauffolgenden drei Tage normalisieren sie sich wieder. Für eine weitere Knochenmarksschädigung gibt es keinen Anhalt. Der Patient kann am 23. Tag nach Gifteinnahme aus der stationären Behandlung entlassen werden. Bei ambulanten Wiedervorstellungen und der Diagnostik am 35. Tag nach Gifteinnahme zeigt sich bezüglich der Organschäden eine kontinuierliche Besserung. Für bleibende Schädigungen nach der schweren Intoxikation gibt es keinen Anhalt.

Therapie: Nach Einleiten einer Infusionstherapie zur Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution wird eine Magenspülung unter gastrokopischer Sicht durchgeführt. Auf adrenerge Substanzen kann wegen der fehlenden Kreislaufinsuffizienz, trotz großer Elektrolyt- und Volumenverluste durch die gastrointestinale Symptomatik, verzichtet werden. Die bei der ÖGD sichtbaren Arsenreste im Magen haften sehr fest und lassen sich durch ausgiebiges Spülen nur partiell entfernen, z.T. erst nach Abstreifen mit der geschlossenen Biopsiezange (größere Anteile werden direkt mit der Zange gefaßt, abgehoben und dann direkt über den Biopsiekanal geborgen bzw. ebenfalls ausgespült). Wegen der ausgedehnten Verätzungen im Magen erhält der Patient Omeprazol, anfangs 40 mg/Tag i.v., ab dem 5. Tag nach Gifteinnahme einen Monat lang 20 mg/Tag oral. Der Patient wird aufgrund der Anurie vom Aufnahmetag bis zum 9. Tag nach Gifteinnahme täglich, am 11. und 12. Tag und dann in zweitägigen Abständen jeweils 5 Stunden hämodiafiltriert (HDF/ERCH). Mit der Behandlung am 20. Tag nach Gifteinnahme kann die Nierenersatztherapie beendet werden (insgesamt 15 mal). Als Verfahren wird die Hämodiafiltration gewählt, um die größtmögliche

Clearance im klein- und mittelmolekularen Bereich zu gewährleisten, da insbesondere im Blick auf die Dialysierbarkeit der DMPS-Arsenkomplexe keine verlässlichen Daten vorliegen. Während der Dialysebehandlung werden 100 mg DMPS pro Stunde mittels Perfusor direkt in den arteriellen Blut Schlauch gegeben. Zusätzlich zu der kontinuierlichen DMPS-Gabe während der Hämodiafiltration erhält der Patient bis zum 5. Tag nach Gifteinnahme in 6-stündigem Abstand 250 mg DMPS i.v. als Bolus, ab dem 6. Tag bis zum 8. Tag jeweils 1 x 250 mg DMPS i.v. sechs Stunden nach der Hämodiafiltration als Bolus und ab dem 9. Tag bis zum 25. Tag 3 x 100 mg DMPS oral als Kapsel.

In Abb. 33 sind Verlauf der Blutarsenkonzentration und Einsatz der Hämodiafiltration sowie die Dosierung der Antidotgabe aufgeführt.

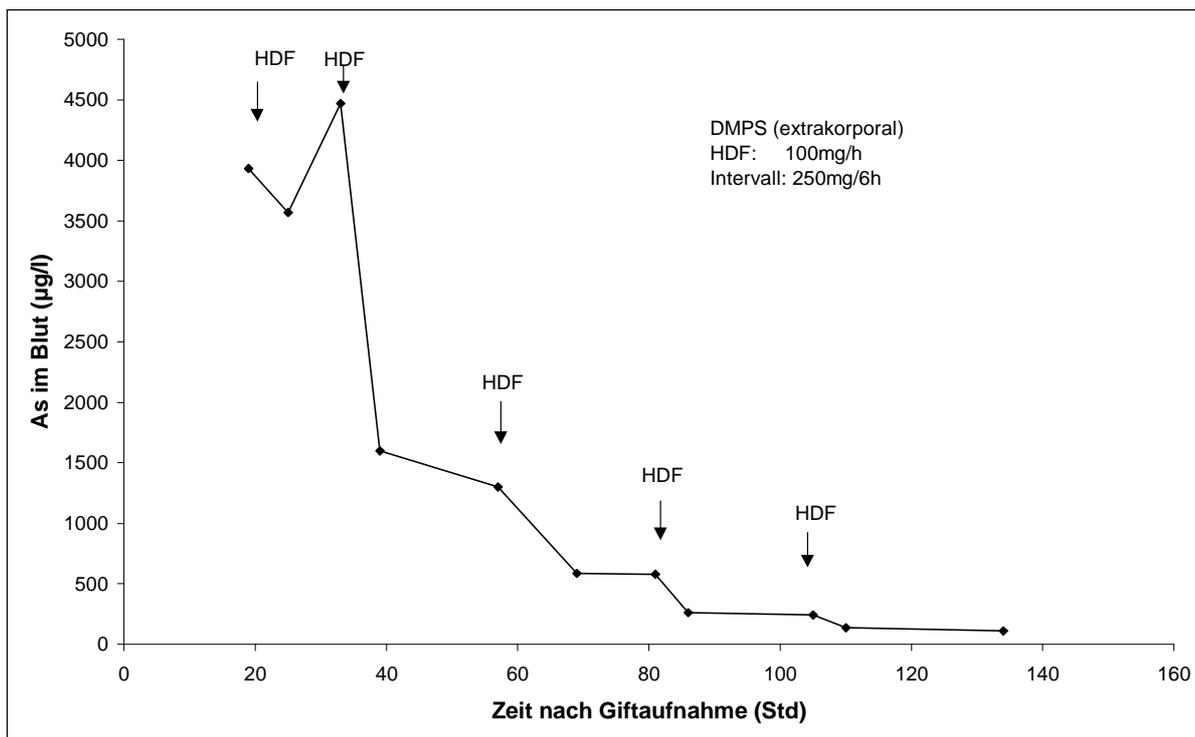


Abb. 33: Verlauf der Arsenkonzentration im Blut

An der Kurve der Blutkonzentration ist trotz Therapiebeginn in Form von Magenspülung, Hämodiafiltration und Antidotgabe zunächst ein Anstieg des Arsenspiegels bis zum Morgen des 2. Tages nach Gifteinnahme erkennbar. Dies ist wohl auf eine weiterhin stattfindende Nachresorption zurückzuführen, höchstwahrscheinlich aus den stippchenförmigen metalllichten Verschattungen, die in Projektion auf den Dünndarm sichtbar sind.

In Abb. 34 ist jedoch zu erkennen, daß im weiteren Verlauf mit jeder Hämodiafiltration eine Abnahme des Blutarsenspiegels um mindestens 50% stattfindet, bei der 2. HDF sogar um ca. 65%. Der Verlauf der Arsenkonzentration macht diesen Fall sehr interessant. Da der Patient komplett anurisch ist, ist eine relevante Arsenausscheidung, die ja wie bereits in Kapitel 2.4 erwähnt auch nach Chelat-Gabe hauptsächlich renal erfolgt, nur durch die extrakorporale Giftelimination, hier in Form einer Hämodiafiltration, gewährleistet. Wie man an der Abb. 34 sehr schön sehen kann, läuft die Kurve zwischen den Hämodiafiltrations-Therapien fast waagrecht, was die geringe Arsenausscheidung während dieser Phasen widerspiegelt.

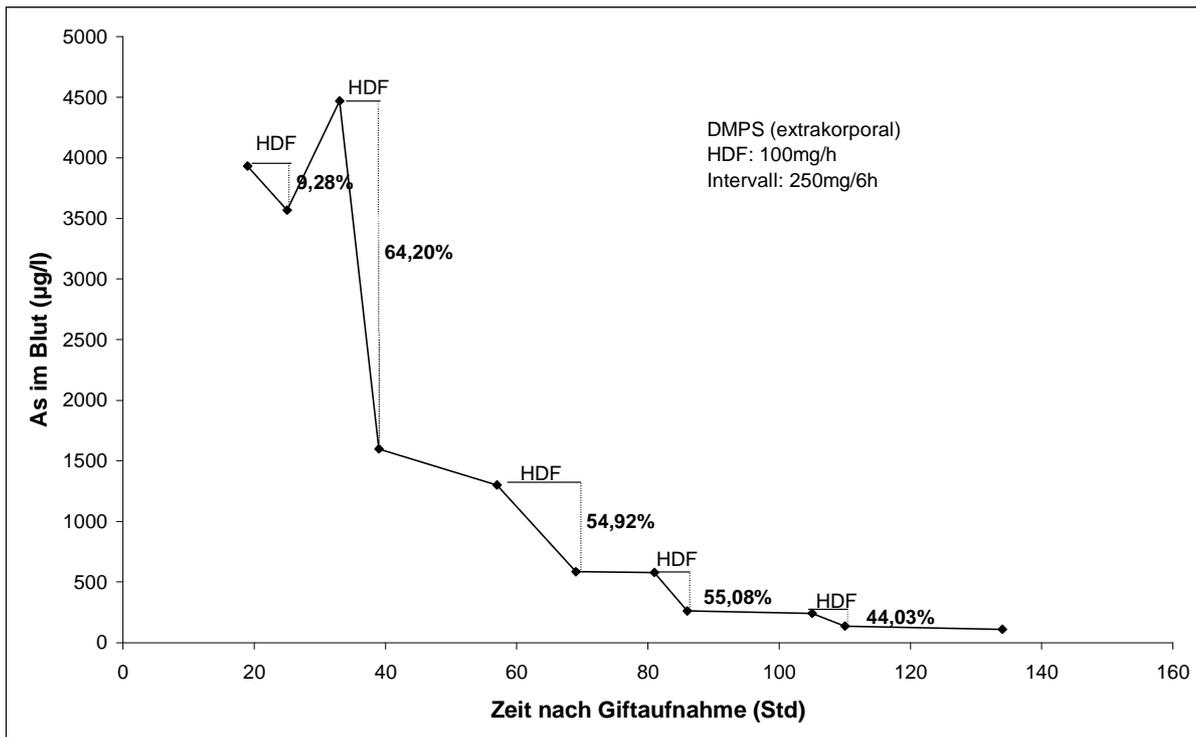


Abb. 34: Prozentuale Blutarsenspiegelabnahme durch die Hämodiafiltrationen

Daß die Blutkonzentration des Arsens exponentiell abfällt, erkennt man daran, daß bei Übertragung der Werte auf halblogarithmisches Papier, wie in Abb. 35 dargestellt, die Kurve sich einer Geraden nähert.

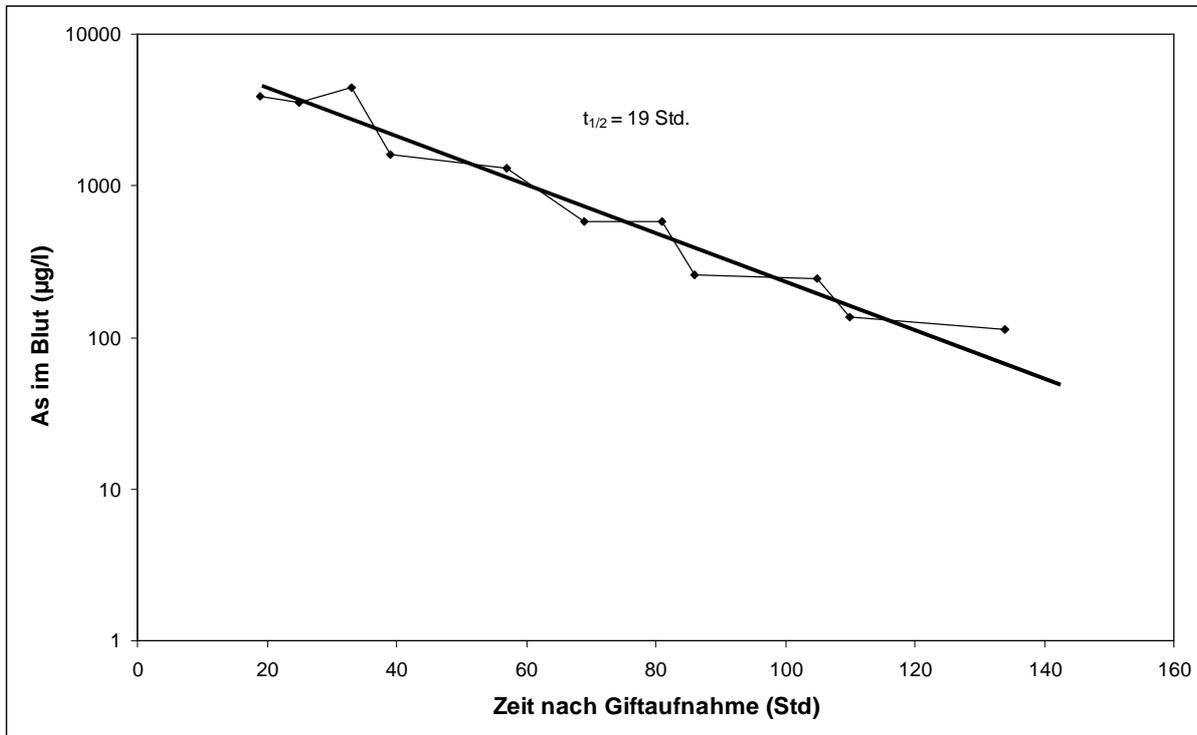


Abb. 35: Blutkonzentrationsabnahme des Arsens als halblogarithmische Darstellung

Für die in der Abb. 36 dargestellten ersten 6 HDF-Behandlungen gelten die Berechnungsgrößen der Tab. 35.

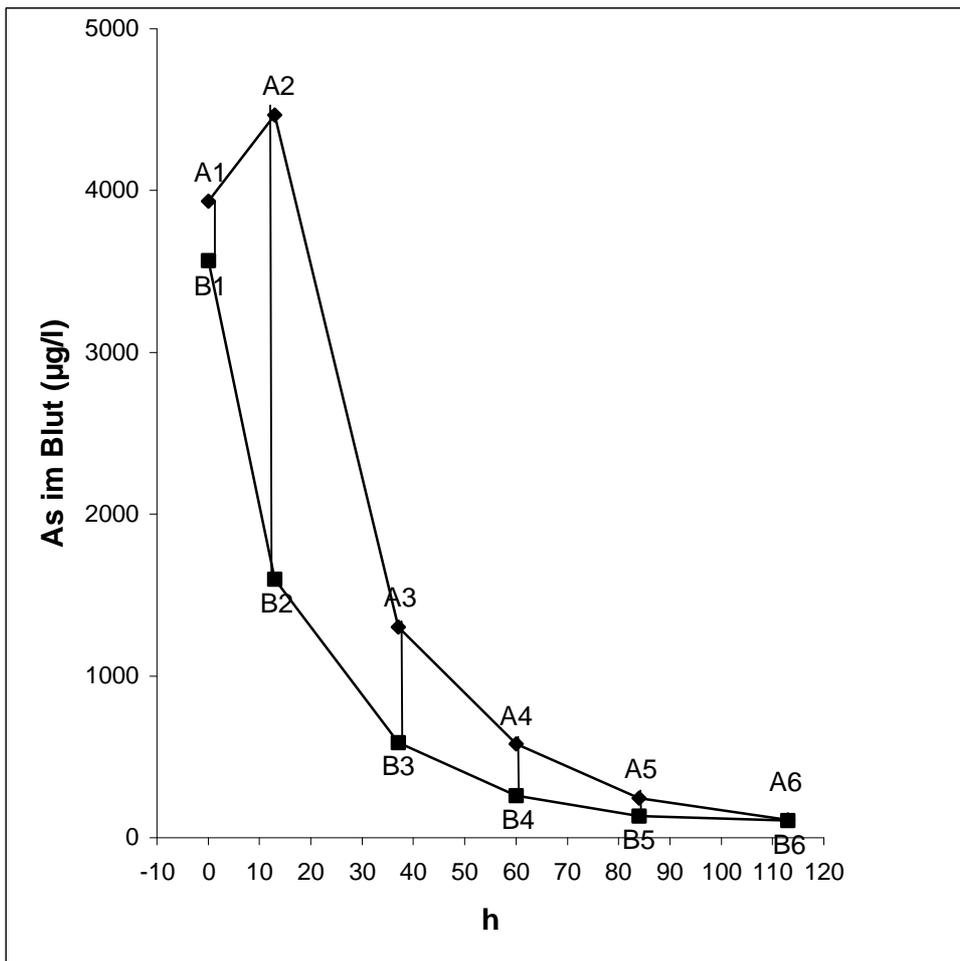


Abb. 36: Die ersten 6 HDF-Behandlungen

Tab. 35: Berechnungsgrößen für die durch die ersten 6 HDF-Behandlungen entfernte Arsenmenge

	$Q_B$ (ml/min)	$(\delta C_n + \delta C_{n+1})$ (µg/l)	$(t_{n+1} - t_n)$ (min)	Menge (µg)
A1B1-A2B2	200	365+2869	300	97020
A2B2-A3B3	200	2869+715	300	107520
A3B3-A4B4	200	715+320	300	31050
A4B4-A5B5	200	320+107	300	12810
A5B5-A6B6	200	107+6	300	3390
			Gesamtmenge	251790

Durch die sekundäre Giftelimination konnten insgesamt 251,79 mg Arsen entfernt werden.

Zur Bestimmung der extrakorporalen Clearance-Werte  $Cl_E$  der ersten 6 HDF-Behandlungen dienen die Werte der Tab. 36.

Tab. 36: Berechnung der  $Cl_E$  der ersten 6 HDF-Behandlungen

	$Q_B$ (ml/min)	$Q_F$ (ml/min)	$C_A$ ( $\mu\text{g/l}$ )	$C_V$ ( $\mu\text{g/l}$ )	$Cl_E$ (ml/min)
A1B1	200	33,33	3933	3568	48,8
A2B2	200	33,33	4469	1600	140,33
A3B3	200	33,33	1302	587	124,86
A4B4	200	33,33	581	261	125,12
A5B5	200	33,33	243	136	106,72
A6B6	200	33,33	112	106	42,25
				Mittelwert	98,01

Mittelt man die 6 erhaltenen  $Cl_E$ -Werte, so ergibt sich eine durchschnittliche extrakorporale Clearance  $Cl_E$  von 98,01 ml/min, wobei der erste und der letzte Wert deutlich niedriger liegen als die anderen Werte. Läßt man diese zwei Werte außer Acht, so beträgt der Mittelwert 124,26 ml/min.

Tab. 37: Synoptische Darstellung aller 6 Fälle

	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4	Fall 5	Fall 6
Stationäre Aufnahme nach Gifteinnahme	44 Std.	14 Std.	20 Std.	16 Std.	8 Std.	19 Std.
Max. As-Konz. i. Blut	558µg/l	540µg/l	620µg/l	245µg/l	2240µg/l	4469µg/l
As-Konz. i. Verlauf	Plateau	HWZ 16 Std.	Plateau	HWZ 4 Std.	HWZ 4 Std.	HWZ 19 Std.
Antidot-Therapie	BAL	BAL	BAL/DMPS	DMPS	DMPS	DMPS
As-Ausscheidung i. Urin	156mg/20d	8,54mg/34h	123,41mg/4d	86,25mg/3d	134,6mg/4d	Anurie
As-Elimination m. 1. HDHP	5,2mg	11,62mg	2,89mg	n.d.	n.d.	n.d.
As-Elimination m. HD	n.d.	n.d.	n.d.	240,60µg/6h	n.d.	n.d.
As-Elimination m. HDF	n.d.	n.d.	n.d.	62,81µg/6h	n.d.	252 mg
Verlauf	Paraplegie	Tod n. 34 h	Tod n. 6 d	Rest. ad. int.	Rest. ad. int.	Rest. ad. int.

In der Tab. 37 sind die wichtigsten Daten aller 6 dargestellten Fälle zusammengefasst. Wie man sieht, konnte bei den 3 letztgenannten Patienten eine restitutio ad integrum erreicht werden, obwohl die maximalen Blutarsenspiegel, die alle zeitlich gesehen nach denselben Abständen post ingestionem gemessen wurden, bis zu 8-fach höher liegen und den letalen Arsenspiegel, der bei ca. 600 µg/l angenommen wird, bis zu 7 mal überschreiten. Die Anwendung von DMPS bei Fall 3 kann vernachlässigt werden, da sie sowohl von der Dosierung als auch von der Verabreichungsform her, nämlich oral, keiner adäquaten Therapie bei einem solch hohen Blutarsenspiegel von 620 µg/l entspricht.

Mit Hilfe des Programmes SPSS (Version 11.0) für MS Windows wurde die Halbwertszeit anhand der Arsenkonzentrationen im Blut rechnergestützt statistisch ausgewertet. Es fällt auf, daß bei Fall 1 und Fall 3, die BAL als Antidottherapie erhalten, eine Halbwertszeit nicht ermittelt werden kann, da die Arsenkonzentration im Blut über lange Zeit konstant bleibt. Auch bei Fall 2, der ebenfalls BAL als Antidot erhält, ist die Halbwertszeit der Arsenkonzentrationsabnahme im Blut mit 16 Stunden deutlich länger als bei Fall 4 und Fall 5 mit jeweils 4 Stunden, wobei in diesen zwei Fällen DMPS als Antidot zur Anwendung kommt. Die relativ lange Halbwertszeit trotz DMPS-Gabe bei Fall 6 ist damit zu erklären, daß dieser Patient wegen der Anurie das Arsen nur während der extrakorporalen Giftelimination (HDF) ausscheiden kann und diese nicht kontinuierlich stattfindet. Würde man die Zeit zwischen den Therapieeinheiten außer Acht lassen bzw. eine kontinuierliche HDF annehmen, so käme man in diesem Fall auf eine geschätzte Halbwertszeit von ca. 5 Stunden. Damit sieht man, daß die Arsenausscheidung bei erhaltener Nierenfunktion deutlich schneller erfolgt als mit Hilfe von extrakorporalen Gifteliminationsmaßnahmen, da die meisten dieser Verfahren, die für die Arsenelimination in Frage kommen, wie z.B. die Hämodiafiltration, nicht kontinuierlich durchgeführt werden können.

## 5 Diskussion

### 5.1 Pharmako- und Toxikokinetik des Arsens

#### 5.1.1 Enterale Resorption

Alle gut wasserlöslichen anorganischen Arsenverbindungen werden nach oraler Aufnahme in beträchtlichem Ausmaß (55-95%) im Gastrointestinaltrakt resorbiert (130, S. 509). Tam et al. (181, S. 320) konnten zeigen, daß Arsen in Wasser gelöst sowohl in seiner drei-, als auch in seiner fünfwertigen Form zu mehr als 90% resorbiert wird. Zur Ermittlung dieser Werte erhielten gesunde Versuchspersonen 0,01 µg radioaktives Arsenik. In einer anderen Studie schieden Patienten, die 9,5 mg Arsenat(III)-Lösung (Fowlersche Lösung) erhalten hatten, während eines Zeitraumes von 10 Tagen nur 3,5% der Dosis mit den Faeces aus, was für eine hohe enterale Resorption spricht (130, S. 509). Die hohe Resorptionsrate ist für die akute perorale Arsenintoxikation nicht realistisch, da sich die eingenommene Arsenmenge im Milligramm- bzw. meistens sogar im Grammbereich bewegt und während der gastrointestinalen Phase sehr viel Arsen erst gar nicht resorbiert wird. Der prozentuale Anteil des enteral resorbierten Arsens liegt bei der akuten Arsenintoxikation sicher deutlich niedriger. Hierfür sprechen auch die hohen Arsenspiegel im Stuhl der geschilderten Fälle (z.B.: 333 mg/kg Stuhl in Fall 5). Zum gleichen Ergebnis kommen auch Mahieu et al. (126, S. 1071). Für die Beurteilung der Resorption organischer Arsenverbindungen beim Menschen gibt es kaum Daten. Wie tierexperimentell bereits belegt wurde, konnte in einigen Untersuchungen gezeigt werden, daß die natürlich methylierten Arsenverbindungen von Fischen und Meeresfrüchten recht gut resorbiert werden, während Phenylarsenverbindungen z.B. Arsenilsäure geringere Resorptionsraten aufweisen (130, S. 509).

#### 5.1.2 Gewebeverteilung

Aus den Daten eines Patienten, der bereits eine Stunde nach oraler Gifteinnahme zu uns in stationäre Behandlung kam, lassen sich folgende Rückschlüsse ziehen: Da bis zu acht Stunden nach Gifteinnahme der Blutarsenspiegel steigt, ist davon auszugehen, daß bis zu diesem Zeitpunkt die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt die bestimmende Größe für die Höhe der Arsenkonzentration im Blut ist. Erst danach bestimmen Gewebeverteilung und Elimination die Blutarsenkonzentration. Die schnelle Arsenelimination aus dem Blut und Umverteilung ins Gewebe beim Menschen kann durch ein Dreikompartimenten-Modell beschrieben werden. Die Halbwertszeit der 1. Phase, die die Elimination der Hauptmenge betrifft, ist kürzer als eine Stunde, so daß nach 24 Stunden weniger als 0,1% der Dosis/l Blut gemessen wird. Die 2. Phase hat eine Halbwertszeit von ca. 30 Stunden und die 3. Phase, die nur noch für die Elimination von weniger als 0,02% der Dosis verantwortlich ist, eine von etwa 200 Stunden (130, S.509; 190, S. 175). Die Ergebnisse von Hansen & Möller (79, S. 138ff.), die besagen, daß der Großteil des resorbierten Arsens in die Organe Leber und Niere verteilt wird, konnten durch Benramdane et al. (15, S. 303) bestätigt werden. Die hohe Konzentration von Arsen in Leber und Niere kann dadurch erklärt werden, daß diese Organe an der Entgiftung (die Leber ist der Ort, an dem die Methylierung anorganischer Arsenverbindungen stattfindet) bzw. der Elimination von Arsen hauptsächlich beteiligt sind. An dieser Stelle muß jedoch auch auf die hohe Konzentration von Arsen im Muskel- und Herzgewebe hingewiesen werden, ein möglicher Grund für eine fatale Rhabdomyolyse bzw. für ein Herzversagen (15, S. 304).

Vergleicht man wenige Stunden vor dem Tod Konzentrationen im Gewebe mit solchen im Blut, so sieht man, daß die Gewebekonzentrationen 7 bis 350-fach höher liegen. Wie in tierexperimentellen Studien bereits dargestellt wurde (21, S. 175; 192, S. 43) konnte auch von Benramdane et al. (15, S.

305) gezeigt werden, daß As(III) bei der Gewebefindung dominiert. Es macht ca. 75-85% der gebundenen Form von Arsen in fast allen Organen aus. Ausnahmen machen nur lipidreiche Organe wie Cerebrum und Cerebellum mit jeweils 53% bzw. 47% As(III)-Anteil am Gesamtarsen. Hier liegen die methylierten Metabolite Monomethylarsonsäure (MMA) und Dimethylarsinsäure (DMA) bei ca. 49% verglichen mit anderen Organen, wo sie bei < 5% liegen. Die Konzentration von As(V) liegt außer in der Leber und in der Niere in allen anderen Organen unterhalb der Nachweisgrenze. Bei einer in vivo Studie an Kaninchen konnten Marafante et al. (128, S. 1335; 129, S. 27; 192, S. 29) nachweisen, daß der Großteil des Arsens im Gewebe innerhalb einer Stunde an Proteine gebunden wird. Diese Proteinbindung wird als zusätzlicher Schritt bzw. als erster Schritt bei der Entgiftung des anorganischen Arsens angesehen (193, S. 119; 194, S. 65). Die methylierten Metabolite MMA und DMA zeigen nur eine sehr geringe Affinität zum Gewebe, daher erfolgt ihre Elimination in Galle, Blut und Urin sehr rasch (21, S. 175; 84, S. 316; 181, S. 321).

Die Verteilung organischer Arsenverbindungen im Blut und in den Organen des Menschen ist unbekannt. Tierexperimentelle Befunde lassen vermuten, daß die Monophenylderivate eine höhere Retention in der Leber und in der Niere aufweisen als die rasch mit dem Urin ausgeschiedenen Methylverbindungen. Die Verteilung ist abhängig von den Substituenten am Phenylring und der Wertigkeit des Arsens, so daß Phenylarsonsäuren ( $\text{As}^{5+}$ ) weniger stark retiniert werden als Derivate des Phenylarsenoxids ( $\text{As}^{3+}$ ) (130, S. 510).

### 5.1.3 Elimination

Für geringe Dosen liegt die fäkale Arsenausscheidung unter 10% (188, S. 107). Dies scheint jedoch nach einer akuten Intoxikation mit höheren Arsendosen anders zu sein, wie die hohen Arsenspiegel im Stuhl der Patienten von Mahieu et al. (126, S. 1070) vermuten lassen. Die sehr hohen Arsenkonzentrationen im Stuhl der vorgestellten Patienten können diese Vermutung nur stützen und legen zusätzlich die Vermutung nahe, daß dies bei akuten Arsenintoxikationen mit sehr hohen Dosen neben der renalen Elimination ein Haupteliminationsweg von Arsen ist. So wurden im Fall 5 Arsenkonzentrationen bis zu 333 mg/kg Stuhl gemessen. Da der Patient mehrmals täglich immer wieder flüssigen Stuhl absetzte, läge die fäkal eliminierte Arsenmenge bei nur 2 Liter Stuhlgang zwischen 500-600 mg. Eine Menge, die auf keinem anderen Eliminationsweg erreicht wird. Leider liegen für akute Arsenintoxikationen in der Literatur keine quantitativen Untersuchungen der fäkalen Arsenausscheidung vor.

Bei geringen Arsenmengen ist die renale Ausscheidung der Haupteliminationsweg. Arsen wird als anorganisches Arsen, als Monomethylarsonsäure (MMA) und als Dimethylarsinsäure (DMA) mit dem Urin ausgeschieden. Während nach geringen Dosen bereits am zweiten Tag mehr als 80% des renal eliminierten Arsens in den methylierten Formen vorliegen, liegen bei akuten Intoxikationen erst am vierten Tag mehr als 50% des Gesamturinarsens in methylierter Form vor. Vom 6.-9. Tag machen die methylierten Formen jedoch mehr als 90% des renal eliminierten Arsens aus (126, S. 1070; 181, S. 320). Dies läßt den Schluß zu, daß die Methylierungsleistung des menschlichen Organismus für Arsen limitiert ist, wie auch Buchet et al. (25, S. 12ff.) gezeigt haben. Diese Autoren untersuchten Arbeiter, die anorganischem Arsen exponiert waren und fanden 75% des renal eliminierten Arsens als DMA und MMA vorliegen. Dagegen schieden nicht exponierte Kontrollpersonen mehr als 90% des gesamten renal eliminierten Arsens als DMA und MMA aus. Während bei den exponierten Arbeitern die Arsenkonzentrationen im Urin zwischen 74-934  $\mu\text{g/l}$  lagen, befanden sich bei der Kontrollgruppe nur Konzentrationen zwischen 4 und maximal 24  $\mu\text{g/l}$  Urin.

Wie groß der prozentuale Anteil des renal eliminierten Arsens bei oraler Aufnahme ist, bleibt ebenso unklar, wie der Anteil am gastrointestinal resorbierten, da es sich bei akuten Arsenintoxikationen fast immer um Suizidversuche handelt mit ungenauen Mengenangaben, z.B.

“eine handvoll“, “einige Schluck von aufgelöstem Arsenik“, “eine Messerspitze voll“ u.ä. (siehe Fallbeschreibungen). Jedoch scheint die renale Elimination wie bereits erwähnt eine wichtige Rolle zu spielen, wie auch in den Fällen 1, 3, 4 und 5 deutlich wird: Im Fall 1 wurden insgesamt 156 mg Arsen in den ersten 20 Tagen ausgeschieden und im Fall 3 123,41 mg innerhalb von 4 Tagen. Im Fall 4 konnten innerhalb von 3 Tagen 86,25 mg Arsen den Körper über die Nieren verlassen und im Fall 5 sogar 134,6 mg innerhalb von 4 Tagen. Einen ähnlichen Fall schildern Mahieu et al. (126, S. 1068), auch hier ein schwer intoxikierter Patient, der ähnliche Blutarsenkonzentrationen hatte wie der in Fall 1 beschriebene Patient und in einer 26tägigen Sammeldauer insgesamt 129 mg Arsen mit dem Urin eliminierte. Noch etwas verbindet diesen von Mahieu et al. geschilderten Fall mit unseren Fällen 1 und 3. Schwer intoxikierte Patienten mit schweren Kreislaufproblemen und laborchemischen Zeichen der Niereninsuffizienz scheiden in den ersten Tagen weniger Arsen renal aus. Erst nach Rekompensation der Niereninsuffizienz steigt die renale Eliminationsmenge des Arsens an, um zwischen dem dritten bis sechsten Tag ihr Maximum zu erreichen. Danach nimmt die Menge des ausgeschiedenen Arsens langsam ab, wobei sie jedoch noch einige Tage über den Anfangswerten liegen kann (siehe Fall 1). Das gleiche Phänomen beobachteten Mathieu et al. (132, S.49) und Lenz et al. (114, S. 242). Auch in den von ihnen beschriebenen Fällen wird die maximale Menge des mit dem Urin ausgeschiedenen Arsens erst zwischen dem 6.-10. bzw. am 3.Tag erreicht. Bei dem von Lenz et al. beschriebenen Patienten entwickelte sich später eine Polyneuropathie. Die Abweichung des Fall 5 von diesem Phänomen ist damit zu erklären, daß der Patient bei Aufnahme bereits Lasix<sup>®</sup> erhält und eine adäquate Zunahme der Urinproduktion zu Stande kommt. An diesem Fall wird deutlich, daß die renale Arsenelimination nach Gabe von DMPS als Antidot in erster Linie von einer ausreichenden quantitativen Diurese abhängig ist und weniger von der qualitativen Diurese. So kann die Arsenelimination bei Fall 5 ein befriedigendes Ausmaß annehmen trotz hoher Kreatininwerte. Daneben gibt es eine zweite Gruppe von Patienten, die eine mildere Symptomatik haben und bei denen die maximale Urinausscheidung bereits am ersten Tag erfolgt (siehe Fall 4 und die von Mahieu et al. (126, S. 1072ff.) geschilderten Fälle 2-5). Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die fäkal eliminierte Menge bei der akuten hochdosigen Arsenintoxikation eine bedeutende Rolle spielt. Deren Wichtigkeit kann jedoch aufgrund des bisher nicht ausreichend vorliegenden Datenmaterials nicht abschließend beurteilt werden. Der renale Eliminationsweg ist der Haupteliminationsweg, um den menschlichen Organismus von resorbiertem Arsen zu befreien (190, S. 187). Deshalb muß die Therapie der akuten Arsenintoxikation zum Ziel haben, eine eventuell bestehende Niereninsuffizienz zu beseitigen und die Urinproduktion zu normalisieren oder sogar zu steigern. Dabei soll unbedingt auf den Einsatz der forcierten Diurese hingewiesen werden, da, wie bei Fall 5 gesehen, die quantitative Diurese, also die Menge der Urinproduktion, bei der renalen Arsenelimination die Hauptrolle spielt, wenn DMPS als Antidot eingesetzt wird.

## **5.2 Klinik der Arsenintoxikation**

### **5.2.1 Toxische und letale Arsendosen**

Die akute Toxizität einer anorganischen Arsenverbindung hängt hauptsächlich von deren Löslichkeit ab und davon, ob die Verbindung vor der oralen Einnahme aufgelöst wurde oder nicht (205). Tierexperimentelle Studien zeigen, daß das dreiwertige Arsen toxischer ist als die fünfwertige Form (30, S. 132). Bei Marquardt (130, S. 511) wird die orale LD<sub>50</sub> von Arsentrioxid, Arsenpentoxid, den entsprechenden Säuren und ihren Alkalisalzen in Abhängigkeit von der Löslichkeit mit 20-300 mg As/kg Körpergewicht für die Ratte und mit 10-150 mg As/kg Körpergewicht für andere Labortiere angegeben. Für den Menschen läßt sich als minimal tödliche Dosis von Arsentrioxid eine einmalige Dosis von etwa 70-180 mg (1-3 mg As/kg Körpergewicht)

abschätzen, wenn keine Therapie erfolgt. Unterhalb einer Dosis von 0,01 mg As/kg Körpergewicht und Tag werden keine akuten Wirkungen erwartet.

Für die akute Toxizität organischer Arsenverbindungen beim Menschen gibt es keine quantitativen Daten. Tierstudien weisen darauf hin, daß im Gegensatz zu den metabolischen Methylverbindungen Phenylarsenverbindungen toxikologisch bedeutsam sein können.

Li et al. (118, S. 182) bestimmten die mediane letale Dosis ( $LD_{50}$ ) des As(III), As(V) und der organischen Verbindung Phenyldichloroarsin (PDA) beim Regenwurm (*Lumbricus terrestris*). Dabei wurde folgende Reihenfolge der Toxizität festgestellt: PDA > As(III) > As(V). Die 24-Stunden  $LD_{50}$ -Werte betragen jeweils: 189,5; 191,0 bzw. 519,4  $\mu\text{mol/kg}$  Körpergewicht. Damit ist das dreiwertige Arsen 2,72-fach toxischer als die fünfwertige Form. PDA und dreiwertiges Arsen sind in ihrer Toxizität vergleichbar. Die Tatsache, daß die organische Arsenverbindung (PDA) die höchste Toxizität aufweist, ist darin begründet, daß es mit zwei Thiolgruppen reagiert und somit eine cyclische Verbindung eingeht, die thermodynamisch sehr stabil ist (118, S. 182).

In dieser Arbeit lassen sich die dargestellten Patienten in drei Gruppen unterteilen:

1. Gruppe: Letaler Verlauf bzw. schwerer Verlauf mit bleibenden Schäden (Fälle 1,2 und 3)
2. Gruppe: Leichter Verlauf (Fall 4)
3. Gruppe: Schwerer Verlauf mit restitutio ad integrum (Fälle 5 und 6)

Über die eingenommene Giftmenge lassen sich die Gruppen nur sehr schwer gegeneinander abgrenzen, da die angegebenen Größen nur ungenaue Mengenangaben sind. So werden in den Gruppen 1 und 3 mal geschätzte Grammmengen genannt, z.B. 5-10 g Arsenik bei Fall 5, und mal von 3 Eßlöffeln gesprochen, wie bei Fall 3, was wohl auch mehrere Gramm Arsenik sein dürften. Somit lassen sich über die eingenommene Giftmenge nur schwer toxische oder letale Bereiche angeben. Da es sich bei unseren Fällen fast ausschließlich um schwere Intoxikationen mit entsprechend schwierigen Verläufen handelt, kann zu Arsendosen, die lediglich zu milden Intoxikationen führen, keine Aussage gemacht werden. Leider ist in unserem Fall 4, der leicht verläuft, die Arsenmengenangabe sehr ungenau, nämlich: "Verunreinigung eines Glases mit einem Arsensalz, wahrscheinlich Arsenik".

Nachdem über die eingenommenen Mengen des Arsens aufgrund ungenauer Angaben der intoxikierten Patienten die Gruppen nur schwer präzise gegeneinander abgrenzbar sind, soll nun untersucht werden, ob am Verlauf der Arsenkonzentrationen im Blut der einzelnen Patienten Unterschiede erkennbar sind, die als Grundlage einer Abgrenzung dienen könnten.

Vergegenwärtigt man sich die Kurvenverläufe der Blutarsenkonzentrationen der Fälle 4, 5 und 6, so erkennt man, daß noch mehrere Stunden nach Gifteinnahme trotz Beginn der Antidottherapie und/oder sekundärer Gifteliminationsmaßnahmen die Arsenkonzentration zunächst weiterhin steigt. Dies bedeutet, daß bis zu dem jeweiligen Zeitpunkt die Resorption die bestimmende Größe für das zu Stande kommen des Arsenspiegels ist. Verteilung und Elimination können zu diesem Zeitpunkt trotz Therapiebeginn die Resorption nicht übertreffen. Verallgemeinernd läßt sich aus diesen Fällen vorsichtig schließen, daß nach Stabilisierung der Vitalparameter eine primäre Giftelimination in Form einer Magenspülung unter gastrokopischer Sicht zur Vermeidung einer weiteren Arsenresorption sinnvoll ist, insbesondere solange in der Abdomen-Leeraufnahme ein Röntgenkontrast zu sehen ist. In den ersten Stunden nach Therapiebeginn zeigen die Arsenkonzentrationen alle einen schnellen Abfall, der einem exponentiellen Kurvenverlauf folgt. Dies dürfte auf die sofort einsetzende Infusionstherapie zur Korrektur der Elektrolyt- und Volumenentgleisung während der gastrointestinalen Phase zurückzuführen sein, so daß die Abnahme der Blutarsenkonzentration in diesem Stadium durch einen Verdünnungseffekt im Intravasalraum entstanden sein kann. Möglicherweise wird durch den Ausgleich des Volumenverlustes und die Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse die gestörte Nierenfunktion wieder normalisiert und die renale Arsenausscheidung vermehrt. Jedoch spricht die Kürze der Zeit, in der dieser Konzentrationsabfall abläuft, gegen eine maßgebende Rolle der renalen Elimination; zumal danach – also auch bei wiederhergestellter Nierenfunktion – die Arsenkonzentrationen sehr viel langsamer abfallen.

In der synoptischen Darstellung aller 6 Fälle (Tab. 37) in Kapitel 4 sind die wichtigsten Ergebnisse nochmals zum direkten Vergleich zusammengestellt. Schon auf den ersten Blick fällt auf, daß die Arsenspiegel der Fälle 5 und 6 (Gruppe 3) deutlich über den Werten der restlichen Fälle liegen. Vergleicht man die maximalen Blutwerte der genannten Fälle mit denen von Fall 1, 2 und 3 (Gruppe 1), so sind sie, zu einem vergleichbaren Zeitpunkt nach Gifteinnahme gemessen, ca. 7-8 mal höher. Bemerkenswert ist, daß trotz der deutlich höheren Arsenspiegel und der zunächst ähnlich schweren Intoxikationssymptomatik der Verlauf bzw. das Behandlungsergebnis bei den Fällen der Gruppe 3 im Vergleich zu den Fällen der Gruppe 1 unverhältnismäßig günstiger ist. Da das therapeutische Vorgehen bei beiden Gruppen sich nur in der Wahl des Antidots unterscheidet, nämlich BAL-Gabe bei der Gruppe 1 und DMPS-Gabe bei der Gruppe 3, muß dies auch der Grund für die eindeutigen Unterschiede der Verläufe sein. Es wird klar, daß durch das DMPS die toxische Arsendosis und damit die orale LD<sub>50</sub> deutlich steigt. Diese Beobachtungen beim Menschen konnten in einigen tierexperimentellen Studien bestätigt werden. So auch durch den von Li et al. (118, S. 182) durchgeführten Tierversuch am Regenwurm (*Lumbricus terrestris*), die durch DMPS-Gabe die LD<sub>50</sub> von As(III), As(V) und PDA sowohl im Vergleich zur Kontrollgruppe als auch zur BAL-Gruppe deutlich anheben konnten. Aposhian et al. (5, S. 387) zeigten anhand von Experimenten mit weißen Mäusen, daß nach intraperitonealer Verabreichung von DMPS die subcutane LD<sub>50</sub> von Natriumarsenit auf das vierfache erhöht werden kann. Auf diese zwei Antidota, BAL und DMPS, und deren Einsatz bei Arsenintoxikationen soll in Kapitel 5.3.2. näher eingegangen werden.

## 5.2.2 Symptomatik der Arsenintoxikation

Der bei den Fallbeschreibungen als Fall 1 vorgestellte Patient ist ein klassischer Fall einer akuten schwersten Arsenintoxikation vor Einsatz von DMPS als Antidot. Er hat nahezu die gesamte Symptomatik durchgemacht und leidet noch heute, mehrere Jahre später, an den Folgen in Form einer Paraplegie. Er zeigt die klassischen sechs Organmanifestationen der akuten Arsenintoxikation.

Es sind dies:

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Gastrointestinale Symptomatik</li><li>2. Renale Symptomatik</li><li>3. Kardiovaskuläre Symptomatik</li><li>4. ZNS-Symptomatik</li><li>5. Hautmanifestationen</li><li>6. Polyneuropathie</li></ol> |
|--|

Diese sechs Symptomenkomplexe sind in der Reihenfolge ihres zeitlichen Auftretens aufgezählt. Die gastrointestinale Phase durchlaufen alle Patienten. In ihrer Ausprägung reicht sie jedoch von Übelkeit und Brechreiz bis zu mehrtägigen Brech- und Durchfallattacken. Das Ausmaß der Ausprägung der gastrointestinalen Phase ist offensichtlich dosisabhängig. Bis auf den Fall 4, mit relativ kurzer Brechphase und leichtem Durchfall, repräsentieren die dargestellten Fälle alle schwere Verläufe mit mehrtägigen Brech- und Durchfallattacken.

Parallel zur gastrointestinalen und kardiovaskulären Phase verläuft die renale Symptomatik. Ihre Ausprägung, die bis hin zum akuten Nierenversagen reicht, ist zwar auch vom Ausmaß der akuten Intoxikation abhängig, aber eine genaue Dosisabhängigkeit scheint nicht zu bestehen. Vielmehr spielt hier wohl die individuelle Empfindlichkeit eine Rolle. Auch in unseren Fällen unterliegt die Nierenbeteiligung großen Schwankungen, obwohl es sich bei allen Fällen mit Ausnahme von Fall 4 um schwerste Intoxikationsverläufe handelt. So ist bei den Fällen 1 und 3 die qualitative Diurese zwar eingeschränkt, die quantitative Diurese aber die ganze Zeit über erhalten. In Fall 2 ist sowohl

ein Anstieg des Kreatininwertes zu beobachten als auch eine Abnahme der Urinproduktion. Das Ausmaß der renalen Beteiligung ist jedoch aufgrund des frühzeitigen Ablebens des Patienten nicht zu beurteilen. Bei Fall 5 kann die Anurie durch die Gabe von Lasix<sup>®</sup> wieder korrigiert werden. In Fall 6 muß aufgrund eines akuten Nierenversagens mit Kreatininwerten bis zu 10,2 mg/dl und kompletter Anurie die Hämodiafiltration als Nierenersatz-Therapie und als extrakorporale Eliminationsmethode eingesetzt werden. Der renalen Phase ist eine besondere Bedeutung beizumessen, da die Nieren als Hauptausscheidungsorgane bei der Arsenelimination eine entscheidende Stellung einnehmen und damit den weiteren Verlauf der Intoxikation stark beeinflussen. Die Dauer dieser Phase ist abhängig vom Ausmaß der Beeinträchtigung und unterliegt individuellen Schwankungen.

Eine lang andauernde und heftige gastrointestinale Phase führt wie in unseren Fällen immer zu einer kardiovaskulären Symptomatik. Daraus kann man vorsichtig folgern, daß ein über einen Tag andauernder heftiger Brechdurchfall einen schweren Verlauf einer akuten Arsenintoxikation mit Kreislaufversagen und Multiorganversagen ankündigt (158, S. 226; 206, S. 129). Im Vordergrund steht klinisch das periphere Kreislaufversagen (18, S. 1199; 22, S. 60), das therapierefraktär zum protrahierten Schock und Tod führen kann. Präfinal treten oft Herzrhythmusstörungen auf, wobei QT-Verlängerungen die häufigsten EKG-Veränderungen bei Arsenintoxikationen darstellen (69, S. 158). Der Patient stirbt im Kammerflimmern bzw. Torsade de pointes-Tachykardien (154, S. 367). Obwohl es heute mit Hilfe der Infusionstherapie gelingt, die durch die gastrointestinale Phase verursachten Verschiebungen des Elektrolyt- und Volumenhaushaltes auszugleichen und die dadurch erzeugten negativen Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System zu beseitigen, bleibt diese doch die lebensbedrohlichste Phase der akuten Arsenintoxikation. Diese Erfahrung mußten wir in den Fällen 2 und 3 machen. Nach Bismuth et al. (18, S. 1199) verursacht das kardiovaskuläre Versagen 30-50% aller frühen Todesfälle bei der akuten Arsenintoxikation. Zwei Wirkungsweisen führen zum Zusammenbruch des Kreislaufes: Einerseits wirkt Arsen durch Blockade der oxidativen Prozesse in der Zelle an den Kapillargefäßen, was zu einer relativen Gewebshypoxie und einer erhöhten Kapillarpermeabilität mit einem Verlust von Intravasalvolumen und Herabsetzung des Gefäßtonus führt (166, S. 201); Andererseits hat Arsen auch eine direkt kardiotoxische Wirkung (78, S. 678), die zu einem "Low-Out-Put"-Phänomen führt (74, S. 660; 202, S. 972).

Innerhalb einer Woche beginnen Hauterscheinungen aufzutreten, die ein variantenreiches Bild bieten können. Charakteristisch für die akute Arsenintoxikation sind eine Zunahme der Haut- und Schleimhautpigmentation, was manchmal an einen Morbus Addison denken läßt, eine Hyperkeratosis von Palmar- und Plantarflächen und schlimmstenfalls eine exfoliative Dermatitis (13, S. 34; 38, S. 271; 96, S. 1600; 166, S. 203).

Wie man an den Fällen 1-3 sieht, können noch während der kardiovaskulären Phase oft schon die Wirkungen auf das ZNS eintreten. In leichten Fällen bedeutet dies Kopfschmerzen und/oder Schwindel (siehe Fall 4). In schweren Fällen geht die ZNS-Symptomatik in eine exogene Psychose und ein mehrtägiges Koma über (siehe Fall 2). Freeman & Couch (57, S. 854) schildern einen Fall, bei dem sich die zerebrale Symptomatik sogar erst nach einem sechswöchigen Koma bessert. Bei der Durchsicht der Literatur läßt sich feststellen, daß bis zum Bericht von Moore et al. 1994 (138, S. 1133 ff.) alle Patienten, die eine ausgeprägte kardiovaskuläre Symptomatik entwickeln und diese überleben, auch eine ausgeprägte ZNS-Symptomatik mit Psychose und Koma entwickeln (57, S. 854; 126, S. 1068). Ebenso breitet sich bei diesen Patienten eine Polyneuropathie aus, die in den schwersten Fällen zu einer Para- bzw. Tetraplegie mit Beteiligung der Intercostalmuskulatur führt (76, S. 597). Dies ist auch im Fall 1 zu beobachten. Bei seiner Studie an 57 Patienten mit Arsenintoxikation kam Jenkins (90, S. 479) zum gleichen Schluß, wobei er schon bei einer heftigen gastrointestinalen Phase mit bleibenden neurologischen Komplikationen rechnet. Von den 57 untersuchten Patienten leiden 37 an einer Polyneuropathie und weitere 5 an einer Enzephalopathie. Bei der Polyneuropathie kommt es zur symmetrisch von distal nach proximal aufsteigenden Paralyse mit Einbeziehung der Intercostalmuskulatur. Die unteren Extremitäten sind meist zuerst

betroffen, wobei sensorische Mißempfindungen normalerweise die initiale Manifestation darstellen. Somit sind sowohl die sensorischen als auch die motorischen Nervenfasern betroffen. Das Krankheitsbild ist vergleichbar mit dem Guillain-Barré-Syndrom (61, S. 567; 166, S. 203). Histologisches Korrelat ist eine axonale Degeneration großer myelinisierter Nervenfasern (70, S. 147). Heyman et al. (82, S. 401f.) erhoben als histologisches Korrelat der Arsenpolyneuropathie bei der Untersuchung von oberflächlichen Anteilen des N. Peroneus, die sie sieben Patienten mit Arsenneuropathie entnommen hatten, folgende Befunde: zwei der Proben zeigten keine Veränderungen. Die restlichen fünf zeigten destruktive Veränderungen im Sinne von Fragmentation und Resorption von Myelin und Desintegration von axonalen Zylindern. Eine Atrophie der Nerven und eine interstitielle Fibrose waren zu sehen, wenn die Biopsien in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium entnommen worden waren. In einigen Nerven wurde eine komplette Degeneration der Axone, eine vollständige Resorption des Myelins und eine Proliferation der Schwann'schen Zellen gesehen. Die Untersuchungen am Plexus brachialis, N. femoralis und N. ulnaris von Verstorbenen zeigten die gleichen Veränderungen. Chhuttani et al. (38, S. 273) kamen zu gleichen Ergebnissen, und Telerman-Toupet et al. (184, S. 51f.) sowie Goebel et al. (70, S. 147) konnten bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung am N. suralis von Arsenpatienten die obigen Befunde bestätigen, wobei die letzteren Untersucher mit der Methode LAMMA (laser microprobe mass analysis) in der Lage waren, im histologischen Untersuchungsmaterial gleichzeitig die Arsenbelastung festzustellen. Ungefähr 6 Wochen nach Einsetzen der PNP-Symptomatik treten die ersten Anzeichen einer Besserung derselben ein, klinisch signifikante Änderungen sind jedoch nicht vor der 10.–12. Woche zu erwarten (144, S. 899; 82, S.407). Von den 40 Patienten, über die Chhuttani et al. (38, S. 272) berichten, zeigten nur 6 innerhalb von 40 Tagen bis zu 6 Jahren eine restitutio ad integrum, 24 besserten sich teilweise und 2 Patienten zeigten auch nach 2 bis 5 Jahren der Beobachtung keine Besserung. Es muß allerdings erwähnt werden, daß bei allen der genannten Untersuchungen DMPS als Antidot nicht eingesetzt wurde. Seit dem Einsatz von DMPS bei den von uns therapierten Patienten mit schwersten Arsenintoxikationen konnte die Polyneuropathie gänzlich verhindert werden. Auch Moore et al. (138, S. 1133ff.) konnten 1994 durch die erstmalige Dokumentation des klinischen Einsatzes von DMPS bei zwei schweren Arsenintoxikationen zeigen, daß trotz schwerster Verläufe mit potentiell letalen Arsendosen eine vollkommene Ausheilung ohne Beteiligung des ZNS möglich ist. Sie berichten über zwei Männer, die jeweils 4 g bzw. 1 g Arsenik oral einnehmen und bei denen ein Blutarsenspiegel von 400 µg/l nach 26 Stunden bzw. 98 µg/l nach 36 Stunden gemessen wird. Beide zeigen schwerste gastrointestinale Symptome mit Übelkeit, Erbrechen, abdominellen Koliken und profusen Durchfällen. Der Patient, der 4g Arsenik eingenommen hat, entwickelt zusätzlich eine starke Hypotension und ein akutes Nierenversagen. Sein Zustand verschlimmert sich weiterhin, so daß er beatmungspflichtig wird und aufgrund eines Herzstillstandes reanimiert werden muß. Neben den allgemeinen Maßnahmen werden beide Patienten mit DMPS intravenös behandelt. Bei beiden kommt es zur kompletten Ausheilung. Sie weisen zu keinem Zeitpunkt klinische oder elektrophysiologisch nachweisbare neurologische Defizite auf. Vergleichbar im Ausmaß und im Ausgang der Intoxikation sind die Fälle 5 und 6. Auch hier handelt es sich um Arsenikintoxikationen, bei denen die eingenommene Arsenmenge mehrere Gramm beträgt, und die Blutspiegel mit 2240 µg/l bzw. 4469 µg/l eindeutig im letalen Bereich liegen. Trotz heftigster gastrointestinaler, kardiovaskulärer und renaler Symptomatik entwickelt sich als Ausdruck der zentralnervösen Mitbeteiligung lediglich ein kurz dauerndes delirantes Bild. Zu keinem Zeitpunkt treten weitere neurologische Symptome auf. Weder klinisch noch nach elektrophysiologischen Messungen ergibt sich ein Hinweis auf eine Polyneuropathie. In beiden Fällen kommt es zur restitutio ad integrum. Ebenfalls über hervorragende Therapieerfolge von DMPS berichten Wax & Thornton (200, S. 777ff.). Es handelt sich um eine Arsenintoxikation unbekannter Genese mit 1,5jährigem Krankheitsverlauf und Multiorganbeteiligung. Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns liegt der Blutarsenspiegel bei 560 µg/l. Der Patient ist bereits beatmungspflichtig und leidet an einer

Tetraplegie. Bereits 24 Stunden nach intravenöser DMPS-Gabe ist eine vermehrte Urinarsenausscheidung zu verzeichnen. Nach ca. 48 Stunden treten bereits die ersten Besserungen der neurologischen Ausfälle ein, so daß der Patient nach 12tägiger intravenöser DMPS-Therapie wieder extubiert werden kann. Der Patient kann nach weiteren 10 Tagen die Klinik im Rollstuhl verlassen. Bereits 3 Monate später ist er in der Lage, ohne Hilfe zu gehen. Er verspürt lediglich noch eine Schwäche und Parästhesien. Diese Beschwerden können nach weiteren 9 Monaten mit Hilfe von Amitriptylin unter Kontrolle gebracht werden.

## **5.3 Therapie der Arsenintoxikation**

### **5.3.1 Unspezifische Maßnahmen**

Wie die dargestellten Fallbeschreibungen zeigen, kommen die meisten Patienten noch während der gastrointestinalen Phase in ärztliche Behandlung. Die Einleitung einer Infusionstherapie steht immer im Vordergrund, um die Elektrolyt- und Volumenentgleisungen auszugleichen. Bismuth et al. (18, S. 1199) konnten zeigen, daß allein durch Volumengabe bei einer 16jährigen Patientin, die innerhalb von 10 Stunden nach Gifteinnahme bereits 10 kg Gewicht verloren hatte, eine wesentliche Verbesserung der Herz-Kreislaufverhältnisse zu erreichen ist. In unserem Fall 1 gelingt es mit zusätzlichem Einsatz von vasokonstriktorisches und positiv inotropen Substanzen, die kardiovaskuläre Phase zu überbrücken. Wie man jedoch an Fall 2 und 3 leider sehen kann, kann man trotz Einsatz von Höchstdosen dieser Substanzen nicht immer die kardiovaskuläre Phase beherrschen und einen letalen Ausgang verhindern. Peterson & Rumack (153, S. 662) konnten trotz einer 1,5stündigen Reanimationsmaßnahme das Kammerflimmern eines 2,5jährigen Patienten nicht beseitigen. Überlebte der Patient die kardiovaskuläre Phase, so war vor der Zeit der DMPS-Gabe als Antidot auf jeden Fall mit bleibenden neurologischen Schäden zu rechnen. Der Patient war danach durch die aufsteigende Polyneuropathie tödlich bedroht, insbesondere wenn durch die Polyneuropathie auch die Intercostalmuskulatur befallen wurde. Während früher viele Patienten an der dadurch erzeugten Atemlähmung verstarben (38, S. 272), gelang es, durch den Fortschritt der maschinellen Langzeitbeatmung auch diesen gefährlichen Zeitraum zu therapieren. So berichten Greenberg et al. (76, S. 597) über einen Fall, bei dem es mit Hilfe einer vierwöchigen maschinellen Beatmung gelang, diese kritische Phase bis zur Reinnervation der Intercostalmuskulatur zu überbrücken. Dieser Bericht deckt sich mit unserem Fall 1. Mit krankengymnastischen Maßnahmen und orthopädischen Hilfen konnten auch die anderen durch die Polyneuropathie verursachten Lähmungen der Patienten gelindert werden (82, S. 407; 144, S. 898; 184, S. 48). Moore et al. (138, S. 1134) konnten an zwei Patienten zeigen, daß durch den Einsatz von DMPS als Antidot selbst bei schwersten Arsenintoxikationen keine lebensbedrohlichen neurologischen Komplikationen auftreten. Bekommt man somit die akute Phase der Intoxikation mit der kardiovaskulären Symptomatik mit den heute zu Tage gut entwickelten intensivmedizinischen Maßnahmen in den Griff, bestehen durch DMPS-Gabe gute Chancen, eine komplette Heilung zu erlangen. Beispielhaft für solch einen Verlauf sind auch die Fälle 5 und 6 zu nennen. Anhand des von Wax & Thornton (200, S. 778) berichteten Falles sieht man, daß durch die DMPS-Gabe neurologische Defizite nicht nur verhindert werden können, vielmehr können bereits aufgetretene schwerste neurologische Ausfälle wie eine Polyneuropathie mit Tetraplegie und Beatmungspflicht wieder komplett geheilt werden.

Als primäre Maßnahme zur Giftentfernung ist die Magenspülung ausgiebig durchzuführen, denn es finden sich selbst nach mehrstündigen Brechattacken noch hohe Arsenkonzentrationen in der Magenflüssigkeit (126, S. 1071). In 5 unserer Fälle zeigen die Abdomen-Leeraufnahmen noch schattengebende Konkremente. Auch mit gezielter gastrokopischer Spülung gelingt es nicht immer, das Arsen von der Magenwand zu lösen. Eine Abdomen-Leeraufnahme ist auf jeden Fall zu

empfehlen, weil sie zur Diagnosestellung und -sicherung beitragen kann (4, S. 402ff.; 83, S. 663f.). Eine Tatsache, die bisher in der Literatur wenig Beachtung fand, ist die von Mahieu et al. (126, S. 1071) gemachte Beobachtung, daß die im Stuhl der Patienten gemessenen Arsenkonzentrationen oft das zehnfache der Urinkonzentration überschreiten. Auch bei unseren Fällen reichen die Arsenkonzentrationen im Stuhl der Patienten bis hin zu 333 mg/kg Stuhl (Fall 5), so daß es empfehlenswert scheint, eine forcierte Diarrhoe aufrecht zu halten, um möglichst viel unresorbiertes Arsen auf diesem Weg aus dem Körper zu eliminieren.

### 5.3.2 Antidot-Therapie

Für die spezifische Therapie der Schwermetallintoxikation stellt Klimmer (100, S. 16) folgende Forderungen auf:

1. Die Resorption oral aufgenommener Metalle oder Metallverbindungen zu verhindern oder zu verringern.
2. Eventuelle lokale Ätzwirkungen auf die Schleimhaut abzuschwächen oder zu verhindern.
3. Bereits im Körperinneren befindliche Metalle zu binden oder aus ihrer lockeren Bindung an Proteine herauszulösen, in weniger giftige, wasserlösliche, "harnfähige" Stoffe oder Komplexe überzuführen und damit zu inaktivieren und zur Ausscheidung zu bringen.
4. Schwermetalldepots im Körper vorsichtig zu entspeichern, um akute Rückfälle oder chronische Metallwirkungen zu verhüten.
5. Vergiftungssymptome zu beseitigen und Sekundärfolgen zu behandeln.

In Analogie dazu lassen sich für ein ideales Antidot folgende Bedingungen formulieren:

1. Es sollte die Resorption oral aufgenommener Metalle oder Metallverbindungen verhindern.
2. Es sollte bereits im Körperinneren befindliche Metalle binden, sie aus ihrer Gewebsbindung lösen und in ungiftige, wasserlösliche, renal eliminierbare Komplexe überführen.
3. Es sollte Vergiftungssymptome beseitigen und Sekundärfolgen verhindern.
4. Es sollte vielseitig verwendbar sein und keine Eigentoxizität besitzen.

Es bleibt generell festzuhalten, daß die Qualität eines Antidots in erster Linie vom Rückgang toxischer Effekte und tödlicher Fälle abhängt und nicht allein von der größeren Ausscheidung des Toxins aus dem Körper als Toxin-Antidot-Komplex (5, S. 389). Nach wie vor Gültigkeit hat eine 1983 von J. Aaseth (1, S. 270) aufgestellte These, der zufolge eine beschleunigte Metallausscheidung mit dem Urin aus therapeutischer Sicht bedeutungslos ist, solange sie nicht mit einer Abnahme der Metallkonzentration in den sogenannten kritischen Organen und damit einer entsprechenden klinischen Besserung einhergeht.

Im folgenden soll nun erörtert werden, welche der derzeit bei einer Arsenintoxikation verwendeten Antidota, Dimercaprol oder DMPS, diesen Forderungen am nächsten kommt.

Wie bereits erwähnt, wurde Dimercaprol während des zweiten Weltkrieges zunächst als Antidot für die Behandlung von Intoxikationen mit dem arsenhaltigen Gelbkreuzkampfstoff Lewisit entwickelt (152, S. 616; 177, S. 535) und nach dem Krieg unter dem Namen BAL (British-Anti-Lewisite) freigegeben. Klinisch wurde BAL zunächst zur Behandlung von Arsenintoxikationen eingesetzt. So konnten Longcope et al. (121, S. 545) 1949 7 Fabrikarbeitern, die arsenhaltigem Staub ausgesetzt waren und eine Dermatitis entwickelten, mit einer 5%igen Dimercaprol-Salbe helfen. Im gleichen Jahr wurde ein Patient, der aufgrund arsenhaltiger Arzneimittel gegen Syphilis eine exfoliative Dermatitis entwickelte, erfolgreich mit Dimercaprol-Salbe und -Injektionen therapiert. 1948 berichten Pädiater in New Orleans erstmals über den Einsatz von Dimercaprol bei einer Arsenintoxikation eines Kindes (208, S. 372). Es ist nicht verständlich, daß seit den späten 40er

Jahren das seinerzeit sicherlich bahnbrechende BAL trotz seiner vielen Nachteile bei der Therapie von Arsenintoxikationen in Westeuropa und den USA noch immer als Mittel der Wahl angesehen wird. BAL ist schwer wasserlöslich. Erst in Lösung mit Erdnußöl (46, S. 420) wurde es stabil und anwendbar. Seine Lösung in öliger Substanz macht es jedoch ausschließlich intramuskulär anwendbar, so daß BAL die Resorption von oral aufgenommenem Arsen nicht verhindern kann. Die ausschließlich intramuskuläre Anwendung hat speziell bei der akuten Arsenintoxikation entscheidende Nachteile. Wie in den Fällen 1-3 gesehen, haben die Patienten eine schwere Störung des Gerinnungssystems, die bei Quickwerten unter 60% eine intramuskuläre Injektionsbehandlung gefährlich macht. Somit können gerade die schwersten Intoxikationsfälle keine BAL-Therapie erhalten. Ebenso treten bei schweren Intoxikationen kardiovaskuläre Symptome auf. Oft zeigt sich eine protrahierte Schocksymptomatik, die eine Mangel durchblutung der Muskulatur zur Folge hat, so daß die intramuskulär gesetzten BAL-Depots zumindest nicht ausreichend mobilisiert und resorbiert werden können. BAL bleibt unwirksam in der Muskulatur liegen. Diese Beobachtung konnte tierexperimentell bestätigt werden (97, S. 30). BAL hat viele Nebenwirkungen. Die von Eagle & Magnusson (46, S. 421) angegebene Nebenwirkungsrate von 1 Prozent bei einer Einzeldosis von 2,5-3 mg/kg Körpergewicht läßt sich nach heutigem Stand nicht mehr aufrecht halten. Die gleichen Autoren stellten bei mehr als zwei Drittel aller Patienten Nebenwirkungen fest, wenn die Dosis 4 mg/kg Körpergewicht überschritt. Heute gelten Nebenwirkungen bei der Therapie mit BAL als häufig (94, S. 345; 166, S. 206). Krienke & Mühlendahl (109, S. 50) geben sogar bei mehr als der Hälfte aller Patienten Nebenwirkungen an. Weiterhin besitzt BAL eine hohe Eigentoxizität sowie eine geringe therapeutische Breite (siehe Kapitel 3.2.4).

Im Gegensatz zur westlichen Welt bemühte man sich in der damaligen Sowjetunion um bessere Alternativen und hatte auch Erfolg bei der Synthese neuer BAL-Analoga. 1956 gelang es Petrunkin's Gruppe in Kiew (155, S. 604) 2,3-Dimercaptopropan-1-Sulfonat (DMPS) zu entwickeln. Seit 1958 ist es in der Sowjetunion Mittel der Wahl bei der Therapie vieler Schwermetallintoxikationen. Zwischen 1956-1975 wurde DMPS in der Volksrepublik China und in der Sowjetunion intensiv erforscht und führte zu exzellenten Ergebnissen bei der Schwermetalltherapie. Diese Studien wurden jedoch trotz der vielen Vorteile von DMPS lange Zeit von der westlichen Welt ignoriert (7, S. 59). Durch seine Wasserlöslichkeit kann DMPS sowohl oral, subcutan und intramuskulär als auch intravenös verabreicht werden (163, S. 81). Damit ist es in der Lage, oral eingenommenes Arsen zu binden und so die Resorption zu verhindern. Aufgrund der möglicherweise heftigen gastroenteritischen Symptomatik ist die enterale Resorption von DMPS herabgesetzt. Durch die intravenöse Applikation kann DMPS allerdings auch bei schweren Schockzuständen noch systemisch wirksam werden. DMPS gilt als nebenwirkungsarm (34, S. 1562; 94, S. 343). Dubinski & Guida (45, S. 70) beobachteten bei 168 Sklerodermie-Patienten, die als einzige Therapie DMPS erhielten, zum Teil über 780 Tage, 26x das Auftreten von allergischen Reaktionen, 11x Nausea, 7x Mattigkeit, 4x Schwindel und 3x Juckreiz. Während bei der BAL-Therapie Kreislaufwirkungen häufig gesehen werden (109, S. 50; 137, S.220), konnten die oben genannten Autoren diese Beobachtung nicht machen. Die Wirkung von DMPS auf Spurenelemente im Körper wurde in vielen Tierversuchen untersucht. Sie ergaben, daß durch DMPS, in therapeutischer Dosis verabreicht, die renale Kupfer- und Zinkausscheidung dosisabhängig zunimmt, ohne jedoch klinisch wirksam zu werden. Dieser Effekt normalisiert sich ca. 6-7 Tage nach der letzten Dosis (157, S. 1291; 180, S. 818).

Zur Dosierung von DMPS gibt es von den Firmen der auf dem Markt erhältlichen DMPS-Präparate folgende allgemein akzeptierte Empfehlung: 250 mg DMPS i.v. als Bolus am 1. Tag 4stündlich, am 2. Tag 6stündlich und ab dem 3. Tag bis zur Umstellung auf die orale Gabe 8stündlich (163, S. 185). Unsere Überlegung besteht allerdings darin, daß konstante DMPS-Spiegel eine effektivere Arsenelimination ermöglichen. Daher erhalten unsere Patienten, wie beschrieben, in der Phase der akuten Vergiftung nach dem anfänglichen Startbolus von 250 mg DMPS i.v. zusätzlich eine kontinuierliche DMPS-Gabe in Form einer Dauerinfusion mit 100 mg, 250 mg bzw. 500 mg DMPS/h. Diese Dosierung wird von den Patienten gut vertragen.

Mittlerweile existieren viele tierexperimentelle Studien, in denen diese zwei Substanzen verglichen werden. Viele Arbeitsgruppen konnten zeigen, daß DMPS dem BAL deutlich überlegen ist. 1981 beobachteten Aposhian et al. (5, S. 387) bei einem quantitativen Vergleich verschiedener Dithiole, daß DMPS die LD<sub>50</sub> von Natriumarsenit bei weißen Mäusen um ca. das 4fache steigert. 1984 führten Aposhian et al. (7, S. 58) einen quantitativen Vergleich des therapeutischen Index (TI) verschiedener Dithiole zum Schutz weißer Mäuse vor einer letalen Dosis (LD<sub>99</sub>) von Natriumarsenit durch. Der therapeutische Index ist der Quotient aus der letalen Dosis 50 (LD<sub>50</sub>) und der effektiven Dosis 50 (ED<sub>50</sub>) (7, S. 59). Es stellte sich heraus, daß der therapeutische Index (TI) von DMPS, der als Maß der Effektivität und Sicherheit eines Dithiols anzusehen ist, 14 mal größer ist als der therapeutische Index (TI) von BAL. Weiterhin konnten Aposhian et al. (7, S. 63) zeigen, daß DMPS Kaninchen vor letalen systemischen Folgen einer subcutan verabreichten Lewisit-Dosis schützt und damit ggf. zur Prophylaxe gegen die blasenbildende Wirkung von Lewisit eingesetzt werden kann. Bei in vitro und in vivo Versuchen mit Nierenzellen von Mäusen zur Bestimmung der Pyruvat-Dehydrogenase-Aktivität stellte sich heraus, daß die Enzymaktivität nach Arsenexposition im Vergleich zur Kontrollgruppe durch den Einsatz von Dithiolen sowohl erhalten bleibt als auch wiedergewonnen werden kann, wobei DMPS am effektivsten und BAL am wenigsten aktiv war (7, S. 65f.). 1990 erforschten Inns et al. (88, S. 219) die Effektivität verschiedener Dithiole (DMPS, DMSA, BAL) bei der Therapie von Hasen nach systemischer Intoxikation durch intravenöse Verabreichung von Lewisit. Sie kamen zu dem Schluß, daß alle der genannten Dithiole, in äquimolarer Dosis verabreicht, den gleichen Schutz vor einer Lewisitintoxikation bieten. Es konnte somit kein signifikanter Unterschied in der therapeutischen Effektivität nachgewiesen werden. Festzustellen bleibt allerdings, daß DMPS und DMSA weniger toxisch sind und damit in viel höheren Dosen als in dieser Studie eingesetzt werden können (88, S. 220).

1983 untersuchten Hoover & Aposhian (86, S. 161) an Kaninchen die Wirkung verschiedener Dithiole auf den Arsengehalt verschiedener Gewebe, z.B. Nieren, Leber und Gehirn. Dabei stellten sie fest, daß DMPS in der Lage ist in all den genannten Organen, Arsen aus dem Gewebe zu mobilisieren. So sinkt der Arsengehalt der Niere im Vergleich zur Kontrollgruppe um 50%. BAL hingegen steigert den Arsengehalt im Gehirn. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wird dieser sogar verdoppelt. Der Mechanismus, der nach BAL-Gabe zur Erhöhung des Arsengehaltes der Kaninchengehirne führt, ist unklar. Es könnte zum einen daran liegen, daß der BAL-Arsen-Komplex leichter ins Gehirn eintritt, als er wieder austritt, oder sogar überhaupt nicht in der Lage ist, das Gehirn zu verlassen. Graziano et al. (75, S. 1051) beobachteten 1978 dagegen bei der Ratte auch durch BAL-Gabe eine Reduktion des Arsengehaltes u.a. im Gehirn um ca. 40% im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe. Tsutsumi et al. (185, S. 197) beobachteten 1983 keinen Anstieg der Arsenkonzentration im Gehirn der Ratte. Die zwei letztgenannten Studien beruhen jeweils auf Untersuchungen mit nur drei Tieren pro Gruppe. Zudem wurde bei Graziano das Arsen oral verabreicht. Weiterhin weist die Ratte als einziges Säugetier einige Besonderheiten auf, wie z.B. eine Arsenakkumulation von fast 50% der eingesetzten Dosis in den Erythrozyten. Diese Spezies ist daher kein geeignetes Studienobjekt für die Arsenintoxikation des Menschen und soll aus diesem Grund, laut National Research Council, für solche Untersuchungen auch nicht mehr verwendet werden (146). Möglicherweise liegen die abweichenden Befunde dieser zwei Studien in den genannten Besonderheiten begründet. 1991 fanden Schäfer et al. (165, S. 230), daß die Penetration von Arsenik ins Mäusegehirn relativ niedrig ist. Auch nach DMPS-Gabe unterscheidet sich die ZNS-Verteilung des Arsenik nicht signifikant. Die genannten Autoren untersuchten den Effekt einer oralen Therapie verschiedener Dithiole (DMPS, DMSA, BAL) auf den Arsenorgangehalt bei Mäusen nach subcutaner Injektion von Arsenik. Sie berichten, daß DMPS in den meisten Organen den Arsengehalt signifikant stärker reduzieren kann als BAL. In den ersten 2 Stunden nach Giftapplikation ist DMPS das effektivste Antidot. Es zeigt sich ca. 2 Stunden nach Giftapplikation die wohl in der Lipophilie der gebildeten BAL-Arsen-Komplexe begründete Eigenschaft, die Blut-Hirn-Schranke bzw. die "Blut-Hoden-Schranke"

[nach Okumuro 1975 (148, S. 89)] zu überwinden, was in einer Erhöhung der Arsenwerte im Gehirn und in den Hoden im Vergleich zur Kontrollgruppe resultiert. Angesichts einer möglichen Eigentoxizität des BAL-Arsen-Komplexes und der bekannten ZNS-Toxizität des Arsens muß dieser BAL-spezifische Effekt als ernsthafter Nachteil gewertet werden. DMPS dagegen kann den Arsengehalt von Hoden und Gehirn signifikant reduzieren. Beim Vergleich zwischen parenteraler und oraler Dithiol-Gabe konnten Kreppel et al. 1990 (107, S. 57f.) bei den o.g. Ergebnissen keinen Unterschied feststellen. Die gleichen Autoren kommen jedoch 1993 (108, S. 584) zu dem Schluß, daß sowohl die Überlebensrate als auch die Arsenelimination bei akuter Arsenikintoxikation von weißen Mäusen nach intraperitonealer Applikation einer äquimolaren Dithiol-Gabe höher sind als nach oraler Applikation. Sie führen dies auf Unterschiede in der Resorption und im Metabolismus durch die verschiedenen Verabreichungsformen zurück.

Da BAL wesentlich lipophiler ist als andere Dithiole, könnte man erwarten, daß es die Zellmembran schneller penetriert, und so zu einem geringeren Arsenorgangehalt führt und damit einem effektiveren Schutz des Organismus vor den schädlichen Wirkungen des Arsens dient. Bei Versuchen an Mäusen kommen Kreppel et al. 1993 (108, S. 580) zu dem Schluß, daß gerade die Lipophilie und somit die Zellgängigkeit von BAL sich auf die Arsenelimination und auf die damit zusammenhängende Überlebensrate nachteilig auswirkt. Man muß davon ausgehen, daß durch das Eindringen des Antidots in den Intrazellulärraum die Arsenelimination verzögert wird (108, S. 584) und es zur Akkumulation des Toxins in lipidreichen Organen, wie Gehirn und Hoden, kommt (165, S. 230). Der Schlüssel zum Erfolg der hydrophilen Antidota scheint die Limitation im Extrazellulärraum zu sein. Denkbar ist, daß sie durch eine effiziente Inaktivierung und Elimination von "zirkulierendem Arsen" zu einer Gleichgewichtsverlagerung des Arsens aus der Zelle in den extrazellulären Raum führen. Da die Arsenelimination aus dem zentralen Kompartiment stattfindet (138, S. 1135) und eng mit der Überlebensrate korreliert (106, S.391; 108, S. 584), sind die hydrophilen Antidota effektiver.

Die experimentellen Daten stimmen mit der neurologischen Morbidität berichteter Fälle von Überlebenden einer Arsenintoxikation, welche mit intramuskulärem BAL behandelt wurden, überein. Dies spricht dafür, daß BAL als lipophile Substanz das zentrale und periphere Nervensystem besser erreicht und paradoxerweise eine mögliche neurologische Schädigung verschlimmern kann. In der verfügbaren Literatur werden Fälle von symptomatischer akuter Arsenintoxikation mit dokumentiert hoher Arsenkonzentration im Urin beschrieben, bei denen keine Neuropathie auftritt, wenn BAL innerhalb einer bestimmten Zeit, z.B. ca. 18 Stunden wie bei Greenberg et al. (76, S. 598), verabreicht wird. So gibt Jenkins (90, S. 485f.) an, daß der Einsatz von BAL innerhalb von Stunden nach Arseneinnahme die Patienten vollständig schützen kann. Wird jedoch BAL erst nach Tagen verwendet, dann entwickelt sich trotzdem das Vollbild einer Arsenintoxikation. Patienten, die bereits eine Arsen-Polyneuropathie entwickelt haben zeigen keinen Nutzen der BAL-Therapie, weder die Krankheitsdauer noch die Restitutionsrate betreffend (38, S. 273; 82, S. 407). Die Einschätzung von Jenkins, daß BAL die Patienten vollständig schützen kann, sofern es nur rechtzeitig genug eingesetzt wird, scheint zu euphorisch und er selbst berichtet über einen tödlichen Verlauf zwölf Stunden nach Gifteinnahme trotz eines frühen Therapiebeginns. In vielen Fällen tritt eine Polyneuropathie auf, obwohl die BAL-Therapie innerhalb von Stunden nach der Gifteinnahme begonnen wird (22, S. 57; 49, S. 602; 76, S. 596; 164, S. 558; 82, S. 401). Sands et al. (164, S. 558) stellen bei der Behandlung einer arseninduzierten Polyneuropathie nach mehrwöchiger gleichbleibender Symptomatik sogar eine Zunahme der Polyneuropathie fest, nachdem eine Therapie mit BAL begonnen wurde. Unsere Fälle 1-3 zeigen, daß BAL weder das Vollbild einer Arsenintoxikation noch letale Ausgänge verhindern kann. Angesichts der Erhöhung des Arsengehalts in Gehirn und Hoden, einer vergleichsweise schwächeren Verminderung des Arsengehalts der anderen Organe, der geringen Effektivität des BAL zur Verhinderung der letalen Folgen der Arsenintoxikationen, seiner hohen Eigentoxizität und der damit verbundenen sehr kleinen therapeutischen Breite – in Ausnutzung der therapeutischen Breite anderer Antidota lassen sich bei diesen noch weit bessere Ergebnisse erzielen – sowie der

klinischen Erfahrung des schlechten neurologischen Behandlungserfolges muß der Nutzen von BAL bei der Behandlung der Arsenintoxikation in Frage gestellt werden. Die wenigen klinischen Berichte über die Behandlung von Arsenintoxikationen mit DMPS zeigen relativ vielversprechende Erfolge. Moore et al. (138, S. 1133ff.) berichten über 2 Männer mit einer Blutarsenkonzentration von 400 µg/l bzw. 98 µg/l, die mit DMPS behandelt werden und keine neurologischen Ausfälle entwickeln. Wax & Thornton (200, S. 778) können sogar anhand eines Fallberichts zeigen, daß durch eine Arsenintoxikation bereits eingetretene neurologische Ausfälle mit Tetraplegie und Beatmungspflicht durch DMPS-Gabe wieder komplett geheilt werden können. Auch die bei unseren Fällen unvergleichbar besseren Behandlungserfolge mit DMPS bestätigen diese Ergebnisse. Vergleicht man die Blutspiegel von Fall 5 und 6 mit denjenigen von Fall 1-3, von welchen zwei Patienten an der Intoxikation starben und einer schwere neurologische Defizite davontrug, so liegen die ersteren 7-8 mal höher. Rein aus der Sicht der Blutwerte würde man auch bei den Fällen 5 und 6 zumindest bleibende neurologische Defizite, wenn nicht sogar einen letalen Ausgang erwarten. Der einzige Unterschied bei den therapeutischen Maßnahmen ist der Einsatz von DMPS als Antidot bei den Fällen 5 und 6 an Stelle von BAL, welches bei den Fällen 1-3 verwendet wurde. Deshalb können die trotz der Blutwerte unerwartet günstigeren Verläufe der Fälle 5 und 6 allein auf den Einsatz von DMPS als Antidot zurückgeführt werden. Die Empfehlung von BAL als Mittel der ersten Wahl bei der Arsenintoxikation kann nicht mehr aufrecht erhalten werden. Weitere Erfahrungen mit DMPS bei der Behandlung der Arsenintoxikation werden zweifelsohne noch benötigt. Ein erster Schritt in diese Richtung wäre, analytische Methoden zum Nachweis von nicht radioaktiv markiertem DMPS in Körperflüssigkeiten wie Urin und Blut zu finden, um genauere Informationen über Pharmakokinetik und Pharmakodynamik dieses Stoffes zu erlangen. Die bereits heute zur Verfügung stehenden experimentellen und klinischen Daten mit diesem Metall-Komplexbildner sollten zur weiteren Erprobung von DMPS bei der akuten Arsenintoxikation ermutigen.

### 5.3.3 Extrakorporale Blutreinigungsverfahren

Die Elimination toxischer Substanzen mittels extrakorporaler Blutreinigungsverfahren ist prinzipiell nur in der Minderzahl der Intoxikationen sinnvoll. Für eine hohe Effektivität dieser Verfahren sollte die zu entfernende Substanz folgende Bedingungen erfüllen:

1. Die extrakorporale Clearance  $Cl_E$  sollte sehr viel größer sein als die natürliche (renale und/oder hepatische) Clearance  $Cl_N$  bzw. Eliminationsrate; dies gilt meist für Patienten mit eingeschränkter Nieren- bzw. Leberfunktion.
2. Die Substanz sollte ein kleines Verteilungsvolumen besitzen.
3. Die entfernte Menge sollte möglichst groß sein (24, S. 946; 196, S. 281).

Die klinische Wirksamkeit der extrakorporalen Detoxifikationsverfahren bleibt bis heute umstritten (19, S. 2f.; 40, S. 11; 62, S. 522; 77, S. 6; 187 S. 5). Einige Gründe für diese Kontroverse mögen in der unkritischen Anwendung dieser Therapieverfahren liegen, im Fehlen von kontrollierten Studien und in der Fehlinterpretation der Ergebnisse (40, S. 11). Im folgenden soll der Stellenwert extrakorporaler Detoxifikationsverfahren bei der akuten Arsenintoxikation näher dargestellt werden. 1972 stellten Frejaville et al. (58, S. 713) die Behauptung auf, daß die Hämodialyse (HD) zur Arsenelimination keinen Nutzen beiträgt. Diese Behauptung wurde von Smith et al. (170, S. 399) und von Levin-Scherz et al. (116, S. 703) bestätigt, die anhand von Fallberichten zeigten, daß mit extrakorporalen Verfahren nur vernachlässigbar kleine Mengen Arsen aus dem Körper entfernt werden können, was wiederum zu keiner Besserung des klinischen Zustandes führt. Andere Autoren jedoch, wie Giberson et al. (65, S. 1304) zeigten, daß die extrakorporale Arsen-Clearance durch HD hoch ist. Auch Vaziri et al. (195, S. 455) und Gosselin et al. (73, S. 439) konnten dies

bestätigen. In der Literatur gibt es heute keine eindeutige Empfehlung zum Einsatz extrakorporaler Detoxifikationsverfahren bei akuten Arsenintoxikationen, wenn die Nierenfunktion, insbesondere die quantitative Diurese, noch erhalten ist. Es wird berichtet, daß die Nieren in der Lage sind, täglich bis zu 75 mg Arsen zu eliminieren (65, S. 1303; 195, S. 453). Fesmire et al. (49, S. 605) berichten über einen Fall, bei dem sogar innerhalb der ersten 24 Stunden nach Gifteinnahme 100 mg Arsen den Körper über die Nieren verlassen. Auch Jolliffe et al. (92, S. 289) bestätigen, daß die Nieren täglich 100 mg Arsen eliminieren können, eine Hämodialyse jedoch nur 4 mg bei 4stündiger Dauer.

In dieser Arbeit können insgesamt 14 extrakorporale Eliminationsbehandlungen ausgewertet werden. Tab. 38 zeigt die zugehörigen mittleren extrakorporalen Clearance-Werte und die dadurch entfernten Arsenmengen.

Tab. 38: Extrakorporale Clearance-Werte und extrakorporal eliminierte Arsenmengen

Fall	Extrakorporale Elimination	Extrakorporale Clearance (ml/min)	Eliminierte Arsenmenge
1	1. HDHP	70,4	5,2 mg
	3. HDHP	55,7	3,8 mg
2	1. HDHP	118,9	11,62 mg
3	1. HDHP	47,3	2,89 mg
	3. HDHP	52,5	2,28 mg
	4. HDHP	54,0	2,61 mg
4	1. CAVHDF	54,69	62,81 µg
	2. HD	40,03	240,6 µg
	2. CAVHDF	32,17	51,1 µg
6	1. HDF	140,33	97,02 mg
	2. HDF	124,86	107,52 mg
	3. HDF	125,12	31,05 mg
	4. HDF	106,72	12,81 mg
	5. HDF	42,25	3,39 mg

Auffällig sind die nahezu doppelt so hohen extrakorporalen Clearance-Werte der Fälle 2 und 6. Ansonsten bewegen sich die extrakorporalen Clearance-Werte um 50-78 ml/min. Berechnet man den Mittelwert aller vorhandenen extrakorporalen Clearance-Werte, so ergibt sich ein Wert von 76,06 ml/min. Andere Autoren kommen zu ähnlichen Werten: Giberson et al. (65, S. 1303) errechnen bei einem Fall, der ausschließlich dialysiert wurde, einen extrakorporalen Clearance-Wert von 87 ml/min, Vaziri et al. (195, S. 454) bei einem weiteren Fall einen Wert von 76 ml/min. In den Fällen 1, 3 und 4 kann man anhand der vorhandenen Daten die extrakorporale Clearance  $Cl_E$  und die natürliche Clearance  $Cl_N$  vergleichen. Im Fall 1 liegt die extrakorporale Clearance mit einem gemittelten Wert von 63,05 ml/min ca. 50% über der natürlichen Clearance von 32,11 ml/min. Im Fall 3 liegt die natürliche Clearance mit 68,0 ml/min ca. 30% über dem Mittelwert der 3 vorhandenen extrakorporalen Clearance-Werte von 51,27 ml/min. Bei Fall 4 macht die extrakorporale Clearance sogar mit einem gemittelten Wert von 42,29 ml/min nur ein Sechstel der natürlichen Clearance von 696,71 ml/min aus. Es läßt sich also anhand dieser Daten keine eindeutige Aussage zum Nutzen bzw. zu der Notwendigkeit des Einsatzes extrakorporaler Gifteliminationsverfahren machen. Tendenziell, wie auch bei Fall 3 und insbesondere bei Fall 4 zu sehen ist, scheint selbst bei nicht völlig intakter Nierenfunktion die natürliche Clearance weit über der extrakorporalen Clearance zu liegen, was wiederum gegen den Einsatz einer extrakorporalen Gifteliminationsmaßnahme spricht.

Das Verteilungsvolumen von Arsen ist nicht bekannt. Jedoch läßt die Affinität des Arsens zu SH-Gruppen eine hohe Gewebefestigkeit vermuten. Beispielfähig an der Abb. 13 soll das "Rebound-Phänomen" verdeutlicht werden, welches bei den meisten extrakorporalen Eliminationsbehandlungen in dieser Arbeit zu beobachten ist. Die Arsenkonzentration im Blut fällt nach solch einer Behandlung zunächst für einige Stunden ab, um dann jedoch wieder zu steigen. Als Ursache für diese Beobachtung sind wohl Umverteilungsphänomene von Arsen zwischen Gewebe und Blut anzusehen, die allerdings aufgrund des verzögerten Anstieges der Arsenkonzentration im Blut von einigen Stunden sehr langsam ablaufen müssen. Sowohl Mathieu et al. (132, S. 49) als auch Smith & Womboldt (170, S. 402) schildern dieses Phänomen. Das Auftreten eines "Rebound-Phänomens" deutet auf ein hohes Verteilungsvolumen hin (siehe Kapitel 3.3.5), was die Effektivität einer extrakorporalen Eliminationsbehandlung erniedrigt. Eine Ausnahme stellt der Fall 6 dar, was wohl mit dem speziellen Behandlungsregime in Zusammenhang zu bringen ist

Die Menge des durch die einzelnen extrakorporalen Eliminationsbehandlungen entfernten Arsens läßt sich aus Tab. 38 entnehmen. Die Werte liegen zwischen 51,1 µg und 107,52 mg. Aufgrund der hohen Dosen, die die einzelnen Patienten eingenommen haben, erscheinen sie sehr niedrig. Die eliminierten Mengen entsprechen damit z.T. gerade mal einigen Promillen der oral zugeführten Mengen. Zum gleichen Ergebnis kommen Vaziri et al. (195, S. 452ff.). Sie können bei zwei Patienten 0,8% bzw. 0,6% der oral zugeführten Menge durch eine Hämodialyse-Behandlung entfernen. Auch Lasch et al. (113, S. 62), die zum ersten mal die Hämodialyse bei der akuten Arsenikintoxikation einsetzten, können dadurch nur 1% der oral zugeführten Menge entfernen. Mahieu et al. (126, S. 1068) entfernen durch zwei HDHP-Behandlungen 13,5 mg Arsen. Das entspricht 0,13% der eingenommenen Giftmenge von 10 g. Trotzdem argumentieren Mathieu et al. (132, S. 49) gegen den Einwand von Pontal et al. (159, S. 1557), nämlich daß durch extrakorporale Eliminationsverfahren nur sehr geringe Mengen ausgeschieden werden verglichen mit der oral zugeführten Arsenmenge und der Menge, die durch Nieren und Leber eliminiert wird, folgendermaßen: Der Vergleich zur eingenommenen Arsenmenge ist irreführend, weil zwischen dieser und der resorbierten Menge eine starke Diskrepanz bestehen kann. Weiterhin können sie an ihrem Fallbericht zeigen, daß bei Niereninsuffizienz die extrakorporal eliminierte Arsenmenge an den zwei Therapietagen jeweils 77% bzw. 40% der renal eliminierten Arsenmenge an diesen Tagen beträgt und daß innerhalb der ersten 5 Tage nach Gifteinnahme die HD mit 13,5 mg ca. 20% der Gesamturinausscheidung an Arsen ausmacht, da während dieser Zeit 55 mg Arsen mit dem Urin den Körper verlassen können. Bei unseren Patienten, bei denen die Nierenfunktion, wenn auch nur eingeschränkt, vorhanden ist (Fall 1-5), kann durch den Einsatz extrakorporaler Eliminationsverfahren keine akute Besserung der klinischen Situation erzielt werden. Ihr Zustand verschlechtert sich weiterhin außer in Fall 5. Generell scheint die Anwendung einer extrakorporalen Eliminationsbehandlung wegen der geringen extrakorporalen Clearance nur hilfreich, wenn sie innerhalb weniger Stunden nach Gifteinnahme vor der theoretischen Verteilungsphase zum Einsatz kommt, insbesondere wenn die quantitative Diurese ausgefallen ist (49, S. 605; 65, S. 1303; 126, S. 1068). Angesichts der Nebenwirkungen, die extrakorporale Eliminationsverfahren haben, wie Kreislauf- und Gerinnungsstörungen, die gerade auch das Problem einer akuten Arsenintoxikation darstellen, lautet die heutige Empfehlung, solche Verfahren nur bei komplettem Nierenversagen einzusetzen. Ist die Nierenfunktion noch nicht komplett ausgefallen, so soll zunächst die Normalisierung bzw. die Steigerung der Urinproduktion durch eine forcierte Diurese in Betracht gezogen werden, da hauptsächlich die Menge der Urinproduktion ausschlaggebend ist für die renale Arsenelimination.

Der Stellenwert einer Antidottherapie bei akutem Nierenversagen bzw. beim Einsatz eines extrakorporalen Blutreinigungsverfahrens ist noch nicht eindeutig geklärt. Analog zur Quecksilberintoxikation wird auch für die Arsenintoxikation angenommen, daß der Einsatz von Chelatbildnern bei Nierenversagen nicht nützlich oder sogar schädlich ist, da eine renale

Elimination nicht stattfinden kann. Dies kann wiederum zu einer Verlängerung der Intoxikation u.a. durch sekundäre Dissoziation des Arsen-Chelat-Komplexes und damit zu gefährlichen Umverteilungsvorgängen, insbesondere in das zentrale Nervensystem, führen (16, S. 84; 47, S.1542). Daher kann eine Antidottherapie im Falle eines akuten Nierenversagens nur empfohlen werden, wenn der Arsen-Chelat-Komplex durch extrakorporale Eliminationsmaßnahmen eliminiert werden kann. An dieser Stelle muß aber die Beobachtung von Sheabar et al. (169, S. 329) in Erwägung gezogen werden, die berichten, daß DMSA-Arsen-Komplexe die Dialyse-Membran nicht passieren können. Mathieu et al. (132, S. 47) beobachten bei ihren Patienten mit Nierenversagen, daß eine BAL-Gabe die extrakorporale Clearance der Hämodialyse-Behandlung nicht signifikant beeinflußt und somit die Eliminationsrate nicht deutlich erhöht. Ermutigt durch den Artikel von Kostyniak (104, S. 137) über eine “extracorporeal regional complexing“ Hämodialyse-Therapie einer akuten Quecksilberintoxikation, haben wir uns entschlossen, diese Therapieform auch auf unseren Patienten (Fall 6) mit einer schweren Arsenikintoxikation und daraus resultierendem akutem Nierenversagen zu übertragen. Die Technik dieses Verfahrens beruht auf dem Prinzip, einen ausreichend hohen molaren Überschuß des Chelatbildners gegenüber Arsen einzusetzen, um die Dissoziation des Arsen-Chelat-Komplexes nach dem Massenwirkungsgesetz so niedrig wie möglich zu halten. Weiterhin von großer Bedeutung ist es, daß der nicht dissoziierte Arsen-Chelat-Komplex die Dialyse-Membran passieren kann, damit er schnell eliminiert wird. Wegen der großen therapeutischen Breite von DMPS ist es möglich, eine relativ hohe Dosis in den arteriellen Schenkel des Dialysesystems zu verabreichen. Durch den klinischen Einsatz der “extracorporeal regional complexing“ Hämodialyse mit DMSA bei einer akuten Quecksilberintoxikation konnte 10fach mehr Quecksilber im Dialysat nachgewiesen werden als durch eine Hämodialyse nach intramuskulärer Verabreichung von BAL. Im Fall 6 wird Kostyniak’s Technik dahingehend modifiziert, daß ein Hämodiafiltrationssystem (F-Series High-Flux) mit einer kontinuierlichen Infusion von 100 mg DMPS pro Stunde zur Anwendung kommt. Die Dauer einer Behandlungseinheit beträgt 5 Stunden. Wie aus Tab. 39 ersichtlich, kann durch jede Einheit dieser kombinierten extrakorporalen Eliminationstechnik der Blutarsenspiegel, verglichen mit dem Ausgangswert, um über 50% reduziert werden. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß die Arsenkonzentration im Blut nur während der Behandlungseinheiten abnimmt und dazwischen relativ konstant bleibt. Die Dauer des genannten Behandlungskonzeptes sollte von der Arsenkonzentration im Blut bzw. von der Wiedererlangung der Nierenfunktion mit signifikanter renaler Arsenelimination abhängig gemacht werden. Bei der Durchsicht der verfügbaren Literatur findet man kein Behandlungsregime, welches so gute Ergebnisse aufweisen kann bezüglich der Senkung der Arsenkonzentration im Blut. Wie bereits erwähnt können Mathieu et al. (132, S. 47) durch den klinischen Einsatz einer Hämodialyse-BAL-Behandlung bei einem Patienten mit potentiell letaler Arsenintoxikation nur eine geringe Abnahme des Arsenspiegels im Blut erzielen.

Tab. 39: Blutarsenwerte vor und nach den 5 HDF-Behandlungen bei Fall 6

	Arsenkonzentration im Blut vor HDF (µg/l)	Arsenkonzentration im Blut nach HDF (µg/l)	Arsenkonzentrationsabnahme in %
1. HDF	3933	3568	9,3*
2. HDF	4469	1600	64
3. HDF	1302	587	55
4. HDF	581	261	55
5. HDF	243	136	44

\*Nachresorptionsphase

Nachdem die Inzidenz des akuten Nierenversagens bei der akuten Arsenintoxikation sehr hoch ist, und alle bis zum heutigen Zeitpunkt eingesetzten extrakorporalen Eliminationstechniken erfolglos

blieben, kann man nach den positiven Ergebnissen von Fall 6 folgern, daß in solchen Fällen die Kombination der extrakorporalen Eliminationstechnik HDF und der gleichzeitigen extrakorporal verabreichten DMPS-Gabe eine effiziente therapeutische Prozedur zur Steigerung der Arsenelimination darstellt. Dieses Verfahren kann noch in einigen Punkten ausgebaut werden, um eine noch effizientere Elimination zu erlangen. Es besteht die Möglichkeit eine Behandlungseinheit länger als 5 Stunden durchzuführen, wobei bei den heute zur Verfügung stehenden Verfahren eine 8stündige Behandlungseinheit nicht überschritten werden kann. Weiterhin wäre eine Verbesserung der Elimination durch Modifikation der Hämodiafiltrationsmembran möglich. Dabei ist ein höherer Siebkoeffizient und ein höherer Filtratfluß anzustreben. Mit den modernen Hämodiafiltrationssystemen (F-Series High-Flux) stehen extrakorporale Eliminationstechniken zur Verfügung, die aufgrund ihrer Porengröße für DMPS-Arsen-Komplexe offensichtlich durchgängig sind und so als kombinierte Therapieform zu hervorragenden Ergebnissen führen. Schließlich kann aufgrund der großen therapeutischen Breite von DMPS eine Dosissteigerung versucht werden. Zur Beantwortung dieser noch offenen Fragen sind jedoch weitere klinische Studien erforderlich. Der Erfolg, der durch dieses Verfahren im Fall 6 erreicht wurde, sollte dazu ermutigen.

## 6 Zusammenfassung

Arsen ist ein zelluläres Toxin, welches meist in der trivalenten (Arsenit) oder in der pentavalenten Form (Arsenat) vorkommt. Nach der schnellen enteralen Resorption beider Formen kommt es auf zellulärer Ebene teilweise zur Umwandlung der pentavalenten in die toxischere trivalente Form. Die toxische Wirkung letzterer beruht auf Interaktion mit aktiven Sulfhydryl-Gruppen von Enzymen vor allem des Krebszyklus, wodurch es zu Störungen von oxidativen Phosphorylierungsprozessen kommt. Wegen seiner chemischen Ähnlichkeit zum Phosphat-Ion wird das fünfwertige Arsen fälschlicherweise bei einigen Reaktionen an dessen Stelle in Moleküle wie in das energiereiche ATP eingebaut, ohne jedoch die Fähigkeit zu besitzen, als Energielieferant zu dienen. Die Elimination von Arsen erfolgt hauptsächlich auf renalem Wege, wobei die Eliminationskurve einen biphasischen Verlauf zeigt, wahrscheinlich verursacht durch Proteinbindung und Verteilung von Arsen in den extravaskulären Raum. Die fäkale Ausscheidung scheint bei der akuten Hochdosis-Arsenintoxikation auch eine wichtige Rolle zu spielen. Da jedoch keine quantitativen Untersuchungen zu diesem Thema vorliegen, ist die genaue Bedeutung dieses Eliminationsweges nicht geklärt. Kleine Mengen Arsen werden auch über die Galle und den Speichel ausgeschieden. Die akute Arsenintoxikation ist auch heute noch ein schwer zu therapierendes Krankheitsbild mit nicht selten letalem Ausgang.

Die Diagnose einer Arsenintoxikation beruht hauptsächlich auf der Anamnese und dem klinischen Befund, da die Bestimmung von Arsen im Blut oder Urin nicht immer sofort möglich ist. Der Gutzeit-Test und der Reinsch-Test stehen vielen Laboratorien als Nachweismethoden zur Verfügung, die allerdings bei Arsen, Antimon und Wismuth positiv ausfallen. In der Literatur wird zur Diagnosesicherung und zum Monitoring des klinischen Verlaufs die Bestimmung des Arsenspiegels im 24-Stunden-Urin empfohlen. Verlauf und Ausmaß der Symptomatik sind von der eingenommenen Menge abhängig. In der Literatur gelten bereits ca. 100-300 mg Arsenik als mediane letale Dosis.

Die akute Arsenintoxikation ist gekennzeichnet durch eine Abfolge verschiedener Organmanifestationen. Es sind dies in der Reihenfolge ihres zeitlichen Auftretens, wobei sie auch überlappend eintreten können:

1. Die gastrointestinale Symptomatik
2. Die renale Symptomatik
3. Die kardiovaskuläre Symptomatik
4. Die ZNS-Symptomatik
5. Die dermatologische Symptomatik
6. Die peripher neurologische Symptomatik

Die gastrointestinale Phase durchlaufen alle Patienten. In ihrer Ausprägung reicht diese jedoch von Übelkeit und Brechreiz bis zu mehrtägigen Durchfall- und Brechattacken. Die kardiovaskuläre Phase bleibt die am schwierigsten zu therapierende. Sie ist gekennzeichnet von einem peripheren Kreislaufversagen und protrahiertem Schock. Die meisten letalen Ausgänge sind, wie in den beschriebenen Fällen 2 und 3, in dieser Phase zu beobachten. Es ist davon auszugehen, daß Patienten, die eine lang andauernde gastrointestinale Symptomatik erleiden, kardiovaskuläre Symptome zeigen. Bei ihnen treten die nachfolgenden Symptomenkomplexe auf, sofern der protrahierte Kreislaufschock überlebt wird. Die renale Symptomatik, die oft schon während der gastrointestinalen Phase beginnt, ist u.a. vom Ausmaß der Intoxikation abhängig. Je nach Ausprägung, bis hin zum akuten Nierenversagen, kann sie mehrere Tage anhalten. Noch während die kardiovaskuläre Phase andauert, tritt bei den Patienten eine Verwirrtheit, eine exogene Psychose und nicht selten ein mehrtägiges Koma auf. Nach ca. einer Woche treten dermatologische Erscheinungen auf, die ein variantenreiches Bild bieten, schlimmstenfalls eine exfoliative Dermatitis. Vor der Anwendung von 2,3-Dimercaptopropan-1-Sulfonat-Natriumsalz (DMPS) als

Antidot begann zu diesem Zeitpunkt die polyneuropathische Symptomatik, die symmetrisch aufsteigend von distal nach proximal die sensorischen und motorischen Nervenfasern betreffend bis zur Paralyse der Intercostalmuskulatur reichen kann, ähnlich dem Bild eines Guillain-Barré-Syndroms. Histologisches Korrelat ist eine axonale Degeneration großer myelinisierter Nervenfasern. Ungefähr sieben Wochen nach der Gifteinnahme beginnt sich die Polyneuropathie zurückzubilden. Je ausgeprägter sich die polyneuropathische Symptomatik gezeigt hat, desto geringer ist die Chance einer "restitutio ad integrum". Leichte Arsenintoxikationen beschränken sich gewöhnlich auf gastrointestinale Symptome.

Zur Behandlung werden neben unspezifischen Maßnahmen wie Volumen- und Elektrolytsubstitution, Anwendung von Adrenergika und falls nötig maschineller Beatmung, Antidottherapie und extrakorporale Gifteliminationsverfahren eingesetzt.

DMPS ist ein wasserlösliches Analogon des BAL (British-Anti-Lewisite). Seit 1956 wird DMPS in der Sowjetunion intensiv erforscht, wo es als Unithiol<sup>®</sup> auf dem Markt ist. Seit 1975 ist dieses Präparat in der westlichen Welt wiederentdeckt worden und hat tierexperimentellen und klinischen Einsatz gefunden. BAL hat viele Nachteile, die das DMPS nicht hat. Neben der hohen Nebenwirkungsrate und der niedrigen therapeutischen Breite von BAL kann es nur intramuskulär verabreicht werden, was neben der beschriebenen Schmerzhaftigkeit mit Nekrosegefahr bei einer gestörten Gerinnungssituation, die bei schweren Arsenintoxikationen nicht selten ist, seinen Einsatz verhindert und bei protrahiertem Kreislaufschock seine Resorption fraglich macht. DMPS dagegen bietet neben der Möglichkeit der oralen, subcutanen und intravenösen Verabreichung auch eine vielfach höhere therapeutische Breite und im Tierversuch bei Mäusen eine 28-fach höhere Effektivität im Vergleich zu BAL.

Anhand der sechs vorgestellten Fälle soll die Wirkung der zwei zur Verfügung stehenden Antidota BAL und DMPS verglichen werden. Die genannten Chelatbildner kommen jeweils in 3 Fällen zum Einsatz. Die Fälle 1-3 erhalten BAL und die Fälle 4-6 DMPS. Die Ergebnisse sind eindeutig zu Gunsten von DMPS. Obwohl die maximalen Arsenspiegel im Blut der Fälle 5 und 6 bis zu 8-fach höher liegen als diejenigen der Fälle 1-3 und den letalen Arsenspiegel, der bei ca. 600 µg/l angenommen wird, bis zu 8 mal überschreiten, konnten diese Patienten gänzlich geheilt wieder aus der Klinik entlassen werden. Auch konnte bei diesen Patienten zu keinem Zeitpunkt eine Beteiligung der peripheren Nervenfasern festgestellt werden. Bei den Fällen 1-3 sind dagegen die Behandlungsbemühungen insbesondere in den Fällen 2 und 3 nicht erfolgreich. Die Patienten versterben nach 34 Stunden bzw. 6 Tagen. Im Fall 1 leidet der Patient noch heute, Jahre später, an den Folgen der Arsenintoxikation. Er ist aufgrund einer Paraplegie an den Rollstuhl gefesselt. Im Fall 4 lag der maximale Blutarsenspiegel mit 245 µg/l niedriger als bei allen anderen Fällen. Aber auch ein solcher Spiegel ist als schwere Arsenintoxikation zu bewerten, die wohl aufgrund des frühzeitigen Einsatzes von DMPS sehr mild verlaufen ist.

Auch anhand der Eliminationshalbwertszeiten von Arsen im Blut wird die Überlegenheit von DMPS gegenüber BAL deutlich. So kann bei den Fällen 1 und 3 gar keine Halbwertszeit ermittelt werden, da die Arsenkonzentration im Blut über einen langen Zeitraum konstant blieb. Im Fall 2 ist die Halbwertszeit mit 16 Stunden deutlich länger als im Fall 4 und Fall 5 mit jeweils ca. 4 Stunden. Die relativ lange Halbwertszeit von 19 Stunden trotz DMPS-Gabe bei Fall 6 ist damit zu erklären, daß dieser Patient wegen der Anurie das Arsen nur während der Hämodiafiltrations-Behandlungen ausscheiden konnte, und diese nicht kontinuierlich stattfand. Würde man die Zeit zwischen den Therapieeinheiten außer Acht lassen bzw. eine ununterbrochene HDF annehmen, die heute aus technischen Gründen noch nicht möglich ist, so käme man in diesem Fall auf eine geschätzte Halbwertszeit von ca. 5 Stunden.

Wie der klinische Einsatz von DMPS in unserer Arbeit sowie in den von Moore et al. (138, S. 1133) und von Wax & Thornton (200, S. 777) beschriebenen Fällen gezeigt hat, fallen durch dieses Antidot im Vergleich zu ähnlich schweren Arsenintoxikationen, die jedoch mit BAL als Antidot therapiert wurden, der klinische Verlauf der Intoxikation und das Behandlungsergebnis deutlich besser aus. Bei Arsenkonzentrationen im Blut, die bei einer BAL-Therapie sicher bleibende

Schäden hinterlassen würden, z.B. in Form einer Polyneuropathie, oder sogar einen letalen Ausgang zur Folge hätten, kann durch DMPS-Gabe eine komplette Ausheilung in relativ kurzer Zeit erreicht werden.

Der Einsatz extrakorporaler Eliminationsverfahren zeigt sich bei der akuten Arsenintoxikation als wenig effektiv solange die Nierenfunktion, insbesondere die quantitative Diurese, erhalten ist, da laut Jolliffe et al. (92, S. 289) die Nieren täglich 100 mg Arsen eliminieren können, eine Hämodialyse jedoch nur 4 mg bei 4stündiger Dauer. Bei akutem Nierenversagen, vor allem wenn eine Chelat-Therapie erfolgt, sollte unbedingt frühzeitig eine extrakorporale Arseneliminationstechnik eingesetzt werden, um gefährliche Umverteilungsvorgänge in das ZNS zu verhindern, da sowohl das toxische Arsen als auch die Arsen-Chelat-Komplexe zum größten Teil über die Nieren ausgeschieden werden. Mit den modernen Hämodiafiltrationssystemen (F-Series High-Flux) stehen extrakorporale Eliminationstechniken zur Verfügung, die aufgrund ihrer Porengröße für DMPS-Arsen-Komplexe offensichtlich durchgängig sind und so als kombinierte Therapieform zu hervorragenden Ergebnissen führen, wie Fall 6 gezeigt hat. Bis auf den Fall 5 kam bei jedem Patienten eine extrakorporale Eliminationsmaßnahme zum Einsatz. Es läßt sich feststellen, daß in den Fällen 1-4 trotz eingeschränkter qualitativer Diurese die renale Arsenelimination mit DMPS extrakorporalen Eliminationsverfahren weit überlegen ist. Sinnvoll war, wie bereits erwähnt, die extrakorporale Giftelimination nur im Fall 6, wo ein akutes Nierenversagen vorlag und die renale Arsenelimination komplett zum Erliegen kam. Es kann der Schluß gezogen werden, daß trotz der kleinen hier untersuchten und vorgestellten Patientenzahl künftig DMPS in der Therapie der Arsenintoxikation als Mittel der 1. Wahl einzusetzen und BAL obsolet ist, da die Behandlungserfolge durch den Einsatz von DMPS sowohl in Tierstudien als auch beim Menschen unvergleichbar besser ausfielen. Weiterhin muß bedacht werden, daß die renale Elimination viel effektiver ist als jede extrakorporale Gifteliminationsmethode. Letztere sollten daher nur im Falle eines anurischen Nierenversagens zum Einsatz kommen und zwar in Form einer Hämodiafiltration kombiniert mit einer hochdosierten evtl. extrakorporal verabreichten DMPS-Gabe. Dabei ist für die HDF eine Membran mit einem hohen Siebkoeffizienten sowie ein hohes Filtratvolumen zu fordern. In der Phase der akuten Vergiftung empfiehlt sich für Erwachsene eine DMPS-Dosierung von 250 mg i.v. als Startbolus und eine anschließende Dauerinfusion von 100-250 mg/h.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Aaseth, J.  
Recent advance in the therapy of metal poisonings with chelating agents.  
*Hum. Toxicol.* 2 (1983) 257-272
2. Abel, J.J., Rowntree, L.G., Turner, B.B.  
On the removal of diffusible substances from the circulating blood by means of dialysis.  
*Trans. Ass. Amer. Physicians.* 28 (1913) 51
3. Abel, J.J., Rowntree, L.G., Turner, B.B.  
On the removal of diffusible substances from the circulating blood of living animals by dialysis.  
*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 5 (1914) 275
4. Adelson, L., George, R.A., Mandel, A.  
Acute arsenic intoxication shown by roentgenogramm.  
*Arch. Int. Med.* 107 (1961) 401-404
5. Aposhian, H.V., Tadlock, C.H., Monn, T.E.  
Protection of mice against the lethal effect of sodium arsenite – A quantitative comparison of a number of chelating agents.  
*Toxicol. Appl. Pharmacol.* 61 (1981) 385-392
6. Aposhian, H.V.  
DMSA and DMPS – water soluble antidotes for heavy metal poisoning.  
*Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 23 (1983) 193-215
7. Aposhian, H.V., Carter, D.E., Hoover, T.D., Hsu, C.A., Maiorino, R.M., Stine, E.  
DMSA, DMPS and DMPA – as arsenic antidotes.  
*Fund. Appl. Toxicol.* 23 (1984) 58-70
8. Aposhian, H.V., Maiorino, R.M., Weber, G.L., Aposhian M.M., McKelvie, D.H., Wilson S.E.  
Water soluble dithiol metal binding agents—efficacies and biotransformation.  
*Acta. Pharmacol. Toxicol.* 7 (1986) 467-470
9. Aposhian, H.V., Maiorino, M.R., Gonzalez-Ramirez, D., Zuniga-Charles, M., Xu, Z., Hurlbut, K.M., Junco-Munoz, P., Dart, R.C., Aposhian, M.M.  
Mobilisation of heavy metals by newer, therapeutically useful chelating agents.  
*Toxicology.* 97 (1995) 23-38
10. Aposhian, H.V.  
Enzymatic methylation of arsenic species and other new approaches to arsenic toxicity.  
*Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 37 (1997) 397-419
11. Arbouine, M.W., Wilson, H.K.  
The effects of seafood consumption on the assessment of occupational exposure to arsenic by urinary arsenic speciation measurements.  
*J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.* 6 (1992) 153-160
12. Arnold, W.  
Untersuchungen zum Arsenstoffwechsel.  
*Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* 60 (1967) 116-123
13. Ayers, S., Anderson, N.P.  
Cutaneous manifestation of arsenic poisoning.  
*Arch. Dermatol.* 30 (1934) 33-43
14. Barrit, G.J., Zander, G.L., Utter, N.F.  
The regulation of pyruvate carboxylase activity in gluconeogenic tissues.  
In: "Gluconeogenesis",  
Hanson, R.W., Mehlman, M.A. (Eds.), J. Wiley & Sons, New York, 1976, 132-145

15. Benramdane, L., Accominotti, M., Fanton, L., Malicier, D., Vallon, J.J.  
Arsenic speciation in human organs following fatale arsenic trioxide poisoning – A case report.  
*Clin. Chem.* 45 (1999) 301-306
16. Berlin, M., Ullberg, S.  
Increased uptake of mercury in mouse brain caused by 2,3-dimercaptopropanol.  
*Nature.* 197 (1963) 84-85
17. Bickley, S.K.  
Drug dosing continuous arteriovenous hemofiltration.  
*Clin. Pharmacy.* 7 (1988) 198-206
18. Bismuth, C., Rosenberg, N., Bodereau, P.  
Intoxication arsenicale aigüe: insuffisance circulatoire par vasologie.  
*La Nouv. Pr. Méd.* 7 (1978) 1199
19. Bismuth, C., Warrel, F., Gasselien, B., Lambert, H., Genestal, M., Gaultier, M., Larcaïn, A., Lareng, L.  
Coated activated charcoal hemoperfusion: experience of French Anti-Poison-Center in 60 cases.  
*Vet. Hum. Toxicol.* 21 (1979) 1-3
20. Blejer, H.P., Wagner, W.  
Inorganic arsenic-ambient level approach to the control of occupational cancerogenic exposures.  
*Ann. N.Y. Acad. Sci.* 271 (1976) 179-186
21. Bogdan, G.M., Sympayo-Reyes, A., Aposhian, H.V.  
Arsenic binding proteins of mammalian systems. I. Isolation of three arsenite binding proteins of rabbit liver.  
*Toxicology.* 93 (1994) 175- 193
22. Bolliger, C.T., van Zijl, P., Louw, J.A.  
Multiple organ failure with the adult respiratory distress syndrome in homicidal arsenic poisoning.  
*Respiration.* 59 (1992) 57-61
23. Braman, R.S., Foreback, C.C.  
Methylated forms of arsenic in the environment.  
*Science.* 182 (1973) 1247-1249
24. Brunkhorst, R.  
Extrakorporale Behandlung von exogenen Vergiftungen.  
In: "Klinische Nephrologie", Koch, K.M. (Hrsg.),  
Urban & Fischer Verlag, München-Jena, 2000, 1. Auflage, 946-948
25. Buchet, J.P., Lauwerys, R., Roels, H.  
Comparison of several methods for the determination of arsenic compounds in water and urine.  
*Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 46 (1981) 11-29
26. Buchet, J.P., Lauwerys, R., Roels, H.  
Comparison of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single oral dose of sodium arsenite, monomethylarsenite or dimethylarsenite in man.  
*Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 48 (1981a) 71-79
27. Buchet, J.P., Lauwerys, R., Roels, H.  
Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestions of sodium metaarsenite by volunteers.  
*Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 48 (1981b) 111-118
28. Buchet, J.P., Lauwerys, R.  
Role of thiols in the in-vitro methylation of inorganic arsenic by rat liver cytosol.  
*Biochem. Pharmacol.* 37 (1988) 3149-3153
29. Buratti, M., Calzaferri, G., Colombi, A., Maroni, M., Foa, V.  
Significance of arsenic metabolic forms in urine. Part I. Chemical speciation.  
*Int. J. Environ. Anal. Chem.* 17 (1984) 25-34

30. Byron, W.R., Bierbower, G.W., Brouwer J.B., Hansen, W.H.  
Pathologic changes in rats and dogs from two-year feeding of sodium arsenite or sodium arsenate.  
*Appl. Pharmacol.* 10 (1967) 132-147
31. Calmus, Y., Poupon, R.  
Foie et arsenic.  
*Gastroentérol. Clin. Biol.* 6 (1982) 933-941
32. Cambell, J.P., Alvarez, D.O.  
Acute arsenic intoxication.  
*Am. Fam. Physician.* 40 (1989) 93-97
33. Carleton, A.B., Peters, E.A., Stocken, L.A., Thompson, R., Williams, D.I., Storey, I.D.E., Levvy, G.A., Chance, A.C.  
Clinical uses of 2,3-dimercaptopropanol (BAL). VI. The treatment of complications of arseno-therapy with BAL (British Anti-Lewisite).  
*J. Clin. Invest.* 25 (1946) 497-499
34. Catsch, A., Harmuth-Hoene, A.E.  
New developments in metal antidotal properties of chelating agents.  
*Biochem. Pharmacol.* 24 (1975) 1557-1562
35. Chenoweth, M.B.  
Chelation as a mechanism of pharmacological action.  
*Pharmac. Rev.* 8 (1956) 125-132
36. Chenoweth, M.B.  
Clinical uses of metal-binding drugs.  
*Clin. Pharmac. Ther.* 9 (1968) 365-387
37. Chisolm, J.J.Jr.  
BAL, EDTA, DMSA and DMPS in the treatment of lead poisoning in children.  
*J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 4 (1992) 493-504
38. Chhuttani, P.N., Chawla, L.S., Sharma, D.T.  
Arsenical neuropathy.  
*Neurology.* 17 (1967) 269-274
39. Cullen, N.M., Wolf, L.R., Clair, D.S.  
Pediatric arsenic ingestion.  
*Am. J. Emerg. Med.* 13 (1995) 432-435
40. DeBroe, M.E., Bismuth, C., DeGroot, G., Heath, A., Okonek, S., Ritz, D.R., Verpooten, G.A., Volans, G.N., Widopp, B.  
Haemoperfusion. A useful therapy for a severely poisoned patient?  
*Hum. Toxicol.* 5 (1986) 11-14
41. DeGroot, G.  
Hemoperfusion in clinical toxicology. A pharmacokinetic evaluation.  
Utrecht, Inaugural Dissertation, 1978, 123-137
42. Donghan, Y.  
A physiologically based pharmacokinetic model of inorganic arsenic.  
*Regul. Toxicol. Pharmacol.* 29 (1999) 128-141
43. Donofrio, P.D., Wilbun, A.J., Albers, J.W.  
Acute arsenic intoxication presenting as Guillian-Barré-like syndrome.  
*Muscle Nerve.* 2 (1987) 114-120
44. Doolan, P.D., Walsh, W.P., Kyle, L.H., Wishinsky, H.  
Acetylsalicylic acid intoxication. A proposed method of treatment.  
*J. Amer. Med. Ass.* 146 (1951) 105

45. Dubinsky, A.A., Guida, P.P.  
Side effects of Unithiol, a sulfhydryl group donor.  
*Vrach. Delo. (Kiev)* 2 (1979) 68-71
46. Eagle, H., Magnusson, H.J.  
The systemic treatment of 227 cases of arsenic poisoning with 2,3-dimercaptopropanol (BAL).  
*Am. J. Syph. Gonorr. Ven. Dis.* 30 (1946) 420-441
47. Ellenhorn, M.J., Barceloux, D.G.  
Metals and related compounds.  
In: "Diagnosis and treatment of human poisoning", Medical toxicology,  
Elsevier, New York, 1997, second edition, 1538-1543
48. Elmadfa, J., König, J.  
Arsen  
*AID-Verbraucherdienst* 34, 1989, Heft 8, 17-29
49. Fesmire, F.M., Schauben, J.L., Roberge, R.J.  
Survival following massive arsenic ingestion.  
*Am. J. Emerg. Med.* 6 (1988) 602-606
50. Fincher, R.M., Koeker, R.M.  
Long term survival in acute arsenic encephalopathy.  
*Am. J. Med.* 82 (1987) 549-553
51. Fletcher, M.J., Sanadi, D.R.  
On the mechanism of oxidative phosphorylation III. Effects of arsenite and 2,3-dimercaptopropanol on coupled phosphorylation in heart mitochondria.  
*Arch. Biochem. Biophys.* 96 (1962) 139-142
52. Flower, A. (Ed.)  
Biological and environmental effects of arsenic  
In: "Topics in environmental health",  
Elsevier, Amsterdam, 1983, Vol. 6, Ch. 5, 216-220
53. Forni, L.G., Hilton, P.J.  
Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure.  
*N. Eng. J. Med.*, Vol. 336, 18 (1997) 1303-1309
54. Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., Starke, K.  
Schwermetalle.  
In: "Allgemeine und spezielle Pharmakologie",  
BI Wissenschaftsverlag, Mannheim-Leipzig-Wien-Zürich, 1992, 6. Auflage, 766-783
55. Fowler, B.A.  
Toxicology of environment arsenic.  
In: "Advances in moderne toxicology",  
Goyer, R.A., Mehlman, M.A. (Eds.), Hemisphere,  
Washington, 1977, Vol. 2, 79-122
56. Franz, H.E., Bundschu, D., Sprenger, K.B.G.  
Therapeutische Techniken.  
Hämodialyseverfahren.  
In: "Nierenkrankheiten", Sarre, H., Gessler, U., Seybold, D. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag,  
Stuttgart – New York, 1988, 5. Auflage, 731-758
57. Freeman, J.W., Couch, J.R.  
Prolonged encephalopathy with arsenic poisoning.  
*Neurology.* 28 (1978) 853-855

58. Frejavielle, J.P., Bescol, J., Leclerc, J.P., Guillam, L., Crabie, P., Conso, F.  
Intoxication aiguë par les dérivés arsenicaux (à propos de 4 observations personnelles): troubles de l'hémostase; étude ultramicroscopique du foie et du rein.  
*Ann. Méd. Interne* 123 (1972) 713-722
59. Gabard, B.  
Treatment of methylmercury poisoning in the rat with sodium-2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate: Influence of dose and mode of administration.  
*Toxicol. Appl. Pharmacol.* 38 (1976) 415-424
60. Gabard, B.  
Distribution and excretion of the mercurigen chelating agent sodium-2,3-dimercapto-propane-1-sulfonate in the rat.  
*Arch. Toxicol.* 39 (1978) 289-298
61. Garb, L.G., Hine, C.H.  
Arsenical neuropathy: Residual effects following acute industrial exposure.  
*J. Occup. Med.* 19 (1977) 567-568
62. Garella, B., Lorch, J.  
Hemoperfusion for acute intoxications.  
*Clin. Toxicol.* 17 (1980) 515-527
63. Geldmacher-v. Mallinckrodt, M., Schütz, W., Pétenyi, M., Wolf, R.  
Zur Ausscheidung von Arsen im menschlichen Urin nach BAL-Gabe.  
*Arch. Toxikol.* 18 (1973) 109-116
64. Ghariani, M., Adrien, M.L., Raucoules, M., Bayle, J., Jacomet, Y., Grimaud, D.  
Acute arsenic poisoning.  
*Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 10 (1991) 304-307
65. Giberson, A., Vaziri, N.D., Mirahamadi, K., Rosen, S.M.  
Hemodialysis of acute arsenic intoxication with transient renal failure.  
*Arch. Intern. Med.* 136 (1976) 1303-1304
66. Ginsburg, J.M.  
Renal mechanism for excretion and transformation of arsenic in the dog.  
*Am. J. Physiol.* 208 (1965) 832-840
67. Ginsburg, J.M., Lotspeich, W.D.  
Interrelations of arsenate and phosphate transport in the dog kidney.  
*Am. J. Physiol.* 205 (1963) 707-714
68. Glatke, E., v.Hattinger, H.M.  
Pharmakokinetik. Eine Einführung.  
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg – New York, 1977, 1323
69. Glazener, F.S., Feblis, J.G., Johnson, P.K.  
Electrocardiographic findings with arsenic poisoning.  
*Calif. Med.* 109 (1968) 158-161
70. Goebel, H.H., Schmidt, P.F., Bohl, J., Tettenborn, B., Krämer, G., Gutmann, L.  
Polyneuropathy due to acute arsenic intoxication: Biopsy studies.  
*J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 49 (1990) 137-149
71. Goldfrank, L.R., Howland, M.A., Kirstein, R.H.  
Heavy metals.  
In: "Goldfrank's Toxicologic Emergencies",  
Goldfrank, L.R., Flomenbaum, N.E., Lewin, N.A. (Eds.), Appelton-Century-Crofts,  
Norwalk, CT, 1986, 609-618

72. Gorby, M.S.  
Arsenic poisoning – Clinical conference.  
*West. J. Med.* 149 (1988) 308-315
73. Gosselin, B., Mathieu, D., Desprez-Nolf, M., Cosson, A., Goudeman, J., Haguenoer, J.M., Wattel, F.  
Intoxication à l'hydrogène arsenic.  
*Nouv. Presse. Méd.* 11 (1982) 439-442
74. Gousios, B., Adelson, L.  
Electrocardiographic and radiographic findings in acute arsenic poisoning.  
*Am. J. Med.* 27 (1959) 659-663
75. Graziano, J.H., Cuccia, D., Friedheim, E.  
The pharmacology of 2,3-dimercaptosuccinic acid and its potential use in arsenic poisoning.  
*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 20 (1978) 1051-1055
76. Greenberg, C.H., Davies, S., McGowan, T., Schorer, D., Drage, C.H.  
Acute respiratory failure following severe arsenic poisoning.  
*Chest.* 76 (1979) 596-598
77. Hampel, G., Wiseman, H., Widdop, B.  
Acute poisoning due to hypnotics; the role of hemoperfusion in clinical perspective.  
*Vet. Hum. Toxicol.* 21 (1979) 4-6
78. Hanna, C., McHugo, P.E.  
Studies on the capillary and cardiovascular actions of intravenous sodium arsenate and arsenite.  
*Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2 (1960) 674-682
79. Hansen, F., Möller, K.O.  
Arsenic contents of human organs after fatale poisoning with arsenic trioxide and other arsenical compounds, with some remarks on the manifestations of arsenic poisoning.  
*Acta. Pharmacol.* 5 (1949) 135-162
80. Helwig, H.  
Antidottherapie.  
In: "Moderne Arzneimittel", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH, Stuttgart, 1980, 5. Auflage, 1624-1647
81. Henderson, L.W., Besarab, A., Michaels, L.W., Bluemle, J.R.  
Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement (diafiltration).  
*Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Org.* 12 (1967) 216
82. Heyman, A., Pfeiffer, J.B., Willet, R.W., Taylor, H.M.  
Peripheral neuropathy caused by arsenical intoxication.  
*N. Engl. J. Med.* 254 (1956) 401-407
83. Hilfer, R.J., Mandel, A.  
Acute arsenic intoxication diagnosed by roentgenogramms.  
*N. Engl. J. Med.* 266 (1962) 663-664
84. Hindmarsh, J.T., McCurdy, R.F.  
Clinical and environmental aspects of arsenic toxicity.  
*Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 23 (1986) 315-347
85. Hine, C.H., Pinto, S.S., Nelson, K.W.  
Medical problems associated with arsenic exposure.  
*J. Occup. Med.* 19 (1977) 391-396
86. Hoover, T.D., Aposhian, H.V.  
BAL increases the arsenic-74 content of rabbit brain.  
*Toxicol. Appl. Pharmacol.* 70 (1983) 160-162

87. Hutton, J.T., Christians, B.L., Dippel, R.L.  
Arsenic poisoning.  
*N. Engl. J. Med.* 307 (1982) 1080
88. Inns, R.H., Rice, P., Bright, J.E., Marrs, T.C.  
Evaluation of the efficacy of dimercapto chelating agents for the treatment of systemic organic arsenic poisoning in rabbits.  
*Hum. Exper. Toxicol.* 9 (1990) 215-220
89. Ishinishi, N., Kenzaburo, T., Vather, M., Fowler, B.A.  
Arsenic.  
In: "Handbook on the toxicology of metals",  
Friberg, L., Nordberg, G.F., Vouk, V.D., Kessler, E. (Eds.),  
Elsevier, Amsterdam, 1986, second edition, Vol. 2, 43-83
90. Jenkins, R.B.  
Inorganic arsenic and the nervous system.  
*Brain.* 89 (1966) 479-498
91. Johary, N.S., Owen, N.L.  
Dithiols. Part XVIII. Some water soluble derivatives containing the sulfonic acid group.  
*J. Chem. Soc.* 43 (1959) 1307-1311
92. Jolliffe, D.M., Budd, A.J., Gwilt, D.J.  
Massive acute arsenic poisoning.  
*Anaesthesia.* 40 (1991) 288-290
93. Jones, M.M., Basinger, M.A., Weaver, A.D., Davis, C.M., Vaughn, W.K.  
Comparison of standard chelating agents for acute mercury chloride poisoning.  
*Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.* 27 (1980) 363-372
94. Jones, M.M., Pratt, T.  
Therapeutic chelating agents.  
*J. Chem. Educ.* 53 (1976) 342-347
95. Kaplan, J., McVeyward, D., Wiley, H.S.  
Phenylarsine oxide-induced increase in alveolar macrophage surface receptors: evidence for fusion of internal pools with the cell surface.  
*J. Cell. Biol.* 101 (1985) 121-129
96. Kelynack, T.N.  
Arsenical poisoning from beerdrinking  
*Lancet.* 2 (1900) 1600-1602
97. Kidess, L.  
In: "Behandlung von Arsenik-Vergiftungen bei Mäusen mit Dimercapto-Propan-1-Sulfonat"  
Walter-Straub-Institut für Pharmakol. und Toxikol. der Universität München, 1980, 1-41
98. Klaassen, C.D.  
Heavy metals and heavy metal antagonists.  
In: "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W., Murad, F. (Eds.)  
Macmillan Publ. Co., New York-Toronto-London, 1985, 7<sup>th</sup> edition, 1605-1627
99. Klaassen, C.D.  
Heavy metals and heavy metal antagonists.  
In: "Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics", Goodman, L.S., Gilman, A., Hardman, J.G.,  
Gilman, A.G., Limbird, L.E. (Eds.),  
The McGraw-Hill Companies, New York, St Louis, San Francisco, London, Madrid, Tokyo, Toronto, 1996, 9<sup>th</sup> edition, 1659-1662

100. Klimmer, O.R.  
Schwermetallantidote.  
*Arch. Toxicol.* 24 (1968) 15-29
101. Klimova, K.K.  
Pharmacology of new Unithiol antidote.  
*Farmakol. Toksikol.* (Moscow) 21 (1958) 53-59
102. Knowles, F.C.  
Reactions of lipoamide dehydrogenase and glutathion reductase with arsonic acids and arsonous acids.  
*Arch. Biochem. Biophys.* 242 (1985) 1-10
103. Kohnle, W., Sprenger, K., Spohn, B., Franz, H.E.  
Hemodiafiltration using readily available equipment.  
*J. Dial.* 3 (1979) 27-39
104. Kostyniak, P.J., Greizerstein, H.B., Goldstein, J., Lachaal, M., Reddy, P., Clarkson, T.W., Walshe, J., Cunningham, E.  
Extracorporeal regional complexing haemodialysis treatment of acute inorganic mercury intoxication.  
*Hum. Toxicol.* 9 (1990) 137-141
105. Kramer, P., Wigger, W., Rieger, J., Matthaei, D., Scheler, F.  
Arteriovenous haemodiafiltration: A new and simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretics.  
*Klin. Wochenschr.* 55 (1977) 1121-1122
106. Kreppel, H., Reichl, F.X., Szinicz, L., Fichtl, B., Forth, W.  
Efficacy of various dithiol compounds in acute As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> poisoning in mice.  
*Arch. Toxicol.* 64 (1990) 387-392
107. Kreppel, H., Reichl, F.X., Szinicz, L., Hunder, G., Forth, W., Fichtl, B.  
Arsenic content in organs of mice acutely poisoned with arsenic trioxide and treated with BAL, DMPS, or DMSA.  
*Plzen. Lek. Sborn.* 62 (Suppl.) (1990) 57-58
108. Kreppel, H., Paepke, U., Thiermann, H., Szinicz, L., Reichl, F.X., Singh, P.K., Jones, M.M.  
Therapeutic efficacy of new dimercaptosuccinic acid (DMSA) analogues in acute arsenic poisoning in mice.  
*Arch. Toxicol.* 67 (1993) 580-585
109. Krienke, E.G., v.Mühlendahl, K.E., Oberdisse, U.  
In: "Vergiftungen im Kindesalter",  
Ferdinand Enke Verlag, 1986, 2. Auflage, 48-55
110. Kunitomo, T.E.G., Lowrie, S., Kumazawa, M., O'Brien, J.M., Lazarus, M.N., Gottlieb, M.N., Merrill, J.P.  
Controlled ultrafiltration (UF) with hemodialysis (HD): analysis of coupling between convective and diffusive mass transfer in a new HD-UF system.  
*Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Org.* 23 (1977) 234-243
111. Kyle, R., Peaseg, L.  
Hematologic aspects of arsenic intoxication.  
*N. Engl. J. Med.* 273 (1965) 18-23
112. Larsen, N., Pakkenberg, H., Damsgaard, E., Heydorn, K.  
Topographic distribution of arsenic, manganese and selenium in the normal human brain.  
*J. Neurol. Sci.* 42 (1979) 402-416
113. Lasch, F.  
Erfolgreiche Behandlung einer akuten schweren Arsenvergiftung.  
*Med. Klin.* 56 (1961) 62-63
114. Lenz, K., Hruby, K., Druml, W., Eder, A., Ganzer, A., Kleinberger, G., Pichler, M., Weiser, M.  
2,3-Dimercaptosuccinic acid in human arsenic poisoning.  
*Arch. Toxicol.* 47 (1981) 241-243

115. Leonard, A., Lauwerys, R.R.  
Carcinogenicity, teratogenicity and mutagenicity of arsenic.  
*Mutat. Res.* 75 (1980) 46-62
116. Levin-Scherz, J.K., Patrick, D.J., Weber, F.H., Garabedian, C.  
Acute arsenic ingestion.  
*Ann. Emerg. Med.* 16 (1987) 702-704
117. Leyh, F., Rothlaender, J.P.  
Multiple bowenoid Arsen-Keratosen.  
*Dermatosen.* 33 (1985) 99-101
118. Li, W., Chien, P.K., Furst, A.  
Evaluation of three antidotes on arsenic toxicity in the common earthworm (*Lumbricus terrestris*).  
*J. Appl. Toxicol.* 14 (1994) 181-183
119. Liebscher, K., Smith, H.  
Essential and nonessential trace elements. A method of determining whether an element is essential or nonessential in human tissue.  
*Arch. Environ. Health.* 17 (1968) 881-890
120. Lindgren, A., Vather, M., Dencker, L.  
Autoradiographic studies on the distribution in mice and hamsters administered <sup>74</sup>As-arsenite or -arsenate.  
*Acta. Pharmacol. Toxicol.* 51 (1982) 253-265
121. Longcope, W.T., Luetscher, J.A.Jr.  
The use of BAL (British Anti-Lewisite) in the treatment of the injurious effects of arsenic, mercury and other metallic poisons.  
*Ann. Intern. Med.* 31 (1949) 545-553
122. Loring, R.H., Dou, Y.M., Lane, W., Jones, G.S., Stevenson, K.J.  
Aromatic trivalent arsenicals: covalent yet reversible reagents for the agonist binding site of nicotinic receptors.  
*Brain. Res. Mol. Brain. Res.* 15 (1992) 113-120
123. Lovell, M.A., Farmer, J.G.  
Arsenic speciation in urine from human intoxicated by inorganic arsenic compounds.  
*Hum. Toxicol.* 4 (1985) 203-214
124. Ludewig, R., Lohs, K.  
Arsen.  
In: "Akute Vergiftungen"  
Gustav Fischer Verlag, 1988, 7. Auflage, 85-89
125. Luganskii, N.N., Petrunkin, V.E., Rodionov, P.V., Cherkes, J.  
Tiolovye soyedineniy v meditsine (Thiolverbindungen in der Medizin).  
*Gos. Med. Jzd. Ukrain, SSR Kiev*, 1959, 13-15
126. Mahieu, P., Buchet, J.P., Roels, H., Lauwerys, R.  
The metabolism of arsenic in humans acutely intoxicated by As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Its significance for the duration of BAL therapy.  
*Clin. Toxicol.* 18 (1981) 1067-1075
127. Mappes, R.  
Versuche zur Ausscheidung von Arsen im Urin.  
*Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 40 (1977) 267-272
128. Marafante, E., Rade, J., Sabbioni, E., Bertolero, F., Foa, V.,  
Intracellular interaction and metabolic fate of arsenate in the rabbit.  
*Clin. Toxicol.* 18 (1981) 1335-1341
129. Marafante, E., Bertolero, F., Edel, J., Pietra, R., Sabbioni, E., Foa, V.  
Intracellular interaction and biotransformation of arsenite in rats and rabbits.  
*Sci. Total. Environ.* 24 (1982) 27-39

130. Marquardt, H., Schäfer, S.G.  
Metalle.  
In: "Lehrbuch der Toxikologie",  
Marquardt, H., Schäfer, S.G. (Hrsg.), BI Wissenschaftsverein Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich,  
1994, 508-512
131. Martindale, W.  
In: "The Extra Pharmacopoeia"  
The Pharmaceutical Press, London, 1977, 27'th Edition, 1721-1723
132. Mathieu, D., Mathieu-Nolf, M., Germain-Alfonso, M., Nevière, R., Furon, D., Wattel, F.  
Massive arsenic poisoning – effect of hemodialysis and dimercaprol on arsenic kinetics.  
*Intensive Care Med.* 18 (1992) 47-50
133. Mealey, G., Brownell, G.L., Sweet, W.H  
Radioarsenic in plasma, urine, normal tissue and intracranial neoplasms.  
*Arch. Neurol. Psychiatr.* 81 (1959) 310-320
134. Mees, R.  
Nails with arsenical polyneuritis.  
*JAMA.* 72 (1919) 1337
135. Merian, E.  
Arsen.  
In: "Metalle in der Umwelt: Verteilung, Analytik und biologische Relevanz"  
Verlag Chemie, Basel, 1984, 112-129
136. Mervyn-Madge, A.G.  
Poisoning by arsenic.  
*J. R. Soc. Health.* 2 (1987) 72-73
137. Moeschlin, S.  
Metalloide.  
In: "Klinik und Therapie der Vergiftungen",  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 1986, 7. Auflage, 215-223
138. Moore, D.F., O'Callaghan, C.A., Berlyne, G., Ogg, C.S., Alban Davies, H., House, I.M., Henry, J.A.  
Acute arsenic poisoning: absence of polyneuropathy after treatment with 2,3-dimercaptopropanesulphonate (DMPS).  
*J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 57 (1994) 1133-1135
139. Mückter, H.  
Zur Behandlung der Arsenvergiftung mit geschützten Dithiolen.  
Walter-Straub-Institut für Pharmakol. und Toxikol. der Univ. München, 1988, 1-45
140. Mückter, H., Liebl, B., Reichl, F.X., Hunder, G., Walther, U., Fichtl, B.  
Are we ready to replace dimercaprol (BAL) as an arsenic antidote?  
*Hum. Exp. Toxicol.* 16 (1997) 460-465
141. Muirhead, E.E., Reid, A.F.  
A resin artificial kidney.  
*J. Lab. Clin. Med.* 33 (1948) 841
142. Müller, M.  
Der praktische Wert des Dithiolglycerins (BAL) in der Dermatologie.  
*Dtsch. Ges.-Wes.* 8 (953) 779-783
143. Munro, N.B., Watson, A.P., Ambrose, K.R., Griffin, G.D.  
Treating exposure to chemical warfare agents: Implications for health care providers and community emergency planning.  
*Environ. Health Perspect.* 89 (1990) 205-215

144. Murphy, M.J., Lyon, L.W., Taylor, J.W.  
Subacute arsenic neuropathy: clinical and electrophysical observations.  
*J. Neuro. Neurosurg. Psychiat.* 44 (1981) 896-900
145. Nakao, M.  
A study on the arsenic content in daily food consumption in Japan.  
*J. Osaka City Med. Ent.* 9 (1960) 541-571
146. NRC=The National Research Council  
In: "Medical and biologic effects of environmental pollutants. Arsenic"  
Committee On Medical And Biologic Effects Of Environmental Pollutants (Ed.),  
Nat. Acad. of Sciences, Washington D.C., 1977,
147. Oehme, F.W.  
British Anti-Lewisite (BAL), the classic heavy metal antidote.  
In: "Toxicity of heavy metals in the environment", Marcel Dekker (Ed.),  
New York-Basel, 1979, 2. Band, 945-952
148. Okumuro, K., Lee, I.P., Dixon, L.R.  
Permeability of selected drugs and chemicals across blood-testis barrier of the rat.  
*J. Pharm. Exp. Ther.* 194 (1975) 89-95
149. Pastinsky, S., Simon, N.  
Histochemische Untersuchung über die Wirkung von BAL auf die Ausscheidung von Arsenobenzol.  
*Derma.* 100 (1950) 88-92
150. Pershagen, G.  
The epidemiology of human arsenic exposures.  
In: "Topics in environmental health",  
Flower, B.A. (Ed.), Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1983, Volume 6: Biological and environmental effects of arsenic, Chapter 6, 199-232
151. Peters, R.A.  
British Anti-Lewisite. Lecture no. II. – Developments and applications.  
*J. Royal. Inst. Publ. Hlth. and Hyg.* 15 (1952) 151-154
152. Peters, R.A., Stocken, L.A., Thompson, R.H.S.  
British Anti-Lewisite (BAL).  
*Nature.* 156 (1945) 616-619
153. Peterson, R.G., Rumack, B.H.  
D-Penicillamine therapy of acute arsenic poisoning.  
*J. Pediat.* 91 (1977) 661-666
154. Petery, J., Gross, C., Victoria, B.E.  
Ventricular fibrillation caused by arsenic poisoning.  
*Am. J. Dis. Child.* 1208 (1970) 367-371
155. Petrunkin, V.E.  
Synthesis and properties of dimercapto derivatives of alkylsulfonic acids.  
*Ukr. Khim. Zh.* 22 (1956) 603-607
156. Piamphongsant, T.  
Chronic environmental arsenic poisoning.  
*Int. J. Derma.* 38 (1999) 401-410
157. Planas-Bohne, F., Gabard, B., Schaffer, E.H.  
Toxicological studies on sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate in the rat.  
*Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* 30 (1980) 1291-1294

158. Poklis, A., Sandy, J.J.  
Arsenic poisoning: Acute or chronic? Suicide or murder?  
*Am. J. Forensic Med. Pathol.* 11 (1990) 226-232
159. Pontal, P.G., Bismuth, C., Baud, F.J., Galliot, M.  
Part respective du lavage gastrique, de l'hémodialyse, de l'hémo-perfusion, de la diurèse et du métabolisme hépatique dans l'épuration du méprobamate.  
*Nouv. Presse. Méd.* 11 (1982) 1557-1558
160. Pullman, T. N., Lavender, A.R., Forland, M.  
Synthetic chelating agents in clinical medicine.  
*Annu. Rev. Med.* 14 (1963) 175-194
161. Reichl, F.X., Kreppel, H., Szinicz, L., Mückter, H., Fichtl, B., Forth, W.  
Effect of various antidotes on the biliary and intestinal excretion of arsenic in situ and into the feces in vivo in guinea-pigs after injection of As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.  
*Arch. Toxicol.* 69 (1994) 35-38
162. Reichl, F.X., Mückter, H., Kreppel, H., Forth, W.  
Effect of various antidotes on biliary excretion of arsenic in isolated perfused livers of guinea-pigs after acute experimental poisoning with As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.  
*Pharmacol. Toxicol.* 70 (1992) 352-356
163. Ruprecht, J.  
Klinische Anwendung.  
Dimaval® (DMPS) DMPS-Heyl®.  
Wissenschaftliche Produktmonographie  
HEYL Chem.-pharm. Fabrik GmbH & Co.KG, Berlin, 1997, 6. Auflage, 81-185
164. Sands, J.H., Berris, B., Scherer, R.  
An adverse effect of BAL in case of subacute arsenical polyneuritis with observations on porphyrine metabolism.  
*N. Eng. J. Med.* 243 (1950) 558-561
165. Schäfer, B., Kreppel, H., Reichl, F.X., Fichtl, B., Forth, W.  
Effects of oral treatment with Bal, DMPS or DMSA arsenic in organs of mice injected with arsenic trioxide.  
*Arch. Toxicol. Suppl.* 14 (1991) 228-230
166. Schoolmeester, W.L., White, D.R.  
Arsenic poisoning.  
*South. Med. J.* 73 (1980) 198-208
167. Schreiner, G.E.  
Clinical hemoperfusion.  
*Contr. Nephrol.* 29 (1982) 7-10
168. Seeger, R.  
Arsen  
In: "Giftlexikon", Teil II  
Dt. Apothekenverlag, Stuttgart, 1988, 117-128
169. Sheabar, F.Z., Yannai, S., Taitelman, U.  
Efficiency of arsenic clearance from human blood in vitro and from dogs in vivo by extracorporeal complexing hemodialysis.  
*Pharmacol. Toxicol.* 64 (1989) 329-333
170. Smith, S.B., Womboldt, D.G., Venkatesan R.  
Results of Hemodialysis and Hemoperfusion in the treatment of acute arsenic ingestion.  
*Clin. Exp. Dial. Apheresis.* 5 (1981) 399-404
171. Sprenger, K.B., Kratz, W., Stadtmüller, U., Junginger, E., Fanz, H.E.  
Massenbilanzierung und kinetische Modelle bei Hämodiafiltration.  
*Biomed. Techn.* 26 (1981) 236-243

172. Sprenger, K.B., Kratz, W., Stadtmüller, U., Lewis, A.E.D.  
Massenbilanzierung bei Blutreinigungsverfahren.  
In: "Blutreinigungsverfahren", Franz, H.E. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1981, 3. Auflage, 120-132
173. Sprenger, K.B.  
Haemodiafiltration.  
*Life. Support. Syst.* 1 (1983) 127-136
174. Sprenger, K.B.G.  
Therapeutische Techniken.  
Alternativverfahren.  
In: "Nierenkrankheiten", Sarre, H., Gessler, U., Seybold, D. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1988, 5. Auflage, 759-770
175. Squibb, K.S., Fowler, B.A.  
Toxicity of arsenic and its compounds. – Biological and environmental effects of arsenic.  
In: "Topics in environmental health",  
Fowler, B.A. (Ed.), Elsevier Science Publisher, Amsterdam, 1983, Vol. 6, Chapter 7, 233-270
176. Stocken, L.A., Thompson, R.H.S.  
Arsenic and thiol excretion in animals after treatment of Lewisite burns.  
*Biochem. J.* 40 (1946) 548-552
177. Stocken, L.A., Thompson, R.H.S.  
British Anti-Lewisite. 2. Dithiol compounds as antidotes for arsenic.  
*Biochem. J.* 40 (1946) 535-548
178. Stocken, L.A., Thompson, R.H.S.  
Reactions of British Anti-lewisite with arsenic and other metals in living systems.  
*Physiol. Rev.* 29 (1949) 168-194
179. Sullivan, J.B.  
Clinical principles of environmental health.  
In: "Hazardous materials toxicology",  
Williams and Wilkins, MD, Baltimore, 1992, 818-823
180. Szinicz, L., Wiedemann, P., Haring, H., Weger, N.  
Effect of repeated treatment of 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate sodium (DMPS) in beagle dogs.  
*Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* 33 (1983) 818-821
181. Tam, G.K.H., Charbonneau, S.M., Bryce, F., Pomroy, C., Sandi, E.  
Metabolism of inorganic arsenic ( $^{74}\text{As}$ ) in human following oral ingestion.  
*Toxicol. Appl. Pharmacol.* 50 (1979) 319-322
182. Tamboline, B., Matheson, A.T., Zbarsky, S.H.  
Radioactive compounds excreted by rats treated with  $^{35}\text{S}$ -labelled British Anti-lewisite; preliminary studies.  
*Biochem. J.* 61 (1955) 651-657
183. Tao, S.S., Bolger, P.M.  
Dietary arsenic intakes in the United States: FDA Total Diet Study  
*Food. Addit. Contam.* 16 (1999) 465-472
184. Telerman-Toppet, N., Flament-Durand, J., Khoubesserian, P., Couck, A.M., Lambelin, D., Coers, C.  
Encephalo-myeloneuropathy in acute arsenic poisoning: An ultrastructural study of the sural nerve.  
*Clin. Neuropath.* 1 (1982) 47-54
185. Tsutsumi, S., Kawaguchi, M., Ushii, Y., Matsumoto, Y.  
Effects of dimercaprol or thiotic acid on the distribution and excretion of  $\text{Na}_3^{74}\text{AsO}_3$  injected subcutaneously in rats.  
*J. Toxicol. Sci.* 8 (1983) 197-203

186. UBA=Umweltbundesamt  
In: "Umwelt- und Gesundheitskriterien für Arsen. Teil II. Umweltbelastung durch Arsen in Deutschland"  
E. Schmidt Verlag, Berlin, 1983, Bericht 4/83
187. Vale, J.A., Ress, A.J., Widdop, B., Goulding, R.  
Use of charcoal hemoperfusion in the management of severely poisoned patients.  
*British Med. J.* 1 (1975) 5-9
188. Valee, B.L., Ulmer, D.D., Wacker, W.E.C.  
Arsenic toxicology and biochemistry.  
*AMA Archives of Industrial Health.* 21 (1960) 107-132
189. Vallee, B.L., Ulmer, D.D., Wacker, W.E.C.  
Arsenic toxicology and biochemistry.  
*Arch. Ind. Health.* 21 (1960) 132-157
190. Vather, M.  
Metabolism of arsenic. – Biological and environmental effects of arsenic.  
In: "Topics in environmental health", Elsevier Science Publisher,  
Amsterdam, 1983, Vol. 6, Chapter 5, 171-198
191. Vather, M., Envall, J.  
In vivo reduction of arsenate in mice and rabbits.  
*Environ. Res.* 32 (1983) 14-24
192. Vather, M., Marafante, E.  
Intracellular interaction and metabolic fate of arsenite and arsenate in mice and rabbits.  
*Chem. Biol. Interact.* 47 (1983) 29-44
193. Vather, M., Marafante, E.  
Reduction and binding of arsenate in marmoset monkeys.  
*Arch. Toxicol.* 57 (1985) 119-124
194. Vather, M., Marafante, E., Lindgren, A., Dencker, L.  
Tissue distribution and subcellular binding of arsenic in marmoset monkeys after injection of <sup>74</sup>As-arsenite.  
*Arch. Toxicol.* 51 (1982) 65-77
195. Vaziri, N.D., Upham, T., Barton, C.H.  
Hemodialysis Clearance of Arsenic.  
*Clin. Toxicol.* 17 (1980) 451-456
196. Verpooten, G.A., DeBroe, M.E.  
Combined hemoperfusion-hemodialysis in severe poisoning: kinetics of drug extraction.  
*Resuscitation.* 11 (1984) 275-289
197. Voegtlin, G., Dyer, H.A., Leonard, C.S.  
On the mechanism of the action of arsenic upon protoplasm.  
*US. Pub. Health Rep.* 38 (1924) 1882-1912
198. Waters, L.L., Stock, C.  
BAL (British Anti-Lewisite).  
*Science.* 102 (1945) 601-605
199. Wattel, F., Chopin, C., Haguenoer, J.M., Gosselin, B., Durocher, A., Bouchez, B.  
Acute poisoning by ingestion of arsenic and its derivatives. Apropos of 3 cases.  
*Lille. Med.* 24 (1979) 703-706
200. Wax, W.P., Thornton, C.A.  
Recovery from severe arsenic-induced peripheral neuropathy with 2,3-dimercapto-1-propanesulphonic acid.  
*J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 38 (2000) 777-780

201. Weger, N.  
Poisoning in general practice.  
*ZFA*. 20 (1983) 432-429
202. Weinberg, S.L.  
The electrocardiogram in acute arsenic poisoning.  
*Am. Heart J.* 60 (1960) 971-975
203. Wexler, J., Eagle, H., Tatum, H.J., Magnusson, H.J., Watson, E.B.  
Clinical uses of 2,3-dimercaptopropanol (BAL). II. The effect of BAL on the excretion of arsenic in normal subjects and after minimal exposure to arsenical smoke.  
*J. Clin. Invest.* 25 (1946) 467-473
204. Whittaker, V.P.  
An experimental investigation on the "ring hypothesis" of arsenical toxicity.  
*Biochem. J.* 41 (1947) 56-62
205. WHO=World Health Organisation  
"Environmental Health Criteria 224: Arsenic and Arsenic Compounds"  
WHO, Genf, 2<sup>nd</sup> ed., 2002
206. Winship, K.A.  
Toxicity of inorganic arsenic salts.  
*Adv. Drug React. Ac. Pois. Rev.* 3 (1984) 129-160
207. Wirth, W., Gloxhuber, C.  
Arsen  
In: "Toxikologie"  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 1985, 4. Auflage, 97-102
208. Woody, N.C., Kometani, J.T.  
BAL in the treatment of arsenic ingestion of children.  
*Pediatrics*. 1 (1948) 372-378
209. Wullstein, L.H., Snyder, K.  
Arsenic pollutants in the ecosystem.  
National Society For Clean Air (Ed.), Proceedings of the second international clean air congress, 1971, 295-301
210. Yatzidis, H., Oreopoulos, D., Triantaphyllidis, D., Voudic-Laris, S., Tsaparas, N., Gauras, C., Stravroulaki, A.  
Treatment of severe barbiturate poisoning.  
*Lancet*. 11 (1965) 216-220
211. Zheng, W., Maiorino, R.M., Brendel, K., Aposhian, H.V.  
Determination and metabolism of dithiol chelating agents. VII. Biliary excretion of dithiols and their interactions with cadmium and metallothionein.  
*Fund. Appl. Toxicol.* 14 (1990) 598-607
212. Zvirblis, P., Ellin, R.I.  
Acute systemic toxicity of pure dimercaprol and trimercapto propane.  
*Toxicol. Appl. Pharmacol.* 36 (1976) 397-399

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. Th. Zilker für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit zur Durchführung der Arbeit an der von ihm geleiteten toxikologischen Abteilung der II. Medizinischen Klinik der TU München.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Dr. Norbert Felgenhauer für die intensive Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit sowie sein stets bekundetes Interesse an deren Fortgang.

Ganz besonders möchte ich mich beim Pflegepersonal der toxikologischen Abteilung bedanken, ohne deren lückenlose Dokumentation der Daten diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie danken, die mich stets bei allem unterstützt hat.

## **Lebenslauf**

Geburtsdatum	02.05.1969
Geburtsort	Tehran/Iran
Eltern	Schahroch Aschourzadeh-Tabrasi, Unternehmer Mahin Pourfahim, Hausfrau
Staatsangehörigkeit	deutsch
Heirat	02.07.1996 mit Dr. med.Christoph Johannes Adam
Kinder	17.11.1996 Maximilian Emanuel Schahroch Adam 04.12.2000 Darius Corbinian Samaan Adam

## **Schulbildung**

1976-1980	Grundschule Steinenbrück
1980-1989	Paul-Klee-Gymnasium, Overath
Mai 1989	Abitur

## **Studium**

SS 1990	Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
WS 1990/91-1992	Vorklinischer Studienabschnitt an der Universität München
August 1992	Physikum
1992-1998	Klinischer Studienabschnitt an der LMU München
August 1993	1. Staatsexamen
September 1995	USMLE Step 1
März 1996	2. Staatsexamen
August 1996	USMLE Step 2
Juni 1998	3. Staatsexamen