TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

II. Medizinische Klinik am Klinikum rechts der Isar

Abteilung für Toxikologie

Therapie der Zyanidvergiftung – Welches Antidot wann?

Heidi Anna Maria Hrabetz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin

der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E.J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.- Prof. Dr. Th. Zilker

2. Priv.-Doz. Dr. J. Wegener

Die Dissertation wurde am 09.02.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 23.05.2012 angenommen.

Für

Meine

Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis 5

2. Einleitung 9
2.1.Geschichte der Vergiftung mit Zyanid 9
2.2 .Aktuelle Verwendungsmöglichkeiten von Zyaniden bzw. deren natürliches Vorkommen 10
2.3. Allgemeiner Ablauf einer Zyanidvergiftung beim Menschen 11
2.3.1. Toxikokinetik 11
2.3.1.1. Aufnahme 11
2.3.1.2. Distribution 11
2.3.1.3. Metabolisierung im Körper 13
2.3.1.4. Exkretion der Abbauprodukte 14
2.3.2. Toxikodynamik der Blausäure im Organismus 15
2.4. Diagnostik bei einer akuten Blausäurevergiftung 16
2.4.1. Klinische Symptomatik 16
2.4.2. Möglicherweise hilfreiche Laborparameter 17
2.4.2.1. Allgemein anerkannte zu bestimmende Laborwerte 17
2.4.2.2. Relevanz dieser Laborwerte bzw. deren Einfluss auf die Therapieentscheidung 18
2.5 . Dringlichkeit einer raschen Therapie 19

3. Problemstellung 21

4. Material und Methoden 23
4.1.Material 23
4.2.Vorgehen bei der Auswertung der Literatur 23
4.2.1. Allgemeine Angaben zur Vorgehensweise 23
4.2.2. Kriterien, die bei der Bewertung der Fälle angewendet wurden 23
4.3. Bei der Bewertung der Fälle aufgetretene Probleme 26
4.3.1. Allgemeine Probleme 26
4.3.2. Bei der Gewichtung der Fälle aufgetretene Probleme 27

5. Expositionspfade gegenüber Zyaniden und Behandlungsmöglichkeiten der Zyanidvergiftung mithilfe spezifischer Antidote 29
5.1. Kurze Übersicht über die geschichtliche Entwicklung der Zyanidantidote 29
5.2. Anforderungen, die an das Antidot zu stellen sind 29
5.3. Bedeutung der allgemeinen supportiven Maßnahmen 30
5.3.1. Allgemeine Erste Hilfe durch Laienhelfer 30
5.3.2. Bedeutung der Sauerstoffbeatmung 30
5.3.3. Weitere häufig durchgeführte supportive Therapien 31
5.4. Gruppierung der Antidote nach ihrem vorrangigen Wirkmechanismus, Darstellung desselben und Vorstellung der einzelnen Antidote mit Namen, physikalische Eigenschaften, Vor- und Nachteilen, UAWs, bisher empfohlenen Anwendungsgebieten, - formen und – dosierungen 31
5.4.1. Met-Hämoglobinbildner 31
5.4.1.1. 4-DMAP 33
5.4.1.2.Nitrite: Amylnitrit und Natriumnitrit 34
5.4.2. Sulfurdonatoren: Natriumthiosulfat 35

5.4.3. Zyanidionen bindenen Substanzen 36
5.4.3.1.Cobalt EDTA 36
5.4.3.2.Hydroxocobalamin 36

6. Präsentation der Vergiftungsfälle in Abhängigkeit von der Zustandsform, in der das Zyanid bei Aufnahme vorlag, des Aufnahmeweges und –hintergrundes sowie der spezifischen Antidottherapie 39
6.1. Vergiftungen mit der Blausäure oder einem ihrer Salze 39
6.1.1. Orale Giftaufnahme 40
6.1.1.1. Akzidentelle Aufnahme von Zyanid 40
6.1.1.1.1. Beispiele für lediglich mit Sauerstoff/supportiven Maßnahmen behandelte Vergiftungen 40
6.1.1.1.2. Therapie mit Nitriten 40
6.1.1.1.3 Alleinige Therapie der akzidentellen Blausäurevergiftung mit Thiosulfat 43
6.1.1.1.4. Cobalt-EDTA als Antidot 44
6.1.1.1.5.Hydroxocobalamin in der Therapie 47
6.1.1.2. Orale Vergiftungen mit suizidalem Hintergrund 48
6.1.1.2.1. Beispiele für durch supportive Therapie gerettete Vergiftungen 48
6.1.1.2.2. Therapie mit 4-DMAP 51
6.1.1.2.3. Nitrite als Antidota 56
6.1.1.2.4. Anwendung von Cobalt-EDTA 65
6.1.1.2.5. Einsatz von Natriumthiosulfat als Monotherapie 69
6.1.1.2.6. Hydroxocobalamin 72
6.1.1.3. Vorstellung eines Mordversuches mit Zyanid und Therapie mit Nitriten 77
6.1.2. Inhalativ-akzidentelle Vergiftungen mit Blausäure/-derivaten 78
6.1.2.1. Beispiel für die alleinige Therapie mit Sauerstoff 78
6.1.2.2. 4-DMAP als Antidot 78
6.1.2.3. Nitrite als Therapeutika 79
6.1.2.4. Einsatz von Cobalt-EDTA 84
6.1.2.5. Natriumthiosulfattherapie 86
6.1.3. Unfälle mit dermaler Giftaufnahme 87
6.1.3.1. Therapie mit 4-DMAP 87
6.1.3.2. Behandlung mit Nitriten 87
6.1.3.3.Anwendung von Cobalt-EDTA 88
6.1.4. Zusammenfassung der Ergebnisse und Diskussion 89

6.2. Zyanidvergiftung durch Nitrilverbindungen 98
6.2.1. Orale Aufnahme der Nitrile 98
6.2.1.1. Unfälle, bei denen Nitrile aufgenommen wurden 98
6.2.1.1.1. Therapie einer akzidentellen Acetonitrilvergiftungen mit supportiven Maßnahmen 98
6.2.1.1.2. Behandlung einer akzidentellen Acetonitrilvergiftung mit dem Nitrit-Antidot-Kit 99
6.2.1.1.3.Einsatz von Natriumthiosulfat 99
6.2.1.2. Suizidversuche mit Nitrilen 100
6.2.1.2.1. Behandlung einer suizidalen Nitrilvergiftung ohne Antidot 100
6.2.1.2.2. Versuch der Rettung mittels 4-DMAP 101
6.2.1.2.3. Einsatz von Nitriten in der Therapie 102
6.2.1.2.4. Therapie mittels Hydroxocobalamin 103
6.2.1.2.5. Massive Nitrilvergiftung therapiert mit einer Antidotkombination 103

6.2.2. Inhalation von Nitrilgasen 104
6.2.2.1. Nitrittherapie 104
6.2.2.2. Natriumthiosulfattherapie 106
6.2.2.3. Therapie einer inhalativ-dermalen Propionitrilvergiftung mit Hydroxocobalamin 106
6.2.2.4. Cobalt-EDTA als Antidot bei einer schweren Nitrilvergiftung 107
6.2.3. Akzidentelle Nitrilvergiftungen nach Hautkontamination 107
6.2.3.1. Therapie mit Nitriten 107
6.2.3.2. Natriumthiosulfat als alleiniges Antidot 108
6.2.4. Zusammenfassung der Ergebnisse, Schlussfolgerung und Diskussion 109

6.3. Rauchgasvergiftungen mit Koexposition gegenüber CO und CN^- 112
6.3.1. Einsatz von Nitriten in der Therapie 114
6.3.2. Verwendung von Hydroxocobalamin als Antidot 115
6.3.3. Therapie mit Natriumthiosulfat 118
6.3.4.Zusammenfassung und Diskussion 118

6.4. Freisetzung von Zyanid aus zyanogenen Glykosiden 119
6.4.1. Chronisch-geringe vs. akut-hohe Exposition gegenüber zyanogenen Glykosiden durch Genuss unzureichend prozessierter Maniok-Knollen (Cassava) in Afrika 119
6.4.2. Verzehr bitterer Mandeln in suizidaler Absicht 121
6.4.2.1. Nitrit als Antidot 121
6.4.2.2. Einsatz von 4- DMAP bei zwei Vergiftungen mit bitteren Mandeln 122
6.4.3. Einsatz von Nitriten bei Vergiftungen durch Aprikosenkerne und Süßspeisen, welche aus Aprikosenkernen hergestellt wurden 122
6.4.4. Protrahierte Zyanidvergiftung durch Genuss zyanogener Pilze 123
6.4.5. Zusammenfassung und Diskussion 124

6.5. Iatrogene Exposition gegenüber Zyaniden: Natriumnitroprussid in der Therapie der essentiellen Hypertonie und das alternative Krebsmedikament Laetril 125
6.5.1. Einsatz von Nitriten in der Therapie von Vergiftungen mit dem alternativen Krebsmedikament Laetril 125
6.5.1.1. Beispiele für akzidentelle Vergiftungen 125
6.5.1.2. Einnahme in suizidaler Absicht 126
6.5.2. Beispiel für den Einsatz von Natriumthiosulfat bei einer suizidalen Intoxikation mit Laetril 127
6.5.3. Prophylaktischer Einsatz von Natriumthiosulfat/Nitriten, um eine Zyanid-Vergiftung im Zuge einer Hypertonus-Therapie mit Natriumnitroprussid zu verhindern 128
6.5.4. Versuche zur Wirkung von Amylnitrit auf den Körper 130
6.5.5. Zusammenfassung 131

6.6. Andere, klinisch bisher nicht erprobte, prophylaktisch einsetzbare Antidote 131
6.6.1. Natrium- und 3-Mercaptopyruvat 131
6.6.2. Dihydroxyaceton (DHA) 132
6.6.3. Isosorbiddinitrat (ISDN) 133
6.6.4. alpha-Ketoglutyrat (α-KG) 134
6.6.5. Atropin 135
6.6.6. Stromafreies Met-Hämogobin 135

6.6.7. N-Acetyl-Cystein NAC 136
6.6.8. Zusammenfassung des Kapitels 6.6. 136

7. Zusammenfassung, Schlussfolgerung und Ausblick 137

8. Literaturverzeichnis 141

9. Danksagung 153

1.Abkürzungsverzeichnis

Zahlen
4-DMAP = 4 Dimethylaminophenol
A
ACTH = Adrenokortikotropes Hormon
AF = Atemfrequenz
AN = Amylnitrit
Anm. = Anmerkung
ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrom
ATA (at)= Technische Atmosphäre, Einheit für Druck, keine SI-Einheit, 1at = 1 kp(kilopascal)/cm^2 = 98x10^3 Pa (pascal)
AV-Block = Atrioventrikulärer Block
AZ = Allgemeinzustand
B
BE = Base Excess
BGA = Blutgasanalyse
BrCN= Brom-Zyanid
BSB= Bayerische Staatsbibliothek München
bzw. = beziehungsweise
C
ca. = circa
CK/CK-MB = Kreatinkinase/herzmuskelspezifische Kreatinkinase
CN^- = Zyanid
CO_2 = Kohlendioxid
CPR=Kardiopulmonale Reanimation
Cyt. C-Ox. = Cytochrom-C-Oxidase
D
d = Tag(e)
d.h. = das heißt
DIC = Disseminierte Intravasale Gerinnung (Coagulation)
dt = deutsch
E
EKG = Elektrokardiogramm
EPMS = Extrapyramidal-motorisches System
Ery = Erythrozyt
et al.= et altera
etc.= et cetera
evtl. = eventuell
F
Fe^{2+} = Eisen
G
GCS = Glasgow-Coma-Scale
geb. = gebunden
Ggw. = Gleichgewicht
GIT = Gastro-Intestinaltrakt
H
h = Stunde
Hb = Hämoglobin
HBO = hyperbare Oxygenierung

HCN = Hydrogenzyanid = Blausäure
HDM= Herzdruckmassage
HF = Herzfrequenz
HOCO = Hydroxocobalamin
I
i.m.=intramuskulär
ip=intraperitoneal
i.v.= intravenös
J
K
Kap.= Kapitel
KCN = Kaliumzyanid
Kelocyanor = Handelsname des Cobalt-EDTA-Antidot-Kit (enthält pro Ampulle 300mg Cobalt-EDTA)
KG = Körpergewicht
kg = kilogramm
KOF = Körperoberfläche
L
LD-50 = Dosis eines Giftes, bei der 50% der Versuchstiere sterben (letale Dosis 50)
LDH = Laktat-Dehydrogenase
Lilly-Antidot-Kit = amerikanisches Antidot-Kit aus Natriumnitrit, Natriumthiosulfat (beide iv) und Amylnitritperlen zur Inhalation, ursprünglich produziert von der Eli-Lilly Company
LHON= Lebersche heriditäre Optikusneuropathie
M
MER = Muskeleigenreflexe
Met-Hb = oxidiertes Hämoglobin mit dreiwertigem Eisenion
mgl. = mögliche
min= Minute
mmHg = Millimeter Quecksilbersäule
Mt. = Mitochondrium
MOV = Multiorganversagen
N
NAC = N-Acetylcystein
NaCl = Natriumchlorid(infusion)
NaCN = Natriumzyanid
$NaHCO_3$ = Natriumhydrogenkarbonat
NS= Nationalsozialismus
O
O_2= Sauerstoff
OAD=orale Antidiabetika
o.ä. = oder ähnliches
P
P oder P_i = (ionisiertes/ organisches) Phosphat
pCO_2=Kohlenstoffdioxidpartialdruck
ppm = parts per million
pO_2=Sauerstoffpartialdruck
PSS = Poison Severity Score
Q

R
RR = Blutdruck (ursprünglich nach Riva-Rocci)
RR_{sys} = systolischer Blutdruck
S
s. = siehe oder Sekunde (auch sec.)
S. = Seite
$S_2O_3^{2-}$ = Sulfation
sc.= subkutan
SCN^- = Thiocyanat
SN = sodium nitrite = Natriumnitrit
sog. = sogenannte
STS = sodium thiosulfate = Natriumthiosulfat
T
T = Temperatur
Thiosulfat = Natriumthiosulfat
TL = Teelöffel
TUM = Technische Universität München
U
UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung / Nebenwirkung
u.U. = unter Umständen
V
v.a. =vor allem
vgl. = vergleiche
Vit. = Vitamin
vs.= versus
W
X
Y
Z
z.B. = zum Beispiel
z.T. = zum Teil
zw. = zwischen
z.Z. = zur Zeit

2. Einleitung

2.1. Geschichte der Vergiftung mit Zyanid

Bereits in der Antike wussten die Menschen, dass man, wollte man sich oder jemand anderen töten hierfür bestimmte Stoffe, u.a. Blausäure, welche z.B. in bitteren Mandeln enthalten ist, verwenden konnte. *(Beasley DMG 1998/S. 427)*
Im Jahre 1706 dann entdeckte der Berliner Farbenhersteller Diesbach eine neue Möglichkeit, blaue Farbe herzustellen, und zwar unter Zuhilfenahme der Blausäure. Diese Farbe nannte er demnach „Berliner Blau". Als Antidot bei Thalliumvergiftung erlangte dieses darüber hinaus medizinische Bedeutung *(Werner H.1979/S.8).*
In den beiden Weltkriegen wurden zyanidhaltige Verbindungen als chemische Kampfstoffe eingesetzt. Im ersten Weltkrieg ab Mitte 1916 auf französischer Seite als Kampfgas in den Schützengräben. Diese Anwendung erwies sich als wenig erfolgreich, da das flüchtige Zyanidgas keine wirksamen Konzentrationen erreichte. *(„Wikipedia.org", Stichwort „Blausäure/Cyanwasserstoff", Dez. 2011)* Negative Berühmtheit erlangte das Zyankali im dritten Reich, wo mit ihm unter dem Produktnamen „Zyklon B" in den Vernichtungslagern der Nationalsozialisten zwischen 1942 und 1945 Millionen Menschen getötet wurden *(„Wikipedia.org", Stichwort „Blausäure" und „Cyanide-poisoning", Dez.2011).* Hohe NS-Funktionäre trugen darüber hinaus stets eine oder mehrere Kapseln, die ein Salz der Blausäure enthielten, bei sich, um sich bei einer Gefangennahme rasch suizidieren zu können (Entstehung von HCN durch den sauren Magensaft*)(„Wikipedia.org", Stichwort „Blausäure/ Cyanwasserstoff", Dez. 2011).* Auf diese Weise entzog sich z.B. Joseph Goebbels mit seiner Familie der Gefangennahme durch die Alliierten (es ist allerdings unklar, ob er und / oder seine Frau sich nicht erschossen, die Kinder des Paares wurden jedoch von der Mutter mit Zyanid vergiftet) *(„Wikipedia.org", Stichwort „Joseph Goebbels", Dez. 2011)* und Heinrich Himmler suizidierte sich mit Zyankalikapseln vor seiner Vernehmung *(„Wikipedia.org", Stichwort „Heinrich Himmler", Dez. 2011),* Hermann Goering bevor das über ihn bei den Nürnberger Prozessen gefällte Todesurteil vollstreckt werden konnte. *(„Wikipedia.org", Stichwort „Hermann Goering", Dez. 2011)* Auch Martin Bormann, Erwin Rommel und Eva Braun verwendet Zyanid für ihren Selbstmord. *(„Wikipedia.org", Stichwort „Cyanide-poisoning", Dez. 2011)* Einer der zahlreichen Anschläge auf den umstrittenen russischen „Heiler" Grigori Rasputin (häufig lediglich „Rasputin")(1869 – 1916) erfolgte angeblich mit Blausäure, wurde von ihm jedoch der Legende nach überlebt. Dass der Russe sich selbst durch „Mithridatismus" (der Gewöhnung an Gifte durch Konsum langsam steigender Mengen) gegenüber Giften immunisiert habe, ist reine Spekulation. *(„Wikipedia.org" Stichwort „ Rasputin", Dez. 2011)*
Bis 1999 wurde Zyankali in den Vereinigten Staaten noch zur Hinrichtung verwendet. *(„Wikipedia.org" Stichwort „Blausäure/Cyanwasserstoff", Dez. 2011)*
Auch ältere und jüngere Krimiautoren griffen dankbar das Motiv des Mordes durch Blausäure(-salze) auf, so etwa Joseph Kesselring in „Arsen und Spitzenhäubchen" oder Agatha Christie in „Blausäure". *("Wikipedia.org", Stichwort „Cyanide-poisoning", Dez. 2011)*

2.2. Aktuelle Verwendungsmöglichkeiten von Zyaniden bzw. deren natürliches Vorkommen

Blausäure ist eine bei Raumtemperatur gasförmig vorliegende Verbindung (Siedepunkt 26 Grad, Schmelzpunkt -13Grad, Dichte 0,69g/cm^3, Molare Masse 27,03g/mol*)(ECETOC/JACC 2007 Vol.1/S.3-15)* mit einem charakteristischen Geruch nach „bitteren Mandeln", welcher auch als süßlich oder stechend beschrieben wird. Allerdings kann er nur von 75 bis 90% der Menschen wahrgenommen werden und auch das nur in moderaten Konzentrationen, da ansonsten die Geruchsnerven durch die Giftwirkung ausgeschaltet werden *(Werner H.1979/ S.7; Stickel E.2008/S.3).*
Natürlicherweise kommt Zyanid in glykosidischer Bindung (sog. zyanogene Glykoside wie z.B. Amygdalin oder Linamarin) in bis zu 1000 diversen Naturprodukten vor *(ATSDR 1993, S.107)* so z.B. in Cassava, Bittermandeln, oder diversen Steinobstkernen wie Kirschen oder Aprikosen. In Gegenwart von Säuren oder Wasser kann hieraus HCN abgespalten werden. *(ATSDR 1993, S.107)*
Als essentieller Bestandteil des Vitamin B12 kommen geringe Mengen von Zyanid auch stets im menschlichen Körper vor!
Des Weiteren ist es Bestandteil von Natriumnitroprussid, welches zur Therapie des Bluthochdrucks eingesetzt wird und des Laetrils, einem in den USA verwendeten alternativen Krebsmedikaments. *(ATSDR 1993, S.107)*
Bei Bränden entstehen zyanidhaltige Gase u.a. durch thermische Zersetzung von Kunststoffen, Papier, Wolle oder Nylon (*Werner H.1979/ S.8*; *ATSDR 1993/ S.108).* Auch in nichtkatalysierten Autoabgasen oder den Dämpfen filterloser Zigaretten kann man es nachweisen. *(ATSDR 1993, S.108)*
In der Landwirtschaft wurden zyanidhaltige Verbindungen zur Schädlingsbekämpfung und Unkrautvernichtung eingesetzt. (*Werner H.1979; S.8*)
Blausäure und ihre Salze finden darüber hinaus Anwendung in der chemischen Industrie und der Schwerindustrie/dem Bergbau. Hier wären etwa die Aufbereitung von Erzen, die Galvanisierung oder Reinigung von Edelmetallen zu nennen. (*Werner H.1979/ S.8*; *ATSDR 1993/ S.108)*
In jüngster Zeit muss außerdem in Erwägung gezogen werden, dass Blausäure oder ihre Derivate, v.a. die Salze, auch von Erpressern *(Dunea G. 1983, S.211/12)* und Terroristen eingesetzt werden könnten, da bereits geringe Mengen zu einer sehr großen Wirkung führen. Möglich wäre dies beispielsweise als Bestandteil von Lebensmitteln wie Mandeln oder aus Aprikosen hergestellten Süßigkeiten, durch Einbringen in Medikamente (in Tabletten/Kapselform, wie in Großbritannien bereits geschehen, (vgl.*Dunea G.1983, S.211/12))* oder als Gas in abgeschlossenen Räumlichkeiten (zur Erreichung hoher Konzentrationen). Für letzteres gab es bereits terroristische Pläne, etwa 1995 durch die Aum Shinrikyo Sekte in der Tokyoer U-Bahn oder 2003 durch Al Quaida (New Yorker U-Bahn). (*„Wikipedia.org"; Stichwort „Cyanide-poisoning", Dez. 2011)*

2.3. Allgemeiner Ablauf einer Zyanidvergiftung beim Menschen

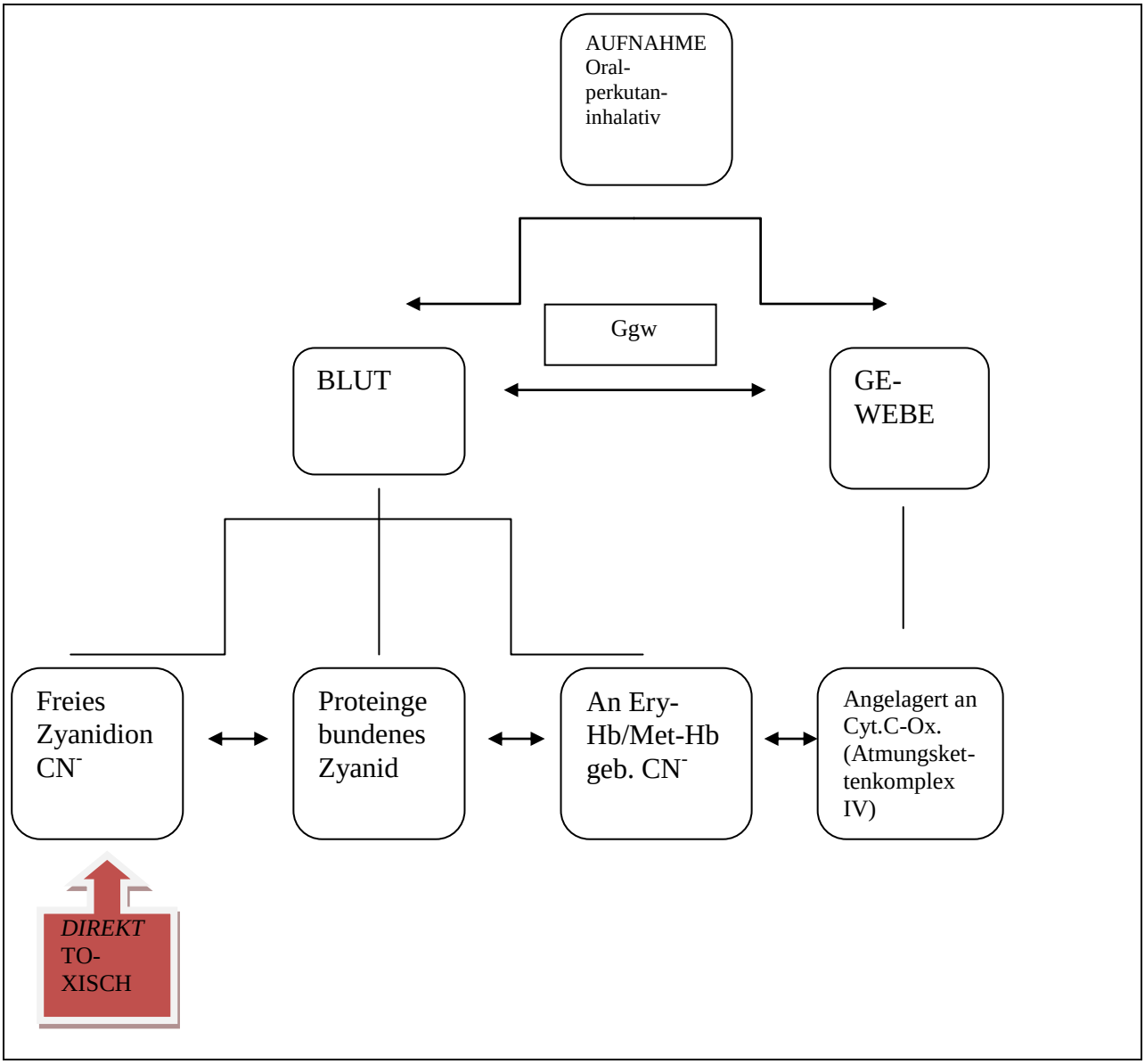
2.3.1.Toxikokinetik

2.3.1.1.Aufnahme

Auf die möglichen Expostionspfade gegenüber den diversen Blausäurederivaten bzw. Zyanid enthaltenden Verbindungen wird im Hauptteil ausführlich eingegangen. Prinzipiell kann unterschieden werden, in welcher Form das Zyanidion dem Körper zugeführt wurde (als Blausäure, Zyanidsalz, Zyanidgas, mit der Nahrung in glykosidischer Bindung, iatrogen etc.), ob es per inhalationem, oral oder perkutan aufgenommen wurde und ob die Vergiftung in suizidaler Absicht, akzidentell oder iatrogen verursacht wurde. Je nach dem unterscheiden sich auch die aufgenommenen Zyaniddosen erheblich.

2.3.1.2.Distribution

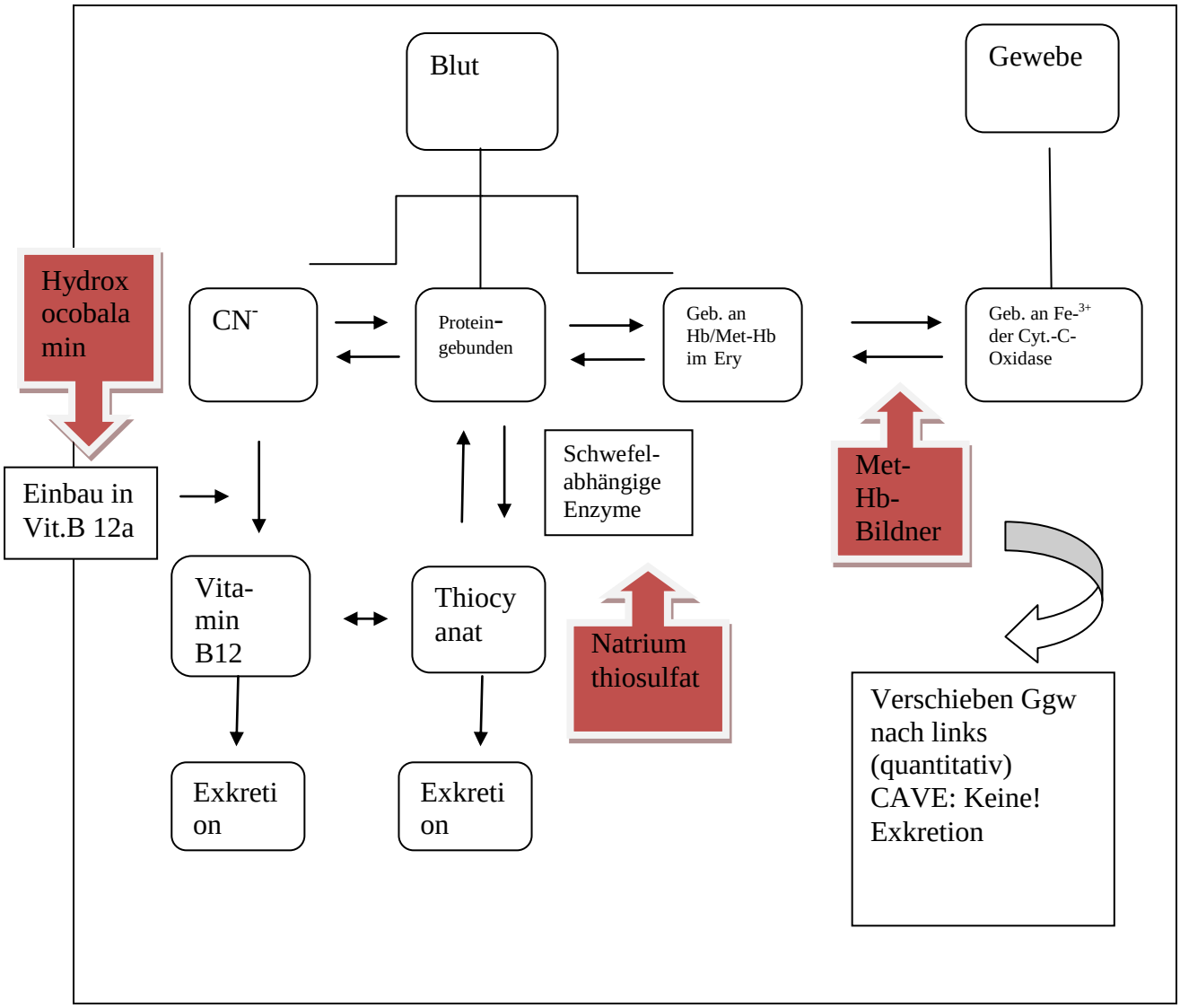
Im Allgemeinen liegt Zyanid im Körper aufgrund seiner hohen Dissoziationskonstanten von 10^{-9} als HCN vor *(ECETOC/JACC 2007 Vol.1, S.3; 13-15).*
Blausäure bzw. das Zyanidion weisen eine hohe Affinität zu dreiwertigem Eisen (aufgrund einfacherer Anlagerung, s.unten) auf, welches im Körper insbesondere im Komplex IV der Atmungskette, der sog. Cytochrom-C-Oxidase, in Form zweier Häm-Gruppen zur Bindung von Sauerstoff und Elektronen für dessen Reduktion, vorliegt *(Rassow J.2006, S. 174-76; Stickel E.2008, S. 1-2)*. Atmungskettenkomplexe kommen beinahe ubiquitär in allen Zellen vor. Andererseits weisen auch die Erythrozyten geringere Mengen dreiwertigen Eisens in Form des Met-Hb auf. Hieraus ist bereits ersichtlich, dass das Zyanidion via Blutstrom zu den Organen gelangt und sich hier bevorzugt in jenen ablagert, welche eine hohe oxidative Energiegewinnung (und dadurch eine hohe Zahl potentiell hemmbarer Atmungskettenkomplexen) aufweisen, wie etwa das Gehirn, die Leber, Lunge oder Niere *(Stickel E. 2008/ S. 5, ECETOC/JACC 2007 Vol.I, S. 5).* Dies führt zur sog. „Inneren Erstickung“ (*Werner H.1979, S.9).* Im Gehirn wird darüber hinaus auch die Freisetzung von Neurotransmittern beeinträchtigt (durch Veränderungen in der Kalziumhomöostase, *(ATSDR 1993, S.109))*, was die Krampfanfälle, Atemlähmung und andere zentral bedingte Symptome erklären könnte. *(ATSDR 1993, S.110)* Direkt toxisch ist besonders das frei im Plasma vorliegende Zyanidion, da lediglich dieses sich an die Eisenionen anlagern kann *(ECETOC/JACC 2007 Vol.I, S. 4, Stickel E. 2008 /S.62).*



Graphik 1 – Distribution des Zyanids im Körper
(Vgl. auch Stickel E.2008/S.5)

2.3.1.3.Metabolisierung im Körper

Die Entgiftungskapazität des Körpers für Zyanide ist begrenzt, wobei eine Metabolisierung grundsätzlich auf mehreren unterschiedlichen Wegen erfolgen kann, welche in der vorliegenden Abbildung dargestellt werden:

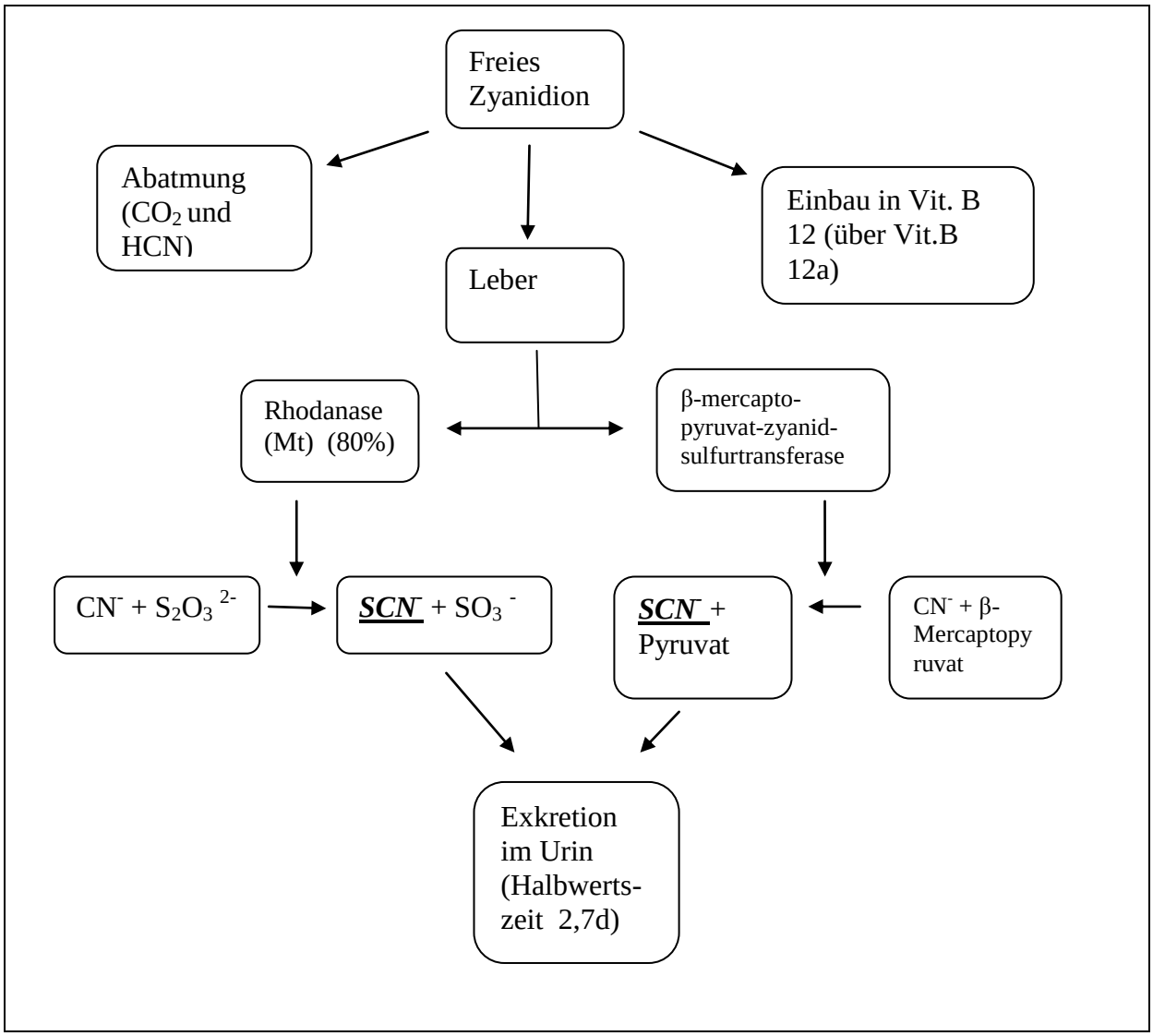


Graphik 2 – Pharmakokinetik des Zyanidions und mögliche Angriffspunkte für Antidota (rot unterlegt)(vgl. z.B. Mégarbane B. 2003/S.195; Werner H. 1979/S.15)

Grundsätzlich wird der größte Teil der Blausäure in der Leber umgewandelt, und zwar unter Verwendung zweier schwefelabhängiger Enzyme, nämlich der Rhodanase, welche unter Bildung des Rhodanids 80% des CN^- bindet, und der β-Mercaptopyruvat-Sulfurtransferase *(Werner H.1979, S.12-15; Stickel E.2008/S.6, 10; ATSDR 1993/S.108-9)*. Hier liegt auch ein wichtiger Angriffspunkt bei der späteren Behandlung einer akuten Vergiftung, und zwar indem man diesen Enzymen durch Applikation des Wirkstoffes Thiosulfat die für ihre optimale Funktion nötigen Schwefelionen zur Verfügung stellt. Da diese Konjugation mit dem Schwefelion potentiell reversibel ist, folgt, dass eine chronische Zufuhr von

Thiocyanaten, welche z.B. in Kohlarten oder Zigarettenrauch enthalten sind *(ECETOC/JACC 2007 Vol.1, S.317)*, ebenfalls zu einer Zyanidexposition führen kann, durch welche jedoch kaum toxische Blutspiegel erreicht werden können, sofern keine Niereninsuffizienz oder Iodmangelstruma vorliegen *(ECETOC/JACC 2007 Vol.1, S.-7; 321-22, Stickel E.2008/S.46).* Des Weiteren können kleinste Mengen Zyanid auch ins Vitamin B12a (Hydroxocobalamin) eingebaut werden, welches dadurch zum Vit. B12 wird. Auch hier liegt ein therapeutisch nutzbarer Ansatzpunkt, nämlich der des Antidots Hydroxocobalamin (*Stickel E.2008/S.6; ATSDR 1993/S.108-9).*
Geringe Mengen des Zyanides können, wie aus Graphik 3 im folgenden Absatz ersichtlich, auch als Gas über die Lungen abgeatmet werden *(Werner H.1979, S.13-15; ATSDR 1993/S.108-9).*

2.3.1.4. Exkretion der Abbauprodukte



Graphik 3 – Exkretion/Elimination des Zyanids (vgl. auch Werner H.1979,S.13-15, Stickel E. 2008, S. 6, Mégarbane B. 2003/S.195)

Wie in Graphik 3 aufgezeigt wird das in der Leber durch enzymatische Umwandlung entstandene Thiocyanat zu einem großen Teil im Urin mit einer Halbwertszeit von 2,7 Tagen ausgeschieden, ein kleinerer Teil auch über die Galle (*Stickel E. 2008/ S. 6).* Ebenso wird Vit. B12, wenn im Überschuss vorhanden, auf diesen Wegen entfernt. Hieraus ergibt sich möglicherweise ein Problem bei Patienten mit schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz, welches bei der Therapie berücksichtigt werden müsste.
Die Entgiftungskapazität des Organismus liegt bei durchschnittlich 0,008mg CN^-/ kg KG und min (*ECETOC/JACC 2007 Vol.1, S. 197*). Die Serum- Werte des dabei entstehenden Thiocyanats liegen bei Nichtrauchern zwischen 4,4 und 5,5 mg/l Serum und bei Rauchern zwischen 2,8 und 9,3 mg/l (*ECETOC/JACC 2007 Vol.1, S. 317)* .

2.3.2. Toxikodynamik der Blausäure im Organismus

Wie bereits kurz angesprochen resultiert die schwere Toxizität, welche wir bei einer aktuen Blausäurevergiftung feststellen können, dadurch, dass sich das CN^-Ion an die Häm-a_3-Gruppe im Komplex IV der Atmungskette, der sog. Cytochrom-C-Oxidase reversibel bindet und diese dadurch blockiert. Der Grund für die hohe Affinität zu diesem Enzym liegt darin, dass beim Elektronentransport darüber zeitweise das Eisen in dreiwertiger Form vorliegt, an welches sich das Zyanidion besonders leicht binden kann *(Stickel E. 2008 / S. 1-2).* Prinzipiell besteht auch die Möglichkeit einer Bindung an zweiwertige Eisenionen. Diese ist jedoch zum einen weniger fest (geringere Affinität), zum anderen sind die Fe^{2+}-Ionen häufig durch räumliche Anordnung der Aminosäuren geschützt (Taschenbildung z.B. im Hämoglobin oder im Cytochrom c, welches als Bestandteil der Atmungskette die Elektronen vom Komplex III zum Komplex IV transportiert, durch kovalente Brückenbildung zwischen dem Eisen und einem Methionin in Pos. 80 und einem Histidin in Pos. 18). *(Rassow J.2006, S. 174-176)*
Durch die eben erklärte Hemmung wird der Elektronentransport über die Atmungskette und somit die Energiegewinnung in Form von ATP und Reduktionsäquivalenten verhindert:

$$NADH + H^+ + 3\ ADP + 3\ P_i + ½\ O_2 \longrightarrow NAD^+ + H_2O + 3\ ATP$$

(*Stickel E. 2008/ S.1)*

Es entsteht das Bild des sog. „Inneren Erstickens“ *(Werner H. 1979/ S.9*): Obwohl genügend Sauerstoff vorhanden ist, kann dieser nicht genutzt werden. Die Vergifteteten bekommen augenscheinlich keine Luft, ringen nach Atem, sind gleichzeitig jedoch häufig nicht zyanotisch (eine rosige Hautfarbe ist im Gegenteil bisweilen möglich) *(Werner H. 1979/ S. 9),* was durch die fehlende Sauerstoffausschöpfung des Blutes bedingt ist *(Stickel E. 2008/ S. 12).* Darüber hinaus führt Zyanid in der akuten Situation zu einer Vasokonstriktion und dadurch bedingt evtl. zu einem Schock (*ATSDR 1993, S.109/10).* Hier greifen therapeutisch wirksame Vasodilatatoren an; der Mechanismus wird z.B. auch für Nitrite diskutiert *(erstmals 1859 durch Guthrie erwähnt, s. Anderson BD 2004/S.1539, später z.B. Way JL 1984/ S. 464-466).*
Die Zyanidwerte/-mengen/-konzentrationen, die eine Vergiftung hervorrufen, unterscheiden sich in Abhängigkeit von der Expositionsart (*ECETOC/JACC 2007/ Vol.1, S. 5-6; 289-297).* (Die Werte differieren z.T.erheblich zwischen verschiedenen Autoren):

Orale Aufnahme - letale Dosis : gesamt ~ 1,5 mg CN^-/ kg KG
HCN-Lsg: ~ 1-2 mg/ kg KG (durchschnittl. 50mg)
Zyanidsalz: ~ 2-3mg/kg KG (durchschnittl. 200-300mg)

Transdermale Expos. -> abh. von pH-Wert der Haut
Expositionsdauer
Exponierter Hautoberfläche
Hautzustand und Art (intakt vs. Wunde vs. Mukosa)
Zeitgleiche orale/ inhalative Exposition
Durchschnittliche letale Dosis: 100mg/kg KG

Inhalative Aufnahme: tdl. Dosis
- 180-200ppm über 30min
- 270ppm sofort
- Max. zugelassenes Level (Arbeitsmedizin etc.): 10ppm

Die Unmöglichkeit der oxidativen Energiegewinnung führt dazu, dass die Zellen vermehrt anaerobe Glykolyse betreiben müssen, um ihren Stoffwechsel aufrecht erhalten zu können. Das hierbei gebildete Laktat führt zur metabolischen Azidose, welche positiv mit der Schwere der Vergiftung korreliert *(Stickel E. 2008 /S.7).* Liegt ein Blut-Laktat-Wert von über 10mmol/l Vollblut vor, kann davon ausgegangen werden, dass der Zyanidspiegel größer als 40µmol/l bzw. 1,0mg/l ist, was einer leichten bis moderaten Vergiftung entspricht *(Baud FJ 2002, S. 2048)* .

2.4. Diagnostik bei einer akuten Blausäurevergiftung

2.4.1. Klinische Symptomatik

Das klinische Erscheinungsbild einer Vergiftung mit dem Zyanidion ist abhängig davon, ob es sich um eine akute oder eine chronische Intoxikation, z.B. durch wiederholten Verzehr von ungenügend prozessierten Maniokknollen, handelt.
In ersterem Fall, auf den ich hier im Speziellen eingehen möchte, ist darüber hinaus ein rasches therapeutisches Eingreifen erforderlich.
Prinzipiell können auftretende Allgemeinsymptome von spezifischen neurologischen sowie kardiovaskulären Symptomen unterschieden werden. Unter die erstgenannten fallen etwa vermehrtes Schwitzen, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen sowie Kopfschmerzen *(Stickel E. 2008/S.11).* Ein Problem stellt die ebenfalls häufig auftretende Muskelschwäche dar, da sie v.a. bei Coexpostition mit CO in Bränden eine Flucht unmöglich machen kann.
Das in der Literatur *(vgl. z.B. Werner H. 1979/ S.9)* häufig erwähnte „rosige Aussehen“ durch die fehlende Sauerstoffausschöpfung des venösen Blutes, kann nur selten beobachtet werden, typische Zyanosesymptome fehlen jedoch häufig. Das Monitoring der arteriellen Sauerstoffsättigung mittels Pulsoymeter ist im Falle einer Zyanidvergiftung und deren Therapie mit Met-Hb-Bildnern ebenso wie bei akuten Kohlenmonoxidintoxikationen nicht verwertbar *(ATSDR 1993/ S.112)*, da diese Messmethode sowohl CO-Hb als auch Met-Hb nicht von mit Sauerstoff beladenen Hämoglobinmolekülen unterscheiden kann und die Werte deshalb falsch hoch sind *(ATSDR 1993/ S.109-111; Werner H.1979/ S. 9; Stickel E. 2008/S.11*).
Die neurologischen Defizite äußern sich u.a. in Ängstlichkeit, Delir, Koma oder Krampfanfällen, schlimmstenfalls führt die prolongierte Sauerstoffunterversorgung des Gehirns zum Hirntod *(Stickel E.2008/ S.11).* Bei chronischer Exposition z.B. durch unzureichend verarbeiteten Maniok, iatrogen durch Laetril und Nitroprussid oder – vor Einführung spezifischer Schutzvorschriften - in bestimmten Berufen und als Spätfolgen einer akut-hohen Exposition konnten insbesondere parkinsonähnliche Symptome wie Tremor oder

Stupor beobachtet werden *(ATSDR 1993/ S.109-111).* Sie werden auf die besondere Empfindlichkeit der Basalganglien und des Cortex cerebri gegenüber der Hemmung der aeroben Glykolyse, sprich der oxidativen Phosphorylierung durch das Zyanidion zurückgeführt (*ECETOC/JACC 2007 Vol.I, S. 308, 311)* (evtl. durch Beeinträchtigung der Kalziumhomöostase, vgl. Kap.2.3.1.2 und *(ATSDR 1993/ S.109-111)*) . Außerdem treten bei chronisch-geringer Exposition vermehrt Spastiken und Paralysen, speziell der unteren Extremität auf *(ATSDR 1993/ S.109-111).*
Das kardiovaskuläre und das respiratorische System werden ebenfalls in Mitleidenschaft gezogen. Als Leitsymptome seien hier die Tachy-Dyspnoe bzw. Apnoe, eine Tachy- oder Bradykardie, Hypotonie und Lungenödem erwähnt, welche im Verlauf zu ventrikulären Arrhythmien und Asystolie, sowie daraus resultierend Kreislaufkollaps bzw. Herzkreislaufstillstand führen können. *(ATSDR 1993/ S.109-111)*
Chronische Exposition kann, wie bereits erwähnt, u.a.zu spastischen Paresen führen *(ATSDR 1993/ S.110).* Einige Autoren führen darüber hinaus eine endokrine Dysregulation, insbesondere der Schilddrüse, an, welche jedoch hauptsächlich bei gleichzeitiger Iodmangelernährung aufzutreten scheint (Hemmung der Iodverwertung in die Schilddrüse durch das bei der Zyanidentgiftung in der Leber entstehende Thiocyanat (*ECETOC/JACC 2007/ Vol.1 S. 334)) (ATSDR 1993/ S.109-111, ECETOC/JACC 2007/ Vol.1/ S.332-336).*
Teratogene oder kanzerogene Folgen einer akuten oder chronischen Exposition gegenüber Zyaniden konnten bisher nicht nachgewiesen werden (*ECETOC/JACC 2007/ Vol.1/ S. 339).*

2.4.2. Möglicherweise hilfreiche Laborparameter

2.4.2.1. Allgemein anerkannte zu bestimmende Laborwerte

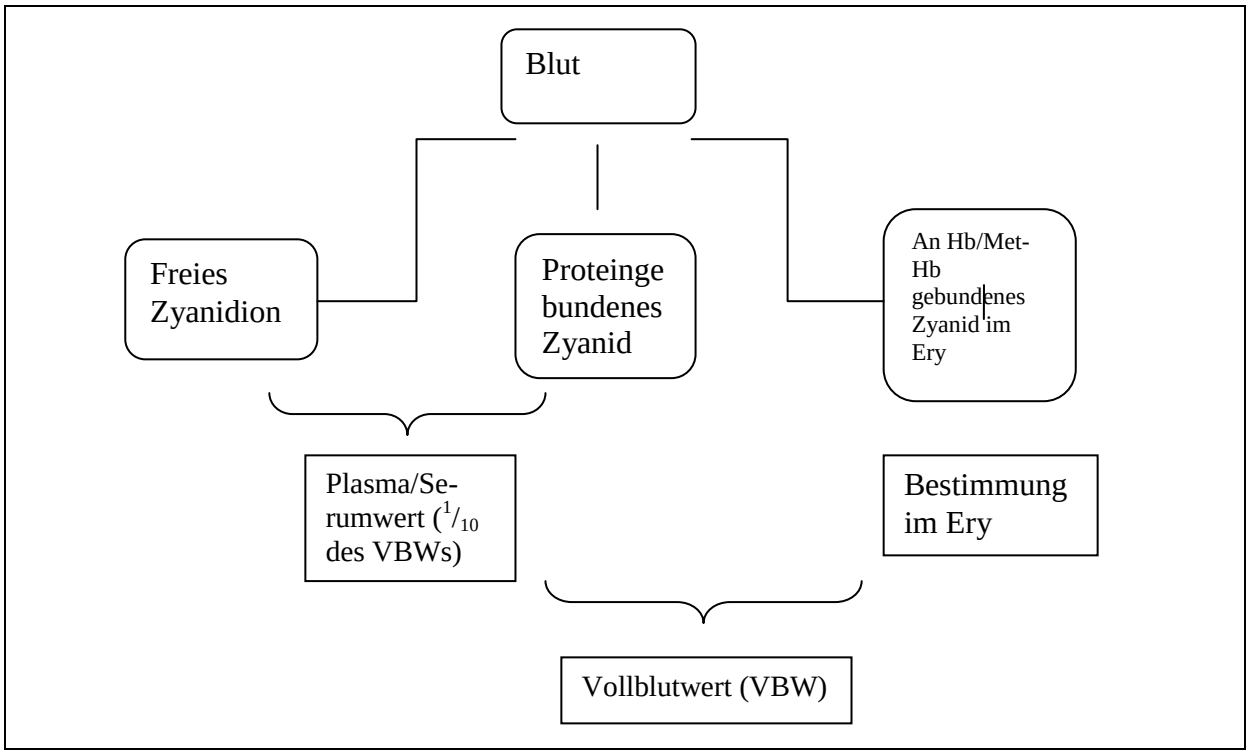
Es existieren eine Reihe Laborparameter, welche zur Diagnostik insbesondere der akuten Vergiftung herangezogen werden können.
Die bereits angeführte metabolische Azidose, welche positiv mit der Schwere der Intoxikation korreliert *(Baud FJ 2002, S.2048),* führt zu einer Veränderung in den Blutgaswerten. So finden sich ein Abfall des Blut-pH-Wertes und ein Anstieg des Laktats. Darüber hinaus tritt eine Anionenlücke auf. (*Stickel E.2008/S. 12-13)* In diesem Zusammenhang sei kurz darauf hingewiesen, dass nach therapeutischer Applikation von Natriumbicarbonat zum Azidosenausgleich die Werte verfälscht und danach nicht mehr verwertbar sind. Der erhöhte Sauerstoffpartialdruck bzw. die erhöhte Sauerstoffsättigung des venösen Blutes, welche durch die fehlende Ausschöpfung des Sauerstoffangebots im kapillären System zustande kommen *(Stickel E. 2008/ S.11*), können durch Messung mittels eines zentralen Venenkatheters nachgewiesen werden. Liegen Sättigung von über 90% vor, sollte die Möglichkeit einer Zyanidvergiftung in Betracht gezogen werden, allerdings können ähnlich Werte auch in CO-Intoxikationen oder durch arterio-venöse Shuntbildung erreicht werden *(Martín-Bermudez R. 1997/S.1286).*
Auf die Problematik der Bestimmung des Zyanidions im Serum, Vollblut oder Erytrhozyten wird weiter unten noch ausführlicher eingegangen. Die Parameter gelten jedoch allgemein als relevant und zu bestimmende, insbesondere im Erytrhozyten. Hier werden Werte bis 1µmol/l als normal erachtet, eine Vergiftung gilt als sicher bei mehr als 5mg CN^-/l Erys *(Stickel E. 2008/ S.13)*
Eine indirekte Bestimmung der Intoxikation kann beispielsweise durch Messung der Thiocyanatspiegel im Urin erfolgen, hierbei gibt es jedoch Interferenz z.B. durch Zigarettenrauchen *(ATSDR 1993/ S.112; ECETOC/JACC 2007/ Vol.1/ S. 302).*

Der Schnelltest in der Ausatemluft würde eine Möglichkeit darstellen, einen Verdacht zeitnah zu festigen oder zu entkräften (*Werner H.1979, S. 10/11*), jedoch ist er nur an wenigen Zentren verfügbar.

2.4.2.2.Relevanz dieser Laborwerte bzw. deren Einfluss auf die Therapieentscheidung

Nun möchte ich noch kurz auf die Relevanz der Bestimmung oben genannter Laborparameter für die Praxis und das therapeutische Vorgehen eingehen.
Das erste Problem stellt schon einmal die Blutentnahme dar. Sie wird zum einen regelmäßig Vergessen bzw. ist durch die Dringlichkeit des raschen Handelns auf Verdacht wegen der mit ihr verbundenen Zeitverzögerung scheinbar nicht durchführbar. Zum anderen hat sie nur geringe Relevanz für die Therapieentscheidung, da diese sofort getroffen werden muss, die Ergebnisse des Labors jedoch stets verzögert (4-6 Stunden) und dadurch zu spät eintreffen *(ATSDR 1993/S.111-12).* So dienen die Laborwerte mehr der nachträglichen Diagnosebestätigung denn der aktuellen Diagnosestellung.
Aus eben angeführtem folgt, dass die Blutentnahme meist erst nach den ersten therapeutischen Maßnahmen erfolgt, wodurch die Werte verfälscht werden.
Ein weiteres Problem ergibt sich daraus, dass v.a. die Bestimmung des Zyanidspiegels zu unterschiedlichen Ergebnissen führt, je nach dem in welchem Medium die Messung erfolgt: Im Vollblut sind die Werte oft durch Mitbestimmung der Thiocyanationen falsch-hoch *(Stickel E. 2008/ S.13*). Diese stellen jedoch in der akuten Situation keine Bedrohung dar, sondern zeigen nur die Funktionsfähigkeit der enzymatischen Zyanidentgiftung auf. Im Erythrozyten wird das Zyanid sequestriert und ist deshalb erhöht, jedoch verliert es zumindest vorübergehend seinen toxischen Einfluss auf andere Gewebe. (*Stickel E.2008/S.7-14, 61-63)*

Graphik 4 zur Veranschaulichung des Zusammenhanges der verschiedenen bestimmbaren Blutzyanidwerte :



Die beste Korrelation mit der aktuellen Schwere der Vergiftung dürfte deshalb die Bestimmung des freien Zyanidions im Plasma oder Serum besitzen. Dieses ist jedoch extrem flüchtig und deshalb kaum richtig bestimmbar *(ATSDR 1993/S.112).* Außerdem wird der Spiegel durch an Plasmaproteine gebundene Ionen verändert. Die Werte von Zyanid und Thiocyanat im Urin weichen ebenfalls ab, so dass es für die praktische Einordnung unverzichtbar ist, diese Differenzen zu kennen und zu berücksichtigen.

Hierfür ein kurzer Überblick über die z.Z. anerkannten Werte (*Stickel E.2008/S 12/13 und 51-63, ATSDR 1993, S.111/112, ECETOC/JACC 2007; Vol.1 S.188-340).*

Physiologische: Nichtraucher: < 3µmol/l bzw. < 0,2mg/l
Raucher: ≤7 µmol/l bzw. 0,4 mg/l
(250 bis 10000 µg CN^- / Zigarettenpackung)
(Werte bei Rauchern bis zu verdoppelt)

Vollblut:	19-38µmol/l = 0,5-1,0mg /l	milde Vergiftung (veränderte Vitalparameter)
	38-96 µmol/l = 1,0-2,5mg/l	moderate Vergiftung (Bewusstseinsveränderungen)
	96-115 µmol/l = 2,5 – 3,0 mg/l	schwere Vergiftung (Koma)
	➢ 115 µmol/l = > 3,0mg/l	gewöhnlich letal

Erythrozyt:	physiologisch	< 1µmol/l = 29µg/l
	Mögliche Vergiftung	> 1mg/l
	Sehr wahrscheinliche V.	> 5mg/l

Plasma/Serum: Werte entsprechen ca. $^1/_{10}$ der Vollblutwerte

2.5. Dringlichkeit einer raschen Therapie

Zusammenfassend kann man nun sagen, dass die Diagnose einer akuten Zyanidvergiftung so rasch wie möglich getroffen und eine Therapie begonnen werden muss. Die gestaltet sich jedoch häufig schwierig, da oft kein exakter Nachweis der Intoxikation vorliegt, so dass auf Verdacht eine Behandlung begonnen werden muss, deren Richtigkeit erst im Nachhinein bestätigt werden kann. Die hieraus folglich zu stellenden Anforderungen an ein optimales Zyanidantidot werden im Antidot-Kapitel ausführlich dargelegt werden.
Insgesamt kann man sagen, dass jedoch nur eine sofortige Behandlung, v.a. bei schweren Vergiftungen, das Leben des Patienten retten kann. Diese sollte als erstes aus allgemeinen Erste-Hilfe-Maßnahmen wie Bergung des Patienten, Überwachung der Vitalparameter, bei Herzkreislaufstillstand Reanimation, Intubation und stets Beatmung mit Sauerstoff sowie Behandlung der laborparametrischen Entgleisungen wie der Azidose durch NaHCO3 bestehen *(ATSDR 1993, S.112/113)*. Der aktuelle Behandlungs-Konsens sieht im Augenblick vor, dass – in Abhängigkeit der Schwere der Intoxikation, welche akut nur an der klinischen Symptomatik wie Kreislaufstillstand oder tiefem Koma festgemacht werden kann – eher großzügig Antidote zum Einsatz kommen sollten, da deren als lebensrettend erachtete Wirkung im Zweifel die möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen überwiegt *(ECETOC/JACC 2007, Vol.I, S.353).*

3. Problemstellung

Die nun folgende Arbeit gliedert sich folgendermaßen:
Anhand der Sichtung älterer und aktueller Publikationen zu Zyaniden, speziell Vergiftungen mit Blausäure und Zyanidsalzen, soll zunächst ein Überblick über die unterschiedlichen Expositionspfade gegeben werden.
Anschließend werden die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen besprochen. Hierbei werden die Antidote kurz mit ihren pharmakologischen Eigenschaften und gängigen Anwendungsempfehlungen vorgestellt.
Ihre Wirksamkeit im Bezug zu den zuvor dargelegten Expositionswegen wird vorgestellt und durch klinische Fallbeispiele belegt und verglichen.
Abschließend werden die Ergebnisse kurz zusammengefasst und es wird diskutiert, welches Antidot in welcher Situation am wirksamsten und deshalb zur therapeutischen Anwendung empfehlenswert scheint.

4. Material und Methoden

4.1. Material

Durch Sammlung (Literaturrecherche in Pubmed; spezielle Publikationen, die eine Zusammenstellung von Literaturangaben zu Zyaniden machen; Bibliothekskataloge der TUM und BSB; Quellenangaben zu Zyanidvergiftungen, zur Verfügung gestellt von Herrn Prof. Zilker; ältere Literaturrecherchen der toxikologischen Abteilung der TUM; Berichte anderer Wissenschaftler) von Publikationen zu Zyaniden bzw. Fallberichten zu Zyanidvergiftungen und Sichtung derselben, konnten die Veröffentlichungen in drei Kategorien eingeteilt werden:
Einmal existieren allgemeine Arbeiten zu Zyaniden und Zyanidderivaten, in denen besonders auf die klinische Symptomatik einer Vergiftung und den dazu nötigen Mengen eingegangen wird.
Des Weiteren wurden einige Übersichtsartikel verwendet, die allgemeine Therapieempfehlungen bei Zyanidintoxikationen geben und z.T. die unterschiedlichen Optionen gegeneinander abwägen.
Drittens Veröffentlichungen, in denen klinische Erfahrungen bei der Behandlung akuter Zyanidvergiftungen vorgestellt werden, sprich in denen Fälle von Intoxikation und therapeutischem Vorgehen dargelegt sind. Diese stellen die Basis dieser Dissertation dar.

4.2.Vorgehen bei der Auswertung der Literatur

4.2.1. Allgemeine Angaben zur Vorgehensweise

Bei der Auswertung der Literatur wurden zunächst Übersichtsartikel zu Vergiftungen mit Zyaniden und der Therapie derelben gefiltert und für den allgemeinen Teil der Arbeit zusammengefasst.

4.2.2. Kriterien, die bei der Bewertung der Fälle angewendet wurden

Daran anschließend erfolgte eine Darstellung der gesammelten und verwendeten Fallbeispiele sowie eine Aus- und Bewertung derselben, um hieraus zu einem Ergebnis hinsichtlich der besten Therapie einer akuten Zyanid-Intoxikation, in Abhängigkeit von deren Genese zu kommen. Diese Fall-Bewertung erfolgte hinsichtlich der Reliabilität der einzelnen Publikationen in drei Kategorien, und zwar „wenig wertvoll“, „mittel“ und „sehr wertvoll“ für das Endresultat (vgl. hierzu auch die Tabelle 1 weiter unten).
Die Kriterien für die Einordnung in eine der drei eben genannten Kategorien waren zum einen die Sicherheit und zum anderen die Schwere der Intoxikation, welche gleichzusetzen sind mit der Richtigkeit der Indikationsstellung zur Antidot-Behandlung sowie der Wahrscheinlichkeit, dass der Ausgang des Vergiftungsfalles auf die Therapie zurückzuführen war und nicht auf davon unabhängige Faktoren. Darüber hinaus wurde als dritter Parameter derjenige der „Dokumentation“ eingeführt, mit welchem die Ausführlichkeit der Darstellung durch den bzw. die Autoren in die Bewertung einging.

Gemessen wurde die Schwere der Vergiftung einmal anhand der präsentierten Klinik, gewöhnlich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung/ des Auffindens der intoxikierten Person. Zum Beispiel waren areaktives Koma mit weiten, lichtstarren Pupillen oder ein Herz-Kreislaufstillstand Indizien für eine sehr schwere bzw. letale Intoxikation (Grad 4), Übelkeit,

Erbrechen oder Unruhe ohne Bewusstseinsalterationen für eine leichte (Grad 1), welche u.U. gar keine Indikation zur Anwendung eines Antidots dargestellt hätte. Als Grad 2 oder 3 wurde die Vergiftungsschwere klinisch eingestuft, wenn Koma, psychomotorische Veränderungen und (nicht) lebensbedrohlich veränderte Vitalparameter, jedoch keine komplette Areflexie bzw. Atem- und Herzkreislaufinsuffizienz vorlagen. Hierzu ist anzumerken, dass die Einstufung der Fallberichte anhand dieser Kriterien z.T. subjektiv ist und im Einzelfall darüber diskutiert werden kann.
Des Weiteren konnte für die Bestimmung der Vergiftungsschwere der Zyanidspiegel im Blut, Urin oder der Ausatemluft, sofern bestimmt, herangezogen werden (zur hierbei auftretenden Problematik vgl. Kap. 2.4.2). Als leichte Vergiftung wurde der Fall dann eingestuft, wenn der Cyanidspiegel im Blut unter 1mg/l lag, als schwer oder sehr schwer wenn er über 3-5mg/l gemessen wurde. Als weitere Laborparameter wurden die Blutgaswerte und hier v.a. der Blut-pH-Wert und das Laktat im Serum berücksichtigt. Letzteres korreliert bei einem Wert über 8mmol/l postiv mit einem Zyanidspiegel über 1,0 mg/l (Sensitivität 94%, Spezifität 70%) *(Baud FJ 2002/ S.2048).* Für eine dritt- oder viert-gradige Vergiftung sprachen eine starke metabolische Azidose von unter 7,20 (7,0) pH-Wert und ein Laktat über 10mmol/l, lag der pH über 7,3-7,35 und das Laktat unter 8mmol/l deutete dies eher auf eine leichte Vergiftung (Grad 1) hin. Der dazwischenliegende Schweregrad 2 definiert sich über mäßige metabolische Azidose (Blut-pH zwischen 7,2 und 7,35 und Laktat zwischen 8 und 10 mmol/l).
Insgesamt fiel bei der Schweregradeinteilung die klinische Symptomatik am stärksten ins Gewicht. Dies lag v.a. daran, dass die meisten Autoren den Zustand der Vergifteten dokumentierten, wohingegen weitere Laborparameter (insbesondere Laktat und pH-Wert) seltener und die Zyanidspiegel nur sporadisch angegeben wurden. Außerdem korrelierte der klinische Zustand der Patienten häufig nicht mit den Zyanidspiegeln (d.h. z.T. schwere Klinik bei relativ niedrigem Blutzyanidwert um 1mg/dl, aber auch sehr hohe Zyanidspiegel über 3mg/dl ohne Reflexverlust oder cardiorespiratorische Störungen). Folglich wurde, falls die Schweregradeinteilung zwischen Klinik und Blutzyanid differierte, die Graduierung vorzugsweise aufgrund des Patientenzustandes vorgenommen, wobei insgesamt der Versuch einer Zusammenschau und Abwägung aller vorhandenen Daten unternommen wurde.

Die Sicherheit, mit der die Diagnose „Zyanid-Intoxikation“ gestellt wurde, wurde an der Anamnese des Patienten, der klinischen Präsentation sowie Veränderungen der Laborparameter festgemacht (s.oben): Lag lediglich ein vager anamnestischer Hinweis (z.B. frühere Bemerkungen, Suizid begehen zu wollen oder ein allgemein gehaltener Abschiedsbrief, sowie kein beruflicher oder privater Bezug zu Zyaniden) ohne spezifische Klinik oder Laborveränderungen vor, galt die Vergiftung als eher unsicher (entspricht Grad 1).
Sie galt als wahrscheinlich (Grad 2) wenn stärkere anamnestische Hinweise (etwa das Auffinden leerer, vormals Zyanid enthalten-habender Behältnisse oder ein beruflicher/privater Bezug zu zyanidhaltigen Substanzen) kombiniert mit der typischen Klinik einer Zyanidvergiftung vorlagen.
Der höchste Sicherheitsgrad 3 (relativ sichere Vergiftung) wurde vergeben, sofern die unter Grad 2 genannten Voraussetzungen vorlagen und zusätzlich ein positiver Giftnachweis. Es ist darauf hinzuweisen, dass bei der Einstufung in die Sicherheitsgrade berücksichtigt werden muss, dass die Verwendung von Zyaniden für Suizid oder die akzidentelle Vergiftung bei bestimmten Berufsgruppen wie Goldschmieden, Ärzten, Apothekern, Chemikern o.ä. um einiges wahrscheinlicher ist, da dieser Personenkreis erleichterten Zugang zum Gift hat.
Als wichtiger Hinweis für die Wirksamkeit einer Antidot-Therapie (und damit indirekt auch für die Sicherheit und Schwere der Intoxikation) konnte ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen Applikation der Substanz und Wirkungseintritt (sprich Rückgang der

Vergiftungssymptomatik) angesehen werden. Außerdem seine Dosierung, wiederholte Gabe oder das alleinige oder zusätzliche Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen. Letzteres deutet evtl. auch auf eine Fehldiagnose oder eine Überdosierung hin. Darüber hinaus mussten auch möglicherweise interferierende Zusatzmaßnahmen (etwa Intubation und Beatmung, Applikation kreislaufstabilisierender oder den Säure-Basen-Haushalt beeinflussender Medikamente) mit berücksichtigt werden.

Als letzter Parameter wurde bewertet, wie gut die Autoren den Fall in ihrer Veröffentlichung dokumentiert hatten. War lediglich der klinisch-zeitliche Verlauf dargestellt, galt die Dokumentation als Grad 1, was bedeutet „relativ wenig informativ". Wenn zusätzlich Vital- und Laborparameter gemessen worden waren und/oder der zeitliche Zusammenhang zwischen Intoxikation, Antidotbehandlung und deren Ergebnis aus der Publikation entnommen werden konnte, lagen ausreichend viel Inforamtion vor (Dokumentationsgrad 2). Als beste Dokumentation (Grad 3 oder sehr informativ) wurde eingestuft, wer außerdem die Zyanidspiegel und/oder Met-Hb-Spiegel und evtl. Therapienebenwirkungen dokumentiert hatte und außerdem eine gute klinische Beschreibung des Falles, v.a. der neurologischen Präsentation lieferte.

Die Bewertungskriterien kurz zusammengefasst:

Sicherheit der Zyanidintoxikation	Grad 1 = unsicher	Lediglich unsichere anamnestischen Hinweise, Keine Zugehörigkeit zu gefährdeten Berufsgruppen, keine spezifische Klinik, keine positiven Laborparameter
	Grad 2 = wahrscheinlich	Stärkere anamnestische Hinweise (spezifisch auf Zyanidsuizid hindeutender Abschiedsbrief/hindeutende Äußerungen oder eindeutige Auffindenssituation und beruflicher/privater Zugang zu Zyaniden) kombiniert mit typische Klinik oder Laborwertveränderungen ohne spezifischen Giftnachweis
	Grad 3 = sehr sicher	Alle Voraussetzungen unter Grad 2 erfüllt und/oder positiver Giftnachweis
Schweregrad der Vergiftung (meist Klinik bei Auffinden)	Grad 1 = leicht	Unspezifische milde Allgemeinsymptome, v.a. kein Koma, normale Labor- und BGA-Werte Cyanidspiegel im Blut unter 1,0mg/l
	Grad 2 = mittel	Milde Symptomatik (kurzer Bewusstseinsverlust, Tachypnoe, Tachykardie, $RR_{sys} \geq 90$mmHg) ohne Herzkreislaufinsuffizienz, kein oder nur vorübergehender Reaktionsverlust, keine Mydriasis zusätzlich evtl. leicht veränderte Laborparameter (z.B. pH zw. 7,2 und 7,35, Laktat zwischen 8mmol/l und 10mmol/l) in Form einer mäßigen metabolischen Azidose und/oder Zyanidwert im Blut zw. 1,0 und 3,0 mg/l

	Grad 3 = schwer	Schwere Einschränkung der Vitalparameter (z.B. Bradypnoe, Bradykardie, RR_{sys} <90mmHg, Reflexverlust), weite, lichtstarre Pupillen, isolierte Apnoe bei vorhandener Herzaktion oder spontan reversibler Asystolie, schwere metabolische Azidose (pH < 7,2), Zyanidspiegel über 3,0 mg/l (nur in Ausnahmefällen als alleiniger Hinweis ausreichend)
	Grad 4 = sehr schwer/ letal	Patient bei Auffinden klinisch tot: Herzkreislaufstillstand, areaktives Koma mit schwersten brady/tachyarrhythmischen Entgleisungen, schwerste metabolische Azidose (pH <7,0), Zyanidspiegel über 3,0mg/l plus obige Klinik
Dokumentationgrad	1 = wenig informativ	Anamnese, Klinik
	2 = ausreichend informativ	Zusätzlich Bestimmung allgemeiner Laborparameter, Dokumentation der Antidottherapie und des klinischen Verlaufs
	3 = sehr informativ	Messung von Zyanidspiegeln, Met-Hb-Werten, Blutgasen und gute klinische Fallbeschreibung möglichste einschließlich der neurologischen Präsentation und des genauen Verlaufs

Tabelle 1 – Zur Dokumentation und Bewertung der Fälle verwendete Kriterien (in Anlehnung an den PSS und Beasly DMG 1998/S.430)

4.3. Bei der Bewertung der Fälle aufgetretene Probleme

4.3.1.Allgemeine Probleme

Bei der Auswertung der Literatur ergaben sich diverse Probleme.
Einmal wurden häufig verschiedene Antidote kombiniert angewendet, nicht nur das in den USA erhältliche frühere „Lilly"-Antidot-Kit (Natriumthiosulfat, Natriumnitrit und Amylnitrit) bzw. die empfohlene Kombination von Thiosulfat mit den anderen Antidoten, sondern auch die unterschiedlichsten sonstigen Kombinationen sowie regelhaft die indizierte Kombination von Antidot und anderen supportiven Maßnahmen, was die kausale Zuordnung eines Behandlungserfolgs zu einer angewandten Therapie sehr schwierig gestaltete.
Darüber hinaus existiert höchstwahrscheinlich ein Bias, da negativ ausgegangene Fälle seltener publiziert werden als erfolgreich therapierte. Außerdem liegen überproportional viele Fälle vor, in denen mit dem amerikanischen Nitrit-Antidot-Kit therapiert wurde, was die Vergleichbarkeit mit den übrigen verfügbaren Antidota ebenfalls einschränkt (ca. dreimal mehr mit Nitriten therapierte Fälle als mit den restlichen Einzelsubstanzen, was zusammen mit den insgesamt geringen Fallzahlen und der nicht eindeutig möglichen Schweregradeinteilung dazu führte, dass nach Rücksprache mit dem statistischen Institut der Medizinischen Fakultät der TU München auf eine statistische Auswertung der Daten aufgrund der zu geringen Power verzichtet wurde).

Teilweise ging aus den Fallberichten nicht eindeutig hervor, woher die Autoren ihre Informationen bzw. die kompletten Fälle bezogen, so dass teilweise nicht mit 100%iger Sicherheit ausgeschlossen werden kann, dass nicht zweimal derselbe Fall von verschiedenen Autoren publiziert und deshalb evtl. auch doppelt in die Auswertung aufgenommen wurde.
Die Behandlung erfolgt häufig erst nach Stunden, da entweder die richtige Diagnose nicht früher gestellt wird oder kein Antidot verfügbar ist, weshalb ein negatives Outcome nicht zwangsläufig auf eine Unwirksamkeit des Gegengiftes zurückgeführt werden kann.
In vielen Staaten ist nur ein spezielles Antidot bzw. eine spezielle Kombination verfügbar, weshalb in jeder Situation nach dem gleichen Schema vorgegengen werden muss, selbst wenn für den vorliegenden Fall eigentlich eine andere Therapie empfohlen wäre (z.B. Gabe eines Met-Hb-Bildners bei Rauchvergiftung) . Hierin könnte jedoch auch ein Vorteil für die vorliegende Arbeit liegen, da dadurch aufgezeigt werden kann, in welchen Situationen ein spezielles Gegengift unwirksam oder gar kontraindiziert ist.
Ein weiteres Problem ergibt sich aus der ethisch begründeten Unmöglichkeit randomisierte klinische Studien durchzuführen, welche normalerweise vor der Etablierung einer bestimmten medikamentösen Therapie gefordert werden. Und die an unterschiedlichen Spezies durchgeführten Tierversuche habe ich in meiner Arbeit wenig herangezogen, da sie mir wegen zahlreicher existierende Speziesunterschiede etwa in der Enzymausstattung zur Zyanidelimination nur bedingt auf den Menschen übertragbar scheinen. Außerdem wurde im Tierversuch das Gift meist zeitgleich mit dem Gegengift appliziert, was im klinischen Alltag – außer bei der iatrogenen „Vergiftung“ durch Nitroprussid oder der prophylakischen Antidotgabe z.B. vor einem Rettungseinsatz bei einem Brand –nicht auftritt.
Ein weiteres Problem sehe ich darin, dass keine einheitlichen Richtlinien für das Vorgehen, sprich die Diagnostik und Therapie einer Zyanidvergiftung existieren, was dazu führt, dass viele Vergiftungen wohl nicht erkannt werden, andererseits jedoch zum Teil auch ohne ausreichende Indikation eine Therapie durchgeführt wird.

4.3.2. Bei der Gewichtung der Fälle aufgetretene Probleme

Einige Unwägbarkeiten traten speziell bei der Auswertung der publizierten Fälle auf, und zwar insbesondere dadurch, dass die Falldarstellungen nicht einheitlich waren, da z.B. nicht alle Autoren dieselben Parameter in ihren Veröffentlichungen darstellten, oder wenn doch, dann nicht mit der gleichen Genauigkeit oder es waren diese nicht zum selben Zeitpunkt/zu denselben Zeitpunkten gemessen worden.
Darüber hinaus hätte man etliche Fälle unterschiedlichen Schweregraden zuordnen können, je nach dem ob man die Klinik oder den Blutzyanidspiegel als Hauptindikator verwendete, da diese sehr häufig nicht übereinstimmten (schwere Klinik bei niedrigem Blutzyanidspiegel und umgekehrt). Ich habe in jedem Fall abgewogen, welcher Wert der wichtigere sein sollte (etwa weil er besonders eindrücklich hoch/niedrig war), und die Eingruppierung danach – subjektiv – vorgenommen. Oft habe ich auch als „Kompromiss“ den Mittelweg gewählt, v.a. wenn die beiden Schweregrade eins und drei gegenüber standen (also z.B. milde Klinik bei Zyanidspiegeln über 3mg/dl oder schwere Klinik mit Koma und Apnoe bei sehr niedrigem Blutzyanid). Insgesamt habe ich mich bemüht, die klinische Präsentation stärker zu werten als die Laborparameter, da die klinische Beschreibung meist ausführlich vorhanden war und nur geringeren äußeren Einflüssen unterliegt als die Laboranalyse.
Oft wurde nur der Ausgang des Falles, sprich Tod oder Überleben, aufgeführt, nicht jedoch der Verlauf, weshalb es nicht möglich war, zu rekonstruieren, welche Veränderungen auf die Antidotgabe, welche auf supportive Maßnahmen und welche evtl. auf den Faktur „Zeit“ zurückzuführen waren (*vgl. auch Beasly DMG 1998/ S.427*). Bei Überdosierung oder nicht

indizierter Anwendung möglicherweise auftretende Nebenwirkungen konnten deshalb häufig auch nicht sicher festgestellt oder ausgeschlossen werden.
Wie oben bereits erwähnt wurde auf Anraten der Medizinischen Stastisiker aufgrund der zu geringen erzielbaren Power von einer statistischen Auswertung der Daten abgesehen, da die Fallzahlen pro Antidot und Expositionspfad zu gering waren. Außerdem waren die Unterschiede in den Fallzahlen zu groß, bezogen zum einen auf die Vergiftungsschwere (sehr viele leichte Vergiftungen stehen nur wenigen schweren bis sehr schweren Intoxikationen gegenüber), zum anderen auf die Zahl der mit den einzelnen Antidota bzw. Antidotkombinationen therapierten Patienten (sehr viele Patienten, welche Amylnitrit/Natriumnitrit/Natriumthiosulfat erhielten, sehr wenige Patienten welche eines der übrigen anwendbaren Antidote appliziert bekamen). Die unsichere Eingruppierung in die verschiedenen Schweregrade und die verschieden ausführliche Dokumentation trugen zu dieser Entscheidung ebenfalls bei.

5.Expositionspfade gegenüber Zyaniden und Behandlungsmöglichkeiten der Zyanidvergiftung mithilfe spezifischer Antidote

5.1. Kurze Übersicht über die geschichtliche Entwicklung der Zyanidantidote

Die allgemein anerkannte Notwendigkeit einer effektiven, rasch wirkenden Behandlung einer Vergiftung mit Zyaniden führte dazu, dass bereits zu Beginn des 20.Jahrhunderts diverse Forschungen auf diesem Gebiet erfolgten.
Bereits 1932/33 wurden die ersten erfolgreichen Gegenmaßnahmen gefunden: So entdeckte Hug, dass man Methylenblau oder Natriumnitrit als Gegengift applizieren konnte. Zeitgleich propagierte Chen Amylnitrit und Natriumnitrit als wirksame Antidote. Letzterer stellte ein Jahr später auch die Wirksamkeit des Natriumthiosulfates fest. *(Werner H. 1979/ S. 11)*
In den 50er Jahren wurde Hydroxocobalamin durch Mushett in den Kreis der möglichen Zyanid-Gegengifte eingeführt, und Paulet et al. stellten Cobalt-Verbindungen als wirksame Interventionsmöglichkeit vor. *(Werner H.1979/ S. 12)*
Ein Jahrzehnt später konnten Kiese und Weger in München die Wirksamkeit der Aminophenole bei akuter Blausäurevergiftung nachweisen. *(Werner H.1979/ S. 12)*
Diese Antidote sind, bis auf Methylenblau, alle noch heute im Einsatz und erst seit Ende des 20.Jahrhunderts wurde vermehrt nach neuen Substanzen geforscht, welche bisher jedoch noch keinen Eingang in den klinischen Alltag gefunden haben. Die bisherigen Erkenntnisse und Publikationen lassen insbesondere eine prophylaktische Anwendung dieser Stoffe (etwa im Rettungswesen oder bei Terroranschlägen) möglich erscheinen.

5.2. Anforderungen, die an das Antidot zu stellen sind

Im Folgenden sollen kurz die allgemeinen und speziellen Anforderungen an ein Zyanidantidot dargestellt werden.
Als Erstes wäre hierbei eine möglichst einfache Handhabung zu fordern, so dass auch Laienhelfer oder unerfahrene Ärzte das Gegenmittel möglichst rasch verabreichen können (hier wäre etwa die Möglichkeit einer i.m.-Injektion wünschenswert). *(Stickel E. 2008/ S.46-48)* Auch sollte die für das Eintreten eines Effektes nötige Menge nicht zu groß sein und ihre Zubereitung und Applikation rasch geschehen können (eine langfristig mögliche Aufbewahrung der fertigen Substanz wäre hier als Optimum zu nennen).
Wichtig in diesem Zusammenhang ist, dass das Mittel bei falscher Anwendung aufgrund einer Fehldiagnose oder bei Überdosierung keine toxischen Nebenwirkungen aufweist oder dass notfalls dagegen ein Antidot verfügbar ist (sprich das Antidot gegen das Antidot). Darüber hinaus sollte der Wirkungseintritt zeitnah und bei möglichst geringen Mengen erfolgen. *(Stickel E. 2008/S.46-48)* Auch sollte, sofern die erste Injektion keine suffiziente Wirkung zeigt, ein unkompliziertes Nachdosieren möglich sein.
Es ergeben sich auch nicht anwendungsbezogene Anforderungen an das Gegengift: Es sollte möglichst lange haltbar sein, und das bei möglichst einfacher Lagerung, damit die Bestände nicht sofort verfallen, wenn längere Zeit keine Gebrauchsbedarf besteht. Ebenfalls ständig steigende Bedeutung in der heutigen Zeit stellt der Preis des Mittels dar, so dass altbewährte, leicht herstellbare Substanzen ohne Patentschutz hier im Vorteil sind.
Als letzten Punkt möchte ich noch erwähnen, dass es prizipiell wünschenswert wäre, wenn die Wirksamkeit des Mittels durch klinische Studien oder zumindest Fallserien belegt werden könnte, um so eine gewisse Verlässlichkeit zu schaffen. Dies scheint in Anbetracht der lebensbedrohlichen Toxizität des Zyanids jedoch kaum durchführbar.

5.3. Bedeutung der allgemeinen supportiven Maßnahmen

5.3.1. Allgemeine Erste Hilfe durch Laienhelfer

In die Überlegungen zu den durch Ersthelfer durchführbaren Maßnahmen sollte man unterschiedliche Möglichkeiten der Ersthilfe berücksichtigen, in Abhängigkeit vom „Setting" des Vergiftungsfalles. Ereignet sich z.B. ein Zwischenfall in einem Industriebetrieb, in dem mit Zyaniden gearbeitet wird und der aus diesem Grund auf die Möglichkeit einer akzidentellen Intoxikation vorbereitet ist oder in dem solche Szenarien evtl. sogar geübt worden sind, wird die Soforthilfe anders ablaufen als beispielsweise bei Suizidenversuchen in häuslicher Umgebung. Auch muss der Expositionspfad (oral, inhalativ oder dermal) bedacht werden, auch zum Selbstschutz der Hilfspersonen *(ATSDR 1993/ S.112).*
An erster Stelle steht das Absetzen eines Notrufes bzw. das Hinzuziehen professioneller Hilfe *(ECETOC/JACC 2007 / S.347).*
Prinzipiell sollte bei akzidentellen Vergiftungen der eigene Schutz nie außer Acht gelassen werden. *(ATSDR 1993/ S.112)* Ist dieser gewährleistet, sollte das Vergiftungsopfer zunächst möglichst rasch aus der Gefahrenzone gerettet werden *(ECETOC/JACC 2007 / S.347).* Dies ist besonders wichtig bei inhalativer oder dermaler Exposition und wenn es bereits zu einem Bewusstseinsverlust gekommen ist. In diesen Fällen sollte auch gleich mit der primären Dekontamination begonnen werden, das bedeutet, dass kontaminierte Kleidung ausgezogen werden sollte und zyanidhaltige Flüssigkeiten auf der Haut abgetrocknet werden sollten. *(ATSDR 1993/ S.112)*Auf Abwaschen sollte man evtl. verzichten, da dadurch die Aufnahme des Zyanids über die Haut sogar noch gesteigert wird *(ECETOC/JACC 2007 / S.292).* Hierzu liegen jedoch unterschiedliche Empfehlungen vor (vgl. z.B. *ATSDR 1993/ S.112).* Liegt ein Herzkreislaufstillstand ist es wie in jedem derartigen Fall nötig, eine Herzdruckmassage, möglichst mit Beatmung, durchzuführen. *(ECETOC/JACC 2007 / S.352-53)* Bei akzidentellen Vergiftungen in der Industrie kann evtl. bereits durch medizinisch angelerntes Ersthilfepersonal die inhalative Gabe von ein bis zwei Amylnitritperlen erfolgen, da hierdurch auch bei fälschlicher Anwendung (keine Zyanidvergiftung) kaum schwere Nebenwirkungen hervorgerufen werden. *(Wurzburg H. 1996/ S.44)*
Die Möglichkeiten bei suizidalen Intoxikationen beschränken sich gewöhnlich auf Absetzen eines Notrufes und evtl. das Lagern in Stabiler Seitenlage oder die Durchführung einer HDM. Das Auslösen von Erbrechen wird, v.a. bei komatösen Patienten, nicht empfohlen *(ATSDR 1993/ S.112).* Eine Dekontamination durch Entkleiden ist bei diesen Vergiftungen gewöhnlich nicht zielführend, da hier die Giftaufnahme normalerweise oral erfolgt.

5.3.2. Bedeutung der Sauerstoffbeatmung

Wie bei der Erklärung des Vergiftungsmechanismus dargestellt führt eine Zyanidintoxikation durch Hemmung der Atmungskette zum „inneren Ersticken". *(Werner H. 1979/ S. 9)*
Es liegt jedoch kein Sauerstoffmangel im herkömmlichen Sinn vor (dieser tritt häufig erst später unter Therapie mit Met-Hb-Bildnern auf). Der Nutzen einer Sauerstoffbeatmung wurde jedoch von verschiedenen Autoren näher erläutert, z.B. von Gerstenberg E. bereits 1957, oder auch von Sheehy M. 1968 und Way JL und Mitarbeitern 1972. *(Gerstenberg E. 1957, S.923/24; Sheehy M. 1968/ S.163-167; Way JL 1972/ S.415; 417-421)*
Sauerstoff wirkt sofort, ist fast universell im Rettungswesen verfügbar, einfach einsetzbar und wird darüber hinaus zwangsläufig im Zuge von Intubationen komatöser Patienten oder einer CPR eingesetzt. Er wirkt kardioprotektiv und es sind keine ungewünschten Wirkungen bekannt geworden. Einzig auf die evtl. höhere Dosis von Met-Hb-bildenend Antidota, die durch einen erhöhten Sauerstoffpartialdruch bedingt werden könnte, sei kurz hingewiesen

(Zilker T. 2005/ S.11). Insgesamt sollte jeder Patient mit einer sicheren oder vermuteten schweren Zyanidvergiftung wenn nötig großzügig Sauerstoff erhalten, wobei die zeitweise propagierte und praktizierte hyperbare Oxygenierung kontrovers diskutiert wird. *(ECETOC/JACC 2007/ S.352-53; ATSDR 1993/ S.113, Way JL 1972/ S. 415, 421)*

5.3.3. Weitere häufig durchgeführte supportive Therapien

Zu den weiteren supportiven Maßnahmen, welche häufig bis regelmäßig zum Einsatz kommen, zählen das Legen mindestens eines venösen Zuganges mit Gabe von Volumen, die Magenspülung und Gabe von Aktivkohle *(ATSDR 1993/ S.112/113)*, wobei die beiden letztgenannten Vorgänge sehr umstritten und wenn, dann allerhöchstens in der ersten Stunde nach oraler Giftaufnahme sinnvoll sind. Falls noch nicht geschehen sollte bei inhalativer und dermaler Exposition eine primäre Dekontamination erfolgen. *(ATSDR 1993/ S.112/113)* Weitere Maßnahmen sind in Abhängigkeit von der vorliegenden Klinik z.B. der Ausgleich einer Azidose durch Gabe von Natriumbicarbonat iv, die Applikation von Vasopressoren bei Hypotonie (z.B. durch Nitritantidota), Intubation und Beatmung bei Ateminsuffizienz bzw. Atemstillstand oder die Durchführung einer CPR bei Auftreten eines Herzstillstandes. *(ECETOC/JACC 2007/ S.352-53)* Zur Unterstützung der Giftelimination wurde von einigen Autoren eine Hämodialyse bzw. Hämoperfusion *(Wesson D.E. 1985/ S.121-126 und Turchen S.G. 1991/ S.265-8)* durchgeführt, wobei deren Effektivität nicht eindeutig belegt werden kann, da zusätzlich spezifische Zyanidantidota appliziert wurden. Evtl. ist dieses Vorgehen bei persistierender metabolischer Azidose, welche nicht durch Bicarbonate beherrscht werden kann, in Erwägung zu ziehen.

5.4. Gruppierung der Antidote nach ihrem vorrangigen Wirkmechanismus, Darstellung desselben und Vorstellung der einzelnen Antidote mit Namen, physikalischen Eigenschaften, Vor- und Nachteilen, UAWs, bisher empfohlenen Anwendungsgebieten, -formen und – dosierungen

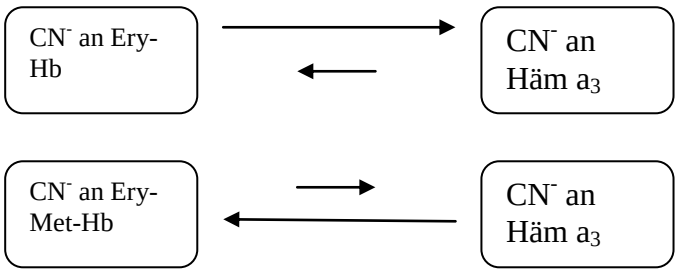
Prinzipiell lassen sich die zur Zeit in klinischem Gebrauch befindlichen Antidota in drei Gruppen einteilen, und zwar nach ihrem Wirkmechanismus in die sog. Met-Hämoglobin-Bildner, zu denen das 4-DMAP und die Nitrite zählen, in Sulfatdonatoren, deren Vertreter das Natrium-Thiosulfat ist, und in direkte Zyanidantagonisten, welche wie das Cobalt-EDTA oder das Hydroxocobalamin, durch Komplexierung des Zyanidions dessen Toxizität reduzieren. *(Stickel E.2008/S.45, Braitberg G. 2004/S.1548-49)*
Zur Veranschaulichung der Wirkmechanismen vgl. auch *Graphik 2.*
Im Folgenden werden die einzelnen Substanzklassen bzw. Wirkstoffe kurz vorgestellt.

5.4.1. Met-Hämoglobinbildner

Die Wirkung der sog. Met-Hämoglobinbildner 4-DMAP, Amylnitrit und Natriumnitrit beruht darauf, dass diese Substanzen dazu führen, dass das Hämoglobin der Erythrozyten, in welchem das Eisenion in zweiwertiger Form vorliegt, durch Entzug eines Elektrons zu Met-Hämoglobin oxidiert wird. Im Met-Hb ist das Eisenion folglich dreifach positiv geladen. Der Grund für dieses Vorgehen ist, dass sich das Zyanidion normalerweise nicht an das Erythrozyten-Hämoglobin anlagern kann, da das zweiwertige Eisen im Häm-Molekül durch Lage in einer Aminosäurentasche davor geschützt ist (vgl. Kapitel 2.3.1.Toxikokinetik). Beim Met-Hb entfällt dieser protektive sterische Effekt. Das Zyanidion lagert sich bevorzugt an die Häm a_3 Gruppe der Cytochrom-C-Oxidase der Atmungkette an (vgl. Kap. 2), weil das

Eisenion hier insbesondere im dreiwertigen Zustand, welchen es beim Elektronentransport vorübergehend einnimmt, leicht zugänglich ist (im Gegensatz zum Eisen des Cytochrom c, ebenfalls Bestandteil der Atmungskette, s.oben). Induziert man nun therapeutisch die Bildung von Met-Hb in den Erythrozyten, und erleichtert dadurch die Anlagerung des CN^- an das Erythrozyten-Hämoglobin-Molekül, verschiebt sich das Gleichgewicht zwischen Zyanid, welches an Erythrozyten-Hämoglobin gebunden ist, und Zyanidionen, die an die Cytochrom-Oxidase angelagert sind, und zwar in Richtung der Erythrozyten. *(Zilker T. 2004/ S.1609-11)* Dies erklärt sich v.a. durch das Massenwirkungsgesetz, da die Affinität des Zyanidions zum Met-Hb nicht größer ist als zum Cytochrom C, jedoch produziert man durch Met-Hb-Bildner einen signifikanten Überschuss an Met-Hb. *(Zilker T. 2004/ S.1609-11)* Dadurch sinkt die Hemmung der Cytochrom-C-Oxidase und die aerobe Energiegewinnung wird den Zellen wieder möglich. Die Bildung von Laktat durch anaerobe Glykolyse geht zurück und die Ionengleichgewichte normalisieren sich.

Zustand ohne und mit Met-Hb-Bildnern:



Bei der Therapie einer Zyanidvergiftung mit Met-Hämoglobin-Bildnern nimmt man in Kauf, dass das Met-Hb nicht in der Lage ist, Sauerstoff effizient zu transportieren. Das bedeutet, die Zellen können den Sauerstoff zwar wieder verwerten, bei Überdosierung der Antidota und daraus resultierenden Met-Hb-Spiegeln von über 30-50 % (therapeutische Wirkung ab ca. 15%) kommt es jedoch zu einer Sauerstofftransportstörung (im Gegensatz zur Sauerstoffutilisationsstörung durch das Zyanidion). *(Zilker T. 2005/ S.4-6)* Dieser Punkt scheint umso wichtiger, in Situationen, in denen die Transportkapazität des Blutes für Sauerstoff bereits durch andere Stoffe herabgesetzt ist, was bei Rauchgasvergiftungen durch CO, Erstickungs- und Reizgase der Fall ist. In diesen Situationen sollten Met-Hb-Bildner nicht oder nur sehr vorsichtig eingesetzt werden *(Beasly DMG 1998/S.429).* Das gilt insbesondere für 4-DMAP, da es bereits in geringen Dosen hohe Met-Hb-Spiegel erzeugt. *(Zilker T. 2004/ S.1610)* Da die Wirkung von Natriumnitrit und v.a. von Amylnitrit in Bezug auf die Met-Hb-Bildung geringer ist *(Anderson BD 2004/ S.1539-40)*, ist deren Applikation evtl. möglich.
Bei Verwendung von Met-Hb-Bildnern in der Therapie der Zyanidvergiftung sollte man sich bewusst sein, dass durch Anwendung der Substanzen lediglich eine vorübergehende Verschiebung des Zyanidverteilungsgleichgewichtes erreicht wird. Die Bildung von Met-Hb ist reversibel und hält deswegen nur eine bestimmt Zeit an. *(Zilker T. 2004/S.1609-14)* Lässt sie nach, und wurde das Zyanidion nicht aus dem Körper entfernt, lagert es sich erneut an die Cytochrom-Oxidase an. Es erscheint also günstig, wenn das durch Met-Hb-Bildung im Erythrozyten quasi „abgestellte“ Zyanid noch aus dem Organismus entfernt wird, bevor die Wirkung der Met-Hb-Bildner zurückgeht. Da 4-DMAP und die Nitrite selbst nicht dazu führen, dass das Zyanid eliminiert wird, sollten sie mit Wirkstoffen kombiniert werden, die zu einer vermehrten Zyanidausscheidung führen. Das trifft heute fast ausschließlich auf Natrimthiosulfat zu. *(Stickel E.2008/S.9)*

Die Bildung von Met-Hb durch die Met-Hb-Bildner ist u.a. auch vom vorliegenden Sauerstoffpartialdruck abhängig. *(Zilker T. 2005/ S.4-6)* So führt ein hoher pO_2 zu einer geringeren Met-Hb-Bildung. Dies könnte theoretisch problematisch sein, da eigentlich alle Vergiftungsopfer, zumindest bei schweren Vergiftungen, intubiert und beatmet werden (müssen). Allerdings liegen keine Berichte vor, dass dieses theoretische Konstrukt in der Praxis zu Problemen führt.
Die eben aufgeführten Punkte gelten für alle Met-Hämoglobin-Bildner und werden deshalb bei Vorstellung der einzelnen Substanzen im Folgenden nicht mehr explizit erwähnt.

5.4.1.1. 4-DMAP

Das in Deutschland entwickelte und hier auch bevorzugt als Zyanidantidot eingesetzte Antidot 4-Dimethylaminophenol ist ein Met-Hämoglobin-Bildner, mit dem bereits lange klinische Erfahrungen vorliegen *(Werner H.1979/ S.11-16, Zilker T. 2004/ S.1609).*
Seine Wirkung ist effektiv. So führt bereits 1 Mol 4-DMAP dazu, dass 15 Mol Hämoglobin in Met-Hämoglobin umgewandelt werden. (*Zilker T. 2004/ S.1610)* Dies ist ein Vorteil, denn dadurch werden nur geringe Mengen der Substanz benötigt. Außerdem tritt die Wirkung gewöhnlich rasch ein (15% Met-Hb 1 min nach Antidotapplikation). (*Zilker T. 2004/ S.1610)*
Als einziges rasch wirkendes Zyanidantidot kann 4-DMAP sowohl oral (hier jedoch Auftreten eines hohen First-Pass-Effekts), als auch im und iv angewendet werden. *(Werner H.1979/S.61-65)* Dies ist im Rettungswesen evtl. beim Einsatz durch Laienhelfer von Vorteil *(Stickel E. 2008 /S.65*). Allerdings werden bei der intramuskulären Gabe, wie sie z.B. bei Massenvergiftungen nötig werden könnte, hohe Dosen benötigt. (*Zilker T. 2004/S.1612-13, Stickel E. 2008 /S.64-65)* Den Standard für die Anwendung stellt deswegen die i.v.-Applikation dar, da nur hier die gewünschte schnelle Wirkung auftritt. Ein weiterer Vorteil der Substanz ist ihre kurze Wirkdauer, bedingt durch den raschen Abbau in der Leber und im Erythrozyten. (*Zilker T. 2004/ S.1609-11)* Das bedeutet, dass 4-DMAP nur für kurze Zeit in der Lage ist, Met-Hb zu bilden. Ist dieses jedoch einmal entstanden, wirkt es mehrere Stunden. *(Werner H.1979/S.16 und 61)* Aus diesem Grund sollte man zurückhaltend mit Nachinjektionen sein, da dadurch zwar nicht die Menge des 4-DMAP selbst zu Problemen führt, wohl aber eine möglicherweise induzierte unkontrollierbar hohe und langanhaltende Met-Hämoglobinämie *(Werner H. 1979, S.62-65).* Falls es doch einmal zu einer Überdosierung gekommen ist oder 4-DMAP fälschlicherweise appliziert wurde, besteht die Option, die Rückreaktion von Met-Hb zu normalem Hb durch Methylenblau oder Toluidinblau zu unterstützen (dieses Vorgehen ist prinzipiell bei allen Met-Hb-Bildnern möglich und empfohlen ab Met-Hb-Spiegeln größer 50%). *(Werner H.1979/ S.61-66; Zilker T. 2004/ S.1614)*
Eine Überdosierung äußert sich in Zyanose, Kopfschmerzen, Schwindel und evtl. Rückfall in ein zwischenzeitlich behobenes Koma *(Werner H.1979, S.69).* Der Stoff ruft z.T. bereits bei Normodosierung (250mg 4-DMAP) eine klinisch meist allerdings irrelevante Hämolyse hervor, regelhaft tritt diese bei Dosen über 500mg auf und ist dann meist schwerwiegender *(vgl. Fallberichte Stickel E. 2008, Zilker T. 2005/ S.10).* An der Einstichstelle können lokale Irritationen und bei im-Injektionen eine lokal begrenzte Muskelnekrose beobachtet werden. Die von einigen Autoren berichteten tubulären Schädigungen sind reversibel. Auch kann aufgrund der Hämolyse ein Anstieg des Bilirubin und des Eisens im Serum nach Applikation auftreten. *(Stickel E. 2008 /S.50-57)*
Die Anwendung von 4-DMAP wird bei schweren Vergiftungen mit Koma und einer ausreichend sicheren Vergiftung mit Zyaniden empfohlen. *(ECETOC/JACC 2007/S.349*)
Relative Kontraindikationen stellen einmal die Zyanidexposition bei Bränden dar, zum anderen ein bekannter Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (v.a. bei Afrikanern oder

Südamerikanern zu bedenken, in Mitteleuropa seltener) (*Zilker T. 2004/S.1611-12).* Ist jedoch kein anders wirkendes, ähnlich effektives Antidot verfügbar, sollte auch in diesen Situationen mit 4-DMAP gearbeitet werden, da die Gefahr, an der Zyanidvergiftung zu versterben, schwerer wiegt als mögliche unerwünschte Wirkungen durch das Antidot *(Stickel E. 2008 / S.64).*
Die Dosis beträgt 3,25mg 4-DMAP/kg KG bei iv-Gabe. Eine Ampulle (5ml, Dr F. Koehler Chemie) enthält 250mg und wird als Standarddosis appliziert (entspricht der empfohlenen Menge für einen 70kg schweren Patienten). Ziel ist die Bildung von 20 bis max. 30 % Met-Hb. Die Reduktion des Met-Hb erfolgt gewöhnlich in der Geschwindigkeit von 8%/Stunde, so dass bei Vorliegen von 25% Met-Hb dieses nach ca. 4 Stunden wieder völlig abgebaut ist. Eine Kombination mit Natrimthiosulfat sollte stets erfolgen (vgl. oben). (*Zilker T. 2004/S.1609-14; ECETOC/JACC 2007/S.350; Stickel E. 2008 /S.64-65)*

5.4.1.2. Nitrite: Amylnitrit und Natriumnitrit

Eine zweite Möglichkeit der Induktion von Met-Hämoglobin stellen die Nitritderivate Amylnitrit und Natriumnitrit dar. Gegen diese Hypothese spricht, dass, wie von Way JL 1984 veröffentlicht, die Nitrite auch bei Blockade der Met-Hb-Bildung durch Methylenblau ihre Wirkung nicht verlieren (im Gegensatz zu 4-DMAP*)(Way JL 1984, S.465-466).* Jedoch erscheint bis heute die ursprüngliche Met-Hb-Bildungs-Hypothese allgemein anerkannt.
Die Wirkung tritt binnen weniger Minuten (bei Amylnitrit binnen Sekunden) ein und hält 5-15 min an *(Anderson BD 2004/S.1539*). Amylnitrit liegt als Kapsel vor, welche vor Nase/Mund des Vergifteten zerbrochen werden muss, damit dieser die Substanz mit der Atemluft aufnimmt. Diese Applikation ist einfach und Überdosierungen kommen kaum vor. *(Anderson BD 2004/ S.1539-41)* Allerdings setzt sie voraus, dass der Patient noch selbst atmen kann. Ansonsten kann die Kapsel auch über dem Tubus geöffnet werden. Eine Wiederholung der Anwendung ist bei beiden Substanzen möglich. *(Anderson BD 2004/ S.1541)*
Dann muss allerdings beachtet werden, dass v.a. Natriumnitrit, welches stärker wirksam ist, zu einem starken Blutdruckabfall und einer Reflextachykardie führen kann, was auf eine nitritbedingte Vasodilatation zurückzuführen ist *(Anderson BD 2004/S.1540/41).* Dies kann bis zu Synkopen führen. Die Met-Hb-Bildung kann bei sehr hohen Spiegeln eine Zyanose hervorrufen. Nach Anwendung von Amylnitrit klagten die Patienten häufiger vorübergehend über Kopfschmerzen. *(Anderson BD 2004/ S.1541)* Da die Nitrite eine Anämie auslösen können, sollten sie in der Schwangerschaft nur unter strenger Indikationsstellung eingesetzt werden. *(Anderson BD 2004/ S.1540)* Liegt eine zerebrale Blutung vor bzw. wird eine solche vermutet, sollten Nitrite nur unter Vorbehalt verabreicht werden, da sie die Hämorrhagie verstärken könnten *(Bain JT 1967/ S.763).* Dies gilt prinzipiell für jede Blutung.
Die empfohlene Dosis ist bei Natriumnitrit 300mg iv (vorliegend in einer 10ml-Ampulle), was zu einem Met-Hb-Spiegel von ca. 10% führt und den Sauerstofftransport unbeeinträchtigt lässt (außer allerdings bei CO-Kointoxikation). Die Amylnitritperlen sollten für ca. 30sek. inhaliert werden, woran sich eine ca. ebensolange Phase ohne Inhalation anschließen sollte. Eine neue Kapsel sollte alle 3-4min zerbrochen werden. *(Anderson BD 2004/S.1541)*
Da die entgiftende Wirkung der Nitrite durch Kombination mit Natriumthiosulfat, welches zur Elimination des Zyanidions führt, bis auf das 18fache gesteigerte werden kann, wird diese Anwendung empfohlen.*(Chen KK 1952/S.13-16; Anderson BD 2004/ S.1541)* In den Vereinigten Staaten lag sie lange als sog. Lilly-Antidot-Kit (vertrieben von der Firma Eli-Lilly-Company)vor. *(ECETOC/JACC 2007/S.348)* Seit kurzem wird das Antidot Kit, bestehend aus Amylnitritperlen, ein bis zwei 10ml-Ampullen 3%iger Natriumnitritlösung

(entspricht 300mg pro Ampulle) und ein bis zwei 50ml-Ampullen einer 25%igen Natriumthiosulfatlösung (12,5g/Ampulle) von den Firmen Pasadena und Taylor hergestellt und vertrieben. Die Hälfte davon (also eine Ampulle jeder Substanz) entspricht der Standarddosis für einen ca. 75kg schweren Erwachsenen, welche bei Bedarf wiederholt, aber auch reduziert und dann bei Kindern angewendet werden kann. *(Anderson BD 2004/ S.1539-41)*

5.4.2. Sulfurdonatoren: Natriumthiosulfat

Es wurde bereits weiter oben erwähnt, dass mit dem Natrimthiosulfat ein Wirkstoff existiert, welcher die Exkretion der Zyanidionen steigert (s. hierzu auch nochmals Graphik 2). Die Wirkung dieses Stoffes beruht darauf, dass Natriumthiosulfat dem Leberenzym Rhodanase Schwefelionen zur Verfügung stellt, welche dieses für die Bildung von Thiocyanat benötigt (vgl. Graphik 2, 3, 4). Dieses wird dann mit dem Urin ausgeschieden.
Natriumthiosulfat ist eine sehr gut verträgliche Substanz, als Nebenwirkungen, welche v.a. bei Überdosierung (Spiegel über 10mg Thiosulfat/ml Blut) auftreten, wurden bisher lediglich Übelkeit/Erbrechen, Muskel- und Gelenkschmerzen und sehr selten das Auftreten von hirnorganischen Psychosyndromen/Durchgangssyndromen beschrieben *(Storck CM 2004/ S.1544)*. Ein Vorteil des Wirkstoffes ist seine lange Wirkdauer. Sie kommt dadurch zustande, dass das Thiosulfat ins Mitochondrium diffundiert, dort verweilt und so lange intrazellulär wirken kann, wohingegen die eigentlich messbare Halbwertszeit im Blut mit 15-180min relativ kurz ist. *(Storck CM 2004/S.1543-44)* Falls es z.B. bei sehr schweren Vergiftungen dennoch nötig erscheint, kann eine Wiederholung der Applikation relativ unkompliziert auch mehrmals erfolgen. *(Storck CM 2004/S.1544)* Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Wirkung von Natriumthiosulfat erst verzögert eintritt. *(Storck CM 2004/S.1543)*Auch ist sie nicht so stark wie die der anderen Zyanidantidota *(Beasly DMG 1998/S.430; Mégarbane B. 2003/S.199)*. Es wird deshalb bei schweren Vergiftungen die Kombination mit einem Met-Hb-Bildner empfohlen. Außerdem fällt der Stoff bei gleichzeitiger Infusion mit den Komplexbildnern Cobalt-EDTA oder Hydroxocobalamin aus, weshalb diese Substanzen über zwei verschiedene venöse Zugänge appliziert werden sollten (v.a. wichtig bei Hydroxocobalamin, da hier Kombinationstherapie empfohlen) (*Mégarbane B. 2003/S.200; Stork M. 2004/S.1544)*.
Die gewöhnlich verwendete Standarddosis beträgt 12,5g Natriumthiosulfat, welches meist in 50ml Ampullen vorliegt (250mg Natriumthiosulfat/ ml Lösung, entspricht einer 25%igen Lösung, z.B. im amerikanischen Zyanidantidotkit, s. oben) und i.v. über ca. 10min infundiert wird. Bei leichten oder unsicheren Vergiftungen sowie bei Rauchvergiftungen ist es wegen seines günstigen Nebenwirkungsprofils eine gute Möglichkeit der Antidottherapie, ebenso wie zur prophylaktischen Anwendung, z.B. bei Hypertonustherapie mit Natriumnitroprussid. Bei schweren Vergiftungen sollte es, wie oben beschrieben, jedoch möglichst in Kombinationen verwendet werden. *(Storck CM 2004/S.1543-44)*

5.4.3. Zyanidionen bindende Substanzen

Eine weitere Möglichkeit, die toxische Wirkung des Zyanids zu antagonisieren, besteht darin, therapeutisch Substanzen einzusetzen, welche Komplexe mit dem Zyanidion bilden und so die Toxizität, die ja v.a. durch das freie Ion bedingt ist, aufzuheben. Außerdem führen sie auch zu einer Verschiebung des Gleichgewichts weg von Cytochrom-Oxidase-gebundenem Zyanid. Zwei derartig wirkende Substanzen sind im Moment in klinischer Anwendung, und zwar das Cobalt-EDTA, welches direkt Komplexe mit Zyanid bildet, und das Hydroxocobalamin (Vitamin B12a), bei dem eine Hydroxygruppe durch das Zyanidion ersetzt werden kann. *(Braitberg G. 2004/S.1547)*

5.4.3.1. Cobalt-EDTA

Das Cobalt-EDTA wird v.a. in Australien und dem Vereinigten Königreich als Zyanidantagonist verwendet (bekannt als sog. „Kelocyanor“) *(Braitberg G. 2004/S.1547).* Seine Wirkung beruht darauf, dass es die Zyanidionen direkt komplexiert. Hierbei entsteht Cobalt-Zyanid. Auf diese Weise wird v.a. das freie Zyanidion aus dem Blutstrom entfernt. Die Gewebskonzentration an Zyanidionen wird erst sekundär-verzögert und in geringerem Ausmaß verändert *(Braitberg G. 2004/S.1548).*
Die Nebenwirkungen sind zahlreich, da Coalt-Ionen selbst für den menschlichen Organismus toxisch sind. So kommt es nach Applikation regelhaft zu Ödembildungen, einem Blutdruckabfall, Arrhythmie und Krampfanfällen. *(Braitberg G. 2004/S.1548)*
Diese ungewünschten Wirkungen treten besonders dann auf, wenn Cobalt-EDTA fälschlicherweise bei Nicht-Zyanidvergifteten angewendet wird. *(Braitberg G. 2004/S.1547)* *McKiernan* berichtet über Anaphylaxien, die unter der Cobalt-Therapie auftraten *(Mc Kiernan MJ 1980/ S.86).* Die Verträglichkeit des Stoffes kann durch Infusion von 20 bis 50 ml einer 50%igen Glukoselösung zeitgleich mit der Antidotgabe verbessert werden. *(Braitberg G. 2004/S.1550)*
Die Dosis, die in der akuten Vergiftungssituation appliziert werden sollte, beträgt 300mg iv und kann bei Bedarf einmalig wiederholt werden. Aufgrund seiner hohen Toxizität, sollte die Anwendung von Cobalt-EDTA auf sehr schwere Fälle beschränkt bleiben, bei denen sicher eine Zyanidvergiftung vorliegt. *(ECETOC/JACC 2007/S.348)* Dann ist die zyanidantagonistische Wirkung der Substanz allerdings sehr effektiv. *(Braitberg G. 2004/S.1547-49)*
Eine Kombination mit Thiosulfat ist möglich, jedoch nicht obligat, da auch die Cobaltzyanid-Komplexe selbst renal ausgeschieden werden. *(ECETOC/JACC 2007/S.350)*

5.4.3.2.Hydroxocobalamin

Die zweite Substanz, welche direkt mit dem freien Zyanidion interagiert und deshalb in der Therapie der Zyanidvergiftung zum Einsatz kommt, ist das Hydroxocobalamin (Vit. B 12a). Dieses wurde in Frankreich entdeckt und wird heute fast weltweit eingesetzt. Seine Wirkung beruht darauf, dass im Hydroxocobalamin die Hydroxygruppe durch das Zyanidion ersetzt werden kann, wobei Vitamin B12/Cyanocobalamin entsteht. *(Braitberg G. 2004/S.1547-49).* Dieses wird, sofern der Organismus mit Vitamin B12 gesättigt ist, mit dem Urin ausgeschieden. *(Braitberg G. 2004/S.1548)* Da die Reaktion reversibel ist, sollte stets eine kombinierte Behandlung mit Hydroxocobalamin und Natriumthiosulfat erfolgen, da letzteres die Ausscheidung des Zyanidions rhodanaseabhängig steigert (vgl. Kap. 5.5.2.). *(Braitberg G. 2004/S.1547-49)* Wie bei der Vorstellung des Thiosulfats angeführt, darf die Infusion nicht über dieselbe Nadel erfolgen, sondern es müssen zwei verschiedene Zugänge verwendet

werden, damit es nicht zur Komplexbildung kommt (*Mégarbane B. 2003/S.200; Stork M. 2004/S.1544).*
Hydroxocobalamin ist eine sehr gut verträgliche Substanz, als ungewünschte Nebenwirkungen wurden lediglich eine Rötung der Haut und der Schleimhäute sowie des Urins beschrieben, welche ca. 24-48 Stunden lang anhält *(Braitberg G. 2004/S.1548).* S.Sauer und M.Keim erwähnten außerdem das mögliche Auftreten einer Hypertension, einer Bradykardie, und einer Vasokonstriktion (welche die Hypertension bedingen könnte) (*Sauer SW 2001, S.637-39),* Borron und Baud das seltene Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion mit Quinke Ödem und Urtikaria *(Borron SW 1996/ S.307ff).* Laut J.F. Baud und A. Astier *(Astier A.1996/ S.21-25)* wirkt das Hydroxocobalamin im Gegensatz zu den Met-Hb-Bildner sowohl intra- als auch extrazellulär, wobei für die intrazelluläre Wirkung noch höhere Dosen benötigt werden, damit es zu einer Diffusion über die Zellmembran kommt. Dann wird das Vit. B12a allerdings dort auch länger gespeichert (vgl. Natriumthiosulfat). In einem Versuch mit gesunden Rauchern wurde gezeigt, dass Hydroxocobalamin die nach Rauchen einer Zigarette erhöhten Zyanidwerte im Blut binnen einer Stunde um 30 bis 40% stärker zu senken vermochte als wenn kein Antidot gegeben wurde, ohne dabei selbst toxisch zu wirken (*Sauer SW 2001, S.639*).
Nachteile der Substanz sind v.a. die großen Mengen, die für eine effiziente Wirkung benötigt werden, da die Wirkung auf einer äquimolaren Komplexbildung mit dem Zyanidion beruht, die damit zusammenhängende lange iv-Infusion über 20-30min (mit ebenfalls verzögertem Wirkeintritt) sowie die Tatsache, dass das Hydroxocobalamin in Pulverform vorliegt und noch in NaCl gelöst werden muss. *(Braitberg G. 2004/S.1547-49)*
In Deutschland ist Hydroxocobalamin seit 2009 als sog. „Cyanokit“ verfügbar. Dieser wird von der Firma Merck-Serono vertrieben und enthält zwei mal 2,5g Hydroxocobalamin in Durchstechflaschen, ein steriles Infusionsbesteck und 100ml Natriumchlorid, um das Pulver aufzulösen. Als Anfangsdosis wird die Gabe der gesamten Menge, also 5mg, als iv Infusion über 15min empfohlen. Dieses Procedere kann bei Bedarf wiederholt werden (bis zu 15mg werden ohne gravierende Nebenwirkungen vertragen). *(Braitberg G. 2004/S.1549)*Im Vergleich zu den übrigen Antidota ist diese Menge recht hoch. Eine Kombination mit Thiosulfat ist von Vorteil. Eine Gruppe um M. Ballesteros García aus Madrid berichtete 2003 darüber hinaus von der intramuskulären Anwendung des Hydroxocobalamin bei einem eineinhalb Monate alten Säugling, welcher im Zuge einer Natriumnitroprussidtherapie gegenüber Zyanid exponiert war *(Ballesteros García M. 2003/ S.81).* Auch hierbei traten keine lokalen oder systemischen Reaktionen, von der obligatorischen Rotfärbung der Körperflüssigkeiten abgesehen, auf. Aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils kann Hydroxocobalamin wie Natriumthiosulfat bei leichten und unsicheren Vergiftungen oder zur Prophylaxe verwendet werden *(Braitberg G. 2004/ S.1550).* Die früher beanstandete lange Infusionsdauer (v.a. bei schweren Intoxikationen wurde Hydroxocobalamin deshalb als Mittel der 2.Wahl angesehen), welche dadurch zustande kam, dass es kein spezielles Antidotkit gab, sondern man das handelsübliche Vitamin B12 verwendete, trifft auf die heute verwendeten speziellen Antidot-Produktformen eigentlich nicht länger zu. *(Braitberg G. 2004/S.1547-49; ECETOC/JACC 2007/S.350)*

6. Präsentation der Vergiftungsfälle in Abhängigkeit von der Zustandsform, in der das Zyanid bei Aufnahme vorlag, des Aufnahmeweges und -hintergrundes sowie der spezifischen Antidottherapie

Für den Vergleich der einzelnen Zyanidantidote bezüglich ihrer Wirksamkeit ist es wichtig, zwischen den verschiedenen Expositionspfaden gegenüber dem Gift zu unterscheiden: Einmal kann das Zyanid in verschiedenen Formen aufgenommen werden, nämlich entweder als Blausäure oder Zyanidsalz, als Nitril, als Rauchgas bei Bränden, mit der Nahrung in Form sog. zyanogener Glykoside wie Linamarin oder Amygdalin, z.B. in Aprikosenkernen oder Maniokknollen oder iatrogen beigebracht, freigesetzt aus Natriumnitroprussid (Hypertonustherapie) oder durch Verwendung des alternativen Krebsmedikaments Laetril (sog. „Vitamin B17“, verwendet vornehmlich in Amerika). *(ATSDR 1993/S.107-8)*
Zum Zweiten gibt es Unterschiede in der Schwere der Vergiftung abhängig von der Aufnahmeroute, das bedeutet, abhängig davon, ob das Gift oral aufgenommen wurde, inhaliert wurde oder über die Haut in den Organismus gelangte. *(Stickel E. 2008 /S.* 5, *44/45)*
Prinzipiell wäre auch eine Intoxikation durch Inokulation oder transrektale/-vaginale Exposition möglich, jedoch liegen keine entsprechenden Fallberichte vor. *(ATSDR 1993/S.107-8)*
Ein dritter Punkt, der zwar nicht für die Wahl des Antidotes an sich relevant ist, wohl aber für die Schwere der Vergiftung, ist die Tatsache, dass Unterschiede in der Menge des aufgenommenen Giftes und in einem zeitnahen Therapiebeginn häufig durch den Hintergrund der Intoxikation bedingt sind. Akzidentelle Zwischenfälle werden öfter schnell behandelt und die Giftmengen sind geringer, da sich die Unfallopfer, sofern sie sich der Vergiftung bewusst sind, zu retten versuchen oder durch Kollegen gerettet werden. Geschehen die Vergiftungen mit suizidalem Hintergrund sind die Giftdosen häufig hoch und die Therapie setzt verzögert ein (gilt nicht für Suizidversuche mit Hilfsappellcharakter).
In diesem Kapitel werden die ausgewerteten Zyanidvergiftungsfälle nach diesen äußeren Umständen sowie der erfolgten Therapieform gruppiert dargestellt, eine Bewertung wird vorgenommen und sie werden miteinander verglichen.

6.1. Vergiftungen mit der Blausäure oder einem ihrer Salze

Blausäure oder Zyanidsalze werden, wie eingangs dargestellt, in der Industrie zur Galvanisierung, zur Metallreinigung, zur Herstellung von Kunststoffen und im Bergbau verwendet. *(Werner H.1979/ S. 7/8)* Aus den Salzen wird durch Einwirkung von Wasser oder Säuren HCN freigesetzt, welches im Körper in Wasserstoff- und Zyanidionen zerfällt. Dieser Vorgang kann bei oraler Exposition auch durch die Magensäure geschehen. *(Werner H.1979/S. 7/8)* Die meisten Vergiftungsfälle erfolgen durch orale Aufnahme des Zyanids, entweder in suizidaler Absicht oder akzidentell, wobei hier prinzipiell zwischen Unfällen in zyanidverarbeitenden Betrieben und häuslichen Unfällen, bei denen meist Kinder unwissentlich aus Flaschen mit Zyanidlösung trinken unterschieden werden kann. Ein Bericht von Dunea liegt vor, bei dem die Vergiftungen durch Einnahme zyanidhaltiger Paracetamoltabletten hervorgerufen wurden. *(Dunea G.1983/S.211/12)* Die Kontamination des Medikamentes war wahrscheinlich mit erpresserischem Hintergrund geschehen. Daneben liegen mehrere Fallberichte von Inhalation zyanidhaltiger Dämpfe vor (Rauchgasvergiftungen werden gesondert besprochen, s. Kap. 6.3), was durch den geringen Siedepunkt der Blausäure bedingt ist, sowie einige Beispiele für transdermale Giftaufnahme. In letztgenanntem Fall sollte man sich bewusst sein, dass die Giftaufnahme kaum über intakte, trockene Haut erfolgt,

sondern dass das Gift vermehrt eindringen kann, wenn es als Blausäure und nicht als Salz vorliegt, wenn kleine Hautdefekte vorhanden sind oder die Haut nass ist (dann als HCN). *(Stickel E. 2008 /S.* 5; *ECETOC/JACC 2007/ Vol.I, S.292).* Die Penetration ist über die Mukosa höher als über die normale Haut. *(ATSDR 1993/S.108/9)*

6.1.1. Orale Giftaufnahme

6.1.1.1. Akzidentelle Aufnahme von Zyanid

6.1.1.1.1. Beispiel für lediglich mit Sauerstoff/supportiven Maßnahmen behandelte Vergiftungen

Prajapati 1992
Zehn indische Kinder (2-7 Jahre) verzehrten beim Spielen Kaliumzyanidpuder, welchen sie zufällig gefunden hatten. Da sie über Bauchschmerzen und Übelkeit klagten und blaue Lippen hatten, vermuteten die Eltern eine Vergiftung und induzierten Erbrechen. Sie brachten die Kinder in die Notaufnahme. Eines von ihnen war bereits bei Ankunft dort tot, ein weiteres verstarb unter der Reanimation. Diese beiden hatten den Puder aufgelöst und getrunken, im Gegensatz zu den restlichen Spielkameraden, welche das Salz trocken zu sich genommen hatten. Diese 8 erhielten eine supportive Therapie (das Gift war unbekannt), bestehend aus Magenspülung, Sauerstoffgabe und Flüssigkeitszufuhr. Vier von ihnen zeigten keinerlei Symptome und wurden lediglich beobachtet, die übrigen vier entwickelten die Symptome nach 1-2h. Alle genasen vollständig und wurden nach 2 Tagen entlassen.
Schweregrad 1(8 Patienten)- 4 (2 Todesfälle), Sicherheitsgrad 3 (im Nachhinein Bestimmung aus Resten des Puders), Dokumentation 1
Die von Prajapati beschriebenen Fälle dokumentieren eindrücklich, wie unterschiedlich Blausäre bei verschiedenen Individuen wirkt. Die Vergiftung war bei Aufnahme der Säure ungleich schwerer als bei Ingestion des trockenen Salzes. Die beiden Todesfälle traten auf, bevor therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden konnten bzw. bevor sie ihre Wirkung entfalten konnten, weshalb sie für die Statistik wenig relevant sind. Insgesamt ist die Dokumentation leider nicht ausführlich.

Von einem weiteren Vergiftungsfall, der lediglich mit supportiver Therapie gerettet werden konnte, berichtet *Bismuth 1984* vgl. hierzu Cobalt-EDTA-Fälle

6.1.1.1.2. Therapie mit Nitriten

Chen KK, Rose CL 1952
Ein 24jähriger Mann schluckte beim Versuch, mit dem Mund einen Flüssigkeitsheber zu bedienen, versehentlich eine silber- und natriumzyanidhaltige Lösung, was zu Schwäche, Halsbrennen, Palpitationen, Tachykardie und generalisiertem Tremor führte. Die Therapie bestand aus dem amerikanischen Antidotkit (damals Lilly-Kit): 10ml 3%iger Natriumnitritlösung (300mg) sowie 50ml 12,5%iger Natriumthiosulfatlösung (6,25g) intravenös. Zwischen dem Unfall und der Therapie lagen ca. 45min. Der Arbeiter erholte sich vollständig und konnte am folgenden Tag entlassen werden. Von Nebenwirkungen durch die Antidottherapie wird nicht berichtet.
Schweregrad 2, Sicherheitgrad 3, Dokumentationsgrad 1
Chen und Rose gehörten zu den ersten, welche mehrere Fallberichte von akzidentellen Zyanidvergiftungen publizierten. (vgl. Therapie mit Thiosulfat). Die Dokumentation ist allerdings nicht sehr ausführlich. Es wurden lediglich die Symptome beschrieben sowie die

Therapie und der Ausgang der Intoxikation. Laborwerte, Vitalparameter oder Blutspiegel wurden nie bestimmt.

Krieg A. 1987
Krieg und Saxena berichten über 2 Fälle von akzidenteller Zyanidintoxikation mit löslichem Metallreiniger in einer Konzentration von 6,2mg/ml.
Im 1. Fall handelte es sich um einen 23jährigen Mann, welcher unwissentlich aus einer Saftflasche mit dem löslichen Metallreiniger getrunken hatte. Bei Auffinden war er komatös, die Herzfrequenz betrug 100-120/min, die Atemfrequenz etwa 30/min und der Blutdruck 80/40mmHg mit fallender Tendenz. Darüber hinaus bestand eine schwere, nicht kompensierte metabolische Azidose mit pH 7,03 und einem pCO_2 von 17mmHg. Die Sauerstoffsättigung betrug 95%. Er hustete rosafarbenes Sputum aus, die Haut war ebenfalls rosig und im Röntgen-Thorax zeigte sich ein Lungenödem. Die durchgeführten Allgemeinmaßnahmen bestanden aus Intubation und Beatmung, Magenspülung, Naloxon, Dextrose, Lasix und Morphin. Die spezifische Vergiftungstherapie erfolgte in Form des Lilly-Antidot-Kits (300mg Natriumnitrit und 12,5g Natriumthiosulfat i.v.), welcher nach weiteren 5 Stunden in halber Dosis ein zweites Mal appliziert wurde. Ca. eine Stunde nach der zweiten Antidotgabe erwachte der Patient und war ansprechbar. Es wurde dennoch eine vierstündige Hämoperfusion angeschlossen (da zu diesem Zeitpunkt die Diagnose noch unsicher war), während welcher der Patient bereits extubiert werden konnte. Die Entlassung erfolgte am 4. Tag postexpositionell in kompletter Erholung.
Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2
Im 2. Fall betraf die Intoxikation ein 2,5jähriges Mädchen, welches von einer zyanidhaltigen Metallreinigerlösung getrunken hatte. Der Blutdruck betrug 90/30 mmHg, Tendenz fallend, es war bewusstlos, Herzfrequenz 120/min, Atemfrequenz 28/min, Geruch nach Bittermandeln. Die Behandlung erfolgte mit dem Nitrit-Antidot-Kit in verminderter Dosierung (Natriumnitrit 76mg und Thiosulfat 2,5g), woraufhin die Patientin sofort erwachte und sich vollständig erholte.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3 (positiver Zyanidnachweis in der Lösung), Dokumentation 2
Krieg und Saxena berichten sehr detailliert von zwei akzidentellen Vergiftungen mit Zyanidlösungen. Leider wurden keine Blutzyanidspiegel bestimmt. Trotz z.T. (Fall 1) schweren metabolischen Entgleisungen waren die Vitalparameter stets im Großen und Ganzen stabil bzw. durch Medikamentenzufuhr stabilisierbar.

Mannaioni 2002
Eine italienische Ärztegruppe um Mannaioni berichtet von einem 80Jahre alten Diabetiker, welcher nach einem plötzlichen Kreislaufkollaps in die Notaufnahme kam. Der Sohn äußerste den Verdacht, dass sein Vater versehentlich aus einer offenen Flasche, welche in der Goldschmiede der Familie gestanden und eine KCN-Lösung enthalten hatte, getrunken haben könnte. Der Patient war komatös, zeigte keine Reaktion auf Schmerzstimuli, eine Schnappatmung und schwitzte stark. Die Haut war, außer im Gesicht, das gerötet war, eher blass. Die Vitalparameter lagen im Normbereicht und die Pupillen waren beidseits lichtreagibel. Im Blut wurde ein Laktatwert von 9,2mmol/l bestimmt, wobei der Mann orale Antidiabetika einnahm. Die BGA zeigte eine schwere Azidose (pH 7,15) mit einem erhöhten pCO_2 von 52mmHg und einem erniedrigten pO_2 von 28,3mmHg. Die Therapie bestand zunächst aus mechanischer Ventilation mit 100%Sauerstoff, Flüssigkeits- und Bicarbonatinfusion und Aktivkohle. Als spezifische Zyandiantidota wurden nach ca.40min zunächst 1g Hydroxocobalamin und 300mg Natriumnitrit appliziert. Aufgrund der nur leichten Verbesserung seines Zustands erhielt der Mann 15min später eine weitere Dosis

Nitrit in Kombination mit Natriumthiosulfat (3g). Außerdem wurden 3g Hydroxocobalamin per infusionem über 24h verabreicht. Unter dieser Therapie zeigte sich eine stetige Verbesserung, so dass der Patient 12h nach Ankunft im Krankenhaus spontan atmete, voll bei Bewusstsein war und keinerlei neurologische Folgeschäden auftraten.
Im Verlauf wurden verschiedene Blutwerte bestimmt: Der pH Wert fiel von 7,15 bei Aufnahme auf 7,03 ca. 10min später, um innerhalb der nächsten zwei Stunden unter der supportiven und spezifischen Therapie auf 7,38 anzusteigen und stabil zu bleiben. Der Laktatwert von 9,2mmol/l bei Erstmessung stieg auf 15mmol/l nach 20min und fiel dann kontinuierlich auf ca. 7mmol/l zum Zeitpunkt der zweiten Antidotgabe. Dieser Wert wurde daraufhin ungefährt beibehalten. Der Zyanidspiegel lag anfangs bei 27,2 µmol/l (entspricht 0,74mg/l), und fiel im folgenden auf 5 µmol/l (0,14mg/l) nach 24h bzw. 2,5µmol/l (0,068mg/l) nach 48h. Der Thiocyanatspiegel stieg zunächst von 280µmol/l auf 310µmol/l nach 24h, und fiel dann auf 175µmol/l nach weiteren 24h. Der Met-Hb-Spiegel lag 60min nach Aufnahme bzw. 10min nach der zweiten Antidotgabe bei 4%, 10min später bei 9% und weitere 50min später bei 10%. Dieser Wert wurde auch nicht überschritten.
Insgesamt konnte der Patient nach 3 Tagen entlassen werden.
Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentationsgrad 3
Mannaioni berichtet von einem mittelschweren Zyanidvergiftungsfall, welcher durch verschiedene Faktoren verkompliziert wurde:
Zum einen handelte es sich um einen alten Patienten (80Jahre), welcher an Diabetes mellitus litt. Es wird besonders darauf hingewiesen, dass er deshalb OADs einnehmen musste. Diese könnten bei der Bestimmung des Blutlaktats zu falsch hohen Werten geführt haben. Ich halte dies jedoch für unwahrscheinlich, da er keine weiteren Symptome einer Medikamentenüberdosierung zeigte.
Etwas ungewöhnlich erscheint mir die Tatsache, dass er zwar eine Schappatmung zeigte und eine negative Schmerzreaktion, die Vitalparameter jedoch normwertig gewesen seien sollen.
Auch lag der Blutzyanidspiegel zu keiner Zeit im toxischen Bereich (nie über 1mg/l). Allerdings dürften die gemeinhin geltenden Grenzwerte bei einem multimorbiden, alten Patienten niedriger sein als bei einem mittelalten Gesunden, weshalb nicht von dem geringen Blutwert darauf geschlossen werden sollte, dass keine Zyanidintoxikation vorlag.
Der Anstieg des Thiocyanats im Blut passt zu einer Steigerung der endogenen Entgiftungsfuntion durch die Leber. Er fällt meines Erachtens nach fast ein wenig gering aus.
Der durch die Nitrittherapie induzierte Met-Hb-Spiegel war die ganze Zeit relativ niedrig. Dennoch gehe ich davon aus, dass, sofern man den Ausgang der Vergiftung auf die Antidottherapie zurückführen möchte, die Nitritwirkung diejenige des Hydroxocobalamin, welches ja ebenfalls appliziert wurde, überwog. Denn 1g bzw. 3g Infusion über 24h liegen weit unterhalb der als wirksam erachteten Mengen (Bolus von mindestens 4-5g).
Insgesamt zeigt dieser Fallbericht, dass auch alte Patienten von eine ausreichenden und raschen therapeutische Intervention profitieren und sich wieder vollständig erholen können.

Zilker T,2008
Zilker beschreibt in einem Draft mehrere Berichte über Zyanidvergiftungen, welche mit Amylnitrit oder dem amerikanischen Antidotkit (Amylnitrit, Natriumnitrit und Natriumthiosulfat) therapiert wurden. Hier werden im Folgenden nur diejenigen Fälle dargestellt, welche nicht an anderer Stelle dieses Kapitels ausführlicher vorgestellt werden. Die Arbeiten von *Chen KK 1952; Wolfsie JH 1951, Yen D 1995, Wurzburg H. 1996, Hall AH 1986 , Krieg A. 1987, van Heijst AN 1987, Johnson WS 1989, DiNapoli J. 1989, Goodhart GL 1994, Lam KK 2000 sowie Chin RG 2000* sind weiter unten jeweils gesondert dargestellt.

Zilker fasst folgende Publikationen zusammen:

1969 berichteten *Mascarenhas et al.* von einem 18jährigen Jungen, welcher eine dreiviertel Stunde nach Ingestion eines kalziumzyanidhaltigen Insektizides in die Notaufnahme gebracht wurde. Er war komatös, tachykard und zeigte eine Schnappatmung. Darüber hinaus erlitt er tonisch-klonische Krämpfe. Die Therapie bestand aus Amylnitritperlen, 300mg Natriumnitrit und 2g Natriumthiosulfat. Unter dieser Therapie verschlechterte sich die vorbestehende Zyanose. Der Met-Hb-Gehalt betrug etwa 40%. Es mussten kreislaufstabilisierende Medikamente verabreicht werden. 75 min nach der Nitritapplikation erhielt der junge Mann Methylenblau, was zu einem Rückgang der Zyanose binnen 15min führte. Der Patient erholte sich vollständig und konnte am dritten Tag entlassen werden. Der Blutzyanidspiegel hatte vor Therapiebeginn 2,6mg/l betragen.

Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3

Der Fall beschreibt eine schwere Zyanidvergiftung, welche durch das Nitritantidotkit gerettet werden konnte. Allerdings traten schwere Nebenwirkungen der Therapie auf (Hypotonie und hoher Met-Hb-Spiegel), welche reaktive Maßnahmen nötig machten.

Berlin publizierte 1970 den Fall eines 17 Monate alten Kleinkindes, welches versehentlich von einem KCN-haltigen Nagelentferner getrunken hatte. In der Notaufnahme erhielt es kurze Zeit später 300mg Natriumnitrit und 12,5g Natriumthiosulfat. Die resultierende Atemnot wurde als Fortbestehen der Vergiftung fehlgedeutet und eine weitere Dosis Nitrit (150mg) und Thiosulfat (12,5g) wurden verabreicht. Hierauf erbrach das Kind, zeigte apnoische Phasen und Krampfanfälle. Unter der allgemein supportiven Therapie (Bicarbonat, Beatmung, Diazepam) wurde eine braune Verfärbung des Blutes bemerkt. Nun wurden 15mg Methylenblau und Bluttransfusionen verabreicht. Dennoch verstarb das Kind an Herzstillstand. Das Met-Hb wurde nicht bestimmt, der postmortale Zyanidspiegel betrug 0,1mg/l.

Schweregrad 3 (letal), Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3

In diesem Fall einer kindlichen Zyanidvergiftung führte die extreme Überdosierung der Zyanidantidota, welche als Therapieversagen fehlgedeutet wurde, zu der fatalen Entwicklung und dem Exitus des kleinen Patienten. Die Zyanidvergiftung selbst war augenscheinlich nicht sehr schwer, wobei keine genauen Angaben zum klinischen Aufnahmebefund vorliegen.

1992 berichteten *Wananukul und Kaojarern* von einem 19jährigen, welcher unabsichtlich Kaliumzyanid schluckte. Dies führte zu Erbrechen, einem Flush, einem generalisierten Krampfanfall und Bewusstseinsverlust. Die Atmung war schwach, aber vorhanden. Der Blutzyanidspiegel betrug 12mg/l. 3,5Stunden nach dem Unfall erhielt er 300mg Natriumnitrit und Natriumthiosulfat, worauf er sich vollständig erholte.

Schweregrad 2, Sicherheitsgrad3, Dokumentation 2

Die klinische Fallbeschreibung deutet auf eine mittelschwere Zyanidvergiftung hin, der Blutzyanidspiegel steht mit einer letalen Höhe dazu im Gegensatz. Da jedoch auch die zeitlich sehr verzögert einsetzende Antidottherapie noch sehr gute Resultate erzielte, lag evtl. eine Fehlbestimmung vor. Dennoch ist der Ausgang des Falles ein Beispiel für die gute Wirksamkeit der Antidottherapie auch bei spätem Einsatz derselben.

6.1.1.1.3 Alleinige Therapie der akzidentellen Blausäurevergiftung mit Thiosulfat

Trapp WG 1970

Der wahrscheinlich ungewöhnlichste der Fallberichte zu akzidentellen Blausäurevergiftungen stammt von Trapp. Er berichtet von einem Einbrecher-Quintett, welches sich als Objekt ein Galvanisierungswerk ausgespäht hatte. Beim Eintreffen der Polizei stellten sich vier von ihnen, der fünfte versteckte sich im Gebäude. Aus Angst vor den Polizeihunden versuchte er

jedoch, sich auf einem der Galvanisierungsbottiche in Sicherheit zu bringen und fiel bei diesem Versuch hinein. Dieser Behälter enthielt Reste einer silber- und kupferzyanidhaltigen Lösung. Sofort wurde der Verbrecher ohnmächtig. Die Polizei rettete ihn aus dem Tank und brachte ihn in die Notaufnahme. Dort erfolgte eine Ganzkörperdekontamination, gefolgt von Gabe einer Kombination aus Amylnitrit per inhalationem und Natriumthiosulfat iv. Der Mann blieb jedoch komatös und begann zusätzlich zu krampfen. Deshalb wurde eine Magenspülung durchgeführt und der Patient in die hyperbare Oxygenierungskammer verbracht, in der er für mehrere Stunden mit Drücken bis zu 3 ATA beatmet wurde. Unter dieser Therapie erwachte er und erholte sich rasch und vollständig. Der pH Wert, welcher während der HBO bestimmt wurde, lag bei 7,2. Im Nachhinein erklärte der Mann, er habe die Lösung auch verschluckt und die Dämpfe eingeatmet, d.h. es lag eine kombinierte oral-dermal-inhalative Zyanidvergiftung vor.

Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2

Trapp beschreibt detailliert die Umstände dieser außergewöhnlichen Vergiftung, leider jedoch keine Laborwerte oder sonstige objektivierbare Parameter. Der Fall ist hauptsächlich auf Grund der komödienhaften Gegebenheiten interessant und amüsant.

6.1.1.1.4. Cobalt-EDTA als Antidot

Paulet G. 1965

Paulet berichtet von einem 32 Jahre alten Chemieingenieur, der bei seiner Tätigkeit ungewollt eine kleine Menge einer kalium- und kupferzyanidhaltigen Lösung schluckte. Binnen weniger Minuten traten Übelkeit, Palpitationen und Parästhesien auf. 20 Minuten nach dem Zwischenfall wurden 300mg Cobalt-EDTA verabreicht. Dies führte zu einer peripheren Vasodilatation mit Flush im Gesicht, welche jedoch binnen 30min reversibel war.

Schweregrad 1, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2

In diesem Fall einer leichten Zyanidvergiftung war die Therapie mit Cobalt-EDTA wohl nicht indiziert, jedoch wurde sie relativ gut toleriert (lediglich sehr leichte Nebenwirkungen). Die Dokumentation ist leider nicht sehr ausführlich.

Bain JT 1967

Die Autoren berichten von einem 61jährigen, in einer zyanidverarbeitenden Fabrik beschäftigten Mann, welcher sich dem Betriebsmediziner nach einem –zunächst unklaren - Kreislaufzusammenbruch semikomatös präsentierte. Er war tachykard (HF 120/min) und erbrach. Da sich sein Zustand im Verlauf von 15min verschlechterte, wurden kurz nacheinander zwei 300mg-Dosen Cobalt-EDTA iv. appliziert. Bereits nach der ersten Dosis erwachte der Patient, war ansprechbar und erbrach erneut. Die zweite Dosis zeigte weder positive noch negative Effekte auf seinen Zustand, und er erholte sich vollständig. Der Zyanidspiegel im Blut betrug 5,1mg/l.

Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2-3

Bain und Knowles berichten von einer mittelschweren akzidentellen Zyanidvergiftung. Ich habe diese so eingeordnet, da der Zyanidspiegel im Blut zwar sehr hoch (letal) war, jedoch die klinische Präsentation nicht so gravierend erschien (kein tiefes Koma, keine extreme Kreislaufinstabilität und die „Verschlechterung des Zustandes“ wurde nicht näher spezifiziert). Die doppelte Dosis des gemeinhin als sehr nebenwirkungsbehaftet geltenden Antidots Cobalt-EDTA wurde von diesem Patienten dem Fallbericht nach gut vertragen und zeigte eine rasche, zufriedenstellende Wirkung. Der Grund für diese hohe Dosierung geht aus der Publikation nicht hervor, v.a. nachdem bereits die erste Ampulle zu einer kompletten Erholung des Patienten geführt hatte. Die Dokumentation ist mittel bis sehr gut, da zwar die

Zyanidspiegel bestimmt wurden, jedoch nur einige Labor-/Vitalparameter und keine detaillierte neurologische Dokumentation vorliegen.

Lutier F. 1971
Lutier berichtet von drei mittelschweren bis schweren Zyanidvergiftungen, welche mit Antidotkombinationen (Hydroxocobalamin und/oder Thiosulfat und/oder Nitriten und/oder Cobalt-EDTA)behandelt und gerettet werden konnten. Alle drei Fälle (vgl. hierzu auch Hydroxocobalamin-Fälle) sind nur ungenau dokumentiert (keine Zyanidspiegel bestimmt, keine Laborparameter, wenige Vitalparameter):
Zwei Personen (eine männliche und eine unbekannten Geschlechtes) vergifteten sich mittel-/ schwer mit Kaliumzyanid.
Bei Ankunft des Rettungsteams war der Mann tief komatös mit Tachypnoe und intermittierender Apnoe, jedoch kreislaufstabil (RR systolisch 140mmHg). Er wurde sofort intubiert, beatmet und erhielt Natriumnitrit unbekannter Menge, zweimal Natriumthiosulfat unbekannter Menge, 600mg Cobalt-EDTA und 4g Hydroxocobalamin. Hierunter erholte er sich rasch vollständig.
Die andere Person war ebenfalls komatös, zu Atmung und Kreislauf liegen keine Angaben vor. Es erfolgte jedoch keine supportive Therapie (keine Beatmung/Medikation). Sie wurde mit einer Kombination aus 600mg Kelocyanor, Amylnitrit, Natriumthiosulfat, 4g Hydroxocobalamin und HBO behandelt und genas vollständig.
Schweregrad 3 und 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 1
Die beiden Fälle dürften v.a. auf die Gabe von Kelocyanor angesprochen haben, da es – vermutlich - in der höchsten Dosis verabreicht wurde. Die Eingruppierung und Rückführung auf ein bestimmtes Antidot gestaltet sich auf Grund der ungenauen Angaben zur Vergiftungsschwere und dem Verlauf sowie der vielen angewendeten Antidota allerdings sozusagen unmöglich. Ich halte die Berichte in Anbetracht der klinischen Angaben für mittelschwere bzw. schwere Vergiftungen.

Hillman B. 1974
Ein Mann, 68Jahre alt, trank versehentlich aus einer Flasche mit natriumzyanidhaltiger Lösung. Drei Minuten später kollabierte er. Der Hausarzt fand eine viertel Stunde später einen zyanotischen Patienten mit Atemnot vor. 55Minuten nach dem Vorfall kam der Patient in die Notaufnhame. Hier wurde wegen der vorhandenen Apnoe bei Pulslosigkeit und rosiger Hautfarbe eine Zyanidvergiftung in Erwägung gezogen und deshalb eine Therapie aus CPR, Bicarbonat und Cobalt-EDTA (300mg) eingeleitet. Zuvor wurde noch Blut abgenommen und hieraus der Zyanidwert ermittelt, welcher 5,5mg/l betrug. Die Behandlung führte sofort zur Stabilisierung der Vitalparameter (Puls tastbar mit Sinustachykardie, Anstieg des systolischen Blutdruckes auf 60mmHg), die Apnoe persistierte jedoch. Die Gabe des Antidots wurde nach 10 und 15 Minuten wiederholt, was jedoch keine weitere Verbesserung des klinischen Zustandes mit sich brachte. Außerdem erfolgte eine Magenspülung und zwei Stunden nach der Giftaufnahme wurde eine mechanische Ventilation initiiert. Nachdem diese 30min durchgeführt worden war, kam es zu einer spontanen Atemtätigkeit. Drei Stunden postexpositionell begann der Mann zu hyperventilieren, was sich in der BGA in Form einer Alkalose (pH 7,47), einer Hypokapnie (pCO_2 17mmHg) und einem pO_2 von 95mmHg niederschlug. Der Blutdruck fiel von 90 auf 60mmHg systolisch und es traten ektope kardiale Erregungen auf. Nun wurde das Cobalt-EDTA ein viertes Mal appliziert, was einen weiteren Blutdruckabfall und eine reaktive Tachykardie zur Folge hatte. 10Stunden nach der Vergiftung wurde das Antidot ein fünftes Mal gegeben, da nun erneut ein Atemstillstand aufgetreten war. Dies zeigte keine Wirkung und die mechanische Beatmung wurde erneut initiiert. Eine sechste Cobalt-Gabe erfolgte nach 12 Stunden und danach wurden neun Dosen

des Antidots alle halbe Stunde injiziert. 44Stunden später trat trotz aller Bemühungen eine Asystolie auf, welche irreversibel war. Die Zyanidspiegel wurden noch viermal bestimmt, und zwar nach 14,5h (0,3mg/l), nach 21,5h (1,0mg/l), kurz vor Exitus (0,2mg/l) und post mortem (0,08mg/l).

Schweregrad 4, Sicherheitsgrad 2, Dokumentation 3

In diesem Fall wurde eine schwere, akzidentelle Zyanidvergiftung mit primärer Apnoe und Herzkreislaufstillstand mit insgesamt 15!!! Dosen Cobalt-EDTA behandelt (da nur zu Beginn angegeben wurde, dass eine Dosis 300mg entspräche, dürften das also 4,5g Cobalt-EDTA gewesen sein). Die Autoren berichten zwar nicht, dass diese Therapie Nebenwirkungen gehabt hätte, dennoch muss in Erwägung gezogen werden, dass der Tod des Patienten evtl. nicht auf die Zyanidvergiftung zurückgeführt werden kann (die Spiegel lagen bereits bei der 2. Messung unterhalb der letalen Grenze), sondern dass die extreme Überdosierung des Antidots zu einer Vergiftung mit Cobalt führte. Diese Möglichkeit erscheint relativ wahrscheinlich, v.a. da allgemein bereits die 3-4fache Kelozyanor-Dosis als extrem toxisch gilt. Leider wurde bei der Obduktion an diese Möglichkeit nicht gedacht oder zumindest der Cobalt-Spiegel nicht bestimmt bzw. nicht veröffentlicht.

In diesem Zusammenhang möchte ich erwähnen, dass bei der spezifischen Antidottherapie die Wirkung nicht ad hoc einsetzt, so dass vor erneuter Applikation der Substanz ein wenig gewartet werden sollte *(Braitberg G.2004/S.1550)*. Außerdem sollte bei Verwendung des Cobalt-Antidots immer wieder kritische hinterfragt werden, ob der momentane Zustand des Patient auf die Zyanidvergiftung zurückgeführt werden kann, oder ob nicht möglicherweise zu hohe Cobalt-Spiegel vorliegen. (Dies gilt im Prinzip ebenfalls für 4-DMAP und Natriumnitrit).

Bismuth C. 1984

Bismuth et al. berichten 1984 von 25 Zyanidvergiftungsfällen, von denen 7 mit Cobalt-EDTA und 4 mit Hydoxocobalamin behandelt wurden. 17 der 25 Opfer hatten eine Vergiftung mit Natrium- oder Kaliumzyanid erlitten, sechs eine Blausäurevergiftung, und je eine Person hatte sich mit Chlor-/ Kalium-Gold-/ Silberzyanid vergiftet. Unter den Patienten befanden sich 19 Männer und 6 Frauen. 9 Männer und 2 Frauen hatten das Zyanid in suizidaler Absicht eingenommen, bei 9 Männern und 4 Frauen handelte es sich um eine akzidentielle Intoxikation und bei einer Person wusste man den Grund nicht. Unter den Symptomen der Zyanidvergiftung überwogen Herzstillstand (4 Personen) und Atemstillstand (7 Personen), sowie Koma (7 Fälle) und eine metabolische Azidose (ebenfalls in 7 Fällen). Des Weiteren traten in 5 Fällen ein Kreislaufversagen und bei ebenso vielen Menschen Bewusstseinsveränderungen auf. Drei Patienten erlitten einen Krampfanfall und zwei fielen nach erfolgreicher CPR ins Langzeitkoma. Bei sieben Patienten zeigte sich keine Symptomatik.

Bei vier Patienten wurde eine ausführliche Dokumentation durchgeführt. Zwei von ihnen waren bei Aufnahme komatös und hatten einen Herzkreislaufstillstand erlitten. Beide erhielten 2h nach Aufnahme ins Krankenhaus Cobalt-EDTA, Hydroxocobalamin und Natriumthiosulfat (Mengen nicht näher angegeben) und wurden wiederbelebt. Die Plasmazyanidspiegel wurden bei Patient 1 zu 1,8 und bei Patient 2 zu 6,8 mg/l bestimmt. Patient 1 konnte nicht erfolgreich reanimiert werden und verstarb, Patient 2 fiel nach primär erfolgreicher CPR ins Langzeitkoma und verstarb 6 Monate später. Ein dritter Patient präsentierte sich ebenfalls komatös, mit einem Atemstillstand und insuffizientem Kreislauf. Er erhielt eine Herzdruckmassage und dasselbe Antidotregime wie die ersten beiden Patienten. Hierunter erholte er sich trotz eines Plasmazyanidspiegels von 6 mg/l vollständig. Ein vierter Patient mit psychomotorischen Veränderungen als scheinbar einzigem Symptom

sowie einem Zyanidwert von 0,8mg/l im Plasma erholte sich ohne spezifische Antidottherapie.
Bei dem ersten Patienten (der kurz nach der Intoxikation verstarb) wurden die Zyanidspiegel im Plasma 3h, 4h, 5h, 7h und 12h nach Aufnahme bestimmt und betrugen 6,0 – 4,0 – 1,3 – 0,7 – und 0,8 mg/l.
Insgesamt überlebten 23 Patienten die Intoxikation (einer fiel jedoch ins Langzeitkoma) und zwei verstarben.
(Gesamt: Schweregrad 1-3, Sicherheitsgrad 2-3, Dokumentation 1-3)
Spezielle 4 Fallbeispiele: Schweregrad 4-4-3-1, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2
Bismuth et al. berichten von 25 Zyanidvergiftungsfällen. Da aus der Publikation jedoch bei den zusammengefassten Fällen nicht hervorgeht, welcher Patient wie schwer vergiftet war bzw. wie behandelt wurde, habe ich diese NICHT in die Endauswertung einfließen lassen. Dort wurden lediglich die ausführlicher beschriebenen vier Fallberichte berücksichtigt. Leider haben die Autoren die Menge der jeweiligen Antidota nicht näher dargelegt, so dass ich einfach davon ausgegangen bin, dass das Cobalt-EDTA als Hauptsubstanz anzusehen ist. Zum einen wurde es an erster Stelle erwähnt, zum anderen war es bis dahin das französische Hauptantidot und es wurden zu dieser Zeit (80er Jahre) erst Versuche mit Hydroxocobalamin unternommen, meist in geringen Dosen und nur zusätzlich zu Kelocyanor.
Bei den beiden verstorbenen Patient wäre es interessant gewesen, zu erfahren welche Zeit zwischen Intoxikation und spezifischer Therapie verstrichen war, nämlich um eine Aussage treffen zu können, ob der Tod durch eine lange Latenz zwischen Intoxikation und Therapie zurückzuführen waren oder durch ein Therapieversagen bedingt wurde. Leider liegen hierzu jedoch keine Angaben vor.

6.1.1.1.5. Hydroxocobalamin in der Therapie

Lutier F. 1971
Ein 23jähriger Mann nahm eine nicht näher präzisierte Menge Kaliumzyanid auf. Hierauf wurde er komatös, entwickelte epileptische Anfälle und intermittierende Apnoephasen. Unter alleiniger Intubationsbeatmung wurde er kreislaufinsuffizient (Blutdruck nicht messbar), so dass als Erstmediaktion Aramin (ein Vasopressor) und Bicarbonat zum Einsatz kamen. Dies führte zum Wiedereinsetzen der Spontanatmung, die Bewusstlosigkeit persisiterte jedoch. Aus diesem Grund wurden zunächst 4 g Hydroxocobalamin zusammen mit einer nicht angegebenen Dosis Natriumthiosulfat verabreicht. Unter dieser Therapie konnte ein systolischer RR von 130mmHg etabliert werden. Anschließend wurden noch 300mg Kelocyanor und eine unbekannte Menge Methylenblau appliziert. Der Patient erholte sich vollständig. Von unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch Cobalt-EDTA oder ein anderes Antidot wird nichts berichtet.
Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2
Lutier stellt einen schweren Zyanidvergiftungsfall mit Kreislaufinsuffizienz vor, welcher mit einer Kombination aus supportiver Therapie, Hydroxocobalamin, Thiosulfat, Kelocyanor und Methylenblau gerettet werden konnte. Ich denke, dass die Hauptwirkung auf die supportive Therapie und das Hydroxocobalamin/Thiosulfat zurückführbar ist, da der Patient unter dieser Therapie kreislaufstabilisiert werden konnte und wahrscheinlich auch erwacht wäre, hätte man mit der Kelocyanorapplikation ein wenig gewartet.

Bismuth C.1984
Mehrere Berichte von Fällen, die mit Kombinationen aus Cobalt-EDTA, Natriumthiosulfat und Hydroxocobalamin therapiert wurden, stammen von Bismuth et al.Vgl. hierzu Cobalt-EDTA-Fälle, speziell Fälle eins bis drei.

Mannaioni G. 2002
Der 2002 von Mannaioni publizierte Fall eines 80jährigen Diabetikers sei hier erwähnt, da dieser mit einer Kombination aus dem amerikanischen Nitrit-Antidot-Kit und Hydroxocobalamin behandelt wurde. (s. Nitrite)

Hung DZ 2009
Ein kürzlich publizierter Fall berichtet von einer 32jährigen Taiwanesin, welche sich unwissentlich mit KCN vergiftete, als sie aus einer Sprudelflasche trank, die bei der Produktion – versehentlich oder absichtlich – mit diesem Gift versetzt worden war. Sie verlor sofort das Bewusstsein sowie die Schutzreflexe und wurde intubiert und beatmet. Unter dieser Therapie stieg die Sauerstoffsättigung von 79% auf 100%. Der pH Wert betrug 7,846 und der Basenüberschuss 26mmol/l. Nach einer Stunde wurde sie hypoton (RR 85/46mmHg) und azidotisch (pH 7,096, Basedefizit 21mmol/l, Laktat 14mmol/l und Anionenlücke 37,6mmol/l). Nach Gabe von 2,5g Hydroxocobalamin besserte sich ihr Zustand rasch, dennoch wurde diese Therapie nach einer Stunde wiederholt, da die Azidose fortbestand. Der Zyanidspiegel im Blut betrug 288,6µmol/l, was 7,8mg/l entspricht. Die Patientin wurde am nächsten Tag extubiert und erholte sich vollständig.
Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3 im Verlauf, Dokumentation 3
In diesem Fall denke ich, dass eine schwere Zyanidvergiftung vorlag, da ein sehr hoher Blutzyanidspiegel gemessen wurde und die Patientin kreislaufinstabil und intubationspflichtig war. Außerdem lag eine schwere metabolische Entgleisung vor. In diesem Zusammenhang erscheint die zunächst auftretende Alkalose mit Basenüberschuss im ersten Moment ein wenig merkwürdig, bei genauer Betrachtung lässt sie sich jedoch durch die forcierte Beatmung mit 100% Sauerstoff erklären. Es wurde eine ausführliche technisch-apparative Dokumentation durchgeführt, jedoch leider keine gute neurologische/klinische Beschreibung.

6.1.1.2. Orale Vergiftungen mit suizidalem Hintergrund

6.1.1.2.1. Beispiele für durch supportive Therapie gerettete Vergiftungen

Graham DL 1977
Graham berichtet von einem 21jährigen Mann, welcher in suizidaler Absicht Kaliumzyanid zu sich nahm. Er wurde stuporös, zyanotisch und bewusstlos. Die Atemfrequenz betrug 24/min, die Herzfrequenz 68/min (arrhythmisch) und der Blutdruck 168/112 mmHg. Die Pupillenlichtreaktion war vorhanden. Im Labor zeigten sich eine Anionenlücke von 35mmol/l und ein Blut-pH-Wert von 7,27 (unter Sauerstoffgabe von 5l/min). Ein röntgenologisch diagnostiziertes Lungenödem wurde durch Gabe von Furosemid therapiert. Des Weiteren wurden Natriumbicarbonat und NaCl infundiert, sowie der Patient intubiert und beatmet. Zehn Stunden nach dem Ereignis erhärtete sich der Verdacht auf eine Zyanidvergiftung (200mg Kaliumzyanid, wie der Patient später bestätigte), doch aufgrund der zeitlichen Verzögerung erfolgte keine spezifische Antidot-Therapie. Der Blut-Zyanid-Spiegel lag 12 Stunden postexpositionell bei 2,0mg/l und fiel im Verlauf langsam auf 1,6mg/l nach 22 Stunden bzw. 1,2mg/l nach 84 Stunden ab. 24 Stunden nach dem Suizidversuch konnte der junge Mann extubiert und am 9. Tag entlassen werden.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
In diesem Fall einer mittelschweren Zyanidintoxikation erwies sich die alleinige supportive Therapie als erfolgreich. Allerdings könnte es an der fehlenden Antidotapplikation gelegen

haben, dass der Blutzyanidspiegel nur sehr langsam abfiel. Dies stellte unter kontrollierten intensivmedizinischen Bedingungen jedoch keine Gefährdung des Patienten dar. Eine Überlegung wäre, dass auch eine späte Antidotgabe in Form einer Substanz, welche die Ausscheidung des Zyanidions fördert (also bevorzugt Thiosulfat) die Dauer der Vergiftung bzw. des Klinikaufenthaltes hätte verkürzen können. Außerdem muss bei der Betrachtung des Falles berücksichtigt werden, dass es sich um einen jungen, gesunden Patienten handelte und man nicht sagen kann, ob bei einem älteren oder morbiden Patienten der Ausgang genauso zufriedenstellend gewesen wäre. Dies ist jedoch reine Spekulation/ theoretische Überlegung.

Vogel SN 1981
Ebenfalls durch supportive Maßnahmen gerettet werden konnte ein 30jähriger Chemiker, welcher versucht hatte, sich mit Kaliumzyanid aus seinem Labor zu suizidieren. Er präsentierte sich in der Notaufnahme komatös, tachykard (HF 120/min), mit tachypnoischer Schnappatmung (20/min) und Verlust der Schmerzreaktion sowie des Kornealreflexes. Die Anionenlücke betrug 30mmol/l und das Basendefizit 17,8mmol/l. Die restlichen Blutwerte waren normal. Er wurde intubiert, beatmet und magengespült, erhielt Aktivkohle und eine forcierte Diurese. Unter diesen supportiven Maßnahmen wurde er nach drei Stunden ansprechbar und konnte extubiert werden. Sechs Stunden nach dem Vorfall bestätigte er den Suizidversuch mit Zyankali. Der nun bestimmte Zyanidspiegel im Blut lag bei 0,23mg/l. Der Patient genas vollständig.
Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2
An diesem Fall einer schweren Zyanidvergiftung irritiert, dass zwar eine Kreislaufinstabilität und metabolische Entgleisung vorlagen, allerdings kein Herzkreislaufstillstand. Dem gegenüber steht der angebliche Verlust des Kornealreflexes, eigentlich ein Zeichen für einen Hirntod. Diese Befunde passen also nicht zusammen. Wahrscheinlich konnte der Kornealreflex nur nicht ausgelöst werden oder wurde nicht bemerkt, weil er schwach ausgeprägt war. Anders kann ich mir diese Diskrepanz nicht erklären. Der Blutzyanidspiegel war gering, jedoch wurde er erst sechs Stunden nach der Vergiftung bestimmt, so dass der Großteil des Zyanids bereits ausgeschieden gewesen sein dürfte.

Brivet F 1983
Brivet berichtet 1983 von einem 43jährigen Chemiker, welcher 10min nach oraler Aufnahme eines Kaliumzyanidsalzes in suizidaler Absicht Kopfschmerzen entwickelte und nach 20min komatös (Grad 3) und hypoton wurde. Er erhielt 100%Sauerstoff über eine Nasensonde und es wurde eine Magenspülung durchgeführt. 50min nach Gifteinnahme kam es zu zerebralen Krämpfen und einem Herzstillstand, welcher eine CPR in Kombination mit Catecholaminen, Natriumbicarbonat und iv-Flüssigkeit erforderlich machte. Durch diese Maßnahmen konnte der Blutdruck bei 80/50mmHg und die HF bei 130/min stabilisiert werden. Der Blut-pH-Wert betrug 6,8 bei Aufnahme; 7,34 nach 2h; 7,49 nach 12h und 7,47 nach 18h. Das Laktat wurde bei Aufnahme und 12 Stunden danach bestimmt (20mmol/l und 1,96mmol/l). Im Verlauf entwickelte der Patient eine milde Rhabdomyolyse, erholte sich jedoch binnen 20 Stunden vollständig.
Schweregrad 4, Sicherheitsgrad 3(Selbstanamnese nach Erholung), Dokumentation 2
In diesem Fall wurde eine schwere Intoxikation (Kreislaufinstabilität, letale Blutzyanidspiegel, schwere metabolische Entgleisungen) lediglich mit supportiver Therapie gerettet. Eine Rhabdomyolyse tritt gelegentlich im Verlauf einer Zyanidvergiftung auf, möglicherweise durch die Wiederbelebungsmaßnahmen bedingt. (vgl. auch Fallbericht von *Muraki et al. 2001 oder Gonmori et al. 2009*) Aus welchem Grund die Behandler kein spezifisches Zyanidantidot anwendeten, wird nicht näher erläutert.

Saincher A. 1994
Ein 23 Jahre alter Chemiestudent nahm 100mg KCN in suizidaler Absicht zu sich und präsentierte sich 3h später inkontinent, blass, disorientiert, mit unkoordinierten Bewegungen und unzusammenhängendem Gestammel. Folgende Vital- bzw. Laborwerte wurden erhoben: HF 135/min, Kussmaulatmung 36/min, pH 7,02, (7,26 unter Beatmung), pCO_2 24mmHg (34mmHg unter Beatmung), Basendefizit 24mmol/l, Anionenlücke 33mmol/l. Der Blutzyanidspiegel betrug 3 Stunden postexpositionell 4,65mg/l. Da der Patient nicht komatös war, wurde kein Antidot appliziert (Sicherung der Intoxikation durch Patienten selbst), sondern lediglich Sauerstoff via Maske und 150 mmol Natriumbicarbonat. Eine forcierte alkalische Diurese wurde durchgeführt und eine Aspirationspneumonie, welche zu Kurzatmigkeit und schlechterem Ansprechen auf die Sauerstoffgabe führte, antibiotisch behandelt. Unter dieser Therapie wurde der junge Mann völlig alert und ansprechbar. Die Azidose verbesserte sich (pH 7,26), ebenso wie der pO_2 und pCO_2. Eine anfänglich aufgetretene Schwäche in den Beinen ging, ebenso wie die Lungenbeteiligung vollständig zurück.
Schweregrad 1, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
Auch in diesem Fall zeigt sich eine Diskrepanz zwischen den hohen Blutzyanidspiegeln und der relativ milden Klinik ohne Koma oder schwerer Kreislaufinstabilität. Es handelte sich jedoch auch hier um einen jungen, gesunden Patienten. Außerdem wird einmal mehr die Beobachtung bestätigt, dass v.a. Menschen sich mit Zyanid suizidieren, welche im Zuge ihrer Tätigkeit leicht Zugang zu dieser Substanz finden und um deren Giftigkeit wissen.

Dreykluft T. 2004
Die Autoren um Dreykluft berichten von einem 36jährigen chemisch-technischen Assistenten, welcher sich mit Koma, Tachypnoe (32/min) mit vertieften Atemzügen, einer HF von 100/min und weiten, lichtstarren Pupillen präsentierte. Er war hypokapnisch (p_aCO_2 19mmHg) und schwer azidotisch (pH 6,96, Laktat 20mmol/l). Die Anionenlücke betrug 35mmol/l. Der Patient hatte bereits mehrere Suizidversuche hinter sich. Therapeutisch wurden eine Magenspülung mit Gabe von Aktivkohle durchgeführt und Natriumbicarbonat appliziert, da keine Hinweise auf das Gift vorlagen. Hierunter erwachte der Mann nach neun Stunden und genas im Verlauf vollständig. In Nachhinein berichtete er den Suizidversuch mit KCN.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 1 (unter Therapie) und 3 (nachträglich), Dokumentation 2
Da der Fallbericht von Dreykluft et al.als Quiz in einer Nephrologiezeitschrift erschien, ist die Dokumentation nicht stringent (um die Diagnosestellung nicht zu einfach zu gestalten). Der Zyanidspiegel im Blut wurde leider nicht bestimmt und auch der klinische Verlauf unter der supportiven Therapie ist nicht sehr ausführlich dargestellt. Insgesamt denke ich, dass eine mittelschwere Vergiftung vorlag, auch wenn die Azidose sehr schwer war. Der Kreislauf war im Rahmen stabil und der Patient sprach gut auf die Therapie ohne Antidot an.

Prieto I. 2005
Eine 30 Jahre alte Frau injizierte sich in suizidaler Absicht eine zyanidhaltige Lösung subkutan. Bei Auffinden lagen eine GCS von 3, eine lichtreagible Mydriasis und eine Hypotonie vor. An den Einstichstellen traten lokale Nekrosen auf. In der Notaufnahme wurde die Patientin intubiert, erhielt iv-Volumen und Katecholamine (Dopamin und Noradrenalin). Im Labor zeigte sich eine schwere Azidose (pH 6,74) bei einem Laktat von 19,3mmol/l und einer Anionenlücke von 33mmol/l. Durch Applikation von Bicarbonat konnte der pH-Wert auf 7,13 angehoben werden. Der Zyanidspiegel im Vollblut wurde nun gemessen und betrug 4,6mg/l. Zur Therapie der Azidose und zur Entfernung des Giftes wurde eine vierstündige Hämodialyse durchgeführt. Dadurch wurden ein pH von 7,3 und ein pCO_2-Anstieg von 19,4

auf 32,8mmHg erreicht. Einige Stunden später erreichte die Patientin 15 Punkte auf der GCS und konnte nach zwei Tagen auf die psychiatrische Station verlegt werden.
Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
In diesem Fall denke ich, dass eine schwere Zyanidvergiftung vorlag, da ein Blut-pH von 6,74 extrem kritisch ist (sofern keine Fehlmessung vorlag). Außerdem erreichte die Frau lediglich drei Punkte auf der GCS (reanimationspflichtig) und der Blutzyanidspiegel lag im letalen Bereich. Es wird jedoch nicht ausdrücklich erwähnt, dass zu irgendeinem Zeitpunkt ein Herz-Kreislaufstillstand eingetreten wäre, weshalb ich die Vergiftung mit Grad 3 eingruppiert habe. Die Patientin erholte sich unter alleiniger supportiver Therapie und Dialyse vollständig. Die Autoren berichten auch nicht davon, dass diese Behandlungsform zu irgendwelchen Nebenwirkungen geführt hätte. Die Intoxikation war sicher, da die Ersthelfer die leeren Spritzen im Haus der Frau vorfanden. Das sc. angewendete Zyanid führte zu lokalen Nekroseherden, die Resorption des Giftes scheint auf diesem Weg rasch und vollständig erfolgt zu sein (Blutspiegel von 4,6mg/l).

6.1.1.2.2. Therapie mit 4-DMAP

Daunderer M. 1974
Daunderer et al. berichten von einer 26jährigen Chemielaborantin, welche sich mit in saurem Wein gelösten Zyankali (ca. 10g KCN) vergiften wollte (anamnestisch lagen bereits zwei Suizidversuche vor). Unmittelbar nach Aufnahme dieser Lösung erbrach die junge Frau und wurde bewusstlos. Ihr Ehemann fuhr sie in die nächste Klinik, die sie ca. 15min später erreichten. Hier wurde folgender Aufnahmebefund erhoben: 26jährige Frau in gutem AZ, unregelmäßige Atmung, leichte periphere Zyanose, Haut z.T. hellrot. Geruch nach bitteren Mandeln. Tiefes Koma, keine Reaktion auf Schmerzreiz, weite, entrundete Pupillen mit nur minimaler Pupillenlichtreaktion. RR 140/90, Puls 130/min, schwach. Die Therapie bestand aus Intubation und Ventilation sowie einer Magenspülung mit Kaliumpermanganat. 45min nach der Intoxikation erfolgte eine spezifische Antidottherapie, bestehend aus 250mg 4-DMAP und 300mg Kelocyanor. Es traten keine unerwünschten Nebenwirkungen auf. Kurz nach dieser Therapie kehrte die Pupillenlichtreaktion zurück und die zuvor fehlenden peripheren Sehnenreflexe wurden beidseits auslösbar. Die Schmerzreaktion wurde ebenfalls positiv. 20min später wurden zusätzlich 60ml einer 10%igen Natriumthiosulfatlösung appliziert (6g). Noch während dieser Infusion erwachte die Patientin und war ansprechbar und orientiert. Der weitere Verlauf war unauffällig (eine metabolische Azidose, Hypotonie und Tachykardie sowie ein generalisiert aufgetretenes Ödem waren binnen weniger Tage vollständig reversibel), so dass die junge Frau 5 Tage später entlassen werden konnte.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
Da die Kreislaufverhältnisse relativ stabil erschienen (abgesehen von einer leichten Tachykardie), halte ich den Fall für eine mittelschwere Vergiftung, auch wenn einige klinische Symptome sehr schwerwiegend waren (Fehlen der Schmerzreaktion, schwache Pupillenlichtreaktion). Hier wäre der Zyanidspiegel hilfreich für die Einstufung gewesen, er wurde jedoch leider nicht bestimmt. Die Intoxikation wurde erfolgreich mit einer Kombination aus 4-DMAP, Cobalt-EDTA und Natriumthiosulfat behandelt. Trotz der Verwendung der beiden erstgenannten relativ starken und z.T. nebenwirkungsbehafteten Antidota entwickelte die Patientin lediglich milde Nebenwirkungen, welche wahrscheinlich auf das Cobalt-EDTA zurückzuführen sind (Ödeme, Hypotonie mit Tachykardie allerdings fraglich, da beides bereits vor Antidotapplikation vorlag). Die Wirkung der Therapie war prompt und vollständig.

van Hejst AN 1987
In seiner Veröffentlichung dokumentiert van Hejst u.a. zwei Fälle, von denen einer mit Hydroxocobalamin, Natriumthiosulfat und 4-DMAP und einer mit dem Lilly-Kit und 4-DMAP behandelt wurde.
Zunächst berichtet er von einem Biologiestudenten, 23 Jahre alt, welcher mit suizidaler Intention 1,5g KCN z. T. oral konsumiert und z. T. verdampft und inhaliert hatte. Dies teilte er dem Rettungsdienst mit, bevor er eine viertel Stunde später in einen Dämmerzustand verfiel, krampfte, tachykard und peripher zyanotisch wurde. Die Vitalparameter, Labor- und Blutgaswerte lagen innerhalb der Normen. Er erhielt 20mg Hydroxocobalamin und 100ml 25%iger Natriumthiosulfatlösung (25g) über eine halbe Stunde. Da jedoch die Menge Hydroxocobalamin zu gering erschien und mehr nicht verfügbar war, wurde kurz darauf 4-DMAP injiziert, und zwar versehentlich 1000mg. Dies resultierte in einer zentralen und peripheren Zyanose und korrespondierend einem Met-Hb-Wert von 70%! Zur Behandlung wurden 200mg Toluidinblau appliziert und der Met-Hb sank auf 25% drei Stunden später. Am nächsten Morgen war er wach und konnte extubiert werden. Er entwickelte noch eine Pneumonie und einen durch die massive 4-DMAP vermittelte Hämolyse bedingten Ikterus mit Anämie (Hb 11%, Hkt 28% nach einem Tag, am 2. Tag Hb 7,7%) und LDH-Anstieg (größer 2000 U/l), weshalb er Blutkonserven erhielt. Insgesamt erholte er sich jedoch vollständig.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2
In diesem mittelschweren Vergiftungsfall wurde zunächst mit einer sehr geringen Menge Hydroxocobalamin zu therapieren versucht, als dies keine Wirkung zeigte wurde auf 4-DMAP zurückgegriffen. Dieses wurde unglücklicherweise überdosiert (da die Behandler der Meinung waren, eine Ampulle enthalte lediglich 50mg 4-DMAP, nicht 250mg, was der Realität entsprochen hätte), was zu den schweren Neben- bzw. Folgewirkungen (v.a. im Blut) führte. Der Patient erholte sich dennoch vollständig. Fraglich ist, ob er sich nicht auch erholt hätte, wenn kein 4-DMAP appliziert worden wäre, da es sich um eine mittelschwere Vergiftung ohne Kreislaufbeteiligung handelte und der Patient jung und gesund war.

Kampe S. 2000
Kampe und Mitarbeiter berichten von einem 29jährigen Mann, welcher in suizidaler Absicht ca. 1250mg Zyanid in Form eines in Bier (12 Flaschen) aufgelösten KCN-Puders zu sich nahm. Er präsentierte sich 10min später bewusstlos, tachypnoisch (AF 35-45/min), mit dilatierten, aber lichtreaktiven Pupillen und einer GCS von 3 Punkten. Er war hypoton (RR 80/60mmHg) und tachykard (HF 95/min). Sofort erfolgten Intubation und Beatmung, sowie Volumengabe. Da der Rettungsdienst die leeren Bierflaschen und Reste des Zyanidpuders auffand, die zu einer Zyanidvergiftung passende Klinik (keine Zyanose und dennoch Ateminsuffizienz) vorlag, und der Zyanidspiegel im Blut 6,9 mg/l betrug, erfolgte eine Antidottherapie mit 250mg 4-DMAP und einer Natriumthiosulfat-Infusion (insgesamt 9g). Der Met-Hb-Spiegel erreichte zwei Stunden nach Antidotapplikation 9,9%. Es zeigte sich eine leichte Azidose (pH 7,30). Als supportive Maßnahmen wurden zusätzlich eine Magenspülung und die Verabreichung von Aktivkohle, Laxantien und Furosemid durchgeführt, auch aufgrund der Blut-Alkohol-Konzentration von 270mg/dl.
Der Patient konnte 2 Tage nach dem Ereignis ohne Folgeschäden entlassen werden.
Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
In diesem schweren Vergiftungsfall (GCS von 3, Kreislaufinstabilität, hohe Zyanidspiegel im Blut und hohe Dosis an KCN konsumiert), welcher mit 4-DMAP erfolgreich behandelt werden konnte, fällt auf, dass eine schwere Klinik mit hohen Blutzyanidspiegeln, aber nur einer leichten metabolischen Entgleisung einhergeht. Die Therapie war trotz relativ niedriger Met-Hb-Spiegel erfolgreich.

Rachinger J. 2002
Eine 35jährige Laborantin versuchte, sich mit einem Zyanidsalz das Leben zu nehmen. 10min nach Aufnahme des Giftes war sie komatös und wurde intubiert und beatmet. Sie erhielt 4-DMAP und Natriumthiosulfat als Zyanidantidote. Im Verlauf zeigte sich ein passagerer akinetischer Mutismus mit Agitation, persistierend eine leichte zerebrale Ischämie im MRT, welche eine Rehabilitation nötig machte und z.T. irreversible Schäden bedingte.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 1, Dokumentation 1
Leider ist der Fall nur sehr rudimentär dokumentiert (er diente zur Darstellung einer MRT-Studie). Ich denke, auf Grund der raschen Entwicklung eines komatösen Zustandes und der Notwendigkeit, die Patientin zu intubieren und zu beantmen, dürfte eine mittelschwere Vergiftung vorgelegen haben. Leider werden die Mengen des angewendeten 4-DMAP nicht näher benannt. Auch ist die klinische Fallpräsentation unergiebig. Welche Langzeitschäden genau zurückblieben ist leider ebenfalls nicht spezifiziert.

Zilker T. 2005
Zilker und Eyer berichten von insgesamt sechs Suizidversuchen mit Blausäuresalzen, welche mit 4-DMAP behandelt wurden. Es lagen zwei leichte Vergiftungen mit Somnolenz, zwei mittelschwere Vergiftungen mit Koma und Zyanidspiegeln von 1,5 bzw. 3,0mg/l und zwei sehr schwere Intoxikationen mit tiefem, areaktivem Koma vor. Die Patienten erhielten 250mg (4) bzw. 500mg (2) 4-DMAP. In einem der letzten Fälle trat eine milde Hämolyse mit Hb-Abfall von 13,8 auf 10,0mg/dl auf. Die beiden leichter vergifteten Patienten genasen vollständig ohne Therapienebenwirkungen. Die mittelschwer intoxikierten Personen erholten sich ebenfalls ohne Folgeschäden. Ein als schwerer Fall eingestufter Suizident verstarb nach vier Tagen (bei ihm war als unerwünschte Arneimittelwirkung eine 4-DMAP-vermittelte schwere Hämolyse mit Hb-Abfall von 16,4 auf 10,9mg/dl aufgetreten) und eine Person war bereits bei Auffinden klinisch tot gewesen.
Schweregrad 1 (zweimal)/ 2 (zweimal)/ 3(letal) (einmal), 4 (einmal), Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2
Bei Normodosierung wird auch bei den beiden leichter vergifteten Personen, bei denen die Indikation zur 4-DMAP-Therapie deshalb nicht zwangsweise zu stellen gewesen war, von keinerlei unerwünschten Arzneimittelwirkungen berichtet. Die unter 4-DMAP in hohen Dosen jedoch häufig auftretende Hämolyse führte bei einem schwer vergifteten Patienten vermutlich zum Tod.

Stickel E. 2008 und Zilker T. 1987
Sieben weitere schwere Suizide mit Zyanidsalzen wurden von E. Stickel beschrieben. Vier von ihnen konnten durch das Antidot 4-DMAP gerettet werden, drei verstarben trotz der spezifischen Therapie.
Einmal handelte es sich um einen 34jährigen Diplomchemiker, welcher nach einem Ehestreit im Beisein seiner Frau einen Suizidversuch mit Kaliumzyanid *(Stickel E.2008/S.17*) oder Natriumzyanid (*Zilker T. 1987, S.59)* unternahm. Bei Eintreffen des Notarztes 20 min nach Gifteinnahme war er bewusstlos mit Verlust des Extremitätentonus und hatte erbrochen (selbstinduziert mit Kochsalzlösung). Er wurde intubiert, beatmet und erhielt 250ml Natriumbicarbonat, Ringerlösung sowie als spezifische Therapie 250mg 4-DMAP und 10g Natriumthiosulfat. Bereits zehn Minuten nach Antidotapplikation erwachte er. Nach Durchführung einer Magenspülung wurde er ins Krankenhaus gebracht. Dort wurde die Beatmung fortgeführt, die Magenspülung wiederholt und eine zweite Dosis des Antidots (250mg, gesamt also 500mg) verabreicht, da der Met-Hb-Spiegel mit 15,8% als zu gering eingeschätzt wurde. Sein Zustand war stabil, er zeigte lediglich leichte motorische Unruhe, konnte 31 Stunden nach Ankunft in der Klinik extubiert und einige Tage später in völliger

Gesundheit entlassen werden. Der Zyanidspiegel im Blut betrug zwei Stunden nach dem Suizidversuch 2,4mg/l, der MetHb erreichte 5min nach der zweiten Antidotgabe ein Maximum von 37,7%. Als Nebenwirkungen der spezifischen Therapie trat eine leichte Hämolyse mit Bilirubinanstieg auf 4,7mg/dl und Hb-Abfall von 13,3g/dl auf 10,3 g/dl auf.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3

Ein 23jähriger Chemiestudent nahm in suizidaler Absicht 1g Natriumzyanid zu sich, was er in einem Abschiedsbrief darlegte. Eineinhalb Stunden später war er bewusstlos, mit Mydriasis und positiver Schmerzreaktion, kreislaufstabil, jedoch apnoisch, weswegen er intubiert und beatmet wurde. Therapeutisch wurden Flüssigkeit, Sedativa und die Zyanidantidote 4-DMAP (500mg) und Natriumthiosulfat (25g) appliziert. Daraufhin blieb er zunächst komatös und wurde trotz Beatmung zyanotisch, was zur Gabe von Toluidinblau und Durchführung einer Magenspülung führte. Der Met-Hämoglobin-Spiegel wurde nicht bestimmt. Der Zyanidwert im Blut betrug nach zwei und vier Stunden um die 6mg/l und fiel auf unter 0,5mg/l nach sieben Stunden ab. Es trat eine milde Hämolyse (Bilirubin 4,4mg/dl, Hb-Abfall von 15 auf 13,4g/dl und LDH max. 316U/l) auf. Der junge Mann wurde nach einigen Tagen Krankenhausaufenthalt in kompletter Remission entlassen.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3

Der dritte Bericht handelt von einer Chemielaborantin, 28 Jahre alt, die ihrem Ehemann am Telefon einen Suizid mit Zyanid mitteilte. Zehn Minuten nach der Vergiftung war sie komatös, tachykard und tachypnoisch, jedoch kreislaufstabil. Sie wurde intubiert, beatmet und erhielt 500mg 4-DMAP und 25g Natriumthiosulfat, außerdem Natriumbicarbonat und Sedativa. Bei Aufnahme ins Krankenhaus zwei Stunden nach dem Ereignis befand sich die Patientin in einem areaktiven Koma, aus dem sie jedoch nach einigen Tagen erwachte und, trotz Auftreten einer schweren Hämolyse (Bilirubin max. 9,3mg/dl, Hb-Abfall von 13,6 auf 9,0g/dl, LDH 648U/l) vollständig genas. Die Zyanidwerte im Blut wurden 20min, zwei Stunden und elf Stunden postexpositionell bestimmt und betrugen 25mg/l bzw. 31 mg/l bzw. 0,6mg/l. Der Met-Hb-Wert lag 110min nach Antidotgabe noch immer im therapeutischen Bereicht (33,4%).
Schweregrad 4, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
Ich denke, dass hier eine sehr schwere Vergiftung vorlag, da die Patientin sich bei Ankunft in der Notaufnahme in einem areaktiven Koma befand. Außerdem waren die Blutzyanidspiegel, sofern keine Fehlmessung vorlag, extrem hoch.

Fall vier berichtet von einem 39jährigen Goldschmied, welcher in suizidaler Absicht 5g Kaliumzyanid vor den Augen seiner Freundin zu sich nahm. Nach zehn Minuten wurde er bewusstlos und zyanotisch mit Schnappatmung und Tachykardie. Der Kreislauf war relativ stabil. Der Notarzt intubierte und beatmete den Mann, außerdem verabreichte er 250mg 4-DMAP und 10g Natrimthiosulfat (zweimal). Das führte zu Spontanatmung, Schwitzen und Hypersalivation. Der Zyanidspiegel erreichte eine Stunde nach Giftaufnahme ein Maximum mit 1,46mg/l. Der Patient blieb noch einen Tag bewusstlos und zwei Tage am Respirator, erholte sich nach Extubation (Tag 3) jedoch rasch vollständig, nachdem vorübergehend eine schwere Hämolyse (Hb-Abfall von 15,8 auf 9,3mg/dl) aufgetreten war.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3

Die folgenden drei Vergiftungsfälle verstarben trotz Therapie mit 4-DMAP und Natriumthiosulfat.
Ein Opfer war ein 17 Jahre alter Schüler, welcher 20min nach Einnahme von Kaliumzyanidpulver einen Herzkreislaufstillstand erlitt. Der zugezogene Notarzt führte kein

Antidot mit sich, so dass erst 1,5h nach Giftaufnahme 750mg 4-DMAP und 17g Thiosulfat verabreicht wurden. Hieraufhin stabilisierte sich der Kreislauf, es zeigte sich jedoch keine EEG-Aktivität. Der Patient entwickelte ein Hirnödem, diffuse Hirnblutungen und ein akutes Nierenversagen und verstarb schließlich fünf Tage nach dem Suizid an Herzkreislaufversagen. Der Zyanidspiegel im Blut betrug am Tag der Intoxikation 34mg/l.
Schweregrad 4, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
In diesem schweren Vergiftungsfall erfolgte die Antidotgabe zu spät, so dass der Ausgang letal war. Anzumerken ist, dass durch 4-DMAP vorübergehend eine Kreislaufreetablierung erfolgte. Auf die Großhirnaktivität hatte das Antidot jedoch keinen positiven Effekt.

Ein weiterer letaler Vergiftungsfall ist der einer 36jährigen Frau, bei der die Diagnose einer Zyanidvergiftung erst eineinhalb Stunden nach Gifteinnahme gestellt wurde. Zuvor war eine supportive Therapie (Intubation, Beatmung, Suprarenin) durchgeführt worden, da die Patientin bewusstlos, apnoisch und kreislaufinstabil gewesen war. Unter Therapie mit 250mg 4-DMAP und 10g Natriumthiosulfat konnte der Kreislauf zwar stabilisiert werden (RR 150/100mmHg, Tachykardie), im EEG zeigte sich jedoch keine Aktivitität und fünf Tage später verstarb die Frau. Der Zyanidspiegel betrug zwei Stunden nach dem Zwischenfall 10,96mg/l und fiel im weiteren Verlauf auf ca. 1 mg/l (11 und 20 Stunden postexpositionell). Das Met-Hb stieg auf 19% 15min nach Antidotgabe.
Schweregrad 3 (letal), Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3

Als letztes wird von einer 40jährigen Frau berichtet, welche nach Einnahme von Zyanid einen Kreislaufzusammenbruch erlitt. 45min später traf der Notarzt auf eine bewusstlose Patientin mit Herzkreislaufstillstand, die er intubierte, beatmete und welche 250mg 4-DMAP und 10g Thiosulfat von ihm erhielt. Der Kreislauf stabilisierte sich unter diesem Antidotregime, jedoch trat wenige Stunden später ein Kammerflimmern auf, welches irreversibel war und zum Tod der Patientin führte. Der Zyanidspiegel im Blut betrug 45min nach Antidotgabe (1,5h nach Intoxikation) 14 mg/l bei einem Met-Hb von 14,8%.
Schweregrad 4, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3

Insgesamt werden 7 mit 4-DMAP therapierte Fälle ausführlich vorgestellt. Bei Normodosierung zeigten sich kaum Nebenwirkungen, abgesehen von milder Hämolyse und z.T. hohen Met-Hb-Spiegeln. Das Antidot wirkte bei rechtzeitiger Anwendung gut, bei verzögerter Applikation bzw. bei Vorliegen eines Herzkreislaufstillstandes konnte die Kreislauftätigkeit zwar z.T. noch reetabliert werden, eine dauerhafte Wiederbelebung war jedoch in drei Fällen nicht möglich.

Zilker T.2009
Weibliche Patientin mit Bewusstseinsverlust und stabilen Herz-Kreislaufverhältnissen, Gabe von 250mg 4-DMAP und komplette Erholung. Art der Intoxikation nicht eindeutig ersichtlich (am ehesten oral-suizidal).
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3 (Cyanidnachweis im Blut), Dokumentation 1
Die Patientin wurde in einem peripheren Krankenhaus korrekt diagnostiziert und therapiert, die Daten wurden mündlich übermittelt. 4-DMAP wirkte wohl prompt und ohne Nebenwirkungen.

6.1.1.2.3. Nitrite als Antidota

De Busk RF 1969
In der ersten Fallbeschreibung konsumierte ein 22jähriger Chemie-Ingenieurstudent 1,5g NaCN in suizidaler Absicht. Klinisch präsentierte er sich 20min nach der Vergiftung mit Flush, einer arrythmischen Herzaktion und Reflexverlust. Er roch nach bitteren Mandeln und trug einen Abschiedsbrief bei sich. Im EKG zeigten sich eine QT-Verkürzung, eine ST-Hebung, ein P-Verlust sowie die irreguläre Schlagfrequenz. Die Ersttherapie bestand aus Intubation und Beatmung, Amylnitritinhalation, und einer Magenspülung. Während er noch 10ml einer 3%igen Natriumnitritlösung (300mg) iv erhielt, kam es zum Herzstillstand, der jedoch durch CPR reversibel war. Nach Applikation von 50ml einer 25%igen Natriumthiosulfatlösung (12,5g) bewegte er sich spontan und zeigte stabile Vitalparameter, kam jedoch erst nach einer wiederholter Thiosulfatgabe zu sich und erholte sich im Verlauf vollständig.
Schweregrad 4, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2
Im zweiten Fall handelte es sich um eine 24jährige Labortechnikerin, die mit tonisch-klonischen Krämpfen, Koma, Reflexverlust, Pupillendilatation, nicht messbarem Blutdruck und Tachykardie (110/min) aufgenommen wurde. Sie war zyanotisch und roch nach bitteren Mandeln. Auch in diesem Fall zeigten sich EKG-Veränderungen, insbesondere Reizbildungs- und Rückbildungssörungen. Die Basistherapie bestand aus Intubation, Beatmung und Magenspülung. 40 bis 50 min nach der vermuteten Zyanidvergiftung erhielt sie 10ml 3%iger Natriumnitritlösung (300mg) und 17,5g Natriumthiosulfat iv. Dies führte zu einer 15minütigen Zyanose, an deren Ende die junge Frau wach und orientiert war, sowie die Einnahme von 4-6g KCN ca. 25min vor Ankunft in der Notaufnahme, zugab.
Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2
Im Bericht von De Busk und Seidl wird besonders detailliert auf die möglichen EKG-Veränderungen durch die Zyanidvergiftung eingegangen. Hierzu gehören v.a. die Arrhythmie, die QT-Verkürzung und ST-Streckenveränderungen. Bisweilen tritt auch ein AV-Block auf. Leider wurden die Blutspiegel an Zyanid nicht bestimmt.

Lee-Jones M 1970
Die Autoren um Lee-Jones berichten von vier suizidalen Vergiftungen mit Zyanidsalzen.
Ein 25jähriger Mann war bereits bei Auffinden klinisch tot und nicht reanimierbar.
Ein 35jähriger Mann, beschäftigt in einer Chemiefabrik, präsentierte sich tief komatös. Weder die Pupillenlichtreaktion noch die tiefen Sehnenreflexe waren auslösbar. Der Blutdruck war nicht messbar und die Herzfrequenz betrug 40/min bei schwacher, unregelmäßiger Atmung. Der Patient wurde manuell beatmet und es wurde eine Lumbalpunktion durchgeführt. Noch unter der Therapie trat ein Herzstillstand auf, welcher allerdings durch CPR und Isoprenalin reversibel war. Zur Unterstützung wurde ein externer Schrittmacher eingesetzt. Zu diesem Zeitpunkt fand man einen Abschiedsbrief in der Jackentasche des Opfers, woraufhin eine Zyanidvergiftung in Betracht gezogen und das Nitrit-Antidot-Kit (300mg Natriumnitrit und 12,5g Natriumthiosulfat iv) gegeben wurde. Der Patient verstarb jedoch wenig später an Asystolie.
Der dritte Bericht handelt von einem 25jährigen Bakteriologen, der 18min nach Einnahme von 1g KCN benommen, tachykard (HF 120/min) und tachypnoisch (AF 30/min) wurde. Er erhielt das Nitrit-Antidot-Kit (Amylnitrit zum Inhalieren, Natriumnitrit 300mg und Natriumthiosulfat 12,5g iv) sowie eine Magenspülung und erholte sich vollständig.
Der vierte Fall beschreibt ein 14jähriges Mädchen, welches aus einer Flasche mit zyanidhaltiger Lösung getrunken hatte. 12 min später erhielt es – bei vollem Bewusstsein und

nur leicht veränderten Vitalparametern (HF 120/min) - das Antidotkit (Natriumnitrit 300mg und Natriumthiosulfat 12,5g) plus Magenspülung und wurde kurz darauf entlassen.
Schweregrade 4/2/1, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2
Die Autoren berichten von vier Vergiftungsfällen, von denen allerdings der erste bereits klinisch tot aufgefunden wurde. Aus diesem Grund, und weil keine Angaben zur Therapie gemacht wurden, habe ich diesen nicht in die Endauswertung einfließen lassen. Drei weitere Fälle sind leider nur sehr knapp dargestellt, die klinische Beschreibung ist nicht ausführlich und Laborparameter wurden keine bestimmt. Alle Patienten genasen vollständig, wobei im letzten Fall die Antidottherapie eigentlich nicht indiziert gewesen wäre.

Buchanan IS 1976
Ein 23Jahre alter Goldschmied nahm Kaliumzyanid zu sich, um sich so zu suizidieren. 1,5Stunden später wurde er in kollaptischem Zustand aufgefunden. In der Notaufnahme präsentierte er sich bewusstlos, mit flacher Atmung und rosiger Hautfarbe. Die Herzfrequenz betrug 40-50/min, der Puls war schwach und der Blutdruck lag systolisch bei 110mmHg. 5Minuten später trat ein Atemstillstand auf, welcher eine Intubation und mechanische Beatmung notwendig machte. Die Bradykardie bestand fort und zusätzlich fiel der Blutdruck nun auf 0mmHg ab. Eine Kombination aus Dextrose, Kochsalz, Noradrenalin, Cortison, Aramin und Methoxamin änderte nichts an der Situation. Durch Adrenalin und Isoprenalin konnte zumindest der RR bei 80mmHg stabilisiert werden. Ca. 2,5h nach der Ingestion wurden 5mg Zyanid/l Blut nachgewiesen. Deshalb wurden zunächst 300mg Cobalt-EDTA und 4 g Glukose appliziert. Eine Stunde später erhielt der Patient zusätzlich 500mg Natriumnitrit und 25g Natriumthiosulfat. Die Antidotgabe wurde weitere 30min später durch 3mg Hydroxocobalamin komplettiert. Am Zustand des Suizidenten änderte sich jedoch weiterhin nichts. 17,5 Stunden nach dem Ereignis konnte ein Herzstillstand zunächst erfolgreich reanimiert werden, doch nach 37,5 Stunden war die Asystolie irreversibel.
Schweregrad 3 (letal), Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
Diese schwere Intoxikation konnte trotz Verwendung von insgesamt vier verschiedenen Antidoten nicht gerettet werden. Hierbei ist jedoch wichtig, dass der Patient diese Therapie erst nach 2,5Stunden und damit um einiges zu spät erhielt. Auch lag zu diesem Zeitpunkt bereits eine Kreislaufinsuffizienz vor. Cobalt-EDTA war zwar das erste, angewendete Antidot, da jedoch die Menge an Natriumnitrit und Natriumthiosulfat eine wesentliche höhere war, habe ich den Fall hierunter aufgeführt, auch wenn diese erst eine Stunde später angewendet wurden. Beim Hydroxocobalamin war die Dosis viel zu gering (heute werden 4 g empfohlen), um eine Wirkung zu erzielen. Ob der Ausgang dieses Selbstmordes ein anderer gewesen wäre, wenn die Therapie rechtzeitig eingesetzt hätte, kann im Nachhinein nicht mehr gesagt werden. Scheinbar existierten keine näheren Hinweise auf eine Zyanidintoxikation oder es befand sich kein passendes Antidot auf dem Notarztfahrzeug, denn anders ist die weitere zeitliche Verzögerung einer spezifischen Therapie nach Ankunft des Notarztes nicht erklärbar.

Peters CG 1982
Es wird über einen 31jährigen Chemiker berichtet, welcher seiner Frau telefonisch mitteilte, Selbstmord mit Zyankalisalz begehen zu wollen (nachträglich nachgewiesene Ingestion von 8ml 5%iger KCN-Lösung), woraufhin diese die Rettung verständigte. Etwa eine Stunde nach dem Telefonat präsentierte der Mann sich bei der Ankunft in der Notaufnahme komatös, mit zentraler und peripherer Zyanose, einer Atemfrequenz von 2/min, weiten, lichtstarren Pupillen und klonischen Krämpfen der unteren Extremität. Im Verlauf entwickelte er mehrere epileptische Anfälle. Die Behandlung begann ca. 2,5h nach Intoxikation und bestand aus Intubation und Beatmung mit 100%Sauerstoff sowie dem Lilly-Antidot-Kit (300mg

Natriumnitrit und 25g Natriumthiosulfat). Zur Korrektur einer metabolischen Azidose (pH 7,07) erhielt er Natriumbicarbonat. Nachdem im Magenaspirat Zyanid nachgewiesen worden war, wurde die Antidot-Behandlung nach 3, 6 und 9,5 Stunden in Kombination mit Amylnitritinhalation wiederholt. Der Blutzyanidspiegel betrug nach 10,5 bzw. 14,5 bzw. 26,5h jeweils 2,6 bzw. 1,9 bzw. 9,7 mg/l. Bei Entlassung litt er noch unter Urteilsschwäche sowie extra-pyramidalmotorischen Störungen. Es erfolgte keine Langzeitdokumentation.
Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
Ich denke, es handelte sich um eine schwere Vergiftung, auch wenn keine Kreislaufinsuffizienz auftrat, aber es lagen eine Ateminsuffizienz, tiefes Koma, eine schwere Azidose und ein hoher Blutzyanidspiegel vor. Leider erfolgte keine Langzeitbeobachtung, so dass man nicht sagen kann, ob die Urteilsschwäche und die EPMS-Beeinträchtigung im Verlauf reversibel waren.

Litovitz TL 1983
Die Autoren berichten von einer 23 jährigen Chemiestudentin, die sich zweimal im Abstand von 19 Monaten mit Zyankali das Leben zu nehmen versuchte.
Das erste Mal konsumierte sie einen TL KCN-Salz und wurde mit Krämpfen, Sinustachykardie, Hypotonie (RR 92/50mmHg) und einem Extremitätenspasmus ins Krankenhaus eingeliefert. Eine Reaktion war nur durch Schmerzreiz auslösbar. Ca. 30min nach der Intoxikation erhielt sie Sauerstoff, Naloxon, Dextrose und den Lilly-Antidot-Kit (Amylnitritperlen, Natriumnitrit 300mg und Natriumthiosulfat 12,5g). Die im Anschluss an die Therapie sowie 20 und 30min später bestimmten Blutgaswerte zeigten eine metabolische Azidose mit pH von 7,17 – 7,26 – 7,36 und einem pCO_2 von 18 – 33 – 45 mmHg, einer extremen Hyperglykämie von 720mg/dl(nach Dextrose-Infusion) und einem Blutzyanidspiegel von 6,1mg/l. Sie erholte sich rasch binnen 2h und klagte lediglich einige Tage über Übelkeit und Erbrechen.
19 Monate später wurde dieselbe junge Frau komatös nach einem Kreislaufzusammenbruch und mit tonischen Krämpfen eingeliefert. Im weiteren Verlauf erlitt sie einen Atemstillstand und wurde künstlich beatmet. Die Herzfrequenz fiel von 110/min bei Aufnahme auf 10/min 40min später ab, nachdem das Lilly-Antidot-Kit (Amylnitrit, Natriumnitrit 300mg und Natriumthiosulfat 12,5g) appliziert worden war. Dieser Umstand der Kreislaufinstabilität, in Verbindung mit einer Zyanose und fehlender Pupillenlichtreaktion führten zur Intubation und CPR. Durch Dopamininjektion wurden der Blutdruck bei 80/50mmHg und die Atmung reetabliert. Es bestand eine Azidose (pH 7,19) und weiterhin ein Koma. Die Patientin erhielt mehrere Zyklen hyperbarer Sauerstoffbeatmung und der Blutzyanidspiegel wurde vor deren Beginn sowie 3 h später erneut bestimmt. Er lag bei 6,83 und 0,12mg/l, doch da die Resultate erst jeweils 8Stunden nach Blutabnahme vorlagen, wurde zwischen den beiden Abnahmen eine zweite Dosis Natriumthiosulfat (12,5g) gegeben. Das Met-Hb lag bei 14,3%. Trotz der Therapie verstarb die Frau 4 Tage später, wahrscheinlich an multiplen Hirninfarkten.
Schweregrad 2 und 3 (letal), Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
Im ersten Fall lagen die Blutzyanidspiegel zwar auch im letalen Bereich, doch da die Klinik eher mild war, habe ich mich entschlossen, nur eine mittelschwere Vergiftung zu werten. Im zweiten Fall traten jedoch im Verlauf eine Atem- und Kreislaufinsuffizienz auf, was einer schweren Vergiftung entspricht. Trotz des eigentlich guten Ansprechens auf die Nitrittherapie sowie die HBO mit Rückgang des Zyanidwertes im Blut verstarb die junge Frau bei ihrem zweiten Suizidversuch.

Wesson DE 1985
Ein 59 Jahre alter Naturwissenschaftler wurde vom Rettungsteam bewusstlos aufgefunden. Bei sich hatte er einen Abschiedsbrief. Als Erstmaßnahmen erhielt er iv-Flüssigkeit und Naloxon. In der Notaufnahme zeigten sich Spontanatmung, lichtreagible Pupillen, aber ein kompletter Reaktonsverlust. Der Blutdruck betrug 140/80mmHg, die Herzfrequenz 136/min und die Atemfrequenz 32/min. Der Blut-pH fiel von 7,13 bei Aufnahme auf 6,99 nach 30min, trotz Gabe von Bicarbonatinfusionen. Das Laktat war mit 29,2mmol/l stark erhöht. Die Therapie bestand aus Intubation, Magenspülung und Gabe von Aktivkohle. Zur Entfernung des zu diesem Zeitpunkt unbekannten Giftes und zur Verbesserung der Laktatazidose wurde eine fünfstündige Hämodialyse durchgeführt. Da kurz nach Beginn derselben ein Freund des Suizidenten Hinweise auf eine Zyanidvergiftung gab, wurde das Nitrit-Antidot-Kit (300mg Natriumnitrit und 12,5g Natriumthiosulfat iv) injiziert. Unter dieser Therapie erwachte der Patient etwa gleichzeitig mit Beendigung der Dialyse und erholte sich vollständig. Die Zyanidspiegel im Blut betrugen 0,4mg/l bei Ankunft in der Notaufnahme, 2,1mg/l kurz vor Beginn der spezifischen Therapie und 0,1mg/l fünf Stunden nach der Antidottherapie/zum Ende der Dialysetherapie.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
In diesem Fall lag eine extreme Laktatazidose im Zuge der Zyanidvergiftung vor. Dennoch denke ich, war die Vergiftung nicht ganz schwer, da das Herz-Kreislaufsystem eigentlich stabil war, der Patient selbst atmete und der Blutspiegel an Zyanid nicht im toxischen Bereich lag. Welche der angewendeten Therapieformen den günstigen Verlauf der Vergiftung maßgeblich bestimmte (die Autoren halten die Dialyse für den hauptsächlich wirksamen Behandlungsbestandteil) oder ob dieser durch die Kombination bedingt war, kann im Nachhinein nicht eindeutig festgelegt werden. Die Autoren berichten nicht von Nebenwirkungen der Therapie.

Hall AH 1987
Ein weiterer Fall wurde 1987 von Hall et al. berichtet. Hierbei konsumierte ein 34jähriger Mann 1g Kaliumzyanid in suizidaler Absicht. Bevor er 30min später lethargisch wurde, räumte er dies noch ein. 45min nach der Vergiftung fiel er ins Koma und wurde durch die Rettung Beutel-beatmet. In der Notaufnahme präsentierte er sich eine Stunde nach der Zyanidingestion apnoisch, weshalb er intubiert und mit 100%Sauerstoff ventiliert wurde. Eine Azidose von 7,11 wurde mit Natriumbicarbonat korrigiert (danach pH 7,33). Die Pupillen waren dilatiert und zeigten keine Reaktion auf Licht. 15min nach Ankunft im Krankenhaus (1¼ Stunden postexpositionell) wurden 300mg Natriumnitrit zusammen mit 12,5g Natriumthiosulfat iv über 45min verabreicht. Am Ende der Antidotgabe atmete der Patient und bewegte sich spontan und die Pupillen waren wieder lichtreagibel. Der Met-Hb-Wert betrug 2%. Vier Stunden nach dem Zwischenfall war der Suizident voll bei Bewusstsein, zehn Stunden nach dem Ereignis konnte man ihn extubieren. Die Zyanidspiegel im Blut wurden 1h - 1,5h - 2h - 2,5h - 3h - 5h - 11h und 17h postexpositionell bestimmt und betrugen 5,5 - 8,72 - 15,65 - 9,93 - 1,74 - 9,82 - 0,62 - 0,53 mg/l.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
Ich habe mich zur Klassifikation als mittelschwere Vergiftung entschieden, da der Patient zum einen komatös und apnoisch war, zum anderen eine Azidose und v.a. ein sehr hoher Blutzyanidspiegel vorlagen, auch wenn die übrige Klinik eher mild gewesen sein mag (hierzu werden keine näheren Angaben gemacht, etwa zur Hämodynamik). Die Therapie mit Natriumnitrit und Natriumthiosulfat zeigte eine prompte und zufriedenstellende Wirkung ohne Nebenwirkungen.

van Hejst AN 1987
Van Hejst berichtet von drei niederländischen Zyanidvergiftungsopfern, von denen zwei (u.a.) mit dem Lilly-Antidot-Kit behandelt wurden (vgl. hierzu auch 4-DMAP-Fälle).
Es handelte sich um einen 32jähriger Chemiker, welcher in suizidaler Absicht 3g KCN zu sich genommen hatte. Da er bewusstlos und ateminsuffizient war, erhielt er auf dem Transport zum Krankenhaus 22min lang eine Mund-zu-Mund-Beatmung. Bei Aufnahme zeigten sich ein periphere Zyanose mit Schnappatmung von 2/min, eine schwere Bradykardie von 30/min, eine metabolische Azidose und zerebrale Krämpfe, die mit Diazepam behandelt werden konnten. Er wurde intubiert und beatmet und erhielt eine Magenspülung. Da der Mageninhalt nach bitteren Mandeln roch, wurde der Lilly-Antidot-Kit zwei Mal appliziert (zusammen 600mg Natriumnitrit und 25g Natriumthiosulfat iv), da nach der ersten Gabe keine Besserung eintrat. Außerdem erhielt er Natriumbicarbonat zur Korrektur einer metabolischen Azidose. Eine Stunde später war er wach, klagte über Atemnot und man bemerkte eine braune Hautfärbung. Der daraufhin gemessene MetHb-Spiegel betrug 58%. Deshalb erhielt er 30ml Methylenblau.Er konnte nach einem Tag Intensivstation auf die Normalstation verlegt werden.
Der Polizist, welcher die Mund-zu-Mund-Beatmung durchgeführt hatte, zeigte keinerlei Symptome oder Beeinträchtigung.
Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2
Leider wurden weder das Blutzyanid noch das –laktat bestimmt, doch da eine schwere Azidose, Ateminsuffizienz und Kreislaufinstabilität vorlagen, dürfte es sich um eine schwere Vergiftung gehandelt haben. In diesem Fall rief die doppelte Nitritdosis auch einen sehr hohen Met-Hb-Spiegel hervor, was im Vergleich mit anderen Fallberichten zeigt, dass das Ansprechen auf die Met-Hb-bildenden Antidote interindividuell sehr verschieden ist. Die Wirkung des Antidots auf die Zyanidvergiftung war jedoch ebenfalls sehr gut.

Ein weiterer Patient, 21 Jahre, wurde tief komatös aufgefunden, zusammen mit einer Dose NaCN-Pellets. Er wurde sofort intubiert und erreichte eine Stunde später die Notaufnahme. Hier präsentierte er sich zyanotisch, schwer unterkühlt (33,6˚C), der Blutdruck war nicht messbar und die Pupillenlichtreaktion oder Reflexe nicht auslösbar. Er war bradykard mit AV-Block Grad 1, erlitt einen Herzstillstand und musste reanimiert werden. Die Blutgaswerte bei Aufnahme und eine Stunde später unter Sauerstoffgabe betrugen pH 7,13 bzw. 7.2, pO_2 22,8mmHg bzw. 572mmHg und Sauerstoffsättigung 22,7% bzw. 99,9%. Der Blutdruck wurde bei 140/80mmHg stabilisiert. Da der Patient weiterhin komatös mit Verlust der Pupillenlichtreaktion und der peripheren Reflexe blieb, wurde folgende Therapie durchgeführt: 20g Natriumthiosulfat ½ Stunde nach Aufnahme, Natriumnitrit 300mg 1,5h nach Aufnahme und, nachdem der Met-Hb-Wert von 3,6% 50 min nach Antidotgabe als zu niedrig erachtet wurde, 250mg 4-DMAP weitere 1 ¼ Stunden später. 25min danach war seine Haut bräunlich gefärbt, weshalb er 160mg Toluidinblau erhielt. 5min später betrug der Met-Hb-Wert 69% bzw. 58% nach 15min. Deshalb wurden nochmals 250mg Toluidinblau injiziert. Dies führte zu einem Met-Hb Abfall auf 46% nach 30min bzw. 4,4% nach 2h. Da dieser Met-Hb-Wert nun wieder als zu gering eingestuft wurde, wurden im Verlauf der nächsten 12h noch sechs 80mg-Dosen 4-DMAP (gesamt 480mg) appliziert, wobei der Met-Hb-Spiegel wiederholt bestimmt wurde und stets um die 50% lag. Dadurch sank zwar der Blutzyanidspiegel von 7,5mg/l 1h nach Aufnahme auf 0,41mg/l 7h später, dennoch verstarb der junge Mann 30h nach Aufnahme an unbeherrschbarem Kammerflimmern.
Schweregrad 4, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
In diesem Fall einer schweren, letal endenden Zyanidvergiftung kamen meiner Meinung nach verschiedene ungünstige Faktoren zusammen: Zum einen erfolgte die spezifische Therapie mit sehr langer zeitlicher Verzögerung (das erste Antodit (Natriumthiosulfat) über 1,5

Stunden nach Intoxikation). Das ist auch der Grund, warum ich den Fall hier unter den Nitriten erwähne und nicht unter 4-DMAP: Letzteres wurde zwar in der größeren Menge verwendet, jedoch erst mit einer solchen zeitlichen Verzögerung, dass es auf die Zyanidvergiftung als solche keinen großen Einfluss mehr haben konnte. Allerdings könnten die Nebenwirkungen dieser hochdosierten Therapie zum letalen Ausgang des Falles beigetragen haben. Dies ist im Nachhinein nicht mehr eindeutig zu klären. Das unerwartet gute Ansprechen auf die Met-Hb-Bildner führte zu einem Auf und Ab in der Therapie, sprich abwechselnde Gabe von Met-Hb-Bildnern und deren Antidot (Toluidinblau), was nun nicht gerade ein wünschenswertes Vorgehen ist. Evtl. hätte der junge Mann bei rascherer Therapie und besonnenerem Einsatz der Antidote eine bessere Überlebenschance gehabt, dies bleibt jedoch Spekulation.

Di Napoli J 1989
Ein 29jähriger Mann nahm Kaliumzyanid und Natriumarsenit in suizidaler Absicht zu sich (die Polizei fand die leeren Behältnisse nach einer häuslichen Auseinandersetzung bei ihm). Bereits fünf Minuten später erreichte er die Notaufnahme. Dort wurden eine Bewusstlosigkeit, Reaktionsverlust, eine Mydriasis, die lichtreagibel war, eine Tachykardie (120/min) und eine milde Tachypnoe (16/min) diagnostiziert. Die Gabe von Naloxon, Dextrose und Thiamin änderte nichts an seinem Zustand. Deshalb wurde Amylnitrit zur Inhalation verabreicht, was zu einer Rückkehr der Spontanbewegungen führte. Der pH-Wert wurde bestimmt und lag bei 7,12, bei einem pO_2 von 54mmHg. Zusätzlich wurden nun 300mg Natriumnitrit und 12,5g Natriumthiosulfat appliziert, woraufhin der Patient binnen Sekunden erwachte. Im Anschluss an dieses Antidotregime stieg der pH-Wert auf 7,28 und der Sauerstoffpartialdruch auf 85mmHg. Der Met-Hb-Spiegel betrug 7,5%. Außerdem wurden die Anionenlücke (24mmol/l), und der Zyanidspiegel gemessen. Dieser betrug vor Antidotgabe 4,4mg/l und fiel auf 0,18mg/l 12Stunden nach der spezifischen Therapie. Der Arsenspiegel war nicht erhöht, dennoch erhielt der Patient zusätzlich Chelatbildner. Insgesamt genas er vollständig.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
Eine mittelschwere, kombinierte Zyanid- und Arsenvergiftung wurde erfolgreich mit Nitriten therapiert. Zusätzlich wurden dem Patienten verschiedene Antidote appliziert, obwohl die Zyanidvergiftung gesichert war. Zeichen einer Arsenvergiftung traten nicht auf, die Gabe von Chelatbildner schadete jedoch auch nicht.

Johnson WS 1989
Eine junge Frau (24 Jahre) versuchte sich nach einer häuslichen Auseinandersetzung mit Kaliumzyanid zu suizidieren. Sie fiel binnen 20min ins Koma und entwickelte eine metabolische Azidose und Verlust der peripheren Reflexe. Blutdruck, Puls und Atmung waren normal. Die Therapie bestand aus 2,0mg Naloxon iv, Intubation und Beatmung sowie den spezifischen Zyanidantidoten Natriumnitrit (300mg, Folge: Blutdruckabfall auf 100/80mmHg) und Natriumthiosulfat (12,5g). Eine viertel Stunde später war die Patientin wach und genas im Verlauf vollständig, nachdem noch eine Magenspülung und Aktivkohle-Gabe durchgeführt worden waren. Der pH Wert vor Antidotapplikation lag bei 7,17, der Met-Hb bei 7,1% (nach Inhalation von Amylnitrit), 45min nach Antidottherapie betrug der pH 7,4 und das Met-Hb 9,2%. Es fiel im Verlauf auf 0,2% nach 18h. Der Zyanidspiegel wurde 10min nach Antidotgabe mit 13mg/l bestimmt und war bis zum nächsten Tag auf nicht messbare Werte abgesunken.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3 (Auffinden der leeren Ampulle), Dokumentation 3
Von der Klinik hätte man ledigliche eine leichte Vergiftung annehmen können, doch da der Blutzyanidspiegel so extrem hoch war und eine Azidose vorlagen, zusätzlich ein Koma, habe

ich doch eine mittelschwere Vergiftung gewertet, welche mit dem Nitrit-Antidot-Kit erfolgreich behandelt werden konnte. Die Autoren berichten außerdem von einer häufigen Nebenwirkung der Nitrite, nämlich einen vasodilatatorisch bedingten Blutdruckabfall.

Selden BS 1990
Selden et al. berichten von einem 31 Jahre alten Mann, welcher mit suizidalem Hintergrund eine KCN-haltige Kapsel einnahm. Er erbrach, zeigte bei erhaltenem Schmerzempfinden einen Verlust der übrigen Reaktionen, eine Bradykardie von 44/min und eine Tachypnoe von 32/min. 22min nach der Giftaufnahme wurde in der Notaufnahme eine Zyanose festgestellt, trotz Beatmung mit reinem Sauerstoff. Der pH-Wert betrug 7,29 und der Patient war leicht aggressiv. Es erfolgten eine Intubation, Beatmung und Inhalation von Amylnitrit. Außerdem wurden 300mg Natriumnitrit und 12,5g Natriumthiosulfat iv verabreicht, und zwar zweimal im Abstand von 4 Minuten. Acht Minuten nach der zweiten Antidot-Dosis betrug der Met-Hb-Spiegel 9,8%. Sein Maximum erreichte er nach 90min mit 13,4%. Kurz nach der Antidotgabe erwachte der Mann und musste auf Grund von aggressivem Verhalten vorübergehend sediert werden. Außerdem erfolgte noch eine Magenspülung, bevor der Patient 75min nach Ankunft in der Notaufnahme extubiert wurde. Er genas vollständig. Die Zyanidspiegel im Blut wurden 30min – 60min – 120min – 3,5h – 6h post expositionem in mg/l gemessen. Sie betrugen 5,12 – 6,93 – 3,09 – 0,67 – 0,18.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
Die mittelschwere Zyanidvergiftung dieses Mannes (milde Klinik mit letalen Blutzyanidspiegel, also Kompromiss: mittelschwere Intoxikation) wurde mit dem Lilly-Antidot-Kit erfolgreich therapiert. Trotz Anwendung in doppelter Dosis, über deren Notwendigkeit man streiten kann, erreichte das Met-Hb zu keinem Zeitpunkt gefährlich hohe Werte, was dem Therapieerfolg jedoch nicht abträglich war. Ein wenig seltsam ist die Tatsache, dass der Patient vor Beginn der Therapie „aggressiv“ („combative“ in der Orginalarbeit) gewesen sein soll, obwohl gleichzeitig ein Reaktionsverlust bestand (welcher meiner Meinung nach mit einer Bewusstlosigkeit einhergehen müsste). Ob der Mann evtl.bei Auffinden komatös war, und das Bewusstsein auf dem Weg zur Notaufnahme wiedererlangte, wird leider nicht angegeben, ebenso wenig wie Aussagen zur Unverträglichkeit der Antidot-Therapie.

Goodhart G.L.1994
Goodhart berichtet von einem 54jährigen Mann, welcher in einer Uhrenfabrik beschäftigt war und dort in suizidaler Absicht 300ml einer KCN-haltigen Goldlösung trank, wodurch er etwa 1650mg Zyanid aufnahm.
6,5h später präsentierte er sich bei seiner Ankunft in der Notaufnahme mit Erbrechen, Diarrhoe und nicht orientiert. Der Blutzyanidspiegel lag 8h post expositionem bei 0,09mg/l. Systolischer Blutdruck und Puls betrugen 50mmHg bzw. 118 Schläge/min. Er wurde unter konservativer Therapie (100%Sauerstoff mittels Maske, Aktivkohle und Sympathomimetika) bewusstlos, zyanotisch, anurisch und entwickelte einen Atemstillstand. Hierauf erhielt er zwei Dosen des Lilly-Antidot-Kits (Amylnitritperlen inhalativ, Natriumnitrit je 300mg und Natriumthiosulfat jeweils 12,5g iv) im Abstand von 30min, da er auf die erste Dosis nicht ansprach. Außerdem wurden 6 Zyklen hyperbarer Oxygenierung durchgeführt. Der Blutzyanidspiegel war auch nach 30h nicht messbar oder erhöht und das Laktat betrug zu diesem Zeitpunkt 3,4mmol/l. Obwohl er 18 Tage intubiert blieb, ein ARDS, eine Pneumonie und einen Ikterus entwickelte und temporär dialysepflichtig wurde, konnte der Mann nach 41 Tagen ohne bleibende Schäden entlassen werden.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3

Der vorliegende Fall ist deshalb ungewöhnlich, da der Patient deutliche Vergiftungszeichen zeigte (kreislaufinstabil, ateminsuffizient), jedoch die Zyanidblutwerte zu keinem Zeitpunkt auch nur andeutungsweise erhöht waren, obwohl er eine tödliche Menge Zyanid aufgenommen hatte. Aus diesem Grund habe ich nur eine mittelschwere Vergiftung gewertet. Eine mögliche Erklärung wären fehlerhafte Messungen. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass es sich nicht um eine reine Zyanidvergiftung handelte, sondern um eine kombinierte Zyanid-Gold-Intoxikation bzw. eine überwiegende Goldintoxikation. Dies würde auch die schwere klinische Präsentation erklären. Leider wurden die Goldblutspiegel nicht angegeben. Ob die sechs Zyklen HBO einen Vorteil für den Patienten brachten, ist im Nachhinein nicht eindeutig zu sagen. Zumindest ist es erfreulich, dass der Patient trotz der intermittierend auftretenden Vergiftungsfolgen letztendlich vollständig genas.

Yen D 1995
Yen et al. berichten über 21 Fälle von Zyanidvergiftungen, welche mit dem Lilly-Antidot-Kit behandelt wurden.
Sie stellten die Diagnose anhand folgender Kriterien: Der Anamnese plus entweder dem Serumzyanidspiegel größer 0,1mg/l oder dem Serum-Thiocyanatspiegel größer 12mg/l oder der entsprechenden Klinik (wenn die Serumwerte negativ waren), sowie nachträglich anhand der positiven Reaktion auf die Antidotgabe. 6 Monate nach den einzelnen Zwischenfällen folgte ein Follow-up per Telefon.
Die Autorengruppe teilte die Vergiftungsfälle darüber hinaus in zwei „Klassen“ ein, von denen die erste einer leichten Vergiftung nur mit milden oder keinen Symptomen (wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel o.ä.) entsprach. Hierunter fielen 5 der 21 Patienten. Zur zweiten Gruppe der schweren Zyanidvergiftung mit Symptomen wie Bewusstseinsveränderungen, ZNS-, Lungen- und/oder Herzkreislaufbeteiligung oder einer Azidose mit pH kleiner 7,2 zählten sie 16 Fälle. Beide Gruppen erhielten als Basis eine supportive Therapie bestehend aus 100% Sauerstoff, Intubation und Beatmung falls nötig und Vasopressoren. Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 35,5 Jahre (von 20-58) und unter den Fällen befanden sich 7 Frauen und 14 Männer. Als Symptome zeigten sich in 71% der Fälle einen Bewusstseinsverlust, in 67% eine metabolische Azidose und in 43% einen Atemstillstand. Der Vergiftungshintergrund war 17mal ein suizidaler und 4mal ein akzidenteller, wobei 20 Personen das Gift oral aufnahmen und einer Blausäuredämpfe inhalierte.
In Gruppe 1 zeigte sich im Labor bei 2 Patienten ein positiver Blut-HCN-Spiegel, beide erhielten deshalb das Antidot-Kit. Es traten keine Komplikationen auf und alle 5 Patienten überlebten die Vergiftung. In Gruppe 2 wurde bei 11 der 16 Menschen ein positiver Laborwert ermittelt, 14 der 16 erhielten das Lilly-Kit, einige von diesen die 1,5fache Dosierung. Die Hälfte, also 8 Personen, überlebte die Vergiftung, die anderen verstarben. Bei den Überlebenden traten einmal ein Lungenödem und einmal eine Rhabdomyolyse mit akutem Nierenversagen auf, welches eine überbrückende Dialyse erforderlich machte. Alle 8 hatten das Lilly-Kit erhalten. Unter den 8 Todesopfern starben 6 trotz des Antidots, die beiden restlichen hatten es nicht erhalten. Als Komplikationen traten in dieser Untergruppe eine anoxische Enzephalopathie (sechs Mal), tiefe Komazustände, Reflexverluste, Atemstillstand, einmal ein Diabetes insipidus und einmal ein diffuses Hirnödem auf und einmal wurde eine Cointoxikation mit Alkohol festgestellt.
Kurz zusammengefasst:
20 orale, eine inhalative Intoxikation;
17mal suizidal und 4mal akzidentell;
5 leichte Vergiftungen, alle überlebt und zwar zweimal mit Nitrittherapie und dreimal ohne Therapie;

16 schwere Vergiftungen, davon acht mit Antidotkit überlebt, sechs trotz Antidoten verstorben und zwei ohne Antidotgabe verstorben
5 Fälle: Schweregrad 1, Sicherheitsgrad 3 , Dokumentation 1-2
16 Fälle: Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 1-2
Die Gruppe um Yen berichtet von 21 Vergiftungsfällen. Die Kriterien, welche sie bei der Fallbeschreibung, - eingruppierung und –bewertung anwandten sind logisch und gut dargestellt. Deshalb habe ich sie einfach für meine Eingruppierung übernommen. Leider werden keine exakten Angaben zu Zyanidspiegeln oder Labor-/ Vitalparametern der einzelnen Patienten gemacht. Auch die genaue Klinik wird nicht beschrieben. Ein Gesamteindruck wird dennoch gut vermittelt. Es zeigt sich, dass bei den leichten Vergiftungen gute Ergebnisse ohne Antidottherapie erzielbar sind. In den schweren Fällen verstarben 50% der Patienten trotz Antidottherapie. Leider wurden keine Angaben zur Latenz bis zur Therapie gemacht, welche eine mögliche Erklärung für das schlechte Ansprechen auf die Therapie liefern könnte.

Martín-Bermudez R. 1997
Im vorliegenden Fall wird von einer 19jährigen Frau berichtet, welche sich bei Auffinden mit Koma, 7 Punkten auf der GCS und einer bilateralen, nicht lichtreagiblen Mydriasis präsentierte. Sie entwickelte eine hämodynamische Instabilität (behandelt mit iv-Flüssigkeit und Dopamin), ein ARDS (Therapie: Beatmung), eine metabolische Azidose (Laktat 5,6mmol/l 30h nach Krankenhausaufnahme; Maßnahme: Bicarbonat), eine renale Dysfunktion mit Polyurie und Hypernatriurie sowie eine Rhabdomyolyse. Als weitere therapeutische Maßnahmen wurde eine Magenspülung durchgeführt, sie erhielt Aktivkohle und den Lilly-Antidotkit (300mg Natriumnitrit und 12,5g Natriumthiosulfat). 6 Stunden später lag die Blutzyanidspiegel vor (Abnahme sofort nach Ankunft in der Notaufnahme), er betrug 3,04mg/ml. Hierauf wurde die Antidotgabe wiederholt und die Patientin erholte sich rasch. Nach sieben Tagen konnte sie ohne Folgeschäden entlassen werden.
Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation2-3
Am Fallbericht von Martín-Bermudez et al. irritiert die Angabe des Blutzyanidspiegels in mg/ml, in Höhe von 3,04 mg/ml. Dies entspräche in der Einheit mg/l nämlich 3040 mg/l. Dies ist nicht möglich. Möglicherweise wurde versehentlich mg/ml statt mg/l angegeben. 3,04mg/l ensprächen dem Spiegel, welcher normalerweise bei mittelschweren bis schweren Zyanidvergiftungen auftritt. Oder der Wert von 3,04mg/ml hätte zusätzlich mal 10^{-3} genommen werden müssen. Beides ist theoretisch denkbar, nur die verwendete Angabe nicht. Trotzdem denke ich, es handelte sich um eine schwere Intoxikation, v.a. weil die Patientin diverse Komplikationen entwickelte. Das Nitrit-Antidot-Regime zeigte eine gute Wirkung.

Zilker T, 2008
1982 berichteten *Feihl et al.* von einem 60 Jahre alten Chemiker, welcher 600mg KCN in suizidaler Absicht zu sich nahm. Bei Ankunft in der Notaufnahme zeigte sich ein tiefes Koma, Bradypnoe und eine schwere metabolische Azidose. Er wurde zusätzlich zu allgemein-supportiven Therapiemaßnahmen mit dem Nitritantidot-Kit behandelt. Trotz einer angeblich aufgetretenen exzessiv hohen Methämoglobinämie (Werte nicht beschrieben) sowie einem angeblichen Zyanidspiegel von 40mg/l erholte er sich vollständig.
Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 2, Dokumentation 2
Leider wurde in der Publikation nicht auf die Herzkreislaufverhältnisse eingegangen. Nebenwirkungen der Antidottherapie werden nicht berichtet. Der Spiegel von 40mg/l erscheint extrem hoch, wenn auch die eingenommene Giftmenge ebenfalls hoch gewesen war. Hier wäre eine zweite Blutzyanidbestimmung wünschenswert gewesen.

Johnson und Mellors publizierten 1988 den Fall eines 30jährigen Mannes, welcher 3g Natriumzyanid zusammen mit Alkohol, Chlorazepam und Acetaminophen einnahm. Bei Ankunft des Rettungsteams war er somnolent, hypotensiv und tachykard. Die Therapie bestand aus dem Nitritantidotkit, woraufhin er erwachte und sich rasch erholte.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 2, Dokumentation 2
Die Herzkreislaufverhältnisse waren nicht stabil, der Bewusstseinszustand jedoch nicht vollständig komatös, so dass ich eine mittelschwere Zyanidvergiftung angenommen habe. Das Nitritantidotkit wirkte gut und rasch, ohne zu unerwünschten Wirkungen zu führen.

6.1.1.2.4. Anwendung von Cobalt-EDTA

Paulet G. 1965
Paulet berichtet von einem 24jährigen Patienten, welcher 1,5g Kaliumzyanid in suizidaler Absicht konsumierte. 45Minuten später präsentierte er sich in der Notaufnahme mit rosigem Aussehen, kalter Haut und einer Pupillendilatation. Er war tief komatös, die Atmung war schwach und flach und es lag eine Hypotonie (50mmHg systolisch) mit Tachykardie (100/min) vor. Die Therapie umfasste 200mg Natriumnitrit, Natriumthiosulfat und, da diese Behandlung keine positive Wirkung zeigte, zwei mal 300mg Cobalt-EDTA (in je 20ml Ampullen), nämlich nach 5 Stunden und am folgenden Tag. Nach der ersten Kelocyanorgabe wachte er sofort auf und erholte sich im weiteren Verlauf vollständig.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2
In diesem Fallbericht von Paulet wurde der Patient zunächst mit dem Nitritkit behandelt, und da dieser nichts am Zustand des Mannes änderte, mit Cobalt-EDTA. Dieses wirkte sofort, obwohl es erst 5 Stunden nach dem vermutlichen Vergiftungszeitpunkt appliziert wurde. Eine mögliche Erklärung wäre, dass zu diesem Zeitpunkt auch das Natriumthiosulfat (Bestandteil des Nitrit-Antidot-Kits) seine volle Wirkung entfaltete und die Kombination zu diesem guten Ansprechen führte. Der Grund für die nicht indizierte zweite Cobalt-Gabe am nächsten Tag ist nicht ersichtlich. Von Nebenwirkungen wird nichts berichtet. Die Menge des Thiosulfats, welches ebenfalls erst nach 4 Stunden Krankenhausaufenthalt verabreicht wurde, ist nicht näher angegeben. Über den genaueren klinischen Verlauf liegen auch keine Angaben vor. Die Haut war kalt, was wahrscheinlich auf die, bei Zyanidvergiftung öfter auftretende Hyperhidrosis zurückzuführen ist (Kaltschweißigkeit wird jedoch nicht explizit als solche erwähnt). Insgesamt bestätigt dieser Fallbericht die potente Wirkung des Cobalt-EDTA, welche auch bei langer zeitlicher Latenz noch vorhanden ist.

Naughton M. 1974
Naughton berichtet von 2 mittelschweren Fällen suizidaler Zyanidvergiftungen, welche mit Cobalt-EDTA behandelt wurden und vollständig genasen.
Im ersten Fall handelte es sich um einen 35jährigen Strafgefangenen, welchen die Justizvollzugsbeamten bei der Ingestion einer zyanidhaltigen Kapsel beobachteten und der 10min später bewusstlos und tachypnoisch wurde. Die Reflexe und die Reaktion auf Schmerzstimuli waren vorhanden. Er wurde intubiert, beatmet und erhielt iv Flüssigkeit und Bicarbonat, da sich in der BGA eine respiratorisch kompensierte metabolische Azidose (pH 7,25, pCO_2 15mmHg, Basendefizit 20mmol/l) zeigte. Der Zyanidspiegel lag bei 1,0mg/l. Ca. eine Stunde nach Giftaufnahme erhielt der Patient 11 Perlen Amylnitrit zur Inhalation, gefolgt von 600mg Cobalt EDTA (2 Stunden postexpositionell) in Kombination mit 50ml einer 50%igen Glukoselösung. Hierauf entwickelten sich ein Flush, ein Vorhofflimmern und vetrikuläre Extrasystolen, welche mit Digitalis erfolgreich therapiert wurden. Der Patient klarte auf und konnte 2,5Stunden später extubiert werden. 4,5 Stunden nach dem Ereignis war er komplett orientiert und erholte sich im Verlauf vollständig.

Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
Der zweite Bericht handelt von einem Ehepaar, bei dem sich der Mann mit Zyanid zu vergiften versuchte, nachdem er seine Frau bewusstlos aufgefunden hatte (deren Bewusstlosigkeit war durch eine Überdosis Sedativa in suizidaler Absicht hervorgerufen worden). Die Sanitäter fanden einen bewusstlosen, tachypnoischen Mann vor, welcher nach bitteren Mandeln roch und neben dem sich ein zyanidhaltiger Behälter befand. In der BGA zeigte sich eine leichte Azidose (pH 7,3) mit Hypokapnie (pCO_2 16mmHg) und einem Basendefizit von 16mmol/l. Er wurde intubiert, mit 100%Sauerstoff beatmet, magengespült und mit Aktivkohle versorgt. Außerdem erhielt er Natriumbicarbonat und 20min bzw. 45min nach Ankunft in der Notaufnahme jeweils 300mg Cobalt-EDTA zusammen mit 50ml 50%iger Glukoselösung. Zwei Stunden nach dem Zwischenfall war er wach und orientiert und klagte lediglich über Ödeme im Gesicht. Der Zyanidspiegel betrug 0,2mg/l. Er erholte sich im Verlauf vollständig.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 2, Dokumentation 3
Diese beiden mittelschweren Zyankaliintoxikationen konnten erfolgreich mit Cobalt-EDTA therapiert werden. Der Autor berichtet als Nebenwirkung der Therapie über das Auftreten von Gesichtsödemen, Flush und bei dem ersten Patienten einem Vorhofflimmern mit Extrasystolie als schwerwiegender Komplikation. All dies konnte jedoch behandelt werden. Außerdem trat es nach Gabe der doppelten Antidotdosis auf. Warum 600mg statt den empfohlenen 300mg Cobalt-EDTA verabreicht wurden, im ersten Fall komplett ohne zeitliche Latenz, im zweiten mit lediglicher kurzer Wartezeit, wird nicht näher erläutert. Im zweiten, milderen Fall kann man außerdem darüber streiten, ob das Antidot überhaupt indiziert war. Beide Male lagen die Zyanidwerte im Blut nämlich weit unterhalb der letalen Spiegel. Im zweiten Fall kann man aus dem Fallbericht jedoch nicht eindeutig entnehmen, ob der Wert vor oder nach Antidottherapie bestimmt wurde. Die Amylnitritinhalation in der ersten Kasuistik wurde ohne Nebenwirkungen vertragen.
Im zweiten Fall wurde der Ehefrau des Patienten, welche eine Überdosis Sedativa zu sich genommen hatte, ebenfalls prophylaktisch der Kelocyanor-Kit (in Normodosierung) verabreicht, doch trotz der fehlenden Indikation trat als unerwünschte Arzneimittelwirkung lediglich ein Quinke-Ödem auf.

Yacoub M. 1974
Ein 50 Jahre alter Chemiker, der in einem Galvanisierungswerk beschäftigt war, versuchte sich mit ca. 1g Kaliumzyanid das Leben zu nehmen. Sofort klagte er über Magenschmerzen und da er nach bitteren Mandeln roch, brachten seine Söhne ihn in die Notaufnahme. Dort wurde dreißig Minuten später ein somnolenter, zyanotischer Patient aufgenommen, welcher mehrfach erbrochen hatte, zitterte und eine bilaterale Miosis zeigte. Der Blutdruck lag bei 90/60mmHg bei einem Puls von 140/min. Die Blutgase erbrachten das Vorliegen einer Azidose mit pH-Wert 7,25. Der Zyanidspiegel wurde mit 15mg/l für freies Zyanidion und 42mg/l für das Gesamtzyanid im Vollblut angegeben. Die Therapie bestand zunächst aus einer Magenspülung, Amylnitritinhalation (2 Perlen), Glukose und Natriumbicarbonat. Als spezifische Zyanidantidote wurden eine Ampulle (300mg) Cobalt-EDTA und 2g Natriumthiosulfat verabreicht, gefolgt von 4g Hydroxocobalamin. Hierauf entwickelte der Patient binnen weniger Minuten eine allergische Reaktion mit Urtikaria und Quinke-Ödem, welche jedoch mit Cortison und Antihistaminika rasch beherrscht werden konnte. Die Haut färbte sich wegen des Hydroxocobalamins rosa. 5,5 Stunden nach dem Ereignis war der Mann voll orientiert, noch leicht zittrig und tachypnoisch (AF 24). Am fünften postexpositionellen Tag wurde er in kompletter Remission entlassen.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3

Yacoub et al. berichten von einer mittelschweren Zyanidvergiftung, welche durch eine Kombination aus Cobalt-EDTA, Hydroxocobalamin und Thiosulfat gerettet werden konnte. Allerdings fallen beim Lesen des Fallberichts einige Ungereimtheiten auf: Zum einen der Zyanidspiegel im Blut. 15 bzw. 42mg/l scheinen sehr hoch, insbesondere in Anbetracht der verhältnismäßig milden Klinik. Entweder lag ein Messfehler oder ein Fehler bei den Einheiten, genauer der Kommasetzung vor. Deswegen habe ich nur eine mittelschwere Vergiftung angenommen. Zum anderen die Tatsache einer bilateralen Miosis, da bei Zyanidvergiftungen gewöhnlich eine Mydriasis auftritt, insbesondere wenn sie schwer sind. Welches Antidot für das gute Therapieergebnis maßgeblich war, kann nicht mehr eindeutig gesagt werden, jedoch denke ich, da Cobalt-EDTA als erstes verabreicht wurde und außerdem auch Nebenwirkungen hervorrief, könnte es auch die stärkste positive Wirkung entfaltet haben. Die Autoren halten jedoch Hydroxocobalamin für den wichtigeren Behandlungsbaustein.

Hoang P. 1981
Eine 25jährige Chemielaborantin nahm Kaliumzyanid im Zuge eines Suizidversuches zu sich. Eine halbe Stunde später lagen ein tiefes Koma, Schnappatmung mit Apnoephasen, eine bilaterale Mydriasis mit positiver Pupillenlichtreaktion und eine Hypotonie von 80mmHg systolisch vor. Die junge Frau wurde mit 100%Sauerstoff beatmet und erhielt 2mg Hydroxocobalamin. Bei Erreichen der Notaufnahme eine weitere halbe Stunde später zeigte sich zusätzlich ein Reflexverlust und die Pupillen waren nun nicht mehr lichtreagibel. Blutdruck und Herzfrequenz waren nicht messbar, im EKG zeigte sich abwechselnd eine Brady- und Tachykardie. Die Therapie bestand aus Fortführung der Beatmung, Gabe von 500ml Plasma, was zum Auftreten einer Herzmuskelinsuffizienz führte und die Infusion von Dobutamin notwendig machte, Natriumbicarbonat, sowie 600mg Cobalt-EDTA und einer Natriumthiosulfatinfusion (20g über 12h). Die Blutgasanalyse zeigte eine schwere Azidose mit pH 7,08 und einer Anionenlücke von 33mmol/l. Diese Werte normalisierten sich binnen vier Stunden nach Applikation der Zyanidantidote. Die Zyanidspiegel wurden bei Ankunft im Krankenhaus und 16Stunden später bestimmt. Sie fielen in diesem Zeitraum von 5,25mg/l auf 0,5mg/l ab. Nach zwölfstündigem Aufenthalt konnte die Patientin extubiert werden und erholte sich vollständig.
Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
Hoang et al. berichten von einer schweren Zyanidvergiftung mit extremer Kreislaufinsuffizienz und letalen Blutzyanidwerten, welche auf die Therapie mit Cobalt-EDTA sehr schnell und gut ansprach und vollständig genas. Zusätzlich wurde Natriumthiosulfat verabreicht und 2mg Hydroxocobalamin. Da das jedoch eine sehr geringe Menge ist, dürfte diese Substanz den Ausgang der Vergiftung nicht wesentlich beeinflusst haben, auch wenn sie als erste verabreicht wurde. Das Cobalt-Antidot wurde nicht mit Glukose kombiniert, dennoch berichten die Autoren nicht, dass die Therapie irgendwelche Nebenwirkungen gehabt hätte, trotz doppelter Dosis.

Wright IH 1986
Wright und Vesey berichten von einer 42jährigen Frau, die 100ml Kalium-Gold-Zyanid-Lösung in suizidaler Absicht trank. Daraufhin erbrach sie sofort. Als sie zweieinhalb Stunden später ein Krankenhaus aufsuchte, war sie wach, ansprechbar, und leicht tachykard (110Schlägen/min). Therapeutisch wurde eine Magenspülung durchgeführt. Weitere 2 Stunden später wurde die Patientin benommen, tachypnoisch und hypoton (RR 90/60mmHg), weshalb Sauerstoff und 2 Inhalierampullen Amylnitrit gegeben wurden. Außerdem wurde das Kelocyanor Antidot Kit bestehend aus 300mg Cobalt-EDTA und 4g Glukose in 20ml Lösung verabreicht. Die Folge war eine anaphylaktische Reaktion, in Form von Flush und

periorbitaler Ödeme. Im Verlauf wurde die Frau hypotoner und als Reaktion tachykard sowie anurisch. Steroide, Adrenalin, Antihistaminika, Flüssigkeit und Sauerstoff wurden appliziert, dennoch verschlechterte sich ihr Allgemeinzustand so stark, dass sie 5 Stunden nach der Cobalt-Therapie (9,5h nach der Intoxikation) intubiert werden musste und weitere 3 Stunden 45 Minuten später aufgrund eines Herzstillstandes verstarb.
Die Autoren dokumentierten sowohl die Blutgaswerte als auch die Plasma und Erythrozyten-Zyanid-Spiegel über den gesamten Zeitraum: Die Vergiftung fand um 16.30h statt, die Krankenhausaufnahme erfolgte gegen 19.00h und die Kelocyanor-Applikation gegen 21.00h. Die Blutgaswerte (pH und BE) wurden um 22.00h, 1.00h, 2.30h, 3.10h und 5.15h wie folgt gemessen: pH 7,30 – 7,30 – 7,15 – 7,20 – 7,18 und BE -6,7 - -11,2 - -17,0 - -10,5 - -8,7. Die Zyanidspiegel wurden dreimal bestimmt, jeweils sowohl im Plasma als auch im Erythrozyten, beides in µmol/l. Sie betrugen um 21.30h – 23.50h und 2.40h je 2,1 – 0,5 – 0,14 im Plasma und 188,5 – 42,9 und 5,5 im Ery (dies entspricht 0,056 – 0,013 – 0,004 mg/l im Plasma bzw. 5,1 – 1,2 – 0,15 mg/l im Ery). Der Goldwert in den Erytrhozyten wurde um 23.50h gemessen und betrug 14,2mg/l.
Schweregrad 2 (letal), Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
Der letale Ausgang dieser initial eigentlich relativ milde anmutenden Vergiftung könnte verschiedene Gründe haben: Einmal suchte die Patientin erst nach 2,5 Stunden ein Krankenhaus auf. Die Antidotgabe erfolgte sogar erst 4,5 Stunden post expositionem. Diese Latenzzeiten sind allgemein anerkannt sehr lang. Zum anderen lag eine kombinierte Vergiftung mit Zyanid und Gold vor. Die Zyanidvergiftung wurde mit Kelocyanor therapiert, gegen die Goldvergiftung konnte man jedoch nicht anders als supportiv therapeutisch vorgehen, da hierfür kein Antidot existiert. Evtl. bzw. wahrscheinlich verstarb die Frau also an der Goldintoxikation. Es ist außerdem anzumerken, dass das Cobalt-Kit in der empfohlenen Dosierung und bei definitiv vorhandener Indikation rasch zu doch gravierenden Nebenwirkungen führte. Die meisten anderen Autoren berichten in vergleichbaren Situationen von keinen oder nur ganz geringen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (vgl. hierzu auch restliche Cobalt-Fallberichte). Auch dies könnte evtl. mit der Goldexposition zusammenhängen.

Davis FM 1988
Ein 22jähriger Elektroniker nahm in suizidaler Absicht eine zyanidhaltige Lösung zu sich, was er kurz nach Ingestion derselben seinem Vater mitteilte. In der Notaufnahme wurden 45min nach Giftaufnahme folgende Befunde erhoben: GCS 5, Pupillenfixation und –dilatation, Hypertonie (RR 160/80mmHg), Hyperreflexie, nicht auslösbare Schmerzreaktion, Tachypnoe, Tachykardie, Flush und Gesichtsödem. Es erfolgte die inhalative Gabe zweier Ampullen Amylnitrit gefolgt von 100% Sauerstoff. Anschließend erhielt der junge Mann 300mg Cobalt-EDTA mit 50ml einer 50%igen Glukoselösung, 300mg Natriumnitrit und 12,5g Natriumthiosulfat. Außerdem erfolgte eine Magenspülung und Gabe von Aktivkohle. Da sich sein Zustand im Lauf einer Stunde nicht besserte, wurde die Gabe des Cobalt-EDTAs wiederholt und eine hyperbare Oxygenierung begonnen. Zu diesem Zeitpunkt war der Patient noch bewusstlos mit fehlender Schmerzreaktion, die Pupillenlichtreaktion war jedoch auslösbar und er bewegte sich spontan. Sein Zustand besserte sich nun rasch, so dass er 20min nach der zweiten Antidotgabe /dem Beginn der HBO-Therapie voll orientiert war, erbrach und wegen Agitation sediert werden musste. Außerdem wurden Ödeme im Gesicht festgestellt. Er erholte sich im weiteren Verlauf vollständig.
Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2
Davis und Ewer berichten über einen 22jährigen Suizidenten, welcher mit einer Kombination aus Cobalt-EDTA, Nitriten und HBO gerettet werden konnte, obwohl eine schwere Vergiftung mit einer GCS von lediglich 5 Punkten vorlag. Leider haben sie keine Vital- und

Laborparameter gemessen bzw. genau aufgeführt. Da das Cobalt-Antidot zweimal angewendet wurde, ist der Ausgang der Vergiftung wohl am ehesten auf seine Wirkung zurückzuführen, v.a. da nach der zweiten Gabe rasch eine Verbesserung des Zustandes des Patienten auftrat. Da diese zeitgleich mit Beginn der HBO-Therapie einsetze, denke ich, im Gegensatz zu den Autoren, eher nicht, dass die letztgenannte Behandlung maßgeblich für den Erfolg war. Eine kleine Ungereimtheit liegt in meinen Augen darin, dass der junge Mann bereits bei Erstdokumentation zum Zeitpunkt der Aufnahme ins Krankenhaus ein Gesichtsödem zeigte, welches dann am Ende der Therapie erneut erwähnt wird, als Nebenwirkung der Cobalt-Therapie.

Lundquist P. 1992
Ein 28 Jahre alter Mann versuchte, sich das Leben zu nehmen, indem er 10 bis 50ml eines Metallreinigers trank, welcher 9% Zyanid enthielt. Hierauf kollabierte er, erbrach und wurde komatös. Die Pupillen waren dilatiert, die Herzfrequenz betrug 90/min, der systolische Blutdruck 160mmHg und die Blutgase zeigten eine Azidose mit pH 7,12 und einem Basendefizit von 22,8mmol/l. Es erfolgten Intubation und Ventilation, sowie eine Magenspülung. Außerdem wurden Natriumbicarbonat und als Zyanidantidot zunächst Thiosulfat (95mmol) appliziert, was eine Tachykardie (140/min) zur Folge hatte. Ca. eine halbe Stunde nach der Giftingestion wurden 300mg Cobalt-EDTA iv verabreicht. Bereits eine viertel Stunde später erwachte der Patient und war ansprechbar. Die Zyanidspiegel im Vollblut betrugen am Tag der Vergiftung 105 µmol/l (entsprechend 2,84mg/l) und am folgenden Tag 4,5µmol/l (0,12 mg/l). Die ebenfalls bestimmten Plasmawerte lagen niedriger (1,8 µmol/l, entsprechend 0,05mg/l am ersten und 0,6 bzw. 0,7 µmol/l, entsprechend etwa 0,02mg/l am zweiten und dritten postexpositionellen Tag). Elf Stunden nach dem Ereignis wurde er extubiert und erholte sich vollständig.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
Der Autor berichtet von einer mittelschweren Zyanidvergiftung (die Klinik war relativ ernst, der Zyanidspiegel im Blut jedoch nicht im letalen Bereich), welche durch eine Kombination aus Cobalt-EDTA und Natriumthiosulfat gerettet werden konnte. Er berichtet nicht, dass die Anwendung des Cobalt-Kits in der empfohlenen Dosierung von 300mg zu unerwünschten Wirkungen geführt hätte, obwohl die normalerweise gängige Kombination mit Glukose zur besseren Verträglichkeit unterblieb. Es wird erwähnt, dass nach Applikation des Natriumthiosulfats eine Tachykardie auftrat. Ob diese jedoch auf das Antidot zurückführbar ist, kann ich nicht sagen, da bisher sonst niemand von einer derartigen Nebenwirkung berichtet hat.

6.1.1.2.5. Einsatz von Natriumthiosulfat als Monotherapie

Miller MH 1951
Miller und Toops publizierten den Fall eines 62jährigen Drogendealers, welcher nach seiner Festnahme in suizidaler Absicht ca. 6g Kaliumzyanid zu sich nahm.
Bereits drei Minuten später wurde er bewusstlos, krampfte und fiel in einen Schockzustand. Zehn Minuten nach Giftaufnahme traten ein Zyanose, Bradypnoe (AF 4/min) und Kreislaufinstabilität (HF und RR nicht bestimmbar) auf. Eine viertel Stunde nachdem er die Lösung getrunken hatte wurde eine Magenspülung durchgeführt und der Mann erhielt vier Amylnitritperlen zur Inhalation sowie 50ml Natriumthiosulfat iv, zusammen mit Coramin und Sauerstoff. Eine halbe Stunde nach dem Zwischenfall hatte sich sein Zustand etwas stabilisiert, die Atemfrequenz lag nun bei 10/min und ein schneller, wenn auch schwacher Puls konnte getastet werden. Der Patient krampfte allerdings mehrfach, woraufhin das

Antidotregime wiederholt (selbe Dosierung) und Dextrose infundiert wurde. Daraufhin erholte er sich binnen 30min vollständig.

Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2

Miller und Toops berichten von einem schweren Zyanidvergiftungsfall. Ich denke, er war schwer, da eine Kreislaufinstabilität und eine Ateminsuffizienz vorlagen, sowie 6 g KCN eingenommen worden waren. Es wurden leider keine Laborparameter und Blutzyanidspiegel bestimmt, die diese These hätten stützen oder widerlegen können. Der Patient sprach auf die zweite Dosis des Antidots rasch und gut an. Da die Autoren keine Angaben zur Konzentration des Thiosulfats machen, kann man nicht genau sagen, ob zweimal 12,5g oder zweimal 25g appliziert wurden. Auf alle Fälle war die Wirkung im Anschluss an die zweite Antidotapplikation sehr gut, ohne dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftraten.

Favarel-Garrigues JC 1982

Eine 27jährige Frau nahm in suizidaler Absicht ca. 2gKaliumzyanid zu sich. Dreißig Minuten nach dieser Handlung fand das Rettungsteam eine komatöse, hypotone Patientin vor, mit einer bilateralen Mydriasis, einer Atemdepression und epileptischen Anfällen. Es erfolgte eine Beatmung mit reinem Sauerstoff und kreislaufunterstützende Medikation. In der Notaufnahme wurde eine nicht definierte Menge Natriumthiosulfat verabreicht und die Frau sediert. Hierauf besserte sich die Kreislaufsituation vorübergehend, jedoch trat 5 Tage nach der Intoxikation der Tod auf Grund zerebraler Schäden ein.

Schweregrad 3 (letal), Sicherheitsgrad 2, Dokumentation 1

Aufgrund der eingenommenen Zyanidmenge von 2g und der schweren Klinik (die Patientin scheint kreislaufinstabil und ateminsuffizient gewesen zu sein) denke ich, dass hier insgesamt eine schwere Vergiftung vorlag. Diese konnte durch alleinige Gabe von Thiosulfat und supportive Maßnahmen nicht gerettet werden. Es werden auch keine Angaben zur Menge des Antidots oder anderer Medikamente gemacht. Leider wurden auch keine Vital- oder Laborparameter gemessen. Der Tod am 5. Tag trat wegen eines „schweren zerebralen Schadens“, der nicht näher spezifiziert wird, ein. Warum keine anderen Antidota zum Einsatz kamen, wird nicht näher dargelegt. Insgesamt ist der Fall recht wenig ausführlich beschrieben. In der französischen Orginal-Publikation wird von „Hyposulfite de sodium“ gesprochen, was etwa dem heutigen Thiosulfat entsprechen müsste.

Heintz B 1990

Ein 23jähriger Chemiestudent nahm in suizidaler Absicht 1500mg KCN-Salz zu sich (wie er nach seiner Genesung berichtete). Hieraufhin entwickelte er einen zerebralen Krampfanfall, wurde bewusstlos/stuporös und tachypnoisch. Im Labor zeigte sich eine Laktatazidose mit pH 6,96, Basendefizit 28mmol/l und Laktat 22mmol/l. 6h postexpositionell lag der Blutzyanidspiegel bei 6mg/l. Nach initial sechsstündiger supportiver Therapie (Diagnose unklar), bestehend aus Magenspülung, Aktivkohle- und Glaubensalzgabe, Beatmung mit 100%Sauerstoff und Natriumbicarbonat, erhielt er anschließend über 24h Natriumthiosulfat via Perfusor (1g/h), insgesamt also 24g.

Gegen Ende der Thiosulfatinfusion erwachte er und wurde extubiert. Der Blut-pH normalisierte sich unter der spezifischen Therapie binnen 9h, der BE nach 12h, die Ventilationsparameter nach 24h und das Laktat nach 2 Tagen. Die Entlassung erfolgte am 9. Tag.

Schweregrad 3, Sicherheitsgrad retrospektiv 3, Dokumentation 3

In dem von Heintz und Bock publizierten Vergiftungsfall lag höchstwahrscheinlich eine schwere Vergiftung vor. Der Blutzyanidspiegel war relativ hoch und es zeigte sich eine ernste metabolische Entgleisung, jedoch berichten die Autoren nicht, dass zu irgendeinem Zeitpunkt eine Kreislaufinstabilität oder Apnoe aufgetreten wäre. Es wurden auch keine

kreislaufunterstützenden Medikamente verabreicht. Insgesamt erfolgte die Therapie erst sehr verzögert (Beginn nach sechs Stunden), dennoch sprach der junge Mann gut darauf an. Von Therapienebenwirkungen oder Langzeitfolgen wird nichts berichtet. Dieser Fallbericht unterstützt die These, dass Natriumthiosulfat in Kombination mit forcierten supportiven Maßnahmen evtl. sogar in schweren Zyanidvergiftungsfällen als alleiniges Antidot – unter Berücksichtigung anderer Faktoren wie Alter und AZ – ausreichend sein kann.

Lundquist P 1992

Lundquist berichtet von einem 28jährigen Mann, welcher bewusstlos und krampfend aufgefunden wurde. Bei Ankunft in der Notaufnahme eine Stunde später wurde er intubiert und beatmet, da eine Hypopnoe vorlag. Außerdem zeigten sich eine Pupillendilatation, eine Hypotonie (RR systolisch 65mmHg) und eine Hypothermie von 34˚C. Der pH-Wert betrug 7,11 bei einem Basendefizit von 16,5mmol/l. Da in der Vergangenheit eine Drogenabhängigkeit bestanden hatte, wurden Naloxon und Cortison auf Verdacht verabreicht, ohne Erfolg. Etwa sechs Stunden nach der Vergiftung wurden KCN-Puderreste in der Wohnung des Mannes gefunden. Der Zyanidspiegel im Vollblut betrug zu diesem Zeitpunkt 139µmol/l, was ca. 3,76mg/l entspricht. Nun erfolgte eine Magenspülung und die Gabe von 120mmol Natriumthiosulfat (entspricht etwa 30g). Unter dieser Therapie verbesserte sich der Zustand des Patienten vorübergehend, er war wach und konnte extubiert werden. Fünfzehn Stunden nach der Giftaufnahme entwickelte er jedoch ein diffuses Hirnödem, welches nach fünf Tagen zum Tod führte.

Schweregrad 3 (letal), Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3

Es lag eine schwere Vergiftung mit Kaliumzyanid vor (Zyanidspiegel im Blut zwar nicht übermäßig hoch, jedoch erst sechs Stunden nach der Intoxikation bestimmt; außerdem extreme Kreislaufinstabilität (Hypotonie und Hypothermie, auch wenn kein Kreislaufstillstand) und Ateminsuffizienz), welche höchstwahrscheinlich zu spät diagnostiziert und therapiert wurde. Ob bei Verwendung stärker und rascher wirksamer Antidota eine erfolgreichere Behandlung möglich gewesen wäre, ist unklar. Ebenso wie die Frage, ob bei rechtzeitiger Therapie der Ausgang der Vergiftung ein anderer gewesen wäre. Ich denke eher nicht, da der Patient ja eigentlich bereits „über den Berg“ war, bevor sich sein Zustand ohne ersichtlichen Grund erneut so extrem verschlechterte und er verstarb. Initial war die Wirkung des Thiosulfat nämlich eigentlich eine gute gewesen.

Nakatani T 1993

Es wird von einem 31jährigen Mann berichtet, welcher sich tief komatös und mit Krampfanfällen präsentierte. Die Atemfrequenz fiel von 15/min bei Krankenhausaufnahme auf 6/min ab, weshalb er intubiert und kontrolliert beatmet wurde. In der BGA zeigten sich ein pH-Wert von 7,049 und ein BE von -20mmol/l. Die Basismaßnahmen bestanden darüber hinaus aus Magenspülung und Gabe von Aktivkohle. 30 min nach Ankunft in der Notaufnahme wurde in seiner Wohnung eine vormals KCN-haltige Flasche gefunden. Nun erfolgte eine spezifische Zyanid-Antidot-Therapie in Form von drei Ampullen Amylnitrit alle drei Minuten mit leichtem Blutdruckabfall als Folge (RR systolisch 80mmHg). Nach Gabe von 10g Natriumthiosulfat über 10min erholte er sich binnen einer halben Stunde vollständig. Der Met-Hb-Wert lag unter 2%, der pH-Wert stieg im Verlauf von 7,02 auf 7,5 nach 5h, einhergehend mit einem Laktatabfall von 12,4mmol/l auf Normalwerte. Der Blutzyanidspiegel fiel von 1,2 mg/l nach 2h auf unter 0,1mg/l nach 3h. Letzterer wurde jedoch erst sechs Monate nach dem Ereignis aus konservierten Blutproben bestimmt und ist deshalb höchstwahrscheinlich nicht verlässlich.

Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3

In diesem Fall lag eine mittelschwere Zyanidvergiftung vor, die sich in einer metabolischen Entgleisung, Koma und einer respiratorischen Beteiligung äußerte. Das Herz-Kreislaufsystem

scheint jedoch nicht beteiligt gewesen zu sein, lediglich durch die Antidottherapie in Form von Amylnitrit wurde eine Hypotonie hervorgerufen. Die Thiosulfattherapie zeigte eine gute Wirksamkeit und wurde komplikationslos vertragen.

Mutlu GM 2002
Im vorliegenden Fall wurde ein 83jähriger, emeritierter Biochemieprofessor und Besitzer einer kleinen Chemiefabrik von seiner Frau bewusstlos in der Badewanne aufgefunden. Das Rettungsteam erhob folgende Befunde: 83jähriger, hypopnoischer Patient in schlechtem AZ, kaum palpabler Puls und nicht messbarer Blutdruck. Auf dem Transport ins Krankenhaus trat eine pulslose elektrische Aktivität auf, welche eine Herzdruckmassage in Kombination mit Epinephrin und Atropin nötig machte. Hierdurch konnte der Kreislauf binnen 10min wiederhergestellt werden. In der Notaufnahme persistierten Druckverlust und schwacher Puls. Auch lagen nun das Fehlen von Spontanatmung, eine Hypothermie von 32,8˚C und eine nicht lichtreagible Mydriasis vor. Im EKG wurde ein Vorhofflimmern festgestellt. Auch waren die Herzenzyme erhöhte (das Myoglobin, die CK-MB und die Troponine). Im Röntgenthorax erkannte man ein Lungenödem. Die Blutgasanalyse erbrachte einen pH-Wert von 7,1, einen venösen Sauerstoffpartialdruck von 62mmHg und ein leicht erhöhtes Laktat (6,2mmol/l). Der alte Herr wurde intubiert und erhielt Katecholamine. Sein Zustand verbesserte sich dadurch jedoch nicht (Ausfall der Hirnnerven). Da die Angehörigen im Badezimmer einen Abschiedsbrief und eine leere KCN-Flasche fanden, erfolgte die Gabe einer Natriumthiosulfatinfusion, was die Wiederherstellung des peripheren Blutdrucks zur Folge hatte. 18Stunden nach Ingestion des Zyanids betrug der Blutspiegel 1,0mg/l. Da alle Wiederbelebungsversuche scheiterten, wurde der Patient am folgenden Tag für hinrtot erklärt.
Schweregrad 4, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
Es wird von einer sehr schweren Zyanidvergiftung in suizidaler Absicht berichtet. Komplizierend kommen das Alter des Patienten, die vorbestehende Herzerkrankung und das Auftreten eines Infarktes hinzu. Letzterer ist wahrscheinlich durch die Intoxikation entstanden, da das Myokard bereits vorgeschädigt war.
Leider dokumentieren die Autoren nicht, wann die Thiosulfatgabe im Verlauf des Falles erfolgte, es scheint jedoch deutlich (zu) spät gewesen zu sein. Auch wird nicht aufgeführt, wie viel dem Mann gegeben wurde. Eine weitere Unklarheit besteht im Hinblick auf die Blutgasanalyse. Die Autoren nennen den pO_2, welcher venös bestimmt wurde, zusammen mit dem pH und Laktat-Wert. Deshalb bin ich mir nicht sicher, ob letztere Werte auch aus venösem oder arteriellem Blut stammen.
Insgesamt sollte man diesen Fall in meinen Augen nicht zu negativ in die Bewertung des Thiosulfates als Antidot einfließen lassen, da höchstwahrscheinlich keines der Antidota das Leben dieses Patienten hätte retten können, v.a. mit solch einer zeitlich verzögerten Anwendung. Warum allerdings keine weiteren Antidote angewendet wurden, wird nicht näher dargelegt.

6.1.1.2.6. Hydroxocobalamin

Vgl. Nitrit/4-DMAP-Fälle von *van Heijst AN 1987*

Tassan H 1990
Die Autoren um Tassan berichten von einem 15jährigen Mädchen, welches sich mit 2,5g Kaliumzyanid vergiftete. 90min später zeigten sich ein Koma, eine Kreislaufinsuffizienz und einer schweren metabolischen Azidose. In der Notaufnahme erfolgte eine Magenspülung, Beatmung, Gabe von Natriumbicarbonat und β-Mimetika sowie eine spezifische Antidotbehandlung mit 4g Hydroxocobalamin und 8g Hyposulfit (entspricht

Natriumthiosulfat). Der Zyanidspiegel im Blut betrug bei Aufnahme 494µmol/l (13,3mg/l). Das Mädchen genas vollständig.

Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2

Es liegt der Fall einer schweren Zyanidvergiftung vor, welcher durch Gabe von Hydroxocobalamin und Natriumhyposulfit (was Natriumthiosulfat entspricht) gerettet werden konnte. Das Mädchen wies einen extrem hohen Blutzyanidspiegel und metabolische und kardiorespiratorische Störungen auf. Die genauen Vital- und Laborparameter werden von den Autoren nicht aufgeführt, ebensowenig wie der exakte klinische Verlauf. Bemerkenswert ist das gute Ansprechen auf die Hydroxocobalamin/Thiosulfat Therapie, trotz eines zeitlich verzögerten Therapiebeginns von über 1,5 Stunden.

Gaillard C 1991

Ein 33 Jahre alter Mann wollte sich, nach einer Auseinandersetzung mit seiner Frau, mit einer zyanidhaltigen Lösung das Leben nehmen. Die Rettungskräfte fanden ihn semikomatös, agitiert, tachykard (HF 135), tachypnoisch, zittrig und mit einer beidseitigen Miosis vor. Sie verabreichten iv Flüssigkeit und begannen eine Maskenbeatmung mit 100% Sauerstoff. In der Notaufnahme war der Patient voll bei Bewusstsein, er atmete spontan, musste jedoch nach Auftreten von epileptischen Anfällen mit Clonazepam behandelt, intubiert, beatmet und sediert werden. Es wurde eine Magenspülung durchgeführt und Aktivkohle appliziert. Zusätzlich erhielt er ca. zwei Stunden nach Giftaufnahme Bicarbonat und Hydroxocobalamin (4g). Der Zyanidspiegel, welcher bei Ankunft im Krankenhaus 150µmol/l (entsprechend 4,05mg/l) betragen hatte, fiel hierdurch auf 15µmol/l (0,41mg/l) ab. Die spezifische Antidottherapie wurde im Verlauf der nächsten drei Tage noch zweimal wiederholt. Am vierten Tag wurde der Patient extubiert und am siebten Tag entlassen. Er behielt keinerlei Folgeschäden zurück.

Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3

Gaillard berichtet von einer mittelschweren Zyanidvergiftung (semikomatös bzw. bewusstseinsklar unter supportiver Therapie, keine totale Kreislauf oder Ateminsuffizienz, jedoch ein eigentlich als letal geltender Blutzyanidspiegel, deshalb Kompromiss und Schweregrad 2), welche erfolgreich Hydroxocobalamin behandelt wurde. Die Intoxikation war gesichert, da die Frau des Suizidenten einen leeren Flakon mit der Aufschrift „Zyanid“ bei ihrem Mann gefunden hatte. In diesem Fall trat ungewöhnlicherweise eine Miosis anstelle der sonst berichteten, zumindest präfinal auftretenden Mydriasis auf (ebenfalls von einer Miosis berichten *Yacoub et al. 1974).*

Benaissa ML 1995

Benaissa berichtet von zwei Suizidversuchen mit Quecksilber-Zyanid-Salzen.
Im ersten Fall handelte es sich um eine 27jährige Pharmazeutin, welche unmittelbar nach Aufnahme des Giftes (Quecksilber-Oxyzyanid) Brust und Bauchschmerzen entwickelte sowie das Bewusstsein verlor. Bei Ankunft des Rettungsdienstes eine viertel Stunde später lag der systolische Blutdruck bei 80mmHg, die Herzfrequenz bei 34/min, die GCS bei 3 und die Pupillen waren beidseits dilatiert und starr. Es erfolgte die Intubation und Beatmung. Aufgrund eines Herzkreislaufstillstandes wurde eine Herzdruckmassage begonnen, an die sich in der Notaufnahme (Ankunft dort 15min später) eine CPR anschloss. Unter der Reanimation wurden 4g Hydroxocobalamin und 8g Natriumthiosulfat iv verabreicht. Nach einer halben Stunde stabilisierten sich Puls und Blutdruck. Weitere 30min später trat eine DIC mit diffusen inneren Blutungen auf und die Frau fiel in einen hypovolämischen Schock mit Anurie. Nun wurden auch die Quecksilberantidota Dimercaprol und Dimercaptosuccinit appliziert. Dennoch verstarb die Patientin 5 Stunden später. Die Spiegel der Gifte im Blut betrugen 6,99mg/l für Zyanid und 0,44mg/l für Quecksilber.

Schweregrad 3 (letal), Sicherheitsgrad 3, Dokumentationsgrad 3
Ein weiterer Fall ist der eines 14jährigen Jungen, welcher eine unbekannte Menge Quecksilberzyanid zu sich nahm. 50min nach der Intoxikation war er bei Bewusstsein, tachykard (HF 120) und klagte über Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen. Im weiteren Verlauf wurde er agitiert, hypoton (RR_{sys} 80mmHg) und stärker tachykard (HF 140/min). Die Blutgaswerte zeigten einen pH von 7,33 und einen Laktatspiegel von 19,6mmol/l. Die Therapie bestand aus Magenspülung, iv Flüssigkeitszufuhr, Dimercaprol (200mg iv alle 6h), Dimercaptosuccinit (400mg per os alle 8h) und 5g Hydroxocobalamin. Sein Zustand verbesserte sich vorübergehend, bevor er nach sieben Stunden anurisch wurde. Da eine Furosemid und Dopamin Therapie keine Wirkung zeigte, wurde am 5. Tag eine Peritonealdialyse initiiert (Kreatinin 1325µmol/l). Die Zyanidspiegel (µmol/l) und Laktatwerte (mmol/l) wurden bei Aufnhame, nach einer, fünf und elf Stunden bestimmt und lagen bei 217 – 35 – 4,6 – 13 (dies entspricht 5,64 – 0,95 – 0,12 – 0,35 mg/l) (Zyanid) und 19,6 – 16,8 – 6,9 – 15,1 (Laktat). Der bei Aufnahme bestimmte Quecksilberspiegel betrug 6,03 mg/l. Der Patient erholte sich vollständig und konnte nach 26 Tagen entlassen werden.
Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentationsgrad 3
Die Gruppe um Benaissa publizierte zwei Fälle von kombinierten Zyanid- und Quecksilber-Vergiftungen, von denen eine durch spezifische Antidottherapie gerettet werden konnte, eine verstarb. Beide Male lagen schwere Vergiftungen mit hohen Blutzyanidspiegeln und metabolischen sowie kardiorespiratorischen Entgleisungen vor. Im zweiten Fall war auch der Quecksilberspiegel sehr hoch. Als Zyanidantidot kam Hydroxocobalamin zum Einsatz. Als Komplikation trat in beiden Fällen eine Anurie auf, welche wahrscheinlich durch die Quecksilbervergiftung bedingt war. Welches der Gifte jedoch für den Tod der Frau im ersten Bericht verantwortlich war, kann nicht mehr eindeutig festgelegt werden, ebenso wenig wie mögliche Interaktionen zwischen den Giften und den Antidota. Dass die Vergiftungssymptome jedoch in beiden Fällen mit zeitlicher Latenz auftraten, spricht eher nicht für eine Zyanidintoxikation (welche, zumindest sofern sie fulminant ist, sehr rasch beginnt).

Hantson P 1996
Eine 38jährige Frau nahm in suizidaler Absicht ca. 1 Teelöffel $K_3Fe(CN)_6$ (Preußisch-Rot, Kalium-Eisen-Zyanid) zusammen mit etwas Alkohol zu sich. 30min später war sie voll bei Bewusstsein, leicht tachykard (HF 110/min) und hyperton (RR 150/80mmHg). Da der behandelnde Arzt eine Zyanidvergiftung vermutete, führte er eine Intubation durch, beatmete die Patientin und verabreichte 5g Hydroxocobalamin iv. 1h nach Gifteinnahme war die Patientin nach wie vor bei Bewusstsein, die Vitalparameter lagen im Normbereich und eine Zyanose war nicht nachweisbar. Außer einer vergrößerten Anionenlücke (13mmol/l) lagen die Blut(gas)werte innerhalb der Referenzbereiche. 12 Stunden nach dem Ereignis wurde die Suizidentin extubiert und konnte entlassen werden. Der Zyanidspiegel wurde im Verlauf 1h, 3h, 4h, 6h und 8h postexpositionell bestimmt und betrug (in µmol/l bzw. mg/l) 20 bzw. 0,54 – 15,4 bzw. 0,42 – 12,3 bzw. 0,33 – 8,85 bzw. 0,24 und 3,6 bzw. 0,1. Weder der Met-Hb-Wert noch der Blut-pH oder das Laktat erreichten signifikant erhöhte Werte.
Schweregrad 1, Sicherheitsgrad 1, Dokumentation 2-3
Die Autoren erklären die milde Symptomatik der Vergiftung mit der schlechten Resorption dieser Zyanidsalzverbindung im GIT und der schlechten Freisetzung des Zyanidions im Organismus. Der Blutzyanidspiegel erreichte zu keinem Zeitpunkt signifikant erhöhte Werte und auch der klinische Zustand der Patientin war die ganze Zeit über stabil und ungefährlich. Heute ist allgemein anerkannt, dass eine Zyanidvergiftung durch den Konsum dieser Farbverbindung eigentlich nicht möglich ist (deshalb Schweregrad „1“, d.h. keine Vergiftung).

Borron SW 1996, 2007
Die Franzosen Borron und Baud veröffentlichten 1996 und 2007 ihre Erfahrungen bzw. eine Zusammenschau von klinischen Anwendungserfahrungen mit Hydroxocobalamin bei Vergiftungen mit Zyaniden.
1996 zitierten sie 18 Fälle verschiedener Autoren. Es lagen stets Vergiftungen mit Salzen der Blausäure vor, meist ca. 1g (zw. 0,2 und 2,5g). Bei 7 Personen wurde der Blutzyanidspiegel bestimmt, welcher zw. 77 und 1797µmol/l lag (entsprechend 2,08 und 48,5 mg/l). Alle Opfer erhielten Hydroxocobalamin in einer Dosierung zw. 0,2 und 8 g. Darüber hinaus wurden regelmäßig weitere Antidote verabreicht, nämlich sechsmal Cobalt EDTA, zweimal Cobalt-EDTA und das Lilly-Kit und einmal Natriumthiosulfat. Die klinischen Parameter (abgesehen von den z.T. erhobenen Zyanidblutwerten) wurden nicht aufgeführt. 15 der 18 berichteten Fälle überlebten die Intoxikation, eine Person, welche bei einem Blutzyanidspiegel von 291µmol/l (7,9mg/l) 4g Hydroxocobalamin und Cobalt-EDTA erhalten hatte, fiel ins Langzeitkoma und zwei Patienten verstarben (ein mit 7g Hydroxocobalamin und Thiosulfat behandelter Fall einer Vergiftung mit 1,5g KCN, Blutzyanidwert nicht bestimmt, sowie ein mit 4g Hydroxocobalamin und Cobalt-EDTA behandelter Patient mit einem Blutzyanidspiegel von 77µmol/l (= 2,08mg/l)).

2007 berichteten die Autoren von 14 Fällen. Hierunter befanden sich 12 Männer und 2 Frauen im durchschnittlichen Alter von 35,2 Jahren (14,8 bis 64 Jahre). 10 hatten KCN, einer NaCN, einer Acetonitril (dieser Fall eines 40jährigen Mannes wird hier nicht in die Auswertung mit einbezogen), einer BrCN und einer eine unbekannte zyanidhaltige Substanz zu sich genommen, davon 11mal im Zuge eines Suizidversuchs. Der Blutdruck lag im Mittel bei 90/55mmHg, die Herzfrequenz betrug durchschnittlich 83/min und die GCS 10 Punkte. Der Blutzyanidspiegel (in µmol/l) wurde bei 11 Patienten bestimmt und lag zw. 13 (einmal, zweitniedrigster Wert 103) und 260 (entspricht 0,35mg/l minimal bzw. 7,03mg/l maximal), Mittelwert 159 (4,3mg/l). Alle 13 Patienten erhielten Hydroxocobalamin in einer Dosierung zw. 5 (5mal) und 20g (einmal), im Mittel 10g. Zwischen der Vergiftung und der Behandlung vergingen durchschnittlich 2,1h (0,25 bis 5,5h). Darüber hinaus erhielten drei Personen Natriumthiosulfat (zwei mittelschwere und eine schwere Vergiftung) und ein Patient Thiosulfat und Cobalt-EDTA (schwere Intoxikation). Zwei Personen mussten wiederbelebt werden. Zehn Patienten erhielten Sauerstoff über eine Maske, sechs von ihnen mittels mechanischer Ventilation.
Sieben Personen genasen vollständig.
Vier Patienten verstarben. Bei ihnen hatte der Zyanidspiegel über 150µmol/l (4,05mg/l) gelegen(entsprechend schweren Vergiftungen). Alle vier hatten über 10g Hydroxocobalamin erhalten (10g-10g-15g und 20g), einer zusätzlich Thiosulfat, und ein weiterer eine Kombination aus Hydroxocobalamin (15g) plus Thiosulfat plus Cobalt-EDTA. Bei diesem war auch eine CPR durchgeführt worden. Die Zeit bis zur Behandlung betrug 0,5 bzw. 2 und 4 h (einmal nicht angegeben).
Ein weiteres Opfer konnte zwar gerettet werden, behielt jedoch eine Enzephalopathie zurück (dieser Patient wurde erst nach 12h mit der Antidottherapie behandelt und musste reanimiert werden). Insgesamt wurde Hydroxocobalamin gut vertragen, es zeigten sich lediglich bei 8 der 13 Personen Nebenwirkungen in Form einer Chromaturie, einer Rosafärbung der Haut an der Einstichstelle, Palpitationen oder eines vorübergehenden Blutdruckanstiegs.
Hier der Zusammenhang zwischen Intoxikationsschwere und Ausgang des Vergiftungsfalles:
Drei leichte Vergiftungen (keine Wiederbelebung nötig, keine Katecholaminapplikation) – alle erhielten lediglich Hydroxocobalamin- alle überlebten;

Fünf mittelschwere Vergiftungen (weder mild noch schwer) – alle überlebten (einer davon mit einer Kombination aus Hydroxocobalamin und Natriumthiosulfat behandelt, die übrigen mit Hydroxocobalaminmonotherapie);
Fünf sehr schwere Vergiftungen (Herz- oder Herzkreislaufstillstand oder GCS von 3) – vier verstorben, einer mit Enzephalopathie überlebt (zwei der Verstorbenen Antidotkombinationen aus Hydroxocobalamin plus Thiosulfat bzw. Thiosulfat und Cobalt-EDTA, der Überlebende Kombination mit Thiosulfat).
Schweregrad 1(weder CPR noch Sauerstoff noch Katecholamine nötig: 3 mal); 2 (weder Kriterien von 1 noch von 3/4 erfüllt: 5 mal); 4 (Herz- oder Herzkreislaufstillstand (4 Personen) und/oder GCS 3 (1 Patient): 5 mal), Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2
Eine sehr umfangreiche Publikation von mit Hydroxocobalamin therapierten Zyanidvergiftungen. Leider wurden die Fälle nicht einzeln ausführlich beschrieben, so dass die Daten/Laborwerte nicht mit klinischen Erscheinungsbildern verknüpft werden konnten, weshalb insbesondere die 1996 publizierten Fälle nicht in die Endauswertung einflossen. Auch war die Einordnung der Fälle in die Schwerekategorien nicht einfach, da die klinischen Angaben fehlten. Folglich musste ich sie ausschließlich über Laborwerte oder die GCS vornehmen, was den realen Fällen evtl. nicht gerecht wird und evtl. nicht ganz einheitlich mit den übrigen Fallberichten meiner Arbeit ist.
Insgesamt lässt sich sagen, dass Hydroxocobalamin in leichten und mittelschweren Fällen eine gute Wirkung zeigte, ohne dass gravierende Nebenwirkungen auftraten. Allerdings hätte in diesen Fällen evtl. auch eine supportive Behandlung allein ausgereicht. In den schweren Fällen war die Wirksamkeit des Antidots nicht ausreichend. Da jedoch keine Angaben zur zeitlichen Verzögerung bis zur Applikation des Gegengifts gemacht werden, ist es schwierig, diese Tatsache richtig zu bewerten.

Weng TI 2004
Weng und Mitarbeiter berichten von einem 51jährigen Mann, welcher in suizidaler Absicht eine unbekannte Menge einer KCN-haltigen Milch-Emulsion (3g KCN/l Milch) trank.
20 Minuten später zeigten sich ein Reaktionsverlust, ein Kreislaufkollaps und ein Bewusstseinsverlust. Er erlitt einen Krampfanfall und fiel danach ins Koma. Der Blutdruck betrug 90 min nach der Vergiftung 77/60 mmHg. Der Mann war tachykard (HF 147/min) und die GCS lag bei 7 Punkten. In der Blutgasanalyse zeigte sich eine metabolische Azidose (pH 7,22) mit einem Laktat von über 12mmol/l. Der Zyanidspiegel betrug 2,9mg/l. Der Patient wurde intubiert, beatmet und erhielt Aktivkohle. 2,5 Stunden nach dem Suizidversuch wurden 5g Hydroxocobalamin appliziert. Trotz Antidot stieg der Blutzyanidwert auf 4,2mg/l eine Stunde später. Im weiteren Verlauf besserte sich der klinische Zustand, so dass nach weiteren 3 Stunden die Extubation erfolgte und der Mann 5 Tage später ohne Folgeschäden entlassen wurde.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
Hier wird von den Autoren von einer mittelschweren Zyanidvergiftung berichtet, da zwar eine Kreislaufinstabilität vorlag, der Zyanidspiegel im Blut (zumindest primär) und die metabolische Entgleisung jedoch weniger ausgeprägt waren. Die Resoprtion des Zyanids aus dem Gastrointestinaltrakt scheint durch Milchkonsum nicht zu beeinträchtigen zu werden. Da sich der Zustand des Patienten nach Antidotgabe nicht rasch besserte, sondern erst langsam über mehrere Stunden, könnte man überlegen, ob der Vergiftungsausgang auf die spezifische Therapie oder eher auf die endogene Entgiftungskapazität zurückführbar ist.

Harry P.
Harry et al. berichten von einer 54 Jahre alten Biochemielaborantin, welche sich durch Ingestion von 200mg Natriumzyanid - mit suizidalem Hintergrund - schwer mit Zyanid

vergiftete. Fünf Minuten nach Giftaufnahme traten Übelkeit und eine Somnolenz auf. Der eine halbe Stunde später eintreffende Notarzt stellte ein areaktives Koma fest, weshalb die Patientin intubiert und mit 100% Sauerstoff beatmet wurde. Eine Stunde nach dem Vorfall wurde in der Notaufnahme folgender Befund erhoben: GCS 3, Hypotonie (70/40mmHg), Hypothermie (33˚C), Tachykardie (120/min), Laktat 29,5mmol/l, Zyanidspiegel im Blut 10mg/l. Die Patientin erhielt 4g Hydroxocobalamin zusammen mit 8g Natriumthiosulfat iv. Hierdurch normalisierten sich der periphere Widerstand, der Aortendruck und der Bewusstseinszustand (GCS 9) und das Laktat fiel auf 7,5mmol/l. Zusätzlich wurde eine HBO durchgeführt, unter welcher sich die Neurologie der Frau gänzlich normalisierte (GCS 15). Die Zyanidwerte wurden noch dreimal bestimmt, und zwar nach 4h mit 1,2mg/l, nach 6h mit 0,3mg/l und nach 20h mit 0,25mg/l. Die Patientin erholte sich vollständig.

Schweregrad 4, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3

Diese Patientin mit einer schweren Zyanidvergiftung (Blutspiegel 10mg/l, Kreislaufinstabilität, areaktives Koma) sprach gut auf die Gabe von Hydroxocobalamin und Thiosulfat an. Ob die HBO wesentlich zum Ausgang des Falles beitrug, ist unklar, da die Normalisierung des neurologischen Befundes evtl. auch unter normaler Sauerstoffbeatmung stattgefunden hätte, wenn man dieselbe Zeit abgewartet hätte. Die Antidottherapie zeigte – trotz später Applikation - bereits nach wenigen Minuten eine fulminante Wirkung (mit extremem Laktatabfall und GCS-Anstieg).

6.1.1.3. Vorstellung eines Mordversuches mit Zyanid und Therapie mit Nitriten

Chin RG 2000

Eine 19 Jahre junge Frau brach in ihrer Wohnung akut zusammen, nachdem sie aus einer offenen Wasserflasche getrunken hatte. In der Notaufnahme zeigten sich eine GCS von 5, eine Apnoe, eine HF von 110/min, ein systolischer Blutdruck von 90mmHg und ein Blut-pH von 7,01 mit einem Laktat von 10mmol/l.

Sie wurde intubiert und beatmet und erhielt Naloxon, Thiamin, Glucose und Flüssigkeit sowie Aktivkohle und Natriumbicarbonat. Nach iv-Gabe von 12,5g Natriumthiosulfat stieg der pH auf 7,17. Der Met-Hb-Wert lag bei 9,5%. Nun wurden noch 300mg Natriumnitrit appliziert und beide Antidote in halber Dosis nach 60 min wiederholt.

Im Verlauf konnte die Patientin nach fünf Tagen extubiert und nach acht Tagen entlassen werden. Bei Reevaluation 5 Monate später klagte sie über Störungen des Kurzzeitgedächtnisses sowie Schwäche in den Unterschenkeln. Es wurde vermutet, dass der Freund der Frau, welcher einige Zeit im Schmuckgewerbe gearbeitet hatte, versucht hatte, sie mit Zyanid, welches er in der Wasserflasche aufgelöst hatte, zu ermorden (positiver Giftnachweis in der Flasche).

Schweregrad 2, Sicherheit 3, Dokumentation 2

Dieser wahrscheinliche Mordversuch (der meines Wissens nach einzige derartige Fall, der publiziert wurde) führte beim Opfer zu einer mittelschweren Zyanidvergiftung (Koma und Apnoe, jedoch Kreislauf relativ stabil). Diese wurde mit dem Nitrit-Antidot-Kit erfolgreich therapiert, jedoch behielt die Patientin milde neurologische und motorische Folgeschäden zurück. Der Blutzyanidspiegel wurde wahrscheinlich nicht bestimmt, da man primär keine Zyanidvergiftung vermutete. Wieso der Met-Hb-Spiegel bereits vor Applikation des Met-Hb-Bildners Natriumnitrit erhöht war, wird nicht erläutert. Evtl. wurde er nach Gabe des Nitrits bestimmt und lediglich in der Veröffentlichung zuvor aufgeführt, oder die Proben wurden vertauscht oder falsch beschriftet.

6.1.2. Inhalativ-akzidentelle Vergiftungen mit Blausäure/-derivaten

6.1.2.1. Beispiel für die alleinige Therapie mit Sauerstoff

Lam KK 2000
Fünf Feuerwehrmänner befanden sich 5-30min lang in einem durch HCN-Gas kontaminierten Raum.Hierbei trugen sie Schutzanzüge und Atemmasken. Nach dem Einsatz klagten sie über Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit, Engegefühl in der Brust und Irritation der Augen und im Hals. Es wurde eine Ganzkörperdekontamination durchgeführt und Sauerstoff gegeben. Die Symptome bildeten sich binnen weniger Stunden zurück.
Schweregrad 1 (5 Personen), Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 1
Ob man in diesem Fall überhaupt von „Vergiftung" sprechen kann, oder nicht lieber lediglich von „Beeinträchtigung" oder „Affektion" sprechen sollte, könnte man diskutieren.

Vgl. Fallbericht *Wurzburg H 1996* unter Nitrittherapie

6.1.2.2. 4-DMAP als Antidot

Zilker T. 2005
Es wird von sieben inhalativen bzw. inhalaltiv-dermalen Zyanidvergiftungen berichtet. Hierunter befanden sich fünf leichte Vergiftungen ohne Koma. Diese Personen erhielten alle 250mg 4-DMAP 12min bis 5,5h postexpositionell und genasen vollständig, ohne dass Nebenwirkungen der Antidot-Therapie auftraten. Die beiden anderen Patienten waren schwerer intoxikiert, sie waren tief komatös. Die Therapie bestand aus 250mg 4-DMAP, welches komplikationslos vertragen wurde (bei einem der beiden führte 4-DMAP zu einem Met-Hb-Spiegel von über 40%, was jedoch keine negativen Auswirkungen auf den Verlauf der Therapie hatte). Beide Männer erholten sich vollständig.
Schweregrad 1 (fünfmal)/ 3 (zweimal), Sicherheitsgrad 2, Dokumentation 2

Stickel E. 2008
Stickel berichtet von einem 56 Jahre alten Goldschmied, welcher bei seiner Arbeit Natriumzyaniddämpfe einatmete. Wenige Minuten später kollabierte und krampfte er. Der Kreislauf war stabil und es lag spontane, wenn auch erschwerte, Atmung vor. Der Mann wurde intubiert und beatmet und erhielt 1000mg 4-DMAP (viermal Normodosis) zusammen mit 25g Thiosulfat. Dadurch wurde eine schwere Zyanose hervorgerufen mit einem Met-Hb-Wert von 73% 90min nach Antidotgabe. Dieser Wert fiel – u.a. durch Gabe von Erythrozytenkonzentraten – im Verlauf auf 46,3% (160min nach Antidotapplikation), 33,8% (220min nach Antidotapplikation), 32,6% nach drei Tagen, 21,6% am vierten und 2% am fünften Tag. Der Zyanidspiegel im Blut wurde einmalig bestimmt und betrug 37mg/l. Durch die Antidotüberdosierung trat eine massive Hämolyse (Bilirubin 8,9mg/dl, Hb-Abfall von 13,9 auf 7,3g/dl; LDH 6600 U/l) mit transienter Niereninsuffizienz auf, wovon sich der Mann jedoch vollständig erholte.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
Dieser Fall einer mittelschweren akzidentellen Zyanidvergiftung wurde erfolgreich mit 4-DMAP und Thiosulfat gerettet. Durch die Überdosierung des spezifischen Antidots wurden jedoch gravierende Nebenwirkungen in Form schwerer Blutbildveränderungen, sowie einer Niereninsuffizienz hervorgerufen. Warum diese Menge 4-DMAP überhaupt zum Einsatz kam, wird nicht berichtet. Der Blutzyanidspiegel von 37 g/ml erscheint mir extrem hoch. Evtl. ist er durch die Freisetzung des Zyanids aus den hämolysierten Erythrozyten oder durch die

Mitbestimmung des an Met-Hb-gebundenen Zyanids zu erklären. Eine solch hohe Exposition in nicht-suizidaler Absicht ist ungewöhnlich.

6.1.2.3. Nitrite als Therapeutika

Potter AL. 1950

Ein früher Bericht von einer inhalativen HCN-Intoxikation stammt von A.Potter. Er berichtet von einem 52 Jahre alten Arbeiter in einem HCN-verarbeitenden Industriewerk, welcher bei dem Versuch, die Zuleitung eines HCN-Behälters zu reinigen, das Gas einatmete. Er trug Handschuhe und einen Respirator, musste diesen jedoch abnehmen, da die Frischluftzufuhr nicht richtig funktionierte. Kurze Zeit nach Verlassen des Raumes wurde ihm schwindelig, er wurde dyspnoisch, bekam Kopfschmerzen und erlitt einen Schwächeanfall. Als Erstmaßnahmen erhielt er Sauerstoff und eine Ampulle Amylnitrit zur Inhalation. 5min nach dem Zwischenfall war der Mann tief bewusstlos, atmete schwer und irregulär, war tachykard (HF 110/min), die Pupillen war nicht lichtreagibel und er krampfte (sekundär generalisierter Anfall). Deshalb erhielt er den Zyanidantidotkit mit 300mg Natriumnitrit und 50ml 50%iger Natriumthiosulfatlösung (25g). Sofort normalisierte sich die Atmung, er bewegte sich spontan, murmelte unzusammenhängend und zeigte eine positive Pupillenlichtreaktion. 10min nach Gabe der Antidote war er wieder voll bei Bewusstsein und erholte sich rasch. Der Zyanidspiegel im Blut war erhöht. (Menge nicht angegeben).

Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2

Ich denke, dass durch die rasche Intervention und Antidottherapie verhindert wurde, dass die Vergiftung sich schlimmer entwickeln konnte. Leider macht Potter keine Angaben zur Menge des Zyanids im Blut, so dass die Schweregradeinteilung anhand der Klinik erfolgen musste. Die alleinige Erstlinientherapie mit Amylnitrit erwies sich bei diesem Patient als unzureichend, die Gabe von Natriumnitrit plus Thiosulfat wirkte sehr gut.

Wolfsie J.H. 1951

Wolfsie berichten von insgesamt 12 Fällen akzidenteller Zyanidvergiftungen, inhalativ und/oder dermal. Betroffen waren stets männliche Arbeiter im Alter von 29 bis 48 Jahren. Es traten zweimal leichte Vergiftungen ohne Bewusstseinsverlust und 10mal mittelschwere Vergiftungen mit Koma, aber stabilem Kreislauf, auf. Die Therapie bestand entweder aus Amylnitrit (die leichten Vergiftungen und vier mittelschwere Vergiftungen) oder aus Natriumnitrit (300mg) plus Natriumthiosulfat (12,5g) („Lilly-Kit“)(6 Patienten). Alle Patienten wurden zusätzlich beatmet und, falls eine dermale Exposition vorlag, dekontaminiert. Die Vergifteten erholten sich alle vollständig.

Schweregrad 1 (2 Fälle)/ 2 (10 Fälle), Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2

Es handelte sich um akzidentelle, milde Zyanidvergiftungen. Alle sprachen gut auf Nitrittherapie an, wobei die Indikation eher großzügig gestellt wurde (häufig lagen nur ein mildes Koma und stabile Kreislaufverhältnisse vor). Angeblich waren alle Patienten ateminsuffizient bzw. apnoisch, wobei diese Diagnose gewöhnlich von den anwesenden Arbeitskollegen gestellt wurde und somit wenig verlässlich ist. Auch erfolgten keine apparativen Untersuchungen wie EKG oder Blutdruckmessung. Die Laborwerte wurden ebenfalls nicht bestimmt. Die Therapie rief keine unerwünschten Wirkungen hervor, obwohl in drei der Fällen, die mit dem Lilly-Kit behandelt wurden, dieses erst nach der Genesung verabreicht wurde (die Männer waren zu diesem Zeitpunkt voll orientiert und kreislaufstabil). Da die Fälle relativ eindeutig waren (milde bis mittlere Vergiftung, keine Komplikationen, alle Patienten genasen) habe ich sie lediglich zusammenfassend dargestellt.

Chen KK 1952
Ein männlicher Patient unbekannten Alters hielt sich ca. 40 min lang in einer Hütte auf, in der zuvor HCN-Gas zur Schädlingsbekämpfung ausgebracht worden war. Bei Auffinden war er bewusstlos mit Atemstillstand, was zu einer 30minütigen kardiopulmonalen Reanimation führte. Als Erstmaßnahme applizierte ein anwesender Arzt eine nicht angegebene Menge Methylenblau (ein früher verwendetes Antidot bei Zyanidvergiftung), jedoch ohne Erfolg. Ca. 2h nach dem Ereignis erhielte der Mann im Krankenhaus 0,3g Natriumnitrit und 1g Natriumthiosulfat, beide Substanzen wurden nach ca. 1,5 h erneut gegeben. Insgesamt 2h nach der zweiten Antidotapplikation reagierte der Patient auf Schmerzreize und am nächsten Morgen war er vollständig wach. Im Langzeitverlauf zeigten sich jedoch bleibende psychomotorische Veränderungen in Form einer Manie und Athetosen.
Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 1
Dieser Fallbericht handelt von einer schweren Zyanidvergiftung. Das früher verwendete Antidot Methylenblau führt in niedriger Dosierung zu einer Antagonisierung der durch Nitrite oder 4-DMAP induzierten Met-Hb-Bildung, in genügend hoher Dosierung bedingt es jedoch selbst die Bildung von Met-Hb und kann deshalb als Zyanidantidot verwendet werden. Darüber hinaus existieren auch Publikationen (*Way JL 1984, S.15*), in denen die Nitrit-vermittelte Met-Hb-Produktion absichtlich durch Methylenblau gehemmt wurde und die dadurch zeigen wollten, dass der Wirkmechanismus des Natriumnitrits über die reine Met-Hb-Bildung hinaus geht (z.B. Vasodilatation, vgl. Kap.5.1.1.2). Insgesamt wirkte die Antidot-Therapie relativ gut. Das langsame Ansprechen könnte durch die vor Antidot-Applikation bestehende Hypoxie bedingt gewesen sein. Hier möchte ich noch anmerken, dass in den 50er Jahren der Begriff der „Wiederbelebung“ anders definiert war als heute (z.B. noch keine Herzdruckmassage, keine Intubation, nur wenige Medikamente verfügbar).

Nachdem er für etwa 1h einem HCN-Gas ausgesetzt war, wurde ein männlicher Patient bewusstlos, erhielt daraufhin Amylnitrit zur Inhalation und erholte sich sofort vollständig.
Schweregrad 1, Sicherheit 3, Dokumentation 1
Da keine weiteren Symptome beschrieben sind, wurde der Fall von mir als „mild“ eingestuft. In diesem Fall hätte sich der Patient evtl. auch ohne spezifisches Antidot erholt. Die Amylnitritgabe wurde jedoch komplikationslos vertragen.

Ein Zollinspekteur wurde etwa eine Stunde, nachdem er sich in einem Raum aufgehalten hatte, in dem mit HCN begaste Bohnensäcke gelagert wurden, bewusstlos. Er erhielt Amylnitritperlen und erholte sich unter dieser Therapie sofort, fühlte sich jedoch einen Monat lang schwach.
Schweregrad 1, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 1

Ein 64jähriger Mann wurde nach Exposition gegenüber gasförmigem HCN nicht bekannter Konzentration bewusstlos, zyanotisch und pulslos. Wegen eines Atemstillstands wurde er künstlich beatmet. Unter der Therapie mit Amylnitrit konnte die Zirkulation reetabliert werden, allerdings zeigte sich eine hypermotorische Aktivität (höchstwahrscheinlich aufgrund einer Hypoxämie, welche durch das organische Psychosyndrom hervorgerufen worden war). 2h später wurde im Krankenhaus nachträglich Natriumnitrit 0,3g und Natriumthiosulfat 12,5g gegeben, zusätzlich zu Sauerstoff und weiteren Amylnitritperlen. Unter dieser Behandlung erwachte der Patient und wurde nach 4 h entlassen.
Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 1
Die spezifische Therapie zeigte in diesem Fall trotz zeitlich verzögerter Applikation eine gute Wirkung. Da keine klinisch-apparativen Parameter bestimmt wurden, erfolgte die Schweregradeingruppierung allein anhand der klinischen Präsentation. Deshalb könnte man

darüber auch diskutieren und lediglich eine mittelschwere Vergiftung annehmen, da zur Zeit der Publikation die Möglichkeiten des Kreislaufmonitorings noch gering waren und der Patient deshalb evtl. noch einen – mit moderner Ausstattung – messbaren Blutdruck hatte und keinen Atemstillstand.

Eine 22jährige Frau atmete Zyanochlorid ein, wurde dreißig Minuten später bewusstlos und krampfte. Die Therapie bestand aus 15 bis 20 Perlen Amylnitrit, 0,3g Natriumnitrit und Adrenalin wegen niedrigen Blutdrucks. Binnen 24h erholte sie sich komplett.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 1

Ein 61jähriger Mann präsentierte sich nach Exposition gegenüber HCN bewusstlos, zyanotisch und beatmungspflichtig. Unter der Therapie mit Amylnitrit eine halbe Stunde später, unterstützt durch Coramin und mechanische Ventilation erlangte er das Bewusstsein zurück. Erst danach erhielt er 0,3g Natriumnitrit und 12,5g Natriumthiosulfat, außerdem Adrenalin und Coffein. Zwei Stunden später wurde er entlassen.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 1
In diesem mittelschweren Vergiftungsfall erfolgte die eigentliche Antidottherapie erst, als der Patient sich bereits auf dem Weg der Besserung befand. Sie wäre also nicht mehr nötig gewesen. Allerdings wurde sie gut vertragen. Hauptsächlich für die Genesung verantwortlich dürften jedoch die Amylnitritperlen und die Beatmung gewesen sein.

Ein weiterer Patient (67Jahre, männlich) war gegenüber HCN exponiert und deswegen blass, mit schwachem und irregulärem Puls. Unter Amylnitritinhalation besserte sich sein Zustand (Übelkeit und Erbrechen) und er wurde 4h später entlassen.
Schweregrad 1, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 1
In diesem Fall einer milden Zyanidvergiftung war eine spezifische Therapie nicht unbedingt indiziert. Der Patient entwickelte vielleicht auch deshalb unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Form von Übelkeit und Erbrechen.

Ein 44jähriger Mann wurde nach HCN-Exposition kurzzeitig bewusstlos und klagte anschließend über Kopfschmerzen und Übelkeit. Unter Amylnitrit-Inhalation verschwanden die Symptome rasch vollständig.
Schweregrad 1, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 1

Sechs Feuerwehrmänner waren bei ihren Löscharbeiten HCN-Dämpfen ausgesetzt. Sie trugen dabei Schutzanzüge und Masken, klagten jedoch nach dem Einsatz über Übelkeit, Kurzatmigkeit, Schwindel und Husten, weshalb sie etwa 30min später das Lilly-Antidot-Kit (Amylnitritperlen, 300mg Natriumnitrit und 12,5g Natriumthiosulfat) erhielten. Nach 3 Stunden wurden sie entlassen.
Schweregrad 1 (sechs Personen), Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 1
In diesen sechs Kasuistiken war die Anwendung des Antidot-Kits nicht indiziert, da die Feuerwehrleute alle nur milde Symptome zeigten und deshalb lediglich leichte Vergiftungen vorlagen, bei denen die Anwendung supportiver Maßnahmen ausgereicht hätte.

Chen und Rose berichteten 1952 als zwei der ersten von vierzehn akzidentellen Fällen von Zyanidvergiftungen. ***Es lagen zehn leichte, zwei mittelschwere und zwei schwere Vergiftungen vor. Bei den leichten Vergiftungen erhielten vier Patienten nur Amylnitrit, sechs das Nitrit-Antidtot-Kit. Die beiden mittelschweren Intoxikationen und die beiden schweren wurden mit Nitriten (dreimal kombiniert mit Thiosulfat, einmal nur Natriumnitrit) therapiert. Alle Personen überlebten.*** Die Bewertung der Fälle gestaltete sich

allerdings schwierig, da die Autoren nie die Zyanidspiegel oder andere Laborparameter angaben. Deshalb musste ich allein anhand der Klinik entscheiden, welche Vergiftungsschwere vorlag. In einigen (leichten) Fällen war diese jedoch auch nur sehr knapp dargestellt. Aus diesem Grund kann über die Schweregradklassifikation diskutiert werden. Die Nitrite zeigten eine gute Wirkung, waren, v.a. bei fehlender Indikation, jedoch auch nebenwirkungsbehaftet.

Lurie I. 1953
Ein 47jähriger Mann betrat einen Raum, der zuvor mit HCN-Gas desinfiziert worden war. Nach 2-3minütiger Exposition wurde er vorübergehend bewusstlos. In der Notaufnahme war er 15min nach Einatmen der Dämpfe wieder bewusstseinsklar, jedoch blass, kurzatmig, bradykard, mit abgeschwächten Reflexen und klagte über Übelkeit. Er erhielt Methylenblau, Nitrite und Calciumthiosulfat als spezifische Zyanidantidote. Kurze Zeit später wurde er erneut bewusstlos und zyanotisch. Nun wurde ACTH applizierte, wodurch sich sein Zustand rasch besserte. Diese Therapie wurde drei Stunden später wiederholt, und zwölf Stunden nach dem Vorfall war der Patient wieder voll orientiert. Der Autor berichtet, dass sich im Labor keine Veränderungen gezeigt hätten.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2
Im vorliegenden Fall wurde ein heute etwas seltsam anmutendes Antidotregime bestehend aus Methylenblau und Nitriten (Methylenblau antagonisiert in niedriger Dosierung die Met-Hb-Bildung durch Nitrite, in genügend hoher Dosierung induziert es selbst eine solche. Deshalb wurde es zeitweise als Zyanidantidot verwendet.) sowie Calciumthiosulfat (statt heute Natriumthiosulfat) und ACTH angewendet. Der Autor führt die Erholung des Patienten v.a. auf das ACTH zurück, da sich nach Gabe dieser Substanz der AZ des Mannes rasch besserte. Wie diese Substanz jedoch die Zyanidwirkung antagonisieren soll (ACTH führt zur Synthese von Nebennierenrindenhormonen) erläutert der Autor nicht näher. Ich habe diesen Fall nun den Nitriten als „positven Wirkungsbericht“ zugeschlagen, wobei diskutiert werden kann, ob eine leichte oder mittelschwere Vergiftung vorlag. Außerdem möchte ich anmerken, dass der Patient in der Notaufnahme scheinbar bei Bewusstsein und ansprechbar war, der Autor jedoch bei Darstellung des Bewusstseinszustandes nach zwölfstündiger Therapie extra erwähnt, dass der Patient „orientiert“ gewesen sei, was er ja eigentlich die ganze Zeit war.

Wurzburg H.1996
H. Wurzburg veröffentlichte 37 Fälle inhalativer, z.T. in Kombination mit dermaler, Exposition gegenüber HCN in einem Betrieb der DuPont Company, USA, in welchem er als Betriebsmediziner tätig war. Die Fälle hatten sich zwischen 1956 und 1996 ereignet. 13 davon hatte er selbst behandelt, die restlichen 24 waren vor seinem Tätigkeitsbeginn vorgefallen. Insgesamt überlebten 36 der Vergifteten ohne Folgeschäden, ein Opfer war bereits bei Auffinden tot. Von den Überlebenden wurden 33 leicht intoxikierte Personen mit Amylnitrit und Sauerstoff behandelt, drei erhielten das Zyanidantidotkit mit Natriumnitrit und Natriumthiosulfat. Letztgenannte waren allesamt schwerer vergiftet aufgrund kombinierter dermal-inhalativer Exposition.
Die dreizehn von ihm selbst therapierten Fälle werden näher beschrieben: Die Arbeiter waren zwischen 20 und 90sek. gegenüber HCN-Dämpfen (Konzentration ca. 1000ppm) exponiert und entwickelten nach 2-3min Symptome. Bei einem Mann, welcher durch Natriumzyanid kombiniert dermal-inhalativ vergiftet wurde, betrug die Dauer der Exposition zwischen ein und eineinhalb Stunden.
Vier der Arbeiter waren bei Auffinden voll bei Bewusstsein.
Zwei von ihnen erholten sich ohne Therapie binnen 45min bzw. 4h vollständig.

Einer erhielt Sauerstoff und konnte nach 60min zu seiner Tätigkeit zurückkehren. Der vierte Fall war oben genannter Natrimzyanidvergiftungsfall. Diese Person wurde nach etwa 90minütiger Beobachtung semikomatös mit Hypertonie (RR 190/90mmHg) und erhielt das Antidotkit (300mg Natriumnitrit, 12,5g Natriumthiosulfat). Daraufhin war der Mann nach 10min wieder vollständig wach und in stabilem Zustand.
Von drei weiteren Beschäftigten präsentierten sich zwei semikomatös, einer nach fraglicher Synkope (bei stabilen Kreislaufverhältnissen). Alle erhielten Sauerstoff und Amylnitrit zur Inhalation und konnten unter dieser Behandlung nach drei bzw. vier Stunden an ihren Arbeitsplatz zurückkehren.
Vier Fälle sind beschrieben, in denen die Betroffenen durch die Inhalation der Zyanidgase primär bewusstlos wurden. Bei allen zeigte sich höchstens leicht veränderte Kreislaufparameter (evtl. leichte Tachykardie um 100/min, RR normal). Bei einem Mann lag ein Atemstillstand vor, bei drei weiteren war die Atemtätigkeit beeinträchtigt. Sie wurden mit Sauerstoff und Amylnitrit behandelt und konnten nach 4-6h wieder in den Betrieb zurückkehren.
Ein Arbeiter war höchstwahrscheinlich nicht zyanidvergiftet worden, sondern gestürzt und erhielt keine spezielle Therapie (außer für ein gebrochenes Bein). Dieser Arbeiter erscheint deshalb nicht in der Auswertung der Fälle.
Der dreizehnte Arbeiter wurde bereits tot aufgefunden (sistieren der Herz-Kreislauf-Funktionen für 15-20 min), nachdem er für ca. 20sek. HCN-Gas inhaliert und über die Haut aufgenommen hatte. Als therapeutische Interventionen wurden eine CPR mit Intubation und Beatmung durchgeführt sowie Adrenalin und das Zyanidantidotkit appliziert. Er wurde nach einer Stunde erfolgloser Reanimationsbemühungen für tot erklärt.
Schweregrad 1 (4 Fälle), Sicherheitsgrad 2, Dokumentation 1-2
Schweregrad 2 (3 Fälle)
Schweregrad 3 (4 Fälle)
Schweregrad 4 (1 Fall)
Wurzburg berichtet von insgesamt 37 akzidentellen Zyanidvergiftungen. In die Auswertung habe ich jedoch nur die zwölf Fälle einfließen lassen, welche er selbst therapiert hat (und welche wirklich zyanidvergiftet waren), da die übrigen so allgemein und zusammengefasst dargestellt wurden, dass eine Analyse der Vergiftungsschwere nicht möglich war.
Der Autor berichtet von sechs leicht vergifteten Personen (bewusstseinsklar (3 Personen), semikomatös (zwei Patienten) oder mit fraglicher Synkope bei stabilen Herzkreislaufparametern (ein Arbeiter)), von denen drei mit supportiver Therapie und drei mit Amylnitrit behandelt wurden und genasen. Ob die Amylnitrit Therapie in diesen leichten Vergiftungsfällen überhaupt inidziert war, ist fraglich. Sie schadete jedoch auch nicht. Vier Arbeiter waren mittelschwer vergiftet (Koma mit Beeinträchtigung der Atemtätigkeit oder Kreislaufinstabilität). Drei erhielten Amylnitrit und erholten sich vollständig, einer wurde nach einer primär als blande eingestuften Vergiftung sekundär kreislaufinstabil und deshalb mit dem Nitrit-Antidot-Kit behandelt. Er genas ebenfalls. Den Fall, welcher nicht zyanidvergiftet war, sondern aus anderen Gründen kollabierte, habe ich nicht gewertet. Zwei Personen waren schwer vergiftet (Atemstillstand oder Herzkreislaufstillstand). Ein apnoischer Patient erholte sich unter Amylnitrittherapie. Der andere Arbeiter war jedoch bereits tot und konnte nicht reanimiert werden. Er erhielt das Nitrit-Antidot-Kit. Warum sich bei diesem Mann die kurze Giftexposition so gravierend auswirkte, wird vom Autor nicht erklärt. Es bestätigt sich jedoch die Annahme, dass nach Auftreten eines Herz-Kreislaufstillstandes eine Rettung des Vergifteten auch mit speziellen Antidota häufig unmöglich ist.
Insgesamt war die Einordung der Fälle schwierig, da Wurzburg keine Zyanidspiegel oder Laborparameter bestimmte und auch keine Angaben zu den Kreislaufverhältnissen oder der Neurologie der Patienten machte. Warum der ateminsuffiziente Patient „nur“ Amylnitrit

erhielten, einer der leicht vergifteten jedoch das Nitrit-Kit (welches nicht indiziert war, da der Mann zu keinem Zeitpunkt das Bewusstsein verlor oder sonstige schwere Symptome zeigte), wird nicht erklärt. Insgesamt wurde wohl übertherapiert, dies führte jedoch zu keinen Komplikationen oder Folgen bei den Patienten.

Lam KK 2000
In ihrer Publikation berichten Lam und Lau von einem Physiker, welcher sich 10 min in einem Raum befand, in welchem HCN-Gas ausgetreten war. Anschließend verspürte er Schwindel und Schwäche, wurde tachykard (HF 110 Schläge/min) und tachypnoisch (AF 25/min). Unter 100%iger Sauerstoffzufuhr betrug der Blut-pH 7,58. Da die Intoxikation auftrat, nachdem eine seiner Angestellten durch das Gas schwerwiegender vergiftet worden war, erhielt er das Lilly-Antidot-Kit (Amylnitrit, Natriumnitrit 10ml 3%iger Lösung und Natriumthiosulfat 50ml einer 25%iger Lösung). Er überstand den Vorfall ohne weitere Komplikationen.
Schweregrad 1, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 1-2
In diesem leichten Vergiftungsfall war die Gabe des Nitritantidotkits nicht indiziert. Wahrscheinlich erfolgte sie als Vorsichtsmaßnahme, da die Mitarbeiterin des Patienten schwerer beeinträchtigt worden war (vgl. hierzu auch Kap. 6.1.2.5). Die Therapie wurde dennoch gut toleriert. Es kann spekuliert werden, ob derselbe Verlauf jedoch nicht auch mit lediglich supportiven Maßnahmen erreicht worden wäre.

Zilker T, 2008
Der Autor berichtet über einen Fall, welchen *Brueske 1997* veröffentlichte. Hierbei atmete ein 35jähriger Mann Kupferzyaniddämpfe ein. Hieraufhin wurde ihm übel, schwindelig und er verlor die Orientierung. Als Erstmaßnahme verabreichte eine Krankenschwester Amylnitrit. Eine dreiviertel Stunde später erreichte der Patient die Notaufnahme. Nach wie vor war ihm schwindelig, er war kurzatmig, der Blutdruck war erhöht, ebenso wie Herz- und Atemfrequenz. Es wurden 300mg Natriumnitrit und 12,5g Natriumthiosulfat verabreicht. Dies führte zu einer raschen Verbesserung des Bewusstseinszustandes. Die Tachykardie persistierte jedoch. Am nächsten Tag konnte der Patient entlassen werden.
Schweregrad 1, Sicherheitsgrad 2, Dokumentation2
Kein Koma, deshalb leichte Vergiftung. Gutes Ansprechen auf die Nitrittherapie.

6.1.2.4. Einsatz von Cobalt-EDTA

Nagler J. 1978
Nagler et al. publizierten drei Fälle von inhalativen HCN-Vergiftungen durch offene Zugabe von Zyanidsalz zu einer Säure (vorliegend in einem Bottich).
Im ersten Fall wurde ein 42jähriger Arbeiter, welcher ca. 1m von dem Behältnis entfernt stand, nach Inhalation der HCN-Gase rasch semikomatös. Er erhielt eine Ampulle Amylnitrit zur Inhalation. 20min später war er tachykard (HF 120/min) und erhielt eine Dosis Cobalt-EDTA kombiniert mit 20ml einer 30%igen Glukoselösung. Da diese Therapie keine Wirkung zeigte, wurde sie nach wenigen Minuten wiederholt, was dazu führte, dass der Patient das Bewusstsein schlagartig wiedererlangte, jedoch erbrach, agitiert war und für die Dauer von 24h Ödeme am ganzen Körper, einschließlich Gesicht, entwickelte. Auch rief die Antidotgabe eine Hypertonie (systolischer RR von 200mmHg) hervor. Alle Nebenwirkungen bildeten sich im weiteren Verlauf zurück und der Mann wurde nach drei Tagen entlassen.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2
Wieso in diesem mittelschweren Vergiftungsfall versucht wurde, die nach Amylnitritgabe (reaktiv?) auftretende Tachykardie mit Cobalt-EDTA, welches in der Situation nicht indiziert

war, zu therapieren, geht aus dem Bericht nicht hervor. Durch zweifache Gabe des Antidots wurden außerdem etliche Nebenwirkungen hervorgerufen. Ob die schlagartig eintretende gute Wirkung dieses Antidots seinen Einsatz in diesem Fall rechtfertigte ist fraglich.

Ein weiterer Arbeiter befand sich in ca. 3 m Abstand von dem Zyanid-Säure-Gemisch. Er klagte über Halskratzen und erhielt als Erstmaßnahme ebenfalls eine Inhalierampulle Amylnitrit. Da zwei Stunden später eine Bradykardie auftrat, wurde einmalig die obige Antidotkombination (Cobalt-EDTA und Glucose) applizierte. Sofort traten Übelkeit, retrosternale Vernichtungsschmerzen und Ödeme auf. Nach Rückbildung der Antidot-Nebenwirkungen wurde er am 3. postexpositionellen Tag entlassen.
Schweregrad 1, Sicherheitsgrad 3, Dokumentationsgrad 2
Dieser leichte Fall einer Zyanidvergiftung zeigt deutlich, dass Cobalt-EDTA, wenn es ohne adäquate Schwere der Vergiftung appliziert wird, häufig zu gravierenden Nebenwirkungen führt, obwohl es mit Glukose kombiniert worden war. Wahrscheinlich wäre eine Beobachtung/supportive Therapie ausreichend gewesen.

In 10m Abstand hielt sich ein dritter, 46jähriger Mann auf. Da auch er Symptome in Form von Kopfschmerz, Übelkeit und Halskratzen zeigte, erhielt er eine Ampulle Amylnitrit zur Inhalation sowie eine Dosis des Cobalt-Antidots. Auch bei ihm führte dieses zu Brustschmerzen, Erbrechen, einer Tachykardie und vorübergehender Ödembildung. Der Aufenthalt im Krankenhaus dauerte auch in diesem Fall drei Tage.
Schweregrad 1, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2
Wiederum eine Übertherapie, welche Nebenwirkungen bedingte, die reversibel waren.

Singh BM 1989
Ebenfalls mit Cobalt-EDTA behandelt wurde ein 24jähriger Mann, der in einem silberverarbeitenden Unternehmen tätig war. Bei Reinigung eines silberzyanidhaltigen Tankes war er hinein gestürzt und unbekannte Zeit in den Giftresten gelegen. Die Zyanidkonzentration in der Atemluft in dem Raum betrug 200ppm. Bei Ankunft in der Notaufnahme war er komatös, apnoisch und roch nach bitteren Mandeln. Die HF betrug 120/min, der Blutdruck war nicht messbar, die Pupillen waren dilatiert und fixiert und eine Schmerzreaktion nicht auslösbar. Er wurde intubiert und erhielt als spezifisches Zyanidantidot 300mg Cobalt-EDTA zusammen mit 50ml 50%iger Glukoselösung. Die Substanzen wurden zweimal im Abstand von 1min gegeben. Daraufhin zeigten sich kurzzeitig spontane Atembewegungen, die jedoch nach 7min sistierten. Deshalb wurde eine 3. Dosis des Antidots appliziert, was kurzfristig zur Ausbildung von Ödemen am gesamten Körper führte. Im EKG zeigte sich eine kardiale Ischämie und in der BGA eine schwere Azidose mit pH 7,08. Nun wurde der Patient dekontaminiert, magengespült und erhielt iv-Flüssigkeit. Durch kontinuierliche Gabe von Vasopressoren wurde ein systolischer RR von 100mmHg gehalten. Dennoch verstarb der junge Mann 24 Stunden später.

Folgende Laborwerte wurden im Verlauf der Vergiftung im Blut bestimmt *(Tabelle 2)*:

Zeit (h) postexpos.	0,5	2	4	12	18	24
CN^- (µmol/l)/ (mg/l)	804/ 21,7	819/ 22,1	608/ 16,4	23/ 0,62	15/ 0,41	15/ 0,41
SCN^- (µmol/l)	-	147	172	345	281	267
pH	7,21	7,23	7,27	7,33	7,40	7,41
Laktat (mmol/l)	17,5	13,0	5,4	3,8	2,4	2,2

Schweregrad 3 (letal), Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3

Es wird von einer schweren Zyanidvergiftung mit letalem Ausgang berichtet. Dieser ist wahrscheinlich auf die unbekannte, aber wohl lange Latenz zwischen Expositionsbeginn und Einsetzen der Therapie zurückzuführen. Darüber hinaus dürfte die dreifache Cobalt-Applikation den Zustand des Mannes auch nicht verbessert haben (über die Ödembildung hinaus => Überdosierung).

6.1.2.5. Natriumthiosulfattherapie

Bonsall JL 1984
Bonsall berichtet von einem Fall einer akzidentellen dermal-inhalativen Blausäurevergiftung. Ein vormals nitrilhaltiger Tank war mit Wasser ausgewaschen worden, wodurch aus dem Nitril HCN freigesetzt worden war. Ein männlicher Arbeiter betrat ihn, um ihn zu begutachten. Hierbei trug er einen Overall und Gummistiefel. Binnen drei Minuten brach er zusammen, wurde bewusstlos und erlitt einen Atemstillstand. Die Pupillen waren dilatiert. Da man sich der Tatsache, dass eine Zyanidexposition vorlag, nicht bewusst war, wurde keine Dekontamination durchgeführt, sondern es erfolgte eine Mund-zu-Mund-Beatmung durch Arbeitskollegen. 40min nach dem Vorfall wurde der Mann in der Notaufnahme komatös mit einem positiven Babinski-Zeichen vorgestellt. Hier erfolgten eine Dekontamination und die zweimalige Applikation von Natriumthiosulfat. Trotz dieser Maßnahmen krampfte der Patient und erbrach, weshalb er intubiert und beatmet werden musste. Danach besserte sich sein Zustand, so dass er 48h nach Aufnahme ins Krankenhaus extubiert werden konnte. Nach 72h hatte er Bewusstsein und Orientierung wiedererlangt und konnte nach 14Tagen in vollständiger Remission entlassen werden.
Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 1
In diesem Fall einer inhalativ-dermalen Zyanidvergiftung zeigte die alleinige Therapie mit Natriumthiosulfat (Dosis jedoch nicht näher präzisiert) eine sehr gute Wirkung. Der ganze Fall ist leider nicht sehr gut dokumentiert. So liegen keinerlei Laborparameter vor, nicht einmal die Vitalparameter. Deshalb wäre es durchaus möglich, dass eigentlich keine schwere, sondern lediglich eine mittelschwere Intoxikation vorlag, da keine näheren Angaben zum „Atemstillstand“ gemacht werden. Dennoch habe ich aufgrund der Angaben den Fall als „schwer“ eingestuft.

Lam KK 2000
Lam und Lau berichten von einer 19jährigen Frau, die nur mit Natriumthiosulfat behandelt wurde. Sie arbeitete als Sekretärin ein einem Chemikaliengroßhandel und befand sich ca. vier Stunden lang in einem Raum, in dem von ihr unbemerkt HCN-Gas ausgetreten war. Hierauf kollabierte sie und wurde in die Notaufnahme gebracht. Dort betrug ihr Blutdruck 77/65mmHg, die Herzfrequenz 120/min und die GCS 3 Punkte. In der Blutgasanalyse zeigten sich ein pH-Wert von 7,07, ein Bicarbonatwert von 11mmol/l, ein Basendefizit von 18,4mmol/l und eine Anionenlücke von 42,6mmol/l. Die sofort eingeleitete Therapie bestand aus Sauerstoffgabe, Intubation, Natriumbicarbonat zum Ausgleich der metabolischen Azidose, und als spezifische Zyanid-Antidota Amylnitrit per inhalationem und 50ml einer 25%igen Natriumthiosulfatlösung (12,5g) iv. Natriumnitrit wurde wegen des niedrigen Blutdrucks nicht gegeben. Hierauf traten kurzfristig Krampfanfälle auf, welche jedoch mit Midazolam und Phenytoin unter Kontrolle gebracht wurden. Die Patientin erwachte nur wenig später und behielt langfristig lediglich eine Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses und der Merkfähigkeit zurück.
Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3 (Arbeitgeber) und Dokumentation 2
Zwar wurde kein Zyanidspiegel bestimmt, doch da die GCS lediglich drei Punkte betrug und eine schwere metabolische sowie kardiovaskuläre Entgleisung vorlag, denke ich, dass es sich

um eine schwere Vergiftung gehandelt hat. Diese wurde erfolgreich mit alleiniger Thiosulfattherapie behandelt. Dies zeigt einmal mehr, dass das nebenwirkungsarme Antidot Natriumthiosulfat unter kontrollierten klinischen Bedingungen auch bei schweren Intoxikationen und mit zeitlicher Latenz verabreicht werden kann und gute Resultate erzielt.

6.1.3. Unfälle mit dermaler Giftaufnahme

6.1.3.1. Therapie mit 4-DMAP

Jacobs K. 1984
Ein männlicher Degussa-Mitarbeiter wurde im Bereich der unteren Körperhälfte von einem Strahl flüssigen HCNs getroffen.Überdies atemte er die aus dem HCN freigesetzten Gase ein. Bei Verlassen des Raumes wurde er bewusstlos, von Ersthelfern herausgetragen und die kontaminierten Kleider wurden entfernt. Die Atmung sistierte, die Pupillenlichtreaktion fehlte, der Puls war schwach und schnell. Der Blutzyanidspiegel betrug initial 6,5mg/l, nach 45min Anstieg auf 16,9mg/l und nach 4h Abfall auf 3,0 mg/l.
Die Therapie bestand aus Beutelbeatmung sowie einer Ampulle 4-DMAP iv. in Kombination mit 60ml einer 25%igen Natriumthiosulfatlösung (12,5g), jedoch bereits nach der DMAP-Gabe begann der Mann wieder spontan zu atmen. Nach anfänglich guter Erholung (Pupillenlichtreaktion positiv, Schmerzreaktion positiv, Spontanatmung durch Tubus) entwickelte er nach ca. 2h zerebrale Krämpfe und wurde deshalb in Narkose versetzt und beatmet. Es wurde ein sog. „aspontanes Durchgangssyndrom“ diagnostiziert und nach monatelanger Genesung und Rehabilitationsmaßnahmen blieben psychomotorische Restzustände zurück.
Schweregrad 3, Sicherheit der Intox. 3 (Zeuge), Dokumentation 2-3
Wieso der Patient nach initial so gutem Ansprechen auf die spezifische Antidottherapie am Ende dennoch Langzeitschäden zurückbehielt, ist eine Frage. Möglich wäre eine verzögerte Resoprtion über die Haut, da zwar die Kleidung entfernt wurde, jedoch keine Angaben bezüglich einer Ganzkörperdekontamination gemacht wurden. Eindrücklich ist die starke Wirkung des dermal und inhalativ aufgenommenen Zyanids trotz rascher Therapie.

6.1.3.2. Behandlung mit Nitriten

Potter AL 1950
Potter berichtet von einem 41jährigen Arbeiter, der in einem HCN-Werk beschäftigt war. Bei dem Versuch, eine HCN-Gasleitung zu reinigen, wurde er von flüssiger Blausäure auf der Hand benetzt, nachdem er seinen Handschuh abgelegt hatte, um besser arbeiten zu können. 2min nach dem Unfall klagte der Mann über Schwindel und Atemnot, 5min später war er bewusstlos. Sofort wurde Sauerstoff appliziert und eine Ampulle Amylnitrit zur Inhalation zerbrochen. Die Atmung war unregelmäßig, es zeigte sich ein Flush im Gesicht, der Patient war tachykard (HF 100/min), die Pupillen waren dilatiert und reaktionslos und die tiefen Sehnenreflexe nicht auslösbar. Da sich sein Zustand unter 2 weiteren Amylnitritampullen und Coramingabe nicht besserte, sondern er sogar zyanotisch wurde, erhielt er 300mg Natriumnitrit und 50ml 50%iger Natriumthiosulfatlösung (25g) iv. Sehr rasch besserte sich hierauf sein Zustand, er bewegte sich, murmelte, die Atmung normalisierte sich und die Tachykardie verschwand.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentationsgrad 2
Der weitere Verlauf bzw. Ausgang der Vergiftung wird nicht dokumentiert. Zyanidspiegel oder allgemeine Laborparameter wurden ebenfalls nicht bestimmt. Die alleinige Therapie mit

Amylnitrit konnte den klinischen Zustand des Patienten nicht verbessern, erst die Applikation des restlichen Lilly-Kits zeigte die erwünschte Wirkung.

Thomas T.A. 1970
Ein 19jähriger Mann, Mitarbeiter in einem Fotogeschäft, wurde bei seiner Arbeit mit Kaliumzyanidpuder im Gesicht kontaminiert. Kurz darauf klagte er über Bauchkrämpfe, war blass und wurde bewusstlos. In der Notaufnahme (20min später) betrug der Blutdruck 90/70mmHg. Es erfolgte eine Magenspülung und die Applikation des Lilly-Antidot-Kits (Amylnitrit, 300mg Natriumnitrit und 12,5g Natriumthiosulfat), woraufhin er das Bewusstsein wiedererlangte. Wegen Magenschmerzen, Unruhe und Schwäche der oberen Extremität wurde die Antidot-Therapie nach 2 Stunden in halber und nach 10Stunden aufgrund eines neu aufgetretenen Ophisthotonus in voller Dosis wiederholt. Am Ende erholte sich der Patient vollständig.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 1-2
Obwohl keine Laborwerte bestimmt wurden gehe ich von einer mittelschweren Vergiftung aus, auf Grund der klinischen Präsentation mit Bewusstlosigkeit, Ophisthotonus und leichte instabilen Kreislaufverhältnissen.Ob die erneute Antidotapplikation zehn Stunden postexpositionell noch von positiver Wirkung und damit nötig gewesen ist, ist zweifelhaft, sie führte jedoch auch nicht zu Nebenwirkungen.

6.1.3.3. Anwendung von Cobalt-EDTA

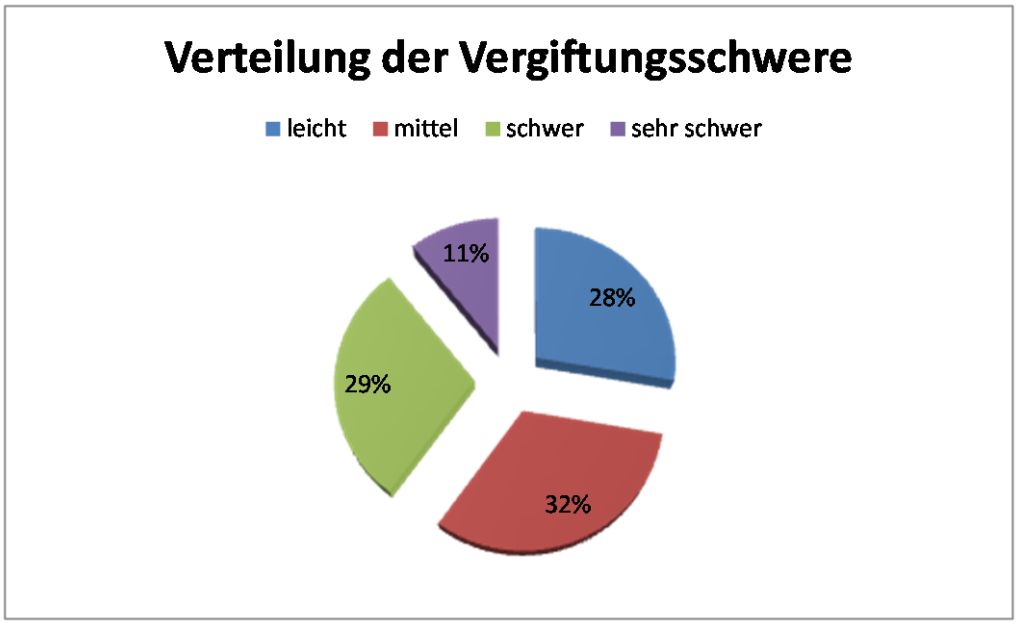
McKiernan M.J. 1980
Ein männlicher Arbeiter wurde auf 8% seiner KOF mit einer KCN-Lösung kontaminiert. Die Kleidung wurde auszogen und der Mann gewaschen. Obwohl er voll bei Bewusstsein war, gab ihm das Ärzteteam 20ml Kelocyanor iv, woraufhin er ein Larynxödem entwickelte und erbrach. Nach dreitägigem Krankenhausaufenthalt konnte er entlassen werden und trug keine Langzeitschäden davon.
Schweregrad 1, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 1
Der dreitätige Krankenhausaufenthalt war wohl eher durch die Antidottherapie als durch die Zyanidvergiftung bedingt. Die Dokumentation fiel leider sehr kurz und wenig umfangreich auf (als Leserbrief publiziert). Dennoch beweist dieser Fall, dass Cobalt-EDTA bei falscher/fehlender Indikation zu schweren Nebenwirkungen führen kann.

Dodds C. 1985
Ein 43jähriger Arbeiter wurde versehentlich mit Kupferzyanidlösung am ganzen Körper über einen Zeitraum von 3min kontaminiert. Eine viertel Stunde später fiel er ins Koma, wurde zyanotisch, zeigte eine irreguläre Atmung sowie eine Azidose mit pH 6,9 und einem Basendefizit von 20mmol/l. Er wurde beatmet, die Kleidung wurde entfernt und Dicobalt-EDTA 300mg über 3min iv appliziert. Nachdem dies nicht sofort wirkte, wurde die Antidottherapie wiederholt. Im weiteren Verlauf entwickelte er Ödeme im Gesicht, in Larynx und Lunge, welche mit Kortison behandelt wurden. Sein Zustand besserte sich nicht, so dass der Cobalt-Injektion noch das Nitrit-Antidot-Kit (Amylnitrit, Natriumnitrit und Natriumthiosulfat iv) folgte. 16 Stunden nach Aufnahme erwachte er und erholte sich von Vergiftung und Antidottherapie vollständig.
Schweregrad 2, Sicherheit 3, Dokumentation 2
Ich denke, die Nitrittherapie war in diesem Fall sinnlos, da der schlechte Zustand des Patienten zu diesem Zeitpunkt nicht mehr durch das Zyanid, sondern durch das Cobalt-EDTA hervorgerufen worden war. Dieses war offensichtlich überdosiert worden. Hier bewahrheitet sich einmal mehr, dass nach Applikation des Cobalt-EDTA einige Minuten abgewartet

werden sollte, bevor man sich zu einer Nachinjektion entschließt, da diese oft nebenwirkungsbehaftet ist. Der Zyanidspiegel wurde nicht gemessen. Ich habe den Fall deshalb für mittelschwer gehalten, da keine Kreislaufinstabilität berichtet wird.

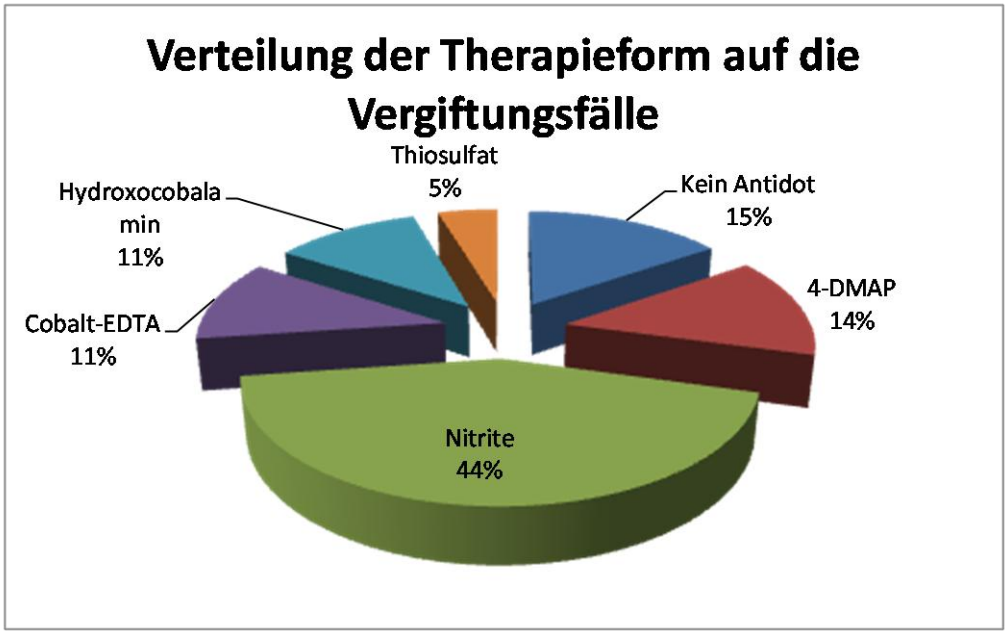
6.1.4. Zusammenfassung der Ergebnisse und Diskussion

Insgesamt wurden 195 Fälle von Blausäure/Zyankalisalz-Vergiftungen ausgewertet. Es lagen 54 leichte, 63 mittelschwere, 57 schwere und 21 sehr schwere Intoxikationen vor.
Die größte Gruppe (85 Fälle) wurde mit einer Nitrittherapie/-kombination behandelt, die kleinste (9 Personen) mit Natriumthiosulfat allein. Etwa gleich viele Patienten erhielten eines der übrigen Antidote: Hydroxocobalamin (22 Personen), Cobalt-EDTA (22 Personen), 4-DMAP in 27 Fällen und von einer Therapie ohne Antidot liegen 30 Fallberichte vor.



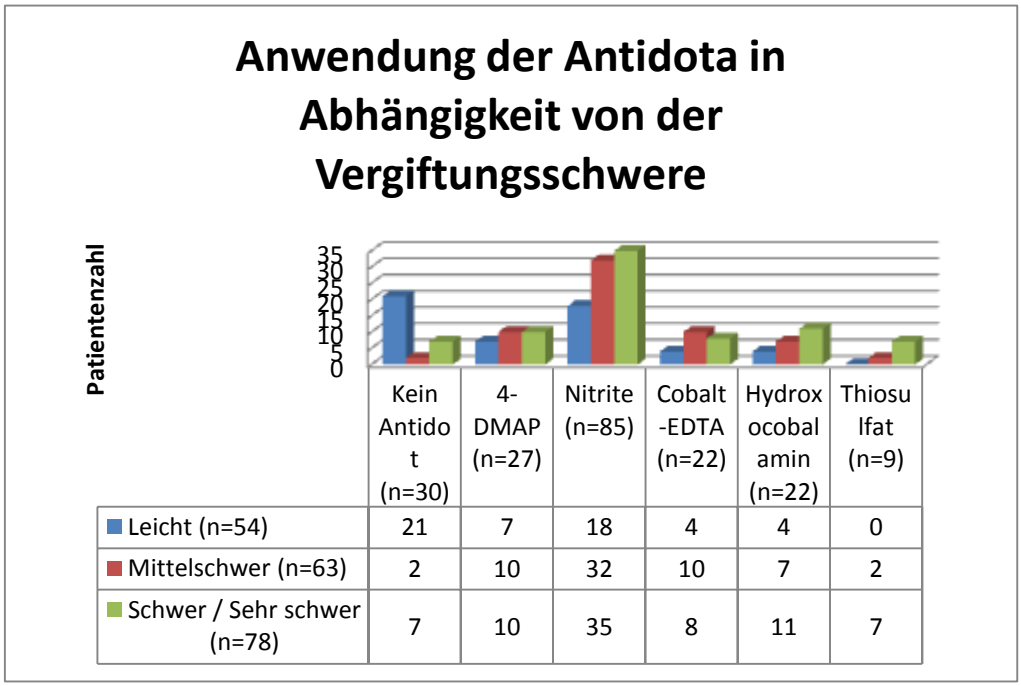
Graphik 5 – Verteilung der Vergiftungsschwere auf die Fälle

Ohne Antidot wurden überwiegend leichte Vergiftungen therapiert (21 von 30), wohingegen Hydroxocobalamin bei leichten Vergiftungen kaum (4 von 22) und eine Natriumthiosulfatmonotherapie überhaupt nicht zum Einsatz kam (was insofern verwundert, da es eigentlich gerade in diesen Situationen als in Erwägung zu ziehende Monotherapie vorgeschlagen wird). Die übrigen Antidota wurden bei allen Graden der Intoxikation ungefähr gleich häufig angewendet.



Graphik 6 – Verteilung der Therapieform (Antidot) auf die Vergiftungsfälle

Im Folgenden die Darstellung des Zusammenhangs zwischen den verschiedenen Therapieformen und der Vergiftungsschwere:



	Kein Antidot (n=30)	4-DMAP (n=27)	Nitrite (n=85)	Cobalt-EDTA (n=22)	Hydroxocobalamin (n=22)	Thiosulfat (n=9)
Leicht (n=54)	21	7	18	4	4	0
Mittelschwer (n=63)	2	10	32	10	7	2
Schwer / Sehr schwer (n=78)	7	10	35	8	11	7

Graphik 7 – Zusammenhang zwischen verwendetem Antidot und Vergiftungsschwere

Die leichten Vergiftungen wurden alle gerettet, egal mit welcher Therapie. Hier traten lediglich Unterschiede in der Verträglichkeit der Therapie auf. Unerwünschte Arzneimittelreaktionen zeigten sich weder unter supportiver Therapie noch unter Thiosulfat oder Hydroxocobalamin, weshalb diese beiden Antidota in leichten Vergiftungssituationen

oder bei nicht gesicherter Intoxikation empfehlenswert scheinen. Allerdings kann unter klinischen Bedingungen auch ganz auf das Antidot verzichtet werden, da gute Ergebnisse auch unter supportiver Therapie erzielt wurden. Bei 4-DMAP und Nitriten kam es lediglich dann zu Nebenwirkungen, wenn die Antidote überdosiert wurden (Hämolyse bei 4-DMAP und Blutdruckabfall/Kreislaufinstabilität bei Nitriten, Möglichkeit der exzessiven Met-Hb-Produktion bei beiden). In je einem Fall führte eine nicht fachgerechte Anwendung dieser beiden Antidota aufgrund der Überdosierung zum Tode des Patienten *(vgl. Zilker T.2008 /zitiert Berlin 1970 für Nitrite, Kap. 6.1.1.2.3. und ZilkerT. 2005 für 4-DMAP, Kap. 6.1.1.2.2.)*. Einzig bei Cobalt-EDTA traten bereits im therapeutischen Bereich schwerere Nebeneffekte auf *(s. Mc Kiernan MJ 1980, Wolfsie JH 1951, Paulet* G. *1965),* welche in einem kombinierten Gold-Cyanid-Vergiftungsfall bereits bei Normodosierung – möglicherweise anaphylaxiebedingt - zum Tode führten *(vgl. Wright IH 1986)*. Aufgrund dieser Ergebnisse sollte v.a. Cobalt-EDTA bei leichten oder unsicheren Vergiftungen nicht eingesetzt werden, jedoch ist auch mit bei einer 4-DMAP oder Nitrit-Applikation Vorsicht geboten und eine Abwägung zwischen der Vergiftungsschwere und möglichen Nebenwirkungen kritisch zu treffen.
Bei den mittelschweren Vergiftungsfällen zeigte sich ebenfalls kein Unterschied im Ausgang der Intoxikation, der von der Antidottherapie abhängig war. Auch hier überlebten alle Patienten, abgesehen von der oben erwähnten Patientin, welche an der anaphylaktischen Reaktion auf Cobalt-EDTA oder an einer zusätzlichen Goldvergiftung verstarb (*Wright IH 1986*). Ein mit 4-DMAP therapierter Patient entwickelte jedoch eine bleibende zerebrale Ischämie als Langzeitfolgeschaden (*Jacobs K. 1984)*. Des Weiteren traten sowohl unter Cobalt-EDTA als auch unter Nitrittherapie mehrfach z.T. gravierende Nebenwirkungen auf. Ein Autor *(van Heijst AN 1987)* berichtet auch von Nebenwirkungen unter 4-DMAP, welche jedoch durch massive Überdosierung bedingt waren. Auch hier gelten also obige Schlussfolgerungen zur Antidottherapie, wobei nur sehr wenige Patienten lediglich supportiv behandelt wurden.
Im Folgenden ein tabellarischer Überblick über alle schweren und sehr schweren Vergiftungsfälle: (Tabelle 3)

Autor/Pub.Jahr	**Anzahl Fälle**	**Expos.**	**Haupt-antidot**	**Weitere Antidote/ Supp. TT**	**Ausgang d.Intox.**	**Anmerkung**
Prajapati 1992	2 (Kinder)	KCN oral-akzid.(OA)	0	Supp.TT	Tod (0) (2x)	Einmal bereits tot vor Therapiebeginn
Brivet 1983	1	KCN suiz. (S)	0	Supp.TT	ÜL (1)	Rhabdomyolyse
Vogel SN 1991	1	KCN	0	Supp. Therapie	1	
Prieto 2005	1	KCN - S	0	Supp. TT	1	
Yen 1995 (1)	2	CN - S	0	Supp. TT	0 (2x)	
Kampe 00	1	KCN - S	1	3	1	
Zilker/Eyer 2002	2	CN-Salze	1	-	0 (beide)	Einmal schon vor Therapie tot, einmal schwere Hämolyse
Stickel 2004	4	CN – S	1	3	0 (3x)	Mehrere

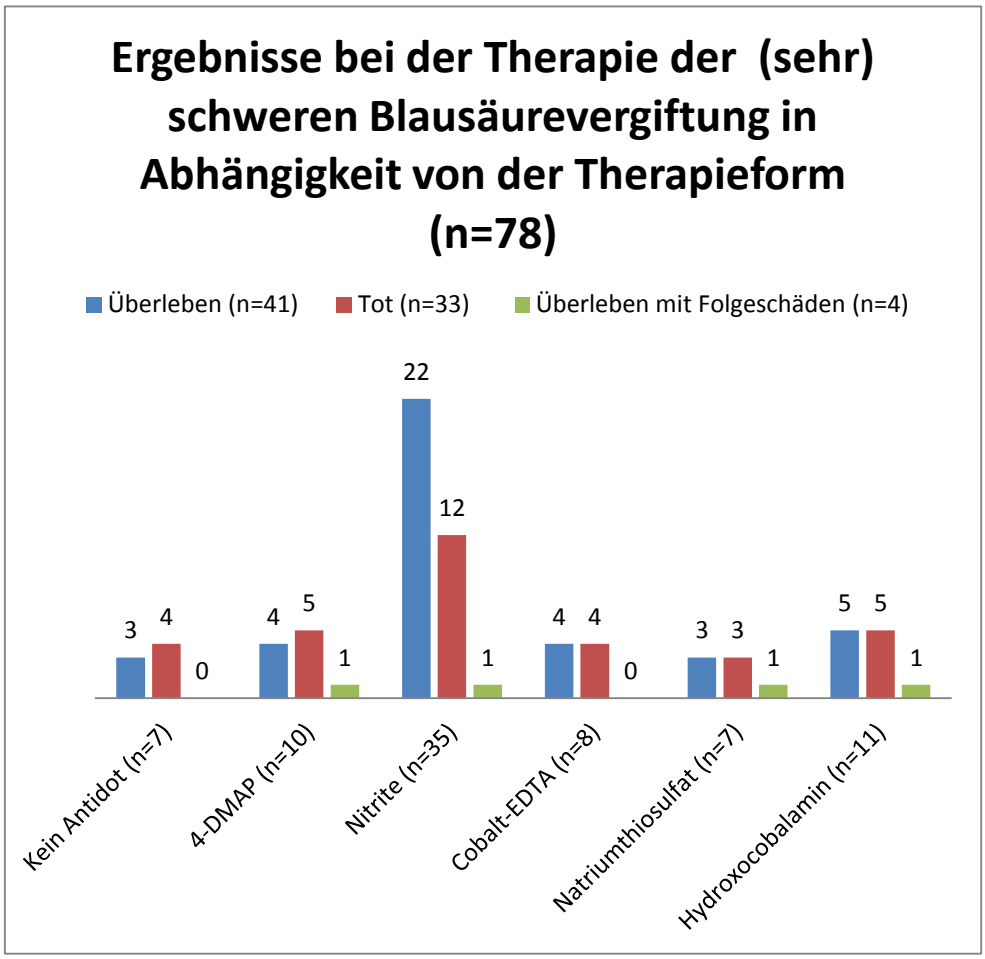
					1 (1x)	Stunden Expos.-TT-Intervall, einmal Überdos. Mit UAWs
Jakobs 1984	1	Dermal-Inhal. (D-I)	1	3	ÜL mit LZF (2)	Langzeitschäden
Zilker/Eyer 2002	2	Inhal.	1	-	1 (2mal)	
Krieg/Saxena 1987	1	Löslicher Metallreiniger	2	Supp. TT, Hämoperfusion	1	-
Mannaioni 2002	1	KCN Lösung	2	5	1	ÜL trotz hohen Alters (80J.)
Zilker ECETOC Draft	3	Calcium-Cyanid, KCN-Nagelentferner, KCN	2	Kreislaufstab. Medikation und Methylenblau; im 2.Fall zusätzlich Transfusionen	1 0 1	Tod evtl. durch Antidotüberdosierung bedingt, Patient erst 17Monate alt, im 3.Fall Met-Hämoglobinämie
Van Heijst 1987	2	NaCN - S	2	1x 3 1x 1+3	0 1	Antidotkombi Nur Nitrite
Lee-Jones 1970	1	CN - S	2	3	0	
Peters 82	1	KCN - S	2	3	2	
Litovitz 83	1	KCN - S	2	3 + HBO	0	
Yen 95 (2)	14	CN - S	2	3	0 (6x) 1 (8x)	
De Busk 1969	2	KCN - S	2	3	1 (2x)	Unter Nitrittherapie 1 Patient trotz Herzkreislaufstillstand überlebt
Martín-Bermudez 97	1	KCN- S	2	3	1	
Buchanan 76	1	KCN - S	2 (500mg)	3 (25g) + 4 (300mg)+ 5 (3mg)	0	Lange zeitliche Latenz (2,5h)
Chen/Rose 52	2	HCN - I	2	3	1 (2x)	

Wurzburg 96	5	HCN - I	2		1 (4x) 0 (1x)	ÜL unter AN, Tod unter Lilly-Kit schon vorher
Miller/Toops 51	1	KCN - S	3	AN	1	
Heintz/Bock 1990	1	KCN	3	Supp. TT	1	
Lundquist 92	1	KCN - S	3	0	0	
Mutlu 2002	1	KCN - S	3	0	0	
Favarel-Garrigues 1982	1	KCN	3	Supp. TT	0	
Lam/Lau 92	1	HCN - I	3	AN	1	
Bonsall 84	1	HCN - I	3	0	1	
Bismuth 84	3	CN - OA	4	3 + 5	0 (1x) 1 (1x) 2 (1x)	
Hillmann 74	1	NaCN - OA	4	0	0	Antidotmenge: 15x300mg (4,5g)
Lutier 1971	1	KCN	4	2, 5, Ventilation	1	Patient kreislaufstabil
Davis/Ewer 88	1	CN - S	4	2, Glukose	1	
Hoang 81	1	KCN - S	4	3 + 5	1	
Singh 89	1	HCN - I	4	0	0	Dreifache Dosis
Lutier 1971	1	KCN	5	3, 4, Methylenblau, supp.TT	1	
Hung 2009	1	KCN - OA	5	0	1	
Tassan 90	1	KCN - S	5	3	1	
Benaissa	2	Hg-CN - S	5	Hg-Antidote	0 (1x) 1 (1x)	
Borron 96/07	5	CN - S	5	2x 0 2x 3 1x 3+4	0 (4x) 2 (1x)	
Harry P.	1	NaCN - S	5	3	1	

Erklärung: Antidote: 0 – supp. TT
1 – 4-DMAP
2 – Nitrite (Natriumnitrit als Bestandteil des Lilly-Kit) (AN = Amylnitrit, extra aufgeführt)
3 – Natriumthiosulfat (auch extra aufgeführt bei Nitritkombi im Lilly-Kit)
4 - Kelocyanor
5 – Hydroxocobalamin

Outcome: 0 – Tod
1 – Überleben
2 – Überleben mit Langzeitschäden

Die Ergebnisse der schweren Vergiftungen sind im folgenden Diagramm veranschaulicht:

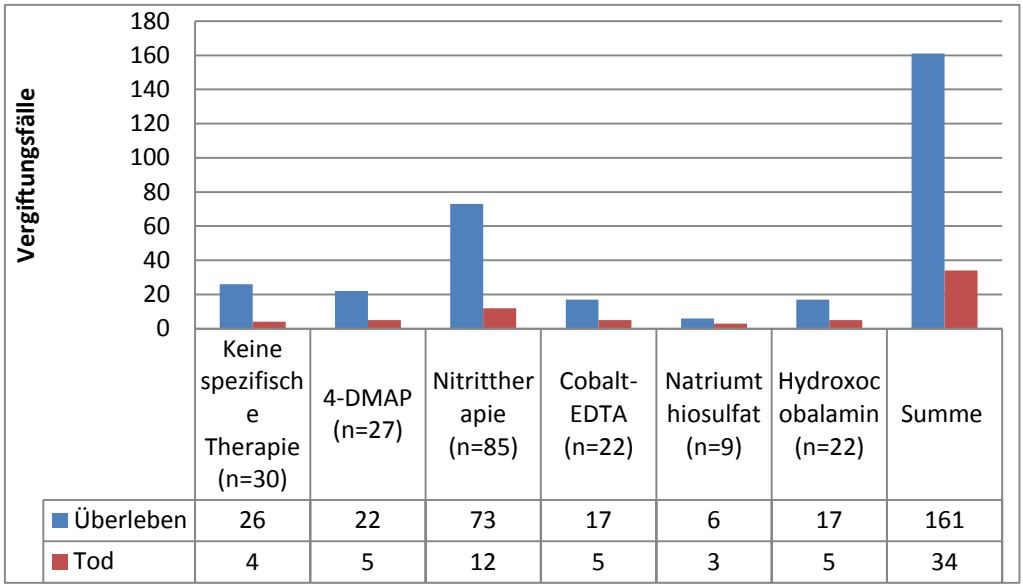


Graphik 8 – Ergebnisse der Therapie der schweren bis sehr schweren Blausäurevergiftung in Abhängigkeit von der verwendeten Therapieform

Es zeigt sich eine ungleiche Verteilung der Fälle auf die Antidote, da weit mehr als ein Drittel (44% bzw. 35 von 78 Patienten) der Fälle eine Nitrittherapie erhielten, wohingegen die übrigen Antidota lediglich bei 8 Patienten, also 10% (Cobalt-EDTA), 10 Patienten (entsprechend 13% für 4-DMAP) bzw. 11 Patienten, entsprechend 14% (Hydroxocobalamin) verwendet wurden. Thiosulfat erhielen lediglich sieben schwer intoxikierte Patienten (9%) und über einer Therapie ohne Antidot liegen ebensoviele bzw. -wenige Berichte vor.
Hier ergeben sich nun Differenzen zwischen den einzelnen Therapieformen, wobei diese durch die großen Unterschiede in den Fallzahlen ebenso wie aufgrund der Unterschiede in der Latenzzeit bis zum Behandlungsbeginn evtl. nicht alleine der spezifischen Therapie zugerechnet werden können (vgl. Kapitel 4.3/ Probleme).
Unter den lediglich supportiv behandelten Patienten verstarben mehr als die Hälfte (vier von sieben = 57 %).
Bei Cobalt-EDTA war das Outcome ähnlich unbefriedigend (Tod in vier von acht Fällen), wobei dies evtl. daran liegt, dass dieses Antidot häufig in aussichtslosen Fällen angewendet wurde, um das Risiko der bekanntermaßen gravierenden Nebenwirkungen zu minimieren. Allerdings könnte der Tod in einigen Fällen auch auf dieselben zurückzuführen sein (insbesondere bei höherer Dosierung).

Bei 4-DMAP zeigt sich ein ähnliches Verhältnis zw. Überleben und Versterben (5 (inklusive Überleben mit Folgeschäden) zu 5), allerdings wurde dieses Antidot ebenfalls in mehreren letalen Fällen erst mit sehr langer Latenz appliziert bzw. nachdem die Patienten bereits einige Zeit klinisch tot gewesen waren.
Unter Natriumthiosulfat-Monotherapie sowie unter Hydroxocobalamin überlebten - unter Einberechnung der Überlebenden mit Folgeschäden - knapp über die Hälfte der Vergiftungsopfer (4 von 7 bei Thiosulfat bzw. 6 von 11 unter Hydroxocobalamin).
Zum Hydroxocobalamin muss angemerkt werden, dass es fast nie alleine zur Anwendung kam, sondern meist in Kombination mit mindestens einem weiteren Antidot (vgl. hierzu auch obige Tabelle mit den Antidotregimen).
Die Nitritkombination führte zu guten Therapieverläufen (Überleben in 65 % der Fälle).

Das Verhältnis von Überleben und Versterben ändert sich, wenn man die Gesamtheit der Fälle betrachtet. Dann erscheinen alle Therapieoptionen etwa gleichartig gut mit einem Anteil der Überlebenden von über 80%; lediglich Natriumthiosulfat allein führte nur bei 66,7% der damit therapierten Fälle zu einem positiven Verlauf der Vergiftung. Allerdings sind diese Daten wenig verlässlich, da sie z.B. die Therapie mit supportiven Maßnahmen den spezifischen Antidota gleichwertig erscheinen lassen, was jedoch nur in milden oder mittelschweren Vergiftungsfällen zutrifft (s. oben).



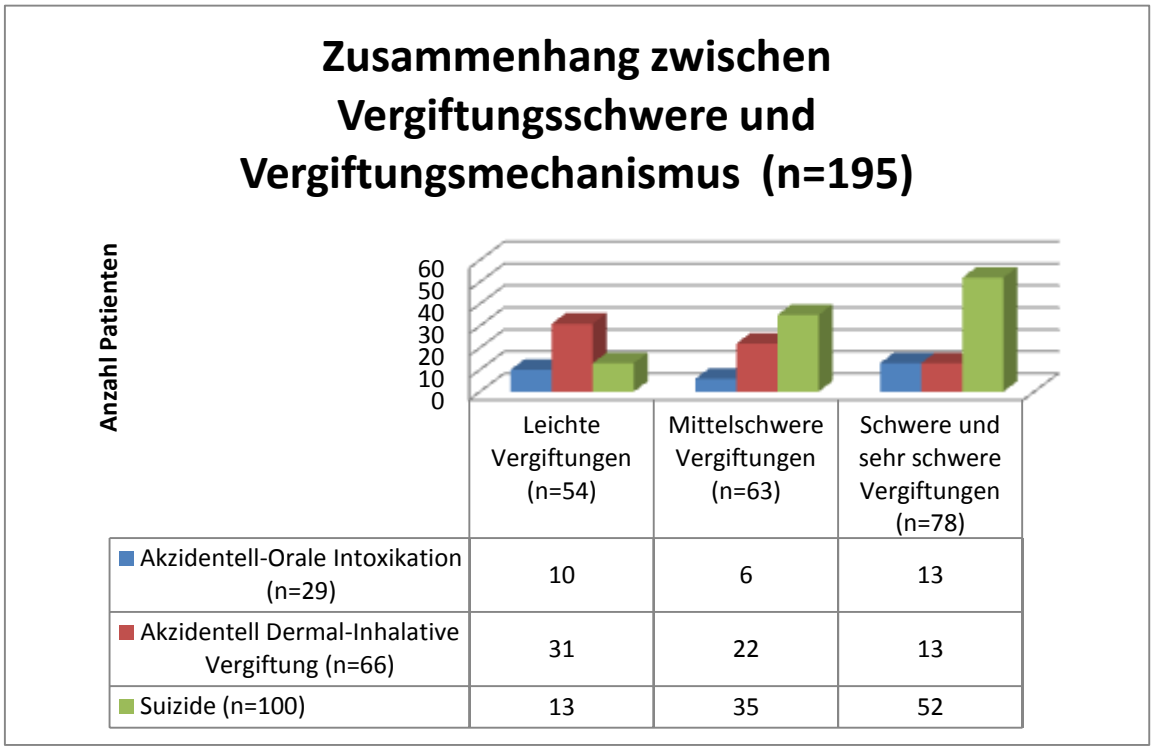
	Keine spezifische Therapie (n=30)	4-DMAP (n=27)	Nitritherapie (n=85)	Cobalt-EDTA (n=22)	Natriumthiosulfat (n=9)	Hydroxocobalamin (n=22)	Summe
Überleben	26	22	73	17	6	17	161
Tod	4	5	12	5	3	5	34

Graphik 9 – Wirksamkeit der Antidotregime bezogen auf alle Vergiftungsfälle

Insgesamt muss jedoch auch berücksichtigt werden, dass wahrscheinlich ein Publikationsbias besteht: Es wurden bevorzugt Fälle publiziert, welche zeitgerecht, mit richtiger Indikationsstellung und positivem Ergebnis therapiert wurden, wohingegen Intoxikationen, welche zu spät oder überhaupt nicht erkannt, dadurch nicht oder falsch behandelt wurden und deshalb verstarben seltener veröffentlich wurden.
Außerdem ist die Vergleichbarkeit der Daten, wie bereits erwähnt, schwierig. Die Angaben der Autoren bzgl. Intoxikationsschwere, supportiven Maßnahmen, verwendeten Antidotregimen etc. variieren stark, die Latenzzeiten zwischen Intoxikation und Therapiebeginn ebenso. Die besseren Ergebnisse unter Nitrittherapie beruhen höchstwahrscheinlich z.T. darauf, dass dieses Antidot in einem sehr großen Patientenkollektiv

Verwendung fand, nämlich bei beinahe dreimal mehr Fällen als die einzelnen übrigen Substanzen.

Ein letzter, interessanter Aspekt ist der Zusammenhang zwischen der Schwere der Vergiftung und deren Hintergrund. Dieser ist in der untenstehenden Graphik veranschaulicht:



Graphik 10 – Zusammenhang zwischen Vergiftungsschwere und - mechanismus

Hier fällt auf, dass sich prinzipiell etwa gleich viele Vergiftungen vor einem akzidentellen (zusammen 95 von 195 Fällen) wie vor einem suizidalen Hintergrund ereigneten (100 von 195). Bei der Schwere der Vergiftung sieht man jedoch große Unterschiede: So ereigneten sich über die Hälfte der leichten Vergiftungen akzidentell dermal oder inhalativ (31 von 54). Suizide führten zu lediglich 24% der milden Intoxikationen. Bei den schweren Vergiftungen stehen demgegenüber lediglich 26 akzidentelle Vergiftungen (34%) und 52 Suizide bzw. Suizidversuche (64% aller gravierenden Intoxikationen). Dies ist auch mit ein Grund dafür, dass akzidentelle Intoxikationen so gut wie nie zu Langzeitschäden oder gar Tod führten (lediglich 8 von 95 Intoxikationen (8%)endeten tödlich), wohingegen etliche suizidal vergiftete Personen die Intoxikation nicht überlebten (27 von 100 Suizidenten verstarben, entsprechend 27%).

Abschließend lassen sich die Ergebnisse folgendermaßen zusammenfassen:

1. Bei leichten und mittelschweren Vergiftungen kann entweder ein spezifisches Antidot verwendet werden, aber auch der Versuch einer alleinigen supportiven Therapie verspricht eine etwa ebensogroße Aussicht auf Erfolg.

2. Supportive Maßnahmen oder Natriumthiosulfat führten nie zum Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen. In der richtigen Dosierung zeigen auch weder 4-DMAP noch Hydroxocobalamin gravierende Nebenwirkungen, auch nicht bei Anwendung in leichten oder mittelschweren Vergiftungssituationen (unter 4-DMAP trat lediglich bei Überdosierung Hämolyse auf). Bei Nitriten muss die kreislaufdepressive Wirkung bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden, die z.T. bereits bei inhalativer Amylnitrittherapie und in Normodosierung auftritt *(vgl. hierzu auch Bastian G/Mercker H 1959).*Folglich sollte man, ist man sich der Zyanidvergiftung nicht gewiss oder möchte man auf „Nummer sicher“ gehen, und möchte aus diesen Gründen ein Antidot anwenden am ehesten Natriumthiosulfat oder Hydroxocobalamin als verwenden, da diese beiden Substanzen am besten verträglich sind und auch gut wirksam. Unter klinischen Bedingungen kann jedoch auch eine rein supportive Therapie empfohlen werden.

3. Von einer Cobalt-EDTA-Therapie sollte Abstand genommen werden, sofern andere adäquate Antidota verfügbar sind. Zum einen traten bereits bei der empfohlenen und notwendigen Dosierung schwerste Nebenwirkungen auf, zum anderen zeigten sich schlechtere Ergebnisse als unter anderen Antidotregimen (welche möglicherweise durch die Giftigkeit des Cobalts bedingt waren), welche die Inkaufnahme der schweren Seiteneffekte nicht rechtfertigen können. Ist Cobalt-EDTA das einzige verfügbare Zyanidgegengift, sollte es zumindest nur in gesicherten und schweren Intoxikationen angewandt werden. Außerdem sollte es mit Glukose zusammen infundiert werden und nach der Applikation sollte unbedingt mehrere Minuten abgewartet werden, bevor eine zweite Dosis verabreicht wird, da insbesondere durch die Nachdosierung schwerwiegende Nebenwirkungen hervorgerufen wurden.

4. Bei schweren Vergiftungen erwiesen sich lediglich die Nitrite – u.a. auf Grund der hohen Fallzahlen - als sehr effektive und gut verträgliche Therapieform. Bei den übrigen spezifischen Antidoten bestand trotz Therapie nur eine etwa 50%ige Chance, die Vergiftung zu überleben. Hier muss allerdings der evtl. vorhandene Bias berücksichtigt werden, da Cobalt-EDTA und 4-DMAP häufig erst zu spät eingesetzt wurden bzw. wenn die restlichen verfügbaren Antidota nicht gewirkt hatten. Liegt eine schwere oder sehr schwere Vergiftung vor sollte also dennoch eine Antidottherapie erfolgen, auch wenn das Outcome nur geringfügig besser zu sein scheint. Man darf dem Patienten auch diese geringfügig höhere Überlebenschance nicht vorenthalten, v.a. bei der doch relativ guten Verträglichkeit der Nitrite, des 4-DMAP und des Hydroxocobalamin. Außerdem besteht weiterhin die Indikation zur schnellstmöglichen Therapie, d.h. das Antidot sollte bei gesicherter Indikation wenn möglich noch im Notarztwagen verabreicht werden. Im Anschluss muss das Rettungspersonal auch bei scheinbarem Nichtansprechen einige Minuten abwarten, da die Wirkung der Antidota erst mit kurzer Verzögerung eintritt und man den Patienten durch zu frühes Nachdosieren v.a. mit 4-DMAP und Nitriten unnötig gefährdet.

5. Insgesamt führt eine Antidottherapie nach kardiorespiratorischem Arrest nur selten zum Überleben des Patienten (von 19 Patienten mit Intoxikation Grad 4 überlebten 4, entspricht 16,6%). Bei schweren Intoxikationen sollte dennoch nicht nur supportiv behandelt werden (sofern ein Antidot verfügbar), da dadurch die Chance des Patienten, zu überleben, zumindest noch ein wenig gesteigert werden kann (mit Antidot überlebten etwas über 50% der schwer intoxikierten Patienten, ohne knapp unter 50%, vgl. auch Punkt 4). Der Vorteil ist allerdings nicht signifikant, so dass die Wichtigkeit der supportiven Therapie nicht zu unterschätzen ist und diese keinesfalls vernachlässigt werden darf.

6.2. Zyanidvergiftung durch Nitrilverbindungen

Eine Zyanidvergiftung kann außer durch Blausäure oder Zyanidsalzen auch durch Nitrilverbindungen hervorgerufen werden. Dies sind Kohlenwasserstoffe, in denen ein randständiges Kohlenstoffatom eine Dreifachbindung zum Stickstoff ausbildet (Formel: R-C≡N). Diese Verbindungen findet man zum einen in der Industrie. Dort dienen sie als Lösemittel oder als Ausgangssubstanzen bei der Synthese verschiedener Kunststoffe/Acylfasern (z.B. in Untersuchungshandschuhen), Chemikalien, Medikamente und Pestizide oder bei der Entwicklung von Filmen *(Kedderis GL 2007, S.1-3).* Bei der Synthese von Aminosäuren aus Aldehyden fallen sie als Nebenprodukte an. Zum anderen sind sie als Lösemittel auch Bestandteil verschiedener Kosemetika, speziell in Produkten, welche zum Entfernen künstlicher Fingernägel verwendet werden *(Kedderis GL 2007, S.1-3).* Hieraus ergeben sich die häufigsten Expositionspfade: Beschäftigte in bestimmten Chemiesparten/-unternehmen, welche akzidentell mit den Nitrilen in Berührung kommen (inhalativ, dermal oder oral) und Privatpersonen, welche Nagelentferner in suizidaler Absicht (Erwachsene) oder unwissentlich (Kinder) meist oral zu sich nehmen.
Nitrile sind flüssig und leicht verdampfbar, so dass sie sowohl eingeatmet, als auch geschluckt werden können, und in gelöster Form auch die Hautbarriere überwinden. Die Freisetzung des Zyanidions kann, sobald die Nitrilverbindung in den Organismus gelangt ist, entweder durch eine Oxidation oder durch eine Reduktion der Substanz erfolgen *(Vgl. Strother DE 2004, S. 4-7).* Vergiftungssyptome treten mit zeitlicher Verzögerung auf, da die Metabolisierung der Verbindungen einige Zeit in Anspruch nimmt *(Steffens W 2002, S. 7-8).* Im Folgenden werden die Fälle geordnet nach Aufnahmeart (oral-dermal-inhalativ) und den verschiedenen Therapieoptionen vorgestellt:

6.2.1. Orale Aufnahme der Nitrile

6.2.1.1. Unfälle, bei denen Nitrile aufgenommen wurden

6.2.1.1.1. Therapie einer akzidentellen Acetonitrilvergiftung mit supportiven Maßnahmen

Caravati ME 1988
Ein zweijähriger Junge (12kg) öffnete eine Flasche, die eine Substanz zum Entfernen künstlicher Fingernägel enthielt, und trank den Inhalt. Zunächst zeigten sich keine körperlichen Auffälligkeiten, nach acht Stunden erbrach er, wurde lethargisch und blass. Die Eltern brachten ihn in die Notaufnahme. Dort zeigte sich eine schwere Azidose (BGA: pH 6,95; pCO_2 11mmHg, pO_2 114mmHg), eine Hypotonie von 70/30mmHg und eine Tachykardie von 160/min. Die Zyanidspiegel im Blut wurden mehrfach bestimmt. Sie betrugen 231µmol/l (enspricht 8,7mg/l) 12 h postexpositionell; 100µmol/l (2,7mg/l) nach 18h, 62µmol/l (1,7mg/l) ab der 24. Stunde nach Ingestion und waren nach 60Stunden unterhalb der toxischen Schwelle (15µmol/l entsprechend 0,4mg/l). Der kleine Patient erhielt Sauerstoff über eine Maske, Dextrose, Natriumchlorid und Natriumbicarbonat. Unter dieser Therapie besserte sich sein Zustand stetig, so dass er nach 3 Tagen entlassen werden konnte. Er trug keine Langzeitschäden davon.
Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
Trotz extrem hoher/letaler Zyanidspiegel im Blut lag zu keiner Zeit ein Koma vor, jedoch eine Kreislaufinstabilität und einer schweren metabolischen Azidose. Obwohl die Zyanidvergiftung gesichert war, applizierten die Autoren kein Antidot, sondern versuchten eine supportive Behandlung, was zu einem sehr guten Ausgang des Unfalls führte.

6.2.1.1.2. Behandlung einer akzidentellen Acetonitrilvergiftung mit dem Nitrit-Antidot-Kit

Kurt TL 1991
Kurt et al. berichten von einem zweijährigen Mädchen, welches in einem unbeaufsichtigten Augenblick 5-10ml eines acetonitrilhaltigen Nagelentferners trank. In der Notaufnahme präsentierte es sich kurz nach dem Vorfall asymptomatisch, weshalb die Mutter mit ihm nach Hause geschickt wurde. Dort erbrach das Kind zwölf Stunden nach dem Vorfall, war unruhig und entwickelte tonisch-klonische Krämpfe. Die Mutter brachte es erneut in die Notaufnahme. Bei Ankunft dort war es komatös, tachypnoisch (AF 36/min), tachykard (HF 178/min) und normoton (RR 104/80mmHg). In der Blutgasanalyse zeigte sich eine schwere Azidose mit pH 7,081 und Laktatanstieg (24,3mmol/l). Der Zyanidspiegel im Blut betrug 70,1µmol/l = 1,82mg/l. Das Mädchen wurde beatmet und erhielt eine reduzierte Dosis des Nitrit-Antidot-Kits (Amylnitrit zur Inhalation, Natriumnitrit 3,3ml einer 3%igen Lösung (100mg) und Natriumthiosulfat 17ml 25%iger Lösung (4,25g)). Binnen weniger Minuten nach Applikation der Antidote erwachte es und zeigte von da ab eine stetige Verbesserung seines Allgemeinzustandes (pH 7,314 15h postexpositionell, AF 30/min, HF 146/min), so dass die Entlassung zwei Tage später erfolgen konnte. Ein Follow-up nach sechs Monaten ergab keinerlei persistierende psychomotorische oder neurologische Defizite.
Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
Der Fallbericht demonstriert eindrücklich, dass bei der Therapie der Nitrilvergiftungen immer eine Langzeitbeobachtung über 12-24Stunden erfolgen sollte, da die toxische Wirkung der Verbindungen erst verzögert einsetzt. V.a. bei gesicherter Vergiftung gefährdet man ansonsten evtl. fahrlässig das Leben der Patienten. Auch hält man sich die Möglichkeit einer zeitnahen therapeutischen Intervention mittels eines gut verträglichen Antidots offen, sofern man die Patienten stationär aufnimmt. Das Nitrit-Antidot-Kit zeigte in diesem Fall eine sehr gute Wirkung. Allerdings ergaben sich Probleme bei der Schweregradeinteilung, da der Zyanidspiegel im Blut eher einer mittelschweren Intoxikation entsprach, wogegen die Vitalparameter /der AZ des Mädchens doch auf relativ instabile Kreislaufverhältnisse hindeuteten, ebenso wie der Blut-pH und Laktatwert. Da kein Herzkreislaufstillstand auftrat und wegen des Zyanidspiegels von 1,82mg/l in Zusammenschau mit der raschen Antidotwirkung wurde der Fall als „Schwer /Grad 3“ gewertet.

6.2.1.1.3.Einsatz von Natriumthiosulfat

Geller RJ 1991
Die Autoren berichten von einem 3jährigen, 17,2kg schweren Jungen, welcher ca. 15-30ml einer acetonitrilhaltigen Substanz trank, die zum Entfernen künstlicher Fingernägel diente. Seine Eltern brachten ihn 30min nach dem Ereignis in die Notaufnahme. Hier zeigte er anfangs keinerlei Symptome und auch das Labor war unauffällig. Prophylaktisch erfolgten Intubation, Magenspülung und Gabe von Aktivkohle. Der Blutzyanidwert betrug 3,45h nach der Ingestion 124µg/l = 0,124mg/l = 47,65 µmol/l (das Ergebnis lag jedoch erst nach der Entlassung vor). Dreizehn Stunden nach dem Ereignis erbrach der Junge, 16h postexpositionell bemerkten die Eltern Bewusstseinsveränderungen, er reagierte nur noch auf Schmerzreize, erbrach wiederholt und beim Atmen traten interkostale Einziehungen auf. Er erhielt 35ml einer 25%igen Natriumthiosulfatlösung (8,75g) über eine halbe Stunde iv, woraufhin er sich sehr rasch erholte und 42h nach dem Zwischenfall entlassen werden konnte.
Schweregrad 1, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2-3

Die Effektivität der prophylaktischen Maßnahmen (Magenspülung, Intubation, Aktivkohle) ist fraglich, obwohl sie innerhalb der ersten postexpositionellen Stunde durchgeführt wurden. Demgegenüber zeigte die Thiosulfatinfusion eine sehr gute Wirkung und rief auch keine Nebenwirkungen hervor. Da zu keinem Zeitpunkt ein Koma vorlag und v.a. da der Zyanidspiegel sehr niedrig war, wurde lediglich eine leichte Vergiftung angenommen.

Losek DJ 1991
Eine weitere Fallbeschreibung stammt von Losek et al. Sie berichten von einem 23monatigen Jungen, welcher 60ml eines acetonitrilhaltigen Nagelentferners aufnahm. Ca. sechs Stunden nach der Exposition erbrach er und wurde nach zwölf Stunden von den Eltern in die Notaufnahme gebracht. Dort blieb er zunächst asymptomatisch und erhielt lediglich Sauerstoff via Maske. 24 Stunden nach dem Zwischenfall krampfte das Kind, reagierte nicht mehr auf Ansprache durch die Mutter und zeigte veränderte Vitalparameter (HF 130/min, RR 110/50mmHg, AF 30/min). Die Sauerstoffsättigung betrug unter 8l Sauerstoff/min 93%, weshalb eine Amylnitritperle zerbrochen und inhaliert wurde. Dies veränderte jedoch nichts am Zustand des kleinen Patienten, woraufhin zusätzlich alle 4 Stunden 1,65ml Natriumthiosulfat pro kg Körpergewicht iv verabreicht wurden. Insgesamt erhielt er das Antidot fünf Mal. Hierauf besserte sich sein Zustand und er konnte drei Tage nach dem Zwischenfall vollständig wieder hergestellt entlassen werden. Die Zyanidspiegel im Blut wurden 12 und 25 Stunden nach Ingestion der toxischen Substanz bestimmt und lagen bei 2,1 mg/l bzw. 3,8mg/l Blut.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2-3

Insgesamt sieht man aus den vier Fallberichten, dass Unfälle mit Acetonitril hauptsächlich kleine Kinder betreffen. Typischerweise traten Vergiftungserscheinungen mit zeitlicher Latenz auf, weshalb nochmals auf die Notwendigkeit einer längerfristigen Überwachung (12-24h), wenn möglich unter stationären Bedingungen, hingewiesen werden soll. Bei gesicherter Intoxikation kann evtl. auch die prophylaktische Anwendung eines nichttoxischen Zyanidantidots wie Thiosulfat erwogen werden, da dieses z.B. in zwei Fällen gute Wirkung zeigte. Auch bei Nitrilvergiftungen ergibt sich das Problem, dass die klinische Präsentation der Patienten häufig nicht mit den Zyanidspiegeln korreliert, sondern große individuelle Unterschiede bestehen.

6.2.1.2. Suizidversuche mit Nitrilen

6.2.1.2.1. Behandlung einer suizidalen Nitrilvergiftung ohne Antidot

Boggiled MD 1990
Die Autoren berichten von einer 22jährigen Frau, welche in suizidaler Absicht Acetonitril zu sich nahm.
Die junge Frau, welche an Depressionen litt und mehrere Suizidversuche hinter sich hatte, stellte sich zunächst mit Schwindel, aber orientiert vor. Sie weigerte sich Näheres zu den Umständen der Vergiftung Preis zu geben. Ihre Freunde berichteten, dass sie höchstwahrscheinlich acht Stunden zuvor ein ihnen nicht bekanntes Gift aufgenommen hätte. Die Patientin verweigerte die Durchführung einer Magenspülung. Ihr Zustand blieb 18 Stunden lang stabil, dann verschlechterte er sich akut, es kam zu Grand-mal Anfällen sowie letztlich einem Herz-Kreislaufstillstand. Eine CPR wurde erfolgreich durchgeführt und zeitgleich wurde eine Flasche mit der Aufschrift „Aceton“ bei ihrer Habe gefunden. Im Blut zeigten sich eine metabolische Azidose (pH 6,98) mit Verschiebung der Ionengleichgewichte (Natrium 159mmol/l, Kalium 7,0mmol/l) und einem Laktatanstieg auf 36,8mmol/l. Sie erhielt

kein Antidot und verstarb ca. 30 Stunden nach Giftaufnahme. Bei der Obduktion wurden u.a. ein Lungenödem und einer Magenblutung festgestellt, sowie das Vorhandensein eines nicht identifizierbaren, gasförmigen Giftes (Acetonitril).

Schweregrad 4, Sicherheitsgrad zu Beginn 1, im Verlauf 2, Dokumentation 2

Bei diesem tödlich verlaufenen Fall zeigt sich, dass sich sowohl Schweregrad als auch Sicherheitsgrad im Verlauf einer Nitrilvergiftung häufig ändern/angepasst werden müssen. Insbesondere bei Nitrilen zeigt sich die Schwere der Intoxikation erst nach 12-24 Stunden. Bei dieser Patientin war typischerweise zunächst lediglich eine leichte Vergiftung zu erkennen, welche erst nach 18Stunden ihr endgültiges Ausmaß erreichte. Auch der Sicherheitsgrad, mit dem eine Zyanidvergiftung vorlag, war zunächst unsicher, und wurde erst nach Auffinden des Behältnisses und Entwicklung der spezifischen Klinik sicherer. Aus diesem Grund empfiehlt sich bei Verdacht auf eine eventuell protrahiert verlaufende Nitrilvergiftung folgendes therapeutische Procedere: Man sollte die Patienten mindestens 12-24 h stationär überwachen und möglichst rasch eine klinisch-toxikologische Analyse sowohl im Asservat des Giftes (sofern vorhanden) als auch aus dem Blut des Patienten durchführen. Leider unterblieben im vorliegenden Fall sowohl die Asservierung als auch die Analyse, so dass auch retrospektiv nicht mit Sicherheit die Diagnose Nitrilvergiftung gestellt werden kann. Bei der Wertung des Falles sollte darüber hinaus berücksichtigt werden, dass die Patientin auch jede supportive oder darüber hinausgehende Maßnahme ablehnte.

6.2.1.2.2. Versuch der Rettung mittels 4-DMAP

Michaelis HC 1991

Ein 30 Jahre alter Mann versuchte, sich mit 5ml Acetonitril und 1ml Ammoniak (aus Laborbeständen) zu suizidieren. Er erbrach kurz nach Ingestion der Gifte und kam ca. 5h später in die Notaufnahme. Bereits im Rettungswagen wurden 250mg 4-DMAP und 1g Natriumthiosulfat iv verabreicht. Die Blutwerte lagen allesamt innerhalb der Normbereiche. 30min nach Krankenhausaufnahme erhielt der Mann weitere 31g Thiosulfat (über 30min), es erfolgte eine Magenspülung und Gabe von Aktivkohle. Die Acetonitrilwerte lagen in den ersten 25h nach Giftaufnahme zw. 40 und 80mg/ml, entsprechend 0,97 bzw. 1,95 mmol/l, und fielen auf 8mg/l, also 0,2mmol/l in der 120.Stunde nach dem Suizidversuch. Der Blutzyanidwert betrug 7,1mg/l zum Zeitpunkt der Aufnahme, fiel auf 0,8mg/l ca. 2h nach Gabe der Antidota, um anschließend ein Maximum von 17,3mg/l nach 25h zu erreichen. 120h nach der Vergiftung wurden noch 0,3mg/l Zyanid im Blut gemessen. Die Therapie durch die spezifischen Zyanidantidota hatte keine unerwünschten Wirkungen zur Folge und der Patient wurde nach dreißig Stunden in stabilem Zustand auf die psychiatrische Station verlegt.

Schweregrad 1, Sicherheitsgrad 3, Dokumentationsgrad 2

Da trotz der extrem hohen Zyanidspiegel von keinem Koma, keiner Kreislaufinstabilität o.ä. berichtet wird, habe ich lediglich eine leichte Vergiftung angenommen. Es könnte jedoch sein, dass die rasche und ausreichende Antidotapplikation die Ausbildung einer schwereren Vergiftung verhinderte.

Auch hier zeigt sich, dass das Maximum der Nitrilvergiftung verzögert entsteht. Da zu diesem Zeitpunkt die Wirkung der Antidota bereits abgeklungen war, wurde der höchste Zyanidspiegel im Blut nach einem Tag gemessen. Hier böte sich eine Natriumthiosulfatdauerinfusion als Therapieoption an: Die Nitrilkonversion zu Zyanid erfolgt protrahiert, Thiosulfat hat eine kurze Halbwertszeit und muss deshalb kontinuierlich verabreicht werden, um jederzeit das akut anfallende Zyanid antagonisieren und zu dessen Ausscheidung führen zu können.

6.2.1.2.3. Einsatz von Nitriten in der Therapie

Mueller M. 1997
Eine Frau von 39Jahren nahm 25gAcetonitril in suizidaler Absicht zu sich. Unmittelbar nach dem Konsum der toxischen Substanz erbrach sie und wurde im Verlauf von 2 Stunden schwindelig. Bei Aufnahme im Krankenhaus erhielt sie Sauerstoff über eine Nasensonde. Elf Stunden nach der Intoxikation traten Übelkeit, Bewusstseinsveränderungen, verstärktes Schwitzen, eine Tachykardie (104/min) und – laut Autor - eine Kussmaul'sche Atmung auf und die Patientin fiel ins Koma. Das Zyanid-Antidot-Kit, bestehend aus 20ml 3%iger Natriumnitritlösung (ca. 600mg) und 200ml 25%iger Natriumthiosulfatlösung (ca. 50g), wurde nun appliziert. Im Anschluss kam es zu einem Grand-mal-Anfall, was zur Intubation der Patientin veranlasste. Zwei Stunden nach der Antidottherapie wurde der Met-Hb-Wert im Blut bestimmt (15%). 32Stunden nach dem Suizidversuch wurde die Frau hypoton und tachykard, woraufhin eine weitere Antidotgabe erfolgte, diesmal 30ml der Natriumnitritlösung (ca. 1g) und 60ml Natriumthiosulfat (12,5g). Eine kontinuierliche Nitritinfusion schloss sich zwei Tage später wegen Fortbestehens einer metabolischen Azidose an. Am 5. Tag nach dem Zwischenfall wurde die Patientin extubiert, aufgrund einer Pneumonie reintubiert und konnte schließlich nach 26Tagen völlig genesen nach Hause entlassen werden. Im Verlauf wurden 5,5h - 15h - 19,5h und 57,5h nach der Intoxikation jeweils der Zyanidwert und der Nitrilwert im Vollblut bestimmt. Der Zyanidspiegel (in mg/l) lag bei 0,85 – 1,7 – 1,36 und 0,37, der Nitrilspiegel (mg/l) bei 640 – 470 – 360 und 140.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
Die Zyanid- und Nitril-Werte entwickelten sich gegensinnig, erklärbar aus der verzögerten Metabolisierung des Nitrils zu Zyanid, welche auch den protrahierten Verlauf der Vergiftung erklärt. Die Patientin zeigte eine schwere Klinik, jedoch erreichten die Zyanidwerte zu keinem Zeitpunkt bedrohlich hohe Werte.

Turchen SG 1991
Ein weiterer Fall stammt von Turchen et al. Sie berichten von einer 39 Jahre alten Frau, welche in suizidaler Absicht 59ml einer Lösung zum Entfernen künstlicher Fingernägel trank. Sieben Stunden später präsentierte sie sich mit Erbrechen und perturbiert. Eine Stunde später war sie jedoch wieder orientiert und es wurden lediglich veränderte Vitalparameter gemessen (Tachykardie von 124/min und Tachypnoe von 28/min). Die Blutgase waren verändert (pH im Normbereich, Basendefizit von -17mmol/l). Der Zyanidspiegel im Blut betrug 3,13 mg/l. Zusätzlich konnten 1,5g/l Alkohol nachgewiesen werden. Die supportive Therapie bestand aus Magenspülung, Aktivkohlegabe und Mannitol. 11,5Stunden nach dem Suizidversuch entwickelte die Patientin einen tonisch-klonischen Krampfanfall. Sie wurde nun intubiert und erhielt das Lilly-Antidot-Kit (Natriumnitrit und Natriumthiosulfat) iv. Dadurch sank der Blutdruck auf 70mmHg systolisch, die Herzfrequenz von 124/min auf 110/min. Der pH-Wert im Blut lag bei 6,84, entsprechend einer schweren metabolischen Azidose. Das Basendefizit wurde mit -29,7mmol/l gemessen und wurde durch Natriumbicarbonat ausgeglichen. All diese Maßnahmen führten dazu, dass die Patientin das Bewusstsein wiedererlangte und sich ihre Atmung normalisierte. Dennoch blieb sie intubiert. 26,5Stunden nach dem Zwischenfall kam es erneut zu einer Zustandsverschlechterung (HF 125/min, AF 30/min, pH 7,21, Basendefizit -16,4), woraufhin eine weitere Dosis Natriumthiosulfat und Natriumbicarbonat appliziert wurde, was zu einer erneuten Stabilisierung führte (pH 7,38, Basendefizit -4,4). Der Zyanidspiegel wurde nach 32,5 Stunden nochmals bestimmt und betrug 1,02mg/l. Die Azidose persistierte und eine Hypernatriämie entwickelte sich im Verlauf. 34,5 Stunden nach der Intoxikation extubierte sich die unkooperative Patientin selbst, musste jedoch bald reintubiert werden, da sie lethargisch geworden war. Sie erhielt erneut die Zyanidantidote,

Natriumthiosulfat und Natriumnitrit, was wiederum zu einem Blutdruckabfall und Herzfrequenzanstieg führte. Die Gabe von Thiosulfat wurde noch drei weitere Male wiederholt, immer wenn sich der Zustand der Frau verschlechterte, und stets besserte er sich daraufhin für 1-2Stunden, um sich anschließend erneut zu verschlimmern. Insgesamt erhielt die Frau also zweimal die Kombination Nitrit - Thiosulfat und zusätzlich viermal Thiosulfat. 53Stunden postexpositionell erfolgte eine erneute Selbst-Extubation. Der Zyanidwert im Blut betrug 12,81mg/l und sank innerhalb der nächsten 12Stunden lediglich auf 10,49mg/l ab. Auch persistierten die metabolische Azidose, die Hypernatriämie und die erhöhte Atemfrequenz. Deshalb wurde 66 Stunden nach dem Vorfall eine vierstündige Hämodialyse in Kombination mit Aktivkohle-Hämoperfusion durchgeführt. Insgesamt normalisierten sich alle Parameter nach 100h Therapie (entspricht etwa 4 Tagen) und die Patientin wurde entlassen, ohne Langzeitschäden davonzutragen.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
Der Fall zeigt einen langwierigen, komplizierten Therapieverlauf. Der Grund könnte erneut darin liegen, dass die Metabolisierung des Nitrils zu Zyanid in diesem Fall besonders protrahiert erfolgt (eventuell wegen einer sehr hohen Nitrildosis oder einer ungewöhnlichen langsamen Metabolisierung des Nitrils im Körper der Patientin). Ein Antidotbolus hat jedoch eine im Vergleich zu kurze Halbwertszeit und antagonisiert dadurch lediglich die aktuell vorhandene Zyanidmenge. Unter diesen Umständen wäre es, wie oben bereits angesprochen, wahrscheinlich besser, eine kontinuierliche Antidotinfusion (bei Thiosulfat, Nitrat oder Hydroxocobalamin möglich) einzusetzen.
Die genaue Menge der angewendeten Antidota ist leider nicht angeführt. Auch bei dieser Patientin kann man die Diskrepanz zwischen Blutzyanidspiegel und klinischer Präsentation (zum Schluss relativ blande Symptomatik trotz hohen Zyanidwerten) erkennen.

6.2.1.2.4. Therapie mittels Hydroxocobalamin

Borron SW 2007
Ein 40jähriger Mann nahm in suizidaler Absicht Acetonitril zu sich. Dies führte zu einer Hypotonie (RR 90/60mmHg) und einem Zyanidspiegel im Blut von 170 µmol/l (entspricht 4,6mg/l). Die GCS betrug 15Punkte. Vier Stunden nach der Ingestion erhielt er 10g Hydroxocobalamin und Natriumthiosulfat. Er wurde zwei Tage lang beatmet und es wurden Katecholamine (Dopamin, Dobutamin) verwendet. Der Patient genas vollständig.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2
In diesem Fall einer mittelschweren Zyanidintoxikation (bei Aufnahme angeblich milde Klinik mit GCS 15, jedoch 48stündige Beatmung => eventuell trat im Verlauf eine AZ-Verschlechterung auf?! und sehr hoher Zyanidspiegel, deshalb Grad 2) durch Nitrilingestion zeigten Hydroxocobalamin und Thiosulfat gute Wirksamkeit.

6.2.1.2.5. Massive Nitrilvergiftung therapiert mit einer Antidotkombination

Jaeger A. 1977
Ein 26jähriger Mann nahm ca. 40g Acetonitril in suizidaler Absicht zu sich. Dies führte mit einer Latenz von drei Stunden zu Erbrechen und Krämpfen. Schließlich fiel der Patient ins Koma, wurde ateminsuffizient und entwickelte eine schwerste metabolische Azidose (pH 6,40) sowie einen Schock. Die Situation wurde durch das zweimalige Auftreten eines Herzstillstandes kompliziert, der jedoch beide Male reversibel war. Die Behandlung umfasste die Beatmung mit Sauerstoff, die Korrektur der metabolischen Azidose und des Schocks und die Gabe der spezifischen Zyanidantidota Kelozyanor, Natriumnitrit, Natriumhyposulfit (entsprich Thiosulfat) und Hydroxocobalamin. Es entwickelten sich eine Anämie, eine

Thrombozytopenie, ein Leberversagen, ein Myokardinfarkt und eine schwere Rhabdomyolyse (Gewichtsverlust von 25kg im ersten postexpositionellen Monat) mit vorübergehender Proteinurie. Das Koma persistierte für sechs Tage. Im weiteren Verlauf erholte sich der Patient jedoch vollständig und konnte 3 Monate nach dem Suizidversuch entlassen werden, ohne Folgeschäden davongetragen zu haben.
Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 1
Es liegt ein Bericht von einer lebensbedrohlichen Acetonitrilvergiftung vor, welche durch eine kombinierte Antidottherapie gerettet werden konnte. Leider machen die Autoren keine Angaben zu Vitalparametern, Laborparametern, Zyanidspiegeln im Blut oder dem genaueren neurologischen Verlauf. Auch erwähnen sie nicht, welche Menge der einzelnen Antidote dem Patienten verabreicht wurde, noch wie oft und in welchem zeitlichen Abstand zu der Vergiftung. Die supportiven Maßnahmen werden auch nicht genauer präzisiert.
Die Vergiftung entwickelte sich, nitriltypisch, protrahiert. Sie führte zu schweren metabolischen und zirkulatorischen Entgleisungen. Im längeren Verlauf traten weitere schwere Komplikationen auf, welche höchstwahrscheinlich auf die Intoxikation und nicht auf die Therapie zurückzuführen sind (untypisch für Therapienebenwirkungen, wobei jedoch nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Interaktion der angewendeten Antidota, welche prinzipiell nicht für eine Kombination vorgesehen sind, auch zu untypischen Nebenwirkungen geführt haben könnte). Es ist bemerkenswert, dass solch eine massive Rhabdomyolyse auftrat. Wie diese zustande kommt, wäre eine interessante Frage, da auch Muraki et al.2001 von solch einer Komplikation berichten, so dass geschlossen werden kann, dass dies häufiger auftritt. (*Muraki K.2001)* Unter Blausäure ist nichts Derartiges berichtet worden. Insgesamt erholte sich der Patient vollständig, was angesichts der massiven Intoxikationserscheinungen fast an ein Wunder grenzt.

6.2.2. Inhalation von Nitrilgasen

6.2.2.1. Nitrittherapie

Scolnick B 1993
Die Gruppe um Scolnick berichtet von 2 Fällen, welche nach inhalativen Propionitrilvergiftung mit dem Nitrit-Antidotkit behandelt wurden und überlebten.
Im ersten Fall handelte es sich um einen 28jährigen Mann, welcher bei der Vorbereitung von Chemikalienrückständen zur Entsorgung über ca. 7h gegenüber Propionitrildämpfen exponiert war. Obwohl er einen Schutzanzug, Handschuhe und Stiefel trug (keinen Respirator) musste er bei Auffinden wegen eines Atemstillstandes mit Möglichkeit des Herzstillstandes wiederbelebt werden, blieb daraufhin komatös, reaktionslos, tachykard (122/min), hyperton (155/96mmHg) und ateminsuffizient (AF 4/min). Er entwickelte generalisierte tonisch-klonische Krämpfe und erhielt deshalb Atropin und Diazepam. Im Verlauf von 45min zeigte sich eine metabolische Azidose mit pH 7,12, pCO_2 19,8mmHg und pO_2 426mmHg (unter Beatmung). Er erhielt 90min nach seiner Ankunft im Krankenhaus das Lilly-Antidot-Kit (Natriumnitrit 300mg und Natriumthiosulfat 12,5g). Dies führte dazu, dass der Patient binnen kurzer Zeit wach und ansprechbar wurde und nach 48h entlassen werden konnte. Der Blutzyanidwert wurde einmal bestimmt und betrug 5,0mg/l. Ein Follow-up sechs Monate nach dem Vorfall zeigte, dass keine Langzeitschäden aufgetreten waren.
Schweregrad 4, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3

Der zweite Patient, ein 34jähriger Mann, war für 2h denselben Propionitrildämpfen ausgesetzt, woraufhin er Übelkeit, Kopfschmerz und Schwindel verspürte und den Raum

verließ. Fünf Stunden später präsentierte er sich verwirrt und disorientiert mit normwertigen Vitalparametern sowie einem Blutzyanidspiegel von 3,5mg/l sechs Stunden nach der Exposition. Er erhielt ebenfalls Sauerstoff und das Lilly-Antidot-Kit und wurde am nächsten Tag entlassen.

Schweregrad 1, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2

In beiden Fällen zeigte das Nitritantidotkit eine gute Wirkung und rief scheinbar keine Nebenwirkungen hervor. Die Propionitrilvergiftung resultiert häufig in hohen Zyanidspiegeln.

Strother DE 2004

Strother zitiert in einem Entwurf 2004 verschiedene Fälle von Acrylonitrilvergiftungen. Darunter befand sich u.a.ein ursprünglich 1963 von Van Luijt publizierter (Niederländisch), und 1999 berichteten Chen et al. von 144 chinesischen Acrylonitrilvergiftungsopfern.

Van Luijt berichtet von einem Schiffskapitän, der eine viertel Stunde nachdem er zehn Minuten lang im Maschinenraum eines Schiffes gegenüber Acrylonitril exponiert gewesen war, trotz Tragens einer Atemmaske bewusstlos wurde, ein Lungenödem und epileptische Anfälle entwickelte. Da er medizinische Hilfe verweigerte, erhielt er lediglich Amylnitrit zur Inhalation und verstarb.

Schweregrad 4, Sicherheitsgrad 1, Dokumentation 1

Die Zyanidvergiftung scheint eigentlich initial noch eher beherrschbar gewesen zu sein, dennoch verstarb der Patient sehr rasch. Leider lagen keine näheren Angaben zum Verlauf bzw. dem Patienten selbst (Vorerkrankungen o.ä.)vor.

Chen et al. berichteten 1999 von 144 chinesischen Arbeitern (9 Frauen), welche gegenüber Acrylonitrildämpfen exponiert waren (60 Einzelfälle, 84 Fälle im Zuge von größeren Unfällen, in 5 Fällen zusätzlich Hautkontakt mit flüssigem Acrylonitril). Die Therapie bestand aus Amylnitrit und/oder 10ml 3-5%iger Natriumnitritlösung und 20 bis 60ml 50%iger Thiosulfatlösung. 102 Patienten zeigten nur leichte Symptome wie Übelkeit und Kopfschmerz, 42 schwerere Vergiftungen mit denselben Symptomen in stärkerer Form werden berichtet. Alle Fälle erholten sich spätestens binnen 5 Tagen unter Antidottherapie vollständig.

Schweregrad 1 (102)/2 (42), Sicherheit 2, Dokumentation 1

Leider fehlen genauere Angaben zu Unfallhergang, den jeweiligen Symptomen, Therapien und Verläufen. Insgesamt waren wohl alles eher milde Vergiftungen, welche dennoch mit Antidoten behandelt wurden und sich rasch erholten. Auch zeigten sich keine Nebenwirkungen durch die Therapie. Die Autoren halten die Kombination Amylnitrit und Thiosulfat für am effektivsten.

Muraki K 2001

Ein relativ neuer Fallbericht stammt aus Japan. Es handelte sich um einen 35jährigen Mann, der in einer Chemiefabrik tätig war. Fünfzehn Stunden nachdem er einen acetonitrilhaltigen Container gereinigt hatte (dabei trug er einen Schutzanzug und eine Schutzmaske mit Frischgaszufuhr) klagte er über Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und eine generalisierte Muskelschwäche. Zwanzig Stunden nach der exponierenden Tätigkeit krampfte der Patient und zeigte milde Bewusstseinsveränderungen. Er war schwer azidotisch (Blut-pH 6,559). Aufgrund von Atemschwierigkeiten wurde nach 22 Stunden eine mechanische Beatmung begonnen. Außerdem wurden Natriumbicarbonat und Dopamin appliziert. Einen Tag nach der Exposition bestanden weiterhin Benommenheit, Unruhe, Muskelschmerzen und –schwäche sowie Dyspnoe. Die Vitalparameter waren verändert (RR 97/40mmHg und HF 145/min) ebenso wie das Blutbild (Leukozytose und Anämie). Der Blut-pH betrug nun 7,26. Es wurde

eine spezifische Zyanidantidottherapie in Form von Natriumnitrit (20ml 10%iger Lösung, entsprechend 2000mg) und Natriumthiosulfat (170ml 10%iger Lösung, entsprechend 17g) durchgeführt. Dennoch traten am folgenden Tag eine Oligo-Anurie, ein Hirnmassenverlust und eine massive Rhabdomyolyse auf (Myoglobin und CK-Anstieg). Dies machte eine Hämodialyse und mehrere Hämofiltrationen notwendig. Binnen der nächsten 50Tage sank das Körpergewicht des Mannes von 68kg auf 45,5kg ab. Er wurde nach 96 Tagen entlassen, musste jedoch mehrere Rehabilitationsmaßnahmen absolvieren und behielt Folgeschäden zurück.

Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2

Die Autoren berichten von einem erfolgreich therapierten schweren Nitrilvergiftungsfall, welcher jedoch Folgeschäden zurückbehielt. Leider wird nicht näher spezifiziert, wie sich diese äußerten. Auch wurden die Zyanidspiegel im Blut nicht bestimmt. Wie bereits weiter oben erwähnt, trat eine schwere Rhambomyolyse auf, welche evtl. auf die hohe Antidotdosis zurückführbar ist, wobei dies eigentlich keine typische Nebenwirkung des Nitrit-Antidot-Kits darstellt. Es muss also auch in Erwägung gezogen werden, dass eine Rhabdomyolyse durch die Nitrilintoxikation hervorgerufen werden kann.

6.2.2.2. Natriumthiosulfattherpie

Steffens W. 2002

Steffens berichtet 2002 in einem internen Bericht über Zyanidvergiftungen durch Nitrile. Ein 52jähriger Mann klagte 1h nach seiner Arbeit an Propionitrilfiltern (ohne Atemschutz) über Unwohlsein, Übelkeit, Schwindel und der hinzugerufene Notarzt stellte eine Somnolenz fest. Er wurde zur Dekontamination in ein Krankenhaus gebracht. Währenddessen kollabierte der Mann und trübte ein. Nachdem vom Arbeitgeber die Diagnose einer Propionitrilintoxikation gesichert worden war, erhielt der Patient zwei Mal 20ml Natriumthiosulfat (10%), gesamt 4g. Noch während der Applikation normalisierte sich sein Bewusstseins- und Allgemeinzustand vollständig, es zeigte sich lediglich eine anterograde Amnesie. Der Zyanidspiegel im Blut betrug bei Aufnahme 3,153mg/l, nach 1,5h und der ersten Dosis Thiosulfat 1,425mg/l, nach weiteren 1,25h 1,983mg/l, woraufhin die zweite Natriumthiosulfatdosis injiziert wurde. 1,5h später lag der Wert bei 0,793mg/l und am nächsten Morgen bei 0,100mg/l. Der Patient genas im Verlauf vollständig.

Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3

Auch in diesem Fall sieht man die verzögerte Zyanidfreisetzung eindeutig an den gemessenen Blutwerten. Diese zeigten zu Beginn eine schwere Zyanidvergiftung, doch da der Patient eine relativ milde Klinik aufwies, lag insgesamt eine mittelschwere Intoxikation vor.

6.2.2.3. Therapie einer inhalativ-dermalen Propionitrilvergiftung mit Hydroxocobalamin

Bismuth C. 1987

Eine Gruppe um C.Bismuth berichtet von einem 55jährigen Arbeiter, welcher bei Reparatur einer defekten Pumpe in einer Chemiefabrik durch flüssiges Propionitril über die Haut sowie durch die daraus entstehenden Dämpfe auch über die Atemwege mit HCN vergiftet wurde. 25min später zeigte sich ein Bewusstseinsverlust, Reflexverlust und Koma. Die Vitalparameter lagen im Normbereich. Es wurde Sauerstoff (5l) über eine Nasensonde applizierte. Bei Ankunft in der Notaufnahme zwei Stunden später war der Mann agitiert und tachypnoisch (AF 24/min). Der pH-Wert im Blut betrug 7,54 bei Krankenhausaufnahme, 7,38 30min später und 7,45 nach 4h. Der Blut-Laktat-Wert lag bei 10mmol/l. Nachdem eine Dekontamination durchgeführt worden war, erhielt der Patient Natriumbicarbonat und als

Zyanidantidota 4 g Hydroxocobalamin und 8g Natriumthiosulfat. Hierauf kam er rasch wieder zu Bewusstsein, war orientiert und erbrach. Sein Zustand besserte sich stetig und er wurde am nächsten Tag entlassen. Der Zyanidspiegel im Blut wurde mit 5,71mg/l bei Aufnahme und 0,93mg/l nach Antidotapplikation bestimmt.

Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3

C.Bismuth berichtet von einem mittelschweren Vergiftungsfall, in welchem eine Hydroxocobalamin-Thiosulfat-Kombinationstherapie erfolgreich war.

6.2.2.4. Cobalt-EDTA als Antidot bei einer schweren Nitrilvergiftung

Dequidt J. 1974

Es handelte sich um einen 19 Jahre alten Mann, welcher in der fotochemischen Industrie tätig war. Bei dieser Arbeit inhalalierte er unbeabsichtigt Acetonitrildämpfe. Am Abend desselben Tages klagte er über Magenschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Am Morgen des Folgetages fand seine Familie ihn bewusstlos und krampfend vor. In der Notaufnahme wurde er deshalb sediert. Es zeigten sich eine Hypotonie (RR 100/60mmHg) und vereinzelte Apnoephasen. Am Nachmittag hatte sich an seinem Zustand abgesehen von einem weiteren Blutdruckabfall auf 70mmHg systolisch nichts geändert, weiterbestehendes Koma und Krampfanfälle, Schmerzreaktion, Pupillenlichtreaktion und Kornealreflexe positiv. Er wurde intubiert und beatmet. Zustäzlich wurde eine Magenspülung und eine Diurese durchgeführt. Am Abend dieses Tages erlitt der Patient einen Herzstillstand, welcher jedoch durch externe Herzdruckmassage und Gabe von Adrenalin intrakordial reversibel war. Am dritten Tag nach dem Vorfall wurde nach Rücksprache mit dem Arbeitgeber eine Acetonitrilintoxikation vermutet. Der Zyanidspiegel im Blut lag bei 112µg/100ml (1,12mg/l). Hieraufhin wurden 600mg Cobalt-EDTA und am nächsten Tag 4g Hydroxocobalamin verabreicht. Dies änderte jedoch nichts am neurologischen Zustand des jungen Mannes. Der Zyanidspiegel sank auf 0,87mg/l am 4. postexpositionellen Tag. Am fünften Tag trat ein areaktives Koma auf und es zeigte sich eine Nulllinie im EEG. Als am folgenden Tag ein Herzstillstand auftrat, wurden keine Wiederbelebungsmaßnahmen ergriffen und der Patient verstarb.

Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3

In diesem schweren Nitrilvergiftungsfall wurden die Antidote Cobalt-EDTA und Hydroxocobalamin zu spät verabreicht, selbst wenn man die protrahierte Zyanidfreisetzung aus Nitrilverbindung in die Betrachtung mit einbezieht. Sie zeigten demzufolge auch keine positive Wirkung auf den Ausgang der Vergiftung mehr, da höchstwahrscheinlich zum Zeitpunkt der Applikation bereits irreversible Schäden vorlagen. Die Zyanidspiegel im Blut wurden ebenfalls erst relativ spät bestimmt und lagen zu diesem Zeitpunkt nicht mehr im schwer toxischen Bereich. Der Fall zeigt deutlich, dass eine verspätete Therapie selbst bei Nitrilvergiftungen tödlich verlaufen kann.

6.2.3. Akzidentelle Nitrilvergiftungen nach Hautkontamination

6.2.3.1. Therapie mit Nitriten

Strother DE 2004

Strother zitiert Vogel und Kirkendall, welche von einem 24jährigen Mann berichten, der am ganzen Körper mit flüssigem Acrylonitril besprüht wurde, was zu Übelkeit/Erbrechen, einem Flush und Schwindel führte. Im Krankenhaus wurde er eine dreiviertel Stunde lang gewaschen. Der Blutzyanidspiegel des Patienten betrug 0,13mg/l. Es traten kein Koma und keine Krämpfe auf. Die Behandlung bestand aus dem Lilly-Antidot-Kit, welches im Verlauf

von 72 Stunden 15mal verabreicht wurde. Außerdem wurden Hydroxocobalamin und Sauerstoff appliziert und der Patient dialysiert. Der junge Mann genas vollständig.
Schweregrad 1, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2
Die Autoren weisen auch in diesem Fall darauf hin, dass die Metabolisierung des Nitrils zu Zyanid sehr verzögert auftrat, so dass entweder eine kontinuierliche Absorption über die Haut oder aus dem GIT stattgefunden haben müsse, oder aber die Nitrilverbindung im Gewebe gespeichert worden war um von dort freigesetzt zu werden.
Evtl. wurde auch die Schwere der Vergiftung durch das lange Abwaschen, welches wahrscheinlich zu einer verstärkten Überwindung der Hautbarriere durch das Nitril geführt haben dürfte, beeinflusst. Da nur sehr niedrige Zyanidspiegel gemessen wurden, und auch keine Kreislaufinsuffizienz berichtet wird, lag wohl eine leichte Vergiftung vor. Retrospektiv erscheint deshalb die 15 malig Applikation des Lilly-Kits eine Übertherapie darzustellen, auch wäre bei einem Zyanidspiegel unter 1mg/l eine Dialyse nicht indiziert gewesen. Leider liegen keine Met-Hb-Spiegel vor, welche diese These stützen oder widerlegen könnten.

6.2.3.2. Natriumthiosulfat als alleiniges Antidot

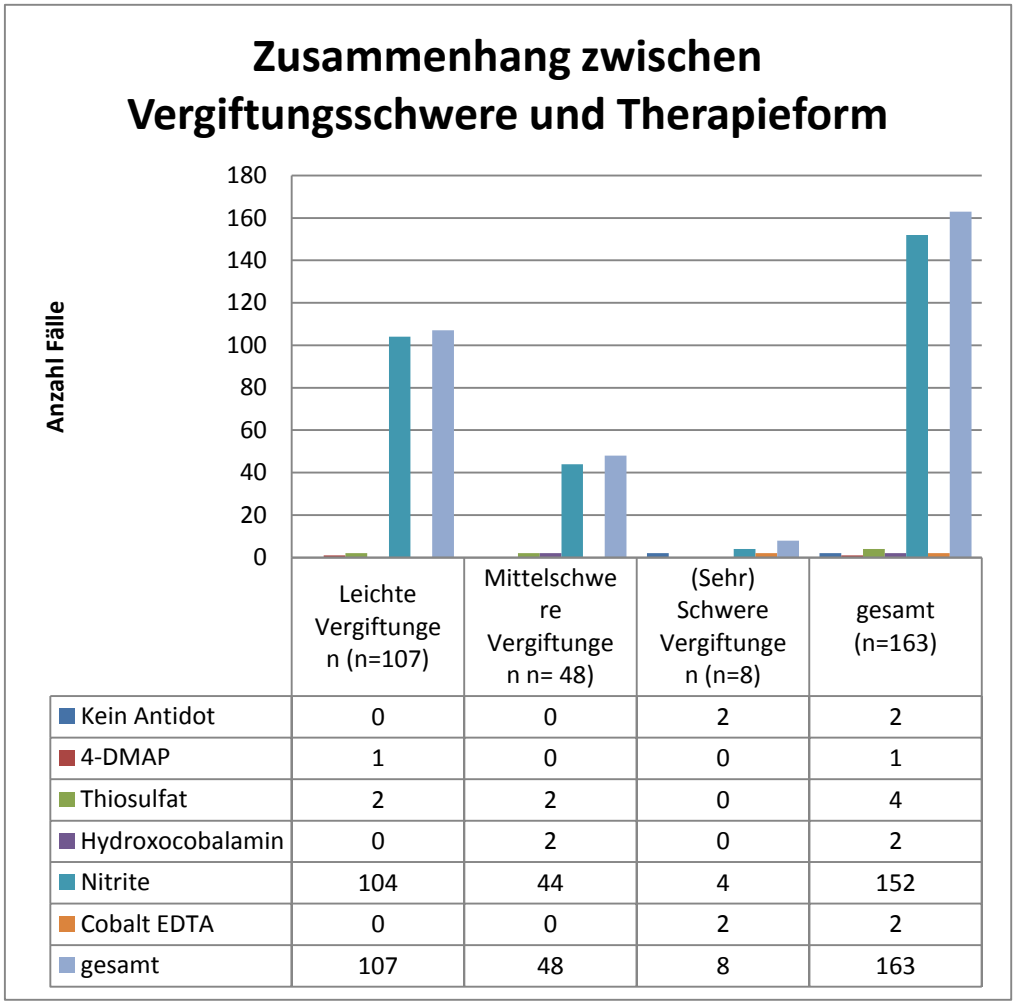
Steffens W. 2002
Steffens berichtet 2002 in einem Publikationsentwurf über Zyanidvergiftungen durch Nitrile von einem 28jähriger Mann, der am Oberkörper von flüssigem Acetonitril benetzt wurde. Er klagte hierauf über eine Irritation des rechten Auges und erhielt 50min nach dem Vorfall 10ml einer 10%igen Natriumthiosulfatlösung iv (1g) sowie weitere 2h später eine NAC-Infusion à 150mg/kg KG. Hierauf entwickelte er eine allergische Reaktion, weswegen die NAC-Gabe gestoppt und Antihistaminika gegeben wurden. Neun Stunden nach dem Ereignis wurde er in gutem Zustand verlegt, erhielt jedoch – in Anbetracht der protrahierten Zyanidentstehung aus Nitrilen - eine weitere Thiosulfatdosis (1g). Der Zyanidspiegel im Blut lag stets unterhalb der Nachweisgrenze.
Schweregrad 1, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
Im vorliegenden Fall wurde eine Nitrilvergiftung mit NAC behandelt, was so eigentlich nicht dem anerkannten Vorgehen entspricht. Der Patient reagierte allergisch/anaphylaktich auf die Therapie.
[Anmerkung: NAC in der Dosis von 150mg/kg KG stellt das Antidot bei einer Paracetamolvergiftung dar. Hierbei unterdrückt das Paracetamol das anaphylaktische Potential des NAC. Dieser Effekt entfällt bei der Anwendung des NAC im Zuge einer Zyanidvergiftung. Deshalb ist in diesem Fall eine Dosisfindung erst noch notwendig.]
Es kann nicht eindeutig geklärt werden, worauf der Ausgang der Vergiftung zurückzuführen ist, allerdings war es lediglich eine leichte Intoxikation, die evtl. völlig ohne Antidot ausgekommen wäre. Da es ein neuer Fall ist, wurde bereits die protrahierte Zyanidfreisetzung aus den Nitrilen in der Therapie berücksichtigt (Dauerinfusion).

6.2.4.Zusammenfassung der Ergebnisse, Schlussfolgerung und Diskussion

Insgesamt wurden 163 Nitrilvergiftungsfälle ausgewertet, welche von vierzehn Autoren publiziert wurden (davon allein 144 industriell-akzidentelle Zwischenfälle von Chen aus China).

Tabelle 4 – Zusammenstellung der Nitrilvergiftungsfälle

Autor/Jahr	**Art der Vergiftung**	**Schwere grad**	**Anzahl Fälle**	**Antidota**	**Kombi mit Thiosulfat**	**Ausgang**
Geller 1991	Oral-akzidentell	1	1	Thiosulfat		ÜL
Michaelis 1991	Suizidal –oral	1	1	4-DMAP	Ja	ÜL
Chen 1999 (aus Strother 2004)	Akzidentell-inhalativ	1 2	102 42	Nitrite/ Lilly-Kit	Ja	ÜL
Steffens 2002	Akzidentell-dermal Akzidentell-inhalativ	1 2	1 1	Thiosulfat (+ NAC)		ÜL
Kurt 1991	Akzidentell-oral	3	1	Lilly-Kit	Ja	ÜL
Losek 1991	Akzidentell-oral	2	1	Thiosulfat + AN		ÜL
Mueller 1997	Suizidal-oral	2	1	Lilly-Kit	JA	ÜL
Scolnick 1993	Akzidentell-inhalativ	1 4	1 1	Lilly-Kit	Ja	ÜL
Vogel/Kirckendall 1984 (aus Strother 2004)	Akzidentell-dermal	1	1	Lilly-Kit + HOCO	Ja	ÜL
Boggiled 1990	Suizidal-oral	4	1	Keines		Tod
Turchen 1991	Suizidal-oral	2	1	Lilly-Kit	Ja	ÜL
Van Luijt 1963 (aus Strother 2004)	Akzidentell-inhalativ	4	1	Amylnitrit		Tod
Muraki 2001	Akzidentell-inhalativ	3	1	Lilly-Kit	Ja	ÜL + LZF
Bismuth 1987	Akzidentell-dermal-inhalativ	2	1	HOCO	Ja	ÜL
Caravati 1988	Akzidentell-oral	3	1	Keines		ÜL
Borron 2007	Suizidal-oral	2	1	HOCO	Ja	ÜL
Jaeger 1977	Suizidal-oral	4	1	Cobalt-EDTA+HOCO+Natriumnitrit	Ja	ÜL
Dequidt 1974	Inhalativ	3	1	Cobalt-EDTA+HOCO		Tod

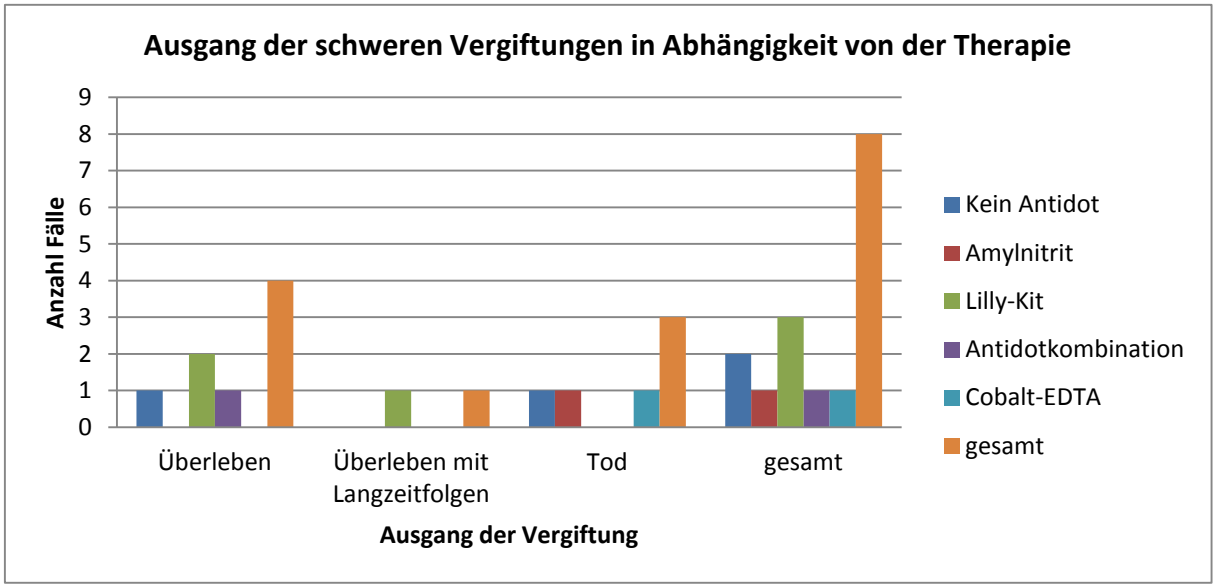


	Leichte Vergiftungen (n=107)	Mittelschwere Vergiftungen n= 48)	(Sehr) Schwere Vergiftungen (n=8)	gesamt (n=163)
Kein Antidot	0	0	2	2
4-DMAP	1	0	0	1
Thiosulfat	2	2	0	4
Hydroxocobalamin	0	2	0	2
Nitrite	104	44	4	152
Cobalt EDTA	0	0	2	2
gesamt	107	48	8	163

Graphik 11 – Verteilung der Therapieregimes in Abhängigkeit von der Vergiftungsschwere

Hierunter befanden sich 107 leichte, 48 mittelschwere und lediglich 8 schwere Intoxikationen. Als Antidota kamen einmal 4-DMAP, zweimal Hydroxocobalamin, viermal Natrium-Thiosulfat, einmal Cobalt-EDTA (mit Hydroxocobalamin), einmal eine Kombination aus Cobalt-EDTA, Nitriten und Hydroxocobalamin und zweimal lediglich supportive Therapie zum Einsatz. Das Gros der Patienten (152 Personen) wurde mit dem Nitrit-Antidotkit behandelt.

Bei leichten oder mittelschweren Fällen überlebten alle Patienten, unabhängig von der Behandlungsform. Von den acht schweren Fällen verstarben drei Patienten (einer nur supportiv behandelt, einer mit Amylnitritperlen allein und einer mit einer Cobalt-EDTA/Hydroxocobalamin-Kombination), fünf überlebten, einer davon allerdings mit Langzeitfolgen (dieser therapiert mit dem Nitrit-Antidotkit).



Graphik 12 – Ausgang der schweren bis sehr schweren Vergiftung in Abhängigkeit von der spezifischen Therapie

Insgesamt zeigten die Nitrilvergiftungen einen sehr speziellen Verlauf, welcher aus der verzögerten Zyanidfreisetzung resultiert. Nach der Exposition ging es den meisten Patienten über 12-24h relativ gut, die Symptome traten erst nach dieser Latenzphase auf. Dies führt möglicherweise dazu, dass die Vergiftung nicht erkannt wird bzw. wenn sie erkannt wird, die Patienten wegen des guten Befindens nicht behandelt und entlassen werden. Gerade hier wäre es jedoch notwendig, die Personen etwa einen Tag zu beobachten, um bei Auftreten von Symptomen rasch handeln zu können. Eigentlich bietet der protrahierte Vergiftungsverlauf nämlich sogar einen Vorteil, da im Gegensatz zur Vergiftung mit Blausäure oder Zyanidsalzen mehr Zeit zum Einleiten der Therapie besteht, wenn der Ernst der Vergiftung in der Latenzphase erkannt wird.
Aufgrund der geringen Fallzahlen ist eine Aussage zum besten therapeutischen Procedere kaum zu treffen. Es scheint jedoch, dass bei rechtzeitiger und richtiger Indikationsstellung alle Antidota in etwa gleich wirksam sind. Folglich kann die Wahl des Antidots allein nach Verfügbarkeit und v.a. dem Nebenwirkungsprofil getroffen werden. Wegen der geringen Nebenwirkungen und der Möglichkeit einer kontinuierlichen Infusion böte sich hier Natriumthiosulfat als Mittel der Wahl an. Auch Hydroxocobalamin kann als Dauerinfusion verabreicht werden.Diese beiden Antidota könnten auch prophylaktisch verabreicht werden, sofern eine gesicherte Intoxikation vorliegt und man innerhalb der Latenzphase bereits therapeutisch intervenieren möchte, um eine gravierende Intoxikation zu verhindern. Genauso wirksam sind 4-DMAP und die Nitrite, wenn auch mit stärkeren Nebenwirkungen behaftet. Diese sprechen auch gegen eine primäre Anwendung von Cobalt-EDTA. Was die Anwendung des NAC als Nitrilantidot ergeben wird, bleibt abzuwarten, bis eine größere Fallzahl vorhanden ist.

6.3. Rauchgasvergiftungen mit Koexposition gegenüber CO und CN^-

Zyanide sind Bestandteil von Naturprodukten wie Wolle, Seide oder Papier, aber auch verschiedener synthetischer Polymere, wie z.B. Polyvinylchlorid (PVC), Polyurethanen oder Polyacrylaten in Kunststoffen, Acryl, Nylon oder Plastik. *(ATSDR 1993,S.107-8)* Letztere werden u.a. beim Häuserbau verwendet, sowohl als Baumaterial als auch als Einrichtungsbestandteil und können bei Hausbränden zur Freisetzung von Zyanid führen. *(ATSDR 1993, S.107-8)* Deshalb besteht in diesen Fällen die Möglichkeit einer kombinierten Kohlenmonoxid-Zyanid-Vergiftung. So berichtet z.B. Jones 1987 von einem positiven Zyanidnachweis bei vier von sechs Brandopfern *(Jones J.1987, S.318).* Etliche weitere Autoren wiesen in (post mortem) Studien einen signifikant erhöhten Zyanidspiegel bei Rauchvergiftungsopfern nach (ohne dass jedoch hierfür eine spezifische Therapie erfolgte), wobei sich die Daten häufig wiederholen bzw. überschneiden.

Barillo et al. publizierten 1994 eine Studie, in welcher sie bei 433 Brandtoten den Zusammenhang zwischen Kohlenmonoxid- und Zyanidspiegeln bestimmten *(Barillo DJ 1994).* 375 Fälle wiesen erhöhte CO-Werte (größer 10%, Durchschnitt 44,9%) auf, 195 Werte lagen mehr als 50% über der Norm, was gemeinhin als tödlich gilt. Der Zyanidspiegel war bei 365 Toten erhöht (Durchschnitt 1,0mg/l), 31 der Opfer wiesen Werte über 3,0mg/l auf. Beim Vergleich der Werte ließ sich eine positive Korrelation zwischen der Höhe der Kohlenmonoxid- und der der Zyanidspiegel nachweisen (bei Zyanidwerten über 3,0mg/l betrug der Kohlenmonoxidgehalt im Blut durchschnittlich 62,5%). Diese Autoren erachteten die kombinierte Vergiftung als ein seltenes Ereignis, anders als z.B. Eckstein et al. 2006. Dieser wertete in einer Übersichtsarbeit mehrere Großbrände und Publikationen anderer Autoren aus und kam zu dem Schluss, dass die Zyanidexposition bei Haus- bzw. Gebäudebränden regelhaft vorkomme und die Mortalität wesentlich beeinflusse *(Eckstein M 2006).*

Eine ebenfalls sehr ausführliche Übersichtsarbeit stammt von Anderson el al. 1979 (Symington et al. publizierten bereits 1978 dieselben Fälle, jedoch weniger ausführlich). Die Autoren verglichen ein Kollektiv von 100 Brandtoten mit 41 Überlebenden von Hausbränden sowie exponierten Feuerwehrleuten, gesunden Normalpersonen und auf natürlichem Weg Verstorbenen. Die Gruppen der Lebenden bzw. Überlebenden wurden in Raucher und Nichtraucher aufgeteilt.
Bei den Brandtoten (Raucher und Nichtraucher wurde hier nicht differenziert) zeigte sich ein erhöhter Zyanidwert (durchschnittlich 33,7mmol/l, entsprechend 0,9mg/l) im Vergleich zu den Überlebenden (10,4µmol/l (0,18mg/l) bei Nichtrauchern und 13,2µmol/l (0,36mg/l) bei Rauchern). Die Werte bei den Kontrollpersonen waren nicht signifikant niedriger: rauchende Feuerwehrleute wiesen Zyanidwerte von 8,5µmol/l (0,23mg/l) auf, nichtrauchende 3,6µmol/l (0,097mg/l). Die Gruppe der anderweitig verstorbenen Raucher und Nichtraucher wies ähnliche Werte auf (Zyanidspiegel von 3.1µmol/l bzw. 0,084mg/l) wie die Feuerwehrmänner, ebenso die der rauchenden und nichtrauchenden Normalpersonen (Raucher 6,8µmol/l (0,18mg/l), Nichtraucher 2,9µmol/l (0,08mg/l)). Der Zyanidspiegel korrelierte positiv mit dem CO-Wert *(Anderson RA 1979, Symington IS 1978).*
Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten Baud und Mitarbeiter, welche ebenfalls Brandtote und Überlebende mit gesunden Kontrollen verglichen *(Baud FJ 1991).*

Insgesamt wiesen fast alle Studien eine positive Korrelation zwischen CO und CN^- nach. Einzig Ferrari et al. stellten 2001 in einer retrospektiven Untersuchung an 35 erstickten,

argentinischen Gefangenen fest, dass ein erhöhter HCN-Wert die Aufnahme von Kohlenmonoxid reduzierte *(Ferrari LA 2001).*
Clark, Campbell und Reid zeigten hingegen 1981, dass in ihrem Kollektiv bei kombinierten CO-CN-Vergiftungen der Zyanidwert bei normalen CO-Werten nie erhöht war. Das Hauptaugenmerk sollte nach ihrer Auffassung bei kombinierten Rauchgasvergiftungen auf der Klinik der Vergiftung liegen und weniger auf der Bestimmung der Laborparameter *(Shusterman D 1996, Clark CJ 1981).* Einige Autoren sind der Meinung, dass insbesondere das Zyanid die kardiorespiratorischen und neurologischen Parameter beeinflusse, wohingegen CO fast ausschließlich die Sauerstofftransportkapazität erniedrige *(Breen PH 1995 und 1995, Eckstein M 2006, enspricht Alarie Y 2002).* Darin sehen die Autoren die Ursache dafür, dass bereits geringe Zyanidmengen dazu führen können, dass die Brandopfer desorientiert werden und sich nicht mehr selbst aus der Gefahrenzone retten können, was die Schwere der Intoxikationen und Verbrennungen sowie die Mortalität erhöhen könnte.

Die bisherigen Empfehlungen zur Therapie der kombinierten Kohlenmonoxid-Zyanid-Vergiftung sind uneinheitlich. Insgesamt empfehlen alle Autoren, Sauerstoff der Atemluft zuzusetzen und eine supportive Therapie einzuleiten. Da die Zyanidvergiftung meist nicht gesichert ist und die Ergebnisse der Laboruntersuchung zu spät kommen um für die Therapie relevant zu sein, wird von Antidoten mit gravierenden Nebenwirkungen bei möglicherweise nicht indizierter Anwendung, wie Cobalt-EDTA oder 4-DMAP in dieser Situation abgeraten. Aber auch Nitrite sind nicht Mittel der ersten Wahl, da sie durch Produktion von Met-Hb zu einer zusätzlichen Verminderung der Sauerstofftransportkapazität führen *(vgl. dazu Hall AH 1989/Fallberichte weiter unten oder Breen PH 1995 zwei Publikationen).* Im Augenblick gelten Natriumthiosulfat und/oder Hydroxocobalamin als beste Therapieoptionen, da sie kaum Nebenwirkungen haben und den Sauerstofftransport nicht beeinflussen. Breen et al. kamen 1995 in Versuchen an Hunden allerdings zu dem Schluss, dass die kombinierte Therapie mit Sauerstoff und Natriumthiosulfat nicht zu einer schnelleren Normalisierung der Laborparameter (Laktat, Zyanid) gegenüber alleiniger Sauerstoffanwendung führt. Lediglich das Thiocyanat stieg aufgrund der Thiosulfatgabe an. Die Eliminierung des CO war hauptsächlich abhängig von der Beatmung mit reinem Sauerstoff. Allerdings schien die Effektivität der Zyanidantidottherapie durch das Vorhandensein des CO-Hb gesteigert zu werden (*Breen PH 1995, 1995).*

Moore et al. zeigten 1987 in Studien an Ratten, dass die Mortalität der Tiere, welche zunächst mit Kohlenmonoxid (per inhalationem) und Zyanid (intraperitoneal) vergiftet worden waren, nach einminütiger Amylnitritinhalation um 43% stieg, nach zweiminütiger Inhalation sogar um 59%, verglichen mit zyanidexponierten, aber nicht spezifisch therapierten Kontrolltieren. Nach intraperitonealer Natriumnitritapplikation starben 25% mehr Tiere als ohne Zyanidantidot. Demgegenüber zeigte die Verwendung des ebenfalls Met-Hb-bildenden 4-DMAP keine negative Wirkung auf die Mortalität der Ratten! *(Moore SJ 1987)* Dies zeigt, dass die schlechten Therapieergebnisse unter Nitrittherapie maßgeblich auf die erzeugte Hypotonie zurückzuführen sind, weniger auf die Met-Hb-Produktion, welche ebenfalls unter 4-DMAP auftritt. Dies wird auch durch eine klinische Fallstudie von Hall et al. bestätigt (s.unten). Es liegen keine klinischen Fallberichte zur Verwendung von 4-DMAP bei Rauchgasvergiftungen vor, die dieses interessante Tierversuchsergebnis bestätigen könnten.

Im Folgenden einige Publikationen zur Nitrit/Thiosulfat/Hydroxocobalamintherapie der Rauchgasvergiftung (insgesamt liegen jedoch leider nur sehr wenige Daten vor):

6.3.1. Einsatz von Nitriten in der Therapie

Hall AH 1989

Hall et al. berichten von einem 78jährigen Patienten, welcher nach einer Rauchvergiftung komatös, apnoisch und asystol war. Er konnte noch am Ort des Unfallgeschehens erfolgreich Herz-Kreislauf-reanimiert werden. Im Krankenhaus wurde kurze Zeit später Natriumnitrit (300mg) verabreicht, was eine vorbestehende Hypotonie verstärkte. Der Met-Hb-Wert war nur leicht erhöht. 4,5 Stunden nach Krankenhausaufnahme wurde eine HBO begonnen. Dennoch verstarb der Mann am folgenden Tag an Herzkreislaufversagen. Der Zyanidspiegel wurde bei Ankunft im Krankenhaus bestimmt und betrug 0,34mg/l.

Schweregrad 4, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2

Die Autoren weisen darauf hin, dass Nitrite zu einer extremen Hypotonie führen können, welche bereits bei geringen Met-Hb-Werten auftreten kann. Diese unerwünschte Wirkung kann, wie in diesem Fall beschrieben, den Ausgang einer kombinierten Kohlenmonoxid-Zyanidvergiftung negativ beeinflussen, wobei hier wohl die Kohlenmonoxidintoxikation überwog (extrem niedriger Zyanidspiegel). Auch war der Patient bereits in fortgeschrittenem Alter, was die Kompensationsmechanismen (gegenüber reduzierter Sauerstofftransportkapazität und Hypotonie) negativ beeinflusst haben dürfte.

Kirk MA 1993

Kirk, Gerace und Kulig berichten in ihrer Arbeit von 7 Brandopfer und deren Vergiftung mit Kohlenmonoxid und Zyanid. Sie verteilten dafür das Nitrit-Antidot-Kit (300mg Natrium-Nitrit als 100ml Lösung, als i.v.-Infusion über 15-20min gedacht und Natriumthiosulfat 12,5g, jedoch kein Amylnitrit) an eine Anzahl von Rettungswachen in ihrem Umfeld. Diese sollten dieses in folgenden Fällen anwenden: nach Brandvorfällen, bei intubierten Patienten, bei Bewusstseinsveränderungen, bei Herzkreislaufinstabilität sowie bei einer trotz Sauerstoff-/supportiver Therapie fortbestehenden metabolischen Azidose. Darüber hinaus wurden die Vitalparameter und Blutzyanidspiegel (im Vollblut), der MetHb und CoHb Gehalt des Blutes mehrmals gemessen.

Im ersten Fall handelte es sich um einen 20jährigen Mann, der bei Ankunft des Rettungsteams bewusstlos war und krampfte. 15% seiner KOF waren verbrannt. Es wurden folgende Vital- bzw. Laborparameter erhoben: HF 110 Schläge/min, pH 6,69, COHb 4,9% (3h später nicht mehr nachweisbar), Blutzyanidspiegel 130µmol/l (3,38mg/l) bei Auffinden, nach 10 h 22µmol/l (0,59mg/l) und nach 14h 10µmol/l (0,27mg/l). Er wurde intubiert und erhielt, nachdem die Laborergebnisse eingetroffen waren (4h nach Auffinden), und ein zweites Mal 10h darauf das Nitrit-Antidot-Kit (das zweite Mal wegen persistierender metabolischer Azidose). (MetHb Spiegel 2h nach Antidotgabe 8-9%, Abfall binnen 6h auf 0%). Er genas vollständig. Von unerwünschten Wirkungen berichten die Autoren nichts.

Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2

Der zweite Patient, ein 39jähriger Mann, erhielt das Antidot Kit nach einer erfolgreichen CPR. Er war apnoisch, tachykard (HF 140/min), azidotisch (pH 7,17), der CO-Anteil am Gesamt-Hb betrug 30% (0% nach 5h), der Zyanidspiegel 3,16mg/l (nach 5h nicht mehr nachweisbar) und das MetHb erreichte 2h nach Antidotapplikation ein Maximum von ca. 10%. Der Patient verstarb 6 Tage später an einer hypoxischen Enzephalopathie.

Schweregrad 4, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2

Im dritten Fall wurde ein 64jähriger Mann mit unklarem Bewusstseinszustand, einer HF 154/min, AF 30/min, CO-Hb 22% (welches sich binnen 7h normalisierte), einem Zyanidspiegel von 0,96 mg/l bzw. 0,5mg/l nach 6h bzw. nicht mehr nachweisbar nach 13h, Met-Hb-Maximum eine Stunde nach dem Nitrit-Kit 10% und einem Schenkelblockbild im

EKG erfolgreich mit Intubation, Beatmung und dem Antidotkit behandelt (Entlassung am fünften Tag).
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2

Fall 4 berichtet von einer 26jährigen Patientin, welche sich reaktionslos, tachykard (HF 106/min) und mit einem pH von 7,45, sowie folgenden Laborparametern präsentierte: CO-Hb 18,3% bzw. 7% nach 2h, Ethanol 79mmol/l (entspricht 3,4‰), Zyanid von 0,7mg/l bzw. nicht mehr nachweisbar nach 9h und Met-Hb Maximum 1h nach Therapiebeginn 10% mit Abfall binnen 15h. Nach Applikation des Nitrit-Antidot-Kits erholte sie sich vollständig.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2

Der fünfte Patient, ein Mann, 29 Jahre, erlitt Verbrennung von 25% seiner KOF. Er war tachykard, tachypnoisch, hypotherm (Temperatur 35,7 Grad Celsius) und leicht azidotisch (pH 7,30). Das Kohlenmonoxid betrug 28,7%, das Ethanol 60mmol/l (2,8‰) und der Zyanidspiegel 1,5mg/l. Er erhielt ebenfalls das Nitrit-Antidot-Kit, da sich die metabolische Azidose nicht besserte. Ein Koma trat im Verlauf nicht auf und das Brandopfer erholte sich vollständig.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2

Die letzten beiden Fälle wurden nicht mit dem Antidotkit behandelt. Beide Männer (33 bzw. 55 Jahre alt) waren bewusstlos, hatten einen Blutzyanidspiegel von 2,0mg/l und einen Kohlenmonoxid-Hb-Gehalt von über 30%. Der klinische Zustand der Patienten wird nicht näher beschrieben. Der jüngere konnte durch symptomatische Therapie in völlige Remission gebracht werden, der ältere wurde intubiert und beatmet, behielt jedoch neurologische Defizite zurück.
Schweregrad 2 (2mal), Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2
Insgesamt liegen hier im Zuge einer Feldstudie sieben Fallberichte vor, welche die Laborwerte betreffend größtenteils sehr gut dokumentiert sind. Leider wurden keine dezidierten klinischen Verlaufsbeschreibungen publiziert. Fünf der Patienten erhielten standardisiert das Nitrit-Antidot-Kit, zwei lediglich supportive Therapie. Ein Patient verstarb trotz Antidottherapie, ein weiterer behielt unter supportiver Therapie neurologische Defizite zurück. Die Zeit, welche zwischen Expositionsbeginn und Behandlung verging wurde nicht dokumentiert, auch nicht die Dauer der Exposition, weshalb diese Parameter nicht in die Bewertung der Wirksamkeit der Therapie eingehen konnten. Unter der Met-Hb-bildenden Nitrittherapie traten keine Komplikationen auf.

6.3.2. Verwendung von Hydroxocobalamin als Antidot
Fortin JL 2006
Die Gruppe um Fortin berichtet von 72 Fällen von kombinierter Intoxikation durch Zyanid und Kohlenmonoxid bei Bränden. Unter den 72 Personen hatten 36 bei Auffinden bereits einen Herzkreislaufstillstand (50%), 12 weitere (16,6%) waren hämodynamisch instabil. Alle Patienten erhielten Hydroxocobalamin als Zyanidantidot, bei einigen wurde die initiale Dosis (5g Infusion über fünfzehn Minuten) wiederholt. Als harmlose Nebenwirkung der Antidottherapie trat eine Rotfärbung des Urins auf. Sechs Personen entwickelten darüber hinaus ein Flushsymptom. 28 der nicht bereits tot aufgefundenen Opfer überlebten, 8 verstarben. Insgesamt endete die Verbrennung/Intoxikation bei 42 Personen letal (34 mit Herzkreislaufstillstand aufgefundene plus 8 initial lebende Opfer). 17 von diesen verstarben bereits am Unfallort an Herzkreislaufstillstand und/oder Multiorganversagen. Von den 36 Patienten, welche zu Beginn einen Herzstillstand erlitten hatten, überlebten lediglich 2 (allerdings konnten 19 vorübergehend reanimiert werden). Unter den 12 Opfern, deren

Kreislauf anfänglich instabil war, besserte sich diese Instabilität unter der Hydroxocobalamininfusion bei neun (75%). Insgesamt besserten sich, zumindest vorübergehend, durch die Therapie bei 52 Fällen die GCS-Werte.
Schweregrad 3-4 (48 Fälle: tot aufgefunden oder hämodynamisch instabil, davon 42 auch letal endend)/ Schweregrad 2 bei 24 weiteren Fällen, Sicherheit 2, Dokumentation 1
Aus dem Bericht lässt sich nicht eindeutig nachverfolgen, welche der Patienten (initial tot, hämodynamisch instabil) letztendlich überlebten und welche verstarben. Auch ist es nicht möglich die Schwere der Vergiftung bei den restlichen 24 Opfern, welche nicht tot oder kreislaufinstabil waren, exakt festzulegen. Eine genaue Zuordnung des Therapieausgangs zu einzelnen Patienten ist ebenfalls unmöglich. Hydroxocobalamin führte zu keinen gravierenden Nebenwirkungen, ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben lässt sich durch diese Publikation jedoch auch nicht konstatieren.

Borron SW 2007; Houeto P. 1996 (publizierte einige frühe Fälle)
Borron et al. berichten von 69 Brandopfern (33 Männer, 36 Frauen, mittleres Alter 49,6 Jahre), welche sie zusätzlich zur Sauerstofftherapie mit Hydroxocobalamin therapierten. Alle Patienten erhielten zw. 5 und 15g des Antidots. 39 Patienten waren komatös, 15 hatten einen Herzkreislaufstillstand erlitten. Bei 42 Personen wurde ein positiver Zyanidnachweis geführt (d.h. der Blutzyanidwert lag über 39µmol/l, was 1,0mg/l entspricht). Von diesen überlebten 28 die Rauchvergiftung (67%), von den Personen, bei denen der Zyanidspiegel nicht erhöht war (21 Patienten) überlebten 18 (86%). Im Gesamtkollektiv überlebten 50 Personen (72%). Der Zyanidspiegel unterschied sich noch einmal zwischen den Patienten mit und ohne Herzkreislaufstillstand (123µmol/l, entsprechend 3,3mg/l mit gegenüber 45µmol/l, entsprechend 1,2mg/l ohne Herzkreislaufinsuffizienz). Durchschnittlich betrug er 52µmol/l (1,4mg/l). Ein hoher Zyanidblutspiegel korrelierte positiv mit dem CO-Hb, (die Stärke der Korrelation wurde nicht näher definiert). Unabhängig vom Blutzyanid war der Ausgang der Vergiftung nach Herzkreislaufstillstand fast immer letal (13 von 15 Patienten verstarben), ohne Herzkreislaufstillstand überlebten die meisten Opfer (lediglich 6/54 verstarben).
Schweregrad 1 (15), 2-3 (39), 4 (15)
Insgesamt konnten die Autoren keinen eindeutigen Beleg für einen positiven Effekt des Hydroxocobalamins auf die Rauchvergiftung nachweisen. Eine eindeutige Zuordnung der einzelnen Patienten zu bestimmten Therapieregimen und Verläufen ist ebenfalls nicht möglich.

Cescon DW 2009
Ein aktueller Fallbericht stammt von Cescon und Juurlink. Ein 54 Jahre alter Mann erlitt bei einem Wohnungsbrand eine kombinierte CO-CN^--Vergiftung. Der CO-Hb-Wert betrug 29%, der Blut-Laktat-Wert 16mmol/l. Eine Therapie bestehend aus hyperbarer Oxygenierung und 5g Hydoxocobalamin wurde durchgeführt, der weitere Verlauf nicht berichtet.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 2, Dokumentation 1
Der Zyanidspiegel im Blut wurde nicht bestimmt, so dass nicht nachvollziehbar ist, wie die Autoren zu ihrer Aussage einer kombinierten Vergiftung gelangen. Die Dokumentation ist ebenfalls recht ungenau. Hydroxocobalamin scheint zu keinen unerwünschten Wirkungen geführt zu haben.

Lawson-Smith P. 2010
Es wurden 37 Patienten, welche aufgrund einer Kohlenmonoxidvergiftung therapiert wurden, in die Studie aufgenommen. Diese Personen wurden in zwei Gruppen aufgeteilt: 25 Patienten galten als kombinierte Kohlenmonoxid-Zyanidvergiftung, da sie Opfer von Bränden geworden waren (Gruppe 1). Die restlichen 12 hatten sich über andere Expositionspfade mit

Kohlenmonoxid allein vergiftet (Gruppe 2 / Kontrollgruppe). Der Zyanidspiegel und das Laktat wurden bei beiden Gruppen vor und nach einer HBO-Behandlung bestimmt. Außerdem erhielten 12 der 25 kombiniert vergifteten Patienten vor der HBO Hydroxocobalamin. In der Kontrollgruppe wurde lediglich eine Person derartig therapiert. Das durchschnittliche Patientenalter betrug 52 Jahre. 19 Männer und 18 Frauen wurden behandelt. Die Zeit, welche zwischen Exposition und Krankenhauseinweisung verging, betrug im Mittel drei Stunden und bis zur Initiierung der HBO verging im Durchschnitt noch einmal ebenso viel Zeit.
Die Ergebnisse waren die folgenden: In Gruppe 1 wurde bei 2 Patienten vor HBO ein erhöhter Zyanidspiegel festgestellt (Wert höher als 39µmol/l, entsprechend 1mg/l). Einer von diesen hatte vor der Messung zusätzlich Hydroxocobalamin erhalten. Durch die HBO-Therapie stieg dieser Wert (Blutzyanid) bei 13 Personen an, bei 10 fiel er ab und bei 2 zeigte sich kein Einfluss der Behandlung auf den Zyanidspiegel. Der Zyanidwert vor der Oxygenierungsbehandlung betrug in der Untergruppe, welche Hydroxocobalamin erhalten hatte, durchschnittlich 15,4µmol/l (entsprechend 0,42mg/l), in der Untergruppe, welche das Antidot nicht erhielt, 14,33µmol/l (0,39mg/l). Diese Werte änderten sich durch die hyperbare Oxygenierung bei beiden Untergruppen um lediglich 1,9 bzw. 2,1 µmol/l (0,051 bzw. 0,057mg/l). Es wird nicht darauf eingegangen, in welche Richtung die Veränderung stattfand. Der Einfluss der Oxygenierung auf das Blutlaktat zeigte sich in einem Abfall von 5,0mmol/l auf 1,9mmol/l in der Antidotgruppe bzw. von 3,7mmol/l auf 1,3mmol/l in den nicht mit Hydroxocobalamin therapierten Kontrollen. In der Gruppe der reinen Kohlenmonoxidvergiftungen zeigte kein Patient einen erhöhten Zyanidspiegel.

Zwei Fälle werden ausführlicher beschrieben:
Eine Person wurde nach einem Wohnungsbrand mit einem CO-Hb von 40%, einem Laktat von 8,2mmol/l und einer Alkoholvergiftung bewusstlos aufgefunden. Sie wurde intubiert, sediert und in ein Krankenhaus transportiert. Bei Aufnahme wurden folgende Blutwerte bestimmt: pH 7,33, CO-Hb 17%, Laktat 4,2mmol/l und Zyanid 58µmol/l (1,6mg/l). Dieser Patient erhielt Hydroxocobalamin, bevor er mit fünf Zyklen HBO therapiert wurde. Nach dem ersten HBO-Zyklus normalisierte sich der CO-Hb (2,8%) und das Zyanid fiel auf 28µmol/l (0,76mg/l) bzw. 23µmol/l (0,62mg/l) nach 24Stunden. Der Patient erholte sich vollständig und konnte nach fünf Tagen extubiert werden.

Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2-3

Im zweiten Fall handelte es sich um einen schwerverletzten Patienten mit 2.und 3.gradigen Verbrennungen und lediglich 3Punkten auf der GCS. Er wurde intubiert und beatmet. Bei Krankenhausaufnahme betrug der CO-Hb 33,5% und das Blutlaktat 9,0mmol/l. Es wurde Hydroxocobalamin verabreicht. Vor Beginn der HBO lagen der Blut-pH bei 7,32, das CO-Hb bei 10,2%, das Laktat bei 4,0mmol/l und der Zyanidwert bei 39µmol/l (1,0mg/l). Nach dem ersten von zwei HBO-Zyklen veränderten sich diese Parameter folgendermaßen: pH 7,3, CO-Hb 3,5%, Laktat 2,8mmol/l und Zyanid 14mmol/l (0,38mg/l). Trotz der Therapie verstarb dieser Patient fünf Tage nach dem Ereignis an Sepsis, MOV, Hyperthermie und einem daraus resultierenden Herzkreislaufstillstand.

Schweregrad 3 letal, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2-3

Die Autoren berichten von 37 Fällen, welche gegenüber Kohlenmonoxid und z.T. zusätzlich gegenüber Zyanid exponiert waren (wobei der Zyanidspiegel jedoch zu keinem Zeitpunkt im toxischen Bereich lag) und mit HBO (und Hydroxocobalamin) therapiert wurden. Es zeigte sich, dass sich die hyperbare Oxygenierung - zumindest nach Meinung der Autoren - zwar positiv auf den Ausgang der Kohlenmonoxidvergiftung auswirkte (rasche Verdrängung des CO aus der Hb-Bindung), jedoch keinen positiven Einfluss auf die Zyanidspiegel hatte. Die positiven Effekte auf das CO-Hb waren unabhängig von äußeren Faktoren wie Raucherstatus

der Patienten oder zusätzlicher Hydroxocobalamintherapie. Für letztere ließ sich jedoch keine eindeutig positive Wirkung auf den Therapieverlauf der kombiniert vergifteten Patienten nachweisen. Insgesamt zeigte sich, dass die Oxygenierung insbesondere für die CO-Vergiftung die wichtigste Therapieoption darstellt. Der Ausgang der Vergiftungen wurde in 35 von 37 Fällen nicht mitgeteilt.
Es sei angemerkt, dass in diesem Bericht wohl eher Kohlenmonoxidvergiftungen vorlagen und weniger Zyanidvergiftungen. Insbesondere auf die beiden ausführlicher beschriebenen Fälle trifft dies zu: Im ersten Fall lag lediglich eine sehr milde Zyanidvergiftung vor, im zweiten Fall war der Patient von vorneherein durch die schweren Verbrennungen sehr stark geschädigt, so dass die Zyanidintoxikation ein sekundäres Problem war. Eine Beurteilung der Antidotwirksamkeit kann folglich aus dem Bericht nicht vorgenommen werden.

6.3.3. Therapie mit Natriumthiosulfat

Hall AH 2009

Hall et al. zitieren in einem Übersichtsartikel einen von Perrson 1993 berichteten Fall: Zwei 2,5jährige Zwillinge wurden nach einem Wohnungsbrand bewusstlos aufgefunden. Sie erhielten Sauerstoff, Natriumthiosulfat 400mg/kg Kg und wurden zur HBO gebracht. Durch diese Therapie erholten sich beide Kinder vollständig, ohne dass durch die Behandlung unerwünschte Wirkungen hervorgerufen wurden. Der Zyanidblutwert betrug 1,15 bzw. 1,1mg/l.

Schweregrad 2 (2mal)

In diesem Fall waren zwei kleine Kinder von einer CO-CN-Vergiftung betroffen (wobei der CO-Hb-Wert leider nicht bestimmt wurde). Die Thiosulfattherapie führte zu keinen unerwünschten Wirkungen. Ob die Zwillinge jedoch aufgrund der spezifischen Zyanidtherapie genasen, lässt sich nicht eindeutig belegen.

6.3.4.Zusammenfassung und Diskussion

Insgesamt liegen mehrere Fallberichte zur Therapie der kombinierten Kohlenmonoxid/Zyanidvergiftung vor. Ein eindeutiges Ergebnis lässt sich aus ihnen jedoch nicht ableiten, da das therapeutische Vorgehen stark variierte. Folglich kann auch keine klare Empfehlung zum Verhalten bei kombinierten Rauchgasvergiftungen gegeben werden. Da die bereits in der Kapiteleinleitung getroffene Überlegung bzgl.der Nebenwirkungsprofile der Zyanidantidota jedoch plausibel erscheint, dürfte die Beibehaltung der bisherigen Vorgehensweise (Anwendung wenn möglich von Hydroxocobalamin oder Thiosulfat, welche aufgrund ihrer guten Verträglichkeit auch bereits bei Verdacht auf kombinierte Vergiftung ohne Nachteile für den Patienten angewandt werden können) empfehlenswert sein. Die eingangs erwähnte Tatsache, dass 4-DMAP im Tierversuch gute Ergebnisse mit geringsten Nebenwirkungen zeigte, ist interessant, dürfte jedoch in der klinischen Praxis aus ethischen Gründen leider kaum studierbar sein. Man könnte hieraus möglicherweise folgern, dass in Abwesenheit eines der beiden Erstlinientherapeutika lieber 4-DMAP eingesetzt werden sollte, bevor man Nitrite anwendet oder überhaupt keine spezifische Therapie durchgeführt wird. Wichtiger erscheint es jedoch, insbesondere Notärzten/ Rettungsteams die Möglichkeit /Wahrscheinlichkeit einer kombinierten CO-CN-Vergiftung bei Wohnungsbränden ins Bewusstsein zu rufen. Die meisten dieser Ersthelfer denken nämlich in diesen Fällen lediglich daran, Sauerstoff zu applizieren und asservieren kein Blut für den Zyanidnachweis oder verwenden auch kein spezifisches Zyanidantidot. Diese spezifische Therapie sollte jedoch insbesondere bei durch die Klinik hervorgerufenem Verdacht auf eine Zyanidbeteiligung lieber einmal zu häufig (mit einem gut verträglichen Antidot ist das gefahrlos möglich, s.oben) erfolgen.

6.4. Freisetzung von Zyanid aus zyanogenen Glykosiden

Abgesehen von der Zyanidvergiftung durch Blausäure, Nitrile oder bei Bränden kann eine Exposition auch durch Genuss verschiedener Naturprodukte entstehen, welche sog. „zyanogene Glykoside“ enthalten. Hierzu zählen z.B. die in Afrika und Südamerika verbreitete Maniok-Knolle aus der Familie der Wolfsmilchgewächse (Cassava oder Yuka), verschiedene Obstkerne (z.B. Pfirsich-, Aprikosen-, Kirschkerne), bittere Mandeln oder bestimmte Pilzsorten (diese v.a. in Asien). *(ATSDR 993/ S. 107-8; Gonmori K. 2009, S. 61)* Die zyanidhaltigen Verbindungen sind hauptsächlich Linamarin und Amygdalin. Bei Zerfall/Aufspaltung entstehen hieraus Glukose, Benzaldehyd und HCN. Diese Umwandlung geschieht entweder durch Verdauungsenzyme im oberen GIT, oder durch das Enzym ß-Glukosidase, welches z.B. in Aprikosenkernen zusammen mit dem Amygdalin in den Zellen vorliegt*(Suchard JR 1998/S.743, Lasch EE. 1981/S. 6).* Durch Zerkauen und Einspeichelung wird dieser Prozess in Gang gesetzt. Werden die Obstkerne unzerkaut verschluckt, ist die Zyanidexposition extrem gering und eigentlich nicht toxisch. *(Suchard JR 1998 /S.743)* Bei Cassava erfolgt die Vergiftung hauptsächlich durch Verzehr unzureichend prozessierter Knollen, z.B. wenn die Wurzeln nicht lange genug eingeweicht, getrocknet und/oder gekocht wurden. *(Akintonwa A. 1992/ S. 47-49)* Die Vergiftung mit Cassava tritt fast immer akzidentell auf, da sich die Menschen der Giftigkeit dieses Grundnahrungsmittels nicht bewusst sind (oder keine andere Möglichkeit haben, sofern sie nicht verhungern wollen). *(Banea-Mayambu JP 1997, S. 1144)* Hier kann auch eine chronisch geringe Exposition über Monate oder Jahre zu Symptomen in Form spastischer Paresen führen. *(Akintonwa A. 1992/ S. 48)* Ebenso ist die Aufnahme von Obst- oder Mandelkernen meist ungewollt. Da in orientalischen Ländern aus Aprikosenkernen Süßwaren produziert werden, sind auch Kinder betroffen (*Lasch EE 1981, S. 5-6).* Einige Berichte existieren zu suizidalen Intoxikationen, im Zuge derer absichtlich bittere Mandeln konsumiert wurden (s. unten).

6.4.1. Chronisch-geringe vs.akut-hohe Exposition gegenüber zyanogenen Glykosiden durch Genuss unzureichend prozessierter Maniok-Knollen (Cassava) in Afrika

Tylleskär T 1991; Banea-Mayambu JP 1997; Cliff J. 1997
Die Autoren berichten über den toxischen Effekt der hauptsächlich aus Cassava bestehenden Diät der afrikanischen Savannenbevölkerung, welche im gravierendsten Fall einer geringen, aber chronischen Exposition zu symmetrischen spastischen Paresen v.a. der unteren Extremität, bekannt als „Konzo“, führen kann.(*Banea-Mayambu JP 1997, S. 1143-44)* Als Ergebnis ihrer Recherchen kann man zusammenfassen, dass die betroffenen Familien bzw. Personen – die meisten Fälle traten bei Kindern über drei Jahren und Frauen auf - sich vorwiegend von einem aus Cassavawurzeln zubereiteten Brei ernährten und hierzu kaum Proteine zu sich nahmen, besonders keine schwefelhaltigen Aminosäuren [Anm.: Entgiftung der Blausäure über die Sulfurtransferase]. Dies war besonders während der Dürrezeiten oder während/nach Kriegen der Fall. Die Thiocyanatwerte im Urin (609µmol/l in der betroffenen Gruppe vs. 241µmol/l in der gesunden Vergleichspopulation, *Banea-Mayambu JP 1997, S. 1148*) waren deutlich erhöht. Insgesamt kam es besonders darauf an, wie die Zubereitung der Wurzeln erfolgte (besonders betroffen waren Menschen, die lediglich im sog. „short-cut-Verfahren“ prozessierte oder zu wenig gekochte Produkte zu sich nahmen) und ob eine ausreichende Zufuhr schwefelhaltiger Aminosäuren (zur Thiocyanatbildung) erfolgte.

Zu akuten Vergiftungen durch Maniok folgende zwei Arbeiten:
Akintonwa berichtet *1992* von drei fatalen Vergiftungsfällen durch „Gari“ (prozessierte Cassava-Knollen), das in Nigeria 60% der Kohlenhydratzufuhr ausmacht, nämlich insgesamt

67kg/Person und Jahr. Bei allen drei Patienten wurde lediglich eine supportive Therapie durchgeführt.
Die drei Personen waren verwandt und hatten am Tag vor ihrer Krankenhausaufnahme von der gleichen Gari-Mahlzeit gegessen.
Die erste Patientin, eine 18jährige Lehrerin, präsentierte sich mit Übelkeit und Erbrechen, später fiel sie in ein Koma mit Pupillenfixation und-dilatation, einer Tachykardie von 108/min und im Verlauf des 12stündigen Krankenhausaufenthalts einem Blutdruckabfall von initial 110/70mmHg auf 60/40mmHg. Der Zyanidspiegel im Blut betrug 1,15mg/l. Sie verstarb 24 Stunden nach Aufnahme an Herz-Kreislaufstillstand.
Ihr achtjähriger Bruder war bei Ankunft im Krankenhaus bereits 12 Stunden lang komatös gewesen. Auch er zeigte weite, lichtstarre Pupillen, Muskelfaszikulationen und eine erschwerte Atmung. Der Blut-Zyanidwert lag bei 0,85mg/l. Auch dieser Patient verstarb an einem Herzkreislaufstillstand.
Die dritte Patientin, 17 Jahre alt, zeigte anfangs milde Symptome (Schwindel, Kopfschmerz, Erbrechen, Schwäche) bei vollem Bewusstsein. Die Herzfrequenz war leicht erhöht (94/min), der Blutdruck im Normbereich. Nach 24stündiger Beobachtung fiel sie in einen Schock mit akutem Nierenversagen und verstarb. Der Zyanidspiegel lag bei 1,35mg/l.
(Akintonwa A. 1992)

Eine Publikation existiert, bei der eine schwere, akute Cassava-Vergiftung mit einem Zyanidantidot (Lilly-Kit) behandelt wurde. Hier berichten *Ruangkanchansasetr und Suwanjutha* von zwei Geschwistern (1,5 Jahre, männlich und 4 Jahre, weiblich) welche 19 Stunden nach dem Verzehr einer gekochten Cassavamahlzeit therapiert wurden. Bereits 9 Stunden nach dem Verzehr hatten sie erbrochen und waren bewusstlos geworden.
Das Mädchen erhielt Sauerstoff über eine Nasensonde, da sie jedoch stuporös (Schmerzreaktion auslösbar) und hypoton wurde, wurde sie intubiert, beatmet und erhielt Volumen. Sie erwachte hierauf, war jedoch blass und in schlechtem AZ. Der Blut-pH betrug 7,35 bzw. 7,37 50min nach Gabe einer Antidotkombination bestehend aus 4ml Natriumnitrit (3%ig) entsprechend 120mg und 150ml plus 100ml (Nachinjektion) einer 2,5%igen Natriumthiosulfatlösung, zusammen 6,25g. Der Met-Hb-Spiegel betrug anschließend 3,95%. Zusätzlich wurden eine Magenspülung in Kombination mit Aktivkohle- und Paraffingabe durchgeführt. Das Mädchen konnte 14 Tage später völlig gesund entlassen werden (langer Krankenhausaufenthalt bedingt durch Intubationsfolgen).
Ihr Bruder präsentierte sich ebenfalls stuporös, jedoch zusätzlich mit Spasmen und Hypoventilation, weshalb er sofort intubiert und beatmet wurde. Er erhielt iv-Flüssigkeit und Dopamin. Da er unter der supportiven Therapie keine Zyanose zeigte und der Blut-pH 7,46 betrug, wurden keine Antidote appliziert. Er erwacht von selbst nach 23 Stunden und konnte entlassen werden.
Die bei beiden Kindern bestimmten Zyanidspiegel im Blut betrugen bei dem Mädchen 0,56mg/l und bei dem Buben 0,32mg/l bei Aufnahme, bzw. 0,02 mg/l nach 48 Stunden bei beiden Kindern. Die Laktatwerte lagen stets unter 10mmol/l, auch trat zu keinem Zeitpunkt eine metabolische Azidose auf.
Die Autoren weisen speziell auf die Notwendigkeit hin, die Antidotmengen nicht nur an der Klinik/Labor, sondern auch am gemessenen Hämoglobinspiegel der Patienten zu orientieren.
(Ruangkanchanasetr S 1999)

Die vorliegenden Fallberichte/Übersichtsarbeiten zeigen, dass in Ländern, in denen Maniok den Hauptteil der Nahrung darstellt, eine Art chronische Zyanidvergiftung durch diese Wurzeln relativ häufig ist. V.a. die chronisch-geringe Exposition wird regelmäßig beobachtet. Hiervon sind besonders Kinder und Frauen betroffen, da die Männer häufig auswärts arbeiten

und dort essen können (andere Produkte als Cassava). (*Banea-Mayambu JP 1997, S. 1143/44*) Außerdem ist die Entgiftungskapazität bei Kindern geringer. Deshalb wäre es besonders wichtig, dass entweder weniger oder nur ausreichend zubereitete Produkte konsumiert würden, und/oder zur Steigerung der Aktivität der Sulfurtransferase schwefelhaltige Aminosäuren aufgenommen würden, was jedoch aus pekuniären Gründen meist nicht möglich ist. *(Tylleskär T 1991, S. 587/88)* Auch können sich die Familien gewöhnlich keine Therapie der Vergiftungserscheinungen leisten. Die akuten Vergiftungen werden meist nicht erkannt oder nicht/zu spät behandelt (häufig suchen die Patienten zuerst einen Medizinmann („natural healer“) auf). Auch treten sie verzögert auf, da das Zyanid erst aus den Glykosiden freigesetzt werden muss.

6.4.2. Verzehr bitterer Mandeln in suizidaler Absicht

6.4.2.1. Nitrit als Antidot

Klöver E. 1965
Im vorliegenden Fall handelte es sich um eine 20jährige Frau, welche 30 bis 40 bittere Mandelkerne (ca. 30g Mandeln) zu sich nahm, obwohl sie deren bitteren Geschmack realisiert hatte und sich der Giftigkeit bewusst war. Die Symptomatik äußerste sich nach wenigen Minuten in Form von Gangunsicherheit, progredienter Schwäche der Extremitäten, Kopfschmerzen, Übelkeit und einem thorakalen Engegefühl. Sie wurde bewusstlos, entwickelte tonische Krämpfe im Zuge eines epileptischen Anfalls, zeigte eine rosige Hautfärbung, Apnoephasen mit Tachykardie und einen Reflexverlust. 45 min nach dem Verzehr der Mandeln begann die Therapie mit einer Magenspülung und dem Nitrit-Antidot-Kit, in diesem Fall bestehend aus 10ml 3%iger Natriumnitritlösung (300mg) und 100ml einer 10%igen Natriumthiosulfatlösung (10g). Eine nach Applikation des Nitrits aufgetretene Zyanose besserte sich nach Thiosulfat-Gabe. Eine halbe Stunde später erwachte das Mädchen und klagte lediglich noch einen Tag über Übelkeit und Erbrechen.
Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2
Die Vergiftung war gesichert, da die junge Frau die Reste der bitteren Mandeln mitbrachte. Leider wurden die Laborparameter nicht bestimmt und auch der genaue Verlauf nicht beschrieben.

Shragg TA 1982
Eine 67jährige Frau konsumierte für ca. 6Monate im Zuge einer Krebstherapie täglich durchschnittlich 1 Tablette Laetril (ca. 0,6mg CN^-/Tablette). Danach aß sie an zwei aufeinanderfolgenden Tagen bittere Mandeln, einmal 4-5 und einmal 12 Stück (6,2mg CN^-/Mandel). Das erste Mal entwickelte sie hierauf Übelkeit, Erbrechen, Bauchkrämpfe und Kopfschmerz, erholte sich jedoch vollständig ohne Therapie. Nach dem zweiten Mandelverzehr kollabierte sie, war nicht ansprechbar, zeigte einen Verlust der Schmerzreaktion, eine Inkontinenz und eine Tachykardie (Herzfrequenz 128/min). Vor Therapiebeginn betrug der Laktatwert im Serum 14,3mmol/l und der pH 7,17. Beide Werte normalisierten sich im Verlauf der spezifischen Therapie rasch (pH leicht alkalisch durch Sauerstoffgabe).
Sie wurde mit 6l Sauerstoff beatmet und erhielt das Nitrit-Antidot-Kit (300mg Natriumnitrit und 12,5g Natriumthiosulfat). 20min später erwachte sie, die Reflexe kehrten zurück und sie konnte nach 18h extubiert und entlassen werden. Das Met-Hb-Maximum lag bei ca. 15% und der Zyanidwert betrug initial 2mg/l. Er fiel im Verlauf von einem Tag auf 0,1mg/l ab.
Schweregrad 1 und 2, Sicherheit 3, Dokumentation 2

Die Autoren berichten von einer kombinierten Vergiftung durch Laetril und bittere Mandeln, die zu einer akuten, mittelschweren Zyanidvergiftung führten. Die Patientin sprach gut auf die verwendete Nitrittherapie an und es wurden keine unerwünschten Wirkungen dokumentiert. Insgesamt war die Vergiftung jedoch klinisch nicht so schwer, als dass man nicht auch durch alleinige supportive Therapie einen erfolgreichen Verlauf hätte erreichen können.

6.4.2.2. Einsatz von 4- DMAP bei zwei Vergiftungen mit bitteren Mandeln

Werner H. 1979
Werner berichtet von zwei Vergiftungen mit bitteren Mandeln, bei welchen 4-DMAP als Antidot zum Einsatz kam.
Im ersten Fall handelte es sich um eine 30jährige Frau, welche 35 bittere Mandeln in suizidaler Absicht zu sich genommen hatte. Hierauf entwickelte sie Übelkeit und Schwindel. Die Vitalparameter und der Bewusstseinszustand waren stabil. Unter Therapie mit 250mg 4-DMAP und 10g Natriumthiosulfat genas sie vollständig.
Schweregrad 1, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
Im zweiten Fall hatte eine 38jährige Frau bittere Mandeln (Menge unbekannt) gegessen. Hierauf klagte sie über Schwindel, Übelkeit und ein rauhes Gefühl im Hals. Sie roch nach bitteren Mandeln. Die Vitalparameter waren nicht verändert (RR 115/70mmHg, Puls 100/min). Sie erhielt 500mg 4-DMAP und 15g Natriumthiosulfat. Durch diese Therapie wurde eine schwere Hämolyse hervorgerufen und die Patientin klagte über Kopfschmerzen. Diese unerwünschten Wirkungen waren jedoch binnen weniger Tage reversibel.
Schweregrad 1, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
In diesen leichten Vergiftungsfällen war die Therapie mit 4-DMAP nicht wirklich indiziert. Sie resultierte, bedingt durch extreme Überdosierung, im zweiten Fall sogar in gravierenden Nebenwirkungen.

6.4.3. Einsatz von Nitriten bei Vergiftungen durch Aprikosenkerne und Süßspeisen, welche aus Aprikosenkernen hergestellt wurden

Rubino MJ 1979
Eine 49 Jahre alte Frau konsumierte 20-40 Aprikosenkerne, ob in selbstmörderischer Intention oder als Nahrungsergänzung ließ sich nicht eindeutig klären. Sie entwickelte im Verlauf von einer halben Stunde Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwäche und Bewusstseinsveränderungen. Außerdem erbrach sie ein bis zweimal. Die Vitalparameter waren kaum verändert (HF 104/min, AF 20/min, RR 130/90mmHg). Es wurden Amylnitrit per inhalationem, Natriumnitrit 300mg und Natriunthiosulfat 12,5g iv verabreicht. Die Laborwerte wurden nach Antidotapplikation gemessen. Zu diesem Zeitpunkt betrug das Met-Hb 5% und der Zyanidspiegel lag im Vollblut bei 3,2mg/l. Die Frau erholte sich vollständig und rasch, so dass sie nach 3 Tagen entlassen werden konnte.
Schweregrad 1, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2

Lasch EE 1981
Lasch und Shawa berichten von zwei Fallserien, in denen sich jeweils eine Gruppe israelischer Kinder durch den Verzehr von Aprikosenkernen bzw. daraus hergestellter Süßigkeiten mit Zyanid vergifteten.
In der ersten Serie handelte es sich um acht Kinder im Alter von 5 bis 8 Jahren, welche ca. 2 Stunden nach dem Genuss von Aprikosenkernen folgende Symptome entwickelten: Übelkeit und Erbrechen, Schwäche, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Tachypnoe und Hypotonie (zwei

Kinder mit AF 30-40/min, systolischer RR unter 75mmHg und Flush). Eines der Kinder wurde darüber hinaus komatös mit Zyanose und einer Atemdepression, einer Herzfrequenz von 160 Schlägen/min und einem Blutdruck von 50/0mmHg. Die Therapie bestand bei allen aus Sauerstoffgabe (100%), Magenspülung und dem Nitrit-Antidot-Kit. Dies resultierte in einer völligen Erholung bei 7 der Patienten, der achte, schwerer vergiftete Patient verstarb.
Schweregrad 2 (5 Kinder)/3 (3 Kinder), Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2
Die zweite Fallserie umfasste 16 Kinder, welche eine aus Aprikosenkernen zubereitete Süßigkeit verzehrt hatten. Nach 1,5h entwickelten sie dieselben Symptome wie im ersten Bericht beschrieben. Zwei fielen ins Koma und verstarben noch vor Beginn einer Therapie. Diese bestand aus supportiven Maßnahmen sowie dem Nitrit-Antidot-Kit. Ein weiteres Kind verstarb nach initialem Ansprechen auf die Behandlung nach zwei Stunden mit einem Met-Hb-Level von 45%, nachdem bei ihm das Antidot-Kit in halber Dosis ein zweites Mal verabreicht worden war. Die restlichen Kinder erholten sich vollständig.
Schweregrad 2 (13 Kinder)/3 (3 Kinder), Sicherheitsgrad 3 und Dokumentation 2
Die Vergiftungsschwere korrelierte positiv mit der aufgenommenen Menge an Kernen/Süßigkeiten. Leider wurden keine Angaben zur Menge des applizierten Antidots gemacht (Dosisanpassung bei Kindern nötig). Auch wurden die Zyanidspiegel im Blut nicht bestimmt, so dass man keine Schlussfolgerung ziehen kann, ob die letalen Dosen bei Kindern signifikant unterhalb der für Erwachsenen tödlichen Menge liegen.

Suchard JR 1998
Eine 41 Jahre alte Frau konsumierte ca. 30 Aprikosenkerne, was etwa 15g entspricht. Ein Gramm Aprikosenkerne enthält etwa 2,92mg Zyanid. Die Patientin nahm also ungefähr 45mg Zyanid auf (letal: 100mg), indem sie die Kerne zerkaute. 20min später klagte sie über Schwäche, Dyspnoe und Schluckbeschwerden, binnen kurzer Zeit fiel sie ins Koma, wurde hypotherm, hypoton (RR 90/78), tachykard (HF 100/min) und tachypnoisch (AF 36/min). Die Therapie bestand aus Sauerstoffgabe, Epinephrin (Adrenalin) sc, Saline (NaCl 0,9%) iv, Prednisolon, Dextrose (Glukose) und Naloxon. Diese Kombination zeigte jedoch keine positive Wirkung, so dass 45min nach Genuss der Kerne das Nitrit-Antidot-Kit appliziert wurde (300mg Natriumnitrit und 12,5g Natriumthiosulfat iv). Sofort erwachte die Patientin, war orientiert und ansprechbar. Der Blut pH betrug zu diesem Zeitpunkt 7,17, gleichbedeutend mit einer schweren metabolischen Azidose. Nach Gabe der Antidote und einer Portion Aktivkohle stieg er auf 7,31, die Sauerstoffsättigung fiel auf 88% und der Met-Hb-Wert lag bei 7,3%. Der Zyanidspiegel im Vollblut wurde 5 Stunden nach dem Zwischenfall mit 43,1µmol/l (entspricht 1,1mg/l) und der Thiocyanatspiegel mit 448µmol/l angegeben. Zeitgleich wurde das Antidot-Kit erneut appliziert, und zwar die halbe Dosis des Nitrits und das gesamte Thiosulfat, was zu einem Met-Hb-Wert von 10,5% führte. Wegen der fortbestehenden Azidose erfolgte 24h lang eine kontinuierliche Thiosulfat-Infusion à 2g/h (48g). Nach 2 Tagen hatte sich die Frau vollständig erholt.
Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2

6.4.4. Protrahierte Zyanidvergiftung durch Genuss zyanogener Pilze

Gonmori K. 2009 (Abstract, da Artikel auf Japanisch)
Eine Gruppe um den Japaner Gonmori berichtete erst kürzlich davon, dass zyanogene Glykoside auch in bestimmten Pilzarten enthalten sind. Im speziellen Fall handelte es sich zum einen um Pleurocybella porrigenes (dt. „Ohrförmiger Seitling“), mit welchem sich 23 Personen vergifteten, zum anderen um Grifola fondosa („Gemeiner Klapperschwamm“), der bei einer 40jährigen Dialysepatientin zu toxischen Erscheinungen führte. Sie hatte 10g

gekochte und 5g geschmorte Pilze an zwei aufeinanderfolgenden Tagen zu sich genommen. Das führte nach einer Latenz von 18Tagen zu Bewusstlosigkeit und Krämpfen, nach weiteren 10 Tagen verstarb die Frau. Der Verlauf der Symptomatik war bei den restlichen Vergiftungsfällen ähnlich. Alle Patienten litten an Nierenerkrankungen. Zwanzig von ihnen entwickelten ein akutes Nierenversagen; acht der Vergifteten verstarben, 16 überlebten die Intoxikation. Bei allen führte der Genuss der Pilze zu einer Enzephalopathie. Ein Zusammenhang zwischen dem Pilzverzehr, der Zyanidexposition und dem Gehirnschaden konnte jedoch (noch) nicht eindeutig nachgewiesen bzw. biologisch erklärt werden.
Es liegen keine Berichte vor, dass der Verzehr von Pilzgerichten bei gesunden Personen zu Zyanidvergiftungen geführt hätte. Auch wurden noch keine Studien durchgeführt, welche die Toxikokinetik und Toxikodynamik der Pilzglykoside beschreiben. Ebenso wenig existieren Arbeiten zum Ansprechen auf spezifische Zyanidantidottherapieformen. Insgesamt ist der japanische Fallbericht der erste seiner Art.

6.4.5. Zusammenfassung und Diskussion

Die Fälle zeigen, dass durch verschiedene Naturprodukte (Maniok, Obstkerne oder daraus hergestellten Nahrungsmitteln, Pilze) ernste Zyanidvergiftungen hervorgerufen werden können. Es liegen lediglich Berichte zur Therapie mit Nitriten (30Fälle) und zwei mit 4-DMAP therapierten Patienten vor, so dass kein Vergleich mit der Wirksamkeit anderer Antidote gezogen werden kann. Die Nitrite waren, bei rechtzeitiger Anwendung, häufig wirksam. So wurden von insgesamt 30 mittels Antidoten behandelten Fällen akuter, mittelschwerer bis schwerer Vergiftungen 28 mit Nitriten behandelt. Von diesen überlebten 26.Zwei schwerere Aprikosenkernvergiftungen verstarben trotz der Therapie. Bei zwei leichten Vergiftungen mit bitteren Mandeln, die wahrscheinlich auch ohne Therapie überlebt hätte, wurde 4-DMAP eingesetzt. Die überwiegende Zahl der Patienten erhielt kein Antidot. Von diesen überlebten die meisten. Bei zwei durch aprikosenkernhaltige Süßspeisen vergifteten Kindern konnte jedoch keine Therapie mehr begonnen werden, da sie bereits verstorben waren. Betrachtet man die Arbeiten von Akintonwa und Ruangkanchanasetr fällt auf, dass die Kinder bereits bei relativ niedrigen Zyanidspiegeln unter oder um 1,0mg/l schwere Vergiftungsbilder zeigten. Dies weist darauf hin, dass die Detoxifikationskapazität des kindlichen Organismus unterhalb der von Erwachsenen liegt (vgl. hierzu auch *Tylleskär T 1991; Banea-Mayambu JP 1997).* Meist war die Nitrittherapie ohne Nebenwirkungen. In einem Fall, der verstorben ist, fanden sich jedoch sehr hohe Met-Hb-Spiegel, die möglicherweise zum Ableben des Patienten beigetragen haben. *(Lasch EE 1981)* Unter 4-DMAP trat bei Überdosierung und fraglicher Indikationsstellung eine therapeutisch beherrschbare Hämolyse auf. Bei Fällen, in denen eine gesicherte Vergiftung mit zyanogenen Glykosiden vorliegt, kann also eine Anwendung spezifischer Zyanidantidote (welche ein geringes Nebenwirkungsprofil aufweisen, z.B. Thiosulfat oder Hydroxocobalamin) in Abhängigkeit von der vorliegenden Klinik (mittelschwere bis schwere Vergiftungen) empfohlen werden. Auch Nitrit kann zur Anwendung kommen, ist aber wahrscheinlich heute durch Hydroxocobalamin ersetzbar, für das es in diesem Zusammenhang allerdings (noch) keine Daten gibt.

6.5. Iatrogene Exposition gegenüber Zyaniden: Natriumnitroprussid in der Therapie der essentiellen Hypertonie und das alternative Krebsmedikament Laetril

Eine Exposition gegenüber Zyanid kann auch im Zuge einer medikamentösen Therapie auftreten *(ATSDR 1993/S.107/108)*. Zyanid kann zum einen aus Natriumnitroprussid, welches in der Behandlung der essentiellen Hypertonie zum Einsatz kommt, freigesetzt werden. *(ATSDR 1993/S.107)* Husum berichtet außerdem 1980 von Versuchen, Nitroprussid in der Therapie des Ergotismus einzusetzen, was jedoch keinen Erfolg zeigte *(Husum B. 1980 / S. 650)*. Eine Zyanidvergiftung durch Nitroprussid erfolgt meist durch zu hohe Infusionsraten oder wenn der Patient aufgrund von Leber-/Nierenschäden die Substanz nicht richtig metabolisieren kann. *(ATSDR 1993/S.107-8)* Bei kontinuierlichen Infusionsraten verstärkt das Zyanid die natürlicherweise in diesen Fällen auftretende Nitroresistenz zusätzlich. Dadurch werden immer höhere Infusionsraten notwendig, was letztendlich zu einer Intoxikation führen kann (große interindividuelle Unterschiede in der Toleranz). *(Sipe EK 2001/S.685, Perschau R.1977, S.536)*
Zum anderen ist das Zyanidion Bestandteil des sog. „Laetril“ (Vitamin B17), eines alternativen Krebsmedikamentes, welches hauptsächlich in Nord- und Mittelamerika verwendet wurde (und z.T. noch heute wird). *(ATSDR 1993/S.107)* Zu einer Vergiftung mit Laetril kommt es meist mit suizidalem Hintergrund oder akzidentell, zu iatrogen entstandenen Überdosierungen liegen keine Berichte vor. Bei ausreichend hohen Dosen kann so eine unrettbare Zyandivergiftung auftreten *(Vogel SN. 1981, S.370; Sadoff L 1978, S.1532).* Wird die Therapie bei chronisch-hoher Dosierung jedoch unterbrochen, bilden sich Symptome wie Übelkeit, Kopfschmerzen und Bauchkrämpfe selbst bei erhöhten Zyanidspiegeln um 1,0mg/l binnen 48Stunden zurück *(Smith FP 1977/S.1361).*

6.5.1. Einsatz von Nitriten in der Therapie von Vergiftungen mit dem alternativen Krebsmedikament Laetril

6.5.1.1. Beispiele für akzidentelle Vergiftungen

Braico KT 1979
Braico et al. berichten von einem 11 Monate alten Mädchen, welches versehentlich 1-5 Tabletten Laetril zu sich nahm. Eine Tablette enthielt laut Autoren ca. 500mg Amygdalin, was einem Zyanidgehalt von 12-26mg entspricht (insgesamt also zwischen 12 und 130mg CN^-). Der Vater des Mädchens nahm die Tabletten im Rahmen einer Krebstherapie ein.
Ca. 30 Minuten nach Ingestion der Kapseln wurde das Mädchen lethargisch und erbrach sich, nachdem es von den Eltern mit Milch gefüttert worden war. Im Krankenhaus fiel es ins Koma, zeigte eine irreguläre Atemfrequenz, einen Schock und veränderte Blutgaswerte mit einem pH von 6,92 und einem pCO_2 von 12mmHg. Es wurde deshalb intubiert und erhielt eine Magenspülung und Natriumbicarbonat. Weitere zwei Stunden später war das Kind stark hypoton (RR 50/20mmHg), zeigte eine Kussmaul`sche Atmung, eine Pupillendilatation, MER-Verlust und beidseits positive Babinski-Reflexe. Der Blut-pH betrug 6,91. Nach Gabe von Volumen, Bicarbonat, Durchführung einer Magenspülung und Verwendung von Aktivkohle wurden spontane Bewegungen und positive MER beobachtet.
Nun wurde eine Antidot-Therapie mit dem Lilly-Antidot-Kit in reduzierter Menge (Amylnitritperlen, Natriumnitrit 1,5ml 3%ige Lösung entsprechend 45mg und Natriumthiosulfat 6ml einer 25%igen Lösung entsprechend 1,5g) durchgeführt, welche nach 30min zu einem Met-Hb-Wert von 20% führte. Der nun bestimmte Zyanidspiegel im Blut betrug 2,9 mg/l. Unter Therapie verbesserte sich der Zustand der kleinen Patientin

vorübergehend (Spontanbewegungen, Augen öffnen), jedoch trat ca. 14 Stunden nach der Vergiftung ein Atemstillstand auf. Trotz sofortiger Intervention mittels mechanischer Ventilation und Wiederholung der Antidottherapie in halber Dosierung (0,8ml Natriumnitrit und 3ml Natriumthiosulfat) verstarb sie 71 Stunden nach dem Zwischenfall an zerebraler Hypoxie. Die Zyanid- und Met-Hb-Spiegel zum Zeitpunkt des Atemstillstandes betrugen beide 0mg/l bzw. 0%.

Schweregrad 4 (letal), Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3

Der Fall demonstriert die Gefährlichkeit des Laetril. Die meisten Patienten, welche dieses Medikament einnehmen, sind sich dieser nicht bewusst, so auch in diesem Bericht der Vater des Mädchens. Da es mit elf Monaten noch keine ausreichende Leberfunktion hatte, wird der fulminante Verlauf der Vergiftung mit hohen Zyanid- und Met-Hb-Spiegeln zu einem großen Teil auch damit zusammengehangen haben.

Hall AH 1986

Hall und Linden berichten von einem 4jährigen, 14kg schweren Jungen mit Trisomie 21 und einem epileptischen Anfallsleiden. Er nahm in einem unbeaufsichtigten Moment 12 Tabletten Laetril, insgesamt 500mg, zu sich. Bei Aufnahme ca. 1,5h später war er nicht ansprechbar, hatte mehrere epileptische Anfälle erlitten, Reflexe und Schmerzreaktion waren nicht auslösbar. Die Herzfrequenz betrug 60/min und der Blutdruck war nicht messbar. Der Blut-pH zeigte mit 6,85 eine schwere Azidose und der pCO_2 betrug lediglich 15mmHg. Der Zyanidspiegel im Vollblut lag bei 8,2mg/l. Die Akutbehandlung bestand aus Diazepam, Intubation und Beatmung mit 100% Sauerstoff, Magenspülung und Aktivkohle. Nach Amylnitritinhalation konnte der Blutdruck auf 100/50 mmHg stabilisiert werden, eine Natriumbicarbonatinfusion resultierte nur in einem moderaten pH-Anstieg (6,91). Nachdem schließlich nach 6 h ein Antidot-Kit verfügbar war, erhielt der Junge Natriumnitrit 5ml einer 3%igen Lösung (150mg, Dosierung 0,33ml/kg KG) sowie Thiosulfat 1,65ml/kg Kg, insgesamt 25ml 25%iger Lösung (6,25g). Binnen 30min normalisierten sich die Vitalparameter, der Blut-pH betrug anschließend 7,27 und er war ansprechbar. Der Zyanidspiegel hingegen erreichte kurz nach Antidotgabe ein Maximum von 16,3mg/l, um im weiteren Verlauf auf 0,84mg/l fünfzehn Stunden postexpositionell abzufallen. Eine Akrozyanose bei 33,9˚C Körpertemperatur konnte mit Erwärmung behandelt und der Patient 36h nach Aufnahme auf die Normalstation verlegt werden.

Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2

Hall et al.berichten von einer schweren Zyanidvergiftung durch Laetriltabletten. Leider macht er keine Angaben zur Menge an Zyanid, welche in den 500mg Laetril enthalten war. Dies ist allerdings auch schwierig, da die einzelnen Tabletten unterschiedlich viel Wirkstoff enthalten. Es ist anzunehmen, dass die Nitrittherapie sich hier eindeutig als lebensrettend erwies.

6.5.1.2. Einnahme in suizidaler Absicht

Moss M. 1981

Moss, Khalil und Gray berichten von einer 32jährigen Frau mit von-Hippel-Lindau-Syndrom, die nach der Resektion eines Hämangioblastoms 4 Jahre lang eine Laetriltherapie erhielt. Als ihr dann wegen eines Nierenzellkarzinoms die rechte Niere und ein Teil der Leber entfernt werden mussten, nahm sie in suizidaler Absicht 9mg ihrer Laetriltabletten zu sich. Im Krankenhaus bestand die Therapie aus einer Magenspülung sowie dem Nitrit-Antidot-Kit (Amylnitrit, 300mg Natriumnitrit und zweimal 50mg Natriumthiosulfat). Im Labor zeigten sich eine metabolische Azidose, eine Hypoxämie und ein Serum-Zyanidspiegel von 3,85mg/l, welcher in den nächsten 24Stunden auf 0,35mg/l abfiel. Der weitere Verlauf war ohne Komplikationen.

Schweregrad 2, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2

Bei dem Fallbericht fehlt leider eine Beschreibung des Zustandes der Patientin bei Aufnahme und des klinischen Verlaufs. Der Zyanidspiegel im Blut lag im toxischen Bereich, doch da die weiteren Angaben wie klinischer Befund, Vitalparameter etc. nicht angegeben wurden, habe ich die Patientin als mittelschwere Vergiftung eingestuft. Es sei auch angemerkt, dass die verabreichte Dosis an Natriumthiosulfat eine relativ geringe war (normalerweise 12,5g). Das Nitrit-Kit zeigte eine gute Wirkung.

Beamer W.C. 1983
Beamer berichtet von einem 22jährigen Mann, welcher sich selbst mit 12-18 Tabletten Laetril (welche er im Rahmen einer Krebstherapie regelmäßig einnehmen hätte sollen) vergiftete. Das klinische Bild bestand aus einem Koma, tonisch-klonischen Krämpfen, fehlender Schmerzreaktion, dilatierten, starr-reaktionslosen Pupillen und einer rosigen Hautfarbe. Die Herzfrequenz war leicht erhöht (88 Schläge/min) und die Atemfrequenz gesteigert (32/min). In der Blutgasanalyse wurden eine metabolische Azidose mit pH 7,09, ein arterieller pCO_2 von 9mmHg (Hyperventilation) sowie eine Sauerstoffsättigung von über 98% festgestellt. Die Helfer bemerkten zudem einen Geruch nach Bittermandel. Die Therapie bestand aus Intubation, Beatmung mit 100% Sauerstoff und Applikation des Nitrit-Antidot-Kits, sprich Amylnitritinhalation für 3 min (je ca. 30 von 60sec), 300mg Natriumnitrit und 12,5g Natriumthiosulfat iv. Da die Blutgase nach Antidotgabe keine Besserung zeigten (pH 6,82, pCO_2 23mmHg, MetHb-Anstieg von 3,3% initial auf nun 6,6%) wurden die iv- Antidote erneut appliziert. Daraufhin stieg der pH auf 7,21 und das MetHb befand sich mit 10,5% nach wie vor im ungefährlichen Bereich.
Im Verlauf besserte sich der Zustand des Patienten, so dass er nach 20h extubiert und entlassen werden konnte.
Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 2-3, Dokumentation 2
Es lag eine schwere Vergiftung vor. Die Blutzyanidspiegel wurden leider nicht ermittelt. Für eine schwere Vergiftung sprechen die extreme Azidose und die Mydriasis, jedoch war der Patient zu keinem Zeitpunkt kreislaufinstabil. Die Sicherheit, mit der das Helferteam eine Vergiftung durch Zyanid annehmen konnte, war ausreichend, da die klinische Präsentation stark darauf hindeutete. Allerdings lagen keine eindeutigen Hinweise für einen Suizid wie etwa Abschiedsbrief, leere Flaschen, berufliche Zyanidhandhabung vor. Bestätigt konnte der Verdacht erst nach erfolgreicher Therapie durch den Patienten selbst werden. Es fällt außerdem auf, dass die Nitrittherapie erfolgreich war, obwohl die Met-Hb-Spiegel nicht besonders erhöht waren. Dies unterstützt die Theorie, dass Nitrite über die Met-Hb-Bildung hinaus einen zusätzlichen Wirkmechanismus haben könnten(vgl. Kap. 5.5.1.2.).

6.5.2. Beispiel für den Einsatz von Natriumthiosulfat bei einer suizidalen Intoxikation mit Laetril

Yeh MM 1992
Ein 75jähriger Mönch nahm ca. 10 Laetriltabletten zu sich, was zunächst zu Schwäche und Magenkrämpfen, später zu epileptischen Anfällen, Erbrechen und Koma führte. Die Schmerzreaktion fehlte und der Mann zitterte. Die Vitalparameter waren verändert (Tachykardie mit 114/min bei Vorhofflimmern, Tachypnoe von 28/min und Hypertonie mit 157/67mmHg), ebenso wie folgende Laborwerte: pH 7,31, Laktat 18,2mmol/l, Anionenlücke 30mmol/l. Der Zyanidspiegel betrug 180µmol/l, was ca. 4,8mg/l entspricht. Unter Therapie mit Lorazepam, Digoxin, Dopamin und Dobutamin änderte sich der Zustand des Mannes zunächst nicht, doch ca. 8Stunden nach Krankenhausaufnahme erwachte er von selbst. Da er da die Laetrilingestion zugab, wurden noch 25g Natriumthiosulfat verabreicht. Die Entlassung erfolgte nach fünf Tagen in vollständiger Remission.
Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3

Der Ausgang dieser Laetrilvergiftung dürfte von der Thiosulfattherapie nicht mehr wesentlich beeinflusst worden sein, da sie erst erfolgte, nachdem der Mönch bereits wieder bei Bewusstsein und kreislaufstabil war. Evtl. konnte dadurch die Restausscheidung des Blausäureanteils beschleunigt werden.

6.5.3. Prophylaktischer Einsatz von Natriumthiosulfat/Nitriten, um eine Zyanid-Vergiftung im Zuge einer Hypertonus-Therapie mit Natriumnitroprussid zu verhindern

Davies DW 1975
Einen Beleg dafür, dass die kombinierte Infusion von Natriumthiosulfat und Natriumnitroprussid wünschenswert und nötig ist, da ansonsten durch Nitroprussid tödliche Zyanidvergiftungen hervorgerufen werden können, liefert Davies in folgender Fallbeschreibung:
Ein 14jähriger Junge, welcher sich zur Umstellung einer Retrognathie einer Allgemeinnarkose unterziehen musste, verstarb vermutlich an den Folgen der daraus resultiernend Zyanidvergiftung. Er hatte im Zuge der Narkose insgesamt 400mg Natriumnitroprussid iv erhalten, was erst zu einer Hypotonie und schließlich zu einem irreversiblen Herzkreislaufstillstand führte. Der Zyanidspiegel im Blut betrug 0,5mg/dl, entsprechend 5mg/l. Der pH-Wert zum Zeitpunkt des Exitus lag bei 6,92.
Die Autoren äußern die Vermutung, dass ein Gen-Defekt vorlag, der dazu führte, dass der Junge das freigesetzte Zyanid nicht abbauen konnte. Dieser wird von ihnen jedoch nicht genauer spezifiziert. Sollte dies zutreffen, könnten ähnliche Defekte immer wieder vorkommen und sind gewöhnlich auch nicht bekannt.

Perschau RA 1977
Es wird von einem 14jährigen Jungen berichtet, welcher sich zur Korrektur einer Skoliose einer Operation unterziehen musste. Es lagen keine weiteren Vorerkrankungen vor. Zur Erzeugung einer Hypotonie wurden im Lauf von fünf Stunden insgesamt 130mg Natriumnitroprussid verabreicht, was den Blutdruck auf 60mmHg systolisch senkte. Dennoch verlor der Junge 3,5l Blut, welches ersetzt wurde. Nach Stoppen der Nitroprussidinfusion stieg der Blutdruck jedoch nicht, sondern sank weiter. Daran änderten auch die Gabe von Volumen, Calciumchlorid und Epinephrin (Adrenalin) nichts. Bei einem systolischen Wert von 30mmHg wurde eine CPR begonnen. Durch Applikation von Epinephrin, Norepinephrin (Noradrenalin), Atropin und Natriumbicarbonat, sowie zweimaliger Defibrillation wurden ein Sinusrhythmus und systolischer RR von 100mmHg etabliert. Ein neu aufgetretenes Lungenödem wurde mit Furosemid therapiert. Außerdem zeigte sich nun eine bilaterale Pupillendilatation und –fixation. Da eine Zyanidintoxikation wahrscheinlich war, wurden dem Patienten 150mg Natriumthiosulfat/kg KG (insgesamt 2,1g) verabreicht, was sofort eine Kreislaufstabilisierung (RR 130/75mmHg) nach sich zog. Die Antidottherapie wurde im Verlauf der nächsten zwölf Stunden drei oder viermal wiederholt. Zu dem Zeitpunkt war der Patient ansprechbar und reagierte auf Kommandos, und nach 27h konnte er extubiert werden. Die weitere Erholung war vollständig und ohne besondere Auffälligkeiten.
Schweregrad 4, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2
Beim Studium dieses Fallberichtes ergeben sich mehrere Fragen: Zum einen berichten die Autoren von einer Pupillenfixation und -dilatation, welche sie auf hohe Dosen Atropin zurückführen. Diese könnten jedoch auch durch die Zyanidintoikation bedingt gewesen sein. Leider wurde der Zyanidspiegel nicht gemessen, obwohl den Autoren die Problematik durchaus bewusst war. Es wird erwähnt, dass keine Azidose auftrag (pH minimal 7,34), jedoch mag das daran gelegen haben, dass während der Reanimation Natriumbicarbonat

verabreicht wurde. Des Weiteren stellt die Gruppe die Frage in den Raum, ob ein genetischer Defekt vorlag, welcher zu einer verminderten Exkretion des Zyanids führte (wie auch Davies 1975, s. oben), oder ob die Tatsache eine Rolle spielte, dass der Junge unterhalb von T6 an einer spastischen Paraplegie litt. Insgesamt führte Thiosulfat zu einer eindrücklichen Reaktion und Rettung des Patienten.

Schulz V. 1979
Schulz publizierte 1979 einen Fallbericht über Nitroprussidinfusion bei einem polytraumatisierten Patienten, um einer Kreislaufzentralisation und hypertensiven Blutungen entgegenzuwirken: Es wurden Natriumnitroprussid in 5%iger Glucoselösung, kombiniert mit Thiosulfat, appliziert. Auf Grund der endogenen Resistenzentwicklung (Tachyphylaxie) wurde eine Dosissteigerung des Nitroprussids von 5 auf 600µg/min nötig. Nachdem drei Tage ausschließlich Nitroprussid infundiert worden war, erfolgte vom dritten bis zum fünften Behandlungstag eine Kombinationstherapie mit Natriumthiosulfat, da der Zyanidspiegel im Erythrozyten auf 3,6mg/l angestiegen war. Hierdurch fiel der Wert rasch sieben Stunden nach Beginn der Thiosulfat-Infusion auf 0,5mg/l. Er stieg jedoch nach deren Absetzen sofort wieder an, weshalb man sich für eine Dauerinfusion entschied.
Das Ergebnis ihrer Untersuchung lässt sich folgendermaßen zusammenfassen: Die maximale Entgiftungskapazität für Natriumnitroprussid beträgt bei kontinuierlicher Zufuhr 0,5mg /kg KG und h. Unter Kombinationstherapie mit Thiosulfat ist sie z.T. bis auf das sechsfache steigerbar. Da ein Molekül Nitroprussid jedoch zur Freisetzung von fünf Zyanidionen führt, muss das Thiosulfat in fünffachem Überschuss appliziert werden (gewöhnlich ca. 3-4ml einer 10%igern Thiosulfat-Lösung pro 60mg Nitroprussid). Da das Antidot jedoch rasch metabolisiert wird, wird eine kontinuierliche Infusion empfohlen. Die Autoren stellten keine Beeinträchtigung der blutdrucksenkenden Wirkung des Nitroprussids durch das Thiosulfat fest.

Marbury TC 1982
Marbury berichtet über eine 58jährige, multimorbide Patientin (Metabolisches Syndrom, Ortho-Dyspnoe, verminderte Nierenfunktion), die wegen Bluthochdrucks sowie zur Afterloadreduktion Natriumnitroprussid iv erhielt. Dieses bewirkte eine gute RR-Senkung (systolisch von initial 170 auf nun 130mmHg) nach 2 Tagen Infusion à 250µg/min. Nach dreitägiger kontinuierlicher Nitroprussidgabe wurde sie verwirrt, desorientiert und agitiert, nach fünf Tagen lethargisch, zeigte keine Reaktion auf verbale Stimuli mehr und entwickelte eine Cheyne-Stokes-Atmung. Am siebten Therapietag hatte die Frau insgesamt ca. 1g Natriumnitroprussid erhalten und der Blutzyanidspiegel betrug 5mg/l, zusammen mit einem Thiocyanatspiegel von 24mg/l. Daraufhin wurden 300mg Natriumnitrit und 12,5g Natriumthiosulfat iv verabreicht, was binnen zwei Stunden zu einem Abfall des Zyanidwertes auf 0,9mg/l führte. Eine dreistündige Dialyseeinheit schloss sich an, durch die das Zyanid auf 0,8mg/l und das Thiocyanat auf 14mg/l sanken.
Schweregrad 3, Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 2
Leider berichten die Autoren nichts zum weiteren klinischen Verlauf nach Beendigung der Antidottherapie.

Johannring RJ 1995
Natriumnitroprussid wirkt als Vasodilatator und kann deshalb zur Hypertoniebehandlung eingesetzt werden. Eine Gruppe um Johannring berichtet Mitte der 90er Jahre von ihren Erfahrungen mit einer Kombinationsbehandlung aus Natriumnitroprussid und Natriumthiosulfat. Ab einer Infusionsrate von mehr als 2µgNitroprussid/kg KG und min steigt der Zyanidspiegel im Körper proportional zur Infusionsrate. Der Einsatz des Thiosulfats

verhindert nun die Akkumulation des Zyanids. Hierbei müssten die individuellen Risikofaktoren berücksichtigt werden.
Schulz et al. hatten bereits 1982 eigene Erfahrungen und eine Literaturrecherche veröffentlicht. Sie zitierten 10 Fälle, in denen die Nitroprussidtherapie toxische Nebenwirkungen produzierte und von denen 7 verstarben. Die Infusionsrate war stets höher als 2µg/kg und min gewesen *(Schulz V. 1982).*
Die Gruppe selbst führte eine Studie durch, in der 51 Teilnehmer nur mit Nitroprussid, 19 mit Nitroprussid und Thiosulfat behandelt wurden. Durch die Kombinationstherapie konnten normalerweise lebensgefährliche Infusionsraten von über 5-10 µg/kg und min verwendet werden, ohne dass eine Zyanidvergiftung auftrat oder die Wirkung der Therapie negativ beeinflusst wurde. Hierfür müssten jedoch lichtundurchlässige Behältnisse verwendet werden und die Substanzen könnten max. 14 Tage aufbewahrt werden. Insgesamt raten diese Autoren jedoch sehr zur Kombinationstherapie, was heute allgemein klinische Praxis ist.

Sipe EK 2001
Sipe et al. berichten von einer 78 Jahre alten Frau, welche an einem Autounfall beteiligt war. Der Notarzt fand eine Patientin in reduziertem Bewusstseinszustand vor (GCS 10 Punkte), weshalb er sie intubierte. In der Klinik konnte durch ein CT eine Aortendissektion der A. thoracalis festgestellt werden und da die Patientin an Hypertonie litt, wurde eine blutdrucksenkende Therapie mit Esmolol und Natriumnitroprussid (4,4 µg /kg KG und min) begonnen. Im Laufe weniger Stunden stieg das Blut-Laktat von 2,4 auf 4,3 mmol/l an und der Bewusstseinszustand verschlechterte sich (lediglich leicht positive Schmerzreaktion vorhanden). Insgesamt wurden 1300mg Nitroprussid im Laufe von 5 Tagen verabreicht. Der am vierten Tag bestimmte Zyanidspiegel lag bei 2,0mg/l Vollblut. Aufgrund dieser Tatsache erhielt die Patientin 300mg Natriumnitrit und 12,5g Natriumthiosulfat iv. Die Antidote wurden zweimal im Abstand von 9 Stunden verabreicht. Der Zustand der alten Dame verschlechterte sich weiter, und am 21. Behandlungstag wurde die Therapie abgesetzt, so dass der Tod eintrat.
Schweregrad 3 (letal), Sicherheitsgrad 3, Dokumentation 3
Es lag ein deutlich erhöhter Zyanidspiegel, hervorgerufen durch eine Nitroprussidtherapie, vor. Dass der Tod der Patientin jedoch (allein) auf eine Zyanidvergiftung zurückzuführen ist, und nicht auf die Aortendissektion bzw. weitere Verletzungen durch den Unfall (erwähnt werden keine), ist jedoch eher unwahrscheinlich.

6.5.4. Versuche zur Wirkung von Amylnitrit auf den Körper

Bastian G 1959
Bastian und Mercker führten in den 50er Jahren an gesunden Personen Versuche mit Amylnitrit durch, um dessen Wirkung auf den Körper zu studieren. In vorliegender Veröffentlichung berichten sie von 6 gesunden Versuchspersonen, welchen sie Amylnitrit zur Inhalation gaben, und zwar pro Person 10 Ampullen à 0,1ml für je 20sec. Hierbei sollten unerwünschte Wirkungen auf den Kreislauf vermieden werden. Im Schnitt wurde ein Met-Hb-Gehalt im Blut von 3,46% erzielt, wobei sich jedoch große individuelle Unterschiede zeigten. Außerdem fiel der diastolische Blutdruckwert etwas ab. Nach Angabe der Autoren sind die 3% Met-Hb in der Lage, 45% der tödlichen Menge an Zyanid zu binden, ohne dass unerwünschte Herz-Kreislauf-Reaktionen auftreten. Dies entspricht allerdings nicht der heute gängigen Meinung, welche für eine ausreichende Wirksamkeit Met-Hb-Spiegel von über 10 bis 15% für nötig erachtet.

6.5.5. Zusammenfassung

Es ist deutlich zu erkennen, dass auch durch Arzneimittel wie Laetril oder Natriumnitroprussid schwere bis tödliche Zyanidvergiftungen hervorgerufen werden können, sofern hohe Dosen eingenommen werden.
Bei dem umstrittenen Krebsmedikament Laetril, welches v.a. früher in Nord-und Mittelamerika häufiger angewendet wurde, ist eine Prophylaxe grundsätzlich nicht nötig, da die normalerweise verordneten Dosen keine nennenswerten Zyanidspiegel erzeugen. Allerdings sind sich die meisten Patienten nicht bewusst, wie toxisch dieses alternative Medikament ist. Hierauf sollten sie bei Therapiebeginn deshalb explizit hingewiesen werden, damit sie die Tabletten v.a. außerhalb der Reichweite von Kindern, die besonders empfindlich auf eine Exposition reagieren, aufbewahren können.
Der Problematik der Zyanidbeibringung durch Nitroprussidinfusionen zur Blutdrucksenkung sind sich schon viele, aber lange nicht alle Ärzte bewusst. Prinzipiell sollten Nitropräparate nicht kontinuierlich verabreicht werden, da sie nach 12-24h ihre Wirksamkeit verlieren. Wird dann ein zwölfstündiges therapiefreies Intervall eingehalten, ist die Wirkung daran anschließend zum einen wieder dieselbe wie anfangs, zum anderen wird dadurch auch eine Zyanidvergiftung vermieden. Sollte es dennoch einmal, aus welchen Gründen auch immer, nötig sein, Nitroprussid oder ähnliche Substanzen über einen längeren Zeitraum in hohen Dosen zu verabreichen, ist es empfehlenswert, dies mit einer Thiosulfatinfusion zu kombinieren. Diese hat selbst keine Nebenwirkungen, beeinträchtigt die blutdrucksenkende Wirkung nicht, verhindert gleichzeitig jedoch deren toxische Nebenwirkung. Insbesondere bei multimorbiden und/oder sehr alten/jungen Patienten ist hierauf zu achten.

6.6. Andere, klinisch bisher nicht erprobte, prophylaktisch einsetzbare Antidote

6.6.1. Natrium- und 3-Mercaptopyruvat

Schwartz C, 1979
Die Autoren berichten über den Einsatz von Natriumpyruvat im Mausmodell nach Kaliumzyanidvergiftung. Sie verglichen außerdem dieses neue Antidot mit den bewährten Gegengiften Natriumnitrit (SN) und Natriumthiosulfat (STS). Die Ergebnisse ihrer Versuche fasst folgende Tabelle zusammen: *(Tabelle 5)*

O_2	SN (g/kg KG sc)	STS(g/kg KG ip)	Na-Pyruvat (g/kg KG ip)	LD 50 (KCN mg/kg KG)
				7,8
			1,0	12,5
	0,1			27,5
	0,1		1,0	29,5
		1,0		19,0
		1,0	1,0	38,0
	0,1	1,0		55,0
	0,1	1,0	1,0	78,0
100%	0,1	1,0		90,0
100%	0,1	1,0	1,0	89,0

Die Antidote wurden in unterschiedlichen Versuchen entweder 60/45/20 bzw. 10min vor dem Zyanid verabreicht. Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass Natrium-Pyruvat allein eine geringere Wirkung zeigt als Nitrite oder Thiosulfat allein. Die unterschiedlichen Kombinationen wirken besser, wobei auch hier die herkömmliche Kombination die besten Ergebnisse erreicht. Eine Dreier-Kombination der Antidote ist mit und ohne Sauerstoffzufuhr der Kombination aus Sauerstoff, SN und STS unterlegen.

Nagasawa HT 2007; Zündorf I 2008
Eine Forschergruppe um H.T. Nagasawa berichtet von einer neuen Möglichkeit der Behandlung einer Zyanidvergiftung. Hierbei handelt es sich um Derivate der 3-Mercaptopurinsäure. Diese Substanzen dienen der 3-Mercaptopurin-Sulfurtransferase als Substrate. Die Verbindungen wurden am Mausmodell getestet. Als Messparameter für den Erfolg diente nicht die LD-50, sondern die Erholung der Reflexe der Tiere, d.h. es wurden nicht-letale Dosen an Zyanid verabreicht. Der Vorteil der neuen Methode liegt darin, dass Prodrugs der 3-Mercaptopurinsäure oral verabreicht werden können. Die Forscher testeten drei verschiedene Prodrugs, welche sich lediglich in ein oder zwei Seitenresten unterschieden. Bei oraler Applikation 30 bzw. 60min vor Intoxikation wiesen die Substanzen Protection Indices (PI) zw. 2 und 5 auf (wobei die Werte bei einstündigem Intervall schlechter ausfielen). Die ip-Injektion 5min vor oder nach Zyanidvergiftung zeigte Schutzwerte zw. 1,6 und 7,6 bei vorheriger und zw. 1,4 und 3,9 bei nachfolgender Behandlung. Zum Vergleich wurden die PIs von Hydroxocobalamin mit 5,2 bzw. 1,4 und des Lilly-Kits mit 4,0 bzw. 1,3 ermittelt. Hieraus ist erkenntlich, dass zumindest im Mausmodell die Mercaptopyruvatabkömmlinge den herkömmlichen Zyanidantidoten ebenbürtig sind und durch die Möglichkeit ihrer oralen Verabreichung einen zusätzlichen Vorteil bieten, der insbesondere in der Prophylaxe genutzt werden könnte.
Zündorf und Dingermann berichten 2008 ebenfalls von der Möglichkeit, eine Zyanidvergiftung mit Mercaptopyruvat zu therapieren.

6.6.2. Dihydroxyaceton (DHA)

Niknahad H. 1996
Die Autoren berichten in dieser Publikation über die antagonisierende Wirkung von DHA bei Mäusen, welche mit 8,7mg/kg KG KCN sc vergiftet wurden. DHA verhindert demnach bei Applikation präexpositionell die durch das Zyanid hervorgerufene Hemmung der Cytochrom-Oxidase in den Zellen von Hirn, Herz und Leber, bzw. beschleunigt DHA bei postexpositioneller Gabe die Regeneration des Enzyms (Versuche mit Thymozyten der Ratte). In ihren in vivo Versuchen verabreichten die Autoren die Antidote 20,15 und 10 min prä- bzw. 3 min postexpositionell. Hierzu führten sie jeden Versuch 4 Mal durch. Den jeweiligen Protection Index ermittelten sie im Vergleich zur LD 50 ohne Antidot.

(Tabelle 6 – Ergebnisse DHA bei Zyanidvergiftung)

Antidot (g/kg KG)	LD 50 (mg KCN /kg KG) Post - Prä	PI Post - Prä
	8,7	1,0
DHA 1,0	13,5	1,55
DHA 2,0	17,8 - 26,0	2,05 - 2,99
DHA 4,0	22,5	2,58
α-KG* 2,0	14,2 - 28,4	1,63 - 3,26
Pyruvat1,0	9,1 - 14,2	1,08 - 1,63
SN 0,1	12,6 - 23,5	1,45 - 2,7
STS 1,0	10,9 - 21,3	1,25 - 2,44
DHA 2,0 + STS 1,0	20,5 - 83,6	2,36 - 9,6
SN 0,1 + STS 1,0	13,5 - 47,3	1,55 - 5,44
DHA 1,0 + SN 0,1	47,8	5,49

Aus nebenstehender Abbildung ist ersichtlich, dass bei allen Antidoten die präexpositionelle Gabe der postexpositionellen überlegen ist. Bei alleiniger Gabe ist DHA den übrigen Substanzen überlegen. Seine Wirkung lässt sich durch Kombination mit Thiosulfat noch weiter verstärken, darüber hinaus ist diese neue Kombination wirksamer als die herkömmliche aus Natriumnitrit und Thiosulfat. Die besten Ergebnisse erzielt jedoch die Gabe von DHA und STS vor Zyanidintoxikation, die Kombination von DHA und SN ist der normalen SN und STS Verbindung gleichwertig.

(*α-KG = α-Ketoglutarat)

Niknahad H 2002

Niknahad und Ghelichkhani berichten über ihre Versuche an Maus und Hase bezüglich der antagonisierenden Wirkung von 2 oder 4g/kg KG DHA nach oraler Gabe. Die Behandlung erfolgte vor oder mit der ip-Verabreichung eines Zyanidsalzes. Außerdem verglichen sie die alleinige DHA-Einnahme mit einer Kombinationstherapie aus DHA und Thiosulfat. Hier erzielten sie folgende Ergebnisse *(Tabelle 7)*:

Antidot	LD 50 mg/kg KG	PI
-	5,7	1,0
DHA 2,0 g/kg	12,0	2,1
DHA 4,0g/kg	17,6	3,1
DHA 2,0 + STS 1,0	27,0	4,7
DHA 4,0 + STS 1,0	56,7	9,9

Die Kombination aus DHA und Thiosulfat zeigte die beste antagonisierende Wirkung gegenüber Zyanid, jedoch hatte bereits die Einzelsubstanz DHA eine gute Wirkung.

Beim Vergleich von oraler Behandlung mit DHA in einer Dosis von 4,0mg/kg KG zu unterschiedlichen Zeitpunkten, war die Applikation 10 min vor der Intoxikation am effektivstens und damit besser als eine gleichzeitige oder frühere / spätere Gabe.

Beim Vergleich von Thiosulfat, DHA und der Kombination 10 min nach der Vergiftung von Kaninchen zeigte sich, dass DHA mit einem PI von 1,8 dem STS (PI 1,4) etwas überlegen ist, die Kombination mit einem PI von 3,0 jedoch die besten Resultate hervorbringt.

6.6.3. Isosorbiddinitrat (ISDN)

Sun P. 1995

In dieser Veröffentlichung wird die Wirkung von ISDN 300mg /kg KG p.o. im Mausmodell nach KCN-Vergiftung besprochen und mit derjenigen von Natriumnitrit verglichen. Die LD 50 von KCN ohne Antidot betrug 10,2 mg /kg sc. Unter ISDN wurde sie auf 26mg /kg

gesteigert, unter SN (100mg/kg) auf 27,2. Da in dieser Dosierung jedoch eine Methämoglobinämie von 50% auftrat (im Ggs. zur Met-Hb-Bildung von 10% unter ISDN), wurde durch Reduktion der SN-Dosierung auf 30mg/kg auch die Met-Hb-Bildung auf 10% gesenkt, jedoch sank dadurch die LD 50 auf 14 mg/kg, was einer fast kompletten Wirkungslosigkeit entspricht. Zur Untersuchung des Wirkmechanismus von ISDN wurde es mit Methylenblau kombiniert, welches die Met-Hb-Formation unterdrückt. Hierdurch sank die LD 50 von 26 auf 19,1 mg/kg, was heißt, dass die ISDN Wirkung nicht nur auf seine Met-Hb-Bildung zurückgeführt werden kann, sondern weitere Faktoren wie etwa die Freisetzung des Vasodilatators NO in Erwägung gezogen werden müssen.

6.6.4. alpha-Ketoglutarat (α-KG)

Bhattacharya R 2002
Im in vitro Versuch an Rattenthymozyten zeigten die Autoren, dass α-KG über die Bildung von Cyanohydrin die toxische Wirkung des Zyanids antagonisiert. Anschließend führten sie in vivo Versuche an der Maus durch, indem sie verschiedene Dosen des Antidots bis zu 60 min vor oraler Gabe von KCN-Salz ebenfalls per os verabreichten. Außerdem untersuchten sie die Wirkung einer Kombination aus α-KG und Natriumthiosulfat.

Antidot (g/kg KG)	Appl. Gleichzeitig – LD 50	Appl. –10min – LD 50	Appl. –30 min – LD 50	Appl. –60 – LD 50
STS 1,0	40	40		
α-KG 0,125	16,8	16,8	11,9	10,6
“ 0,25	23,8	23,8	16,8	11,9
“ 0,5	40,0	56,8	33,6	16,8
“ 1,0	47,5	79,9	40,5	28,3
“ 2,0	67,3	95,1	79,9	56,6
STS 1,0 + α-KG 0,125	33,6	75,6	33,7	33,7
+ α-KG 0,25	80,0	95,1	47,5	40,0
+ α-KG 0,5	134,6	160,0	95,1	67,3
+ α- KG 1,0	190,3	226,3	134,6	80,0
+ α-KG 2,0	226,6	269,2	226,5	190,1

(Tabelle 8 – Zusammenhang zwischen oraler α-KG-Applikation in unterschiedlichen Dosen mit/ohne Natriumthiosulfat und der Auswirkung auf die LD-50)

Hier wird ersichtlich, dass Thiosulfat allein einer mittleren α-KG Dosis von 0,5g /kg KG gleichwertig ist. Höhere α – KG Dosen zeigen bessere antagonistische Effekte. Die Kombination der beiden Antidote wirkt auch bei geringeren Einzeldosen sowie bis zu eine Stunde präexpositionell verabreicht noch sehr gut antagonistisch.

Vergleicht man nun α– KG mit den Antidoten des Lilly-Kits (bei gleichzeitiger Gabe (linke Spalte) und Gabe 10min vor dem Zyanid (rechte Spalte)) erhält man folgende LD-50-Werte (in mg KCN/kg KG):

SN 100mg/kg KG sc.	20	56,6
STS 1,0 g/kg KG ip	40	46,0
SN 100mg/kg + STS 1,0g/kg	47,5	96,1
α-KG 2,0g/kg p.o.	67,3	95,1
α-KG 2,0g/kg + SN 0,1g/kg	67,3	159,9
α-KG 2,0g/kg + STS 1,0g/kg	226,3	268,2
α-KG 2,0g/kg + SN 0,1g/kg + STS 1,0g/kg	180,7	319,9

(Tabelle 9 - α-KG im Vergleich mit dem Nitrit-Antidot-Kit)

Die besten Ergebnisse bei gleichzeitiger Applikation erzielt die Kombination aus α-KG und STS, wogegen die Dreierkombination schlechter abschneidet, jedoch ist sowohl die Zweier- als auch die Dreierkombination den Einzelsubstanzen überlegen. Bei präexpositioneller Behandlung ist jedoch die Dreierkombination besser als die verschiedenen Zweierkombinationen und alle Substanzen zeigen eine bessere Wirkung bei präexpositioneller als bei zeitgleicher Verabreichung mit dem Zyanid.

6.6.5. Atropin

Yamamoto H. 1995
Yamamoto untersuchte in dieser Veröffentlichung die antagonistische Wirkung von Atropin (32mg/kg KG), Calcium (500mg/kg KG) und Natriumthiosulfat (1000mg /kg KG) gegenüber Zyaniden. Dabei zeigte sich, dass sowohl Calcium als auch Atropin die LD 50 von 8,4mg KCN/kg KG auf über 12mg/kg anhoben, Thiosulfat jedoch auf 21,0mg/kg. V.a. Calcium zeigte bei den Versuchmäusen darüber hinaus als UAW die Induktion eines Ruhetremors, welcher jedoch nach einer viertel Stunde wieder verschwand. Die Kombination von Calcium und Atropin war nicht besser wirksam als Natriumthiosulfat allein, wohingegen die gemeinsame Behandlung mit Calcium und Thiosulfat die LD 50 auf 30,0mg/kg anhob. Die Therapie mit allen drei Substanzen resultierte in einer LD 50 von 44,0mg/kg, was einem PI von 5,6 entspricht.
Die Autoren gehen nicht auf den möglichen Wirkmechanismus des Atropins bei Zyanidvergiftung ein. Auch sind die Atropindosen so gewählt, dass sie bei einem Patienten, der nicht mit Organophosphaten vergiftet ist, zu schweren Intoxikationen führen würden.

6.6.6. Stromafreies Met-Hämogobin

Breen PH 1996
Die Arbeitsgruppe um P.H. Breen berichtete 1996 von der Möglichkeit, die Met-Hb-Bildung bei Zyanidvergiftungen nicht erst durch Antidote wie Natriumnitrit oder 4-DMAP zu induzieren, sondern das Met-Hb sofort fertig zu verabreichen. Hierzu führten die Forscher Versuche an Hunden durch, denen sie KCN in einer Dosierung von 0,072mg/kg KG iv verabreichten. Die Hälfte der Tiere hatte zuvor stromafreies Met-Hb erhalten. Dies resultierte darin, dass die behandelten Tiere eine vierfach höhere Dosis an Zyanid vertrugen, bevor sich schwere Vergiftungssymptome zeigten (als Parameter wurden der Blutzyanidspiegel, die Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrücke im arteriellen Blut sowie der pH-Wert verwendet). Der Anteil des stromafreien-Met-Hb am gesamten Hb betrug durchschnittlich 7,7%. Der Vorteil dieser Therapie bestehe laut Autoren einmal im sofortigen Wirkeintritt der Substanz, was bei rascher Applikation den Übertritt des Zyanids an die Cytochrom-Oxidase des

Gewebes verhindere und zum anderen in einem niedrigen Met-Hb-Anteil, der für eine gute Wirksamkeit ausreichend sei, so dass noch genügend normales Hämoglobin zum Sauerstofftransport übrig bleibe.

6.6.7. N-Acetyl-Cystein NAC

Steffens W. 2003
Steffens berichtet 2003 von 2 Fällen von Acrylnitril, welche mit dem Paracetamol-Antidot N-Acetyl-Cystein (NAC) behandelt wurden.
Im ersten Fall handelte es sich um einen 48jährigen Mann, welcher ca. 30min nach einer arbeitsbedingten Exposition gegenüber Acrylnitril Übelkeit und Somnolenz verspürte und erbrach. Er erhielt 150mg NAC/kg KG iv über einen Zeitraum von 15min. Diese Therapie steigerte anfangs seine Nausea, führte jedoch insgesamt zu einer kompletten Erholung. Der Zyanidwert im Blut wurde sofort bei Aufnahme sowie nach 1,5h und am folgenden Tag bestimmt und betrug 3,1 bzw. 1,0 bzw. 0,5 mg/l.
Derselbe Mann inhalierte 3 Jahre später, nun 51 Jahre alt erneut Acrylnitril. Wegen des guten Ansprechens auf die NAC-Therapie beim ersten Vorfall erhielt er erneut dieses Antidot, diesmal in einer Dosierung von 300mg/kg KG und kombiniert mit 10ml einer 10%igen Natriumthiosulfatlösung, welche 2,5h später verabreicht wurde. Er entwickelte hierauf ein generalisiertes Erythem. Die Blutzyanidwerte betrugen 3,4mg/l bei Aufnahme, 0,5mg/l 1,5h nach Aufnahme, 0,8mg/l 3h nach Aufnahme und damit 1h nach der Natriumthiosulfatapplikation und 0,2mg/l am nächsten Tag.
Einen weiteren Fall hatte er bereits 2002 veröffentlich, er ist im Kapitel 6.2.3.2 ausführlich dargestellt (*Steffens W. 2002).*
Zur Objektivierung seiner Erfahrungen erprobte Steffens das NAC im Mausmodell. Hierfür verabreichte er es 30min nachdem er die Tiere mit KCN vergiftet hatte. Der PI betrug 1,68, derjenige von Natriumthiosulfat 1,48. Diesen effizienteren Schutz führt der Autor auf die bessere Penetration des NAC ins Mitochondrium zurück. Zum genauen Wirkmechanismus macht er keine Angaben. Auch ist, wie bereits erwähnt, aufgrund des anaphylaktischen Potentials des NAC eine exakte Dosisfindung notwendig, will man es als Antidot bei Nitrilvergiftungen etablieren (eine Einführung in der Therapie der Blausäure/-salz-Vergiftung scheint zum jetzigen Zeitpunkt nicht notwendig).

6.6.8 Zusammenfassung des Kapitels 6.6

Insgesamt wurden einige neue Möglichkeiten vorgestellt, wie man eine akute Zyanidvergiftung therapieren könnte. Diese sind zwar interessant, jedoch noch weit von der klinischen Anwendung entfernt. Da sie gut verträglich sind, bleibt abzuwarten, ob sie sich als prophylaktisch einsetzbare Maßnahmen im Vergleich zu Natriumthiosulfat und Hydroxocobalamin etablieren können. Da effektive Antidote zur Verfügung stehen und klinische Untersuchungen schwierig durchführbar sind, ist eine Markteinführung unwahrscheinlich.

7. Zusammenfassung, Schlussfolgerung und Ausblick

Insgesamt wurden etliche in der Literatur veröffentlichte Fälle von Zyanidvergiftungen vorgestellt, wobei versucht wurde, alle möglichen Expostionspfade und Antidottherapien miteinzubeziehen. Für manche Expositionspfade und Therapieformen sind die publizierten Fallzahlen allerdings gering.

Als Ergebnis der Literaturauswertung kann man dennoch Folgendes aussagen:

1. Die Vergiftung mit Zyanid, sowohl mit akzidentellem als auch mit suizidalem Hintergrund, ist heutzutage selten geworden. Neu aufgetreten ist hingegen eine mögliche Bedrohung durch Terrororganisationen, welche Zyanide für Massenvergiftungen verwenden könnten.

2. Abgesehen von den klassischen Expositionspfaden, also der oralen, inhalativen oder dermalen Aufnahme von Zyanid und seinen Salzen, existieren etliche weitere, weniger bekannte Möglichkeiten der Zyanidvergiftung, z.B. durch Freisetzung aus Nitrilverbindungen, zyanogenen Glykosiden oder Nitroprussid.

3. Die Therapie der Zyanidvergiftung sollte sich stets am klinischen Zustandsbild des Patienten sowie am Intoxikationspfad orientieren. Vorsicht ist geboten, Patienten mit geringen Vergiftungserscheinungen ein Antidot mit starken Nebenwirkungen zu verabreichen.

4. Bei leichten bis mittelschweren Vergiftungen mit der Blausäure oder einem Zyanidsalz hat sich gezeigt, dass die forcierte supportive Therapie einer spezifischen Antidotapplikation bei besserer Verträglichkeit gleichwertig ist. Im Fall einer schweren Vergiftung mit Herzkreislaufinsuffizienz und/oder tiefem Koma empfiehlt sich jedoch weiterhin die Gabe eines spezifischen Zyanidantidots. Welches der auf dem Markt befindlichen Antidota zum Einsatz kommt, ist hierbei relativ gleichgültig. Einzig Cobalt-EDTA sollte aufgrund seiner intrinsischen Toxizität nicht mehr verwendet werden. Darüber hinaus sollten sowohl Nitrite, als auch 4-DMAP und Hydroxocobalamin mit Natriumthiosulfat (welches unter kontrollierten klinischen Gegebenheiten evtl. auch allein verabreicht werden kann) kombiniert werden, welches die Ausscheidung des Zyanidions beschleunigt, wobei keine vergleichenden Studien vorliegen, bei denen die oben erwähnten Antidote allein appliziert wurden. Außerdem konnte gezeigt werden, dass sich auch die zeitlich verzögerte Verwendung eines Antidots in schweren Fällen als hilfreiche und die Überlebenswahrscheinlichkeit erhöhende Maßnahme erwies, sofern noch kein hypoxischer Hirnschaden oder längerer Herzkreislaufstillstand vorlagen (in diesen Fällen eigentlich aussichtslose Situation).

5. Die bisher geltende Theorie, dass Met-Hb-Bildner bei kombinierten Kohlenstoffmonoxid-Zyanid-Vergiftungen durch Brände nicht zum Einsatz kommen sollten, erscheint logisch. Allerdings konnte sie durch die ausgewerteten Fallberichte weder bestätigt noch widerlegt werden. Das liegt daran, dass, entsprechend den Empfehlungen, bei Rauchgasvergiftungen fast ausschließlich Hydroxocobalamin oder Natriumthiosulfat eingesetzt wurden, so dass keine Vergleichsfälle für 4-DMAP oder Nitrite vorliegen. Im Tierversuch konnte beispielsweise die Effektivität von 4-DMAP bei kombinierter CO-CN-Intoxikation nachgewiesen werden. Insgesamt scheint es, als könnten unter kontrollierten klinischen Intensivbedingungen alle vorhandenen Antidota eingesetzt werden. Hierbei möchte ich erwähnen, dass die Zyanidwerte bei kombinierten Intoxikationen meist relativ gering sind und vorrangig die Kohlenmonoxidintoxikation behandelt werden muss, wobei in unklaren

Situationen die Gabe von Hydroxocobalamin oder Natriumtiosulfat zumindest nicht schädlich ist. Die Rettungsteams sollten außerdem forciert für die Möglichkeit einer kombinierten Vergiftung sensibilisiert werden.

6. Die Therapie der Nitrilvergiftungen entspricht im Wesentlichen derjenigen der Zyanidintoxikation, wobei durch die protrahierte Zyanidfreisetzung gewöhnlich mehr Zeit für die Therapie bleibt. Aus diesem Grund sollten die Patienten bei gesicherter Exposition mindestens 12-24h stationär überwacht werden. Außerdem ist im Einzelfall eine prophylaktische Therapie mit den nebenwirkungsarmen Medikamenten Hydroxocobalamin oder Thiosulfat (möglichst als Dauerinfusion) in Erwägung zu ziehen (z.B. bei Kindern oder alten Menschen, bei denen man das Risiko minimieren möchte, dass es zu einer Zyanidvergiftung kommt).

7. Vergiftungen mit zyanogenen Glykosiden sind in unseren Breiten relativ selten. Auch hier sollte sich die Therapie an der Klinik orientieren. Für schwere Fälle benötigt man wie bei allen Zyanidintoxikationen den Einsatz der rasch wirkenden Antidote. In leichteren Fällen ist die Applikation von Natriumthiosulfat bzw. die supportive Therapie ausreichend. In der Therapie des Konzo (spastische, symmetrische Paresen der unteren Extremität nach chronisch- geringer Zyanidzufuhr durch Verzehr unzureichend prozessierten Cassavas in Afrika) scheint eine Antidotgabe unwirksam. Für diese Erkrankung gibt es außer Umstellung der Ernährungsgewohnheiten (sofern möglich) und Rehabilitation keine adäquate Therapie.

8. Entsteht eine Zyanidexposition iatrogen, z.B. durch eine Hypertonustherapie mit Natriumnitroprussid, ist die prophylaktische Applikation von Natriumthiosulfat das Mittel der Wahl. Eine entsprechende Empfehlung wird in der Fachinformation für Natriumnitroprussid bereits gegeben *(Rote Liste 2007/**17** 336).*

9. Regelmäßig wird diskutiert, ob Rettunskräfte bei (Massen-)Vergiftungen mit Zyaniden vor ihrem Einsatz prophylaktisch mit nebenwirkungsarmen Antidota vorbehandelt werden sollten. Hierfür wurden verschiedene Substanzen entwickelt und bereits im Tierversuch erprobt. Es liegen jedoch keine Hinweise vor, dass dieses Vorgehen bei entsprechenden Schutzmaßnahmen (Schutzkleidung, Atemmasken etc.) überhaupt nötig ist. Auch existieren mit Hydroxocobalamin und Natriumthiosulfat bereits zwei sehr gut verträgliche und damit auch prophylaktisch einsetzbare Zyanidantidote. Die neuen Substanzen wurden bisher auch noch nicht im klinischen Alltag erprobt.

10. Um zuletzt noch auf die Gefahr eines terroristischen Anschlags mit Zyanid/Zyanidsalzen einzugehen, bleibt eigentlich nur zu sagen, dass es wichtig erscheint, überhaupt ein Zyanidantidot in ausreichender Menge vorrätig zu haben. Auch erscheint in dieser Situation (einer Massenvergiftung) 4-DMAP aufgrund der möglichen i.m. Injektion, des günstigen Preises und des geringen Lagervolumens von Vorteil. Wichtig sind hierbei auch die darüber hinausgehenden Schutzmaßnahmen (spezielle Ausrüstung der Helfer) und eine Schulung der Rettungskräfte.

11. Insgesamt konnte durch die ausgewerteten Daten geklärt werden, dass bei schweren Zyanidvergiftungen eine spezifische Antidottherapie lebensrettend ist. Die Met-Hämoglobinbildenden Zyanidantidote sind wirksam, wobei keine strenge Abhängigkeit zur Met-Hb-Bildung besteht. Die geringsten Nebenwirkungen hat das Hydroxocobalamin. Für seine Anwendung bei der akuten, schweren Zyanidvergiftung ist die Datenlage noch schwach. Deshalb scheint es wahrscheinlich, dass Hydroxocobalamin sowohl für die

Rauchgasvergiftung als auch für die Zyanidvergiftung das Antidot der Zukunft darstellen wird. Allerdings ist es noch sehr teuer und nicht überall im Rettungsdienst vorrätig.

12. Eine ausführliche Zusammenfassung und Diskussion befinden sich am Ende eines jeden Kapitels.

8. Literaturverzeichnis

1. Agency for toxic substances and disease registry (ATSDR), U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, Georgia, Cyanide Toxicity. Am Fam Physician, 48 (1993) 107-14

2. Akintonwa, A., Tunwashe, O.L. , Fatal Cyanide Poisoning from Cassava-Based Meal. Hum Exp Toxicol, 11 (1992) 47-49

3. Alarie, Y., Toxicity of Fire Smoke. Crit Rev Toxicol, 32 (2002) 259-89

4. Anderson, B.D., Nitrites. Aus: Critical Care Toxicology, Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient. Brent, J., Wallace, K.L. , Burkhart, K.K., Phillips, D., Donovan, J.W. (Authors); Elsevier Mosby, 1.Ed. /Philadelphia 2004, Chapter 148, pp 1539-41

5. Anderson, R.A., Thomson, I., Harland, W.A.; The Importance of Cyanide and Organic Nitriles in Fire Fatalities. Fire Mater, 3 (1979) 91-99

6. Astier, A., Baud, F. J., Complexation of intracellular cyanide by hydroxocobalamin using a human cellular model. Hum Exp Toxicol, 15 (1996) 19-25

7. Bain, J.T., Knowles, E.L., Successful treatment of cyanide poisoning – Correspondence. BMJ, 2 (1967) 763

8. Ballesteros García, a M^{a} M., Fernández Carrión, a F., Casanueva Mateos, a L., Sánchez Díaz, a J.I., Gómez de Quero, a P., Ramos Casado, a V., Mar Moniero, a F., Intoxicación por nitroprusiato. An Pediatr (Barc), 58 (2003) 81-2

9. Banea-Mayambu, J.-P., Tylleskär, T., Gitebo, N., Matadi, N., Gebre-Medhin, M., Rosling, H., Geographical and Seasonal association between linamarin and cyanide exposure from Cassava and the upper motor neurone disease konzo in former Zaire. Trop Med Int Health, 2 (1997) 1143-51

10. Barillo, D.J., Goode, R., Esch, V., Cyanide poisoning in victims of fire: analysis of 364 cases and review of the literature. J Burn Care Rehabil, 15 (1994) 46-57

11. Bastian, G., Mercker, H., Zur Frage der Zweckmäßigkeit der Inhalation von Amylnitrit in der Behandlung der Cyanidvergiftung. Naunyn-Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmakol, 237 (1959) 285-295

12. Baud, F.J., Borron, S.W., Mégarbane, B., Trout, H., Lapostolle, F., Vicaut, E., Debray, M., Bismuth, C., Value of lactic acidosis in the assessment of the severity of acute cyanide poisoning. Crit Care Med, 30 (2002) 2044-50

13. Baud, F.J., Barriot, P., Toffis, V., Riou, B., Vicaut, E., Lecarpentier, Y., Bourdon, R., Astier, A., Bismuth, C., Elevated blood cyanide concentrations in victims of smoke inhalation. N Engl J Med, 325 (1991) 1761-66

14. Beamer, W.C., Shealy, R.M., Prough, D.S., Acute cyanide poisoning from laetrile ingestion. Ann Emerg Med, 12 (1983) 449-51

15. Beasley, D.M.G., Glass, W.I., Cyanide poisoning: pathophysiology and treatment recommendations. Occup Med, 48 (1998) 427-431

16. Benaissa, M.L., Hantson, P., Bismuth, C., Baud, F.J., Mercury oxycyanide and mercuric cyanide poisoning: two cases. Intensive Care Med, 21 (1995) 1051-3

17. Bhattacharya, R., Rao, P.V., Vijayaraghavan, R., In vitro and in vivo attenuation of experimental cyanide poisoning by alpha-ketoglutarate. Toxicol Lett, 128 (2002) 185-95

18. Bismuth, C., Cantineau, J.-P., Pontal, P., Baud, F.J., Garnier, R., Priorite de l'Oxygenation dans l'Intoxication Cyanhydrique, à propos de 25 cas. J Toxicol Clin Exp, 4 (1984) 107-21

19. Bismuth, C., Baud, F.J., Djeghout, H., Astier, A., Aubriot, D., Cyanide poisoning from propionitrile exposure. J Emerg Med, 5 (1987) 191-5

20. Boggild, M.D., Peck, R.W., Tomson, C.R.V., Acetonitrile ingestion : delayed onset of cyanide poisoning due to concurrent ingestion of acetone. Postgrad Med J, 66 (1990) 40-41

21. Bonsall, J.L., Survival without Sequelae following Exposure to 500mg/m^3 of Hydrogen Cyanide. Hum Toxicol, 3 (1984) 57-60

22. Borron, S.W., Baud, F.J., Acute Cyanide-Poisoning – Clinical Spectrum, Diagnosis and Treatment. Arh. Hig. Rada. Toksikol., 47 (1996) 307-22

23. Borron, S.W., Baud, F.J., Barriot, P., Imbert, M., Bismuth, C., Prospective Study of Hydroxocobalamin for Acute Cyanide Poisoning in Smoke Inhalation. Ann Emerg Med, 49 (2007) 794-801

24. Borron, S.W., Baud, F.J., Mégarbane, B., Bismuth, C., Hydroxocobalamin for severe acute cyanide poisoning by ingestion or inhalation. Am J Emerg Med, 25 (2007) 551-8.

25. Braico, K.T., Humbert, J.R., Terplan, K.L., Lehotay, J.M., Laetrile Intoxication – Report of a Fatal Case. N Engl J Med, 300 (1979) 238-40

26. Braitberg, G., Cyanide Binding Antidotes: Dicobalt Edetate and Hydroxocobalamin. Aus Critical Care Toxicology, Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient. Brent, J., Wallace, KL. , Burkhart, KK, Phillips, D, Donovan, JW (Authors); Elsevier Mosby, 1.Ed./ Philadelphia 2004, Chapter 150, pp 1547-51

27. Breen, P.H., Isserles, S.A., Tabac, E., Roizen, M.F., Taitelman, U.Z., Protective effect of stroma-free methemoglobin during cyanide poisoning in dogs. Anesthesiology, 85 (1996) 558-64.

28. Breen, P.H., Isserles, S.A., Westley, J., Roizen, M.F., Taitelman, U.Z.; Combined Carbon Monoxide and Cyanide Poisoning; A Place for Treatment. Anesth Analg, 80 (1995) 671-7

29. Breen, P.H., Isserles, S.A., Westley, J., Roizen, M.F., Taitelman, U.Z.; Effect of Oxygen and Sodium Thiosulfate during Combined Carbon Monoxide and Cyanide Poisoning. Toxicol Appl Pharmacol, 134 (1995) 229-234

30. Brivet, F., Delfraissy, J.F., Duche, M., Betrand, P., Dormont, J., Acute Cyanide Poisoning: Recovery with Non-specific Supportive Therapy. Intensive Care Med, 9 (1983) 33-35

31. Buchanan, I.S., Dhamee, M.S., Griffiths, F.E.D., Yeoman, W.B., Abnormal Fundal Appearances in a Case of Poisoning by a Cyanide Capsule. Med Sci Law, 16 (1976) 29-32

32. Caravati, M.E., Litovitz, T.L., Pediatric Cyanide Intoxication and Death From an Acetonitrile-Containing Cosmetic. JAMA, 260 (1988) 3470

33. Cescon, D.W., Juurlink, D.N., Discoloration of skin and urine after treatment with hydroxocobalamin for cyanide poisoning. CMAJ, 180 (2009) 251

34. Chen, K.K., Rose, C.L., Nitrite and thiosulfate therapy in cyanide poisoning. JAMA, 149 (1952) 113-9

35. Chin, R.G., Calderon, Y., Acute cyanide poisoning: a case report. J Emerg Med, 18 (2000) 441-5

36. Clark, C.J., Campbell, D., Reid, W.H., Blood carboxyhemoglobin and cyanide levels in fire survivors. The Lancet, 1 (1981) 1332-5

37. Cliff, J., Nicala, D., Saute, F., Givragy, R., Azambuja, G., Konzo associated with war in Mozambique. Trop Med Int Health, 2 (1997) 1068-74

38. Daunderer, M., Theml, H., Weger, N., Behandlung der Blausäurevergiftung mit 4-Dimethylaminophenol (4-DMAP). Med.Klin., 69 (1974) 1626-1631

39. Davies, D.W., Kadar, D., Steward, D.J., Munro, I.R., A sudden death associated with the use of sodium nitroprusside for induction of hypotension during anaesthesia. Canad. Anaesth. Soc. J., 22 (1975) 547-54

40. Davis, F.M., Ewer, T., Acute Cyanide Poisoning: Case Report of the Use of Hyperbaric Oxygen. Journal of Hyperbaric Medicine, 3 (1988) 103-6

41. De Busk, R.F., Seidl, L.G., Attempted suicide by cyanide. A Report of Two Cases. Calif Med, 110 (1969) 394-6

42. Dequidt, J., Furon, D., Wattel, F., Haguenoer, J.M., Scherpereel, Ph., Gosselin, B., Ginestet, A., Les intoxications par l'acétonitrile à propos d'un cas mortel. Eur J Toxicol Environ Hyg (Journal Européen de Toxicologie), 7 (1974) 91-7

43. DiNapoli, J., Hall, A.H., Drake, R., Rumack, B.H., Cyanide and Arsenic Poisoning By Intravenous Injection. Ann Emerg Med, 18 (1989) 308- 11

44. Dodds, C., McKnight, C., Cyanide toxicity after immersion and the hazards of dicobalt edentate. Br Med J (Clin Res Ed), 291 (1985) 785-6

45. Dreykluft, T., Göbel, U., Taveira, O., Nürnberg, M., Luft, F. C., Kettritz, R., Blue acid blues. Nephrol Dial Transplant, 19 (2004) 2668-71

46. Dunea, G., Death over the counter. Br Med J (Clin Res Ed), 286 (1983) 211-2

47. ECETOC, Cyanides of Hydrogen, Sodium and Potassium, and Acetone Cyanohydrin (CAS No. 74-90-8, 143-33-9, 15-50-8 and 75-86-5). JACC No.53/Vol. 1, (September 2007)

48. Eckstein, M., Maniscalco, P.M., Focus on Smoke Inhalation – The most common cause of acute cyanide poisoning. Prehosp Disaster Med, 21 (2006) 49-55

49. Favarel-Garrigues, J.C., Gabinski, C., Bull, J., Intoxications cyanhydriques aiguës (à propos d'une observation). Le Concours Medical (Sem Hop), 104 (1982) 4430-5

50. Ferrari, L.A., Arado, M.G., Gianuzzi, L., Mastrantonio, G., Guatelli, M.A., Hydrogen cyanide and carbon monoxide in blood of convicted dead in a polyurethane combustion: a proposition for the data analysis. Forens Sci Int, 121 (2001) 140-3

51. Fortin, J.-L., Giocanti, J.-P., Ruttimann, M., Kowalski, J.-J., Prehospital administration of hydroxocobalamin for Smoke Inhalation-associated cyanide poisoning: 8 years of experience in the Paris Fire Brigade. Clin.Toxicol (Phila), 44 (2006) 37-44

52. Gaillard, C., nicht veröffentlichter Fallbericht/Patientenakte, 1991

53. Geller, R.J., Ekins, B.R., Iknoian, R.C.. Cyanide toxicity from acetonitrile-containing false nail remover. Am J Emerg Med, 9 (1991) 268-70

54. Gerstenberg, E., Zur Sauerstoffbehandlung der Cyanidvergiftung. Dtsch. Med. Wochenschr., 82 (1957) 923-24

55. Gonmori, K., Yokoyama, K., Acute encephalopathy caused by cyanogenic fungi in 2004, and magic mushroom regulation in japan. (engl. abstract aus) Chudoku Kenkyu. 22 (2009) 61-69 (Originalartikel auf Japanisch)

56. Goodhart, G.L., Patient Treated With Antidote Kit and Hyperbaric Oxygen Survives Cyanide Poisoning. South Med J, 87 (1994) 814-6

57. Graham, D.L., Laman, D., Theodore, J., Robin, E.D.; Acute Cyanide Poisoning Complicated by Lactic Acidosis and Pulmonary Edema. Arch Intern Med, 137 (1977) 1051-5

58. Hall, A.H., Doutre, W.H., Ludden, T., Kulig, K.W., Rumack, B.H., Nitrite/Thiosulfate Treated Acute Cyanide Poisoning: Estimated Kinetics after Antidote. Clin Toxicol, 25 (1987) 121-133

59. Hall, A.H., Kulig, K.W., Rumack, B.H., Suspected Cyanide Poisoning in Smoke Inhalation: Complications of Sodium Nitrite Therapy. J Toxicol Clin Exp, 9 (1989) 3-9

60. Hall, A.H., Linden, C.H., Kulig, K.W., Rumack, B.H.. Cyanide Poisoning From Laetrile Ingestion: Role of Nitrite Therapy. Pediatrics, 78 (1986) 269-72

61. Hall, A.H., Saiers, J., Baud, F.J., Which cyanide antidote?. Crit Rev Toxicol, 39 (2009) 541-52

62. Hantson, P., N`Geye, P., Laforge, M., Clemessy, J.-L., Baud, F.J., Suicide Attempt by Ingestion of Potassium Ferricyanide. Clin Toxicol, 34 (1996) 471-3

63. Harry, P., Bouachour, G., Clement, A., Guilleux-Dumont, A.M., Alquier, Ph., Renseignements fournis par l'exploration hemodynamique au cours d'une intoxication cyanhydrique. unveröffentlichter Fallbericht

64. Heintz, B., Bock, T.A., Kierdorf, H., Sieberth, H.G., Cyanid-Intoxikation: Behandlung mit Hyperoxigenation und Natriumthiosulfat. DMW, 115 (1990) 1100-3

65. Hillman, B., Bardhan, K.D., Bain, J.T.B., The use of dicobalt edetate (Kelocyanor) in cyanide poisoning. Postgrad Med J, 50 (1974) 171-4

66. Hoang, P., Bretsztajn, A., Pourriat, J.L., Lapandry, C,. Cupa, M., Un cas d'intoxication aiguë au cyanure. Anesth. Anal. Réan., 38 (1981) 161-2

67. Houeto, P., Borron, S.W., Sandouk, P., Imbert, M., Levillain, P., Baud, F.J., Pharmacokinetics of hydroxocobalamin in smoke inhalation victims. J Toxicol Clin Toxicol, 34 (1996) 397-404

68. Hung, D.Z., Tsan, Y.T., Yu, Y.J., Hsu, C.L., Cyanide poisoning in Taiwan. The Lancet, 374 (2009) 1212

69. Husum, B., Berthelsen, P., Metz, P., Rasmussen, J.P., Different Approaches to the Treatment of Ergotism: A Review of Three Cases. Angiology, 31 (1980) 650

70. Jacobs, K., Erfahrungsbericht über Anwendung von 4-DMAP bei einer schweren Blausäure-Vergiftung, Konsequenzen für die Praxis. Zbl. Arbeitsmed, 34 (1984) 274-7

71. Jaeger, A., Tempe, J.D., Porte, A., Stoeckel, L., Mantz, J.M., Acute volontary intoxication by acetonitrile. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh.), 41 (1977) 340

72. Johanning, R.J., Zaske, D.E., Tschida, S.J., Johnson, S.V., Hoey, L.L., A retrospective study of sodium nitroprusside use and assessment of the potential risk of cyanide poisoning. Pharmacotherapy, 15 (1995) 773-7

73. Johnson, W.S., Hall, A.H., Rumack, B.H., Cyanide Poisoning Successfully Treated Without Therapeutic Methemoglobin Levels. Am J Emerg Med, 7 (1989) 437-40

74. Jones, J., McMullen, M.J., Dougherty, J., Toxic smoke inhalation: cyanide poisoning in fire victims. Am J Emerg Med, 5 (1987) 317-21

75. Kampe, S., Iffland, R., Korenkov, M., Diefenbach, Ch., Survival from a lethal blood concentration of cyanide with associated alcohol intoxication. Anaesthesia, 55 (2000) 1189-91

76. Kedderis, G.L., Strother, D.E.; The bioactivation and acute toxicity of acetonitrile. Draft for review 2007, unveröffentlicht

77. Kirk, M.A., Gerace, R., Kulig, K.W., Cyanide and Methemoglobin Kinetics in Smoke Inhalation Victims Treated With the Cyanide Antidote Kit. Ann Emerg Med, 22 (1993) 1413-8.

78. Klöver, E., Wenderoth, H., Die Blausäure-Vergiftung durch bittere Mandeln in psychologischer und therapeutischer Sicht. Med.Klin., 60 (1965) 213-6

79. Krieg, A., Saxena, K., Cyanide Poisoning From Metal Cleaning Solutions. Ann Emerg Med, 16 (1987) 582-4

80. Kurt, T.L., Day, L.C., Reed, W.G., Grandy, W., Cyanide Poisoning From Glue-On Nail Remover. Am J Emerg Med, 9 (1991) 271-2

81. Lam, K.K., Lau, F.L., An Incident of Hydrogen Cyanide Poisoning. Am J Emerg Med, 18 (2000) 172-75

82. Lasch, E.E., El Shawa, R., Multiple Cases of Cyanide Poisoning by Apricot Kernels in Children from Gaza. Pediatrics, 68 (1981) 5-7

83. Lawson-Smith, P., Jansen, E.C., Hilsted, L., Hyldegaard, O., Effect of hyperbaric oxygen therapy on whole blood cyanide concentrations in carbon monoxide intoxicated patients from fire accidents. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 18 (2010) 32

84. Lee-Jones, M., Bennett, M.A., Sherwell, J.M., Cyanide self-poisoning. Br Med J, 4 (1970) 780-1

85. Litovitz, T.L., Larkin, R.F., Myers, R.A., Cyanide Poisoning Treated with Hyperbaric Oxygen. Am J Emerg Med, 1 (1983) 94-101

86. Losek, D.J., Rock, A.L., Boldt, R.R., Cyanide Poisoning From a Cosmetic Nail Remover. Pediatrics, 88 (1991) 337-40

87. Lundquist, P.; Determination of Cyanide and Thiocyanate in Humans. Medizinische Dissertation Nr. 355 der Linköping University Sveden, Department of Clinical Chemistry, Faculty of Health Sciences (1992) 68-9

88. Lurie, I., ACTH Treatment in a Case of Cyanide Poisoning. Acta Med Orient., 12 (1953) 87-8

89. Lutier, F., Dusoleil, P., de Montgros, J., Action of a massive dose of hydroxocobalamin in acute cyanide poisoning. (Apropos of a case), Arch Mal Prof, 32 (1971) 683-6

90. Mannaioni, G., Vannacci, A., Marzocca, C., Zorn, A.M., Peruzzi, S., Moroni, F., Acute Cyanide Intoxication Treated with a Combination of Hydroxocobalamin, Sodium Nitrite, and Sodium Thiosulfate. Clin Toxicol, 40 (2002) 181-183

91. Marbury, T.C., Sheppard, J.E., Gibbons, K., Lee, C.-S.C., Combined Antidotal and Hemodialysis Treatment for Nitroprusside-Induces Cyanide Toxicity. J Toxicol Clin Toxicol, 19 (1982) 475-82

92. Martín-Bermúdez, R., Maestre-Romero, A., Goni-Belzunegui, M.V., Bautista-Lorite, A., Arenas-Cabrera, C., Venous blood arteriolization and multiple organ failure after cyanide poisoning. Intensive Care Med, 23 (1997) 1286-9

93. McKiernan, M.J.; Emergency treatment of cyanide poisoning. The Lancet, 2 (1980) 86

94. Mégarbane, B., Delahaye, A., Goldgran-Tolédano, D., Baud, F.J., Antidotal Treatment of Cyanide Poisoning, Review Article. J Chin Med Assoc, 66 (2003) 193-203

95. Michaelis, H.C., Clemens, C., Kijewski, H., Neurath, H., Eggert, A., Acetonitrile serum concentrations and cyanide blood levels in a case of suicidal oral acetonitrile ingestion. Clin Toxicol, 29 (1991) 447-58

96. Miller, M. H., Toops, T. C., Acute Cyanide Poisoning; Recovery with Sodium Thiosulfate Therapy. J Indiana State Med Assoc, 44 (1951) 1164-5

97. Moore, S.J., Norris, J.C., Walsh, D.A., Hume, A.S., Antidotal use of methemoglobin forming cyanide antagonists in concurrent carbon-monoxide/cyanide intoxication. J Pharmacol Exp Ther, 242 (1987) 70-3

98. Moss, M., Khalil, N., Gray, J., Deliberate self-poisoning with Laetrile. Can Med Assoc J, 125 (1981) 1126-8

99. Mueller, M., Borland, C., Delayed cyanide poisoning following acetonitrile ingestion. Postgrad Med J, 73 (1997) 299-300

100. Muraki, K., Inoue, Y., Kondo, K., Matayoshi, Y, Kamei, T, Massive Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure after Acetonitrile Exposure. Internal Med, 40 (2001) 936-9

101. Mutlu, G.M., Leikin, J.B., Oh, K., Factor, Ph., An Unresponsive Biochemistry Professor in the Bathtub. Chest, 122 (2002) 1973-6

102. Nagasawa, H.T., Goon, D.J., Crankshaw, D.L., Vince, R., Patterson, S.E., Novel, Orally Effective Cyanide Antidotes. J. Med. Chem., 50 (2007) 6462–4

103. Nagler, J., Provoost, R.A., Parizel, G., Hydrogen Cyanide Poisoning: Treatment with Cobalt EDTA. J Occup Med, 20 (1978) 414-6

104. Nakatani, T., Kosugi, Y., Mori, A., Tajimi, K., Kobayashi, K., Changes in the Parameters of Oxygen Metabolism in a Clinical Course Recovering From Potassium Cyanide. Am J Emerg Med, 11 (1993) 213-7

105. Naughton, M., Acute Cyanide Poisoning. Anaesth. Intens. Care, 2 (1974) 351-5

106. Niknahad, H., Ghelichkhani, E., Antagonism of cyanide poisoning by dihydroxyacetone. Toxicol Lett, 132 (2002) 95-100

107. Niknahad, H., O'Brien, P.J., Antidotal Effect of Dihydroxyacetone against Cyanide Toxicity in Vivo. Toxicol Appl Pharmacol, 138 (1996) 186-91

108. Paulet, G., Au sujet du traitement de l'intoxication cyanhydrique par les chélates de cobalts. Urgende médicale et chirurgicale, 2 (1965) 611-3

109. Perschau, R.A., Modell, J.H., Bright, R.W., Shirley, P.D., Suspected Sodium Nitroprusside-Induced Cyanide Intoxication. Anesth Analg, 56 (1977) 533-6

110. Peters, C.G., Mundy, J.V., Rayner, P.R., Acute cyanide poisoning. The treatment of a suicide attempt. Anaesthesia, 37 (1982) 582-6

111. Poisoning Severity Score PSS (IPCS/EC/EAPCCT), Kopie des Giftnotrufs München von 2010

112. Potter, A.L., The Successful Treatment of two recent cases of cyanide poisoning. Br J Ind Med, 7 (1950) 125-30

113. Prajapati, N.C., Puri, R.K., Sarangi, M.P., Yadav, S., Khalil, A., Potassium Cyanide Poisoning. Indian Pediatr, 29 (1992) 903-5

114. Prieto, I., Pujal, I., Santiuste, C., Poyo-Guerrero, R., Diego, A., Acute cyanide poisoning by subcutaneous injection. Emerg Med J, 22 (2005) 389-90

115. Rachinger, J., Fellner, F.A., Stieglbauer, K., Trenkler, J., MR Changes after Acute Cyanide Intoxication. AJNR Am J Neuroradiol, 23 (2002) 1398-1401

116. Rassow, J., ATP-Synthese durch oxidative Phosphorylierung. aus Duale Reihe Biochemie, Rassow, J., Hauser, K., Netzker, R., Deutzmann, R. (Autoren); Bob, A., Bob, K. (Hrsg), Georg Thieme Verlag KG/D-70469 Stuttgart/Dtl. 2006, Kapitel 10/ S. 174-176

117. Rote Liste® 2007, nipruss (Nitroprussidnatrium), Kennziffer **17 336**; Hrsg und Verlag: Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt/Main, © 2007, Kennziffer **17 336**; ISBN-13: 9783939192107

118. Ruangkanchanasetr, S., Wananakul, V., Suwanjutha, S., Cyanide Poisoning, 2 Cases Report and Treatment Review. J Med Ass Thai, 82 (1999) 162-7

119. Rubino, M.J., Davidoff, F., Cyanide Poisoning From Apricot Seeds. JAMA, 241 (1979) 359

120. Sadoff, L., Fuchs, K., Hollander, J., Rapid Death Associated With Laetrile Ingestion. JAMA, 239 (1978) 1532

121. Saincher, A., Swirsky, N., Tenenbein, M., Cyanide overdose: survival with fatal blood concentration without antidotal therapy. J Emerg Med, 12 (1994) 555-7

122. Sauer, S.W., Keim, M.E., Hydroxocobalamin: Improved Public Health Readiness for Cyanide Disasters. Ann Emerg Med, 37 (2001) 635-41

123. Schulz, V., Bonn, R., Kämmerer, H., Kriegel, R., Ecker, N., Counteraction of Cyanide Poisoning by Thiosulphate when Administering Sodium Nitroprusside as a Hypotensive Treatment. Klin. Wochenschr., 57 (1979) 905-907

124. Schulz, V., Gross, R., Pasch, T., Busse, J., Loeschcke, G., Cyanide Toxicity of Sodium Nitroprusside in Therapeutic Use with and without Sodium Thiosulphate. Klin. Wochenschr., 60 (1982) 1393-1400

125. Schwartz, C., Morgan, R.L., Way, L.M., Way, J.L., Antagonism of cyanide intoxication with sodium pyruvate. Toxicol Appl Pharmacol, 50 (1979)437-41

126. Scolnick, B., Hamel, D., Woolf, A.D., Successful Treatment of Life-Threatening Propionitrile Exposure with Sodium Nitrite/ Sodium Thiosulfate followed by Hyperbaric Oxygen. J Occup Med, 35 (1993) 577-80

127. Selden, B.S., Clark, R.F., Curry, S.C., Elimination kinetics of cyanide after acute KCN ingestion. Vet Hum Toxicol, 32 (1990) 361

128. Sheehy, M., Way, J.L.., Effect of oxygen on cyanide intoxication. III. Mithridate. J. Pharmacol. Exp. Ther., 161 (1968) 163-8

129. Shragg, T.A., Albertson, T.E., Fisher, C.J., Cyanide Poisoning After Bitter Almond Ingestion. West J Med, 136 (1982) 65-9

130. Shusterman, D., Alexeeff, G., Harigs, C., Kaplan, J., Sato, R., Gelb, A.., Becker, C, Neal, B., Gillen, M., Thollaug, S., Balmes, J., Predictors of Carbon Monoxide and Hydrogen Cyanide exposure in Smoke inhalation Patients. J Toxicol Clin Toxicol, 34 (1996) 61-71

131. Singh, B.M., Coles, N., Lewis, P., Braithwaite, R.A., Nattrass, M., The metabolic effects of fatal cyanide poisoning. Postgrad Med J, 65 (1989) 923-5

132. Sipe, E.K., Trienski, T.L., Porter, J.M., Cyanide Toxicity in the Surgical Intensive Care Unit: A Case Report. Am Surg, 6 (2001) 684-6

133. Smith, F.P., Butler, T.P., Cohan, S., Schein, P.S., Laetrile Toxicity: A Report of Two Cases. JAMA, 238 (1977) 1361

134. Steffens, W., Draft for ECETOC on Cyanide Poisoning. (2002) S. 1-73

135. Steffens, W., Is N-Acetylcysteine an efficient cyanide antidote?. for Bayer Industry services - LEV GHA (2003)

136. Stickel, E., Behandlung der Zyanidvergiftung mittels 4-DMAP, Dissertation, TU München, Fakultät für Medizin (2008) 1-74

137. Storck, C.M., Thiosulfate. Aus Critical Care Toxicology, Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient. Brent, J., Wallace, K.L. , Burkhart, K.K., Phillips, D. , Donovan, J.W.,(Authors); Elsevier Mosby, 1.Ed./ Philadelphia 2004, Chapter 149/pp 1543-5

138. Strother, D.E., Overexposure to Acrylonitrile: Review of Mechanism of Acute Toxicity and Antidotes. Draft for the AN Group (2004), 1-19

139. Suchard, J.R., Wallace, K.L., Gerkin, R.D., Acute Cyanide Toxicity Caused by Apricot Kernel Ingestion. Ann Emerg Med, 32 (1998) 742-4

140. Sun, P., Borowitz, J.L., Kanthasamy, A.G., Kane, M.D., Gunasekar, P.G., Isom, G.E., Antagonism of cyanide toxicity by isosorbide dinitrate: possible role of nitric oxide. Toxicology, 104 (1995) 105-11

141. Symington, I.S., Anderson, R.A., Thomson, I., Oover, J.S., Harland, W.A., Kerr, J.W., Cyanide Exposure in Fires. The Lancet, 2 (1978) 91-2

142. Tassan, H., Joyon, D., Richard, T., Lamaison, D., Guelon, D., Barakeh, S., Intoxication au cyanure de potassium traitée par l'hydroxocobalamine. Ann Fr Anesth Reanim, 9 (1990) 383-5

143. Thomas, T.A., Brooks, J.W., Accidental cyanide poisoning. Anaesthesia, 25 (1970) 110-4

144. Trapp, W.G., Massive cyanide poisoning with recovery : a boxing-day story. Can Med Assoc J., 102 (1970) 517

145. Turchen, S.G., Manoguerra, A.S., Whitney, C., Severe Cyanide Poisoning from the Ingestion of an Acetonitrile-Containing Cosmetic. Am J Emerg Med, 9 (1991) 265-8

146. Tylleskär, T., Banea, M., Bikangi, N., Fresco, L., Persson, L.A., Epidemiological evidence from Zaire for a dietary etiology of konzo, an upper motor neurone disease. Bulletin of the WHO, 69 (1991) 581-9

147. van Heijst, A.N., Douze, J.M., van Kesteren, R.G., van Bergen, J.E., van Dijk, A., Therapeutic problems in cyanide poisoning. J Toxicol Clin Toxicol, 25 (1987) 383-98

148. Vogel, S.N., Sultan, T.R., Cyanide Poisoning. Clin Toxicol, 18 (1981) 367-383

149. Way, J.L., Cyanide Intoxication and its Mechanism of Antagonism. Ann Rev Pharmacol Toxicol, 24 (1984) 451-81

150. Way, J.L., End, E., Sheehy, M.H., DeMiranda, P., Feitknecht, U.F., Bachand, R., Gibbon, S.L., Burrows, G.E., Effect of Oxygen on Cyanide Intoxication IV. Hyperbaric Oxygen. Toxicol Appl Pharmacol, 22 (1972) 415-421

151. Weng, T.I., Fang, C.C., Lin, S.M., Chen, W.J., Elevated Plasma Cyanide Level after Hydroxocobalamin Infusion for Cyanide Poisoning. Am J Emerg Med, 22 (2004) 492-3

152. Werner, H., Die Behandlung von Vergiftungen mit Blausäure, ihrer Salze und Derivate mit 4-Dimethylaminophenol. Dissertation, Technische Universität München, Fakultät für Medizin (1979) 1-86

153. Wesson, D.E., Foley, R., Sabatini, S., Wharton, J., Kapusnik, J., Kurtzman, N.A., Treatment of Acute Cyanide Intoxikation with Hemodialysis. Am. J. Nephrol., 5 (1985) 121-6

154. Wikipedia.org, „Cyanide-poisoning", http://en.wikipedia.org/wiki/Cyanide_poisoning, Stand Dezember 2011

155. Wikipedia.org, „Blausäure/ Cyanwasserstoff", http://de.wikipedia.org/wiki/Cyanwasserstoff, Stand Dezember 2011

156. Wikipedia.org, „Heinrich Himmler", http://en.wikipedia.org/wiki/Heinrich_Himmler, Stand Dezember 2011

157. Wikipedia.org, „Hermann Göring", http://en.wikipedia.org/wiki/Hermann_G%C3%B6ring, Stand Dezember 2011

158. Wikipedia.org, „Joseph Goebbels“, http://en.wikipedia.org/wiki/Joseph_Goebbels, Stand Dezember 2011

159. Wikipedia.org, „Rasputin“, http://en.wikipedia.org/wiki/Rasputin, Stand Dezember 2011

160. Wolfsie, J.H., Linden, N.J., Treatment of cyanide poisoning in industry. Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine, 4 (1951) 417-23

161. Wright, I.H., Vesey, C.J., Acute poisoning with gold cyanide, Anaesthesia, 41 (1986) 936-9

162. Wurzburg, H., Treatment of Cyanide Poisoning in an Industrial Setting. Vet Hum Toxicol, 38 (1996) 44-8

163. Yacoub, M., Faure, J., Morena, H., Vincent, M., Faure, H., L'intoxication cyanhydrique aiguë. Données actuelles sur le métabolisme du cyanure et le traitement par hydroxocobalamine. Eur J Toxicol Environ Hyg (Journal Européen de Toxicologie), 7 (1974) 22-9

164. Yamamoto, H., Effect of atropine on cyanide-induced acute lethality in mice. Toxicol Lett, 80 (1995) 29-33

165. Yeh, M.M., Becker, C.E., Is measurement of venous oxygen saturation useful in the diagnosis of cyanid poisoning?. Am J Med, 93 (1992) 582-3

166. Yen, D., Tsai, J., Wang, L.M., Kao, W.F., Hu, S.C., Lee, C.H., Deng, J.F.; The clinical experience of acute cyanide poisoning. Am J Emerg Med, 13 (1995) 524-8

167. Zilker, T., Nitrites as cyanide antidotes, Draft for ECETOC (2008)

168. Zilker, T., Protokoll des Giftnotrufs München/personal communications (2009)

169. Zilker, T., Eyer, P., 4-Dimethylaminophenol (4-DMAP) as an Antidote for Poisoning by Cyanide. Aus Critical Care Toxicology, Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient. Brent, J., Wallace, KL. , Burkhart, KK, Phillips, D, Donovan, JW (Authors); Elsevier Mosby, 1.Ed./ Philadelphia 2004, Chapter 160, pp 1609-15

170. Zilker, T., Eyer, P. ,4-Dimethylaminophenol (4-DMAP) as Antidote for Poisoning by Cyanide, Draft 2005

171. Zilker, T., Schweizer, W., Zyankali-Intoxikation. Der Notarzt, 3 (1987) 59-60

172. Zündorf, I., Dingermann, T., Neue Cyanid Antidots. Pharm Unserer Zeit, 37 (2008) 116

9. Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt dem Ehepaar Zilker.
Herrn Professor Dr. Zilker für die vielen praktischen Ratschläge und für die Zeit, welche er für mich und meine Dissertation geopfert hat.
Frau Zilker für ihre entgegenkommende und geduldige Unterstützung.