

Dimaval[®]



Wissenschaftliche Produktmonographie

Dimaval

Wissenschaftliche Produktmonographie

7. Auflage

Januar 2008

Dr. Johann Ruprecht

HEYL Chem.-pharm. Fabrik
GmbH & Co. KG
Goerzallee 253
14167 Berlin
Deutschland

Tel. +49 30 81696-0
FAX +49 30 8174049
Email johann.ruprecht@hey1-berlin.de

VORBEMERKUNGEN

In dieser Monographie wird mit Rücksicht auf eine bessere Lesbarkeit durchgängig die männliche Form – Patienten, Probanden und Ärzte – verwendet, auch dann, wenn Patientinnen und Patienten, Probandinnen und Probanden oder Ärztinnen und Ärzte gemeint sind.

[Dr. Johann Ruprecht]
[Wissenschaftliche Abteilung]

Dimaval[®]

Dimaval[®] (DMPS)

100 mg Hartkapseln

(RS)-2,3-Bis(sulfanyl)propan-1-sulfonsäure, Natriumsalz 1 H₂O

Wissenschaftliche Produktmonographie

7. Ausgabe Stand: Januar 2008

Inhalt

Seite

1 Vorwort	13
2 Einleitung	15
3 Chemie	19
3.1 Physikalisch-chemische Parameter	19
3.1.1 Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient	19
3.1.2 Säurekonstante	20
3.1.3 Komplexbildungskonstante (Stabilitätskonstante)	20
3.2 Struktur	20
3.3 Synthese	21
3.4 Eigenschaften	21
3.5 Oxidation	22
3.6 Säure-Basen-Reaktion	24
3.7 Komplexbildung	25
3.7.1 Antimon	26
3.7.2 Arsen	26
3.7.3 Blei	28
3.7.4 Bor	28
3.7.5 Cadmium	28
3.7.6 Calcium	29
3.7.7 Chrom (Dichromat)	29
3.7.8 Eisen	29
3.7.9 Germanium	30
3.7.10 Gold	30
3.7.11 Indium	30
3.7.12 Kobalt	31
3.7.13 Kupfer	31
3.7.14 Lanthan	31
3.7.15 Magnesium	31
3.7.16 Mangan	31
3.7.17 Molybdän	32
3.7.18 Nickel	32
3.7.19 Osmium	32
3.7.20 Palladium	32
3.7.21 Platin	32
3.7.22 Polonium	33
3.7.23 Quecksilber	33
3.7.24 Rhenium	35
3.7.25 Rhodium	35
3.7.26 Ruthenium	35
3.7.27 Silber	35
3.7.28 Strontium	35
3.7.29 Technetium	35
3.7.30 Thallium	35
3.7.31 Wismut	36
3.7.32 Wolfram	36
3.7.33 Zink	36
3.7.34 Zinn	36
3.8 Kondensations- und andere Reaktionen	37
4 Toxikologie	39
4.1 Untersuchungen an Bakterien oder Zellkulturen	39
4.1.1 Bindung von Stickstoffmonoxid NO	40
4.2 Toxizität (LD ₅₀ und LD ₁₀₀)	40
4.2.1 Akute Toxizität	40

4.2.2 Subakute und chronische Toxizität.....	42
4.3 Einfluss auf Organe und Systeme	43
4.3.1 Körpergewicht, Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme	43
4.3.2 Nieren	43
4.3.3 Leber	44
4.3.4 Blut	45
4.3.5 Herzkreislaufsystem	46
4.3.6 Schilddrüse	47
4.3.7 Immunsystem.....	47
4.3.8 Gehirn und Nervensystem.....	47
4.3.9 Hoden und Spermien/Spermatozoen	48
4.3.10 Ohr	48
4.3.11 Lungen	48
4.3.12 Gastrointestinaltrakt	48
4.3.13 Kollagenstoffwechsel	48
4.3.14 Allgemeines Verhalten	48
4.3.15 Lokale Reaktionen bei parenteraler Applikation	49
4.4 Mutagenität.....	49
4.5 Reproduktionstoxikologie	49

5 Pharmakokinetik und Metabolismus 51

5.1 Bioverfügbarkeit	51
5.2 Pharmakokinetik	52
5.3 Metabolismus	54
5.4 Serumproteinbindung	56

6 Pharmakodynamik 57

6.1 Therapeutische Wirkungen bei Schwermetallintoxikationen	57
6.1.1 Actinium.....	57
6.1.2 Antimon	58
6.1.3 Arsen.....	59
6.1.3.1 Untersuchungen an Zellen und Zellstrukturen.....	59
6.1.3.2 Letalität.....	60
6.1.3.2.1 As(III).....	61
6.1.3.2.2 As(V)	62
6.1.3.2.3 Lewisit	62
6.1.3.3 Ausscheidung.....	63
6.1.3.3.1 Verteilung und Ausscheidung.....	63
6.1.3.3.1.1 Arsen(III).....	63
6.1.3.3.1.2 Arsen(V)	64
6.1.3.3.1.3 Ausscheidung im Urin.....	65
6.1.3.3.1.4 Ausscheidung im Stuhl.....	65
6.1.3.3.1.3 Ausscheidung im Urin.....	65
6.1.3.3.1.4 Ausscheidung im Stuhl.....	65
6.1.3.4 Verteilung des Arsens im Organismus	66
6.1.3.4.1 Blut	66
6.1.3.4.2 Gehirn.....	66
6.1.3.4.3 Leber	66
6.1.3.4.4 Nieren.....	67
6.1.3.4.5 Hoden.....	67
6.1.3.4.6 Andere Organe.....	67
6.1.3.5 Metabolismus der Arsenverbindungen	67
6.1.3.6 Einfluss des Arsens auf den Kupferstoffwechsel.....	69
6.1.3.7 Embryotoxizität des Arsens	69
6.1.4 Astat	69
6.1.5 Beryllium.....	70
6.1.6 Blei	71
6.1.6.1 Untersuchungen an Zellkulturen oder -organellen.....	71
6.1.6.2 Akute Vergiftungen.....	71
6.1.6.3 Chronische Vergiftungen.....	72

6.1.6.3.1 Ausscheidung	72
6.1.6.3.2 Verteilung des Bleis im Organismus	73
6.1.6.3.2.1 Blut.....	74
6.1.6.3.2.2 Nieren	74
6.1.6.3.2.3 Gehirn	75
6.1.6.3.2.4 Knochen.....	75
6.1.6.3.2.5 Milz	75
6.1.6.3.2.6 Leber.....	75
6.1.6.4 Kombinationstherapie	76
6.1.6.5 Einfluss auf die Spurenelemente	76
6.1.7 Cadmium	77
6.1.7.1 Untersuchungen an Zellkulturen oder -organellen	77
6.1.7.2 Akute Vergiftungen	78
6.1.7.2.1 Monotherapie.....	78
6.1.7.2.2 Kombinationstherapie	79
6.1.7.3 Einfluss auf die Verteilung des Cadmiums.....	80
6.1.7.3.1 Ausscheidung und Ganzkörperbelastung	81
6.1.7.3.2 Nieren	82
6.1.7.3.3 Leber.....	83
6.1.7.3.4 Gehirn	84
6.1.7.3.5 Hoden	84
6.1.7.3.6 Plazenta, Uterus	84
6.1.7.3.7 Herz	84
6.1.7.3.8 Milz	84
6.1.7.3.9 Blut.....	85
6.1.7.3.10 Lungen.....	85
6.1.7.3.11 Pankreas.....	85
6.1.7.3.12 Gastrointestinaltrakt, Darm	85
6.1.7.3.13 Knochen.....	85
6.1.7.4 Kombinationstherapie	85
6.1.7.5 Einfluss auf den Zink- und Kupferspiegel.....	86
6.1.8 Calcium.....	86
6.1.9 Cer.....	87
6.1.10 Chrom (Chromat/Dichromat).....	87
6.1.11 Eisen.....	87
6.1.12 Francium.....	88
6.1.13 Gallium.....	88
6.1.14 Gold	88
6.1.15 Indium	89
6.1.16 Kobalt.....	90
6.1.17 Kupfer	90
6.1.17.1 Zellen und Organellen.....	90
6.1.17.2 Akute Vergiftungen	91
6.1.17.3 Kupferausscheidung	92
6.1.17.4 Verteilung des Kupfers.....	92
6.1.18 Lithium	93
6.1.19 Mangan.....	93
6.1.20 Molybdän	94
6.1.21 Nickel	94
6.1.22 Palladium	95
6.1.23 Platin.....	95
6.1.24 Polonium.....	95
6.1.25 Quecksilber.....	97
6.1.25.1 Untersuchungen in-vitro und an Zellen	98
6.1.25.1.1 Anorganische Quecksilberverbindungen	98
6.1.25.1.2 Organische Quecksilberverbindungen	100
6.1.25.2 Akute Vergiftungen	101
6.1.25.2.1 Überlebensraten	101

6.1.25.2.1.1 Anorganische Quecksilberverbindungen	101
6.1.25.2.1.2 Organische Quecksilberverbindungen.....	102
6.1.25.3 Subakute und chronische Vergiftungen.....	102
6.1.25.3.1 Ausscheidung und Ganzkörperbelastung.....	102
6.1.25.3.1.1 Anorganische Quecksilberverbindungen	102
6.1.25.3.1.2 Organische Quecksilberverbindungen.....	104
6.1.25.3.1.3 Quecksilberdampf, metallisches Quecksilber	107
6.1.25.3.1.4 DMPS-Test.....	108
6.1.25.3.1.5 Beeinflussung der Bioverfügbarkeit von Hg.....	109
6.1.25.3.1.6 Wirksamkeit von oxidiertem DMPS	109
6.1.25.3.1.7 Wirksamkeit bei nephrektomierten Ratten	110
6.1.25.3.1.8 Einfluss von Selen.....	110
6.1.25.3.1.9 Kombination mit Spironolacton.....	110
6.1.25.3.2 Blut, Serum, Plasma.....	111
6.1.25.3.2.1 Anorganische Quecksilberverbindungen	111
6.1.25.3.2.2 Organische Quecksilberverbindungen.....	112
6.1.25.3.2.3 Quecksilberdampf und metallisches Quecksilber	112
6.1.25.3.3 Nieren.....	112
6.1.25.3.3.1 Anorganische Quecksilberverbindungen	113
6.1.25.3.3.2 Organische Quecksilberverbindungen.....	116
6.1.25.3.3.3 Quecksilberdampf, metallisches Quecksilber	117
6.1.25.3.3.4 Einfluss auf den Kupferspiegel der Nieren	118
6.1.25.3.4 Leber	118
6.1.25.3.4.1 Anorganische Quecksilberverbindungen	118
6.1.25.3.4.2 Organische Quecksilberverbindungen.....	119
6.1.25.3.4.3 Quecksilberdampf, metallisches Quecksilber	119
6.1.25.3.5 Gehirn.....	119
6.1.25.3.5.1 Anorganische Quecksilberverbindungen	120
6.1.25.3.5.2 Organische Quecksilberverbindungen.....	121
6.1.25.3.5.3 Quecksilberdampf.....	121
6.1.25.3.6 Herz.....	122
6.1.25.3.7 Knochen, Skelett	122
6.1.25.3.8 Muskeln	122
6.1.25.3.9 Hoden.....	122
6.1.25.3.10 Milz	122
6.1.25.3.11 Schilddrüse.....	123
6.1.25.3.12 Darm, Gastrointestinaltrakt.....	123
6.1.25.3.13 Lungen	123
6.1.25.3.14 Aorta.....	123
6.1.25.3.15 Haut.....	123
6.1.25.4 Altersabhängigkeit.....	123
6.1.25.5 Behandlung trächtiger Tiere	125
6.1.26 Ruthenium	125
6.1.27 Selen	126
6.1.28 Silber	126
6.1.29 Strontium	126
6.1.30 Technetium.....	127
6.1.31 Thallium.....	127
6.1.32 Uran	127
6.1.33 Vanadium	128
6.1.34 Wismut	128
6.1.35 Zink	129
6.1.35.1 Untersuchungen an Zellen und Zellbestandteilen	129
6.1.35.2 Akute Vergiftungen.....	129
6.1.35.3 Ausscheidung und Organverteilung	129
6.1.36 Zinn	130
6.2 Einfluss auf essentielle Metalle und Mineralstoffe	130
6.2.1 Calcium	131

6.2.2 Chrom.....	131
6.2.3 Eisen.....	131
6.2.4 Kalium.....	131
6.2.5 Kobalt.....	131
6.2.6 Kupfer.....	132
6.2.7 Magnesium.....	133
6.2.8 Mangan.....	133
6.2.9 Natrium.....	133
6.2.10 Selen.....	133
6.2.11 Zink.....	133
6.3 Sonstige Wirkungen.....	134
6.3.1 Alkylierende Verbindungen (Loste, Zytostatika).....	135
6.3.2 Radioprotektion.....	135
6.3.3 Lipidperoxidation, Tetrachlorkohlenstoff.....	136
6.3.4 Antimutagene Wirkung.....	136
6.3.5 Bakterientoxine.....	137
6.3.6 Alkohole.....	137
6.3.7 Bindung von Stickstoffmonoxid NO.....	137
6.3.8 Herzglykoside.....	137
6.3.9 Insektizide, Pestizide.....	138
6.3.9.1 Tetramethylene Disulphotetramine (TETS).....	138
6.3.9.2 Natrium-Ammonium-Dimethyl-2-Propano-1,3-Dithiosulfat (SCD).....	138
6.3.9.3 Sonstige Insektizide, Pestizide, Rodentizide, Bakterizide, Herbizide.....	138
6.3.10 Sonstige Untersuchungen mit DMPS.....	139
7 Klinische Anwendung.....	141
7.1 Allgemeine Empfehlungen zur Anwendung von DMPS.....	142
7.1.1 Anwendungsgebiete.....	143
7.1.2 Sofortige Verfügbarkeit und Bevorratung.....	144
7.1.3 Art der Anwendung.....	144
7.1.4 Dosierung und Dauer der Anwendung.....	145
7.1.4.1 Akute Vergiftungen.....	146
7.1.4.1.1 Erwachsene.....	146
7.1.4.1.2 Kinder.....	146
7.1.4.2 Chronische Vergiftungen.....	146
7.1.4.2.1 Erwachsene.....	146
7.1.4.2.2 Kinder.....	147
7.1.5 Anwendung bei renaler Insuffizienz.....	147
7.1.6 Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit.....	147
7.1.7 Kontraindikationen und Kontrolluntersuchungen.....	148
7.1.8 Zusätzliche Maßnahmen.....	148
7.2 Therapeutische Anwendungen bei Vergiftungen mit Metallen und Metalloiden.....	149
7.2.1 Aluminium.....	149
7.2.2 Antimon.....	149
7.2.3 Arsen.....	150
7.2.3.1 Mobilisation von Arsen.....	153
7.2.3.2 Akute Vergiftungen.....	153
7.2.3.3 Chronische Vergiftungen.....	157
7.2.3.4 Vergiftungen mit arsenhaltigen Kampfstoffen.....	158
7.2.3.5 Vergiftungen mit Arsin.....	159
7.2.3.6 Einfluss auf den Arsenmetabolismus.....	159
7.2.4 Beryllium.....	160
7.2.5 Blei.....	160
7.2.5.1 Mobilisation von Blei.....	163
7.2.5.2 Chronische und akute Vergiftungen.....	164
7.2.6 Cadmium.....	169
7.2.7 Cäsium.....	170
7.2.8 Chrom/Chromat.....	170

7.2.9 Gold.....	172
7.2.10 Kobalt	172
7.2.11 Kupfer.....	173
7.2.11.1 Mobilisation von Kupfer	174
7.2.11.2 Akute Vergiftungen.....	174
7.2.11.3 Morbus Wilson.....	175
7.2.12 Nickel	176
7.2.13 Palladium.....	176
7.2.14 Platin	176
7.2.15 Polonium	177
7.2.16 Quecksilber	178
7.2.16.1 Mobilisation von Quecksilber.....	181
7.2.16.2 Anorganische Quecksilberverbindungen	184
7.2.16.2.1 Akute Vergiftungen.....	184
7.2.16.2.2 Subakute und chronische Vergiftungen.....	188
7.2.16.3 Organische Quecksilberverbindungen	190
7.2.16.3.1 Akute Vergiftungen.....	191
7.2.16.3.2 Chronische Vergiftungen	193
7.2.16.4 Quecksilberdampf	194
7.2.16.4.1 Akute Vergiftungen.....	195
7.2.16.4.2 Chronische Vergiftungen	196
7.2.16.5 Metallisches, flüssiges Quecksilber.....	200
7.2.16.5.1 i.v.-Applikation von Quecksilber	201
7.2.16.5.2 orale Applikation von Quecksilber	203
7.2.16.5.3 sonstige Art der Applikation.....	204
7.2.16.6 Unbekannte Art des Quecksilbers	205
7.2.17 Selen	205
7.2.18 Silber	206
7.2.19 Thallium.....	206
7.2.20 Technetium.....	206
7.2.21 Wismut	207
7.2.22 Zink	209
7.2.23 Zinn	210
7.3 Schwermetalle aus Umwelt und Amalgam	211
7.3.1 Wirkmechanismen der Metalle	212
7.3.2 Amalgam	212
7.3.2.1 Freisetzung von Quecksilber aus Amalgam	212
7.3.2.2 Aufnahme des Quecksilbers.....	214
7.3.2.3 Auswirkungen des aufgenommenen Quecksilbers.....	216
7.3.3 Amalgamsanierung und Mobilisationstherapie	219
7.3.3.1 Prävention	220
7.3.3.2 Notwendigkeit einer Therapie.....	220
7.3.3.3 Klinische Studien / Anwendungsbeobachtungen.....	221
7.3.3.4 Empfehlungen zur Ausleitungstherapie	222
7.4 Biomonitoring und DMPS-Test.....	225
7.4.1 Parameter für die Schwermetallbelastung.....	225
7.4.1.1 Blut	225
7.4.1.2 Urin.....	226
7.4.1.3 Stuhl	226
7.4.1.4 Speichel	226
7.4.1.5 Kaugummitest	226
7.4.1.6 Haare.....	227
7.4.1.7 Muttermilch.....	227
7.4.1.8 Porphyrindiagnostik.....	227
7.4.1.9 Atemluft	227
7.4.2 Referenzwerte	229
7.4.2.1 Human-Biomonitoring-Werte (HBM-I und HBM-II)	229
7.4.2.2 Referenz- und Grenzwerte	230

7.5 DMPS-Mobilisationstest	231
7.5.1. Unterschiedliche Parameter des DMPS-Test	232
7.5.1.1 Auswahl des Labors	232
7.5.1.2 Art der Gabe (oral oder parenteral).....	233
7.5.1.3 Dosierung	233
7.5.1.4 Gewinnung von Urin (Spontan- oder 24h-Urin).....	234
7.5.1.5 Urin oder Stuhl.....	235
7.5.1.6 Bezug des Schwermetallgehalts auf die Kreatininkonzentration.....	236
7.5.1.7 Reihenfolge der Schwermetalle	236
7.5.1.8 Gabe von DMPS bei vorhandenen Amalgamfüllungen.....	237
7.5.1.9 Vergleich von DMPS und DMSA	237
7.5.1.10 Kombination von Komplexbildnern	238
7.5.1.11 Varianten des Mobilisationstests	238
7.5.1.11.1 Mobilisationstest nach Dauderer (parenteral)	239
7.5.1.11.2 Mobilisationstest nach Schiele (oral).....	239
7.5.1.11.3 Mobilisationstest nach Aposhian (oral)	240
7.5.1.11.4 Mobilisationstest nach Dauderer (oral)	240
7.5.1.11.5 Mobilisationstest nach Gerhard (oral)	240
7.5.1.11.6 Mobilisationstest nach Nerudova et al. (oral).....	241
7.5.1.11.7 Quecksilber-Triple-Test nach Hansen et al. (oral)	241
7.5.1.11.8 Mobilisationstest nach D. Quig (oral)	241
7.5.1.11.9 Mobilisationstest nach HP Bertram (oral).....	241
7.5.1.11.10 Mobilisationstest nach DAN! (Defeat Autism Now!)	242
7.5.1.11.11 Mobilisationstest nach IFLB	242
7.5.2 Ergebnisse der Mobilisationstests	242
7.5.2.1 Theoretische Mobilisationskapazität von DMPS	243
7.5.2.2 Notwendigkeit des Mobilisationstests	243
7.5.2.3 Grenzwerte und besondere Risikogruppen.....	245
7.5.2.3.1 Individuelle Empfindlichkeiten	246
7.5.2.3.2 Altersabhängigkeit	246
7.5.2.3.3 Geschlechtsabhängigkeit.....	246
7.5.2.3.4 Schwangere.....	246
7.5.2.3.5 Nierenschädigung.....	246
7.5.3 Ergebnisse des DMPS-Mobilisationstests	247
7.6 Sonstige Anwendungen von DMPS.....	249
7.6.1 Alkoholismus.....	249
7.6.2 Alzheimer.....	249
7.6.3 Amyloidose	249
7.6.4 Atherosklerose.....	250
7.6.5 Diabetes.....	250
7.6.6 Insektizide, Pestizide, Rodentizide, Bakterizide.....	250
7.6.7 Vergiftungen mit Herzglykosiden	251
7.6.8 Kreislaufinsuffizienz, Herzinfarkt.....	251
7.6.9 Mucoviszidose	251
7.6.10 Sklerodermie.....	251
7.6.11 Sonstige.....	251
7.7 Nebenwirkungen.....	253
7.7.1 Wirkungen auf den Mineralhaushalt	254
7.7.1.1 Zink.....	255
7.7.1.2 Kupfer	256
7.7.1.3 Selen.....	256
7.7.1.4 Magnesium	256
7.7.1.5 Eisen.....	257
7.7.1.6 Mangan.....	257
7.7.1.7 Andere	257
7.7.2 Unerwünschte Arzneimittelreaktionen.....	257
7.7.2.1 Einfluss auf Untersuchungen	257
7.7.2.2 Herzerkrankungen, Kreislaufreaktionen.....	258

7.7.2.3 Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems.....	258
7.7.2.4 Erkrankungen des Nervensystems, Befindlichkeitsstörungen.....	258
7.7.2.5 Augenerkrankungen.....	258
7.7.2.6 Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums.....	258
7.7.2.7 Erkrankungen der Nieren und Harnwege.....	258
7.7.2.8 Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes.....	259
7.7.2.9 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.....	259
7.7.2.10 Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen.....	259
7.7.2.11 Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort.....	259
7.7.2.12 Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen.....	260
7.7.2.13 Erkrankungen des Immunsystems, allergische Reaktionen.....	260
7.7.2.14 Leber- und Gallenerkrankungen.....	261
7.7.2.15 Psychiatrische Erkrankungen.....	262
7.7.3 „listed“ Nebenwirkungen.....	262
8 Literatur.....	263
9 Abkürzungen.....	317
10 Zusammenfassung.....	319
11 Firmenprofil.....	321

1 Vorwort

Die wissenschaftliche Produktmonographie zu DMPS hat inzwischen Tradition. Die erste Ausgabe erschien im Jahr 1990. Inzwischen sind wir bei der siebten Auflage angelangt. Sie berücksichtigt die vorliegende Literatur zu dem Wirkstoff DMPS von 1951 - dem Jahr der erstmaligen Synthese - bis heute. Sie fasst also die Erkenntnisse aus mehr als 50 Jahren zusammen. Viele Fragen, die seit der letzten Auflage an die wissenschaftliche Abteilung der Firma HEYL gerichtet wurden, sind in der Neuauflage berücksichtigt.

Dimaval[®] und **Dimaval[®] 100 mg Hartkapseln** enthalten als Wirkstoff (R,S)-2,3-Bis(sulfanyl) propan-1-sulfonsäure, Natriumsalz 1 H₂O. Die frühere Bezeichnung für den Wirkstoff lautete (R,S)-2,3-Dimercapto-propan-1-sulfonsäure (DMPS) Natriumsalz. Der pharmazeutische Wirkstoff hat sich nicht geändert, nur seine Bezeichnung wurde an neuere Regeln für die Benennung chemischer Substanzen angepasst. Die Kurzform DMPS, die sich aus der früheren Bezeichnung des Wirkstoffs ableitet, wird aber weiterbenutzt, obwohl sie mit dem neuen Namen nicht mehr im Zusammenhang steht.



In der Literatur findet man nur in den seltensten Fällen eine Angabe, ob es sich bei dem eingesetzten DMPS um das Monohydrat oder die wasserfreie Form handelt. Da an Luft das Monohydrat die stabile Form ist, wird bei den Berechnungen in dieser Monographie grundsätzlich vom Monohydrat ausgegangen.

Die wichtigste Änderung in der siebten Auflage ist der Vergleich von DMPS mit anderen Chelatbildnern wie BAL, DMSA, DTPA oder DPA. Einerseits können dadurch schnell die Vorteile von DMPS gegenüber anderen Chelatbildnern erkannt werden, z. B. bei der Entgiftung der Nieren bei Quecksilbervergiftungen. Andererseits werden aber auch die Grenzen für den Einsatz von DMPS sichtbar. Die Anwender erhalten so die notwendigen Informationen für eine Nutzen-Risiko-Abwägung bei ihrem Patienten und können entscheiden, ob der Einsatz von DMPS indiziert ist. Dies ist unser Beitrag als Spezialist für Antidote gegen Vergiftungen mit Schwermetallen für einen verantwortungsvollen Einsatz von DMPS zum Wohle des Patienten.

Neu sind auch die Fazits. Sie sind persönliche Rückschlüsse aus den aufgeführten Daten hinsichtlich einer sicheren und effektiven Anwendung von DMPS.

Neben Peer-reviewed Publikationen wurden auch viele andere Quellen berücksichtigt, z. B. das Internet, verschiedene Broschüren oder Dissertationen. Dabei war - sowohl bei gedruckten wie auch bei elektronischen Medien - eine kritische Bewertung der Aussagen unerlässlich. Insbesondere im Bereich Schwermetallbelastung aus Umwelt und Amalgam sind verschiedene Behauptungen nicht belegt, manche sind nicht einmal nachvollziehbar. So behauptet z. B. Cutler in seinem umfangreichen Werk, dass unter DMPS öfters Todesfälle aufgetreten seien^{<293>}. Uns als Hersteller sind solche bisher jedoch nicht gemeldet worden. Auch die Behörden wissen offensichtlich von nichts, da sie sich sonst mit uns in Verbindung gesetzt hätten.

Bei Themen, die in der Literatur noch kontrovers diskutiert werden, werden möglichst beide Standpunkte einander gegenübergestellt.

Die Produktmonographie ist ein Service der Firma HEYL für seine Kunden. Sie richtet sich an Fachkreise und soll für alle Interessierten ein Nachschlagewerk sein, in dem der aktuelle Erkenntnisstand zu diesem Wirkstoff zusammengefasst ist. Sie soll damit die Grundlage für einen verantwortungsbewussten Einsatz von Dimaval[®] und Dimaval[®] (DMPS) 100 mg Hartkapseln schaffen. Dies gilt sowohl bei Patienten mit einer akuten lebensbedrohenden Schwermetallintoxikation als auch bei Patienten mit den klinischen Folgen einer chronischen Vergiftung. Das detaillierte Inhaltsverzeichnis erleichtert es, schnell die gesuchte Information zu finden.

Dass Interesse an einem solchen Nachschlagewerk besteht, zeigt die Zahl der Interessenten. Von der 6. Auflage wurden über 10.000 Exemplare in deutscher und mehr als 1.000 in englischer

Sprache bei uns angefordert. Immer wieder wird die Produktmonographie als Quelle von Forschern in ihren Veröffentlichungen zitiert.

Da die Therapie mit DMPS mit Nebenwirkungen verbunden sein kann, muss wie bei allen Arzneimitteln vor jedem Einsatz eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden. Der wissenschaftliche Erkenntnisstand zu Arzneimitteln und pharmazeutischen Wirkstoffen kann sich stetig ändern. Den aktuellen Stand, die zugelassenen Anwendungsgebiete, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Dosierung oder Kontraindikationen betreffend, entnehmen Sie bitte den gültigen Gebrauchs- und Fachinformationen der Injektionslösung **Dimaval[®]** und der oralen Darreichungsform **Dimaval[®] (DMPS) 100 mg Hartkapseln**.

2 Einleitung

Die Toxizität der Metalle resultiert aus ihrer Wechselwirkung mit verschiedenen Biomolekülen wie Enzyme oder Membranbestandteile^{<286,383a>}. Insbesondere ihre Anlagerung an Zystein- und Histidylgruppen von Proteinen ist dafür verantwortlich. Die Eigenschaften der Biomoleküle werden durch die Komplexbildung mit den Schwermetallen verändert. Die normale Substratanlagerung wird gestört, was zu den toxischen Reaktionen führt^{<667,673,911>}. Außerdem können sie Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} und andere Elemente aus deren Eiweißkomplexen verdrängen^{<270,383a>}. Fast alle Organe können davon betroffen sein^{<286>}.

Schwermetalle sind Elemente und können im Gegensatz zu organischen Molekülen im Organismus nicht abgebaut werden^{<383a>}. Ziel jeder Behandlung einer Intoxikation muss daher die Ausscheidung der Schwermetalle aus dem Körper^{<278,286,744>} oder die Verringerung ihrer Toxizität durch Bildung biologisch inaktiver Verbindungen^{<278>} sein.

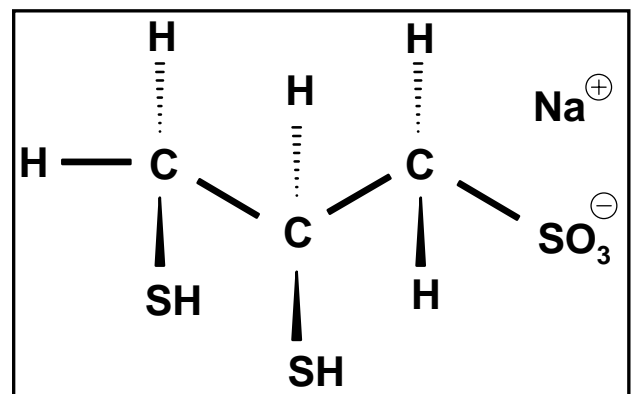
Ist ein Metall in toxischen Mengen im Körpergewebe vorhanden, kann seine Elimination durch die Gabe eines geeigneten Chelatbildners unterstützt und beschleunigt werden^{<63,911>}. Die Ganzkörperbelastung und die Belastung einzelner Gewebe wird dadurch gesenkt, die Überlebensrate bei akuten Vergiftungen erhöht.

Damit gehören Schwermetallintoxikationen zu den Krankheiten, bei denen eine kausale Therapie möglich ist. „Wird rechtzeitig an eine Quecksilberintoxikation gedacht, kann durch eine gezielte Suche nach Symptomen und verhältnismäßig einfache Bestimmungen in Urin und Blut die Diagnose gestellt werden. Falls erforderlich, kann eine effektive Therapie mit Chelatbildnern erfolgen“^{<697>}.

Wird die Steigerung der Ausscheidung des Schwermetalls im Urin vor und nach Mobilisation mit den Antidota gemessen, geben die Werte auch diagnostische Aussagen zur Schwermetallbelastung^{<483,1270,1273,1292,1385>}.

Die meisten der heute eingesetzten Chelatbildner wurden in den 60er Jahren entwickelt^{<911>}. Seitdem bilden sie die Basis bei der Behandlung von Vergiftungen mit Metallen^{<341,343,675>}. DMPS wurde erstmals 1951 in der damaligen UdSSR synthetisiert^{<1269>} und seit Ende der 50er Jahre klinisch eingesetzt (parenterale Gabe)^{<30,68,178,418,770a,1269>}. In China wird DMPS (i.m.) seit 1963 angewendet^{<1532>}. DMPS ist also ein altbekannter Wirkstoff, mit dem bereits jahrzehntelang Erfahrungen gesammelt wurden.

Zu Beginn der 70er Jahre begann HEYL mit eigenen Forschungen, um den Chelatbildner DMPS [(R,S)-2,3-Bis(sulfanyl)propan-1-sulfonsäure - frühere Bezeichnung: (R,S)-2,3-Dimercaptopropan-1-sulfonsäure] - für die Therapie von Schwermetallvergiftungen zur Verfügung zu stellen. Dazu wurde zunächst ein patentiertes Syntheseverfahren entwickelt, mit dem der Wirkstoff in genügender Reinheit und Menge produziert werden konnte.



Daneben wurden mit verschiedenen Instituten in Deutschland, den USA und der Schweiz Untersuchungen zu Toxikologie, Metabolismus und Pharmakokinetik des Antidots durchgeführt. In Tierexperimenten wurde die Effektivität von DMPS bei akuten und chronischen Schwermetallvergiftungen untersucht und mit anderen Chelatbildnern verglichen. In klinischen Untersuchungen wurde die Sicherheit und therapeutische Wirksamkeit der DMPS-Therapie auch beim Menschen nachgewiesen. Inzwischen gilt DMPS als Mittel der Wahl bei verschiedenen Schwermetallvergiftungen.

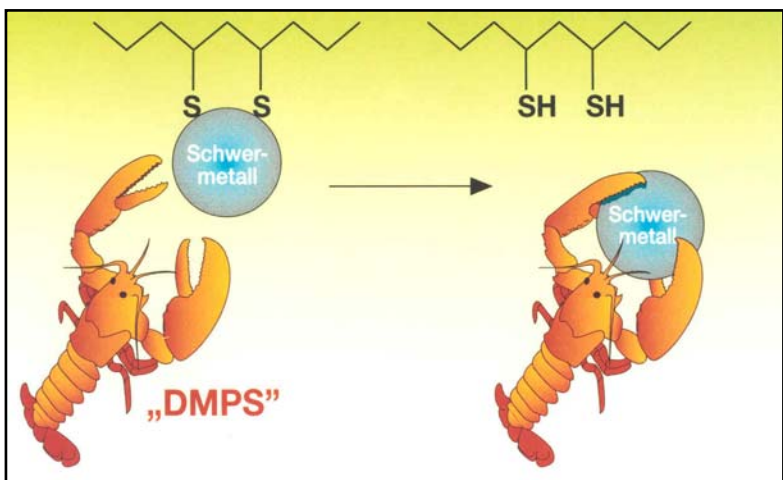
HEYL war das erste Unternehmen, das DMPS für die orale Anwendung einführte. Heute wird der Wirkstoff in Kapseln unter dem Namen Dimaval[®] (DMPS) 100 mg Hartkapseln und als Injektionslösung unter dem Namen Dimaval[®] in den Verkehr gebracht. Die parenterale Form kann intravenös und intramuskulär appliziert werden.

DMPS ist in der westlichen Welt nur als Dimaval[®] zugelassen. Ein Zulassungsantrag bei der FDA, Health Canada oder der EMEA wurde nie gestellt. Deshalb steht Dimaval[®] in den USA oder Kanada normalerweise nicht zur Verfügung^{<52>}. Nur mit Ausnahmegenehmigung der Behörden kann es für Notfälle eingeführt werden, wovon immer wieder Gebrauch gemacht wird.

Dimaval[®] und Dimaval[®] 100 mg Hartkapseln enthalten als Wirkstoff das Natriumsalz der (RS)-2,3-Bis(sulfanyl)propan-1-sulfonsäure, Monohydrat - frühere Bezeichnung: (R,S)-2,3-Dimercaptopropan-1-sulfonsäure (DMPS). DMPS ist ein Antidot aus der Gruppe der vicinalen Dithiole^{<87,675>}. Durch die beiden benachbarten SH-Gruppen besitzt es eine hohe Affinität zu vielen Schwermetallen^{<663a,675>} und bildet mit diesen stabile, meist wasserlösliche Komplexe (Chelate)^{<87>}. Da die Chelate besser ausgeschieden werden als das jeweilige Metall selbst, wird die Ausscheidung vor allem der im Extrazellulärraum vorhandenen Schwermetalle gefördert. Die Elimination erfolgt vorwiegend über die Nieren im Urin^{<87,667>}. Messungen der Schwermetallspiegel im Urin belegen die Wirksamkeit der Therapie. Die biologische Halbwertszeit der Schwermetalle im Körper wird verringert. Die SH-Gruppen in Proteinen werden vor einer Blockierung durch die Giftstoffe geschützt bzw. eine bereits vorhandene Blockade wird gelöst^{<28,494,663a,1453>}. Die Enzyme bleiben bzw. werden wieder funktionsfähig^{<166>}.

Damit ist DMPS ein Antidot nach der Definition der WHO und der internationalen Vergiftungszentren: „Ein Antidot ist eine therapeutische Substanz, die eingesetzt wird, um den toxischen Wirkungen eines bestimmten Xenobiotikums entgegenzuwirken“^{<647a,706>}. Antidota vermindern die Bioverfügbarkeit von Toxinen oder steigern die Ausscheidung des unveränderten Toxins bzw. greifen in deren Metabolismus ein^{<141>}.

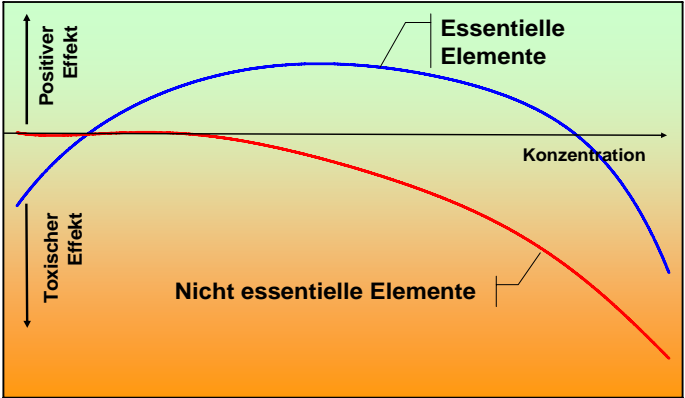
- Ziele der „Verabreichung von Antidota:
- Beschleunigung der Ausscheidung
 - Beschleunigung des Metabolismus
 - Bindung eines Giftes (Aktivkohle, unspez. Antidot)
 - Umwandlung in weniger giftige Substanzen
 - Verdrängung des Giftes vom Wirkort (Antagonismus, kompetitive Hemmung)
 - Aufhebung der Wirkung (Wirk-Antagonismus)^{<270>}



Die Zangenwirkung des DMPS ist kennzeichnend für die Chelatbildner. Chelat leitet sich vom griechischen Wort χηλη (chele = Zange, Klaue, Klammer, Schere, Krebszange) ab^{<706,911>}. Die Chelatbildner packen zu wie die Scheren des Hummers und bilden mit den Schwermetallen zyklische Komplexe^{<58,706>}. Voraussetzung dafür sind zwei funktionelle Gruppen - im DMPS sind es die vicinalen SH-Gruppen -, die eine Ausbildung der Ring-

struktur mit dem Metall erlauben^{<341>}.

DMPS erreicht nicht alle Körperdepots. Die Mobilisation und Ausscheidung der im Extrazellulärraum vorhandenen Schwermetalle bewirkt jedoch eine Störung des Gleichgewichts zwischen den verschiedenen Kompartimenten des Organismus, in denen die Schwermetalle gespeichert sind. Planas-Bohne et al. haben dies z. B. an Erythrozyten gezeigt^{<1157>}. Damit wird ein „Sogeffekt“ auf Metalle in den Depots ausgeübt, die nicht direkt vom DMPS erreicht werden können. Sofern die Metalle nicht zu fest in diesen Depots gebunden sind, wird der Organismus versuchen, erneut



Antidota	
Chelatbildner	Adsorbentien
<ul style="list-style-type: none"> • DMPS, DMSA, BAL • EDTA, DTPA • DPA • Desferioxamin • Trientin 	<ul style="list-style-type: none"> • Aktivkohle • Berliner Blau • Colestyramin
○ Orale oder parenterale Gabe	○ Orale Verabreichung
○ Resorption im Magen-Darm-Trakt	○ Keine Resorption
○ Steigerung der Ausscheidung im Urin und/oder Galle	○ Verhinderung der Resorption und Steigerung der Ausscheidung im Stuhl

ein Gleichgewicht zwischen den Depots aufzubauen. Die Schwermetalle werden also teilweise in die Kompartimente diffundieren, wo sie für das DMPS erreichbar werden^{<63,87,88,243,304,666,1040,1163,1184,1205,1206>}. „Therefore, the Hg²⁺ urine and blood levels remain in constant equilibrium with the mercury body burden. A recent study showed that removal of mercury from the blood by chelation with DMPS resulted in about a 25% drop which lasted only 30 minutes before equilibrium brought the blood mercury level back to its prechelation state. This could only happen if the mercury body burden was high

enough to rapidly replace by equilibrium balance the mercury taken from the blood by chelation. This also strongly implies that mercury body burden is in great excess of the blood mercury levels measured^{<554a>}. Allerdings dauert diese Umverteilung einige Zeit, was bei den Applikationsintervallen des Chelatbildners berücksichtigt werden muss^{<1184>}.

DMPS reagiert nicht selektiv mit den toxischen Schwermetallen, sondern mobilisiert neben den toxischen auch essentielle Metalle^{<436,672,675,706>}. Aber auch essentielle Metalle wie Zink oder Kupfer können zu Vergiftungen führen. Sie wirken toxisch, wenn sie einen Wert überschreiten, den das Puffersystem der Zelle noch verarbeiten kann^{<1362>}.

Allerdings variiert das Ausmaß der Mobilisation erheblich. Es hängt neben den Komplexbildungskonstanten sowohl von der Konzentration der konkurrierenden Metalle als auch von der Konzentration der konkurrierenden Liganden ab^{<436>}.

Hilfreich für die Auswahl des geeigneten Antidots ist die „Hard-soft acid-base-theory“ Weiche Metalle (Hg, Au, Pt, Ag, Cd ...) sind „sulfur seekers“ und bilden mit schwefelhaltigen Chelatbildnern stabile Komplexe. Harte Metalle (Fe, Al, Gd) dagegen sind „oxygen seekers“. Die „borderline-Metalle“ (Pb, Cu, Zn, Tc, Ni ...) können mit N-, O- oder S-haltigen Chelatbildnern komplexiert werden. Daraus folgt, dass Chelatbildner mit vicinalen SH-Gruppen wie DMPS bei Vergiftungen mit weichen und verschiedenen „borderline-Metallen“ wirksam sein können^{<2,911>}.

Für die therapeutische Effektivität eines Chelatbildners sind verschiedene Faktoren entscheidend^{<8,121,243,286,420,666,667,721,911,1173,1206>}. Ein guter Chelatbildner muss

1. schnell und in einer für die Applikation geeigneten Form verfügbar und möglichst einfach zu verabreichen sein. Er sollte möglichst oral und parenteral anwendbar sein.
2. eine möglichst gute Wasserlöslichkeit und damit eine ausreichende Löslichkeit im physiologischen Milieu besitzen.
3. die Schwermetalle im Organismus erreichen, z. B. intrazelluläre Bereiche^{<1624>}. Seine Verteilung in den Kompartimenten des Organismus muss der von den toxischen Metallen entsprechen (Lipophilie/Hydrophilie). Intrazelluläre Metalleinlagerung spielt vor allem bei „älteren“ Vergiftungen eine Rolle.
4. möglichst gut verträglich sein. Weder der Chelatbildner noch die entstehenden Komplexe dürfen toxisch sein und sollten möglichst wenige Nebenwirkungen haben.
5. eine geringe Eigentoxizität haben, um in hoher Dosierung verabreicht werden zu können. Da die Komplexbildung eine Gleichgewichtsreaktion ist, ist eine möglichst hohe Dosis über eine genügende Zeit erforderlich, um möglichst viel des toxischen Metalls zu binden (eventuell wiederholte Gabe).
6. keine fötotoxischen und teratogenen Eigenschaften zeigen.
7. zur Behandlung von chronischen Vergiftungen für eine Langzeittherapie geeignet sein.
8. die Metalle aus ihren Bindungen an biologische Moleküle lösen können, d.h. er muss die Metallionen fester binden als die biologischen Kompartimente. Dazu ist eine geeignete Zahl und Art der funktionellen Gruppen im Chelatbildner notwendig.
9. mit den toxischen Metallen nicht toxische Komplexe bilden.

10. die Ausscheidung der Metalle aus dem Körper fördern. Die entstandenen Komplexe sollten möglichst rasch über die Niere oder die Galle ausgeschieden werden.
11. eine Umverteilung der Schwermetalle im Körper verhindern, z. B. darf er zu keiner Anreicherung im Gehirn führen.
12. die Aufnahme des Schwermetalls aus dem Magen-Darm-Trakt verringern.
13. eine möglichst hohe Selektivität und Affinität für die toxischen Metalle haben. Die Bindung des Chelatbildners mit den toxischen Schwermetallen muss fester sein als mit den essentiellen Mineralien, Spurenelementen und H⁺-Ionen. Dies gilt insbesondere für Calcium, das im Plasma in größerer Menge vorliegt^{<673>}, sowie für Zink, Eisen oder Kupfer (hoher therapeutischer Index). Dies bewirkt ein geringeres Risiko für Nebenwirkungen und eine bessere Effektivität, da kein unnötiger Verbrauch von DMPS z. B. durch Zn stattfindet.
14. möglichst stabil sein und ein inertes metabolisches Verhalten zeigen. Der Chelatbildner darf nicht durch metabolischen Ab- oder Umbau inaktiviert werden.
15. stabile Komplexe bei physiologischem pH und im sauren pH des Urins bilden.

Fazit:

DMPS erfüllt die meisten der an einen guten Chelatbildner gestellten Forderungen:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
✓	✓	± ¹⁾	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	? ²⁾	✓	- ³⁾	✓

- 1) *DMPS wirkt vorwiegend extrazellulär, gelangt aber auch teilweise in die Zellen.*
- 2) *Um bei oraler Schwermetallvergiftung eine Steigerung der Giftaufnahme aus dem Magen-Darm-Trakt auszuschließen, kann DMPS parenteral verabreicht werden.*
- 3) *DMPS wird relativ schnell zu Disulfiden oxidiert. Diese können im Körper teilweise wieder reduziert werden und haben auch noch Antidotwirkung.*

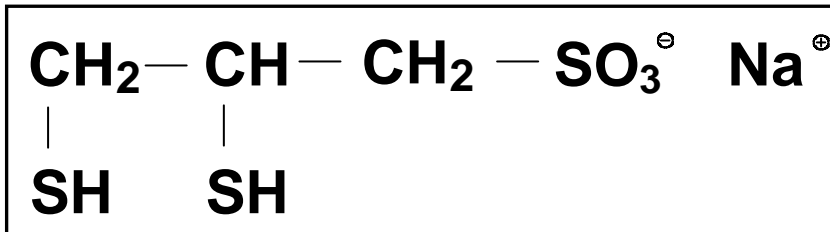
Neben thermodynamischen Faktoren (Komplexbildungskonstante) spielen auch kinetische Faktoren für die Auswahl eines geeigneten Antidots eine Rolle:

- Geschwindigkeit der Konzentrationsabnahme des Antidots im Plasma.
- Clearance des Metalls bzw. Komplexes aus dem Plasma.
- Reaktionsgeschwindigkeit des Chelatbildners mit an biologische Moleküle gebundenen Schwermetallen.
- Fähigkeit des Chelatbildners, dem Schwermetall in seine wichtigsten Körperdepots folgen zu können^{<669>}.

Wegen des asymmetrischen Kohlenstoffs [C2] kann DMPS in zwei verschiedenen optischen Isomeren (R oder S) sowie als Racemat (R,S) vorliegen^{<69,87>}. Die verschiedenen Isomere zeigen tierexperimentell keine signifikanten Unterschiede bezüglich Resorption, Toxizität oder Wirksamkeit^{<617,706>}. Deshalb kann bei der Herstellung des Wirkstoffs eine aufwendige Racemattrennung entfallen. Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf das Racemat.

3 Chemie

Das Natriumsalz der (R,S)-2,3-Bis(sulfanyl)propan-1-sulfonsäure - frühere Bezeichnung: (R,S)-2,3-Dimercaptopropan-1-sulfonsäure (DMPS) - ist ein Komplexbildner aus der Gruppe der vicinalen Dithiole^{<675>}. Es ist ein oral und parenteral verfügbarer, wasserlöslicher, überwiegend extrazellulär wirkender Chelatbildner mit zwei Sulfhydryl- und einer Sulfonatgruppe^{<1427>}. Seine wichtigsten Reaktionsmöglichkeiten sind Redox- und Komplexbildungsreaktionen^{<1084>}. Wegen der beiden benachbarten SH-Gruppen besitzt DMPS eine hohe Affinität zu vielen schwefelaffinen Schwermetallen und bildet mit diesen stabile Komplexe^{<87,675,824,877>}. Die Wasserstoffe der beiden Sulfhydrylgruppen werden dabei unter Bildung einer stabilen Ringstruktur durch das schwefelaffine Metall ersetzt^{<1473>}. Die beiden Sulfhydrylgruppen bewirken auch die reduktiven Eigenschaften^{<824,1473>}. Die polare Sulfonsäuregruppe beeinflusst vor allem das physikalisch-chemische Verhalten und ist für die Wasserlöslichkeit von DMPS^{<494,670,735,960,1062>} und damit für einige pharmakokinetische Eigenschaften (z. B. geringe Fettlöslichkeit^{<69>}) verantwortlich.



EINECS-Nr.: 223-796-3
 Merck-Index: 3197
 ASK-Nummer : 165 42
 SL-Nummer : 043 751
 ABDATA-Nr. : 959 102

Summenformel : $\text{C}_3\text{H}_7\text{NaO}_3\text{S}_3$ [CAS-Nummer: 4076-02-2]

Molekulargewicht : 210,27

DMPS enthält normalerweise 1 Kristallwasser^{<1138>}

$\text{C}_3\text{H}_7\text{NaO}_3\text{S}_3 \times \text{H}_2\text{O}$ [MG 228,28, CAS-Nummer: 207233-91-8]

SI conversion:
 mg/L x 0,053 = mmol/L^{<663a>}

3.1 Physikalisch-chemische Parameter

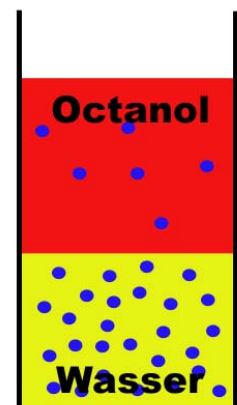
Verschiedene physikalisch-chemische Parameter von DMPS oder seinen Komplexen geben Hinweise, ob und wie gut das Antidot bei Vergiftungen mit verschiedenen Schwermetallen wirken kann.

3.1.1 Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient

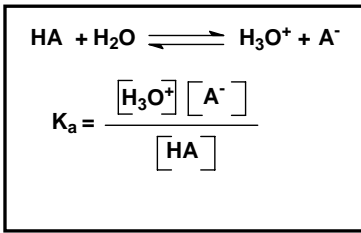
Das Octanol-Wasser-System ist ein Modellsystem für eine erste vergleichende Abschätzung der Verteilung von Wirkstoffen zwischen wässrigen und lipophilen Kompartimenten im Organismus.

$$K_{OW} = \frac{C_{\text{Octanol}}}{C_{\text{Wasser}}}$$

Wasser und n-Octanol sind nicht mischbar und bilden ein Zweiphasensystem. Der Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient K_{OW} beschreibt das Verhältnis der Konzentration eines Stoffes in Octanol zu seiner Konzentration in Wasser nach Einstellung des Gleichgewichts. Er dient als Maß für die Wasser- oder Fettlöslichkeit der Verbindung. Für ein $K_{OW} < 1$ folgt, dass der größere Teil in der Wasserphase vorliegt, also eher hydrophil ist. Bei einem $K_{OW} > 1$ überwiegt die Konzentration im Octanol, ist die Substanz also eher lipophil. Je größer der Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient ist, um so lipophiler ist eine Substanz, je kleiner, desto hydrophiler. Gelegentlich wird anstelle des Octanols auch ein anderes mit Wasser nicht mischbares Lösungsmittel eingesetzt, z. B. Chloroform.



3.1.2 Säurekonstante

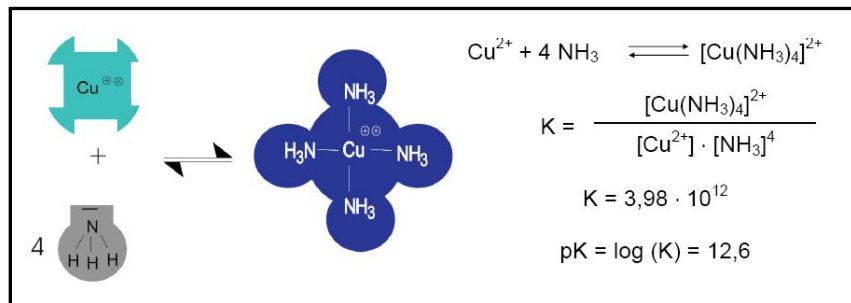


Die Säurekonstante (bzw. der pK_a -Wert) ist ein Maß für die Stärke einer Säure. Je kleiner der pK_a -Wert, desto stärker ist die Säure bzw. desto acider ist die Verbindung. Der pK_a -Wert entspricht dem pH-Wert einer Lösung, bei dem HA und A^- in gleicher Konzentration vorliegen. Je kleiner der pK_a -Wert, desto stärker ist die Säure. So hat zum Beispiel Schwefelsäure einen pK_a -Wert von -3, Essigsäure von 4,75.

Der pK_a -Wert von DMPS oder seinen Komplexen gibt Hinweise, ob die Substanzen bei physiologischem pH-Wert dissoziiert und damit in Ionenform vorliegen. Dies ist u.a von Bedeutung für den Übertritt aus dem Blut ins Gehirn durch die Blut-Hirn-Schranke, die das Gehirn vor schädlichen Substanzen schützt. Für ionische Substanzen ist der Übergang normalerweise nicht möglich.

3.1.3 Komplexbildungskonstante (Stabilitätskonstante)

Ein Komplex ist eine Verbindung, bei der ein Zentralatom (in dem Beispiel ein Cu^{2+} -Ion), von einem oder mehreren Liganden (im Beispiel von 4 Ammoniakmolekülen) umgeben ist. Die Liganden (von lateinisch ligare = binden) umschließen das Zentralatom. Das Wort Komplex leitet sich vom lateinischen complexus = umfasst, umschlungen ab.



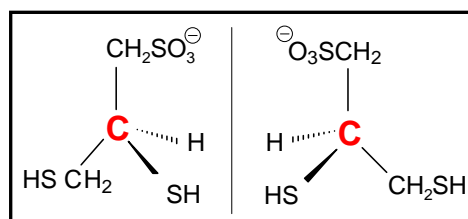
Die Komplexbildung ist eine Gleichgewichtsreaktion. Je stabiler ein Komplex ist, desto weiter ist das Gleichgewicht in Richtung Komplex verschoben, desto weniger freies, unkomplexiertes Metall liegt noch vor. Die Komplexbildungskonstante K wird nach dem Massenwirkungsgesetz aus den Konzentrationen der an dem Gleichgewicht beteiligten Stoffe berechnet. Sie ist ein Maß für die Komplexstabilität: Je größer K, desto stabiler ist der Komplex. Man bezeichnet sie deshalb auch als Stabilitätskonstante. Da die K-Werte stabiler Komplexe sehr groß sind, verwendet man zur leichteren Übersicht deren dekadische Logarithmen pK . Dabei ergeben sich meist Zahlen im zweistelligen Bereich.

Die Liganden unterscheidet man in ein- und mehrzählige Liganden. Einzählige wie Ammoniak bilden nur eine Bindung zum Zentralatom aus. Mehrzählige besitzen mehrere funktionelle Gruppen, die an das Zentralatom binden. DMPS gehört auf Grund seiner beiden SH-Gruppen zu den zweizähligen Liganden.

Hat ein Komplexbildner mehrere Liganden zur Auswahl, wird er diejenigen bevorzugen, für die er eine größere Komplexbildungskonstante hat. Liganden mit großem pK -Wert verdrängen die Liganden mit niedrigem pK -Wert aus ihren Komplexen. Für die therapeutische Wirksamkeit von Antidota bedeutet dies: Nur wenn der Chelatbildner einen höheren pK -Wert mit dem Metall hat als die biologischen Moleküle, vermag er das Schwermetall aus seinen Bindungen an diese Moleküle zu mobilisieren.

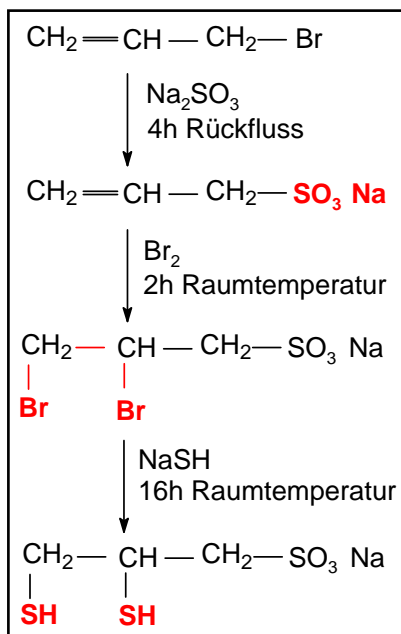
3.2 Struktur

Wegen des asymmetrischen Kohlenstoffs kann DMPS in zwei verschiedenen optischen Isomeren (R oder S) sowie als Racemat (R,S) vorliegen^{<69,87,295>}. Die verschiedenen Isomere zeigen tierexperimentell keine signifikanten Unterschiede bezüglich Resorption, Toxizität oder Wirksamkeit^{<69,617>}.



Durch Rotation um die C2-C3-Bindung entstehen verschiedene Konformere, die durch eine Energiebarriere von 11 kJ/mol von einander getrennt sind. Die Bindung ist deswegen bei Raumtemperatur frei drehbar. Durch quantenmechanische Berechnungen wurde die energetisch stabilste räumliche Struktur des neutralen DMPS-Moleküls ermittelt. Der Abstand der beiden Thiolgruppen wurde im neutralen Molekül auf 3,43 Å bestimmt^{<1480>}.

3.3 Synthese

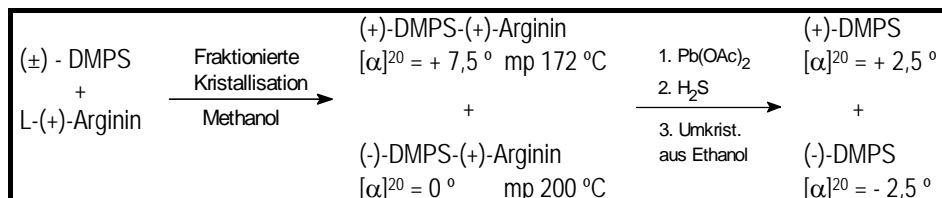


DMPS wurde erstmals 1951 synthetisiert^{<659,670,1138,1269>}. Seine Synthese ist schwieriger als die von BAL^{<673>} oder DMSA^{<1238>}. Die Firma HEYL hat ein eigenes Verfahren zur Herstellung entwickelt. Vorteile dieser Methode sind die erhöhte Ausbeute, die Reinheit des Produkts und die Möglichkeit, die Synthese als „Eintopfverfahren“ durchzuführen^{<1118-1120>}.

Das zur Bromierung der Allylsulfonsäure benötigte Brom Br₂ kann auch in situ elektrochemisch aus Bromid hergestellt werden. Hohe Stromdichte oder höhere Temperaturen führen dabei zu schlechteren Ausbeuten. Während bei 28-30 °C die Ausbeute an 2,3-Dibrompropan-1-sulfonsäure 93 % betrug, fiel sie bei 50 °C auf 65 %^{<1101>}. Der Brom-SH-Austausch kann statt mit NaSH auch mit KSH in wässriger Lösung erfolgen^{<251,781>}.

Die Reinigung des DMPS erfolgt durch Fällen als Bleisalz^{<251,1101,1118-1120>}. Aus dem Niederschlag wird DMPS durch H₂S wieder freigesetzt. Danach wird es aus 90 %igem Alkohol^{<602,1118-1120,1138>}, Aceton oder Ethylacetat^{<1528>} umkristallisiert. Bei der Zersetzung des getrockneten Bleisalzes in EtOH/HCl fällt unlösliches PbCl₂ aus. Die ethanolische DMPS-Lösung kann

noch mit Aktivkohle gereinigt werden^{<975>}. DMPS mit einem Gehalt von 98,7 bis 100 % erhält man durch Zersetzen des Bleisalzes in saurer alkoholischer Lösung und anschließendem Ausfällen des DMPS^{<756>}.



Die Racemattrennung von DMPS kann mit L-(+) Arginin oder Brucin durchgeführt werden^{<617>}.

3.4 Eigenschaften

	DMPS	BAL	DMSA
Octanol/Wasser	0,083	5,084	0,047
Octanol/Phosphat-Puffer (pH 7,4)	0,0018	4,975	0,0017

Octanol-Wasser/Puffer Koeffizient verschiedener Dimercapto-Antidota^{<1210>}

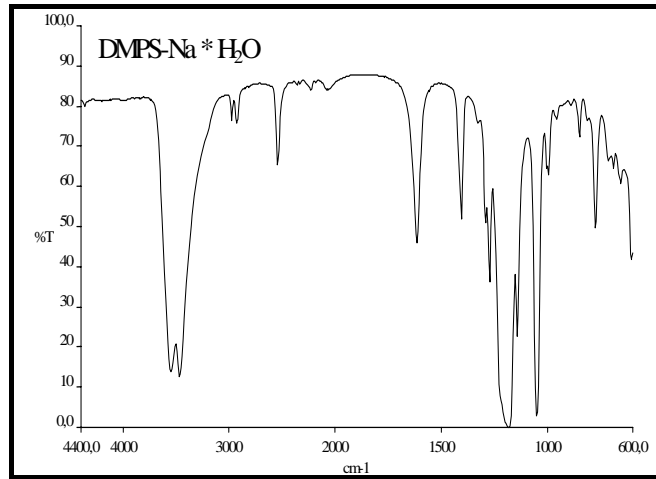
DMPS ist ein weißes bis fast weißes kristallines Pulver^{<69,260, 285,295,735,1270>} mit schwachem, charakteristischem Eigengeruch. Das Monohydrat ist nicht hygroskopisch^{<141>}, das wasserfreie Na-DMPS nimmt an Luft 1 Mol Wasser auf. Als Natriumsalz einer Sulfonsäure ist DMPS leicht löslich in Wasser^{<141,260,295,602,734,735,1270>}, weniger gut löslich in Methanol^{<611>}, noch schlechter löslich in Ethanol^{<611,942>} und unlöslich in unpolaren Lösungsmitteln wie Ether^{<611>}. Die Löslichkeit in Wasser beträgt 350 mg/mL, in DMSO 926 mg/mL^{<1023>}. 100 g einer gesättigten DMSO-Lösung enthalten 45,8 g DMPS^{<1023>}.

Von der freien Dimercaptopropansulfonsäure lösen sich bei 25 °C 23 g in 1 l ungepuffertem Wasser und senken den pH auf 1,25^{<997>}. Mit steigendem pH nimmt die Löslichkeit der Säure in Wasser bei 25 °C zu: pH 1: 17 g/L, pH 2: 72 g/L, pH 3: 614 g/L^{<997>}.

Der Schmelzpunkt liegt bei 235 °C^{<602,1138>}. Der Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient ist 0,083^{<552, 1210>}, in Phosphatpuffer (pH 7,4) 0,0018^{<1210>}. Die polaren Verbindungen DMPS und DMSA liegen hauptsächlich in der Wasserphase vor. Mit einem $K_{ow} > 1$ ist BAL dagegen deutlich weniger polar. Deshalb kann es im Gegensatz zu DMPS die Blut-Hirn-Schranke durchdringen.

Im Massenspektrum findet man neben dem Molekülpeak bei 187 m/z zwei intensive Peaks bei 153 (-SH₂) und 155 m/z^{<500>}. Im UV-Spektrum absorbiert DMPS bei 240 nm^{<1480>}.

Im IR-Spektrum^{<997,1084,1409>} dominiert bei 3454 cm⁻¹ die Streckschwingung der Sulfonsäuregruppe. Die SH-Gruppen zeigen sich bei 1636 cm⁻¹ (Streckschwingung) bzw. 1190 cm⁻¹ (Beugeschwingung)^{<997>}.



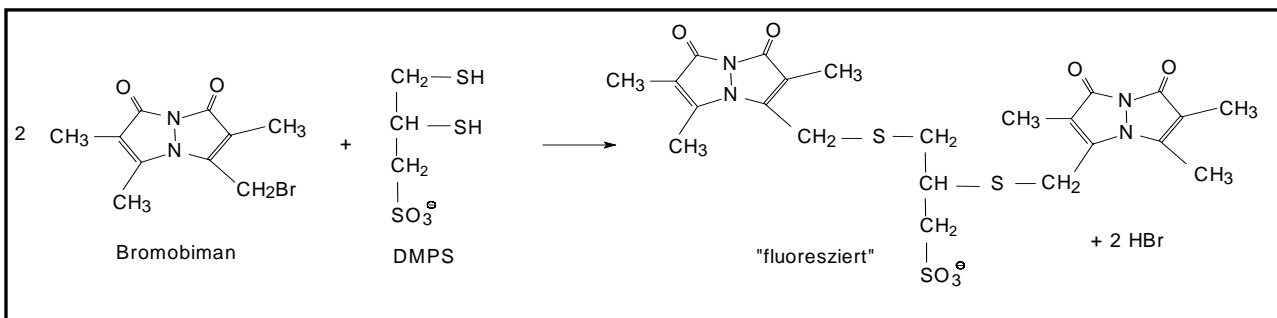
IR-Spektrum von DMPS-Na · 1 H₂O

DMPS kann nasschemisch, dünnschichtchromatographisch^{<1395>} oder mittels HPLC nachgewiesen werden. DMPS und DMPS-Disulfid lassen sich durch Papierchromatographie trennen^{<109>}. Die Reinheit von DMPS kann mittels HPLC überprüft werden. Die gleichzeitige spektrophotometrische und elektrochemische Detektion erlaubt dabei Hinweise auf die Art der Verunreinigungen (Oxidationsprodukte, „Homodisulfide“)^{<229,230>}.

Zur Bestimmung des DMPS-Gehalts sind in der Literatur mehrere Methoden beschrieben:

- jodometrische Titration der SH-Gruppen^{<960,1249>}
- HPLC gegenüber einem Standard
- photometrisch bei 412 nm nach Umsetzung mit Ellmanns Reagens^{<145,247, 1516>}. Die Grenze für dieses Verfahren liegt bei 0,3 µg/mL^{<247>}
- Titration mit N-Bromsuccinimid^{<526>}
- Umsetzung mit 4,4'-Dithiopyridin^{<893>}
- Titrimetrisch mit CuSO₄. Die Titration mit Blei- oder Quecksilbernitrat ist wegen Problemen mit der Endpunkterkennung nicht reproduzierbar^{<1249>}
- Kolometrisch nach Bildung farbiger Komplexe, z. B. mit Eisen^{<1249>}.

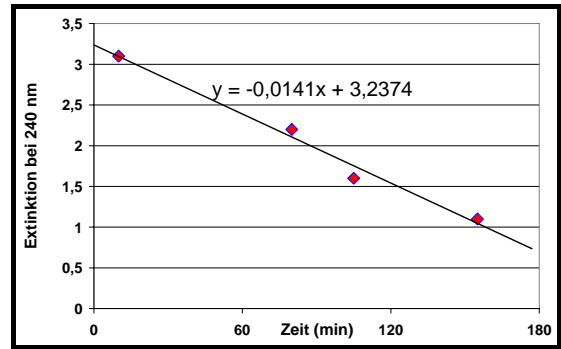
Bei den HPLC-Untersuchungen biologischer Proben wird DMPS oft mit Bromobiman markiert, weil dabei eine fluoreszierende Verbindung entsteht^{<892,894>}. Auf diese Weise kann eine Nachweisgrenze im Urin von 10 pmol pro 20 µl (≈ 0,1 mg/L) erreicht werden^{<58>}.



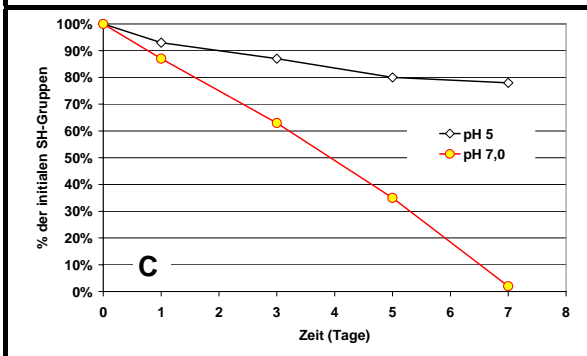
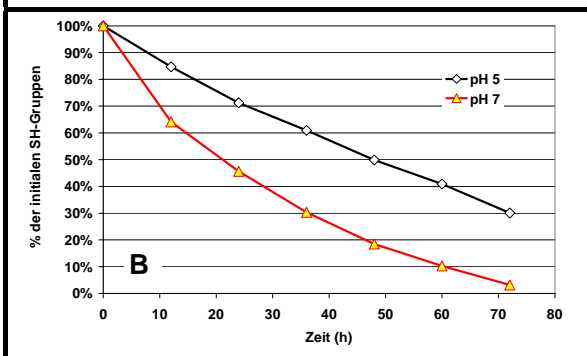
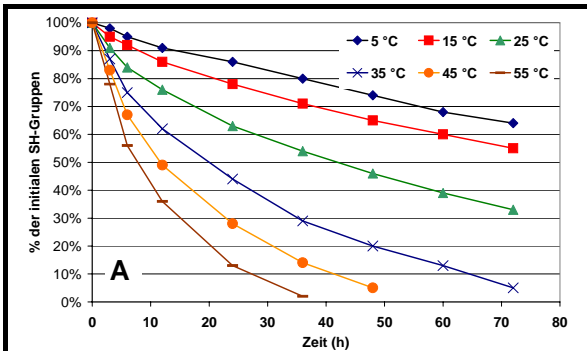
3.5 Oxidation

In kristalliner Form ist DMPS stabil^{<30,734>}. So behält es nach 2-stündiger Erwärmung auf 140 °C seine Antidotwirkung^{<69,870>}. Das Bestrahlen einer Lösung mit Röntgenstrahlen verändert die Wirksamkeit nicht^{<297>}. In gefrorenem Zustand ist eine „Lösung“ über 7 Tage haltbar^{<71>}. In reinem Wasser ist DMPS relativ stabil, erst die Anwesenheit von Elektrolyten beschleunigt die Oxidation^{<642>}.

In Lösung ist DMPS wie alle Dithiole oxidationsempfindlich^{<1480>}. Dies gilt insbesondere im Alkalischen bei $\text{pH} > 7$ ^{<71,240,1480>}. Während sich bei einem pH-Wert von 7 bei 20 °C die Konzentration der SH-Gruppen innerhalb von 3 Tagen halbierte, fiel bei pH 12 in Kontakt mit Luft die UV-Absorption des DMPS in 2 Stunden auf die Hälfte^{<351,1480>}. In Gegenwart von Metallkatalysatoren^{<960>} (z. B. Eisen^{<69,1395>}) oder bei höheren Temperaturen^{<960>} verläuft die Reaktion schneller.

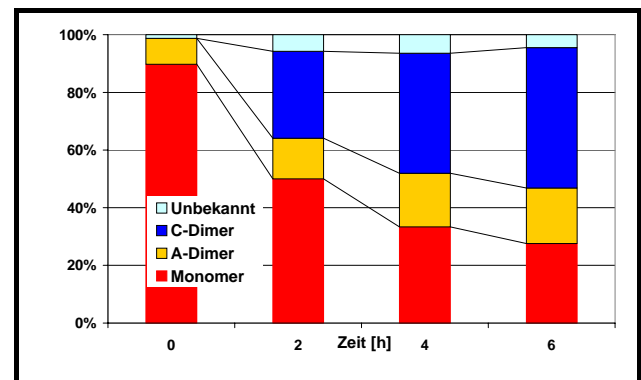


Zeitliche Abnahme der Extinktion einer DMPS-Lösung an Luft (0,35 mM DMPS in 0,01 m NaOH, $\text{pH}=12$)^{<351,1480>}



- A. Temperaturabhängigkeit der Stabilität einer wässrigen DMPS-Lösung bei $\text{pH} 7,0$
- B. pH-Abhängigkeit der Stabilität einer wässrigen DMPS-Lösung bei 35 °C (1 mmol/L, Phosphat gepufferte Kochsalzlösung, % der initialen SH-Gruppen)^{<960>}
- C. pH-Abhängigkeit der Stabilität einer wässrigen DMPS-Lösung (0,1 mmol/L, 24 °C) (% der initialen SH-Gruppen)^{<71>}

In Krebs-Ringer-Elektrolytlösung ($\text{pH} 7,4$, 37 °C) war bei kontinuierlicher Durchleitung von 95 % $\text{O}_2/5$ % CO_2 nach 30 Minuten praktisch alles DMPS oxidiert. Die Halbwertszeit für die Reaktion betrug 4,3 Minuten^{<744>}. In physiologischer Perfusionslösung ($\text{pH} 7,4$, 25 °C) nahm die Zahl freier SH-Gruppen (Nachweis mit Ellman's Reagenz) in 5 Stunden um 20 %, in 21 Stunden um 92,8 % ab^{<1597>}. Nach 24-stündigem Durchleiten von Sauerstoff bei 37 °C konnten keine freien SH-Gruppen mehr nachgewiesen werden. Massenspektren zeigten, dass > 90 % der Substanz als zyklisches Dimeres vorlag, der Rest als höhermolekulare zyklische Oligomere^{<643>}.



Spontane Oxidation einer wässrigen DMPS-Lösung (monomeres, azyklisches Dimeres, zyklisches Dimeres DMPS sowie DMPS unbekannter Struktur) [$\text{pH} 7,4$, 37 °C]^{<892>}

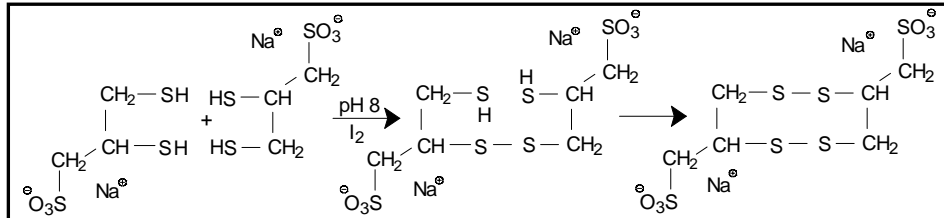
Bei der Oxidation entstehen Disulfide entweder aus zwei Molekülen DMPS oder durch Reaktion mit anderen Thiolverbindungen. Wie durch HPLC und Massenspektroskopie nachgewiesen wurde, liegen die Disulfide überwiegend als unterschiedliche zyklische Verbindungen vor^{<892>} (siehe 5.3 Metabolismus). Durch Zugabe von H_2O_2 zu einer wässrigen Lösung von DMPS entsteht unter

Katalyse mit FeCl_3 ein Gemisch verschiedener, geladener DMPS-Oligomere, die durch Reduktion wieder in DMPS umgewandelt werden können^{<959>}. Das Gleiche gilt für die Oxidation mit Sauerstoff unter Katalyse mit FeSO_4 ($\text{pH} = 9,0$, 40 °C). Das Ende der Oxidation ist am Verschwinden der roten Farbe des Eisen-DMPS-Chromophors erkennbar. Mit Ellman's-Reagenz sind keine freien

SH-Gruppen mehr nachweisbar^{<873,1092,1395>}. Durch Reduktion mit Dithiothreitol DTT entsteht wieder freies DMPS^{<1092,1395>}. Die Oxidation kann auch elektrochemisch durchgeführt werden. Dabei entstehen zunächst Disulfide, die dann zu Tetrasulfiden weiterreagieren. Daneben wurden Sulfoxylate und Sulfate nachgewiesen^{<1092>}. Elektrochemisch können die Mercaptan- auch zu Sulfonsäuregruppen oxidiert werden^{<1373>}.

Durch Oxidation mit Jod kann DMPS quantitativ in DMPS-Tetrasulfid umgewandelt werden. SH-Gruppen sind dann nicht mehr nachweisbar. Durch anschließende Reduktion mit DTT, Natriumborhydrid NaBH₄,

oder elektrochemisch ist die Umwandlung wieder reversibel. 99,3 % der SH-Gruppen wurden experimentell wieder gefunden^{<893>}.



DMPS reduziert unter physiologischen Bedingungen (37 °C, pH 7,4) Zystin bzw. reagiert mit Zystein zu gemischten Disulfiden^{<1326>}. Wegen seiner vicinalen SH-Gruppen kann es in vitro Proteine vernetzen^{<1050a>}. In Phosphatpuffer spaltet es Glutathiondisulfid zu Glutathion^{<58>}. Besonders in alkalischer Lösung reduziert DMPS Methylenblau. Die Reaktion wird durch Selenit katalysiert^{<462>}. DMPS reduziert schnell und vollständig Dehydroascorbinsäure zu Vitamin C und wird dabei zum Disulfid oxidiert^{<785>}.

Die Geschwindigkeit der Reaktion von DMPS mit Natriumnitrit soll, wie umfangreiche Studien zeigten, von der Erdgravitation abhängig sein^{<505>}. Die Oxidationsrate von DMPS mit NaNO₂ variiert mit dem Gravitationsfeld der Erde^{<1460>}.

DMSA ist weniger oxidationsempfindlich als DMPS^{<731>}. Im Antioxidationstest mit DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) wurde folgende Reihenfolge der antioxidativen Wirkung festgestellt: Vitamin C > DMPS > DMSA > DPA^{<238>}. Die Reaktion von DPPH mit Vitamin E war bei 20 °C nach 2 min, mit DMPS nach 34-35 min beendet. Bei 37 °C dauerte die Reaktion mit DMPS noch 8, bei 50 °C noch 5,4 min. Die Reaktion mit dem reaktiveren Fremy-Salz (Kalium Nitrosodisulfonat) war nach 2 Minuten beendet^{<1168>}.

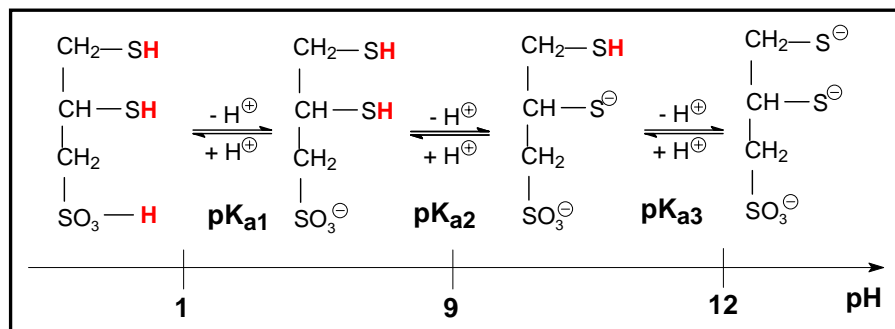
DMPS löscht konzentrationsabhängig die durch Sauerstoffradikale ausgelöste Luminolchemilumineszenz^{<158>}.

Fazit:

Gelöst ist DMPS sehr oxidationsempfindlich. Deswegen muss ein Luftkontakt der Lösung möglichst vermieden werden. Dimaval Injektionslösung muss sofort verwendet werden^{<1238>}. Angebrochene Ampullen dürfen nicht aufbewahrt, sondern müssen verworfen werden. Bei geschlossenen Ampullen ist durch ein spezielles Herstellungsverfahren eine Haltbarkeit von 3 Jahren gesichert.

3.6 Säure - Basen - Reaktion

DMPS hat drei azide Protonen. In stark saurer Lösung (pH < 1) liegt DMPS undissoziiert als neutrales Molekül vor^{<1488>}. Mit steigendem pH-Wert werden sukzessive die Protonen abgespalten, bis schließlich ein dreifach negativ geladenes Anion resultiert^{<351,1077>}.



^{1488>}. In wässriger Lösung ist die Sulfonsäuregruppe komplett, eine Sulfhydrylgruppe teilweise dissoziiert^{<1095>}. Ab pH 12 sind beide Sulfhydrylgruppen dissoziiert^{<1586>}.

Mittels Elektrophorese wurden die Ladungen von DMPS und DMSA untersucht. Bei pH 7 liegen beide Antidote als Anion vor. DMSA zeigte wegen der beiden Carboxylgruppen eine höhere negative Ladung als DMPS^{<1576>}.

	DMPS	DMSA
2 freie SH-Gruppen	-1,23	-1,71
1 SH-Gruppe mit Propionsäure verestert	-1,10	-1,67
beide SH-Gruppe mit Propionsäure verestert	-1,04	-1,48

Die Protonenabgabe aus der Sulfonsäuregruppe in Wasser ist exotherm ($\Delta H = -0,56$ kJ/Mol), die Dissoziation der beiden Sulfhydrylgruppen verläuft endotherm^{<1077,1487>}. Der Komplex aus Methylquecksilber und DMPS gibt das dritte Proton leichter ab ($pK_{a3} = 7,6$)^{<84, 1360>}. Ursache dafür ist die Bildung der stabilen Ringstruktur des Komplexes.

Elektrische Ladung von DMPS bzw. DMSA (pH 7, 20 °C)^{<1576>}

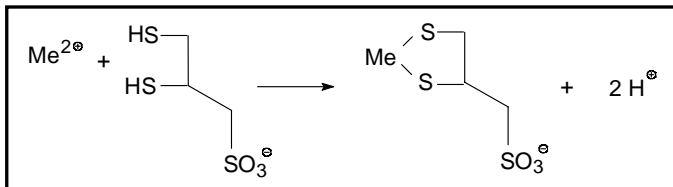
Literatur	84	1305	47	103, 1488	1487	1056	1529	1077	664	1475	1147
pKa1					1,1	1,3		1,1		1,1	
pKa2	8,7	8,8	8,93	8,5	9,4	9,1	8,5	9,15		8,6	9,15
pKa3	11,4	11,2	11,94	11,6	12,1	12,6		12,74	12,5	11,6	12,8

pKa-Werte der einzelnen Dissoziationsstufen von DMPS

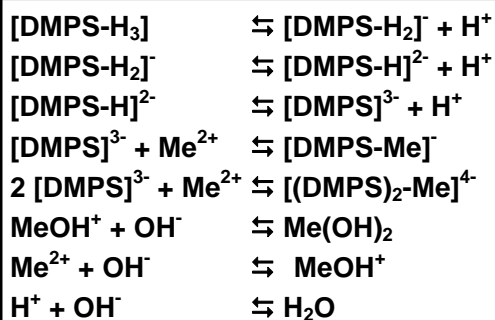
Fazit:

Sowohl im Plasma (pH 7,3-7,5) als auch im Urin (pH ≈ 4,8) liegt die DMPS als Anion vor. Dies bedeutet zum einen eine gute Löslichkeit in beiden Medien, zum anderen ein geringeres Risiko von Nebenwirkungen, da sich DMPS überwiegend extrazellulär im Plasma befindet.

3.7 Komplexbildung



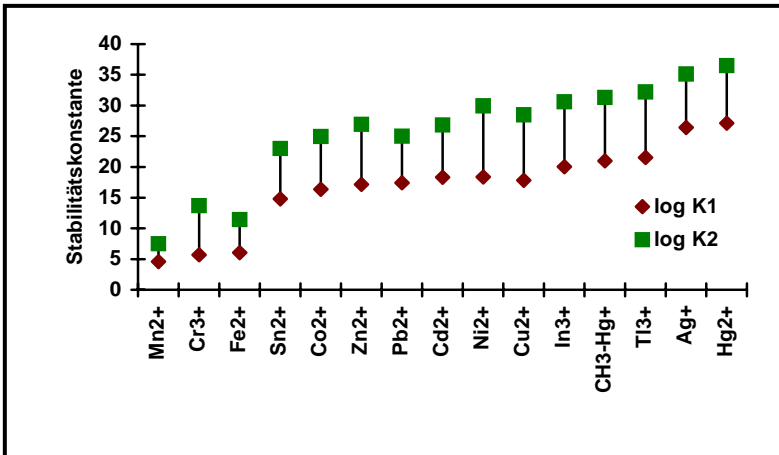
DMPS bildet in exothermer Reaktion^{<690>} mit vielen Schwermetallen stabile Komplexe^{<58,260,673,690,1586>}. Als weiche Lewisbase bevorzugt es weiche Lewissäuren^{<8,667>} bzw. Metalle, die unlösliche Sulfide bilden^{<682,1480>}. Die meisten Komplexe sind wasserlöslich, nur der Bleikomplex fällt aus^{<1118-1120>}. Überwiegend handelt es sich dabei um Chelate, d.h. um Komplexe, bei denen die Schwermetalle in einer Ringstruktur gebunden sind^{<58,494,993>} und die sich durch vergleichsweise hohe Bindungskonstanten auszeichnen^{<666>}. Die Komplexe sind so stabil, dass Komplexe verschiedener Metalle chromatographisch getrennt werden können^{<1076,1328>}. Die Stabilität der Ringstruktur ist auch ein Grund dafür, dass Dithiole das Quecksilber besser aus seinen Bindungen an Biomoleküle lösen können als Monothiole^{<1198>}. Mit Ausnahme von Cd²⁺ sind die Metall-Komplexe des DMPS stabiler als die von BAL^{<69>}.



Bei der Komplexbildung spielen verschiedene Gleichgewichtsreaktionen eine Rolle. Diese bedingen u. a. die pH-Abhängigkeit der Chelatbildung^{<689>}. Bei saurem pH entstehen bevorzugt 1:1 Komplexe, bei pH > 6 1:2 Komplexe^{<1328>}.

Die Stabilitätskonstanten pK für die untersuchten Metalle sind unterschiedlich: am besten wird Quecksilber gebunden, während die Bindung zum Zink deutlich schwächer ist^{<365,1055,1058,1360>}. Eine ähnliche Reihenfolge findet man für die Löslichkeitsprodukte der binären Sulfide der Metalle^{<437,960>}. Je größer der pK_L-Wert ist,

umso schlechter löslich ist das Sulfid. Dies weist darauf hin, dass die Bildung der Metall-Schwefel-Bindung ein entscheidender Schritt für die Stabilität der Komplexe ist.



Metallion	pK ₁	pK ₂
	Me : 1 DMPS	Me : 2 DMPS
Ag ⁺	26,38	35,12
Cd ²⁺	18,26	26,82
Co ²⁺	16,34	24,95
Cr ³⁺	5,7 ^{**}	13,7 ^{**}
Cu ²⁺	17,76	28,45
Fe ²⁺	6,02 [*]	11,4 [*]
Hg ²⁺	27,05	36,52
CH ₃ -Hg ⁺	21,0 [*]	31,3 [*]
In ³⁺	20,02	30,59
Mn ²⁺	4,62	7,51
Ni ²⁺	18,37	29,94
Pb ²⁺	17,42	25,05
Sn ²⁺	14,80	22,98
Tl ³⁺	21,51	32,21
Zn ²⁺	17,18	26,93

Ag ⁺	As ³⁺	Cd ²⁺	Cu ⁺	Cu ²⁺	Fe ²⁺	Fe ³⁺	Hg ²⁺	Hg ⁺	Pb ²⁺	Zn ²⁺
50	25,3	27,9	50	40,2	21,6	27	51,2	53	28,6	21,7

p_KL-Werte der Löslichkeitsprodukte für binäre Sulfide in wässriger Lösung^{<437,960>}

Schwermetall	Abnahme (%)
Hg ²⁺	95,3
Cu ²⁺	92,7
Co ²⁺	90,0
Ni ²⁺	88,5
Fe ³⁺	81,4
Fe ²⁺	73,5

Abnahme des Schwermetallgehalts in Abwässern durch Behandlung mit Polyethylenamin-DMPS-Verbindung^{<1095>}

Stabilitätskonstanten verschiedener Metall-DMPS-Komplexe (1:1 bzw. 1:2)^{<1077>}, ^{<690,1115>}, ^{<1096>}

Auch Untersuchungen auf freie SH-Gruppen mit Ellman's Reagenz in Lösungen aus DMPS und Metallsalzen deuten auf diese Reihenfolge hin. Während bei Hg²⁺ keine freien SH-Gruppen mehr nachweisbar waren, lagen bei Cd²⁺ 20 - 30 %, bei Pb²⁺ 70 - 80 % der SH-Gruppen noch frei vor^{<1049>}.

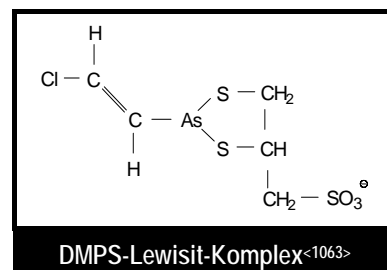
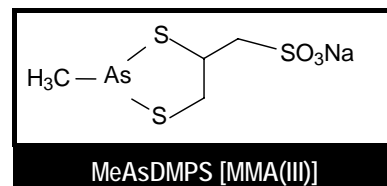
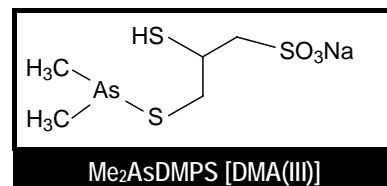
Über die Sulfonsäuregruppe kann DMPS an kationische Polymere (z.B. Polyethylenamin) angelagert werden. Die entstandene Verbindung kann zur Reinigung von Abwässern eingesetzt werden. Hg²⁺, Cu²⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Fe²⁺ und Fe³⁺ können damit entfernt werden^{<1095>}. Die Schwermetalle mit den höchsten Stabilitätskonstanten werden dabei am besten gebunden und damit aus dem Abwasser entfernt.

3.7.1. Antimon (Sb)

Antimon bildet mit DMPS Komplexe. Deshalb kann es mit DMPS bei der Titration von Erdalkalimetallen oder Lanthan maskiert werden^{<950>}.

3.7.2 Arsen (As)

DMPS bildet mit verschiedenen organischen und anorganischen Arsenverbindungen stabile Komplexe^{<155,354,976,977,1063>}, überwiegend mit einer 1:1 Stöchiometrie^{<1063>}, wie es z. B. massenspektroskopisch für Monomethylarsenit(III) [MMA(III)] gezeigt wurde^{<500>}. Nach ¹H- und ¹³C-NMR-Untersuchungen reagiert Arsen mit den vicinalen Sulfhydrylgruppen zu einem fünfgliedrigen Ringsystem^{<1062,1063>} (2-Arsa-1,3-dithiolane^{<956,960>}), was auch durch semiempirische Berechnungen der chemischen Struktur bestätigt wird^{<155>}. Die As-S-Bindungslänge beträgt 2,15 Å^{<155>}, entspricht damit ungefähr der Summe der Kovalenzradien von Schwefel (1,04 Å) und Arsen (1,21 Å)^{<1379>}, was auf eine kovalente Einfachbindung zwischen diesen Elementen deutet^{<960>}.



Dagegen bindet bei Dimethylarsen(III) [DMA(III)] nur eine SH-Gruppe des DMPS. Deshalb zeigt Me_2AsDMPS eine geringere Stabilität und ist oxidationsempfindlicher. MeAsDMPS und Me_2AsDMPS zeigen sowohl in Lösung als auch als Feststoff unterschiedliche Absorptionspeaks im Röntgenspektrum (XANES)^{<1358,1359>}.

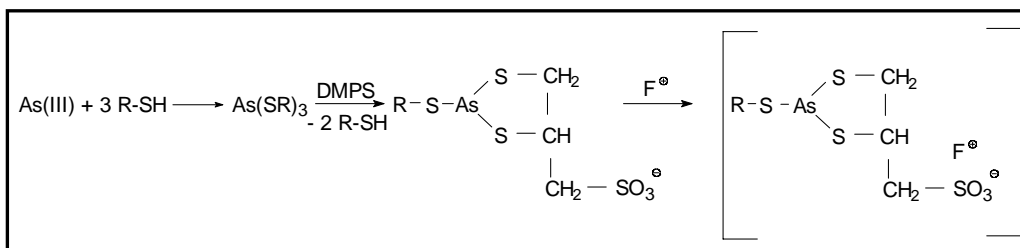
Die Komplexe sind löslich und bilden farblose Lösungen^{<960>}. Sie sind sehr stabil und zerfallen erst im stark Alkalischen (0,1 bis 0,5 m NaOH)^{<500>}. DMPS ist in der Lage, an das Arsen gebundene Monothiole teilweise zu verdrängen^{<976,977>}. Auch an Glutathion gebundenes As(III) wird von DMPS unter Bildung einer 5-atomigen Ringstruktur mobilisiert^{<458>}. Durch Zugabe von DMPS werden gebundene As-haltige Farbstoffderivate wieder aus ihren Strukturen mobilisiert^{<15>}.

DMPS eignet sich zum Maskieren von Arsen bei der Titration von Erdalkalimetallen oder Lanthan^{<950>}. In Chloroform/Pyridin reagiert Nitrophenylarsensäurechlorid mit DMPS innerhalb von 3 Stunden zur entsprechenden Dithioarsinanyl-Verbindung, die aus n-Hexan umkristallisiert werden kann^{<213>}.

DMPS und BAL haben eine ähnliche Bindungskonstante zu Lewisit und Phenyldichlorarsin, während die von DMSA nur ca. 10 % davon beträgt^{<667,1062>}.

Während Arsen(III) in wässriger Lösung nicht an Colestyramin (basisches Austauschharz für Anionen) gebunden wird, bindet es in Gegenwart von DMPS zu über 50 % an diese Substanz. Ursache dafür ist die Entstehung eines stabilen, negativ geladenen Arsen-DMPS-Komplexes^{<1209>}.

Der negativ geladene DMPS-As-Komplex reagiert mit basischen Farbstoffen F^+ (z.B. Rhodamin G) unter Bildung neutraler Ionenassoziate, die in organischen Lösungsmitteln löslich sind^{<976,977>}.

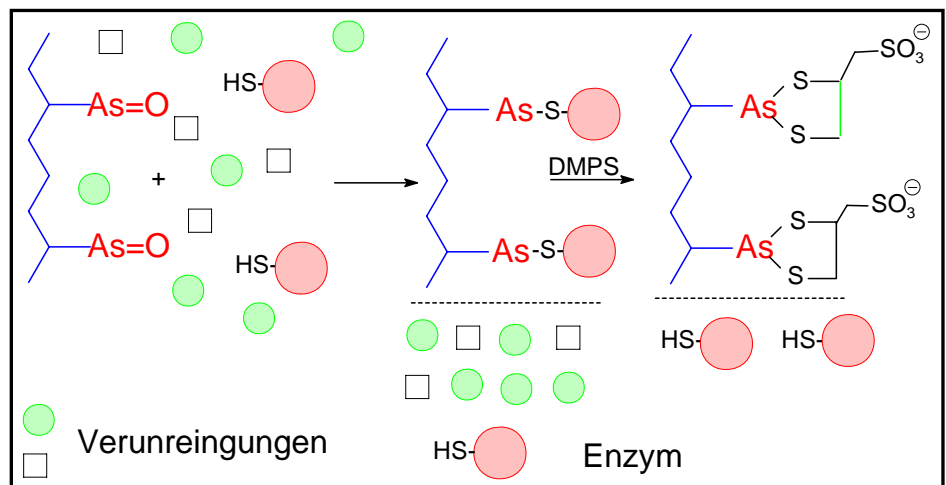


Diese Reaktion erlaubt die photometrische Bestimmung von Verunreinigungen durch Arsen z.B. in Phosphorsäure.

Durch chromatographische Konzentrierung des As(III)-DMPS-Komplexes können As(III) und As(V) nebeneinander bestimmt werden. As(V) wird nicht zurückgehalten. Die Nachweisgrenzen im Trinkwasser liegen für As(III) bei 0,11 $\mu\text{g/L}$ und für As(V) bei 0,15 $\mu\text{g/L}$. In der Luft kann As(III) bis zu einer Grenze von 2,8 ng/m^3 nachgewiesen werden^{<616>}.

Die gute Bindung zwischen DMPS und Arsen kann auch zur Reinigung SH-haltiger Enzyme genutzt werden.

Dazu wird die Proteinlösung an Harzen chromatographiert, an welche zuvor geeignete Arsenverbindungen immobilisiert wurden. Die an das Arsen gebundenen Enzyme können nach dem Auswaschen der Verunreinigungen mit DMPS wieder freigesetzt werden^{<658,1222,1439,1566,1626>}. Monothiole sind dazu



Monothiole sind dazu nicht in der Lage^{<658>}. Auf diese Weise können aktive Proteine aufgereinigt werden^{<1439>}.

3.7.3 Blei (Pb)

Bleisalze bilden mit DMPS in wässriger Lösung in einer exothermen Reaktion ^{<1058,1077,1084>} stabile, gelbliche ^{<959,960>} Komplexe ^{<1058,1084>} die in Wasser unlöslich sind ^{<960,1146>} (zitronengelbe Suspension) ^{<960>} mit einem Zersetzungspunkt von 202 °C ^{<1138>}. Deshalb bietet sich die Fällung als Bleisalz zur Aufreinigung bei der Herstellung von DMPS an ^{<975>}. Es entstehen 1:1- oder 2:1-Komplexe ^{<1077>} (z. B. Pb(NO₃)₂ · 2 DMPS · 2 H₂O ^{<1084>}), mit fünfgliedriger Ringstruktur ^{<1146>}.

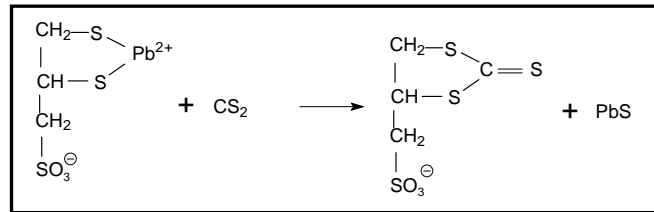
Literatur	1058	1077	1146	1117
Pb ²⁺ + DMPS ³⁻ ⇌ Pb:DMPS ⁻	17,4	17,42	16,38	17,4
Pb ²⁺ + 2 DMPS ³⁻ ⇌ Pb:(DMPS) ₂ ⁴⁻	25,0	25,05	22,21	

Stabilitätskonstanten (pK) für Pb-DMPS-Komplexe

Literatur	1077	1058
[Pb ₁ (DMPS) ₁] ⁻	Δ _r H ₀ = -39,5 kJ/Mol	Δ _r H ₀ = -38,7 kJ/Mol
[Pb ₁ (DMPS) ₂] ⁴⁻	Δ _r H ₀ = -77,3 kJ/Mol	Δ _r H ₀ = -76,1 kJ/Mol

Reaktionsenthalpien bei der Bildung von Pb-DMPS-Komplexen

Die Zugabe von DMPS zu einer Pb²⁺-Lösung führt zu einer Änderung der polarographischen Spektren, das Redoxpotential des Schwermetalls verschiebt sich ^{<1049>}. Das Fehlen der SH-Schwingung im IR-Spektrum (ν' = 2.555 cm⁻¹) belegt die Bindung zwischen dem Schwermetall und dem Schwefel des DMPS ^{<1084>}. Allerdings zeigen Untersuchungen mit Ellman's Reagenz, dass nur 20 - 30 % der SH-Gruppen reagieren ^{<1049>}. Bereits bei neutralem pH reagiert Pb-DMPS mit CS₂ unter Bildung von Trithiocarbonaten, während bei anderen Metallen diese Reaktion erst im pH > 11,5 abläuft ^{<960>}. Der DMPS-Blei-Komplex ist offensichtlich reaktiver als die Komplexe mit anderen Schwermetallen.



Die Komplexierung von Blei mit DMPS erlaubt die titrimetrische Bestimmung von Erdalkalimetallen in Gegenwart von Blei ^{<950,1497,1498>}.

3.7.4 Bor (B)

DMPS bildet 1:1 Komplexe mit Borsäure ^{<47>}.

3.7.5 Cadmium (Cd)

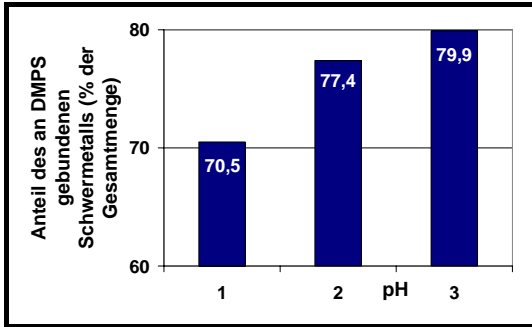
Polarographisch konnte eine Komplexbildung zwischen Cd²⁺ und DMPS nachgewiesen werden ^{<1049>}. Je nach Stöchiometrie und pH-Wert der Lösung bilden DMPS und Cadmium in exothermer Reaktion ^{<1077>} farblose ^{<960>}, meist polynukleare, geladene Komplexe ^{<1624>}. Die Verteilung der polynuklearen Komplexe hängt von der Konzentration und dem pH-Wert ab ^{<103>}. Mittels pH- und Leitfähigkeitsmessungen wurden die Stabilitätskonstanten bestimmt ^{<103,365>}.

	1305	664	103	365	1077	1378	1117
[Cd ₁ (DMPS) ₁] ⁻	16,7	17,3	18,0	18,0	18,26	18,6	18,0
[Cd ₁ (DMPS) ₂] ⁴⁻	26,9	28,2	28,3	25,7	26,82		
[Cd ₂ (DMPS) ₁] ⁺		28,2					
[Cd ₂ (DMPS) ₂] ²⁻		37,7					
[Cd ₃ (DMPS) ₃] ³⁻			59,9				
[Cd ₃ (DMPS) ₄] ⁶⁻			71,9				
[Cd ₅ (DMPS) ₆] ⁸⁻			114,3				
[Cd ₇ (DMPS) ₈] ¹⁰⁻			156,7				

Stabilitätskonstanten verschiedener DMPS-Cd-Komplexe

Die Stabilität des Cd-DMPS-Komplexes ist pH-abhängig und nimmt mit steigendem pH-Wert im Alkalischen zu. Bei einem konstanten Cd:DMPS-Verhältnis (1:10) sinkt mit steigendem pH-Wert der Anteil des nicht komplexierten Schwermetalls ^{<1204>}. So fällt in alkalischer Lösung bei Anwesenheit von DMPS kein Cadmiumhydroxid aus ^{<103>}. Mit Hilfe von Ellman's Reagenz lassen sich noch 20-30 % freie SH-Gruppen in einer Cd-DMPS-Lösung nachweisen ^{<1049>}.

[Cd ₁ (DMPS) ₁] ⁻	Δ _r H ⁰ = -43,5 kJ/Mol ^{<1077>}
[Cd ₁ (DMPS) ₂] ⁴⁻	Δ _r H ⁰ = -80,0 kJ/Mol ^{<1077>}



pH-Abhängigkeit des an DMPS gebundenen Cadmium (% der Gesamtmenge an Cd; Verhältnis Cd:DMPS = 1:10)^{<1204>}

DMPS eignet sich zum Maskieren von Cd bei der Titration von Erdalkalimetallen^{<950,1497>} oder Lanthan^{<950>}.

Der Cd:DMPS-Komplex ist hydrophil. Der Verteilungskoeffizient zwischen Chloroform und Wasser ist sehr

$$K = \frac{C_{\text{Chloroform}}}{C_{\text{Wasser}}} = 2 \times 10^{-3}$$

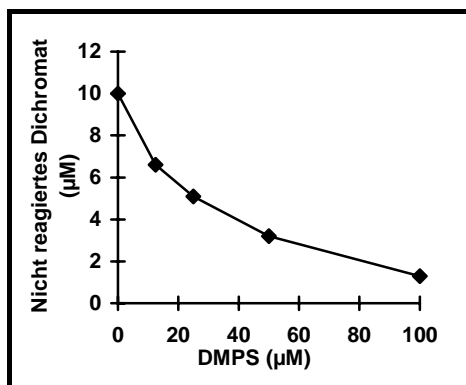
$$K_{\text{OW}} = \frac{C_{\text{Octanol}}}{C_{\text{Wasser}}} = 7,34 \times 10^{-5}$$

klein, trotzdem diffundiert der Komplex relativ gut durch künstliche Lipidmembranen^{<1378>}. Der Verteilungskoeffizient für Octanol/Wasser ist für den 1:1-Komplex $7,34 \times 10^{-5}$; für den 2:1-Komplex $4,8 \times 10^{-5}$ ^{<1152>}.

3.7.6 Calcium (Ca)

DMPS reagiert nicht mit Calciumionen und stört daher nicht deren titrimetrische Bestimmung^{<950,1497,1498>}. Die Lösung bleibt farblos^{<960>}. Der Zusatz von DMPS verhindert Störungen der Calciumbestimmung durch andere Metalle^{<1122>}, wie Cd, Hg, Pb, Sn oder Zn^{<1497>}.

3.7.7 Chrom (Cr) (Dichromat)



Abhängigkeit des noch vorhandenen Dichromats von der DMPS-Konzentration (Reaktionszeit: 5 min., T = 35°C, C₀(Dichromat) = 10 µM)^{<1414,1415>}

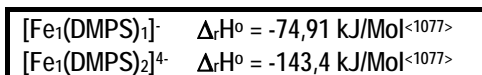
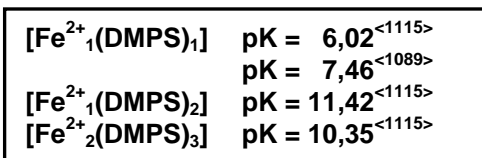
Spektroskopische Untersuchungen zeigten, dass Cr(III) mit DMPS 1:1- und 1:2-Komplexe bildet^{<1096>}. Im Chrom(V)-Komplex CrO(H₂O) · DMPS · 2H₂O ist DMPS durch ein Thiolatschwefel und einen Sauerstoff der Sulfonsäuregruppe an das Schwermetall gebunden^{<100>}.

$$[\text{Cr}_1(\text{DMPS-H})_1]^+ \log K = 5,7^{<1096>}$$

$$[\text{Cr}_1(\text{DMPS-H})_2]^- \log K = 13,7^{<1096>}$$

In wässriger Lösung reduziert DMPS bei physiologischem pH-Wert Dichromat schnell zu Chrom(III)^{<284,1414,1415>}. Mit steigender DMPS-Konzentration nimmt die Menge an Dichromat ab, die nach einer Reaktionszeit von 5 Minuten in der Lösung noch nachgewiesen werden kann^{<1414,1415>}. Die Reaktion ist sowohl im Bezug auf DMPS als auch auf Dichromat erster Ordnung^{<285>}. Dabei reagieren drei DMPS-Moleküle mit einem Dichromat, was darauf hindeutet, dass nur eine Sulfhydrylgruppe pro DMPS an der Reaktion beteiligt ist. Intermediär wird vermutlich ein Chrom-Thioester gebildet^{<284>}.

3.7.8 Eisen (Fe)



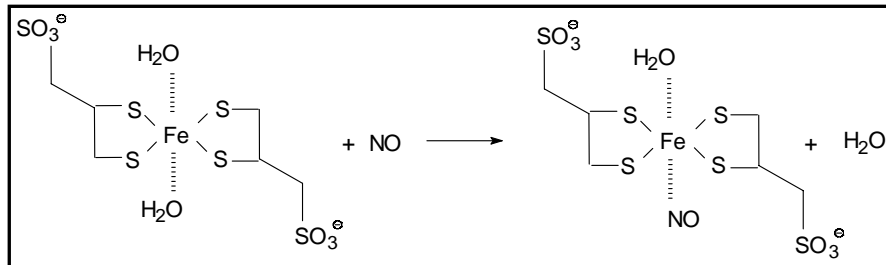
$$K_{\text{OW}} = \frac{C_{\text{Octanol}}}{C_{\text{Wasser}}} = 7,3 \times 10^{-5}$$

DMPS reagiert mit Eisen(II), in Abhängigkeit vom pH-Wert der Lösung^{<12>}, in exothermer Reaktion^{<1077>} unter Bildung eines rötlichen^{<249,959,960,1092,1350>} 1:1- ($\Delta_r H^0 = -74,9 \text{ kJ/Mol}$ ^{<689,1077>}), oder 2:1-Komplexes ($\Delta_r H^0 = -143,4 \text{ kJ/Mol}$ ^{<689,1077>}). Der Komplex ist in Wasser löslich^{<960>}, die Lösung unter anaeroben Bedingungen stabil^{<224>}. Im Konzentrationsbereich 0,05 bis 100 µg/L und pH-Bereich 8 - 13 befolgt der Komplex das Lambert-Beersche Gesetz^{<1091>}. Der Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient für den 1:2-Komplex beträgt $7,3 \times 10^{-5}$, für den 1:4-Komplex $4,8 \times 10^{-5}$ ^{<1152>}. Beide sind also hydrophil. Die Absorptionsmaxima liegen

bei 508 nm^{<224,249,1142>} und 358 nm^{<224>}. Die Instabilitätskonstante beträgt 3.5×10^{-8} ^{<1089>}. Eisen(III) wird von DMPS zunächst reduziert und danach komplexiert^{<1093>}.

In wässriger Lösung lagert Fe(DMPS)₂ in exothermer Reaktion leicht Stickstoffmonoxid NO an. Die bestehende Verbindung

ist durch eine IR-Bande bei 1702 cm⁻¹ gekennzeichnet. Bei hoher NO-Konzentration werden zwei Stickoxide pro Komplex angelagert, wobei, wie zusätzliche IR-Banden bei 1560 und 1830 cm⁻¹ zeigen, die beiden Moleküle nicht identisch gebunden sind. Schwefeldioxid stört die Reaktion nicht. Dagegen bewirkt Sauerstoff eine Oxidation von Fe²⁺ zu Fe³⁺ und damit eine Verringerung der Bindungskapazität^{<249,1142>}. Damit eignet sich der Komplex zur Entfernung von NO aus Rauchgasen^{<249,1142,1621>}. Durch anschließende elektrochemische Reduktion kann der Komplex wieder freigesetzt werden. Die Stickoxide werden dabei zu Ammoniak reduziert^{<249,1142>}. Die NO-Adsorption ist pH-abhängig. Der optimale pH-Wert liegt bei pH 7^{<1333>}. Auch von verschiedenen S-Nitrosothioverbindungen kann eine NO-Gruppe auf [Fe(DMPS)₂]⁴⁻ übertragen werden^{<224>}. Die Gleichgewichtskonstante für diese Reaktion beträgt bei 55 °C 2.1×10^7 L/mol^{<1142,1333>}.



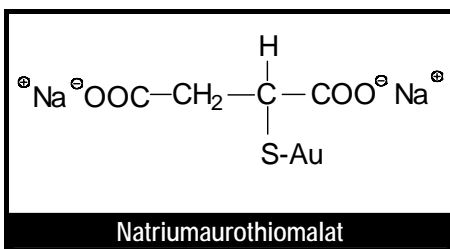
DMPS adsorbiert an Pyrrhotit (Fe_{1-x}S) und macht dadurch dessen Oberfläche hydrophiler, was bei der Aufarbeitung des Minerals genutzt werden kann^{<1409,1410>}.

3.7.9 Germanium (Ge)

DMPS bildet 1:1 oder 2:1 Chelate mit Germaniumsäuren^{<47>}.

3.7.10 Gold (Au)

DMPS bildet mit Au³⁺-Ionen sehr stabile, wasserlösliche Komplexe^{<351,1308a,1586>} (pK = 35,12; Δ_rH⁰ = -62,5 kJ/Mol^{<1077>}, pK = 45,4^{<1371>}). Die Instabilitätskonstante beträgt 3.8×10^{-46} ^{<1371>}.



NMR-Untersuchungen zeigen, dass durch Zugabe von DMPS Gold aus Natriumaurothiomalat (Basistherapeutikum für die chronische Polyarthrit) gelöst und die Mercaptobernsteinsäure freigesetzt wird^{<1106>}. Dabei entsteht ein wasserlöslicher Gold-DMPS-Komplex^{<765>}. Titrationsmessungen ergaben, dass DMPS bei pH 3,4 zwei Protonen pro komplexiertem Au³⁺-Ion abgibt und einen Au³⁺:DMPS 1:1-Komplex bildet. Die Stabilitätskonstante ist pH-abhängig. Bei

pH von 3,6 beträgt sie 37,2^{<351>} bzw. 30,8^{<1480,1586>}. Au³⁺ bildet mit DMPS ebenfalls einen 1:1-Komplex. Die Stabilitätskonstante ist 45,5^{<520,1642>}.

Aus leicht saurer Lösung adsorbiert DMPS an Goldflächen und bildet innerhalb von fünf Minuten defektfreie DMPS-Monolagen aus^{<1480,1586>}, wobei jedes DMPS durch zwei S-Au-Bindungen an die Oberfläche gebunden ist^{<1586>}. Bei alkalischem pH fördert das DMPS die Lösung von Goldionen aus der metallischen Oberfläche^{<1480>}. Der lösliche DMPS-Au-Komplex (überwiegend 1:1) kann zum Aufbringen von Goldverzierungen auf Keramik benutzt werden^{<1308a>}.

3.7.11 Indium (In)

[In ₁ (DMPS) ₁]	Δ _r H ⁰ = -40,4 kJ/Mol	log K = 20,02
[In ₁ (DMPS) ₂] ³⁻	Δ _r H ⁰ = -76,5 kJ/Mol	log K = 30,59
[In ₁ (DMPS) ₂] ⁵⁻	Δ _r H ₀ = -117,0 kJ/Mol	log K = 38,20 ^{<1077>}

DMPS bildet mit Indium(III) in wässriger Lösung 1:1-, 1:2 - oder 1:3-Komplexe.

3.7.12 Kobalt (Co)

DMPS bildet mit Kobalt(II) in wässriger Lösung 1:1-, 1:2 - oder 2:3-Komplexe^{<1079>}. Die Instabilitätskonstante beträgt $2,8 \times 10^{-12}$ ($\rightarrow pK = 11,6$)^{<1089>}.

$[\text{Co}_1(\text{DMPS})_1]^-$	$\Delta_r H^\circ = -95,0 \text{ kJ/Mol}$	$\log K = 16,34$ ^{<1077>}
$[\text{Co}_1(\text{DMPS})_1]^-$		$\log K = 16,67$ ^{<1115>}
$[\text{Co}_1(\text{DMPS})_2]^{4-}$	$\Delta_r H^\circ = -161,8 \text{ kJ/Mol}$	$\log K = 24,95$ ^{<1077>}
$[\text{Co}_1(\text{DMPS})_2]^{4-}$		$\log K = 24,80$ ^{<1115>}
$[\text{Co}_2(\text{DMPS})_3]^{5-}$		$\log K = 22,19$ ^{<1115>}

3.7.13 Kupfer (Cu)

DMPS bildet mit Kupfer(II)^{<388>} und Kupfer(I)^{<1057>} stabile, wasserlösliche, blaue^{<960>} Komplexe. Das Verhältnis Cu:DMPS:H₂O kann 1:1:1 oder 1:2:2 betragen^{<1082>}. Die Komplexbildung verläuft exotherm. Dabei binden die beiden SH-Gruppen an das Schwermetall^{<388>}. Cu²⁺ wird dabei vermutlich zu Cu⁺ reduziert^{<673,1085>}. Cu²⁺ oxidiert in wässriger Lösung DMPS schnell zum Disulfid und wird dabei selbst zu Cu⁺ reduziert^{<833>}. DMPS-Cu Komplexe sind in ammoniakalischem Milieu stabil^{<1350>}. Bei Titration des blauen Kupferammoniakkomplexes mit DMPS schlägt die Farbe am Äquivalenzpunkt von dunkelblau nach grüngelb um [Cu(II) \rightarrow Cu(I)]. Durch Sauerstoff entsteht wieder Cu(II), die Farbe wird wieder blau. Gleichzeitig wird DMPS zum Disulfid oxidiert^{<1085>}.

Literatur	1057	1085,1090	1077	1117
$[\text{Cu}_1(\text{DMPS})_1]^{2-}$	$\log K = 17,8$	$\log K = 19,8$	$\log K = 17,76$	$\log K = 17,8$
$[\text{Cu}_1(\text{DMPS})_2]^{5-}$	$\log K = 28,5$		$\log K = 28,45$	
$[\text{Cu}_2(\text{DMPS})_3]^{7-}$		$\log K = 37,0$		

Stabilitätskonstanten für Kupfer(I)

$[\text{Cu}_1(\text{DMPS})_1]^{2-}$	$\Delta_r H^\circ = -47,1 \text{ kJ/Mol}$
$[\text{Cu}_1(\text{DMPS})_2]^{5-}$	$\Delta_r H^\circ = -87,8 \text{ kJ/Mol}$ ^{<1057,1077>}

Die Komplexbildung kann zur amperometrischen Titration von DMPS mit einer Cu(II)-Lösung benutzt werden^{<1131>}. Als Zusatz zur Lösung verbessert DMPS die elektrolytische Kupferabscheidung auf Elektroden^{<833>}. Die durch CuSO₄ katalysierte Oxidation von Butylmercaptan verläuft in Gegenwart von DMPS deutlich schneller^{<108>}.

3.7.14 Lanthan (La)

DMPS reagiert nicht mit Lanthan^{<950>}.

3.7.15 Magnesium (Mg)

DMPS reagiert nicht mit Magnesiumionen und stört daher nicht dessen titrimetrische Bestimmung^{<950,1498>}. Die Lösung bleibt farblos^{<960>}.

3.7.16 Mangan (Mn)

$$p = \frac{C_{\text{Octanol}}}{C_{\text{Wasser}}} = 7,3 \times 10^{-5}$$

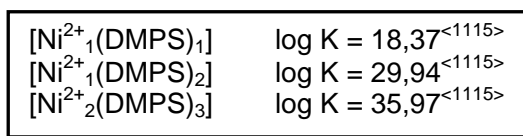
Bei alkalischem pH bildet DMPS mit Mangan sehr gut lösliche [Mn:DMPS] und [Mn:2 DMPS]-Komplexe von grünlich-brauner Farbe. Bei pH < 6 findet die Reaktion nicht statt, da Mn keine H⁺-Ionen aus dem DMPS verdrängen kann. In Gegenwart von

Luftsauerstoff wird der Komplex innerhalb von ½ - 1 Stunde zerstört^{<1115>}. Der Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient für den 1:1 Komplex beträgt $7,3 \times 10^{-5}$, für den 2:1-Komplex $4,8 \times 10^{-5}$ ^{<1152>}. Die spektrophotometrisch und potentiometrisch bestimmte Stabilitätskonstante für den Mn:DMPS Komplex beträgt 4,62, für den [2 DMPS:1 Mn]-Komplex 7,51. Die Stabilitätskonstanten nehmen in der Reihenfolge Mn < Fe < Co < Ni zu^{<1115>}, was zeigt, dass DMPS kein geeigneter Chelatbildner für Mangan ist. DMPS ist nicht in der Lage, Mangan aus seiner Bindung an EDTA zu verdrängen, so dass Zn, Cd, Hg, Pb, Sn, As, Sb oder Bi in Gegenwart von Mn mit Unithiol titriert werden können^{<950>}.

3.7.17 Molybdän (Mo)

DMPS reagiert in salzsaurer Lösung (pH-Optimum bei 0,5) mit fünf- und sechswertigen Molybdänverbindungen unter Bildung eines gelbgefärbten ($\lambda_{\max} = 345 \text{ nm}$) Komplexes^{<1053>}. Jedes Mo-Atom ist dabei über die beiden Sulfhydryl-Schwefel mit zwei DMPS-Molekülen verbunden^{<1099>}. Bei höherer Temperatur verläuft die Reaktion schneller^{<1053>}.

3.7.18 Nickel (Ni)



DMPS reagiert mit Nickelsalzen zu Komplexen. Die Zusammensetzung und die Eigenschaften der Komplexe hängen vom stöchiometrischen Verhältnis Metall zu Ligand und dem pH-Wert der Lösung ab^{<1151>}.

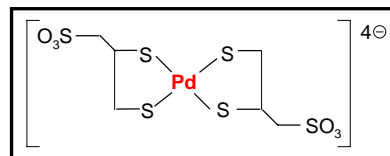
Die Bildung des $\text{Ni}_2(\text{DMPS})_3$ -Komplexes verläuft exotherm ($\Delta_r H^0 = -142,9 \text{ kJ/Mol}$)^{<689>}. Die Instabilitätskonstante beträgt $2,7 \times 10^{-10}$ ($\rightarrow \text{pK} = 9,6$)^{<1089>}. DMPS ist nicht in der Lage, Nickel aus seiner Bindung an EDTA zu verdrängen, so dass Zn, Cd, Hg, Pb, Sn, As, Sb oder Bi in Gegenwart von Ni mit DMPS titriert werden können^{<950>}.

In Ethanol bindet DMPS an Nickel-Diphosphin- oder Ni-Phosphinoarsinkomplexe unter Bildung von „mixed ligand“ Produkten^{<653>}.

3.7.19 Osmium (Os)

In wässriger Lösung wurde die Bildung von Komplexen aus Osmium(VI) und DMPS nachgewiesen^{<1476>}.

3.7.20 Palladium (Pd)



DMPS bildet mit Palladium stabile Komplexe. Es reagiert mit Pd^{2+} in exothermer Reaktion unter Bildung eines 1:1- $[\text{Pd}_1(\text{DMPS})_1]^{1-}$ ($\Delta_r H_0 = -97,4 \text{ kJ/Mol}$) oder 2:1-Komplexes $[\text{Pd}_1(\text{DMPS})_2]^{4-}$ mit zwei Fünfringen ($\Delta_r H_0 = -136,3 \text{ kJ/Mol}$)^{<689,1077>}. Die Bindung erfolgt über die beiden SH-Gruppen, die Sulfonsäuregruppe bleibt

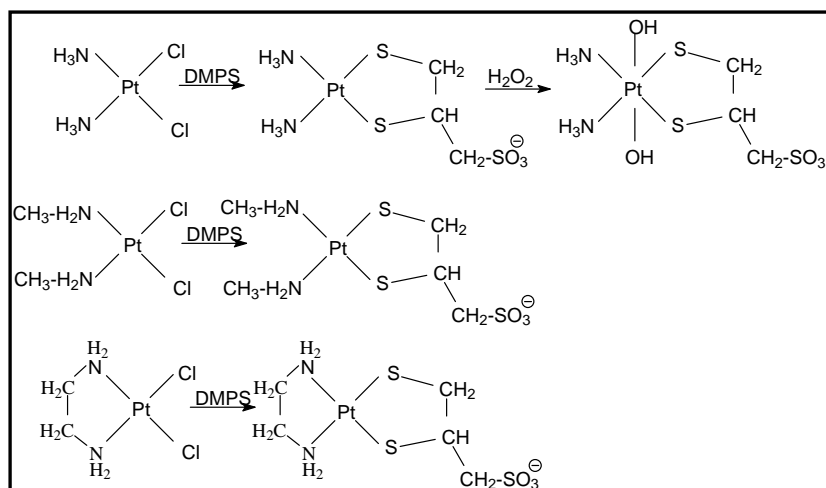
unbeeinflusst^{<1515>}. Das Absorptionsmaximum für den 1:2-Komplex liegt bei 324 nm, die Instabilitätskonstante bei $7,9 \times 10^{-22}$ ($\rightarrow \text{pK} = 21,1$)^{<1371>}.

In Ethanol bindet DMPS an Palladium-Diphosphin- oder Pd-Phosphinoarsinkomplexe unter Bildung von „mixed ligand“ Produkten^{<653>}.

3.7.21 Platin (Pt)

DMPS wird in saurer Lösung fest auf Platinelektroden adsorbiert^{<898>}, wobei die Adsorption im Alkalischen höher war als im Sauerem^{<1593>}. Aus ethanolischer Lösung lagerte sich DMPS auf metallischen Platinkatalysatoroberflächen ab und veränderte dessen katalytische Eigenschaften bei der Hydrierung von Ethylenen bzw. Acetylenen^{<1367>}.

In wässriger Lösung bilden sich in exothermer Reaktion,



abhängig von der Zusammensetzung der Lösung (Verhältnis DMPS zu Platin), stabile Komplexe mit Pt(II) im Verhältnis 1:1, 1:2 oder 2:1^{<691,715>}. Dabei reagieren Pt(II)-Verbindungen schneller als Pt(IV)-Verbindungen, da Pt(VI) erst zu Pt(II) reduziert wird^{<1087>}. Die bei der Komplexbildung freigesetzten Wasserstoffionen senken den pH-Wert der Lösung. Die Dissoziationskonstante beträgt $pK = 9,6$ (25 °C)^{<715>}, die Instabilitätskonstante für den 1:1 Komplex ca. 10^{-4} ^{<1088>}, die Gleichgewichtskonstante für Pt:(DMPS)₂-Komplex $7,63 \times 10^7$ ^{<1080>}. In 1 M KOH fällt der pK-Wert auf 4,4, in 1 M HClO₄ steigt er auf 10,1 (25°C)^{<715>}. Mit cis-Platin entstehen gemischte Komplexe^{<1623>}. IR-Untersuchungen belegen die Ausbildung der Pt-S-Bindung^{<1623>}.

In Ethanol bindet DMPS an Platin(II)-Diphosphin- oder Pd-Phosphinoarsinkomplexe unter Bildung von „mixed ligand“ Produkten^{<653>}.

Aminliganden werden durch DMPS nicht aus ihren Platinkomplexen verdrängt. Pt(II)-Komplexe können mit H₂O₂ zu Pt(IV)-Komplexen oxidiert werden, ohne dass die Komplexe gespalten werden^{<1623>}.

3.7.22 Polonium (Po)

Polonium bildet mit DMPS stabile Komplexe^{<1137,1442>}.

3.7.23 Quecksilber (Hg)

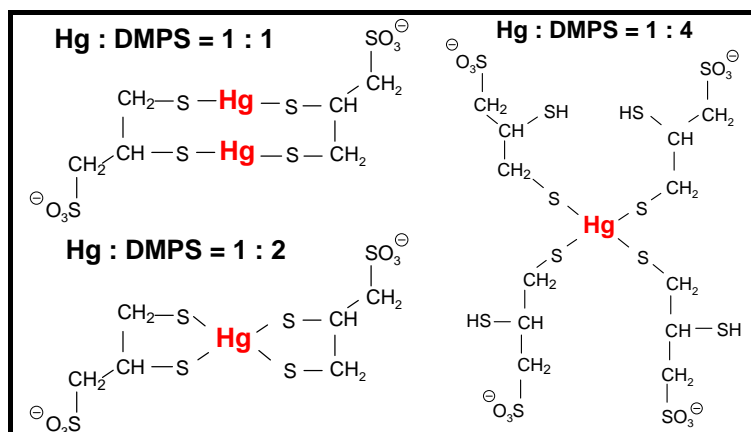
	Löslichkeit (mg/mL)	Verteilung Octanol/Wasser
BAL	0,02	104
DPA	22,2	$5,8 \times 10^{-2}$
DMSA	3,2	$0,48 \times 10^{-2}$
DMPS	>1000	$0,56 \times 10^{-2}$

Löslichkeit der Methylquecksilberkomplexe verschiedener Chelatbildner in Wasser sowie ihr Verteilungskoeffizient zwischen Octanol und Wasser^{<85,236>}

DMPS bildet in Lösung mit Hg²⁺-Ionen^{<58,1248,1498>} und Methylquecksilber CH₃-Hg^{<85,1360>} stabile, dank der negativ geladenen Sulfonatgruppe^{<682>} wasserlösliche^{<682,960>}, farblose^{<960>} Komplexe. Dies konnte u.a. polarographisch nachgewiesen werden^{<1049>}. Am besten verläuft die Reaktion bei einem pH von 6,0 – 6,5^{<1529>}.

Im Ramanspektrum ist die Hg-S-Bindung bei 298 cm⁻¹ sichtbar^{<58>}. Bei Methylquecksilber findet man im IR-Spektrum die Hg-S-Bindung bei 330 cm⁻¹, dagegen ist keine SH-Schwingung mehr nachweisbar, was zeigt, dass beide SH-Gruppen des DMPS reagiert haben^{<85>}. Mit Ellman's Reagenz lassen sich im Hg-DMPS-Komplex auch keine freien SH-Gruppen mehr nachweisen^{<1049>}.

In Gegenwart von HgCl₂ geht der Sauerstoffverbrauch einer Lösung von DMPS in Phosphatpuffer drastisch zurück^{<731>}, da offensichtlich keine Oxidation zu Disulfiden mehr stattfinden kann. Untersuchungen mittels Röntgenabsorptionsspektroskopie und Modellrechnungen zeigen, dass verschiedene Strukturen aus DMPS und Hg energetisch stabil sind. Der Hg-S-Abstand beträgt ca. 2,3 Å^{<469>} und entspricht der Summe der Kovalenzradien von S (1,04 Å) und Hg (1,21 Å)^{<1046>}.



Strukturen möglicher DMPS-Hg-Komplexe^{<469>}

Der Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient beträgt für den 1:1-Komplex $1,5 \times 10^{-4}$ ^{<1152>} bzw. $1,04 \times 10^{-3}$ (pH 5,2)^{<1158>}, für den 1:2-Komplex $1,96 \times 10^{-4}$ ^{<1152>}. Für Methylquecksilber ist der Verteilungskoeffizient $5,6 \times 10^{-3}$ ^{<85,236>}. Bei Überschuss von DMPS $4,3 \times 10^{-3}$ ^{<85>}. In Gegenwart von Zystein ist der entstehende Komplex hydrophober (Verteilungskoeffizient 1×10^{-2}), in Gegenwart von Glutathion leicht hydrophiler (Verteilungskoeffizient 5×10^{-3})^{<236>}.

$$K_{OW} = \frac{C_{\text{Octanol}}}{C_{\text{Wasser}}} = 1,04 \times 10^{-3} \text{ (pH=5,2)}$$

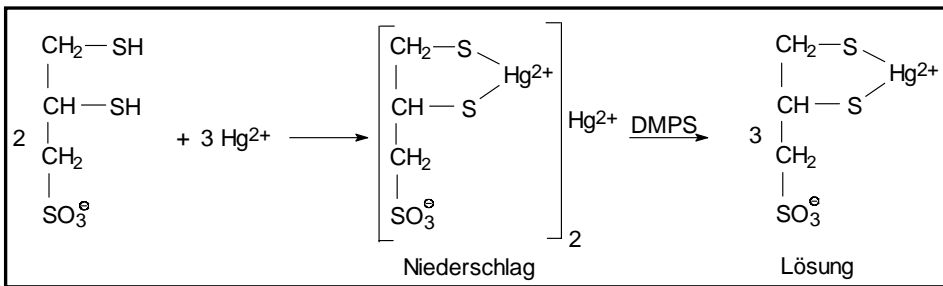
$$K_{OW} = \frac{C_{\text{Octanol}}}{C_{\text{Wasser}}} = 2,4 \times 10^{-3} \text{ (pH=6,2-7,2)}^{\text{<1158>}}$$

Calcium, Magnesium, Natrium oder Chlorid stören die Komplexbildung nicht, dagegen interferieren Eisen und Mangan^{<1529>}. Deshalb eignet sich DMPS zum Maskieren von Quecksilber bei der Titration von Erdalkalimetallen oder Lanthan^{<950,1497,1498>}. Die Komplexbildung kann auch zum Entfernen von Quecksilber aus Industrieabwässern^{<141,1095>} oder zur Anreicherung bei der Bestimmung von Spuren des Schwermetalls im Trinkwasser oder in der Luft^{<1529>} genutzt werden. Chen et al. entwickelten damit ein Verfahren, mit dem sie ca. 60 ng anorganisches bzw. 70 ng Methylquecksilber in einem Gramm Haaren bestimmen konnten^{<252>}. Durch amperometrische Titration mit DMPS lassen sich ein- und zweiwertiges Hg nebeneinander bestimmen^{<1372>}. DMPS im Überschuss (Verhältnis 2:1) beschleunigt die Hg-Abspaltung aus organischen Hg-Verbindungen^{<504>}.

Die Komplexbildung verläuft exotherm^{<503,1056>}. Die Stabilität der Komplexe zeigt sich u.a. darin, dass die Reduktionsfähigkeit von Hg^{2+} zu $\text{Hg}^{\pm 0}$ durch die Komplexbildung erschwert wird. Die Hg-Ionen im Komplex sind noch stabil, wenn freie Ionen bereits zu $\text{Hg}^{\pm 0}$ reduziert werden^{<503>}. Die Zugabe von DMPS zu einer Hg^{2+} -Lösung führt zu einer Änderung der polarographischen Spektren, das Redoxpotential des Schwermetalls verschiebt sich^{<1049>}. EDTA beeinflusst die Polarogramme nicht^{<1094>}, bindet also schwächer an Hg als DMPS. Die Zugabe von DMPS verhindert im Gegensatz zum EDTA auch die enzymatische Reduktion von Hg^{2+} zu Hg^0 ^{<291>}. Bei der Titration einer HgCl_2 -Lösung mit Natronlauge fällt in Gegenwart von DMPS kein schwerlösliches Präzipitat aus^{<240>}. Der DMPS-Hg-H₂O-Komplex kann isoliert werden^{<58>}. DMPS beeinflusst die AAS-Bestimmung von Hg nicht^{<355>}.

$$[\text{Hg}_1(\text{DMPS})_1]^- \quad \Delta_r H_0 = -51,4 \text{ kJ/Mol}$$

$$[\text{Hg}_1(\text{DMPS})_2]^{4-} \quad \Delta_r H_0 = -100,0 \text{ kJ/Mol}^{\text{<1056, <1077>}}$$



Titriert man eine Hg-Lösung langsam mit DMPS, so tritt zunächst eine Trübung oder ein Niederschlag $[\text{Hg}_3(\text{DMPS})_2]$ auf, der bei weiterer DMPS-Zugabe wieder in Lösung

geht^{<1473>}. Auch der $\text{Hg}_2(\text{DMPS})_3$ Komplex ist im Gegensatz zum 1:1 und 1:2-Komplex unlöslich^{<1248>}. Bei der polarographischen Reduktion von DMPS an einer Hg-Elektrode entsteht zunächst eine schwerlösliche Verbindung, die bei einem DMPS-Überschuss wieder in Lösung geht^{<1094>}.

Die Angaben zu den Stabilitätskonstanten in der Literatur unterscheiden sich drastisch:

	1473	1056	134	240	141	1077	84	1248	1267	1147	1117	291
$[\text{Hg}_1(\text{DMPS})_1]^-$	26,3	27,1	41,8	42,2		27,05						
$[\text{Hg}_1(\text{DMPS})_2]^{4-}$	36,5	36,5		53,1	40,0	36,52		53,1		39,7		
$[\text{Hg}_1(\text{DMPS-H})_2]^{2-}$			11,3									
$[\text{CH}_3\text{Hg}(\text{DMPS})_1]^{2-}$							21,0		9,1		21,0	
$[\text{CH}_3\text{Hg}(\text{DMPS})_2]^{5-}$							31,3					
$[\text{CH}_3\text{Hg}(\text{DMPS-H})_1]^-$							17,2					
$\text{Hg}(\text{Zystein})_2$												40,3

3.7.24 Rhenium (Re)

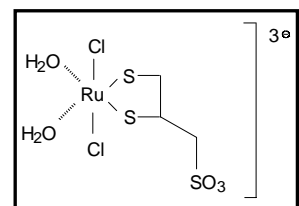
Gibt man DMPS zu einer wässrigen Lösung von Calciumperhenat, so reduziert der Chelatbildner Re(VII) zu Re(V) und bildet mit diesem einen gelblichen Komplex. Als Feststoff ist dieser über längere Zeit stabil. Er ist löslich in Wasser und unlöslich in vielen organischen Lösungsmitteln. Das Fehlen der SH-Schwingung bei 2545 cm^{-1} und die neu aufgetretene Re-S-Streckschwingung bei $250 - 270\text{ cm}^{-1}$ im IR-Spektrum belegen, dass das DMPS über seine Schwefelgruppe an das Schwermetall gebunden ist. Die Sulfonsäuregruppe ist an der Reaktion nicht beteiligt^{<1097>}. Die Stabilitätskonstante beträgt $pK = 4,3$ ^{<1086>}.

3.7.25 Rhodium (Rh)

Rhodium bildet mit DMPS 1:1, 1:2 oder 1:3-Komplexe^{<714>}. Dabei ist das DMPS durch die beiden Mercaptogruppen an das Schwermetall gebunden^{<1081>}.

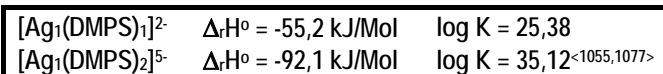
3.7.26 Ruthenium (Ru)

DMPS bildet mit Radoruthenium^{<39>} oder Ruthenium(II)^{<824>} einen negativ geladenen, wasserlöslichen Komplex mit leicht gelblicher Farbe^{<824>}. Der Komplex kann chromatographisch von nicht komplexiertem Ruthenium abgetrennt werden^{<39>}.



3.7.27 Silber (Ag)

DMPS bildet mit Silber in exothermer Reaktion 1:1- und 2:1^{<1055,1077>} bzw. 1:2-Komplexe^{<1371>}. Die Bindung erfolgt über



die SH-gruppen und lässt die Sulfonsäuregruppe unbeeinflusst^{<1515>}. Das Absorptionsmaximum für den 1:1-Komplex liegt bei 335 nm, die Instabilitätskonstante bei $1,6 \times 10^{-26}$ ^{<1371>}.

3.7.28 Strontium (Sr)

Der Zusatz von DMPS verhindert Störungen der komplexometrischen Titration durch Cd, Hg, Pb, Sn oder Zn^{<1497>}.

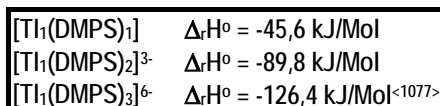
3.7.29 Technetium (^{99m}Tc)

^{99m}Technetium bildet mit DMPS stabile Komplexe^{<302>}. Gibt man DMPS zu einer Lösung von Pertechnetat NH_4TcO_4 , so wird das Tc(VII) zu Tc(V) reduziert, das mit DMPS einen gelben Komplex bildet. Der hydrophile Tc-DMPS-(1:2)-Komplex hat sein Absorptionsmaximum bei 400 nm^{<1484,1485>}. Bei der Reaktion von $[^{99m}TcO_4]^-$ mit $SnCl_2/Sn$ und DMPS entstehen, je nach Versuchsbedingung (Molverhältnis, pH-Bereich), verschiedene Komplexe^{<302>}.

$$\log \frac{C_{\text{Wasser}}}{C_{\text{Octanol}}} = 11,0 \text{ (pH 3 - 8)}$$

3.7.30 Thallium (Tl)

In wässriger Lösung bildet DMPS mit Tl^{3+} in exothermer Reaktion 1:1-, 1:2- und 1:3-Tl(III)-DMPS-Komplexe^{<1078>}.



Die Stabilitätskonstante für den Tl-DMPS-Komplex wurde mit $1,43 \times 10^{17}$ ^{<961,962>} bzw. $3,2 \times 10^{21}$ ^{<1077>} bestimmt.

Komplex	pK
$Tl^{3+} - 1\text{ DMPS}$	21,51
$Tl^{3+} - 2\text{ DMPS}$	32,21
$Tl^{3+} - 3\text{ DMPS}$	39,53

Stabilitätskonstante verschiedener Komplexe aus Tl^{3+} und DMPS bei 298 K^{<1077,1078>}

3.7.31 Wismut (Bi)

DMPS bildet mit $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ einen gelben Komplex und erhöht damit die Wasserlöslichkeit des Bi. Deshalb eignet sich DMPS zum Maskieren von Wismut bei der Titration von Erdalkalimetallen oder Lanthan^{<950>}. Als hydrophile Verbindung ist der Komplex in Butanol unlöslich^{<340>}. Die Halogenide von Wismut bilden mit DMPS innersphärische Komplexe $[\text{BiX}_n \cdot (\text{DMPS})_z]$ (X = Br, Cl oder I)^{<1169>}.

Die Stabilität des Bi-DMPS-Komplexes $[\text{Bi} \cdot (\text{H}_2\text{O})_n \cdot (\text{DMPS})_z]$ in Perchlorsäure ist abhängig von der Säurekonzentration. In 0,5 m HClO_4 beträgt die Bildungskonstante 2,41 und in 1 m HClO_4 1,65^{<1462>}.

3.7.32 Wolfram (W)

Thermodynamische Untersuchungen an wässrigen Natriumwolframat (Na_2WO_4)-DMPS-Lösungen belegen die Bildung von DMPS-W(VI)-Verbindungen. Abhängig vom Mischungsverhältnis der Substanzen bilden sich 1:1- ($\text{NaWO}_4 \cdot \text{DMPS} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) bzw. 1:2-Komplexe ($\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{DMPS} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$). Das Fehlen der SH-Schwingung bei 2545 cm^{-1} und die neu aufgetretene W-S-Schwingung bei $305\text{-}306 \text{ cm}^{-1}$ im IR-Spektrum der Komplexe beweisen, dass das DMPS über seine Schwefelgruppen an das Schwermetall gebunden ist. Die Sulfonsäuregruppe ist an der Komplexbildung nicht beteiligt. Daneben werden durch Redoxreaktionen mit DMPS wasserlösliche, gelblich-braune Wolfram(V)-DMPS-Komplexe $[(\text{Na}_4\text{W}_2\text{O}_3 \cdot 4\text{DMPS} \cdot 2\text{H}_2\text{O}) \cdot 3\text{H}_2\text{O}]$ gebildet^{<1083,1098>}.

3.7.33 Zink (Zn)

DMPS bildet in Lösung lösliche, farblose^{<960>} Komplexe mit Zn^{2+} -Ionen^{<365,1506>}. Je nach Stöchiometrie und pH-Wert entstehen unterschiedliche und verschieden protonierte polynukleare Verbindungen^{<664>}. Zink bildet mit DMPS 1:1 $[\text{Zn}_1(\text{DMPS})_1]^-$ und 1:2 $[\text{Zn}_1(\text{DMPS})_2]^{4-}$ Komplexe^{<1145>}.

$[\text{Zn}_1(\text{DMPS})_1]^-$	$\Delta_r H_0 = -39,7 \text{ kJ/Mol}$
$[\text{Zn}_1(\text{DMPS})_2]^{4-}$	$\Delta_r H_0 = -76,6 \text{ kJ/Mol}$ ^{<1077>}

Polarographisch konnte die Komplexbildung zwischen Zn^{2+} und DMPS nachgewiesen werden^{<1049>}. Durch pH- und Leitfähigkeitsmessungen wurden die Stabilitätskonstanten bestimmt.

Der Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient für den 1:1-Komplex beträgt $7,3 \times 10^{-5}$, für den 2:1-Komplex $4,8 \times 10^{-5}$ ^{<1152>}.

	365	1145	1077	1117	664
$[\text{Zn}_1(\text{DMPS})_1]^-$	14,7	14,9	17,18	14,7	
$[\text{Zn}_1(\text{DMPS})_2]^{4-}$	24,9	25,0		26,93	27,6
$[\text{Zn}_1(\text{DMPS})_3]^{7-}$	27,0				
$[\text{Zn}_2(\text{DMPS})_2]^{2-}$					33,6

Stabilitätskonstanten pK verschiedener Zink-DMPS-Komplexe

Zink kann mit Hilfe einer DMPS-Lösung titrimetrisch bestimmt werden. Die Reaktion wird jedoch durch eine Vielzahl von Metallen wie Co, Cd, Hg,

Mn, Pb, Ni, Cu, Ca, Mg, Cr oder Ag gestört. Alkalimetalle und geringe Mengen an Eisen ($< 5 \text{ mg/L}$) stören nicht^{<1496>}. Andererseits erlaubt die Komplexierung von Zink mit DMPS die titrimetrische Bestimmung von Erdalkalimetallen oder Lanthan in Gegenwart von Zink^{<950,1497,1498>}.

3.7.34 Zinn (Sn)

Zinn bildet mit DMPS 1:1 $[\text{Zn}_1(\text{DMPS})_1]^-$ und 1:2 $[\text{Zn}_1(\text{DMPS})_2]^{4-}$ Komplexe^{<1077>}. Deshalb eignet sich DMPS zum Maskieren von Zinn bei der Titration von Erdalkalimetallen oder Lanthan^{<950,1497>}.

$[\text{Sn}_1(\text{DMPS})_1]^-$	$\Delta_r H_0 = -35,5 \text{ kJ/Mol}$	$\log K = 18,80$
$[\text{Sn}_1(\text{DMPS})_2]^{4-}$	$\Delta_r H_0 = -67,5 \text{ kJ/Mol}$	$\log K = 22,98$ ^{<1077>}

Fazit:

DMPS bildet mit verschiedenen Schwermetallionen stabile Komplexe. Insbesondere seine Bindungskonstante mit Quecksilber ist sehr groß. Die Affinität zu dem essentiellen Spurenelement Zink ist signifikant geringer. Mit den Mineralstoffen Calcium und Magnesium reagiert DMPS nicht. Damit ist DMPS ein geeigneter Chelatbildner insbesondere für Vergiftungen mit Quecksilber, aber auch mit anderen Schwermetallen. Ein Einfluss auf die Mineralstoffe ist nicht zu erwarten.

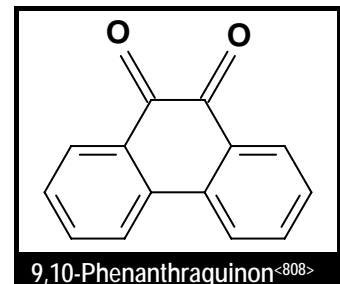
3.8 Kondensations- und andere Reaktionen

Mit CS₂ entsteht in hoher Ausbeute 1,3-Dithiolan-2-thioxo-4-methansulfonat (DMPS-Trithiocarbonat DMPS-TTC), das in Wasser schlecht löslich und im Zellversuch untoxisch ist^{<654>}. Aus einer Suspension des DMPS-Bleisalzes entsteht bereits in neutraler Lösung durch Zugabe von CS₂ das gelbliche DMPS-TTC^{<877,959,960>}. Dagegen ist bei den As-, Cd-, Hg- und Zn-Komplexen für diese Reaktion ein alkalischer pH-Wert erforderlich^{<960>}.

Mit geeigneten Polyalkylen-Ethern entstehen aus DMPS durch Polyaddition lineare oder zyklische Copolymere aus alternierenden Polyethylen-Oxid und Polyethylen-Sulfid-Einheiten^{<1459>}.

Mit Cystamin entsteht in saurer Lösung ein gemischtes Disulfid aus DMPS und Cysteamin^{<510>}. Nach der Reaktion von DMPS mit dem Pestizid Ethylthioethylsulfonat (Bactericide 402) waren keine SH-Gruppen mehr nachweisbar^{<253>}.

DMPS reagiert mit Ketonen^{<1613>}, z. B. unter anaeroben Bedingungen mit Phenanthraquinon, einem Bestandteil von Dieselstaubpartikeln. Dabei verschwinden die SH-Gruppen des DMPS. Über die möglichen klinischen Konsequenzen dieser Reaktion äußern sich die Autoren leider nicht^{<808>}.



Mit Iodoacetamid werden die SH-Gruppen alkyliert^{<1512>}. Aziridine reagieren sowohl mit den SH-Gruppen als auch der Sulfonsäuregruppe^{<1513>}.

Fazit:

Mit seinen vicinalen SH-Gruppen gehört DMPS zu den reaktiven Verbindungen, die mit verschiedenen Stoffen reagieren können. Deshalb darf DMPS anderen Injektionslösungen nicht zugemischt werden. Es besteht sonst die Gefahr, dass DMPS mit dessen Wirkstoff reagiert und damit beide Arzneimittel unwirksam werden.

4 Toxikologie

Die möglichen toxischen Wirkungen von Chelatbildnern wie DMPS setzen sich aus drei Komponenten zusammen:

- Direkte toxische Wirkung des Chelatbildners und seiner Metaboliten;
- Wirkung des Chelatbildners auf essentielle Spurenelemente;
- Wirkung der Metallkomplexe (z. B. Anreicherung in kritischen Organen wie Gehirn oder zentrales Nervensystem)^{<180>}.

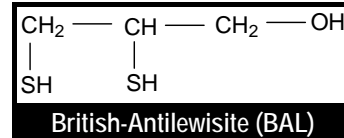
Hydrophile Komplexbildner wie DMPS haben meist geringere Toxizität als lipophile^{<1156>}, da sie nur in sehr geringen Mengen im ZNS vorkommen^{<1102>}. Sie können deshalb meist länger und in höherer Dosierung angewendet werden^{<1156>}.

4.1 Untersuchungen an Bakterien oder Zellkulturen

Mögliche toxische Eigenschaften von DMPS wurden in zahlreichen Experimenten in Zellkulturen, an verschiedenen Zellbestandteilen und an Bakterien untersucht.

- In in-vitro-Experimenten verursachte DMPS keine Hämolyse menschlicher Erythrozyten im untersuchten Konzentrationsbereich bis 100 µM)^{<517>}. Der Zusatz von 12 µmol/mL (= 2,5 g/L) zu einer Suspension von menschlichen oder Ratten-Erythrozyten führte zu keiner Hämolyse^{<1157>}.
- In vitro blieb die δ-ALAD-Aktivität in humanem Blut durch Zusatz von DMPS unverändert^{<1260>}.
- In vitro-Untersuchungen mit isolierter δ-Aminolävulinsäure-Dehydratase (δ-ALAD) zeigten eine konzentrationsabhängige Hemmung der Enzymaktivität durch DMPS und DMSA. Die Komplexe aus DMPS bzw. DMSA und Hg²⁺ bzw. Cd²⁺ hatten ein größeres Hemmpotential als die jeweiligen Einzelstoffe. Die Zugabe von Zn²⁺ veränderte das Hemmpotential von DMPS nicht. Pb²⁺ hatte keinen Einfluss auf die Hemmung. Die Anwesenheit von DTT dagegen verhinderte die hemmende Wirkung von DMPS, was darauf hindeutet, dass die SH-Gruppen der Chelatbildner bei der Reaktion eine Rolle spielen^{<1049>}.
- DMPS wirkte nicht als Substrat des Enzyms Methylcobamide:coenzyme M methyltransferase^{<832>}.
- Der Zusatz von DMPS zu Kulturlösungen verschiedener Lungenzellen (Epithelialzellen der Ratte, humane Fibroblasten und Kleinzellkarzinom) hatte keinen Einfluss auf deren Proteinsynthese^{<1526>}.
- Bis zu einer Konzentration von 8 µg/mL zeigte DMPS keinen Einfluss auf die DNA-Synthese von in-vitro-Kulturen verschiedener Krebszellen. Bei 30 µg/mL betrug die DNA-Synthese der Zellen (gemessen mittels Einbau von ³H-Thymidin) nur noch 10 - 40 %, abhängig von der Zelllinie^{<683>}.
- 0,75 mM DMPS hatten keine zytotoxische Wirkung auf HepG2-Zellen^{<1065>}.
- Die Vorbehandlung verschiedener Zellkulturen von humanen Lungenzellen (Epithelialzellen, Fibroblasten) mit DMPS reduzierte das verfügbare intrazelluläre Zink. Dies führte zu einer Verminderung der TNF-α-induzierten Bildung von Eotaxin, einem Zytokin. Bei gleichzeitigem Zinkzusatz war der Effekt nicht zu beobachten^{<1230>}.
- Die Inhibitorkonzentration (IC₅₀) von DMPS für das zinkhaltige Endothel-Converting-Enzym betrug in Experimenten mit Endothelzellen 44 µM^{<93>}, was bei Mäusen zu einer Verringerung des „sudden death“ durch Endothelin ET-1 führte^{<94>}.
- Bei verschiedenen Zelllinien lag die IC₅₀ über 10⁻⁴ Mol/L (≅ 22,8 mg/L)^{<414>}. So wurde bei HeLa-, CHO- oder L-A-Zellen^{<414,416,900,1203,1415>}, Nierenzellen (bis 60 µMol)^{<1447>} oder Hepatozyten (bis 60 µMol)^{<1447,1450>} bis zu dieser Konzentration keine zytotoxischen Effekte nachgewiesen. CHO-Zellen zeigten in einer 20 mM DMPS-Lösung keine Anzeichen für eine toxische Wirkung^{<1203>}. Bei menschlichen Epithelialzellen wurde bis zu einer Konzentration von 10⁻³ Mol/L kein Einfluss auf das Zellwachstum beobachtet^{<116>}. Erst bei höheren Konzentrationen (> 0,1 mM) wurden bei CHO-, HeLa- und Fibroblastenzellen eine Inhibierung der Zellproliferation nachgewiesen^{<415>}. Bei Peritonealzellen des chinesischen Hamsters lag die IC₅₀ > 1 mmol/L^{<412>}.

- Die IC₅₀ für die Inhibierung der β-Lactamase aus *Pseudomonas aeruginosa* lag bei 11 μM. An der Reaktion mit dem Enzym war auch die negativ geladene Sulfonsäuregruppe beteiligt^{<1346>}.
- Bis zu einer Konzentration von 12 x 10⁻³ Mol/L induzierte DMPS keine Brüche im DNA-Strang von NB4-Zellen, einer menschlichen Leukämie Zelllinie^{<876>}. DNA-Abbau, Mikronuklei, sub-G1-zellen oder verminderte Koloniformation wurden nicht beobachtet^{<650>}. Intrazellulär wurde keine erhöhte H₂O₂-Konzentration nachgewiesen^{<650>}.
- Bei synaptischen Membranen, die aus Rattengehirnen isoliert wurden, hatte DMPS keinen Einfluss auf die Glutamatbindung^{<1105,1362>}.
- DMPS hatte keinen Einfluss auf die Glutamatbindung in Blutplättchen^{<195a,196>}.
- DMPS hatte einen dreifach geringeren Einfluss auf die Lebensfähigkeit von MDCK-Zellen als BAL [EC₅₀ = 0,3 mMol (BAL), = 10 mMol (DMPS)]^{<844>}.
- Im Gegensatz zu BAL hatte DMPS nur eine geringe hemmende Wirkung auf das Enzym Peptide Deformylase (EC3.5.1.31)^{<1201>}.
- Essentiell für die Funktionsfähigkeit neuronaler Nikotinrezeptoren im Gehirn von Hühnern ist eine Disulfidgruppe. DMPS beeinflusst die Anlagerung von Nikotin nicht^{<1144>}.
- Die Vorbehandlung mit DMPS erhöhte die Affinität von VLA-4, einem Protein aus der Gruppe der Adhäsionsrezeptoren in U937-Zellen^{<264>}.
- In Zellkulturen verminderte DMPS die Proliferation stimulierter humaner T-Zellen^{<656>} und von zwei Leukämiezelllinien^{<655>}.
- Der Zusatz von DMPS verminderte die thermische Inaktivierung des Enzyms Caspase-3^{<1071>}.

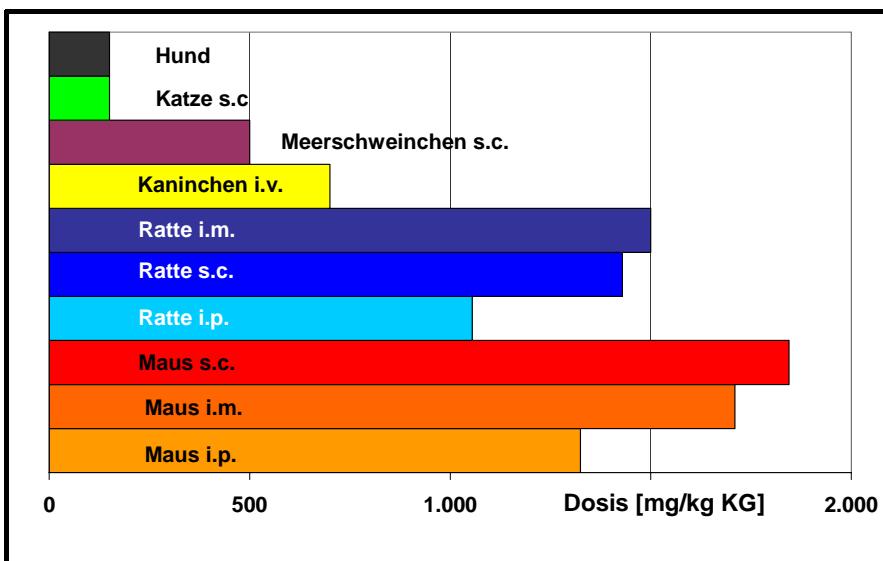


4.1.1 Bindung von Stickstoffmonoxid NO

Verschiedene Arbeiten gehen davon aus, dass der Zusatz von DMPS zu Zellkulturen entstehendes NO bindet^{<1297>}. Durch Zugabe von DMPS wird die NO-Konzentration in Nitrosomonas-Zell-Suspensionen reduziert^{<1298>}. Über einen Mechanismus dieser Reaktion wird nichts ausgesagt. Vorstellbar wäre die Bildung eines Eisen-DMPS-Komplexes, an den das entstehende NO angelagert werden kann (siehe Kapitel 3.7.8). Allerdings wird in keiner Arbeit über eine Rotfärbung der Lösung (Farbe des DMPS-Fe-Komplexes) berichtet.

4.2 Toxizität (LD₅₀ und LD₁₀₀)

4.2.1 Akute Toxizität



LD₅₀-Werte von DMPS bei verschiedenen Tierarten und verschiedenen Arten der Applikation

Die akute Toxizität (LD₅₀ bzw. LD₁₀₀) wurde an verschiedenen Tieren nach einmaliger Gabe von DMPS bestimmt. Die Empfindlichkeit gegenüber DMPS nahm in dieser Reihenfolge ab: Katze > Hund > Meerschweinchen > Kaninchen > Ratte > Maus^{<69,734,735>}. Die beiden optischen Isomere bzw. das Racemat zeigten keinen signifikanten Unterschied in der LD₅₀^{<69,617>}.

Bei i.m.-Gabe von DMPS traten bei Kaninchen bis zu 1.141,4 mg/kg KG

keine Todesfälle auf^{<409,635>}. Alle Tiere überlebten die i.v.-Gabe von 380 mg/kg KG. Bei 543 mg/kg KG i.v. starb eines von drei Tieren, bei 760 mg starben alle drei Tiere^{<499>}. 33,6 mg/kg KG wurden symptomlos vertragen^{<635>}.

Nach i.v.-Gabe von DMPS starben bei einer Dosis von 700 mg/kg KG alle drei Kaninchen innerhalb von 3 Stunden. 500 mg/kg KG überlebten 2 von 3, 250 mg/kg KG alle drei Tiere^{<635>}.

Alle Mäuse überlebten die einmalige i.p.-Injektion von 400 µmol DMPS/kg^{<206>} bzw. 1.300 mg/kg^{<1136>}. Alle Mäuse überlebten die orale Gabe von 1 mmol DMPS/kg^{<70>}. Bei Kaninchen traten bei mehrtägiger Gabe von 75 µMol/kg keine Symptome auf^{<68>}.

3 Minuten nach i.v.-Gabe von 150 mg/kg wurde bei zwei Hunden Erbrechen, nach 10 Minuten Stuhlabgang beobachtet. Über 30 Minuten waren die Tiere nicht in der Lage, aufrecht zu stehen. Der Effekt war reversibel und innerhalb von 2 Stunden waren die Symptome völlig verschwunden^{<1420>}. Andere berichteten ähnliche Reaktionen bereits bei einer Dosis von 50 mg/kg^{<zitiert in 1420>}. Bei langsamer Injektion wurden auch höhere Dosen vertragen^{<zitiert in 1420>}.

Die LD-Werte gelten für gesunde Tiere. Durch eine Schwermetallvergiftung bereits geschwächte Tiere reagierten empfindlicher^{<681,772>}. Während alle Mäuse eine DMPS-Dosis von 1.352 mg/kg KG noch überlebten, starben bei gleicher Dosis 40 % der Kontrolltiere mit einer Cadmiumvergiftung^{<681>}.

Nach Verabreichung der letalen Dosen waren die Tiere zunächst für einige Minuten sehr reizbar, bevor sie dann apathisch wurden. Sie verstarben relativ rasch innerhalb eines Tages nach Applikation. Es wurden Apathie, Krämpfe, Diarrhöe, Atemstillstand und Verlangsamung des Herzschlages beobachtet. Schließlich trat Herzstillstand ein. Überlebende Tiere erholten sich relativ schnell von den Vergiftungssymptomen^{<69, 635,706,735,1160>}. Der Tod trat innerhalb von 3 Stunden ein^{<1136>}, nach 12 Stunden verstarb kein Tier mehr^{<1160>}.

Bei DMSA setzen die toxischen Effekte erst bei höheren Dosierungen als bei DMPS ein^{<52,663a>}. Da aber die therapeutisch eingesetzten Dosen ein Vielfaches unter der LD₅₀ liegen, hat die größere LD₅₀ von DMSA keine therapeutische Konsequenz^{<52>}.

Spezies	Applikation	Dosis (mg/kg KG)	Jahr	Zitat
Maus	subkutan	2.400	1958	735
Ratte	subkutan	2.000	1960	942
Ratte	subkutan	1.500	1958	734,735
Meerschwein	subkutan	800	1958	734,735
Kaninchen	subkutan	1.000	1980	492
Kaninchen	subkutan	1.000	1958	734,735
Katze	subkutan	500	1958	734,735
Hunde	subkutan	500	1959	734

Akute LD₁₀₀-Werte von DMPS

Spezies	Applikation	Dosis (mg/kg KG)	Jahr	Zitat
Maus	i.p.	1.097	1981	72
Maus	i.p.	1.187	1988	346
Maus	i.p.	1.187	1996	1378
Maus	i.p.	1.192	1982	70
Maus	i.p.	1.335	1990	789
Maus	i.p.	1.400	1985	131
Maus	i.p.	1.450	1981	795,1421
Maus	i.p.	1.491	1983 1985	67,617
Maus	i.p.	1495	1990 1985	1135,1136
Maus	i.m.	1.689	1980	721
Maus	i.m.	1.710	1978 1981	566,1422
Maus	s.c.	1.491	1984	68
Maus	s.c.	2.000	1958	735
Maus		1.270	1958	777
Ratte	i.p.	1.055	1980	1160
Ratte	i.p.	1.141	1975	243
Ratte	s.c.	900	1958	735
Ratte	s.c.	1.000	1960	942
Ratte	s.c.	1.857	1980	492
Ratte	i.m.	1.500	1977	140
Kaninchen	i.v.	700	1958	735
Meerschwein	s.c.	500	1958	735
Katze	s.c.	150	1958	735
Hund	s.c.	150	1958	735

Akute LD₅₀-Werte von DMPS

	BAL	DMSA	DMPS
LD ₅₀ (mmol/kg) i.p.	1.48	13.73	6.53

LD₅₀ verschiedener CB bei Mäusen^{<67>}

4.2.2 Subakute und chronische Toxizität

Neben der LD₅₀ nach einmaliger Verabreichung wurde auch die LD₅₀ nach wiederholter Gabe (kumulative LD₅₀) ermittelt. Sie lag bei 10-tägiger i.p.-Applikation an Ratten bei 6,47 g/kg KG (30,8 ± 0.83 mmol/kg KG). Die Dosiswirkung war sehr steil. Die höchste Dosis, bei der kein Tier mehr starb, betrug 4,21 g/kg KG, die geringste Dosis, bei der alle Tiere starben, nur knapp das Doppelte^{<1160>}.

Bei der mehrmaligen Verabreichung von 8,4 mg/kg KG waren keine Reaktionen bei Kaninchen erkennbar^{<636>}. Bei Gabe von 33,6 mg/kg zeigten histologische Untersuchungen bei 2 von 3 Kaninchen Veränderungen an der Gallenblase, bei einem Tier zusätzlich auch leichte Veränderungen der Milz^{<635>}. Die Fütterung mit 5,6 g DMPS/kg Futter (ca. 560 mg DMPS/kg KG/Tag) über zwei Wochen führte bei Ratten zu einer verringerten Zunahme des Körpergewichts, außerdem nahmen die Tiere mehr Wasser auf. Die Futterraufnahme entsprach den Kontrolltieren. Der Kreatiningehalt im Urin war leicht erhöht, das Gewicht der Blase leicht verringert. Bei zwei von 10 Tieren wurde histologisch eine einfache Hyperplasie gefunden^{<283>}.

Spezies	Applikation		Dosis (mg/kg KG)		Jahr	Zitat
	Art	Anzahl Pause	Einzel	Kumulativ		
Maus	i.m.	6 1 h	700	4.200	1978	566
Maus	i.m.	6 1 h	703	4.218	1980	721
Ratte	i.p.	10 24 h	646	6.460	1980	1160

Akute LD₅₀ von DMPS nach wiederholter Verabreichung

pro Woche 150 mg DMPS/kg KG oral verabreicht. Während der Behandlungszeit konnten im Vergleich zu den unbehandelten Tieren weder Unterschiede im Gewicht noch in den geprüften biochemischen und hämatologischen Parametern festgestellt werden. Auch die Obduktion ergab keine makroskopischen oder histologischen Veränderungen der Organe und Gewebe. Lediglich der Kupferspiegel in den Nieren war verringert, stieg aber nach Absetzen von DMPS innerhalb einer Woche wieder auf den Normalwert an^{<1160>}. Der Gehalt von Zink, Eisen, Calcium, Magnesium und Mangan im Serum und in verschiedenen Organen zeigte keine wesentlichen Unterschiede^{<1160>}.

Beagle-Hunde erhielten täglich 2, 5 bzw. 15 mg DMPS/kg KG i.v. oder 45 mg DMPS/kg KG oral für 6 Monate. Auch in diesem Versuch wurden gegenüber Kontrolltieren (physiologische Kochsalzlösung) keine Veränderungen in der Gewichtsentwicklung und in den untersuchten biochemischen und hämatologischen Parametern (u. a. Kreatinin, Calcium, Magnesium, Eisen, Natrium, γ-GT, AST, ALT, CPK, AP, rotes und weißes Blutbild) festgestellt. Die Obduktion ergab keine makroskopischen oder histologischen Veränderungen der Organe und Gewebe. Lediglich der Kupferspiegel im Serum, Leber, Niere und Milz war dosisabhängig erniedrigt^{<706,1420>}.

Die Organe von Hunden, denen 40 oder 60 mg/kg i.v. 3x pro Tag für 2 Tage und 2x am dritten Tag verabreicht wurde, wurden untersucht. Plethora (Volumenvermehrung einer Körperflüssigkeit) der inneren Organe, insbesondere der Nieren wurde beobachtet, die jedoch nach 15 Tagen verschwunden war. Bei der höheren Dosis „fatty dystrophy of some epithelium was noted.“ In den anderen Geweben oder Organen wurde keine Veränderung gefunden^{<zitiert in 69>}.

In einer weiteren Studie wurde Hunden 2 x 75 mg/kg KG täglich i.v. über 10 Wochen verabreicht. Bei diesen Tieren waren Hämoglobingehalt und Hämatokrit im Blut um ca. 40 % vermindert und der Eisengehalt in Leber und Milz erhöht. Im Serum wurde eine verminderte Aktivität der AP beobachtet. Neben einer deutlichen Abnahme der Kupferkonzentration in Serum und Organen wurde auch eine Verminderung der Zinkkonzentration im Serum gemessen. Bis auf eine hepatische Hämpoese bei einem Tier zeigten die histologischen Untersuchungen keine Befunde, die auf toxische Wirkungen von DMPS zurückzuführen waren^{<706,1420>}.

Hunde vertrugen die langsame i.v.-Injektion von 40-60 mg/kg gut, wenn die Injektionsgeschwindigkeit von 1 mL/min nicht überschritten wurde^{<733>}. In zwei weiteren Untersuchungen an Hunden zeigte die langsame Injektion einer 5 %igen Lösung von DMPS (1 mL/min) bis zu Dosen von 60 mg/kg KG keine pathologischen Veränderungen^{<1243,1259>}.

Kaninchen erhielten über 6 bis 10 Tage zweimal täglich 100 mg/kg s.c., 50 mg/kg i.v. oder 500 mg/kg p.o. Dabei wurden keine Vergiftungssymptome beobachtet, das Gewicht und die untersuchten Blutparameter änderten sich im Beobachtungszeitraum von 30 Tagen nicht^{<734>}.

Kaninchen erhielten einmal wöchentlich 50 mg DMPS/kg langsam i.v. über 10 Wochen. Die Injektionen wurden gut vertragen. Lediglich bei der Atmung wurden vorübergehende Unregelmäßigkeiten beobachtet. Die Gewichtszunahme verlief ähnlich zur Kontrollgruppe (NaCl i.v.). Die Veränderungen verschiedener hämatologischer Parameter in den beiden Gruppen waren vergleichbar. Auch die Änderungen in zahlreichen untersuchten biochemischen Messwerten waren ähnlich. Lediglich der Calciumgehalt war am Ende der Versuchsreihe bei den mit DMPS behandelten Tieren etwas erniedrigt. Die Magnesiumspiegel im Plasma änderten sich in der DMPS Gruppe nicht, während sie in der NaCl-Gruppe um fast 900 % anstiegen. Der Vitamin E-Level war in der DMPS-Gruppe, allerdings nicht statistisch signifikant, erniedrigt. Möglicherweise spielt die Oxidation des DMPS hier eine Rolle. Die Untersuchung der Mineralstoffe im Myokard zeigte bei den mit DMPS behandelten Tieren statistisch niedrigere Magnesiumwerte. Ob dies mit den beobachteten Änderungen in den Serumspiegeln zusammenhängt, wurde von den Autoren nicht diskutiert. Calcium und Kalium waren ebenfalls, allerdings nicht statistisch signifikant erniedrigt. Eisen- und Selenpiegel blieben unbeeinflusst. Morphologisch und physiologisch zeigten sich keine Veränderungen am Herzen. Nach Einschätzung der Autoren belegt ihre Studie die geringe Toxizität der wiederholten DMPS-Gabe^{<482,607,608>}.

Die wiederholte orale oder s.c.-Gabe von DMPS über 3 Tage führte bei Kaninchen zu keinen negativen Ergebnisse^{<71>}. Die dreitägige i.p.-Gabe von 150 mg/kg/Tag hatte bei Mäusen keinen Einfluss auf die Aufnahme von Trinkwasser und Futter. In den Verhaltenstests entsprachen sie den Kontrolltieren^{<239>}. Der Zusatz von DMPS zum Futter (1 g DMPS/kg) führte bei Ratten zu keiner Veränderung bei Gewichtszunahme oder Futterverbrauch^{<1272>}. Im Dosisbereich von 15-80 mg/kg zeigten sich keine Veränderungen bei Katzen, Hunden, Meerschweinchen, Kaninchen oder Mäusen^{<69>}.

Mehrtägige DMPS-Gabe an Ratten führte zu keinen unerwünschten Reaktionen^{<723>}. Die orale Gabe von 0,3 mmol/kg über 15 Tage bewirkte bei Ratten keine signifikante Änderung des Körpergewichts und des Gewichts von Milz und Thymus^{<429>}.

Fazit:

DMPS ist eine relativ untoxische Verbindung. Die therapeutische Dosis von DMPS beträgt 3 bis 5 mg/kg KG. Sie liegt damit um mehr als den Faktor 30 unter der LD₅₀ der empfindlichsten Tierspezies. Auch bei längerer Therapiedauer in höherer Dosis wurde DMPS gut vertragen. Eine Anreicherung wurde nicht beobachtet. Deswegen kann DMPS, wenn notwendig, über längere Zeit in hoher Dosierung verabreicht werden

4.3 Einfluss auf Organe und Systeme

4.3.1 Körpergewicht, Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme

Die einmalige Gabe von DMPS (100 mg/kg KG i.p.) bewirkte bei Ratten keine Änderung im Körpergewicht nach 24 bzw. 48 Stunden. Die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme entsprach der unbehandelten Kontroll- und der mit NaCl behandelten Placebogruppe^{<1344>}. Auch die mehrmalige Gabe (100 mg DMPS/kg KG 2-mal pro Tag über 6 Tage) verringerte bei Ratten das Körpergewicht nicht^{<1170>}. Bei Mäusen führte die einmalige i.p.-Gabe von 400 µmol/kg zu keiner Veränderung des Körpergewichts und hatte keinen signifikanten Einfluss auf ALT, Harnstoff und AST im Plasma^{<205>}. Die einmalige Gabe von 100 mg DMPS/kg KG i.p. bewirkte bei Ratten keine Veränderung des Körpergewichts bzw. der Wasseraufnahme^{<1343>}.

Die Gabe von DMPS i.v. einmal pro Woche über 10 Wochen ließ bei Kaninchen das Körpergewicht unverändert^{<482,606>}.

4.3.2 Nieren

In therapeutischer Dosis (5 mg/ KG) hatte DMPS keinen Einfluss auf die Funktion von Nieren^{<260>}. Die Behandlung von 10 Patienten mit 300 mg DMPS täglich über 5 Tage zeigte keine renalen Schäden^{<1449>}. Bestimmungen von Kreatinin, N-Acetyl-Glukosaminidase und α1-Mikroglobulin im

menschlichen Harn vor und nach Gabe von DMPS (3 mg/kg KG i.v.) ergaben keinen Hinweis auf eine Nierenschädigung^{<304>}.

Die einmalige parenterale Gabe von 132 mg/kg KG bei Mäusen^{<937>} bzw. bis zu 100 mg DMPS/kg KG bei Ratten^{<937,1601>} bewirkte keine pathologischen Befunde in den Nieren. Bei Ratten führte die einmalige Gabe von DMPS (100 mg/kg KG i.p.) zu keiner Änderung im Gewicht der Nieren^{<1343,13443>}. Die Ausscheidung von Hydroxyprolin im Urin blieb unverändert^{<1343>}.

Die einmalige Gabe von 400 µmol DMPS/kg hatte keinen Effekt auf die „Nonprotein-SH-Konzentration“ in der Niere^{<206>}. Die einmalige Gabe von 1,6 mmol/kg DMPS s.c. senkte die Aktivität der ALAD in den Nieren^{<1261>}. Eine 7-wöchige Gabe von DMPS führte aber zu keinem Anstieg der ALA im Urin^{<595>}. Die Konzentration an MDA war erhöht^{<1261>}. Andere Untersuchungen zeigten keinen Einfluss auf die Lipidperoxidation^{<158,457>}. Die Konzentration entsprechender Metabolite glich der der unbehandelten Kontrolltiere. Die Konzentration der Superoxiddismutase SOD war verringert, der Katalase unverändert. DMPS verhinderte konzentrationsabhängig die Peroxidation von liposomalen Membranen. Oxidiertes DMPS war dabei deutlich weniger effektiv^{<158,159>}.

Die Aktivität der Enzyme AST, ALT und AP wurde bei Mäusen durch einmalige Injektion von DMPS nicht verändert^{<1457>}. DMPS führte zu keiner signifikanten Reduktion der Porphyrine in den Nieren (100 mg/kg KG i.p.)^{<1148>}.

Chronische Gabe von DMPS bewirkte keine oxidativen Schäden in den Nieren von Ratten^{<922>}. Nach sechsmaliger i.p.-Applikation von 30 mg DMPS/kg über 3 Tage zeigten die Nieren von Ratten keine morphologischen Unterschiede zur Kontrolle^{<1417>}. Die zweimalige Injektion von DMPS veränderte das Gewicht der Rattennieren nicht^{<1600>}.

Die orale Gabe von DMPS hatte bei Ratten keinen Einfluss auf den Metallothioneingehalt der Nieren. Sie senkte den Zink- (um ca. 16 %) und erhöhte den Kupferspiegel (um 65 %) gegenüber den Kontrolltieren^{<1427>}. Andere Arbeiten beschreiben erhöhte^{<1261>} bzw. unveränderte^{<921>} Zinkspiegel.

Nach chronischer Gabe von DMPS blieben Zn, Mg- und Cu-Spiegel unverändert. Die Enzymaktivität von AST, ALT und AP wurde vermindert, von GSH und MT erhöht. GSSG war nur marginal beeinflusst^{<921>}.

Bei Ratten (100 mg DMPS/kg KG 2-mal pro Tag über 6 Tage) wurde während der ersten 3 bis 4 Tage eine Verzögerung der Diurese, gefolgt von einer Polyurie beobachtet^{<1170>}. Bei Kaninchen^{<487>} und Hunden (15, 25 bzw. 50 mg DMPS/kg KG i.v) wurde für die Dauer von 2 Stunden^{<777>} eine diuretische Wirkung von DMPS durch Reduktion der canicularen Reabsorption beobachtet^{<487,494>}. DMPS steigerte die Diurese^{<1606>}.

In Perfusionsexperimenten an Rattennieren wirkte DMPS in hohen Konzentrationen, ebenso wie DMSA oder Ca-DTPA nephrotoxisch, was sich unter anderem in einer verringerten GFR zeigte^{<1376>}.

DMPS hatte keinen Effekt auf die LDH-Aktivität von isolierten tubulären Nierenzellen^{<1599>}. Bei Konzentrationen unter 0,1 mMol beeinflusste es die Lebensfähigkeit und die Glukoneogenese von isolierten Nierentubuli nicht^{<957>}. Erst bei hohen Konzentrationen (> 300 mg/L \cong 1,4 mMol) wurde in-vitro die Glukoneogenese gehemmt^{<1421>}.

Fazit:

Die Nieren spielen bei der Ausscheidung von Schwermetallen eine wichtige Rolle. In therapeutischer Dosis hat DMPS sowohl bei oraler als auch parenteraler Gabe keine nephrotoxischen Effekte.

4.3.3 Leber

In therapeutischer Dosis (5 mg/KG) hatte DMPS keinen Einfluss auf die Funktion der Leber^{<260>}. Die Behandlung von 10 Patienten mit 300 mg DMPS täglich über 5 Tage zeigte keine hepatischen oder renalen Schäden^{<1449>}.

DMPS hat keine toxische Wirkung auf die Leber von Mäusen^{<1457>}. Die einmalige i.p.-Gabe von 132 mg/kg KG bei Mäusen^{<937>} bzw. bis zu 100 mg DMPS/kg KG bei Ratten^{<937,1601>} führte zu keinen biochemisch oder morphologisch nachweisbaren Leberschädigungen.

Die orale Gabe von DMPS veränderte bei Ratten den Metallothioneingehalt der Leber nicht. Sie senkte allerdings den Kupfergehalt in der Leber (um ca. 50 %). Insbesondere die Zytosolfraction der Leber, die das meiste Zink bzw. Kupfer enthält, war betroffen^{<1427>}. In anderen Untersuchungen blieben der Zn-^{<921>} und Cu-Spiegel^{<921,1261>} unverändert, der Mg-Spiegel wurde gesenkt^{<921>}.

Die einmalige Injektion hatte keinen Einfluss auf die Aktivität der Leberenzyme AST^{<1457>}, ALT^{<1457>}, γ -GT^{<1457>} oder ALAD^{<1261>}. Die Aktivität der AP wurde verringert^{<1457>}. Der GSH-Spiegel der Leber war bei Ratten erhöht^{<429>}, bei Mäusen nach DMPS erniedrigt^{<233,712>}.

Nach chronischer Gabe von DMPS war die Enzymaktivität von AST und ALT vermindert, GSH und GSSG waren nur marginal beeinflusst^{<921>}. Während einige Autoren nach DMPS eine vorübergehende Steigerung der Aktivität der Superoxiddismutase (110 %) in der Leber beobachteten^{<232>}, fanden andere eine reduzierte Aktivität^{<158,159>}. Die Aktivität der Katalase wurde nicht beeinflusst^{<158>} bzw. gesenkt^{<712>}. Kein Effekt wurde gesehen bei der Alkoholdehydrogenase und der γ -Aminolävulinsäure-Dehydratase^{<712>}. Bei der alkalischen Phosphatase wurde keine Veränderung^{<712>} bzw. eine Verminderung der Aktivität beschrieben^{<232>}.

Die Konzentration an Malondialdehyd war bei Mäusen erhöht^{<233,1261>}, ein Zeichen für eine verstärkte Lipidperoxidation. Als Ursache wird die Reaktivität eines gebildeten Fe:DMPS-Komplexes vermutet^{<233>}. Bei Ratten blieb die MDA-Konzentration unverändert^{<156,921,922>}, die Lipidperoxidation wurde nicht beeinflusst^{<158,457>}. Die Konzentration der SH-Gruppen war nicht erhöht. DMPS verhinderte konzentrationsabhängig die Peroxidation von liposomalen Membranen. Oxidiertes DMPS war dabei deutlich weniger effektiv^{<158>}.

Die chronische Gabe von DMPS führte zu keinen oxidativen Schäden^{<921,922>}. In vitro verminderte DMPS den oxidativen Stress von H₂O₂ auf Leberhomogenate^{<688>}.

Die einmalige Gabe von 400 μ mol DMPS/kg hatte keinen Effekt auf die „Nonprotein-SH-Konzentration“ in der Leber^{<206>}. Die prothrombinbildende Funktion der Leber blieb unverändert^{<744>}.

Beim Hund steigerte DMPS in therapeutischen Dosen die Galleausscheidung^{<496,734>}. Die Menge ausgeschiedener Gallebestandteile Gallensäure, Bilirubin und Cholesterin war erhöht^{<496>}. In toxischen Dosen (150 mg/kg) war die Gallenausscheidung leicht vermindert^{<496>}.

DMPS steigerte die Sulfataufnahme durch SAT-1, einem Sulfattransporter in Hepatozyten^{<1194>}.

4.3.4 Blut

Bei Menschen wurden nach einmaliger Gabe von 300 mg DMPS^{<582>} bzw. nach 5-tägiger Therapie mit 3 x 100 mg/d^{<1449>} keine klinisch relevanten Veränderungen verschiedener Blutparameter beobachtet.

Die Gabe von DMPS i.v. einmal pro Woche über 10 Wochen hatte keinen Einfluss auf die hämatologischen Parameter von Kaninchen^{<482,606>}. Harnstoff, Kreatinin, Cholesterin, Triglyceride und Proteine entsprachen der Kontrolle^{<606>}. Die „Nonprotein-SH-Konzentration“ in Erythrozyten und Plasma wurde durch DMPS nicht verändert^{<206>}. Andere beobachteten eine Steigerung der SH-Konzentration im Blut^{<263>}.

Bei Nacktmäusen zeigte die Gabe von 300 bzw. 600 μ g DMPS/mL im Trinkwasser über 5 Tage keine akuten hämatotoxischen Effekte (Anzahl der Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten, Lymphozyten, Monozyten, Eosinophilie, Neutrophilie, Konzentration an Natrium, Glukose, BUN, Kreatinin, Albumin, Bilirubin, alkalische Phosphatase, Laktatdehydrogenase, Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase). Auch die Gabe von 300 μ g/dL bis maximal 93 Tage ergab keine Hinweise auf chronische hämatotoxische Reaktionen^{<683>}. Dagegen wurde nach i.p.-Gabe von DMPS (zusammen mit DMSO) bei Mäusen eine verminderte Aktivität der LDH im Plasma gemessen^{<1262>}.

Bei der Gabe von DMPS an trächtige Mäuse wurden keine Veränderungen hämatologischer Parameter beobachtet^{<202>}.

Im Blut von Hunden oder Ratten wurden keine Veränderungen in den Glykogenparametern gemessen^{<734>}. Zn-, Cu- und Mg-Spiegel blieben bei Ratten unverändert^{<921>}. In einer anderen Studie an Ratten senkte die orale Gabe von DMPS den Kupfer- (um 72 %) und Zinkgehalt (um ca. 50 %) im Blut gegenüber den Kontrolltieren^{<1427>}. Bei Nerz und Fuchs senkte die orale Gabe von 20 mg/kg über drei Tage die Zahl der Erythrozyten und den Hb-Wert^{<692>}.

Die Aktivität der δ -ALAD wurde bei Mäusen durch einmalige Injektion von DMPS nicht verändert^{<1261,1457>}. Auch nach mehrmaliger Gabe entsprach die δ -ALAD-Aktivität der Kontrolle^{<921,1260>}. In hoher Konzentration hemmte DMPS die Aktivität von ALAD im Blut. Eine Vorinkubation mit Zystein verhinderte die Reaktion nicht. Dagegen reduzierten DTT oder $ZnCl_2$ den inhibitorischen Effekt. Auch die nachträgliche Zugabe von DTT stellte die Aktivität wieder her. Ebenso steigerte $ZnCl_2$ die Aktivität, erreichte aber nicht die Werte der Kontrollen^{<1048>}.

Bei chronisch Hg-exponierten Ratten wurden nach 5-tägiger Therapie erhöhte γ -Globuline gemessen^{<1330>}. Die Aktivität der SOD war vermindert^{<158,159>}, die der Katalase unverändert^{<158>}. Die chronische Gabe von DMPS steigerte ZPP, senkte Hämoglobin und Glutathion^{<921>}. Bei Ratten wurde ein Anstieg des Glutathions im Blut sowie ein Abfall der alkalischen Phosphatase und der Aminooxidase gesehen^{<734>}.

Die Gabe von DMPS führte bei Ratten zu keiner vermehrten Lipidperoxidation. Die Konzentration entsprechender Metaboliten entsprach der der unbehandelten Kontrolltiere^{<158>}. DMPS verhinderte konzentrationsabhängig die Peroxidation von liposomalen Membranen. Oxidiertes DMPS war dabei deutlich weniger effektiv^{<158>}.

In in-vitro-Experimenten mit menschlichen Erythrozyten löste DMPS das Zink aus Carbonic Anhydrase [EC 4.2.1.1] und bewirkte dadurch die Bindung des Enzyms an die Erythrozytenmembran durch Ausbildung von SS-Brücken^{<1225>}.

4.3.5 Herzkreislaufsystem

In therapeutischer Dosis (5 mg/kg KG) zeigte DMPS keine Nebenwirkungen auf das kardiovaskuläre System^{<260,494>}. Die Gabe von DMPS i.v. einmal pro Woche über 10 Wochen hatte bei Kaninchen keinen Einfluss auf den Blutdruck und die meisten der untersuchten kardiovaskulären Parameter^{<606>}. Sie führte zu keinen funktionellen, morphologischen oder pathologischen Veränderungen am Herzen von Kaninchen^{<608,1351>}. Kardiomyopathische Veränderungen wurden nicht festgestellt^{<606>}. Erst in hohen Dosen wurde ein hypotensiver Effekt beobachtet^{<494>}. So hatte die Gabe von 200 mg/kg KG noch keinen Einfluss auf den Blutdruck^{<260>}, bei einer Dosis von 500 mg/kg wurde ein Blutdruckabfall beobachtet^{<735>}.

Wie Untersuchungen an Hunden zeigten, verändert DMPS die Herzfunktion nicht (Blutdruck in der Aorta, Puls, Pumpleistung)^{<731>}. Dagegen besitzt DMPS eine dosisabhängige akute Wirkung auf den Kreislauf. Als Mechanismus wird eine Erweiterung peripherer Arterien vermutet^{<731>}. Bereits 15 mg/kg KG schnell intravenös injiziert führten zu einer kurzfristigen, leichten Absenkung des arteriellen Blutdrucks. 75 mg/kg KG schnell injiziert führten zu einer deutlichen, nachhaltigen Blutdrucksenkung, und 150 mg/kg KG verursachten bei den Tieren einen vorübergehenden Atemstillstand. Es entwickelte sich das Bild eines Kreislaufschocks mit einer deutlichen metabolisierten Azidose. In anderen Untersuchungen war der hypotensive Effekt bei 200 mg/kg KG i.v. dagegen schnell reversibel^{<734,735>}. Ab einer Dosis von 300 mg/kg war die Reaktion irreversibel^{<735>}.

Bei Ratten zeigte die i.v.-Gabe von 10 bzw. 30 mg DMPS/kg KG keine Beeinflussung der Herzkreislauf- und Atemfunktion. 100 mg/kg KG führten zu einem vorübergehenden Abfall von Blutdruck und Puls und zu einem Anstieg der Atemfrequenz. Die Symptome verschwanden innerhalb von 15 Minuten. Bei einer Dosis von 300 mg/kg KG waren die Symptome nur bei zwei von drei Tieren innerhalb des Beobachtungszeitraums von 40 Minuten reversibel. Das EKG war bei keiner Dosierung verändert^{<586>}.

Beim isolierten Froschherzen hatte DMPS bis zu einer Konzentration von 1×10^{-3} M keinen Effekt. Ab 1×10^{-2} M wurde das Herz langsamer. Ab 5×10^{-2} M bewirkte DMPS einen Herzstillstand, nach

Waschen mit Ringerlösung begann das Herz nach einer Minute wieder zu schlagen. Beim isolierten Herzen von Kaninchen wurde ab 1×10^{-3} M die Herzfunktion beeinflusst^{<1073>}. Dabei hatte es keinen Einfluss auf den durch Herzschrittmacher bewirkten Herzschlag^{<1469>}.

Fazit:

Wie die Tierexperimente zeigen, kann DMPS, insbesondere bei zu schneller i.v.-Gabe, zu einem vorübergehendem Abfall des Blutdrucks führen. Die Injektion muss deswegen langsam, d.h. über drei bis fünf Minuten erfolgen.

4.3.6 Schilddrüse

Die s.c.-Gabe von DMPS an Ratten über 60 Tage bewirkte eine erhöhte Jodideinlagerung in die Schilddrüse verglichen mit einer Kontrollgruppe (NaCl s.c.). Das mittlere Körpergewicht der Tiere war geringer als das der Kontrolltiere. Als Grund wird ein Einfluss des DMPS auf die SH-Gruppen der Schilddrüse diskutiert, die bei der Iodideinlagerung eine Rolle spielen (sollen)^{<1592>}.

4.3.7 Immunsystem

Eine 15-tägige orale Gabe von 3×210 mg DMPS/kg KG täglich bewirkte keine immunotoxischen Effekte bei Ratten. Körpergewicht sowie Gewicht von Milz und Thymus entsprachen der Kontrolle. Die biochemischen und immunologischen Parameter blieben unverändert. Die zelluläre und humorale Immunantwort wurde nicht beeinflusst. Die Zahl der Antikörper bildenden Zellen änderte sich nicht^{<429>}.

In-vitro behinderte DMPS (300 bzw. 600 $\mu\text{g/mL}$) die Anlagerung von monoklonalen Antikörpern an spezifische Zellantigene im Serum von Mäusen nicht^{<683>}. Die Injektion von DMPS bewirkte bei Mäusen keine vermehrte Antikörperbildung in der Milz^{<620>}. In vitro steigerte DMPS die proliferative Antwort von Milzlymphozyten auf Mitogene^{<620>}.

Wie andere thiolhaltige Verbindungen aktivierte DMPS in hoher Konzentration in vitro den alternativen Weg des Komplementsystems. Es verringerte die Aktivität des Faktors I und verhinderte so die „Entschärfung“ von aktivierten C3-Proteinen. Nach Alkylierung der SH-Gruppen war der Effekt nicht mehr nachweisbar^{<1512>}.

Die s.c.-Gabe von DMPS verhinderte bei Kaninchen die Todesrate durch Überempfindlichkeit vom Soforttyp bei Sensibilisierung mit Schweineserum^{<263>}.

4.3.8 Gehirn und Nervensystem

DMPS hatte im Gegensatz zu BAL keinen Einfluss auf die Aufnahme von Glutamat in Synaptosomen bzw. synaptischen Vesikeln. Sowohl die basale als auch die K^+ -stimulierte Freisetzung aus Synapsen wurde nicht beeinflusst. DMPS zeigt deshalb auch nicht die vom BAL bekannten neurotoxischen Effekte^{<1050>}.

Die Zugabe von DMPS zu Kulturen kortikaler Zellen aus fetalen Mäusen steigerte die Sterberate der Zellen nicht^{<857>}. DMPS ließ bei Untersuchungen an entsprechenden Homogenisaten von Rattegehirnen die D_2 -Dopaminrezeptoren unbeeinflusst^{<1274>}.

Die einmalige Gabe von 1,6 mmol/kg DMPS s.c. hatte keinen Einfluss auf die Aktivität der ALAD im Gehirn, die Konzentration an Zn war unverändert, ebenso die MDA-Spiegel^{<1261>}.

Die dreitägige i.p.-Gabe von 150 mg/kg/Tag hatte bei Mäusen keinen Einfluss auf biochemische und histologische Untersuchungen des Kleinhirns. Die Zahl der Purkinjezellen entsprach den Kontrolltieren^{<239>}.

Bei isolierten Papillarmuskeln des Meerschweinchens zeigten DPA, DMPS und DMSA keinen indirekten stimulierenden Effekt auf das sympathische Nervensystem^{<554>}.

4.3.9 Hoden und Spermien/Spermatozoen

Die Gabe von DMPS bewirkte bei Mäusen keine Veränderungen in den Hoden. Lipidperoxidation, Aktivität der δ -ALA-D, Hämoglobinkonzentration und Vitamin C-Spiegel blieben unverändert^{<1262>}.

Die Inkubation mit DMPS, DMSA oder DL-Penicillamin steigerte konzentrationsabhängig die Motilität männlicher Spermien^{<1574>}. Der Anteil nichtlinear motiler Spermien an den mobilen Spermien wurde durch die Zugabe von DMPS signifikant reduziert. Die Geradeausgeschwindigkeit der Spermatozoen wurde durch Zugabe von DMPS signifikant erhöht. Der Zinkgehalt der Spermien blieb unverändert^{<1575>}.

4.3.10 Ohr

Am Kaninchenohr konnte ein geringer vasodilatatorischer Effekt gezeigt werden^{<735>}. Die Perfusion mit einer DMPS-Konzentration von 1×10^{-3} M bewirkte einen vasodilatativen Effekt, der sein Maximum nach 15 bis 25 Minuten erreichte, bei 1×10^{-5} M war kein signifikanter Effekt nachweisbar^{<1073>}.

4.3.11 Lungen

DMPS-Aerosole waren gut verträglich und hatten keinen Einfluss auf das Flimmerepithel^{<1354>}.

Die Inkubation von Rattenlungen in DMPS-Lösung führte bis zu einer Konzentration von 10 μ M zu keiner Veränderung der δ -ALA-D-Aktivität. Bei höheren Konzentrationen war die Enzymaktivität vermindert. Der gleichzeitige Zusatz von DTT verminderte die Wirkung von DMPS, Zn^{2+} hatte keinen positiven Effekt^{<867>}.

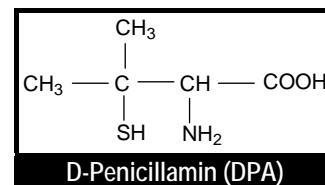
4.3.12 Gastrointestinaltrakt

Die orale Gabe von DMPS ist gut verträglich. Auch bei längerer hochdosierter Gabe waren keine Irritationen der Mucosa des Gastrointestinaltrakts zu beobachten^{<868>}.

DMPS steigerte die Kontraktilität des Jejunums von Katzen^{<1413>}. Die Injektion von DMPS in die Jejunumschlinge von Kaninchen hatte keinen Einfluss auf die Enzyme Adenylate Cyclase (AC) und Phosphodiesterase (PDE) sowie die Konzentration von zyklischem AMP^{<1588>}. DMPS steigerte die Durchlässigkeit des Colon für PEG. Die Durchlässigkeit des Duodenums wurde vermindert^{<1477>}.

4.3.13 Kollagenstoffwechsel

In Untersuchungen des Einflusses auf den Kollagen- und Mesenchymstoffwechsel zeigte DMPS im Gegensatz zu D-Penicillamin keinen Effekt. Als Grund wurde die im DMPS-Molekül im Vergleich zum Penicillamin-Molekül nicht vorhandene Aminogruppe vermutet^{<1631>}. Bei Ratten führte die Gabe von DMPS zu keiner Veränderung des Gehalts an Hydroxyprolin (Hyp) im Serum (Marker für Kollagenstoffwechsel). Allerdings war der Anteil an freiem Hyp vermindert, während der an Protein gebundene Anteil erhöht war. Eine Erklärung dafür gaben die Autoren nicht^{<1344>}.



4.3.14 Allgemeines Verhalten

Untersuchungen zum Einfluss von DMPS auf das allgemeine Verhalten von Mäusen (modifizierter Irwin-Screen Test) zeigten keine bleibenden Veränderungen. Lediglich eine leichte, vorübergehende Reduzierung der Wachsamkeit bei Gabe von 100 mg DMPS/kg KG wurde beobachtet^{<586>}. Die Gabe von 557 mg/kg (i.p.) führte bei Ratten zu keinem abnormen Verhalten der Tiere^{<1331>}.

4.3.15 Lokale Reaktionen bei parenteraler Applikation

Mehrmalige i.v.- oder i.m.-Applikationen bei Kaninchen führten zu keinen sichtbaren Reaktionen an den Injektionsstellen. Histopathologisch konnten im Vergleich zu den positiven Kontrollen (Thiopental) nur wenige Veränderungen beobachtet werden. Nach einer paravenösen Applikation bildete sich ein Hämatom, das innerhalb einer halben Stunde^{<1238>} bis drei Tage^{<586>} verschwand. Auch nach intraarterieller Injektion wurden lokale Reaktionen beobachtet^{<586>}. 15 s.c.-Injektionen über 32 Tage verursachten bei Ratten keine Reaktionen^{<64>}.

Bei hoch dosierten i.m.-Gaben (> 84 mg/kg KG) traten bei Kaninchen schmerzhafte lokale Reaktionen auf^{<635>}. Nekrosen und Ulzerationen nach i.m.- und s.c.-Gaben wurden beschrieben^{<69>}. Auch bei Ratten wurden bei hochdosierter Injektion an der Injektionsstelle schwere Gewebsirritationen beobachtet^{<1220>}. Auch mehrmalige hochdosierte s.c.-Injektionen (> 228 mg/kg KG) führten zu lokalen Irritationen^{<1499>}. Bei Kälbern führte die s.c.- oder i.m.-Injektion von DMPS + Dicapitol zu lokalen Reaktionen, die zwei bis drei Wochen andauerten^{<119>}.

4.4 Mutagenität

DMPS wurde im Ames-Test auf mutagene Effekte überprüft. Der Mutagenitätstest war negativ. In einer Dosis von 0.004 µmol - 2.5 µmol wurde keine Erhöhung der Mutationsrate festgestellt^{<69,586,841>}. Bei Mäusen mit inkuliertem Tumor beeinflusste DMPS weder das Tumorstadium noch die Metastasenbildung^{<1161>}.

4.5 Reproduktionstoxikologie

Die Teratogenität von DMPS wurde an Mäusen, Ratten und Kaninchen getestet. Weiblichen Ratten wurde 5-mal pro Woche 125 mg DMPS/kg KG oral verabreicht. Nach 14, 26 bzw. 60 Wochen wurden sie mit unbehandelten männlichen Tieren gepaart. Die Gabe von DMPS wurde während der Trächtigkeit und dem Säugen fortgesetzt. Die Jungtiere wurden 3 Monate lang beobachtet. Die Zahl der Nachkommen der mit DMPS behandelten Ratten, die nach 14 Wochen gepaart wurden, entsprach der der unbehandelten Kontrolltiere. Bei den Tieren, die nach 26 bzw. 60 Wochen gepaart wurden, waren die Wurfzahlen nur marginal kleiner als bei den Kontrolltieren. Bei den Nachkommen selbst wurden keine Abnormitäten festgestellt. Die Entwicklung aller Jungtiere war unauffällig. Lediglich die Gewichtsentwicklung der achtwöchigen Jungtiere von Ratten, die nach 26 bzw. 60 Wochen DMPS-Behandlung gepaart worden waren, lag unter der der Kontrollen^{<1160>}.

Mäuse erhielten nach der Paarung 18 Tage bis zu 300 mg/kg KG DMPS oral. Keines der Tiere starb, Früh- oder Fehlgeburten wurden nicht beobachtet. Die trächtigen Tiere zeigten keine Änderung bei der Gewichtsentwicklung, Futteraufnahme, hämatologischen oder biochemischen Parametern bzw. Zahl, Missbildungen, Resorptionen oder Geschlechtsverhältnis der Feten. Lediglich bei den Spiegeln der Spurenelemente zeigten sich einige Unterschiede, die aber keine embryotoxischen Auswirkungen hatten^{<202>}.

Bei Mäusen, die ab dem 14. Trächtigkeitstag bis zum Ende der Laktation mit DMPS behandelt wurden, zeigten weder die Muttertiere (Nahrungsaufnahme, Körpergewicht, Laktation) noch die Neugeborenen Veränderungen. Die Gesamtgewichtszunahme und das Gewicht verschiedener Organe des Wurfs waren am Ende der Untersuchung identisch mit den Kontrolltieren. Die Schwangerschaftsdauer und die Geburt waren unbeeinflusst. Der „no observable effect level“ (NOEL) für die Entwicklung der Neugeborenen betrug 630 mg/kg KG/Tag, ein Vielfaches der üblichen therapeutischen Dosen von 5 - 40 mg/kg KG/Tag^{<341,345>}. Die Gabe von bis zu 300 mg DMPS/kg KG zwischen dem 6. und 15. Trächtigkeitstag führte weder bei den Muttertieren noch bei den Feten zu signifikanten Veränderungen^{<202,342,344,1123>}.

Kaninchen wurde vom 6. bis zum 18. Tag ihrer Trächtigkeit täglich bis zu 100 mg DMPS/kg KG i.v. verabreicht. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung. Zahl und Gewicht der Feten entsprach der Kontrolle. Missbildungen wurden nicht beobachtet^{<586>}.

Untersuchungen an arsenvergifteten Mäusen ergaben, dass durch die Gabe von DMPS die embryotoxischen Effekte von Arsen signifikant verringert wurden^{<342,344>}. Die Zahl der „Normal-

trächtigkeiten“ stieg mit zunehmender DMPS-Dosis, gleichzeitig nahm die Zahl der resorbierten Feten ab. Allerdings waren die toxischen Effekte von Arsen auch bei hohen DMPS-Dosen nicht völlig zu verhindern. Die Gefahr der Missbildung der Feten durch Arsen blieb trotz einer DMPS-Therapie erhöht^{<344>}. Analoge Beobachtungen wurden auch bei Vergiftungen mit Methylquecksilber gemacht^{<342>}.

Fazit:

In den durchgeführten Tierversuchen ergaben sich keine Hinweise auf embryotoxische oder teratogene Wirkungen von DMPS. Vielmehr wurden die schädigenden Wirkungen der Schwermetalle vermindert. Deshalb ist bei vitaler Indikation die Gabe von DMPS auch während der Schwangerschaft vertretbar.

Auch wenn die Therapie mit DMPS während der Stillzeit im Tierversuch zu keinen Auffälligkeiten bei der Entwicklung der Jungtiere führte, sollte bei Vorliegen einer Schwermetallvergiftung aus Vorsichtsgründen generell nicht gestillt werden.

5 Pharmakokinetik und Metabolismus

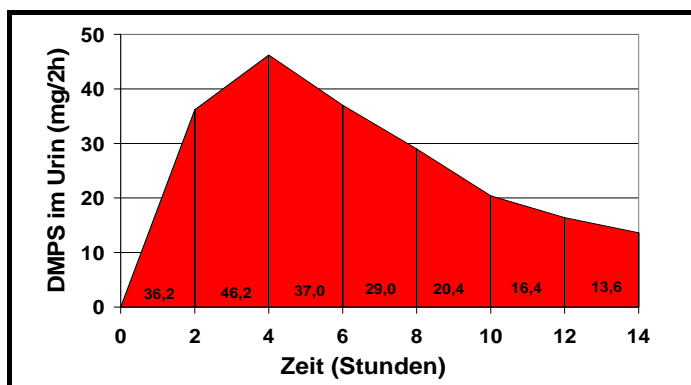
Pharmakologische Experimente mit radioaktiv markiertem DMPS (^{14}C , ^{35}S) und nicht markiertem DMPS wurden an verschiedenen Tierarten (Kaninchen, Ratte, Hamster, Hund, Huhn, Affe) durchgeführt. Daneben erfolgten Untersuchungen mit nicht markiertem Wirkstoff an menschlichen Probanden.

5.1 Bioverfügbarkeit

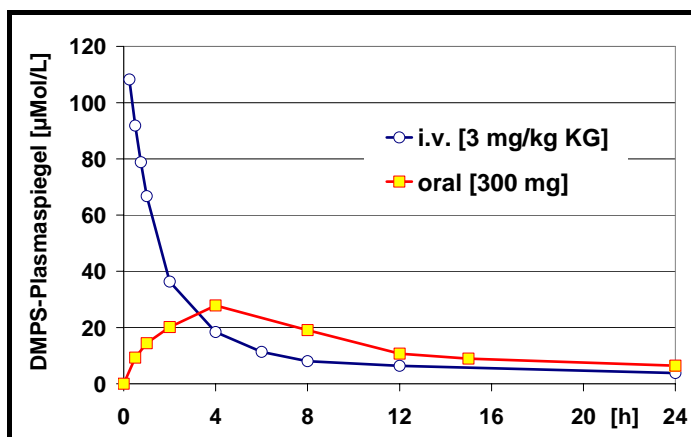
Die Resorption von DMPS nach oraler Gabe aus dem Magen-Darm-Trakt erfolgte rasch^{<87, 919,1554>}. Da der resorbierte Anteil über einen großen Dosierungsbereich gleich blieb, erfolgt die Aufnahme vermutlich mittels passiver Diffusion durch die Darmmukosa^{<87,452>}. Bei Ratten und Kaninchen war die Maximalkonzentration im Blut nach 30 Minuten^{<868>} beim Hund nach 30 - 45 Minuten^{<69,295,919,1554>} erreicht. Beim Menschen dauerte es 3,7 Stunden^{<87>}. Die Resorptionsrate betrug bei oraler Applikation bei Ratten und Affen 30 - 40%^{<70,452, 706,919>}, bei Hunden 50 - 60%^{<69,706,919,1554>}. Auch beim Hamster wurde DMPS gut resorbiert^{<919>}. Beim Menschen wurden 45,6%^{<891>} bzw. 59,4%^{<1516>} des oral verabreichten DMPS im Urin nachgewiesen. Durch Vergleich der oralen und i.v.-Gabe von DMPS bei 4 Patienten wurde eine Bioverfügbarkeit von 46 % bestimmt^{<626>}.

Bei s.c.-Applikation von ^{35}S -DMPS wurde die Substanz schnell aus dem Unterhautzellgewebe von Kaninchen absorbiert. Nach 5 Minuten waren bereits 32 % der Aktivität im Blut nachweisbar, das Maximum im Blut war nach 30 Minuten erreicht^{<734,735,870>}, wobei sich das DMPS überwiegend im Serum befand^{<870>}. Nach 2 Stunden waren noch 30 % des Maximalwerts, nach 5 Stunden nur noch geringe Mengen^{<69,734,735>} nach 24 Stunden war keine Aktivität mehr messbar. Die Halbwertszeit lag bei 60 Minuten^{<69,734,735>}.

Um bei quecksilbervergifteten Mäusen nach oraler DMPS-Applikation die gleiche Wirkung wie nach parenteraler Gabe zu erzielen, war eine 2,5-fache Dosis erforderlich^{<455>}. Bei Blei^{<1463>} bzw. Kupfer^{<1159>} zeigte die dreifache orale Dosis einen ähnlichen Effekt wie die i.p.-Gabe.



Renale Ausscheidung von DMPS nach oraler Gabe von 400 mg an 6 Probanden^{<1516>}



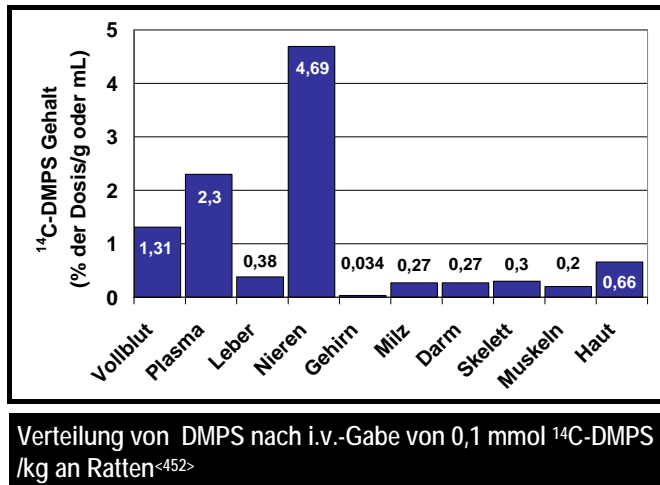
Plasmaspiegel von DMPS (Gesamt-DMPS) beim Menschen nach oraler bzw. intravenöser Gabe von DMPS^{<626,891>}

Fazit:

Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe von DMPS liegt bei ca. 50 %. Dies bedeutet, dass ca. die Hälfte des oral verabreichten Wirkstoffs nicht resorbiert wird und im Darm verbleibt und mit dem Stuhl ausgeschieden wird. Es könnte dabei im Darm befindliche Schwermetalle binden und deren fäkale Elimination steigern. Bedeutend kann dieser Effekt allerdings nicht sein, da die Schwermetallausscheidung im Stuhl nach oraler Gabe im Vergleich zur parenteralen Gabe von DMPS nicht signifikant erhöht ist.

5.2 Pharmakokinetik

Nach intravenöser Injektion erreichte DMPS, unabhängig von der gegebenen Dosis, die höchste Konzentration im Plasma und in den Nieren^{<69,87,453>}. Der Spiegel in Nierenrinde und äußerem Nierenmark war dabei gleich. Im inneren Mark war kein DMPS nachweisbar^{<744>}. Höhere Konzentrationen wurden auch in der Haut gemessen^{<453>}. In den übrigen Organen, insbesondere im Gehirn^{<69,87,453>}, wurden nur sehr geringe Mengen gefunden. Als lipophile Substanz ist DMPS offensichtlich nicht in der Lage die lipidreiche Blut-Hirn-Schranke zu durchdringen^{<667>}. Experimentell gelangte DMPS auch nicht durch eine konfluente Monolayerschicht von Nierenzellen (MDCK-cells)^{<956>}.



Fazit:

DMPS gelangt nicht ins Gehirn. Es ist deshalb nicht in der Lage, im Gehirn abgelagerte Schwermetalle zu mobilisieren und auszuscheiden.

Die Halbwertszeit von DMPS in den verschiedenen Organen liegt bei ca. 20 Minuten^{<452>}. Die Organverteilung ist dosisunabhängig^{<452>}.

Nach Untersuchungen an Tieren und Menschen^{<1624>} vermutete man zunächst, dass sich DMPS nur im Extrazellulärraum verteilt^{<30,70,178>}. Der intrazelluläre Anteil ist gering^{<178>}. So war bei Affen nach Applikation von ¹⁴C markiertem DMPS die Radioaktivität im Blut auf das Plasma beschränkt^{<919>}. In Versuchen mit ¹⁴C markiertem DMPS an humanen und Ratten-Erythrozyten gelangten 10 – 20 % des DMPS in die Zellen, ca. 20 % wurden, teilweise als Komplex mit Schwermetallen, auf der Außenseite der Erythrozyten adsorbiert^{<1157>}.

DMPS kann, wie in-vitro an menschlichen roten Blutzellen nachgewiesen wurde, die intakte Membran von Erythrozyten vermutlich mittels eines membrangebundenen Transportsystem^{<667,1227,1558>} durchdringen und sich in den Zellen anreichern^{<1227>}. Auch bei Opossum-Kidney-Cells konnte ein transepithelialer Transport des DMPS gezeigt werden^{<642>}. Nach ca. 3,5 Stunden besteht ein DMPS-konzentrationsabhängiges Gleichgewicht^{<1558>}. Andererseits kann das System auch für einen Transport von DMPS aus den Zellen in das umgebende Medium sorgen, bis das Gleichgewicht wieder erreicht ist^{<1227,1558>}. Durch Zugabe entsprechender Anionentransportinhibitoren wurde die Aufnahme und die Ausschleusung gehemmt^{<1225,1226,1558>}. Sulfat in geringer Konzentration stimulierte das Transportsystem und sorgte für eine verstärkte Aufnahme^{<1227>}. Eine Bindung an zytoplasmatische Komponenten der Membranen fand nicht statt^{<1225,1226,1558>}.

	p.o.	i.v.
Urin	25,0	78,1
Stuhl	69,3	0,8

DMPS-Ausscheidung (% der applizierten Dosis) bei Affen nach p.o oder i.v. Gabe (n=2)^{<919>}

Parameter		Dimension	Ratte	Hund
Plasma-Halbwertszeit	t _{1/2}	min	19	43
Plasma clearance	Cl _p	mL/(min·kg)	8	2.6
Verteilungsvolumen	V _b	mL/kg	217	160
Plasmabindung		%		70
Orale Verabreichung				
Resorptionsrate		%	30-40	60
Maximale Plasmakonzentration	t _{max}	min		30-45

Pharmakokinetische Parameter von DMPS bei Ratte^{<452>} und Hund^{<69,1554>}

DMPS wird relativ schnell überwiegend renal^{<69>} ausgeschieden^{<494,868>}. Die Halbwertszeit im Plasma von Ratten betrug 19 Minuten^{<452,919>}, von Mäusen ca. 20 Minuten^{<35,566>}, von Kaninchen ca. 30 Minuten^{<735>}, von Affen ungefähr 40 Minuten^{<919>} bei Beagle-Hunden 43 Minuten^{<1269>}, beim Menschen nach i.v.-Gabe 30-45 Minuten^{<87>} bzw. 0,9 (t_{1/2α}) und 19 (t_{1/2β}) Stunden^{<706>}.

Nach 6 Stunden war mehr als die Hälfte der verabreichten Dosis^{<452>}, nach 24 Stunden rund 90 %^{<452, 919>} mit dem Urin bzw. nach oraler Gabe auch mit den Fäzes ausgeschieden.

Nach s.c.-Applikation war beim Kaninchen die maximale Konzentration im Urin nach 1 Stunde erreicht^{<734>}. Innerhalb von 6 Stunden waren beim Kaninchen 91 % der i.m. applizierten Dosis im Urin nachweisbar^{<65, 892>}. Beim Menschen wurde 2^{<893>} bzw. 3^{<891>} Stunden nach oraler Gabe die höchste DMPS-Konzentration im Urin gemessen. In den 5-6 Stunden nach Applikation wurden 80 % des DMPS im Urin ausgeschieden^{<1069>}. Insgesamt wurden beim Menschen 84 % der i.v. verabreichten Dosis im Urin gefunden^{<626>}. Wie im Plasma, fiel auch in den Organen die Konzentration rasch ab^{<452>}. Eine Akkumulation des Wirkstoffes nach wiederholter Verabreichung wurde nicht beobachtet^{<69, 494, 611, 734, 735, 1269>}.

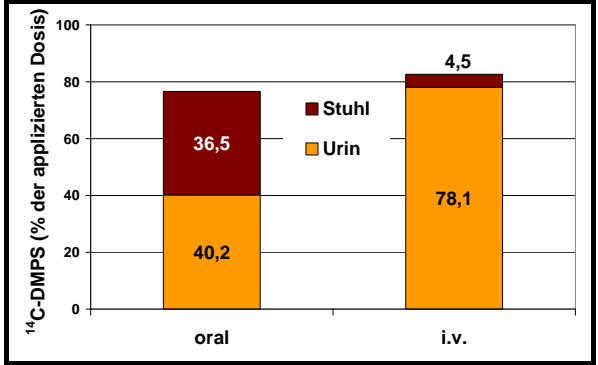
DMPS bzw. seine Metaboliten^{<870>} wurde überwiegend über die Nieren ausgeschieden^{<70, 611, 626, 735, 868, 870, 919>}. Die renale Clearance bei isolierten Rattennieren betrug 3,45 mL/(min x g)^{<744>}.

Da DMPS in Untersuchungen an Ratten die gleiche Clearance wie Inulin zeigte, wurde ursprünglich angenommen, dass DMPS glomerulär filtriert wird^{<453>}. Experimente am Huhn wiesen jedoch darauf hin, dass DMPS zu ca. 90 % durch tubuläre Sekretion ausgeschieden wird^{<743, 744, 1395, 1396>}. Durch Probenicid oder p-Aminohippursäure konnte bei Hühnern und konzentrationsabhängig bei Ratten^{<743, 744>} die tubuläre Sekretion von DMPS vollständig gehemmt werden^{<743, 1395, 1396>}.

Da die Ausscheidung eine Sättigungsgrenze erreichte, spielt vermutlich ein carrier-vermittelter Transport eine Rolle^{<743, 1395, 1396>}. OAT1 und OAT3 in den Membranen der proximalen Nierentubuli sind für die Ausscheidung vieler anionischer Moleküle zuständig^{<99>}. Neuere Untersuchungen zeigten, dass DMPS mit Hilfe dieser polyspezifischen organischen Anionentransporter aktiv in die proximalen Nierentubuli-Zellen transportiert wird^{<110, 221, 643, 753, 873>}. Dagegen interagiert DMSA nicht mit OAT1^{<642>}. DMPS reagiert sowohl mit OAT1^{<99, 643>} als auch mit OAT3-Orthologen aus Mensch, Maus oder Kaninchen^{<99, 1616>}. Das gilt sowohl für monomeres als auch für „oxidiertes“ DMPS^{<642>}. Nicht transportiert werden an Albumin oder Hg²⁺ gebundenes DMPS^{<643>}. Auch nach Abspaltung der beiden SH-Gruppen erfolgt kein Transport mehr^{<99>}. Oxidiertes DMPS wird vorwiegend durch OAT3 transportiert^{<873>}, z. B. aus Kaninchen^{<1616>}. In der Zelle kann DMPS reduziert werden^{<643>} und Quecksilber oder andere Schwermetalle binden. Die aktive renale Ausscheidung und die mögliche Aufspaltung der inaktiven Disulfide in den Nieren bewirken die sehr gute Antidotwirkung von DMPS in diesen Organen^{<743, 1395>}. Beim Transport des entstandenen DMPS-Hg-Komplexes durch die luminale Membran wird ebenfalls ein Pumpenmechanismus (Mrp2) diskutiert^{<211a, 642, 643>}. Darauf deuten Untersuchungen an Mrp2-haltigen Vesikeln und an Mrp2-defizienten Ratten hin. Mrp2-defiziente Tiere zeigten nach Gabe von DMPS eine geringere Hg-Ausscheidung in Urin und Stuhl und höhere Hg-Spiegel in den Nieren im Vergleich zu den normalen Kontrolltieren^{<211a>}.

		Dimension	Plasma (oral)	Blut (oral)	Plasma (i.v.)	Blut
Halbwertszeit	$t_{1/2\alpha}$	Stunden	9.9	9.1	1.1	0.9
	$t_{1/2\beta}$				27.6	19.0
AUC		µmol/L	318	148	426	242
Plasma clearance		mL/min			37.8	67.4
Verteilungsvolumen		L			39	13
steady-state Konzentration		µmol/L			17.7	10.1
Konzentrationsmaximum C_{max}		µmol/L	25.3	11.9		
	t_{max}	Stunden	3.4	3.7		

Pharmakokinetische Parameter vom Menschen für DMPS (300 mg DMPS oral $n=10$ ^{<52, 891>} oder 3 mg DMPS/kg i.v., $n=5$ ^{<586>})



24h-Ausscheidung von ¹⁴C-DMPS/kg bei Ratten nach oraler bzw. i.v.-Gabe von 1 mmol/kg^{<452>}

Gesamtausscheidung im Urin	11,3 µg min ⁻¹ g ⁻¹
Tubuläre Sekretion	9,75 µg min ⁻¹ g ⁻¹
Glomeruläre Sekretion	2,21 µg min ⁻¹ g ⁻¹

Anteil der verschiedenen Mechanismen an der renalen Ausscheidung von DMPS bei Ratten^{<744>}

Auch mit Hilfe des natriumabhängigen Dicarboxylat-Transportsystem NaDC-3 können DMPS, nicht aber die durch Oxidation entstandenen Disulfide oder der DMPS-Quecksilberkomplex aktiv durch die basolaterale Plasmamembran von proximalen Nierentubuli transportiert werden^{<219>}.

Bei Ratten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde ebenfalls eine deutliche Abnahme der DMPS-Konzentration in den Organen beobachtet. Dafür wurde eine aktive Sekretion in den Darm mit anschließender Exkretion über die Fäzes diskutiert^{<453>}. Auch bei Ratten ohne Nierenfunktion nahm der DMPS-Gehalt langsam ab, nach 1 Std. wurden noch 90 %, nach 6 Stunden 77 % der applizierten Dosis im Körper gefunden^{<452>}.

Aber auch bei normaler Nierenfunktion wird DMPS über die Galle ausgeschieden^{<73,1624>}. Dagegen wurde kein DMSA in der Galle gefunden^{<52>}. Bis zu 40 % des i.v. verabreichten DMPS konnten bei Ratten in der Galle nachgewiesen werden. Davon lagen 92 % als Di- und höhere Sulfide vor. Das Konzentrationsmaximum in der Galle wurde 30 Minuten nach der Injektion erreicht^{<52,1624>}. Bei Affen wurde nach i.v.-Gabe nur ca. 1% der Radioaktivität, nach oraler Gabe dagegen 69,3 % in den Fäzes gefunden^{<919>}.

Fazit:

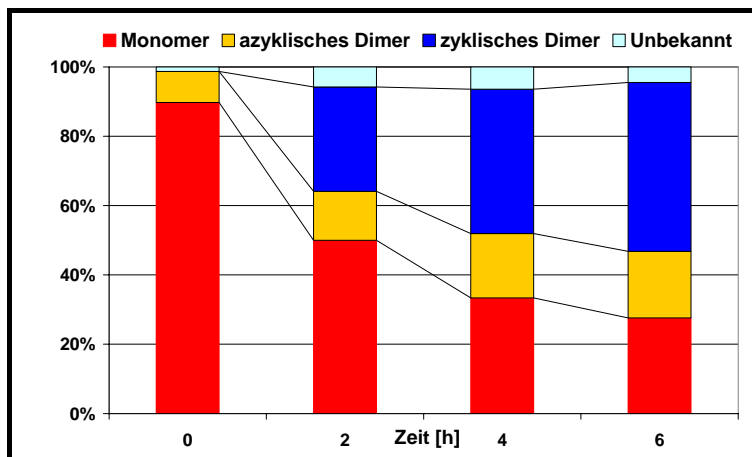
DMPS führt im Mobilisationstest zu höheren Quecksilberausscheidungen als DMSA. Ein Grund dafür kann sein aktiver Transport durch die Membranen sein.

5.3 Metabolismus

Oral verabreicht wird DMPS beim Menschen vermutlich unverändert aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Im Blut, im Plasma und in-vitro wird es schnell und weitgehend metabolisiert^{<889,891>}. Dabei wird es vorwiegend zu zyklischen und azyklischen polymeren Sulfiden oxidiert^{<5,52 611,626, 706, 743,770a,870,893,919,1395>}. Die azyklischen Metaboliten sind vermutlich Zwischenprodukte bei der Bildung der zyklischen Verbindungen^{<870,892>}. Durch Zugabe von DTT, einem Disulfid reduzierenden Agens, entsteht aus den Metaboliten wieder monomeres DMPS^{<743>}.

Daneben bilden sich gemischte Disulfide mit Zystein und Glutathion^{<888,893,1516>}. Deshalb wurde bei Menschen eine vermehrte Zysteinausscheidung (26,3 %) verglichen mit dem Wert vor der Gabe von DMPS gemessen (aus DMPS-Zystein-Disulfid)^{<626,889,1516>}.

Daneben entstehen zu geringem Anteil auch zyklische und azyklische Trimere und größere Polymere, welche ebenfalls mit der Zeit seltener werden, was für einen Zerfall dieser höhermolekularen Formen zu stabilen Di- und Trimeren spricht^{<642>}. Möglicherweise entstehen auch methylierte Derivate^{<59,889>}. Hinweise auf einen metabolischen Abbau von DMPS gibt es nicht^{<450,743,611,706>}. Nach Injektion von ¹⁴C-markiertem DMPS wurde kein radioaktives Kohlendioxid in der Atemluft bei Ratten^{<452>} oder Affen^{<919>} nachgewiesen.



Änderung der Anteile der verschiedenen DMPS-Metaboliten (monomeres DMPS, azyklisches Dimeres, zyklisches Dimeres sowie DMPS unbekannter Struktur im Urin von Kaninchen nach Injektion von DMPS^{<892>}

Die Oxidation findet vermutlich spontan, enzymatisch (Katalase, Thiooxidasen) oder katalysiert (Cu²⁺, Fe²⁺) statt^{<58,893>}. In Experimenten mit CHO-Zellen wurde für die Oxidation von DMPS eine Halbwertszeit von 9,9 Stunden bestimmt. In Gegenwart von Cu⁺ verringerte sie sich auf 2,2 Stunden^{<576>}.

Ein Teil der Metaboliten muss Antidotaigenschaften haben, da im Urin die Konzentration von monomerem DMPS größer als die des ausgeschiedenen Quecksilbers ist^{<891>}.

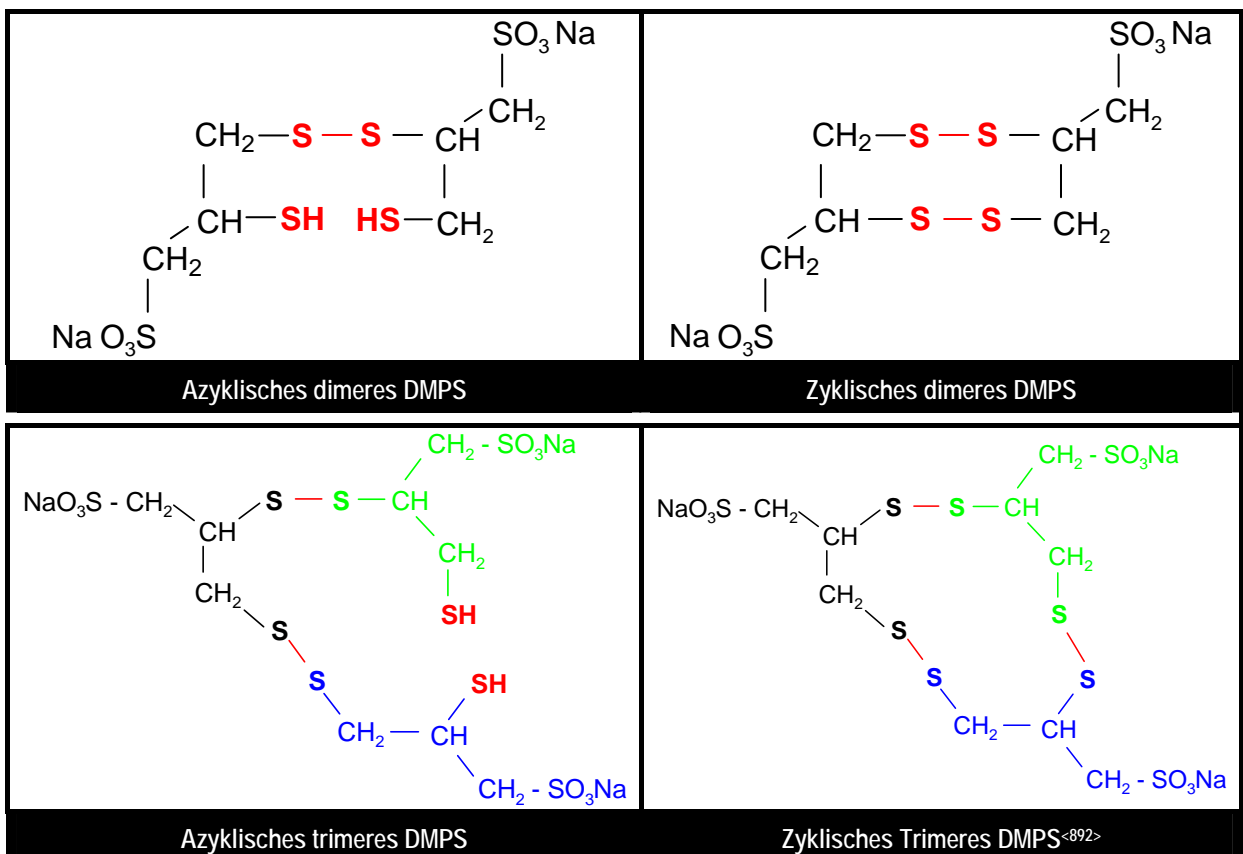
Während beim Menschen ½ Stunde nach oraler Applikation noch ca. 20,6 % des resorbierten DMPS im Blut unverändert vorlagen, war nach 5 Stunden ⁸⁸⁹ < 1 % und nach 12 Stunden ⁸⁹¹ kein unverändertes DMPS mehr nachweisbar. 15 Minuten nach i.v.-Gabe lagen noch 12 % unverändert vor ⁶²⁶.

Die Metaboliten wurden auch im Urin nachgewiesen ^{891,892}. Mit der Zeit nahm der Anteil des unveränderten DMPS im Urin ab ⁵⁸, während der des veränderten DMPS anstieg ^{743,891,892}. Nach 5 Stunden konnte beim Kaninchen praktisch nur noch oxidiertes DMPS nachgewiesen werden ^{870,894}. Bei Ratten war 6h nach i.v.-Gabe von DMPS die SH-Konzentration im Urin erhöht ⁴⁵⁰. Vom ausgeschiedenen DMPS wurden 69 % als Disulfide, 26 % als DMPS und 5 % als andere oxidative Produkte (konnten durch Disulfid reduzierende Mittel in DMPS umgewandelt werden) gefunden ⁷⁴³. Das Verhältnis entsprach den Werten im Blut ⁸⁹¹.

Beim Menschen war die Verteilung der Metaboliten abhängig von der Art der Applikation des Chelatbildners. Nach i.v.-Gabe wurden 12 bis 20 % des DMPS monomer ^{626,889}, nach oraler Gabe nur 0,5 % monomer ausgeschieden ⁸⁸⁹. Bei 3 Probanden wurde nach i.v.-Gabe von DMPS 81,6 % als zyklisches, 17,1 % als azyklisches und 1,95 % als gemischtes Disulfid mit Zystein im Urin gefunden ⁸⁸⁸. Nach i.m.-Gabe von DMPS wird bei Kaninchen nur ein kleiner Teil (3,2 %) unverändert im Urin ausgeschieden, der größte Teil in oxidierter Form ⁶⁵.

Beim Plasma von Hühnern betrug die Halbwertszeit für die Oxidation des DMPS ca. 10 Minuten ¹³⁹⁵. Die Oxidation verläuft nicht als Gleichgewichtsreaktion. Gibt man DMPS-Disulfid in Plasma oder Blut, ließ sich kein freies DMPS nachweisen ¹³⁹⁵. Bei Hühnern ¹³⁹⁵ und Ratten ⁷⁴³ dagegen wurde festgestellt, dass oxidiertes DMPS in den Nieren wieder reduziert wird, so dass bei Hühnern unverändertes DMPS in wesentlich größerer Menge (28 %) ausgeschieden wurde ¹³⁹⁵. Dabei scheinen reduziertertes Glutathion und NADPH eine wichtige Rolle zu spielen ¹³⁹⁵.

DMPS wurde auch in der Galle von Ratten nachgewiesen, was darauf hinweist, dass es in die Leberzellen gelangt. In der Galle liegt es überwiegend in oxidierter Form vor. Nur geringe Mengen sind unverändertes DMPS ⁶¹.



Bewertung

Wie in Lösung spielen die Redoxreaktionen beim Metabolismus von DMPS die Hauptrolle. Ein Abbau des Moleküls konnte nicht nachgewiesen werden.

5.4 Serumproteinbindung

Bei Hunden und Ratten^{<1154>} waren 65 - 70 %^{<69,295,611>}, beim Menschen 70 - 90 %^{<69,87,295,611,888,889>} des DMPS an Plasmaproteine gebunden. Dies belegten Gelfiltrationsuntersuchungen mit ¹⁴C-markiertem DMPS^{<1154>}. Die gebundene Menge war abhängig von der zugegebenen Dosis^{<1294>}. Die größte Affinität zeigte α -Globulin. Aber auch Albumin, Transferrin und γ -Globulin banden den Chelatbildner, wobei innerhalb einer Stunde ein Gleichgewicht erreicht war^{<1294>}. Beim Menschen waren 84 % an Albumin gebunden, vermutlich über eine S-S-Bindung^{<889>}. DMPS und oxidiertes DMPS sind gleich fest an Albumin gebunden^{<642,643>}. Wegen der schnellen renalen Clearance^{<919>} und da Plasmaclearance und glomeruläre Filtrationsrate gleich waren, dürfte die Bindung von DMPS an Serumproteine insgesamt nicht sehr fest sein^{<89,1294>}.

6 Pharmakodynamik

6.1 Therapeutische Wirkungen bei Schwermetallintoxikationen

Schwermetalle bilden nach Aufnahme in den Organismus Komplexe mit verschiedenen Biomolekülen wie Enzymen oder Nukleinsäuren. Da diese Komplexe andere Eigenschaften als die Biomoleküle haben, führt dies zur Inaktivierung der Enzyme oder zu Änderungen der Aktivitäten. Durch Gabe von geeigneten exogenen Chelatbildnern können die Schwermetalle aus ihren Bindungen an die Biomoleküle gelöst werden, so dass diese ihre normale Funktion wieder ausüben können^{<667>}.

DMPS ist ein Komplexbildner aus der Gruppe der vicinalen Dithiole. Durch die beiden benachbarten SH-Gruppen bildet es mit verschiedenen Schwermetallen und Metalloiden stabile, meist wasserlösliche Komplexe. Da diese Metallchelate besser ausgeschieden werden als das Metall, fördert DMPS die Elimination vor allem der im Extrazellulärraum vorhandenen Metalle. Die Ausscheidung erfolgt dabei vorwiegend über die Niere mit dem Urin, ein geringer Teil wird auch über den Stuhl eliminiert^{<91>}. Nach der Entfernung der toxischen Schwermetalle kann der Organismus mit der Reparatur der durch sie verursachten Schäden beginnen, falls diese nicht bereits irreversibel sind^{<666>}. Tierexperimentelle Studien, die einen positiven Effekt einer Chelattherapie bei nur geringen Schwermetallbelastungen belegen, sind nicht bekannt^{<706>}.

Als Thiolverbindung kann DMPS auch als Sauerstoffradikalfänger wirken und so zu einer Reduzierung des durch die Schwermetalle induzierten oxidativen Stresses beitragen^{<158,1116>}. Außerdem ist DMPS ein wasserlösliches Antioxidans, das z. B. Peroxidradikale „entschärft“^{<1613>}. Eventuell kann auch die Reduktion von Disulfidbindungen durch das DMPS eine Rolle spielen^{<979>}.

In tierexperimentellen Studien sowie durch Experimente an Zellkulturen wurde die gute Dekorporationswirkung von DMPS nachgewiesen^{<8,69,207,494,706>}. DMPS erwies sich als effektives Antidot bei Vergiftungen mit verschiedenen Schwermetallen^{<70,207,218>}. Bereits die Bindung der Metalle in den DMPS-Komplexen bewirkt eine Reduktion der Toxizität des Metalls^{<673,700,706,721>}. Das komplexierte Schwermetall ist nicht mehr für die Bindung an Sulfhydrylgruppen von essentiellen Biomolekülen wie Enzyme (und damit für die Hemmung dieser Enzyme und die daraus resultierenden funktionellen Störungen der Organe und Gewebe^{<260>}) verfügbar^{<57,91,207,564,734,942,1039,1293>}.

Fazit:

Bei der Übertragung der tierexperimentellen Untersuchungen auf den Menschen muss, insbesondere bei akuten Vergiftungen, berücksichtigt werden, dass bei den Tieren meistens die Gabe des Chelatbildners als einzige Therapie erfolgte. Oft wurde dieser auch nur einmalig verabreicht. Weitere intensivmedizinische Maßnahmen, wie sie in der Humanmedizin angewendet werden, unterblieben. Der Beobachtungszeitraum war in manchen Fällen relativ kurz, so dass langsamere Rückbildungen von schwermetallinduzierten Veränderungen nicht erfasst werden konnten.

6.1.1 Actinium (Ac)

Die gleichzeitige Gabe von DMPS beeinflusste die Biodistribution des α -Strahlers ^{225}Ac in Mäusen nicht. Die Einlagerung in Knochen, Nieren und Blut war unverändert. Auch bei einem Cynomolgus Makaken entsprachen die ^{225}Ac -Spiegel in Nieren und Blut denen der Kontrollgruppe^{<648>}.

Fazit:

Nach den wenigen vorliegenden Ergebnissen aus Tierexperimenten ist DMPS zur Behandlung einer Vergiftung mit Actinium nicht geeignet.

6.1.2 Antimon (Sb)

DMPS reduzierte die akute Toxizität von Antimon(III)-Verbindungen^{<168>}. Mit Sb(V)-Verbindungen liegen keine Erfahrungen vor^{<137>}. Von 30 mit einer letalen Dosis (2-fache LD₅₀) Antimon vergifteten Mäusen überlebten 19 Tiere (63 %), während alle Tiere der Kontrollgruppe starben. Bei höheren Antimongaben nahm, trotz steigender DMPS-Dosen, die Überlebensrate ab^{<137>}. Die LD₅₀ für die s.c.-Verabreichung von Kalium-Antimon-Tartrat erhöhte sich bei Mäusen bis um den Faktor 8 gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren^{<265>}.

Kalium-Antimon-Tartrat (mg/kg KG)	Überlebensrate (%)
80	100
100	100
120	63
140	40
170	20

Chelatbildner	Überlebensrate (%)	
	Brechweinstein 2 x LD ₅₀	Antimoncitrat (LD ₉₅)
Kontrolle	0	0
BAL	0	
DPA	40	90
DMPS	63	100
DMSA	93	100

Die pathologischen Auswirkungen des Antimons auf das Gehirn wurden verhindert^{<499>}. Die morphologischen und histologischen Veränderungen in der Leber von Ratten und Kaninchen wurden positiv beeinflusst^{<784>}. Der Metallgehalt in Blut und Leber blieb unverändert, der Spiegel im Herzen wurde gesenkt^{<168,716>}.

Abhängigkeit der Überlebensrate von der Dosis an Brechweinstein bei Gabe von DMPS (Sb:DMPS = 1:10)^{<137>}

Überlebensrate von Mäusen nach Gabe von Brechweinstein (2-fache LD₅₀) oder Antimoncitrat (LD₉₅) und Gabe verschiedener CB^{<132,135>}

Die gleichzeitige Gabe von DMPS verminderte die systemische Toxizität von Brechweinstein um die Hälfte, ohne die antischistosomiale Wirksamkeit der Antimonverbindung zu beeinträchtigen^{<168,716>}.

Fazit:

Bei Tieren steigerte DMPS die Überlebensraten nach akuter Vergiftung mit Antimonverbindungen. Die Symptome wurden teilweise gebessert. DMPS scheint daher ein geeignetes Antidot zur Behandlung einer Vergiftung mit Antimon zu sein.

6.1.3 Arsen (As)

„Wasserlösliche Arsenverbindungen (zum Beispiel Arsenik oder Natriumarsenit) werden oral, inhalativ und über die Haut sehr gut resorbiert. Das Verteilungsvolumen von Arsenverbindungen ist relativ groß. Bei nur geringfügiger Speicherung in Leber und Niere wird ein Teil des aufgenommenen Arsen ans Keratin gebunden“^{<998>}. Im Organismus lagert sich Arsen deshalb insbesondere in den Nägeln (Mees-Streifen) und Haaren ab, gefolgt von Haut und Lunge^{<672>}. „In Haut, Horn und Haaren eingelagertes Arsen kann noch mehrere Wochen nach einer Exposition nachgewiesen werden. Im Organismus werden die fünfwertigen Verbindungen zu toxischeren dreiwertigen Formen reduziert. Weitere metabolische Umwandlungen erfolgen durch Methylierung. Die Eliminationshalbwertszeit liegt anfänglich bei 1-2 Stunden. In einer zweiten und dritten Eliminationsphase ist die Halbwertszeit auf 30 bis 200 Stunden verlängert. Bis die Gesamtmenge den Organismus verlassen hat, dauert es deshalb mehrere Wochen. Die Ausscheidung erfolgt über Harn, Kot, Schweißdrüsen und Milch. Arsen lässt sich bereits 5-6 Stunden nach der oralen Aufnahme im Urin nachweisen“^{<998>}.

DMPS ist ein effektives Antidot bei Arsenvergiftungen^{<73,706,911>}. Tierexperimentell zeigte DMPS eine gute Antidotwirkung bei Vergiftungen mit

- Arsenik (As₂O₃)^{<24,67,71,566,721,796,869,871,883,884,886,887,941,942,960,1208,1215,1270,1421,1422>}
- Natriumarsenit (NaAsO₂)^{<39,67,68,70,72,120,344,601,617,842,895,959,1421,1423>}
- Lewisit (Dichloro-(2-chlorvinyl)-arsin)^{<68,70,71,635,636,706>}
- Natriumarsenat (Na₂HAsO₄)^{<119,120,426,842,886,887,959>}
- Monomethylarsenat^{<886>} und
- Phenylarsenoxid (Ø-As=O)^{<842,959,1208>}.

Bei Vergiftungen mit Arsenwasserstoff dagegen war DMPS unwirksam^{<940,941>} und ist bei dieser Vergiftung kontraindiziert^{<69,940>}. Allerdings ist diese Meinung kontrovers^{<69>}. So zeigten Untersuchungen an Erythrozyten, dass die Hämolyse durch AsH₃ in Gegenwart von DMPS und DMSA vermindert ist^{<1200>}. Bei Dimethylarsenit zeigte DMPS keine Wirksamkeit^{<886>}.

6.1.3.1 Untersuchungen an Zellen und Zellstrukturen

Essentiell für die Funktionsfähigkeit neuronaler Nikotinrezeptoren im Gehirn von Hühnern ist eine Disulfidgruppe. Diese kann leicht reduziert und durch Zugabe von Arsenverbindungen blockiert werden kann. Durch Zugabe von DMPS wurden die arsenhaltigen Moleküle von den Nikotinrezeptoren gelöst^{<943>}. Dadurch wurden die SH-Funktionen wieder freigesetzt und die funktionelle Gruppe wieder aktiviert^{<49,354,858,1237>}. Die Reversibilität war abhängig von der DMPS-Konzentration^{<1237>}. DMPS beeinflusste die Anlagerung von Nikotin nicht. Durch Reduktion mit DTT wurde die Anlagerung gehemmt. Eine anschließende Reoxidation stellte die Funktionsfähigkeit wieder her. Es überrascht, dass DMPS diese Reoxidation durchführen kann. Den möglichen Mechanismus, z. B. intermediäre Bildung von (DMPS)_{ox} durch Luftsauerstoff, diskutieren die Autoren nicht. Durch p-Aminodichlorarsin wird die Reoxidation blockiert. DMPS mobilisierte die Arsenverbindung, so dass die Reoxidation wieder möglich war^{<1144>}.

Der Zusatz von DMPS zu den Kulturen verhinderte nicht die herbizide Wirkung von Natriummethanarsonat (MSMA). Allerdings machen die Autoren keine Angaben, ob der Zutritt von Sauerstoff in die Petrischalen und damit eine Oxidation des DMPS während der 28-tägigen Beobachtungszeit verhindert wurde^{<385>}. In anderen Untersuchungen veränderte DMPS nicht die Anlagerung von Ph-AsO an Leukämiezellen^{<378>}.

Der Enzymkomplex Pyruvat-Dehydrogenase ist ein primäres Ziel von Arsen(III) bei Säugetieren^{<73,617>}. Unklar ist, ob das Arsen die Effektivität des Enzyms direkt durch Anlagerung an Dithiolgruppen oder indirekt durch Induktion von reaktiven Sauerstoffverbindungen hemmt^{<50>}. Die Blockade der Enzymaktivität reduzierte die Bildung von Laktat und Pyruvat und verminderte die Glukoneogenese, was schließlich zur Hypoglykämie führen kann^{<73>} (IC₅₀ = 0,5 µM Ph-AsO, 7 µM Arsenit, 70 µM Arsenat^{<73,958>}). Der Zusatz von DMPS hob in-vivo und in-vitro die Blockade auf^{<68,617,793,959,960,1213,1421,1422>}. Die einzelnen optischen Isomere des DMPS hatten dabei die gleiche Effektivität^{<617>}. Prophylaktisch verabreicht verhinderte DMPS diese Hemmung^{<617>}. Nach großem Zeitintervall zwischen Arsen- und DMPS-Gabe und damit längerer Arsenwirkungsdauer waren die Veränderungen allerdings irreversibel^{<1212>}.

DMPS verringerte in-vitro die durch Arsen gehemmte Glukoneogenese in isolierten Rattentubuli. Oxidiertes DMPS war dazu nicht in der Lage^{<960>}. Die Hemmung des selenhaltigen Enzyms Thio-redoxin Reductase durch PAO wurde durch DMPS aufgehoben^{<658>}.

Phenylarsinoxid PAO hemmte die z.B. durch Kollagen oder Thrombin ausgelöste Plättchenaggregation. Wurde DMPS vor oder mit der Arsenverbindung zugegeben, verhinderte es diese Wirkung des PAO^{<391,521>}. Eine Gabe von DMPS nach PAO war dagegen unwirksam. DMPS verminderte offensichtlich die Aufnahme von PAO in die Thrombozyten, vermochte aber die intrazellulär aufgenommene Arsenverbindung nicht zu mobilisieren^{<521>}.

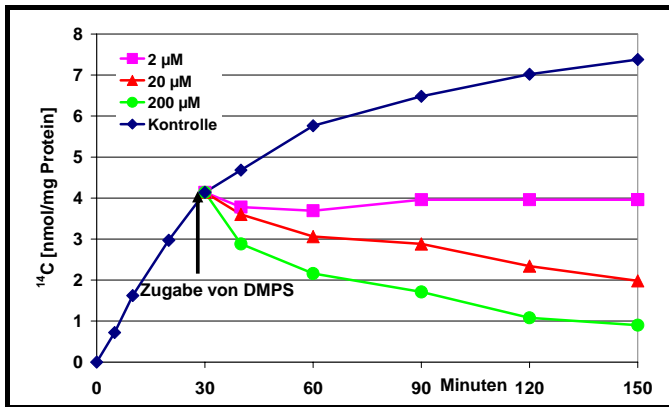
Nach sofortigem Zusatz von DMPS waren die toxischen Effekte von Lewisit in Zellkulturen aus menschlichen Keratinozyten völlig reversibel. DMSA zeigte gleiche Wirksamkeit^{<704>}. DMPS verhinderte die toxischen Schäden von monosubstituierten organischen Arsenverbindungen an konfluenten Monolayern von Nierenzellen (MDCK-cells)^{<989>}.

In-vitro löste DMPS Arsen aus seinen Bindungen an Enzyme bzw. verhinderte die Blockierung der Enzyme durch PAO^{<156,190>} oder Natriumarsenit^{<693>} und stellte so deren Aktivität wieder her.

Bei den Grünalgen *Acetabularia acetabulum* verhindert die Zugabe von DMPS das durch Monomethylarsen(III) induzierte Absterben^{<332,1451>}.

In Gegenwart von BAL, DMPS oder DMSA kam es in-vitro zur erhöhten Anlagerung von Arsenit an Sedimentproteine im Homogenisat aus Meerschweinchenhirn oder Neuroblastomzellen (Neuro2a). Der genaue Mechanismus dafür ist nicht bekannt. Als Möglichkeit wird die Bildung von Dithiol-Protein-Komplexen erwähnt. Bezüglich der klinischen Relevanz der beobachteten Effekte stellt der

Autor fest: Da DMPS und DMSA die Blut-Hirn-Schranke nicht zu überwinden vermögen, ist in-vivo nicht zu erwarten, dass DMPS und DMSA zu vermehrter Bindung von Arsenit an Proteine des Zentralnervensystems beitragen^{<995,996>}.



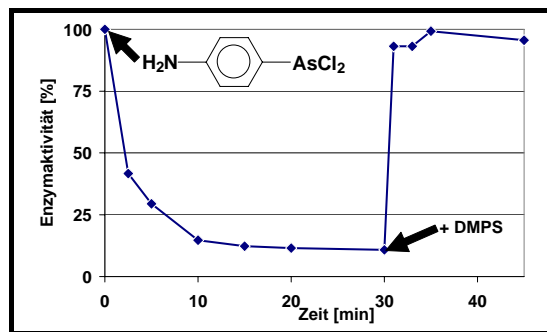
Einfluss von DMPS auf den ¹⁴C-PhAsO [2 µM] Gehalt in MDCK Zellen^{<845>}

DMPS verhinderte die Aufnahme von PAO in konfluente Monolayer von Nierenzellen (MDCK-cells) bzw. mobilisierte aufgenommenes PAO^{<844,845,956>}. Dadurch wurde die Blockade der Glukoseaufnahme in die Zelle aufgehoben. Die Wirkung von DMPS trat allerdings langsamer als die von BAL ein: Während BAL innerhalb von 10 Minuten wirkte, benötigte DMPS 1 - 2 Stunden^{<844>}. Die toxischen Effekte auf die Lebensfähigkeit der Zellen wurden vermindert. Eine kombinierte Gabe BAL und DMPS war am wirksamsten (synergistischer Effekt). Die Kombination von 2 µM BAL und 198 µM DMPS war gleich wirksam wie 200 µM BAL. Offensichtlich wirken

die Spuren von BAL als As-Shuttle durch die Zellmembran^{<844>}.

DMPS beeinflusste die Aufnahme von diphenylarsenischer Säure (DPAA $\text{O}_2\text{-As(OH)}$) in Hepatocarcinomzellen HepG2 nicht. Dagegen blockierte es die Aufnahme des Glutathion-DPAA-Addukts vollständig und verhinderte damit dessen zytotoxische Effekte^{<1064>}.

In-vitro hob die Zugabe von DMPS die Blockade des Enzyms Lecithin-Cholesterol-Acyltransferase durch p-Aminophenylarsendichlorid innerhalb einer Minute auf^{<654>}. Eine Vorbehandlung mit DMPS verhinderte den Einfluss von PAO auf den Ca^{2+} -Metabolismus von neutrophilen Granulozyten der Ratte^{<1530>}.



Einfluss von p-Aminophenylarsendichlorid und DMPS auf die Enzymaktivität von humaner Lecithin-Cholesterol-Acyltransferase in-vitro^{<654>}

Der Komplex aus DMPS und diphenylarsinischer Säure ($\text{O}_2\text{-AsO}_2\text{H}$) zeigte zytotoxische Effekte auf HepG2-Zellen. Fast alle Zellen starben. Dagegen wurden die beiden Einzelstoffe vertragen. Offensichtlich entstand aus der Arsenverbindung mit DMPS eine hochreaktive Verbindung. Bei Arsenit trat dieser Effekt nicht auf, hier verhinderte DMPS die zytotoxischen Effekte^{<1065>}.

Im Gegensatz zu DPA oder DMSA erfolgte in Gegenwart von DMPS oder BAL die Reduktion von As^{V} zu As^{III} in Zytosolen aus Rattenleber^{<983>}. Analoges wurde mit solubilisierten Erythrozythen beobachtet^{<982>}.

In in-vitro-Experimenten mit verschiedenen Zelllinien und verschiedenen As(III)-Verbindungen induzierten die As-Verbindungen Schädigungen der Zellen. Die gleichzeitige Zugabe von DMPS, DMSA oder DTT in hoher Konzentration reduzierte die Schäden. In niedrigen Konzentrationen dagegen wurde eine Steigerung der Toxizität der As-Verbindungen beobachtet^{<650>}. Die Autoren bieten keine Erklärung für den Mechanismus und die klinische Relevanz.

6.1.3.2 Letalität

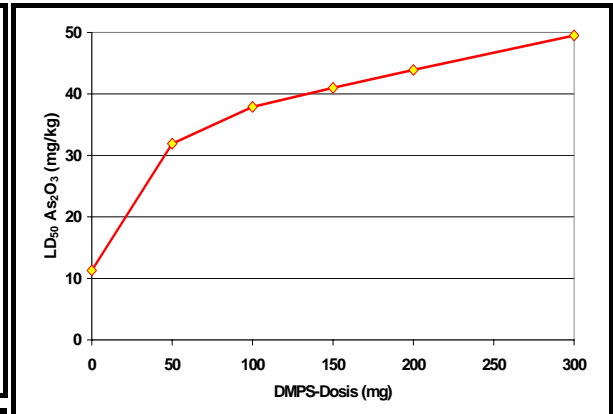
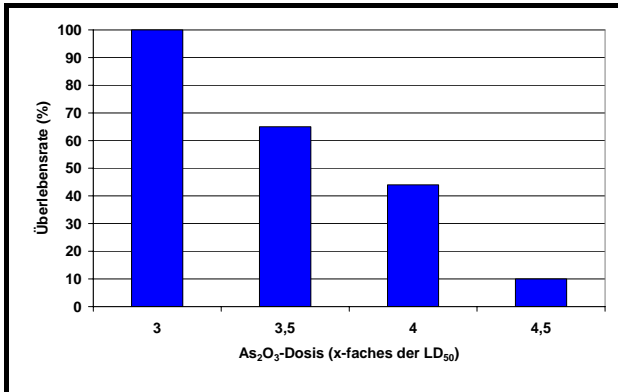
Bei Vergiftungen mit Arsenverbindungen überlebten mehr Tiere durch orale^{<68,71,868>} oder parenterale^{<68, 71,72,795,887,942,960,1421,1423>} Therapie mit DMPS. Bei Mäusen und Kaninchen wurde die LD_{50} für Arsenit und Arsenik auf mehr als das 4-fache gesteigert^{<70,72,721,789,1422>}. Die therapeutische DMPS-Dosis, bei der 50 % der Tiere eine normalerweise letale Vergiftung überlebten (ED_{50}), schwankte zwischen 12,6 und 15,1 mg/kg KG bei Vergiftung mit Natriumarsenit^{<65,68,70,72,617>}. Sie

war für die beiden optischen Isomere des DMPS gleich^{<69,617>}. Sie zeigten keine unterschiedliche Wirkung gegenüber dem Racemat^{<68>}.

Wegen der schnellen toxischen Wirkung des Arsens war der Effekt abhängig von der Zeit zwischen der Verabreichung des Arsens und der Gabe des DMPS^{<789>}.

Voraussetzung für die Wirksamkeit des DMPS war das Vorhandensein der beiden freien SH-Gruppen. Wurden diese blockiert, z. B. durch Oxidation oder durch Reaktion mit Schwefelkohlenstoff, waren die Verbindungen nicht mehr effektiv^{<959,960>}.

6.1.3.2.1 As(III)



Abhängigkeit der Überlebensrate von Mäusen von der As₂O₃-Dosis (x-fache LD₅₀) bei sofortigem Therapiebeginn mit 200 mg DMPS/kg^{<721>}

Abhängigkeit der LD₅₀ von As₂O₃ bei Mäusen von der DMPS-Dosis bei sofortigem Therapiebeginn^{<721>}

	Therapiebeginn	
	Sofort	Nach 30 min
Kontrolle	11,3	11,3
BAL	24	22,6
DMPS	48	29,4
DMSA	96	27,1

	LD ₅₀ As ₂ O ₃ (mg/kg)
Kontrolle	16,8
DMPS	69,9
DMSA	74,4
DPA	15,4
NAPA	17,3

Zeit bis zum Therapiebeginn (min)	Überlebensrate (%)
0	100
60	84
90	95
120	84

LD₅₀ von As₂O₃ (s.c., Maus) bei sofortiger bzw. Gabe von BAL, DMPS bzw. DMSA (i.p.)^{<795,1421>}

Einfluss verschiedener CB (i.m. sofort und nach 90 min) auf die LD₅₀ von NaAsO₂ (s.c.) bei Mäusen^{<72>}

Abhängigkeit der Überlebensrate von der Zeit zwischen Vergiftung und Therapiebeginn (unbehandelt starben alle Tiere)^{<70,1423>}

DMPS (mg/kg)	Überlebensrate (%)
0	0
16	79
32	88
57	100
91	100
183	100

DMPS (mg/kg)	Überlebensrate (%)
0	0
27	0
57	85
114	80
160	80
228	89

Überlebensrate von Mäusen mit Arsenitvergiftung bei sofortigem Therapiebeginn mit DMPS^{<70,1423>}

Einfluss prophylaktischer Gabe von DMPS auf die Überlebensrate bei einer akuten Vergiftung mit Natriumarsenit^{<70,1423>}

Die Therapie mit DMPS innerhalb einer Stunde nach Exposition verhinderte die letalen Effekte von Arsenik (As₂O₃), Natriumarsenit (NaAsO₂), Calciumarsenit (Ca[AsO₂]₂), Schweinfurter oder Pariser Grün (Cu(CH₃COO)₂·3Cu(AsO₂)₂) oder Neosalvarsan^{<69>}.

Durch 2 i.p. Injektionen von DMPS (sofort und nach 90 Minuten) wurde bei Mäusen die LD₅₀ von NaAsO₂ um mehr als den Faktor 4 von 0,129 mmol/kg auf 0,538 mmol/kg gesteigert^{<70>}. Die Wirksamkeit von DMPS auf die Überlebensrate war dosisabhängig^{<70>}. Bei ausreichender Dosierung überlebten alle Tiere, während in

der Kontrolle alle Tiere verstarben. Bei schnellem Therapiebeginn mit hoher DMPS-Dosis überlebten z. B. alle 10 Kaninchen bzw. 11 von 20 Ratten eine Arsenik-Intoxikation mit der 2-fachen LD₁₀₀^{<942>}. 7 von 10 Mäusen überlebten eine Dosis von 20 mg/kg KG, während alle Kontrolltiere innerhalb von 3 Stunden verstarben (LD₉₉ = 13 mg/kg KG)^{<960>}. Auch die Überlebens-

Zeit (Minuten)	Steigerung der LD ₅₀
0,5	4,4
5	3,5
15	2,5
30	2,6

Steigerung der LD₅₀ von As₂O₃ verglichen mit der unbehandelten Kontrollgruppe von der Zeit zwischen Vergiftung und Therapiebeginn^{<566,789>}

zeiten waren verlängert^{<71,959>}. Ein Wirkungsverlust durch verzögerten Therapiebeginn bis zu 2 Stunden nach der Vergiftung konnte im wesentlichen durch Erhöhung der DMPS-Dosierung ausgeglichen werden, gemessen an den Überlebensraten bzw. der Erhöhung der LD₅₀ der Arsenverbindung^{<566,1423>}. Bei einem Therapiebeginn von zwei Stunden nach Gabe von NaAsO₂ überlebten 85 % der Mäuse, während in der Kontrollgruppe alle 20 Tiere starben^{<70>}.

Bei sehr schweren Vergiftungen, z. B. mit der 6-fachen LD₅₀ von Arsenik, konnte mit DMPS noch eine therapeutische Wirkung erreicht werden, wenn es in hoher Anfangsdosis und dann weiter halbstündlich verabreicht wurde^{<721>}. Bei oraler Gabe von DMPS 30 Minuten nach s.c. Injektion von As₂O₃ überlebte nur eine von 7 Mäusen^{<792>}. DPA steigert im Gegensatz zu DMPS oder DMSA die Überlebensrate von Mäusen nach akuter As₂O₃-Intoxikation nicht^{<70,793>}, auch NAPA war unwirksam^{<70,1423>}.

Neben der therapeutischen Gabe von DMPS verhinderte auch die prophylaktische Anwendung von DMPS (15 Minuten vor der Giftgabe) den letalen Ausgang einer Natriumarsenitvergiftung (LD₁₀₀)^{<70,1423>}. D- und L-Form des DMPS zeigten dabei keinen signifikanten Unterschied^{<617>}.

Auch bei Monomethylarsenit (MMA^{III}) zeigte DMPS positive Effekte. Bei Dimethylarsenit (DMA^{III}) war es dagegen unwirksam^{<885>}. Die von Phenylarsenoxid (Ø-As=O) bewirkte Hemmung der Glukoneogenese wurde nicht aufgehoben, die Überlebensraten nicht gesteigert^{<959>}.

DMPS verlangsamte den Tod der Grünalge durch MMA^{III}^{<899>}. Bei Regenwürmern steigerte DMPS die LD₅₀ für Arsenit von 191 auf 250 µmol/kg KG, für Phenylchlorarsin von 189,5 auf 287,7 µmol/kg KG^{<842>}.

DMPS verlangsamte den Tod der Grünalge durch MMA^{III}^{<899>}. Bei Regenwürmern steigerte DMPS die LD₅₀ für Arsenit von 191 auf 250 µmol/kg KG, für Phenylchlorarsin von 189,5 auf 287,7 µmol/kg KG^{<842>}.

6.1.3.2.2 As(V)

DMPS zeigte bei Mäusen eine positive Wirkung bei akuter Vergiftung mit Arsenat^{<885,887>}. Die Therapie mit DMPS innerhalb einer Stunde nach Exposition verhinderte die letalen Effekte von Natriumarsenat (Na₃AsO₄)^{<69>}. Bei Regenwürmern steigerte DMPS die LD₅₀ für Arsenat von 519,4 auf 841 µmol/kg KG^{<842>}.

Fazit:
Bei Tieren steigerte DMPS die Überlebensraten sowohl bei Vergiftungen mit As(III) als auch As(V)-Verbindungen. Dabei ist ein möglichst früher Therapiebeginn und eine ausreichend hohe Dosierung wichtig.

6.1.3.2.3 Lewisit

DMPS (mg/kg KG)	Überlebensrate (%)
0	0
45,6	67
91,3	100

Überlebensraten von Kaninchen nach Gabe von Lewisit bei prophylaktischer oraler Therapie mit DMPS (Beginn 45 Minuten vor der Gabe des Kampfstoffes)^{<68,71>}

DMPS hat Antilewisit-Aktivitäten^{<68,70>}. Es verringerte die tödliche Wirkung von Lewisit^{<70,71,706>} und steigerte die Überlebensraten^{<68,70>}. Die Wirksamkeit auf die Überlebensraten nahm dabei in der Reihenfolge DMSA > DMPS > BAL ab^{<70>}. Nach perkutaner

Lewisit mg/kg KG	DMPS mg/kg KG	Überlebensrate		
		1d	2d	7d
10	0	4/9	1/9	0/9
10	8,4	6/6	4/6	3/6
10	33,6	6/6	5/6	5/6
14	33,6	5/6	1/6	1/6
20	33,6	6/6	2/6	2/6
28	33,6	6/6	0/6	0/6

Überlebensrate von Kaninchen in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis an Lewisit (perkutan) und DMPS (i.m.)^{<635>}

Applikation des Kampfstoffes wurde die LD₅₀ bei Kaninchen durch die DMPS-Gabe von 5,3 auf 13,0 mg/kg KG mehr als verdoppelt^{<635>}, bei i.v.

Applikation von 1,8 auf 2,2 mg/kg KG erhöht^{<636>}. Die Überlebensrate konnte bei sofortigem Therapiebeginn mit DMPS (wiederholte s.c.-Gabe von 7,9 bzw. 15,7 mg/kg) von 6 auf 83 % gesteigert werden^{<68,71>}. Da die Lewisitwirkung nach parenteraler Gabe schnell eintrat, war ein rascher Therapiebeginn erforderlich^{<636>}. Wurde die erste hohe DMPS-Dosis prophylaktisch bereits vor dem Lewisit verabreicht, überlebten alle Kaninchen^{<68,71>}. Die Schädigungen von Lunge und Leber durch Lewisit wurden verringert^{<635>}. Bei Ratten verminderte DMPS die immunotoxischen Effekte einer akuten Lewisit-Vergiftung. Allerdings war der Effekt nicht völlig reversibel^{<1589>}.

Fazit:

DMPS verringert im Tierexperiment die tödliche Wirkung von Lewisit. Allerdings ist wegen der schnellen Wirkung des Kampfstoffs ein möglichst früher Therapiebeginn notwendig. Noch günstiger ist die prophylaktische Anwendung von DMPS.

6.1.3.3 Ausscheidung

6.1.3.3.1 Verteilung und Ausscheidung

DMPS beschleunigte die Ausscheidung von Arsen^{<8,791,868,871,883,884,886,895>}, wobei die Ausscheidung in Urin und Stuhl gesteigert war^{<791>}. Die Arsenspiegel in Organen und Geweben wurden reduziert^{<789-791,794,796,871,1270>}. Vier Stunden nach der DMPS-Gabe waren noch 8 %^{<791>} bzw. 9 %^{<796>} der applizierten Arsenmenge im Organismus nachweisbar. In der unbehandelten Kontrolle betrug die Belastung noch 50 %^{<791>} bzw. 28 %^{<796>}. Nach 12 Stunden waren in der Kontrollgruppe noch 40 % des applizierten Arsens enthalten, in der DMPS-Gruppe <10 %^{<791,796>}. DMPS war effektiver als DMSA^{<791>}. Die Kombination von DMPS und DMSA zeigte keine synergistischen Effekte^{<789,1270>}.

	As-Spiegel
Kontrolle	28 %
BAL	16 %
DMPS	9 %
DMSA	12 %
DPA	28 %

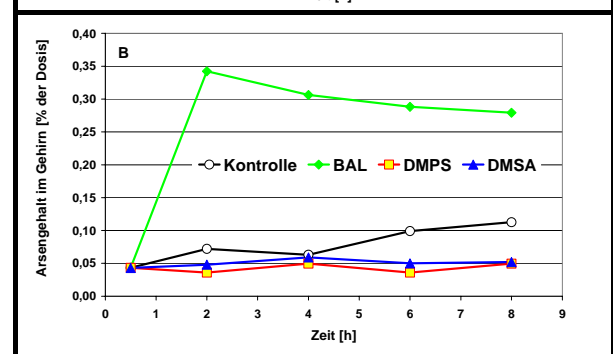
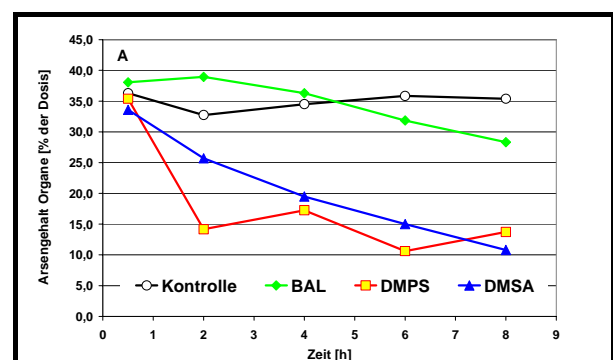
Ganzkörper As-Gehalt in Mäusen 4 Stunden nach s.c. Gabe von As₂O₃ (% der applizierten Dosis)^{<796>}

6.1.3.3.1.1 Arsen (III)

Die chronische Exposition durch Zusatz von As(III) zum Trinkwasser führte bei männlichen Ratten zu erhöhten Arsenspiegeln in Blut, Nieren, Leber und Gehirn. Die anschließende Behandlung mit DMPS und DMSA senkte die Spiegel in Blut, Leber und Nieren signifikant. Dabei war DMSA wirksamer als DMPS. Der erhöhte Wert im Gehirn wurde durch beide Chelatbildner nicht verändert. Die Veränderungen in den untersuchten biochemischen Parametern, z. B. Neurotransmitter im Gehirn, wurden nicht gebessert. Ebenso blieben die biochemischen Parameter von Leber, Blut und Plasma unverändert^{<1458>}.

Bei gleichzeitiger einmaliger i.p.-Gabe von DMPS bzw. DMSA und As₂O₃ steigerten beide die As-Ausscheidung im Urin am ersten Tag signifikant, während am Tag 2 und 3 die Ausscheidung gleich der Kontrolle war^{<886>}. DMPS steigerte bei Mäusen und Ratten sowohl die renale als auch die fäkale Ausscheidung^{<1584>}.

Ratten erhielten über dreimal 5 Tage oral eine Suspension von Galliumarsenid. Dies führte zu



Einfluss der oralen Gabe von BAL, DMPS oder DMSA auf die Arsenkonzentration im Gesamtorganismus[A] und Gehirn [B] von Mäusen nach s.c. Gabe von As₂O₃^{<1270>}

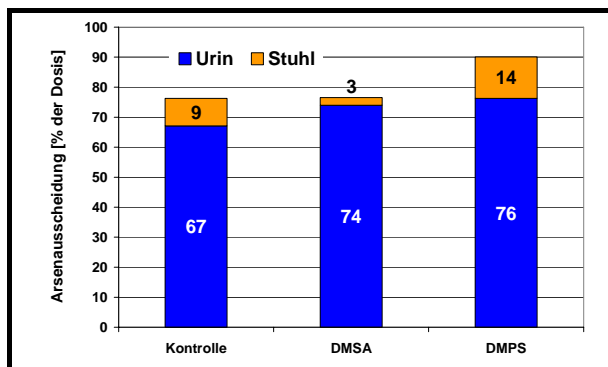
erhöhten Gallium- und Arsenwerten in Blut, Leber, Nieren, Gehirn und Milz. Die anschließende i.p.-Gabe von DMPS verringerte die Konzentrationen, mit Ausnahme des Gehirns, statistisch signifikant. DMSA zeigte bei allen Organen eine geringere Wirksamkeit^{<423>}.

Bei Perfusionsexperimenten am Jejunum von Ratten mobilisierte der Zusatz von DMPS Lewisit, Phenylarsenoxid und Natriumarsenit, so dass der Arsengehalt des Darmabschnitts verringert wurde. Im Gegensatz zu BAL und DMSA waren dadurch die physiologischen Parameter (Wasser- und Glukoseaufnahme) reversibel^{<956>}. Die As₂O₃-Exposition hemmte die Glukose- und Wasser-aufnahme im Jejunum von Ratten. Bei gleichzeitiger Perfusion mit DMPS wurde diese Hemmung nicht beobachtet. Bei nachträglicher Gabe von DMPS wurde zwar der As-Gehalt in der Mukosa reduziert, ohne allerdings die Resorptionsfunktion signifikant zu steigern^{<624>}.

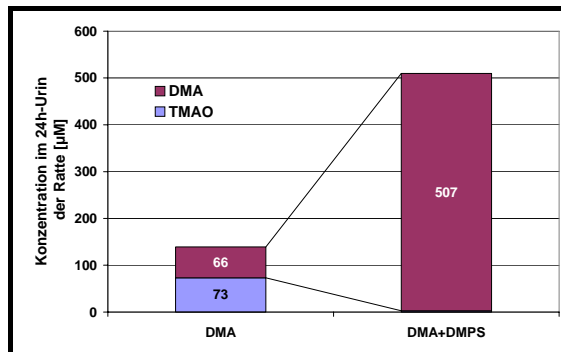
6.1.3.3.1.2 Arsen (V)

Die sofortige Gabe von DMPS nach der Applikation von Natriumarsenat erhöhte die Arsenausscheidung sowohl im Stuhl als auch im Urin im Vergleich zu unbehandelten Tieren. DMSA steigerte zwar die renale Arsenausscheidung, verringerte jedoch die Elimination über den Stuhl, so dass die Gesamtausscheidung verglichen mit der Kontrollgruppe unverändert blieb^{<938>}. Bei Monomethylarsonic acid zeigten beide Antidota keine Steigerung der Ausscheidung^{<939>}.

Ratten, denen im Futter DMA^V verabreicht wurde, schieden bei gleichzeitiger oraler Gabe von DMPS im Urin mehr Arsen aus. Die durch das DMA^V induzierte Hyperplasie des Blasenepithels wurde durch das DMPS vermieden. Histologisch ähnelte es der Kontrollgruppe^{<90,283>}. DMPS hemmte die Biomethylierung von As^V.



As-Ausscheidung in 48 Stunden nach s.c.-Gabe von NaAsO₄ und DMPS bzw. DMSA (sofort i.p.) in % der applizierten Dosis^{<917>}.



Konzentration der Arsenmetaboliten DMA^V und TMAO im 24h-Urin von Ratten nach oraler Gabe von DMA^V bzw. von DMA^V zusammen mit DMPS^{<861>}

		DPA	BAL	DMPS	DMSA	DMPS+DMSA
Leber	Maus	90	68	22	42	32
	Meerschwein	121	70	24	7	7
Nieren	Maus	127	56	30	40	26
	Meerschwein	159	57	33	43	41
Lunge	Maus	120	65	19	35	30
	Meerschwein	126	72	29	57	37
Gehirn	Maus		253	52	67	53
	Meerschwein		189	40	63	42
Hoden	Maus		159	23	50	13
	Meerschwein		69	47	66	93
Haut	Maus	88	47	21	38	30
	Meerschwein	113	82	46	78	51
Muskel	Maus	94	55	43	47	32
	Meerschwein	113	84	47	45	38
Blut	Maus	111	77	50	56	35
	Meerschwein	150	94	56	131	74
Ganzkörper	Maus	102	57	27	45	
	Meerschwein	129	73	36	46	

As-Gehalt der Organe von Maus bzw. Meerschweinchen nach einmaliger Gabe verschiedener CB [0,7 mmol/ kg i.p.] 30 Min. nach akuter Vergiftung mit As₂O₃ [0.043 mMol/kg s.c.] (% der unbehandelten Kontrolle)^{<789,793>}

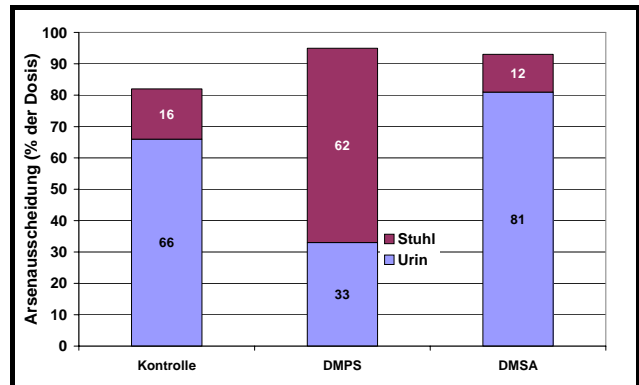
Ratten, die im Futter DMA^V [(CH₃)₂As^VO(OH)] erhielten, schieden unverändertes DMA^V und Trimethylarsenoxid [(CH₃)₃As^VO] (TMAO) in ungefähr gleicher Konzentration aus. Wurde dem Futter zusätzlich DMPS zugesetzt, wurde im Urin Arsen überwiegend in Form von unverändertem DMA^V gefunden^{<861>}.

Nach chronischer Na₂HAsO₄-Exposition steigerte die orale Gabe von DMPS bzw. DMSA die As-Ausscheidung im Urin bei Ratten und senkte die As-Spiegel in Blut, Leber und Nieren. Verschiedene biochemische Parameter besserten sich. Histopathologische

Veränderungen in Leber und Nieren bildeten sich teilweise zurück. DMSA war effektiver als DMPS^{<426>}, was vermutlich auf dessen größere orale Bioverfügbarkeit zurückzuführen ist.

6.1.3.3.1.3 Ausscheidung im Urin

DMPS steigerte die As-Elimination im Urin^{<69,426,886,1209>}. In einer Untersuchung an Mäusen wurde eine verringerte Ausscheidung beobachtet^{<884>}. Die durch DMPS gesteigerte Arsenausscheidung im Urin war nur bei einer DMPS-Therapie innerhalb von 24 Stunden zu messen^{<67>}. Wurde DMPS 24 Stunden nach dem Gift verabreicht, so blieb die renale Elimination unverändert^{<886,887>}.



24h-Arsenausscheidung bei Mäusen nach Gabe von NaAsO₂ (s.c.) und gleichzeitiger Applikation von DMPS bzw. DMSA (i.p.)^{<884>}

6.1.3.3.1.4 Ausscheidung im Stuhl

Die Exkretion im Stuhl war in den meisten Untersuchungen erhöht^{<73,884,1208,1209>}. In einer Studie führte DMPS (i.p. oder oral) bei Meerschweinchen zu keiner Steigerung der Arsenausscheidung im Stuhl^{<1209>}. Nach i.v.-Gabe von NaAsO₂ steigerte die i.p.-Gabe von DMPS den As-Gehalt in der Galle bei der Ratte auf mehr als das 6-fache. DMSA und DPA zeigten keinen Effekt^{<24>}.

	0,1 mmol/kg Antidot	0,7 mmol/kg Antidot
Kontrolle	8,3	8,3
BAL	10,6	19,2
DMSA	13,6	28,7
DMPS	43,0	43,0

Dabei war die direkte Sekretion des Arsens in den Darm nur gering^{<1207>}. DMPS erhöhte die Ausscheidung des Halbmetalls in die Galle^{<24,78,1207,1210-1213,1215>} (BAL < DMSA < DMPS)^{<1215>}.

Ausscheidung von Arsen in die Galle (% der Dosis) bei mit Arsenik vergifteten Meerschweinchen^{<1210>}

in Blut wurde durch DMPS von 40 auf mehr als 200 gesteigert^{<1210>}.

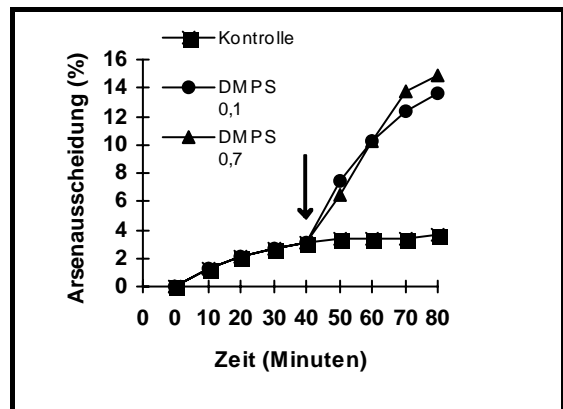
Perfusionsexperimente an isolierten Lebern von arsenvergifteten Meerschweinchen ergaben, dass die Arsenausscheidung durch eine höhere DMPS-Dosis nicht gesteigert werden konnte. Deshalb wurde für die Ausscheidung ein aktiver Transportmechanismus

i.p.	Behandlung		Arsen	
		Oral	Stuhl	Urin
	NaCl	NaCl	3,6	14,0
	DMPS	NaCl	8,2	21,6
	DMPS	Colestyramin	6,6	19,5
	DMPS	DMPS	6,0	33,8
	DMPS	DMPS+Colestyramin	18,5	33,4

Effekt der unterschiedlichen Therapien auf die fäkale und renale Ausscheidung von Arsen bei mit Arsenik vergifteten Meerschweinchen^{<1209>}

Das Konzentrationsverhältnis Arsen in Galle zu Arsen

vermutet^{<1210-1215>}.



Kumulative Arsenausscheidung in der Galle (% der verabreichten Arsenmenge). Der Pfeil markiert den Zeitpunkt, ab dem DMPS (0,1 bzw. 0,7 mmol/L) der Perfusionslösung zugesetzt wurde^{<1211>}

Die Steigerung der Arsenausscheidung in den Fäzes (+ 240 %) lag unter dem Anstieg der Arsenkonzentration in der Galle nach Gabe von DMPS (+ 540 %)^{<1208>}. Deshalb wird für den Komplex ein enterohepatischer Kreislauf angenommen^{<1208,1210>}.

Durch zusätzliche orale Gabe von Aktivkohle, Kochsalz, DMPS oder Colestyramin wurde die Arsenausscheidung im Stuhl nicht gesteigert. Wurden neben der parenteralen Gabe von DMPS das Antidot und Colestyramin zusätzlich oral verabreicht, verdreifachte sich die fäkale Ausscheidung. Erklärt wurde diese

Beobachtung mit der Bildung eines negativ geladenen DMPS-Arsen-Komplexes im Darm, der an das positiv geladene Anionenaustauscherharz Colestyramin bindet. Dadurch wurde der enterohepatische Kreislauf unterbrochen und die Exkretion im Stuhl gesteigert^{<956,1208-1210>}.

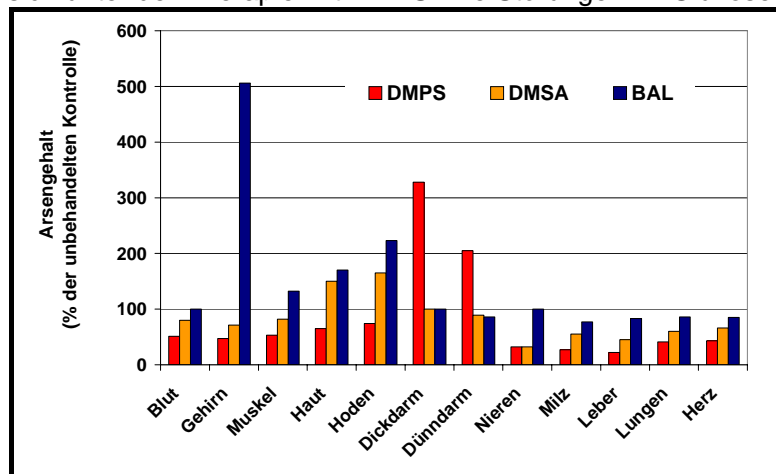
6.1.3.4 Verteilung des Arsens im Organismus

6.1.3.4.1 Blut

DMPS senkte die As-Spiegel im Blut im Vergleich zu den unbehandelten Kontrolltieren^{<421,789,790,793,794,1270>}. Sie lagen aber trotzdem noch über den Normalwerten^{<421>}.

Bei Ratten waren nach chronischer Arsenit-Intoxikation die biochemischen Parameter für oxidativen Stress im Blut unter DMPS teilweise bis vollständig reversibel. Die arseninduzierten Veränderungen biochemischer Parameter in Blut und Urin (δ -Aminolävulinsäuredehydratase, Zinkprotoporphyrin, ALA) besserten sich unter der Therapie mit DMPS. Die Störungen im Glukosehaushalt normalisierten sich. Eine prophylaktische Gabe von DMPS verhinderte diese Störung^{<120>}. Bei Mäusen konnte DMPS die Reduktion der ALAD-Aktivität verhindern^{<1457>}.

Die durch Arsen blockierten SH-Gruppen der Serumproteine wurden durch DMPS wieder freigesetzt. Wurde DMPS gleichzeitig mit dem Arsen verabreicht, konnte keine Abnahme der freien SH-Gruppen im Serum beobachtet werden^{<869>}.

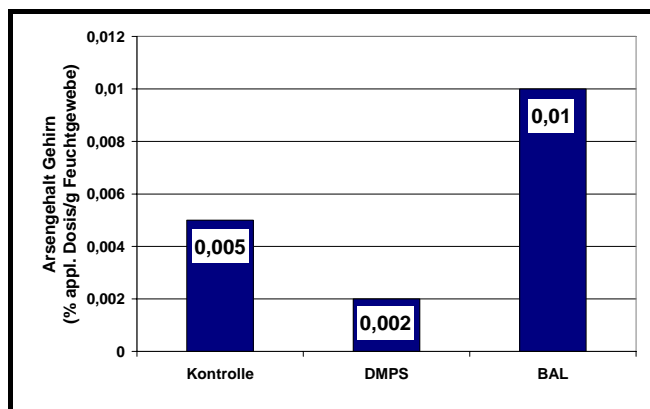


Einfluss der oralen Gabe von CB 30 Minuten nach s.c. Applikation von As₂O₃ auf den As-Gehalt in den Organen von Mäusen (2 Stunden nach As-Gabe)^{<1269>}

6.1.3.4.2 Gehirn

Die As-Spiegel wurden durch DMPS im Vergleich zu den unbehandelten Kontrolltieren gesenkt^{<65,68,601,789-791,794,796,1270>}, lagen aber noch über den Normalwerten^{<421>}. In einer anderen Studie veränderte DMPS den As-Gehalt im Gehirn praktisch nicht^{<1270>}. Dagegen führte BAL zu einer Anreicherung auf ca. das 2-5-fache der Kontrolle^{<65,601,791,1269,1270>}.

Bei Ratten waren nach chronischer Arsenit-Intoxikation unter DMPS die biochemischen Parameter im Gehirn für oxidativen Stress teilweise bis vollständig reversibel^{<120>}.



As-Spiegel des Gehirns (% appl. Dosis/g Feuchtgewebe) von Kaninchen, denen 1 Stunde nach NaAsO₂ DMPS bzw. BAL verabreicht wurde^{<52,601>}

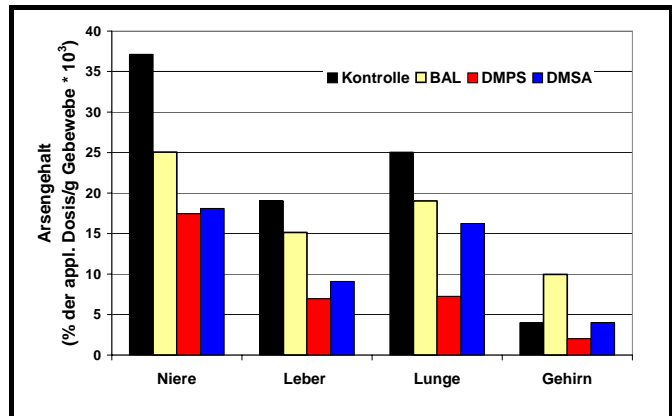
6.1.3.4.3 Leber

Die As-Spiegel der Leber waren unter DMPS verringert^{<68,789,791,793,794,796,1270>}. In anderen Studien blieb der As-Spiegel in der Leber unbeeinflusst^{<887>}. In einem Homogenisat aus der Leber von Mäusen verringerte As(III) die Aktivität von AST und erhöhte diejenige von ALT und AP. Der Zusatz von DMPS verringerte diesen Effekt. In vivo führte die Injektion von As(III) zu erhöhter Aktivität der Enzyme γ -GT, AST, ALT und AP. Die einmalige Gabe von DMPS (30 Minuten nach der As(III)-Injektion) reduzierte den Effekt des As(III) auf die γ -GT. Bei den anderen Enzymen war der Effekt nicht signifikant. Trotzdem schlossen die Autoren daraus, dass DMPS akute biochemische/klinische Symptome der Leber nach Arsengabe

verhindert^{<1457>}. Auch die pathologischen Veränderungen der Leber durch Lewisit wurden bei Kaninchen vermindert^{<635>}.

6.1.3.4.4 Nieren

DMPS verringerte die As-Belastung der Nieren^{<68,789,791,793,794,796,1270>}. In anderen Studien blieb der As-Spiegel in den Nieren unbeeinflusst^{<887>}. Die Applikation von As(III) steigerte die Aktivität der Enzyme AST, ALT und AP in den Nieren im Vergleich zu den Kontrolltieren. Die einmalige Gabe von DMPS (30 Minuten nach der As(III)-Injektion) reduzierte diesen Effekt. Daraus schlossen die Autoren, dass DMPS das Auftreten von akuten biochemischen/klinischen Symptomen der Nieren durch Arsen verhindert^{<1457>}.



Einfluss von Dithiolen auf den ⁷⁴As-Spiegel bei Kaninchen. (NaAsO₂ s.c., 1h später CB i.m.)^{<68>}

6.1.3.4.5 Hoden

Die As-Belastung der Hoden wurde durch DMPS reduziert^{<65,790,793,794,796,1270>}. Bei Mäusen wurde kein Einfluss beobachtet^{<65>}. BAL dagegen führte zu höheren As-Spiegeln in den Hoden^{<791>}.

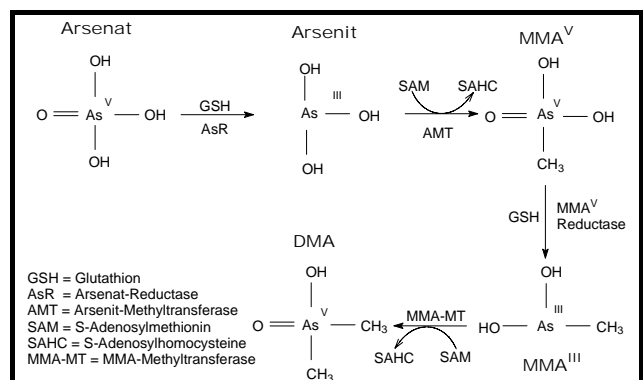
6.1.3.4. Andere Organe

DMPS senkte in Perfusionsexperimenten den Arsengehalt im Jejunum von Ratten^{<956>}. Die As-Belastung von Milz^{<790,794,796>}, Lungen^{<68,789,790,793,794,796,1270>}, Haut^{<789,790,793,794,796,1270>} und Muskeln^{<789,790,793,794,796>} wurde durch DMPS verringert.

Fazit:
DMPS steigerte die Arsenausscheidung sowohl im Urin als auch im Stuhl. In allen Organen wurde der Gehalt des Metalloids gesenkt, wobei DMPS fast immer dem DMSA überlegen war. Im Gegensatz zum BAL führte DMPS zu keiner Anreicherung des Arsens im Gehirn. Die Tierexperimente zeigen, dass von den bekannten Antidotem DMPS am wirksamsten bei der Behandlung von Arsenvergiftungen ist.

6.1.3.5 Metabolismus der Arsenverbindungen

Die verschiedenen Arsenverbindungen unterscheiden sich in der Toxizität. So ist As(III) toxischer als As(V), methyliertes Arsen weniger toxisch als anorganische Arsenverbindungen [As(V) < As(III) < AsH₃]^{<344,419,895,960>}. Die Toxizität nimmt in der folgenden Reihenfolge ab: Arsenit > Arsenat > Mono Methyl Arsenat MMA > Dimethylarsenit DMA^{<419>}. Während As(III) bevorzugt mit Sulfhydrylgruppen reagierte und so die katalytische Aktivität von Enzymen, z. B. der Pyruvat Dehydrogenase^{<1419>}, hemmt, kann [AsO₄]³⁻ anstelle von Phosphat [PO₄]³⁻ im Stoffwechsel eingesetzt werden^{<63,385>}. Deshalb ist die schrittweise Methylierung in der Leber ein wichtiger Prozess in der physiologischen Entgiftung von As(III)- und As(V)-Verbindungen^{<328,895>}.



Biotransformation von anorganischem Arsen^{<50>}

	Kontrolle	DMPS	DMSA
Arsenit [AsO ₂] ⁻	1	6	6
Arsenat [AsO ₄] ³⁻	18	43	14
Methylarsenat [CH ₃ -AsO ₃] ⁻	17	28	36
Dimethylarsinat [(CH ₃) ₂ AsO ₂] ⁻	52	18	32
As unbekannt	12	5	9

Anteile der ausgeschiedenen Arsenverbindungen (%) im 24h-Urin von Kaninchen, denen NaAsO₂ und nach einer Stunde DMPS bzw. DMSA i.m. verabreicht wurde^{<67,895>}

gleichzeitiger DMPS-Gabe im Urin überwiegend DMA(V) aus, während bei den Kontrolltieren TMAO überwog^{<283>}.

Bei in-vitro-Untersuchungen mit Leber-Zytosolen vom Kaninchen verringerte der Zusatz von DMPS konzentrationsabhängig die Bildung von DMA(V)^{<328>}. Untersuchungen mit humanen Leber-Zytosolen ergaben, dass diese Reaktion nicht enzymatisch gesteuert ist. As(III) wird bereits durch Methylcyanocobalamin in Gegenwart von GSH methyliert, in geringen Mengen bildet sich auch DMA. DMPS stimuliert wie Natriumselenit diese Reaktion^{<1594>}. Allerdings machen die Autoren keine Angaben zum Mechanismus.

In Experimenten mit Zytosolen aus Kaninchen^{<328,329>} oder Rattenleber^{<217>} hemmte die Zugabe von DMPS die Methylierung von As(III) und As(V)-Verbindungen. Bei DMSA trat dieser Effekt erst bei höheren Konzentrationen auf^{<217>}. Bei Patienten, die durch Trinkwasser chronisch mit Arsenik vergiftet waren, fand man nach Gabe von DMPS ebenfalls vermehrt Monomethylarsenverbindungen, während ohne DMPS 60 bis 80 % des Arsens als Dimethylarsen(V) vorliegen. Vermutlich bindet DMPS die Monomethylverbindung und verhindert so den zweiten Methylierungsschritt. Im Urin wurde der MMA(III)-DMPS nachgewiesen. Komplexe von DMPS mit anorganischem Arsen oder dimethylierten Arsenverbindungen wurden nicht gefunden^{<500>}. Andere Autoren stellen diese Interpretation in Frage, da DMA(III) in wässriger Lösung instabil ist und, auch bei -20 °C, innerhalb von 17 Stunden zu DMA(V) oxidiert wird^{<438>}.

DMPS steigerte konzentrationsabhängig die Arsenat-Reduktase-Aktivität der aus menschlicher Leber isolierten „Human purine nucleoside phosphorylase (PNP)“. Je höher die zugesetzte DMPS-Menge war, umso mehr Arsenit wurde aus Arsenat gebildet^{<1199,1256>} Monomethylarsenat (MMAV) wurde nicht reduziert^{<1256>}.

Arsin, Arsenwasserstoff	Methylarsin	Dimethylarsin	Trimethylarsin	Tetramethylarsonium [TETRA]	Arsenik [As(III)]
Arsenit [As(III)]	Monomethylarsenit [MMA(III)]	Dimethylarsenit [DMA(III)]	Arsenat [As(V)]	Monomethylarsenat [MMA(V)]	Dimethylarsenat [DMA(V)]
Trimethylarsinioxid [TMAO]	Phenylarsenioxid [PAO]	Methylarsinat	Salvarsan	Lewisit	

Fazit:
DMPS beeinflusst den As-Metabolismus. Details dieser Wirkung sind noch nicht geklärt.

6.1.3.6 Einfluss des Arsens auf den Kupferstoffwechsel

Die Gabe von Arsen führte auch zu einer Veränderung des Kupferstoffwechsels. Bei Ratten war nach Applikation von Arsen der Kupfergehalt in den Nieren erhöht. Wurden die Tiere mit DMPS behandelt, so war im Urin neben dem Arsen auch vermehrt Kupfer ausgeschieden^{<886>}.

	DMPS	Arsen	Arsen + DMPS
Nieren	73	207	160
Urin	229	121	274

Kupfergehalt in den Nieren bzw. Kupferausscheidung im Urin von Ratten nach Gabe von Arsen^{<886>}

6.1.3.7 Embryotoxizität des Arsens

Bei trächtigen Mäusen zeigte DMPS protektive Effekte gegen die teratogenen und embryotoxischen Effekte von Arsen^{<342,344>}. Bei genügend hohen DMPS-Dosen waren die toxischen Effekte von Natriumarsenit auf die

Muttertiere (Tod, Blutungen) nur noch gering. Die Zahl der resorbierten Feten nahm ab, der Anteil an normal verlaufenden Trächtigkeiten stieg mit steigender DMPS-Dosis. Die sichtbaren Schädigungen der Feten wurden verhindert, die Skelettveränderungen reduziert. Allerdings wurden die toxischen Effekte auch bei hoher DMPS-Dosis nicht völlig vermieden. Die Gefahr einer Missbildung der Feten durch das Arsen blieb trotz DMPS-Therapie etwas erhöht^{<344>}.

Versuch	I	II	III	IV	V
Natriumarsenit (mg/kg)	0	12	12	12	12
DMPS (mg/kg)	0	0	75	150	300
Anzahl Muttertiere zu Beginn	24	22	17	19	20
Muttertiere gestorben	0	3	0	2	0
Muttertiere mit Blutungen	0	6	3	1	0
Totalresorption des Wurfes	0	7	6	4	0
Muttertiere mit Feten	24	6	8	12	20
Durchschnittsgewicht der Feten (g)	1,37	0,99	1,25	1,15	1,22
Tote oder resorbierte Feten (%)	1,4	76,0	69,8	47,8	34,3
Feten mit äußeren Missbildungen (%)	0	26,4	9,4	4,7	0
Feten mit Skelettanomalitäten (%)	12,5	84,2	93,3	52,6	35,3

Einfluss von Arsen und DMPS auf die Embryotoxizität von Natriumarsenit bei Mäusen^{<344>}

Fazit:

DMPS kann bei vitaler Indikation auch bei Schwangeren mit einer Arsenvergiftung indiziert sein. Bei ausreichender Dosierung von DMPS überlebten im Tierversuch alle Muttertiere die Vergiftung mit Arsenit. Die Zahl der Feten mit Missbildungen oder Skelettanomalitäten nahm ab, entsprach aber noch nicht der Kontrolle ohne Arsenvergiftung.

6.1.4 Astat (At)

Der Einfluss einer prophylaktischen Gabe von DMPS auf die Verteilung des schweren Halogenids ²¹¹At in Organen wurde an Mäusen untersucht. Die i.p.-Gabe von DMPS 24 bzw. 1 Stunde vor der Verabreichung von Astat hatte nur einen geringen Effekt auf die Verteilung des α -Strahlers^{<818>}.

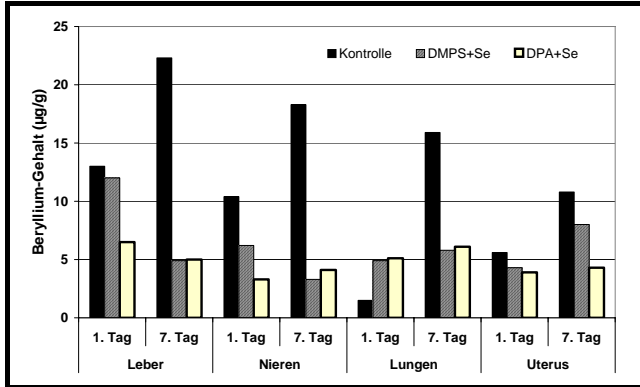
Fazit:

Bei einer biologischen Halbwertszeit des DMPS von ca. 20 Minuten bei Mäusen war dieses Ergebnis zu erwarten. Eine Aussage, ob DMPS bei Intoxikationen mit Astat wirksam ist oder nicht, kann aus diesen Untersuchungen nicht abgeleitet werden.

6.1.5 Beryllium (Be)

DMPS erhöhte die Mortalität von Mäusen bei akuter Berylliumvergiftung. Allerdings war der Effekt statistisch nicht signifikant^{<1135,1136>}.

BeCl ₂	LD ₅₀ = 214 mg/kg KG
BeCl ₂ + DMPS	LD ₅₀ = 277 mg/kg KG ^{<1136>}



Einfluss der 3-tägigen Kombinationstherapie von DMPS oder DPA mit Selen auf den Berylliumgehalt verschiedener Organe von Ratten im Vergleich zu unbehandelten Tieren einen bzw. sieben Tage nach der Behandlung^{<660,661>}

Weibliche Ratten erhielten einmalig eine i.m.-Bolusgabe von Be(NO₃)₂. Anschließend wurde dreimal DMPS (i.p.) zusammen mit Na₂SeO₂ (s.c.) verabreicht. Dadurch besserten sich verschiedene durch das Beryllium veränderte biochemische Parameter in Nieren, Leber, Lungen, Uterus und Blut. Die Kombination von DPA mit Selenit war noch effektiver, während Glutathion eine geringere Effektivität zeigte. Die Be-Spiegel wurden in den untersuchten Organen durch die drei Behandlungen in ähnlicher Größenordnung gesenkt, erreichten aber nach dreimaliger Gabe noch nicht den Vergleichswert der nicht Beryllium exponierten Kontrolltiere^{<660,661>}.

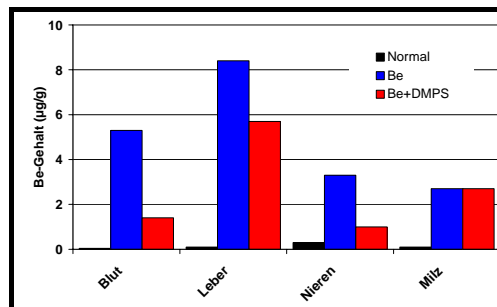
Männliche Ratten wurden über drei Wochen parenteral mit Berylliumnitrat belastet. Danach erhielten die Tiere fünf Tage oral zweimal täglich 25

bzw. 50 mg DMPS/kg KG. Die Therapie steigerte die Berylliumausscheidung, insbesondere im Stuhl. Dabei war die höhere Dosierung effektiver. Der Metallgehalt im Blut wurde erhöht, der Metallgehalt in Leber, Nieren und Milz gesenkt. Die durch das Beryllium ausgelösten Veränderungen hepatologischer und hämatologischer Parameter (z.B. ALP, ALAD, GOT, GPT) wurden teilweise gebessert. Histopathologische Änderungen in den Nieren und der Leber waren nach DMPS-Gabe verringert^{<425>}.

	Kontrolle	Beryllium exponiert		
		0 mg DMPS/kg KG	25 mg DMPS/kg KG	50 mg DMPS/kg KG
Blut (µg/100 mL)	0,6	14,8	17,2	24,1
Leber (µg/g)	0,4	16,5	14,4	10,0
Niere (µg/g)	1,6	7,5	8,1	4,9
Milz (µg/g)	0,2	4,1	2,7	1,6
Urin* (µg)	1,0	5,4	6,3	7,1
Stuhl* (µg)	0,9	6,1	11,1	13,0

Einfluss der Behandlung mit DMPS auf den Be-Gehalt von Organen (* Gesamtausscheidung an Be während der 5-tägigen Behandlung)^{<425>}

Männliche Ratten erhielten unmittelbar nach einmaliger i.p.-Gabe von Beryllium (als Be(NO₃)₂) drei Tage je 50 mg DMPS/kg KG verabreicht. Durch die Gabe des Chelatbildners wurde die Veränderung verschiedener biochemischer Leberparameter verhindert. Histopathologische Untersuchungen der Leber und der Nieren belegten den protektiven Effekt des DMPS. Die Berylliumspiegel von Blut, Leber und Nieren wurden gesenkt, erreichten aber nach dreimaliger Gabe von DMPS noch nicht die Werte der Normalgruppe, denen kein Beryllium verabreicht wurde. DMPS war effektiver als DMSA^{<908>}.



Einfluss der Gabe von DMPS auf den Be-Spiegel von Blut (µg/100 mL) und verschiedener Organe (µg/g)^{<908>}

Fazit:

DMPS hat einen geringen Effekt auf die Mortalität von Mäusen nach einer akuten Berylliumvergiftung. Vor allem die Ausscheidung im Stuhl wird gesteigert, die Spiegel in den meisten Organen gesenkt. Daher ist DMPS als Antidot in Erwägung zu ziehen, falls eine solche Vergiftung behandelt werden muss.

6.1.6 Blei (Pb)

6.1.6.1 Untersuchungen an Zellkulturen oder -organellen

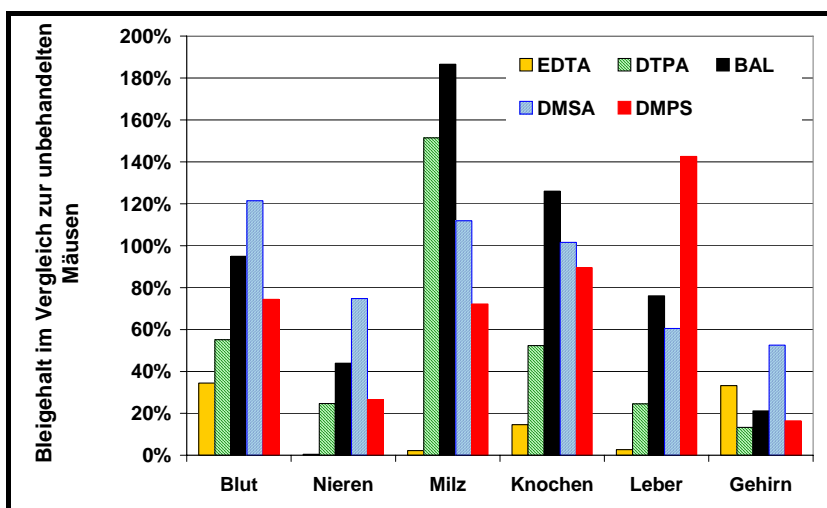
Bei Untersuchungen an Peritonealzellen des chinesischen Hamsters verringerte der gleichzeitige Zusatz von DMPS konzentrationsabhängig die Bleiaufnahme in die Zellen und verminderte so dessen zytotoxische Effekte. Höhere DMPS-Konzentrationen waren dabei effektiver. Bei mit Blei vorinkubierten Zellen steigerte die Zugabe von DMPS zum Medium die Ausscheidung des Schwermetalls aus den Zellen^{<412,413>}.

Der Zusatz von DMPS verhinderte bei Untersuchungen an Zellkulturen die bleiinduzierte Zytotoxizität^{<415>}. In Oozyten von Fröschen hob die Zugabe von DMPS die Blockade der Ca²⁺-Kanäle durch Blei vollständig auf^{<161>}.

Der Zusatz von Blei bewirkte an synaptischen Membranen, die aus Rattengehirnen isoliert waren, eine Verminderung der Glutamatbindung. Die Zugabe von DMPS oder DMSA, nicht aber von BAL, verhinderte diesen Effekt des Bleis vollständig^{<1362>}. Bei Blutplättchen verhinderte DMPS die Steigerung der Glutamatbindung^{<195a,196>}. Aus einer Suspension von Bleioxiden (PbO, PbO₂ oder Pb₃O₄, Partikelgröße < 5 µ) lagerte sich das Metall an Plasmaproteine an. Der Zusatz von DMPS senkte die gebundene Metallmenge um 19-26 %^{<439>}.

6.1.6.2 Akute Vergiftungen

Bei akuten Bleivergiftungen steigerte DMPS die Bleiauscheidung im Urin^{<853>}. Die orale Gabe von DMPS reduzierte bei Mäusen die Bleispiegel in Blut, Nieren und Leber^{<424>}. Bei i.p.-Gabe blieb die Ausscheidung im Stuhl unverändert. Die Spiegel in Blut, Milz, Knochen, Gehirn und Leber waren nicht statistisch signifikant geändert, die Spiegel in den Nieren gesenkt^{<853>}. Eine Kombination von DMPS (oral) und EDTA (i.p.) war effektiver als eine Monotherapie mit DMPS^{<424>}. Auf den Bleispiegel im Gehirn hatte die Therapie keinen signifikanten Einfluss^{<424>}. In den meisten Organen, insbesondere in den Nieren, war der Bleigehalt verringert^{<424,853,1582>}. Die bleibedingten Veränderungen verschiedener biochemischer Laborparameter besserten sich^{<424>}. Trotzdem stiegen, wie auch bei anderen Chelatbildnern (EDTA, DPA, DMSA^{<424>}), weder die Überlebensraten^{<424,595,771,853,1582>} noch die Überlebenszeiten^{<771>}. Auch die Kombination von EDTA und DMPS steigerte die Überlebensraten nicht^{<424>}. Bei der lokalen Strahlentherapie von Milztumoren mit monoklonalen Antikörpern, die mit radioaktivem Blei beladen waren, verhinderte die gleichzeitige Gabe von DMPS trotz Steigerung der Bleiauscheidung nicht die letalen Folgen^{<1242>}.



Einfluss der sofortigen, einmaligen i.p.-Gabe von Chelatbildnern auf die Bleiverteilung in Mäusen nach akuter Vergiftung mit Bleiacetat (LD₅₀)^{<853>}

Auch bei der Behandlung chronisch-akut vergifteter Ratten (5-tägige Gabe von Blei in hoher Dosierung) beeinflussten DMPS und andere Chelatbildner die Letalität nicht^{<595>}.

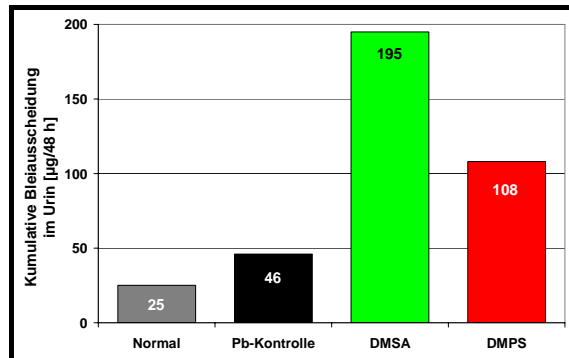
Fazit:

DMPS steigert nach akuter Vergiftung die Bleiauscheidung im Urin. Die Spiegel in den Organen werden gesenkt. Trotzdem hat DMPS, wie auch die anderen Chelatbildner, keinen Einfluss auf die Mortalität.

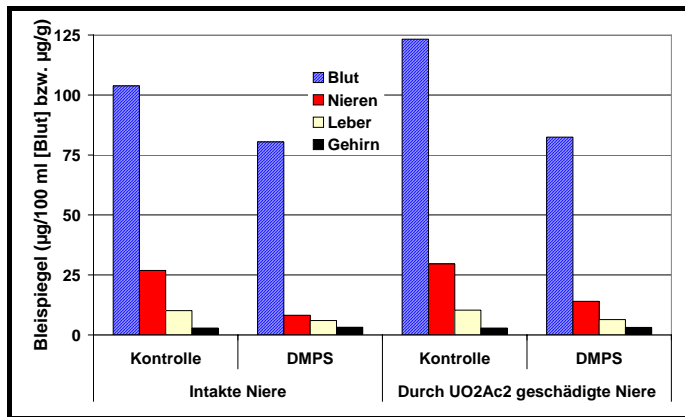
6.1.6.3 Chronische Vergiftungen

6.1.6.3.1 Ausscheidung

Bei chronischer Bleivergiftung steigerte DMPS die Bleiausscheidung in Urin^{<58,256,417,427,428,430,538,595,1331,1374,1431,1464,1465>} und Stuhl^{<427,428,1331>}. Die Ausscheidung im Urin nahm mit steigender DMPS-Dosis zu^{<1463>}. Dabei bestand bei niedrigen DMPS-Dosen eine lineare Korrelation zwischen der Bleiausscheidung im 24h-Urin und der Abnahme des Schwermetalls in den Nieren^{<256,1463,1464>} (Möglichkeit eines Mobilisationstests^{<256>}). Bei höheren DMPS-Dosen wurde zusätzlich Blei aus Leber und Knochen mobilisiert^{<271,595>}. Die Urinausscheidung war bei intakten Nieren höher als bei geschädigten, lag aber selbst dann immer noch über der unbehandelten Kontrolle^{<431>}. Die einmalige Gabe von DMPS (i.p.) nach chronischer Bleiexposition steigerte bei Ratten die renale Blei-



Kumulative Bleiausscheidung im Urin bei Therapiebeginn drei Tage nach chronischer Pb(Ac)₂-Exposition^{<58>}



Bleispiegel in Ratten bei intakten bzw. durch einmalige s.c.-Injektion von Uranylacetat (UO₂Ac₂) vorgeschädigten Nieren^{<431>}

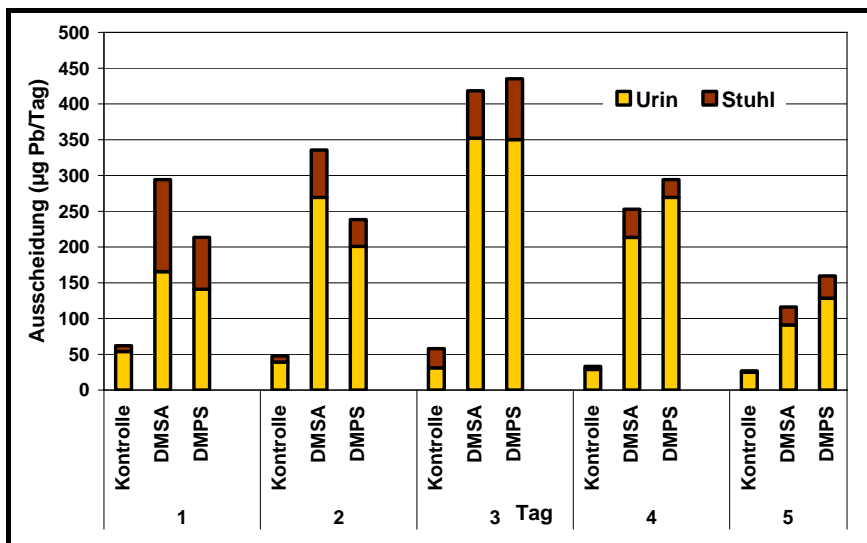
mg/kg KG). Bei Leber und Knochen war die parenterale Gabe etwas überlegen^{<1463>}.

Nach oraler Gabe steigerten sowohl DMPS als auch DMSA die renale und fäkale Ausscheidung von Blei bei Ratten mit chronischer Bleiintoxikation. DMSA war etwas effektiver, allerdings nur, wenn die Bioverfügbarkeit nicht berücksichtigt wurde. Die durch das Blei veränderten biochemischen Parameter im Blut (ALAD, ZPP) und Urin (ALA) wurden teilweise gebessert. Die Bleispiegel in Blut, Nieren und Leber signifikant gesenkt, im Gehirn war der Abfall nicht signifikant^{<428>}.

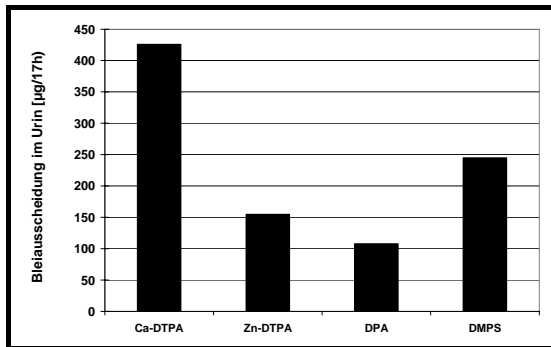
ausscheidung. Auch an den auf die DMPS-Gabe folgenden Tagen war der Bleispiegel im Urin noch erhöht. EDTA war dabei dem DMPS überlegen^{<1431>}.

Mit der erhöhten Schwermetallausscheidung besserten sich auch die klinischen Symptome der Vergiftung (Anämie, eingeschränkte Mobilität, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme) schneller^{<538,595,771>}.

Beim Vergleich der Art der Applikation von DMPS zeigte die orale Gabe von 150 µMol/kg KG (= 34 mg/kg KG) einen ähnlichen Effekt auf den Schwermetallgehalt von Nieren und Blut wie die Injektion (i.p.) von 50 µMol/kg KG (= 11



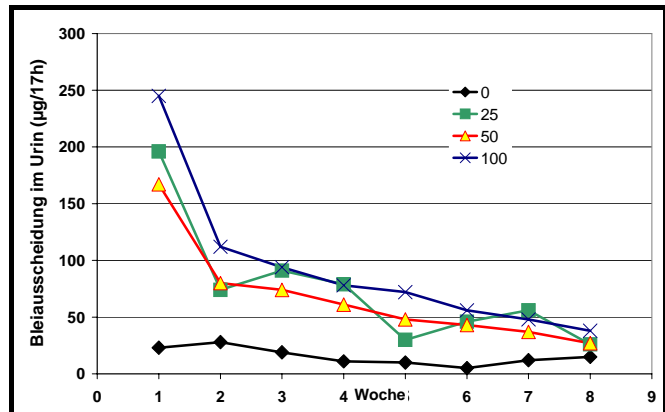
Tägliche Bleiausscheidung in Stuhl und Urin von Ratten nach chronischer Bleiintoxikation unter äquimolarer oraler Gabe von DMPS bzw. DMSA^{<428>}.



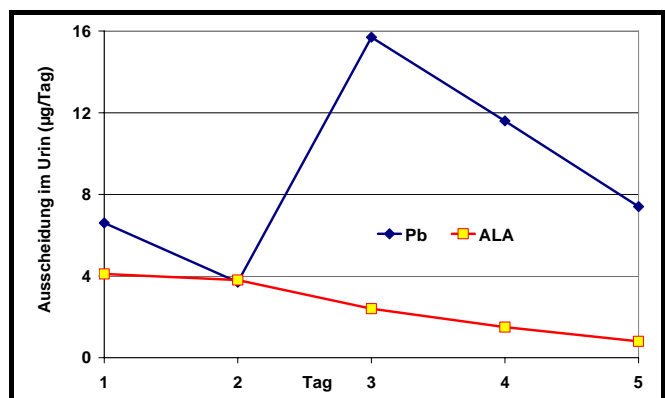
Pb-Ausscheidung im Urin von nach chronischer Pb-Belastung (Chelatbildner: einmalige Gabe 100 µmol/kg i.p.)^{<595>}

Nach chronischer Bleivergiftung steigerte die i.p.-Gabe von DMPS die Bleiauscheidung sowohl im Urin als auch im Stuhl. Bei der renalen Ausscheidung wurde folgende Reihenfolge gefunden: DMSA > EDTA > DMPS. Beim Stuhl war nur DMPS effektiv. Auch bei einem zweiten Behandlungszyklus nach 5 Tagen Antidotgabe und 5 Tagen Therapiepause steigerte DMPS die renale Ausscheidung^{<1430>}.

Auch nach längerer Therapie mit DMPS lagen die Bleiauscheidungen in Stuhl^{<1331>} und Urin^{<417,538,595,1331>} immer noch deutlich über der Kontrolle. Dabei waren die Unterschiede in der Ausscheidung bei den verschiedenen DMPS-Dosierungen überraschend gering^{<595>}.



Abhängigkeit der Pb-Ausscheidung im Urin von der DMPS-Dosis (µmol/kg) (i.p.-Gabe 5 Tage pro Woche) nach chronischer Belastung^{<595>}



Ausscheidung von Blei und ALA im Urin während der DMPS-Therapie^{<256,1465>}

15 Kaninchen erhielten über 3 Monate mit Blei versetztes Trinkwasser. Der Blutbleispiegel stieg von 20 – 40 ng/mL auf 200 ng/mL. 8 Tiere wurden 2 mal 5 Tage mit DMPS i.v. behandelt (Beginn am Tag 5 und Tag 30). Die Halbwertszeit im Blut war bei dem ersten Behandlungszyklus unter DMPS zwar etwas geringer als bei den unbehandelten Kontrolltieren. Allerdings war der Effekt nicht statistisch signifikant. Beim zweiten Behandlungszyklus wurde die Halbwertszeit von 240-280 h auf 140-200 h verkürzt. Die Bleiauscheidung im Stuhl lag zwischen 50 und >90 %, was die geringe Resorption des Bleis nach oraler Aufnahme zeigt. Im Urin wurden nur geringe Mengen an Pb ausgeschieden, wobei die Konzentration am ersten Tag der Behandlung mit DMPS auf das 3-fache anstieg^{<571>}.

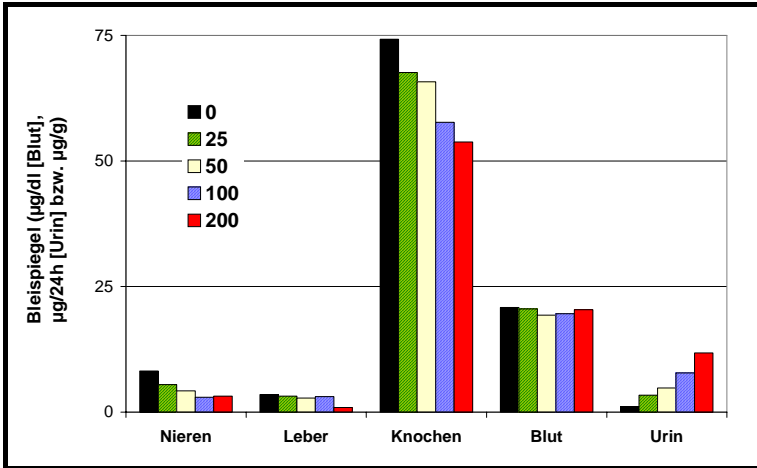
6.1.6.3.2 Verteilung des Bleis im Organismus

Die Wirksamkeit von DMPS auf den Schwermetallgehalt anderer Organe hing vom Versuchsaufbau ab. Dabei erwies sich ein sofortiger Therapiebeginn effektiver als ein verzögerter Anfang^{<245,1463>}.

	Leber	Nieren	Skelett
Kontrolle	2,94	4,45	31,5
Sofortiger Therapiebeginn	0,37	0,61	11,7
Therapiebeginn nach 24 h	3,33	1,28	32,7

Nach chronischer Bleiexposition erhielten Mäuse täglich 1,75 mmol DMPS/kg s.c. über 5 Tage. Die durch das Blei bewirkte Senkung der δ-ALAD-Aktivität in Blut und Leber wurde durch DMPS wie auch durch BAL oder DMSA verstärkt. Die Veränderung im Gehirn war bei allen Chelatbildnern statistisch nicht signifikant. In den Nieren senkten BAL und DMSA die Aktivität, DMPS bewirkte keine Änderung^{<1260>}.

Pb-Gehalt in Ratten bei sofortigem bzw. verzögertem Therapiebeginn mit DMPS (% der i.v. applizierten Pb-Dosis)^{<245>}



Pb-Ausscheidung im Urin und Pb-Spiegel in den Organen von Ratten in Abhängigkeit von der applizierten DMPS-Dosis (µMol/kg KG)

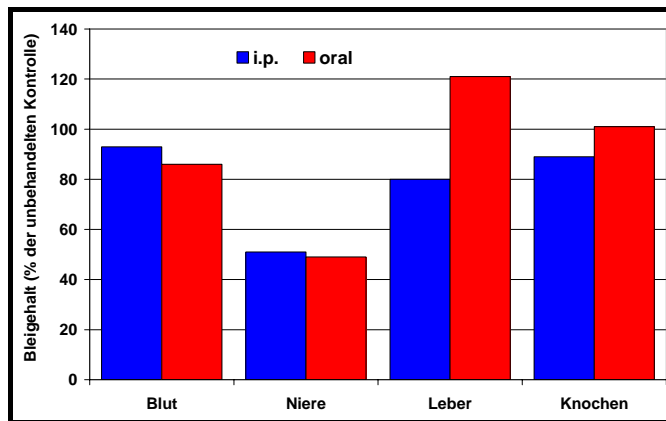
Die sofortige i.p.-Gabe von DMPS nach i.v.-Applikation von Pb(NO₃)₂ senkte bei Ratten den Pb-Gehalt in Leber, Nieren und Skelett. Ein Therapiebeginn nach 24 Stunden zeigte nur noch Wirkung auf den Pb-Spiegel der Nieren

Hähnchen, denen DMPS in das Futter gemischt wurde, zeigten geringere Bleispiegel in Leber, Nieren und Muskeln

Histologische Veränderungen der Nieren, der Leber und des Gastrointestinaltraktes besserten sich. Eine prophylaktische Gabe von DMPS verhinderte die Veränderungen

6.1.6.3.2.1 Blut

In vitro hemmt Bleiacetat die δ-ALAD-Aktivität im menschlichen Blut. Die prophylaktische Gabe von DMPS verhinderte dies nicht, sondern führte eher zu einer Verstärkung. Auch die nachträgliche Zugabe von DMPS stellte die durch das Blei gehemmte Aktivität nicht wieder her, sondern verminderte sie weiter. Offensichtlich wirkt auch der DMPS-Pb-Komplex hemmend auf die Enzymaktivität. Bei in-vitro-Dialyseexperimenten steigerte die Gabe von DMPS die Clearance von Blei aus menschlichem Blut, allerdings nicht so effektiv wie EDTA oder DMSA



Einfluss der Art der DMPS-Applikation auf den Pb-Gehalt

	Nieren	Leber	Knochen	Blut
Einmalige Gabe von DMPS, 2 Tage nach der letzten Pb-Injektion und Bestimmung 1 Tag später	32	86	88	89
Einmalige Gabe von DMPS, 2 Tage nach der letzten Pb-Injektion und Bestimmung 6 Tage später	90	92	87	95
2-malige Gabe von DMPS, 2 bzw. 6 Tage nach der letzten Pb-Injektion und Bestimmung 1 Tag später	57	99	86	100
Einmalige Gabe von DMPS, 6 Tage nach der letzten Pb-Injektion und Bestimmung 1 Tag später	51	80	89	93

Die Bleispiegel im Blut werden unter DMPS gesenkt oder blieben gleich. Die Abnahme des Bleiblutspiegels verlief langsam. Biochemische Parameter im Blut wurden teilweise gebessert

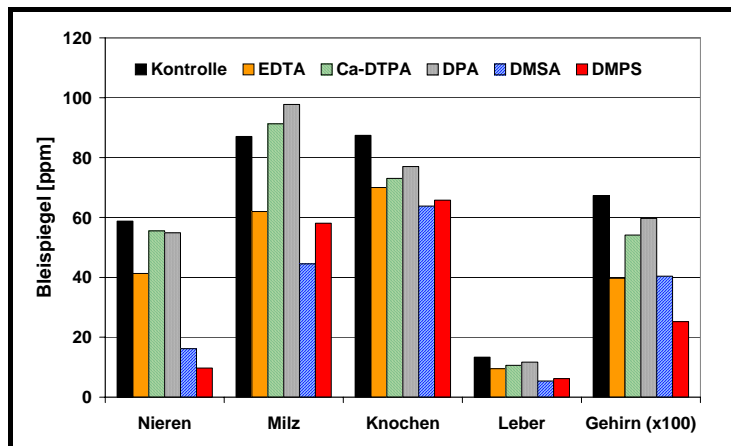
Abhängigkeit der Bleibelastung verschiedener Organe von dem Behandlungsschema (% der unbehandelten Kontrolltiere)

6.1.6.3.2.2 Nieren

Die durch das DMPS gesteigerte Elimination des Bleis führte zu einer Reduktion des Schwermetallgehalts in den Nieren. Andere Studien sahen keinen signifikanten Einfluss. Die Abnahme des Bleispiegels erfolgte rasch. Eine höhere DMPS-Dosierung bewirkte einen größeren Effekt. Wurde die Antidot-Therapie unterbrochen, stieg der Bleispiegel in den Nieren wieder an

Bei Tieren, denen vorher nicht extra Blei verabreicht wurde, sank unter der Gabe von DMPS der „natürliche“ Pb-Spiegel in den Nieren^{<1420>}.

Bleiinduzierte Veränderungen biochemischer Laborparameter wurden durch die Gabe von DMPS in den meisten Studien gebessert^{<537,538,723,1266>}. Die durch das Schwermetall induzierte Lipidperoxidation in den Nieren wurde verringert^{<457>}. Bei Hunden nahmen die Coporphyrine nach einer Bleivergiftung kontinuierlich zu, während sie bei den mit DMPS behandelten Tieren wieder abfielen^{<537>}. Die Aktivität der δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase (ALA-D) stieg wieder an^{<426-428,430,723,1331,1431>}, die Urinspiegel von Aminolävulinsäure (ALA) nahmen ab^{<428,430,431,595,771,1331,1431>}. Die erhöhten Blutspiegel von Zink-Protoporphyrin (ZPP) wurden gesenkt^{<428,430,431,1331,1431>}.

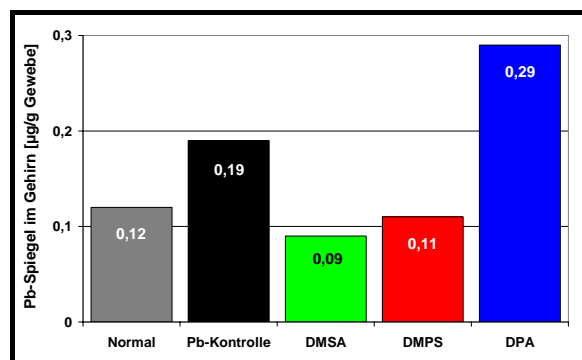


Einfluss einer mehrtägigen Therapie mit CB auf die Bleiverteilung in Mäusen nach chronischer Vergiftung mit Pb-Acetat^{<1582>}

6.1.6.3.2.3 Gehirn

Nach chronischer Bleiexposition ($Pb(Ac)_2$ im Trinkwasser) bewirkte die i.p.^{<74>} oder orale^{<1266>} Gabe von DMPS keine Veränderung des Bleispiegels im Gehirn, führte also zu keiner Anreicherung. Biochemische Parameter des Gehirns wurden teilweise gebessert^{<1266>}.

Die meisten Studien zeigten einen unveränderten^{<74,256,424,428,430,431,1266,1331,1465>} bzw. einen verminderten^{<58,1431,1582>} Schwermetallgehalt im Gehirn. Bei $CaNa_2EDTA$ ^{<1266>} oder DPA^{<58>} lag er über dem der Kontrolltiere.



Bleispiegel im Gehirn nach chronischer $Pb(Ac)_2$ -Exposition und zweitägiger Antidottherapie^{<58>}

6.1.6.3.2.4 Knochen

Der Bleigehalt in den Knochen war erniedrigt^{<245,256,595,1464,1582>} oder nicht beeinflusst^{<909>}.

6.1.6.3.2.5 Milz

Der Bleispiegel in der Milz wurde gesenkt^{<1582>} bzw. nicht verändert^{<1463,1464>}.

6.1.6.3.2.6 Leber

Auch in der Leber wurden niedrigere^{<245,424,428,430,431,1266,1331,1582>} bzw. unveränderte Werte^{<1463,1464,1465>} gemessen. Die sofortige i.p.-Gabe von DMPS nach chronischer Pb-Exposition (je eine i.p.-Injektion von $Pb(Ac)_2$ pro Tag über 6 Tage) steigerte sogar die Bleiwerte in der Leber^{<457>}.

Bei Tieren, denen vorher nicht extra Blei verabreicht wurde, sank unter der Gabe von DMPS der „natürliche“ Pb-Spiegel in der Leber^{<1420>}.

Biochemische Leber-Parameter wurden teilweise gebessert^{<1266>}. Die durch das Schwermetall induzierte Lipidperoxidation wurde verringert^{<457>}. In einer anderen Studie vermochte DMPS die durch das Blei bedingte Verminderung der δ -ALAD Aktivität der Leber nicht zu verhindern^{<1049>}.

6.1.6.4 Kombinationstherapie

Die gleichzeitige Gabe von DMPS und EDTA reduzierte den Bleispiegel in Blut, Femur, Nieren und Leber mehr als die Gabe der einzelnen Chelatbildner^{<424,1430>}. Beim Gehirn war kein statistisch signifikanter Effekt nachweisbar^{<1430>}. Biochemische Parameter im Blut (ALAD und ZPP) sowie im Urin (ALA, Protein) besserten sich^{<1430>}. Allerdings war die Steigerung nicht additiv^{<1430>}. Die Kombination von EDTA mit DMSA war effektiver^{<1430>}. Bei der Kombination von DMPS und BAL war ein positiver Effekt bei Knochen und Blut nachweisbar^{<271,1465>}. In einer anderen Studie war kein synergistischer Effekt einer Kombination von DMPS (oral) und EDTA (i.p.) nach chronischer Bleiexposition erkennbar^{<1266>}.

Die gleichzeitige Gabe von Vitamin B₁ und DMPS erhöhte zwar nicht die Gesamtausscheidung von Blei in Stuhl und Urin, führte aber trotzdem zu geringeren Bleisiegeln in den Nieren als die Monotherapie mit DMPS. In Blut, Leber und Gehirn war dieser Effekt nicht nachweisbar^{<427,428>}. Der durch das Blei erhöhte Spiegel an ZPP im Blut wurde durch Kombination von Vitamin B₁ und DMPS stärker gesenkt als durch DMPS allein. Bei anderen biochemischen Parametern steigerte Vitamin B₁ die Wirksamkeit von DMPS nicht^{<428>}.

Die zusätzliche Gabe von Zink oder Zink + Methionin steigerte die Bleiausscheidung durch DMPS^{<427,1431>}. Der Schwermetallgehalt in Leber, Nieren und Blut wurde gesenkt. Die Laborparameter in Blut (ALAD und ZPP) und Urin (ALA) besserten sich unter gleichzeitiger Gabe von Zink, Methionin und DMPS^{<1431>}.

6.1.6.5 Einfluss auf die Spurenelemente

	Leber			Nieren			Gehirn			Blut		
	Pb	Zn	Cu	Pb	Zn	Cu	Pb	Zn	Cu	Pb	Zn	Cu
Kontrolle	1,1	39,9	7,9	1,2	23,2	8,0	0,07	17,5	2,8	5,0	6,8	4,2
Pb	12,5	35,4	6,1	17,2	20,1	6,2	0,42	15,3	2,6	74,9	4,3	2,9
Pb + DMPS	6,4	42,3	5,7	10,2	21,0	7,2	0,55	15,5	2,6	36,5	4,8	2,0
PB+DMPS+Zn+Cu	5,5	63,3	10,9	10,8	25,3	8,2	0,62	15,7	3,0	28,9	9,2	4,7

Einfluss der gleichzeitigen Gabe von DMPS und Zink + Kupfer auf den Blei-, Zink- und Kupferspiegel verschiedener Organe^{<430>}

Die gleichzeitige Gabe von Kupfer und Zink (oral) und DMPS (i.p.) senkte die renale Ausscheidung von Blei,

die tägliche Zinkausscheidung stieg stetig an. Der Bleisiegel im Blut wurde verringert. Auch einige biochemische Parameter wurden positiv beeinflusst. Auf den Schwermetallgehalt in Leber, Nieren und Gehirn hatte der Zusatz von Zink und DMPS keinen Einfluss^{<430>}.

Die Gabe von Blei führte zu niedrigeren Zink- und Kupfersiegeln im Blut. Der Zinkgehalt in Leber, Nieren und Gehirn wurde nicht signifikant beeinflusst, der Kupfergehalt in Nieren und Leber gesenkt, der Kupfergehalt im Gehirn blieb unverändert. Die Gabe von DMPS veränderte diese Spiegel nicht. Wurden DMPS und Kupfer und Zink gleichzeitig verabreicht, waren die Zink- und Kupferspiegel in verschiedenen Organen trotz der Antidottherapie erhöht. Auch einige biochemische Parameter wurden durch die gleichzeitige Gabe der Spurenelemente positiv beeinflusst^{<430>}.

Die chronische Gabe von Blei führte bei Ratten zu niedrigeren Zinkspiegeln im Gehirn und verringertem Kupferspiegel in den Nieren. Die Gabe von DMPS veränderte diese Spiegel nicht, lediglich der Zinkabfall im Gehirn verschwand, während der erniedrigte Kupferspiegel in den Nieren bestehen blieb^{<1266>}.

Fazit:

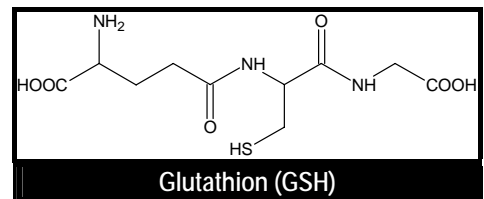
Nach chronischer Vergiftung steigert DMPS die Bleiausscheidung im Urin und im Stuhl. Insbesondere in den Nieren wird der Bleisiegel gesenkt. Eine Einlagerung des Bleis in die Knochen wird nur durch eine sofortige Gabe von DMPS Bleis vermindert, bereits eingelagertes Schwermetall wird nicht mobilisiert. Die Wirksamkeit von DMPS scheint vergleichbar mit der von DMSA und besser als die von EDTA und DPA zu sein.

6.1.7 Cadmium (Cd)

Bei chronischer Vergiftung wird Cadmium bevorzugt in Leber und Nieren eingelagert. Dabei wird es vermutlich an essentielle SH-Gruppen gebunden. Da es nur in geringen Mengen eliminiert wird, akkumuliert es. Dabei kann es in Konkurrenz zu Zink und Calcium treten. Es wird schnell in die Zellen aufgenommen. Intrazellulär induziert es die Bildung von Metallothioneinen^{<1153>}. An diese SH-reichen Proteine wird es fest gebunden. Dies ist ein körpereigener Schutzmechanismus. Vergiftungserscheinungen werden erst beobachtet, wenn die Bindungskapazität der Metallothioneine überschritten ist^{<117,1206>}. Andererseits verhindert dieses Verhalten des Cadmiums die Bindung des Cadmiums an Chelatbildner und damit deren Wirksamkeit bei der Behandlung einer Intoxikation^{<1153>}.

6.1.7.1 Untersuchungen an Zellkulturen und -organellen

In-vitro löste DMPS Cadmium relativ rasch teilweise aus seinen Bindungen an Metallothioneine (bestehen zu 30 % aus Zystein^{<1305>}^{<15,1206>} und hochmolekulare Plasmabestandteile^{<664,912>}). Wie ¹H-NMR-Untersuchungen zeigten, mobilisierte es bei hämolysierten Erythrozyten das Schwermetall aus seinen Bindungen an Glutathion und Hämoglobin. Die Effektivität nahm dabei in folgender Reihenfolge zu: DPA < DMPS < DMSA^{<1196>}. Mit zunehmender DMPS-Konzentration nahm das an niedermolekulare Strukturen gebundene Cadmium im Plasma zu^{<912>}.



DMPS (mM)	Cadmiumfreisetzung (%)
0,35	9,4
3,5	12,5
20	14,2

Einfluss von DMPS auf die Cadmiumfreisetzung aus CHO-Zellen (% der zuge-setzten Dosis)^{<1203>}

Die Untersuchungen zum Einfluss von DMPS auf die Cadmiumaufnahme in Zellkulturen gaben uneinheitliche Resultate. Sie reichen von Steigerung der Cadmiumaufnahme in verschiedene Zellen^{<1455>} über keinen Einfluss^{<414-416>} bis zur Hemmung der Aufnahme bei CHO-Zellen (60 % gegenüber den Kontrollen)^{<1203,1205,1206>}. Im Gegensatz zu in-vivo-Experimenten war bei Zellkulturen auch nach 20 Stunden nur ca. 50 % des Cadmiums an Metallothioneine gebunden^{<1203>}. Bereits in CHO-Zellen^{<1203,1205,1206>} oder humane Epithelialzellen^{<116>} aufgenommenes Cadmium wurde durch Zusatz von DMPS zum

Chelatbildner	Cd-Gehalt (% der Kontrolle)
Ca-DTPA	0,6
DPA	94
DMPS	109
DMSA	344

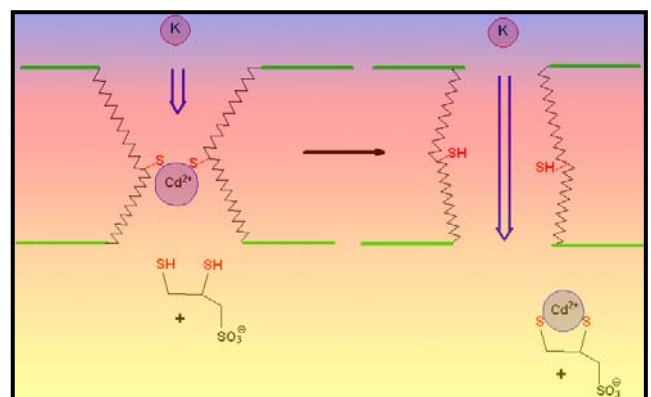
Nährmedium teilweise wieder von den Metallothioneinen gelöst und ins Medium ausgeschieden. In anderen Zellexperimenten wurde aufgenommenes Cadmium nicht mobilisiert^{<414,416>}.

Aufnahme von Cadmium in CHO-Zellen bei Zusatz verschiedener Chelatbildner zum Nährmedium^{<416>}

Auch wenn DMPS die Cd-Ausscheidung aus Zellen nicht steigerte, war die Zytotoxizität des Cadmiums leicht verringert^{<415,416>}. Offensichtlich ist der Cd-DMPS-Komplex weniger toxisch als das freie Schwermetall^{<416>}. Die durch das Cadmium bewirkte Hemmung der Proteinsynthese in Carcinomzellen^{<162>} oder lysierten Retikulozyten^{<909>} wurde durch Zusatz von DMPS aufgehoben. Die Inhibierung der Zellproliferation war teilweise reversibel^{<414>}.

Durch Anlagerung vor allem an SH-Gruppen verschiedener Biomoleküle beeinflusst Cd²⁺ biochemische Prozesse:

- DMPS löste Cd²⁺-Ionen, die an zystein-haltige Bestandteile in Ionenkanälen für Kalium gebunden waren, und stellte dadurch deren Funktionsfähigkeit wieder her^{<852,979,1239,1240,1363>}, z. B. Steuerung des Kaliumflusses durch die Membranen von Neuronen^{<384,1539>}.
- Bei synaptischen Membranen aus Rattenhirnen verminderte Cd²⁺ die Glutamatbindung. Die Zugabe von DMPS oder



DMSA, nicht aber von BAL, verhinderte diesen Effekt teilweise^{<1362>}. Auch in Blutplättchen verhinderte DMPS den Einfluss des Cadmiums auf die Glutamatbindung^{<195a>}.

- Bei Erythrozyten verhinderte die Gabe von DMPS den Einfluss von Cd²⁺ auf den Fettstoffwechsel^{<531,623>}.
- Der Zusatz von DMPS reduzierte konzentrationsabhängig den inhibitorischen Effekt von CdCl₂ auf die mikrosomale Na⁺-K⁺-ATPase in Gehirnmikrosomen von Ratten^{<262>}.
- CdCl₂ verhinderte die Muskelreizung durch Veratrin, indem es die SH-Gruppen blockierte. DMPS hob diesen Effekt wieder auf^{<769>}.
- Aus einer Suspension von CdO (Partikelgröße < 5 μ) lagerte sich das Metall an Plasmaproteine an. Der Zusatz von DMPS hatte im Gegensatz zu EDTA keinen signifikanten Einfluss auf die gebundene Metallmenge^{<439>}.

6.1.7.2 Akute Vergiftungen

6.1.7.2.1 Monotherapie

Die Resultate bezüglich der Überlebensraten von akuten Cadmiumvergiftungen nach Gabe von DMPS schwanken zwischen 0 und 100 %. Sie hingen ab von der DMPS-Dosis, der Cadmiumbelastung und der Zeit zwischen der Vergiftung und der DMPS-Gabe.

DMPS schützte Mäuse vor den letalen Effekten einer Cd-Vergiftung^{<63>}. Die letalen Dosen der

CdSO ₄	LD ₅₀ = 57 μmol/kg KG ^{<992>}
CdCl ₂	LD ₅₀ = 26,7 μmol/kg KG ^{<1378>} (Maus, i.p.)
CdCl ₂ + DMPS	LD ₅₀ = 41 μmol/kg KG ^{<1378>} (Maus, i.p.)
CdCl ₂	LD ₅₀ = 9,1 mg/kg KG
CdCl ₂ + DMPS	LD ₅₀ = 15,2 mg/kg KG ^{<1136>}

	Überlebensrate (%)	Cadmiumspiegel	
		Nieren	Leber
Kontrolle	50	12,5	34,0
Na ₅ DTPA	100	4,4	3,2
DMSA	100	1,4	0,9
DPA	100	15,4	12,5
DMPS	100	8,3	3,8

wurden erhöht^{<1135,1305>}.

Einfluss der sofortigen oralen Gabe von Chelatbildnern auf die Überlebensrate und den Cd-Spiegel in Leber und Nieren nach oraler Verabreichung von CdCl₂ an Mäuse^{<130>}

Bei sofortigem Therapiebeginn war die Überlebensrate von Mäusen erhöht^{<681,1305,1378>}, aber auch beim Start nach 1 Stunde überlebten noch mehr Tiere als in der Kontrollgruppe^{<70>}. So überlebten 50 % der Kaninchen eine LD₁₀₀, 87 % eine LD₈₀ Vergiftung^{<207>}. Die orale Gabe von DMPS 15 min nach oraler CdCl₂-Gabe an Mäuse erhöhte die Überlebensrate von 70 auf 90 %^{<35>}. Nach 4 Stunden steigerte weder DMPS noch DMSA, Ca-DTPA oder EDTA die Überlebensraten von Mäusen^{<1579a>}.

CB	Überlebensrate (%)
Zn-DTPA	80
Ca-DTPA	77
Trien	0
DPA	40
DMPS	0
DMSA	40

	LD ₁₀₀	LD ₈₀
As	100	100
Hg	72	90
Cd	50	87
Ni	40	80
Cr	40	

Überlebensrate (%) von Mäusen nach Gabe von CdCl₂ (i.p. LD₉₇) und Gabe verschiedener CB (i.p. nach 20 Min)^{<133>}

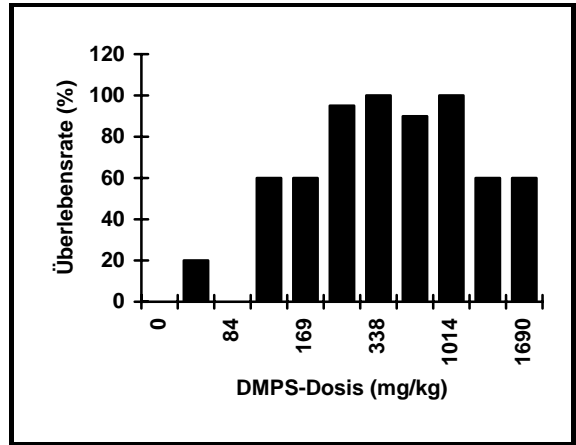
Überlebensraten (%) von Kaninchen bei Gabe von DMPS nach Vergiftung mit LD₁₀₀ bzw. LD₈₀ verschiedener Schwermetalle^{<207>}

Höhere DMPS-Dosen waren effektiver^{<1305>}. Bei hoher DMPS-Dosis überlebten alle Mäuse auch bei einem Therapiebeginn von 60 Minuten nach i.p.-Applikation von Cd, während bei niedrigerer Dosis alle Tiere starben^{<680>}. Ursache dafür kann die feste Bindung von Cadmium an Metallothioneine (niedermolekulare, metallbindende Proteine mit einer Bindungskonstante zu Cadmium von ca. 25,5^{<135>}) und deren Speicherung in den Zytosolen der Zellen sein^{<1334>}. Cadmium induziert die Synthese dieser Proteine im Organismus^{<519>}.

DMPS überlegen war^{<397,1378>}. Bei sofortiger hochdosierter Antidottherapie nahm die Überlebensrate in der Reihenfolge DMSA > Ca-DTPA > Zn-DTPA > DMPS ab^{<397>}. Bei jungen Tieren sprach die Therapie besser an als bei alten^{<681>}.

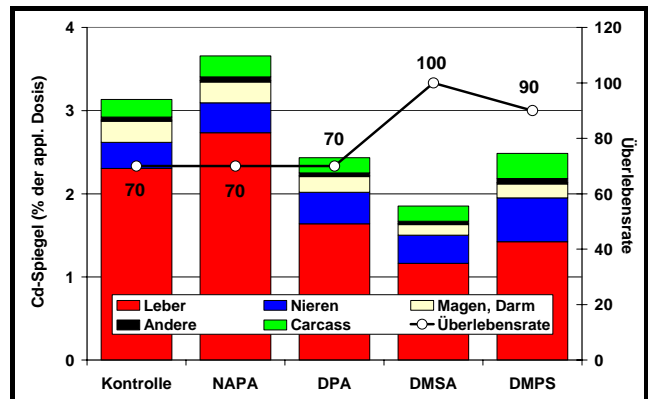
Bei sofortiger oraler Verabreichung von DMPS nach oraler Gabe von CdCl_2 überlebten alle Mäuse, während in der Kontrollgruppe 50 % starben. Der Cadmium-Gehalt in Leber und Nieren war gegenüber der Kontrolle verringert ^{<130>}. Die orale Gabe von DMPS 15 Minuten nach oraler Vergiftung mit Cadmium steigerte die Überlebensrate von Mäusen von 7,5 auf 80%, während die i.p.-Gabe unwirksam war ^{<34>}. Allerdings betrug die i.p.-Dosierung nur 1/8 der oralen Gabe. Bei hoher Dosis steigerte DMPS i.p. die Überlebensrate von Mäusen von 50 auf 90 % ^{<1378>}. Bei i.p.-Gabe von DMPS 20 Minuten nach der Injektion von CdCl_2 (LD_{97}) starben alle Mäuse ^{<133>}. Die Bestrahlung der DMPS-Lösung mit Röntgenstrahlen verminderte deren Wirksamkeit nicht ^{<297>}.

DMPS: Cd	DMPS (mg/kg)	Überlebensrate (%)
0:1	0	0
3:1	46	20
5:1	84,5	0
7:1	91	60
10:1	169	60
17:1	228	95
20:1	338	100
50:1	845	90
60:1	1.014	100
80:1	1.352	60
100:1	1.690	60



Überlebensraten von Mäusen nach Vergiftung mit Cadmium in Abhängigkeit von der DMPS-Dosis ^{<681>}

Die einmalige orale Gabe von DMPS 15 Minuten nach CdCl_2 oral verringerte die Gesamtkörperbelastung bei Mäusen. Die Überlebensrate wurde von 70 auf 90 % gesteigert ^{<35>}.



Überlebensrate und Cadmiumgehalt in verschiedenen Organen nach oraler Gabe von CdCl_2 und oraler Gabe von Chelatbildnern (nach 15 Minuten) bei Mäusen ^{<35>}
Andere = Hoden, Herz, Milz, Lunge Gehirn

Die beste Wirkung zeigte DMPS, wenn es unmittelbar nach dem Cadmium gegeben wurde. Mit der Zeit nahm die Wirksamkeit drastisch ab ^{<668>}. Bereits nach 30 Minuten ^{<1305>} bzw. nach 1 - 3 Stunden ^{<1154, 1161>} war der protektive Effekt weitgehend verloren.

	0,03 mmol Cd/kg Therapie nach 1 h	0,06 mmol Cd/kg Therapie nach 1 h	0,1 mmol Cd/kg Therapie nach 5 min
Kontrolle	59	77	86
DMPS	11	40	88
DMPS+EDTA	30	83	80

Wirkung der Kombinationstherapie von DMPS und EDTA auf die Mortalitätsrate von Cadmium (%) ^{<1161>}

Nach 24 Stunden wurde kein Einfluss mehr auf die Cadmiumverteilung im Körper beobachtet ^{<258,1504>}.

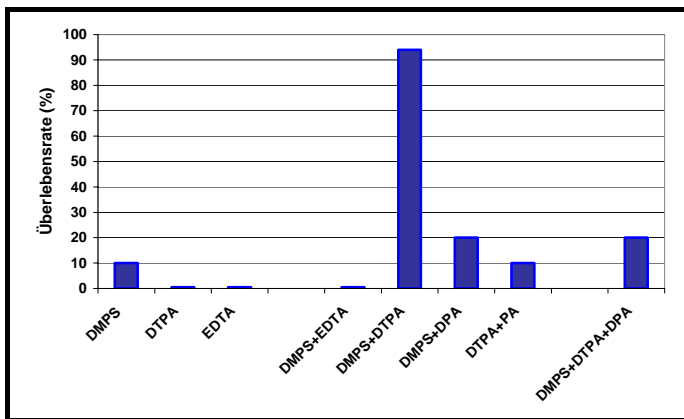
Fazit:

Nach akuter Cadmiumvergiftung steigert nur die sofortige Gabe von DMPS die Überlebensrate. Ein späterer Therapiebeginn ist ohne Wirkung, da die Bindung des Cadmiums an Metalloproteine ($pK = 25,5$) stärker ist als an DMPS ($pK = 18,6$).

6.1.7.2.2 Kombinationstherapie

Die Ergebnisse der Kombination von DMPS mit anderen Chelatbildnern (Mixed Ligand Chelate Therapy MLC) wurden in der Literatur unterschiedlich bewertet. Die sofortige Kombination von

EDTA und DMPS war bezüglich der Überlebensrate von Mäusen (2-fache LD₉₉) der Monotherapie mit DMPS unterlegen. Dagegen addierten sich die Wirkungen von DMPS und Ca-DTPA^{<1153,1305>}. Während bei einer Monotherapie mit DMPS oder Ca-DTPA alle Tiere starben, überlebten bei einer kombinierten Verabreichung eine Stunde nach der i.v.-Gabe von CdCl₂ alle Mäuse^{<1306>}. Dieser Effekt verlor sich jedoch überraschenderweise, wenn zusätzlich DPA (Dreifachtherapie) verabreicht wurde^{<1305>}. DPA allein war ohne Effekt^{<70>}. Die Kombination mit BAL^{<1154>} bzw. Zn-DTPA^{<397>} zeigten keine synergistischen Effekte. Eine gleichzeitige Gabe von EDTA und DMPS war wirksamer^{<1153>}, gleich wirksam^{<680,1154, 1161>} oder weniger wirksam^{<70,1305>} als die Monotherapie mit DMPS.



Einfluss der sofortigen Mono- bzw. Kombinationstherapie auf die Überlebensrate von Mäusen nach Gabe von CdCl₂ (ca. 2-fache LD₉₉) (DMPS: 0,2, Ca-DTPA: 0,04, EDTA: 0,1, DPA: 0,5 mMol/kg)^{<1305>}

Therapie	Überlebensrate
Kontrolle	0/10
DMPS (i.p.)	2/10
DMSA (i.p.)	2/10
CaNa ₃ DTPA (i.p.)	4/10
Vitamin B ₁ (i.p.)	1/10
Methionin (i.p.)	1/10
Zink (i.p.)	2/10
DMPS (i.p.) + Vitamin B ₁ (oral)	5/10
DMPS (i.p.) + Methionin (oral)	5/10
DMPS (i.p.) + Zink (oral)	8/10

Einfluss der sofortigen Mono- bzw. Kombinationstherapie auf die Überlebensrate von Mäusen nach akuter Cd-Intoxikation^{<530>}

Allerdings nahm die Wirksamkeit der Kombinationstherapie schnell ab. Bereits bei einem Therapiebeginn 30 Minuten nach der Injektion von CdCl₂ starben alle Tiere^{<1305>}.

Zeit (Minuten)	Mortalität (%)
5	10
15	60
30	100

Nach i.p.-Gabe von CdCl₂ überlebten bei einer sofortigen Kombinationstherapie mit DMPS (i.p.) und Zink (oral) die meisten Mäuse. Vermutlich verdrängt das Zink das Cadmium aus seinen Bindungen an Biomoleküle, so dass es für das DMPS leichter greifbar wird^{<530>}.

Einfluss der Zeit zwischen der Gabe von CdCl₂ und dem Therapiebeginn mit DMPS + Ca-DTPA^{<1305>}

6.1.7.3 Einfluss auf die Verteilung des Cadmiums

Die Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen hinsichtlich des Einflusses von DMPS auf die Verteilung des Cadmiums im Körper waren sehr unterschiedlich. Die Wirksamkeit von DMPS hing insbesondere von der Dosierung und vom Zeitintervall zwischen der Gabe des Cadmiums und dem Therapiebeginn zusammen.

Die Wirksamkeit war zeitabhängig, wobei die gleichzeitige Gabe von Cadmium und DMPS zu einer deutlichen Senkung der Belastung führte^{<8,1204>}. Ursache dafür war die stabile Bindung von Cadmium an Metallothioneine (log K = 25,5)^{<8,258,1206>}. Dieser Komplex reichert sich intrazellulär an, während DMPS hauptsächlich extrazellulär wirkt^{<257,258,1206>}. Die Wirksamkeit von DMPS ist deshalb auf die kurze Zeitspanne beschränkt, bis genügend Metallothionein gebildet wurde^{<257,258>}. Nach drei Stunden waren ca. 90 % des Cadmiums an Metallothioneine gebunden. Auch eine Therapie über 14 Tage konnte die Ganzkörperbelastung nicht mehr signifikant vermindern^{<1206>}.

Bei Mäusen führte die sofortige Injektion von DMPS nach i.v.-Gabe von Cadmiumchlorid zu keiner Senkung der Ganzkörperbelastung. DMSA hatte einen leichten Effekt, Ca-DTPA verringerte die Belastung auf weniger als die Hälfte^{<395>}. Die Gehalte in den Organen waren nicht signifikant verändert, in Nieren, Gehirn und Hoden eher erhöht, in Leber und Gastrointestinaltrakt tendenziell verringert^{<395>}.

Bei intravenöser Verabreichung verschiedener DMPS-Cadmium-Komplexe^{<397>} bzw. gleichzeitiger Gabe von DMPS und Cadmium^{<1204>} lag der Cadmiumgehalt der Nieren über dem Wert der Tiere, die nur eine entsprechende Menge an Cadmiumchlorid erhielten^{<1206>}.

	Gesamtkörper	Leber	Nieren
Cd:DMPS 1:1	99	91	121
Cd:DMPS 1:3	87	60	179

Cadmiumspiegel in Mäusen nach i.v.-Gabe verschiedener Cd-DMPS-Komplexe (in % zur Gabe von CdCl₂)^{<397>}

Zeit		Leber	Nieren	Milz	Hoden	Blut
1 Stunde	Kontrolle	60,2	1,1	0,54	0,24	0,47
	DMPS	10,4	2,3	0,10	0,24	2,69
24 Stunden	Kontrolle	56,0	1,5	0,20	0,13	0,04
	DMPS	19,0	2,8	0,11	0,17	0,04

Die intravenöse Gabe von in Liposomen eingeschlossenem DMPS (die Arbeit macht leider keine Angaben über die Zeit zwischen der Gabe des Cd und von DMPS) steigerte die renale Ausscheidung von Cd, aber auch die Ausscheidung über den Stuhl war leicht er-

Cd-Spiegel (% der applizierten Dosis) 1 bzw. 24 Stunden nach i.v.-Injektion eines Cd-DMPS-Komplex (3:100) in verschiedenen Organen der Ratte^{<1206>}

höht. Die Cd-Spiegel in Blut, Leber, Nieren und Milz waren im Vergleich zu den Kontrollmäusen gesenkt^{<145>}.

6.1.7.3.1 Ausscheidung und Ganzkörperbelastung

DMPS erhöhte die Ausscheidung von Cadmium im Urin^{<117,145,259,1153,1154,1206>} bzw. war ohne Einfluss^{<258>}. Dabei konnte keine Korrelation zwischen der Ausscheidung und der Nierenbelastung nachgewiesen werden^{<256>}. Durch die einmalige Gabe von DMPS wurde die Zeit, die für die Ausscheidung von 70 % der applizierten Cadmiummenge erforderlich war, von 38,5 auf 29 Stunden reduziert^{<35>}. Chromatographisch konnten im Urin lipophile Cd-DMPS-Komplexe nachgewiesen werden^{<396>}. Die Ganzkörperbelastung wurde reduziert^{<33,35,1153>} bzw. nicht beeinflusst^{<396,1206>}.

Die sofortige Gabe (sowohl oral als auch i.v.) steigerte bei Mäusen am ersten Tag die Cd-Ausscheidung über den Urin. An den weiteren Tagen war keine Steigerung der Ausscheidung im Vergleich zur Kontrolle zu beobachten. Begann die Therapie erst nach 30 Minuten, war der Effekt schon viel geringer. Ein Therapiebeginn nach 6 Stunden war wirkungslos^{<117>}.

Die Verabreichung von DMPS i.v. eine Stunde nach der i.v.-Injektion von CdCl₂ steigerte bei Ratten die Cd-Konzentration im Urin auf ca. das 15-fache^{<257-259,1154>}. Die Gabe von DMPS 24 bzw. 72 Stunden nach der Applikation erhöhte die Ausscheidung nicht mehr^{<257-259>} bzw. nur geringfügig^{<1205,1504>}. Die Steigerung war so minimal, dass sie zu keiner Abnahme der Körperbelastung bzw. einer Senkung der Cd-Spiegel in den Organen führte^{<259,1205>}.

Chelatbildner	Sofortige Gabe	Gabe nach 1 Std.
Kontrolle	94,3	94,3
Ca-DTPA	7,6	89,3
BAL	75,1	89,5
DMPS	66,6	91,8
DMSA	67	

Die sofortige orale Einmalgabe von DMPS nach oraler Applikation von CdCl₂ führte zu einer verstärkten Ausscheidung im Stuhl. Während bei den unbehandelten Kontrolltieren 70 % der applizierten Dosis nach 38,5 Stunden im Stuhl ausgeschieden war, war dieser Wert bei den mit DMPS behandelten Mäusen bereits nach 29 Stunden erreicht^{<35>}. In anderen Untersuchungen war die Ausscheidung im Stuhl leicht verringert^{<1154,1206>}. Die Konzentration in der Galle blieb unverändert^{<63,117,145,257-259,1504,1624>} bzw. war vermindert^{<1154>}.

Cd-Ganzkörperbelastung (% der applizierten Dosis) von Ratten nach sofortiger bzw. verzögerter (1 Stunde) Gabe von Chelatbildnern (0.1 mM/kg)^{<1154>}

Bei Ratten^{<1153,1154>} oder Mäusen^{<395>} reduzierte die sofortige Gabe von DMPS oder anderen Chelatbildnern die Ganzkörperbelastung, wobei sich Ca-DTPA als effektivste Therapie erwies. Bei DTPA war die renale, bei BAL die renale und biliäre Ausscheidung erhöht^{<259,1154>}. Bereits nach 1 Stunde war die Wirksamkeit jedoch weitestgehend verloren^{<1153,1154>}.

Die sofortige Kombinationstherapie mit DMPS und Ca-DTPA verringerte die Ganzkörperbelastung^{<397>}. Die gleichzeitige Therapie mit BAL und DMPS steigerte sowohl die Ausscheidung im Urin als auch im Stuhl und reduzierte die Ganzkörperbelastung^{<1154>}.

6.1.7.3.2 Nieren

Chelatbildner	Cd-Spiegel der Nieren
Kontrolle	2,63
Ca-DTPA	0,67
DMPS	6,52
BAL	21,1
DMSA	5,49

Cd-Spiegel in den Nieren (% der applizierten Dosis) bei sofortiger Gabe von Chelatbildnern (0,1 mMol/kg^{<1154>}

Bei mit DMPS behandelten Tieren beobachteten die meisten Autoren eine vermehrte Cd-Einlagerung in den Nieren ^{<33,35,395,992,1153,1154,1204,1334>}. Andere sahen keinen Einfluss ^{<145,258,836,1504>} bzw. sogar reduzierte Spiegel ^{<117,260,1378>}. Spätere Gaben waren ohne Effekt ^{<117>}. Die i.v.-Gabe von in Liposomen eingeschlossenem DMPS senkte durch den Retentionseffekt und die dadurch kontinuierliche Freisetzung den Cd-Spiegel ^{<145>}.

Die unmittelbare i.p.-Injektion von DMPS nach i.v.-Gabe von ^{115m}Cd führte bei Ratten zu einer drastischen erhöhten Cd-Einlagerung in den Nieren ^{<992>}. Die sofortige i.p.-Gabe von DMPS nach i.p.-Applikation von CdCl₂ führte in den Nieren zu verringerten Cd-Spiegeln, wobei höhere Dosen wirksamer waren ^{<1378>}. Auch die sofortige Kombinationstherapie von DMPS (i.p.) und Ca-DTPA (s.c.) senkte die Cd-Spiegel in den Nieren ^{<397>}. Bei nicht extra Cd-belasteten Tieren blieb unter DMPS der Cd-Spiegel in den Nieren unverändert ^{<1420>}. Bei oraler Gabe von DMPS bestand bei Ratten keine lineare Korrelation zwischen der Abnahme des Schwermetalls in den Nieren und der Steigerung der Ausscheidung im 24h-Urin ^{256>}.

Die Gabe von DMPS 24 Stunden nach der Applikation von CdCl₂ veränderte bei Ratten den Cd-Gehalt der Nieren nicht ^{<258,259,1205,1504>}. Auch ein Therapiebeginn eine Woche nach Exposition war ohne Effekt auf den Cd-Spiegel in den Nieren von Mäusen ^{<1334>} oder Ratten ^{<835>}.

Bei Ratten veränderte die i.v.-Gabe von DMPS eine Stunde nach CdCl₂ den Cd-Gehalt in den Nieren nicht mehr ^{<1161,1154>} bzw. führte zu höheren Spiegeln ^{<1154>}. Bei hoher Dosis war die Anreicherung in den Nieren geringer als bei kleinerer DMPS-Dosis ^{<1154>}. Auch eine Kombination von DMPS und BAL zeigte keine Wirkung ^{<1154>}.

Die sofortige orale Einmalgabe von DMPS nach oraler Applikation von CdCl₂ verdoppelte die Cadmiumbelastung der Nieren ^{<35>}. Dies gilt auch für die inhalative Einmalgabe von DMPS nach nasaler Verabreichung von ¹⁰⁹CdCl₂. Dagegen wurde nach inhalativer Therapie über 14 Tage keine Veränderung des Cd-Gehalts der Nieren gefunden ^{<836>}.

Zeit	Leber	Nieren	Blut
Gleichzeitig	26,2	4,8	0,7
20 Sekunden	40,1	4,5	0,5
60 Minuten	58,5	2,8	0,5
Unbehandelte Kontrolle	68,3	2,6	0,7

Einfluss der Zeit zwischen der Cd-Gabe und der Applikation von DMPS auf den Cd-Gehalt der Organe (% der injizierten Dosis 24 Stunden nach Applikation)^{<1204>}

	pH Urin	
	7,5	10
DMPS	4,7	2,8
Kontrolle	2,5	2,8

pH-Abhängigkeit des Cd-Gehalts der Nieren (% der injizierten Dosis)^{<1204>}

niedrigere pH-Wert (pH < 7) in Nieren und Urin gegenüber einem pH ≥ 7 im Blutplasma diskutiert ^{<992>}.

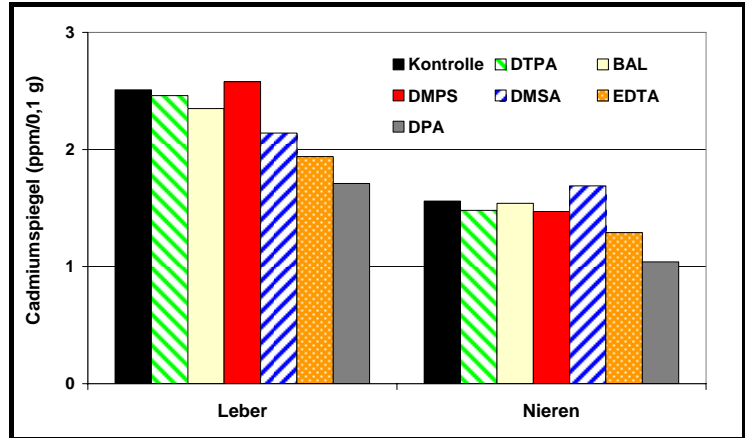
Die Wirksamkeit von DMPS, DMSA und Ca-DTPA bei der Mobilisierung von Cd²⁺ aus den Nieren wurde mittels Perfusionsexperimenten verglichen. Männlichen Ratten wurde mehrmals Cd(Ac)₂ i.p. injiziert, was zu einer Anreicherung des Schwermetalls in den Nieren führte. 24 Stunden nach der letzten Injektion wurde die rechte Niere mit einer Perfusionslösung durchspült, der die Chelatbildner in unterschiedlichen Konzentrationen zugesetzt waren. Die linke Niere diente jeweils als Vergleich. DMPS senkte konzentrationsabhängig den Cd-Gehalt in den Nieren und führte zu

In einer anderen Studie führte die i.v.-Gabe von DMPS zu einer Anreicherung des Cd in den Nieren von Ratten. Die Wirksamkeit war von der Zeit zwischen Metallgabe und Applikation des DMPS abhängig. Der durch die einmalige Gabe von DMPS erhöhte Cadmiumgehalt in den Nieren war nicht nur temporär, sondern auch noch nach drei Tagen nachweisbar. Bei Gabe von BAL war die Anreicherung noch größer. Durch Alkalisierung des Harns mit NaHCO₃ konnte die Anreicherung des Schwermetalls in den Nieren verhindert werden ^{<1204>}.

Bei einem Vergleich verschiedener Chelatbildner erwies sich bei sofortiger Gabe DTPA am wirksamsten und senkte die Cadmiumspiegel in allen Organen. DMPS und DPA, beides Chelatbildner mit einer SH-Gruppe, dagegen erhöhten die Cadmiumablagerung in den Nieren. Als Ursache wird der

höheren Cd-Konzentrationen vor allem in der Perfusionslösung, weniger im Urin. Trotzdem führte DMPS von den untersuchten Antidoten zu der größten Cd-Ausscheidung im Urin (DMPS >> DMSA > Ca-DTPA).

Möglicherweise spielen spezielle aktive Transportprozesse für DMPS und seine Chelate in den Nieren eine Rolle. Wurden die Perfusionsexperimente mit DMPS statt nach 24 Stunden erst nach ein oder zwei Wochen durchgeführt, war die Cd-Konzentration im Perfusat noch erhöht, während die Ausscheidung im Urin unbeeinflusst blieb^{<1376>}.



Effekt von 10 Injektionen verschiedener CB auf den Cd-Spiegel in Nieren und Leber von Ratten nach chronischer Cd-Exposition^{<835>}

Der Zusatz von DMPS reduzierte die intrazelluläre Aufnahme von Cd²⁺ in die Nierentubuli und verminderte so dessen toxische Wirkung. Höhere DMPS-Konzentrationen zeigten größere Effekte, während 30 µM die Aufnahme um 39 % verringerten, waren es bei 200 µM 95 %. Offensichtlich ist der entstehende Komplex zu groß für die normalen Cd-Transportmechanismen in den proximalen Nierentubuli^{<1534,1534a>}.

		1. Tag	2. Tag	3. Tag
Kontrolle	Leber	68,3	62,3	61,2
	Nieren	2,6	2,2	2,2
DMPS	Leber	26,2	40,2	41,7
	Nieren	4,8	5	5

Zeitliche Veränderung des Cd-Gehalts bei Ratten, denen unmittelbar nach dem Cadmium einmal DMPS verabreicht wurde (% der injizierten Dosis)^{<835>}

6.1.7.3.3 Leber

Die Angaben über den Einfluss von DMPS auf den Cadmiumgehalt in der Leber schwanken im Vergleich zu den Kontrolltieren zwischen verringert^{<17,35,117,397,836,992,1154,1161,1204,1378>} über nicht signifikant beeinflusst^{<145,258,259,395,836,1153,1503>} bis erhöht^{<836,1206>}.

Die sofortige i.p.-^{<992>} oder i.v.-Applikation^{<117,395,1154>} von DMPS führte zu verringerten Cd-Spiegeln in der Leber, wobei höhere Dosen wirksamer waren^{<1154,1378>}. In den folgenden 72 Stunden stieg der Wert wieder an, blieb jedoch unter dem der unbehandelten Kontrollgruppe^{<1204>}. Bei Ratten senkte die Gabe von DMPS eine Stunde nach CdCl₂ den Cd-Gehalt der Leber^{<1154,1161>}. Spätere Gaben waren ohne Effekt^{<117>}. Die Gabe von DMPS 24 bzw. 72 Stunden nach der Applikation von CdCl₂ veränderte bei Ratten den Cd-Gehalt in der Leber nicht^{<258,259,1205,1504>}. Bei Therapiebeginn eine Woche nach Exposition war bei Mäusen der Cadmiumgehalt der Leber sogar erhöht^{<1334>} bzw. unbeeinflusst^{<835>}. Bei nicht extra Cd-belasteten Tieren blieb der Cd-Spiegel in der Leber nach der Gabe von DMPS unverändert^{<1420>}.

	Blut	Leber	Nieren	Skelett
EDTA	54,7	57,8	87,6	54,4
DTPA	13,8	28,3	36,1	24,9
DPA	56,5	48,0	905	68,5
DMPS	79,5	49,2	292	92,1

Einfluss der unmittelbaren einmaligen Gabe verschiedener CB auf den Cd-Gehalt bei CdSO₄-vergifteten Ratten (% der unbehandelten Kontrolle)^{<992>}

Die sofortige orale Einmalgabe von DMPS nach oraler Applikation von CdCl₂ verringerte die Cadmiumbelastung der Leber^{<35>}. Dagegen führte die inhalative Einmalgabe von DMPS nach nasaler Verabreichung von ¹⁰⁹CdCl₂ zu erhöhter Cd-Ablagerung in der Leber. Nach inhalativer Therapie über 14 Tage wurde jedoch keine Veränderung des Cd-Gehalts der Leber im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren gefunden^{<836>}.

Die i.v.-Gabe von in Liposomen eingeschlossenem DMPS senkte durch den Retentionseffekt und die dadurch kontinuierliche Freisetzung den Cd-Spiegel^{<145>}.

Die sofortige Kombinationstherapie mit DMPS (i.p.) und Ca-DTPA (s.c.) senkte die Cd-Spiegel in der Leber^{<397>}. Eine Kombination von BAL und DMPS eine Stunde nach Gabe von CdCl₂ zeigte bei Ratten keinen Effekt^{<1154>}.

DMPS vermochte die durch das Cadmium bedingte Verminderung der δ-ALAD Aktivität der Leber nicht zu verhindern^{<1049>}. Die durch das Cadmium reduzierte Aktivität der CuZn-Superoxiddismutase der Leber normalisierte sich nach Gabe von DMPS^{<232>}.

6.1.7.3.4 Gehirn

Der Cd-Spiegel des Gehirns blieb auch bei sofortiger DMPS-Gabe unverändert^{<35,117,395,1378>}. Erst bei hoher Dosierung war ein positiver Effekt nachweisbar^{<1378>}.

6.1.7.3.5 Hoden

Die sofortige orale Einmalgabe von DMPS nach oraler Applikation von CdCl₂ veränderte die Cadmiumbelastung des Hodens nicht^{<35>}. Andere dagegen beobachteten eine Senkung des Cd-Spiegels^{<1262>}. Bei sofortiger i.v.-Gabe von DMPS nach i.v.-Injektion von CdCl₂ wurden erhöhte Werte gemessen^{<395>}. Erst bei hoher Dosierung war eine Verminderung nachweisbar^{<1154>}. Die Gabe von DMPS 24 Stunden nach der Injektion von CdCl₂ führte bei Ratten zu keiner signifikanten Veränderung des Cd-Gehalts der Hoden^{<259>}.

Mit der Ausscheidung wurde die durch das Cadmium induzierte Lipidperoxidation vermindert. Die gesteigerte Hämoglobinkonzentration wurde gesenkt. Die verringerte δ-ALAD Aktivität stieg wieder an. Der verringerte Vitamin C-Spiegel in den Hoden blieb im Beobachtungszeitraum von 24 Stunden allerdings niedrig^{<1262>}. Eine Kombination von BAL und DMPS zeigte keinen Effekt^{<1154>}.

6.1.7.3.6 Plazenta, Uterus

Nach oraler Gabe von CdCl₂ an trächtige Ratten reicherte sich Cadmium in der Plazenta an und führte zu histopathologischen Veränderungen. Auch die Feten hatten erhöhte Cd-Spiegel. Die sofortige DMPS-Gabe verminderte die Anreicherung und die Veränderungen, allerdings war der Effekt statistisch nicht signifikant^{<837>}.

CdSO₄ hemmte die kontraktile Funktion von isolierten Rattenuteri. Der Zusatz von DMPS hob diese Blockade teilweise bis vollständig auf^{<1434>}.

6.1.7.3.7 Herz

Die sofortige orale Einmalgabe von DMPS nach oraler Applikation von CdCl₂ veränderte die Cadmiumbelastung des Herzens nicht^{<35>}. Auch die Gabe nach 24 Stunden führte bei Ratten zu keiner signifikanten Veränderung des Cadmiumgehalts des Herzens^{<259>}. Bei nicht extra Cd-belasteten Tieren blieb unter der Gabe von DMPS der Cadmiumspiegel im Herz unverändert^{<1420>}. Am isolierten Froschherzen bewirkte DMPS eine Wiederherstellung von Amplitude und Rhythmus, die durch CdCl₂ gestört waren^{<207>}.

6.1.7.3.8 Milz

Weder die sofortige noch die Gabe von DMPS 24 Stunden nach Applikation von CdCl₂ führte zu einer signifikanten Veränderung des Cadmiumgehalts der Milz^{<35,259>}. Die i.v.-Injektion von in Liposomen eingeschlossenem DMPS senkte durch den Retentionseffekt und die dadurch kontinuierliche Freisetzung den Cadmiumspiegel^{<145>}.

Die sofortige Gabe von DMPS in geringerer Dosis steigerte den Cd-Gehalt der Milz. Bei höherer Dosierung war der Effekt nicht mehr nachweisbar^{<1154>}. Eine Kombination von DMPS und BAL zeigte keinen Effekt^{<1154>}.

6.1.7.3.9 Blut

Der Cd-Spiegel im Blut wurde weder durch eine sofortige^{<117,1204>} noch eine verzögerte (1 Stunde nach i.v.-Applikation von CdCl₂)^{<1154,1204>} Gabe von DMPS beeinflusst^{<117,259>}. Andere Autoren beschreiben eine Abnahme^{<145,992>}. Die Gabe von DMPS 24 Stunden nach der Injektion von CdCl₂ führte bei Ratten zu keiner Veränderung des Cd-Gehalts im Blut^{<259>}. Eine Kombination von BAL und DMPS zeigte keinen Effekt^{<1154>}.

Die i.v.-Gabe von in Liposomen eingeschlossenem DMPS senkte durch den Retentionseffekt und die dadurch kontinuierliche Freisetzung den Cd-Spiegel^{<145>}. DMPS normalisierte die Einflüsse von CdCl₂ auf verschiedene Blutparameter^{<389>}. Die starke Oxidation von Proteinen und Lipiden im Serum wurde verringert^{<390>}. Die durch das Cd erhöhten Aktivitäten der Enzyme LDH, ALT und AST im Plasma blieben gleich^{<1262>}.

6.1.7.3.10 Lungen

Nach oraler Applikation von CdCl₂ steigerte die sofortige orale Einmalgabe von DMPS die Cadmi-umbelastung der Lunge um mehr als das Doppelte^{<35>}. Die Gabe 24 Stunden nach der Injektion von CdCl₂ veränderte den Cd-Gehalt der Lungen nicht^{<259>}.

Nach nasaler Verabreichung von ¹⁰⁹CdCl₂ hatte die i.p.-Gabe von DMPS keinen Einfluss auf den Cd-Spiegel der Lungen. Dagegen führte eine Inhalation von DMPS zu einer geringen, allerdings nicht signifikanten Reduktion des Cadmiumspiegels. Eine Einmalgabe von DMPS dagegen war ohne Wirkung^{<836>}.

DMPS und DMSA konnten den Einfluss von CdCl₂ auf die δ-ALAD-Aktivität in der Lunge nicht verhindern, vielmehr verstärkten sie diesen sogar. Die δ-ALAD-Aktivität von Rattenlungen in einer 0,01 µM CdCl₂-Lösung war vermindert. Der gleichzeitige DMPS-Zusatz steigerte konzentrations-abhängig diesen Effekt^{<867>}.

6.1.7.3.11 Pankreas

Die Gabe von DMPS 24 Stunden nach der Injektion von CdCl₂ führte bei Ratten zu keiner signifi-kanten Veränderung des Cd-Gehalts der Bauchspeicheldrüse^{<259>}. Bei nicht extra Cd-belasteten Tieren blieb unter der Gabe von DMPS der Cd-Spiegel des Pankreas unverändert^{<1420>}.

6.1.7.3.12 Gastrointestinaltrakt, Darm

Der Cadmiumspiegel des Darms wurde durch DMPS leicht verringert^{<35>}. Die sofortige i.v.-Gabe von DMPS nach i.v.-Gabe von CdCl₂ senkte bei Mäusen die Cadmi-umbelastung des Gastroin-testinaltraktes. Ca-DTPA war effektiver^{<395>}. Auch die sofortige Kombinationstherapie mit DMPS (i.p) und Ca-DTPA (s.c.) senkte die Cd-Spiegel im Gastrointestinaltrakt^{<397>}.

6.1.7.3.13 Knochen

Die Cadmi-einlagerung in das Skelett wurde durch die sofortige DMPS-Verabreichung im Ver-gleich zu nicht behandelten Kontrolltieren nicht beeinflusst^{<992>} bzw. leicht gesenkt^{<991>}.

6.1.7.4 Kombinationstherapie

Nach chronischer Cd-Exposition (CdCl₂ i.p. täglich über 5 Tage) erhielten Ratten 3 Tage oral DMPS, DMPS + Zystein oder DMPS + NAC. Der Cd-Gehalt der Leber wurde durch die DMPS-Gabe gesenkt, wobei insbesondere der Cd-Gehalt in der Zytosol-Fraktion verringert wurde. Bei der Mitochondrienfraktion war kein Effekt des DMPS nachweisbar. Die zusätzliche Gabe von Zystein oder NAC zeigte keine größere Wirksamkeit. Der Cd-Spiegel im Blut blieb unverändert. Auch in der Niere senkte DMPS den Cd-Spiegel. Wieder war der Effekt auf die Zytosolfraktion am größten,

während bei den Mitochondrien nur ein geringer Effekt gemessen wurde. Die zusätzliche Gabe von Zystein oder NAC hoben den positiven Effekt von DMPS weitestgehend auf^{<1427>}.

	Blut	Leber	Nieren	Gehirn	Herz
Kontrolltiere	0,15	1,67	0,55	0,05	0,06
CdCl ₂ (i.p.) + NaCl (i.p.)	0,35	43,47	47,68	2,59	5,52
CdCl ₂ (i.p.) + Methionin (oral)	0,19	19,77	17,06	1,42	3,07
CdCl ₂ (i.p.) + DMPS (i.p.)	0,24	24,60	22,36	1,75	1,70
CdCl ₂ (i.p.) + Methionin (oral) + DMPS (i.p.)	0,23	13,76	7,79	1,04	2,17
CdCl ₂ (i.p.) + DTPA (i.p.)	0,23	31,81	29,94	1,54	2,92
CdCl ₂ (i.p.) + Methionin(oral) + DTPA (i.p.)	0,25	15,20	12,74	1,47	1,58

Die i.p.-Gabe von DMPS 48 Stunden nach der letzten i.p.-Applikation von CdCl₂ steigerte bei Ratten weder die Cd²⁺-Ausscheidung im Urin noch im Stuhl. Trotzdem wurden die Cadmium-Spiegel in Blut, Leber, Nieren, Gehirn und Herz gesenkt. Die durch das Cd bewirkten Änderungen

der biochemischen Parameter in Leber, Nieren, Blut und Serum waren teilweise reversibel. Dies gilt auch für Änderungen der Zink-, Kupfer- und Eisenspiegel in den Organen. Wurde zusätzlich zum DMPS Methionin (eine sulfhydrylhaltige Aminosäure) oral verabreicht, war sowohl die renale als auch die fäkale Cd-Elimination signifikant erhöht. Bei Leber, Nieren und Gehirn führte dies zu niedrigeren Cd-Spiegeln als eine Monotherapie mit DMPS^{<1428>}.

6.1.7.5 Einfluss auf den Zink- und Kupferspiegel

Cadmium führte, vermutlich durch die Induktion von Metallothioneinen, zu erhöhten Zinkspiegeln in Leber und Niere. DMPS beeinflusste den erhöhten Zinkspiegel der Leber nicht, senkte aber den Spiegel in den Nieren. Der Cu-Gehalt in der Leber wurde durch die Cd-Gabe nicht entscheidend verändert. In den Nieren stieg er insbesondere in der Zytosolfraktion auf ein Vielfaches an. DMPS senkte die Werte, allerdings wurden die Werte der Kontrolltiere nicht erreicht. Während beim Zink die zusätzliche Gabe von NAC keinen signifikanten Einfluss hatte, führte die kombinierte Gabe von DMPS und NAC zu einem signifikant stärkeren Abfall der Cu-Spiegel in Nieren und Leber als die alleinige Gabe von DMPS. Der durch das Cd gesenkte Cu-Spiegel im Blut stieg unter DMPS wieder an^{<1427>}.

		Nieren (µg/g Feuchtgewicht)	Leber (µg/g Feuchtgewicht)	Blut (µg/ml)
Kupfer	Kontrolle	2,57	7,29	3,99
	Cd	18,65	8,20	0,91
	Cd+DMPS	10,87	7,48	1,55
Zink	Kontrolle	19,79	24,45	3,94
	Cd	43,53	44,43	2,38
	Cd+DMPS	26,38	53,92	3,38

Kupfer- und Zinkspiegel bei Ratten nach Gabe von CdCl₂ bzw. CdCl₂ und anschließend DMPS^{<1427>}

Fazit:

Bei einer Cadmiumvergiftung ist - wenn überhaupt - nur die sofortige und hochdosierte Gabe von DMPS wirksam. Ein späterer Therapiebeginn ist ohne Wirkung. Dabei kann DMPS zu einer Anreicherung des Schwermetalls in den Nieren führen, was durch Alkalisierung eventuell verhindert werden kann. Ca-DTPA scheint wirksamer als DMPS zu sein. Die Ergebnisse von Kombinationen verschiedener Chelatbildner sind schwierig zu bewerten.

6.1.8 Calcium (Ca)

Die Gabe von CaCl₂ führte bei Kaninchen zu Herzrhythmusstörungen. Die Zahl der SH-Gruppen nahm ab. Die Gabe von DMPS ließ die SH-Konzentration wieder ansteigen und verhinderte die Rhythmusstörungen^{<1387>}.

Fazit:

Ein direkter Einfluss von DMPS auf den Calciumspiegel ist nach chemischen Gesetzmäßigkeiten nicht zu erwarten. Deshalb ist DMPS bei erhöhten Ca-Spiegeln nicht indiziert.

6.1.9 Cer (Ce)

DMPS beschleunigte bei Ratten die Ausscheidung von ^{144}Ce , solange dies noch nicht fest an Proteine gebunden war^{<1494>}.

Fazit:

Die Wirksamkeit von DMPS bei Vergiftungen mit Cer kann nicht beurteilt werden.

6.1.10 Chrom (Cr) (Chromat/Dichromat)

Applikation von DMPS	Leber	Nieren	OCT	Urin	Fäzes
Gleichzeitig mit Dichromat	19	13	3	114	38
Unmittelbar nach Dichromat	52	47	23	133	86
30 min nach Dichromat	94	97	81	68	126

Einfluss des Zeitraums zwischen Gabe von Dichromat und DMPS auf die Wirksamkeit des Chelatbildners (in % der unbehandelten Kontrolle)^{<1466>}

Die gleichzeitige Gabe von DMPS verringerte die toxischen Effekte von Natriumdichromat auf Homogenisate von Leber, Lunge und Magen^{<154>}. Der wachstumshemmende Effekt der Chromverbindung auf HeLa-Zellen wurde reduziert. Dabei waren höhere Dosen effektiver. Die nachträgliche Gabe von DMPS war ineffektiv,

obwohl der Chromgehalt in den Zellen etwas vermindert wurde. Ebenso erwies sich die prophylaktische Gabe von DMPS als unwirksam, weil das DMPS vermutlich bereits vor Zugabe des Dichromats oxidiert war^{<1414,1415>}. In Gegenwart von DMPS war die Chromaufnahme aus Dichromat in Erythrozyten 20mal geringer als bei der Kontrolle. Wurde DMPS jedoch erst später zugesetzt, wurde das bereits gebundene Schwermetall nicht mehr ausgeschieden^{<745>}. Aus einer Suspension von Cr_2O_3 (Partikelgröße $< 5 \mu$) lagerte sich das Metall an Plasmaproteine an. Der Zusatz von DMPS hatte im Gegensatz zu EDTA keinen signifikanten Einfluss auf die gebundene Metallmenge^{<439>}.

Die sofortige Gabe von DMPS reduzierte die Toxizität von Dichromat bei Mäusen^{<1414>}. 40 % der Kaninchen überlebten eine LD_{100} Vergiftung^{<207>}. Die Effektivität von DMPS war am größten bei gleichzeitiger Gabe mit Kaliumdichromat $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (Applikation einer Mischung). Die Gabe nach 30 Minuten hatte nur noch eine geringe Wirksamkeit^{<1466>}.

Histochemische Untersuchungen zeigten, dass bei akuter Dichromatvergiftung die gleichzeitige Gabe von DMPS und Ephedrin die hämodynamischen Störungen sowie Schädigungen von Nieren und Leber reduzierte. Die Regeneration verlief schneller und umfassender^{<1325>}.

In Leber^{<129,1414,1466>}, Nieren^{<129,1414,1466>}, Hoden^{<129>} und Gehirn^{<129>} wurde der Chromgehalt verringert. Die Chromausscheidung im Urin war erhöht, im Stuhl verringert^{<1414,1466>}. Die durch das Chrom erhöhte Aktivität der Ornithincarbonyltransferase OCT im Serum (als Hinweis auf eine Lebertoxizität des Dichromats) wurde gesenkt^{<1414,1466>}.

Fazit:

Cr(VI) Verbindungen sind wegen ihres hohen Oxidationspotentials giftig! Sie sind mutagen und schädigen die DNA. Durch schnelle Gabe von DMPS kann Cr(VI) zum weniger toxischen Cr(III) reduziert werden.

6.1.11 Eisen (Fe)

Die Gabe von DMPS 24 Stunden nach der Applikation von Eisen erhöhte vorübergehend bei Ratten die Eisenausscheidung im Urin, senkte aber gleichzeitig die Elimination über den Stuhl. Die Gesamtausscheidung des Eisens war im Vergleich zu den Kontrolltieren vermindert^{<82>}.

Die subconjunctivale Gabe von DMPS verhinderte bei Kaninchen die toxischen Effekte von Eisenfremdkörpern im Auge von Kaninchen^{<534>}.

Fazit:

Die Wirksamkeit von DMPS bei Vergiftungen mit Eisen kann nicht beurteilt werden. Mittel der Wahl bei Eisenvergiftung ist Desferioxamin (Infusion) oder Deferasirox (oral).

6.1.12 Francium (Fr)

Francium (^{221}Fr) entsteht beim radioaktiven Zerfall des α -Strahlers Actinium (^{225}Ac). Die gleichzeitige Gabe von DMPS verhinderte bei Mäusen die Ablagerung von ^{221}Fr in den Nieren nicht. Auch bei einem Cynomolgus Makaken entsprachen die ^{221}Fr -Spiegel in Nieren und Blut denen der Kontrollgruppe ^{<648>}.

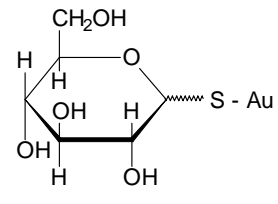
Fazit:
DMPS scheint bei Vergiftungen mit Francium unwirksam zu sein.

6.1.13 Gallium (Ga)

Ratten erhielten über dreimal 5 Tage oral eine Suspension von Galliumarsenid. Dies führte zu erhöhten Galliumwerten in Blut, Leber, Nieren Gehirn und Milz. Die anschließende i.p.-Gaben von DMPS führten zu einer geringen, allerdings statistisch nicht signifikanten Verringerung der Konzentrationen. DMSA zeigte einen noch geringeren Effekt. Die durch das GaAs veränderten biochemischen und immunologischen Parameter besserten sich teilweise ^{<423>}.

Fazit:
Die Wirksamkeit von DMPS bei Vergiftungen mit Gallium kann nicht beurteilt werden.

6.1.14 Gold (Au)

	$\text{Na}^{\oplus} \text{OOC} - \text{C} - \text{CH}_2 - \underset{\text{S-Au}}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{COO}^{\ominus} \text{Na}^{\oplus}$	$\text{Na}_3[\text{Au}(\text{S}_2\text{O}_3)_2]$	<p>an Keratin gebundenes Gold (Aurothiopolypeptid)</p>
Aurothioglucose	Natriumurothiomalat (AuTM)	Natriumurothiosulfat	Goldkeratinat

DMPS ist ein effektives Antidot bei Goldvergiftungen ^{<672,706>}. Tierexperimentell wurde der Einfluss von DMPS auf die Toxizität verschiedener Goldverbindungen untersucht, die als Basistherapeutika in der Therapie der chronischen Polyarthrits eingesetzt werden.

¹H-NMR-Untersuchungen an Erythrozyten zeigten, dass das Gold [Au(I)] von Aurothiomalat teilweise an das Zystein von Glutathion gebunden wird. Durch Zusatz von DMPS wurde das Gold zuerst von dem Monothiol Thiomalat gelöst. Bei höherer Dosis wurde auch das Gold aus dem Glutathion mobilisiert ^{<1106>}.

Chelatbildner	Überlebensrate (%)
Kontrolle	0
DPA	20
DMPS	80
DMSA	90

Überlebensrate von Mäusen nach Applikation von Natriumurothiosulfat (ca. 2-fache LD₅₀) und Gabe verschiedener CB ^{<131>}

Nach akuter Vergiftung mit Natriumurothiosulfat überlebten 80 % der mit DMPS behandelten Mäuse, während in der Kontrollgruppe alle Tiere starben ^{<131>}.

DMPS erhöhte die Goldausscheidung insbesondere im Urin ^{<449,602,765,1426>}. Durch Ausscheidung des Komplexes in die Galle war auch die Exkretion im Stuhl erhöht ^{<449,602>} bzw. nicht signifikant beeinflusst ^{<765,766,1426>}.

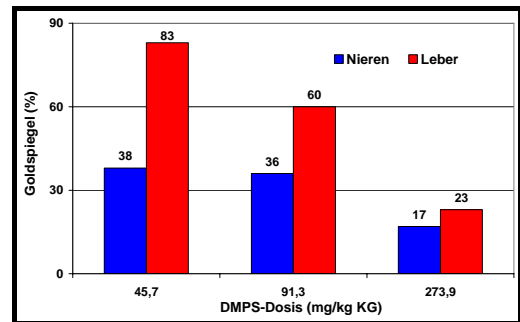
Untersuchungen mittels Gelchromatographie zeigten, dass das Gold im Urin ausschließlich an DMPS gebunden war. In der Galle konnte neben dem DMPS-Gold-Komplex eine Bindung des Golds an die Aminosäure Zystein und hochmolekulare Proteine nachgewiesen werden ^{<765>}.

Die Au-Spiegel in 5 von 8 untersuchten Organen wurden gesenkt ^{<69>}. In den Nieren ^{<449,766,1424,1426>}, der Leber ^{<449,766,1424,1426>}, der Haut ^{<449>} und in

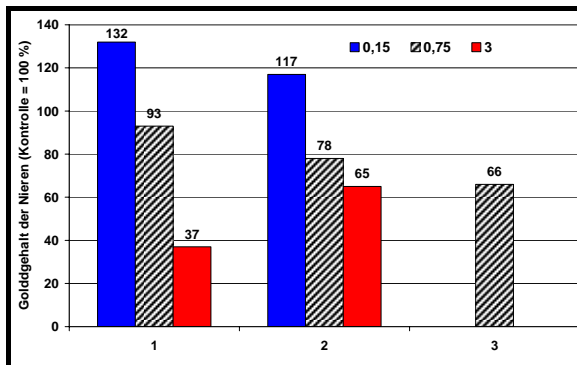
den Muskeln^{<449>} war die Goldkonzentration verringert.

Die sofortige Gabe von DMPS senkte den Goldgehalt in der Leber^{<449,766,1425>}. Sowohl bei sofortigem als auch verspätetem Therapiebeginn wurde der Au-Gehalt in Erythrozyten und Plasma gesenkt^{<449>}. Der Effekt war dosisabhängig, höhere DMPS-Dosen waren effektiver^{<449,1425>}.

Die sofortige^{<449,766,1425,1426>} und die verzögerte^{<449>} Gabe von DMPS bewirkten bei ausreichender Dosierung



Effekt einer einmaligen Gabe von DMPS auf den Goldgehalt von Nieren und Leber (in % der unbehandelten Kontrolltiere)^{<1425>}



Einfluss der DMPS-Konzentration (mMol/kg) auf den Au-Gehalt der Nieren^{<449>}

- 1: Einmalige Gabe von DMPS 30 min. nach Au-Injektion
- 2: Einmalige Gabe von DMPS 24h nach Au-Injektion
- 3: 10-tägige Gabe von DMPS nach 10-tägiger Au-Injektion

eine Abnahme des

Schwermetalls in den Nieren^{<449>}. DMPS verhinderte so die nierenschädigende Wirkung des Goldes^{<766,1424-1426>}. Dabei war DMPS effektiver als DMSA oder DPA^{<766,1426>}. Die durch die Goldgabe bewirkten Veränderungen biochemischer Parameter (erhöhte Ausscheidung von Glukose, Proteinen und Aspartataminotransferase AST, erhöhter Harnstoff-Stickstoff-Spiegel im Blut BUN) wurden reduziert^{<766,1424-1426>}. Die gleichzeitige Gabe von Natriumurothiomalat (i.m.) und DMPS (i.p.) verhinderte die Veränderung der biochemischen Parameter^{<766,1424>}, ohne die Wirksamkeit der Goldverbindung auf die adjuvante Arthritis signifikant zu beeinflussen^{<1424>}.

Die Gabe von Gold führte bei Ratten zu einem

höheren Kupferspiegel in Leber und Nieren. Zink-, Eisen- und Calciumgehalt blieben unbeeinflusst. DMPS senkte den erhöhten Kupferspiegel in der Leber, nicht aber in den Nieren^{<1424>}.

	Nieren				Leber			
	Cu	Zn	Fe	Ca	Cu	Zn	Fe	Ca
AuTM	308	128	114	90	209	115	121	107
AuTM + DMPS	304	132	119	85	126	109	107	117

Einfluss von Natriumurothiomalat (AuTM) und DMPS auf die Spurenelemente von Leber und Nieren (Kontrolltiere = 100 %)^{<1424>}

Fazit:

DMPS steigert die Überlebensrate bei Vergiftungen mit Gold. Der Goldgehalt in Leber und Nieren wird gesenkt, die Veränderungen der biochemischen Parameter werden vermindert. Deshalb scheint DMPS ein geeignetes Antidot zur Behandlung von Goldintoxikationen zu sein.

6.1.15 Indium (In)

Unmittelbar nach der i.p.-Injektion von InCl₃ verabreicht, senkte DMPS bei akuten Vergiftungen mit Indiumchlorid die Sterblichkeitsrate bei Mäusen. Ein Vergleich der Überlebensraten bei Einsatz verschiedener Chelatbildner ergab Folgendes: Ca-DTPA ≈ DMSA > DMPS ≈ Zn-DTPA.

Die Ganzkörperbelastung an Indium wurde durch die sofortige Gabe von DMPS gesenkt. Die In-Spiegel in Nieren, Carcass und Femur waren gegenüber den Kontrollen verringert, die in der Leber allerdings erhöht^{<394>}.

Fazit:

DMPS scheint ein geeignetes Antidot zur Behandlung von Vergiftungen mit Indium zu sein. Zu einer Beurteilung der Wirksamkeit liegen aber noch zu wenige Daten vor.

6.1.16 Kobalt (Co)

DMPS senkte signifikant die Letalität von Kobaltsalzen^{<207>}. 7 von 14 Mäusen (50 %) überlebten eine letale Dosis Kobaltchlorid, während alle Kontrolltiere starben^{<395>}. Durch eine Therapie mit DMPS über 6 Tage überlebten 13 von 15 vergifteten Kaninchen (87 %), bei der unbehandelten Kontrollgruppe überlebten nur 3 von 28 Tieren (11 %)^{<260>}.

Bei prophylaktischer Gabe von DMPS vor dem Schwermetall überlebten 12 von 15 Tieren (80 %), wobei die Symptome der Intoxikation gewöhnlich fehlten^{<260>}. Der hypertensive Effekt des Kobalts wurde stark gemindert^{<207,260>}. Bei Ratten verhinderte die gleichzeitige Gabe von DMPS den Anstieg von Leukozyten und Erythrozyten^{<260>}. Kobaltinduzierte Störungen der Herzfähigkeit des isolierten Froschherzen wurden durch Zusatz von DMPS schnell wiederhergestellt^{<260>}.

Chelatbildner	Überlebensrate (%)
Kontrolle	0
Ca-DTPA	100
DMPS	50
DMSA	68,8

Bei Ratten verminderte die orale Gabe von CoCl₂ über 60 Tage die Aufnahme von ¹³¹Iodid in die Schilddrüse und verstärkte die Ausscheidung dieses Radionuklids. Wurde gleichzeitig zum CoCl₂ DMPS oral verabreicht, war kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zu der Kontrollgruppe (NaCl s.c.) zu beobachten^{<1592>}.

Überlebensrate von Mäusen nach Applikation von CoCl₂ und sofortiger i.p.-Gabe der CB^{<395>}

Die Urinausscheidung von Kobalt nahm unter DMPS zu^{<260>}. Chromatographisch wurden im Urin lipophile Co-DMPS-Komplexe nachgewiesen^{<395>}. Trotzdem war kein signifikanter Einfluss auf den Ganzkörpergehalt und die Verteilung des Kobalts in Leber, Nieren, Gehirn und Gastrointestinaltrakt von Mäusen nachweisbar. Ca-DTPA war sowohl hinsichtlich der Überlebensraten als auch der Ganzkörperbelastung effektiver^{<395>}.

8 von 15 Ratten überlebten die LD₁₀₀ von NaCN durch Injektion des Co-DMPS-Komplexes. Bei prophylaktischer Gabe überlebten alle Tiere^{<767>}.

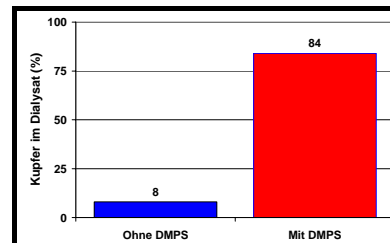
Fazit:
 DMPS senkt die Letalität bei Vergiftungen mit Kobalt. Kobaltinduzierte Störungen werden verringert, die Schwermetallausscheidung im Urin gesteigert. Deshalb scheint DMPS ein geeignetes Antidot zur Behandlung von Intoxikationen mit Kobalt zu sein.

6.1.17 Kupfer (Cu)

6.1.17.1 Zellen und Organellen

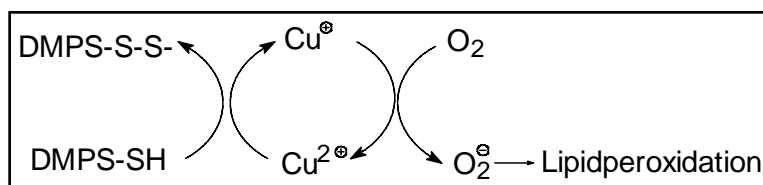
Cu²⁺-Ionen blockierten durch Anlagerung an Zysteingruppen die Funktion von Glutamatrezeptoren. Durch Einwirkung von DMPS wurden die Metallionen mobilisiert, so dass durch Glutamat wieder Impulse auslösbar waren^{<1364>}.

In-vitro löste DMPS Kupfer aus seinen Verbindungen mit Proteinen. Die blaurote Farbe schlug nach gelbgrün um, der Farbe des DMPS-Cu-Komplexes^{<1567>}. Bei Zusatz von DMPS zu hämolysierten Erythrozyten ging mehr Kupfer in das Dialysat über^{<1227>}.



Anteil des Cu im Dialysat bei Dialyse hämolysierter Erythrozyten^{<1227>}

In Untersuchungen an CHO-Zellen steigerte die Zugabe von Cu²⁺ die toxischen Effekte von DMPS auf die Zellen^{<575,576>}. Der Zusatz des Enzyms Katalase verhinderte diese Wirkung. Als Ursache wurde die Oxidation von DMPS unter Bildung von H₂O₂ vermutet^{<576>}.



In-vitro zeigten Kupfersulfat und Kupferchlorid hämolytische Eigenschaften gegenüber menschlichen Erythrozyten^{<1,3,6>}. Durch äquimolaren Zusatz von DMPS erhöhte sich die kupferinduzierte Hämolyse

von 15 auf 25 %^{<6,7>}. Dagegen zeigte die metallfreie DMPS-Lösung keine entsprechende Aktivität^{<3>}. blieb Kupfer im Überschuss (Cu:DMPS = 3:1), wurde keine Steigerung beobachtet^{<7>}. Bei einem Verhältnis Cu:DMPS = 10:1 war die Lyse der Erythrozyten gegenüber der Kontrolle deutlich verringert^{<8>}. DPA und DMSA dagegen reduzierten die Rate auf ca. 2%^{<1,6,7>}. Auch Albumin^{<1,6,7>}, Mercaptodextran^{<3,6>} oder Trien^{<7>} senkten die Hämolyserate. Die Reaktion lief auch ab, wenn DMPS zu Cu(II)-behandelten Erythrozytenmembranen gegeben wurde^{<4>}.

Als Grund für die gesteigerte Hämolyse wird eine Hemmung der Superoxiddismutase CuZn-SOD vermutet^{<7>}. Chemolumineszenzmessungen zeigten, dass bei der Wechselwirkung von Kupfer(II) mit DMPS aktivierte Sauerstoffmoleküle gebildet wurden, die für die Folgereaktionen verantwortlich waren. Durch Zugabe der Enzyme Superoxiddismutase oder Katalase wurde die Reaktion unterdrückt. Als mögliche Primärreaktion wird die Reduktion von Cu²⁺ zu Cu⁺ diskutiert. Das Cu⁺ überträgt dann ein Elektron auf den Sauerstoff. Das entstehende Superoxidradikal führt dann durch Lipidperoxidation zur Hämolyse^{<4>}. In-vivo konnten im Blut die Reaktionsprodukte der Lipidperoxidation (u.a. Malondialdehyd) nachgewiesen werden^{<159>}.

Fazit:
Im Zusammenspiel mit Kupfer steigert DMPS in-vitro die Hämolyse von Erythrozyten. Mögliche klinische Konsequenzen müssen in-vivo untersucht werden.

6.1.17.2 Akute Vergiftungen

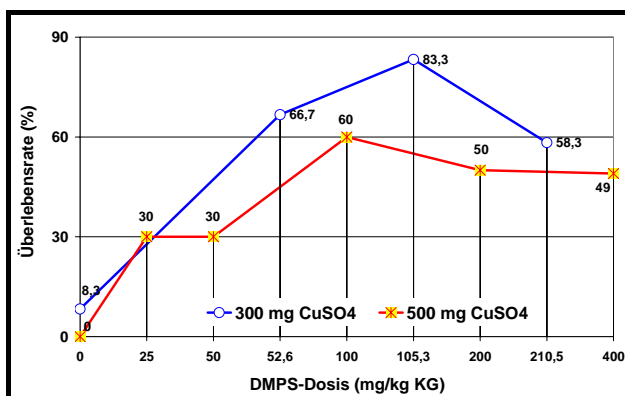
Chelatbildner	Überlebensrate CuSO ₄ LD ₉₉ (%)	Überlebensrate CuSO ₄ LD ₉₅ (%)	Überlebensrate CuSO ₄ LD ₅₀ (%)
Ca-DTPA	13		53
Zn-DTPA	20	20	
BAL	20	20	
DMSA	20	20	80
Trien	33	33	40
DMPS	82	83	87
DPA	23	23	73

CuCl ₂	LD ₅₀ = 59 mg/kg KG
CuCl ₂ + DMPS	LD ₅₀ = 143 mg/kg KG ^{<1136>}
CuCl ₂	LD ₅₀ = 0,67 mmol/kg KG
CuCl ₂ + DMPS	LD ₅₀ = 2,01 mmol/kg KG ^{<58>}
CuSO ₄	LD ₅₀ = 43 mg/kg KG
CuSO ₄ + DMPS	LD ₅₀ = 495 mg/kg KG ^{<1402>}

Einfluss von CB (i.p.) auf die Überlebensrate von Mäusen 20 Minuten nach der Applikation von CuSO₄ (LD₅₀, LD₉₅ bzw. LD₉₉)^{<676,678>}

mit der LD₉₉ von Kupfersulfat^{<676>}. Die LD₅₀ von CuCl₂ bei Mäusen wurde verdreifacht^{<58,1135>}, die LD₅₀ von CuSO₄ wurde bei Ratten um mehr als den Faktor 11 von 43 auf 495 mmol/kg erhöht^{<1402,1405>}. Von den untersuchten Chelatbildnern war DMPS am effektivsten^{<678>}.

Tierexperimentell (Maus, Ratte, Kaninchen, Schaf) war DMPS ein wirksames Antidot bei Kupfervergiftungen^{<1,63,706,911>}. Bei akuten Vergiftungen steigerte es die Überlebensraten^{<38,250,524,676,678,937,1135,1136,1402,1405>}. So überlebten 82 % der Mäuse eine Vergiftung



	Überlebensrate (%)	Mittlere Überlebenszeit (Tage)
CuSO ₄	0	3
CuSO ₄ + DMPS	90	12,0
CuSO ₄ + NaHCO ₃	40	4,6
CuSO ₄ + NH ₄ Cl	0	2,0
CuSO ₄ + DMPS + NaHCO ₃	80	5,5
CuSO ₄ + DMPS + NH ₄ Cl	20	3,1

Abhängigkeit der Überlebensraten von Mäusen von der DMPS-Dosierung bei Vergiftung mit 300 bzw. 500 mg CuSO₄/kg KG^{<38,1402>}

Einfluss von Alkalisierung und Ansäuerung auf die Überlebensraten von Mäusen (500 mg CuSO₄/kg KG s.c.)^{<38,1402>}

Die Überlebensraten waren höher als bei DPA (3,3-fach)^{<678,1402>}, das in Deutschland primär zur Behandlung des Morbus Wilson (Kupfer-speicherkrankheit) empfohlen wird^{<578>}. Wurden Kupfer und DMPS als Komplex verabreicht,

überlebten die Mäuse die 2-fache LD₅₀ von CuSO₄ ohne Symptomatik einer Kupfervergiftung^{<937>}. Die mittlere Überlebenszeit wurde von einem Tag auf 13,1 Tage verlängert^{<250>}.

Die Alkalisierung des Harns mit NaHCO₃ hatte keinen signifikanten Effekt auf die Überlebensrate, während die Ansäuerung mit NH₄Cl die Mortalität steigerte^{<38,1402>}.

Untersucht man die Abhängigkeit der Überlebensraten von der verabreichten DMPS-Dosis (CuSO₄ 300 bzw. 500 mg/kg KG s.c.), so findet man ein Maximum bei einer Dosis von ≈ 100 mg/kg KG. Darüber nimmt die Überlebensrate wieder ab^{<38,250,1402>}. Da die LD₅₀ von DMPS bei der Maus 1.710 mg/kg beträgt^{<566>}, ist davon auszugehen, dass der DMPS-Kupfer-Komplex in höherer Dosierung toxische Effekte hat^{<250>}.

Fazit:
DMPS steigert die Überlebensrate und die Überlebenszeit bei Vergiftungen mit Kupfer. Dabei erwies es sich als der effektivste der untersuchten Chelatbildner.

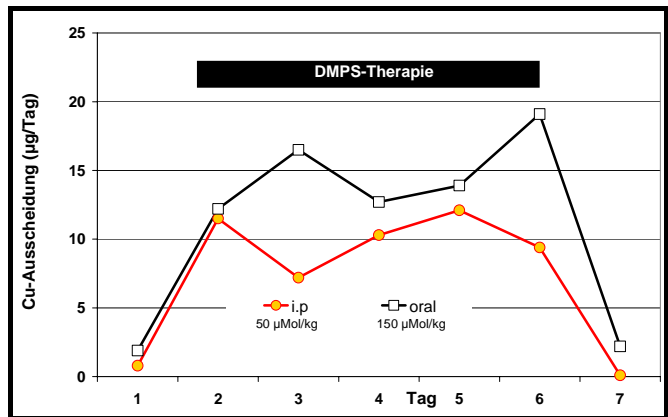
6.1.17.3 Kupferausscheidung

DMPS (mg/kg)	Kumulative Cu-Exkretion
25	171 %
50	197 %
100	235 %

Abhängigkeit der kumulativen Cu-Ausscheidung von der DMPS-Dosis (in % der unbehandelten Kontrolle)^{<937>}

CB	Cu im Urin (µg/24 hr)
Kontrolle	10,02
DTPA	10,76
BAL	12,84
DMSA	14,04
Trien	15,44
DMPS	24,64
DPA	26,26

Einfluss der i.p.-Gabe von CB auf die tägliche Cu-Ausscheidung im Urin von Ratten^{<1163>}



Vergleich der oralen und parenteralen Gabe von DMPS auf die renale Cu-Ausscheidung (µg/24 h)^{<1163>}

DMPS steigerte die tägliche Kupferausscheidung^{<38,1163>}. Insbesondere die renale Ausscheidung war erhöht^{<1163,1369>}, während die fäkale Exkretion nicht beeinflusst war^{<1163>}. Die kumulative Gesamtausscheidung nahm mit steigender DMPS-Dosis zu^{<1163>}. DMPS zeigte dabei eine ähnliche Wirkung wie DPA, das Mittel der Wahl zur Behandlung des Morbus Wilson. Dem Trien, das ebenfalls zur Behandlung des Morbus Wilson eingesetzt wird, war es signifikant überlegen^{<1163>}. Um mit oraler Gabe von DMPS eine ähnliche Wirkung wie mit der i.p.-Gabe zu erreichen, musste die dreifache Dosis verabreicht werden^{<1163>}.

Bei zwei Schafen, die vorher über 5 Wochen CuSO₄ erhalten hatten, steigerte die orale Gabe von DMPS die Kupferausscheidung im Urin auf das Zwei- bis Dreifache^{<1369>}.

6.1.17.4 Verteilung des Kupfers

Bei chronischer Kupfervergiftung reicherte sich das Schwermetall insbesondere in den Mitochondrien der Leber an^{<699>}, wo es an die SH-Gruppen der Proteine gebunden wurde^{<1402>}. Die Gabe von DMPS führte, abhängig vom Therapieschema bzw. der Dosis, zu einer Abnahme^{<6,38,937,1163,1402>} bzw. keiner Veränderung^{<699>} des Kupfergehalts in der Leber. Höhere Dosen waren effektiver^{<1402>}. Die Senkung betraf die verschiedenen hepulären Subfraktionen Mitochondrien, Mikrosomen und Zytoplasma^{<1402>}. Der Kupferspiegel in den Nieren wurde gesenkt^{<38,179,937,1163,1402>}. Höhere Dosen waren effektiver^{<1163,1402>}. Der Schwermetallgehalt

DMPS (mg/kg)	Leber	Nieren	Blut
50	72	50	76
100	41	46	99
200	31	42	99

Kupfergehalt in Abhängigkeit von der DMPS-Dosis (in % der unbehandelten Kontrollen)^{<38,1402>}

von Blut, Gehirn und Intestinum wurde nicht signifikant beeinflusst^{<38,1163,1402>}. Aus Erythrozyten wurde Kupfer durch DMPS ausgeschleust^{<1226>}.

Nach dem Absetzen des DMPS kam es im Organismus zu einer Umverteilung des Kupfers. Leber und Nieren wurden durch das Schwermetall aus anderen Kompartimenten wieder belastet^{<937>}. Die Gabe von DMPS bewirkte durch die Reduktion der Leber- und Nierenspeicher eine Störung des Gleichgewichts zwischen den verschiedenen Kompartimenten, in denen das Kupfer gespeichert wurde. Damit übte es einen „Sogeffekt“ auf Depots aus, die nicht direkt vom DMPS erreicht werden konnten^{<1163>}.

Zeit (Tage)	Leber	Nieren
1	66	14
2	48	27
5	120	88

Änderung des Cu-Gehalts in Leber und Nieren nach einmaliger Gabe von DMPS, 20 Minuten nach CuSO₄ (in % der unbehandelten Kontrollen)^{<937>}

Bereits 24 Stunden nach der Kupfergabe entwickelten die Tiere tubuläre Nierennekrosen. Die baldige Gabe von DMPS verhinderte die toxischen Effekte des Metalls auf Leber und Nieren^{<937>}.

Durch Alkalisierung mit NaHCO₃ konnte der positive Effekt von DMPS auf Leber und Nieren noch gesteigert werden. Eine Ansäuerung mit NH₄Cl dagegen führte in der Leber zu einer gesteigerten Kupferablagerung^{<38,1402>}.

	Nieren	Leber	Blut
NaHCO ₃	88	81	95
NH ₄ Cl	167	100	98

Einfluss der Alkalisierung oder Ansäuerung auf die Wirksamkeit der DMPS-Therapie (in % zu den nur mit DMPS behandelten Tieren)^{<38>}

Die gleichzeitige Gabe von DMPS und Trien bzw. DPA zeigte keine synergistischen Effekte^{<1163>}. Die gleichzeitige Gabe von Decholon (Choleretikum) hob die Wirksamkeit von DMPS auf^{<250>}. In Gegenwart des Tripeptids Glycyl-Glycyl-Histidin GGH nahm die Ausscheidung zu^{<1163>}. Die zusätzliche Gabe von Phenobarbital beeinflusste die Cu-Ausscheidung nicht^{<1163>}.

Die subconjunctivale Gabe von DMPS verhinderte bei Kaninchen die toxischen Effekte von Kupferfremdkörpern im Auge von Kaninchen^{<534>}.

Fazit:

DMPS steigert die renale Ausscheidung von Kupfer. Der Schwermetallspiegel in den Nieren und der Leber wurde gesenkt. Die Wirksamkeit von DMPS entsprach der von DPA, in Deutschland Mittel der Wahl bei der Behandlung von Morbus Wilson.

6.1.18 Lithium (Li)

DMPS hatte bei Mäusen keinen Einfluss auf die toxischen Wirkungen von Lithiumsalzen^{<1255>}.

Fazit:

Ein direkter Einfluss von DMPS auf den Lithiumspiegel ist nach chemischen Gesetzmäßigkeiten nicht zu erwarten. Deshalb ist DMPS auch während einer Behandlung mit Lithium nicht kontraindiziert.

6.1.19 Mangan (Mn)

Aus einer Suspension von MnO₂ (Partikelgröße < 5 µ) lagerte sich das Metall an Plasmaproteine an. Der Zusatz von DMPS hatte im Gegensatz zu EDTA keinen signifikanten Einfluss auf die gebundene Metallmenge^{<439>}. Bei Hunden war unter DMPS die Manganausscheidung im Urin erhöht^{<1374>}. DMPS zeigte bei Ratten mit einer Manganvergiftung praktisch keine Wirksamkeit^{<805,1553>}. Die Manganausscheidungen in

	Ca-DTPA	DMPS	DPA
Skelett	5,4	81,8	94,5
Leber	9,8	119	89,1
Muskulatur	2,6	86,0	98,2
Nieren	4,4	101	106
Pankreas	3,9	92,3	82,4

Einfluss der sofortigen Gabe von CB auf die Mn-Spiegel von Ratten (% der Kontrolle)^{<805>}

Urin und Fäzes entsprachen sowohl bei sofortigem als auch bei verzögertem Therapiebeginn (eine Woche nach der Gabe von $^{54}\text{MnCl}_2$) der Kontrolle^{<1553>}. Die Manganspiegel in Skelett, Leber, Lunge, Nieren, Gehirn, Muskeln und Pankreas wurden nicht beeinflusst^{<805,1553>}. Dagegen senkte die Gabe von DTPA die Manganspiegel^{<805,1553>}.

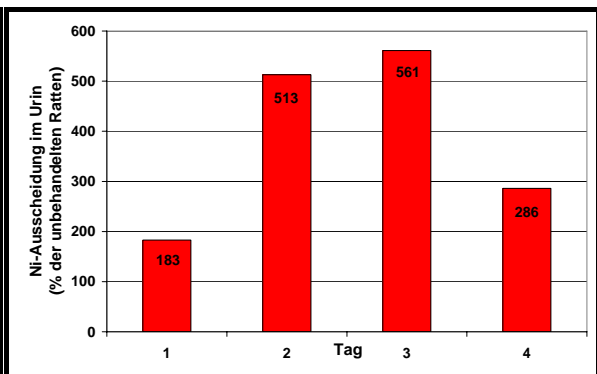
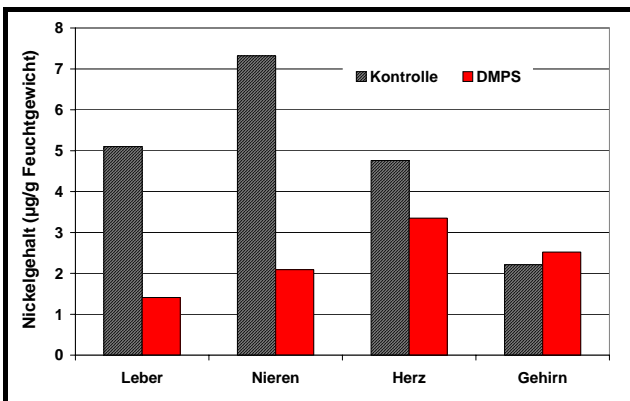
Fazit:
DMPS hat offensichtlich keine Wirkung bei Vergiftungen mit Mangan. Deshalb ist DMPS bei dieser Vergiftung nicht indiziert.

6.1.20 Molybdän (Mo)

DMPS besaß bei Mäusen einen protektiven^{<80,978>} und therapeutischen^{<978>} Effekt bei Vergiftungen mit Natriummolybdat (Na_2MoO_4)^{<80>} bzw. Molybdänsulfid (MoS_3)^{<978>}.

Die Wirksamkeit von DMPS bei Vergiftungen mit Molybdän kann nicht beurteilt werden. Dafür reichen die vorliegenden Ergebnisse noch nicht aus.

6.1.21 Nickel (Ni)



Einfluss von DMPS (1 Injektion pro Tag) auf die Ni-Spiegel von Ratten nach chronischer Ni-Exposition^{<1331>}

Einfluss der Gabe von DMPS (1 Injektion pro Tag) auf die Ni-Ausscheidung im Urin (% der unbehandelten Kontrolle)^{<1331>}

Bei Experimenten mit NB4 (menschliche Leukämie)-Zellen und Plasmiden steigerte der Zusatz von Dithiolen die Zahl der durch Nickel bewirkten Brüche im DNA-Strang (DMSA > DMPS > BAL). Möglicherweise sind dabei - wie beim Kupfer - intermediär gebildete Sauerstoffradikale verantwortlich, da die Zugabe von Antioxidantien die Reaktion verhindert^{<876>}.

Chelatbildner	Überlebensrate (%)	
	Ni-Acetat ^{<137>}	NiCl ₂ ^{<179>}
Kontrolle		0
Ca-DTPA	90	75
Zn-DTPA	0	0
BAL	10	
DMSA	60	93
Trien	70	
DMPS	80	50
DPA	100	67

Einfluss der i.p.-Gabe von CB auf die Überlebensraten von Mäusen^{<137,179>}

DMPS erwies sich als effektives Antidot bei Vergiftungen mit Nickel^{<706>}. Die Gabe von DMPS 20 Minuten nach der Applikation von Nickelacetat (LD_{90}) reduzierte die Mortalität bei Mäusen^{<117,179>}. 50 %^{<779>} bzw. 80 %^{<677>} der Tiere überlebten, während in der Kontrollgruppe alle starben. 40 % der Kaninchen überlebten eine LD_{100} , 80 % eine LD_{80} Vergiftung^{<207>}. Die Gegenwart von Calciumionen beeinflusste die Wirksamkeit nicht^{<677>}.

Nach chronischer Vergiftung mit NiSO_4 steigerte die Gabe von DMPS bei Ratten die Nickelausscheidung im Urin nicht, während sie im Stuhl erhöht war. Auch am 4. Therapietag war die Ausscheidung noch erhöht^{<1429>}.

Die durch die Nickelgabe veränderten biochemischen Paramet-

er in Blut (Glukose), Plasma (Ceruloplasmin, α -Aminosäuren) und Urin (α -Aminosäuren) besserten sich. Der Schwermetallgehalt in Leber, Nieren und Herz wurde verringert. Der Nickelgehalt des Gehirns wurde nicht statistisch signifikant beeinflusst^{<1331,1429>}.

Fazit:

DMPS steigert die renale Ausscheidung von Nickel. Der Schwermetallspiegel in Nieren, Leber und Herz wird gesenkt. Die Überlebensraten werden gesteigert. Deshalb scheint DMPS ein geeignetes Antidot zur Behandlung von Intoxikationen mit Nickel zu sein.

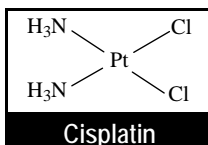
6.1.22 Palladium (Pd)

Bei Mäusen hatte die sofortige Gabe von DMPS keinen Einfluss auf die akute Toxizität von Palladiumchlorid PdCl₂. Die Letalität wurde nicht verringert. Auch DMSA, DPA oder Ca-DTPA senkten die Mortalität nicht^{<953>}.

Fazit:

Die Wirksamkeit von DMPS bei Vergiftungen mit Palladium kann nicht beurteilt werden. Bei akuten Vergiftungen ist es offensichtlich wirkungslos.

6.1.23 Platin (Pt)



Die sofortige Gabe von DMPS erhöhte die Überlebensrate von Mäusen bei akuter Vergiftung mit Cisplatin, war allerdings weniger effektiv als DMSA^{<701>}.

DMPS steigerte zwar die Pt-Ausscheidung im Urin von Ratten, denen Cisplatin i.v. verabreicht wurde, der Effekt war jedoch zu gering, um zu einer Abnahme der Nierenbelastung zu führen. Ca-DTPA war ohne Wirkung. Eine viertägige Behandlung mit DMSA führte dagegen zu einem geringeren Pt-Spiegel in den Nieren^{<1155>}.

Chelatbildner	Pt-Gehalt der Nieren	Pt-Ausscheidung im Urin
Kontrolle	2,21	10,1
DMPS	2,21	13,6
DMSA	1,76	13,5
Ca-DTPA	1,90	10,0

Einfluss einer 4-tägigen Behandlung mit verschiedenen Chelatbildnern von Ratten nach Gabe von Cisplatin auf den Pt-Gehalt der Nieren und die Pt-Ausscheidung im Urin (% der injizierten Dosis)^{<1155>}

Fazit:

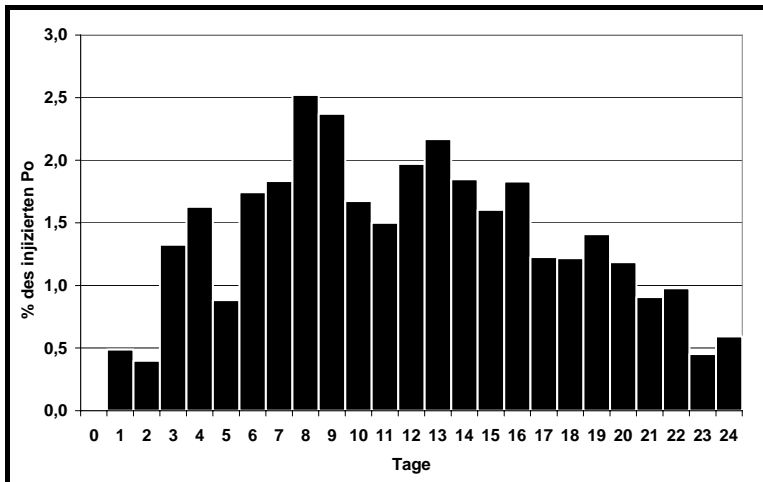
Die Wirksamkeit von DMPS bei Vergiftungen mit Platin kann nicht beurteilt werden.

Bei Meerschweinchen zeigte die prophylaktische Gabe von DMPS positive Effekte gegen die ototoxischen Effekte von Cisplatin^{<189>}.

6.1.24 Polonium (Po)

Polonium reagiert mit SH-Gruppen von Proteinen und hat eine hohe Affinität zu Erythrozyten. Die wichtigsten Speicherorgane für Polonium sind Blut, Leber, Milz, Nieren, Lymphknoten und Knochenmark. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend über den Stuhl^{<1320>}.

Wurde Blut von Ratten, denen 2 Tage zuvor ²¹⁰Po i.v. verabreicht wurde, mit DMPS inkubiert, wurden 63 % des an die Erythrozyten gebundenen α -Strahlers entfernt, während es ohne DMPS nur 1 bis 2 % waren. Eine Inkubationszeit von 1 oder 9 Stunden machte dabei keinen Unterschied. Wurde das Blut den Tieren erst nach 7 Tagen entnommen, zeigten die längeren Inkubationszeiten dagegen eine höhere Effektivität (53 % nach 9 Stunden gegen 45 % nach 1 Stunde). Dies deutet



Tägliche Ausscheidung von ²¹⁰Po im Urin von Ratten unter der Gabe von DMPS (% der injizierten ²¹⁰Po-Dosis)^{<1228,1320>}

in Urin und Stuhl und so zu einer verminderten Gesamtkörperbelastung. Mit Ausnahme der Nieren wurden die ²¹⁰Po-Spiegel in allen untersuchten Organen gesenkt^{<1219,1499>}. Der Effekt war dosisabhängig. Hohe DMPS-Dosen verhinderten die ²¹⁰Po-Anreicherung in den Nieren^{<1499>}. DMPS war effektiver als DMSA bei gleicher Dosierung^{<1499>}. Bei der gleichzeitigen Anwendung von DMPS und Dithiocarbamaten war im Vergleich zur Monotherapie mit DMPS die Gesamtkörperbelastung reduziert. Die Po-Anreicherung insbesondere in den Muskeln, aber auch in den Nieren war geringerer, dafür war der Gehalt des Radionuklids in der Leber und im Gehirn erhöht^{<1499,1501>}.

Die sofortige Injektion von DMPS steigerte die Aufnahme von s.c. verabreichtem Po. Während ohne DMPS 30-40 % der applizierten Dosis am Injektionsort verblieben, waren es nach DMPS nur noch 12-14 %^{<1640>}. Eine spätere Injektion war ohne Effekt^{<1640>}. Deshalb ist die chirurgische Exzision der Wunde eine essentielle Erste-Hilfe-Maßnahme^{<1639>}.

Tierexperimentell erhöhte die sofortige Gabe von DMPS die Überlebensraten nach Gabe von Polonium durch erhöhte Ausscheidung^{<1137>} und schnelle Entfernung des α-Strahlers aus radiosensitiven Bereichen (Knochenmark, Milz)^{<1170,1474,1502>}. Höhere Dosen und häufigere Gaben waren effektiver^{<1137>}. Während bei sofortigem Therapiebeginn mit DMPS 78 % der behandelten Ratten überlebten, überlebten in der Kontrollgruppe nur 23 %^{<64>}. Ein Therapiebeginn nach 12 Stunden führte zwar zu einer erhöhten Ausscheidung, die Überlebensrate war jedoch nicht erhöht^{<1137>}. Bei Ratten steigerte die frühzeitige Injektion hoher Dosen von DMPS (100 mg/kg K.G.) die Überlebenszeiten um den Faktor 3 bis 4. Die Ausscheidung von ²¹⁰Po im Urin wurde auf das 30- bis 40-fache gesteigert, die im Stuhl im Vergleich zur Kontrolle verdoppelt^{<1638>}. Die mittlere Überlebenszeit wurde mehr als verdoppelt^{<64,387,1474>}. Auch bei Hunden steigerte DMPS die Überlebensrate^{<1171>}. Dabei wirkte DMPS vermutlich nicht nur als Chelatbildner, sondern hatte zusätzlich einen protektiven Effekt gegen Strahlenschäden^{<1476>}.

DMPS steigerte die Ausscheidung von ²¹⁰Po im Urin^{<1501>} und Stuhl. Die Gesamtausscheidung war signifikant erhöht^{<1219,1228,1320>}. DMPS war am effektivsten, wenn es unmittelbar nach dem Polonium gegeben wurde. Je mehr Zeit zwischen der Verabreichung des Radionuklids und dem Einsatz des Chelatbildners verging, desto geringer war seine Wirkung^{<1501>}. Bei einer kontinuierlichen Gabe von DMPS schieden Ratten auch nach 24 Tagen signifikant mehr ²¹⁰Po im Urin aus

	Blut	Plasma	Leber	Knochen	Gehirn	Milz	Nieren
DMPS oral	28	48	94	21	27	14	971
DMPS i.p.	16	57	124	15		8	850
Ca-DTPA i.p.	77	106	131	108		92	120
DPA i.p.	37	94	111	64		42	326
DPA oral	66	91	83	85	73	74	171

Einfluss von DMPS, DTPA und DPA auf den ²¹⁰Po-Gehalt verschiedener Organe von Ratten (% des ²¹⁰Po-Gehalts in unbehandelten Kontrolltieren)^{<1320,1502>}

darauf hin, dass ²¹⁰Po inzwischen in schwerer mobilisierbare Kompartimente umverteilt wurde^{<1495>}.

DMPS steigerte die Po-Ausscheidung bei Ratten^{<387,1170>}, führte so zu einer verringerten Gesamtkörperbelastung^{<1499>} und damit zu erhöhten Überlebensraten (1,5 bis 3-fach) bei Ratten und Hunden^{<1170>}. „DMPA or DMPS, but not DMSA, will mobilize ²¹⁰Po in rats and increase its excretion“^{<49a>}.

Die s.c.-Gabe von DMPS über 5 Tage führte bei Ratten zu einer erhöhten Ausscheidung des α-Teilchen emittierenden Radionuklids

als die unbehandelten Kontrolltiere^{<1228,1320>}.

Die einmalige Gabe von DMPS 1 Stunde nach Applikation von ²¹⁰Po(NO₃)₂ steigerte die Ganzkörperbelastung.

Der Radionuklidgehalt war

- im Blut vermindert^{<64,1320,1499,1501,1502>} oder erhöht^{<1221>}
- im Plasma verringert^{<1320,1500-1502>} oder unverändert^{<1221>}
- in der Leber verringert^{<64,1499>} bzw. nicht signifikant beeinflusst^{<1221,1320,1500,1501>}
- in Knochen verringert^{<64,1221,1320,1499,1501,1502>}
- in den Muskeln verringert^{<1221>}
- im Herz verringert^{<64>}
- in den Lungen verringert^{<64>}
- in den Hoden verringert^{<64>}
- in der Milz verringert^{<64,1320,1499,1501,1502>} oder unverändert^{<1221>}
- im Gehirn unverändert^{<1221,1499,1500>} oder gesenkt^{<64,1320,1501,1502>}.

Bei den Nieren führte die Behandlung zu einer deutlichen Anreicherung des Radionuklids^{<64,1170,1221,1228,1320,1499,1501,1502>}.

Gabe von DMPS nach	Blut	Plasma	Leber	Milz	Skelett	Nieren	Gehirn
1,5 Minuten	15	58	124	8	15	773	
1 Stunde	27	56	112	58	44	389	
1 Tag	19	59	134	68	56	249	
2 Tagen	104	78	83	75	82	243	87
4 Tagen	100	83	96	97	97	196	94
8 Tagen	88	90	98	81	103	182	89

. Damit erhöhte sich das Risiko eines Nierentumors^{<1170>}. Andere

Abhängigkeit der Effektivität des DMPS von der Zeit zwischen der Verabreichung des Poloniums und des Chelatbildners (% der unbehandelten Kontrollen)^{<1501>}

Autoren beobachteten keine Veränderung gegenüber der Kontrolle^{<64>}. Eine Alkalisierung des Harns verhinderte diese Anreicherung nicht^{<1501>}. Höhere Dosen waren wirksamer^{<1501>}. Eine kontinuierliche Gabe von DMPS führte wieder zu einer Abnahme^{<1228,1320>}.

Eine Therapie mit DMPS (s.c.), die 1 Stunde nach der s.c.-Gabe von ²¹⁰Po begonnen und über 20 Tage fortgeführt wurde, verringerte die ²¹⁰Po-Spiegel in Leber, Lunge, Blut, Milz, Herz, Hoden, Knochen und Gehirn. In den Nieren entsprach die ²¹⁰Po-Belastung der der Kontrolltiere^{<75>}.

DMPS war sowohl oral als auch i.p. wirksam^{<1320,1502>}. Die parenterale Gabe war bei gleicher Dosis dreimal wirksamer^{<1502>}. Um den gleichen Effekt zu erreichen musste oral die 3-fache Dosis der i.m.-Dosis verabreicht werden^{<1499>}.

Die erhöhte Strahlenbelastung der Nieren führte zu pathologischen Veränderungen, die teils reversibel waren, teils aber auch zur Nephrosklerose führten^{<387,1170,1171,1502>}. Dagegen waren die Schäden am hämatopoetischen System verringert^{<387,1474,1502>}. Die als Folge der Poloniumwirkung auf den DNA-Metabolismus erhöhte renale Deoxycytidinausscheidung wurde gesenkt^{<1474>}.

Fazit:

DMPS steigert die Überlebensraten bei Vergiftungen mit Polonium. Die Ausscheidung des Radionuklids wird erhöht, die Po-Spiegel und damit die Strahlenbelastung in den meisten Organen verringert. Insbesondere die frühe, hochdosierte und über lange Zeit durchgeführte Therapie war effektiv. Allerdings führt DMPS zu einer Anreicherung des Poloniums in den Nieren und erhöht damit das Risiko pathologischer Veränderungen inclusive eines Nierentumors.

6.1.25 Quecksilber (Hg)

Quecksilber hat eine hohe Affinität zu Sulfhydrylgruppen^{<564,727,991,1066,1294,1544>}. Fast jedes Protein ist deshalb ein potentieller Reaktionspartner^{<60,1544>}. Durch die Schwermetallanlagerung werden die Enzyme in der Regel inaktiviert^{<727,1066,1294,1453>}, der physiologische Metabolismus wird gestört^{<727,1294,1453>}. Die daraus resultierenden klinischen Symptome manifestieren sich eventuell erst nach längerer Zeit^{<1066>}. Durch prophylaktische Gabe von DMPS konnten die Störungen vermieden werden^{<1453>}.

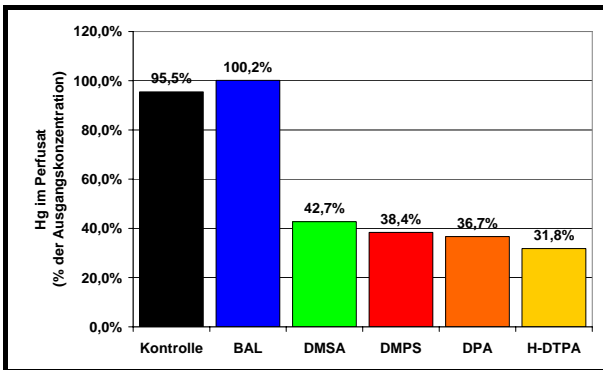
6.1.25.1 Untersuchungen in-vitro und an Zellen

Die molekularbiologische Wirkung des Quecksilbers beruht im Wesentlichen auf der Reaktion der Quecksilberionen mit Sulfhydrylgruppen. Wegen der unterschiedlichen Verteilung zeigen organische und anorganische Verbindungen verschiedene Wirkungen. Anorganische Verbindungen beeinträchtigen in erster Linie die Nierenfunktion. Organische Verbindungen wie Methylquecksilber dagegen wirken wegen ihrer Lipidlöslichkeit primär auf das ZNS^{<1102>}. Außerdem akkumulieren organische Verbindungen zu ca. 90 %^{<1195>} in den Erythrozyten^{<1102>}, wo sie an die SH-Gruppen des Glutathions und Hämoglobins gebunden werden^{<1195>}. Das Verhältnis des Quecksilbergehalts in Erythrozyten zu dem Gehalt im Plasma erlaubt deshalb Rückschlüsse auf die Art der Quecksilberverbindung^{<1102>}.

6.1.25.1.1 Anorganische Quecksilberverbindungen

¹H-NMR-Untersuchungen an Erythrozyten zeigten, dass Hg²⁺ zunächst mit Glutathion und Hämoglobin zu einem Komplex reagiert. War alles Glutathion komplexiert, lagerte sich das Schwermetall auch an Ergothionein an. Nach Zugabe von DMPS wurde zuerst das an das Ergothionein gebundene Quecksilber mobilisiert, bei höheren Konzentrationen auch das an das Glutathion gebundene, letzteres allerdings nicht vollständig^{<1198>}.

Untersuchungen an Humanserum zeigten, dass DMPS konzentrationsabhängig Hg²⁺ aus seinen Bindungen an Serumproteine freisetzte. Zuerst wurde das an die Carboxyl-, danach das an die Sulfhydrylgruppen gebundene Schwermetall mobilisiert, während der Gehalt der Globuline unverändert blieb^{<1294>}. In-vitro mobilisierte DMPS über 90 % des an Albumin gebundenen Quecksilbers^{<9,10,1535>}.



Im Perfusat verbleibendes Hg nach in-vitro Hämodialyse (90-minütige Dialyse)^{<407>}

Der Hg-DMPS-Komplex ist dialysabel. Hämodialyseexperimente mit Plasma und HgCl₂ zeigten in-vitro, dass die in das Dialysat übergegangene Quecksilbermenge sich durch Zugabe von DMPS vervielfachte. Während ohne Zusatz nach 90-minütiger Dialyse noch 95,5 % des HgCl₂ im Plasma waren, waren es nach Zugabe von 1 mmol DMPS nur noch 38,4 %^{<407>}.

Phytochelatine, schwefelhaltige Peptide, sind Teil des zellulären Entgiftungssystems für Pflanzen, in dem sie Schwermetalle binden und dadurch deren Toxizität verringern. Durch Zusatz von DMPS zu isoliertem Protein wurde Quecksilber aus seinen Bindungen gelöst und ungebundenes Phytochelatin wieder freigesetzt. DMSA dagegen vermochte nicht, Hg aus seinen Bindungen an Phytochelatine zu lösen^{<631>}.

Von HgCl₂ behandelten Kaninchen wurden histologische Schnitte der Nierenrinden angefertigt. Die Schnitte der vergifteten Tiere wurden in Fixierbäder eingebracht, denen unterschiedliche Chelatbildner zugesetzt waren. Die Chelatbildner senkten die Hg-Spiegel in folgender Reihenfolge: DMPS >> DMSA ≈ DPA >> EDTA. In einer zweiten Versuchsreihe wurden die Schnitte unbehandelter Kontrolltiere erst in HgCl₂-haltige Lösung, dann in Chelatbildner-Lösung gebracht. Diese senkten den Hg-Spiegel wieder: DMPS > DMSA > DPA >> EDTA. Alle Chelatbildner senkten in beiden Experimenten außerdem den Zn-Spiegel in den Schnitten^{<705>}.

In-vitro hemmte HgCl₂ die Enzymaktivität von Lactase in Dünndarm-Homogenisaten aus Meerschweinchen. Der Zusatz von DMPS reduzierte die Hemmung. Bei einem Verhältnis Hg:SH = 1:1 war die Enzymaktivität wieder völlig hergestellt^{<386>}. Die gleichzeitige oder spätere Zugabe von DMPS verminderte die Blockade des Enzyms Na-K-ATPase durch HgCl₂ um bis zu 70 %. Bei einer sehr späten Zugabe war die Enzymhemmung allerdings bereits irreversibel^{<45,634>}.

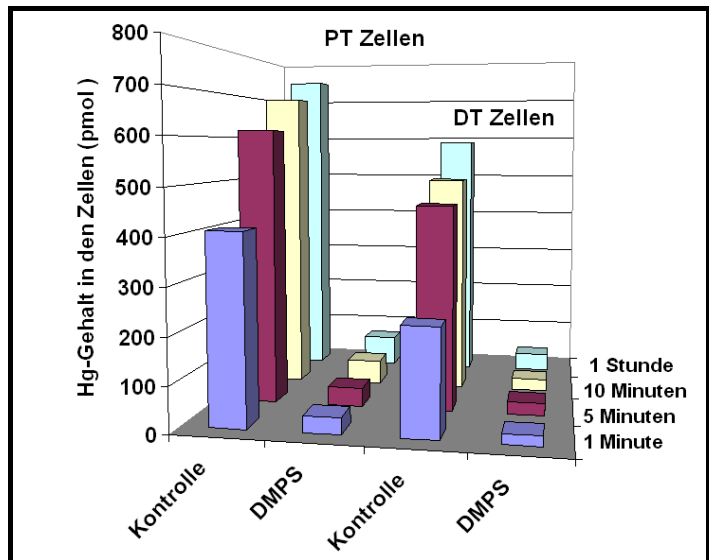
Bei Blutplättchen verhinderte DMPS die HgCl₂-induzierte Abnahme der Glutamatbindung^{<195a,196>}. Bei Versuchen mit Nierenzellen vom Opossum verminderte der gleichzeitige Zusatz von DMPS die zytotoxischen Wirkungen von HgCl₂^{<238>}. Die Zugabe von HgCl₂ zu kortikalen Zellkulturen führte

Bei Blutplättchen verhinderte DMPS die HgCl₂-induzierte Abnahme der Glutamatbindung^{<195a,196>}. Bei Versuchen mit Nierenzellen vom Opossum verminderte der gleichzeitige Zusatz von DMPS die zytotoxischen Wirkungen von HgCl₂^{<238>}. Die Zugabe von HgCl₂ zu kortikalen Zellkulturen führte

zum Absterben von ca. 50% der Nervenzellen. Der Zusatz von DMPS verhinderte dies. EDTA war ohne Wirkung^{<857>}.

DMPS ist ein sehr effektiver Inhibitor für die Quecksilberanreicherung in proximalen und distalen tubulären Nierenzellen. Es verhinderte die Aufnahme von Hg^{2+} in die Zellen um bis zu 60 %^{<820>}. In-vitro wird Hg^{2+} innerhalb von 5 Sekunden in luminale und basolaterale Membranvesikel aus Rattennieren transportiert und gebunden. Der Zusatz von DMPS vermindert die Anlagerung des Schwermetalls^{<1598>}.

Perfusionsexperimente an proximalen Nierentubuli von Kaninchen zeigten, dass Hg^{2+} relativ schnell in die tubulären Epithelialzellen aufgenommen und eingelagert wird. Dies führt zu pathologischen Veränderungen und schließlich zu Zellnekrosen. Durch gleichzeitige Gabe von DMPS wurden die Hg^{2+} -Aufnahme und damit die pathologischen Reaktionen verhindert. Dabei wird das DMPS offensichtlich durch das OAT (Organische Anionen Transport)-System aktiv in die Zellen transportiert. Der Zusatz der OAT-Hemmer Glutamat oder PAH verhinderte die Wirkung des DMPS. Wurde DMPS erst nach dem Hg^{2+} den Lösungen zugesetzt, wurde bereits gebundenes Hg^{2+} wieder freigesetzt und konnte in den Perfusionslösungen nachgewiesen werden^{<1597>}.



Verringerung der Hg-Aufnahme in proximale und distale tubuläre Nierenzellen^{<820>}

In-vitro blockierte DMPS dosisabhängig die Hg-induzierte Aggregation von Milzzellen und reduzierte so die proliferative Antwort der Milzlymphozyten. In-vivo verminderte DMPS bei empfindlichen Mäusestämmen die durch HgCl_2 induzierte Antikörperbildung der Milz und die Ablagerung in Immunkomplexen in den Nieren. Dadurch verhindert es die Hg-induzierten immunologischen und immunopathologischen Auswirkungen^{<620>}.

Der Zusatz von HgCl_2 bewirkte an synaptischen Membranen, die aus Rattengehirnen isoliert waren, eine Verminderung der Glutamatbindung. Die Zugabe von DMPS, DMSA oder BAL verhinderte diesen Effekt (im Gegensatz zu der Hemmung durch Blei) nicht^{<1362>}.

Nach Inkubation von CHO-Zellen mit anorganischem Quecksilber senkte die Zugabe von DMPS den Hg-Gehalt in den Zellen und verhinderte deren letale Schädigung^{<900>}. In lysierten Retikulozyten verhinderte DMPS weitgehend die Hemmung der Proteinsynthese durch Quecksilber^{<909>}.

Eine Vorinkubation von Nierenzellen und Hepatozyten mit DMPS verringerte die zytotoxischen Effekte von HgCl_2 ^{<1447,1450>}. Otoxische Effekte des Quecksilbers an Kapillarzellen des „Spiralorgans“ konnten bei Meerschweinchen durch gleichzeitige Gabe von DMPS vermieden werden^{<1332>}.

Weder der prophylaktische Zusatz von DMPS noch die Zugabe von DMPS nach dem Quecksilber verhinderten die Zerstörung von D2-Dopaminrezeptoren in entsprechenden Gehirnhomogenisaten von Ratten^{<1274>}.

Die gute Bindung von DMPS zu Quecksilber wurde in Zelluntersuchungen dazu benutzt, eventuell an der Zellaußenseite gebundenes Schwermetall zu entfernen^{<1127,1595>}.

Fazit:

In-vitro-Untersuchungen sowie Experimente an Zellen belegen die sehr gute Wirkung von DMPS bei Vergiftungen mit anorganischem Quecksilber.

6.1.25.1.2 Organische Quecksilberverbindungen

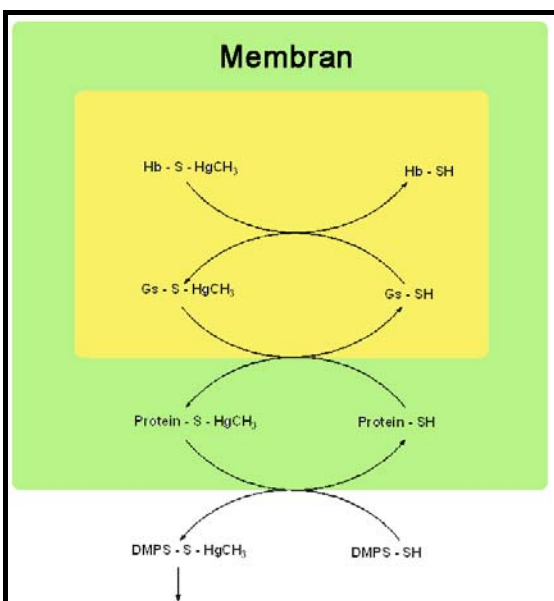
In Erythrozyten gebundenes Methylquecksilber wurde durch Zusatz von Chelatbildnern aus den Zellen ausgeschleust^{<1157,1195>}. Dazu wurde es aus seinen Bindungen an Glutathion mobilisiert^{<10,236>}. Bei mit Methylquecksilber belasteten hämolysierten Erythrozyten konnte nach Zugabe von DMPS wieder freies Glutathion durch ¹H-NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden^{<1197>}.

DMPS	21,0
Glutathion	11,5
Hämoglobin	10,7
Ergothionein	7,9

Komplexbildungskonstanten für Methylquecksilber^{<1195>}

Die Wirksamkeit nahm in folgender Reihenfolge ab: DMSA > DMPS > DPA ~ N-Acetyl-Penicillamin. Die Wirksamkeit der Chelatbildner nahm mit steigender Konzentration zu. DMPS mobilisierte bis zu 80 % des eingelagerten Schwermetalls^{<10>}.

Im Gegensatz zum DMSA lagerte sich der DMPS-Methylquecksilber-Komplex teilweise an die Membran der Erythrozyten an^{<1157,1195>}. Der Effekt wurde sowohl bei menschlichen als auch bei Erythrozyten von Ratten beobachtet^{<1156>}.



Möglicher Wirkmechanismus von DMPS auf intrazellulär gebundenes Methylquecksilber (Hb = Hämoglobin, Gs = Glutathion)^{<1195>}

¹H-NMR Untersuchungen zeigten, dass die Zugabe von DMPS zu einer Suspension intakter menschlicher Erythrozyten relativ schnell das in den Zellen gebundene Methylquecksilber freisetzt. Wegen der schnellen Reaktion vermuten die Autoren, dass DMPS dazu nicht die Zellmembran durchdringen muss, sondern das außen an der Membran befindliche Methylquecksilber abfängt und so eine Reaktionskette in Gang setzt, durch die das intrazellulär gebundene Schwermetall aus der Zelle transportiert wird^{<1195>}.

Bei Hepatozyten war bei gleichzeitiger Gabe von DMPS die Einlagerung des Methylquecksilbers in die Zelle bis zu 90 % verringert^{<10>}.

CH₃-Hg wirkte als Antagonist von muskarinischen Rezeptoren des Rattenhirns. In-vitro löste DMPS die Schwermetallverbindung aus seinen Bindungen und stellte so die Funktionsfähigkeit der Rezeptoren wieder her^{<936,1552>}.

CH₃-Hg passiert die Blut-Hirn-Schranke, wobei es von einem speziellen „L-carrier“ als Komplex mit S-

haltigen Aminosäuren transportiert wird. Experimentell wurde dieser Effekt an Monolayern aus endothelialen Gehirnzellen des Kalbs untersucht. DMPS bzw. der DMPS-MeHg-Komplex beeinflussten die ³H-Leucin-Aufnahme der Zellen nicht, d.h. sie wurden nicht vom Carrier durch die Blut-Hirn-Schranke transportiert^{<945>}.

Der DMPS-Komplex von Methylquecksilber wird, im Gegensatz zum MeHg-L-Zystein-Komplex nicht durch die „Large Neutral Amino Acid Transporter“ LAT1 und LAT2 in die Oozyten von Fröschen geschleust^{<1349>}.

CH₃-HgCl blockiert die Ca²⁺-Kanäle in Pheochromocytoma-Zellen von Ratten. Durch Zugabe von DMPS wurde die Blockade teilweise aufgehoben. DPA war unwirksam^{<1324>}.

Die gute Bindung von DMPS an Methylquecksilber wurde dazu benutzt, um CH₃-Hg von der Außenseite von Vesikeln zu entfernen^{<882>}. In In-vitro-Untersuchungen an Vesikeln aus Kapillarmembranen von der Ratte löste der Zusatz von DMPS an der Oberfläche der Vesikeln gebundenes Quecksilber^{<374>}.

Fazit:
In-vitro-Untersuchungen sowie Experimente an Zellen belegen die sehr gute Wirkung von DMPS bei Vergiftungen mit organischem Quecksilber.

6.1.25.2. Akute Vergiftungen

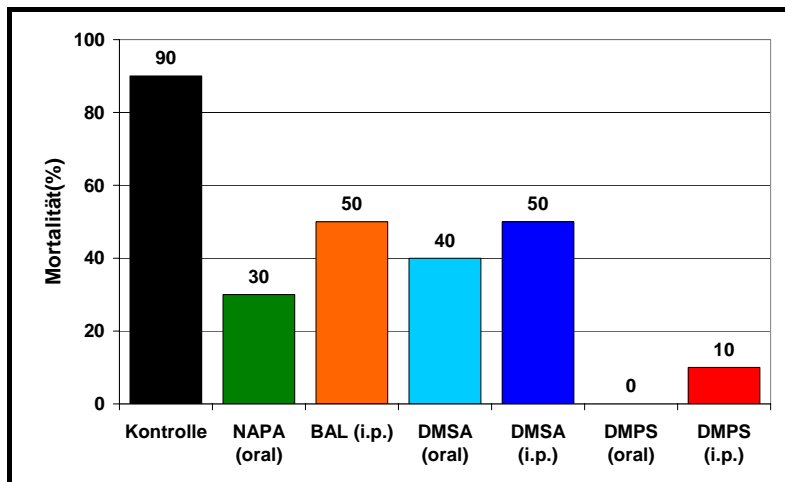
6.1.25.2.1 Überlebensraten

6.1.25.2.1.1 Anorganische Quecksilberverbindungen

Sowohl die orale als auch die parenterale Gabe von DMPS reduzierte die letale Wirkung von HgCl_2 ^{<990,991>}. 60 - 80 % der Mäuse überlebten eine Vergiftung mit 10 mg $\text{HgCl}_2/\text{kg KG}$ i.p. [$\text{LD}_{50}(\text{HgCl}_2) = 6,72 \text{ mg/kg KG}$]^{<134,679>}, während 93 % der Kontrolltiere starben^{<679>}. DMPS steigerte die Überlebensraten^{<2,679,990,1164,1165,1417>} und die Überlebenszeiten^{<1164,1165>} bei Vergiftungen mit anorganischem Quecksilber. Mit den DMPS-Dosen stiegen die Überlebensraten. Histologisch waren nur noch geringe durch HgCl_2 bedingte pathologische Veränderungen in Leber und Nieren nachweisbar^{<679>}.

CB	Überlebensrate (%)
BAL	38
DPA	52
DMPS	60
DMSA	48

Überlebensrate von Mäusen nach i.p.-Gabe von HgCl_2 (LD_{98}) und verschiedener CB^{<679>}



Die Mortalität von Mäusen

nach einer einmaligen oralen Gabe von HgCl_2 wurde durch i.p. bzw. orale Gabe (15 min nach HgCl_2) von 90 % auf 10 bzw. 0% reduziert. DMPS war dabei NAPA, BAL und DMSA überlegen. Die Ganzkörperbelastung wurde vermindert^{<990>}. 6 von 10 Kaninchen überlebten durch Therapie mit DMPS die Gabe von 40 mg $\text{HgCl}_2/\text{kg KG}$ ^{<1072>}.

Überlebensrate von Mäusen nach Gabe von HgCl_2 (400 $\mu\text{mol/kg}$ oral). Die CB (1.600 $\mu\text{mol/kg}$, BAL 400 $\mu\text{mol/kg}$) wurden 15 Minuten später verabreicht^{<990>}

HgCl_2 -Dosis (mg/kg)	0,75	1,0	1,25
Kontrolle	8,6	44,4	75
DMPS nach 6 h	0	5,6	42
DMPS nach 24 h	11,1	33,3	75

Voraussetzung war ein früher Start der Therapie^{<1400>}. Wurde 6 Stunden nach der i.v.-Gabe von HgCl_2 die orale Therapie mit DMPS über 5 Tage begonnen, sank die Mortalität von Ratten. Beginn die Therapie erst 24 Stunden nach der Hg -Verabreichung, war kein Effekt mehr zu beobachten. Die mittlere Überlebenszeit war generell verlängert^{<1164,1165>}.

Einfluss des Beginns der 5-tägigen Therapie mit DMPS (oral) auf die Mortalität (%) von Ratten nach i.v.-Gabe von HgCl_2 ^{<1164,1165>}

Die gleichzeitige Gabe von DMPS senkte die Mortalität von HgCl_2 bei Ratten. Während in der Kontrollgruppe 4 von 18 Tieren verstarben, überlebten alle behandelten Tiere. Die Aktivität der Enzyme Carboanhydrase (CA) und ATPasen aus der Schleimhaut des Zwölffingerdarms oder der Nierenrinde nahm mit steigender HgCl_2 -Konzentration ab. Die gleichzeitige DMPS-Gabe verminderte diese Abnahme weitestgehend. Die morphologischen Veränderungen der Nieren wurden verhindert. Histologisch fanden sich im Gegensatz zu den unbehandelten Tieren keine Hinweise auf eine Nekrose. Die durch das HgCl_2 gesteigerten BUN-Werte im Serum blieben bei den behandelten Tieren im Normalbereich^{<1417>}.

Bei Kaninchen überlebten nach Gabe von DMPS 72 % eine LD_{100} , 90 % eine LD_{80} Vergiftung mit HgCl_2 . Im Urin der überlebenden Tiere waren kein Eiweiß und kein erhöhter Stickstoff nachweisbar. Die nekrotischen Veränderungen in den Nieren waren vermindert. Anstelle einer Anurie trat eher eine Diurese auf^{<207>}.

Fazit:

DMPS steigert die Überlebensraten nach akuten Vergiftungen mit anorganischem Quecksilber. Dabei war es der wirksamste der untersuchten Antidota.

6.1.25.2.1.2 Organische Quecksilberverbindungen

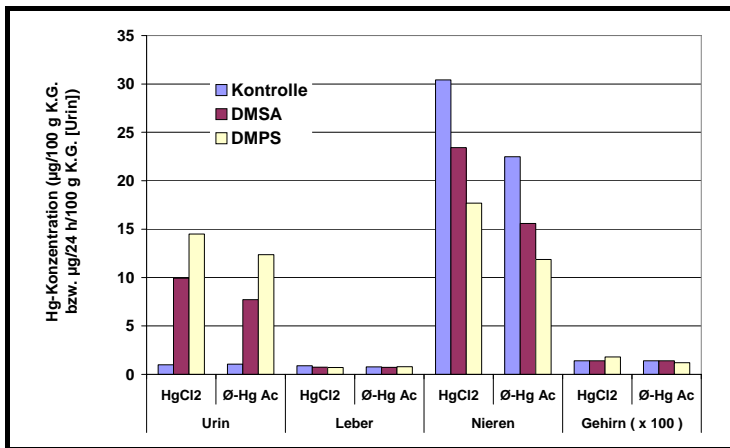
DMPS verminderte die letalen Effekte von Methylquecksilber auf trächtige Muttertiere und erhöhete deren Uberlebensraten^{<498>}. 7 von 10 Kaninchen Überlebten die Vergiftung mit 30 mg/kg Granosan^{<1072>}, einem quecksilberhaltigen Pestizid.

Fazit:

DMPS steigert die Überlebensraten nach akuten Vergiftungen mit organischem Quecksilber. Allerdings liegen nur wenige Untersuchungen vor.

6.1.25.3 Subakute und chronische Vergiftungen

6.1.25.3.1 Ausscheidung und Ganzkörperbelastung



Einfluss von DMPS bzw. DMSA auf die Hg-Ausscheidung im Urin bzw. die Hg-Spiegel in Leber, Nieren und Gehirn bei Ratten nach chronischer HgCl₂- oder Phenylquecksilberacetat-Exposition^{<216>}

Bei Vergiftungen mit anorganischem, organischem und metallischem Quecksilber sowie mit Quecksilberdampf beschleunigte DMPS die Schwermetallausscheidung und führte so zu einer niedrigeren Gesamtkörperbelastung im Vergleich zu den unbehandelten Kontrolltieren. Vor allem zu Beginn der Behandlung wurde die Ausscheidung gesteigert^{<216,1294>}.

Insbesondere wurden dabei die Depots in den Nieren abgebaut^{<274,276,337,376>}. Die vermehrte Ausscheidung erfolgte vor allem Über den Urin. Für die Steigerung der renalen Ausscheidung schienen neben der Chelatbildung auch andere Faktoren eine

Rolle zu spielen^{<279>}. Weil die Mobilisation bei steigender DMPS-Konzentration pro Gabe auf ca. 40 % der Nierenbelastung limitiert war, könnte eventuell ein Anionentransportmechanismus dafür verantwortlich sein^{<744>}. Die Ausscheidung Über die Fäzes hat normalerweise nur eine geringe Bedeutung.

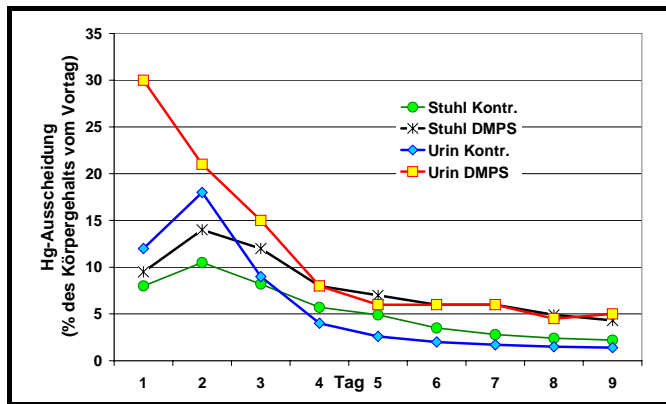
Die Effektivität der Therapie hing vom Zeitpunkt der DMPS-Gabe ab. Die höchste Schwermetallausscheidung und die stärkste Reduktion der Organbelastungen wurde bei sofortigem Therapiebeginn erreicht^{<455>}. Auch die prophylaktische Gabe von DMPS war erfolgreich^{<687,822>}. Aber auch ein verzogelter Therapiebeginn bewährte sich^{<774>}. Selbst nach mehr als einem Monat war die Gabe von DMPS noch wirksam^{<179,216>}. Allerdings besteht bei einem späteren Therapiebeginn die Gefahr, dass die pathologischen Veränderungen durch das Schwermetall bereits irreversibel sind^{<706,1535>}.

Daneben beeinflusste die DMPS-Dosis die Effektivität. Höhere Gaben waren effektiver. Sowohl die orale als auch die parenterale Gabe von DMPS waren wirksam^{<991>}. Bei oraler Gabe war die 2,5-3-fache Dosierung erforderlich, um die gleiche Wirkung wie bei parenteraler Gabe zu erzielen^{<455>}.

6.1.25.3.1.1 Anorganische Quecksilberverbindungen

Die Gabe von DMPS erhöhete sowohl bei sofortigem als auch verzögertem Therapiebeginn die Quecksilberausscheidung im Urin^{<10,211a,627>}. Vor allem zu Beginn der Behandlung wurde die Ausscheidung gesteigert^{<216,453,1294>}. Höhere Dosen waren wirksamer, ein früherer Therapiebeginn effektiver als ein verzogelter, die parenterale Gabe bei gleicher Dosis wirksamer als die orale Gabe (DMPS ist nicht zu 100% bioverfügbar)^{<696>}. Eine quecksilberbedingte Oligurie wurde deutlich verringert^{<1535>}.

Die Ausscheidung des Schwermetalls in die Galle war unter DMPS erhöht^{<276>} bzw. gleich der Kontrolle^{<278>}. Während ohne DMPS das Schwermetall nur an die hochmolekularen Fraktionen der Galle gebunden war, konnte nach Zugabe von DMPS oder BAL in-vivo und in-vitro das Schwermetall (Hg^{2+}) überwiegend in den niedermolekularen Fraktionen nachgewiesen werden^{<1441>}. Die



Effekt von DMPS (i.p.) auf die Ausscheidung von $HgCl_2$ (i.v.) bei Ratten (% des Körpergehalts vom Vortag)^{<1294>}.

gesteigerte fäkale Ausscheidung war auch bei parenteraler Gabe von DMPS nachweisbar^{<211a,276,277,376,687,1600>}, beruhte also nicht nur auf dem nicht resorbierten DMPS-Anteil bei oraler Verabreichung. In anderen Untersuchungen war die Ausscheidung im Stuhl unverändert^{<10>} oder etwas verringert^{<453>}.

Die i.p.-Therapie mit DMPS über 9 Tage, beginnend 6 Stunden nach i.v.-Gabe von $HgCl_2$, senkte bei Ratten den Hg-Gehalt in den Organen von 32,3 auf 3,2 % der applizierten Dosis. Die Ausscheidung im Urin stieg von 37,5 % auf 62 %, die im Stuhl von 29,6 auf 32,5 %^{<1294>}.

Die Gabe von DMPS (i.m.) 4 und 7 Stunden nach i.v.-Applikation von $HgCl_2$ steigerte bei Ratten die Hg-Konzentration im Urin um mehr als das 4-fache. Auch der Hg-Gehalt in Galle, Stuhl und Darminhalt war erhöht. Die beiden DMPS-Injektionen erhöhten die Gesamtausscheidung des Hg um das 3-fache^{<276,279>}.

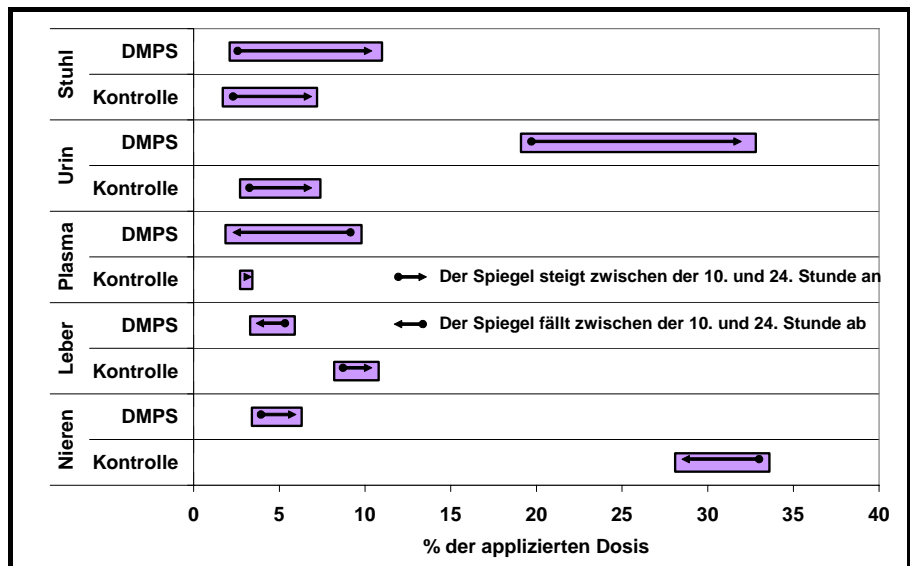
6 Stunden nach der i.v.-Applikation von $HgCl_2$ wurde bei Ratten eine Therapie mit verschiedenen Chelatbildnern (50 $\mu mol/kg/Tag$ i.p.) über 5 Tage eingeleitet.

DMPS steigerte als einziges der untersuchten Antidote die Gesamtausscheidung. Die renale Ausscheidung war – besonders an den beiden ersten Tagen der Behandlung - erhöht. Die Elimination im Stuhl war im Vergleich zur Kontrolle etwas verringert^{<453>}.

Die sofortige i.v.-Injektion von DMPS nach der i.v.-Gabe von $HgCl_2$ senkte bei Mäusen die Ganzkörperbelastung, wobei höhere Dosen effektiver waren^{<395>}.

Die prophylaktische i.p.-Behandlung mit DMPS (letzte Gabe 2 Stunden vor i.v.-Applikation von $HgCl_2$) steigerte bei Ratten sowohl die biliäre als auch renale Ausscheidung des Quecksilbers. Während bei den Kontrolltieren innerhalb der ersten 24 Stunden 12,2 % der applizierten Dosis eliminiert wurden, davon 1,4 % biliär, schieden die behandelten Tiere in dieser Zeit 30,5 % aus, davon 2,6 % im Stuhl. Der Großteil im Stuhl wurde innerhalb der ersten beiden Stunden eliminiert^{<278>}.

Die prophylaktische i.m.-Gabe 90 Minuten vor der i.p.-Gabe von $HgCl_2$ führte bei Ratten in den ersten 24 Stunden zu einer gesteigerten Hg-Ausscheidung im Urin. Die Elimination im Stuhl war nicht signifikant verändert^{<687>}. Bedenkt man, dass die Halbwertszeit von DMPS bei Ratten ca. 19



Änderung des Hg-Spiegels in verschiedenen Organen von Ratten. Applikation von DMPS i.m. 4 und 7 Stunden nach der Injektion von $HgCl_2$. Die Quecksilberbestimmung erfolgte 10 bzw. 24 Stunden nach der $HgCl_2$ -Injektion^{<279>}

Minuten beträgt, so ist bei kürzerer Wartezeit zwischen der prophylaktischen DMPS- Gabe und der Applikation der Schwermetallverbindung ein noch deutlicherer Effekt zu erwarten.

Die prophylaktische Gabe von DMPS verhinderte bei Ratten nicht die durch HgCl₂ bewirkten Veränderungen im Hydroxyprolinegehalt (Parameter für den Kollagenstoffwechsel) im Serum^{<1344>}. Die durch das HgCl₂ erhöhte Ausscheidung von Hydroxyprolin im Urin wurde durch die einmalige i.p.-Gabe von DMPS bei Ratten wieder auf den Kontrollwert reduziert^{<1343>}.

Die i.m.-Gabe von DMPS 4 und 7 Stunden nach der i.v.-Applikation von HgCl₂ steigerte bei Ratten insbesondere die Ausscheidung im Urin, aber auch etwas im Stuhl. In der Galle wurden höhere Spiegel bestimmt^{<1164>}.

Sowohl die sofortige als auch verzögerte (Beginn 8 Tage nach Gabe von HgCl₂) Therapie mit 5 mg/kg DMPS i.v. führte bei Ratten zu einer vermehrten Ausscheidung von Hg im Urin, aber auch im Stuhl^{<376>}.

Die i.m.-Injektion von DMPS 4 und 7 Stunden nach der i.v.-Gabe von HgCl₂ steigerte bei Ratten die Hg-Ausscheidung im Urin und Stuhl. Jeweils unmittelbar nach der DMPS-Injektion stieg die Hg-Konzentration in der Galle auf ca. das 10-fache an und nahm dann schnell wieder ab. Die Hg-Spiegel in den Organen und Ausscheidungen wurden 10 bzw. 24 Stunden nach der Hg-Gabe gemessen. Auch ohne weitere DMPS-Gabe stieg die Ausscheidung im Urin in der DMPS-Gruppe um 12,9 % der applizierten Hg-Dosis, in der Kontrollgruppe nur um 4,7 %^{<279>}.

Der Zusatz von DMSA oder DMPS steigerte die Ausscheidung von Hg im Urin, die Elimination im Stuhl war nicht beeinflusst^{<10>} bzw. erhöht^{<211a>}.

DMPS und DMSA (i.v., sofortige Gabe) steigerten die renale Ausscheidung und damit die kumulative Gesamtausscheidung bei Mäusen, denen HgCl₂ i.v. verabreicht war. Die Ausscheidung im Stuhl blieb unverändert. Bei sofort beginnender oraler Therapie über 4 Tage wurde der Hg-Spiegel auf ca. 30 % von dem der Kontrolltiere gesenkt^{<9>}.

Einen Tag nach mehrmaliger Gabe von Hg(Ac)₂ wurde Mäusen DMPS oder DMSA verabreicht. Sowohl bei oraler als auch bei i.p. Gabe steigerte DMPS die Ausscheidung im Urin mehr als DMSA. Auch im Stuhl war unter DMPS die Ausscheidung erhöht, während sie beim DMSA kleiner als bei den Kontrolltieren war. Auf diese Weise senkte DMPS die Ganzkörperbelastung stärker als DMSA^{<459>}.

	Leber	Nieren	24h Urin	24h Fäzes
Kontrolle	11,3	31,9	15,6	5,3
DMPS	9,2	21,8	26,4	5,4
DMSA	11,1	25,1	22,9	6,2

6 Stunden nach i.v.-Gabe von Quecksilber erhielten Ratten i.p. 50 mol/kg DMPS oder DMSA. DMPS steigerte vor allem die Ausscheidung im Urin und reduzierte deshalb am wirksamsten den Hg-Spiegel in den Nieren^{<1162>}.

HgCl₂-Gehalt bei Ratten nach einmaliger i.p.-Gabe von DMPS bzw. DMSA (50 mol/kg)^{<1162>}

24 Stunden nach i.v.-Applikation von HgCl₂ wurde Ratten DMPS oder DMSA oral über 4 Tage verabreicht. Unter Berücksichtigung der Biover-

fügbarkeit war die Ausscheidung unter DMPS dreimal so hoch wie unter DMSA. "Our experiments ... showing that at the moment DMPS is the most efficient chelant for removal of inorganic mercury from the mammalian body"^{<1158>}.

Fazit:
 DMPS steigert die Ausscheidung von anorganischem Quecksilber und senkt so die Körperbelastung. Dabei ist die frühzeitige und hochdosierte Gabe von DMPS am wirksamsten. DMPS ist effektiver als DMSA.

6.1.25.3.1.2 Organische Quecksilberverbindungen

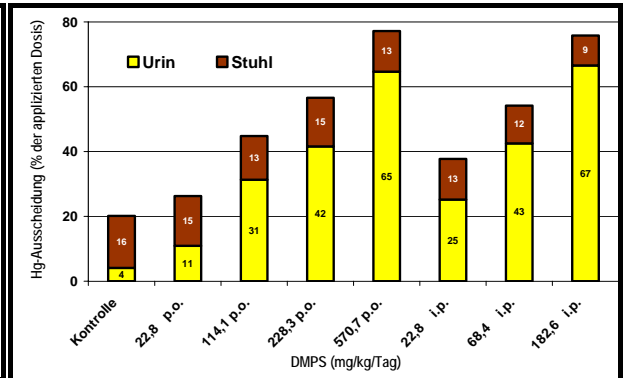
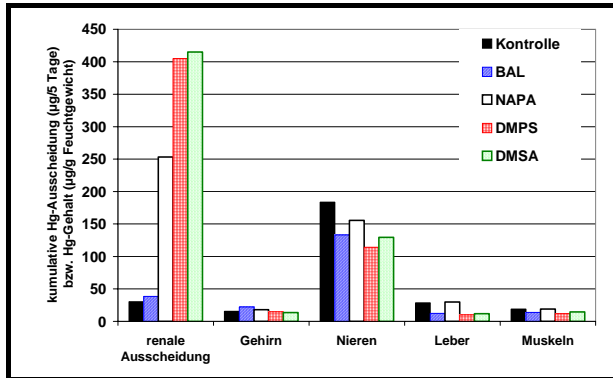
Bei Vergiftungen mit organischem Quecksilber beschleunigte DMPS die Schwermetallausscheidung und führte so zu einer niedrigeren Gesamtkörperbelastung im Vergleich zu den unbehandelten Kontrolltieren. Die Halbwertszeit des Schwermetalls wurde von 30,4 auf 12,5 Tage verkürzt^{<1271,1400>}. Während in der Kontrollgruppe die fäkale Ausscheidung überwog, war in der

DMPS-Gruppe die renale Ausscheidung am größten^{<1271,1400>}. Vor allem zu Beginn der Behandlung wurde die Ausscheidung gesteigert^{<216>}.

Der Zusatz von DMPS zum Futter (228,3 mg/kg) steigerte die renale Ausscheidung von Quecksilber bei Ratten, denen 6 Stunden zuvor CH₃HgCl i.v. verabreicht worden war. Die Ausscheidung im Stuhl war nur geringfügig erhöht. DMPS war mehr als doppelt so effektiv wie DPA. Damit verbunden war eine Verringerung des Quecksilbergehalts in allen untersuchten Organen, insbesondere in den Nieren. Die biologische Halbwertszeit des ²⁰³Hg wurde durch die Therapie mehr als halbiert^{<454>}.

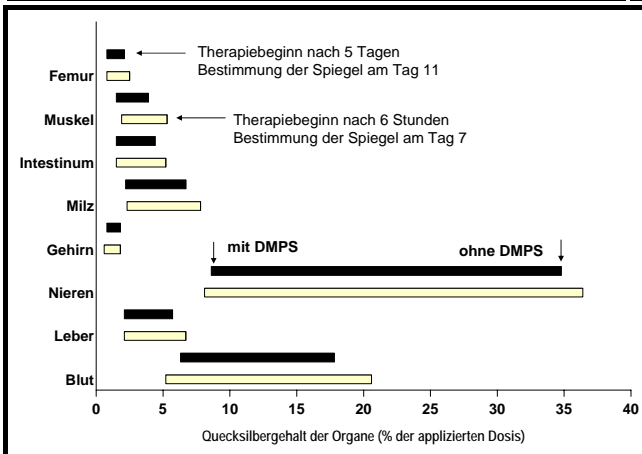
	Halbwertszeit
Kontrolle	9,8 Tage
DPA	7.0 Tage
DMPS	4,3 Tage

Biologische HWZ von Hg bei Ratten nach Gabe von CH₃²⁰³HgCl (i.v.) und oraler Therapie über 5 Tage^{<454>}



Einfluss einer 5-tägigen Therapie auf die Hg-Konzentration in verschiedenen Organen der Ratte nach chronischer Gabe von CH₃HgCl^{<519,1159>}

Vergleich oraler und parenteraler Gabe von DMPS in unterschiedlicher Dosierung auf die Quecksilberausscheidung bei Ratten^{<455>}

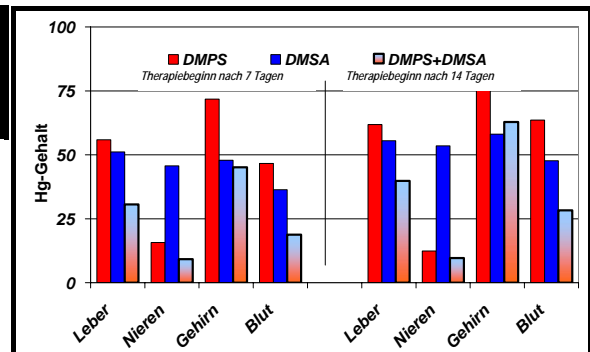


Ratten wurde CH₃Hg i.v. injiziert. 6 Stunden bzw. 5 Tage später erhielt ein Teil der Tiere Futter mit unterschiedlichen Mengen an DMPS. Den Anderen wurde DMPS in unterschiedlichen Konzentrationen i.p. verabreicht. Mit steigender Dosis an DMPS stieg sowohl bei p.o.- als auch bei i.p.-Gabe die kumulative Hg-Gesamtausscheidung. Vor allem die Ausscheidung im Urin war erhöht. Die parenterale Gabe war wirksamer als die orale. Um die gleiche Ausscheidung zu erreichen, musste oral ca. die dreifache Menge gegeben werden. Auch bei den Hg-Spiegeln in den Organen war die dreifache

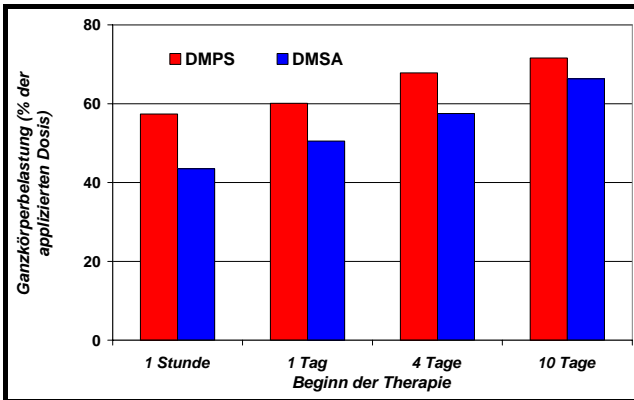
Einfluss von DMPS (228,3 µg/kg/Tag oral) über 5 Tage auf den Hg-Spiegel in Organen von Ratten mit Methylquecksilbervergiftung bei sofortigem oder verzögertem Therapiebeginn^{<455>}

orale Dosis ungefähr gleich wirksam wie die parenterale Gabe. Auch der späte Therapiebeginn bewirkte einen drastischen Anstieg der Hg-Ausscheidung im Urin, während die Ausscheidung im Stuhl unverändert blieb^{<455>}.

Nach CH₃HgCl i.p. wurde Ratten DMPS oder DMSA i.p. verabreicht. Beide verringerten die Ganzkörperbelastung im Vergleich zu den unbehandelten Kontrolltieren. Eine frühzeitige Gabe war effektiver als eine verzögerte. Aber auch die Gabe nach 10 Tagen hatte noch eine messbare Wirksamkeit. DMSA war etwas effektiver als DMPS^{<1159>}.



Einfluss des Therapiebeginns mit DMPS, DMSA bzw. DMSA + DMPS auf den Hg-Gehalt der Organe (% des Hg-Gehalts im gleichen Organ unbehandelter Ratten)^{<1159>}



Einfluss der Zeitdauer zwischen Gabe von CH₃HgCl und Antidot auf die Ganzkörperbelastung an Hg bei Ratten^{<1159>}

ge verringert. Der Quecksilbergehalt wurde in allen untersuchten Organen gesenkt. Die Ganzkörperbelastung fiel von 51,8 % auf 17,6 % der applizierten Dosis. Die Ausscheidung im Urin stieg von 6,7 % der auf 35,3 % der verabreichten Menge. Im Stuhl war die Ausscheidung vor allem an den ersten Tagen erhöht (41,6 → 45,2 %). Möglicherweise bindet nicht resorbiertes DMPS CH₃HgCl, verhindert dadurch dessen Reabsorption und unterbricht so den enterohepatischen Kreislauf^{<1272>}.

Ratten erhielten 4 Wochen mit CH₃HgCl versetztes Trinkwasser. Anschließend wurde 5 Tage lang DMSA, DMPS, BAL oder NAPA i.p. verabreicht. DMPS und DMSA waren am effektivsten hinsichtlich der renalen Quecksilberausscheidung (mehr als 10-fach erhöht). BAL zeigte keinen Effekt. Die Stuhlausscheidung wurde durch keinen der Chelatbildner gesteigert. Bei der Wirkung auf die Hg-Depots in Gehirn, Nieren, Leber und Muskeln bestand kein signifikanter Unterschied zwischen DMSA und DMPS. BAL führte zu höheren Hg-Werten im Gehirn^{<519>}.

	Leber	Nieren	Gehirn	Ausscheidung kumulativ
DMPS	99	33	68	556,9
DMSA	62	69	63	907,4

CH₃HgCl-Gehalt bei Ratten nach dreiwöchiger Gabe von DMPS bzw. DMSA^{<1162>}

	Nieren (µg/g)		Gehirn (µg/g)		Urin (µg/ml)	
	Hg ²⁺	CH ₃ -Hg ⁺	Hg ²⁺	CH ₃ -Hg ⁺	Hg ²⁺	CH ₃ -Hg ⁺
Unbehandelt	0,09	0,02	0,002	0,07	0,0	0,0
Kontrolle (NaCl)	51,48	42,19	0,278	4,797	0,91	2,29
DMPS (100 mg/kg)	37,24	26,52	0,360	5,874	8,60	34,39
DMPS (200 mg/kg)	33,40	18,88	0,334	4,723	8,63	34,81

Einfluss der einmaligen i.p.-Gabe von DMPS auf die Hg-Spiegel (anorganisch bzw. organisch) von Nieren, Gehirn und Urin von Ratten nach chronischer CH₃-Hg-OH Exposition^{<1149>}

		NaCl	1. Injektion	2. Injektion	3. Injektion
Urin (µg/ml)	Hg ²⁺	1,1	6,0	7,9	2,6
	CH ₃ -Hg ⁺	1,1	19,0	17,9	11,5
Nieren (µg/g)	Hg ²⁺	43,4	31,2	33,2	33,2
	CH ₃ -Hg ⁺	31,2	23,9	15,7	12,6
Gehirn (µg/g)	Hg ²⁺	0,30	0,30	0,25	0,20
	CH ₃ -Hg ⁺	2,59	3,54	2,51	1,99
Blut (µg/g)	Hg ²⁺	4,3	10,7	6,2	2,9
	CH ₃ -Hg ⁺	112,9	83,1	43,1	46,1

Einfluss der i.p.-Gabe von DMPS auf die Hg-Spiegel (anorganisch bzw. organisch) von Nieren, Gehirn, Blut und Urin von Ratten nach chronischer CH₃-Hg-OH Exposition^{<1149>}

Eine orale Therapie mit DMPS über 8 Tage, beginnend 4 Tage nach der i.v.-Injektion von CH₃HgCl, steigerte bei Mäusen die renale Ausscheidung, die Ausscheidung im Stuhl wurde nicht beeinflusst^{<11>}. Die Schlussfolgerung der Autoren, dass DMSA dem DMPS bei Vergiftungen deutlich überlegen und deshalb Mittel der Wahl bei Vergiftungen mit Methylquecksilber sei^{<2,11>}, ist zu relativieren, da die Chelatbildner ins Futter gemischt verabreicht wurden und die unterschiedliche Bioverfügbarkeit nicht berücksichtigt wurde.

Einen Tag nach i.p.-Injektion von CH₃²⁰³HgCl erhielten Ratten für 28 Tage Futter, dem DMPS zugesetzt war. Die biologische Halbwertszeit von Hg wurde von 28,8 auf 10,8 Ta-

ge verringert. Der Quecksilbergehalt wurde in allen untersuchten Organen gesenkt. Die Ganzkörperbelastung fiel von 51,8 % auf 17,6 % der applizierten Dosis. Die Ausscheidung im Urin stieg von 6,7 % der auf 35,3 % der verabreichten Menge. Im Stuhl war die Ausscheidung vor allem an den ersten Tagen erhöht (41,6 → 45,2 %). Möglicherweise bindet nicht resorbiertes DMPS CH₃HgCl, verhindert dadurch dessen Reabsorption und unterbricht so den enterohepatischen Kreislauf^{<1272>}.

8 Tage nach i.v.-Injektion von CH₃HgCl wurde bei Ratten eine Chelattherapie eingeleitet. Sie erhielten 3 Wochen lang 5 mal pro Woche DMPS oder DMSA (100 mol/kg i.p.). Die kumulative Gesamtausscheidung war bei DMSA am höchsten. DMPS senkte den Hg-Gehalt in der Niere mehr, DMSA in der Leber. Im Gehirn war die Wirksamkeit der beiden Antidota ähnlich^{<1162>}.

DMPS steigerte die Ausscheidung von Hg im Urin. Dabei änderte sich die Farbe des Urins von dem normalen Gelb ins Stahlgraue. Prophylaktisch verabreicht verhinderte DMPS beim Hund die Hg-bedingte Diurese durch Mercusal, einem quecksilberhaltigen Diuretikum. Die Gabe nach Applikation der Hg-Verbindung verkürzte die Zeit der Diurese^{<777>}.

Ratten erhielten über 9 Wochen mit

CH₃HgCl versetztes Trinkwasser. Die anschließende i.p.-Gabe von DMPS steigerte sowohl die Ausscheidung von anorganischem als auch von organischem Hg. Die Hg-Belastung der Nieren wurde verringert. Im Gehirn wurden teilweise erhöhte Werte gemessen^{<1149>}. Wurde DMPS dreimal im Abstand von je 72 Stunden appliziert, wurden insbesondere die Spiegel von organischem Quecksilber beeinflusst^{<1149>}. Die durch die Quecksilberexposition erhöhten Konzentrationen verschiedener Porphyrine in Urin und Nieren wurden insbesondere durch die erste Injektion gesenkt^{<1148>}.

Fazit:

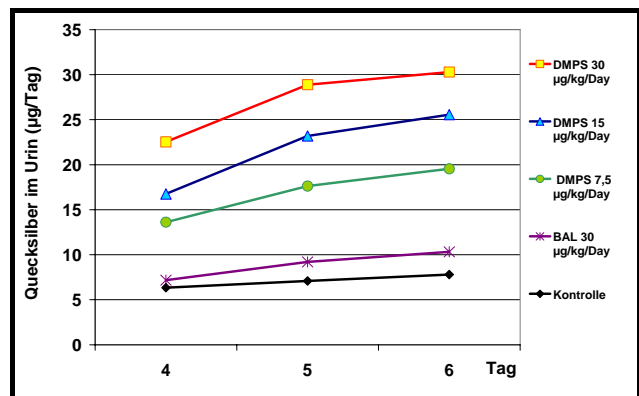
DMPS steigert die Ausscheidung von organischem Quecksilber insbesondere über den Urin und senkt so die Körperbelastung. Ein früher Beginn der Therapie ist am effektivsten. Aber auch ein verzögerter Start nach 10 Tagen ist noch wirksam.

6.1.25.3.1.3 Quecksilberdampf, metallisches Quecksilber

Bei Vergiftungen mit dampfförmigen^{<140,216,254,256,822,1294>} oder metallischem^{<627>} Quecksilber beschleunigte DMPS die Schwermetallausscheidung und führte so zu einer niedrigeren Gesamtkörperbelastung im Vergleich zu den unbehandelten Kontrolltieren. Vor allem zu Beginn der Behandlung wurde die Ausscheidung gesteigert^{<216,1294>}.

Bei Ratten, die Hg-Dampf exponiert waren, steigerte die einmalige oder mehrmalige Gabe von DMPS (oral oder i.p.) die Ausscheidung im Urin. DMSA war weniger effektiv als DMPS^{<216>}.

Ratten wurden über 2 Stunden Hg-Dampf exponiert. Nach 4 Tagen wurde DMPS in verschiedenen Dosen (7.5, 15 oder 30 mg/kg/Tag) an 3 Tagen i.m. injiziert. Die Hg-Ausscheidung im Urin war signifikant erhöht. Im Stuhl wurde nur eine geringfügige Steigerung beobachtet. Höhere Dosen waren wirksamer. BAL war weniger wirksam, Ca-EDTA ineffektiv^{<140>}.



Einfluss der DMPS-Dosis auf die renale Hg-Ausscheidung von Ratten nach Hg-Dampf-Exposition. Beginn der Therapie nach 4 Tagen^{<140>}

Wurde Quecksilberdampf exponierten Tieren gleichzeitig DMPS inhalativ verabreicht, war die renale Hg-Ausscheidung erhöht, die Schwermetallablagerung in den Organen verringert^{<822>}.

Bei Hunden, denen metallisches Quecksilber in die Lungen verabreicht wurde, erhöhte die orale Gabe von DMPS (4mg/kg KG) über 8 Tage die Quecksilberausscheidung im Urin^{<627>}.

Die Exposition von Ratten im Quecksilberdampf führte zu erhöhten Schwermetallspiegeln in Nieren, Leber und Gehirn. Die Gabe von DMPS (oral oder i.p.) führte zu einer drastischen Steigerung der Hg-Ausscheidung im Urin, wobei die erste Gabe mehr mobilisierte als die zweite. Die parenterale Gabe war wirksamer als die orale in gleicher Dosierung. Die Mobilisation erfolgt insbesondere in den Nieren^{<985>}.

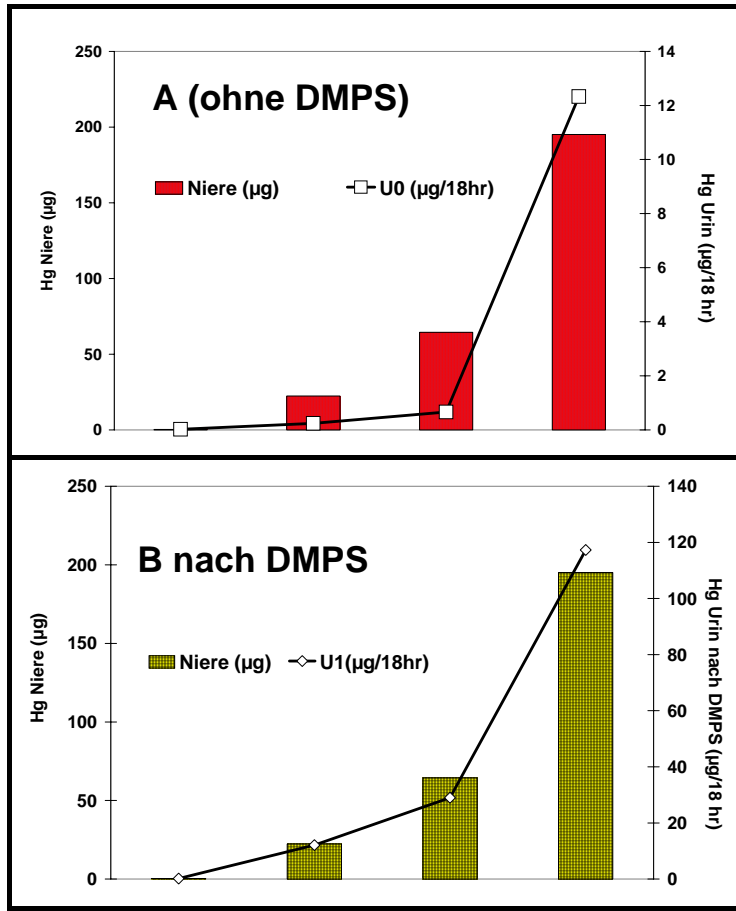
Die einmalige i.p.-Gabe von DMPS steigerte bei Ratten die renale Hg-Ausscheidung, wobei kein Unterschied zwischen einer Vergiftung mit HgCl₂ und Hg-Dampf bestand. Insgesamt wurden so 43% der Ganzkörperbelastung ausgeschieden. Dabei entsprach die ausgeschiedene Hg-Menge der aus den Nieren mobilisierten Menge. Die Ausscheidung war abhängig von der applizierten DMPS-Dosis, erreichte aber bei hohen Dosen ein Plateau. Die ausgeschiedene Menge nach DMPS (µg/24h) korrelierte mit der Ganzkörperbelastung^{<255>}.

Fazit:

DMPS steigert die Quecksilberausscheidung nach Belastung mit metallischem oder dampfförmigem Quecksilber und senkt so die Körperbelastung. Die ausgeschiedene Menge korreliert mit der Ganzkörperbelastung.

6.1.25.3.1.4 DMPS-Test

Ratten wurden entweder i.p. mit HgCl₂ oder inhalativ mit Hg-Dampf in unterschiedlichen Dosen belastet. Nach verschiedenen Wartezeiten wurde im Spontanurin oder im 24h-Urin nach i.p.-Gabe von DMPS die ausgeschiedene Hg-Menge bestimmt. Während im Normalurin keine Korrelation zwischen der ausgeschiedenen Quecksilbermenge und der Ganzkörperbelastung gefunden wurde, korrelierte die Hg-Menge im Urin nach DMPS linear mit der Ganzkörperbelastung der Tiere zum Zeitpunkt der DMPS-Injektion. Dabei machte die Art der Hg-Verbindung keinen Unterschied. Das mobilisierte Hg stammte überwiegend aus den Nieren. Mit zunehmender DMPS-Dosis nahm die ausgeschiedene Hg-Menge zunächst zu, erreichte aber bei höherer Dosierung schließlich einen Grenzwert. 46 % der Ganzkörperbelastung wurden dann ausgeschieden^{<254,255>}. Auch bei oraler DMPS-Gabe wurde eine Abhängigkeit nachgewiesen^{<256>}.



Abhängigkeit der Hg-Ausscheidung im Urin (µg in 18 Stunden) ohne und mit DMPS (i.p.) von dem Hg-Gehalt der Niere bei Ratten^{<274>}

ca. 75 % der nach der ersten Injektion mobilisierten Menge ausgeschieden. Nach 5 Injektionen waren 85 - 90 % des in den Nieren abgelagerten Quecksilbers mit dem Urin ausgeschieden^{<274>}. Die parenterale Gabe war bei gleicher Dosierung effektiver als die orale Gabe. Hier wurden nach der zweiten Gabe wieder ca. 75 % der nach der ersten Gabe mobilisierten Menge im Urin gemessen^{<985>}. Auch bei HgCl₂^{<216,256>} und Phenylquecksilberacetat^{<216>} korrelierte die Hg-Konzentration im Urin mit der Abnahme der Hg-Konzentration in den Nieren.

Die lineare Korrelation zwischen der Steigerung der Quecksilberausscheidung im Urin und der Quecksilberbelastung^{<254-256,706>} ermöglicht die Bestimmung der Nierenbelastung durch Messung des Schwermetalls im Urin^{<254,256>}.

Fazit:
 Die Quecksilberausscheidung nach Gabe von DMPS korreliert bei Ratten mit der Ganzkörperbelastung. Im Nativurin besteht diese Korrelation nicht. Die Hg-Ausscheidung im Urin nach Mobilisation mit DMPS erlaubt, zumindest bei frischen Vergiftungen, Rückschlüsse auf die Hg-Ganzkörperbelastung.
 Ob dies auch nach chronischer Belastung und weit zurückliegender Exposition zutrifft, kann daraus nicht abgeleitet werden. In diesen Fällen muss nachgewiesen werden, dass zwischen der Ganzkörperbelastung und der Quecksilberablagerung in den Nieren eine Korrelation besteht.

Nach verschiedenen Wartezeiten wurde im Spontanurin oder im 24h-Urin nach i.p.-Gabe von DMPS die ausgeschiedene Hg-Menge bestimmt. Während im Normalurin keine Korrelation zwischen der ausgeschiedenen Quecksilbermenge und der Ganzkörperbelastung gefunden wurde, korrelierte die Hg-Menge im Urin nach DMPS linear mit der Ganzkörperbelastung der Tiere zum Zeitpunkt der DMPS-Injektion. Dabei machte die Art der Hg-Verbindung keinen Unterschied. Das mobilisierte Hg stammte überwiegend aus den Nieren. Mit zunehmender DMPS-Dosis nahm die ausgeschiedene Hg-Menge zunächst zu, erreichte aber bei höherer Dosierung schließlich einen Grenzwert. 46 % der Ganzkörperbelastung wurden dann ausgeschieden^{<254,255>}. Auch bei oraler DMPS-Gabe wurde eine Abhängigkeit nachgewiesen^{<256>}.

Nach Belastung mit unterschiedlichen Hg-Dampfkonzentrationen wurde Ratten DMPS (62,5 mg/kg KG i.p.) verabreicht. Die erste Injektion mobilisierte 45 - 55 % des in den Nieren deponierten Schwermetalls. Bei der zweiten Injektion wurde noch

6.1.25.3.1.5 Beeinflussung der Bioverfügbarkeit von Hg

Die bisher veröffentlichten Untersuchungen zur Beeinflussung der Bioverfügbarkeit von Quecksilber durch orale DMPS-Gabe sind nicht einheitlich. Bei Mäusen (einmalige orale Gabe von HgCl_2) waren sowohl nach oraler als auch parenteraler Gabe von DMPS die Hg-Spiegel in Leber, Nieren, Milz und Gehirn reduziert^{<990>}. Vergleicht man die Werte nach oraler und parenteraler Gabe von DMPS, so gibt es keine Anzeichen, dass die orale Gabe von DMPS nach oraler Quecksilbergabe die Resorption von Hg fördert. Vielmehr war die orale Gabe wirksamer. Möglicherweise bindet der nicht resorbierte DMPS-Anteil Hg im Darm und verhindert so dessen Resorption^{<990>}.

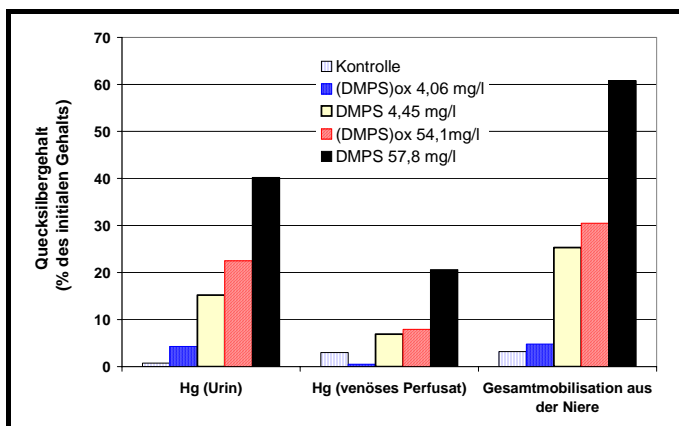
Bei Ratten steigerte die sofortige orale Gabe von DMPS nach oraler Gabe von HgCl_2 die Quecksilberbelastung. Wurde die DMPS-Therapie erst nach 24 Stunden eingeleitet, wurden die Spiegel gesenkt. Bei Rattensäuglingen war dieser Effekt nicht zu beobachten. Auch bei parenteraler Gabe an ausgewachsene Tiere waren keine erhöhten Werte zu sehen. Dies deutet darauf hin, dass orales DMPS die Resorption von Hg^{2+} fördert^{<696>}.

Fazit:

Nach derzeitigem Kenntnisstand kann nicht gesagt werden, ob die orale Gabe von DMPS nach oraler Quecksilbergabe die Resorption des Schwermetalls aus dem Darm steigert. Deshalb ist in solchen Fällen die parenterale Gabe von DMPS zu erwägen.

6.1.25.3.1.6 Wirksamkeit von oxidiertem DMPS (DMPS)_{ox}

DMPS wird im Organismus relativ schnell zu Di- und höheren Sulfiden (DMPS)_{ox} oxidiert. Obwohl keine freien Sulfhydrylgruppen mehr nachweisbar waren^{<337,244>}, steigerte die i.v.-Applikation von (DMPS)_{ox} bei Ratten mit einer HgCl_2 -Vergiftung die Quecksilberausscheidung und reduzierte die Schwermetallbelastung^{<337,627>}.



	Kontrolle	DMPS	(DMPS) _{ox}
Hg-Ausscheidung im Urin	0,9	19,6	6,7
Hg-Spiegel Nieren	81,7	64,5	74,0
Hg-Spiegel Leber	5,0	3,9	4,5
Hg-Spiegel Gesamtkörper	100,4	82,8	90,7

Vergleich der Wirkung von DMPS und (DMPS)_{ox} bei Ratten (Infusion über 140 Minuten, % der anfänglichen Gesamtbelastung)^{<337>}

Vergleich der Wirksamkeit von monomerem und oxidiertem DMPS bei der Quecksilbermobilisation in Perfusionsexperimenten an Rattennieren^{<744>}

Oxidiertes DMPS senkte den Hg-Spiegel in Nierenrinde und äußerem Nierenmark^{<743,744>}. Es war allerdings weniger wirksam als monomeres DMPS. Offensichtlich wird das DMPS-Disulfid in den

Nieren reduziert^{<337,743,744>}. Während im Perfusat das DMPS nahezu ausschließlich als Disulfid vorlag, konnte im Urin ca. 25 % des DMPS in reduzierter Form nachgewiesen werden^{<743,744>}.

Fazit:

Auch oxidiertes DMPS steigert die renale Ausscheidung von Quecksilber und senkt die Spiegel in Nieren und Leber sowie die Ganzkörperbelastung. Allerdings ist die Effektivität geringer als die von monomerem DMPS.

6.1.25.3.1.7 Wirksamkeit bei nephrektomierten Ratten

Nach Injektion von HgCl_2 war das Hg bei nephrektomierten und gesunden Ratten insbesondere in der Nierenrinde und dem Nierenmark gespeichert. Die i.p.-Gabe von DMPS senkte bei beiden Gruppen die Hg-Spiegel in allen Bereichen der Nieren^{<1600,1601>}. Auch die Hg-Spiegel in Blut und Leber wurden verringert. Die Hg-Ausscheidung im Urin^{<1600,1601>} und Stuhl^{<1600>} war in beiden Gruppen gesteigert^{<1600>}.

Die rechtzeitige Gabe von DMPS in ausreichender Dosierung verhinderte die akute Nephropathie durch HgCl_2 ^{<1601>}. So traten nach i.p.-Gabe von 100 mg DMPS/kg 1 Stunde nach der i.v.-Gabe von HgCl_2 bei Ratten keine tubulären und zellulären Nekrosen in der Niere auf. Dies gilt sowohl für Normalratten als auch für Tiere, denen eine Niere entfernt worden war. Es wurden keine histopathologischen Veränderungen des Nierengewebes beobachtet. Die Ausscheidung der zellulären Enzyme LDH, γ -GT, AP, AST und NAG im Urin entsprach der Kontrolle. Im Plasma und Urin wurden keine erhöhten Spiegel von Glukose, α -Amino-Stickstoff und Albumin gemessen^{<1601>}. Eine DMPS-Dosis von 10 mg/kg hatte noch eine tendenzielle, aber nicht immer statistisch signifikante Wirkung^{<1601>}.

Die Präinkubation proximaler renaler Tubuluszellen sowohl aus nephrektomierten als auch aus Kontrollratten mit DMPS bewahrte die Zellen vor den zytotoxischen Effekten des HgCl_2 ^{<821>}. Die vorherige bzw. gleichzeitige Gabe von DMPS verminderte die HgCl_2 -bewirkte Abnahme der LDH (Lactatdehydrogenase) proximaler bzw. distaler renaler Tubuluszellen sowohl aus nephrektomierten als auch aus Kontrollratten^{<819>}.

Fazit:
Da Quecksilber nephrotoxisch wirkt, kann bei Quecksilbervergiftungen die renale Elimination vermindert sein. Bei nephrektomierten Tieren bewirkt die Gabe von DMPS keine Veränderung bei der verbliebenen Niere.

6.1.25.3.1.8 Einfluss von Selen

	Urin ($\mu\text{g}/24\text{h}$)	Niere ($\mu\text{g}/\text{g}$)	Leber ($\mu\text{g}/\text{g}$)
HgCl_2 (i.p.)	3,17	31,4	2,74
$\text{HgCl}_2 + \text{Na}_2\text{SeO}_3$ (i.p.)	0,37	0,03	15,8
HgCl_2 (i.p.) + DMPS (oral)	25,2	5,66	2,86
$\text{HgCl}_2 + \text{Na}_2\text{SeO}_3$ (i.p.) + DMPS (oral)	1,81	1,29	15,3

Ratten erhielten i.p. HgCl_2 allein oder zusammen mit Natriumselenit. 30 Minuten später wurde DMPS oral verabreicht und die Urinausscheidung von Hg bestimmt. 24 Stunden später wurde der Hg-Gehalt in Leber und Nieren untersucht. Die Zugabe von Natriumselenit veränderte die Verteilung des Quecksilbers und verminderte die Hg-Ausscheidung im Urin^{<686>}.

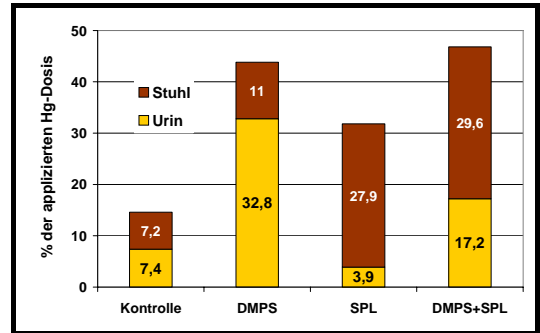
Einfluss der gleichzeitigen Gabe von Natriumselenit auf Verteilung und Ausscheidung von Quecksilber bei Ratten^{<686>}

Fazit:
Selen führt zu einer Umverteilung des Quecksilbers im Organismus. Der Spiegel in den Nieren und die Ausscheidung im Urin sind verringert, dafür wird das Schwermetall vermehrt in der Leber abgelagert. Die Hg-Ausscheidung durch DMPS wird durch Se vermindert.

6.1.25.3.1.9 Kombination mit Spironolacton

Die zusätzliche Gabe von Spironolacton, einem synthetischen Steroid, verringerte die renale Ausscheidung verglichen mit der DMPS-Monotherapie^{<276,279>}. Die Hg-Konzentration in der Galle wurde auf das 3-fache erhöht^{<276,279,1164>}. Thiomestron^{<398>} zeigte einen ähnlichen Effekt. Dadurch wurden die Nieren entlastet^{<279>} („Synergistische Chelattherapie“^{<673>}).

Die Injektion von DMPS (i.m. 4, 6, 24 und 30 Stunden nach HgCl_2) steigerte bei Ratten die Hg-Ausscheidung im Urin und Stuhl und verringerte die Gesamtkörperbelastung. Wurde zusätzlich zum DMPS Spironolacton (oral vor und nach Gabe des HgCl_2) und Polythiolharz (oral nach HgCl_2) gegeben, wurde die Ganzkörperbelastung nicht weiter reduziert. Die überwiegende Menge des Schwermetalls wurde jedoch über die Fäzes ausgeschieden^{<277>}.



Einfluss von DMPS oder Spironolacton (SPL) auf die Hg-Ausscheidung von Ratten nach Gabe von HgCl_2 ^{<276>}

6.1.25.3.2 Blut, Serum, Plasma

Hg^{2+} wird im Plasma sehr schnell an Plasmaproteine gebunden^{<1294>}. Bei den meisten Untersuchungen mit anorganischem oder organischem Quecksilber senkte DMPS die Schwermetallspiegel im Blut. Ein früher Therapiebeginn war effektiver als ein verzögerter^{<455,1159>}.

6.1.25.3.2.1 Anorganische Quecksilberverbindungen

Die meisten Untersuchungen zu anorganischem Quecksilber belegten, dass DMPS die Quecksilberspiegel im Blut senkte^{<211a>}, während der Spiegel im Plasma leicht anstieg^{<337,1600>} oder auch gesenkt^{<276,277,279,453,1294>} wurde. Einige Untersuchungen fanden auch unveränderte^{<627,687,1535>} bzw. erhöhte Werte im Blut^{<1578>}. Ein früher Therapiebeginn war effektiver als ein verzögerter^{<455,1159>}.

Die i.m.-Gabe von DMPS 4 und 7 Stunden nach der i.v.-Applikation von HgCl_2 senkte bei Ratten die Hg-Spiegel im Plasma^{<276>}. Die zusätzliche orale Gabe von Spironolacton hatte keinen ausgeprägten Einfluss auf die Hg-Spiegel der Organe^{<1164>}.

Die sofortige^{<9,993>} und verzögerte Gabe von DMPS 24 Stunden nach Applikation von HgCl_2 ^{<10>} senkten den Hg-Spiegel im Blut. Auch ein Therapiebeginn 8 Tage nach der Gabe von HgCl_2 führte bei Ratten zu verringerten Blutspiegeln^{<376>}. DMPS war sowohl bei oraler als auch i.p.-Gabe effektiver als DMSA^{<1158>}, allerdings waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant^{<10>}.

Akute Vergiftungen mit HgCl_2 reduzierten die Zahl der freien SH-Gruppen im Serum. Die Gabe von DMPS führte wieder zu einem Anstieg^{<645>}.

Die i.p.-Gabe von HgCl_2 führte bei Ratten zu vermehrter Lipidperoxidation in Leber und Nieren. Im Blut war kein eindeutiger Effekt nachweisbar. Die sofortige orale Gabe von DMPS über 6 Tage verstärkte die quecksilberbedingte Verringerung der Konzentrationen von SOD im Blut^{<158>}.

Die prophylaktische i.p.-Behandlung mit DMPS (letzte Gabe 2 Stunden vor i.v.-Applikation von HgCl_2) steigerte bei Ratten den Schwermetallgehalt im Blutplasma^{<278>}.

Nach chronischer Hg-Exposition (HgCl_2 im Trinkwasser über 5 Tage) verringerte die anschließende Therapie mit DMPS (0,3 mmol/Tag i.p.) den Hg-Spiegel im Blut. Die Zahl freier SH-Gruppen stieg an^{<1330>}.

Die prophylaktische i.m.-Gabe 90 Minuten vor der i.p.-Gabe von HgCl_2 führte bei Ratten zu keiner Veränderung des Hg-Gehalts im Blut^{<687>}.

Ratten erhielten während 15 Tagen Selen und HgCl_2 über Futter und Wasser zugeführt. Die anschließende Gabe von DMPS i.p. hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Hg-Spiegel im Blut^{<1578>}.

Fazit:

DMPS senkt in den meisten Fällen nach Vergiftung mit anorganischem Quecksilber den Hg-Spiegel im Blut. Die durch das Schwermetall blockierten SH-Gruppen in den Biomolekülen wurden wieder freigesetzt.

6.1.25.3.2 Organische Quecksilberverbindungen

Bei Untersuchungen mit organischem Quecksilber senkte DMPS die Quecksilberspiegel im Blut^{<11,454,1159>}. Dabei nahm der zelluläre Quecksilbergehalt ab^{<453,454>}, während der Spiegel im Plasma leicht anstieg^{<1600>} bzw. gesenkt^{<276,277,279,453,1294>} wurde. Einige Untersuchungen fanden auch unveränderte^{<627,687>} bzw. erhöhte Werte im Blut^{<1578>} oder Plasma^{<337>}. Ein früher Therapiebeginn war effektiver als ein verzögerter^{<455,1159>}.

Bei Kaninchen verminderte die prophylaktische Gabe von DMPS den durch organisches Hg bedingten Anstieg von γ -Globulin und Albumin. Versuche mit ³⁵S-markiertem Methionin zeigten, dass die Hg-bedingte Steigerung der Proteinsynthese im Blut durch prophylaktische Gabe von DMPS bei Kaninchen und Ratten verhindert wurde. Die Hemmung der Cholinesterase war vermindert^{<1453>}.

Fazit:

DMPS senkt in den meisten Fällen nach Vergiftung mit organischem Quecksilber den Hg-Spiegel im Blut. Die biochemischen Veränderungen im Blut werden verhindert oder zumindest vermindert.

6.1.25.3.2.3 Quecksilberdampf und metallisches Quecksilber

Ratten wurden über zwei Wochen täglich Quecksilberdampf ausgesetzt. Der Quecksilberspiegel im Blut erreichte schnell ein Gleichgewicht. Durch die anschließende Gabe von DMPS wurde die renale Ausscheidung im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe gesteigert. Die hochdosierte i.p.-Gabe von DMPS (40 mg/kg KG täglich) war dabei der niedrigeren oralen Dosierung (10 mg/kg KG täglich) drastisch überlegen^{<984>}.

Bei Hunden, denen metallisches Quecksilber in die Lungen verabreicht wurde, erhöhte die orale Gabe von DMPS (4mg/kg KG) über 8 Tage die Quecksilberausscheidung im Urin, ohne den Blutwert zu senken^{<627>}.

Fazit:

Über den Einfluss der DMPS-Gabe auf den Hg-Blutspiegel nach Vergiftung mit metallischem oder dampfförmigem Quecksilber liegen nur wenige Erkenntnisse vor. Eine Bewertung ist deshalb nicht möglich.

6.1.25.3.3 Nieren

Die Nieren sind ein Zielorgan bei Vergiftungen mit anorganischem Quecksilber und reichern das Schwermetall an, wobei es bevorzugt an Metallothioneine gebunden wurde^{<254,1416>}. So waren 48 Stunden nach der Injektion von HgCl₂ ca. 50 % des Quecksilbers in den Nieren konzentriert^{<337>}. Es lagerte sich sowohl in den proximalen Tubuli als auch in Epithelialzellen ein^{<1416>}.

Auch bei Vergiftungen mit organischem Quecksilber waren die Nieren die am stärksten belasteten Organe. Zunächst wurde überwiegend organisches Quecksilber in den Nieren gefunden. Nach 10 Tagen überwog jedoch auch bei Vergiftungen mit Methylquecksilber das anorganische Quecksilber^{<1159>}.

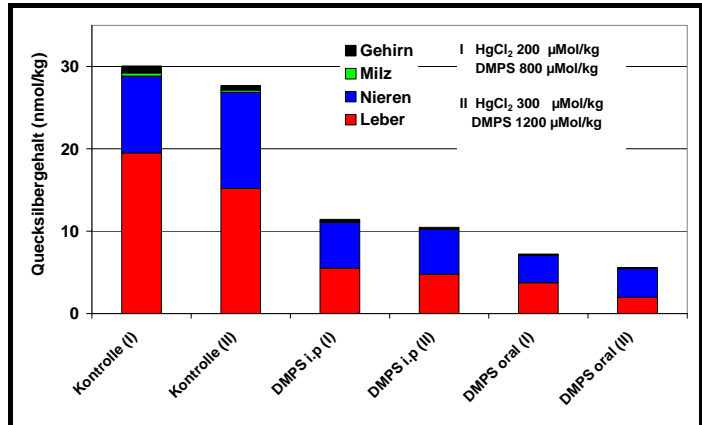
Insbesondere in der Nierenrinde und der äußeren Markzone wird das Schwermetall abgelagert^{<743,1164,1600>}. Durch den Zusatz von HgCl₂ zum Trinkwasser von Ratten über einen bzw. zwei Monate stieg der Quecksilbergehalt in den Nieren unabhängig von der Expositionszeit von 0,17 auf 122 µg/g. Offenbar wurde ein Steady-State-Zustand zwischen Aufnahme und Ausscheidung erreicht^{<179>}. Außerdem stieg das Gewicht der Nieren von 1,3 auf 1,6 g. In den Nieren führte das Quecksilber zu Nekrosen^{<1164,1165,1365>} und zur Freisetzung von alkalischer Phosphatase AP und Leucin-Aminopeptidase LAP^{<1164,1165>}. Der Serumspiegel von Harnstoff stieg an^{<1365>}.

DMPS mobilisierte das Quecksilber und führte zu einer Verringerung der Gesamtbelastung der Nieren, wobei nicht alles freigesetzte Schwermetall im Urin nachgewiesen werden konnte^{<255>}.

^{337,743}. Die Zahl der freien SH-Gruppen in den Nieren stieg an^{<645>}. Die Zugabe von Probenicid hemmte die Ausscheidung des Quecksilbers durch das DMPS^{<743>}.

6.1.25.3.3.1 Anorganische Quecksilberverbindungen

DMPS löste anorganisches Hg aus seinen Bindungen an endogene Liganden der Niere und verhinderte so dessen toxische Effekte^{<1596>}. Der Quecksilber Spiegel in den Nieren wurde gesenkt^{<74, 276,278,376,395,627,990,1164>}. Dabei wurde das Schwermetall sowohl in der Nierenrinde als auch in verschiedenen Bereichen des Nierenmarks mobilisiert^{<211a>}. DMPS war effektiver als DMSA^{<1596,1599>}. Der aktive Transport des DMPS durch OAT1 in die Nierenzellen ist eine Erklärung für die exzellente Wirkung von DMPS in den Nieren^{<221>}.



Einfluss von DMPS (i.p. bzw. orale Gabe) auf die Hg-Gehalte verschiedener Organe der Maus nach oraler Gabe von HgCl₂^{<990>}

Sowohl die gleichzeitige^{<376,993>} als auch die um 24 Stunden^{<993>}, 8 Tage^{<376>} bzw. mehr als einen Monat^{<179,216>} verzögerte Gabe von DMPS führte zu einer Senkung der Quecksilberablagerung in den Nieren. Besonders effektiv war DMPS bei sofortigem Therapiebeginn^{<74,179, 454,1159>}. Aber auch bei verzögertem Start wurde der Quecksilbergehalt in den Nieren noch signifikant reduziert. So zeigten Ratten, die 20 Tage nach einer chronischen HgCl₂-Vergiftung mit DMPS behandelt wurden, bereits nach einer i.p.-Injektion eine auf 46,4 % gesenkte Belastung im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle^{<74>}. Höhere DMPS-Dosen waren effektiver^{<337,395,454>}.

Auch die prophylaktische Applikation von DMPS vor der Injektion von HgCl₂ reduzierte den Hg-Spiegel der Nieren^{<687>} und verminderte die nephrotoxischen Auswirkungen^{<1622>}. Die gleichzeitige Gabe von DMPS (i.p.) und Hg(NO₃)₂ (i.v.) senkte bei Ratten den Hg-Spiegel in Skelett, Leber, Nieren und Blut. Am stärksten war die Wirkung in Nieren und Milz^{<994>}.

Die i.p.-Therapie mit DMPS über 9 Tage, beginnend 6 Stunden nach i.v.-Gabe von HgCl₂, senkte bei Ratten den Hg-Gehalt in den Nieren um mehr als 90% gegenüber den Kontrolltieren^{<1294>}. Die prophylaktische i.m.-Gabe 90 Minuten vor der i.p.-Gabe von HgCl₂ führte bei Ratten zu keiner Veränderung des Hg-Spiegels in den Nieren^{<687>}. Dabei ist allerdings zu bedenken, dass die Halbwertszeit von DMPS bei Ratten ca. 19 Minuten beträgt.

48 Stunden nach Injektion von HgCl₂ sind noch 47% der applizierten Dosis in den Nieren abgelagert. Die Infusion von DMPS senkte konzentrationsabhängig und schnell (innerhalb von 3 Stunden) sowohl die Hg-Belastung des gesamten Körpers als auch der Nieren (gleichmäßig in der Nierenrinde als auch im äußeren Mark) und führte zur Ausscheidung des Schwermetalls im Urin. Das Ausscheidungsmaximum wurde nach 60 – 80 Minuten erreicht^{<337>}.

Bei Ratten, denen vor dem Experiment eine Niere entfernt worden war, reicherte sich das Quecksilber in der verbliebenen Niere an und konnte durch DMPS mobilisiert werden^{<1601>}.

Die zusätzliche Gabe von DMSO, das in der Pharmakologie als Schleppersubstanz eingesetzt wird, steigerte die Hg-Ausscheidung aus den Nieren bei Ratten nicht^{<375>}.

DMPS verhinderte pathologische Veränderungen der Nieren^{<207,1535>}. Sowohl in der Nierenrinde als auch in der Markzone wurden die Belastungen abgebaut^{<337,743,744,1578,1600>}. Der durch das Schwermetall erhöhte Metallothioneingehalt in den Nieren wurde gesenkt, obwohl im Urin kein an Metallothionein gebundenes Hg nachgewiesen wurde^{<255>}.

HgCl₂ reicherte sich in der Nierenrinde an. Hier verursachte es relativ schnell nekrotische Veränderungen und führte, abhängig von der Hg-Dosis, zu einer vorübergehenden Freisetzung von alkalischer Phosphatase AP und Leucinaminopeptidase LAP. Die Bestimmung der Enzyme im Urin erlaubt daher einen frühen Hinweis auf eine Vergiftung mit anorganischem Quecksilber. Die

Behandlung mit DMPS bewirkte eine Normalisierung der AP-Ausscheidung, eine Wirkung auf die LAP-Exkretion wurde nur bei frühzeitigem Therapiebeginn beobachtet^{<1164,1165>}.

	Serumharnstoff (mg/100 mL)
Kontrolle	24
HgCl ₂ (s.c.)	180
HgCl ₂ (s.c.) + DMPS (i.m.)	70
HgCl ₂ (s.c.) + BAL (i.m.)	141
HgCl ₂ (s.c.) + DPA (oral)	143

Einfluss verschiedener Chelatbildner (Gabe 30 min und 8 h nach HgCl₂) auf die Harnstoffkonzentration im Serum bei Ratten^{<1365>}

In genügender Dosierung verhinderte DMPS die Entstehung einer Nephropathie^{<135>} bzw. von Nekrosen^{<1365,1417>} durch anorganisches Quecksilber^{<1601>}. BAL und DPA zeigten nur geringe Anzeichen bei der Regeneration der nekrotischen Veränderungen^{<1365>}. Die Blockade verschiedener Nierenenzyme durch das Schwermetall wurde durch DMPS aufgehoben^{<1417>}. Die Hg²⁺ bedingte Steigerung des Serumharnstoffspiegels wurde durch DMPS verringert^{<1365>}.

Die s.c.-Gabe von HgCl₂ (Dosis = LD₅₀) führte bei Ratten zu nekrotischen Nierenveränderungen. Der Harnstoffspiegel im Serum stieg an. Die zweimalige i.m.-Gabe von DMPS (30 min und 8 Stunden nach HgCl₂) verhinderte teilweise diese Veränderungen. Der Anstieg des Harnstoffspiegels war geringer. Histologisch zeigten sich Anzeichen für eine Rückbildung morphologischer Veränderungen in den Nieren. BAL und DPA waren weniger wirksam^{<1365>}.

Die s.c.-Gabe von HgCl₂ (Dosis = LD₅₀) führte bei Ratten zu nekrotischen Nierenveränderungen. Der Harnstoffspiegel im Serum stieg an. Die zweimalige i.m.-Gabe von DMPS (30 min und 8 Stunden nach HgCl₂) verhinderte teilweise diese Veränderungen. Der Anstieg des Harnstoffspiegels war geringer. Histologisch zeigten sich Anzeichen für eine Rückbildung morphologischer Veränderungen in den Nieren. BAL und DPA waren weniger wirksam^{<1365>}.

Freies und an Glutathion gebundenes Quecksilber katalysierte oxidative Schädigungen in den Nieren (Porphynurie durch Oxidation von Uroporphyrinogen). In Gegenwart von DMPS dagegen fand diese Reaktion in-vitro nicht statt^{<935>}. DMPS verhinderte bzw. verminderte Nierenschädigungen (histopathologische und histochemische Veränderungen) durch anorganische Quecksilberverbindungen^{<2,935,1366>}.

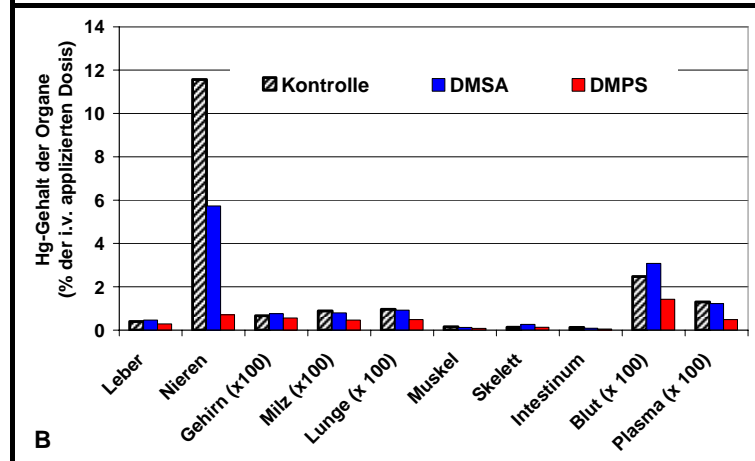
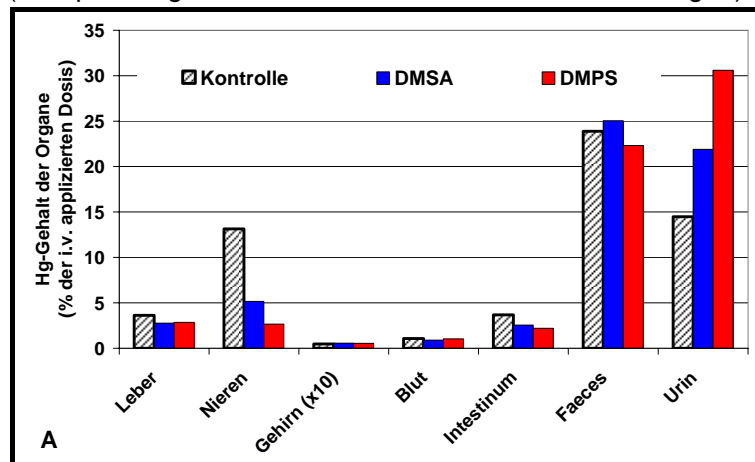
Die durch das Schwermetall gesteigerte Lipidperoxidation wurde allerdings nicht vermindert^{<158>}.

Die Vorbehandlung mit DMPS reduzierte bei Ratten den oxidativen Stress der Niere durch HgCl₂^{<1580>}. Bei Ratten verhinderte die sofortige Gabe von DMPS (i.v.) pathologische Veränderungen in den Nieren durch hohe Dosen von HgCl₂. Eine DMPS-Gabe nach 24 Stunden hatte keinen protektiven Effekt mehr^{<1535>}.

Bei geringerer Hg-Dosis sah man sowohl bei der Kontrolle als auch bei den DMPS-Ratten keine pathologischen Nierenveränderungen. Nur die verzögerte Behandlung senkte die Ablagerung in den Nieren, die sofortige Gabe zeigte keinen Effekt auf die Nieren^{<1535>}.

Die einmalige Gabe von DMPS 24 Stunden nach der i.v.-Applikation von HgCl₂ senkte den Hg-Spiegel in den Nieren von Mäusen. DMPS war wirksamer als DMSA, allerdings war der Effekt statistisch nicht signifikant. Der Zusatz von DMSA oder DMPS zum Futter reduzierte die Quecksilberbelastung der Nieren auf ca. 30 % von der der unbehandelten Kontrolltiere^{<10>}.

Ratten wurde HgCl₂ i.v. verabreicht.



Quecksilbergehalt einiger Organe und Ausscheidung von Ratten (% der i.v. verabreichten Hg-Dosis)
A nach 4-tägiger p.o.-Gabe von DMSA (100µmol/kg), DMPS (300 µmol/kg) oder Kochsalz (Kontrolle)
B nach 4wöchiger i.v.-Gabe von DMSA (100µmol/kg), DMPS (100 µmol/kg) oder Kochsalz (Kontrolle)^{<1158>}

6 Stunden später erhielten sie i.p. 50 mol/kg DMPS oder DMSA. DMPS senkte den Hg-Spiegel etwas besser^{<1162>}.

Ratten erhielten 24 Stunden nach der i.v.Gabe von HgCl₂ DMPS oder DMSA oral über 4 Tage. Die DMPS-Dosis betrug das 3-fache der von DMSA, um die unterschiedliche Bioverfügbarkeit auszugleichen. DMPS senktete den Hg-Gehalt der Nieren stärker. Bei i.p. Gabe von DMPS oder DMSA in gleicher Konzentration verringerte DMPS die Spiegel in Nieren, Milz, Lungen, Muskel, Intestinum, Blut und Plasma. DMSA dagegen verringerte nur den Hg-Gehalt der Nieren^{<1158>}.

Nach chronischer Gabe von HgCl₂ oder Phenylquecksilberacetat senkte die mehrwöchige Therapie mit DMPS den Quecksilberspiegel in den Nieren von Ratten. Höhere Konzentrationen waren effektiver. Die Abnahme des Gehalts in den Nieren war linear zur Steigerung der Ausscheidung im Urin. Analoges gilt für DMSA, wobei DMPS bezüglich der Nieren effektiver war^{<216>}.

Ratten wurden chronisch Hg exponiert (HgCl₂ im Trinkwasser über 5 Tage). Eine anschließende Therapie mit DMPS (0,3 mmol/Tag i.p.) verringerte den Hg-Spiegel in den Nieren. Die Zahl freier SH-Gruppen stieg an. Die pathologischen Effekte wurden gebessert, wobei DMPS effektiver war als BAL^{<1330>}.

Die i.v.-Gabe von DMPS 24h nach i.v.-Applikation von HgCl₂ reduzierte bei Ratten den Hg-Spiegel der Nieren auf 60-70 % der Kontrolle. BAL dagegen führte zu keiner Veränderung der Nierenbelastung^{<1535>}.

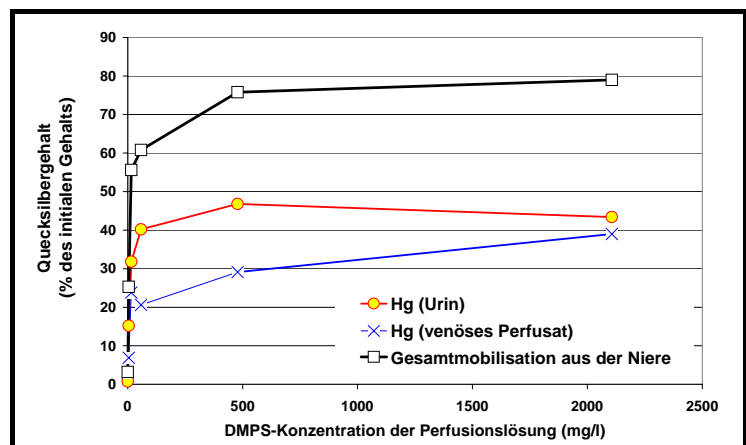
Akute Vergiftungen mit HgCl₂ reduzieren die Zahl der freien SH-Gruppen in den Nieren. Die Gabe von DMPS führte wieder zu einem Anstieg der freien SH-Gruppen in diesen Organen^{<645>}.

Die einmalige i.p.-Gabe von DMPS nach akuter HgCl₂-Intoxikation verhinderte bei Mäusen die Absenkung der δ-ALA-D-Aktivität in den Nieren. Der Anstieg des Harnstoffs im Plasma wurde verhindert. Die erhöhten Metallothioneinspiegel in der Leber wurden nicht beeinflusst. Die Konzentration von „Nichtprotein-SH“ in Leber und Nieren blieb erhöht^{<205,206>}.

Die zweimalige i.p.-Gabe von DMPS (0 und 24h) nach der i.v.-Applikation von HgCl₂ senkte bei Mäusen die Hg-Spiegel in Nieren. Die zusätzliche orale Gabe von metallkomplexierenden Polymeren war wirkungslos^{<396>}.

Die i.p.-Gabe von HgCl₂ führte bei Ratten zu vermehrter Lipidperoxidation in den Nieren. Die sofortige orale Gabe von DMPS über 6 Tage zeigte keinen eindeutig positiven Effekt. Die Hg-bedingte Verringerung der Konzentrationen an SOD wurde durch das DMPS noch verstärkt^{<158>}.

Ratten wurde einmalig HgCl₂ i.p. verabreicht. Anschließend wurden die Nieren für Perfusionsexperimente entnommen. Der Zusatz von DMPS zur arteriellen Perfusionslösung führte zu einer Hg-Elimination sowohl aus der Nierenrinde als auch aus dem äußeren Nierenmark, den beiden wichtigsten Hg-Speichern der Niere. Die Menge des mobilisierten Hg nahm mit steigender DMPS-Dosis zu. Ein Teil davon wurde direkt in den Urin ausgeschieden. Der Zusatz von Probenecid hemmte die renale Ausscheidung des DMPS bzw. des Quecksilber-DMPS-Komplexes. Der Effekt hing von der DMPS-Konzentration ab und erreichte schließlich ein Plateau. Ca. 40 % des Hg-Gehaltes konnten maximal direkt in den Urin sezerniert werden. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass ein organischer Anionentransporter bei der Wirkung des DMPS beteiligt ist. Im Urin wurde DMPS in großem Überschuss verglichen mit dem Hg (300 – 11.000 : 1) gefunden. Daneben wurde Hg auch in der venösen Perfusionslösung nachgewiesen^{<744>}.



Konzentrationsabhängigkeit der Quecksilbermobilisation bei Perfusionsexperimenten an Rattennieren^{<744>}

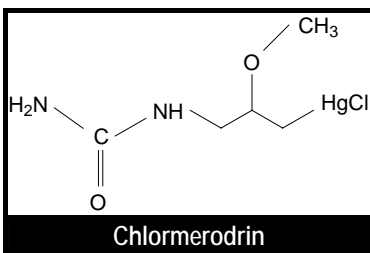
Ratten wurde ein Eluat bestehend aus radioaktivem Au mit Spuren von Hg i.v. verabreicht, einem Teil der Tiere zusammen mit DMPS. Die DMPS-Gruppe hatte nach 22 Stunden geringere Hg-Spiegel in den Nieren (8,5 statt 12,2 % der verabreichten Dosis). Goldmessungen wurden leider nicht durchgeführt^{<287>}.

Fazit:
Nach Vergiftung mit anorganischem Quecksilber senkt sowohl die sofortige als auch die spätere Gabe von DMPS die Quecksilberspiegel in den Nieren drastisch. Dabei ist DMPS dem DMSA signifikant überlegen.

6.1.25.3.3.2 Organische Quecksilberverbindungen

Auch bei Vergiftungen mit organischen Quecksilberverbindungen löste DMPS Hg aus seinen Bindungen an endogene Liganden der Niere und verhindert so dessen toxische Effekte (histopathologische und histochemische Veränderungen)^{<1573,1596>}. Die Nierenbelastung wurde gesenkt^{<11,454,455,1070,1159,1162>}. Insbesondere das Quecksilber aus der Metallothioneinfraktion der Nieren wurde ausgeschieden^{<254,880>}.

Der diuretische Effekt von Mercusal (organische Quecksilberverbindung) wurde bei späterer Gabe verringert^{<1535>}, bei prophylaktischer Gabe von DMPS verhindert^{<777>}.



Nierenschäden durch radioaktive Quecksilberverbindungen, die zur Nierenszintigraphie^{<1365>} eingesetzt wurden, konnten verhindert werden^{<1573>}. Die Verabreichung von mit ²⁰³Hg markiertem Chlormerodrin verursachte bei Ratten Veränderungen im Epithel der proximalen Abschnitte der Nierentubuli. Eine Therapie mit DMPS (einmalige Gabe von 15 mg/kg/Tag i.m.) über 6 Tage, beginnend 2 Stunden nach dem Chlormerodrin, verhinderte weitestgehend die Nierenschädigung durch das radioaktive Hg^{<1573>}. Die i.m.-Gabe

von DMPS (10 mg/kg/Tag in physiologischer Kochsalzlösung) förderte bei Ratten die Ausscheidung des Quecksilbers aus ²⁰³Hg-Chlormerodrin, insbesondere über den Urin. Die Nierenbelastung war nach 9 Tagen auf 1,8 % der applizierten Dosis verringert, während bei den Kontrolltieren noch 24,8 % der applizierten Quecksilberdosis strahlten^{<1070>}.

DMPS war wirksamer^{<1159>} bzw. gleich wirksam^{<519>} wie DMSA. Eine Kombinationstherapie mit DMSA und DMPS war effektiver als die jeweilige Monotherapie. Allerdings war die bei der Kombinationstherapie insgesamt verabreichte Antidotmenge doppelt so hoch wie bei den Monotherapien^{<1159>}, so dass man nicht von einem synergistischen Effekt ausgehen kann.

DMPS und der Methylquecksilber-DMPS-Komplex werden aktiv durch den renalen „Organic Anion Transporter-1“ OAT-1 aus dem Blut in die proximalen Nierentubulizellen geschleust. Wie sie aus den Zellen dann in den Urin gelangen, ist allerdings noch unbekannt. Den DMSA bzw. DPA-Komplex von CH₃HgCl dagegen transportiert OAT-1 nicht^{<753>}.

Nach chronischer Gabe von HgCl₂ oder Phenylquecksilberacetat an Ratten führte die mehrwöchige Therapie mit DMPS zu einer signifikanten Senkung des Schwermetalls in den Nieren, wobei eine höhere Konzentration effektiver war. Die Senkung des Hg-Spiegels der Nieren war linear zur Steigerung der Ausscheidung im Urin^{<216>}.

	Kontrolle	DPA	DMPS
	6,44	4,72	2,62
Plasma	0,12	0,07	0,04
Leber	4,44	3,56	2,07
Nieren	25,56	16,72	8,07
Gehirn	1,16	0,92	0,60
Femur	1,56	1,28	0,81
Muskeln	3,24	2,83	1,92
Milz	4,87	3,70	2,25
Intestinum	3,38	2,40	1,45

Quecksilbergehalt in Geweben (% der applizierten Dosis/10g Frischgewicht) von Ratten, denen 6 h nach der i.v.-Applikation von CH₃-HgCl die Antidote dem Futter zugesetzt wurden (1 mmol/kgTag)^{<454>}

Ratten erhielten über 9 Wochen mit Methylquecksilber versetztes Trinkwasser. Die anschließende i.p.-Gabe von DMPS steigerte sowohl die Ausscheidung von anorganischem als auch organischem Hg. Die Hg-Belastung der Nieren wurde verringert^{<1149>}. Wurde DMPS dreimal im Abstand

von je 72 Stunden appliziert, wurden insbesondere die Spiegel an organischem Quecksilber beeinflusst^{<1149>}. Die durch die Quecksilberexposition erhöhten Konzentrationen von verschiedenen Porphyrinen in Urin und Nieren wurden insbesondere durch die erste Injektion gesenkt^{<1148>}.

Fazit:

DMPS steigert die Ausscheidung von organischem Quecksilber und senkt so die Körperbelastung. Bei der Wirkung auf den Hg-Spiegel der Nieren ist DMPS am effektivsten. Histopathologische und histochemische Veränderungen werden verhindert.

6.1.25.3.3 Quecksilberdampf, metallisches Quecksilber

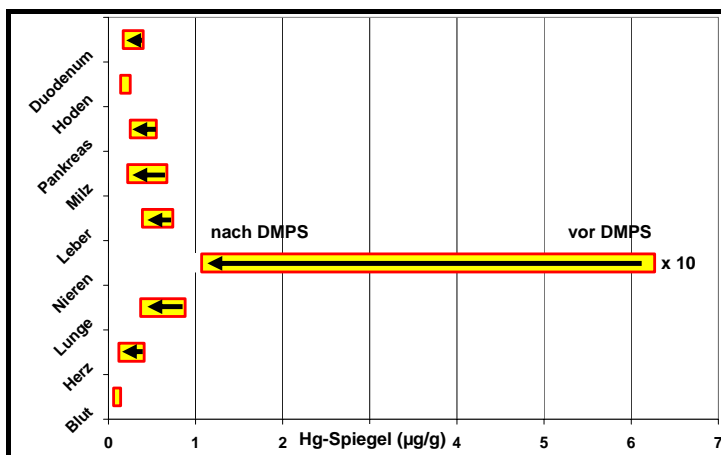
Auch bei Vergiftungen mit metallischem Quecksilber^{<627>} bzw. Quecksilberdampf^{<140,216,256,984>} senkte DMPS die Nierenbelastung.

Nachdem Ratten unterschiedlichen Konzentrationen an Hg-Dampf ausgesetzt waren, führte die einmalige Gabe von DMPS (oral oder i.p.) zu einer signifikanten Senkung des Quecksilbers in den Nieren verbunden mit einer höheren Ausscheidung im Urin. DMSA war weniger effektiv als DMPS. Auch bei einem Therapiebeginn nach 35 Tagen führte die DMPS-Therapie zu niedrigeren Nierenkonzentrationen^{<216>}.

Die einmalige i.p.-Gabe von DMPS steigerte bei Ratten die renale Hg-Ausscheidung, wobei kein Unterschied zwischen Vergiftung durch HgCl₂ oder Hg-Dampf bestand. Insgesamt wurden 43% der Ganz-

DMPS (mg/kg/day)	Hg (µg/Niere)
0	34,3
7,5	25,5
15	20,3
30	10,1

Einfluss der DMPS-Dosis auf den Hg-Gehalt der Niere von Ratten nach Hg-Dampf-Exposition^{<140>}



Senkung der Hg-Spiegel in verschiedenen Organen der Ratte durch einmalige i.p.-Applikation von DMPS (Die Werte für die Nieren sind mit 10 zu multiplizieren)^{<255>}.

körperbelastung und mehr als 60 % des Hg in den Nieren ausgeschieden. DMPS mobilisierte primär das in den Nieren gebundene Schwermetall. Die ausgeschiedene Hg-Menge (µg/24h) nach DMPS entsprach der Menge, die aus den Nieren mobilisiert wurde, wobei die Mobilisation aus allen Proteinfractionen der Nieren erfolgte. Sie korrelierte mit der Ganzkörperbelastung. Dies galt nicht für die renale Ausscheidung ohne DMPS^{<254,255>}. Mit dem Hg-Spiegel geht auch der MT-Gehalt der Nieren zurück^{<255>}.

Werten führten. BAL war deutlich weniger effektiv, Ca-EDTA ineffektiv^{<140>}.

Nach Hg-Dampf-Exposition verringerte die anschließende i.m.-Gabe die Nierenbelastung mit Hg, wobei höhere DMPS-Dosen zu niedrigeren

Die Quecksilberdampfexposition erhöhte bei Ratten den Schwermetallspiegel in den Nieren. Die Gabe von DMPS (oral oder i.p.) führte zu einer drastischen Steigerung der Hg-Ausscheidung im Urin, wobei die erste Gabe mehr mobilisierte als die zweite. Die parenterale Gabe war wirksamer als die orale in gleicher Dosierung. Die Mobilisation erfolgte insbesondere aus den Nieren, d.h. der Hg-Gehalt in den Nieren wurde sukzessive gesenkt, wobei i.p. effektiver war als oral^{<985>}.

Bei jungen Ratten, die chronisch Hg-Dampf exponiert waren, senkte DMPS den Hg-Spiegel in den Nieren stärker als DMSA gleicher Konzentration. Die anderen Substanzen (Vitamin C, Glutathion oder Liponsäure) und Kombinationen dieser Substanzen waren nicht wirksam^{<51>}.

Bei Hunden, denen metallisches Quecksilber in die Lungen verabreicht wurde, senkte die orale Gabe von DMPS den Hg-Gehalt in den Nieren^{<627>}.

Fazit:

DMPS steigert die Quecksilberausscheidung nach Vergiftung mit Quecksilberdampf und senkt so die Körperbelastung. Bei der Wirkung auf den Hg-Spiegel der Nieren ist DMPS am effektivsten. Bei Applikation von metallischem Quecksilber gilt offensichtlich das gleiche. Allerdings liegen zu wenige Daten für eine Bewertung vor.

6.1.25.3.3.4 Einfluss auf den Kupferspiegel der Nieren

Die Gabe von HgCl_2 im Trinkwasser über eine längere Zeit führte bei Ratten neben erhöhten Quecksilberspiegeln auch zu Kupferdepots in den Nieren. Der Kupferspiegel stieg von 10,7 auf 80,0 $\mu\text{g/g}$. Die Cu-Belastung erreichte nach einer konstanten Hg-Belastung ebenfalls einen Maximalwert, der auch durch Fortdauer der Exposition nicht weiter gesteigert wurde^{<179>}. Als Ursache wird die Induktion der Bildung von Metallothioneinen durch Quecksilber vermutet^{<1599>}. Diese binden das zusätzliche Kupfer in den Nieren^{<179>}. Ein Stopp der Hg-Exposition führte spontan zu einem deutlichen Rückgang der Hg-Belastung der Nieren (60 %) und zu einem geringeren Rückgang der Cu-Werte (91 %)^{<179>}. Durch DMPS wurde neben dem Quecksilber- auch der erhöhte Kupferwert reduziert^{<179>}. Auch wenn die Hg-Exposition länger zurücklag, senkte DMPS den Hg- und Cu-Gehalt der Nieren^{<179>}.

Fazit:

Quecksilber induziert die Bildung von Metallothioneinen in den Nieren. Dadurch wird vermehrt Kupfer aus der Nahrung in den Nieren gebunden. Die Gabe von DMPS steigert auch die Kupferausscheidung im Urin. Eine vermehrte Kupferausscheidung im DMPS-Mobilisationstest deutet daher nicht unbedingt auf eine Kupfervergiftung hin, sondern kann auch die Folge einer erhöhten Quecksilberbelastung sein.

6.1.25.3.4 Leber

Bei Vergiftungen mit anorganischem, organischem oder elementarem Quecksilber führte DMPS zu einem Absinken der Schwermetallspiegel in der Leber. Einige Untersuchungen fanden keinen signifikanten Einfluss. Die durch das Quecksilber erhöhte Konzentration an Lipidperoxidationsprodukten wurde bei Ratten teilweise gesenkt^{<158,159>}.

6.1.25.3.4.1 Anorganische Quecksilberverbindungen

DMPS senkte die Hg-Spiegel in der Leber^{<9,10,276,279,990,993,994,1535>} bzw. änderte sie nicht^{<211a,278,376,395,396,627,1535>}. In einzelnen Untersuchungen wurden leicht erhöhte Werte gefunden^{<395>}. DMPS zeigte eine geringe Überlegenheit gegenüber dem DMSA^{<1162>}. Die Werte bei den mit DMPS behandelten Tieren waren etwas geringer als in der DMSA-Gruppe^{<10>}. In anderen Studien zeigten die beiden Chelatbildner die gleiche Wirksamkeit^{<211a,1158>}.

Ratten wurden über 15 Tage Selen und HgCl_2 über Futter und Wasser zugeführt. Die anschließende Gabe von DMPS i.p. senkte die Hg-Spiegel in der Leber verglichen mit der unbehandelten Kontrollgruppe^{<1578>}.

Die prophylaktische i.m.-Gabe 90 Minuten vor der i.p.-Gabe von HgCl_2 verringerte bei Ratten den Hg-Gehalt in der Leber^{<687>}.

Nach chronischer Gabe von HgCl_2 oder Phenylquecksilberacetat an Ratten führte die mehrwöchige Therapie mit DMPS zu einer Senkung des Schwermetalls in der Leber. Analoges gilt für DMSA^{<216>}.

Die i.m.-Gabe von DMPS senkte den Hg-Spiegel in der Leber. Die zusätzliche orale Gabe von Spironolacton hatte keinen ausgeprägten Einfluss^{<1164>}. Die zusätzliche orale Gabe von metallkomplexierenden Polymeren war wirkungslos^{<396>}.

Die einmalige i.p.-Gabe von DMPS nach akuter HgCl_2 -Intoxikation verhinderte bei Mäusen die Absenkung der δ -ALAD-Aktivität in der Leber^{<205,206>}. Eine andere Studie fand keinen Effekt^{<1049>}.

Die erhöhten Metallothioneinspiegel in der Leber wurden nicht beeinflusst. Die Konzentration von „Nichtprotein-SH“ in der Leber blieb erhöht^{<9>}.

Die i.p.-Gabe von HgCl₂ führte bei Ratten zu vermehrter Lipidperoxidation in der Leber. Die sofortige orale Gabe von DMPS über 6 Tage verhinderte dies teilweise, allerdings entsprach die Konzentration der dabei entstandenen Reaktionsprodukte noch nicht den Kontrollen. Die quecksilberbedingte Verringerung der Konzentrationen von SOD wurde durch das DMPS allerdings noch verstärkt^{<158>}.

Ratten wurden chronisch Hg exponiert (HgCl₂ im Trinkwasser über 5 Tage). Eine anschließende Therapie mit DMPS (0,3 mmol/Tag i.p.) verringerte den Hg-Spiegel in der Leber. Die Zahl freier SH-Gruppen stieg an. Die pathologischen Effekte des HgCl₂ wurden gebessert, wobei DMPS effektiver war als BAL^{<1330>}.

Fazit:

DMPS senkt nach Vergiftungen mit anorganischem Quecksilber den Hg-Spiegel in der Leber. Allerdings ist der Effekt deutlich geringer als in den Nieren.

6.1.25.3.4.2 Organische Quecksilberverbindungen

Bei Vergiftungen mit organischem Quecksilber führte DMPS zu einem Absinken der Schwermetallspiegel in der Leber^{<11,454,455,1159>}. Andere Untersuchungen fanden keinen signifikanten Einfluss^{<9,216,395,627,10701535>}. Ein frühzeitiger Therapiebeginn war effektiver^{<1159>}. DMSA zeigte eine größere^{<1159,1162>} oder gleiche^{<216,519>} Effektivität wie DMPS. Die Kombination aus DMPS und DMSA war wirksamer, da die doppelte Menge an Antidot verabreicht wurde^{<1159>}.

Fazit:

DMPS senkt nach Vergiftungen mit organischem Quecksilber den Hg-Spiegel in der Leber. Allerdings ist der Effekt deutlich geringer als in den Nieren.

6.1.25.3.4.3 Quecksilberdampf, metallisches Quecksilber

Bei Vergiftungen mit dampfförmigem Quecksilber führte DMPS zu einem Absinken der Schwermetallspiegel in der Leber^{<216,985>}. Andere Untersuchungen beobachteten keinen Einfluss^{<216>}.

Bei Hunden, denen metallisches Quecksilber in die Lungen verabreicht wurde, beeinflusste DMPS den Hg-Spiegel der Leber nicht^{<627>}.

Fazit:

Über den Einfluss von DMPS auf den Hg-Spiegel der Leber nach Vergiftungen mit dampfförmigen oder metallischem Quecksilber gibt es nur wenige Daten. Eine Bewertung ist daher nicht möglich.

6.1.25.3.5 Gehirn

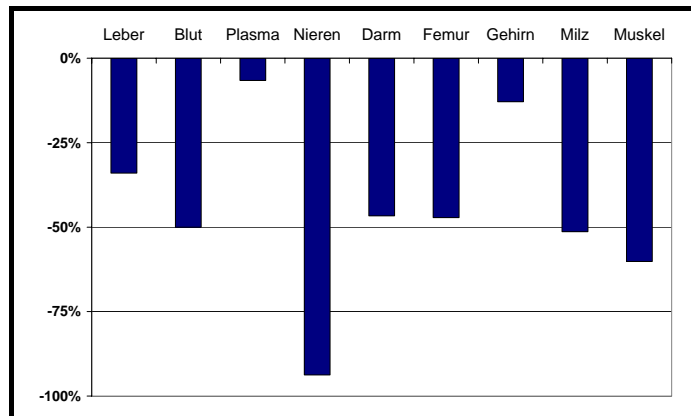
Die Gabe von anorganischem Quecksilber (HgCl₂) über einen längeren Zeitraum führte bei Ratten zu einem ca. 100-fachen Anstieg des Schwermetalls im Gehirn^{<74>}. Möglicherweise spielt eine intermediäre Reduktion zu elementarem Quecksilber im Organismus eine Rolle^{<839>}. Nach einer dreiwöchigen Applikation von anorganischem oder organischem Quecksilber (i.p.) war der Schwermetallspiegel im Gehirn in beiden Gruppen ungefähr gleich erhöht. Höhere Werte fand man bei Quecksilberdampf-Exposition^{<216>}. Der Quecksilbergehalt des Gehirns wurde durch DMPS meist nicht beeinflusst. Eine Umverteilung des Schwermetalls in das Gehirn fand nicht statt^{<74,880>}.

DMSA zeigte eine ähnliche Wirksamkeit wie DMPS^{<1162>}. Es fanden sich keine Hinweise, dass DMSA verglichen mit DMPS zu einer besseren Hg-Mobilisation aus dem Gehirn fähig ist. Im Gegensatz zu BAL führten DMPS und DMSA nicht zu einer Hg-Anreicherung im Gehirn. Der Hg-DMPS-Komplex ist im Gegensatz zum Hg-BAL-Komplex negativ geladen und kann deshalb die Blut-Hirn-Schranke nicht durchdringen^{<682>}.

6.1.25.3.5.1 Anorganische Quecksilberverbindungen

Bei den meisten Experimenten beeinflusste DMPS die Quecksilberablagerung im Gehirn nicht:

- Bei Ratten veränderte die i.p.-Gabe von DMPS nach chronischer Quecksilberexposition (HgCl_2 i.p. über mindestens 32 Tage) den Quecksilberspiegel nicht^{<74>}.
- Die orale Gabe von DMPS oder DMSA über 4 Tage beeinflusste bei Ratten den Hg-Spiegel nicht signifikant^{<1158>}.
- Die i.p.-Therapie mit DMPS über 9 Tage, beginnend 6 Stunden nach der i.v.-Gabe von HgCl_2 führte zu keinen Veränderungen des Hg-Gehalts^{<1282>}.
- Weder die verzögerte noch die sofortige Therapie mit DMPS senkten die Hg-Spiegel^{<10>}.
- Die sofortige i.v.-Injektion von DMPS nach der i.v.-Gabe von HgCl_2 zeigte bei Mäusen keinen signifikanten Effekt auf den Hg-Spiegel^{<395>}.
- Bei Ratten, denen HgCl_2 i.v. verabreicht wurde, beeinflusste die i.p.-Gabe von DMPS den Hg-Gehalt nicht^{<627>}.
- Die i.v.-Gabe von DMPS 24h nach i.v.-Applikation von HgCl_2 ließ bei Ratten den Hg-Spiegel unverändert. BAL dagegen bewirkte eine Verdoppelung der Hg-Einlagerung^{<1535>}.
- Die prophylaktische i.p.-Behandlung mit DMPS (letzte Gabe 2 Stunden vor i.v.-Applikation von HgCl_2) führte bei Ratten zu keiner Veränderung des Schwermetallgehalts^{<278>}.



Verringerung des Hg-Gehalts in den Organen nach 10 i.p.-Injektionen von DMPS bei Ratten nach i.v.-Gabe von HgCl_2 ^{<1294>}.

In anderen Experimenten wurde der Hg-Spiegel im Gehirn gesenkt:

- Nach chronischer Hg Exposition (HgCl_2 im Trinkwasser über 5 Tage) verringerte die anschließende Therapie mit DMPS (0,3 mmol/Tag i.p.) den Hg-Spiegel. Die Zahl freier SH-Gruppen stieg an^{<1330>}.
- Die i.m.-Gabe von DMPS 4 und 7 Stunden nach der i.v.-Applikation von HgCl_2 senkte bei Ratten die Hg-Spiegel^{<1164>}.
- Die einmalige Gabe von DMPS 24 Stunden nach der i.v.-Applikation von HgCl_2 verringerte bei Mäusen den Hg-Spiegel, allerdings war der Effekt statistisch nicht signifikant. BAL führte zu einer Hg-Anreicherung^{<10>}.
- Der Zusatz von DMSA oder DMPS zum Futter von Mäusen nach der i.v.-Applikation von HgCl_2 reduzierte die Hg-Belastung. Dabei lagen die Werte bei den mit DMPS behandelten Tieren etwas niedriger als in der DMSA-Gruppe^{<10>}.
- DMPS und DMSA (sofortige i.v.-Verabreichung) verringerten bei Mäusen, denen HgCl_2 i.v. verabreicht wurde, den Hg-Spiegel. BAL dagegen verdoppelte die Hg-Einlagerung^{<9>}.
- Bei Mäusen (einmalige orale Gabe von HgCl_2) war sowohl nach oraler als auch parenteraler Gabe der Schwermetallspiegel reduziert^{<990>}.
- Die i.m.-Gabe von DMPS 4 und 7 Stunden nach i.v.-Applikation von HgCl_2 führte bei Ratten zu verringerten Quecksilberspiegeln^{<276,279>}.

Mäusen wurde nach einmaliger i.p.-Gabe von 1 mg HgCl_2 an 5 Tagen pro Woche über 4 Wochen täglich 220 mg/kg/Tag DMPS, 180 mg/kg/Tag DMSA oder 5% NaHCO_3 (Kontrolle) injiziert. Im Perikaryon der spinalen α -Zellen wurde darauf in beiden Gruppen vermehrt Hg nachgewiesen. Im

Zellkern fand sich kein Schwermetall. Ob diese Beobachtung Bedeutung für die Behandlung von Menschen mit DMPS oder DMSA hat, vermochten die Autoren selbst nicht zu sagen. Die Messung, ob der Schwermetallgehalt im Gehirn beeinflusst oder ob Gehirnstrukturen verändert waren, fehlt^{<392>}.

Fazit:

Nach einer Vergiftung mit anorganischem Quecksilber wird der Quecksilbergehalt des Gehirns durch DMPS nicht beeinflusst. DMSA zeigte eine ähnliche Wirksamkeit wie DMPS. Es gibt keine Hinweise, dass DMSA zu einer besseren Hg-Mobilisation aus dem Gehirn fähig ist. Im Gegensatz zu BAL führen DMPS und DMSA nicht zu einer Hg-Anreicherung im Gehirn.

6.1.25.3.5.2 Organische Quecksilberverbindungen

Bei Vergiftungen mit organischen Quecksilberverbindungen führte die Gabe von DMPS zu keinen signifikanten Unterschieden bei den Hg-Spiegeln im Gehirn^{<11,1070>}. Nur in einer Untersuchung wurden vorübergehend höhere Werte sowohl für das organische als auch das daraus entstandene anorganische Quecksilber gemessen^{<1149>}. Zwischen DMSA und DMPS wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden^{<519>}. Eine Umverteilung von Quecksilber ins Gehirn fand also nicht statt. BAL führte zu höheren Werten^{<519>}.

Der Zusatz von CH₃HgCl zum Trinkwasser während 17 Tagen führte bei Mäusen zu Hg-Einlagerungen in verschiedene Strukturen des Kleinhirns. Die Zahl der Purkinje-Zellen nahm ab. Die zusätzliche Gabe von DMPS (150 mg/kg/Tag, i.p.) an den letzten drei Tagen verminderte die Schädigung des Kleinhirns. Die Hg-Ablagerungen waren in allen Depots verringert. Die Zahl der Purkinje-Zellen war gleich wie bei den Kontrolltieren. Auswirkungen des CH₃HgCl in Verhaltenstests wurden vermindert. DMPS verhinderte die Erhöhung der Malondialdehydkonzentration. Die durch Quecksilber verminderte Aktivität der Glutathionperoxidase wurde nicht beeinflusst. „This data render DMPS a promising molecule for pharmacological studies with respects to the intoxication with not only inorganic, but also organic mercurials“^{<239>}.

Fazit:

DMPS beeinflusst nach Vergiftungen mit organischem Quecksilber die Hg-Spiegel im Gehirn kaum. Seine Wirkung ist mit der von DMSA vergleichbar. Für die Behauptung von Daunderer, dass DMSA das Gehirn besser entgifte, findet sich kein Beweis. Eine Umverteilung des Schwermetalls in das Gehirn findet unter DMPS nicht statt.

6.1.25.3.5.3 Quecksilberdampf

Die Behandlung mit DMPS hatte in den beobachteten Zeiträumen praktisch keinen Einfluss auf den Hg-Gehalt im Gehirn. Die Spiegel entsprachen meist denen der Kontrolltiere. Es fanden sich keine Indizien, dass DMPS zu einer Anreicherung von Quecksilber im Gehirn führt. Auch ergaben sich keine Hinweise auf eine bessere Hg-Mobilisation aus dem Gehirn durch DMSA im Vergleich zu DMPS.

Nach unterschiedlicher Hg-Dampf-Exposition hatte die ein- oder mehrmalige Gabe von DMPS (oral oder i.p.) keinen Einfluss auf den Hg-Spiegel im Gehirn^{<216>}. In einer Untersuchung wurde ein Abfall gefunden^{<274>}. Auch DMSA zeigte keinen Effekt^{<216>}.

Ratten wurden über zwei Wochen täglich Quecksilberdampf ausgesetzt. Während der Quecksilberspiegel im Blut schnell ein Gleichgewicht erreichte, nahm der Quecksilbergehalt des Gehirns kontinuierlich zu. Die anschließende Gabe von DMPS hatte keinen Einfluss auf den Quecksilbergehalt im Gehirn. Sowohl die unbehandelten als auch die oral oder i.p. mit DMPS behandelten Tiere zeigten die gleiche Abnahme^{<984>}.

Die Exposition von Ratten mit Quecksilberdampf führte zu erhöhten Schwermetallspiegeln im Gehirn. Die Gabe von DMPS (oral oder i.p.) führte zu keiner Veränderung des Hg-Spiegels der behandelten Tiere verglichen mit den Kontrolltieren^{<985>}.

Bei jungen Ratten, die chronisch Hg-Dampf exponiert waren, senkten weder DMPS noch DMSA, Vitamin C, Glutathion oder Liponsäure (über 7 Tage) den Hg-Spiegel im Gehirn. Auch verschiedene Kombinationen dieser Substanzen waren nicht effektiv^{<51>}.

Bei Hunden, denen metallisches Quecksilber in die Lungen verabreicht wurde, senkte die orale Gabe von DMPS (4mg/kg KG) über 8 Tage die Quecksilberablagerung im Gehirn^{<627>}.

Fazit:

Nach einer Vergiftung mit Quecksilberdampf beeinflusst DMPS den Quecksilbergehalt des Gehirns nicht. Auch DMSA zeigte keine Wirksamkeit. Es gibt keine Beweise, dass DMSA zu einer besseren Hg-Mobilisation aus dem Gehirn fähig ist, wie es gelegentlich in der Literatur behauptet wird.

6.1.25.3.6 Herz

Bei Vergiftungen mit anorganischem oder metallischem Quecksilber senkte DMPS den Schwermetallspiegel im Herzen^{<255>}. Hunde, denen metallisches Quecksilber in die Lungen verabreicht wurde, hatten nach oraler Gabe von DMPS (4mg/kg KG) über 8 Tage verringerte Quecksilberspiegel im Herzen^{<627>}.

DMPS reduzierte den positiven inotropischen Effekt von organischen Quecksilberverbindungen auf den isolierten Herzmuskel. Die Kontraktionskraft der Muskeln ging nicht weiter zurück^{<551,552>}. Die pathologischen Effekte des HgCl₂ wurden verringert, wobei DMPS effektiver war als BAL^{<1330>}.

Fazit:

Nach einer Vergiftung mit Quecksilber senkt DMPS den Quecksilberspiegel im Herz. Die pathologischen Effekte des Schwermetalls werden vermindert oder sogar verhindert.

6.1.25.3.7 Knochen, Skelett

Der Schwermetallgehalt im Knochen wurde durch Gabe von DMPS gesenkt^{<453, 776,993,994,1294>} bzw. nicht beeinflusst^{<376,1070,1158>}.

6.1.25.3.8 Muskeln

In den Muskeln wurde der Schwermetallgehalt bei Vergiftungen mit anorganischem^{<376,453,1294>} und organischem^{<454,455>} Quecksilber durch DMPS gesenkt. Im Vergleich zu DMSA war DMPS effektiver^{<1158>} oder es gab keinen signifikanten Unterschied^{<519>}.

6.1.25.3.9 Hoden

DMPS verringerte den Schwermetallgehalt in den Hoden bei Vergiftungen mit anorganischem und organischem Quecksilber^{<255>}.

6.1.25.3.10 Milz

Der Schwermetallgehalt der Milz wurde bei Vergiftungen mit anorganischem^{<9,255, 453,687,990,993,994,1158,1294>} oder organischem^{<454,455>} Quecksilber durch Gabe von DMPS gesenkt bzw. nicht beeinflusst^{<376,1070>}. DMSA war weniger wirksam^{<10,1157>}, allerdings war der Effekt statistisch nicht immer signifikant^{<10>}.

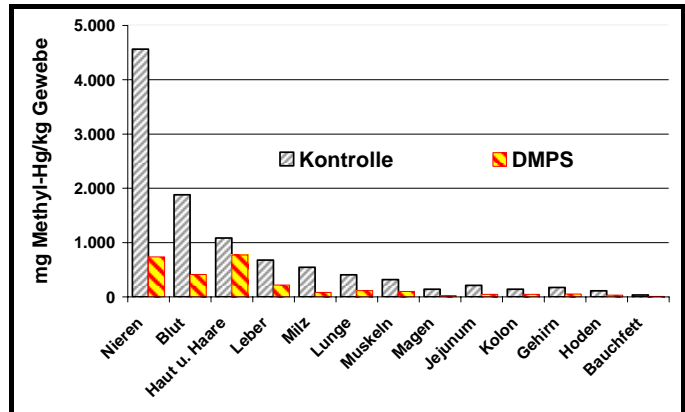
6.1.25.3.11 Schilddrüse

Die prophylaktische Gabe von DMPS verhinderte bei Ratten die durch organisches Hg bedingte vermehrte ^{131}J -Einlagerung in der Schilddrüse^{<1453>}.

6.1.25.3.12 Darm, Gastrointestinaltrakt

Der Schwermetallgehalt im Darm wurde bei Vergiftungen mit anorganischem^{<396,453,774,1158,1294,1417>} oder organischem^{<454,455>} Quecksilber durch Gabe von DMPS gesenkt. Auch die prophylaktische i.p.-Gabe war wirksam^{<278>}.

Andere Untersuchungen fanden keinen Einfluss^{<376,395>}. Die Verteilung des Schwermetalls in den verschiedenen Regionen des Gastrointestinaltrakts wurde nicht beeinflusst^{<774>}. Die Inhibierung verschiedener Enzyme in der Darmmukosa durch das Quecksilber wurde durch das DMPS aufgehoben^{<1417>}. Die zusätzliche orale Gabe von metallkomplexierenden Polymeren war wirkungslos^{<396>}.



Einfluss von DMPS oral auf die Konzentration von CH_3HgCl in verschiedenen Geweben der Ratte im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren^{<1272>}

6.1.25.3.13 Lungen

Die Ergebnisse hinsichtlich der Wirkung von DMPS auf den Quecksilbergehalt der Lungen sind unterschiedlich. Eine viertägige Therapie DMPS i.p., beginnend 24 Stunden nach Applikation von HgCl_2 , senkte bei Ratten den Hg-Spiegel in den Lungen. Sowohl die sofortige als auch verspätete (Beginn nach 8 Tagen) Therapie mit 5 mg/kg DMPS änderte bei Ratten die Quecksilber-einlagerung in den Lungen nicht^{<376>}. Nach ^{203}Hg -Chlormerodrin-Exposition hatte die i.m.-Gabe bei Ratten keinen signifikanten Einfluss auf die ^{203}Hg -Spiegel in den Lungen^{<1070>}.

6.1.25.3.14 Aorta

Die Gabe von DMPS verringerte das Absinken der Anzahl freier SH-Gruppen in der Aorta bei akuter Vergiftung mit HgCl_2 ^{<645>}.

6.1.25.3.15 Haut

DMPS zeigte keinen Einfluss auf die Hg-Einlagerung in der Haut. Weder die sofortige noch die verspätete Therapie änderte die Quecksilberspiegel^{<376,1070>}.

Fazit:

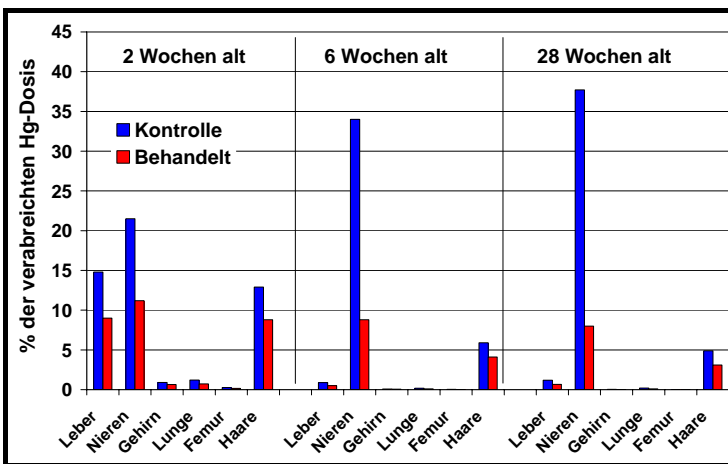
Die Ergebnisse über den Einfluss von DMPS auf den Quecksilbergehalt von Knochen, Skelett, Muskeln, Hoden, Milz, Schilddrüse, Darm, Gastrointestinaltrakt, Lungen, Aorta oder Haut hängen von der Art des Experiments ab. Sie schwanken zwischen verringert und nicht verändert. Eine Anreicherung des Schwermetalls ist nicht beschrieben.

6.1.25.4 Altersabhängigkeit

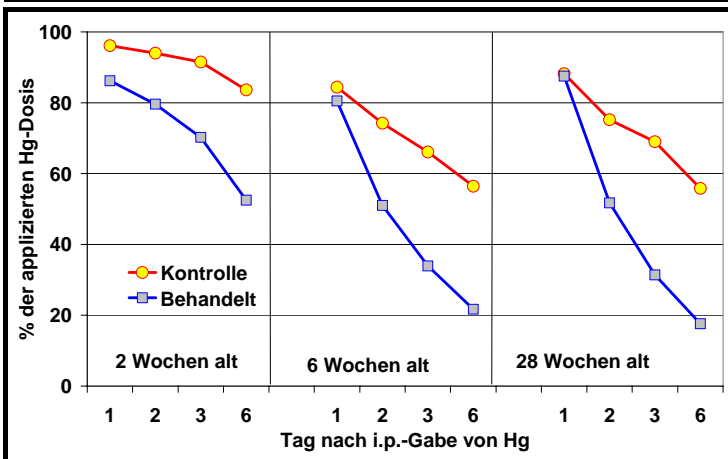
Die Retention des Quecksilbers im Organismus und die Effektivität der Chelatbildner ist altersabhängig^{<696>}. Rattensäuglinge lagern mehr Quecksilber ein als erwachsene Tiere. Die Ganzkörper-

belastung ist um ein Vielfaches höher als bei erwachsenen Tiere. Die orale Gabe von DMPS senkte diese Werte, nicht aber die i.p.-Gabe^{<774,775>}.

Bei Rattenjungen wurden nach oraler, i.v.- und i.p.-Gabe von HgCl₂ höhere Quecksilberspiegel als bei ausgewachsenen Tieren gemessen. Besonders ausgeprägt war dieser Effekt nach oraler Gabe, wo nach 6 Tagen bei den Jungen noch mehr als die Hälfte des anorganischen Quecksilbers im Darm nachgewiesen wurde. Bei den erwachsenen Tieren war das meiste resorbiert^{<696>}. Wurden HgCl₂ und DMPS oral verabreicht, reduzierte die sofortige DMPS-Gabe bei Säuglingen die Quecksilberbelastung besser als eine spätere Applikation. Bei ausgewachsenen Tieren führte nur ein späterer Therapiebeginn zu einer Senkung des Schwermetallspiegels. Die sofortige Gabe dagegen erhöhte die Quecksilberbelastung. Offenbar wurde bei diesen der DMPS-Hg-Komplex besser aus dem Darm resorbiert. Bei parenteraler Gabe war keine Altersabhängigkeit zu sehen^{<773,776>}.



Effekt von DMPS auf die Organbelastung mit ²⁰³Hg bei Ratten in Abhängigkeit vom Alter der Tiere^{<776>}



Effekt von DMPS auf die Ganzkörperbelastung an ²⁰³HgCl₂ bei Ratten in Abhängigkeit vom Alter der Tiere^{<776>}

Sechs Tage alte Rattenjunge erhielten oral HgCl₂. Sofort danach bzw. am nächsten Tag wurde eine 2-tägige orale DMPS-Therapie (4 Applikationen/Tag) begonnen. In beiden Gruppen war die Ganzkörperbelastung gesenkt. Die Hg-Belastung im Darm war um 50 bis 70 % vermindert^{<774>}. Das meiste Quecksilber im Darm befand sich im unteren Intestinum sowie im unteren Dickdarm^{<774,776>}. Die Verteilung des Schwermetalls in den verschiedenen Regionen des Gastrointestinaltrakts wurde nicht beeinflusst^{<774>}. DMPS hob die Inhibition verschiedener Enzyme in der Darmmukosa auf^{<1417>}. Da sowohl bei sofortigem als auch bei verzögertem Therapiebeginn die gleiche Ganzkörperbelastung gemessen wurde, steigerte DMPS in dieser Altersgruppe die Resorption des Schwermetalls offensichtlich nicht.

Dagegen steigerte bei erwachsenen Tieren die sofortige orale Gabe von DMPS nach oralem HgCl₂ die Resorption von Hg auf mehr als das Doppelte^{<78,773,775>}. Zn-DTPA und DMSA zeigten den Effekt nicht, sondern senkten die Ganzkörperbelastung^{<78,773>}.

Bei erwachsenen Tieren war ein früherer Therapiebeginn effektiver, bei den Jungen bestand keine Zeitabhängigkeit. Die Chelattherapie war bei adulten Tieren effektiver als bei unreifen Säuglingen^{<773>}. Auch die Hg-Spiegel in verschiedenen Organen (Leber, Nieren, Gehirn, Lungen, Femur, Haare) waren in allen Altersgruppen verringert. Besonders deutlich war der Effekt in den Nieren, dem Hauptzielorgan des Quecksilbers^{<776>}.

Bei i.p.-Gabe von HgCl₂ und oraler Gabe von DMPS wird bei jungen und erwachsenen Mäusen die Ganzkörper-

Fazit:
DMPS ist sowohl bei Säuglingen als auch bei erwachsenen Tieren wirksam und kann deshalb in allen Altersgruppen angewendet werden. Die Unterschiede in der Physiologie zwischen den Altersgruppen bewirken auch einige Unterschiede in den Effekten des DMPS.

6.1.25.5 Behandlung trächtiger Tiere

Methylquecksilber ist embryotoxisch. An trächtigen Mäusen wurde gezeigt, dass DMPS die embryotoxischen und teratogenen Effekte (Zahl der Resorptionen, Zahl der toten Feten, morphologische Defekte) dosisabhängig verringerte^{<393,395,498>}. Außerdem verminderte DMPS die letalen Effekte des Toxins auf die trächtigen Muttertiere und erhöhte deren Überlebensraten^{<498>}.

Trächtige Mäuse erhielten einmalig 30 mg CH₃HgCl/kg oral und unmittelbar danach DMPS oral in unterschiedlicher Dosis. Die Sterblichkeit der Muttertiere wurde von 55,3 % in der Kontrollgruppe auf 11,1 % reduziert, wobei höhere Dosen effektiver waren. Die Zahl der Muttertiere mit komplett resorbierten Feten war kleiner, die Zahl der überlebenden Feten stieg an. Die durch das CH₃HgCl bedingte Verringerung des Körpergewichts der Feten war signifikant kleiner. Morphologische Defekte traten bei den Feten in geringerer Häufigkeit auf^{<498>}.

Bei Gabe von hochdosiertem HgCl₂ an trächtige Ratten führte die sofortige DMPS-Gabe bei den Muttertieren zu niedrigeren Spiegel in Blut, Leber und Gehirn sowie in Plazenta und fetaler Membran. Dagegen war der Nierenwert doppelt so hoch wie bei den Kontrollen. Die renale Hg-Ausscheidung wurde gesteigert. Bei verzögerter Gabe waren die Werte in Blut, Nieren und Gehirn signifikant gesenkt, der in der Leber unverändert. Der Hg-Gehalt in der Plazenta war sowohl bei verzögertem als auch sofortigem Therapiebeginn gesenkt. Bei sofortiger Gabe waren die Werte in Blut, Leber, Nieren und Gehirn der Feten nicht verändert, bei späterem Beginn war die Ablagerung in Leber und Nieren erhöht^{<1535>}.

		Nicht trächtig		Trächtig	
		Mutter	Fetus	Mutter	Fetus
Blut	Kontrolle	3,6	2,91	0,17	
	Sofort	0,33	0,82	0,12	
	24 h	0,38	0,42	0,10	
Leber	Kontrolle	20,9	15,5	0,44	
	Sofort	1,74	5,43	0,56	
	24 h	8,7	11,98	1,17	
Nieren	Kontrolle	92,1	62,9	0,30	
	Sofort	116	136,64	0,34	
	24 h	27,6	24,65	0,48	
Gehirn	Kontrolle	0,21	0,2	0,08	
	Sofort	0,11	0,12	0,08	
	24 h	0,11	0,10	0,08	
Plazenta	Kontrolle		9,52		
	Sofort		6,63		
	24 h		3,41		
Fetale Membran	Kontrolle		80,00		
	Sofort		56,59		
	24 h		36,78		

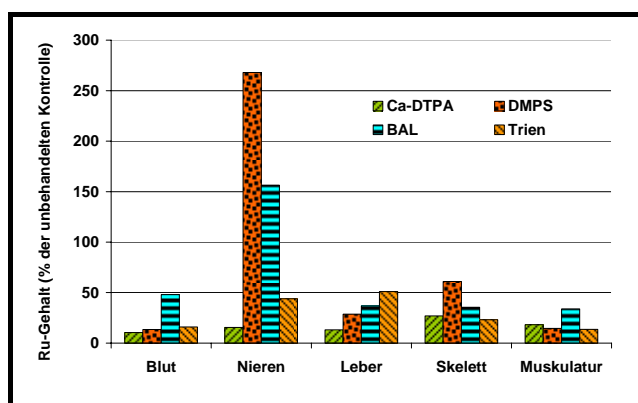
Effekt der sofortigen und verzögerten Therapie (24 h später) mit DMPS (250 µmol/kg i.v.) auf die Hg-Spiegel (nmol/g) von trächtigen und nicht trächtigen Ratten bzw. ihrer Feten (HgCl₂ 5,0 µmol i.v. ^{<1535>}

Fazit:

DMPS verringert die embryotoxischen und teratogenen Effekte von Methylquecksilber. Die Schwermetallspiegel in den meisten untersuchten Organen bei Muttertieren und Feten werden gesenkt. Die Überlebensrate der Muttertiere wird erhöht. Hinweise auf eine embryotoxische oder teratogene Wirkung von DMPS gibt es nicht.

6.1.26 Ruthenium (Ru)

Bei gleichzeitiger Gabe von Ruthenium und DMPS wurde das Radionuklid überwiegend in den Nieren angereichert (268 %^{<1321>} bzw. 1.352 %^{<39>} verglichen mit den Kontrolltieren ohne DMPS). Dort ist es vermutlich an Metallothioneine gebunden^{<39>}. Die maximale Konzentration in den Nieren wurde nach 7 - 10 Stunden mit 40 - 50 % der injizierten Dosis erreicht. Danach nahm der Ru-Gehalt wieder langsam ab^{<39>}. Nach 24 Stunden waren noch bis zu 36 % der injizierten Dosis in den Nieren nachweisbar^{<40>}. Damit ist der DMPS-Komplex des β-Strahlers für die Nierenzintigraphie geeignet. DTPA und Trien dagegen



¹⁰⁶Ru-Gehalt der Organe am 2. Tag nach gleichzeitiger i.v.-Injektion von ¹⁰⁶RuCl₃ und Chelatbildner (% der unbehandelten Kontrolle)^{<1321>}

pH	Blut	Leber	Milz	Pankreas	Instestinum	Nieren	Lunge	Muskeln	Skelett
4,5	17	42	26	27	31	1.855	22	46	39
7,2	10	31	16	20	19	1.352	9	31	37

senkten die Retention des Radionuklids in allen Organen^{<1321>}.

pH-Abhängigkeit des Rutheniumgehalts verschiedener Organe nach Mobilisation mit DMPS (% der unbehandelten Kontrolltiere)^{<39>}

Auch die nachträgliche Mobilisation

führte zu einer Akkumulation in den Nieren. In den anderen Organen und im Blut wurde der Metallgehalt gesenkt^{<39,1321>}. Der Effekt war pH-abhängig, im sauren Bereich wurde mehr Ruthenium gespeichert^{<39>}.

Fazit:

DMPS führt zur Anreicherung von Ruthenium in den Nieren. Bei neutralem pH ist der Effekt geringer als im saueren. Setzt man den β -Strahler ^{106}Ru ein, ist damit die Erstellung eines Nierenzintigramms möglich. In den anderen Organen wird der Spiegel gesenkt.

6.1.27 Selen (Se)

Die Gabe von DMPS hatte keinen positiven Effekt auf die klinische Symptomatik einer Vergiftung mit Natriumselenat. Die verringerte Zunahme des Körpergewichts wurde nicht gebessert. Die Selenausscheidungen in Stuhl und Urin blieben unverändert^{<1124>}. Ratten, denen gleichzeitig Selen und Quecksilber verabreicht wurde, hatten insbesondere in der Leber erhöhte Quecksilberspiegel (vermutlich durch Ablagerung von Quecksilberselenid). Die Gabe von DMPS reduzierte sowohl die Quecksilber- als auch die Selenspiegel in Blut, Nieren und Leber^{<1578>}. Offensichtlich ist DMPS in der Lage, das Quecksilberselenid zu spalten. Das freigesetzte Selen wird dann vermutlich ohne Bindung an DMPS vermehrt ausgeschieden.

Fazit:

Es existieren nur wenige Untersuchungen zur Wirksamkeit von DMPS bei Vergiftungen mit Selen. Danach ist DMPS bei Selen nicht wirksam.

6.1.28 Silber (Ag)

Die Gabe von DMPS steigerte die LD₅₀ von Silberchlorid bei der Maus von 13,6 auf 74 mg/kg^{<1135>}. Nach i.v.-Injektion von Silbernitrat verhinderte es bei Hunden die Entwicklung von toxischen pulmonalen Ödemen und den fatalen Verlauf^{<1235>}.

AgCl	LD ₅₀ = 13,6 mg/kg KG
AgCl + DMPS	LD ₅₀ = 74 mg/kg KG ^{<1136>}

Die Inhibierung der NaK-ATPase durch Silber, vermutlich bedingt durch die Anlagerung des Metalls an die zahlreichen SH-Gruppen des Enzyms, war durch Zugabe von DMPS vollständig reversibel. Wurde das Enzym in Liposomen eingelagert, verhinderte die Zugabe von DMPS die Silberanlagerung. Bereits gebundenes Silber wurde mobilisiert und die Funktionsfähigkeit des Enzyms wiederhergestellt^{<629>}.

Fazit:

DMPS verhindert den fatalen Verlauf von akuten Vergiftungen mit Silber. Untersuchungen zur chronischen Silbervergiftung sowie zur Verteilung des Silbers im Organismus liegen nicht vor.

6.1.29 Strontium (Sr)

DMPS zeigte keinen Einfluss auf die Überlebensrate von Mäusen mit akuter Strontiumvergiftung^{<346,1135,1136>}.

SrCl ₂	LD ₅₀ = 3.000 mg/kg KG
SrCl ₂ + DMPS	LD ₅₀ = 2.930 mg/kg KG ^{<1136>}

Fazit:

DMPS hat keinen Effekt auf akute Vergiftungen mit Strontium. Untersuchungen zu chronischen Vergiftungen existieren nicht.

6.1.30 Technetium (Tc)

Die Proteinbindung des Komplexes aus ^{99m}Tc und DMPS betrug 95%^{<1484,1485>}. Nach i.v.-Gabe wurde er relativ rasch renal ausgeschieden (60 % innerhalb von 2 Stunden)^{<1068,1484,1485>}. Höhere Radioaktivität fand man insbesondere in der Nierenrinde^{<1067,1485>}.

Zeit	Nieren	Leber	Intestinum	Blut	Lunge	Urin+Stuhl
1 h	35	13	6	5	1	13
2 h	45	6	5	1	0,1	20
3 h	68	3	1	1	0,01	29

Verteilung des ^{99m}Tc -DMPS-Komplexes in den Organen der Ratte (% der applizierten Dosis)^{<1068>}

Nach i.v.-Injektion des ^{99m}Tc -DMPS-Komplexes an Ratten reicherte sich das Radionuklid in den Nieren an^{<40,1068>}. Nach 24 Stunden waren noch 32,7% der injizierten Dosis dort nachweisbar^{<40>}. Auf diese Weise waren Aufnahmen von Nierenzintigrammen bei Ratten, Kaninchen und Hunden möglich^{<1067,1068,1484,1485>}. Der Gehalt in Blut, Leber, Lunge und Kadaver nahm dagegen stetig ab^{<1068>}.

Fazit:

Der Tc-DMPS Komplex reichert sich in der Nierenrinde an, was die Aufnahme von Nierenzintigrammen mit Hilfe des γ -Strahlers ^{99m}Tc ermöglicht.

6.1.31 Thallium (TI)

DMPS zeigte keinen Einfluss auf die Überlebensrate von Mäusen mit akuter Thalliumvergiftung^{<1135,1136>}. Im Gegensatz zu Berliner Blau hatte die wiederholte i.p.-Gabe von DMPS (5 mg/kg KG) keinen Einfluss auf die durch das Thallium verminderte Zunahme des Körpergewichts der Ratte. Der Thalliumgehalt in Gehirn, Leber, Herz und Nieren sowie die Thalliumausscheidung im Stuhl war unverändert. Lediglich der Thalliumspiegel im Blut war unter DMPS gesenkt. Die Thalliumausscheidung im Urin wurde nicht angegeben. Eine Kombinationstherapie von Berliner Blau (oral) und DMPS (i.p.) war nicht effektiver als eine Monotherapie mit Berliner Blau^{<961,962>}.

TI_2SO_4	$\text{LD}_{50} = 49,0 \text{ mg/kg KG}$
$\text{TI}_2\text{SO}_4 + \text{DMPS}$	$\text{LD}_{50} = 54,5 \text{ mg/kg KG}$ ^{<1136>}

Fazit:

DMPS hat keinen Effekt auf akute Vergiftungen mit Thallium. Es unterstützt nicht die Wirksamkeit von Berliner Blau.

6.1.32 Uran (U)

Die sofortige Gabe von DMPS senkte die Letalität von Uranylнитrat $[(\text{UO}_2)(\text{NO}_3)_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}]$ bei einer akuten Vergiftung von Ratten um 30 %. Bei einem Therapiebeginn nach einem Tag war kein protektiver Effekt mehr nachweisbar. Die Ausscheidung im Urin und Stuhl war unverändert. Der Schwermetallspiegel in den Nieren wurde nicht gesenkt, in den Knochen sogar erhöht^{<644>}.

Fazit:

Nur bei sofortigem Therapiebeginn senkt DMPS die Letalität von Uranverbindungen. Insgesamt liegen aber zu wenige Untersuchungen vor, um die Effektivität von DMPS bei Vergiftungen mit Uran bewerten zu können.

6.1.33 Vanadium (V)

DMPS zeigte keinen Einfluss auf die Mortalität von Mäusen bzw. Ratten, die mit Natriummetavanadat (NaVO_3)^{<778>}, Natriumvanadat Na_3VO_4 ^{<674>}, Vanadiumchlorid (VCl_3)^{<81>} oder Vanadylsulfat (VOSO_4)^{<674>} vergiftet waren. Dagegen überlebten 8 von 10 Ratten, die mit Ca-DTPA behandelt wurden, die Gabe einer LD_{100} -Dosis von VCl_3 ^{<81>}. Bei Natriumvanadat war ein mäßiger Effekt von DMPS zu beobachten.

Chelatbildner	Überlebensrate (%)	
	Na_3VO_4	VOSO_4
Ca-DTPA	60	70
DPA	80	90
DMPS	60	20
DMSA	90	20
Vitamin C	100	70

Überlebensrate von Mäusen nach i.p.-Gabe von Natriumvanadat oder Vanadylsulfat (LD_{50}) und Gabe verschiedener Chelatbildner^{<674>}

Vanadylsulfat bzw. Natriummetavanadat wurden in befruchtete Hühnereier eingebracht und diese weiter bebrütet. Die durch das Vanadium erhöhte Todesrate der Embryonen, das reduzierte Körpergewicht sowie das verminderte Gewicht von Füßen und Krallen wurde durch zusätzliche Applikation von DMPS nicht beeinflusst. Lediglich die Vanadiumkonzentrationen in Füßen und Krallen war etwas reduziert^{<557>}.

Fazit:

DMPS hat keinen Einfluß auf die Letalität von Vanadiumverbindungen, ist also nicht zur Behandlung von Vanadiumvergiftungen geeignet.

6.1.34 Wismut (Bi)

Bei akut mit Wismut (LD_{95}) vergifteten Mäusen überlebten alle Tiere, die mit DMPS behandelt wurden. In der unbehandelten Kontrollgruppe starben alle Mäuse^{<132>}.

Ratten, die über 14 Tage chronisch mit Wismut vergiftet wurden, zeigten nach Gabe von DMPS eine 4-fach erhöhte Urinausscheidung des Metalloids. Die Wismutspiegel in Blut, Nieren, Leber, Milz und Gehirn wurden gesenkt. Der Gehalt in den Knochen war nicht verändert^{<1356>}.

DMPS ($\mu\text{g/ml}$)	2 Stunden	21 Stunden	28 Stunden	45 Stunden
100	105	27	29	19
300	108	12	13	9
600	79	8	5	5

Zeitliche Abnahme der Ganzkörperbelastung von Wismut (% der Kontrolle) unter oraler Therapie mit DMPS im Trinkwasser (2 Tage vor bis 3 Tage nach i.p.-Injektion mit Wismutacetat)^{<683>}

Nacktmäusen wurde DMPS zwei Tage vor bis drei Tage nach der i.p.-Injektion von Wismutacetat im Trinkwasser verabreicht. DMPS steigerte die Körperclearance von Wismut drastisch, die Ganzkörperbelastung mit dem Metalloid nahm schnell ab, ebenso der Spiegel in den Nieren, dem Hauptzielorgan für Wismut. Die Einlagerung in den Femur wurde mehr als halbiert, wodurch die radiotoxischen Effekte auf das Knochenmark vermindert wurden^{<683>}.

Nach i.v.-Injektion des ^{206}Bi -DMPS-Komplexes reicherete sich das Radionuklid nicht in den Nieren von Ratten an. Nach 24 Stunden war weniger als 1 % der injizierten Dosis in den Nieren von Ratten nachweisbar^{<40>}. Damit ist der Komplex nicht für die Nierenzintigraphie geeignet.

Der α -Strahler ^{215}Bi entsteht aus ^{225}Ac , das an monoklonale Antikörper gebunden zur Radioimmunotherapie bei Krebs eingesetzt wird. Die Gabe von DMPS verminderte bei Mäusen die Einlagerung von ^{215}Bi in den Nieren. Die orale Gabe mit dem Trinkwasser war ebenso effektiv wie die i.p.-Applikation. DMPS war am wirksamsten und sowohl DMSA als auch Ca-DTPA überlegen. Die zusätzliche Gabe der Diuretika Furosemid oder Chlorothiazid senkte den Bi-Spiegel in den Nieren noch weiter. Daneben senkte DMPS auch die ^{215}Bi -Einlagerung in den Knochen. Der Bi-Spiegel im Blut war unter DMPS dagegen höher als bei der unbehandelten Kontrolle. Die Ganzkörperbelastung war jedoch nicht erhöht^{<648>}.

Auch bei Versuchen mit einem Cynomolgus Makaken verminderte die Gabe von DMPS die renale Akkumulation von ^{215}Bi . Der Blutspiegel war im Gegensatz zu den Untersuchungen an Mäusen unverändert^{<648>}.

Dialyseexperimente in-vitro zeigten, dass DMPS in hoher Dosis Wismut aus seinen Bindungen an Proteine mobilisiert und so die Dialysierbarkeit von Wismut aus dem Serum steigerte. Der DMPS-Bi-Komplex war nur wenig an Serumbestandteile gebunden. Er lag überwiegend frei vor und konnte deshalb in das Dialysat übergehen^{<1356>}.

DMPS und DMSA verstärkten im Gegensatz zu BAL nicht die antibakterielle Wirkung von Wismutverbindungen. Als Ursache wird die fehlende Lipophilie des Bi-DMPS-Komplexes diskutiert^{<340>}.

Fazit:

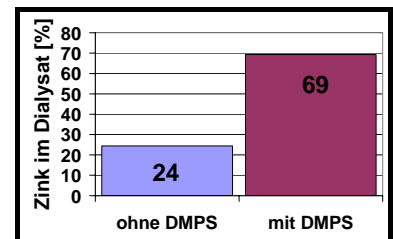
DMPS steigert die Überlebensraten bei akuten Vergiftungen mit Wismut. Die Ausscheidung wird gesteigert. Die Ganzkörperbelastung sowie die Spiegel in den Organen nehmen ab. Damit ist DMPS ein geeignetes Antidot zur Behandlung von akuten und chronischen Vergiftungen mit Wismut.

6.1.35 Zink (Zn)

6.1.35.1 Untersuchungen an Zellen und Zellbestandteilen

Der Efflux von Zink aus Erythrozyten wurde durch Inkubation mit DMPS gesteigert^{<1227>}. In-vitro löste DMPS das Zink von dem Enzym Carboanhydratase^{<1227>}.

Der Zusatz von ZnCl₂ zu Kulturen verschiedener Lungenzellen verminderte die Proteinsynthese in den Zellen um 10 - 40%. Wurde nach dem Entfernen des ZnCl₂ der Kulturlösung DMPS zugegeben, reduzierte dies die toxische Wirkung des Zinks und steigerte wieder die Eiweißbildung. Von den untersuchten Chelatbildnern war DMPS am wirkungsvollsten. (DMPS ≥ DPA > BAL ≥ EDTA ≥ NCA)^{<1525,1526>}.



Anteil des mobilisierbaren Zinks im Dialysat bei Dialyse hämolysierter Erythrozyten^{<1227>}

In vitro löste DMPS das Zink aus seinen Bindungen an hochmolekulare Plasmabestandteile^{<664>}. Mit zunehmender DMPS-Konzentration stieg die Konzentration des an niedermolekulare Strukturen gebundenen Metalls^{<912>}. Aus einer Suspension von ZnO (Partikelgröße < 5 µ) lagerte sich das Metall an Plasmaproteine an. Der Zusatz von DMPS senkte die gebundene Metallmenge um 15 %^{<439>}.

6.1.35.2 Akute Vergiftungen

Bei akuten Vergiftungen verringerte DMPS die Letalität von Zink^{<136,347,854,855>}. Bei sofortiger Gabe überlebten bei ausreichender Dosis 100 % der Mäuse die LD₅₀-Gabe von Zinkacetat. 50 % überlebten die LD₉₉-Gabe. Bei Ca-DTPA überlebten auch alle Tiere die LD₉₉-Gabe^{<854>}. Die Wirksamkeit verschiedener Chelatbildner auf die Überlebensrate nahm in folgender Weise ab: Ca-DTPA ~ DPA > DMPS >> DMSA^{<347>}.

Chelatbildner	Ca-DTPA	Trien	DPA	DMPS	DMSA
Überlebensrate (%)	87	20	80	73	87

Überlebensrate von Mäusen nach i.p.-Gabe von ZnSO₄ (1,4 - fache LD₅₀) und i.p.-Applikation von CB nach 20 Minuten^{<136>}

6.1.35.3 Ausscheidung und Organverteilung

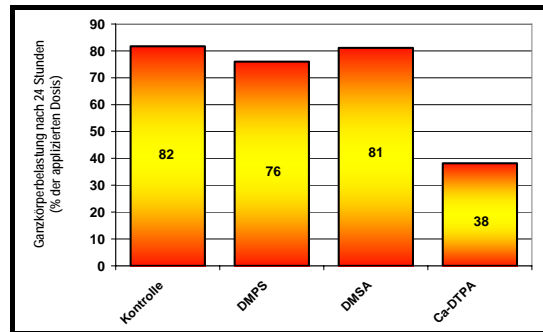
Nach Gabe von DMPS war die Zinkausscheidung im Urin erhöht, in den Fäzes dagegen verringert. Die Gesamtausscheidung lag über der von der Kontrolle^{<347>}. Die sofortige Injektion von DMPS nach der i.v.-Gabe von Zinkchlorid verringerte bei Mäusen leicht die Ganzkörperbelastung^{<395>}.

Die Zn-Belastung in den meisten der untersuchten Organe war

	Ca-DTPA	DMPS	DPA
Skelett	16,2	51,4	55,0
Leber	22,4	53,7	55,2
Muskulatur	14,5	55,0	57,6
Nieren	36,6	51,3	64,6
Pankreas	29,6	44,6	63,1
Prostata		74,2	95,5
Hoden	14,8	61,6	63,3
Blut	17,8	53,6	59,0

Einfluss der sofortigen Gabe von CB auf die Zn-Spiegel von Ratten (% der Kontrolle)^{<1538>}

nach Gabe von DMPS verringert^{<347,1538>}. Beim Blut und beim Herz war die Abnahme, verglichen mit der Kontrollgruppe, statistisch signifikant^{<347>}. DMSA zeigte keine Wirksamkeit, Ca-DTPA halbierte die Ganzkörperbelastung. Die Zinkspiegel in Leber, Gastrointestinaltrakt, Nieren, Gehirn, Hoden und Kader entsprachen bei den mit DMPS und DMSA behandelten Tieren der Kontrolle. Bei Ca-DTPA waren sie signifikant verringert^{<395>}. DMPS hatte bei erwachsenen Ratten im Gegensatz zu DTPA keinen Einfluss auf den Zn-Metabolismus^{<633>}.

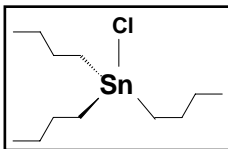


Ganzkörperbelastung bei Mäusen nach i.v.-Gabe von ZnCl₂ und sofortiger Injektion der Chelatbildner nach 24 Stunden^{<395>}

Fazit:

DMPS steigert die Überlebensrate bei akuten Vergiftungen mit Zink. Die Ausscheidung wird erhöht. Damit ist DMPS ein mögliches Antidot zur Therapie akuter und chronischer Vergiftungen mit Zink. Besser geeignet scheint allerdings Ca-DTPA zu sein.

6.1.36 Zinn (Sn)



Das hydrophile Tri-n-Butylzinn (C₄H₉)₃SnCl zeigte in Konzentrationen ≥ 5 µM hämolysierende Effekte auf menschliche Erythrozyten. DMPS vermochte nicht, diese Hämolyse zu hemmen^{<516,517>}.

In-vivo erhöhte die Gabe von DMPS die LD₅₀ von Dimethyl-, Dibutyl-, Dipentyl- und Dihexylzinddichlorid. Die toxischen Effekte auf die Organe (Thymusatrophie, Leberschäden, Pankreatitis, Gallengangläsionen) wurden vermindert. Bei Dialkylverbindungen mit Alkylketten mit mehr als 6 Kohlenstoffen war kein positiver Effekt des DMPS mehr zu beobachten^{<930>}.

Die einmalige Gabe von DMPS (oral oder i.p.) senkte bei Ratten die Zinnkonzentration in der Gallenflüssigkeit bis zu 70%. Dies führte zu niedrigeren Sn-Spiegeln in Pankreas und Leber. Dadurch verringerten sich die toxischen Effekte auf die Organe (Thymusatrophie, Leberzirrhose, Pankreatitis, Gallengangläsionen). Veränderungen in verschiedenen Serumparametern fielen geringer aus. Die Sn-Ausscheidung im Urin war erhöht^{<929>}.

Fazit:

DMPS scheint positive Effekte bei akuten und chronischen Vergiftungen mit Zinn zu besitzen. Für eine Bewertung der Wirksamkeit liegen jedoch zu wenige Untersuchungen vor.

6.2 Einfluss auf essentielle Metalle

Als Chelatbildner beschleunigt DMPS nicht nur die Ausscheidung der toxischen Schwermetalle, sondern kann auch mit essentiellen Spurenelementen reagieren^{<706>}.

Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass auch die Intoxikation mit Schwermetallen zu Veränderungen bei den Spurenelementen führen kann. Als Ursache wird die Induktion von Metallothioneinen vermutet^{<1427>}. So wurden bei Tieren, die mit Gold^{<1424>} oder Quecksilber^{<179>} vergiftet waren, erhöhte Kupferwerte in den Nieren gefunden. Die Schwermetalle induzierten die Bildung von Metallothioneinen, die vermehrt Kupfer zurückhielten. Bei Nickel wurde dieser Effekt nicht beobachtet^{<1433>}.

Aber auch verschiedene Krankheiten können erhöhte Kupferwerte bewirken. So wurden bei Ratten mit durch *Mycobacterium butyricum* induzierter adjuvanter Arthritis höhere Kupferspiegel in der Leber beobachtet, während die Spiegel von Zink, Eisen und Calcium nicht beeinflusst waren^{<1424>}.

6.2.1 Calcium

Die Aussagen in der Literatur zum Einfluss von DMPS auf den Calciumspiegel variieren. Nach chemischen Gesetzmäßigkeiten ist ein direkter Einfluss von DMPS nicht zu erwarten. Allerdings ist eine indirekte Wirkung durch den Einfluss auf die Hormone vorstellbar^{<202>}. Die chronische Gabe von DMPS führte zu keiner Absenkung^{<69,1424>}. Bei Hunden war der Ca-Spiegel im Gehirn, Herz, Nieren, Hoden, Milz, Lunge, Leber, Pankreas und Serum nicht signifikant beeinflusst^{<1420>}. In anderen Studien verursachte DMPS (50 mg/kg i.v.) beim Kaninchen einen Abfall des Calciumspiegels^{<736>}. Die Gabe von DMPS i.v. einmal pro Woche über 10 Wochen senkte den Ca-Spiegel im Plasma und im Herzen von Kaninchen^{<606,608>}.

Bei trächtigen Mäusen war nach oraler Gabe bis zu 300 mg/kg KG der Calciumspiegel in Nieren, Leber und Plazenta verringert, in den Feten und im Darm unverändert^{<202>}.

6.2.2 Chrom

Die Chromspiegel in Blut, Leber, Herz und Nieren blieben unter DMPS unverändert^{<492>}.

6.2.3 Eisen

Die i.p.-Gabe von DMPS steigerte bei Ratten die Fe-Ausscheidung im 24h-Urin nicht^{<451>}. Andere Studien beobachteten unter DMPS eine vermehrte Fe-Ausscheidung im Urin bei Ratten^{<1137>} und Hunden^{<1374>}. Bei Kaninchen veränderte DMPS (i.v. einmal pro Woche über 10 Wochen) den Fe-Spiegel im Herzen nicht^{<606,608>}. Bei Hunden war der Fe-Spiegel im Gehirn, Leber, Herz, Nieren, Hoden, Milz, Serum und Lunge nicht signifikant beeinflusst, im Pankreas verringert^{<1420>}.

Bei trächtigen Mäusen war nach oraler Gabe bis zu 300 mg/kg KG der Eisenspiegel in Leber und Feten verringert, in Nieren, Darm und Plazenta unverändert^{<202>}.

Die Vergiftung mit CdCl_2 senkte bei Ratten die Eisenspiegel in Blut, Leber, Nieren, Gehirn und Herz. Die anschließende Gabe von DMPS machte diesen Schwund teilweise rückgängig. Lediglich im Herzen führte sie zu einem weiteren Absinken des Fe-Spiegels^{<1428>}.

Die chronische Vergiftung mit NiSO_4 senkte bei Ratten die Eisenspiegel in Leber und Herz. Die Gabe von DMPS machte diesen Effekt teilweise rückgängig. Im Herzen fiel der Fe-Spiegel jedoch ab. Die Eisenspiegel in Blut und Gehirn blieben sowohl durch NiSO_4 als auch durch DMPS unverändert. In den Nieren war der Eisenspiegel nach der Gabe von NiSO_4 erhöht, was durch das DMPS noch gesteigert wurde^{<1429>}.

Die chronische Gabe der Goldverbindung AuTM veränderte bei Ratten den Eisenspiegel in Leber und Nieren nicht. Auch die Gabe von DMPS führte bei diesen Tieren zu keiner Absenkung^{<1424>}.

6.2.4 Kalium

Die Gabe von DMPS i.v. einmal pro Woche über 10 Wochen veränderte den K-Spiegel im Herzen^{<606,608>} und Blut^{<482>} von Kaninchen nicht.

6.2.5 Kobalt

Bei Ratten steigerte DMPS die Ausscheidung im Urin^{<1137>}.

6.2.6 Kupfer

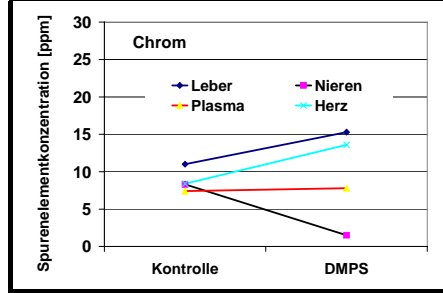
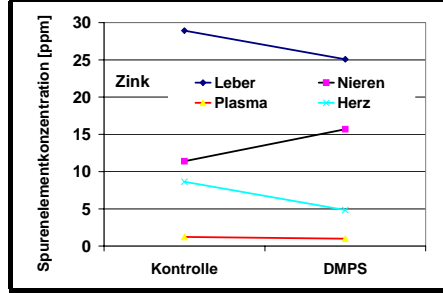
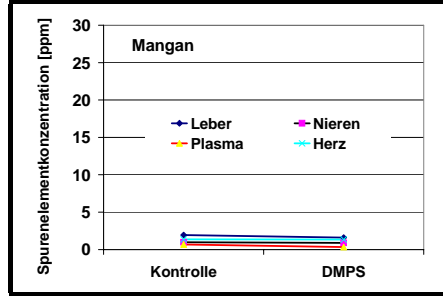
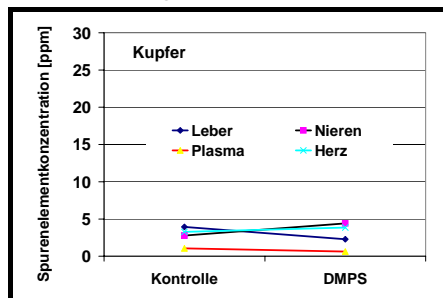
In Erythrozyten mobilisierte DMPS auch intrazellulär vorhandenes Kupfer^{<1225,1227>}. Trotzdem wurde die Aktivität der metallenthaltenden Enzyme Superoxiddismutasen (SOD) durch DMPS nicht beeinflusst. Der Schutz gegen die Sauerstofftoxizität blieb bestehen^{<1223>}. In Versuchen mit Ratten wurde eine verstärkte und verlängerte Wirkung von Bradykinin beobachtet, wofür eine Hemmung der metallhaltigen Kininasen diskutiert wurde^{<904,1338,1340>}.

Die Ausscheidung von Kupfer im Urin war, insbesondere zu Beginn der DMPS-Gabe, bei allen Untersuchungen erhöht^{<62,70,132,712,886,892,1137,1426>}. Während der Therapie ging dieser Effekt zurück und die Ausscheidung entsprach schließlich der der Kontrolltiere^{<712>}. Auch bei Hunden war unter DMPS die Kupferausscheidung im Urin erhöht^{<1374>}.

Chelatbildner	Kupferausscheidung im Urin (µg/24 hr)
Kochsalz	3,74
DPA	45,36
DMPS	32,82
DMSA	17,92

Kupferausscheidung im Urin von Ratten unter der Therapie mit verschiedenen CB^{<62,58>}

Die Cu-Spiegel in Leber und Blut waren vermindert^{<1427>}, in den Nieren erhöht^{<1427>} bzw. unverändert^{<886,921>}. In anderen Langzeituntersuchungen blieb bei Ratten der Kupferspiegel in Leber^{<921,1165>}, Haut^{<1160>}, Intestinum^{<1160>}, Blut^{<921>} und Milz^{<1160>} unverändert. Der Kupferspiegel in den Nieren fiel ab, stieg aber nach Absetzen von DMPS innerhalb einer Woche wieder auf den Normalwert an^{<1160>}. Nach s.c.-Gabe von DMPS war bei Ratten der Cu-Spiegel in den Nieren erhöht, in Leber und Herz unverändert, im Plasma vermindert^{<1160>}. Bei Hunden war der Cu-Spiegel im Gehirn, Herz, Nieren, Hoden, Milz und Lunge nicht signifikant beeinflusst, in Leber, Pankreas und Serum verringert^{<1420>}. Bei trächtigen Mäusen war nach oraler Gabe bis zu 300 mg/kg KG der Kupferspiegel im Darm verringert, in der Plazenta erhöht, in Nieren, Leber und Feten unverändert^{<202>}.



Spurenelementkonzentration [ppm] in Organen von Ratten nach s.c.-Applikation von DMPS (100 mg/kg KG täglich über 30 Tage)^{<492>}

Die Vergiftung mit CdCl₂ senkte bei Ratten die Kupferspiegel in Blut, Leber und Nieren. Die Cu-Werte in Gehirn und Herz waren dagegen erhöht. Die anschließende Behandlung mit DMPS führte zu keinem weiteren Abfall, sondern zu einem Anstieg. Es hob die Effekte des Cd²⁺ teilweise auf, ohne dass aber die Werte von den Tieren erreicht wurden, die kein CdCl₂ erhielten^{<1428>}.

Die chronische Vergiftung mit NiSO₄ führte bei Ratten zu keiner Veränderung der Kupferspiegel in Blut, Leber, Nieren, Gehirn und Herz. Mit Ausnahme des Gehirns senkte die anschließende Gabe von DMPS die Kupferspiegel^{<1429>}.

Bei Mäusen mit Brechweinsteinvergiftung bewirkte die Gabe von DMPS keine Veränderung des Cu-Spiegels im Blut^{<168>}.

Die chronische Gabe von AuTM führte bei Ratten zu erhöhten Kupferspiegeln in Leber und Nieren. Die zusätzliche Gabe von DMPS senkte die Einlagerung in der Leber, nicht aber in den Nieren^{<1424>}.

Perfusionsexperimente mit DMPS an isolierten Nieren von Ratten, denen 48 h vorher HgCl₂ verabreicht worden war, zeigten keinen Kupferverlust der Nieren^{<744>}.

Die Gabe von As₂O₃ führte bei Ratten zu höheren Kupferspiegeln in den Nieren, die durch Gabe von DMPS leicht verringert wurden^{<886>}.

6.2.7 Magnesium

Ein Einfluss von DMPS auf den Magnesiumspiegel ist nach chemischen Gesetzmäßigkeiten nicht zu erwarten^{<202>}. Bei Hunden war der Mg-Spiegel im Gehirn, Herz, Nieren, Hoden, Milz, Lunge, Leber, Pankreas und Serum nicht signifikant beeinflusst^{<1420>}. Die chronische Gabe von DMPS führte bei Ratten zu keiner Veränderung der Magnesiumspiegel in Blut und Nieren, in der Leber zu einem geringen Abfall^{<921>}. In einer anderen Studie an Kaninchen senkte DMPS (i.v.-Gabe einmal pro Woche über 10 Wochen) den Mg-Spiegel im Herzen^{<608>} und Blut^{<482>}.

Bei trächtigen Mäusen war nach oraler Gabe von bis zu 300 mg/kg KG der Magnesiumspiegel in Leber, Nieren, Plazenta und Feten verringert, im Darm unverändert^{<202>}.

Bei Mäusen mit Brechweinsteinvergiftung veränderte die Gabe von DMPS den Mg-Spiegel im Blut nicht^{<168>}.

6.2.8 Mangan

Die Manganausscheidung im Urin war unter DMPS erhöht^{<492,1374>} bzw. unverändert^{<451>}. Veränderungen der Konzentrationen in den Organen oder im Serum waren jedoch erst nach mehrwöchiger DMPS-Applikation in höheren Dosen feststellbar^{<492>}. Nach s.c. Gabe von DMPS war bei Ratten der Mn-Spiegel in Nieren, Leber und Herz unverändert, im Plasma vermindert^{<1160>}. Bei Hunden war der Mn-Spiegel im Gehirn, Herz, Nieren, Hoden, Milz, Lunge, Leber, Pankreas und Serum nicht signifikant beeinflusst^{<1420>}.

6.2.9 Natrium

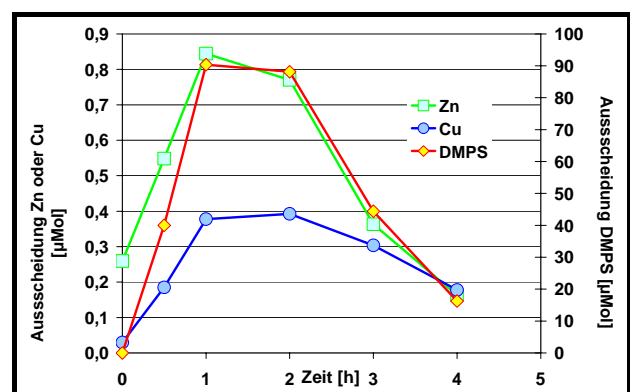
Die Gabe von DMPS i.v. einmal pro Woche über 10 Wochen beeinflusste den Na-Spiegel im Blut von Kaninchen nicht^{<482>}.

6.2.10 Selen

Die Gabe von DMPS i.v. einmal pro Woche über 10 Wochen beeinflusste den Se-Spiegel im Herzen von Kaninchen nicht^{<608,606>}.

6.2.11 Zink

In Erythrozyten mobilisierte DMPS auch intrazellulär vorhandenes Zink^{<1225,1227>}. Trotzdem wurde die Aktivität der metallenthaltenden Enzyme Superoxiddismutasen (SOD) durch DMPS nicht beeinflusst. Der Schutz gegen die Sauerstofftoxizität blieb erhalten^{<1223>}. In anderen Versuchen mit Ratten wurde eine verstärkte und verlängerte Wirkung von Bradykinin beobachtet, wofür eine Hemmung der metallhaltigen Kininasen diskutiert wurde^{<904,1338,1340>}. Auf die Komplexbildung von DMPS mit Mineralstoffen wurde auch die an Mäusen festgestellte erhöhte Lipidperoxidation und gesenkte Glutathionkonzentration in der Leber zurückgeführt^{<712>}. Die Inkubation humaner Spermatozoen mit DMPS verringerte den Zinkgehalt nicht^{<1575>}. Die Fixierung von Schnitten der Nierenrinden der Kaninchen in DMPS-Lösung senkte den Zn-Gehalt des Gewebes^{<705>}.



Ausscheidung von Zn, Cu und DMPS im Urin von Kaninchen nach Injektion von DMPS^{<892>}

Die Aussagen zum Einfluss von DMPS auf den Zinkmetabolismus sind unterschiedlich. Die Beobachtungen der Zinkausscheidung unter DMPS reichen von erhöht^{<70,451,892,1137,1430>} bis zu nicht beeinflusst^{<62,712,1426>}. Die Zinkspiegel waren

- im Blut unverändert^{<921,1430>} bzw. gesenkt^{<1427>}
- im Serum unverändert^{<1420>}
- im Plasma gesenkt^{<1160>}
- in der Haut unverändert^{<1160>}
- in den Knochen erniedrigt^{<1430>}
- im Herz unverändert^{<1420>} bzw. vermindert^{<1160>}
- in den Hoden unverändert^{<1420>}
- in der Milz unverändert^{<1160,1420>}
- im Intestinum unverändert^{<1160>}
- in den Lungen unverändert^{<1420>}
- in der Leber unverändert^{<921,1160,1427,1430>}
- in den Nieren unverändert^{<921,1420,1427,1430>} bzw. gesenkt^{<1160>}. Der Spiegel stieg aber nach Absetzen von DMPS innerhalb einer Woche wieder auf den Normalwert an^{<1160>}.
- im Gehirn unverändert^{<921,1420>}.
- im Pankreas unverändert^{<1420>}.

Hähnchen, denen DMPS in das Futter gemischt wurde, zeigten keine Veränderung des Zinkspiegels in Leber, Nieren und Muskeln^{<1613>}. Bei trächtigen Mäusen war nach oralen Gaben bis zu 300 mg/kg KG der Zinkspiegel nur im Darm verringert, in Nieren, Leber, Feten und Plazenta unverändert^{<202>}.

DMPS (i.p.) führte ebenso wie EDTA und DMSA bei Bleivergiftung zu einem Anstieg der renalen Zinkausscheidung, allerdings war der Effekt beim DMPS am geringsten. Die fäkale Zn-Ausscheidung blieb bei DMPS unverändert^{<1430>}. DMPS hatte bei erwachsenen Ratten im Gegensatz zu DTPA keinen Einfluss auf den Zn-Metabolismus^{<633>}.

Die Vergiftung mit CdCl₂ senkte bei Ratten die Zinkspiegel in Leber, Nieren, Blut, Herz und Gehirn. Die anschließende Gabe von DMPS machte diese Abnahme teilweise rückgängig. Mit DMPS behandelte Tiere hatten zwar höhere Zn-Spiegel als unbehandelte Kontrolltiere, erreichten aber noch nicht die Werte der Tiere, denen kein Cd²⁺ verabreicht worden war^{<1428>}.

Die chronische Vergiftung mit NiSO₄ führte bei Ratten zu keiner Veränderung des Zinkspiegels in Blut, Leber, Nieren, Gehirn und Herz. Mit Ausnahme des Gehirns senkte die anschließende Gabe von DMPS diese Zn-Spiegel^{<1429>}.

Bei Mäusen mit Brechweinsteinvergiftung veränderte die Gabe von DMPS den Zn-Spiegel im Blut nicht^{<168>}.

Die chronische Gabe von AuTM bewirkte bei Ratten keine Veränderungen des Zinkspiegels in Leber und Nieren. Die anschließende Gabe von DMPS änderte die Werte nicht^{<1424>}.

Perfusionsexperimente mit DMPS an isolierten Nieren von Ratten, denen 48 h zuvor HgCl₂ verabreicht worden war, zeigten keinen Zinkverlust der Nieren^{<744>}. Bei Ratten mit chronischer Hg-Exposition führte eine 5-tägige Therapie mit DMPS zu einem Anstieg des Zn-Spiegels^{<1330>}.

Fazit:

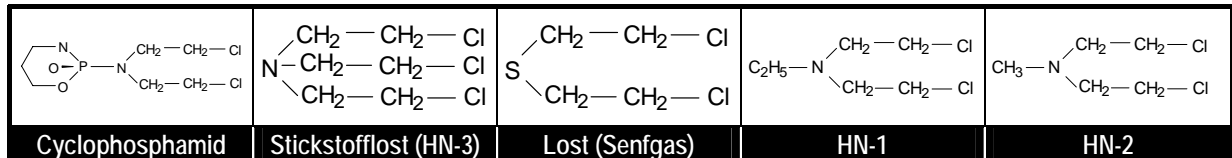
Bei der Betrachtung des Einflusses von DMPS auf die Mineralstoffe und essentiellen Spurenelemente ist zu berücksichtigen, dass die Schwermetallvergiftungen selbst zu Veränderungen führen können. Bei Anwendung von DMPS in therapeutischer Dosierung sind keine klinisch relevanten Veränderungen bei den Mineralstoffen und essentiellen Spurenelementen zu erwarten, auch wenn deren Ausscheidung vorübergehend erhöht sein kann.

6.3 Sonstige Wirkungen

Neben seiner Wirkung als Chelatbildner bei Intoxikationen mit Metallen und Metalloiden sind, besonders in der russischen und chinesischen Literatur, eine Vielzahl weiterer pharmakologischer Reaktionen beschrieben^{<69>}.

6.3.1 Alkylierende Verbindungen (Loste, Zytostatika)

Alkylierende Verbindungen wie Cyclophosphamid oder HN-3 (Tris-(2-chlorethyl)-amin) reagieren in einer elektrophilen Reaktion mit Amino- oder Thiogruppen biologischer Makromoleküle und führen zu einer Vernetzung der Proteine^{<1226>}. Besondere Bedeutung kommt dabei der Alkylierung der DNA zu^{<732>}.



	LD ₅₀ HN-3 (mg/kg)
Kontrolle	3,6
DMPS	9,1
DMSA	6,0
DPA	7,4

LD₅₀ von HN-3 (s.c.) bei sofortiger CB-Gabe (Maus i.p.)^{<1422>}

DMPS wirkt als Alkylfänger und konnte die Auswirkungen der alkylierenden Reagenzien vermindern^{<584,585>}. „Radikalfänger wie DMPS ... zeigen große prophylaktische, sowie beachtliche therapeutische Effekte“^{<577a>}.

Die Vorinkubation mit DMPS reduzierte die alkylierende Wirkung von HN-3 auf Erythrozytenmembranen, indem es insbesondere zytoplasmatische Proteine (Hämoglobin, Spectrin) der Erythrozyten vor einer Reaktion mit HN-3 schützte^{<1226,1227>}. Der Einbau von HN-3 in Proteine von Hepatozyten war bei prophylaktischer Zugabe von DMPS zu über 80 % vermindert^{<764>}. Eine nachträgliche Gabe von DMPS war unwirksam^{<764,1226>}. Auch in-vivo konnte die Toxizität von Stickstofflost bei Mäusen durch DMPS um den Faktor 2,5

verringert werden^{<1422>}. Bei Senfgas zeigte eine Vorbehandlung mit DMPS in hoher Dosis einen moderaten Effekt auf den ausgelösten oxidativen Stress^{<1116>}.

DMPS selbst hat bei Mäusen keine Antitumorwirkung^{<1181>}, kann aber die tumorinduzierende Wirkung von Chemikalien hemmen. Bei Mäusen verminderte DMPS die Toxizität des Antitumormittels Dactinomycin^{<348>}. Auch die Toxizität von Adriamycin wurde reduziert (verminderte Mortalität, längere Überlebenszeit von Mäusen)^{<191,609>}. Dagegen wurde die Toxizität von 5-Fluoruracil, Bleomycin und Vincristin verstärkt^{<348>}.

DMPS verringerte die Effektivität von N-Methylformamid (MF). Bei einer Gabe von MF und DMPS waren die Tumore 1,2-fach größer als bei MF alleine. Die Zahl der Metastasen war zwar geringer, aber um 2,5-fach größer^{<1181>}.

Cyclophosphamid oder Ifosfamid spalten im Organismus den reaktionsfähigen Aldehyd Acrolein CH₂ = CH - CHO ab, der u.a. für die Urotoxizität der Zytostatika verantwortlich ist^{<764,1226>}. Der gleichzeitige Zusatz von DMPS verminderte den Einbau von Acrolein in Proteine, Mikrosomen, Erythrozyten und Erythrozytenmembranen^{<1226>} und reduzierte damit die zytotoxischen Effekte^{<1226,1559>}. Die Urotoxizität von Ifosfamid wurde bei Ratten vermindert, wobei höhere Dosen effektiver waren^{<212>}. Auch bei Vergiftungen mit Acrylonitril zeigte DMPS positive Effekte^{<646>}.

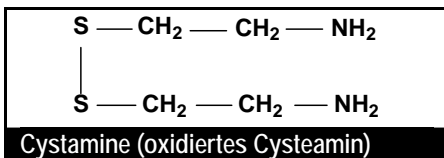
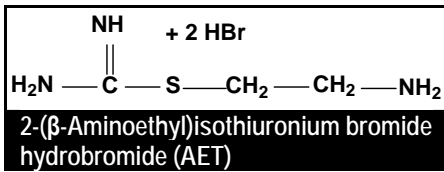
Der Zusatz von DMPS verminderte die Alkylierung von freien SH-Gruppen des Nikotinacetylcholinrezeptors durch Bromacetylcholinbromid. Er beeinflusste dabei nicht die Wirksamkeit der funktionellen Gruppe (Disulfidbrücke). DMPS war allerdings nicht in der Lage, die Substanz nach ihrer Anlagerung wieder zu verdrängen und so die Funktionsfähigkeit des Rezeptors wiederherzustellen^{<858>}.

Fazit:

Die prophylaktische oder sofortige von DMPS verhindert bzw. vermindert toxische Effekte von verschiedenen alkylierenden Verbindungen. Für eine Bewertung, bei welchen Substanzen eine Gabe von DMPS sinnvoll ist, liegen allerdings noch zu wenige Untersuchungen vor.

6.3.2 Radioprotektion

DMPS besitzt eine protektive Wirkung gegen Strahlenschäden^{<77,584,585>}. Bei Mäusen erhöhte die Gabe von DMPS vor der Bestrahlung mit Röntgenstrahlen die Überlebensraten signifikant. Während in der Kontrollgruppe 75 % starben, war die Todesrate bei Mäusen, die 20 min vorher 12 mg DMPS/20 g Maus i.p. erhielten auf 44 % gesenkt^{<211>}. Der Schutzeffekt wurde bei Applikation des DMPS 20 Minuten bis 2 Stunden vor der Bestrahlung beobachtet^{<77>}. Auch bei einem Therapiebe-



ginn 15 Minuten nach Bestrahlung überlebten noch 30 % der Mäuse, während alle Kontrolltiere starben^{<514>}. Allerdings hatte die nachträgliche Gabe keinen positiven Effekt mehr auf den DNA-Gehalt von Knochenmarkszellen bestrahlter Meerschweinchen^{<1406>}. Die reparierenden Effekte von Vitaminen nach Strahlenexposition wurden bei Ratten durch die zusätzliche Gabe von DMPS gesteigert^{<698>}.

Die vorherige Gabe von DMPS verminderte bei CHO-Zellen^{<510,511>}, Hunden^{<508>} und Mäusen^{<510,511>} die toxischen Effekte von Cysteamin. Die LD₅₀ wurde gesteigert^{<510,511>}.

Durch die dadurch möglichen höheren Dosen des Radioprotektors stiegen die Überlebensraten von Mäusen^{<510,511>}. Der Schutz gegenüber Neutronenstrahlen wurde um 10 bis 20 % erhöht^{<509>}. Auch bei AET und WR-1065 (Amifostin) verminderte DMPS die toxischen Effekte^{<510,511>}.

Die Vorbehandlung mit DMPS verhinderte bei Ratten die Hyperlipoproteinämie (erhöhtes VLD und LD-Lipoprotein), welche durch den Aufenthalt in einem permanenten Magnetfeld ausgelöst wurde^{<713>}.

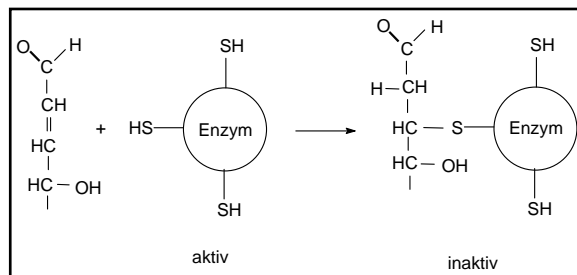
Fazit:

Die prophylaktische und sofortige von DMPS kann radioprotektiv wirken. Außerdem kann DMPS die Toxizität anderer Radioprotektoren vermindern, so dass diese höher dosiert werden können.

6.3.3 Lipidperoxidation, Tetrachlorkohlenstoff

Als Dithiolverbindung kann DMPS auch als Sauerstoffradikalfänger wirken und die Lipidperoxidation und „oxidativen Stress“ verhindern^{<482>}. Lipidperoxidation (durch ionisierende Strahlen oder Sauerstoffradikale) ist immer mit der Bildung von aldehydischen Produkten verbunden. Der bedeutendste Vertreter ist das 4-Hydroxynonenal (HNE), das bereits in niedrigen Dosen zytotoxisch, genotoxisch und mutagen wirkt^{<330,1347>}. In wässriger Lösung reagierte DMPS schnell und weitestgehend vollständig mit HNE^{<330>}. Außerdem wirkte DMPS als Sauerstoffradikalfänger^{<3,157,158>} und verhinderte die Peroxidation von Lipiden^{<157>}.

DMPS hatte keinen Einfluss auf die Toxizität von CCl₄^{<1401>} und aliphatischen Halogenkohlenwasserstoffen^{<113>}. Bei Ratten vermochte es nicht die durch CCl₄ ausgelöste Peroxidation in der Leber zu verhindern. Die erhöhte Konzentration an Malondialdehyd wurde statistisch nicht signifikant gesenkt, der verminderte Gehalt an Glutathion nicht erhöht. Vielmehr bewirkte die Gabe von DMPS eine, zumindest kurzfristige, Steigerung der Lipidperoxidation in der Leber. Als Grund wurde eine Wechselwirkung mit eisenhaltigen Enzymen diskutiert, die natürliche Antagonisten für die Lipidperoxidation sind^{<233>}.



Dagegen verminderte DMPS bei Ratten die Leberschädigung durch die Gabe von CCl₄ und Ethanol. Die Peroxidation wurde verringert, der Glutathionabfall reduziert^{<1353>}. Die durch Galactosamin ausgelöste Lebernekrose vermochte DMPS nicht aufzuhalten^{<879>}. Eine bei Ratten durch Ethylchlorid ausgelöste Pankreasischämie war unter der Kombinationstherapie mit DMPS, Vitamin C und Vitamin E weniger schwerwiegend^{<1244>}.

6.3.4 Antimutagene Wirkung

Der Zusatz von DMPS (0,25 - 0,5 %) verminderte die mutagenen Eigenschaften von Nitrosoguanidin auf Bakterien^{<806>}.

6.3.5 Bakterientoxine

Im Tierexperiment zeigte DMPS positive Effekte bei der Behandlung des Endotoxinschocks^{<527,725>} bzw. auf die Toxizität von Endotoxinen^{<527>}. Bei Enterotoxinen von *Escherichia coli* wird vermutet, dass die Spaltung von SS-Brücken zum Verlust der Aktivität führt^{<383>}.

Die Injektion von DMPS und $MgSO_4$ verringerte bei Mäusen die durch Endotoxine gramnegativer Bakterien bewirkte Lipidperoxidation in der Leber. Der cAMP-Abfall in Leber und Lunge blieb geringer, die LD_{50} war erhöht^{<529>}.

Lysate von *Salmonella typhimurium* aktivieren Prozesse zur Bildung freier Radikale. Die Kombination von DMPS und $MgSO_4$ normalisieren diese Reaktion^{<528>}.

DMPS und Vitamin E schützten gegen die letalen Effekte von *Shiella sonnei* Lysaten^{<528>}.

An Ratten zeigte DMPS einen positiven Effekt bei Vergiftungen mit Botulinumtoxin, indem es die Aktivität der Na,K,Mg-ATPase normalisierte^{<261>}. In-vitro hemmte DMPS das Botulinus Neurotoxin A^{<554a,567>}. Dabei gehörte DMPS mit einer IC_{50} von 0,58 mM zu den stärksten Inhibitoren^{<554a>}. Als Mechanismus wird eine Wechselwirkung mit dem Zink der Protease^{<567>} oder ein Einfluss der Sulfonsäuregruppe^{<554a>} vermutet.

Keine Wirkung hatte DMPS auf die hämolytischen Eigenschaften des α -Toxins von *Clostridium perfringens*^{<149>}.

Der Einfluss des Cholera-Endotoxins auf die Adenylatcyclase und damit auf die Konzentration von zyklischem AMP in der Darmmucosa von Kaninchen wurde durch DMPS verringert. Als Mechanismus wird die Spaltung einer SS-Brücke im Endotoxin vermutet^{<1588>}.

BAL	92,7
DMPS	86,3
DMSA	28,2
DPA	39,8

In-vitro-Inaktivierung (%) des Enterotoxin STa aus *E. Coli*^{<383>}

6.3.6 Alkohole

Bei Vergiftungen mit Ethanol erhöhte DMPS die Überlebenszeit, führte aber nicht zu höheren Überlebensraten^{<1491>}. Eine Kombinationstherapie mit verschiedenen Vitaminen und DMPS zeigte an Kaninchen positive Effekte auf die alkoholinduzierte Polyneuritis^{<632>}. Bei Ratten verminderte die Gabe von DMPS die Entzugssymptome nach chronischer Alkoholeinnahme^{<485>}. DMPS hat keinen Einfluss auf die microsomale Umwandlung von Ethanol zu Acetaldehyd^{<1193>}. Die toxischen Auswirkungen von Allylalkohol auf die Leber wurden bei Ratten verringert^{<1352>}.

6.3.7 Bindung von Stickstoffmonoxid NO

Das Bakterium *Nitrosomonas eutropha* kann Ammoniak oxidieren, wobei u. a. Stickstoffmonoxid NO entsteht, das abhängig von den Kulturbedingungen weiterreagieren kann. Den Zellkulturen zugesetztes DMPS reagierte mit entstehendem oder zugesetztem Stickstoffmonoxid und verhinderte so den Einfluss des NO auf diese Oxidationsreaktionen^{<1299,1607>}. Über die Art der Reaktion machen die Autoren keine Angaben (Bildung eines Komplexes mit dem Eisen der Nährlösung entsprechend Kapitel 3.7.8 oder direkte Reaktion von DMPS mit NO?). Auch wird die Auswirkung möglicher Redoxreaktionen des DMPS nicht diskutiert. In Neutrophilen wirkt DMPS antagonistisch auf GEA3162, ein NO freisetzendes Agens^{<618>}.

6.3.8 Herzglykoside

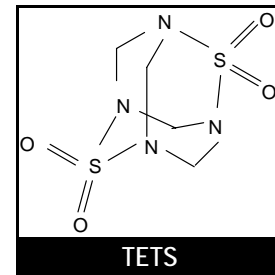
Bei Fröschen verhinderte hochdosiertes DMPS (700 mg/kg) den Herzstillstand durch Digitalis oder Strophanthin K. In geringerer Konzentration verminderte es deren toxische Wirkungen. Bei Katzen verzögerte die prophylaktische Gabe von DMPS die Zeit bis zum Herzstillstand nach Gabe von Strophanthin K von 33-44 Minuten auf 82-99 Minuten. Bei Hunden verhinderte DMPS in chronischen Experimenten die typischen EKG-Veränderungen des Strophanthin K^{<403>}. Als Mechanismus wird eine Blockade physiologischer SH-Gruppen durch die Herzglykoside diskutiert^{<403,749>}.

Die Gabe von DMPS reduzierte bei Hunden die kardiotoxischen Effekte (Extrasystolen, Bradykardie). Prophylaktisch gegeben verhinderte es die toxischen Reaktionen^{<749>}. Eine Reduktion der toxischen Effekte von Herzglykosiden wurde auch bei Ratten beobachtet^{<495>}.

6.3.9 Insektizide, Pestizide, Rodentizide, Bakterizide, Herbizide

6.3.9.1 Tetramethylene Disulphotetramine (TETS)

Sowohl die prophylaktische als auch die sofortige Gabe von Vitamin B₆ und DMPS hochdosiert verringerte bei Mäusen die Mortalität durch das Rodentizid TETS^{<253,1188,1617,1618>}. Die Einflüsse von TETS auf den GABA-Metabolismus von Ratten wurde verhindert^{<1618>}, das Auftreten von Krämpfen verzögert und die Symptomatik verringert^{<1408>}. Ein früherer Therapiebeginn war effektiver^{<1408>}. Wurde die Therapie 10 Minuten nach der Vergiftung begonnen, überlebten alle Tiere; bei einem verzögerten Therapiebeginn betrug die Überlebensrate nur noch 40 %^{<1550>}. Die LD₅₀ wurde von 0,262 mg/kg auf 0,502 mg/kg fast verdoppelt^{<253>}. Außerdem zeigte DMPS eine antikonvulsive Wirkung bei akut mit TETS vergifteten Tieren^{<1617>}. DMPS hatte dabei keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von TETS. Es senkte weder die Plasmakonzentration noch steigerte es dessen Ausscheidung im Urin^{<1619>}.



6.3.9.2 Natrium-Ammonium-Dimethyl-2-Propano-1,3-Dithiosulfat (SCD)

Eine Kombinationstherapie mit Diazepam und DMPS reduzierte die Toxizität des Insektizids SCD^{<864,865>}. Bei Kaninchen senkte sowohl die prophylaktische als auch die therapeutische Gabe von DMPS die Mortalität und verlängerte die Überlebenszeit^{<253>}. Die prophylaktische i.p.-Gabe von 250 mg DMPS/kg KG 20 Minuten vor der Vergiftung steigerte bei Mäusen die LD₅₀ von 97 auf 374 mg/kg^{<237,253>}. Dabei war DMPS dem DMSA oder Zystein überlegen^{<237,253>}. BAL zeigte nur einen geringen Effekt auf die SCD-induzierte Paralyse^{<237>}. Bei Kaninchen verhinderte DMPS die neuromuskulären Blockaden und die Atemdepressionen durch SCD^{<237>}.

	LD ₅₀
Kontrolle	97
DMPS 250 mg/kg i.p.	374
DMSA 1.000 mg/kg i.p.	251

Einfluss der prophylaktischen Gabe von DMPS bzw. DMSA auf die LD₅₀ (mg/kg) von SCD bei Mäusen^{<253>}

6.3.9.3 Sonstige Insektizide, Pestizide, Rodentizide, Bakterizide, Herbizide

Bei Mäusen steigerte DMPS die LD₅₀ von Bakterizid 402 von 118 auf 214 mg/kg^{<253>}.

Die durch das Insektizid Dimehypo geblockte Aktivität der Cholinesterase konnte bei Ratten durch Behandlung mit Pralidoxim und DMPS teilweise wiederhergestellt werden^{<1527>}.

Die prophylaktische Gabe von DMPS vor der Applikation des Herbizids Bromoxynil verringerte dessen toxische Symptome. Die Überlebenszeit wurde verlängert, die Überlebensraten erhöht. Die Kombination von DMPS und NAC war noch wirksamer^{<862>}.

DMPS und Vitamin E schützten männliche Ratten gegen die Nebenwirkungen der Insektizide Deltamethrin und Dichlorvos (Aktivität der antioxidativen Enzyme, Gedächtnisvermögen). Die Kombination erhöhte die anti-amnestische Wirkung^{<525>}.

Bei Mäusen, Ratten und Tauben hatte DMPS einen protektiven Effekt gegen die letale Wirkung von CDM. Eine Kombination mit Methylthioniumchlorid steigerte die Wirkung^{<253>}. Die prophylaktische Gabe von DMPS steigerte bei Mäusen die letale Dosis von 258,9 mg/kg auf 518,2 mg/kg^{<253>}.

DMPS erwies sich als effektives Antidot bei akuten Vergiftungen mit dem Insektizid Nereistoxin (4-N,N-Dimethylamino-1,2-dithiolan)^{<237>}.

Die prophylaktische Gabe von DMPS steigerte bei Mäusen die LD₅₀ des Insektizids Cartap (Dihydroneistoxin dicarbamat) von 130 auf 375 mg/kg^{<237>}.

Fazit:

Insbesondere die prophylaktische Gabe von DMPS verringerte die Mortalität durch verschiedene Insektizide, Pestizide, Rodentizide, Bakterizide oder Herbizide.

6.3.10 Sonstige Untersuchungen mit DMPS

DMPS hemmte die D,D-Dipeptidase VanX, die für die Resistenz von Bakterien gegen Vancomycin verantwortlich ist^{<461,1579>}. Als Ursache wird eine Chelatbildung mit dem Zink des Enzyms vermutet^{<1579>}.

DMPS reduzierte in-vitro konzentrationsabhängig die Aktivität der Dopamin-β-Hydroxylase. Möglicher Grund ist eine Reaktion mit dem Kupfer des Enzyms^{<1404>}. Bei Daphnia Magna (Straus) wirkte es protektiv gegen die toxische Wirkung des dopaminergen Neurotoxins MPTP^{<1168a>}.

Ratten mit einer experimentell ausgelösten Entzündung der Bauchspeicheldrüse zeigten im Gewebe von Pankreas und Leber erhöhte Aktivitäten der antioxidativen Schutzenzyme (Superoxid Dismutase, Katalase, Glutathionperoxidase), im Blut war die Aktivität verringert. Die Vorbehandlung mit DMPS unterstützte den Anstieg der Enzymaktivitäten^{<1252>}.

Bei hypertensiven Ratten hatte DMPS einen antihypertensiven Effekt. Es reduzierte den Pressor-Effekt von Angiotensin-1 und steigerte und verlängerte die Depressorwirkung von Bradykinin^{<904,1338,1340>}. Durch Gabe von Atropin war der Effekt reversibel^{<1340>}. In-vitro wurde die Aktivität der Kininase II reduziert (83 %^{<1270>} bzw. 30-50 %^{<1412>}) und der Abbau von Kinin blockiert^{<1413>}.

Die prophylaktische Gabe von DMPS verhinderte bei ca. 70 % der Ratten^{<825>} und bei Kaninchen^{<826>} die Auslösung eines Diabetes durch Dithizon.

Bei 2 bzw. 4 Wochen alten Kaninchen mit chronischer intrauteriner Hypoxie zeigte die Behandlung mit L-Dopa und DMPS positive Effekte, wobei DMPS die Zahl freier SH-Gruppen in subkortikalen Hirnstrukturen erhöhte^{<1433>}.

DMPS weitete die Blutgefäße im isolierten Kaninchenohr^{<1606>}.

DMPS hatte keinen Einfluss auf die Schlafzeit von Ratten nach Gabe von Hexobarbital^{<1403,1404>} und Phenobarbital^{<1585>}.

Bei Mäusen verminderte die prophylaktische Gabe von DMPS die motorischen Aktivitäten durch Amphetamin^{<1403,1404>}.

Hunde mit akutem Blutverlust reagierten positiv auf den Zusatz von DMPS zur isotonischen Kochsalzlösung^{<210>}.

DMPS reduzierte die renalen Effekte von Strophantin beim Hund^{<1113>}.

Ein protektiver Effekt auf die Vergiftung mit Embitol konnte nur bei neugeborenen Mäusen nachgewiesen werden^{<148>}.

Bei 8 von 18 Meerschweinchen verringerte die gleichzeitige Gabe von DMPS die ototoxischen Wirkungen von Streptomycin^{<17>}.

Die prophylaktische Gabe von DMPS verhinderte bei Mäusen die toxischen Effekte von Novembi- chin^{<151>}. Allerdings war der Effekt nur bei neugeborenen und erwachsenen Tieren, nicht aber bei alten Tieren nachweisbar^{<150>}.

Alle Ratten überlebten durch eine Kombinationstherapie aus DMPS und Serotonin, Natriumthio- sulfat oder Mercaptoethylamin die LD₁₀₀ von Embichin^{<901>}.

Bei mit Padan vergifteten Kaninchen normalisierte sich die SH-Konzentration unter DMPS inner- halb von 5 Tagen. Bei den unbehandelten Kontrolltieren lag sie nach 10 Tagen erst bei 70 %^{<856>}.

Die prophylaktische, hochdosierte Gabe von DMPS verringerte die Toxizität von Zyaniden bei Mäusen, indem es die enzymatische Umwandlung des Zyanid in Rodanid beschleunigte^{<816>}. Während unbehandelt 90 % der Mäuse starben, lag die Todesrate der DMPS-Gruppe bei 37 %^{<816>}. In Gegenwart von Na₂S₂O₃ steigerte DMPS die enzymatische Umwandlung in Thiocya- nate^{<816,817>}.

Die gleichzeitige Gabe von DMPS und Xyliden verhinderte bei Ratten die Entstehung einer Methämoglobinämie. Die Gabe von DMPS nach einer Stunde verminderte den Methämoglo- binspiegel im Blut um 50 %^{<1445>}.

DMPS inhibierte bei Ratten die Anilinhydroxylase-Aktivität. Dies kann zu einer Steigerung der Toxizität von Anilin führen^{<934>}.

DMPS ist ein effektiver Inhibitor von Botox-A^{<949>}.

Bei Kaninchen hatte die Vorbehandlung mit DMPS keinen Einfluss auf die Kardiotoxizität von Daunorubicin^{<606,607>}. Daunorubicin verringerte trotzdem die Zunahme des Körpergewichts. Das nephrotische Syndrom wurde nicht verhindert^{<606>}.

DMPS steigerte bei Ratten die LD₅₀ des Acetylcholinesterasehemmer Proserin um den Faktor 1,5, in Kombination mit Atropin um 4,5^{<1456>}.

Nach inhalativer Ammoniak-Exposition halbierte die inhalative Applikation von DMPS-Aerosol die Todesrate und reduzierte die Vergrößerung des Lungengewichts^{<1612>}.

DMPS hatte einen regulierenden Einfluss auf die Amyloidbildung^{<222>}.

DMPS verhinderte in HeLa-Zellen die Ausbildung von „Heat shock proteins“^{<622>}

DMPS hat keinen inhibitorischen Effekt auf HIV-1 in U937-Zellen, zeigte aber in Jurkat-Zellen einen inhibitorischen Effekt um 50 % bei einer Konzentration von 30 µg/mL^{<333>}.

DMPS erwies sich als effektiver, nicht toxischer Stabilisator für die antivirale Aktivität empfindlicher Interferone^{<468>}.

DMPS hatte einen antioxidativen und reparativen Effekt bei chronischer Hepatitis „unreifer“ Kaninchen. Bei der Gabe von Mikrokapseln von DMPS war die Wirksamkeit verlängert^{<1174>}. Das Adenylat-Cyclase-System normalisierte sich^{<79>}.

Bei Ratten mit Streptozotocin induziertem Diabetes normalisierte DMPS die Aktivitäten der antioxidativen Enzyme, verringerte die Lipidperoxidation und normalisierte den Polyolmetabolismus und den Glutathionspiegel^{<803,1332>}.

Dimethylformamid (DMF) stört das Gleichgewicht zwischen oxidativen und antioxidativen Systemen der Leber. DMPS kann die Aktivität der Enzyme XOD und SOD in der Leber vermindern und dadurch das Gleichgewicht wiederherstellen. So schützt es die Leberfunktion und kann daher zur Behandlung akuter DMF-Vergiftungen eingesetzt werden^{<863,933,1189>}. Auch NAC oder DMSA schützen die Leberfunktion^{<863>}.

Die Gabe von Acetylcystein oder DMPS an Candida maltosa empfindliche Meerschweinchen verminderte die Änderung in der Lipidperoxidation und der Enzymaktivität verschiedener Enzyme nach Sensibilisierung^{<1336>}.

DMPS steigerte die Empfindlichkeit des Papain-Enzymtests zum Nachweis von Erythrozytenantikörpern^{<780>}.

DMPS verbessert den Nachweis von IgG-Antikörpern im AB0-System menschlicher Blutgruppen durch Inaktivierung der Anti-A- und Anti-B-IgM-Antikörper. Die Wirksamkeit entsprach der des 2-Mercaptoethanol^{<931>}.

DMPS steigerte, auch in Gegenwart von Na₂SO₃, die Hämolyse von Schafserythrozyten durch das Toxin O-Streptolysin. Die Autoren vermuten die Reduktion von S-S-Brücken als Mechanismus. DMPS und Na₂SO₃ reagieren dabei mit unterschiedlichen S-S-Brücken^{<152>}.

DMPS bewirkte in niedriger Dosis (≤ 50 mg/kg) bei Mäusen eine Steigerung, in hoher Dosis (≥ 100 mg/kg) eine Verminderung der Schmerzreaktion (Anzahl der Spasmen)^{<1339>}.

Fazit:

DMPS wird außer bei Vergiftungen mit Schwermetallen bei verschiedenen anderen Krankheiten eingesetzt. Meistens handelt es sich dabei um Einzelbeobachtungen. Für eine Bewertung liegen damit nicht genügend Erkenntnisse vor.

7 Klinische Anwendung

Die individuelle Behandlung von Schwermetallvergiftungen gliedert sich in verschiedene Schritte^{<436,733>}. Bei Vergiftungen steht wie bei allen Notfallsituationen eine symptomatische Behandlung zur Erhaltung der lebenswichtigen Organfunktionen im Vordergrund^{<923>}:

„Behandlungsprinzipien akuter Vergiftungen:

- I. Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen
- II. Verhütung weiterer Resorption
- III. Beschleunigung der Gifteliminierung
- IV. Verabreichung (spezifischer) Antidote“^{<270>}

- Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen sowie der Wasser- und Elektrolytbilanz^{<702>}
- Feststellung der Giftquelle^{<422,493>} und anschließende Expositionsunterbrechung^{<91,214,493,932,1232,1278>}. Die Gabe von Chelatbildnern macht wenig Sinn, solange die Exposition nicht beseitigt ist, hilft aber danach, die Ganzkörperbelastung zu senken^{<50>}.
- Verhinderung der Resorption oral aufgenommenen Metalle durch Entfernung des noch im Gastrointestinaltrakt vorhandenen Gifts durch Magen- und Darmspülungen^{<290,702,932,1102,1318>}
- Verhinderung der lokalen Ätzwirkung der Metalle auf die Schleimhäute
- Bindung der Metalle in den Körperflüssigkeiten (insbesondere Blut) und Überführung in weniger toxische Komplexe
- Steigerung der Elimination der Metalle über Urin, Galle und/oder Darmwand
- Remission bzw. Verhinderung (bei prophylaktischer Therapie) der klinischen Vergiftungssymptome
- Vorsichtige Entspeicherung der Schwermetalldepots im Körper, um akute Rückfälle oder chronische Metallwirkungen zu verhindern

Bei der Magen- und Darmspülung haben sich die Vergiftungszentren weltweit auf folgende Regeln geeinigt:

- „No gastrointestinal decontamination should be performed later than 60 min after ingestion.
- Activated charcoal (1 mg/kg) should be given in ingestions of toxic doses of agents that bind to therapeutic dose of charcoal in a sufficient way.
- Emesis should be induced in poisonings with toxic doses of agents that do not influence consciousness and adverse-effects reflexes.
- Gastric lavage should be performed in selected poisonings with lethal dose of agent.
- Use of laxatives is restricted to very few poisonings.
- All procedures are not recommended if there is substantial doubt about time of ingestion or ingested dose“^{<331>}.

Bei Vergiftungen mit Schwermetallen sollte die Therapie möglichst frühzeitig mit einem geeigneten Chelatbildner begonnen werden^{<657>}, bevor die Ausbildung irreversibler Schäden anfängt^{<702>}. Aber auch einige Zeit nach Hg-Exposition ist eine DMPS-Therapie noch zu erwägen^{<290>}.

Diese Anwendung von Chelatbildnern gehört zu den erfolgreichsten therapeutischen Maßnahmen bei Vergiftungen mit Schwermetallen^{<1154,1378>}. „Chelation is indicated in the treatment of metal poisoning, in the treatment metal-storage diseases ... and to aid the elimination of metallic radio-nuclides“^{<702>}. Dabei spielen zwei Mechanismen eine Rolle:

- Durch die Komplexbildung wird die Toxizität des Schwermetalls reduziert („forming an inert complex with the poison“^{<203c>})
- Das Antidot fördert die Exkretion des Metalls^{<1102>}.

Aus ethischen Gründen sind klinische Studien bei Vergiftungen problematisch bis unmöglich. Bei der Beurteilung der klinischen Effektivität ist man deshalb fast immer auf Einzelkasuistiken angewiesen^{<647a>}. Dabei wird meist die erhöhte Ausscheidung in Stuhl oder Urin^{<667,1018>} bzw. die Senkung von Blut- oder Plasmaspiegeln herangezogen^{<647a>}. Diese Parameter sind leicht zu bestimmen. Wichtiger wäre jedoch die Berücksichtigung der verminderten Belastung in den kritischen Zielorganen bzw. die Rückbildung der pathologischen Veränderungen^{<406,647a>}. So können die Schwermetallspiegel in den Organen ohne eine Änderung des Blutspiegels gesenkt werden. Auch der Abfall der Spiegel ohne Therapie nach Stopp der Exposition muss bei der Beurteilung der Wirksamkeit berücksichtigt werden^{<706>}. Allerdings sind diese Parameter schwieriger bestimmbar^{<209>}.

Wie bei allen therapeutischen Maßnahmen ist auch bei Vergiftungen zu beachten, dass der Patient nicht durch ungerechtfertigte Maßnahmen dem Risiko einer zusätzlichen iatrogenen Schädigung ausgesetzt wird^{<923>}. Wegen des Mangels an aussagekräftigen kontrollierten Therapiestudien ist es bei Vergiftungen oft schwierig, den richtigen Weg zwischen therapeutischem Nihilismus und einer von Unsicherheit geprägten Überreaktion zu finden^{<923>}. „Their use should be restricted to patients with clinical signs of toxicity“^{<1389>}. In jedem Einzelfall ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung notwendig^{<506,986>}. Dabei muss auch die Gefahr der Umverteilung des Schwermetalls in empfindliche Organe (z. B. ins Gehirn, die für andere Chelatbildner, nicht aber für DMPS gezeigt wurde^{<74,601>}), berücksichtigt werden^{<41,406,506,706>}. Ob die orale Applikation von DMPS die gastrointestinale Metallresorption fördert, ist noch unklar. Tierexperimentelle Untersuchungen mit Quecksilber zeigen widersprüchliche Ergebnisse^{<406>}. Hier sind weitere Studien notwendig^{<506>}.

Bei chronischen Vergiftungen mit niedrigeren Werten ist, wie bei jeder anderen Therapie, eine Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich. Ab welchen Belastungen ist der Einsatz von Chelatbildnern gerechtfertigt? Dabei ist zu berücksichtigen, ob der Chelatbildner das Schwermetall erreichen kann, z. B. Blei in den Knochen. Ferner ist noch nicht geklärt, inwieweit eine Chelattherapie den klinischen Verlauf einer chronischen Metallvergiftung günstig beeinflusst. Es gibt keine zuverlässigen klinischen Studien, die belegen würden, dass eine gesteigerte Metallausscheidung auch mit einem günstigeren klinischen Verlauf einhergeht^{<406,647a>}.

7.1. Allgemeine Empfehlungen zur Anwendung von DMPS

DMPS gehört zu den Antidota bei Vergiftungen mit Schwermetallen^{<405,1505>}. „Today, therapy with DMPS (2,3-Dimercapto-1-propanesulfonic acid, Dimaval[®]) is state of the art and the method of choice in many cases of heavy metal intoxication“^{<355>}. „Available in oral and injectable forms, DMPS has become the drug of choice for most-heavy metal poisoning in Asia and Europe“^{<1176a>}. Für Horn et al. ist DMPS das beste Schwermetallantidot, das auch bereits bei Verdacht auf eine Schwermetallintoxikation eingesetzt werden kann^{<604>}. Nach den Empfehlungen der Kommission „Erkennung und Behandlung von Vergiftungen“ des BgVV ist DMPS für die Behandlung akuter Metallvergiftungen unverzichtbar^{<1032>}. „It appears that western clinicians have not yet fully realised the value of DMSA and DMPS“^{<29>}.

Erfahrungen zeigen, dass DMPS offensichtlich ein breites Einsatzgebiet hat^{<928>}. Das Giftinformationszentrum Nord empfiehlt DMPS als Antidot bei „vielen Schwermetallvergiftungen, z.B. Blei, organischem und anorganischem Quecksilber sowie Arsen“^{<336>}.

Im Antidotarium der Roten Liste wird DMPS unter den „lebensrettenden Antidot“ gelistet^{<1629>}. Die Wirksamkeit von DMPS bei Vergiftungen mit verschiedenen Schwermetallen kann heute als gesichert angesehen werden. DMPS zeigt eine gute klinische Wirksamkeit verbunden mit einer geringen lokalen und systemischen Toxizität^{<932>}. Lange Erfahrung existieren in China (seit 1963)^{<1532>} und den ehemaligen Ostblockstaaten. DMPS gilt in Europa^{<513,603>} und Asien^{<513>} als ein Mittel der Wahl zur Therapie von Vergiftungen mit Metallen und Metalloiden. Es ist wegen seiner geringeren Toxizität, einfacheren Anwendbarkeit^{<1202>} und vielfältigeren Möglichkeit der Applikation (oral, i.v., i.m.)^{<52,1102>} einer Therapie mit BAL vorzuziehen^{<31,573,610,657,847,1103>}. „For several years now 2,3-dimercaptopropanesulphonic acid (DMPS) and 2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) have been the alternatives to BAL. In contrast to BAL, both of these chelating agents are less toxic, much more soluble in water, and hence have limited solubility in lipids, and are effective when taken orally. The use of both DMSA and DMPS in combating heavy metal poisoning has been examined, specifically for mobilizing inorganic mercury, cadmium, arsenic, copper, lead, gold and antimony“^{<1520>}. „DMPS, an analog of dimercaprol, is effective in accelerating metal excretion without severe adverse effects in acute and chronic intoxication by inorganic and organic mercury, bismuth, arsenic, and chronic lead poisoning“^{<702>}. Der wissenschaftliche Ausschuss für Humanarzneimittel (CPMP) der Europäischen Agentur EMEA sieht BAL wegen seiner Toxizität und der schmerzhaften Anwendung nur noch als Mittel der zweiten Wahl^{<1011>}.

Das Zentrum für Arzneimittelforschung und Pharmazeutische Praxis (ZAPP) der ABDA hält den Einsatz von DMPS dem DMSA überlegen^{<169>}. Andere Stellen sehen für DMSA keine besonderen Vorteile gegenüber dem DMPS^{<573>}.

7.1.1 Anwendungsgebiete

Dimaval® (DMPS) 100 mg Hartkapseln und Dimaval® sind zurzeit vom BfArM **zugelassen** für:

<p>Dimaval® (Injektionslösung)</p> <p>Akute Vergiftung mit Quecksilber (metallisch, Dampf, anorganische und organische Verbindungen), wenn die orale Behandlung oder die Behandlung über eine Magensonde nicht möglich ist.</p>	<p>Dimaval® (DMPS) 100 mg Hartkapseln</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch manifeste, chronische und akute Vergiftungen mit Quecksilber (anorganische und organische Verbindungen, Dampf, metallisches Quecksilber), • chronische Vergiftungen mit Blei
--	---

Literatur	Ag	As	Au	Bi	Cd	Co	Cr	Cu	Hg	Ni	Os	Pb	Pu	Sb	U	V	Zn	Pt
1032	(X)	X				(X)	X	(X)	X	(X)		X		X				
169		X		X					X			X						
1018,1039		X				X	X	X	X			X		X				
1506	(X)	X	(X)	(X)		(X)	(X)	(X)	X			X		X			X	
1629	(X)	X				(X)	X	(X)	X	(X)		X		X				
610	(X)	X	(X)	(X)		X	X	X	X	(X)		X		X			(X)	
1019,1546	X	X	X			X	X	X	X			X	X	X	X			
418		X	(X)	X				X	X			(X)						
306		X	X	X	X	X		X	X		X			X		X	X	
43		X		X				X	X			X						
58		X					X		X			(X)		X				
1035,1180			X		X	X			X	X		X						
295	X	X			X	X	X	X	X			X		X			X	
604		X	X				X		X			X		X				
180		X		X				X	X			X						
401	X	X				X	X	X	X			X		X				
160		X							X			X						
1556		X							X									
1061		X	X	(X)			X		X					(X)				
1236		X			X		X	X	X			X					X	
839a		X		X		X	X		X			X		X			X	
702		X		X					X			X						
1186		X	X	X			X		X			(X)						X

Übersicht über die in der Literatur empfohlenen Anwendungsgebiete für DMPS. (X) Die in Klammer angegebenen Indikationen sind für die Autoren möglich, aber nicht eindeutig belegt.

Metall	1. Wahl	2. Wahl
Quecksilber - metallisch - organisch - anorganisch	DMPS DMPS DMSA, DMPS	DMSA DMSA
Blei	DMSA	DMPS
Arsen	DMPS, DMSA	BAL
Chrom	DMPS	
Antimon	DMPS	

Empfehlung für CB bei verschiedenen Schwermetallvergiftungen^{<58>}

Dabei ist die Quelle der Schwermetalle unerheblich. Daneben wird in der Literatur DMPS zur Behandlung von Vergiftungen mit weiteren Schwermetallen empfohlen.

Bei der Empfehlung bestimmter Chelatbildner muss die lokale Verfügbarkeit der unterschiedlichen Antidota und ihrer Darreichungsformen in den verschiedenen Ländern berücksichtigt werden^{<179a>}. So ist DMPS z.B. in den USA nicht zugelassen^{<105,286,513,565,663a,1176a,1236>} und daher nur schwierig zu erhalten^{<203>}. In Notfällen muss es importiert oder extra in Compounding Pharmacies hergestellt werden^{<105,204a,286,565,663a,770a>}. Die Therapie von As-Vergiftungen wird in den USA daher primär mit BAL durchgeführt^{<814>}. In anderen Ländern

spielen die Arzneimittelkosten die entscheidende Rolle^{<1254>}. Bei längerer Therapiedauer kann die wegen der Kosten nicht ausreichende Verfügbarkeit von DMPS den Einsatz des preiswerteren BAL notwendig machen^{<484>}. „There is another important implication that it is important to point out. Even though DMPS and DMSA are proved superior to other chelators as mercury mobilizing agents, clinicians are often forced to choose less effective therapy for their patients [e.g.; BAL, D-penicillamine] because of the unavailability of the DMPS and DMSA in many countries worldwide.

Fazit:

Bei Vergiftungen mit Schwermetallen oder Radionukliden gibt es nur in wenigen Fällen ein zugelassenes Antidot. So ist z. B. derzeit in Deutschland kein Chelatbildner zur Behandlung von Arsen- oder Wismutvergiftungen zugelassen. Ist eine Behandlung notwendig, kann sie nur als off label use erfolgen. DMPS wird von Experten neben den zugelassenen Anwendungsgebieten für verschiedene weitere Vergiftungen empfohlen.

7.1.2 Sofortige Verfügbarkeit und Bevorratung

Die Therapie mit DMPS sollte möglichst früh begonnen^{<657>} und laboranalytisch durch Bestimmung der Metalle im Urin überwacht werden^{<657,706,1018>}. „Bei allen akuten Vergiftungen gilt es, durch rasche und effektive therapeutische Interventionen einen möglichst günstigen Krankheitsverlauf und das Überleben ohne Spätfolgen sicherzustellen“^{<923>}. Deshalb sollte bei Vergiftungen mit Metallen möglichst frühzeitig die Therapie mit dem geeigneten Chelatbildner begonnen werden^{<1318>}. Dafür ist jedoch eine Bevorratung mit den erforderlichen Antidota notwendig^{<1247,1317>}, damit diese jederzeit sofort verfügbar sind^{<1317>}. Dafür soll es nach Aussage der WHO eingelagert sein: „In some countries stockpiles include other specific agents (e.g. DMPS)“^{<1129>}. Dies ist aber in der Realität nicht immer der Fall^{<590>}. „Problematisch ist jedoch die ausreichende Bevorratung von Antidots und Dekontaminationsmittel wie z.B. Chloramin T, BAL, DMPS u.a.m.“^{<456>}. „Beim Massenansturm von Vergiftungspatienten hängt der Behandlungserfolg ganz wesentlich von einer raschen Verfügbarkeit der benötigten Antidota ab“^{<1518>}. In solch einem Fall „kann sich somit der Zeitfaktor der Verfügbarkeit größerer Antidota-Mengen sehr ungünstig auf die Therapie- und Überlebenschancen der Patienten auswirken“^{<1517>}. Außerdem ist ein späterer Therapiebeginn meist mit einer längeren Therapiedauer und damit höheren Kosten verbunden.

Das IPCS der WHO fordert, dass DMPS in 2 bis 6 Stunden verfügbar ist^{<1035,1180>}. Nach der europäischen Union soll es spätestens binnen zwei Stunden erreichbar sein^{<1044>}. In UK soll DMPS innerhalb von 6 Stunden zur Verfügung stehen, was aber in Realität nicht der Fall ist^{<1317>}. Andere fordern sogar, dass DMPS innerhalb von 30 Minuten eingesetzt werden kann^{<1506>}. Die Berufsgenossenschaft empfiehlt, dass Antidota wie DMPS auch von bestimmten Unternehmen vorrätig gehalten werden sollen^{<160,847>}.

In Russland ist DMPS seit 1958 zugelassen^{<770a,1236>}, gehört zur Ausrüstung aller Notfallteams und ist das am häufigsten eingesetzte Antidot zur Behandlung von Vergiftungen mit verschiedenen Schwermetallen^{<1100>}. Auch in Ländern, in denen DMPS nicht zugelassen ist, wird DMPS bevorratet. Seit Mitte 2005 wird DMPS in Notfallkrankenhäusern von Hong-Kong vorrätig gehalten^{<248>}. In Schweden wird die Bevorratung von DMPS (Injektionslösung) in Krankenhäusern angeraten^{<1556>}. Das Bundesamt für Gesundheit der Schweiz empfiehlt, DMPS in den verschiedenen Regionalzentren vorrätig zu halten^{<999>}. Gleiches gilt für die British Association of Emergency Medicine^{<298>}. So wird DMPS z. B durch Guy's and St. Thomas' Poisons Unit in London eingelagert^{<662>}.

Fazit:

Insbesondere bei akuten Vergiftungen mit Schwermetallen oder Radionukliden ist ein möglichst frühzeitiger Beginn der Behandlung notwendig. Dafür ist es erforderlich, dass das notwendige Antidot sofort zur Verfügung steht. Dies ist nur durch eine ausreichende Bevorratung gesichert.

7.1.3 Art der Anwendung

Ein wichtiger Vorteil von DMPS gegenüber BAL ist, dass es wegen seiner Wasserlöslichkeit oral, intravenös und intramuskulär appliziert werden kann^{<63,69,95,657,1069,1102,1236,1532>}, was im Vergleich

zu BAL für den Patienten weniger schmerzhaft ist^{<1130>}. Die intravenöse Applikation muss langsam über 5 Minuten (1 mL/min) erfolgen^{<663a,706,770a,1200a>}. DMPS sollte grundsätzlich nur dann parenteral appliziert werden, wenn die orale Zufuhr nicht möglich ist^{<1018>}.

Die parenterale Gabe von DMPS wird empfohlen^{<406,573,657,706,932,1032>}

- in den meisten akuten Fällen;
- bei oralen Vergiftungen, da sonst eine Chelatbildung im Gastrointestinaltrakt stattfinden und die Schwermetallresorption erhöht sein kann;
- bei Verätzungen des Gastrointestinaltrakts oder Schleimhautulzerationen im oberen Gastrointestinaltrakt, da die orale Gabe problematisch sein kann^{<1318>}.

Zusätzlich ist die s.c.^{<69,625,1069,1385,1393>}, intraperitoneale^{<70>} oder inhalative Gabe als Aerosol^{<1069>} beschrieben. Außerdem findet man in der Literatur die topische Anwendung im Zahnkanal bei arsenbedingter Periodontitis^{<1139>}.

Zugelassene Arten der Anwendung von Dimaval®:	<ul style="list-style-type: none"> • oral • intravenös • intramuskulär
---	---

Daneben wird in der Literatur auch das „Schnüffeln“ von DMPS genannt^{<303,352,823>}, womit speziell Belastungen des ZNS ausgeleitet werden sollen^{<352>}. Allerdings veröffentlichen die Autoren keine Messwerte von den dadurch erreichten Schwermetallausscheidungen. Ebenso fehlen Angaben über die Menge des dabei „eingeatmeten“ DMPS und Erklärungen, wie der entstehende DMPS-Metall-Komplex durch die Blut-Hirn-Schranke ausgeschleust werden kann.

Buttar hat eine Lösung von DMPS zur transdermalen Anwendung entwickelt, die vor allem bei der Behandlung von Kindern mit Autismus wirksam sein soll^{<225,226,467,1231>}. Auch hier fehlen wissenschaftliche Untersuchungen zur transdermalen Resorptionsrate des DMPS^{<339>} und der renalen Schwermetallausscheidung. „There are many anecdotal reports of behaviour improvements with transdermal preparations, but no laboratory evidence of increased excretion of heavy metals in the urine after a single challenge dose“^{<657a>}. In einer Arbeit beschreibt Buttar auch das Auftreten von Hautreaktionen^{<226>}. Ob dafür das DMPS oder eine der zahlreichen anderen Substanzen in TD-DMPS, das Quecksilber oder ein möglicher Zinkmangel ursächlich ist, wurde nicht untersucht.

Auch für die homöopathische Anwendung von DMPS fehlen die Schwermetallspiegel im Urin. Bei der rektalen Anwendung von DMPS als Suppositorium^{<14,1231>} „we see good effects“^{<204a>}, die renale Ausscheidung von Quecksilber und Blei soll erhöht sein^{<1190>}. Messwerte fehlen jedoch. Für CaNa₂EDTA beträgt die Bioverfügbarkeit bei Mäusen für diese Art der Verabreichung 36,3 %^{<385a>}.

Klinghardt empfiehlt das Quaddeln mit einer Mischung aus Procain-DMPS (9:1)^{<738>}. Auch hier sind keine Laborwerte veröffentlicht. Außerdem gibt es keine Untersuchungen zur Stabilität der Mischung. Wegen der guten Reaktionsfähigkeit und der Oxidationsempfindlichkeit der SH-Gruppen dürfen DMPS-Ampullen nicht anderen Infusionslösungen zugemischt werden^{<706,1200a>}.

Seine frühere Empfehlung, DMPS direkt an den Kiefer zu spritzen^{<823>}, lehnt Dauderer inzwischen selbst ab, wie er auf seiner Homepage schreibt.

Fazit:

Ich kann mir nicht vorstellen, dass durch Schnüffeln, transdermale oder homöopathische Anwendung ausreichende Blutspiegel von DMPS erreicht werden, um Schwermetallablagerungen im Organismus zu mobilisieren und auszuscheiden. Außerdem muss bei diesen Arten der Anwendung die Oxidationsempfindlichkeit des Wirkstoffs berücksichtigt werden. Daher sollte DMPS nur oral oder parenteral (i.m. oder i.v.) verabreicht werden.

7.1.4 Dosierung und Dauer der Anwendung

Falls erforderlich, kann DMPS bei dringender Indikation^{<573,610>} auch bei Kindern angewendet werden^{<164,738>}. So wurde ein 2½-jähriger Junge mehr als ein Jahr lang komplikationslos mit 100 mg DMPS täglich therapiert^{<1141>}. Aber auch Kinder unter einem Jahr erhielten DMPS^{<215,290,1506,1564>}. Bonnet behandel-

<p>„Akute Vergiftungen → oft durch einmalige Giftaufnahme, Sofortmaßnahmen möglich, Symptome meist unmittelbar oder relative kurz nach Aufnahme, bei Überleben auch schnell wieder abklingend. Chronische Vergiftungen → Giftstoff akkumuliert zu toxischen Konzentrationen über einen längeren Zeitraum, schwer nachweisbar, oft bedingt durch Umweltbelastung (Abgase, Wasserverunreinigungen etc), keine Sofortmaßnahmen möglich“^{<270>}</p>

te ungefähr 200 Säuglinge und Kleinkinder mit 4 mg DMPS/kg KG i.m.^{<195>}.

Eine Anwendung von Chelatbildnern gilt nur bei einer nachgewiesenen Vergiftung gerechtfertigt^{<1232>}. Die Dosierung und die Dauer der Anwendung von DMPS richten sich grundsätzlich nach Art und Schwere der Vergiftung. Meist wird DMPS abhängig von der Schwermetallausscheidung im Urin dosiert^{<401>}. Die relativ geringe Toxizität von DMPS erlaubt dessen Einsatz über längere Zeiträume^{<2>}.

7.1.4.1 Akute Vergiftungen

7.1.4.1.1 Erwachsene

Tag	Einzel-dosis [mg]	Anzahl der Gaben	Intervall [h]	Tagesdosis [mg]
1	250	6 – 8	3 – 4	1.500 – 2.000
2	250	4 – 6	4 – 6	1.000 – 1.500
3	250	3 – 4	6 – 8	750 – 1.000
4	250	2 – 3	8 – 12	500 – 750
5, 6	250	1 – 3	8 – 24	250 – 750

Dosierung der parenteralen Gabe von DMPS bei Erwachsenen mit akuten Schwermetallvergiftungen^{<573,610,1018,1019,1200a>}

Bei akuten Intoxikationen wird DMPS meist i.v. appliziert. Die Initialdosis beträgt 10 - 30 mg/kg KG pro Tag, aufgeteilt in 6 bis 8 Einzeldosen von 3-5 mg/kg alle 3-4 Stunden^{<178,246,406,418,932,1021,1032,1506>}. Nach 4-6 Tagen wird, wenn möglich (z.B. wenn keine gastrintestinale Läsionen vorliegen^{<932>}), auf die orale Gabe mit 2 - 4 x 100 mg umgestellt^{<932,1021,1506>}. Die Therapie wird fortgeführt, bis die Schwermetallspiegel im Blut bzw. Urin die Grenzwerte unterschreiten. Danach muss der Patient weiter überwacht werden, ob nach dem Absetzen von DMPS die Spiegel wieder ansteigen^{<932>}, z. B. durch Freisetzung

von Blei aus den Knochen.

Oral erhalten Erwachsene bei akuten Vergiftungen zu Beginn 1.200 - 2.400 mg/d, gleichmäßig über den Tag verteilt (12mal täglich 100 – 200 mg)^{<999,1506>} mit einer initialen Gabe von 300 mg^{<999>}. Die Erhaltungsdosis beträgt 1 bis 3 x 100 – 300mg/d^{<573,610,1019,1506>}.

7.1.4.1.2 Kinder

Die Dosierung bei Kindern ist bis jetzt noch nicht allgemein festgelegt^{<1021>}. Bei akuten Intoxikationen wird initial 20 bis maximal 30 mg/kg i.v. gleichmäßig über den Tag verteilt empfohlen^{<573,610,1032>}. Die Erhaltungsdosis liegt bei 1,5 bis 15 mg/kg^{<573,610>}. Die Einzeldosis beträgt 5 mg/kg KG^{<1506>}. Ab dem 4. bis 5. Tag wird - abhängig vom klinischen Zustand^{<573,610>} - auf 1 x 5 mg/kg KG i.v. reduziert oder auf orale Gabe umgestellt^{<1506>}.

Tag	Einzel-dosis [mg/kg]	Anzahl der Gaben	Zeit zwischen den Gaben [h]	Tagesdosis [mg/kg]
1	5	6 – 8	3-4	30-40
2	5	4 – 6	4-6	20-30
3	5	3 - 4	6-8	15-20
4-5	5	1 – 3	8 – 24	5-15

Dosierung der parenteralen Gabe von DMPS bei Kindern mit akuten Schwermetallvergiftungen^{<573,610,706,1200a>}

7.1.4.2 Chronische Vergiftungen

Ein Vorteil von DMPS gegenüber anderen Chelatbildnern ist die Möglichkeit der oralen Gabe bei chronischen Intoxikationen^{<657>}. Im Fall von chronischer Vergiftung ohne schwere Symptomatik sollte auf die hochdosierte Antidotgabe verzichtet werden, um eine starke Mobilisierung des Schwermetalls zu vermeiden^{<706>}.

7.1.4.2.1 Erwachsene

Bei chronischen Vergiftungen werden in der Regel 200 - 400 mg DMPS/Tag oral (möglichst vor dem Essen^{<610>}) - aufgeteilt in drei Einzeldosen^{<406,418>} - verabreicht^{<43,178,246,418,573,610,1019,1021,1032>}.

In schweren Fällen kann die tägliche Dosis auch erhöht werden^{<573,1018>}. Die maximale Gesamtdosis soll bei ausreichender Nierenfunktion 200 mg/kg KG nicht überschreiten^{<610>}.

Alternativ ist eine ambulante Behandlung mit 2 x 250 mg DMPS i.v. für zwei Tage, gefolgt von drei Tagen ohne Therapie bei Quecksilber exponierten Arbeitern beschrieben^{<1452>}.

7.1.4.2.2 Kinder

Für Kinder mit chronischer Vergiftung beträgt die Tagesdosis von DMPS 5 mg/kg KG oral^{<419,706,1032>}, verteilt auf drei Einzeldosen^{<406>}. Ab dem 3. Tag kann auf 2 x 2,5 mg/kg reduziert werden^{<573,610>}, andere empfehlen 50 bis 100 mg/m² 4 x pro Tag, bei Morbus Wilson 2 x 200 mg/Tag^{<43>}.

Fazit:

Für DMPS gibt es Anwendungsberichte für alle Altersgruppen von Säuglingen bis zu Senioren. Art der Verabreichung, Dosierung und Dauer der Behandlung richten sich nach Art und der Schwere der Vergiftung. Durch eine regelmäßige Kontrolle der Ausscheidung des toxischen Schwermetalls im Urin kann die weitere Notwendigkeit der Therapie kontrolliert werden.

7.1.5 Anwendung bei renaler Insuffizienz

Weil die Nieren das wichtigste Ausscheidungsorgan für DMPS und seine Komplexe sind, muss bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin im Serum >2,5 mg/dL) eine besonders sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden^{<770a,831,839a,1021,1133,1134,1454,1633>}. Eventuell muss die Dosis angepasst werden^{<1021>}. Auch extrakorporale Eliminationsverfahren können notwendig sein. „Use of DMPS as an adjunct to hemodialysis or hemofiltration in patients with anuric renal failure due to mercury salts and bismuth has been reported“^{<770a>}.

Fazit:

DMPS und seine Komplexe sind dialysabel. Bei Niereninsuffizienz ist eine Anwendung des Antidots nur bei gleichzeitiger Dialyse sinnvoll.

7.1.6 Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit der Anwendung von DMPS während der Schwangerschaft ist beim Menschen nicht belegt^{<539>}, da keine ausreichenden Erfahrungen über die Anwendung von DMPS in der Schwangerschaft und Stillzeit vorliegen^{<513>}. „Its safety in pregnancy and lactation has not been studied“^{<663a>}.

Tierexperimentelle Untersuchungen erbrachten keine Hinweise auf embryotoxische oder teratogene Wirkungen^{<178,341,770a>}. „Pregnancy issues: Not embryotoxic“^{<839a>}. Vielmehr verminderte DMPS die teratogenen Effekte verschiedener Schwermetalle^{<342,343>}. Nach den tierexperimentellen Ergebnissen kann davon ausgegangen werden, dass DMPS in der Spätschwangerschaft sicher und wirksam ist^{<43>}. Meldungen darüber, dass DMPS bei schwangeren Frauen teratogene Folgen zeigte, sind bisher nicht bekannt geworden.

Bei vitaler Indikation ist eine Schwangerschaft keine Kontraindikation^{<573,1238>}. Aus Gründen der Vorsicht sollte jedoch, wenn möglich, während der Schwangerschaft und Stillzeit keine Therapie mit DMPS durchgeführt werden^{<43,1133,1134>}. Dies gilt insbesondere für den DMPS-Test^{<1133>}. In jedem Fall ist vor Anwendung von DMPS in der Schwangerschaft eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung notwendig. Dabei muss auch berücksichtigt werden, dass z. B. von As, Cd, Pb oder Hg in der Literatur embryotoxische Schäden beschrieben sind^{<341>}.

Ist die Anwendung von DMPS während der Schwangerschaft aus vitaler Indikation erforderlich, sollten die Mineralstoffe und essentiellen Spurenelemente (insbesondere Kupfer und Zink) kontrolliert werden, um eine Versorgung des Kindes hiermit zu sichern^{<202,341,663a,1123>}. Von anderen Chelatbildnern ist bekannt, dass ein durch sie verursachter Zinkmangel teratogen wirkt^{<682>}. Zink

spielt u.a. in Enzymen zur Bildung und Reifung von Kollagen eine wichtige Rolle, ein Mangel führt zu Schäden im sich entwickelnden Embryo^{<341>}.

Bei Schwermetallbelastung sollte generell nicht gestillt werden^{<543>}.

Fazit:

Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung von DMPS in der Schwangerschaft liegen beim Menschen nicht vor. Schädigungen des Embryos durch Gabe von DMPS während der Schwangerschaft sind aber bis jetzt nicht beschrieben worden. Dies gilt auch für Frauen, bei denen während einer noch nicht bekannten Schwangerschaft eine Behandlung mit DMPS durchgeführt worden war. Die durchgeführten Tierversuche ergaben keine Hinweise auf embryotoxische oder teratogene Wirkungen von DMPS. Deshalb ist bei vitaler Indikation die Gabe von DMPS auch während der Schwangerschaft vertretbar.

7.1.7 Kontraindikationen und Kontrolluntersuchungen

DMPS darf nicht angewandt werden bei Überempfindlichkeit gegen DMPS oder seine Salze^{<770a,839a>}. Bei längerer Anwendung sind die Spurenelemente regelmäßig zu kontrollieren^{<1506>}.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Injektionen von DMPS Patienten mit allergischer, asthmatischer Symptomatik verabreicht werden. Bei diesen scheint das Risiko einer Nebenwirkung erhöht. Dies gilt wegen des Einflusses von DMPS auf den Zinkstoffwechsel auch bei Patienten mit akuten Infekten, denn Zink spielt eine wichtige Rolle bei der Körperabwehr^{<1633>}.

7.1.8 Zusätzliche Maßnahmen

Neben der Antidottherapie sind im Einzelfall weitere therapeutische Maßnahmen erforderlich (intensivmedizinische Betreuung, primäre Giftelimination z. B. durch Magenspülung)^{<610,1018>}. Dazu können spezielle von der Symptomatik abhängige Therapien kommen, z. B. Behandlung von eventuellen Verätzungen im Gastrointestinaltrakt oder Lunge^{<610,1102>}.

Eine Kombination von Antidottherapie mit extrakorporalen Eliminationsverfahren wie

- Hämodialyse
- Peritonealdialyse
- Hämo-perfusion
- Hämo-filtration
- Blut- oder Plasmaaustausch

bietet sich immer dann an, wenn bereits ein akutes Nierenversagen vorliegt^{<1102,1543>}. So kann DMPS die Effizienz der Dialyse steigern, da es das Schwermetall aus seinen festen Bindungen an Erythrozyten und Gewebe löst^{<1102>} und so dialysabel macht.

Während der DMPS-Therapie sollte ausreichend getrunken werden, um die renale Giftelimination zu unterstützen^{<326>}.

Zu Kombinationstherapien mit verschiedenen Chelatbildnern liegen kaum klinische Erfahrungen vor^{<706>}, hier wären neue Studien notwendig^{<506>}. Bestimmte Gruppen propagieren in letzter Zeit die Kombination von DMPS mit Zn-DTPA^{<180>}. Vorstellbar wäre auch eine Kombination lipophiler und hydrophiler Antidota^{<32>}, z. B. eine Kombinationstherapie mit DMPS und BAL^{<911>}. Zunächst erfolgt die Therapie mit DMPS, bis alle erreichbaren Depots entleert sind. Dann könnte durch zusätzliche Gabe von BAL auch intrazelluläres und möglicherweise im Gehirn abgelagertes Schwermetall mobilisiert werden. Die Gefahr der Schwermetallanreicherung im Gehirn wäre so gebannt. „The rationale in using two different complexing agents to produce a synergistic effect is that first agent should be sufficiently lipophilic to mobilize the metal from intracellular binding sites and promote its release into the blood, whereas a second agent will promote ligand exchange to form an ionized chelate that can be excreted in the urine“^{<702>}.

7.2 Therapeutische Anwendungen bei Vergiftungen mit Metallen und Metalloiden

„Schwermetallintoxikationen bieten meist ein sehr ‚buntes‘ und unspezifisches Bild einer Vielzahl von Symptomen. Dies ist sicherlich ein Grund für die schwere Diagnostizierbarkeit. ... Es besteht die Gefahr, dass sie, weil so selten diagnostiziert, überhaupt nicht mehr erwogen werden“^{<201>}. „The presenting features may be entirely nonspecific, the clinical examination giving no lead on the cause of the illness“^{<702>}. Dass die Ärzte toxische Stoffe selten in ihre Differentialdiagnose einbeziehen^{<20>}, kann dazu führen, dass unnötig lange Zeit vergeht, bis eine geeignete Therapie eingeleitet wird. Fehlbehandlungen, teure Krankenhausaufenthalte und unnötige Leiden sind die Konsequenz^{<432>}. „A diagnosis of metal poisoning can be confirmed in the acute stage and often in the chronic stage by finding an increased concentration of the suspected metal in the appropriate medium“^{<702>}.

Akute Vergiftungen mit Schwermetallen wie Blei, Quecksilber, Arsen oder Cadmium gehören heute zu den eher seltenen Vergiftungen^{<29,42,89,121,727,1544>}. So werden in Deutschland jährlich lediglich ca. 400 berufsbedingte Schwermetallintoxikationen einschließlich Arsenvergiftungen gemeldet^{<1543>}. Seit den 70er Jahren wird aber immer wieder vor Schwermetallvergiftungen durch mit Quecksilber, Blei oder Arsen verunreinigte Ayurvedaprodukte gewarnt^{<20,875,1001,1002>}.

Demzufolge beruhen die klinischen Erfahrungen mit DMPS auf einer begrenzten Patientenzahl. Vergleichende klinische Studien zur therapeutischen Anwendung von DMPS und anderen Chelatbildnern sind nur vereinzelt publiziert worden^{<42,272, 281,917,918>}, meistens handelt es sich bei den Veröffentlichungen um Einzelfallbeschreibungen.

7.2.1 Aluminium (Al)

Der mittlere Al-Spiegel im Urin war bei der mit DMPS behandelten Gruppe höher als in dem Kollektiv ohne Chelatbildner^{<180>}. Die 24h-Ausscheidung stieg bei 65 Probanden unter parenteraler Gabe von 500 mg DMPS gemittelt von 1,8 auf 2,5 g/Tag^{<1479>}. Beide Untersuchungen machen allerdings keine Angaben für die Al-Ausscheidung einzelner Patienten vor und nach Gabe von DMPS. Deshalb ist kein Rückschluss auf eine mögliche Wirksamkeit von DMPS bei Al-Vergiftungen möglich. Zur Behandlung von Al-Vergiftungen wird Deferoxamin empfohlen^{<1505,1629>}.

	n	Al im Urin (µg/g Krea.)
Ohne Chelatbildner	550	124
DMPS	184	253
DMPS+ Zn-DTPA	505	264
DMPS+ Zn-DTPA+ DMSA	206	263

Aluminiumausscheidung im Urin unter verschiedenen Chelattherapien (µg/g Krea.)^{<180>}

Fazit:

Al gehört zu den sauerstoffaffinen Metallen. Nach chemischen Gesetzmäßigkeiten ist daher keine Wirksamkeit von DMPS bei Intoxikationen mit Al zu erwarten. Untersuchungen zur Komplexbildung zwischen Al und DMPS sind nicht bekannt. Ebenso fehlen tierexperimentelle Untersuchungen. DMPS ist daher nicht zur Behandlung von Vergiftungen mit Al indiziert.

7.2.2 Antimon (Sb)

Sb gehört zu den nichtessentiellen Metalloiden^{<733>}. Die tägliche Aufnahme mit der Nahrung wird auf ca. 5 - 20 µg geschätzt^{<166>}. Nach der Resorption verbleiben Sb(V)-Verbindungen vorwiegend extrazellulär und werden in 24 Stunden zu 80 % renal eliminiert. Sb(III) dagegen wird mit hoher Affinität an Thiolgruppierungen der Erythrozyten gebunden und deswegen nur zu ca. 25 % in 24 Stunden ausgeschieden. Dreiwertige Sb-Verbindungen sind daher etwa 10mal giftiger als fünfwertige^{<166>}. Sb lagert sich bevorzugt in Haut, Haaren, Lunge und Nebennieren ab. Kennzeichen einer Intoxikation sind: Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Husten, Hypoxie, Leberversagen, Oligurie, Schwäche, EKG-Veränderungen, Dermatitis, Thrombophlebitis, Störungen im Elektrolythaushalt und Haarausfall^{<121,166>}. Der Referenzwert von Sb im Urin beträgt < 1,1, im Blut < 3,5 µg/L^{<1288>}.

DMPS ist ein geeignetes Antidot bei Sb-Vergiftungen^{<29,95,610,1506>}, auch bei Kindern. Der Antimon Gehalt im Urin bei Patienten unter DMPS war höher als bei Patienten, die keinen Chelatbild-

ner erhielten^{<180>}. Bei 3 Kindern (1¹/₃ bis 4¹/₂ Jahre) mit einer Brechweinsteinvergiftung wurden durch orale Gabe von 50 mg DMPS alle 8 oder 12 Stunden die renalen Antimonausscheidungen gesteigert. Der Urinspiegel sank von 7.615 µg/L (6 Stunden nach Ingestion) auf 75,3 µg/L (nach 10 Tagen Therapie). Nebenwirkungen der Therapie wurden nicht beobachtet^{<166,657>}.

Ein 3-jähriges Mädchen nahm ca. 2,3 g Brechweinstein ein, ein Vielfaches der letalen Dosis für Kinder. Nach 1 Stunde trat heftiges Erbrechen auf. Im Anschluss daran entwickelte sich eine massive Diarrhöe, Exsikkose und flacher schneller Puls. Das Kind wurde zunehmend apathisch. Zunächst wurde eine forcierte Diurese eingeleitet. Nach der Diagnose „schwere Brechweinsteinvergiftung“ wurden initial 65 mg DMPS i.v. verabreicht, anschließend wurden über 10 Tage 3 x 100 mg DMPS täglich oral gegeben. Danach wurde die Dosis auf 3 x 50 mg reduziert und bis zum 20. Tag fortgeführt. Wegen der bekannten Bindung von Antimon an Erythrozyten wurde 39 Stunden nach Giftaufnahme ein Blutaustausch vorgenommen. Als die DMPS-Therapie abgesetzt wurde zeigte sich, besonders an Armen und Händen ein kleinfleckiges und papulöses generalisiert auftretendes Exanthem mit starkem Juckreiz. Die für eine Antimonvergiftung beschriebenen kardialen und hepatischen Auswirkungen wie EKG-Störungen und Veränderungen der Immunglobulinwerte traten nicht auf^{<586,630>}.

Mit guten Resultaten wurde DMPS zur Reduzierung der Toxizität von Antimonverbindungen im Rahmen der Schistosomiasisbehandlung erprobt^{<716>}.

Fazit:

Tierexperimentelle Untersuchungen belegen die Wirksamkeit von DMPS bei Vergiftungen mit Antimon. Auch bei den publizierten 4 Kasuistiken war die Anwendung von DMPS erfolgreich. DMPS ist daher zur Behandlung von Vergiftungen mit Antimon geeignet.

7.2.3 Arsen (As)

Al	200
As	10
Cd	5
Cr	50
Cu	2.000
Fe	200
Mn	50
Ni	20
Pb	10
Sb	5

Erlaubte Höchstmengen im Trinkwasser (µg/L)^{<1022>}

Arsen gehört zu den nichtessentiellen Halbmetallen oder Metalloiden^{<383a,955,1543>}. Inzwischen ist es aufgrund seiner hohen Toxizität in vielen Industrieprodukten verboten. Trotzdem werden in den USA jährlich 1.000 Fälle einer Arsenvergiftung gemeldet^{<522>}. Arsenverbindungen sind geruch- und geschmacklos^{<1029>}. Hauptquelle der oralen Arsenbelastung ist der Konsum von Fisch und Meeresfrüchten, insbesondere Matjes. Fische und Muscheln können bis zu 150 µg As/g enthalten^{<166>}. So findet man bis zu 5 Tage nach dem Genuss von Matjes^{<1543>} oder Seefisch^{<1010>} deutlich erhöhte Arsenspiegel im Urin. Nach der EU-Trinkwasserrichtlinie von 2001 sind 10 µg anorganisches Arsen/L erlaubt^{<1022>}. Die US Environmental Protection Agency (EPA) will im Trink- und Mineralwasser den Wert von 50 auf 5 µg/L reduzieren^{<1029>}. Die tolerierbare Tagesdosis wurde von der WHO auf 2 µg anorganisches Arsen pro kg KG festgesetzt^{<960>}. Die letale Dosis für den Menschen beträgt 1-3 mg/kg^{<1029,1483>}. Bei Einhalten der Referenzdosis der US-EPA von 0,3 µg/g KG und Tag ist mit keinen chronischen Wirkungen mehr zu rechnen^{<1010>}.

Natürliche Vorkommen im Erdreich belasten das Grundwasser und führen bei Millionen von Menschen in Argentinien, Bangladesch, Indien Taiwan, Chile, Innere Mongolei oder Pakistan zu chronischen Vergiftungen mit Arsen^{<55,422, 464,555,1419>}. Seit Anfang Juni 2002 ist Arsentrioxid zur Behandlung akuter Promyelozyten-Leukämie (APL) im Handel. Die Patienten bekommen eine mittlere Tagesdosis von 0,15 bis 0,16 mg/kg KG i.v.^{<1020>}.

Die Arsenspiegel in nicht besonders exponierten Personen liegen bei 2,5 µg As/L im Blut und bei 10 - 50µg/L im Urin^{<55>}. Als Referenzwerte (ohne Fischverzehr 48 Stunden vor den Probenahmen, Fischesser haben eine höhere Arsenausscheidung im Urin^{<575b>}) werden genannt:

- Urin: 15 µg/L^{<1010>}, 20 µg/L^{<1543>} bzw. 100 µg/24h^{<20>}
- Haar: < 0,06 µg/g^{<20>}
- arbeitsmedizinischer Grenzwert (EKA, Expositionsäquivalent für krebserzeugende Arbeitsstoffe) 130 µg/L^{<1543>}.

Verschiedene Mechanismen für die toxischen Wirkungen von Arsen sind möglich:

- Hemmung der zellulären ATP-Bildung infolge der Konkurrenz mit Phosphat^{<1010>}
- Hemmung der Sulfhydrylgruppen in Enzymen^{<1010>}, z. B. der Pyruvat-Dehydrogenase und damit Störung des Kohlenhydratstoffwechsels^{<1029,1419>}
- Schädigung der Chromosomen^{<1010>}
- Auslösung von oxidativem Stress^{<420>}

Auch werden intraindividuelle Empfindlichkeiten durch genetischen Polymorphismus diskutiert^{<50>}. Arsenverbindungen wirken kanzerogen^{<420,422,464,1543>}, außerdem teratogen und embryotoxisch^{<343>}, wobei noch nicht genau geklärt ist, ob diese Effekte konzentrationsabhängig sind und ob es eine „threshold“-Grenze gibt^{<464>}.

Arsen kann als anorganische und organische Verbindung auftreten^{<422,1029>}, welche unterschiedlich toxisch sind. Anorganische, wasserlösliche, dreiwertige As-Verbindungen reagieren mit Sulfhydrylgruppen verschiedener Enzyme^{<422,995>} und sind etwa 2 bis 10-mal toxischer als fünfwertige Arsenverbindungen^{<995, 1010,1419>}, welche u. a. in Meeresfrüchten gefunden werden^{<603>}. Organische Verbindungen sind weniger toxisch als anorganische^{<422,1029>}.

<p>Arsin</p> <ul style="list-style-type: none"> > anorganische As(III) > organische As(III) > anorganische As(V) > organische As(V) > Arsonium-Verbindungen > elementares Arsen

Lösliche Arsenverbindungen werden generell bis zu 80 % im oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert^{<603,1029>}. Auch nach inhalativer Aufnahme werden Arsenverbindungen gut resorbiert^{<1543,1029>}. Methylarsenverbindungen werden nicht zu anorganischem As demethyliert^{<1029>}. Das resorbierte Arsen wird im Blut an Erythrozyten gebunden^{<1543>}. Von dort wird es relativ schnell ($t_{1/2} < 1$ Stunde, nach 24 Stunden sind weniger als 0,1 % der ursprünglich vorhandenen Arsenmenge im Blut nachweisbar^{<1543>}) in alle Organe umverteilt^{<1029>}. Arsen gelangt in die Plazenta und den Fetus. In geringen Mengen wurde es auch in der Muttermilch nachgewiesen^{<1029>}.

<p>Reihenfolge der Toxizität der verschiedenen Arsenverbindungen^{<166>}</p>
--

Die Gesamtkörperhalbwertszeit liegt bei 10 - 30 Stunden^{<166>}. Sowohl organisches als auch anorganisches Arsen wird zu mehr als 75% im Urin ausgeschieden. Meist findet man ein Gemisch aus As(III), As(V), MMA und DMA. Im Stuhl werden nur geringe Mengen eliminiert^{<1029>}.

Das klinische Bild einer Arsenvergiftung ist abhängig von Art und Weise der Zufuhr, der chemischen Zusammensetzung und der Dosierung^{<603>}. Bei akuten Vergiftungen stehen gastrointestinale Reaktionen im Vordergrund. Erbrechen, zum Teil blutiger Durchfall und Übergang in einen schockartigen Zustand infolge des massiven Flüssigkeitsverlusts mit Kollaps gehören zum typischen Bild. Dieser Zustand kann durch kardiovaskuläre Störungen verschlimmert werden und innerhalb von 24 Stunden zum Tode führen^{<422,603,1543>}.

Dosen unter 50 µg As/kg/Tag über Wochen bis Monate führten zu gastrointestinalen, hämatologischen, hepatischen, dermatalen und neurologischen Effekten. Jahrelange Exposition im Trinkwasser mit 1 µg As/kg/Tag führt zu Hautreaktionen sowie Haut-, Blasen-, Nieren- und Leberkrebs^{<1029>}.

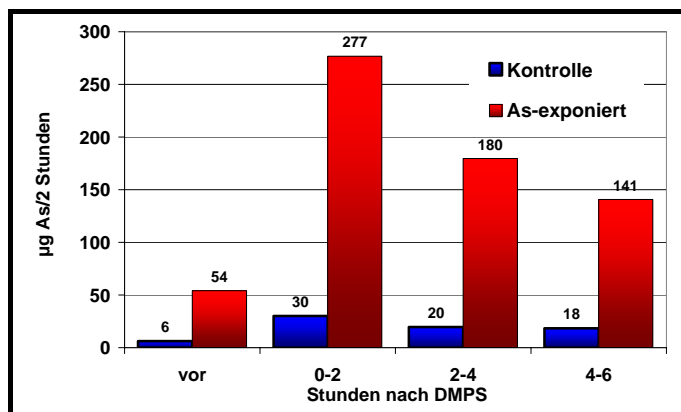
Bei chronischen Belastungen stehen Spät- oder Langzeitfolgen durch Akkumulation des Arsens im Vordergrund^{<63,422,917,960,1543>}.

- Haut (Hyperpigmentierung, Keratosen, Beinödeme, Zehenbrand, Malignome, Haarausfall)
- Nägel (Mees-Linien)^{<121,422>}
- Leber (Arsenverbindungen werden teilweise reduziert bzw. reduziert und methyliert und so in weniger toxische Arsenverbindungen übergeführt^{<166,1029>}, Leberfibrose)
- Lungen (Malignome)
- Herz-Kreislaufsystem (Myokardschäden, periphere Durchblutungsstörungen, Anämie)
- Nieren (Nierenversagen)
- Nervensystem (periphere Neuropathien, Hör- und Sehminderungen, Brennen der Augen)
- Muskel
- Milz
- Knochen
- Müdigkeit, Erschöpfung. Schwäche, Appetitlosigkeit, Salivation, Apathie.

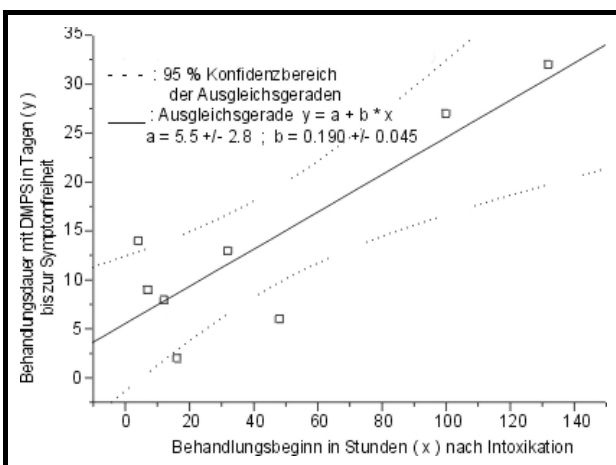
Das Risiko des Auftretens von Haut-, Lungen oder Magen-Darm-Krebs ist erhöht^{<121,1543>}. Tierexperimentell wurde nachgewiesen, dass Arsenit und Arsenat embryotoxisch wirken^{<343>}.

„Arsenic (As) is one of the oldest poisons known to men. Its applications throughout history are wide and varied: murder, make-up, paint and even as a pesticide. Chronic As toxicity is a global environmental health problem, affecting millions of people in the USA and Germany to Bangladesh and Taiwan. Worldwide, As is released into the environment by smelting of various metals, combustion of fossil fuels, as herbicides and fungicides in agricultural products. The drinking water in many countries, which is tapped from natural geological resources, is also contaminated as a result of the high level of As in groundwater. The environmental fate of As is contamination of surface and groundwater with a contaminant level higher than 10 particle per billion (ppb) as set by World Health Organization (WHO). Arsenic exists in both organic and inorganic species and either form can also exist in a trivalent or pentavalent oxidation state. Longterm health effects of exposure to these As metabolites are severe and highly variable: skin and lung cancer, neurological effects, hypertension and cardiovascular diseases. Neurological effects of As may develop within a few hours after ingestion, but usually are seen in 2–8 weeks after exposure. It is usually a symmetrical sensorimotor neuropathy, often resembling the Guillain–Barré syndrome. The predominant clinical features of neuropathy are paresthesias, numbness and pain, particularly in the soles of the feet. Electrophysiological studies performed on patients with As neuropathy have revealed a reduced nerve conduction velocity, typical of those seen in axonal degeneration. Most of the adverse effects of As, are caused by inactivated enzymes in the cellular energy pathway, whereby As reacts with the thiol groups of proteins and enzymes and inhibits their catalytic activity. Furthermore, As-induced neurotoxicity, like many other neurodegenerative diseases, causes changes in cytoskeletal protein composition and hyperphosphorylation. These changes may lead to disorganization of the cytoskeletal framework, which is a potential mechanism of As-induced neurotoxicity“^{<1477a>}.

„By far the most important step in Arsenic related interventions for protection of human health is interruption of the primary route of exposure. If this can be accomplished, there are chelating agents that show promise as reagents for rapid arsenic dispersal and excretion. These include DMPS and DMSA“^{<92a>}. „DMPS has been found to be effective in arsenic poisoning in humans“^{<663a>}. Daneben stehen für die Therapie BAL und DPA zur Verfügung ^{<1277a>}, wobei DPA nicht mehr generell empfohlen wird ^{<555>}, da die Wirksamkeit nicht als gesichert angesehen wird ^{<29>}. Ähnliches gilt für DMSA: „The role of DMSA as an effective antidote in chronic



Arsenausscheidung (µg/2h) nach Gabe vom 300 mg DMPS oral bei As-Exponierten und Probanden^{<1419>}



Einfluss des Behandlungsbeginns auf die Behandlungsdauer mit DMPS bis zur Symptommfreiheit^{<1566a>}

effective drug for treating arsenic poisoning“^{<419>}. „Although the clinical studies are limited, it would

arsenic poisoning should therefore be questioned“^{<934a>}. „Auch die Einschätzung von BAL als Mittel der Wahl gilt als obsolet“^{<13,1483>}, DMPS ist weniger toxisch^{<663a>} und ca. 10mal wirksamer als BAL^{<30>}. „Given low rates of adverse reactions to DMPS and DMSA, it is possible these drugs may replace dimercaprol as the drug of choice for the treatment of acute arsenic poisoning“^{<234>}. So wurden in München 3 Patienten mit akuter As-Vergiftung mit DMPS behandelt. Sie überlebten und entwickelten keine Polyneuropathie, wie dies für BAL beschrieben ist^{<1419>}.

DMPS hat sich bei Vergiftungen mit Arsenverbindungen bewährt^{<770a,955,1021,1061,1117>}. „DMPS although known for its antidotal efficacy against mercury, it has been reported to be an

appear that DMPS is the best drug available for increasing the excretion of arsenic and improving the conditions of humans exposed to various forms of this metalloid^{<50>}. Auch bei Kindern wird seine Anwendung empfohlen^{<522>}.

Die Therapie sollte möglichst frühzeitig begonnen werden^{<1004,1029,1560>}. Bei Gabe von DMPS innerhalb der ersten Stunden nach der Intoxikation konnte die Entwicklung der toxischen Symptome verhindert werden^{<153>}, die Zeit bis zur Symptombefreiheit verkürzt werden^{<1566a>}. DMPS hat eine gute Wirksamkeit bei anorganischen und organischen Arsenverbindungen^{<1276>}. In China sei DMPS zur Behandlung von As-Vergiftungen zugelassen^{<178>}. Auch zur Behandlung von Vergiftungen mit dem Kampfgas Lewisit^{<798,1541>} und arsenhaltigen Nasen- und Rachenreizstoffen^{<732>} wird DMPS empfohlen. Die United States Environmental Protection Agency empfiehlt als eine Möglichkeit für die Behandlung nach Vergiftung durch arsenhaltige Pestizide 100 mg DMPS alle 8 Stunden über 3 Wochen bis 9 Monate^{<1216>}. Bei symptomatischen Patienten mit einer As-Vergiftung ist die Gabe eines Chelatbildners obligatorisch^{<178>}. „Die Indikation zur Chelat-Therapie wird bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit Urinkonzentrationen über 200 µg/L gesehen“^{<518,603>}, eventuell zusammen mit Hämodialyse^{<1542>}. Der Endpunkt einer Chelat-Therapie wäre bei Urinspiegeln unter 50 µg/L erreicht“^{<603>}.

Die Arsenausscheidung im Urin wird durch die Gabe von DMPS gesteigert^{<56,96,153,324,471,476,478,480,740,1139,1191>}. DMPS erhöht aber auch die biliäre Ausscheidung von As^{<1419>}. Die klinischen Symptome besserten sich^{<153,1139>}. Der Arsen-DMPS-Komplex ist dialysabel (Hämodialyse)^{<306>}. Deshalb wird bei Oligurie bzw. Anurie eine zusätzliche Hämodialyse empfohlen^{<518,610>} (High-Flux-Hämodiafiltration^{<1506>}).

7.2.3.1 Mobilisation von Arsen

n	Probanden Patienten	As-Ausscheidung				Art des Mobilisationstests			Literatur
		vor DMPS	nach DMPS	Dimension	Steigerung	DMPS Dosis	Gabe DMPS	Sammelzeitraum	
501	Männer u. Frauen	3,4	14	µg/g Krea	4,1	10 mg/kg KG	oral	2 h	479,480
30	Frauen	2,9	17	µg/g Krea	5,9	10mg/kg KG	oral	2 h	474
71	Frauen	2,6	11	µg/g Krea	4,2	10mg/kg KG	oral	2 h	474
84	Frauen mit Aborten	4,8	15,9	µg/g Krea	3,3	10 mg/kg KG	oral	2 h	470
19	Kontrolle	0,8	10,1	µg/L	12,6		i.v.		722
26	Patienten mit atopischem Ekzem	1,2	29,5	µg/L	24,6		i.v.		722

Steigerung der Arsenausscheidung im Urin durch einmalige Gabe von DMPS bei verschiedenen Patienten- oder Kontrollkollektiven

Die orale oder parenterale Gabe von DMPS führen beim Menschen zu erhöhten Arsenausscheidungen im Urin. Bei Probanden mit normaler Umweltbelastung ohne akute Arsenvergiftung wird die Ausscheidung des Metalloids bis um das 24,6-fache bei Injektion und ca. 6-fache bei oraler Gabe gesteigert, ein Beleg für die Wirksamkeit von DMPS bei Arsenvergiftungen.

7.2.3.2. Akute Vergiftungen

Bei akuten Vergiftungen sind die möglichst frühzeitige Unterstützung der vitalen Funktionen und die Einleitung einer Chelattherapie wichtig^{<1483>}. „Die Therapie der akuten, häufig in suizidaler Absicht erfolgten Arsenintoxikation kann mit 2,3-Dimercaptopropansulfonsäure (DMPS) erfolgen. Zumeist wird eine Hämodialyse unumgänglich sein. Arsenintoxikationen mit einer Arsenausscheidung im Harn von 360 mg/L wurden so überlebt“^{<1543>}. „Dimercaptopropane sulfonate (DMPS) has become the treatment of choice for acute arsenic poisoning and has been used safely in high doses“^{<91a>}.

1. Tag	250 mg DMPS/Stunde parenteral
2. Tag	125 mg DMPS/Stunde parenteral
Bis 5. Tag	62,5 mg DMPS/Stunde parenteral
Bis 12. Tag	600 bis 700 mg DMPS/Tag oral

„Ultrahochdosierte Antidottherapie“ mit DMPS^{<603>}

Trotzdem verliefen manche Fälle letal^{<814>}. Ein 4 Monate alter Junge erhielt versehentlich ein arsenhaltiges Herbizid. 7 Stunden später wurde mit der BAL-Therapie alle 4 Stunden begonnen. Da sich der Zustand dramatisch verschlechterte, wurde die Therapie auf DMPS i.v. umgestellt. Trotzdem verstarb das Kind 36 Stunde nach der As-Aufnahme^{<1536>}. Leider enthält die Arbeit keine Angaben zu den As-Spiegeln in Blut und/oder Urin.

Bei einem anderen Patienten wurde ein Arsenspiegel im Urin von 63 µg/L und im Haar von 20 µg/g (normal <1 µg/g) gemessen. In den Fingernägeln waren Mees-Linien sichtbar, außerdem trat Hyperkeratose auf. Verschiedene Reflexe konnten nicht mehr ausgelöst werden. Nach 6 Wochen entwickelten sich Schwächen in den Gliedern und Gangschwierigkeiten. Eine Therapie mit 3 x 100 mg DMPS täglich über drei Wochen bzw. 3 x 400 mg DMSA über zwei Wochen brachte keine Besserung. Die Symptome bestanden nach zwei Jahren immer noch^{<711>}. Offensichtlich war die Symptomatik inzwischen irreversibel.

Ein 21-jähriger Mann schluckte in suizidaler Absicht mehr als 600 mg Arsentrioxid, eine etwa dreibis fünffache letale Dosis.

Tag	Arsenkonzentration im Serum (ng/ml)	Arsenkonzentration im Urin (µg/L)	Urinvolumen (ml)	Renale Arsen-clearance (mg)	Urin-Creatinin (g/L)	DMPS-Dosis (mg)
1	143	210.000	4.700	987,0	3,26	3.850
2	29	3.800	2.400	9,1	0,25	2.250
3	10	1.675	3.300	5,5	0,37	1.500
4	10	1.310	3.900	5,1	0,33	1.500
5	1	821	3.000	2,5	0,31	1.500
6	<1	138	2.750	0,4	0,36	1.325
7	<1	124	2.650	0,3	0,55	1.015
8	<1	115	1.900	0,2	0,66	700

Veränderungen der Laborparameter bei akuter Arsenintoxikation unter einer DMPS-Therapie^{<603>}

Ca. 7 Stunden nach Einnahme wurden intensivmedizinische Maßnahmen begonnen (Magenspülung, ausreichende Volumenzufuhr von ca. 27,5 l in 5 Tagen, forcierte Diurese) und mittels eines Perfusors eine parenterale „ultra-hochdosierte Antidottherapie“ mit DMPS gestartet. Die DMPS-Dosis wurde schrittweise reduziert. Ab dem 6 Tag wurde auf orale Gabe von 600 bis 700 mg

DMPS pro Tag umgestellt. Insgesamt wurde über 12 Tage eine Gesamtmenge von 15.225 mg DMPS verabreicht, die vom Patienten gut vertragen wurden. Es traten keine relevanten Nebenwirkungen auf. Lediglich eine passagere leichte Erhöhung von GOT und GPT wurde beobachtet. Diese Reaktion ist jedoch auch für die therapeutische Anwendung von Arsentrioxid beschrieben. Durch die schnelle notärztliche Versorgung und die anschließende stationäre Behandlung konnten schwere systemische Wirkungen des Arsens verhindert werden. Eine Untersuchung ca. 9 Monate später ergab „keine organischen Spätschäden, insbesondere keine Hinweise auf eine Neuropathie oder ZNS-Schädigung“^{<574,603>}.

Ein Vergleich von BAL und DMPS bei der Behandlung akuter As-Intoxikation ergab eine deutlich höhere Effizienz von DMPS. 2 von 3 Patienten mit einem As-Blutspiegel von 540 bzw. 620 µg/L starben trotz Behandlung mit BAL. Der dritte leidet noch immer an der durch die Vergiftung verursachten Paraplegie. Dagegen konnten zwei der drei mit DMPS behandelten Patienten (maximale As-Blutspiegel 2.240 µg/L bzw. 4.469 µg/L), von denen einer bereits anurisch war, die Klinik als geheilt verlassen. Bei dem dritten zeigten sich, bedingt durch den frühen Therapiebeginn mit DMPS, trotz eines As-Blutspiegels von 245 µg/L nur leichte Symptome der Vergiftung. Die DMPS-Therapie wurde initial mit 250 mg eingeleitet. Anschließend wurden 100-500 mg/h infundiert. Die biologische Halbwertszeit konnte so auf 4, bei Anurie auf 5 Stunden reduziert werden. Für die Autoren ist DMPS inzwischen Mittel der Wahl für die Behandlung von Arsenvergiftungen. Zusätzliche extrakorporale Eliminationsmaßnahmen einschließlich Hämodiafiltration seien nur bei bestehendem Nierenversagen erforderlich^{<13>}.

Ein 24-jähriger Student wurde 16 Stunden nach der Einnahme von Arsenik stationär aufgenommen. An den ersten beiden Tagen erhielt er i.v. je 1,2 g DMPS. Während der ersten 17 Stunden schied er im Urin 6.475 mg Arsen aus, am 2. Tag noch 74,18 mg. Dialyse und CAVHDF waren wenig effektiv und entfernten kaum Arsen. Mit Ausnahme von Übelkeit verlief der Fall komplikationslos. Die Autoren kommen deshalb zu der Schlussfolgerung: „In arsenic poisoning without kidney failure DMPS is a hundred times more effective than all secondary eliminations measures

together“^{<1630>}. “Extracorporeal elimination enhancement procedures are useful only in patients with impaired renal function”^{<1419>}.

Eine 27-jährige Frau schluckte in suizidaler Absicht 9 g Arsenik. Nachdem sie selbst in die Notaufnahme gegangen war, wurde sie mit Magenspülung, Aktivkohle, NaHCO₃ sowie BAL und DMSA behandelt. Obwohl die As-Ausscheidung im Urin auf bis zu 14.000 µg/L anstieg, entwickelten sich im EKG Abnormalitäten und zunehmende Verwirrtheit. Deshalb wurde am Tag 5 die Behandlung auf 250 mg DMPS i.v. alle 4 Stunden umgestellt. Gleichzeitig wurde Hydroxocobalamin, Folsäure, Methionin, NaHCO₃ und Glutathion verabreicht, um die Bildung des weniger toxischen MMA zu unterstützen. Innerhalb von 48 Stunden besserte sich das klinische Bild der Patientin, das EKG normalisierte sich^{<1483,1488>}.

Eine 33-jährige Frau wurde 2-3 Stunden nach Einnahme von 20 g As₂O₃ stationär aufgenommen. Der Arsenspiegel im Urin betrug 355 µg/L. Sofort wurden Magen und Darm unter Zusatz von Aktivkohle gespült, 500 mg DMPS i.m. und Natriumthiosulfat i.v. verabreicht und eine Hämodialyse eingeleitet. Da kein weiteres DMPS zur Verfügung stand, wurde die nächsten 4 Tage BAL (800 mg i.m./Tag) verabreicht, gefolgt von 7 Tagen DPA (4 g oral/Tag). Am 3. Tag lag der As-Spiegel im Urin bei 84,7, am 7. Tag bei 115,4 µg/L. Nach 15 Tagen konnte die Patientin ohne Symptome entlassen werden^{<484>}.

Nach suizidaler Einnahme von Natriumarsenat wurde bei einem Patienten in den USA im Spontanurin eine As-Konzentration von 25.542 µg/L gemessen. Der Patient wurde erfolgreich mit BAL und DMPS i.v. behandelt. Im ersten 24h-Urin lag der As-Spiegel bei 7.866,5 µg/L. Als problematisch erwies sich die Verzögerung bei der Beschaffung der DMPS-Injektionslösung^{<203>}.

- | | |
|----------------------------|--|
| Juli 94 | Bei einer 33jährigen Frau wurde eine periphere Neuropathie unklarer Ursache diagnostiziert. |
| Herbst 94 -
Frühling 95 | Die Neuropathie besserte sich. Dafür zeigten sich immer wieder Hautreaktionen. |
| September 95 | Die Patientin wurde mit einer schweren Panzytopenie hospitalisiert, außerdem entwickelten sich kardiovaskuläre Reaktionen und eine progressive Neuropathie. |
| 29.10.95 | Die Arsenvergiftung wurde diagnostiziert. Der Arsenspiegel im Urin betrug 1.030 µg/L. Eine orale DMSA-Therapie wurde eingeleitet. Die Arsenausscheidung erhöhte sich nicht. Die klinische Symptomatik der progressiven Neuropathie verschlechterte sich weiter. Schließlich musste die Patientin beatmet werden und konnte die Extremitäten nicht mehr bewegen. |
| 16.11.95 | Beginn der parenteralen Gabe von DMPS (250 mg i.v. langsam über fünf Minuten, 9-mal über den Tag verteilt). Der Arsenspiegel im Urin stieg von 101 auf 300 µg/L.
Innerhalb von 72 Stunden nach Beginn der DMPS-Therapie war eine dramatische Besserung der Neuropathie zu beobachten. |
| 17.-18.11.95 | Injektion von 250 mg DMPS alle 6 Stunden. |
| 19.-29.11.95 | Injektion von 250 mg DMPS alle 8 Stunden. Am 5. Tag der Behandlung lag der Arsenspiegel im Urin bei 130 µg/L und fiel im Laufe der Behandlung auf 56 µg/L.
Die Injektionen wurden ohne Nebenwirkung vertragen. Es gab keine Anzeichen für eine Hypertension oder für Hautreaktionen.
Am Ende der 14-tägigen DMPS-Therapie konnte die Patientin extubiert werden. Sie war in der Lage, sich im Bett aufzusetzen und entwickelte wieder Kraft in den Extremitäten. |
| März 96 | Die Patientin konnte wieder ohne Hilfe gehen ^{<1537>} . |

Eine ähnlich langdauernde Krankengeschichte erlebte ein 41-jähriger Winzer, der in suizidaler Absicht 8 - 9 g Arsen eingenommen hatte^{<491>}.

- | | |
|------------|---|
| Februar 84 | Vergiftung durch Einnahme von 8-9 g Arsen. Innerhalb weniger Stunden traten Übelkeit und Diarrhöe auf. Der Arsenspiegel im Urin betrug 7,5 mg/L (normal < 8,5 µg/L). Beginn der Behandlung mit Dialyse und BAL. |
| 10. Tag | Taubheit in Händen und Füßen, Schwäche, permanentes Brennen in den Füßen. |
| 14. Tag | Der Arsenspiegel im Urin ist auf 0,2 mg/L gefallen. |

7. Woche Mees-Streifen in den Nägeln, Hyperkeratose der Fußsohlen, Reflexverluste in Armen und Beinen. Nervenleituntersuchungen ergaben Hinweise auf axonale Neuropathien. Arsenausscheidung im Urin 52 µg/Tag (normal < 12,5 µg/Tag). Beginn der Therapie mit DMPS und Anstieg der Arsenausscheidung im Urin. In den Biopsien von Nervenproben konnte Arsen nachgewiesen werden. Langsame Besserung der neurologischen Symptome.
9. Monat Beendigung der DMPS-Therapie.
3. Jahr Erneute Nervenbiopsie. Es war kein Arsen mehr nachweisbar. Morphologisch konnte eine Regeneration der Nerven beobachtet werden.
- Februar 88 Die neurologischen Befunde waren immer noch nicht alle im Normbereich. Trotzdem keine Schwäche mehr in den Beinmuskeln, so dass zum Gehen keine Krücken mehr erforderlich waren.

Dass durch rechtzeitige und hochdosierte DMPS-Therapie arseninduzierte Polyneuropathien vermieden werden können, zeigen zwei Kasuistiken der Poisons Unit, Guy Hospital in London. Ein 21-jähriger Mann nahm 4 g Arsenik (As_2O_3) ein (toxische Dosis 120 - 200 mg)

3. Stunde Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen
6. Stunde Kreatininspiegel von 160 µmol/L (normal <100 µmol/L), der weiter bis auf 280 µmol/L anstieg. Gleichzeitig ging die Urinausscheidung zurück. Abfall des Blutdrucks.
26. Stunde Arsenspiegel im Blut 400 µg/L (toxisch >50 µg/L).
32. Stunde Intubation wegen beginnender Atemnot. Erfolgreiche Reanimation eines Herzstillstandes. Beginn der DMPS-Therapie mit 5 mg/kg KG i.v. alle 4 Stunden. Anstieg des Blutdrucks und der Urinmenge.
- 2½ Tage Extubation
7. Tag Untersuchungen mit EMG und der Nervenleitgeschwindigkeit ergaben keine Hinweise auf arseninduzierte Neuropathien. Umstellung der Therapie auf DMPS oral 400 mg alle 4 Stunden für die nächsten 7 Tage.
13. Tag Entlassung des Patienten.
6. Woche Normale Nierenfunktion und keine Hinweise auf neurologische Dysfunktionen.

Bei dem 19-jährigen Bruder, der 1 g Arsenik genommen hatte, wurde nach 36 Stunden eine Arsenkonzentration im Blut von 98 µg/L gemessen. Er wurde zunächst 24 Stunden mit DMPS i.v. (5 mg/kg KG alle 4 Stunden), danach 5 Tage lang mit 400 mg DMPS oral alle 4 Stunden behandelt. Auch bei ihm wurden keine Anzeichen für eine neurologische Dysfunktion gefunden^{<95,666,948>}.

Auch in den USA wurden Arsenvergiftungen erfolgreich durch parenterale Gabe von DMPS, behandelt. 16 Gemeindemitglieder einer evangelischen Kirche in Maine tranken arsenvergifteten Kaffee. Einer davon starb, 15 konnten gerettet werden. Sie wurden mit BAL und/oder DMSA behandelt. Den besonders schweren Fällen wurde DMPS i.v. verabreicht, obwohl das Präparat von der FDA nicht zugelassen ist und eine Sondergenehmigung benötigt wurde^{<1130>}. „The trauma and pain associated with the injections, as well as the allergic reactions by some to the peanut oil used in its composition, prompted the physicians to consider the water-soluble form of the antidote which could be given i.v.“^{<1130>} Die Symptomatik besserte sich und die Patienten konnten gerettet werden^{<177,1117,1444>}.

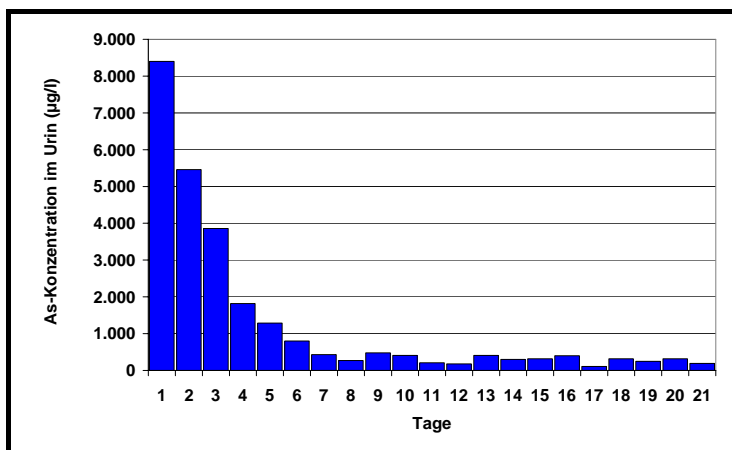
In Kanada trank eine unbekannte Zahl von Personen Kaffee, der vermutlich mit Natriumarsenit vergiftet war. Bei 33 Patienten, deren As-Spiegel im Urin über 50 µg/L lag (der höchste gemessene Wert betrug 1.121,8 µg/L), wurde mehr als zwei Wochen nach dem kriminellen Anschlag eine Therapie mit 3 x 100 mg DMPS oral/Tag begonnen. 8 davon entwickelten eine Woche nach Therapiebeginn Hautreaktionen, vier davon mussten stationär behandelt werden, zwei davon mit Verdacht auf ein Stevens-Johnson-Syndrom. Die Therapien wurden deshalb abgebrochen. Alle Patienten wurden wiederhergestellt, die Arsenspiegel liegen im Normalbereich^{<975a>}.

Auch unveröffentlichte Kasuistiken belegen die positiven Effekte von DMPS bei Arsenvergiftungen^{<586>}. Zwei Patienten, die sich in suizidaler Absicht mit letalen Dosen vergifteten, wurden kurze Zeit nach Giftaufnahme behandelt. Da DMPS in dieser Klinik nicht gleich verfügbar war, und wegen der akuten Situation zunächst ein parenteral applizierbarer Chelatbildner bevorzugt wurde, kam zunächst Dimercaprol zum Einsatz, das dann durch DMPS ersetzt wurde. Neben der medikamentösen Therapie wurde gleichzeitig Hämodialyse und Hämo-perfusion zur Giftentfernung durchgeführt. Beide Fälle verliefen komplikationslos^{<586>}.

Einem Patienten mit akuter Arsenvergiftung wurde von Anfang an DMPS gegeben. Wegen der Unsicherheit über die aufgenommene Arsenmenge (die initiale Arsenkonzentration im Urin von 200 µg/L war erst zeitlich verzögert bekannt) erhielt der Patient an den beiden ersten Tagen jeweils 14 g (!) DMPS oral über den Tag verteilt. Auch dieser Fall verlief komplikationslos^{<586>}.

Ein Patient zeigte 5½ Wochen nach der Arsenaufnahme typische Erscheinungen einer Arsenvergiftung nach überstandener akuter Phase. Unter einer rund 4-wöchigen DMPS-Therapie wurde bei langsam sinkenden Arsenkonzentrationen im Urin auch eine allmähliche Besserung des klinischen Zustandes festgestellt^{<586>}.

Eine 33-jährige Frau nahm versehentlich eine Paste mit 1.850 mg Arsenoxid ein, ein Vielfaches der letalen Dosis. Innerhalb von drei Stunden entwickelten sich Brennen im Mund, Übelkeit, Schwindel, Durchfall und Bauchschmerzen. 100 Stunden nach der Giftaufnahme wurde sie in der Klinik aufgenommen. Neben Aktivkohle wurde DMPS gegeben (2 Tage 250 mg i.v. 4 x täglich, 2 Tage 250 mg i.v. 3 x täglich, 23 Tage 250 mg i.v. 2 x täglich). Gleichzeitig wurde 12 Stunden hämodialysiert. Die Patientin wurde wieder völlig hergestellt, das Auftreten schwererer neurologischer Symptome konnte vermieden werden^{<800>}.



Arsenausscheidung im Urin unter DMPS + Hämodialyse^{<800>}

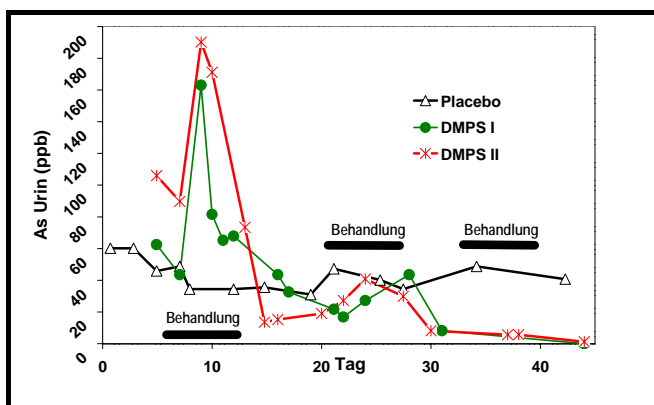
Fazit:

In tierexperimentellen Untersuchungen steigert DMPS die Überlebensraten bei akuten Vergiftungen mit verschiedenen Arsenverbindungen. Auch in den publizierten Kasuistiken war die Anwendung von DMPS erfolgreich. Bei frühzeitigem Therapiebeginn und ausreichender Dosierung kann die Entstehung schwerer neurologischer Symptome verhindert werden. Daher ist DMPS zur Behandlung von akuten Vergiftungen mit Arsen geeignet, wenn nicht sogar Mittel der Wahl.

7.2.3.3. Chronische Vergiftungen

Der wichtigste Schritt bei chronischen Vergiftungen ist der Stopp der Exposition. Ansonsten ist die Wirkung einer Therapie mit DMPS nur vorübergehend und ohne lang anhaltende Wirkung^{<850>}. Bei verzögertem Therapiebeginn kann zwar eine Melanose verhindert werden, die Keratose bleibt jedoch unverändert^{<1253>}.

An Patienten, deren Trinkwasser mit Arsen belastet ist (As > 50 µg/L), wurde in einer prospektiven placebokontrollierten Studie die Wirksamkeit von DMPS bei chronischer Arsenvergiftung bestätigt. 11 Patienten wurden in drei Zyklen mit DMPS oral behandelt. Der Therapie mit 400 mg DMPS täglich über eine Woche folgte jeweils eine therapiefreie Woche. 10 Kontrollpatienten erhielten Placebo statt DMPS. Alle Probanden erhielten während der Studie sauberes Trinkwasser, so dass die Neuexposition gestoppt war. Nebenwirkungen von DMPS wurden nicht beobachtet. Die untersuchten hämatologischen Parameter waren nach der Therapie



Arsenausscheidung im Urin unter DMPS (2 Patienten) bzw. Placebo^{<917>}

unverändert. DMPS steigerte, insbesondere im ersten Behandlungszyklus, die Arsenausscheidung im Urin. Außerdem führte es zu einer Besserung der klinischen Symptomatik (signifikante Verbesserung des Scores im Vergleich zur Placebogruppe)^{<916,917>}. Insbesondere die Symptome Schwäche, Neuropathie und Lungenkrankheit besserten sich. Hautpigmentation, Keratosis und Hepatomegalie entsprachen der Kontrollgruppe^{<916>}. Auch die histologischen Veränderungen in Hautbiopsien waren weder in der DMPS noch in der DMSA noch in der Placebogruppe beeinflusst^{<917,1125>}. DMSA zeigte in einer parallel durchgeführten Studie keine Effektivität hinsichtlich der klinischen Symptomatik^{<916,918>}. Die Veränderung des Scores entsprach hier der Kontrollgruppe^{<916>}. Möglicherweise waren die Symptome bereits irreversibel oder die Beobachtungsdauer von 7 Wochen zu kurz, um die Auswirkungen einer durchschnittlich 22-jährigen Arsenexposition zu beseitigen. Ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn scheint daher notwendig zu sein.

Zwei Patienten erlitten eine chronische Arsenvergiftung durch 'alternative' Arzneimittel. Durch DMPS konnte das Arsen eliminiert und die Neuropathie gebessert werden^{<95>}. In einem weiteren Fall war die Neuropathie bereits irreversibel^{<711>}.

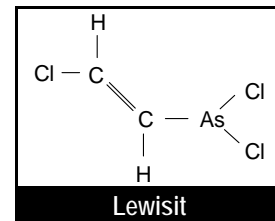
90 Patienten mit einer arseninduzierten Periodontitis wurden lokal mit DMPS behandelt. Die Symptome verschwanden schneller als bei den Kontrollen, die mit Wasser, Kampher oder Nelkenöl therapiert wurden^{<1139>}.

Fazit:

DMPS steigert die Arsenausscheidung im Urin. Wird die Therapie begonnen, bevor die Symptomatik irreversibel ist, bessern sich die klinischen Symptome der Vergiftung. Daher ist DMPS auch ein Antidot zur Behandlung chronischer Arsenvergiftungen. Allerdings liegen nur wenige Berichte vor.

7.2.3.4. Vergiftungen mit arsenhaltigen Kampfstoffen

In Jahr 2000 waren der Organisation for Prohibition of Chemical Weapons die Lagerung von 6.745 Tonnen Lewisit gemeldet^{<175>}. „Arsenhaltige Reizkampfstoffe führen zu schweren Schädigungen der Haut und Schleimhäute und nach systemischer Aufnahme zu einem allgemeinen Organversagen“^{<1010>}. British-Anti-Lewisit (BAL) ist^{<1233>} bzw. war Standardtherapie bei Vergiftungen mit arsenhaltigen Kampfstoffen. Es wird noch heute in vielen Ländern dafür eingelagert^{<52>}.



Es hat sich gezeigt, dass bei resorptiver Intoxikation mit arsenhaltigen Hautkampfstoffen wie Lewisit^{<334,708>}, Phenylarsindichlorid, Äthylarsindichlorid oder Methylarsindichlorid DMPS als Antidot wirksam ist^{<334,347a>} und die systemischen Wirkungen des Lewisit mildern kann^{<628>}. Dabei ist DMPS aufgrund seiner geringeren Eigentoxizität^{<703,1233>} besser verträglich als BAL^{<1000>} und kann oral^{<798,1233>} oder i.v.^{<1233>} appliziert werden. Außerdem ist DMPS hinsichtlich seiner Wirksamkeit überlegen^{<106,1026>} „DMPS proved the most potent and BAL the least potent drug“^{<1026>}. Obwohl klinische Anwendungen von DMPS bei Vergiftungen mit arsenhaltigen Kampfstoffen noch nicht publiziert wurden, diskutieren verschiedene Behörden und Organisationen die Anwendung, z. B.

- WHO^{<1233>}
- der wissenschaftliche Ausschuss für Humanarzneimittel (CPMP) der Europäischen Agentur EMA^{<1011>}
- die deutsche Bundeswehr^{<703,1012>}, die DMPS dafür auch vorrätig hält^{<334,347a>}
- der deutsche Katastrophenschutz^{<334>}
- die Schwedische Socialstyrelsen^{<1556>}
- das australische Emergency Management^{<1026>}
- die österreichische Feuerwehr und medizinische Erstversorgung^{<1541,1627>}

Bei Untersuchungen von „Rüstungsalblastverdachtsflächen“, wo arsenhaltige Kampfstoffe gefunden werden können, sollte DMPS vorgehalten werden^{<1176>}, was in der Realität nicht immer der Fall ist. „Problematisch ist jedoch die ausreichende Bevorratung von Antidots ... wie z. B. ... DMPS u.a.m.“^{<456>}.

Das empfohlene Therapieschema hängt von der Art und Schwere der Vergiftung ab. So wird bei Intoxikationen mit arsenhaltigen Kampfstoffen folgende Therapie vorgeschlagen^{<732,798,1541,1627>}:

- | | | |
|--------------------------------|---|---|
| Leichte resorptive Vergiftung: | ⇒ | 3 x 200 mg DMPS oral täglich |
| Schwere resorptive Vergiftung: | ⇒ | 200 mg DMPS i.v. oder 400 mg DMPS oral
Alle 2 Stunden 100 - 200 mg DMPS i.v.
oder 200 - 400 mg DMPS oral
allmähliche Verringerung der Tagesdosis |

Der wissenschaftliche Ausschuss für Humanarzneimittel (CPMP) der Europäischen Agentur EMEA schlägt folgendes Dosierungsschema vor:

- Erste 48 Stunden: 250 mg alle 3-4 Stunden
- Nächste 48 Stunden: 250 mg alle 6 Stunden
- Nächste 14 Tage: 250 mg alle 8 Stunden.

Das Antidot soll oral oder i.v. in Kochsalz verabreicht werden^{<1011>}.

In der Literatur findet man weitere Therapievorschläge bei systemischer Intoxikation:

- 3x200 mg DMPS i.v.^{<703>}
- initial 2 bis 4 Kapseln Dimaval (abhängig von der Schwere der Vergiftung^{<456>}, dann 1-2 Kapseln alle 2 Stunden^{<456,1000>}
- 250 mg i.v. alle 3-4 Stunden^{<1000>}

Fazit:

Kasuistiken über die klinische Anwendung von DMPS bei Vergiftungen mit arsenhaltigen Kampfstoffen wurden bisher nicht publiziert. Im Tierexperiment verhindert das Antidot die tödliche Wirkung von Lewisit. Deshalb wird von verschiedenen Organisationen DMPS zur Behandlung von Intoxikationen mit Lewisit empfohlen, wobei wegen der schnellen Wirkung des Kampfstoffs ein möglichst früher Therapiebeginn notwendig ist.

7.2.3.5. Vergiftungen mit Arsenwasserstoff (Arsin AsH₃)

„Die inhalative Aufnahme des hochgiftigen Gases Arsin bei Unfällen führt nach einem Intervall von einigen Stunden zu einer massiven Hämolyse, deren frühes Zeichen ein rot gefärbter Harn ist“^{<1010>}. Außerdem kann es rasch zu Nierenversagen führen^{<55>}. Zur Behandlung von Vergiftungen mit Arsin existiert keine spezielle Therapie^{<732,1419,1506>}. DMPS kann bei Arsinintoxikation gegeben werden, ist aber nur begrenzt wirksam und ersetzt nicht den notwendigen Blutaustausch und die Hämodialyse^{<1103>}. Andere Autoren halten DMPS bei Intoxikationen mit Arsin für nicht indiziert bzw. kontraindiziert^{<573,663a,702,839a,1018,1039,1506>}.

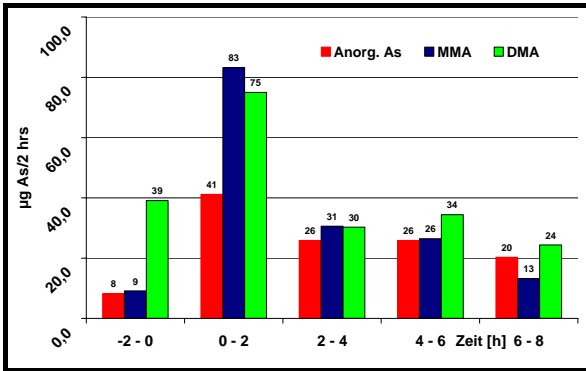
Ein 32-jähriger Arbeiter stellte sich eine halbe Stunde nach akzidenteller AsH₃-Exposition mit Rotfärbung des Urins in einer Klinik vor. Nach einer Austauschtransfusion mit 1L Blut betrug der Arsenspiegel am nächsten Abend 1.122 im Vollblut und 358 µg/L im 6-Stunden-Sammelurin. Außerdem wurden im Urin 110 µg/L Blei und 15 µg/L Antimon gemessen. Nach mehrtägiger „Stimulation“ mit DMPS stieg die Arsenkonzentration im Urin auf 3.000 – 5.600 µg/L. Nach weiterem Blutaustausch, Hämodialysebehandlungen und maschineller Beatmung erholte sich der Patient und konnte nach 4 Wochen in die ambulante Behandlung entlassen werden^{<542>}.

Fazit:

Primär werden Vergiftungen mit Arsin durch Blutaustausch und Hämodialyse behandelt. DMPS kann eventuell zusätzlich zur Unterstützung der Arsenausscheidung gegeben werden.

7.2.3.6. Einfluss auf den Arsenmetabolismus

Nach Einnahme einer normalerweise letalen Dosis von Arsenik (As(III)) und sofortiger DMPS-Gabe lag das über die Nieren ausgeschiedene Arsen überwiegend unverändert als dreiwertiges As vor. Daneben wurden auch As(V) und MMA nachgewiesen. Wie im Tierexperiment verhindert



Ausscheidung von Arsen und seinen Metaboliten nach einmaliger oraler Gabe von 300 mg DMPS an belastete Probanden in Südamerika^{<54,55>}

DMPS auch beim Menschen die Bildung von DMA. Offensichtlich wird an DMPS gebundenes Arsen nicht mehr methyliert^{<500,574>}. Eine Reduktion von DMA^V zu MMA^{III} durch das DMPS wurde experimentell ausgeschlossen^{<828>}.

Bei chronischer Exposition wird As überwiegend als DMA ausgeschieden^{<828>}. So besteht das im Urin ausgeschiedene Arsen zu 10-15 % aus anorganischem Arsen, 10-15 % MMA und 60-80 % aus DMA^{<121>}. Unter DMPS dagegen überwog MMA^{<828>}.

Auch bei Exposition von anorganischem Arsen wurde im Urin unter der DMPS-Therapie ein Monomethylarsen-DMPS-Komplex nachgewiesen^{<500>}.

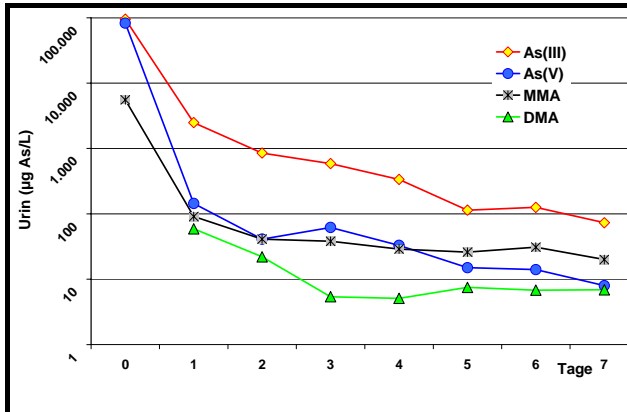
Probanden aus Südamerika^{<54,55>} bzw. der inneren Mongolei^{<53>}, die durch belastetes Trinkwasser (593 µg/L bzw. 568 µg/L) chronisch Arsen exponiert waren, schieden den größten Teil des Arsens als DMA aus. Nach Gabe von DMPS stieg insbesondere MMA (Summe MMA^{III} und MMA^V), aber auch anorganisches Arsen und DMA an. Nach 2-4 Stunden waren die drei Metaboliten in ähnlicher Menge vorhanden. Danach überwog wieder DMA^{<54>}. DMPS verhindert offensichtlich die Bildung von DMA oder bevorzugt die Ausscheidung von MMA. Wie in-vitro-Untersuchungen mit isolierten Enzymen zeigten, ist der DMPS-MMA^{III}-Komplex für die MMA-Methyltransferase kein geeignetes Substrat und wird im Urin ausgeschieden. Eine Reduktion von MMA^V zu MMA^{III} durch DMPS konnte ausgeschlossen werden^{<53>}.

7.2.4 Beryllium (Be)

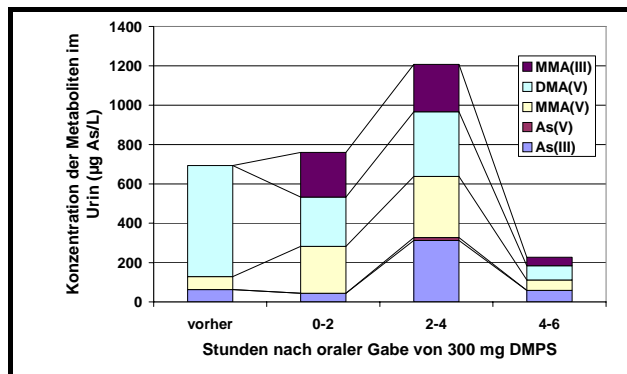
Eine spezifische Behandlung der chronischen Berylliose ist nicht bekannt. Klinische Daten zur Anwendung von DMPS bei Vergiftungen mit Beryllium liegen nicht vor. Aus Tierexperimenten folgt jedoch: „Therapeutisch scheint 2,3-Dimercapto-1-propansulfonsäure (DMPS) bei akuter Exposition geeignet zu sein“^{<1542>}.

7.2.5 Blei (Pb)

Blei gehört zu den nichtessentiellen Schwermetallen^{<63,383a,733>}. Ein physiologischer Bedarf als Spurenelement konnte beim Menschen bisher nicht nachgewiesen werden^{<965>}. Die tägliche Bleiaufnahme mit der Nahrung beträgt nach Schätzungen der WHO 100 bis 300 µg^{<166>}. Blei wird verwendet in Farben, verschiedenen Industrieprodukten (z. B. Akkumulatoren, Batterien) und über viele Jahre als Zusatz für Kraftstoffe^{<63,1454>}. Eine wichtige Quelle für Vergiftungen sind Bleigläser



Arsenausscheidung im Urin nach akuter Vergiftung mit Arsenik unter hochdosierter DMPS-Therapie^{<574>}



Konzentration der Arsenmetaboliten im Urin von Probanden aus der Mongolei nach Gabe von DMPS^{<827>}

oder fehlerhaft hergestelltes Keramikgeschirr. Saure Nahrungsmittel oder Getränke können Blei daraus frei setzen^{<476,481,543,544,572,1543>}. Daneben sind kontaminierte Lebensmittel sowie bleihaltiges Trinkwasser als Expositionsquelle möglich^{<1454>}. Auch Arzneimittel und Kosmetika von exotischen „Heilern“, z. B. „indische Tabletten“^{<572>} enthalten gelegentlich größere Mengen an Blei^{<121,1002,1545>}. Aus illegalen bleihaltigen Drogen wie Marihuana oder Opium kann das Schwermetall beim Rauchen inhaliert werden^{<1002a,1377>}. „The World Health Organization estimates that 120 million people are overexposed to lead and 99 percent of the most serious cases are in the developing world“^{<1489a>}.

Die Resorption von Blei im Gastrointestinaltrakt liegt bei Erwachsenen unter 10 %, ist bei Kleinkindern allerdings um etwa das 5-fache höher^{<121,539,1543>}, weshalb diese besonders gefährdet sind^{<539>}.

Nach der Aufnahme wird Blei auch in tiefere Kompartimente (Knochen, Gehirn) umverteilt, was die Clearance beeinflusst. Bis zu 95 % der Gesamtbelastung an Blei wird in die Knochen eingelagert, wo es einen Pool mit einer langen Halbwertszeit (10 - 28 Jahre) bildet. Bei verstärktem Knochenumbau oder -abbau kann dies Probleme machen (z. B. Postmenopause, Schwangerschaft, Nierenversagen oder Behandlung mit cis-Platin)^{<121,539>}. Anorganisches Blei liegt im Blut zu 95 % in Erythrozyten gebunden vor^{<570>}. Kritische Organe bei Bleivergiftungen sind das zentrale und periphere Nervensystem^{<2>}.

Ein diaplazentärer Übergang ist beschrieben^{<1508>}. Embryotoxische und teratogene Wirkungen sind möglich^{<1454>}. Kanzerogene Wirkungen von Blei sind nicht bekannt^{<1543>}.

Vergiftungen mit organischem Blei dagegen beeinflussen wegen der Lipophilie des Toxins vorwiegend das zentrale Nervensystem. Da organisches Blei nicht an Erythrozyten gebunden wird, sind die Bleiblutspiegel kaum erhöht^{<121>}.

Die Ausscheidung erfolgt zu 65-75 % im Urin und zu 25-30 % über die Galle. Geringe Mengen finden sich im Schweiß und der Milch^{<539>}. Nach einer Kurzzeitexposition beträgt die biologische Halbwertszeit von Blei bei Kindern 8 - 11 Monate, nach Langzeitexposition wegen der Freisetzung aus den Knochen 20 - 38 Monate^{<41>}. Die Halbwertszeit in den Erythrozyten beträgt etwa 20 Tage, im Weichgewebe 40 Tage und im kortikalen Knochen bis zu 28 Jahre^{<166,539,1543>}.

Blei reagiert mit Sulfhydrylgruppen verschiedener Enzymsysteme und greift so in unterschiedliche Stoffwechselbereiche ein^{<539,1543, 1545>}. Daneben besteht eine Wechselwirkung mit essentiellen Elementen wie Calcium, Eisen oder Zink^{<539>}.

Kennzeichnend für eine Bleivergiftung sind neurologische und gastrointestinale Symptome^{<118>}. Leitsymptome nach einer gewissen Latenzzeit^{<1173>} sind: Magen-Darm-Koliken, Anämie, Paresen, Nierenfunktionsstörung (Bleinephropathie^{<121>}) und allgemeine Abgeschlagenheit^{<1454,1543>}. Außerdem wurde über Abnahme der Zahl der Spermien, Unfruchtbarkeit, Menstruationsstörungen und Spontanaborte berichtet^{<539>}. Blei kann das Wachstum von Kindern stören. Zwischen dem Bleiblutspiegel und der Größe der Kinder wurde eine negative Korrelation gefunden^{<44>}.

„Symptomatik bei Bleiintoxikation:

Unspezifische Symptome:

Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlafstörungen, Antriebsarmut, muskuläre Schwäche, Gangunsicherheit, Gewichtsverlust

Spezifische Symptome:

- *Haut:* ‚Bleikolorit‘ (blass-grau-gelbe Blässe)
- *Magen-Darm-Trakt:* Anorexie, Salivation, ‚Bleisaum‘ (grauschwarze Verfärbung am Zahnfleischrand um Zahnhäse), ‚Bleikolik‘ (krampfartige Bauchschmerzen), Obstipation (paralytischer Ileus)
- *Blut:* Hypochrome Anämie (basophile Tüpfelung der Erythrozyten, Polychromasie, Anisozytose, Retikulozytose)
- *Nervensystem:* ‚Bleilähmung‘ (Schlaffe Lähmung der Extensoren durch Parese des N. radialis, N. peroneus); Bleienzephalopathie (Verwirrtheit, Erregbarkeit, Halluzinationen, Krämpfe, Somnolenz bis Koma)
- *Herz-Kreislauf:* Bradykardie, Hypertension, periphere Vasokonstriktion
- *Auge:* Optikusatrophie (durch Spasmen der Netzhautarterien)
- *Leber:* Hepatomegalie
- *Niere:* ‚Bleischrumpfniere‘ (glomerulär-kapillartoxische Schädigung)^{<1002b>}

Bei Kindern mit Bleibelastungen wurden Verhaltensstörungen beschrieben^{<481>}. Bei Blutspiegeln von 100-150 µg Blei/L sind bei Kindern Beeinträchtigungen der kognitiven und Verhaltensentwicklung zu erwarten^{<506>}. „Recently neurobehavioural research has produced considerable evidence

Bleikonzentration im Blut (µg/L)	Symptome
< 100 ↓	Diaplazentarer Übergang mit Erkrankung des Feten
100 ↓	Wachstumsstörungen, Hörstörungen, Verminderung des IQ
↓	Erhöhung des EP
↓	Protoporphyrin erhöht
200 ↓	Verringerung der Aktivität der ALAD, Erhöhung der ALAU, Herabsetzung der Nervenleitgeschwindigkeit
300 ↓	Störung des Vitamin-D-Metabolismus
400 ↓	Steigerung des Blutdrucks, Herabsetzung der Hämoglobinsynthese
500 ↓	Müdigkeit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Appetitverlust, metallischer Geschmack, gastrointestinale Schmerzen, Verstopfung, Myalgien, Parästhesien
800 ↓	Anämien, abdominale Koliken, Azothämie, Encephalopathie,
1.000 ↓	Nephropathie, Paralyse
↓	Akute Encephalopathie, Delirium,
> 1.200	Koma, Tod

Klinische Symptomatik einer Bleivergiftung in Abhängigkeit vom Bleiblutspiegel^{<1173,1508,1548>}

of taking a detailed occupational history and considering lead poisoning in the differential diagnosis

BAT (2003)	400 µg/L Blut (Männer und Frauen ≥45 Jahre) 100 µg/L Blut (Frauen bis 45 Jahre)
HBM I	150 µg/L (Kinder, Frauen bis 45 Jahre) bzw. 150 µg/L (Männer)
HBM II	150 µg/L (Kinder, Frauen bis 45 Jahre) bzw. 250 µg/L (Männer)
Referenzwerte	Männer < 120 g/L (Blut)
Hintergrundbelastung	Frauen < 90 µg/L (Blut) Kinder < 60 µg/L ^{<1454, 1288>}
PTWI	25 µg/kg KG ^{<1200a>}

kamentöse Behandlung zur Verminderung der Bleikonzentration einzuleiten. Konzentrationen zwischen 450 und 700 µg/L erfordern eine medikamentöse Therapie (Chelattherapie); Konzentrationen über 700 µg/L gelten als medizinischer Notfall, der unverzüglich einer Behandlung zugeführt werden muss^{<539,572,770,1103,1200a>}. Andere Experten sehen eine Therapieindikation bei einem Bleispiegel im Vollblut >250 µg/L für Männer, bei >150 µg/L für Frauen im gebärfähigen Alter^{<1002b>}. Bei Kindern wird eine Antidot-Behandlung bei Spiegel <450 µg/L kontrovers diskutiert^{<507>}, erst bei Spiegeln >450 g/L wird sie generell als notwendig erachtet^{<641,1200a>}. Bleivergiftungen mit akuter Enzephalopathie bei Säuglingen und Kleinkindern erfordern eine sofortige Therapie^{<1200a,1506>}.

DMPS, DMSA, EDTA oder DPA sind mögliche Antidote zur Behandlung bei hohen Bleiwerten und ausgeprägten Intoxikationssymptomen^{<512,513,1002a,1200a,1327,1454,1543>}. BAL ist kontraindiziert^{<1454>}. Mittel der Wahl in Deutschland ist DMPS^{<1061>}. Es hat weniger Nebenwirkungen als eine Therapie mit DPA^{<1002a,1002b,1542>} oder EDTA^{<1542>}. In Österreich gelten DMPS und DMSA als Mittel der ersten Wahl bei Bleivergiftung^{<724>}.

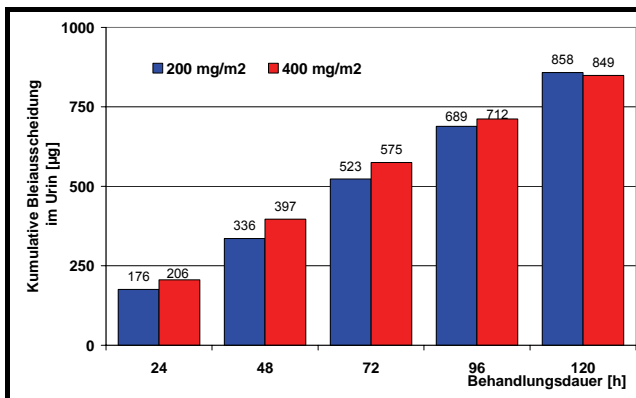
for harmful effects of lead in children at blood lead levels as low as 10 µg/dL and the US Center of Disease Control has reduced the lead allowable threshold from 25 µg/dL of blood to 10 µg/dL^{<1348>}. „New evidence suggests that even very low blood lead levels, less than 10 µg/dL, can be associated with neurologic injury“^{<1569>}. „Lead is associated with negative outcomes in children, including impaired cognitive, motor, behavioral, and physical abilities. In 1991, CDC defined the blood lead level (BLL) that should prompt public health actions as 10 µg/dL. Concurrently, CDC also recognized that a BLL of 10 µg/dL did not define a threshold for the harmful effects of lead. Research conducted since 1991 has strengthened the evidence that children’s physical and mental development can be affected at BLLs <10 µg/dL“^{<996a>}.

„Die Problematik einer Bleivergiftung liegt darin begründet, dass auf Grund der unspezifischen Symptomatik im Frühstadium nicht an eine derartige gedacht wird, Quellen der Belastung ausserdem oft nicht eindeutig zuzuordnen sind und der Zeitpunkt der Aufnahme häufig Monate zurückliegt. Allerdings lässt sich eine Bleibelastung laborchemisch gut erfassen und im Zusammenhang mit einer detaillierten Anamnese auch nachträglich zuordnen“^{<730>}. Deshalb sollte bei allen unklaren Symptomen die Bleivergiftung differentialdiagnostisch nicht vergessen werden^{<1545>}. „Our report highlights the importance

of acute abdominal colic of unclear cause“^{<1334a>}. Bleiintoxikationen heilen heute in der Regel folgenlos aus^{<1543>}.

Ein Bleispiegel von 100 bis 200 µg/L gilt bei Erwachsenen als akzeptabel^{<685>}. Bei Bleikonzentrationen im Blut „zwischen 200 und 450 µg/L kann angenommen werden, dass eine besondere Bleiexposition vorliegt. Die Expositionsquelle ist zu ermitteln und eliminieren, eventuell ist eine medi-

Auch bei Seeadlern sowie einem Pferd^{<709>} wurde DMPS erfolgreich bei Bleivergiftung angewandt. Die Seeadler nehmen das Blei in Form von Schrot auf, wenn sie erlegte Vögel fressen, die den Jägern entgangen sind^{<964>}.



Kumulative Bleiausscheidung bei Kindern unter DMPS^{<269>}

oder i.v. Die DGAUM empfiehlt eine Therapie mit 10-30 mg/kg KG i.v. bzw. 3 x 100 mg/Tag oral^{<1454>}. Das Bundesinstitut für Risikobewertung schlägt zur Behandlung chronischer Bleivergiftung bei Erwachsenen und Kinder vor:

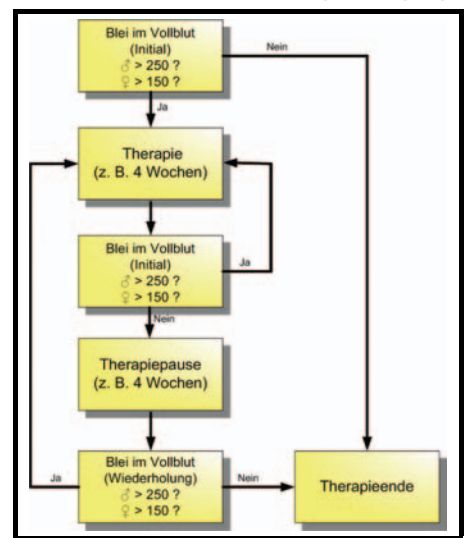
- 250 mg i.v. alle 4 Std. für 7 Tage
- 100 mg p.o. alle 6 Std., bis die Blutbleispiegel sinken, dann Reduktion der Dosis auf
- 100 mg p.o. alle 12 Std.^{<542>}.

Nach dem Ende der Therapie ist mit Verzögerung ein erneuter Anstieg der Blutbleikonzentration durch Freisetzung aus dem Knochendepot möglich. „The blood lead concentration should be checked 14 to 21 days after cessation of antidote treatment to monitor the rebound in blood lead due to redistribution from bone stores“^{<1200a>}. Bei Wiederanstieg des Bleis im Vollblut <250 (Männer) bzw. <150 µg/L (Frauen) ist ein neuer Therapiezyklus erforderlich^{<1002b>}.

Nach Gabe des Antidots steigt die Schwermetallausscheidung im Urin^{<95,306,476,478,480,740,1040,1191>}, die Blutspiegel fallen^{<1021>}. Wegen der oft großen Bleimengen in den Knochendepots (Halbwertszeit ≈ 20 Jahre^{<63>}) ist meist eine längere Behandlungsdauer notwendig^{<306>}.

Bei organischen Bleivergiftungen sind die Komplexbildner kaum wirksam^{<1560>}. Die Ausscheidung bleibt unbeeinflusst^{<543>}.

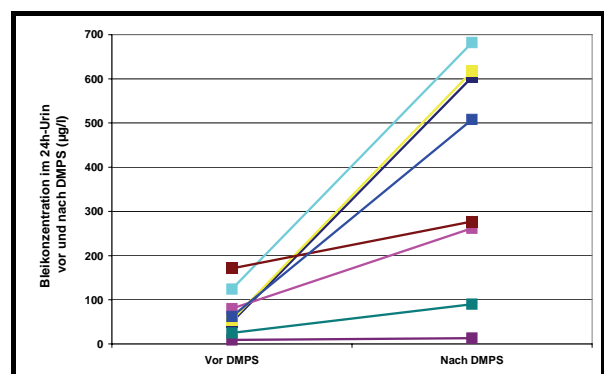
Die empfohlene DMPS-Dosis beträgt 5 mg/kg KG alle 6-8 Std. p.o., i.m.



Empfehlung zur Therapie einer chronischen Bleivergiftung^{<1002b>}

7.2.5.1 Mobilisation von Blei

DMPS steigert beim Menschen die Bleiausscheidung im Urin^{<489>}. Bei 8 Arbeitern, die berufsbedingt 2 bis 13 Wochen Bleioxid-haltigen Stäuben ausgesetzt waren, wurden Bleispiegel im Blut zwischen 51 und 871 µg/L gemessen. Bei 7 lagen sie über dem gültigen BAT-Wert. Die Bleiausscheidung im 24h-Urin lag zwischen 9 und 171 µg/L und stieg durch die einmalige orale Gabe von DMPS auf 13 bis 682 µg/L. Dabei wurde keine Korrelation zwischen den Bleikonzentrationen im Urin vor und nach Gabe des DMPS gefunden. Auch die Expositionsdauer oder die Bleispiegel im Blut korrelierten nicht mit der Steigerung der renalen Bleiausscheidung nach Gabe von DMPS. Trotzdem sehen die Autoren keinen zusätzlichen Informationsgewinn durch die Bestimmung des mobilisierbaren Bleis. Die Bleikonzentration im Blut wurde durch die einmalige Gabe von DMPS bei 7 der 8 Arbeiter gesenkt^{<1309,1310>}. Die einmalige orale Gabe von 300 mg DMPS führte bei nicht exponierten Probanden zu keiner Veränderung des Bleispiegels im Vollblut und Urin^{<583>}.



Bleikonzentration im 24h-Urin bei 8 Arbeitern vor und bzw. nach oraler Gabe von 300 mg DMPS^{<1309>}

Die orale oder parenterale Gabe von DMPS führen beim Menschen zu erhöhten Bleiauscheidungen im Urin. Bei Probanden mit normaler Umweltbelastung ohne akute Bleivergiftung wird die Ausscheidung des Metalls bis auf das 7,1-fache bei Injektion und ca. 15-fache bei oraler Gabe gesteigert.

n	Probanden Patienten	Pb-Ausscheidung				Art des Mobilisationstests			Literatur
		vor DMPS	nach DMPS	Dimension	Steige- rung	DMPS Dosis	Gabe DMPS	Sammel zeitraum	
11	Hersteller Hg-haltiger Creme	5	22,8	µg/6 h	4,6	300 mg	oral	6 h	57,890
8	Nutzer Hg-haltiger creme	4,4	22,7	µg/6 h	5,2	300 mg	oral	6 h	57,890
9	Personen ohne Amalgam	4,8	36	µg/6 h	7,5	300 mg	oral	6 h	57,890
13	Personen ohne Amalgam	1,8	3,3	µg/24h	1,8	300 mg	oral	24 h	1524
129	Personen mit Amalgam	1,7	22,6	µg/24h	13,3	300 mg	oral	24 h	1524
85	Frauen mit Aborten	2,25	31	µg/g Krea	13,8	10 mg/kg KG	oral	2 h	228
398	Frauen ohne Aborte	2,06	27	µg/g Krea	13,1	10mg/kg KG	oral	2 h	228
100	Frauen mit Aborten	3,9	37,32	µg/g Krea	9,6	10 mg/kg KG	oral	2 h	470
501	Kontroll-Patienten	2,9	32	µg/g Krea	11,0	10 mg/kg KG	oral	2 h	471, 479,480
30	Frauen	2,6	30	µg/g Krea	11,5	10 mg/kg KG	oral	2 h	474
73	Frauen	2,2	34	µg/g Krea	15,5	10 mg/kg KG	oral	2 h	474
38	Neurodermitis	6	30	µg/g Krea	5,0	250 mg	i.v.	45 min	637-639
15	Psoriasis	5	27	µg/g Krea	5,4	250 mg	i.v.	45 min	637-639
6	Patientinnen mit HELLP	5,3	37,4	µg/L	7,1	3 mg/kg	i.v.	30-45 min	563
?	Kontroll-Patientinnen	2,8	8,3	µg/L	3,0	3 mg/kg	i.v.	30-45 min	563

Steigerung der Bleiausscheidung im Urin durch einmalige Gabe von DMPS bei verschiedenen Patienten- oder Kontrollkollektiven

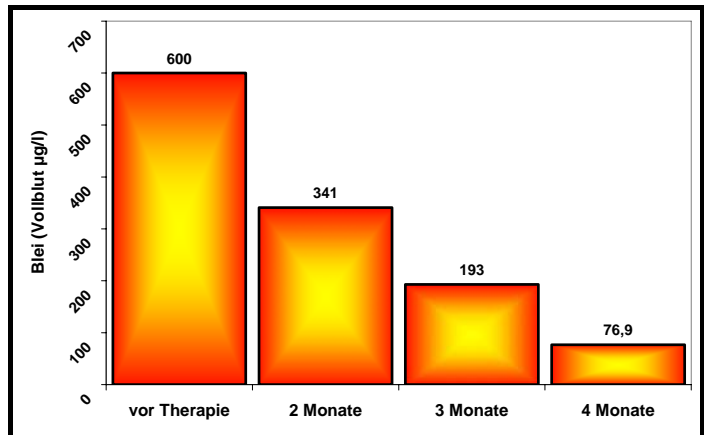
7.2.5.2 Chronische und akute Vergiftungen

Im Vergleich zu einer Patientengruppe mit lediglich symptomatischer Therapie wurde 60 Männern mit einer chronischen Bleivergiftung täglich 250 mg DMPS i.m. über 20 Tage verabreicht. Dadurch wurden die Bleiausscheidungen im Urin gesteigert, die Bleikonzentrationen im Blut gesenkt. Subjektiv und objektiv besserten sich die klinischen Symptome. So verschwanden u.a. die Symptome der Anämie. Hämatologische Parameter, Porphyrurie und Leberfunktion hatten sich nach der Therapie bei mehr Patienten der DMPS-Gruppe gebessert als bei den Patienten mit symptomatischer Behandlung. Das klinische Bild der chronischen Bleivergiftung besserte sich unter der DMPS-Therapie schneller als bei der Kontrolle, so dass die DMPS-Patienten bis zu 6 Wochen früher aus der Krankenhausbehandlung entlassen werden konnten^{<28,69,418>}. Daher wird die prophylaktische Gabe von DMPS bei Bleiexposition empfohlen^{<69>}.

Noch asymptomatische Kinder (31 bis 53 Monate alt) mit einer chronischen Bleivergiftung (Bleikonzentration im Blut initial 400 - 600 µg/L) wurden 5 Tage lang mit DMPS in einer täglichen Dosis von 200 mg/m² Körperoberfläche oral (≈ 4 x 30 mg/d) behandelt^{<266,269>}. Um den Kindern die Einnahme zu erleichtern, wurde der Wirkstoff in eiskaltem Orangen- oder Apfelsaft gelöst und sofort verabreicht^{<266,269>}. Nach 5 Tagen waren die Blutspiegel auf 72 % des Ausgangswertes gesunken. Eine Verdoppelung der DMPS-Tagesdosis ergab eine Abnahme des Bleispiegels im Blut auf 68 % des Ausgangswertes. Die Wirkung von DMPS auf die Blutkonzentration an Blei war damit vergleichbar mit Calcium-Dinatrium-Edetat CaNa₂EDTA (Senkung auf 60 %)^{<1437>}. DMPS hatte gegenüber EDTA den Vorteil, dass die Plasmaspiegel von Zink und Kupfer unverändert blieben. Die kumulative Ausscheidung von Blei im Urin nach 5-tägiger DMPS-Therapie betrug das 2 bis 6-fache der Ausscheidung vor der Therapie^{<268,269>}.

Eine 24-jährige Verwaltungsangestellte litt über zwei Wochen an diffusen, teils kolikartigen Abdominalbeschwerden, Obstipation und Gewichtsverlust. Verschiedene falsche Diagnosen

wurden gestellt und entsprechende erfolgreiche Therapien eingeleitet. Schließlich wurde eine Bleivergiftung festgestellt. Die Bleikonzentration betrug im Serum 600 µg/L (Norm: < 90 µg/L), im 24-h-Urin 1.700 µg/L (Norm < 800 µg/L). Als Schwermetallquelle wurde eine griechische Keramiktafel identifiziert, aus der die Patientin seit 2½ Monaten täglich zweimal Zitronentee getrunken hatte. Eine orale DMPS-Therapie mit 3 x 400 mg DMPS/d wurde eingeleitet. Nach zwei Tagen wurde die Dosis auf 3 x 100 mg reduziert und die Behandlung über 4 Monate weitergeführt, um auch das allmählich aus den Knochen freigesetzte Schwermetall auszuleiten. Die Therapie wurde gut vertragen. Die Zink-, Kupfer- und Magnesiumspiegel blieben im Normbereich. Eisen wurde substituiert. Die Patientin wurde so rasch beschwerdefrei^{<102>}.



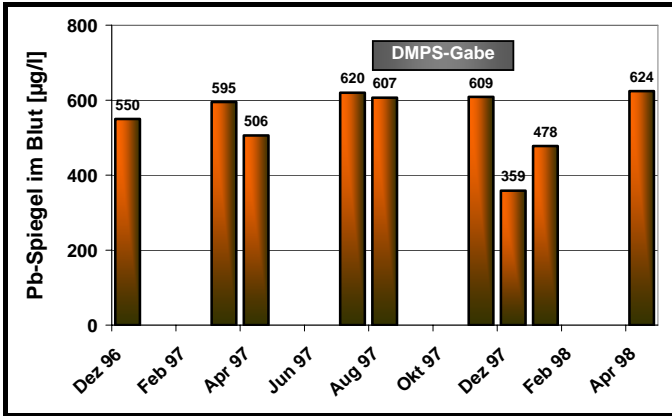
Abnahme des Bleispiegels im Vollblut unter der Therapie mit DMPS oral^{<102>}

Eine 59-jährige Frau in Slowenien litt an nicht-spezifischen gastrointestinalen Symptomen. Die Pb-Konzentration im Blut betrug 864 µg/L. Als Quelle für die Bleiintoxikation wurde die Glasur eines Topfes festgestellt. Unter einer Therapie mit DMPS (1. Tag i.v.-Kurzinfusion von 250 mg alle 4 Stunden, 2. Tag alle 6 Stunden gefolgt von 10 Tagen mit 3x100 mg oral) wurde die Patientin nach wenigen Tagen symptomfrei. Da der Blutspiegel mit 534 µg/L immer noch erhöht war, wurde ein zweiter Behandlungszyklus (4 Tage i.v., 8 Tage oral) durchgeführt. Der Blutspiegel sank auf 111 µg/L. Die meisten Laborparameter (Ausnahme Erythrozyten Porphyrin) lagen wieder im Normalbereich. Die Behandlung mit DMPS war erfolgreich und wurde komplikationslos ohne Nebenwirkungen vertragen. Die Spurenelemente Zink, Magnesium, Kupfer und Eisen blieben im Normalbereich^{<1264>}.

Eine erwachsene Frau vergiftete sich über 6 - 8 Monate mit Blei durch Trinken von Zitronentee aus einer Keramikkaraffe aus Kreta. Nach kolikartigen Bauchschmerzen wurde sie schließlich stationär aufgenommen. Der initiale Bleispiegel im Blut betrug 760 µg/L. Eine Therapie mit Dimaval wurde eingeleitet. Wegen allergischer Reaktionen musste diese in der zweiten Woche auf DPA umgestellt werden. Die Blutspiegel gingen langsam zurück. Weitere Symptome traten nicht auf^{<544>}.

Eine 68-jährige Frau, die an Müdigkeit, Übelkeit und Bauchschmerzen litt, wurde nach einem Monat erstmals stationär aufgenommen. In der Klinik wurde Bluthochdruck und Anämie diagnostiziert. Wegen Krämpfen erfolgte einen Monat später ein erneuter Krankenhausaufenthalt. Die neurologischen Symptome verschlimmerten sich und führten weitere 3 Monate später wegen Sprachstörungen und Schwäche in den Extremitäten zu einem erneuten stationären Aufenthalt. Dabei wurde die Bleivergiftung endlich erkannt. Der Bleispiegel betrug im Blut 10,2 µmol/L (Normal < 1,0), im Urin 637 nmol/L (Normal < 310). Unter einer Therapie mit DMPS und Ca-EDTA i.v. über 5 Tage besserte sich die Tetraparese. Der Bleispiegel fiel im Blut auf 3,9 µmol, im Urin stieg er auf 4.247 nmol/L. Die Bleiquelle konnte nicht festgestellt werden. 6 Monate später waren die Bleispiegel wieder angestiegen, weshalb die Behandlung mit EDTA und DMPS wiederholt wurde. Als Giftquelle konnte diesmal eine bleihaltige Lippencreme identifiziert werden^{<432>}.

4 Kinder (Alter zwischen 4 Monaten und 3 Jahren) litten an einer durch eine akute Bleivergiftung (Bleispiegel im Blut zwischen 740 und 2.690 µg/L) bedingten akuten Enzephalopathie. Zwei der Patienten waren bereits komatös. Nach symptomatischer Initialbehandlung (künstliche Beatmung, neurochirurgische Dekompression) wurde eine Therapie mit DMPS i.v. eingeleitet. Bei einem Kind wurde zusätzlich EDTA gegeben. Dadurch konnten die Bleiblutspiegel auf ca 30 - 40 % der Ausgangswerte gesenkt werden. Die klinische Symptomatik besserte sich, so dass die Kinder zur Weiterbehandlung mit DMPS oral nach Hause entlassen werden konnten. Bei einem der Kinder wurde die DMPS-Therapie wegen des Anstiegs der Transaminasen zwischenzeitlich auf EDTA umgestellt, konnte aber danach komplikationslos mit DMPS weitergeführt werden^{<215,544,755,1506>}. Kontrolluntersuchungen bei einem Mädchen zeigten noch jahrelang deutlich erhöhte Blutbleispiegelwerte zwischen 300 und 400 µg/L^{<755>}.



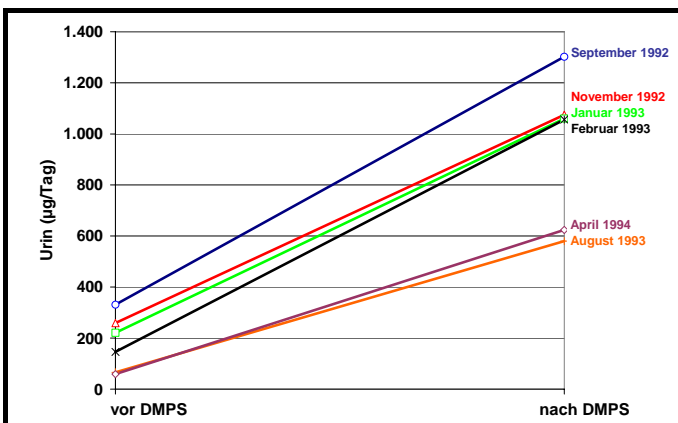
Langfristige Bleispiegel im Blut vor, während und nach Gabe von DMPS^{<1555>}

Tag	Dosierung
1	6 x 250 mg DMPS i.v.
2	4 x 250 mg DMPS i.v.
3	3 x 250 mg DMPS i.v.
4	2 x 250 mg DMPS i.v.
Ab 5	3 x 100 mg DMPS oral

DMPS-Dosierung bei Behandlung einer chronischen Bleivergiftung^{<1555>}

Bei einer 68-jährigen Patientin wurde nach einer fast zweijährigen Krankengeschichte, die gekennzeichnet war durch rezidivierende, teils als lebensbedrohlich geschilderte Bauchkoliken (und dadurch bedingt 4 stationären Krankenhausaufenthalten!), eine chronische Bleiintoxikation diagnostiziert, die durch eine zusätzliche Porphyrindiagnostik und eine Anämie gesichert wurde. Außerdem lag bei der Patientin ein Hypertonus vor, der als Symptom einer chronischen Bleivergiftung bekannt ist. Die Bleispiegel im Blut lagen bei 600 µg/L. Die Belastungsquelle konnte trotz umfangreicher Recherchen (Hausbegehung, Untersuchungen von Arbeitskollegen und Mitbewohnern) nicht sicher ermittelt werden. Möglicherweise handelte es sich um eine Bleimobilisation aus den Knochen durch Osteoporose, da die Patientin früher beruflich bedingt einer hohen Bleiexposition (Arbeit am Bleiofen) ausgesetzt war. Aber auch eine alimentäre Zufuhr wäre möglich gewesen. Eine Therapie mit DMPS i.v. wurde eingeleitet, die nach vier Tagen auf die orale Gabe umgestellt wurde. Die Behandlung wurde fortgeführt, bis der Bleispiegel im Blut auf 359 µg/L gefallen war. Die Behandlung wurde von der Patientin ohne Nebenwirkung vertragen. Die Kupfer- und Zinkwerte im Blut blieben im Normbereich. Die Patientin wurde beschwerdefrei. Bei Folgeuntersuchungen war der Bleispiegel im Blut wieder auf 624 µg/L angestiegen, jedoch ohne dass die Beschwerden wieder auftraten^{<1555>}.

Bei einem Maschinenbauarbeiter mit Oberbauchbeschwerden wurde nach 6-jähriger Leidensgeschichte eine Bleivergiftung diagnostiziert.



Bleiausscheidung im Urin (µg/die) vor und nach Gabe von Dimaval^{<1418>}

Die Bleikonzentration im Vollblut betrug 778 µg/L. Im Harn wurden über 24 Stunden 331 µg ausgeschieden. Ohne Therapie war innerhalb von 4 Wochen kein Rückgang der erhöhten Blutbleikonzentration nachweisbar. Deshalb wurde eine Intervalltherapie mit Dimaval (800 mg/die über 2 Wochen, anschließend 2 Wochen Therapiepause) eingeleitet. Trotz stark erhöhter Bleiausscheidung fiel die Bleikonzentration im Blut nur langsam, vermutlich bedingt durch eine fortwährende Bleifreisetzung aus dem Skelettspeicher. Parallel zu der Behandlung besserten sich die Laborparameter. Nebenwirkungen der Behandlung wurden nicht beobachtet^{<1418>}.

Auffallend war, dass DMPS auch nach einer Therapie über 1½ Jahre die Bleiausscheidung immer noch fast um den Faktor 10 steigerte.

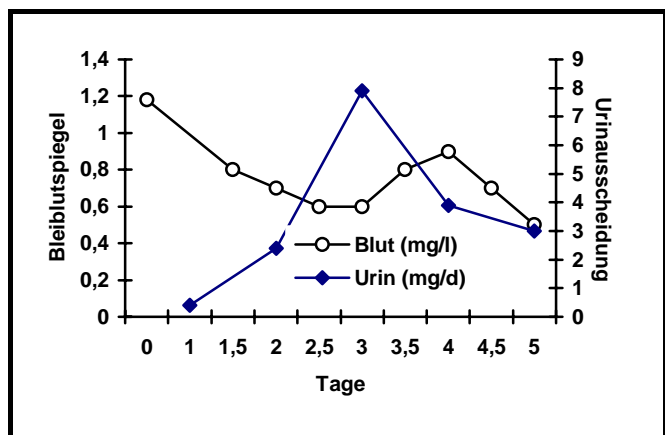
Ein 45-jähriger Schweißler erkrankte mit rezidivierendem Erbrechen, Bauchschmerzen sowie einem paralytischen Ileus. In der Klinik erfolgte eine konservative Ileustherapie. Erst der weiterbehandelnde Hausarzt stellte bei dem Patienten erhöhte Bleiwerte fest und überwies den Patienten erneut in die Klinik, wo er 2 Wochen mit Dimaval behandelt wurde. Vermutlich verhinderte die kontinuierliche Freisetzung von Blei aus dem Knochen ein Absinken der Bleikonzentration im Blut, so dass die erhöhten Werte sowie die basophile Tüpfelung im Differentialblutbild auch nach Therapieende fortbestanden. Deshalb kann von einem weiteren Bestehen der Bleiintoxikation ausgegangen werden, so dass nach einer Behandlungspause von zwei Wochen eine erneute Behandlung mit Dimaval indiziert gewesen wäre^{<730>}.

Ein Saisonarbeiter, der Menninge haltigen Rostschutz von Hochspannungsmasten entfernte, stellte sich nach knapp einem Monat mit Abdominalkrämpfen im Krankenhaus vor. Dort wurde eine Bleivergiftung mit Anämie, erhöhter δ -Aminolävulinsäure und Koproporphyrinen diagnostiziert. Die Bleikonzentration im Blut lag bei 1.440 $\mu\text{g/L}$, im Urin bei 432 $\mu\text{g/L}$. Eine Therapie mit 1.500 mg DMPS/Tag i.v. wurde eingeleitet. Die Bleiausscheidung im Urin stieg von 144 $\mu\text{g}/24\text{h}$ auf 5.600 $\mu\text{g}/24\text{h}$. Anschließend wurden oral zwischen 400 und 600 mg verabreicht. Wegen eines Arzneimittel-exanthems wurde die Therapie abgebrochen. Der Patient wurde nach 4 Wochen beschwerdefrei in die ambulante Therapie entlassen^{<542>}.

Ein 61-jähriger spanischer Patient, der 30 Jahre in einer Bleischmelze gearbeitet hatte, litt über 8 Monate an Bauchschmerzen, bevor eine Bleivergiftung diagnostiziert wurde (Blauverfärbung des Zahnfleischs, basophile Tüpfelung, erhöhter Hämoglobinwert von 11,5 mg/dL). Der Bleispiegel im Blut lag bei 1.300 $\mu\text{g/L}$. Der Patient wurde 10 Tage mit CaNa_2EDTA und anschließend 4 Wochen mit DMPS behandelt. Die Bauchschmerzen verschwanden, der Bleispiegel ging auf 500 $\mu\text{g/L}$ zurück und lag bei einer Kontrolluntersuchung zwei Jahre später noch bei 380 $\mu\text{g/L}$. Der Patient blieb weiterhin symptomfrei^{<1047>}.

Eine 39-jährige Patientin nahm regelmäßig über neun Monate diverse ayurvedische Heilkräutermixturen ein, die sie aus einem Behandlungszentrum in Indien mitgebracht hatte. Chemische Analysen zeigten später, dass eine der Mixturen 37 mg Blei pro Pille enthielt. Eine hyperchrome, mikrozytäre Anämie, fortschreitende Abnahme der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit, Appetitverlust mit Blähungen und Obstipation, Schlafstörungen sowie eine beidseitige Radialisparese führten schließlich zur „Diagnose einer chronischen Bleivergiftung durch Einnahme ayurvedischer Heilpillen“. Im Vollblut wurde ein Bleispiegel von 880 $\mu\text{g/L}$ gemessen. Unter einer Therapie mit Injektionen von EDTA über 16 Tage und anschließende Gabe von DMPS (200 mg täglich per os) über 4 Wochen bildeten sich die neurologischen Symptome einschließlich der Radialislähmung langsam zurück. Der Hb normalisierte sich. 19 Monate nach Diagnosestellung betrug der Serum-Bleispiegel noch 320 $\mu\text{g/L}$ ^{<1545>}.

Eine 64-jährige Frau zeigte nach einjähriger Anwendung einer bleihaltigen Salbe Symptome einer Bleivergiftung mit Schwäche, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Anämie, Hypotonie und Neuropathie. Eine orale Therapie mit Dimaval-Kapseln wurde eingeleitet. Initial wurden 16 Kapseln in 12 Stunden gegeben. Anschließend erhielt die Patientin 15 Kapseln pro Tag über 5 Wochen. Danach wurde die Dosis auf 8 Kapseln pro Tag über 4 Wochen reduziert. Innerhalb von 36 Stunden nach Beginn der Behandlung fiel der Bleispiegel im Blut von 1.150 $\mu\text{g/L}$ auf 570 $\mu\text{g/L}$. Am 3. Tag erreichte die Bleiausscheidung im Urin mit ca. 7.300 $\mu\text{g/L}$ ihr Maximum. Die Behandlung führte innerhalb von 9 Wochen zu einer weitgehenden Entleerung der Bleidepots im Körper, zu einem Verschwinden der Intoxikationssymptomatik und zu einer Normalisierung der Blutbildung^{<171,349,611>}.



Veränderungen von Bleiblutspiegel (mg/ml) und Bleiausscheidung im Urin (mg/d) unter der Therapie mit DMPS (an den Tagen 3 und 4 war die DMPS-Therapie unterbrochen)^{<611>}

Die Einnahme mit Blei verunreinigter ayurvedische Weihrauchpillen, ebenfalls aus Indien, über 7,5 Monate führte bei einer 60-jährigen Patientin zu einer Bleiintoxikation u.a. mit rezidivierender Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Appetitlosigkeit und generalisierten Myalgien. Klinisch-chemisch zeigten sich eine normochrome Anämie, basophile Tüpfelung der Erythrozyten sowie eine erhöhte Bleikonzentration im Vollblut (852 $\mu\text{g/L}$, Norm < 100 $\mu\text{g/L}$). Die Bleiausscheidung im Urin war ebenfalls erhöht und stieg nach einem oralen Mobilisationsversuch mit DMPS weiter an. Eine Therapie mit 4 x 100 mg DMPS/Tag wurde eingeleitet. Darunter kam es zum vollständigen Sistieren der abdominalen Beschwerden und zu einer Stabilisierung des Hämoglobinwertes. Nach 14 Tagen musste die Therapie wegen allergischer Hautreaktionen auf DPA umgestellt werden^{<1286>}.

Ein 44-jähriger persischer Kaufmann wurde mit progredienter Symptomatik (krampfartige Oberbauchschmerzen und Lumbalgien, opiatpflichtige intermittierende Koliken) stationär aufgenommen. Im Serum wurde ein Bleispiegel von $> 1.400 \mu\text{g/L}$ (Norm $< 150 \mu\text{g/L}$) gemessen. Unter $4 \times 100 \text{ mg DMPS oral/Tag}$ nahm der Bleispiegel im Serum kontinuierlich ab und betrug nach 5 Tagen noch ca. $600 \mu\text{g/L}$. Parallel zu dem Abfall des Bleispiegels nahm der Schmerzmittelbedarf ab. Als Intoxikationsquelle wurde bleibelastetes Opium vermutet, das der Patient während eines Heimatbesuchs regelmäßig rauchte^{<1377>}. In der Umgebung von Leipzig vergifteten sich 130 Patienten durch Rauchen von bleihaltigem Marihuana^{<1002a,1002b>}.

Einen besonders seltsame Art der Bleivergiftung beschreibt die folgende Kasuistik: Eine spezielle Behandlung der Badewanne führte zu erhöhten Bleikonzentrationen im Badewasser ($40 \mu\text{g/L}$). Lange Verweilzeiten in der Wanne führten allmählich zu einer Vergiftung mit ständigen Bauchschmerzen, Darmfunktionsstörungen und hohen Bleispiegeln im Blut ($1.490 \mu\text{g/L}$). Unter der Behandlung mit Dimaval und Penicillamin nahm die Bleikonzentration ab, stieg aber nach Absetzen der Antidote wieder an. Ein neuer Therapiezyklus führte wieder zu einem raschen Abfall^{<1295>}.

Bei einem 68-jährigen Mann wurde eine chronische Bleiintoxikation mit generalisiertem Pruritus, brennenden Beschwerden der Haut und Muskulatur sowie intervallartigen Fieberschüben (4-5/Jahr) festgestellt. Als Bleiquelle wurde seit mehr als 40 Jahren im Körper verbliebenes Bleischrot infolge einer Schussverletzung vermutet. Mit $55.000 \mu\text{g/g}$ wurde besonders in der Haut eine hohe Bleibelastung gefunden (Norm $< 150 \mu\text{g/g}$). Die Blutkonzentration lag bei $225 \mu\text{g/L}$. Die Bleiauscheidung im Urin stieg durch Gabe von 3 mg DMPS/kg KG von 15 auf $260 \mu\text{g/g}$ Kreatinin. Durch den Einsatz von Komplexbildnern konnte der klinische Verlauf gebessert und die Zahl der Fieberschübe auf einen pro Jahr reduziert werden. DMPS war dabei hinsichtlich des therapeutischen Effekt und der Steigerung der Ausscheidung dem DTPA überlegen^{<965>}.

Bei einer Sehnervatrophie durch Bleiablagerungen am Auge konnten durch eine DMPS-Behandlung (parenteral + lokal, zwei 5-tägige Therapiezyklen) Sehschärfe, Gesichtsfeld und Dunkeladaption gebessert werden^{<296>}.

Ein Abfall des Bleispiegels im Blut von 310 auf $220 \mu\text{g/L}$ innerhalb von 9 Tagen bei einem Anstieg der Urinkonzentration von 60 auf $500 \mu\text{g/L}$ wurde bei einem 10-jährigen Jungen mit einer chronischen Bleivergiftung durch die Gabe von DMPS erreicht^{<586>}.

Bei einer Patientin mit einer akuten Bleivergiftung stieg nach einer 5-tägigen Therapie mit CaNa_2EDTA der Bleispiegel im Blut langsam wieder an. Eine 5-tägige Gabe von DMPS senkte den Blutspiegel von 800 auf $500 \mu\text{g/L}$ ^{<1111>}.

Bei zwei Kindern ($2\frac{1}{2}$ Jahre, 4 Monate) besserten sich die Symptome einer Bleienzephalopathie innerhalb weniger Tage^{<1506>}.

Ein knapp 3 Jahre alter Junge, der in der Umgebung einer Blei-Kristallglasindustrie lebte, zeigte eine schwere therapieresistente Mischepilepsie, Minderwuchs sowie erhebliche Entwicklungsrückstände. Durch die Gabe von 50 mg DMPS i.v. stieg der Bleispiegel im Harn innerhalb einer Stunde von $76 \mu\text{g/L}$ auf $1.310 \mu\text{g/L}$. Die Gabe von EDTA einen Monat später erhöhte die renale Bleiauscheidung um den Faktor 10. Da der Patient eine eingeschränkte Kreatininclearance zeigte, kam es nach den Antidotgaben jeweils zu einer deutlichen Häufung der Anfälle, was für eine Umverteilung des Bleis im Organismus spricht. Deshalb wurde auf eine weitere Antidottherapie verzichtet^{<201>}.

Fazit:

Bleivergiftungen werden auch als Plumbismus oder Saturnismus bezeichnet. Die Nichterkennung von Bleivergiftungen bewirkt unnötiges Leiden beim Patienten sowie unnötige Kosten für die Kassen. DMPS steigert die Bleiauscheidung im Urin, was, bedingt durch die Freisetzung des Schwermetalls aus den Knochen, bei chronischen Vergiftungen nicht immer mit einem Abfall des Bleispiegels im Blut verbunden sein muss. Trotzdem bessern sich, wie die Kasuistiken zeigen, die Symptome. Da DMPS das in den Knochen eingelagerte Blei nicht mobilisieren kann, ist nach Absetzen der Therapie eine weitere Überwachung des Patienten notwendig. Wenn erforderlich, sind mehrere Therapiezyklen mit DMPS durchzuführen, um eine dauerhafte Senkung des Bleispiegels im Blut zu erreichen.

7.2.6 Cadmium (Cd)

HBM I (Männer)	1 (Kinder) bzw. 3 µg/g Krea (Urin)
HBM II	3 (Kinder) bzw. 5 µg/g Krea (Männer)
Referenzwerte: (Hintergrundbelastung)	Erwachsene < 1 g/g Krea (Urin) Kinder < 0,5 µg/g Krea (Urin) ^{<1288>}
Referenzwerte: (Hintergrundbelastung)	Erwachsene < 1,0 g/L (Blut) Kinder < 0,5 µg/L ^{<1288>}

Cadmium gehört zu den nichtessentiellen Schwermetallen^{<63,383a,1504>}. Es wird verwendet in Farbpigmenten, Batterien, zum Galvanisieren und in Korrosionsschutzmitteln^{<63,1543>}. Im Tabak finden sich ebenfalls größere Mengen^{<63,181>}, so dass Raucher in Blut und Urin erhöhte Cadmiumspiegel haben^{<121,575b,1543>}. Auch im Fruchtwasser zeigen schwangere Raucherinnen höhere Cadmiumkonzentrationen als Nichtraucherinnen^{<481>}.

In der Allgemeinbevölkerung macht die Aufnahme von Cadmium mit der Nahrung (Kartoffeln, Weizen, bestimmte Waldpilzarten, Leber, Nieren) rund 90 % der Gesamtzufuhr aus^{<1398>}.

Oral zugeführtes Cadmium wird zwischen 5 und 15 % (bei Eisenmangel!) resorbiert. Inhalativ werden 30 - 60 % aufgenommen^{<1543>}. Cadmium im Blut hat eine Halbwertszeit von ca. 100 Tagen, im Gewebe von 10 - 30 Jahren. Deswegen reichert es sich im Körper mit dem Alter kontinuierlich an^{<1543>}. „Die Cadmiumkonzentrationen im Urin weisen eine starke Alterabhängigkeit auf“ und steigen mit zunehmendem Alter^{<471,1398>}.

Cadmium wird bevorzugt in der Leber und in den Nieren eingelagert^{<181,1376>}. In den Nieren hat es eine biologische Halbwertszeit von 10-20 Jahren^{<1376>}.

Kritische Organe bei Cadmiumexpositionen sind Nieren (Tubuli), Lunge und Knochen^{<121,343>}. Außerdem wurden embryotoxische Effekte^{<343>} und ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko nach langjähriger und hoher Exposition^{<1398>} nachgewiesen. Die Halbwertszeit beim Menschen liegt zwischen 16 und 33 Jahren^{<63,121>}.

Symptome einer chronischen Vergiftung nach oraler Cadmiumaufnahme sind: Exantheme, Nierenschäden (tubuläre Dysfunktion, Proteinurie), Gastroenteritis, Mineralstoffwechselstörungen, Osteoporose (Itai-Itai-Krankheit), Gingivitis, zentralnervöse Störungen^{<121,166,1398>}.

	Vollblut	Urin
Nichtraucher ohne berufliche Exposition	Bis 1,0 µg/L Ø 0,5 µg/L	Bis 1,0 µg/L Ø 0,3 µg/L
Raucher ohne berufliche Exposition	Bis 3,0 µg/L Ø 1,0 µg/L	Bis 2,0 µg/L Ø 0,5 µg/L
Grenzwertempfehlung nach beruflicher Exposition	15 µg/L	15 µg/L

Referenz- und Grenzwerte für Cadmium^{<1398>}

Zahl der Zigaretten/Tag	Cadmium im Blut (µg/L)
<5	0,40
5-10	0,74
10-20	0,88
>20	1,07

Einfluss der täglichen Zigaretten auf den Cd-Blutspiegel^{<1549>}

Alter	Cd Urin vor DMPS	Cd Urin nach DMPS
≤ 24 Jahre	0,20	0,34
25 - 29 Jahre	0,25	0,42
30 - 34 Jahre	0,28	0,49
≥ 35 Jahre	0,33	0,59

Altersabhängigkeit der renalen Cd-Ausscheidung (in µg/g Krea) vor bzw. 2 Stunden nach oraler Gabe von DMPS (10 mg/kg KG)^{<471,478>}

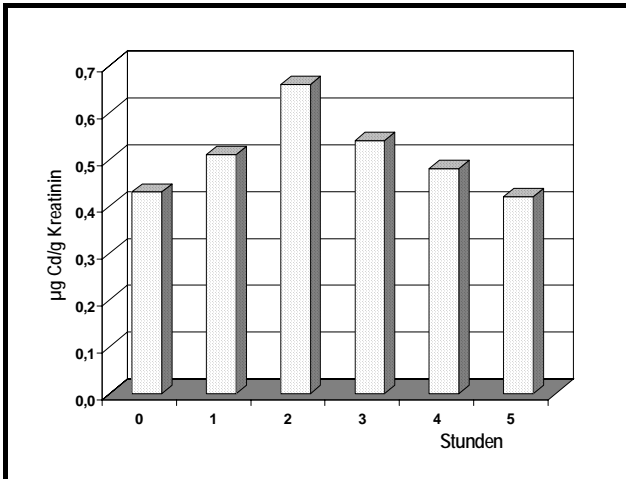
n	Probanden Patienten	Cd-Ausscheidung				Art des Mobilisationstests			Literatur
		vor DMPS	nach DMPS	Dimension	Steigerung	DMPS Dosis	Gabe DMPS	Sammelzeitraum	
85	Frauen mit Aborten	0,32	0,54	µg/g Krea	1,7	10mg/kg KG	oral	2 h	228
398	Frauen ohne Aborte	0,26	0,44	µg/g Krea	1,7	10mg/kg KG	oral	2 h	228
32	Frauen	0,31	0,59	µg/g Krea	1,9	10mg/kg KG	oral	2 h	474
32	Frauen	0,24	0,53	µg/g Krea	2,2	10mg/kg KG	oral	2 h	474
501	Frauen	0,40	0,70	µg/g Krea	1,8	10 mg/kg KG	oral	2 oder 3 h	471, 479, 480
111	Frauen mit Aborten	0,52	0,86	µg/g Krea	1,7	10 mg/kg KG	oral	2 h	470

Steigerung der Cadmiumausscheidung im Urin durch einmalige Gabe von DMPS bei verschiedenen Patienten- oder Kontrollkollektiven

Nach den Leitlinien der DGAUM^{<1398,1542,1543>} sowie der Meinung anderer Wissenschaftler^{<178,286,1560>} ist für eine chronische Cadmiumintoxikation keine kausale Therapie bekannt. Die

Gabe von Komplexbildnern wie EDTA, DMPS, BAL oder DPA sei wegen der Cadmiumretention in den Nieren kontraindiziert. DMPS „not useful for cadmium removal“^{<839a>}.

Die einmalige orale Gabe von 300 mg DMPS führte bei nicht exponierten Probanden zu keiner Veränderung des Cadmiumspiegels im Blut und Urin^{<583>}. Andere Untersuchungen ergaben eine Steigerung der Cd-Ausscheidung^{<1191>}, allerdings war diese bei einer Steigerung um den Faktor 2 deutlich geringer als bei anderen Schwermetallen, ein Hinweis auf ungenügende Wirksamkeit von



Cadmiumausscheidung im Urin (µg/g Kreatinin) nach oraler Gabe von 10 mg DMPS/kg KG^{<481,478>}

alleinigen Gabe von DMPS^{<180>}.

DMPS bei Intoxikationen mit Cadmium. Eine langjährige Mitarbeiterin eines cadmiumverarbeitenden Betriebes zeigte verschiedene Symptome einer Cadmiumvergiftung. Durch die Gabe von DMPS stieg die Cd-Ausscheidung im Urin von 1,8 auf 4,2 µg/L^{<305,306>}.

Cadmium ist aufgrund seiner intrazellulären^{<87, 478,481>} und besonders festen Bindung an Metallothioneine^{<519>} durch DMPS nur wenig mobilisierbar^{<87,1532>}. Deshalb ist nur ein sofortiger Therapiebeginn wirksam. „Chelation therapy can be very effective in cadmium (Cd) intoxication if started immediately after incorporation of the metal but loses its efficacy if started only one hour afterwards“^{<1205>}. Der Kombinationsbehandlung mit DMPS und Zn-DTPA (beide i.v.) wird eine deutlich höhere Cadmiumausscheidung zugeschrieben als der

Fazit:

Berichte über die Therapie von Cadmiumvergiftungen mit DMPS liegen nicht vor. Nach den tierexperimentellen Ergebnissen ist DMPS in diesen Fällen nicht geeignet. Dies belegen auch die Untersuchungen zur Cadmiummobilisation. Die durch das DMPS bewirkte Steigerung der Cadmiumausscheidung im Urin ist relativ gering und liegt deutlich unter den für Arsen, Blei, Kupfer oder Quecksilber gemessenen Werten.

7.2.7 Cäsium (Cs)

Der Cäsiumgehalt im Urin bei Patienten unter DMPS entsprach dem von Patienten, die keinen Chelatbildner erhielten. Auch unter einer Kombinationstherapie von DMPS + Zn-DTPA bzw. DMPS+DMSA+Zn-DTPA wurden keine höheren Werte gemessen^{<180>}.

Fazit:

DMPS ist bei Vergiftungen mit stabilen oder radioaktiven Isotopen von Cäsium nicht wirksam. Mittel der Wahl für diese Vergiftungen ist Berliner Blau (Radiogardase®-Cs).

7.2.8 Chrom (Cr)/Chromat

Chrom ist ein essentielles Schwermetall. Als täglicher Bedarf gelten ca. 50 µg^{<166>}. Es ist wichtig für die Insulinfreisetzung aus den Langerhans'schen Zellen^{<1041>}. Chrom wird als Legierungsbestandteil von Stahl, in der Galvanik und als Bestandteil von Farbstoffen und Pigmenten eingesetzt^{<1543>}.

Toxikologisch bedeutend ist insbesondere Cr(VI), das im Körper zu Cr(III) reduziert wird, so dass im Urin überwiegend Cr(III) gefunden wird^{<1543>}. Cr(VI) reizt vor allem Haut und Schleimhäute (Ekzeme, Geschwüre). Bei chronischer Einwirkung ist die Entstehung von „Chromatasthma“ bekannt. Chromate (insbesondere Zinkchromat ZnCrO₄) gelten als kanzerogen (Bronchialkarzinome). Ausserdem gehören Cr(III) und Cr(VI) zu den häufigsten Kontaktallergenen^{<166,1543>}.

Die biologische Halbwertszeit von Chrom liegt im Bereich mehrerer Wochen. Die Normwerte im Harn für die Allgemeinbevölkerung liegen bei 0,5 µg/L. Der EKA-Wert für Chrom beträgt 20 µg/L^{<1543>}.

Die Gabe von DMPS ist, insbesondere bei akuten Chromvergiftungen, eine mögliche Therapie^{<350,610,611,1542>}. Bei Vergiftungen mit Chromat ist die sofortige Behandlung mit DMPS, hohen Dosen Vitamin C und N-Acetyl-Zystein zu empfehlen^{<1276>} (Reduktion von Cr(VI) zu Cr³⁺). Der Chromgehalt im Urin bei Patienten unter DMPS war höher als bei Patienten, die keinen Chelatbildner erhielten^{<180>}.

67 Patienten mit den frühen Symptomen einer Chromvergiftung wurden mit DMPS und „endonasal electrophoresis“ behandelt. Die Chromausscheidungen im Urin stiegen an, die klinischen Symptome besserten sich^{<1583>}.

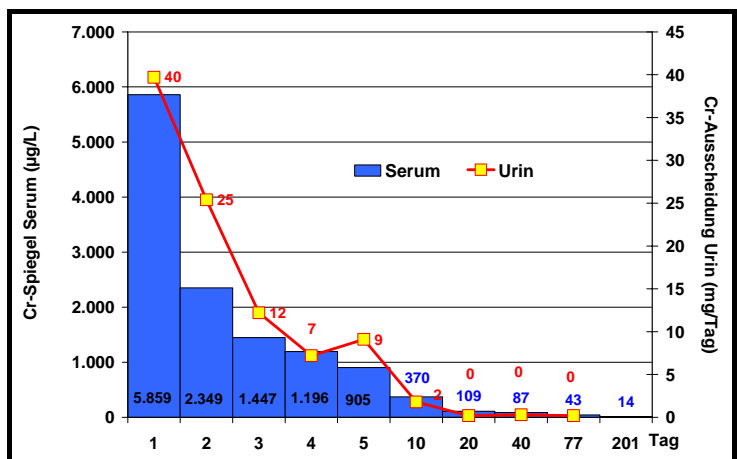
Ein 20-jähriger schluckte in suizidaler Absicht 10 bis 30 g Kaliumbichromat, ein Mehrfaches der letalen Dosis. Chromkonzentrationen von 3,8 mg/L im Plasma bzw. 159 mg/L im Harn wurden zu Beginn der Behandlung gemessen. Trotz schneller Aufnahme in die Klinik mit unmittelbarer Magenspülung konnte durch verschiedene Dialyseverfahren und die Einleitung einer DMPS-Therapie (250 mg DMPS i.v. alle vier Stunden, Beginn allerdings erst 13 Stunden nach der Krankenhausaufnahme!) der letale Verlauf der Intoxikation nicht verhindert werden. Die Zellschädigungen durch das hohe Oxidationspotential des Bichromats waren bereits irreversibel. Die bei der Autopsie gefundenen Chromspiegel in verschiedenen Organen waren um mehr als das 1.000-fache erhöht^{<292,1186>}.

Eine 49-jährige Patientin entwickelte nach suizidaler Einnahme von 17g Kaliumdichromat (K₂Cr₂O₇) neben korrosiven Schädigungen im Verdauungstrakt eine metabolische Azidose sowie Nieren- und Leberversagen. Bei der Klinikaufnahme wurden folgende Cr-Werte gemessen: Vollblut 13.000 µg/L, Serum 7.000 µg/L, Urin 60.000 µg/L. Mit einer Intensivtherapie (Blut-austausch, Gabe von DMPS, Hämofiltration, kontinuierlicher venöser Hämofiltration CVVHD, Albumindialyse) konnten die nächsten Tage überbrückt werden, bis nach 7 Tagen wegen des Leberversagens eine Transplantation vorgenommen wurde. Vor der Operation war der Cr-Spiegel im Vollblut auf 1.900 µg/L, im Serum auf 600 µg/L gefallen. Insgesamt wurden 225 mg Cr eliminiert: 183 mg extrakorporale Verfahren, 21 mg Stuhl, 15 mg Blutaustausch, 6 mg Urin, so dass das Transplantat nicht wieder geschädigt wurde^{<400,404>}.

Cr Hämofiltration Clearance	
Ohne DMPS:	31,2 – 56,6 mL/min
Mit DMPS:	21,3 – 46,0 mL/min

Bei einem Unfall mit seinem Tanklastzug erlitt ein 42 Jahre alter Mann Hautabschürfungen. Ausserdem wurde er mit einer Gerblösung (CrO₃, As₂O₃, CuO) überschüttet. Er litt unter Kopfschmerzen, hohem Blutdruck und Erregungszuständen sowie einer Konjunktivitis. 4 Stunden nach der Exposition lag der Urinspiegel von As bei 1.650 µg/L, von Cr bei 870 µg/L. Der Serumspiegel von Cu lag im Normalbereich. Initial wurde 320 mg BAL i.m. und 200 mg DMPS, anschließend 6x100 mg DMPS täglich (keine Angabe über Art der Applikation) über 14 Tage verabreicht. Unter dieser Therapie, die gut vertragen wurde, nahm die As-Ausscheidung im Urin exponentiell mit einer Halbwertszeit von 17,1 Stunden ab. Die Halbwertszeit des Chroms lag bei 48,2 Stunden. Zwischendurch wurde ein vorübergehender Anstieg der Aspartat-Transaminase AST beobachtet. Blutbild sowie Nieren- und Leberfunktion blieben unverändert^{<1241>}.

Bei einem Sturz in das Chromsäurebad eines Galvanikbetriebes verschluckte ein Arbeiter etwas Flüssigkeit. Neben einer forcierten Diurese über 5 Tage wurde innerhalb einer Stunde eine hochdosierte orale Therapie mit DMPS eingeleitet. Die



Einfluss der DMPS-Therapie auf den Serumspiegel und die Chromausscheidung im Urin^{<649>}

Dosis wurde allmählich reduziert (5 Tage 12 x 2 Kapseln/die, 5 Tage 4 x 2 Kapseln/die, 14 Tage 2 x 2 Kapseln/die). Die Chromausscheidung über den Urin stieg drastisch an und erreichte 12 Stunden nach Therapiebeginn mit 13.614 µg/mL das Maximum. Der Patient konnte trotz eines Serumwertes von 5.850 µg Cr/L und zwischenzeitlicher Anurie (Dialyse) gerettet werden. Normalerweise gilt ungefähr die Hälfte als tödliche Grenze^{<350,611,649,925>}.

In Taiwan entwickelte sich bei einem 22-jährigen Arbeiter einen Tag nach dem Sturz in einen Dichromattank trotz ausreichender Versorgung mit Flüssigkeit ein multiples Organversagen. Durch intensive medizinische Betreuung (Beatmung, Plasmapherese, Hämofiltration) und Gabe von DMPS und N-Acetyl-Zystein konnte sein Zustand zunächst stabilisiert und der Patient nach 33 Tagen ohne Langzeitschäden entlassen werden^{<846>}.

Eine Stunde nach akzidenteller Einnahme einer SrCrO₄ haltigen Farbe erbrach ein 15 Monate alter Junge heftig. Der Cr-Spiegel im Vollblut lag bei 390 µg/kg (Referenzwert < 1 µg/kg). Unter einer Therapie mit Vitamin C (1g/Tag) und DMPS blieb das Kind asymptomatisch. Die Nierenfunktionsparameter blieben unauffällig, lediglich bestand eine passagere Erhöhung der GOT. Unter einer 4-monatigen DMPS-Therapie fiel der Chromspiegel auf 6 µg/kg^{<647,652>}.

Pudill et al. schlagen folgende Therapie bei akuten Vergiftungen mit Bichromat vor^{<1186>}:

1. Giftelimination durch Magenspülung
2. Gabe von Kohle und Magnesia usta
3. Schnellstmögliche Einleitung der Antidottherapie mit DMPS
 - * Dosierung initial 250 mg i.v.
 - * danach 250 mg i.v. 4-stündlich über 24 Stunden
 - * danach 250 mg i.v. 6-stündlich
4. Kontinuierliche arteriovenöse Hämofiltration

Fazit:

Bei Vergiftungen mit Cr(VI) ist eine schnelle Gabe eines Reduktionsmittels, z. B. von Vitamin C in hoher Dosierung erforderlich, um das hochtoxische Cr(VI) zu Cr(III) zu reduzieren. Der Zusatz von DMPS wirkt ebenfalls reduktiv. Außerdem steigert es die Chromausscheidung im Urin. Mit dieser Therapie können, bei Bedarf unterstützt durch extrakorporale Eliminationsverfahren, normalerweise letal verlaufend Vergiftungen auch bei Kleinkindern beherrscht werden.

7.2.9 Gold (Au)

Goldintoxikationen schädigen insbesondere Nieren (nephrotisches Syndrom), Haut (allergische Reaktionen, Dermatitis) und Knochenmark^{<166>}. DMPS wird bei Goldvergiftungen - insbesondere bei persistierenden Symptomen und schweren Vergiftungen^{<1560>} - empfohlen^{<29,1061>}. In der Fachinformation von Natriumaurothiomalat ist es als Antidot zur Behandlung einer Überdosierung genannt^{<1003>}.

Vermutete toxische Effekte nach der Goldtherapie einer Polyarthritiden wurden bei einer 61-jährigen Patientin durch eine mehrtägige Gabe von DMPS behandelt. Leider machen die Autoren keine Angaben über die Dosierung und den Erfolg der Therapie^{<26>}.

Bei einem Patienten mit iatrogenen Goldvergiftung bewirkte die DMPS-Therapie eine Steigerung der Goldausscheidung. Trotzdem verstarb der Patient an Herzversagen^{<95>}.

Fazit:

Nach tierexperimentellen Untersuchungen scheint DMPS ein geeignetes Antidot zur Behandlung von Goldintoxikationen zu sein. Brauchbare klinische Kasuistiken sind leider nicht publiziert.

7.2.10 Kobalt (Co)

Kobalt wird vor allem in der Stahlindustrie eingesetzt. Daneben finden seine Verbindungen Anwendung u.a als Katalysatoren und Farbpigmente.

Kobalt zählt zu den essentiellen Schwermetallen (Vitamin B₁₂), wirkt allerdings in größeren Mengen toxisch. Neben einer verringerten Aktivität der Schilddrüse und Kropfbildung wird auch eine

Kardiomyopathie als Symptomatik diskutiert^{<124>}. Daneben sind fetotoxische^{<343>} und cancerogene^{<124,1543>} Effekte nicht ausgeschlossen. Die Resorption im Gastrointestinaltrakt ist abhängig von der Löslichkeit der Kobaltverbindung und liegt normalerweise zwischen 5 und 20 %. Kobalt wird überwiegend in Leber und Niere abgelagert. 80 bis 90 % davon werden mit einer Halbwertszeit von einigen Tagen ausgeschieden^{<124>}. Der Referenzwert von Kobalt im Urin beträgt $< 1,0$, im Blut $< 0,9 \mu\text{g/L}$ ^{<1288>}.

Für Normalpersonen ist die Nahrung die Hauptquelle für Kobalt^{<124>}. DMPS wird als Antidot bei Kobaltvergiftungen empfohlen^{<306,1388>}. Nach einer Kobaltvergiftung steigerte es die Kobaltausscheidung^{<707>}. Der Kobaltgehalt im Urin bei Patienten unter DMPS war höher als bei Patienten, die keinen Chelatbildner erhielten^{<180>}.

Zwei Kinder ($2\frac{9}{12}$ und 5 Jahre) mit einer akuten Kobaltvergiftung durch Einnahme einer Kobaltverbindung aus einem chemischen Experimentierkasten wurden zunächst mit 25 mg D-Penicillamin/kg KG behandelt. Vom fünften Tag an wurde die Therapie auf 3 x 50 mg DMPS oral täglich umgestellt. Der Kobaltspiegel im Serum stieg zunächst leicht an, vermutlich durch die gesteigerte Mobilisation des Schwermetalls aus seinen Depots. Die Therapie wurde fortgeführt, bis die Kobaltausscheidung im Urin im Normalbereich lag. Die Kinder überlebten die akute Intoxikation komplikationslos ohne Myocardschäden^{<586,963>}.

Ein 14-jähriger Junge erhielt DMPS ca. 16 - 20 Stunden nach Giftingestion. Nach anfänglich hohen Serum- (bis $1.360 \mu\text{g/L}$) und Urinkonzentrationen (bis $26.400 \mu\text{g/L}$) kam es innerhalb weniger Tage zu einem starken Abfall der Kobaltspiegel. Mit Ausnahme von Erbrechen wurde ein komplikationsloser Verlauf der Vergiftung ohne Auftreten von Intoxikationserscheinungen beobachtet^{<586>}.

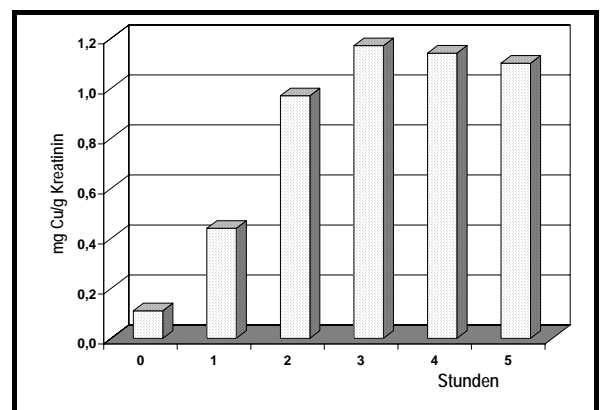
Fazit:

Im Tierexperiment ist DMPS ein geeignetes Antidot zur Behandlung von Kobaltintoxikationen. Die bekannten drei Kasuistiken stützen diese Erkenntnisse. Für eine endgültige Bewertung reichen die vorliegenden Informationen nicht aus.

7.2.11 Kupfer (Cu)

Kupfer ist nach Eisen und Zink das dritthäufigste essentielle Spurenelement. Als empfohlene tägliche Aufnahme gelten 2 - 4 mg Cu für Erwachsene^{<166>}. Im Organismus eines Erwachsenen sind zwischen 50 und 120 mg vorhanden. Kupfer ist u.a. wichtig für die Häm-synthese und die Aufnahme von Eisen^{<125>}.

Die Resorption nach oraler Kupferaufnahme ist individuell sehr unterschiedlich und variiert zwischen 15 und 97 %. Üblicherweise werden 65 bis 70 % des in der Nahrung enthaltenen Kupfers resorbiert. Täglich werden so ca. 2 mg aufgenommen. Die größten Konzentrationen finden sich in Leber (18 - 45 mg Cu/g Trockengewicht), Galle, Gehirn, Herz und Nieren. Kupfer wird über den Stuhl (1 - 2 mg/Tag) und den Urin (40 - 50 $\mu\text{g/Tag}$) ausgeschieden^{<125>}.



Kupferausscheidung im Urin ($\mu\text{g/g}$ Kreatinin) nach oraler Gabe von 10 mg DMPS/kg KG^{<481>}

Bei Aufnahme von mehr als 1 g Kupfersalzen sind toxische Effekte möglich. 10 bis 20 g Kupfer führen ohne Behandlung beim Erwachsenen normalerweise zum Tod. Massive Hämolyse, Funktionsstörungen von Nieren und Leber sowie Rhabdomyolyse sind als Symptome einer akuten Vergiftung beobachtet worden^{<125>}. Symptome einer chronischen Kupferintoxikation sind: Konzentrationsstörungen, Ataxie, starkes Zittern, Kopfschmerzen, Depressionen, Leberschädigung^{<318>}.

Außer mit DMPS^{<43,179a,306,318,610,1263,1532,1629>} kann eine Kupfervergiftung mit BAL, DPA oder EDTA behandelt werden^{<351a>}. „Based on experimental studies, DMPS is probably the best che-

lators^{<203a>}. Bei symptomatischen Patienten wird generell eine Therapie empfohlen, bei noch asymptomatischen Patienten nur bei laboranalytischem Nachweis der Notwendigkeit einer Behandlung^{<351a>}. Als Mittel der 2. Wahl kann DMPS eingesetzt werden, wenn DPA nicht möglich ist^{<1506>}. Es steigert die Kupfere Ausscheidung im Urin^{<76,306,324,480,481,1040>}. Der Kupfergehalt im Urin bei Patienten unter DMPS war höher als bei Patienten, die keinen Chelatbildner erhielten^{<180>}. Auch bei hepatolentikulärer Degeneration zeigte es positive Effekte^{<69>} und wurde erfolgreich eingesetzt^{<494>}. Es ist damit eine Alternative zu DPA^{<1021>}.

7.2.11.1 Mobilisation von Kupfer

DMPS steigert beim Menschen die renale Ausscheidung von Kupfer. Sowohl die orale als auch i.v.-Gabe bewirken bei Menschen mit normaler Umweltbelastung teilweise drastisch erhöhte Kupferwerte im Urin, ein Hinweis auf die gute Wirksamkeit von DMPS bei Vergiftungen mit Kupfer.

n	Probanden Patienten	Cu-Ausscheidung				Art des Mobilisationstests			Literatur
		vor DMPS	nach DMPS	Dimension	Steigerung	DMPS Dosis	Gabe DMPS	Sammelzeitraum	
7	ehemals beruflich Hg-exponiert	16	173	µg/24h	10,8	300 mg	oral	24h	1251
31	Normalpersonen	17,7	438	µg/g Krea	24,7	300 mg	oral	3-4 h	981
31	Nach Amalgamsanierung und Ausleitung	11,1	293	µg/g Krea	26,4	300 mg	oral	3-4 h	981
82	Patienten	0,08	1,22	µmol/mol Krea	15,3	300 mg	oral	4 h	76
36	Normalpersonen	37	350	µg/g Krea	9,5	300 mg	oral	?	89
36	Normalpersonen	37	350	µg/g Krea	9,5	300 mg	oral	?	89
29	Weibliche Normalpersonen	44	1.265	µg/g Krea	28,8	10mg/kg KG	oral	2 h	474
501	Weibliche Normalpersonen	39	1.378	µg/g Krea	35,3	10 mg/kg KG	oral	2 oder 3 h	471,474, 480,
6	Patientinnen mit HELLP	59,7	1.969,8	µg/L	33,0	3 mg/kg	i.v.	30-45 min	563
?	Patientinnen	38,4	451,9	µg/L	11,8	3 mg/kg	i.v.	30-45 min	563
57	Kinder	68	2.072	µg/L	30,5	3 oder 10 mg/kg KG	i.v. oder oral	45 min oder 2 h	1572
34	Mütter	58	1.688	µg/L	29,1	3 oder 10 mg/kg KG	i.v. oder oral	45 min oder 2 h	1572
83	Normalpersonen	37	1.545	µg/g Krea	41,8	250 mg	i.v.	?	89
65	Normalpersonen	96,6	806	µg/L	8,3	250 mg	i.v.	45 min	143
38	Neurodermitis	29,1	550	µg/g Krea	18,9	250 mg	i.v.	45 min	637- 639
7	Kontrolle	1,18	232	mg/L	196,6		i.v.		722
26	Patienten mit atopischem Ekzem	1,35	550	mg/L	407,4		i.v.		722

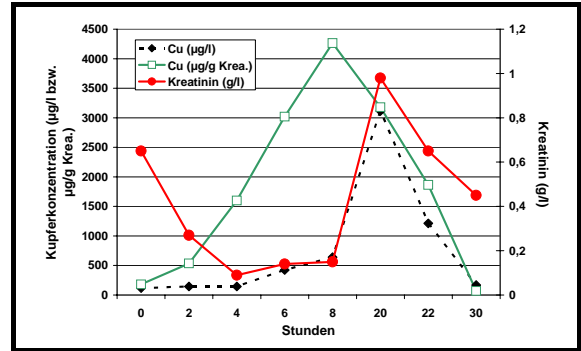
Steigerung der Kupfere Ausscheidung im Urin durch einmalige Gabe von DMPS bei verschiedenen Patienten- oder Kontrollkollektiven

7.2.11.2 Akute Vergiftungen

Ein 3-jähriger Junge schluckte über 3 Gramm Kupfersulfat. Die initiale Kupferkonzentration im Harn betrug 118 µg/L. Innerhalb einer Stunde wurde eine Magenspülung durchgeführt und eine Therapie mit DMPS eingeleitet. Der Kupferspiegel im Urin stieg auf mehr als das 20-fache an (Maximalwert 3.116 µg/L). Innerhalb von 24 Stunden fiel der Wert unter die toxische Grenze. Der Serumspiegel blieb stets unter den toxikologisch bedenklichen Werten. Nach zwei Tagen konnte das Kind aus dem Krankenhaus entlassen werden^{<350,925>}.

Fazit:

Tierexperimentell erwies sich DMPS als der effektivste Chelatbildner hinsichtlich der Steigerung der Überlebensraten nach akuter Kupfervergiftung. Die einzige vorliegende Kasuistik belegt die Wirksamkeit von DMPS bei akuten Vergiftungen mit Kupfersalzen.

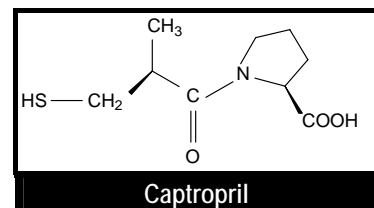
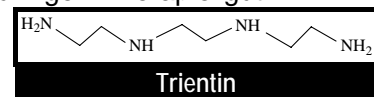


7.2.11.3 Morbus Wilson

Morbus Wilson (hepatolentikuläre Degeneration), eine autosomal rezessive Erbkrankheit, führt wegen einer Kupfertransportstörung (zu niedrige Ceruloplasminkonzentration) zu einer Kupferspeicherung in Leber, Gehirn und anderen Organen. Klinisch äußert sich die Krankheit in mentalen und motorischen Veränderungen (Dysarthrie, Dysphagie, Ataxie, Schreibschwierigkeiten), hämolytischer Anämie, renalen Störungen und einem fulminanten Leberversagen^{<125>}. DMPS „may be effective for Wilson’s disease“^{<839a>}.

Kreatinin- und Kupferausscheidung im Urin während der Therapie mit DMPS^{<925>}

Ein 13-jähriger Junge mit Morbus Wilson verweigerte weder DPA (Mittel der Wahl) noch Trientin (1. Alternative bei DPA-Unverträglichkeit). Er bekam deswegen DMPS (2 x 200 mg täglich). Die Kupferausscheidung wurde dadurch auf 2.000 bis 3.000 µg täglich gesteigert, der Plasmaspiegel ging zurück. Die Cupurese war vergleichbar mit der bei Therapie mit DPA oder Trientin. So lagen die Kupferkonzentrationen im Plasma und Urin bei Langzeittherapie mit DMPS deutlich niedriger als in den behandlungsfreien Intervallen und nur marginal höher als bei Therapie mit DPA oder Trientin. Klinisch ging es dem Kind während der beobachteten 2-jährigen Therapie gut^{<1522,1523>}. Bei weiteren Patienten konnte durch Gabe von Testdosen DMPS eine gute Kupferausscheidung erreicht werden^{<1523>}. Bei 2 weiteren Personen konnte ebenfalls eine gute Cupurese erreicht werden. Allerdings musste die Therapie bei ihnen wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden^{<1523>}.



In einer klinischen Studie mit 28 bisher unbehandelten Jugendlichen mit Morbus Wilson (14 – 20 Jahre alt) wurde die Wirksamkeit von Captopril und DMPS verglichen. 7 der Patienten erhielten DMPS i.v. über 8 Wochen (20 mg/kg/Tag in 500 mL 5%iger Glukoselösung), 7 weitere wurden mit DMPS und Captopril in Kombination behandelt. DMPS führte bei allen Patienten zu einer signifikanten Steigerung der Kupferausscheidung im Urin. Gleichzeitig erhöhte sich die Zahl der freien SH-Gruppen im Serum. Dabei bestand eine lineare Korrelation zwischen Kupferausscheidung und Zahl der freien SH-Gruppen. DMPS war in der Wirksamkeit dem Captopril überlegen. Die Kombinationsbehandlung zeigte keine Vorteile gegenüber der Monotherapie mit DMPS^{<1533>}.

Nach einer Woche Therapie mit DMPS waren bei 61 Patienten mit Morbus Wilson die Leberfunktions- und Fibroseparameter noch nicht gebessert^{<1582a>}. Der weitere Verlauf ist leider nicht beschrieben.

Bis zu 155 Patienten mit Morbus Wilson erhielten täglich 20 mg/kg DMPS i.v. plus oral ein chinesisches Kräuterpräparat zur Behandlung des Morbus Wilson. Nach einem Monat war bei der Mehrzahl der Patienten eine Besserung eingetreten. Nur bei wenigen Patienten wurde kein Effekt oder sogar eine Verschlechterung gesehen. Trotz der relativ hohen Dosierung von DMPS enthalten die Arbeiten keine Hinweise auf mögliche Nebenwirkungen^{<621,1218>}.

Fazit:

DMPS erwies sich in verschiedenen Studien in China als wirksame Alternative zur Behandlung des Morbus Wilson. Aus Europa oder Amerika sind keine entsprechenden klinischen Untersuchungen veröffentlicht worden.

7.2.12 Nickel (Ni)

Nickel wird eingesetzt zur Herstellung von Spezialstählen, in der Elektrotechnik und Galvanik sowie als Material für Modeschmuck.

Als Bestandteil einiger Metalloenzyme ist Nickel ein essentielles Spurenelement^{<166>}. Außerdem wirkt es als Enzymaktivator^{<93,94>}. Andererseits ist es ein potentes Carcinogen^{<343>} (Karzinome der Nasen, Nebenhöhlen sowie des Bronchialtraktes^{<1543>}), was bei der Anerkennung von Nickelintoxikationen als Berufskrankheit eine wichtige Rolle spielt^{<1543>}. Auch fetotoxische Wirkungen sind bekannt^{<343>}. Bei Hautkontakt besitzt Nickel ein hohes Sensibilisierungspotenzial. Die biologische Halbwertszeit ist von der Löslichkeit der Nickelverbindung abhängig und beträgt für Nickeloxid 30 - 40 Tage. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Urin. Der EKA-Wert für Nickel beträgt 45 µg/L, die Normgrenze für die Allgemeinbevölkerung 4,0 µg/L im Harn^{<1543>}. Der Referenzwert von Nickel im Urin beträgt < 1,7, im Blut < 3,3 µg/L^{<1288>}.

Bei Vergiftungen mit Nickel können sowohl DPA^{<1543>} als auch DMPS als Antidot in Erwägung gezogen werden^{<306>}. Allerdings sind die Urinmessungen in der Literatur nicht einheitlich. Der Nickelgehalt im Urin bei Patienten unter DMPS war gleich^{<1191>} oder etwas höher als bei Patienten, die keinen Chelatbildner erhielten^{<180,707>}.

Fazit:

Nach den tierexperimentellen Untersuchungen scheint DMPS ein geeignetes Antidot zur Behandlung von Intoxikationen mit Nickel zu sein. Klinische Beobachtungen, die dies bestätigen, fehlen allerdings.

7.2.13 Palladium (Pd)

Industriell wird Palladium als Katalysator genutzt^{<166>}. Außerdem ist es Bestandteil verschiedener Goldlegierungen.

DMPS erhöht die renale Elimination von Palladium^{<306,637,638,1245>}. Bei 50 Probanden wurde die Palladiumausscheidung im Urin vor und nach Gabe von DMPS (oral oder i.v.) bestimmt. Die Elimination stieg von 0,3 auf 38 µg/g Kreatinin. Ein signifikanter Unterschied zwischen der oralen und parenteralen Applikation wurde nicht beobachtet^{<88,1245>}.

n	Probanden Patienten	Pd-Ausscheidung				Art des Mobilisationstests			Literatur
		vor DMPS	nach DMPS	Dimension	Steigerung	DMPS Dosis	Gabe DMPS	Sammel- zeitraum	
38	Neurodermitis	12	49	µg/g Krea	4,1	250 mg	i.v.	45 min	637-639
15	Psoriasis	10	55	µg/g Krea	5,5	250 mg	i.v.	45 min	637-639

Steigerung der Palladiumausscheidung im Urin durch einmalige Gabe von DMPS bei verschiedenen Patienten- oder Kontrollkollektiven

Fazit:

DMPS steigert die Palladiumausscheidung im Urin. Es gibt allerdings keine Berichte, ob dies zu Verbesserungen im klinischen Bild führt. Ebenso gibt es keine Untersuchungen zur Wirksamkeit von DMPS bei akuten Palladiumvergiftungen.

7.2.14 Platin (Pt)

Industriell wird Platin vorwiegend als Katalysator benutzt. So enthält ein Autokatalysator ca. 2 g Pt. Therapeutisch wird es als Cisplatin in der Tumorthherapie eingesetzt^{<166>}. DMPS wird als Antidot bei Platinvergiftungen empfohlen^{<1186>}.

Fazit:

Es sind keine klinischen Untersuchungen zur Wirksamkeit von DMPS bei akuten oder chronischen Vergiftungen mit Platin bekannt.

7.2.15 Polonium (Po)

„Each month about 8 g of Po-210 are shipped to the United States from Russia. Should such quantities of Po-210 be used by terrorist in a radiological incident (e.g., dirty bomb), havoc could ensue. ... An ingestion intake as small as 1 µg of Po-210 may be lethal for the most radiosensitive members of the population; ingesting (or inhaling) a few tenths of a milligram would be expected to be lethal for all. ... Children would be expected to be at higher risk of harm than for adults for the same level of intake of Po-210 because of their smaller body masses and relatively higher radiation doses“^{<1318a>}.

„²¹⁰Po gilt als eines der gefährlichsten radioaktiven Materialien überhaupt. Es hat eine Affinität zu Weichteilgeweben und bindet auch an Thiolgruppen und Metallothioneine, speziell in der Leber“. Dabei „haben oral oder inhalativ absorbiertes oder injiziertes Polonium-210 unterschiedliche Verteilungsmuster. ... Die relativ schweren und schnellen Alphapartikel zerstören Zellstrukturen, Zellkerne, schädigen die DNA und können zum Zelltod führen“^{<943a>}.

„The difficulty with an isolated and unsuspected case of radiation poisoning is identification. The initial symptoms of vomiting are fairly non-specific, and delay in diagnosis and, therefore, early treatment are almost inevitable“^{<708a>}. Neben BAL werden zur Behandlung von Ingestionen mit Polonium DPA^{<538b,708a>}, DMPS^{<1004a,1234>} und DMSA empfohlen^{<1234>}. „Use of DMSA or DMPS may also be justifiable options“^{<1437a>}. Sie sind gleich wirksam, haben aber weniger Nebenwirkungen. Erfahrungen bei der Behandlung einer ²¹⁰Po-Intoxikation beim Menschen liegen mit keinem der Antidota vor^{<1234>}. Zur Entfernung von ²¹⁰Po von menschlicher Haut hat sich eine 5%ige DMPS-Lösung als am effektivsten erwiesen^{<380>}.

„New, medical countermeasures-related as well as supporting and other modelling research is needed in order to be best prepare for dealing with mass casualties in the event of Po-210 use by terrorist for the purpose of causing harm to U.S. citizens and others“^{<1318a>}. „WHO will continue to monitor promising/potential treatments such as ... DMPS/ DIMAVAL per os and i.m. (polonium)“^{<1129>}.

Fazit:

Wie der Fall des russische Ex-Spion Litwinenko zeigt, besteht Bedarf an Antidoten zur Behandlung einer Vergiftung mit Polonium. Nach meiner Kenntnis gibt es bisher keine Veröffentlichung zur Anwendung von DMPS oder anderen Antidota bei Menschen nach Inkorporation von Polonium. Jedoch existieren verschiedene tierexperimentelle Studien über die Wirksamkeit von DMPS bei Vergiftungen mit Polonium.

Tierexperimentell erhöht DMPS die Überlebensraten nach Gabe von Polonium durch schnelle Entfernung des α-Strahlers aus radiosensitiven Bereichen (Knochenmark, Milz). Dabei wirkt DMPS vermutlich nicht nur als Chelatbildner, sondern hat zusätzlich einen protektiven Effekt gegen Strahlenschäden.

DMPS ist am effektivsten, wenn es unmittelbar nach dem Polonium verabreicht wird. Je länger die Zeit zwischen der Verabreichung des Radionuklids und des Chelatbildners dauert, desto geringer ist seine Wirksamkeit. Mit Ausnahme der Nieren wurden die ²¹⁰Po-Spiegel in allen untersuchten Organen gesenkt. Die erhöhte Strahlenbelastung der Nieren führt zu pathologischen Veränderungen, die teils reversibel sind, teils aber auch zur Nephrosklerose führen können. Außerdem erhöht sich das Risiko eines Nierentumors. Vor einer Anwendung ist deshalb eine individuelle Nutzen-Risiko-Analyse notwendig.

7.2.16 Quecksilber (Hg)

Quecksilber gehört zu den nicht essentiellen Schwermetallen^{<63,288,733,763>}. Positive Wirkungen auf den menschlichen Organismus sind nicht bekannt^{<807>}.

Quecksilber ist die schwerste und dichteste bekannte Flüssigkeit. Mit einer Dichte von 13,6g/cm³ ist es also 13,6-mal dichter als Wasser^{<1143>}. Es ist das einzige unter üblichen Umgebungsbedingungen flüssige Metall, hat einen hohen Dampfdruck und verdampft bereits bei Raumtemperatur^{<280,1033>}. Deswegen kann es in geschlossenen Räumen hohe Luftkonzentrationen erreichen^{<1278>} und zu Vergiftungen durch Inhalation der Dämpfe führen^{<280>}. Die Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) empfiehlt einen Grenzwert von 0,05 µg/m³^{<493>}. Quecksilberdampf in der Umwelt stammt hauptsächlich aus der Verbrennung Hg-haltiger fossiler Brennstoffe. Daneben tragen industrielle Prozesse, Goldschürfer, Krematorien und Vulkane zur Umweltbelastung bei^{<493>}. Durch vulkanische Aktivitäten werden jährlich 112 Tonnen Quecksilber in die Atmosphäre abgegeben^{<1054>}.

Quecksilber wird eingesetzt in Chloralkaliwerken, Batterien, Pharma- und Dentalprodukten, Fungiziden, Katalysatoren, Schutzfarben und elektrotechnischen Produkten und Messgeräten wie Thermometer und Barometer^{<142,564>}.

	Elementares Hg	Anorganisches Hg	Organisches Hg
Inhalativ	80 - 100 %	50 (Aerosol)	>80 %
Oral	< 0,01 %	5-25 (-40) %	80 - 100 %
Dermal	< 3 %	2 - 3 %	3-5 %
t _{1/2} Blut	45 Tage	20 - 66 Tage	50 Tage
t _{1/2} Ausscheidung	58 Tage	1 - 2 Monate	70 - 80 Tage

Quecksilber kann in verschiedenen Formen vorliegen^{<1030>}, die sich toxikologisch und kinetisch unterschiedlich verhalten:

- Anorganisches Quecksilber
- Organisches Quecksilber
- Quecksilberdampf
- Metallisches Quecksilber

Pharmakokinetik von Quecksilber^{<91,121,290,393,1030,1033,1110,1267>}

< Hg²⁺ < organisches Hg^{<142,1110>}, organische Quecksilbervergiftungen sind am toxischsten. Die Toxizität nimmt wie folgt zu (Hg)₂²⁺

Die Symptomatik einer Quecksilbervergiftung ist abhängig von

- der Art der Aufnahme (oral, inhalativ, transdermal, parenteral)
- der Art der Quecksilberverbindung (elementar, Dampf, anorganisch, organisch)
- der Menge der aufgenommenen Quecksilberverbindung
- der Dauer der Aufnahme (akut, chronisch)
- der individuellen Disposition wie Alter, Ernährungsstatus, genetische Faktoren^{<91,1059>}.

Der Hauptmechanismus für die toxische Wirkung des Quecksilbers beruht auf seiner Anlagerung an Sulfhydrylgruppen, wodurch die physiologische Funktion z. B. der entsprechenden Enzyme gestört oder verändert wird^{<142,727,1509,1543>}. Eine kanzerogene Wirkung von Hg ist nicht belegt^{<1543>}.

Die Symptomatik der chronischen Quecksilbervergiftung hat im Gegensatz zur akuten Vergiftung schleichenden Charakter^{<1411>}. Tremor, Erethismus und Gingivitis sind die Hauptsymptome bei chronischer Intoxikation^{<142>}. Dabei stehen Schädigungen des ZNS meist im Vordergrund^{<1045,1411>}. Insbesondere bei Expositionen gegenüber geringen Quecksilbermengen sind die Symptome außerordentlich unspezifisch^{<435>}. Neben allgemeinen Klagen über Mattigkeit, Konzentrationsschwäche, Kopfschmerzen und Schwindel wurden Appetitlosigkeit, Magendrücken, Übelkeit, Speichelfluss, Haarausfall, Hyperhidrosis und Gangunsicherheit genannt^{<435,1045,1411>}. Als erstes objektives Symptom tritt ein feinschlägiger Tremor vor allem der Hände auf, später folgt ein Tremor im Bereich der Augenlider und Zunge. Außerdem findet sich eine verstärkte Salivation, die in einigen Fällen mit einer Gingivitis einhergeht. Später werden die Personen leicht reizbar und leiden unter Schlaflosigkeit, bei einem dauernden Gefühl von Ermüdung und Energielosigkeit und depressiver Stimmungslage. Charakteristisch sind psychische Veränderungen wie Persönlichkeitsveränderungen und Stimmungsinstabilität^{<481>} im Sinne einer ängstlichen Schüchternheit und Unentschlossenheit^{<944>}.

Quecksilber verbleibt nur relativ kurz im Blut, es wird mit einer Halbwertszeit von ca. 3 Tagen^{<121,570,1232>} bzw. 45 Tage^{<570>} (zwei Kompartimente) in andere Kompartimente des Organismus

weitergeleitet^{<1232>}. Im Gehirn schwankt die Halbwertszeit zwischen 20 Tagen^{<121>} und mehreren Jahren^{<1543>}.

Die Ausscheidung erfolgt über den Harn (anorganisches Hg) bzw. Stuhl (organisches Hg)^{<1543>} mit einer Halbwertszeit für den Ganzkörper von 58^{<121>} bis 60 Tagen^{<1543>}.

Die obere Normgrenze für beruflich nicht exponierte Personen liegt bei 6,5 µg/L (Blut) bzw. 3,0 µg/L (Urin). In den Haaren findet man 100-600 ng/g^{<1102>}. Die BAT-Werte (8 Stunden Exposition täglich) betragen 25 µg/L im Blut bzw. 100 µg/L im Harn^{<1543>}. Empfindlichste Individuen beginnen ab 35 µg/L Blut und 150 µg/L Harn mit unspezifischen Frühsymptomen zu reagieren. Bereits ab 20 µg/L Blut und 50 µg/L Urin sollen präklinische neurologische und renale Funktionsstörungen zu beobachten sein. Ohne toxische Bedeutung seien Konzentrationen, die 10 µg/L Blut oder Urin nicht überschreiten.

Organisches Hg reichert sich in den Erythrozyten an^{<570>}. Aus dem Verhältnis Hg in Erythrozyten und im Plasma kann deshalb auf die Art der Hg-Verbindung geschlossen werden. Ein Quotient Konzentration in Erythrozyten zu Plasma > 10 deutet auf organische Hg-Verbindungen hin^{<1103>}.

DMPS, „the current most effective chelator of mercury in case of mercury poisoning“^{<538a>}, wird als Antidot sowohl bei chronischer als auch akuter Quecksilbervergiftung^{<1276>} eingesetzt oder empfohlen, auch bei Kindern^{<1104>} oder prophylaktisch bei Quecksilber exponierten Arbeitern^{<1453>}. „Bei schweren akuten Vergiftungen kann die sehr frühzeitige Gabe von DMPS die Prognose beeinflussen“^{<1506>}. Außerhalb der USA gilt es als Mittel der Wahl^{<42,1236>}. „Zur Behandlung von akuten oder chronischen Quecksilbervergiftungen gilt heute als das effektivste Arzneimittel das Dimaval (DMPS)“^{<623a>}. Andere Komplexbildner wie EDTA^{<27>}, DPA^{<27,142,1278>} oder BAL^{<142,702,1278>} sind nebenwirkungsreicher und weniger effektiv. Möglicherweise ist DMPS bei Hg-Intoxikationen auch effektiver als DMSA^{<27>}. „DMPS has been considered to be the optimal antidote for inorganic mercury poisoning and DMSA is more effective in organic mercury, but this requires verification“^{<702>}.

„Bei allen Quecksilbervergiftungen ist eine frühzeitige Therapie mit DMPS angezeigt. Die Behandlung soll bis zum Verschwinden der Symptome oder bis zu einem Absinken des Quecksilbergehalts im Urin unter 20 µg/L durchgeführt werden“^{<1560>}. Die Behandlung von Hg-Vergiftungen mit DMPS empfiehlt sich bei schwerer Symptomatik oder bei asymptomatischen Patienten mit einer Ausscheidung von > 200 µg/L im Urin^{<227>}.

Für die Akuttherapie von Quecksilbervergiftungen hat sich DMPS in einer Dosierung bis zu 2.000 mg/Tag (p.o. oder i.v.) bewährt. Entscheidend dabei ist allerdings eine normale Nierenfunktion, die die 10- bis 100-fache Quecksilberausscheidung mit dem Urin bewältigt^{<1278>}. Bei Einschränkung der Nierenfunktion kann zusätzlich eine Hämodialyse erforderlich werden^{<227,1542,1543>}. „Where extracorporeal renal support is required for the management of renal failure, there is some evidence that continuous veno-venous haemofiltration is more effective than haemodialysis at removing DMPS-mercury complexes“^{<203b>}.

DMPS bewirkt, unabhängig von der Art und Schwere der Quecksilbervergiftung, eine Beschleunigung der Quecksilberausscheidung im Urin^{<57,324,478,480,506,740,902,1021,1040,1075,1385>}. Auch wenn die Ausgangswerte vor der Behandlung trotz vorhandener klinischer Symptomatik im Normalbereich lagen, stieg die Hg-Konzentration im Urin nach der DMPS-Applikation deutlich an^{<1510>}. Sie erreichte im Verlauf der Behandlung meist innerhalb weniger Tage ein Maximum. Besonders das Hg aus den Nieren wird durch DMPS mobilisiert^{<744>}.

Bei einzelnen Untersuchungen wurde auch die Quecksilberkonzentration in Blut^{<92,97,281,809,1318>}, Serum oder Plasma^{<184,185,1102,627>} gemessen. Die Konzentration im Blut ging meist langsam zurück. In verschiedenen Fällen wurden zu Beginn der Behandlung eine einmalige, vorübergehende Erhöhung der Hg-Konzentration^{<92,974>} oder im Behandlungsverlauf mehrere Peaks^{<185,809,872,1104,1318>} beobachtet. Dieses „Rebound“-Phänomen wird als eine Mobilisation (Lösung des Quecksilbers aus Bindungen in den Organen) und Umverteilung des Quecksilbers aus dem Gewebe ins Blut diskutiert^{<1102>}.

Die Quecksilberausscheidung unter DMPS verläuft nicht kontinuierlich, sondern in mehreren Phasen, was eventuell auf die Mobilisierung des Schwermetalls aus unterschiedlichen Kompartimenten des Körpers zurückzuführen ist. Unmittelbar nach Beginn der Therapie kommt es, vermutlich

durch Elimination des Hg aus Blut/Plasma zu einer verstärkten Ausscheidung, die ca. 5 Tage dauert. Nach 8 Tagen erfolgt wieder ein massiver Anstieg durch Elimination des Schwermetalls aus den Nieren, worauf Untersuchungen der Quecksilberclearance hindeuten. Ein dritter Ausscheidungspeak zeigt sich am 25. – 27. Tag^{<1102>}.

Die i.v.-Gabe von DMPS führt bei Amalgamträgern zu einem signifikanten Abfall des Hg-Spiegels im Blut (25 – 30%), der nach 2 Stunden durch Umlagerungen wieder ansteigt und nach 24 Stunden weitestgehend wieder den Ausgangswert erreicht^{<1481>}. Die einmalige Gabe von DMPS senkte bei 4 Patienten den Hg-Spiegel im Blut nicht^{<1150>}.

Bei der Behandlung akuter Quecksilbervergiftungen wurden zusätzlich zur Gabe von DMPS oft weitere Maßnahmen durchgeführt (Magenspülung, Hämodialyse, Peritonealdialyse, Hämofiltration, Hämo-perfusion, Plasmaaustausch, forcierte Diurese)^{<974,1506>}. Unter DMPS-Therapie konnte dabei eine doppelt so hohe Clearance bei der Peritonealdialyse erzielt werden verglichen mit einer BAL-Therapie. Bei der Hämodialyse war die Quecksilberclearance sogar 5 bis 10mal höher als mit BAL^{<974>}.

Bei akuten, lebensbedrohenden Vergiftungen wurde, sofern verfügbar, meist die parenterale Gabe bevorzugt. Die i.v.-Applikation von DMPS zeichnete sich im Vergleich zur oralen Gabe durch einen schnelleren Wirkungseintritt aus. Bei einmaliger Gabe wurden innerhalb der ersten Stunde bereits ca. 50 % der gesamten Tagesmenge ausgeschieden, während dies bei oraler Gabe mehrere Stunden dauerte^{<1281,1283>}. Im Laufe der Therapie wurde dann meist, wegen der einfacheren Handhabung, auf orale Gabe umgestellt. Die DMPS-Dosis wurde im Verlauf der Therapie, in Abhängigkeit von der Ausscheidung und der klinischen Symptomatik, langsam reduziert.

In den Fällen von chronischen Quecksilbervergiftungen wurde, wegen der einfacheren Handhabung bei längerer Therapiedauer, die orale Darreichungsform bevorzugt. Meist wurde das Antidot mit 3 x 100 mg/d^{<1018>}, bei Kleinkindern mit 3 x 50 mg^{<706>} dosiert. Die längste beschriebene Behandlungsdauer mit DMPS betrug 4½ Jahre^{<96>}. Vereinzelt wurde die DMPS-Behandlung als Intervalltherapie durchgeführt^{<184,1104>}. Einige Arbeiten beschreiben die parenterale Gabe von DMPS bei chronischen Hg-Vergiftungen^{<92,114>}. DMPS wurde über 3 - 7 Tage in Dosen von 125 - 400 mg/d gegeben. Diese Behandlung wurde, mit wenigen DMPS-freien Tagen dazwischen, meist mehrere Male wiederholt (Intervalltherapie).

Bei chronischen Quecksilbervergiftungen, bei denen eine Schädigung des Nervensystems im Vordergrund stand, wurden Besserungen der neurosthenischen Symptome wie Schlafstörungen, Nervosität, Kopfschmerzen, Parästhesien, Arthralgien, erhöhter Speichelfluss und Schwitzen unter der DMPS-Therapie beschrieben^{<92,153,184,185,235,568>}. Bei Kindern wurden die klinischen Symptome der quecksilberbedingten Feer'schen Krankheit unter DMPS gebessert^{<185,1509,1510>}. „Chelation therapy with DMPS can enhance mercury elimination and there are case reports demonstrating that chelation therapy can reverse mercury-induced neurological damage“^{<203b>}. Andere Autoren dagegen stellen fest: „There is a clear evidence that these chelating agents [DMPS and DMSA] are unable to remove mercury within nervous system as well as they did not improve outcome in neurological patients who had been exposed to mercury“^{<538a>}.

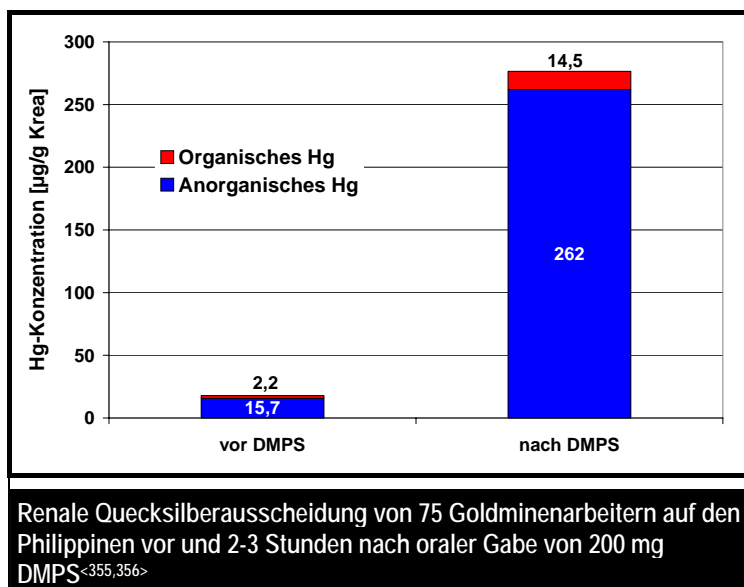
Auch ohne Therapie mit einem Chelatbildner wurde nach Entfernen der Giftquelle eine langsame Besserung in der klinischen Symptomatik bei Patienten mit milder bis mäßiger chronischer Quecksilberintoxikation beobachtet^{<114>}. Andererseits wurde auch eine Verschlechterung des klinischen Zustands des Patienten trotz Expositionsstop ohne zusätzliche Therapie beschrieben^{<235>}. Die bei den Patienten mit DMPS-Behandlung gebliebenen neurologischen Vergiftungssymptome waren schwächer ausgeprägt als bei Patienten ohne diese Therapie^{<568>}. Im Rahmen einer zweimonatigen Beobachtung besserten sich die Symptome der mit DMPS behandelten Patienten schneller als die der Patienten ohne DMPS-Behandlung^{<1620>}.

Um irreversible Schäden zu vermeiden, ist es generell wichtig, dass die Therapie mit dem geeigneten Chelatbildner so früh wie möglich, in angepasster Dosierung und unter laboranalytischer Kontrolle erfolgt^{<568,1104,1506>}. Ein später Behandlungsbeginn kann, trotz erhöhter Quecksilberausscheidung, einen letalen Verlauf nicht verhindern, da die durch das Quecksilber verursachten Schäden irreversibel werden^{<142>}. Schwere neurologische Störungen sind einer Therapie kaum mehr zugänglich^{<114,153,568>}. Deshalb sollte eine DMPS-Therapie möglichst früh nach einer Quecksilbervergiftung und vor dem Auftreten schwerer zentralnervöser Schäden eingeleitet werden^{<1301>}.

7.2.16.1 Mobilisation von Quecksilber

DMPS steigert die renale Ausscheidung sowohl von anorganischem, organischem und dampfförmigen Quecksilber. „Penetration of DMPS into the kidney cells allows mobilization of mercury accumulated in renal tissues. Once chelated with DMPS, mercury is filtered into urine, which represents the most important route of elimination after mobilization. Considerable clinical and experimental evidence suggests that DMPS is capable of removing a substantial amount of mercuric mercury deposited in human tissues“^{<538a>}.

Bei Hg-Dampf exponierten Goldminenarbeitern auf den Philippinen stieg nach 200 mg DMPS oral die Ausscheidung des anorganischen Hg auf das 16-fache, die des organischen auf mehr als das 5-fache^{<355,356>}.



Die folgende Zusammenstellung der einmaligen Anwendung von DMPS an verschiedenen Patientenkollektiven zeigt die teilweise drastische Steigerung der Quecksilberausscheidung nach Gabe des Chelatbildners und damit die Wirksamkeit von DMPS bei Quecksilbervergiftungen.

n	Probanden Patienten	Hg-Ausscheidung				Art des Mobilisationstests			Literatur
		Vor DMPS	Nach DMPS	Dimension	Steigerung	DMPS Dosis	Gabe DMPS	Sammelzeitraum	
46	Kontrolle	0,8	3,6	µg/24 h	4,5	4 mg/kg KG	oral	24 h	1472
20	Kontrolle	0,63	1,84	µg/24 h	2,9	4 mg/kg KG	oral	24 h	985
36	Zahnärzte u. Helfer	13,2	97,1	µg/24 h	7,4	4 mg/kg KG	oral	24 h	1472
12	Zahnärzte u. Helfer	9,57	73,5	µg/24 h	7,7	4 mg/kg KG	oral	24 h	985
6	Beruflich exponiert	144,5	1736	µg/24 h	12,0	4 mg/kg KG	oral	24 h	274
9	Beruflich exponiert	58,5	730	µg/24 h	12,5	4 mg/kg KG	oral	24 h	274
36	Chloralkaliarbeiter	129	1319	µg/24 h	10,2	4 mg/kg KG	oral	24 h	1472
43	Chloralkaliarbeiter	94,6	841	µg/24 h	8,9	4 mg/kg KG	oral	24 h	985
24	Chloralkaliarbeiter	20,5	751,9	µg/g Krea	36,7	4 mg/kg KG	oral	24 h	1470
24	Chloralkaliarbeiter	43,2	557	µg/g Krea	12,9	4 mg/kg KG	oral	24 h	1471
8	Nutzer Hg-creme	737	4074	µg/g Krea	5,5	200 mg	oral	24 h	463
75	Goldminenarbeiter	37,5	909	µg/g Krea	24,2	200 mg	oral	2-3 h	355
60	Goldminenarbeiter	51,4	1049	µg/g Krea	20,4	200 mg	oral	4 h	199
35	Anwohner von Hg-belastetem Fluss	8	74,9	µg/g Krea	9,4	200 mg	oral	4 h	199
2.223	Patienten	1,7	47	µg/g Krea	27,6	200 mg bei KG<60, 300 mg bei KG 60-80, 400 mg bei KG > 80 kg	oral	4 h	559
36	Normalpersonen	2,8	4,9	µmol/mol Krea	1,8	300 mg	oral	3 h	951
18	Beruflich exponiert	25,7	463,4	µmol/mol Krea	18,0	300 mg	oral	3 h	951
31	Normalpersonen	1,52	66,1	µg/g Krea	43,5	300 mg	oral	3-4 h	981
31	Nach Amalgamsanierung und Ausleitung	1,35	26,3	µg/g Krea	19,5	300 mg	oral	3-4 h	981
11	Beruflich exponiert (Skin Lotion maker)	333	4.282	µg/L	12,9	300 mg	oral	6 h	501,890
8	Skin Lotion User	63,5	2.051	µg/L	32,3	300 mg	oral	6 h	890

n	Probanden Patienten	Hg-Ausscheidung				Art des Mobilisationstests			Literatur
		Vor DMPS	Nach DMPS	Dimension	Steige- rung	DMPS Dosis	Gabe DMPS	Sammel- zeitraum	
9	Ohne Amalgam	1,32	22,2	µg/L	16,8	300 mg	oral	6 h	890
13	Normalpersonen	3	37,2	µg/L	12,4	300 mg	oral	6 h	502
10	Zahnärzthelferinnen	29,7	481	µg/L	16,2	300 mg	oral	6 h	502
15	Zahnärzthelferinnen	1,07	8,1	µg/L	7,6	300 mg	oral	6 h	377
5	Zahnärzte	19,8	275	µg/L	13,9	300 mg	oral	6 h	57,502
34	Zahnärzte	0,89	10,08	µg/L	11,3	300 mg	oral	6 h	377
10	Dentaltechniker	29,7	481	µg/L	16,2	300 mg	oral	6 h	57
11	Hersteller Hg-haltiger Creme	113	5037	µg/6 h	44,6	300 mg	oral	6 h	54,57
8	Nutzer Hg-creme	16,2	1410	µg/6 h	87,0	300 mg	oral	6 h	54,57
8	Normalpersonen	0,49	18,4	µg/6 h	37,6	300 mg	oral	6 h	54,57
10	Mit Amalgam	0,7	17,16	µg/9 h	24,5	300 mg	oral	9 h	54,57,60
10	Ohne Amalgam	0,27	5,1	µg/9 h	18,9	300 mg	oral	9 h	54,57,60
7	ehemals beruflich Hg-exponiert	4,3	34	µg/24 h	7,9	300 mg	oral	24 h	1251
36	Ohne Amalgam	1,1	3,9	µg/24 h	3,5	300 mg	oral	24 h	729
7	Ohne Amalgam	0,3	2,6	µg/24 h	8,7	300 mg	oral	24 h	580,581
8	Ohne Amalgam	0,2	1,3	µg/24 h	6,5	300 mg	oral	24 h	1603,1604
191	Mit Amalgam	2,6	19,5	µg/24 h	7,5	300 mg	oral	24 h	729
21	Mit Amalgam	0,7	4,9	µg/24 h	7,0	300 mg	oral	24 h	1604
9	2-5 Amalgamfüllungen	0,6	3,75	µg/24 h	6,3	300 mg	oral	24 h	1603
12	6-14 Amalgamfüllungen	1,16	9,64	µg/24 h	8,3	300 mg	oral	24 h	1603
30	Normalpersonen	1,47	10,55	µg/24 h	7,2	300 mg	oral	24 h	1273
22	Zahnärzte	1,5	13,2	µg/24 h	8,8	300 mg	oral	24 h	1604
42	Zahnärzthelferinnen	2,8	28,1	µg/24 h	10,0	300 mg	oral	24 h	1604
4	Sonstige Angestellte	0,9	19,1	µg/24 h	21,2	300 mg	oral	24 h	1604
2	Beruflich exponiert	138	1725	µg/L	12,5	300 mg	oral	24 h	104
172	Normalpersonen	0,94	3,65	µg/L	3,9	300 mg	oral	24 h	1390
19/14	Mit Amalgam	1,52	9,95	µg/L	6,5	300 mg	oral	24 h	914
27	"Amalgamkranke" Probanden	0,65	4,26	µg/L	6,6	300 mg	oral	24 h	754
27	"Amalgamgesunde" Probanden	0,77	5,71	µg/L	7,4	300 mg	oral	24 h	754
10	4 Wochen konventionelles Amalgam	0,95	4,94	µg/L	5,2	300 mg	oral	24 h	1632
10	4 Wochen non-γ2-Amalgam	0,6	3,69	µg/L	6,2	300 mg	oral	24 h	1632
10	seit längerem ohne Amalgam	0,44	1,31	µg/L	3,0	300 mg	oral	24 h	914
20	Ohne Amalgam	0,36	1,67	µg/L	4,6	300 mg	oral	24 h	1632
10	Ohne Amalgam	0,46	1,53	µg/L	3,3	300 mg	oral	24 h	914
27	Ohne Amalgam	0,19	0,89	µg/L	4,7	300 mg	oral	24 h	754
19	Ohne Amalgam	0,5	2,2	µg/g Krea-µg/d	4,4	300 mg	oral	24 h	1273
50	Mit Amalgam	1,4	10	µg/g Krea-µg/d	7,1	300 mg	oral	24 h	589,1273
25	Beruflich exponiert	6,4	134,2	µg/g Krea-µg/d	21,0	300 mg	oral	24 h	1273,1281
59	Personen mit subjektiven Amalgambeschwerden	1,7	6,1	µg/g Krea	3,6	300 mg	oral	24 h	1311
59	Personen ohne subjektive Amalgambeschwerden	1,5	5,9	µg/g Krea	3,9	300 mg	oral	24 h	1311
51	Zahnmedizinstudenten vor Phantomkurs	0,76	9,95	µg/g Krea	13,1	300 mg	oral	24 h	1557
51	Zahnmedizinstudenten nach Phantomkurs	1,02	10,77	µg/g Krea	10,6	300 mg	oral	24 h	1557
28	Amalgamträger	1,5	12,5	µg/g Krea	8,3	300 mg	oral	24 h	241
38	Amalgamträger	2,7	20,9	µg/g Krea	7,7	300 mg	oral	24 h	241
6	ehemalige Amalgamträger	0,6	2,6	µg/g Krea	4,3	300 mg	oral	24 h	241
4	ehemalige Amalgamträger	0,9	7,9	µg/g Krea	8,8	300 mg	oral	24 h	241
5	Beruflich exponiert	1,2	6,8	µg/24 h	5,7	300 mg	oral	24 h	1274
2	Zahnärzthelferinnen	1,6	22,6	µg/24 h	14,1	300 mg	oral	24 h	192
1	Zahnarzt mit Amalgam	0,9	12,2	µg/24 h	13,6	300 mg	oral	24 h	192

n	Probanden Patienten	Hg-Ausscheidung				Art des Mobilisationstests			Literatur
		Vor DMPS	Nach DMPS	Dimension	Steige- rung	DMPS Dosis	Gabe DMPS	Sammel- zeitraum	
21	6-17 Amalgamfüllungen	2,1	19,87	µg/24 h	9,5	300 mg	oral	24 h	588
18	Mit Amalgam	1,5	10,3	µg/24 h	6,9	300mg	oral	24 h	1283
3	Mit Amalgam	1,3	8,2	µg/24 h	6,3	300 mg	oral	24 h	192
51	Mit Amalgam	1,11	12,13	µg/24 h	10,9	300 mg	oral	24 h	588
15	Ohne Amalgam	0,68	7,29	µg/24 h	10,7	300 mg	oral	24 h	588
12	Ohne Amalgam	0,7	1,2	µg/24 h	1,7	300 mg	oral	24 h	839
71	Normalpersonen	1,25	21,8	µg/g Krea	17,4	300 mg	oral	?	89
20	Normalpersonen	5,05	11,88	µg/L	2,4	10 mg/kg KG	oral	2h	587
102	Frauen mit mehreren Fehlgeburten	5,4	94,25	µg/g Krea	17,5	10 mg/kg KG	oral	2 h	470
31	Normalpersonen (W)	1,5	77	µg/g Krea	51,3	10 mg/kg KG	oral	2 h	474
75	Normalpersonen (W)	1,4	68	µg/g Krea	48,6	10 mg/kg KG	oral	2 h	474
501	Normalpersonen (W)	2,4	109	µg/g Krea	45,4	10 mg/kg KG	oral	2h	471,480
490	Normalpersonen	2,4	109	µg/g Krea	45,4	10 mg/kg KG	oral	2 h	479,480
7	Beruflich Phenyl-HgCl exponiert	66	1868	µg/24 h	28,3	250 mg	i.m.	24h	497
5	Normalpersonen	11	18	µg/24 h	1,6	250 mg	i.m.	24h	497
21	Ohne Amalgam	1,4	2,8	µg/g Krea	2,0	2 mg/kg KG	i.v.	30 min	1482
21	Gesunde mit Amalgam	4,8	10,8	µg/g Krea	2,3	2 mg/kg KG	i.v.	30 min	1481,1482
20	Kranke mit Amalgam	3,8	9,8	µg/g Krea	2,6	2 mg/kg KG	i.v.	30 min	1481,1482
20	Amalgam vor 1-8 Jahren entfernt	1,9	3,3	µg/g Krea	1,7	2 mg/kg KG	i.v.	30 min	1481,1482
6	Patienten mit HELLP	1,83	383,7	µg/L	209,7	3 mg/kg KG	i.v.	30-45 min	563
?	Patienten	0,5	25,4	µg/L	50,8	3 mg/kg KG	i.v.	30-45 min	563
80	„Amalgamkranke“	5,14	314,3	µg/L	61,1	3 mg/kg KG	i.v.	3 h	489
10	Sanierete und entgiftete Amalgampatienten	1,4	10,7	µg/L	7,6	3 mg/kg KG	i.v.	3 h	489
10	Ohne Amalgam	1,8	39,1	µg/L	21,7	3 mg/kg KG	i.v.	3 h	489
10	Dentalpersonal	10,2	330	µg/L	32,4	3 mg/kg KG	i.v.	3 h	489
9	Zahnarzthelferinnen	13	516	nmol/L	39,7	250 mg	i.v.	30 min	1392
23	Amalgampatienten	12	888	nmol/L	74,0	250 mg	i.v.	30 min	1392
11	Amalgam entfernt	7	206	nmol/L	29,4	250 mg	i.v.	30 min	1392
5	Amalgampatienten	19,6	420,5	µg/L	21,5	250 mg	i.v.	45 min	143
82	Normalpersonen (W)	1,4	96,4	µg/L	68,9	250 mg	i.v.	45 min	460
38	Neurodermitis	4,4	41,5	µg/g Krea	9,4	250 mg	i.v.	45 min	637-639
15	Psoriasis	2,5	46	µg/g Krea	18,4	250 mg	i.v.	45 min	637-639
11	Normalpersonen	1,6	10,1	µg/g Krea	6,3	250 mg	i.v.	45 min	639
261	Normalpersonen (W)	2,9	183	µg/g Krea	63,1	250 mg	i.v.	45 min	472
148	Patientinnen	1,7	130,8	µg/g Krea	76,9	250 mg	i.v.	45 min	223
150	Patienten	<5	347	µg/g Krea	69,0	250 mg	i.v.	90-120 min	488
15	Amalgampatient	13	114	nmol/L	8,8	250 mg	i.v.	24 h	1392
83	Normalpersonen	1,25	267	µg/g Krea	213,6	250 mg	i.v.	?	89
47	Amalgamträger	1,08	29	nmol/µmol Krea	26,9	300 mg	i.v.	30 min	1391
162	Ohne Amalgam	1,28	111	nmol/µmol Krea	86,7	300 mg	i.v.	30 min	1391
57	Kinder	1,75	109	µg/L	62,3	3 oder 10 mg/kg KG	i.v. oder oral	45 min oder 2 h	1572
34	Mütter	2,5	112	µg/L	44,8	3 oder 10 mg/kg KG	i.v. oder oral	45 min oder 2 h	1572

Steigerung der Quecksilberausscheidung im Urin durch einmalige Gabe von DMPS bei verschiedenen Patienten- oder Kontrollkollektiven

Fazit:

Die Zusammenstellung zeigt, dass DMPS die Quecksilberausscheidung im Urin steigert. Sie zeigt auch, dass kein allgemein etablierter DMPS-Test für Quecksilber existiert. Vielmehr gibt es viele unterschiedliche Verfahren, die sich in der Dosierung, der Art der Gabe von DMPS, dem Sammelzeitraum für den Urin und den Dimensionen der Messwerte unterscheiden.

7.2.16.2 Anorganische Quecksilberverbindungen

Akute Vergiftungen mit anorganischem Quecksilber betreffen in erster Linie die Nieren (Nephrotoxizität)^{<2,142,1104,1599>}. Durch die Anreicherung des Hg in den Nieren kommt es zum Zusammenbruch der Nierenfunktion mit Sublimatnephrose und Anurie^{<435,990,1294,1354>}. Daneben können sie bei oraler Aufnahme korrosive Schäden (Ulzerationen, Perforationen, Blutungen) im Gastrointestinaltrakt verursachen^{<142,280,493>}. Die Hemmung der Peristaltik durch das Quecksilber kann die lokalen toxischen Effekte noch verstärken^{<990>}.

DMPS gilt als Mittel der Wahl bei anorganischem Quecksilber^{<29,30>}. „The water-soluble sodium salt of 2,3-dimercapto-1-propane sulfonic acid (acronym DMPS) has been considered by the World Health Organization Expert committee as the first-line drug for ascertained inorganic mercury acute and chronic poisoning“^{<538a>}. „DMPS ist das Mittel der Wahl für die klinische Behandlung von Vergiftungen mit anorganischem Quecksilber, weil es nicht nur sehr gut verträglich und oral anwendbar, sondern auch sehr potent ist“^{<642>}. „Severe sublimate poisoning with renal tubular damage is a fatal condition, but this prognosis can be considerably improved by therapeutic measures. In acute poisoning, DMPS will efficiently mobilize mercury from the kidney and reduce biological half-life for mercury. ... The experimental evidence is that the damaged tubules can regenerate to a considerable extent. In cases of acrodynia or pink disease, DMPS or DMSA should be used for mobilization of mercury from the body“^{<163>}.

7.2.16.2.1 Akute Vergiftungen

Durch eine schnelle, hochdosierte DMPS-Therapie (zunächst i.v., dann oral) und intensivmedizinische Betreuung konnten normalerweise letal verlaufende Quecksilberintoxikation oft beherrscht werden. Die klinische Symptomatik zeigte dabei einen relativ milden Verlauf. Bei einigen akuten Quecksilbervergiftungen traten infolge der DMPS-Therapie trotz initial recht hoher Quecksilberblutspiegel bis zu 2,4 mg/L keine Vergiftungssymptome auf^{<760,809>}. Dabei kann zwischendurch ein Anstieg des Quecksilbers im Serum durch Mobilisation von Depots auftreten^{<167>}. Die Therapie wird fortgeführt, bis Hg(Blut) < 100 µg/L bzw. Hg(Urin) < 300 µg/L ist^{<932>}.

Ein 38-jähriger Lehrer trank 100 mL einer Quecksilberchloridlösung unbekannter Konzentration. Es traten Übelkeit, blutige Durchfälle und Bluterbrechen auf. Nach Aufnahme in ein Krankenhaus und Magenspülung wurde Aktivkohle gegeben sowie einmalig BAL injiziert. Es entwickelten sich tubuläre Nekrosen und eine Oligurie.

- 8 Stunden Verlegung des Patienten in ein spezialisiertes Krankenhaus. Die Urinmenge lag unter 10 mL/h. Die Quecksilberkonzentration im Blut betrug 14.300 µg/L (!). Eine Konzentration über 220 µg/L wird normalerweise als tödlich betrachtet. Es trat ein hypovolumischer Schock auf, der durch Gabe von Plasmaexpandern beherrschbar war.
- 10 Stunden Gabe von 250 mg DMPS in 0,9%iger Kochsalzlösung i.v. alle 4 Stunden über 48 Stunden.
- 12 Stunden Wegen totalem Nierenversagen mit Anurie wurde die Hämodialyse unter hochdosierter DMPS-Therapie eingeleitet. Die biologische Halbwertszeit des Quecksilbers betrug 2,5 Tage (normal 40 - 60 Tage). Im Dialysat war kein Hg(II) nachweisbar (Cl_{HD} < 1 mL/min). Ausscheidung des Schwermetalls über Galle und Darm.
- 2. Tag Magen-Darm-Spiegelung zeigt massive ulcerative Veränderungen. Mit Medikamenten wurde der pH-Wert im Magen auf ≥4 eingestellt.
- 3. Tag Bluttransfusion wegen der durch den Blutverlust bedingten Anämie. Gabe von DMPS i.v. alle 6 Stunden über 48 Stunden.
- 5. Tag Gabe von DMPS i.v. alle 8 Stunden.

6. Tag	Der Quecksilberspiegel im Blut lag immer noch über 2.000 µg/L. Trotzdem funktionierte die Niere wieder und das Quecksilber wurde renal ausgeschieden. Die Hämodialyse wurde abgesetzt. Biologische Halbwertszeit des Quecksilbers 8,1 Tage.
21. Tag	Quecksilberkonzentration im Blut 700 µg/L.
4. Woche	Umstellung auf orale Gabe von DMPS (3 x 300 mg täglich) ohne Verschlechterung der Quecksilberausscheidung.
6. Woche	Abheilung der Ulzerationen im oberen Gastrointestinaltrakt.
7. Woche	Beendigung der DMPS-Therapie. Quecksilberkonzentration im Blut <100 µg/L, im Urin <300 µg/L. Die DMPS-Therapie beeinflusste Kupfer- und Zinkspiegel im Serum nicht.
6 Monate	Völlige Wiederherstellung des Patienten, kein Wiederanstieg der Quecksilberwerte in Blut oder Urin ^{<1443>} .

Ein 40-jähriger Mann nahm in suizidaler Absicht ca. 1 g HgSO₄ ein. Dank sofortiger Intensivtherapie überlebte der Mann die normalerweise tödliche Dosis:

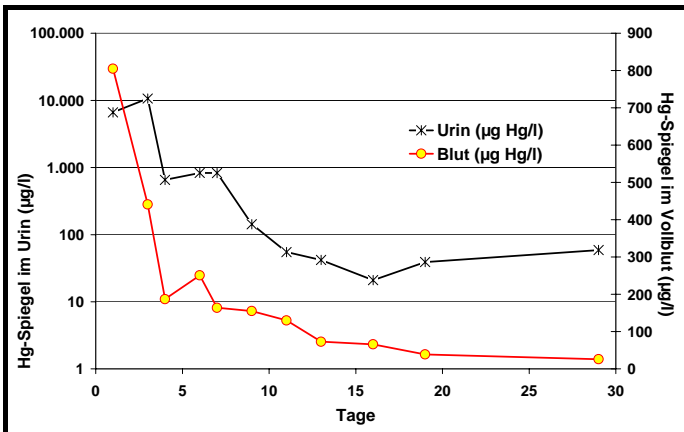
2 Stunden	Aufnahme in die Notfallabteilung mit Hämatemesis und zunehmender Verwirrtheit.
2,5 Stunden	Intubation und Beatmung, Hg (Blut): 15.580 µg/L
4,5 Stunden	Beginn der DMPS-Therapie mit 250 mg i.v. alle 4 Stunden, Verlegung auf die Intensivstation
7 Stunden	Beginn der kontinuierlichen Hämodiafiltration. Insgesamt wurden im Dialysat 127 mg Hg ausgeschieden
12 Stunden	Anurie
27,5 Stunden	Hg (Blut): 3.370 µg/L
4. Tag	Entwicklung eines erythematösen maculopapulären Rash an den Unterschenkeln. Nach Dosisreduktion (250 mg DMPS i.v. alle 8 Stunden) konnte die DMPS-Therapie weitergeführt werden.
8. Tag	Extubation
9. Tag	Behandlung der Gastritis und zweier Magengeschwüre
10. Tag	Umstellung der Therapie auf 200 mg DMPS oral alle 12 Stunden
11. Tag	Wiederbeginn der Urinausscheidung, allerdings Oligurie bis zum Tag 43
14. Tag	Einstellung der Hämodiafiltration, Verlegung auf Normalstation
19. Tag	Beendigung der DMPS-Therapie
50. Tag	Entlassung als asymptomatischer Patient, Hg (Blut): 32 µg/L
5 Monate	Hg (Blut): 5 µg/L, Hg (Urin): 7 µg/L, normale Kreatininclearance ^{<299>} .

Eine Stunde nach Einnahme eines anorganischen Quecksilbersalzes entwickelten sich bei einem 48-jährigen Mann Übelkeit und Bauchschmerzen. Innerhalb von 24 Stunden versagten die Nieren. Eine erste Hämodialyse nach vorheriger Gabe von BAL senkte während 6 Stunden den Hg-Spiegel im Vollblut von 5.200 auf 3.800 µg/L. Wegen BAL-Unverträglichkeit, wurde auf DMPS i.v. umgestellt (7 Tage 4x250 mg/d, 1 Tag 3x250 mg/d, 12 Tage 2x250 mg/d, 7 Tage 1x250 mg/d). Da unter diesen Bedingungen die Hämodialyse keinen Effekt mehr zeigte, wurde auf Hämofiltration (CVVH) umgestellt. Außerdem wurden mehrere Plasmaaustauschbehandlungen vorgenommen. In der Gallenflüssigkeit wurde am 4. Tag eine Quecksilberkonzentration von 15.300 µg/L gemessen. Am 10. Tag setzte die Urinausscheidung wieder ein. Der Patient überlebte die normalerweise letale Intoxikation^{<1112>}. Die schlechte Wirksamkeit der Hämodialyse erklären die Autoren mit dem großen molekularen Volumen des DMPS-Hg-Komplexes, seiner Ladung und seiner Form^{<1112>}. Auch eine relativ feste Hydrathülle kann eine Rolle spielen. Dieses Problem ist nach Auskunft des Geräteherstellers auch bei Phosphaten bekannt. Die bei der Hämodialyse eingesetzte Membran hatte ca. 6-mal kleinere Poren als die bei der Hämofiltration, so dass diese für den Komplex permeabel war.

Ein 42-jähriger Chemielehrer mit einer schweren akuten Quecksilberintoxikation (1 g HgCl₂) erhielt am ersten Tag insgesamt 2 g DMPS i.v., verteilt auf 8 Einzeldosen. In den beiden folgenden Tagen wurde die Tagesdosis auf 1,5 g i.v., verteilt auf 6 Einzeldosen, gesenkt. Aufgrund kurzfristiger Nicht-Verfügbarkeit von parenteralem DMPS wurde zwei Tage mit 0,8 g/d oral behandelt. Es schlossen sich eine 9-tägige Behandlung mit 0,75 g/d i.v. und eine 19-tägige Behandlung mit oralem DMPS 0,1 g/d an. Zusätzlich wurden Hämodialyse, Hämo-perfusion und Plasmaaustausch

durchgeführt. Der Patient konnte gerettet werden. Trotz eines Quecksilberspiegels im Blut von 600 µg/L trat keine Beeinträchtigung der Nierenfunktion auf^{<98>}.

Ein 19-jähriger Chemiestudent trank 29 g Quecksilbernitrat in suizidaler Absicht. Nach 1½ Stunden wurde BAL verabreicht, worauf akute tubuläre Nekrosen auftraten und der Patient hypotensiv wurde. Danach wurde hochdosiert mit DMPS (i.v.), Hämodialyse, Hämofiltration und Plasmaaustausch behandelt. Der Patient überlebte die akute Vergiftung (Quecksilberkonzentration im Blut initial 12.000 µg/L), die normalerweise innerhalb weniger Stunden durch multiples Organversagen tödlich verlaufen wäre. „We suggest DMPS should be available worldwide for such cases“^{<98>}.



Quecksilberspiegel im Blut und Urin unter DMPS-Therapie nach Suizidversuch mit HgCl₂^{<290>}

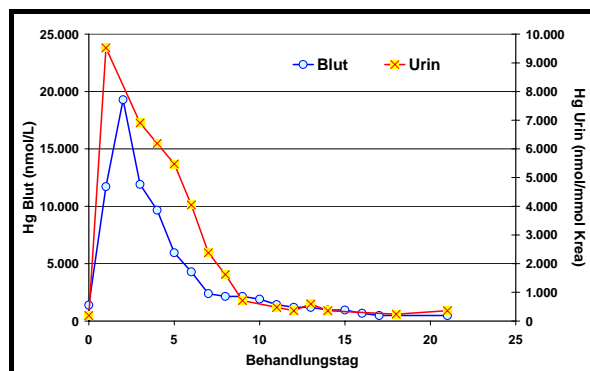
Eine Stunde nach Aufnahme von 1 g Quecksilberchlorid (Suizid-Versuch, Letaldosis beim Erwachsenen 200 – 400 mg) zeigte eine 19 Jahre alte Patientin Übelkeit, Würgereiz und Schluckbeschwerden (Hg im Blut 805 µg/L, Hg im Urin 6.625 µg/L). Sofort wurden Hämodialyse, forcierte Diurese und DMPS-Therapie (300 mg initial, 300 mg/die oral über ca. 1 Monat) eingeleitet. Die Quecksilberspiegel in Blut und Urin nahmen kontinuierlich ab. Während des stationären Aufenthaltes wurden keine Hg-typischen Symptome festgestellt. Die engmaschige Nierenfunktionsdiagnostik blieb unauffällig. Die Serumkonzentrationen von Kupfer, Zink und Eisen blieben

trotz der mehrwöchigen DMPS-Therapie im Referenzbereich, so dass von einer Substitution abgesehen werden konnte^{<166,290>}.

Quecksilberclearance unter DMPS:	
Peritonealdialyse:	0,39 - 0,45 mL/min
Hämodialyse:	3,5 - 5 mL/min
Quecksilberclearance unter BAL:	
Peritonealdialyse:	0,172 mL/min
Hämodialyse:	0,6 mL/min

Eine 19-jährige Frau wurde ca. ½ Stunde nach einem Selbstmordversuch (3g Quecksilberchlorid, Letaldosis 200 - 400 mg) mit Erbrechen ins Krankenhaus eingeliefert, wo sofort eine Magenspülung durchgeführt wurde. Bereits eine Stunde später bestand eine vollständige Anurie, weshalb eine Peritonealdialyse eingeleitet wurde. Zusätzlich wurde hämodialysiert. Daneben wurde DMPS verabreicht (bis zu 1.800 mg oral oder 400 mg i.v.), zwischendurch wurde auch BAL versucht. Nach 10 Tagen setzte die Urinausscheidung wieder ein, nach 20 Tagen begann die polyurische Phase. 100 Tage nach der Intoxikation war die Kreatinin-clearance wieder normal^{<974>}.

Bei einem 53-jährigen Mann, der 50 g HgJ₂ in suizidaler Absicht eingenommen hatte, wurde die Therapie mit DMPS acht Stunden nach Gifteinnahme begonnen (Blut 1.197 nmol Hg/L, Urin 159 nmol/mmol Kreatinin). Zunächst wurde über 60 Stunden alle vier Stunden 250 mg DMPS i.v. verabreicht. Zusätzlich wurden NaCl- und Dextrose-Lösung gegeben. Danach wurde über 18 Tage oral weiterbehandelt. Durch diese „aggressive“ DMPS-Therapie konnte ein weitestgehend komplikationsloser Verlauf erreicht werden. Insbesondere wurden keine Anzeichen für eine Nierenschädigung beobachtet^{<36,418>}.



Hg-Spiegel in Blut und Urin unter der DMPS-Therapie nach Vergiftung mit HgJ₂^{<36>}

Ein 36-jähriger Patient hatte nach suizidaler Einnahme von HgCl₂ einen Serumspiegel von 11.153 µg Hg/L. Im Urin wurden 49.100 µg Hg/L gemessen. 30 Minuten nach stationärer Aufnahme entwickelte sich ein akutes Nierenversagen. Durch Dialysebehandlung sowie Gabe von DMPS (oral bzw. i.v.) und D-Penicillamin nahm der Serumspiegel stetig ab, nach einem Monat war die Urinproduktion wieder normal^{<308>}.

Ein 17-jähriger Patient konnte nach Einnahme von 10 g anorganischem Quecksilber trotz 10-tägigem akutem Nierenversagen durch DMPS gerettet werden^{<95>}.

Ein Patient mit einer akuten Sublimatvergiftung wurde zunächst sechs Tage lang mit 1,2 g/d DMPS i.v. in zwölf Einzeldosen behandelt. Anschließend wurde für 38 Tage auf orales DMPS mit 2,4 g/d verteilt auf zwölf Gaben umgestellt. Die Behandlung verlief komplikationslos^{<586>}.

Auch bei Kleinkindern konnten durch eine schnelle DMPS-Therapie die Schäden einer akuten Quecksilbervergiftung abgewendet werden. Ein einjähriger Junge hatte nach Einnahme einer anorganischen Quecksilber(II)verbindung zweimal erbrochen. Eine Stunde nach der Toxingestion wurden eine Magenspülung durchgeführt und Aktivkohle und Natriumsulfuricum gegeben. Der Quecksilberspiegel im Blut lag bei 400 µg/L, im Urin bei 2.500 µg/L. DMPS wurde als Kurzinfusion verabreicht. Am 4. Behandlungstag trat eine motorische Unruhe auf, am 15. Tag wurde ein flüchtiges Exanthem beobachtet.

Tag	1:	6 x 5 mg DMPS/kg KG i.v.
Tage	2 - 3:	4 x 5 mg DMPS/kg KG i.v.
Tage	4 - 9:	2 x 2,5 mg DMPS/kg KG i.v.
Tage	10 -15:	2 x 2,5 mg DMPS/kg oral

Ansonsten zeigte das Kind keine Auffälligkeiten, auch die Laborparameter blieben im Normalbereich. Die Quecksilberwerte in Blut und Urin gingen kontinuierlich zurück und lagen nach 11 Tagen im Blut bei 13 µg/L, im Urin bei 55 µg/L^{<697>}.

Bei einem anderen einjährigen Kind traten 30 Minuten nach Verschlucken einer Salbe mit 0,5 g anorganischem Quecksilber Erbrechen und Zyanose auf. Eine Stunde später wurde es in die Klinik aufgenommen. Der Quecksilberspiegel betrug im Blut 368, im Urin 8.260 µg/L. Eine orale Therapie mit DMPS wurde eingeleitet (initial 15 mg/kg KG, gefolgt von 2 x 2,5 mg/kg KG/die). Nach vier Tagen waren die Spiegel im Blut auf 107, im Urin auf 195 µg/L zurückgegangen. Nach sieben Tagen wurden im Blut noch 38, im Urin 27 µg/L gefunden. Die typischen Zeichen einer akuten Quecksilbervergiftung bildeten sich nicht aus. Elektrolytverschiebungen oder andere Nebenwirkungen der Therapie wurden nicht beobachtet^{<1564>}.

In einigen Fällen von akuter Quecksilbervergiftung konnten alle therapeutischen Bemühungen ein en letalen Ausgang nicht verhindern^{<95,338,586>}. In einem Fall lag eine massive intraperitoneale Vergiftung durch abdominale Spülung mit Quecksilberoxycyanid vor. Zirka zwölf Stunden nach der Spülung, die Patientin hatte bereits eine ausgeprägte Schocksymptomatik und eine ausgeprägte schwermetallinduzierte Peritonitis entwickelt, wurden umfangreiche Maßnahmen zur Giftelimination eingeleitet. Zwar konnte der Quecksilberblutspiegel innerhalb von zwanzig Tagen von 2,4 mg/L auf 0,2 mg/L gesenkt werden, die Ausbildung von Darmnekrosen, fortschreitender Darmverfall und die Verjauchung der Bauchhöhle konnten aber nicht mehr verhindert werden^{<586>}. Ein anderer Patient verstarb 48 Stunden nach Instillation von HgCl₂ bei der chirurgischen Therapie eines Koloncarinoms am akuten Nierenversagen (Quecksilberspiegel Blut 560 µg/L)^{<95>}. In einem weiteren Fall war es nach intravenös appliziertem Sublimat und initialer Dimercaprolbehandlung sowie Dialyse bereits zu Schocksymptomatik, Anurie und Blutgerinnungsstörung und Herzstillstand gekommen, bevor die DMPS-Therapie einen Tag nach Giftaufnahme zunächst oral, dann i.v. eingeleitet wurde. Obwohl dadurch ein rascher Abfall des Hg-Spiegels im Blut erreicht wurde, verstarb der Patient am 3. Tag nach der Sublimatinjektion^{<338>}.

Mehrfach wurde die Behandlung von akuten Quecksilbervergiftungen mit oraler Gabe von DMPS beschrieben^{<272,760,809,872,1564,1610>}. Meist wurden gleichzeitig zur Antidottherapie andere Maßnahmen zur Beschleunigung der Giftelimination durchgeführt. Das DMPS-Dosierungsschema und die Dauer der Behandlung waren sehr unterschiedlich.

Weil die parenterale Form von DMPS kurzfristig nicht verfügbar war, wurde ein anderer Fall einer schweren Sublimatvergiftung oral mit DMPS (2 Tage lang 1,2 g/d in zwölf Einzeldosen, anschließend über 2 Tage mit 0,4 g/d) behandelt. Nach dreitägigem Therapieversuch mit BAL wurde über 16 Tage täglich 4 x 0,1 g DMPS parenteral verabreicht. Anschließend wurde der Patient weitere 77 Tage mit DMPS oral behandelt^{<974>}.

Auch eine 20-jährige Patientin, bei der sich bereits eine Anurie nach Ingestion von HgCl₂ in suicidal Absicht ausgebildet hatte, die Quecksilberkonzentration im Blut lag bei 950 µg/L, wurde durch Gabe von 3x100 mg DMPS täglich zusammen mit Hämo-perfusion, Hämo-filtration und Hämo-dialyse wiederhergestellt. Nach 43 Tagen setzte die Diurese wieder ein, nach 77 Tagen konnte

die Patientin aus der Klinik entlassen werden, wobei die DMPS-Therapie ambulant weitergeführt wurde^{<1318>}.

Zur Blutstillung im Operationsgebiet wurde bei einem 2-jährigen Junge versehentlich ein Tupfer mit Stieverscher Lösung (enthält 5 % HgCl₂) verwendet. Nach 5 Minuten wurde der Irrtum bemerkt und der Tupfer entfernt. Trotzdem war nach 30 - 60 Minuten der Hg-Spiegel im Blut auf 156 µg/L gestiegen. Unter oraler DMPS-Therapie normalisierten sich der Hg-Spiegel und die klinischen Symptome innerhalb von 24 Stunden^{<1407>}.

Fazit:
DMPS gilt bei akuten Vergiftungen als Antidot der Wahl. In zahlreichen Kasuistiken ist seine Wirksamkeit, auch bei Kindern dokumentiert. Wichtig dabei ist, die Therapie möglichst frühzeitig zu beginnen.

7.2.16.2.2 Subakute und chronische Vergiftungen

Bei vorhandenen Symptomen und messbar erhöhten Spiegeln (auch unter 50 µg/L) ist eine mehrwöchige DMPS-Therapie angezeigt, bis zum Verschwinden der Symptome und bis zum Absinken des Urinspiegels auf unter 20 µg/L. Das DMPS wird in einer Dosis von 2 x 2 mg/kg täglich gegeben. Das Quecksilberdepot im Hirn wird durch DMPS nicht oder nur wenig entleert^{<1110>}. Die durch das Quecksilber verminderte hormonale Funktion der Nebennierenrinde stieg unter DMPS wieder an^{<198>}.

Eine chronische Quecksilbervergiftung über 3 Monate kann zu massiven peripheren Neuropathien führen, die auch noch zwei Jahre nach Expositionsstopp persistieren, obwohl Quecksilber in Blut und Urin im Normalbereich liegen.

- Mai 1995 Wegen Halluzinationen nimmt ein schizophrener Mann über 3 Monate ein Kräuterarzneimittel, das u.a. Quecksilbersulfat enthält (Hg 10.000 ppm, Pb 116 ppm, As 18,9 ppm, Cd 0.97 ppm). Nach drei Monaten zeigt sich im
- August 1995 Gewichtsverlust, Taubheit in den Armen und Beinen, allgemeine Schwäche, Muskelschwächen. Eine Bleivergiftung wurde ausgeschlossen Die Quecksilberwerte wurden nicht bestimmt. In den folgenden 3 Monaten verschlimmerten sich die Symptome trotz zweimaliger Plasmapherese. Im
- Januar 1996 6 Monate nach Expositionsstopp, wurden folgende Quecksilberwerte bestimmt: Blut 9,9 µg/L, Urin 5,4 µg/L, Kopfhaar 14,2 µg/g (Referenz < 5,5 µg/g), Schamhaar 9,1 µg/g (Referenz 1,6 µg/g). Eine Nervenbiopsie bestätigte die Nervenschädigung.
- Zwei Jahre später war nur eine marginale Besserung zu beobachten. Der Patient konnte weder seinen Arm heben noch die Extremitäten oder den Körper bewegen^{<271>}. Der Expositionsstopp ohne zusätzliche DMPS-Therapie war offensichtlich nicht ausreichend.

Durch Behandlung mit einem versehentlich zu hoch dosierten homöopathischen Quecksilberpräparat (3 x 206 mg HgJ₂ täglich) verschlimmerte sich bei einer 68-jährigen Patientin eine seit vier Jahren bestehende Psoriasis. Das Schwermetall wirkte vermutlich als Trigger. Der Quecksilberspiegel im Blut betrug 76 µg/L, im Urin 84 µg/L. Zur Entgiftung wurden 3 x 100 mg DMPS täglich verordnet. Der Chelatbildner steigerte die renale Exkretion um den Faktor zehn. Dadurch kam es zu einer raschen Ausscheidung des Schwermetalls, verbunden mit einer kontinuierlichen

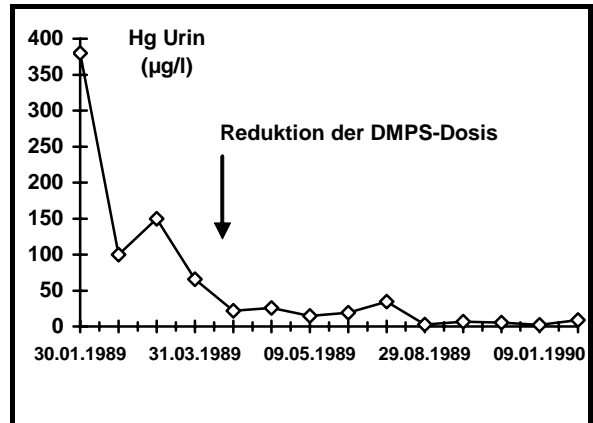
	Vollblut (µg/L)	Urin (µg/L)
bei Therapiebeginn	76	84
nach 10 Tagen	25	65
nach 26 Tagen		5,3

Quecksilberspiegel im Vollblut und im Urin während der Therapie mit DMPS^{<1544>}

Verbesserung des Hautbefundes^{<1544>}.

Bei einem einjährigen Mädchen entwickelte sich nach Verschlucken einer Quecksilberknopf-batterie (HgO) eine Diarrhöe und eine vorübergehende Proteinurie. Der Quecksilberspiegel im Serum lag nach 7 Tagen bei 120 µg/L. Unter DMPS-Therapie (über 5 Tage) stieg der Urinspiegel am 2. Therapietag auf 590 µg/L. Nach der Therapie war der Serumspiegel auf 16 µg/L gefallen^{<586>}. Zwei weitere Kinder wurden nach Verschlucken von Batterien ebenfalls mit DMPS behandelt^{<95>}.

Eine seit seiner Kindheit auftretende Schuppenflechte wurde bei einem 59-jährigen Mann seit 40 Jahren mit einer quecksilberhaltigen Mixtur (8 g Hg/100 g Salbe) extern behandelt (≈ 100 g Salbe/Jahr). Im Blut wurde ein erhöhter Quecksilber Spiegel gemessen. Eine Behandlung mit 200 mg DMPS oral täglich wurde eingeleitet, nach 4 Monaten wurde die Dosis auf 100 mg DMPS wöchentlich reduziert und über 8 Monate weitergeführt. Eine vor der DMPS-Therapie aufgetretene Tachyarrhythmie blieb bestehen^{<306>}.

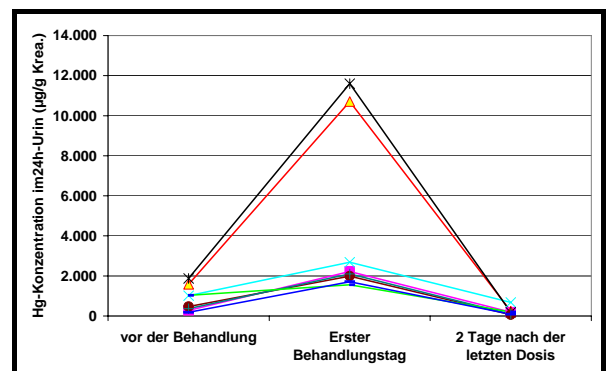


Quecksilberausscheidung im Urin unter DMPS^{<306>}

Nach 4-jähriger Anwendung einer quecksilberhaltigen kosmetischen Bleichcreme verfärbten sich bei einer 56-jährigen Patientin die Fingernägel grünlich-schwärzlich. Die Fußnägel waren unauffällig. Zusätzlich traten Durchschlafstörungen, Nervosität und starkes nächtliches Schwitzen auf. Neurologische Untersuchungen wie Schriftproben ergaben Normalbefunde. Unter DMPS fiel der Quecksilberspiegel im Serum innerhalb von 2 Wochen von 64 auf 15 µg/L. Die Quecksilberausscheidung im Urin stieg an und erreichte mit 1.660 µg/L am 10. Behandlungstag das Maximum. Nach Ende der Behandlung stieg der Quecksilberspiegel im Serum wieder an, vermutlich durch Freisetzung von Quecksilber aus der Gesichtshaut, so dass eine zweite Behandlungsserie über drei Wochen notwendig wurde. Diesmal betrug die Quecksilberausscheidung im Urin maximal 3.724 µg/Tag und fiel dann auf 88 µg/Tag ab. Die Dimaval-Therapie wurde von der Patientin gut vertragen. Die Nageldyschromie verschwand mit der Nagelneubildung^{<184>}.

Ein 21 Jahre alter Mann behandelte ein großflächiges Ekzem drei Wochen lang mit einer Salbe, die 10% Quecksilber(II)amidchlorid enthielt. Er entwickelte massive neurologische (u.a. Polyneuropathie, Depression, Zittern, Schlafstörungen) und renale (u.a. nephrotisches Syndrom, Proteinurie, verringerte glomeruläre Filtrationsrate GFR) Symptome. Außerdem wurde ein Bluthochdruck diagnostiziert, der mit Atenolol und Ramipril therapiert wurde. Der bereits vor der Vergiftung bestehende Diabetes (Typ I) war schwer zu kontrollieren. Die Insulindosis musste mehr als verdoppelt werden. Im Urin wurden 252 µg Hg/L gemessen. Eine Therapie mit Dimaval über 12 Tage wurde durchgeführt. Nebenwirkungen traten nicht auf. Der Quecksilberspiegel im Urin stieg dabei auf maximal 2,10 mg/L. 3 Monate später zeigte sich der Patient klinisch gebessert. Die Polyneuropathie war nicht mehr nachweisbar. Die Proteinurie von ursprünglich 53 g/L (11,1 g/24h) ging nach 4 Monaten auf 2,3 g/Tag, nach einem Jahr auf 0,62 g/24h zurück. Die GFR stieg wieder an. Die Insulindosis konnte wieder reduziert, Atenolol abgesetzt und Ramipril reduziert werden. Die zu Beginn der Vergiftung verlorenen 20 kg Körpergewicht wurden wieder aufgeholt^{<1126,1250>}.

8 Frauen, die bis zu 10 Jahre lang eine Calomelhaltige Gesichtscrème benutzten, zeigten hohe Werte im 24h-Urin. 6 davon waren asymptomatisch, zwei litten unter Exanthenen und Tremor. Die Frauen wurden über 5 Tage mit DMPS (200 mg/d oral) behandelt. Darunter stieg die Hg-Ausscheidung im Urin teilweise dramatisch an und lag nach Abschluss der Therapie bei allen Probandinnen unter den Ausgangswerten. Die Exantheme bei den beiden Frauen waren verschwunden, ebenso ein Tremor. Der Tremor der anderen Patientin blieb bestehen^{<463>}.

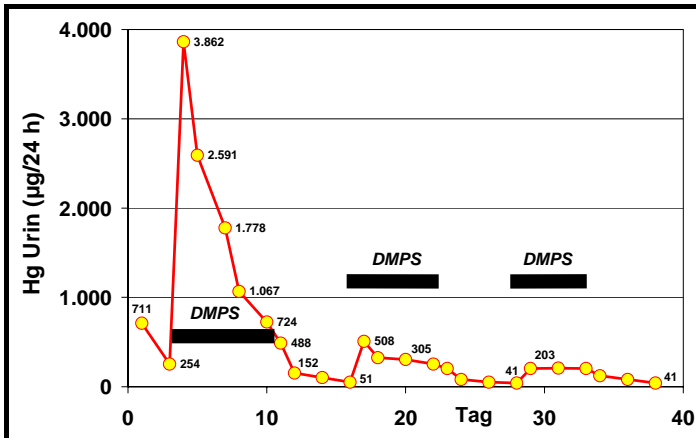


Hg-Konzentration im 24h-Urin von Anwenderinnen Calomelhaltiger Gesichtscrème^{<463>}

Ein 13 Monate altes Mädchen entwickelte am dritten Tag nach dem unbemerkten Verschlucken einer HgO enthaltenden Knopf-Batterie eine Diarrhoe. Als am 7. Tag die Hälfte der Batterie und Quecksilber im Stuhl gefunden wurde, wurde das Kind in ein Hospital gebracht, wo die andere Hälfte der Batterie im Colon nachgewiesen wurde. Es entwickelte sich eine vorübergehende Proteinurie. Der Hg-Spiegel im Serum lag bei 120 µg/L. Am 9. Tag wurde eine orale DMPS-Therapie über 5 Tage begonnen. Der Quecksilberspiegel

im Urin stieg auf maximal 590 µg/L (Tag 11). Am 17. Tag war der Spiegel im Serum auf 16 µg/L gefallen^{<1438>}.

Nach 3-monatiger Behandlung mit einer quecksilberhaltigen Creme (27% Hg) wurde ein 4-jähriges Kind aus dem Irak mit Bluthochdruck, Tachykardie, Kraftlosigkeit, Schlaflosigkeit, Erregbarkeit und Anfällen mit Zeichen einer toxischen Enzephalopathie stationär aufgenommen. Unter der Behandlung mit Antihypertensiva und Dimaval besserten sich die Symptome^{<834>}.



Durchschnittliche Hg-Ausscheidung von Hg₂Cl₂-exponierten Arbeitern während einer Intervalltherapie mit Dimaval^{<501>}

8 Arbeiter (5m, 3w) einer Kosmetikfabrik mit beruflicher Hg₂Cl₂-Exposition zeigten im oralen DMPS-Test einen 44-fachen Anstieg der Quecksilberausscheidung im Urin, ein Hinweis, dass eine Therapie mit DMPS zu einer Verringerung der Körperbelastung führen kann. Deshalb wurde eine Intervalltherapie mit Dimaval (400 mg/d) durchgeführt. Zu Beginn jedes der drei Behandlungszyklen stieg die Quecksilberausscheidung im Urin an und nahm in den nächsten Tagen wieder langsam ab^{<501>}. Dies deutet darauf hin, dass an den behandlungsfreien Tagen Quecksilber aus nicht mobilisierbaren Depots umverteilt und dadurch für das DMPS

im nächsten Behandlungszyklus erreichbar wurde.

56 Patienten erlitten nach der dermalen Anwendung von quecksilberhaltiger Salbe eine Quecksilbervergiftung (Hg im Blut bis 800 µg/L; gastrointestinale Störungen, Nephropathien, Hepatopathien, Fieber, Dermatitis) und wurden mit DMPS behandelt. Bei schweren Vergiftungen wurde zusätzlich Hämoerfusion eingesetzt. Ein frühzeitiger Therapiebeginn verhinderte schwerere Komplikationen^{<768>}.

Fazit:

Bei chronischen Vergiftungen mit anorganischem Quecksilber steigert DMPS, auch bei Kindern, die renale Schwermetallausscheidung. Bei rechtzeitigem Therapiebeginn bessert sich die Symptomatik. Wird die Therapie zu spät eingeleitet, können die Symptome teilweise bereits irreversibel sein.

7.2.16.3 Organische Quecksilberverbindungen

Kurzkettige organische Quecksilberverbindungen (R-Hg⁺, R-Hg-R) können wegen ihrer Lipophilie weit im Körper verteilt werden. Sie beeinflussen vor allem das hämatopoetische und das Nervensystem (Minamata-Krankheit, zentralnervöse Störungen)^{<22,1294,1599>}. Fetotoxische Wirkungen sind gesichert^{<22,281,966,1104>}.

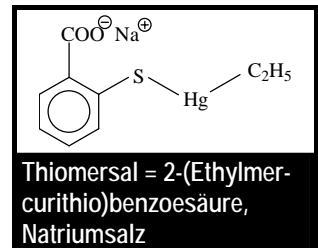
Langkettige und aromatische organische Quecksilberverbindungen neigen nach der Resorption zur Dealkylierung^{<142,280,493,1030>} und reichern sich dann als anorganisches Quecksilber in den Nieren an^{<1599>}. Der mittlere Blutspiegel von Methylquecksilber beträgt bei der Normalbevölkerung 1,7 µg/L, die tägliche Aufnahme 2 µg^{<602a>}.

„Zielorgan“ von Methylquecksilber ist das ZNS^{<2>}. Akute Vergiftungen mit organischen Quecksilberverbindungen führen deshalb hauptsächlich zu Schäden im Nervensystem. Die dosisabhängige Latenzzeit von der Aufnahme bis zum Auftreten der Vergiftungserscheinungen beträgt Wochen bis Monate. Symptome sind Unwohlsein, Parästhesien, Einschränkungen des Sehfeldes, Sprach- und Hörstörungen sowie Ataxie. Schwere Vergiftungen führen zu Koma und Tod^{<1033>}. Besonders gefährlich scheint Dimethylquecksilber, eine farblose Flüssigkeit^{<1030>}, zu sein. Es durchdringt auch Latexhandschuhe und wird transdermal aufgenommen. Bereits die Exposition weniger Tropfen kann zu einer Degeneration des zentralen Nervensystems und zum Tod führen^{<619>}.

Die Symptome einer chronischen Vergiftung mit organischen Quecksilberverbindungen sind die gleichen wie nach akuter Vergiftung, wobei der Übergang zu schweren Schäden fließend ist^{<1033>}.

Methyl-Hg wird in der Umwelt durch Mikroorganismen aus elementarem Hg gebildet und reichert sich in der Nahrungskette an. Belastet sind insbesondere Hai, Makrelen, Schwertfisch und großer Thunfisch^{<1033>}. Fisch ist deshalb die Hauptquelle für die Methyl-Hg-Exposition des Menschen^{<493,1033,1313>}.

Bei Vergiftungen mit organischen Quecksilberverbindungen spielen neben quecksilberhaltigen Saatschutzmitteln Arzneistoffe wie Thiomersal (Konservierungsmittel), Phenylquecksilbersalze (Antiseptika, Desinfektionsmittel) oder Mercuriochrom (Wunddesinfektionsmittel) oft eine Rolle^{<807,1027>}. So berichten z. B. Lowell et al. von einem Patienten, der nach einer hochdosierten Therapie mit Hepatitis-B Immunglobulinen Vergiftungssymptome durch das Thiomersal zeigte^{<859>}. Die europäische Zulassungsbehörde plädiert, aus Vorsichtsgründen Thiomersal als Konservierungsstoff möglichst rasch zu ersetzen^{<1028>}. Die sensibilisierende Wirkung organischer Quecksilberverbindungen ist durch Untersuchungen am Menschen und am Tier nachgewiesen^{<1027>}.



Organische Hg-Verbindungen werden im Gastrointestinaltrakt praktisch komplett resorbiert^{<1033,1313>} und schnell über den gesamten Organismus verteilt^{<1313>}. Außerdem sind sie in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden^{<1104>} und gehen in die Muttermilch über^{<493>}. Ferner passieren sie die Plazenta und reichern sich im Fetus an. Die Spiegel im fetalen Blut sind höher als in dem der Mutter. Die Ausscheidung findet zu 90 % über den Stuhl statt^{<493>}. Die biologische Halbwertszeit von Methylquecksilber beträgt 48-65 Tage^{<493,1030>}.

DMPS war bei Vergiftungen mit organischem Quecksilber ein wirksames Antidot^{<947>}. „In experimental models, DMPS has been suggested as a useful drug to prevent fatal damage in fetus associated with methyl mercury exposure during pregnancy. This chelating agent was also able to protect the pregnant mice against methyl mercury exposure“^{<538a>}. Auch Wochen und Monate nach der Vergiftung kann eine Therapie mit DMPS noch sinnvoll sein^{<63>}. Allerdings kann DMPS bei chronischen Vergiftungen die neurologischen und psychischen Symptome nicht immer bessern^{<1532>}. Andere empfehlen bei Methylquecksilbervergiftungen DMSA^{<29>} oder eine Kombinationstherapie von DMPS und DMSA^{<1103>}. „Good experimental and clinical evidence shows that hemodialysis with N-acetylcysteine or cysteine infusion combined with oral administration of DMPS can drastically reduce the concentration of alkylmercury in the brain and the body... This therapy should be the first choice in any progressive state of intoxication. The treatment can be followed by continuous therapy with DMPS to reduce the body from alkylmercury further“^{<163>}.

Für Phenyl- und Methoxyethylquecksilber wird empfohlen: „Severe renal damage from these compounds should be treated with oral administration of DMPS.... BAL is contraindicated because it forms lipid-soluble complexes with the organic mercury compounds and redistributes mercury to the brain, whereby it may cause severe disturbance in the CNS“^{<163>}.

7.2.16.3.1 Akute Vergiftungen

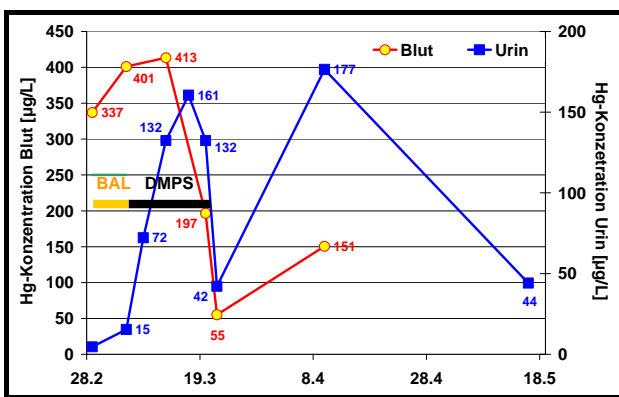
Ein 20-jähriger Patient wurde nach suizidaler Einnahme u.a. eines Methylquecksilberhaltigen Fungizids mit Hämodialyse (bei gleichzeitiger Gabe von N-Acetylcystein) und D-Penicillamin behandelt. Nach drei Tagen wurde die Therapie auf 200 mg DMPS oral alle 6 Stunden über 14 Tage umgestellt. DMPS war effektiver als DPA hinsichtlich der Quecksilberausscheidung. Der Patient überlebte die Vergiftung ohne schwerere Intoxikationserscheinungen. Der Serumspiegel von Zink und Kupfer blieb unter der Therapie im Normalbereich^{<872>}.

Ein 40-jähriger Mann trank in suizidaler Absicht eine wässrige Lösung mit 5 g Thiomersal. Fünf Minuten später erbrach er spontan und wurde mit Übelkeit und Erbrechen in das örtliche Krankenhaus eingeliefert. Nach Magenspülung und Gabe von 300 mg DMPS über eine Magensonde wurde er in eine Universitätsklinik verlegt. Dort wurde zusätzlich eine blutige Gastritis diagnostiziert. Neben DMPS oral wurden zusätzlich DMPS parenteral und DMSA oral verabreicht.

1. Tag Beginn eines akuten polyurischen Nierenversagens, das sich bei konservativer Therapie innerhalb von 40 Tagen besserte.

- 4. Tag Fieber bis zu 40 °C ohne Infektion.
- 6. Tag Gingivitis und Exanthem, Entwicklung einer Polyneuropathie.
- 11. Tag Delirium bis Koma, Veränderungen im EEG.
- 16. Tag Beginn der mechanischen Beatmung.
- 19. Tag Besserung der neurologischen Symptome, der Blutspiegel fiel auf unter 100 µg/L.
- 148. Tag Der Patient war weitestgehend wiederhergestellt. Lediglich in zwei Zehen blieben Empfindungsstörungen.

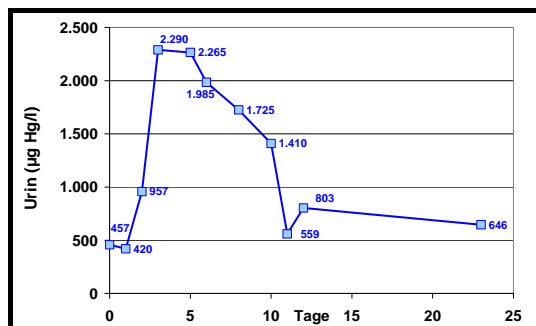
Die maximalen Spiegel betragen im Blut 14 mg/L, im Serum 1,7 mg/L, in der Cerebrospinalflüssigkeit 25 µg/L und im Urin 10,7 mg/L. Es bestand keine Korrelation zwischen der Konzentration im Blut und der CSF. In den ersten drei Tagen der Behandlung wurde mehr Schwermetall ausgeschieden als in den restlichen 140 Tagen. Die Halbwertszeit des Quecksilbers betrug $t_{1/2\alpha} = 2,2$ Tage und $t_{1/2\beta} = 40,5$ Tage. Obwohl der Patient die massive Thiomersalvergiftung überlebte, konnte in diesem Fall labormäßig kein eindeutiger Effekt von DMPS und DMSA auf die renale Quecksilberausscheidung nachgewiesen werden. Ob die Ausscheidung über den Stuhl erhöht war, wurde nicht untersucht^{<1059,1140>}.



Quecksilberausscheidung unter BAL (29.2 - 6.3) und 6 x 50 mg DMPS/d (6.3 - 20.3.)^{<586>}

Ein 15-Jähriger wurde wegen Einnahme einer unbekanntem Menge an Fusariol (Cyanoethylquecksilber) in einem Krankenhaus aufgenommen. Nach Magenspülung wurden Kohle und Natriumthiosulfat verabreicht und eine forcierte Diurese eingeleitet. Zunächst wurde mit BAL therapiert, bevor auf DMPS umgestellt wurde, wodurch eine deutliche Steigerung der Quecksilberausscheidung erreicht wurde. Während der DMPS-Gabe traten Übelkeit, Brechreiz und Kopfschmerz auf, die aber beherrschbar waren. Veränderungen in Blutbild, den Transaminasen und bei den Serum-elektrolyten wurden nicht beobachtet^{<586>}.

Zwei Stunden nach Einnahme von 5.682 mg des Fungizids Methoxyethylquecksilberchlorid [$\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Hg-Cl}$] (= 4.375 mg Hg) in suizidaler Absicht wurde eine 49-jährige Frau in die Klinik aufgenommen. Es ist bekannt, dass die Verbindung relativ schnell abgebaut und anorganisches Hg^{2+} gebildet wird. Trotz Erbrechen und Magenspülung wurden 700 - 1.000 mg Hg resorbiert, von denen nur 11 mg durch Hämoperfusion entfernt wurden. Der Blutspiegel wurde dadurch halbiert. Zusätzlich wurde eine forcierte Diurese eingeleitet. Eine alternierende Therapie mit 3 x 300 mg DPA/Tag bzw. 3 x 100 mg DMPS oral/Tag über 12 Wochen führte zu einer renalen Ausscheidung von kumuliert 500 mg Hg. Die Chelatbildner reduzierten die Proteinbindung des Fungizids und steigerten dadurch dessen renale Eliminierung. Nach 4 Wochen konnte die Patientin entlassen werden, ohne dass trotz Blutspiegeln bis zu 2.400 µg/L toxische Symptome an den Nieren oder dem Zentralnervensystem aufgetreten waren^{<760>}.



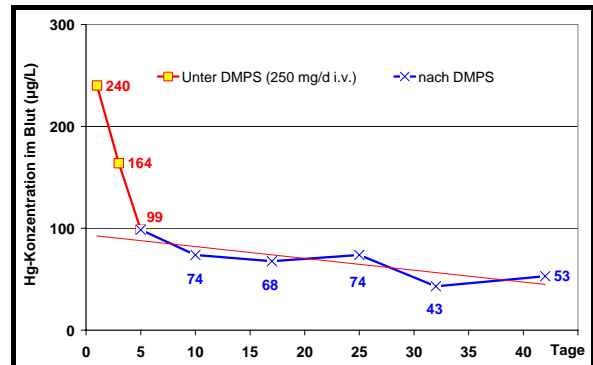
Quecksilberausscheidung im Urin unter DMPS nach Vergiftung mit Merbromin^{<290>}

10 Stunden nach dem Trinken von 10 mL einer Merbrominlösung (2%ig) wurde ein Junge ($2^{11}/_{12}$ Jahre alt) ohne klinische Symptomatik stationär aufgenommen. Der Hg-Spiegel im Blut lag bei 62,1 µg/L, im Urin bei 457 µg/L. Eine orale DMPS-Therapie mit 40 mg/die wurde eingeleitet, die nach der Entlassung noch 10 Tage ambulant fortgeführt wurde^{<290>}.

Bei einer 69-jährigen Frau wurde Merbrominlösung intrathekal appliziert. Innerhalb von 24 Stunden entwickelten sich neurologische Ausfallerscheinungen. Im Liquor, Blut und Urin wurden hohe Hg-Spiegel gemessen. Neben operativer Behandlung (Debridement, Drainage) wurde DMPS parenteral verabreicht (Keine Angabe zur Dosis). Nach 3 Tagen konnte die Patientin extubiert und von der

Intensiv- auf die Normalstation verlegt werden. Wegen einer möglichen Unverträglichkeit wurde die Therapie auf DMSA umgestellt^{<1388>}.

Bei einer 84-jährigen dialysepflichtigen Frau kam es zu einer versehentlichen Einnahme von ca. 100 mL einer 2%igen Merbrominlösung. Kurz danach lag der Blutspiegel bereits bei 240 µg/L. Zunächst wurde konventionell mit Magenspülung und Gabe von Aktivkohle behandelt. 10 Stunden nach der Aufnahme wurde mit der DMPS-Therapie begonnen. Während 5 Tagen wurden täglich 250 mg DMPS i.v. verabreicht. Dazu wurden Hämodialysen durchgeführt. Unter dieser Therapie wurde eine deutliche, kontinuierliche Abnahme der Hg-Konzentration im Blut beobachtet^{<591>}. Nach Absetzen der Therapie nahm der Hg-Spiegel im Blut nur noch langsam ab.



Hg-Konzentration während und nach der Therapie mit DMPS bei einer dialysepflichtigen Patientin^{<591>}

Verbindungen mit radioaktivem Quecksilber (Chlormerodrin ²⁰³Hg) werden zur Nierenzintigraphie eingesetzt, da sich das Schwermetall in diesem Organ anreichert. Durch anschließende i.m.-Gabe von DMPS wurde die Nuklidelimination gefördert. Während bei der unbehandelten Kontrollgruppe 39,7 % der applizierten Dosis an ²⁰³Hg in den nächsten 7 Tagen im Urin ausgeschieden wurden, schieden die 9 untersuchten Patienten (6 Ampullen DMPS i.m. über 3 Tage) im gleichen Zeitraum 74,5 % der Dosis aus. Wie Szintigraphien zeigten, wurden der ²⁰³Hg-Spiegel und damit auch die Strahlenbelastung der Nieren so rasch vermindert. Nebenwirkungen der DMPS-Therapie wurden nicht beobachtet^{<742,1069>}.

Fazit:

Bei akuten Vergiftungen mit organischem Quecksilber steigert DMPS, auch bei Kindern, die renale Schwermetallausscheidung. Erfahrungen, wieweit dies den klinischen Verlauf beeinflusst, sind allerdings nur wenige publiziert worden.

7.2.16.3.2 Chronische Vergiftungen

6.530 Personen im Irak aßen 1972 aus mit Methylquecksilber verseuchtem Getreide hergestelltes Brot. 459 davon starben. Im Blut wurde überwiegend organisches, aber in geringen Mengen auch anorganisches Hg nachgewiesen. Einige wurden mit verschiedenen Antidoten behandelt und deren Einfluss auf die biologische Halbwertszeit des Quecksilbers verglichen. 10 Patienten im Alter von 3 bis 35 Jahren erhielten DMPS i.m., wobei zwischen der Giftaufnahme und dem Therapiebeginn bis zu 150 Tage vergangen waren. Die Quecksilberspiegel im Blut zu Beginn der Behandlung schwankten zwischen 931 bis 5.700 ppb. Die Patientin mit der höchsten Belastung verstarb trotz der Behandlung. Die Gabe von DMPS reduzierte die Halbwertszeit im Blut von 62 Tagen (Placebo bzw. ohne Behandlung) auf 10 Tage. Die Elimination erfolgte überwiegend über den Urin. Nebenwirkungen wurden

Chelatbildner	Patienten	Halbwertszeit
Kontrolle	16	62 Tage
Thiol-Polystyrolharz (oral)	8	20 Tage
DPA (oral)	12	26 Tage
N-Acetyl-DL-Penicillamin (oral)	17	24 Tage
DMPS (i.m.)	10	10 Tage

Halbwertszeit von Hg im Blut bei Vergiftung mit Methylquecksilber und Gabe verschiedener Antidota^{<281>}

nicht beobachtet. Der Hämatokritwert blieb im Normbereich. Im Urin und Blut wurde überwiegend organisches Quecksilber nachgewiesen. Anorganische Schwermetallverbindungen traten nur in Spuren auf (<10%). DMPS war im Vergleich zu den anderen Antidoten am wirkungsvollsten. Auch bei der Quecksilberausscheidung im Urin war DMPS dem DPA überlegen, die Hg-Konzentration im Urin war ca. 10-mal so hoch. Zur klinischen Symptomatik stellten die Autoren allerdings fest „It is our belief, that when there was severe structural damage after a long period of heavy exposure, little could be achieved by the drugs tested“^{<22,114,281>}.

Fünf Monate lang klagte ein bis dahin gesundes Mädchen (9¼ Jahre) über Bauchschmerzen. Innerhalb von drei Monaten kamen Zitterschrift infolge eines Tremors sowie rastlose Bewegungen des linken Armes und der Lippen hinzu. Nach der Diagnose Quecksilberintoxikation wurde eine Langzeittherapie mit DMPS (insgesamt 2,2 g DMPS) eingeleitet. Die Quecksilberwerte gingen zurück, die klinischen Symptome besserten sich langsam, aber kontinuierlich. Als Vergiftungsquelle wurde quecksilberbeiztes Saatgut identifiziert, das das Kind häufig gelutscht hatte^{<201>}.

Verlauf	Aufgenommene Hg-Menge mg C ₂ H ₅ HgCl/kg KG	Quecksilber im Urin		
		Vor der Therapie µg/L	µg/Tag	Unter der Therapie µg/L
Mild	0,5 - 1	28	54	95
Mittel	1 - 2	69	140	165
Schwer	2 - 3	39	75	310
Letal	>4			

Krankheitsverlauf und Quecksilberwerte bei 40 Patienten vergiftet mit Ethylquecksilber^{<1620>}

41 Patienten litten 5 Monate nach dem Essen von Reis, der mit Ethylquecksilber behandelt war, immer noch an den Symptomen der Vergiftung. Bei 27 Patienten wurde eine Intervalltherapie mit DMPS (250 mg i.m.), bei 13 mit DMSA (2 x 500 mg i.v.) über drei Tage eingeleitet. Nach 4 Tagen Therapiepause wurde wieder 3 Tage lang behandelt. Die Patienten erhielten bis zu 8 Therapiezyklen. Dabei war DMPS dem DMSA leicht überlegen. Allerdings waren die Symptome bereits teilweise irreversibel, so dass nicht mehr alle Patienten symptomfrei wurden. Die 13 unbehandelten Patienten zeigten dagegen nur wenig Besserung ihrer Symptomatik. Es bestand eine Korrelation zwischen der Schwere der Symptome und den Quecksilberwerten unter der DMPS-Therapie, nicht jedoch zu den Quecksilberwerten vor der Behandlung^{<1620>}.

Von 22 Arbeitern, die beruflich organischen Quecksilberverbindungen (Diethylquecksilber, Ethylquecksilber) und Quecksilberdampf exponiert waren, litten 7 an einer leichten, 10 an einer mittleren und 5 an einer schweren Quecksilbervergiftung. Allen wurde über 7 Tage verteilt 50 mL einer 5%igen DMPS-Lösung i.m. verabreicht. Die Injektionen wurden meist gut vertragen, allerdings traten bei einigen Schmerzen im Injektionsbereich auf, die bis zu einer Stunde anhielten. Bei 6 Patienten trat am 2. bis 3. Tag eine vorübergehende Verschlimmerung der bestehenden Symptomatik (Kopfschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, schlechter Schlaf oder allgemeine Schwäche auf. Bei 2 Patienten wurden während der DMPS-Therapie Hautveränderungen allergischen Ursprungs gesehen. Generell bewirkte die Behandlung jedoch eine Steigerung der Quecksilberausscheidung im Urin und Stuhl sowie eine Besserung der subjektiven Symptomatik^{<92>}.

Bei 9 Arbeitern wurde DMPS als Aerosol verabreicht. Die Patienten inhalierten über 10 Tage zweimal täglich je 5 mL einer 5%igen Lösung. Die Therapie wurde gut vertragen und von keinerlei Missempfindungen begleitet. Die Quecksilberausscheidung im Urin und Stuhl erhöhte sich beträchtlich, die Vergiftungssymptome verschwanden. Auch eine prophylaktische Aerosolgabe wurde verabreicht^{<92>}.

Bei Arbeitern, die organischen Quecksilbervergiftungen exponiert waren, bewirkte die orale Gabe von 2 x 500 mg DMPS täglich über 3 Tage einen starken Anstieg der Hg-Ausscheidung im Urin. Die Proteinbildung im Blut normalisierte sich. Die Patienten fühlten sich besser. Nebenwirkungen wurden bei der oralen Gabe von DMPS nicht beobachtet^{<1453>}.

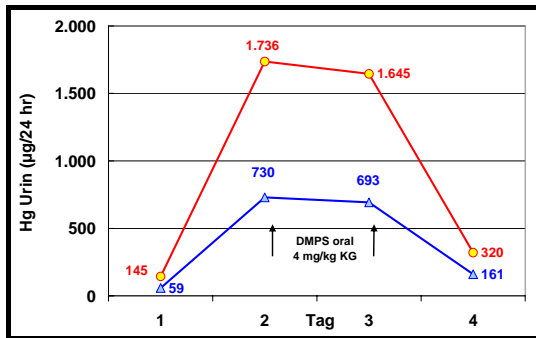
Fazit:
Bei chronischen Vergiftungen mit organischem Hg senkt DMPS die Halbwertszeit des Schwermetalls im Menschen. Auch bei spätem Therapiebeginn wird die renale Ausscheidung gesteigert. In den meisten Fällen führt dies zu einer Besserung der Symptome, außer wenn die Veränderungen bereits irreversibel sind.

7.2.16.4 Quecksilberdampf

Quecksilber verdampft bereits bei Raumtemperatur. Mit steigender Temperatur nimmt die Verdampfung zu. Quecksilberdampf ist farb- und geruchlos^{<1030>}. Vergiftungen durch Quecksilberdampf können z. B. an quecksilberverarbeitenden Arbeitsplätzen^{<204,1075,1282,1385>} oder nach Bruch eines Quecksilberthermometers^{<1506,1510>} vorkommen.

Dampfförmiges Quecksilber wird wegen seiner Lipophilie und hohen Diffusionsfähigkeit leicht resorbiert^{<18>} (Resorptionsrate in der Lunge: 80 %^{<121,280,1033,1313>}) und schnell im Organismus verteilt. Es überwindet sowohl die Blut-Hirn- als auch die Plazentaschranke^{<839,1313>} und reichert sich im Fetus an^{<493>}. Inhalativ aufgenommenes Quecksilber kann deshalb in das Gehirn und ZNS gelangen^{<272,1236>} und langsam zu einer neurologischen Symptomatik^{<2>} führen. Das absorbierte Quecksilber wird im Körper durch Katalasen zu Quecksilberionen oxidiert^{<235,1018,1030,1236>}. Im Gehirn bewirkt dies eine erschwerte Hg-Elimination („Quecksilberfalle“^{<290>})^{<204,282,493,1143,1236>}, so dass die Depots für Jahre bestehen bleiben^{<1236>}. Deshalb wird nach inhalativer Hg-Intoxikation bis zu zehnmal mehr Hg gefunden als bei gleicher Quecksilberbelastung mit Quecksilbersalzen^{<1104>}.

Die Symptome sind abhängig von Zeit und Dosis^{<204>}. In hohen Konzentrationen kann Hg-Dampf zu Lungenschäden und Tod durch Atemwegsversagen führen^{<493>}. Bei akuten Vergiftungen beherrschen die Schädigungen der Atemwege (Atemnot, Reizhusten, Lungenödeme, Lungennekrosen) das klinische Bild^{<121>}. Patienten, die Hg-Dampf ausgesetzt waren, berichten außerdem von Metallgeschmack im Mund^{<1030,1033>}, Übelkeit, entzündlichen Prozessen in der Mundhöhle und den Atemwegen, Dyspnoe, Hämoptoe, Speichelfluss, Sprach- und Bewegungsstörungen, Anurie und Niereninsuffizienz^{<1033>}.



Hg-Ausscheidung von 2 beruflich Hg exponierten Arbeitern vor, während und nach DMPS^{<274>}

DMPS ist Mittel der Wahl bei Intoxikationen mit Hg-Dampf^{<204>}. Es steigerte die renale Ausscheidung von Quecksilber^{<274>} bei beruflich Exponierten und war dem BAL überlegen^{<782>}. Bei Arbeitern mit lange andauerndem Quecksilberkontakt steigerte DMPS die Hg-Ausscheidung^{<910>} und verringerte die Halbwertszeit von 33,1 auf 11,2 Tage^{<1030>}. Bei zwei ehemaligen Arbeitern einer Quecksilbermine steigerte die orale Gabe von DMPS die Hg-Ausscheidung im 24h-Urin. Der Hg-Spiegel im Blut blieb unverändert^{<402>}. „The prognosis in pronounced intoxication by mercury vapor involving severe tremor and mental changes is, according to what is found in the literature, remarkably good with complete regression if exposure ceases. Cases of successful treatment with DMPS have been reported in the literature“^{<163>}. „Although there are no controlled clinical data to show that chelation therapy improves outcome in patients with neurological features of mercury poisoning, DMPS, 30 mg/kg/day p.o., increases urinary mercury elimination and reduces blood mercury concentrations. Case reports suggest benefit“, wie z. B. durch eine Handschriftenprobe gezeigt wurde^{<203d>}. „Wenn die Diagnose einer inhalativen Vergiftung gesichert ist, muss unverzüglich die Antidottherapie eingeleitet werden. Bei normaler Nierenfunktion lässt sich die Urinausscheidung des Hg mit dem Komplexbildner Dimercaptopropansulfonsäure-Natrium ... auf das 10- bis 100fache steigern. ... Gelegentlich wird Hämodialyse oder Hämo-perfusion notwendig.“ Die Behandlung mit D-Penicillamin oder BAL (2,3-Dimercaptopropanol ist weniger effektiv und nebenwirkungsreicher“^{<386a>}.

7.2.16.4.1 Akute Vergiftungen

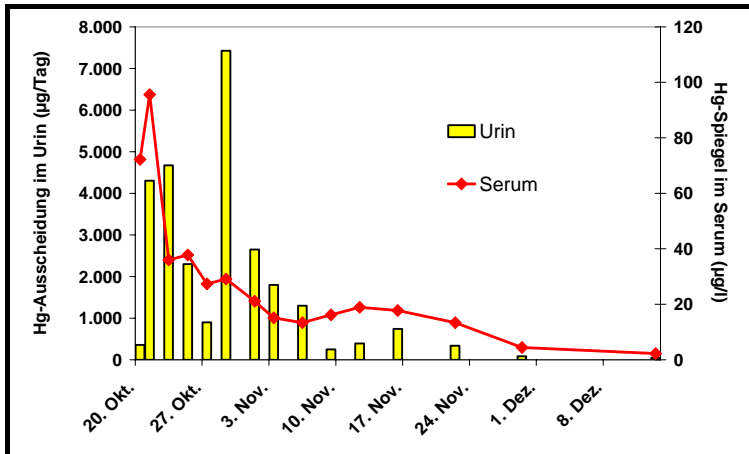
Bei einem 87-jährigen Mann führte das Einatmen von Quecksilberdämpfen, die beim Erhitzen von Quecksilbersulfid entstanden, zu einem akuten Lungenversagen, so dass er maschinell beatmet werden musste. Erst nach 6 Tagen wurde die Quecksilberintoxikation erkannt und eine Therapie mit DMPS, DPA und Methylprednisolon eingeleitet. Obwohl der Quecksilberspiegel im Serum von 330 µg/L auf 27 µg/L gesenkt werden konnte, waren die Schädigungen der Lunge bereits irreversibel, so dass der Patient 39 Tage nach der Intoxikation verstarb^{<593>}.

Ein 19-jähriger erhitzte in suizidaler Absicht Hg und atmete über 6 Stunden die Dämpfe ein. 12 Stunden später wurde er bereits anurisch stationär aufgenommen. Der Hg-Spiegel im Blut betrug 1.800 µg/L und stieg bis auf 5.300 µg/L. Im Bronchialsekret wurden 6.000 µg/L gemessen. Zunächst wurde BAL, danach DMPS (keine Angaben zur Art der Gabe und Dosierung!) verabreicht. Außerdem wurden Dialyse, Hämo-perfusion und Plasmaseparation durchgeführt. Die Hg-

Fazit:

Bei akuten Vergiftungen mit Quecksilberdampf war DMPS ohne Wirkung. In beiden bekannten Kasuistiken konnten zwar die Schwermetallspiegel im Blut gesenkt werden, trotzdem verstarben die Patienten 24 bzw. 39 Tage nach der Intoxikation.

Spiegel im Blut sanken. Nach neun Tagen setzte die Diurese wieder ein. Die Hg-Konzentration im



Urin lag bei 600 - 800 µg/L. Trotzdem verstarb der Patient 24 Tage nach der Intoxikation an einer nicht beherrschbaren respiratorischen Insuffizienz^{<569>}.

7.2.16.4.2 Chronische Vergiftungen

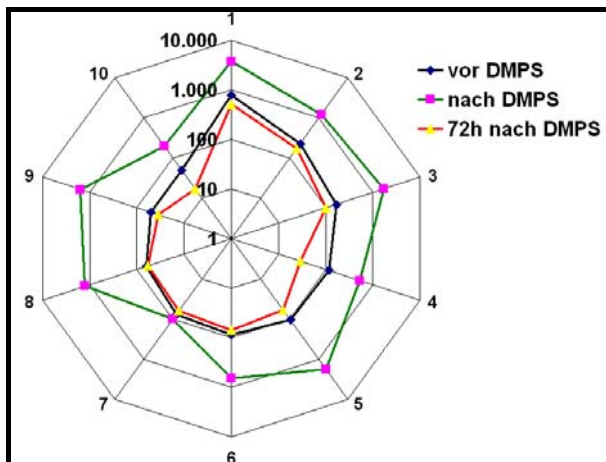
Bei einem 14-jährigen Mädchen wurden lange Zeit die zunächst im Vordergrund stehenden psychischen und neurologischen Symptome als angstneurotisches Syndrom gedeutet. Wenig später kamen starkes Schwitzen und nächtliche Schlaflosigkeit hinzu. Da die vorgenommenen Untersuchungen keine pathologischen Befunde ergaben,

Quecksilberausscheidung im Urin und Hg-Spiegel im Serum unter Therapie mit DMPS bei einem 14-jährigen Mädchen^{<1104>}

wurden die Symptome als Ausdruck einer psychischen Störung gewertet. Ruhetremor, Lockerung der Zähne und ein Exanthem mit generalisiertem Juckreiz kamen hinzu, bevor nach drei Monaten die Diagnose chronische Hg-Intoxikation gestellt wurde. Ursache war verschüttetes Hg, das sich mit dem Staubsauger nicht vom Teppichboden entfernen ließ. Eine DMPS-Therapie mit 3 x 100 mg alle zwei Tage wurde begonnen. Die Urinausscheidung wurde bis auf über das 14-fache gesteigert. Die Therapie wurde von der Patientin gut vertragen. Mit dem Absinken des Serumspiegels bildeten sich die Krankheitssymptome langsam zurück^{<185,1104>}.

6 Patienten, die beim Schmelzen von Amalgam Quecksilberdämpfe eingeatmet hatten, wurden bis zu 15 Tage mit DMPS oral (2 x 100 mg/Tag) behandelt. Die Hg-Ausscheidung im Urin wurde gesteigert. Zwei der Patienten entwickelten einen flüchtigen Hautausschlag. Es war allerdings unsicher, ob DMPS die direkte Ursache dafür war^{<902>}.

Ein 13-jähriger Junge spielte mit metallischem Hg und verteilte es in seinem Schlafzimmer. In den nächsten 3 Wochen entwickelten sich eine leichte Proteinurie, Hypertension, Krämpfe, Veränderungen im EEG und Hautreaktionen, bevor die Diagnose einer Hg-Intoxikation gestellt wurde. Eine Therapie mit DPA wurde nach 10 Tagen auf BAL und weiteren 10 Tagen auf DMPS (10 mg/kg und Tag) umgestellt. Allerdings machen die Autoren keine Angabe zur Art der Anwendung. Der Hg-Spiegel im Blut fiel innerhalb dieser Zeit von 5,9 auf < 2 µg/L, der Blutdruck normalisierte sich. Einen Monat später verstarb der Junge unerwartet. Da keine Autopsie vorgenommen wurde, gibt es keinen Hinweis auf die Todesursache^{<783>}.



Hg-Ausscheidung im Urin (µg/g Kreatinin) bei 10 Arbeitern vor, 24 h und 3 Tage nach der letzten Gabe von 3 x 100 mg DMPS oral^{<1449>}

10 Arbeiter einer quecksilberverarbeitenden Fabrik mit Urinspiegeln über 50 µg Hg/g Kreatinin wurden 5 Tage oral mit 3 x 100 mg DMPS/d behandelt. Die Urinausscheidung des Schwermetalls wurde signifikant gesteigert. Auffallend ist, dass bei ähnlicher Quecksilberausscheidung

vor DMPS (Arbeiter 6-10) die erste 24-Stunden-Ausscheidung nach Beginn der DMPS-Therapie sich bis um den Faktor 15 unterscheidet^{<1449>}.

Ein 40-jähriger Arbeiter einer Chemiefabrik litt an Übelkeit, Unterleibs- und Kopfschmerzen, erhöhter Temperatur sowie Symptomen einer Gingivitis. Die neurologische Untersuchung ergab einen Nystagmus, der Romberg-Test war positiv. Im Urin wurden sehr hohe Quecksilberspiegel gemessen (830 µg/L). Ursache war ein fehlerhafter Filter der Gesichtsmaske. Unter einer parenteralen Therapie mit DMPS verschwanden die Symptome und die Quecksilberkonzentration im Urin normalisierte sich. Schädigungen innerer Organe wurden nicht festgestellt. Die neurologischen Symptome verschwanden im Laufe der Monate. Bei einer Nachuntersuchung nach 1½ Jahren wurden keine Folgen der akuten Hg-Dampfintoxikation mehr gefunden^{<1637>}.

Durch Spielen mit 5 bis 10 Liter metallischem Hg wurden insgesamt 225 Personen in Großbritannien kontaminiert. Bei 13 davon entwickelten sich klinische Symptome. Von diesen wurden 5 mit DMPS behandelt. Diese Therapie führte zu einem Abfall der Hg-Spiegel im Blut^{<1059>}.

Arbeiter, die beruflich mit dem Recycling von Fluoreszenzlampen beschäftigt waren, zeigten 6 Monate nach Beschäftigungsbeginn Symptome einer Quecksilbervergiftung. Die Hg-Konzentration im 24 Stunden-Urin stieg nach einmaliger Gabe von 300 mg DMPS oral von 118 auf 2.208 µg/L bzw. von 158 auf 1.242 µg/L^{<104>}. Nach Absetzen der Therapie ging die Ausscheidung sofort zurück^{<274>}. Bei einem Patienten mit einem nephrotischen Syndrom erfolgte eine „Ausschwemmtherapie mit DMPS“^{<651>}. Die zweimalige i.m.-Gabe von je 250 mg DMPS steigerte bei quecksilberexponierten Arbeitern (Thermometerherstellung, Chlor-Alkali-Elektrolyse) die Quecksilberkonzentration im Urin auf das bis zu 200-fache bis teilweise über 10.000 µg/L. Bei der Kontrollgruppe betrug der Anstieg nur das 20-fache. Auch nach Mobilisation lag die Urinkonzentration bei allen unter 100 µg/L. Daneben verdoppelte die Gabe von DMPS auch die Quecksilberkonzentration in der Galle. Eine Kombination von DMPS und Spirolakton führte sogar zu 7-fach höherer Quecksilberkonzentration in der Galle^{<276>}.

60 Bewohner im Umfeld einer Goldmine auf den Philippinen (Mt. Diwata), in der mit Hilfe von Hg Gold gewonnen wurde, wurden als Hg-vergiftet

		Mt. Diwata	Monkayo
Fallzahl		60	35
Hg Haar vor Behandlung	ng/g	6,93	6,03
Anteil CH ₃ -Hg im Haar	%	82	31
Hg-Blut vor Behandlung	µg/L	22,1	19,2
Hg Urin vor Behandlung	µg/g Krea	5,4	8
Hg Urin 4 Std. nach der ersten Gabe von 200 mg DMPS	µg/g Krea	1049	74,9
Hg Urin nach Ende der Behandlung	µg/g Krea	97,4	10,2
Hg Blut nach Ende der Behandlung	µg/L	21,8	15,2

Einfluss einer 14-tägigen Therapie mit DMPS auf die Hg-Parameter chronisch Hg-vergifteter Probanden auf den Philippinen^{<199>}

diagnostiziert. Weitere 35 Personen abwärts am Fluss lebend, in den die Hg-Abfälle gelangten (Monkayo), litten ebenfalls unter dieser Vergiftung. Untersuchungen von Haaren ergab, dass diese Probanden überwiegend mit Methylquecksilber belastet waren. Bei den meisten der 95 Patienten wurden neurologische Symptome wie Tremor festgestellt. Alle wurden mit 2x200 mg DMPS/Tag (Kinder 5 mg/kg KG) über 14 Tage behandelt (Die Therapiedauer war vorher festgelegt, da eine Hg-Bestimmung vor Ort nicht möglich war!). Bei einem Mädchen wurde die Therapie nach der ersten Gabe wegen des Auftretens einer allergischen Hautreaktion abgebrochen. Trotz der relativ kurzen Behandlungsdauer berichteten über 2/3 der Patienten von einer spürbaren Besserung, obwohl sie weiterhin in der belasteten Region wohnten. Verschiedene neurologische Untersuchungen und neuro-psychologische Tests bestätigten die subjektiven Patientenberichte. 3 % der Behandelten gaben eine Verschlechterung an. Allerdings waren die Hg-Werte in Blut und Urin nach Beendigung der Therapie immer noch hoch, was zeigt, dass die festgelegte Therapiedauer von 14 Tagen nicht ausreichend war^{<199>}.

22 Arbeiter mit berufsbedingter Hg-Intoxikation (organisches Hg, Hg-Dampf) zeigten erhöhte Ermüdbarkeit, sexuelle Schwäche, Neuralgie, Polyneuritis und pathologische Veränderungen innerer Organe. Sie wurden mit DMPS i.m. behandelt. Die Injektionen wurden gut vertragen. Gelegentlich traten vorübergehende Schmerzempfindungen am Injektionsbereich auf. In zwei Fällen wurden während der Therapie allergische Hauterscheinungen beobachtet. Durch die DMPS-Gabe stiegen die Hg-Ausscheidungen in Urin und Kot stark an, das subjektive Empfinden der Arbeiter besserte

sich. Bei 6 Personen war, bedingt durch eine starke Hg-Mobilisierung aus den Depots, eine kurzfristige Verschlechterung der Symptomatik zu beobachten^{<92>}.

Zwei Arbeiter mit einer Intoxikation durch Quecksilberdampf wurden 60 Tage lang mit DMPS (300 bis 400 mg oral/Tag) behandelt. Die biologische Halbwertszeit wurde von durchschnittlich 33 Tagen auf 11 Tage verkürzt. Die bei dem einen Arbeiter vorhandenen Symptome verschwanden, beim

	n	gebessert	unverändert
Appetitlosigkeit	27	23	4
Fingertremor	42	5	37
Gedächtnisstörungen	78	9	69
Kopfschmerzen	50	41	9
Müdigkeit	78	58	20
Reizbarkeit	42	10	32
Schlaflosigkeit	60	52	8
Schmerzen	45	33	12
Schwindel	71	60	11
Schwitzen der Hände	53	31	22
Zahnfleischatrophie	46	0	46
Zahnfleischbluten	56	42	14
Zahnschmerzen	55	45	10
Zahnverlust	43	0	43

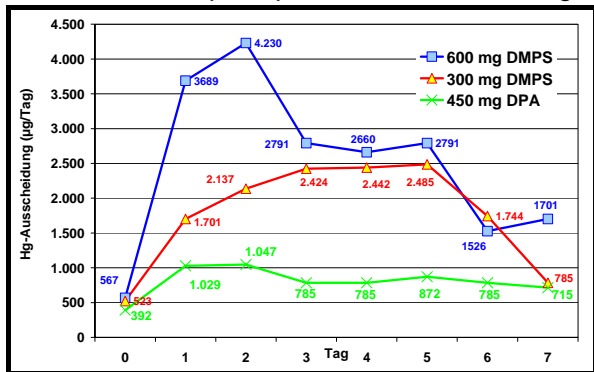
Kollegen traten trotz einer Quecksilberausscheidung im Urin von 832 µg/24h keine Symptome auf. Nebenwirkungen der Therapie wurden nicht beobachtet^{<235>}.

84 Mitarbeiter, die 2 bis 10 Jahre in einer Hg-Raffinerie beschäftigt waren, wurden über 4 Wochen mit DMPS behandelt (4 x 125 mg DMPS/Woche i.m. über 4 Wochen). Der mittlere Hg-Spiegel im Urin fiel von 224 auf 41,3 µg/L. Die klinische Symptomatik besserte sich teilweise. Insbesondere die neurologischen Symptome waren jedoch bereits irreversibel^{<568>}.

Weil das Schwermetall überwiegend über die Lunge eingeatmet worden war, wurde neun Arbeitern DMPS als Aerosol verabreicht. Die Therapie wurde gut vertragen. Die Symptomatik der Intoxikation besserte sich. Die Quecksilberausscheidung in Kot und Urin stieg an. Luftwege durch prophylaktische Inhalation des Antidots^{<433>}.

Einfluss von Expositionsstop und Therapie mit DMPS auf die Symptome von Arbeitern einer Hg-Raffinerie^{<568>}

Auch bei den Arbeitern, bei denen vor der Behandlung kein Quecksilber nachweisbar war, ließ sich die Ausscheidung des Schwermetalls nachweisen^{<92>}. Auch zur Prophylaxe von Quecksilberdampfvergiftungen wurde DMPS inhalativ verabreicht^{<92>}. Langzeituntersuchungen an 219 Quecksilberdampf exponierten Arbeitern ergaben eine Verbesserung des Zustands der oberen



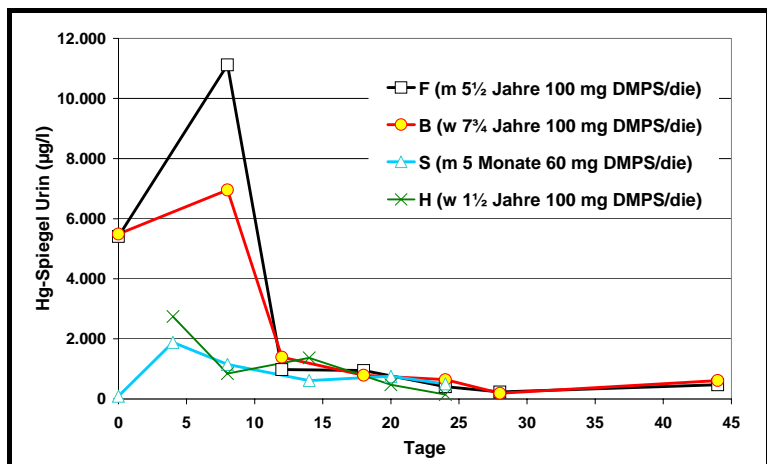
Vergleich der renalen Quecksilberausscheidung (µg/d) unter verschiedenen Therapien^{<272>}

die renale Hg-Ausscheidung initial steil an. Der Hg-Spiegel im Blut nahm während der 7-tägigen Therapie ab. Die höchste Ausscheidung im Urin erreichte die hochdosierte DMPS-Gruppe. DPA zeigte in der angewandten Dosis nur eine unzureichende Wirkung. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet^{<272,1610>}. Deshalb sollten auch „milde und abortive Intoxikationen behandelt werden, da die Symptome bei Verbleiben von Quecksilber im Organismus fortschreiten können und Hinweise auf Residualeffekte bestehen“^{<272>}.

19 U-Bahn-Bauarbeiter waren 20 - 40 Stunden unbemerkt Quecksilberdämpfen ausgesetzt, als beim Vortrieb flüssiges Quecksilber unbekannter Herkunft aus dem Erdreich strömte. Klinische Symptome wie Mundschleimhautläsionen, Müdigkeit, Kopf- und Kieferschmerzen, Schlaflosigkeit, Tremor, Hypersalivation, Dyspnoe und Sprachstörungen traten auf. Die Patienten wurden in einer randomisierten Einfachblindstudie entweder mit 3x200 mg/d DMPS (n=6), 3x100 mg/d DMPS (n=6) oder 3x150 mg/d D-Penicillamin (n=7) behandelt. In allen Gruppen stieg

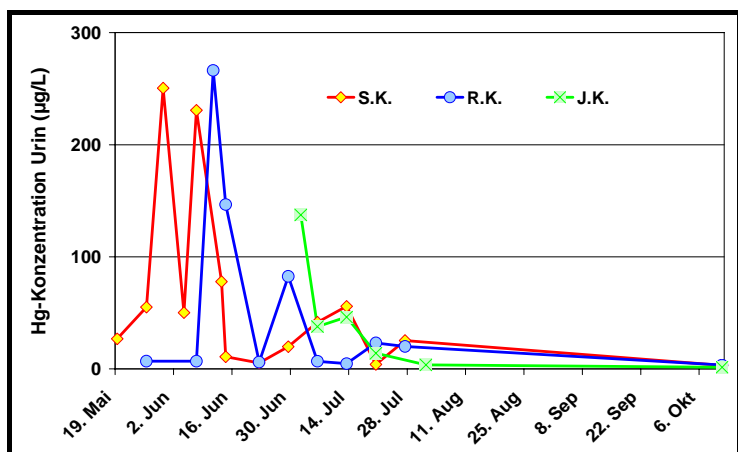
4 Monate, nachdem im Kinderzimmer ein Fieberthermometer zerbrochen war, wurde ein 8-jähriges Mädchen wegen Appetitlosigkeit, Abgeschlagenheit, Schmerzen in den Beinen und Fingern, wegen Schwitzen und Hautausschlag stationär aufgenommen. Außerdem wurde eine Tachykardie diagnostiziert. Die Quecksilberkonzentration im Harn betrug 18,6 µg/L bzw. 31,5 µg/g Kreatinin. Nach Einleitung einer Dimavaltherapie stieg die Quecksilberkonzentration im Urin auf fast 200 µg/g Kreatinin und ging im Verlauf der Therapie allmählich zurück. Da es unter der Therapie zu einer Verschlechterung der Symptomatik kam, brachen die Eltern die Therapie allerdings ab^{<1507>}.

Ein Vater wollte Wespen mit flüssigem Quecksilber vernichten. Dabei zerbrach das Behältnis und ein Großteil des Schwermetalls verteilte sich auf dem Teppich. Die Eltern versuchten, das Quecksilber mit einem Staubsauger zu entfernen. Bereits am nächsten Tag zeigte die Mutter erste Vergiftungssymptome wie Kopfschmerzen und Übelkeit. Bei den vier Kindern (7 Monate bis 7¼ Jahre alt) trat nach acht Tagen eine schwere Bronchitis auf. 6 bis 10 Tage nach Exposition wurde die Behandlung mit 60 bis 100 mg DMPS/Tag, aufgeteilt in zwei Dosen, eingeleitet. Nebenwirkungen der Therapie traten nicht auf. Nach vier Wochen konnten sie in guter Kondition ohne Anzeichen einer Quecksilbervergiftung entlassen werden. Die Ausscheidung von Kupfer (maximal 218 µg/L) und Zink (maximal 2.500 g/L) war deutlich erhöht, die von Eisen (maximal 130 µg/L) lag im oberen Normbereich. Da im Blutplasma kein Mangel gemessen wurde, wurde auf die zusätzliche Substitution verzichtet^{<166,290,657,706>}.



Hg-Ausscheidung im Urin von 4 Kindern unter DMPS nach Hg-Dampfexposition^{<290>}

Vier Monate litt ein 2¾ Jahre altes Mädchen (S.K.) an einem nässenden Ekzem, bis die Diagnose chronische Quecksilbervergiftung gestellt wurde. Später kamen noch Appetitlosigkeit, Durchfälle und Lichtüberempfindlichkeit hinzu. 8 Monate zuvor war im Kinderzimmer (Teppichboden, Fußbodenheizung) ein Quecksilberthermometer zerbrochen. Auch bei den beiden Geschwistern (R.K. 1¾, J.K. 7 Jahre) wurden Symptome einer Hg-Intoxikation (Feer'sche Krankheit) festgestellt. Eine Therapie mit 3 x 50 mg DMPS über zwei Tage wurde eingeleitet und dann mit 2 x 30 mg täglich über vier Monate fortgeführt. Der klinische Status normalisierte sich. Insbesondere bei der Patientin R.K. fiel auf, dass die Quecksilberkonzentration im Harn vor der Gabe des DMPS trotz der bestehenden klinischen Symptomatik im Normalbereich lag. Erst nach Gabe des Chelatbildners wurde die Quecksilberbelastung im Urin sichtbar^{<1506,1510>}.



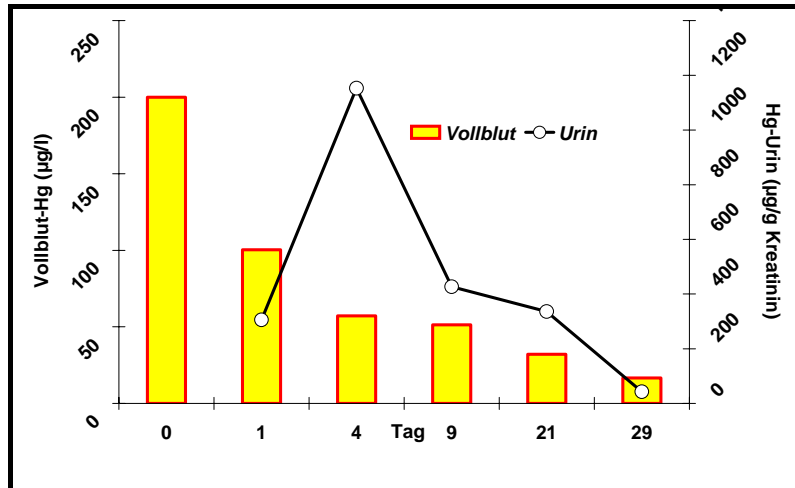
Quecksilberausscheidung im Urin (µg/L) unter DMPS. Initial 2 Tage 3x50 mg/d, anschließend 2x30 mg^{<1506,1510>}

Kinder fanden eine Flasche mit metallischem Quecksilber und verteilten das Metall in zwei Kinderzimmern. 4 bis 6 Wochen später entwickelten drei davon ein feinschlägiges Muskelzittern, ataktische Bewegungsstörungen und Schwächezustände. Durch Blutuntersuchung, auch bei den symptomlosen Kindern, wurde schließlich die Diagnose Hg-Vergiftung gestellt. Die Blutplasmakonzentration reichte bis 1.500 µg/L, die Urinkonzentration bis ca. 2.700 µg/L, wobei keine Korrelation zwischen den Spiegeln und der Schwere der Symptomatik bestand. In vier Behandlungszyklen wurden die Kinder mit DMPS oral behandelt und nach ca. sechswöchigem Krankenhausaufenthalt mit einer deutlichen Reduktion der Blutkonzentration auf ca. 60 µg/L bei immer noch hohen Urinkonzentrationen bis zu ca. 2.000 µg/L in die poliklinische Betreuung entlassen^{<545>}.

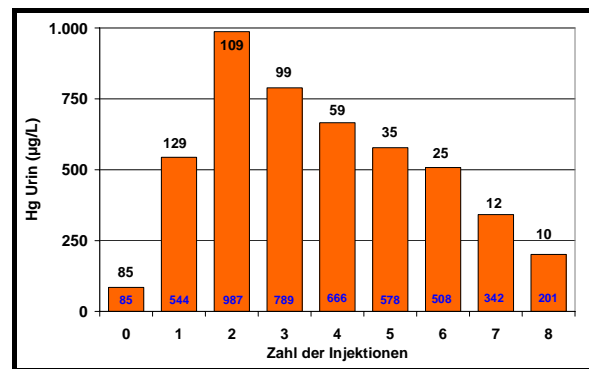
Ein 9 Jahre alter Junge wurde mit Bauch- und Gliederschmerzen, Verstopfung sowie renalen und neurologischen Symptomen (u.a. Ataxie, periphere Neuropathien, Fehlen von Reflexen, Schreib-

schwierigkeiten) stationär aufgenommen. Der Hg-Serumspiegel betrug 200 µg/L (Normalwert < 6 µg/L). Als Schwermetallquelle wurde vor 3 Monaten verschüttetes und mit einem Staubsauger

„entferntes“ Quecksilber im Bett und auf dem Teppich eruiert. Eine Therapie mit DMPS (4 Tage parenteral, 14 Tage oral) wurde durchgeführt, unter der der Serumspiegel des Hg kontinuierlich zurückging. Die Hg-Ausscheidung im Urin stieg zunächst an und nahm dann ebenfalls ab. Zwischenzeitlich entwickelte der Junge einen vermutlich Hg-bedingten Bluthochdruck, der vorübergehend den Einsatz von 3 Antihypertonika erforderte, welche aber mit der Zeit wieder abgesetzt werden konnten. Die neurologischen Schäden besserten sich langsam. Es dauerte 6 Monate bis der Junge wieder hergestellt war^{<1224>}.



Hg-Konzentration im Vollblut und Urin eines Jungen mit Hg-Vergiftung unter der Therapie mit DMPS^{<1224>}



Durchschnittliche Quecksilberausscheidung wecksilberexponierter Arbeiter nach mehrmaliger Injektion von DMPS i.m. (µg/L). Die Zahlen über den Balken geben die Zahl der Patienten an^{<1385>}

Stantschew untersuchte 1.156 ehemals wecksilberexponierte Arbeiter mit einer spontanen Quecksilberausscheidung im Urin von mindestens 20 µg/L. Die Bestimmung wurde in der gesamten Nachtharnmenge vorgenommen. Ein Hg-Depot wurde angenommen, wenn die Quecksilberelimination nach der ersten DMPS-Injektion (10 mL einer 10%igen Lösung = 1.000 mg DMPS i.m.) einen Wert von 250 - 300 µg/L überschritt und nach einer zweiten Injektion noch höhere Quecksilberkonzentrationen im Urin auftraten. Die Urinwerte erreichten maximal 11.200 µg/L. Nach weiteren 3 bis 8, in Ausnahmefällen bis zu 15 DMPS-Injektionen, waren auch die größten Quecksilberdepots dekorporiert. Die Kupferausscheidung war unter DMPS leicht erhöht,

führte jedoch zu keinem klinischen Mangel. Der Verlust wurde mit der Kupferzufuhr durch die Nahrung zufriedenstellend ausgeglichen^{<1385>}.

Bei einem Patienten führte Quecksilberdampf zu schweren neurologischen Schäden. Diese besserten sich subjektiv und objektiv durch drei Behandlungszyklen mit DMPS (30 mg/kg/Tag oral)^{<204>}.

Fazit:

Zahlreiche Kasuistiken beschreiben die Wirksamkeit von DMPS bei chronischen Vergiftungen mit Quecksilberdampf. Die renale Schwermetallausscheidung wird gesteigert, die Spiegel im Blut gehen zurück. Die Symptome bessern sich, sofern die Schädigung nicht bereits irreversibel ist.

7.2.16.5 Metallisches, flüssiges Quecksilber

Die Auswirkung der Injektion von metallischem Quecksilber ist bei verschiedenen Patienten recht unterschiedlich. Einige tolerieren das Schwermetall offensichtlich symptomlos über Jahre, andere zeigen eine Lungenembolie durch mechanische Verstopfung der Gefäße durch Hg-Kügelchen^{<142,564>}, wieder andere reagieren mit Symptomen einer akuten oder chronischen Hg-Intoxika-

tion. Auch letale Verläufe sind beschrieben^{<564>}. Vergiftungen mit metallischem Quecksilber verursachen ihre toxischen Wirkungen hauptsächlich durch die daraus entstehenden Quecksilberionen^{<306,532,1565>} (z. B. Nierenschäden^{<142>}), da diese mit freien SH-Gruppen von Biomolekülen reagieren können^{<1565>}. Metallisches Quecksilber kann deshalb ein Depot sein, das zu einer chronisch resorptiven Quecksilberintoxikation führt^{<532>}. Ob Vergiftungen mit metallischem Quecksilber in jedem Fall therapiebedürftig sind, wird kontrovers diskutiert. „There were no controlled studies examining the efficacy of any treatment measures for elemental mercury toxicity“^{<237a>}. Oral aufgenommen halten es die einen für ungiftig^{<18,1492>} (Resorption im Gastrointestinaltrakt < 0,1 %^{<166,493>}), während andere eine Therapie für notwendig erachten^{<532,809,1104>}. „Metallisches Quecksilber im Fettgewebe ist wegen seiner Lipidlöslichkeit jedoch hochtoxisch und bedarf der Behandlung mit Chelatbildnern“^{<1104>}. So wurde in einem Fall mit einer s.c. Quecksilberinkorporation eine Therapie über ein halbes Jahr durchgeführt^{<167>}.

Eine vermehrte Quecksilberausscheidung im Urin oder eine erhöhte Quecksilberkonzentration im Blut nach Inkorporation von metallischem Quecksilber macht die Gabe von DMPS unbedingt notwendig^{<809>}. Eine Quecksilberkonzentration im Urin von 20 mg/dL oder von 2 mg/dL im Blut deutet auf eine Vergiftung hin^{<1329>}, die behandelt werden sollte.

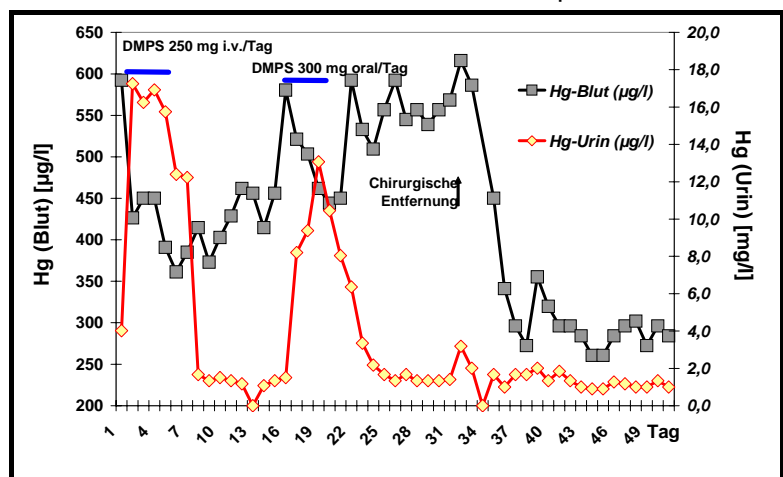
Auch bei Einlagerungen von metallischem Quecksilber in andere Gewebe sind ernste Vergiftungserscheinungen zu erwarten, welche ein möglichst frühzeitiges kombiniertes chirurgisch internistisches Eingreifen notwendig machen^{<913>}.

Metallisches Quecksilber selbst wird nicht durch DMPS mobilisiert. Allerdings kann dieses z. B. an Erythrozyten gebunden und zu anorganischem Quecksilber oxidiert werden^{<1565>}, das dann mit DMPS reagieren kann.

7.2.16.5.1 i.v.-Applikation von Quecksilber

„Parenterale Applikationen können jahrelang ohne deutliche Symptomatik bleiben, aber auch schwere resorptive Intoxikationsverläufe auslösen“^{<166>}.

Ein 22-jähriger, drogenabhängiger Mann spritzte sich in suizidaler Absicht 8 g (= 0,6 ml) Quecksilber i.v. und trank zusätzlich 100 mL. Innerhalb weniger Tage zeigten sich die Symptome einer akuten Hg-Vergiftung mit Gastroenteritis, Colitis stomatitis, metallischem Geschmack und intensivem Harndrang. Ein bis zwei Wochen später traten starkes Zittern der Hände, Erschöpfung und Schlaflosigkeit auf. Bei der Klinikaufnahme nach 6 Monaten ohne Therapie berichtete der Patient über zunehmende Konzentrationsschwäche, Sprachstörungen und Zittern. Im Röntgenbild zeigten sich verschiedene Quecksilberdepots im Körper, jedoch nicht im Herzen. Der Hg-Spiegel im Blut betrug 680 µg/L. Unter einer 7-tägigen Therapie mit DMPS (50 mg i.v. pro Tag) stieg die Hg-Konzentration im Urin auf bis zu 12.050 µg/L. Im zweiten Behandlungszyklus erreichte die Urinkonzentration noch 4.250 µg/L. Ein dritter Behandlungszyklus steigerte die Hg-Konzentration im Urin von 786 µg/L auf 4.880 µg/L. Der Hg-Spiegel im Blut ging nur auf 478,8 µg/L zurück. Depression, Tremor und Schwäche in der linken Hand dauerten weiter an. Eine chirurgische Entfernung der Hg-Depots lehnte der Patient ab. Zwei Jahre später bestand weiterhin ein Tremor. Der Blutspiegel lag zwischen 500 und 600 µg/L. Zwei weitere Behandlungszyklen mit 250 mg DMPS i.v. bzw. 300 mg DMPS oral jeweils über 5 Tage führten zu einem Rückgang des Blutspiegels auf 400 µg/L. Nach der Therapie stieg dieser jedoch wieder langsam an und erreichte schließlich den Ausgangswert. Darauf folgte eine chirurgische Entfernung des Quecksilbers aus der linken Fossa cubitalis, wobei ca.75 % des Hg-Depots



Quecksilberkonzentration in Blut und Urin^{<1565>}

aus der linken Fossa cubitalis, wobei ca.75 % des Hg-Depots

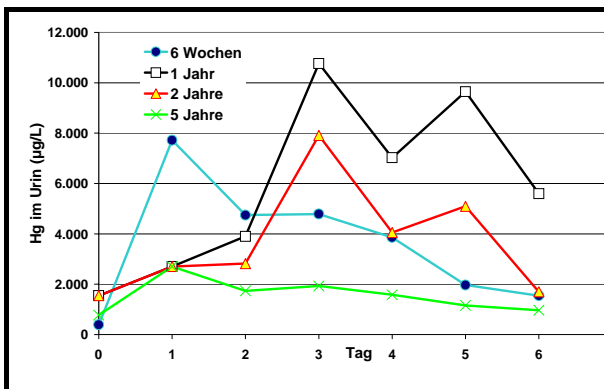
entfernt werden konnten. Der Hg-Spiegel im Blut sank auf 250 - 300 µg/L, ging aber in den Folgetagen nicht weiter zurück. Allerdings machen die Autoren keine Angaben, warum sie die Chelattherapie jeweils nach 5 Tagen absetzten, obwohl die Quecksilberkonzentrationen im Urin über 10.000 µg/L lagen. Weitere Behandlungszyklen mit DMPS werden allerdings in Erwägung gezogen^{<1565>}.

Eine 26-jährige Frau stellte sich ½ Stunde nach intravenöser Injektion von Quecksilber in der Klinik vor. Eine Therapie mit BAL i.m. über 11 Tage wurde eingeleitet. Anschließend wurde über 2 Jahre mit DMPS (keine Angabe der Dosierung) behandelt. In der zweiten Wochen wurde zusätzlich DPA verabreicht. Außerdem wurden Quecksilberdepots chirurgisch entfernt. Unter DMPS fiel der Quecksilberspiegel im Blut von 200 µg/L auf 60 - 80 µg/L. Die Quecksilberausscheidung im Urin stieg von 60 µg/Tag bis auf 2.600 µg/Tag und pendelte sich dann innerhalb weniger Wochen um 600 µg/Tag (Normalwert < 20 µg/Tag) ein. Die Frau blieb über den beobachteten Zeitraum asymptomatisch^{<37>}.

Bei drei von vier Personen war Quecksilber nach intravenöser Injektion (0,5 bis 20 mL) röntgenographisch nachweisbar. Die Hg-Konzentration im 24-Stunden-Urin stieg auf 20 - 2.200µg/L, im Blut auf 5 - 25 µg/L. Die Gabe von DMPS brachte nur einen vorübergehenden Abfall. Keiner der Patienten entwickelte jedoch die typische Symptomatik einer Quecksilbervergiftung^{<758>}.

Ein 16-jähriger heroinabhängiger Junge spritzte sich in suizidaler Absicht das Quecksilber eines Thermometers i.v. Bei Klinikaufnahme betrug der Hg-Spiegel im Blut 21,4 µg/L, im Urin 183,3 µg/L. Zwei Behandlungszyklen mit DMPS über insgesamt 17 Tage senkten den Blutspiegel auf 8,1 µg/L, während der Urinspiegel auf 397,6 µg/L sechs Wochen nach der Therapie anstieg. Röntgenologisch konnten Hg-Ablagerungen in der Lunge nachgewiesen werden, die allmählich vollständig verschwanden. Wegen der frühen Diagnose und dem sofortigen Beginn der

Chelattherapie waren außer einer vorübergehenden Erhöhung der Enzyme NAG, N-acetyl-β-Glukosaminidase als Zeichen einer leichten Nierenschädigung keine Zeichen einer Hg-Intoxikation festzustellen^{<139>}.



Hg-Konzentration im Urin während 6-tägiger Behandlungszyklen mit 3 x 200 mg DMPS/Tag bei einem Patienten, beginnend verschiedene Zeiten nach i.v.-Injektion von metallischem Hg^{<1448>}

Ein 35-jähriger Mann litt 6 Wochen nach i.v.-Injektion von metallischem Hg an Gingivitis, Muskelschwäche, Hyperpyrexie, Bauchschmerzen, Durchfall und Appetitlosigkeit. Röntgenologisch waren Schwermetallablagerungen nachweisbar. Im Laufe der folgenden 5 Jahre erhielt der Patient 4 Behandlungszyklen (3 x 200 mg DMPS oral/ Tag über 6 Tage). Zu Beginn der Behandlung trat eine leichte Überempfindlichkeit in Form einer Hautreaktion auf, die spontan nach 2 Tagen verschwand. Nach 5 Jahren war im Röntgenbild noch metallisches

Hg nachweisbar. Tremor und Schwäche der unteren Extremitäten bestanden weiterhin^{<1448>}.

In suizidaler Absicht injizierte sich ein 27-jähriger Mann i.v. ca. 1,5 mL (20 g) Quecksilber. 13 Stunden später wurde er mit Brustschmerzen, verstärktem Schwitzen und Kribbeln in den Extremitäten in der Klinik aufgenommen. Im Röntgenbild wurden im Lungenbereich Hg-Partikel nachgewiesen. Im CT zeigten sich Hg-Ablagerungen in den Gefäßen verschiedener Organe. 37 Stunden nach der Injektion wurde eine DMPS Therapie über 5 Tage begonnen (200 mg alle 8 Stunden). In dieser Zeit wurden insgesamt 8 mg Hg renal ausgeschieden. Nach einer 3-tägigen Therapiepause wurde 5 Tage mit DMSA (500 mg/Tag, aufgeteilt in 3 Gaben) behandelt. Die Hg-Ausscheidung betrug 3 mg. Die Serumkonzentration wurde durch die Therapie nicht signifikant beeinflusst. Deshalb, und da keine schwerwiegenden Symptome vorlagen, wurde auf eine weitere Therapie verzichtet (Hg im Serum: 190 µg/L, im 24h-Urin: 589 µg/L). „Although treatment with DMPS or DMSA was associated with marginally increased renal excretion of Hg in our patient, clinically relevant elimination did not occur and evidence of benefit is doubtful“^{<399>}.

Nach i.v.-Injektion von Quecksilber ohne anschließende Behandlung nimmt die Quecksilbermenge im Körper im Laufe der Jahre allmählich ab. Aber auch nach 19 Jahren konnten röntgenologisch

Quecksilberablagerungen in der Lunge und der rechten Herzkammer nachgewiesen werden. Während dieser langen Verweildauer kann sich durch Resorption eine chronische Quecksilbervergiftung entwickeln, die sich insbesondere an den Nieren manifestiert. So beschreibt Stier einen Patienten, bei dem 19 Jahre nach der Injektion eine Niereninsuffizienz auftrat^{<1397>}.

Ein 39-jähriger Patient wurde nach suizidaler i.v.-Injektion von Hg vorübergehend mit 300 mg DMPS oral behandelt^{<1540>}. Bei einer 21-jährigen Krankenschwester stieg 14 Monate nach der Schwermetallinjektion die renale Quecksilberausscheidung nach Gabe von DMPS von 484 auf 1.304 µg/L^{<532>}.

Bei einem 39-jährigen Mann traten nach intravenöser Injektion von 40 mL Quecksilber vorübergehend eine Dyspnoe und Schmerzen beim Atmen auf. 3 Jahre später wurde er wegen sich immer mehr verstärkendem Kribbeln in beiden Beinen, vermehrtem Schwitzen, Schmerzen in der Herzgegend und Kopfschmerzen stationär aufgenommen. Die Quecksilberkonzentration im Blut betrug 96,3 µg/L, im Urin 602 µg/L. Röntgenologisch konnten Quecksilberablagerungen nachgewiesen werden. Die Urinanalyse war ohne Befund und gab keinen Hinweis auf eine Nierenschädigung. Eine Therapie mit 300 mg Dimaval pro Tag über 6 Monate wurde durchgeführt. Die Quecksilberkonzentration stieg auf 2.240 µg/L. Obwohl auch die Ausscheidung von Zink und Kupfer im Urin erhöht war, entwickelte sich kein Mangel dieser Spurenelemente im Blut^{<596>}.

Bei einem 23-jährigen Mann stieg nach i.v.-Injektion von Quecksilber der Hg-Spiegel im Blut auf 294 µg/L. Eine Therapie mit DMPS (300 - 800 mg täglich oral) wurde begonnen und über 4½ Jahre fortgeführt. Der Blutspiegel stieg zwischenzeitlich auf 1.608, der Urinspiegel bis auf 73.500 µg/L. Trotzdem blieb der Patient asymptomatisch und berufstätig. Nebenwirkungen traten nicht auf, die Plasmaspiegel von Kupfer, Zink und Selen wurden nicht gesenkt^{<96>}.

Eine 32-jährige Patientin, die sich ca. 2 g metallisches Quecksilber aus einem Thermometer i.v. gespritzt hatte, wurde zunächst 4 Monate mit N-Acetylpenicillamin behandelt. Wegen nicht tolerierbarer Nebenwirkungen wurde auf das effektivere DMPS umgestellt. Die Schwermetallausscheidung im Urin wurde durch DMPS (1 x 250 mg) von 560 auf 3.700 µg täglich gesteigert. Die ebenfalls vermehrt ausgeschiedenen Spurenelemente Zink und Kupfer wurden während der DMPS-Therapie konsequent substituiert^{<166,167>}.

Bei einem 34-jährigen Mann mit gelegentlichen rechts-thorakalen Schmerzen wurden beim Röntgen der Lungen „multiple, metalledichte Fremdkörper über beiden Lungen“ gefunden. Der Quecksilberspiegel im Blut betrug 170,4 µg/L, im Harn 105 µg/g Kreatinin. Ansonsten bestanden keinerlei Beschwerden. Als Ursache wurde eine „intravasale Quecksilbervergiftung“ festgestellt und eine Therapie mit DMPS eingeleitet^{<540>}.

Eine Patientin, die sich in suizidaler Absicht den Inhalt von zwei Thermometern i.v. gespritzt hatte, wurde fast vier Monate lang nur beobachtet, da der Quecksilberspiegel den BAT-Wert von 200 µg/L im Urin nicht überschritt. Bei einem Hg-Spiegel von 220 µg/L wurde dann eine orale Therapie mit 3 x 100 mg DMPS eingeleitet. Bereits einen Tag später trat akutes Nierenversagen mit Anurie auf, das eine 14-tägige Hämodialyse erforderlich machte. Die DMPS-Therapie wurde abgesetzt. Offensichtlich hatte das DMPS das in Depots abgelagerte Quecksilber mobilisiert und in solchen Mengen in den Nieren anfluten lassen, dass ein akutes Nierenversagen die Folge war^{<564,1389>}. Deshalb empfehlen Gülden et al.: „Um renale Folgeschäden ... zu vermeiden, scheint deshalb auch bei Patienten mit niedriger Injektionsdosis und fehlender Symptomatik eine Therapie mit Chelatbildnern (z.B. Dimaval) erforderlich zu sein“^{<532>}.

Fazit:

Bei Injektion von metallischem Quecksilber ist die chirurgische Ausräumung der wichtigste Schritt. Die zusätzliche Gabe von DMPS steigert die renale Ausscheidung. Die Notwendigkeit einer Antidottherapie, die lange dauern kann, wird kontrovers diskutiert.

7.2.16.5.2 orale Applikation

Die Löslichkeit von elementarem Hg ist extrem niedrig (6 µg/100g Wasser, 0,3 µg/100 g n-Hexan)^{<1059>}. Deshalb ist seine gastrointestinale Resorption sehr gering^{<1033,1059>}. Klinische Sym-

ptome sind selten^{<142>}, ausschließen lassen sich Vergiftungen in Einzelfällen aber auch nicht^{<1543>}. „Nach peroraler Aufnahme von metallischem Hg (nicht fein verteilt) ist keine massive Therapie erforderlich, allenfalls Aktivkohle und isotonische natriumthiosulfat als Laxans. Ausscheidung kann röntgenologisch verfolgt werden“^{<386a>}.

Bei einem 35-jährigen Mann mit Dünndarmsubileus gelangte durch Ballonruptur einer Miller-Abbott-Sonde metallisches Quecksilber in den Gastrointestinaltrakt. Vermutlich durch ileusbedingte Epithelläsionen wurde es teilweise resorbiert. Nach ca. 24 Stunden wurde im Blut ein erhöhter Quecksilberspiegel von 940 µg/L nachgewiesen. Deshalb wurde sofort eine Dimaval-Therapie mit 58 Kapseln über 7 Tage eingeleitet. Der Blutspiegel sank schnell, bereits nach 24 Stunden war er auf 230 µg/L im Vollblut zurückgegangen. Der Urinspiegel stieg kurzfristig auf 700 µg/L. Klinisch verlief der Fall trotz erhöhter Quecksilberspiegel im Blut komplikationslos, klinische Zeichen einer Nierenschädigung bestanden zu keiner Zeit, so dass der Patient nach 12 Tagen beschwerdefrei entlassen werden konnte^{<809>}.

10 Minuten nach dem Trinken von 1.000 mL flüssigem Hg (ca. 13 kg!) wurde einer 33-jährigen Patientin übel. Sie musste sich dreimal übergeben. 16 Stunden später suchte sie mit Bauchschmerzen eine Klinik auf. Der Hg-Spiegel im Blut lag bei 180 µg/L, im Urin bei 653,4 µg/L. Röntgenologische Kontrollen zeigten, dass das Hg nach 3 Wochen komplett ausgeschieden war. Zusätzlich wurde eine DMPS-Therapie über 5 Wochen durchgeführt (250 mg DMPS i.m./Tag an 3 Tagen, gefolgt von einer 4-tägigen Pause). Die Hg-Ausscheidung im Urin stieg dabei bis auf 2.585,34 mg/d (Der Autor bestätigte den Wert auf Nachfrage!) an und ging bis zum Ende der Behandlung auf 241,24 mg/d zurück^{<1370>}.

Bei einem 32 Jahre alten Mann, der elementares Quecksilber geschluckt hatte, wurde die DMPS-Therapie eingestellt, obwohl im Röntgenbild noch Quecksilber sichtbar war, nachdem sich keine klinische Symptomatik entwickelte^{<1375>}.

Fazit:

Da die Resorption von oral aufgenommenem Quecksilber nur sehr gering ist, ist normalerweise keine Antidottherapie notwendig.

7.2.16.5.3 sonstige Art der Applikation

Bei einem 2½-jährigen Jungen gelangte durch einen Unfall mit einem Thermometer ein Depot aus metallischem Quecksilber in die linke Orbita. Da eine komplette chirurgische Entfernung des Schwermetalls nicht möglich war, wurde zusätzlich eine DMPS-Therapie (100 mg/Tag) eingeleitet. Dadurch kam es bei Therapiebeginn zu einem Anstieg der Quecksilberkonzentration im 24h-Sammelurin von 24 µg/L auf 443 µg/L. Die seit mehr als einem Jahr durchgeführte Therapie wurde ohne Nebenwirkung gut vertragen und wird fortgeführt, da röntgenologisch noch Quecksilberdepots nachweisbar sind und der Quecksilberspiegel im Urin weiterhin leicht erhöht ist^{<1141>}.

Infolge von intraokulären Hg-Injektionen traten bei einer 25-jährigen schizophrenen Patientin starke Kopfschmerzen und Lichtscheu auf. Sichtbare Fremdkörper im Röntgenbild führten zur Diagnose. Die Augen waren irreversibel geschädigt. Nach beidseitiger Eukleation wurde eine Therapie mit DMPS über 18 Tage eingeleitet. An den ersten beiden Tagen erhielt die Patientin 200 mg DMPS oral alle 2 Stunden, worunter die Hg-Ausscheidung im Urin (240 µg/g Kreatinin) drastisch anstieg. Anschließend wurde mit 4 x 100 mg/Tag weiterbehandelt^{<101,684>}.

Ein 33-jähriger Bogenschütze erlitt bei einem Sportunfall Einsprengungen von metallischem Quecksilber an beiden Armen, die zunächst jedoch nicht bemerkt wurden. Erst als sich aus einem Abszess metallisches Quecksilber entleerte, wurden die Quecksilberdepots im Röntgenbild nachgewiesen. Ein Großteil wurde chirurgisch entfernt. Es verblieben jedoch feinteilig verteilte Reste. Gleichzeitig wurde eine Therapie mit Dimaval eingeleitet. Trotz hoher Quecksilberwerte (Serum 393 µg/L, Urin vor Dimaval 982 µg/L, Urin unter Dimaval 3.380 µg/L) war der Patient zu dem untersuchten Zeitpunkt neurologisch noch unauffällig. Bei einer Wiedervorstellung nach einem halben Jahr waren die Blut- und Urinwerte immer noch pathologisch. Zusätzlich zeigten sich neurologische Symptome, Sprach- und Gedächtnisstörungen, Geschmacksverlust und feinschlägiger Tremor. Trotz der weiterhin hohen Ausscheidungsraten wurde die Dimavaltherapie abgesetzt, da die

Quecksilberspiegel im Blut dadurch nicht gesenkt wurden^{<913>}. Vermutlich ersetzte Quecksilber aus den metallischen Depots kontinuierlich das mit dem Urin ausgeschiedene Schwermetall.

Bei einer 61-jährigen Frau gelangte durch Aspiration versehentlich metallisches Quecksilber in die Lunge. Nach acht Monaten wurde durch Isotopenuntersuchungen festgestellt, dass sich organisches Quecksilber gebildet und in den Nieren angereichert hatte. Nach 6 Monaten hatte die Patientin eine leichte Proteinurie entwickelt. Eine 6-tägige Therapie mit DMPS (300 mg/Tag) steigerte die Quecksilberausscheidung im Urin und senkte den Nierenspiegel von 104 µg/g auf 71 µg/g. Der Quecksilberspiegel im Plasma und den Erythrozyten blieb unverändert^{<627>}.

Bei einem 21-jährigen Patienten traten zwei Tage nach Aspiration einer großen Quecksilbermenge Erbrechen und Ohnmachtsanfälle auf. Im Röntgenbild zeigten sich metallische Ablagerungen. Nach 6 Wochen wurden leichte EEG-Veränderungen und eine Verringerung der Nervenleitgeschwindigkeit festgestellt. Nach 14 Monaten zeigten sich emotionale Labilität und leichte Verluste des Kurzzeitgedächtnisses. Außer einer intermittierenden Proteinurie war die Nierenfunktion normal. Die Spirometrie blieb unauffällig. Die Dichte der Metallschatten in den Röntgenbildern nahm ab. Trotz einer intermittierenden Therapie mit DMPS und DPA blieben die Hg-Spiegel in Plasma und Urin deutlich erhöht^{<138>}.

Fazit:

Bei den sonstigen Arten der Applikation von metallischem Quecksilber ist die chirurgische Ausräumung der wichtigste Schritt. Ob eine zusätzliche Gabe von DMPS notwendig ist, muss im Einzelfall bewertet werden.

7.2.16.6 Unbekannte Art des Quecksilbers

Bei einem 4-jährigen Mädchen wurde als Ursache einer Erythromelalgie eine Quecksilbervergiftung vermutet. Eine mehr als 2-monatige Therapie mit 100 mg DMPS/Tag brachte keine Besserung. Allerdings lagen die Hg-Spiegel in Blut und Urin zu Beginn der Therapie im Normbereich. Die Hg-Ausscheidung unmittelbar nach Therapiebeginn mit DMPS wurde nicht bestimmt^{<903>}.

Patienten mit einer chronischen Hg-Vergiftung hatten neben erhöhten Blutspiegeln auch erhöhte Quecksilberwerte in der Cerebrospinal-Flüssigkeit. Nach einer Behandlung mit DMPS waren sowohl die Spiegel im Blut- als auch in der Cerebrospinal-Flüssigkeit gesenkt^{<851>}.

7.2.17 Selen (Se)

Selen ist ein essentielles Spurenelement^{<63,166,343>}, wirkt im Überschuss jedoch toxisch^{<343>}. In hohen Dosen sind fetotoxische Effekte bekannt^{<343>}. Personen, die Amalgam bzw. im Beruf Quecksilber ausgesetzt sind, scheiden weniger Selen im Urin aus als nicht exponierte. Vermutlich wird es als Quecksilberselenid im Körper zurückgehalten^{<598>}.

Der Selengehalt im Urin bei Patienten unter DMPS entsprach dem von Patienten, die keinen Chelatbildner erhielten^{<180>}. Die Gabe von 200 mg DMPS oral führte bei zwei ehemaligen Arbeitern einer Quecksilbermine zu keiner Veränderung im Selenspiegel des Plasma^{<402>}. Unter einer Kombinationstherapie von DMPS + Zn-DTPA bzw. DMPS+DMSA+Zn-DTPA dagegen wurden höhere Werte gemessen^{<180>}.

DMPS wird als Antidot bei Selenvergiftungen genannt^{<306>}. Unmittelbar nach einmaliger i.v.-Gabe von 2mg DMPS/kg KG wurde bei 80 Probanden eine erhöhte Selenausscheidung im Urin beobachtet^{<598>}, wobei das Ausscheidungsmaximum nach ca. 30 Minuten auftrat^{<597>}. Allerdings war die Gesamtausscheidung von Selen im Urin nur leicht gesteigert^{<598>}.

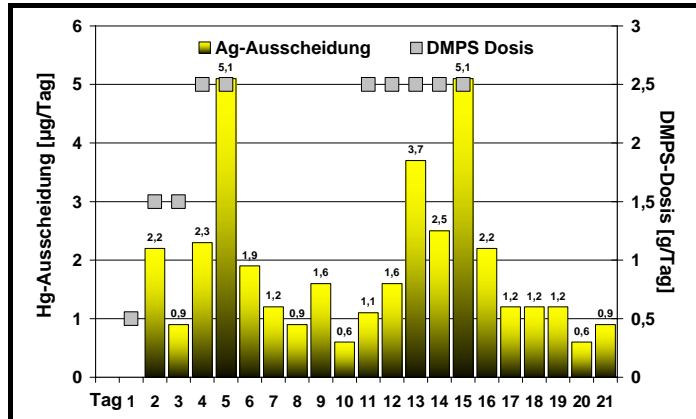
Fazit:

Ob die erhöhte Selen-Ausscheidung im Urin auf einer direkten Se-DMPS-Wirkung beruht, ist nicht untersucht. Wahrscheinlicher ist, dass DMPS vorhandenes HgSe spaltet, indem es das Hg bindet. Das freigesetzte Selen kann dann ausgeschieden werden. Nach tierexperimentellen Untersuchungen ist DMPS bei Vergiftungen mit Selen nicht wirksam.

7.2.18 Silber (Ag)

Silber wird nach der Resorption vor allem in der Haut abgelagert (Argyria)^{<121,166>}. DMPS steigert die renale Silberausscheidung^{<1061>} und bietet sich als Therapieversuch bei Silbervergiftungen an^{<306>}.

Ein 60-jähriger Arbeiter behandelte die Erosionen seines Zahnfleisches topisch mit einer dreiprozentigen Silbernitratlösung. Drei Jahre später färbte sich sein Haar silbergrau, 5 Jahre später begann eine Dunkelfärbung der Haut. Besonders sonnenexponierte Areale färbten sich bläulichgrau. Biopsien ergaben 100-fach erhöhte Silber Spiegel und 10-fach erhöhte Selenwerte. 15 Jahre nach Exposition (!) wurde eine Therapie mit verschiedenen Chelatbildnern versucht, wobei nur DMPS einen Effekt zeigte, indem es die Silberausscheidung im Urin steigerte. Im Rahmen von zwei Behandlungszyklen mit bis zu 2.500 mg DMPS täglich wurden aber lediglich 1 % der Gesamtmenge des Silbers aus dem Organismus entfernt. Weil die Untersuchungen ergaben, dass das Silber überwiegend als Silberselenid und nur wenig als Silbersulfid vorlag, vermuteten die Autoren, dass DMPS zwar den kleinen Teil des an Schwefel gebundenen Silbers zu eliminieren vermochte, dass aber das Silberselenid durch die Chelattherapie nicht mobilisiert wurde^{<5>}.



Tägliche Silberausscheidung im Urin während der Therapie mit DMPS^{<5>}

Bei einem Patienten mit einer Silbervergiftung (Argyrose) war unter der Therapie mit DMPS (300 mg oral täglich) die Silberausscheidung im Urin bis zu 100-fach erhöht. Die Behandlung mit D-Penicillamin erwies sich als ineffektiv^{<657>}.

Fazit:

Für eine Bewertung der Wirksamkeit von DMPS bei chronischen und akuten Vergiftungen mit Silber liegen zu wenig klinische und tierexperimentelle Daten vor.

7.2.19 Thallium (Tl)

In China ist die Standardtherapie bei einer Thalliumvergiftung die kombinierte Gabe von Berliner Blau und DMPS^{<1440>}. Einer von 3 Patienten überlebte eine akute Thalliumvergiftung durch sofortige Hämodialyse bei gleichzeitiger Gabe von DMPS und Kaliumjodid. Die beiden anderen starben^{<523>}.

Fazit:

Wie im Tierexperiment hat DMPS auch beim Menschen keinen Effekt auf akute Vergiftungen mit Thallium. Mittel der Wahl ist hier Berliner Blau (Antidotum Thallii-Heyl®).

7.2.20 Technetium (Tc)

Der ^{99m}Tc-DMPS-Komplex reicherte sich nach i.v.-Gabe insbesondere in den Nieren an. Der Gehalt in Leber und Blut nahm dagegen schnell ab. So konnten bei 4 Patienten bis zu 180 Minuten nach der Applikation des Komplexes Nierenszintigramme mit der γ -Kamera aufgenommen werden^{<848>}.

Fazit:

Wie im Tierexperiment reichert sich der Tc-DMPS-Komplex auch beim Menschen in den Nieren an und erlaubt dadurch die Erstellung von Nierenszintigrammen.

7.2.21 Wismut (Bi)

Wismut gehört zu den nichtessentiellen Metalloiden^{<733>}. Seine Verbindungen sind Wirkstoff verschiedener Gastritis- und Ulkusmittel und werden bei der Therapie des Helicobacter pylori eingesetzt. Die chronische hochdosierte Dosierung bzw. suizidale Einnahme kann zu einer Wismutintoxikation führen. Dabei wird das Metalloid vor allem in Nieren, Lungen, Leber, Gehirn und Muskel angereichert. In toxischen Dosen kann es zu Herzrhythmusstörungen, Leberschäden, Nierenfunktionsstörungen bis hin zum reversiblen Nierenversagen und Enzephalopathien führen. Die biologische Halbwertszeit liegt bei 20-30 Tagen^{<121,1436>}. In den Fachinformationen der Produkte Angass[®], De-Nol[™] und Telen[®] wird bei Überdosierung die Behandlung mit DMPS empfohlen^{<1013,1014,1038>}. Daneben entsteht radioaktives Wismut ²¹³Bi als Tochterelement beim α -Zerfall von ²²⁵Ac, das an monoklonale Antikörper gebunden zur Radioimmunotherapie eingesetzt wird^{<648>}.

	Blut	Urin
Therapeutisch	< 0,1 µg/L	0,8-1,6 µg/L
„Warning range“	Bis 50 µg/L	
Toxisch	> 50-100 µg/L	

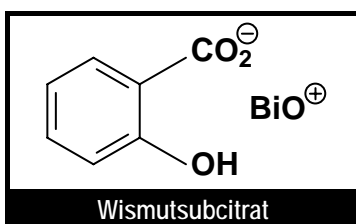
Referenzwerte für Wismut^{<121>}

Wismutspiegel von > 100 µg/L im Blut werden als untere toxische Grenze angesehen^{<1103>}.

DMPS wird zur Behandlung von Wismutintoxikationen empfohlen^{<29,1560>}, sogar als Mittel der Wahl bezeichnet^{<30>}. Bei chronischen Vergiftungen mit Wismutverbindungen hat sich die Behandlung mit dem Chelatbildner DMPS als wirksam erwiesen^{<1013>}. „We conclude that

DMPS is effective in eliminating bismuth, and should be considered as a chelating agent for bismuth poisoning“^{<592>}. „DMPS is effective for increasing urinary excretion of bismuth - DMPS in combination with hemodialysis is effective in reducing serum bismuth levels in patients with renal failure“^{<1021>}. Die Gabe von 250 mg DMPS i.v. steigerte bei einer Patientin die Wismutausscheidung im Urin von 0,1 auf 4,1 µg/L^{612>}. Bei Nierenversagen ist eine zusätzliche Hämodialyse angezeigt^{<1038>}.

Bei einer 49-jährigen Frau mit 5-jährigem chronischem Abusus von Wismutpräparaten trat eine Woche nach Steigerung der Dosis eine typische Wismutenzephalopathie mit fortschreitender Demenz, Dysarthrie und Myoklonien auf. Der Bi-Spiegel im Serum betrug 550 µg/L (Normalwert < 5 µg/L). Das Wismutpräparat wurde abgesetzt und eine Therapie mit Valproat und Clonazepam eingeleitet. Zur Steigerung der Bi-Ausscheidung wurde zusätzlich DMPS oral verabreicht, allerdings nur in einer Dosierung von 100 mg/Tag. Trotz Abfall des Bi-Spiegels im Plasma und einer stark erhöhten Bi-Ausscheidung im Urin verschlechterte sich die klinische Symptomatik, so dass DMPS nach 3 Tagen wieder abgesetzt wurde. In den nächsten 3 Wochen nahm der Bi-Spiegel bis auf 30,4 µg/L ab, verbunden mit einer kontinuierlichen klinischen Besserung^{<1436>}.



Eine 22-jährige Türkin schluckte in suizidaler Absicht 5,4 g kolloidales Wismutsubcitrat. Zwei Stunden später wurde sie in der Notaufnahme eingeliefert. Zunächst entwickelte sie eine Oligurie (<500 mg/dL), die sich innerhalb von drei Tagen zur Anurie mit erhöhten Kreatinin- (7,8 mg/dL) und Harnstoffwerten (38,4 mg/dL) verschlimmerte. Acht Tage nach der Vergiftung traten Ulzerationen an den Mandeln auf. 60 Stunden nach der Ingestion wurde die

Therapie mit DMPS i.v. und gleichzeitiger Hämodialyse begonnen. Die Zeit zwischen den Injektionen wurde dabei sukzessive verlängert. Die Patientin erhielt über acht Tage 28 Injektionen mit insgesamt 7 g DMPS. Unter dieser Therapie fiel innerhalb von 6 Tagen der Bi-Spiegel im Serum von 640 µg/L auf 15 µg/L. Im Dialysat sank die Bi-Konzentration von 66 µg/L auf < 2 µg/L. Mit der Elimination des Bi setzte nach 10 Tagen die Nierenfunktion wieder ein. Die Intervalle zwischen den Dialysen wurden ausgedehnt. 14 Tage nach Beginn wurde die Hämodialyse abgesetzt. Bei der Nachsorgeuntersuchung nach 6 und 12 Wochen war die Nierenfunktion wieder normal, die Tonsillen abgeheilt. Fazit der Schweizer Autoren: „Treatment with the chelating agent DMPS in combination with hemodialysis is highly effective in reducing the serum bismuth level in patients with acute renal failure“^{<614,615>}.

Tag 1 - 2	250 mg DMPS i.v. alle 4 h
Tag 3 - 4	250 mg DMPS i.v. alle 6 h
Tag 5 - 8	250 mg DMPS i.v. alle 12 h

Dosierungsschema für das DMPS^{<615>}

24 Probanden, die 28 Tage mit einem kolloidalen wismuthaltigen Antacidum behandelt worden waren, erhielten einmalig 30 mg/kg DMPS oder DMSA. Die hohen Dosen wurden problemlos vertragen. Beide Chelatbildner steigerten die renale Bi-Ausscheidung auf das ca. 50-fache, wobei der

größte Anteil innerhalb der ersten vier Stunden ausgeschieden wurde. Während unter DMPS der Wismutspiegel im Blut praktisch unverändert blieb, stieg er unter DMSA über den untersuchten Zeitraum (4 Stunden) kontinuierlich an. Offensichtlich führte DMSA zu einer Umverteilung von Wismut aus dem Gewebe ins Blut^{<1355>}. Berücksichtigt man die geringere Bioverfügbarkeit von DMPS im Vergleich zu DMSA, scheint DMPS der wirksamere Chelatbildner bei Wismutvergiftungen zu sein. DPA dagegen steigerte die Urinausscheidung von Wismut nicht^{<1060>}.

Durch die Behandlung einer großflächigen Wunde mit einer Wismut-Iodoform-Paraffin-Paste entwickelten sich bei einem 66-jährigen Mann innerhalb von 2 Wochen Konfusionen und Tremor. Der Wismutspiegel im Blut stieg auf 340 µg/L, im Urin auf 2.800 µg/L. Die Paste wurde abgesetzt und eine DMPS-Therapie über insgesamt 61 Tage eingeleitet. Das Antidot wurde zunächst i.v., später oral verabreicht. Konfusion und Tremor besserten sich kontinuierlich. Die Wismutspiegel normalisierten sich innerhalb von 55 Tagen. Die Nierenfunktion war nie beeinträchtigt^{<300>}.

5 mg DMPS/kg KG i.v. alle 6 h	5 Tage
5 mg DMPS/kg KG i.v. alle 8 h	5 Tage
5 mg DMPS/kg KG i.v. alle 12 h	17 Tage
200 mg DMPS oral alle 8 h	10 Tage
200 mg DMPS oral alle 12 h	14 Tage

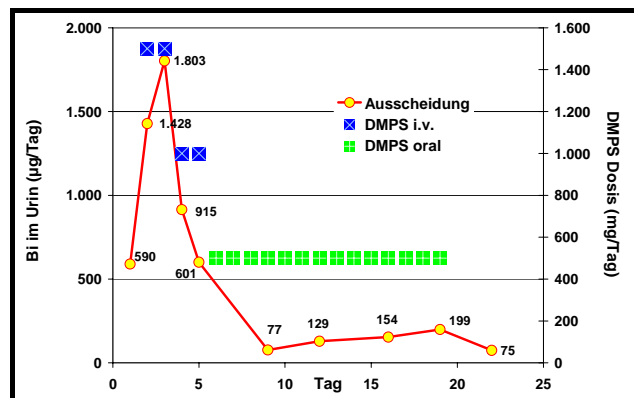
Dosierungsschema für das DMPS^{<300>}

Bei einem 30-jährigen Mann wurde einen Tag nach Einnahme von 4,8 TBD eine Therapie mit 4 x 200 DMPS täglich eingeleitet. Nach 10 Tagen wurde die Dosis auf 2 x 200 mg DMPS täglich gesenkt und die Behandlung weitere 10 Tage fortgeführt. Der ursprüngliche Wismutspiegel im Blut von 424 µg/L ging durch die Antidotgabe auf 17 µg/L, im Urin von 10.000 µg/L auf 37 µg/L zurück. Die Behandlung wurde gut vertragen, ein wismutbedingtes

Nierenversagen konnte verhindert werden^{<301>}.

Ein 68-jähriger Mann mit eingeschränkter Nierenfunktion nahm versehentlich über zwei Monate eine doppelte Menge des wismuthaltigen Antacidums TBD (Trikalium-bismut(III)-dicitrat, 864 mg Bi/d) ein. Der Wismutgehalt im Blut stieg auf 880 µg/L. Es zeigten sich die klinischen Symptome einer Enzephalopathie (zerebrale Dysfunktion, Halluzinationen, Ataxie). Nach Absetzen der Wismuttherapie fiel der Wismut-Blutspiegel langsam. Durch Gabe von 100 mg DMPS oral täglich über 10 Tage konnte die renale Clearance trotz eingeschränkter Nierenfunktion um das 10-fache von 0,24 auf 2,4 ml/min gesteigert werden. Der Wismutspiegel fiel innerhalb von 50 Tagen von 880 auf 46 µg/L, wobei der Abfall zur Zeit der DMPS-Therapie steiler war. Die zerebrale Dysfunktion besserte sich vollständig, das EEG zeigte keine Abweichungen mehr. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet^{<95,592,1166>}.

Bei einem 44-jährigen Patienten entwickelte sich nach einmaliger Einnahme von 12 g TBD schnell ein Nierenversagen. Durch Gabe von DMPS und Hämodialyse konnte innerhalb von 11 Tagen der Wismutspiegel im Blut von 960 µg/L auf 36 µg/L gesenkt werden. Symptome einer Enzephalopathie traten nicht auf^{<592>}.



Wismutausscheidung im Urin unter der Therapie mit DMPS (µg Bi/Tag)^{<1394>}

anfangs: 250 mg DMPS i.v. alle 4 Stunden über 2 Tage
dann: 250 mg DMPS i.v. alle 6 Stunden über 2 Tage
anschließend: 250 mg DMPS oral alle 12 Stunden über 14 Tage.

Ein 21-jähriger Mann entwickelte 48 Stunden nach einer Überdosis von TBD eine Anurie mit einem Serumkreatinin von 837 µmol/L. Die weiteren Symptome waren Übelkeit, Durchfall, Erbrechen und Erschöpfung. Der Wismutspiegel im Blut betrug 590 µg/L (Normalbereich 1 - 15 µg/L). Nach der Initialbehandlung mit Aktivkohle und Polyethylenglykol oral sowie BAL i.m. und Dialyse wurde die Therapie auf DMPS umgestellt. Im Gegensatz zur Behandlung mit BAL konnte dadurch eine signifikante Wismutausscheidung erreicht werden. Die tägliche Hämodialyse (1 Stunde nach der i.v.-Gabe von DMPS) wurde fortgesetzt. Ab dem 8. Tag setzte die Urinausscheidung wieder ein, am 13. Tag der Behandlung konnte die Dialyse

abgesetzt werden. Innerhalb der ersten sechs Tage konnte der Wismutspiegel im Blut auf unter 50 µg/L gesenkt werden^{<1394>}.

Bei einem 13-jährigen Mädchen wurde 24 Stunde nach der Einnahme von 24 Tabletten mit insgesamt 2,88 g Wismut-Subcitrat eine Therapie mit DMPS (30 mg/kg/Tag oral) über 10 Tage eingeleitet, gefolgt von 9 Tagen mit 10 mg/kg/Tag. Der Bi-Serumspiegel fiel rasch von 300 µg/L (4 h nach Einnahme) über 14 µg/L (48 h nach Einnahme) auf 8 µg/L (72 h nach Einnahme). Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Durch den frühen Therapiebeginn blieb das Mädchen asymptomatisch, das befürchtete Nierenversagen konnte verhindert werden. „This treatment appears to be safe and should be considered in all cases of significant bismuth overdose. In this case it is likely that renal failure has been avoided by the early use of chelation therapy“^{<188>}.

Aus den Erfahrungen bei diesem Patienten schlagen Stevens et al. folgende Therapie bei einer Überdosis von kolloidalem Wismut vor^{<1394>}:

- | |
|---|
| 1. Magen-Darm-Spülung unter Zusatz von Aktivkohle und Polyethylenglycol |
| 2. Bestimmung der Wismutspiegel |
| 3. Frühzeitige Gabe von DMPS (250 mg i.v. alle 4 Stunden), Hämodialyse (Membran mit großen Poren), Dialysedauer mindestens 6 Stunden, Dialyse fortsetzen bis Nierenfunktion wieder normal ist |
| 4. Fortführung der DMPS-Therapie mit 500 mg täglich oral über 14 Tage (aufgeteilt in zwei Dosen) |

Fazit:

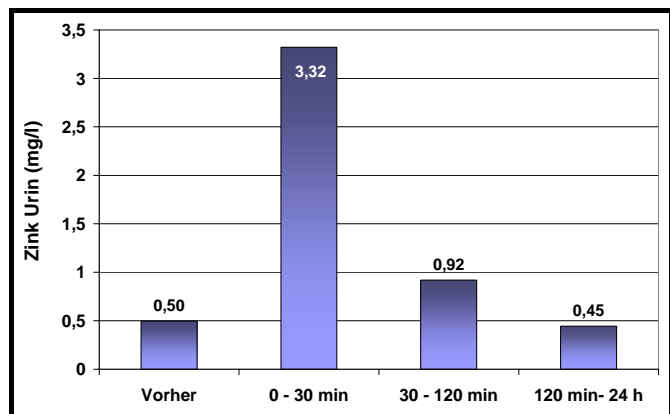
DMPS ist ein wirksames Antidot zur Behandlung von akuten und chronischen Vergiftungen mit Wismut. Die Blutspiegel werden gesenkt, die klinischen Symptome bilden sich zurück bzw. treten erst gar nicht auf. Die Wirksamkeit wird auch von verschiedenen Zulassungsbehörden anerkannt, die in den Fachinformationen von Wismutpräparaten die Behandlung von Überdosierungen mit DMPS genehmigt haben.

7.2.22 Zink

Zink wird überwiegend in der galvanischen Industrie eingesetzt. Da Zink zu den essentiellen Spurenelementen (Bestandteil von über 200 Enzymen^{<126>}) gehört^{<63,343,733>}, werden verschiedene Zinkverbindungen auch in der pharmazeutischen Industrie als Wirkstoff genutzt^{<126>}.

In hohen Dosen kann die orale Zinkaufnahme zu Übelkeit, Erbrechen, abdominellen Schmerzen. Anämie, Pankreatitis, Gastroenteritis führen. Bei Zinkchlorid können daneben korrosive Schäden im Gastrointestinaltrakt resultieren. Eingeatmet kann Zinkoxid „Metal fume fever“ bewirken^{<126>}. Die Resorption bei oraler Zuführung liegt zwischen 20 und 40 %^{<126>}. Zink ist in praktisch allen Geweben und Körperflüssigkeiten enthalten. Der menschliche Organismus enthält zwischen 1,3 und 2,4 g Zink^{<126>}. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über den Stuhl (70 - 80%). 15 - 25 % werden renal, der Rest über den Schweiß ausgeschieden. Die biologische Halbwertszeit von Zink beträgt 100 - 500 Tage^{<126>}.

Die orale oder parenterale Gabe von DMPS führt beim Menschen mit normaler Umweltbelastung ohne akute Zinkvergiftung zu erhöhten Zinkausscheidungen im Urin. Durch Gabe von DMPS konnte die Ausscheidung im Urin bis zum 13-fachen gesteigert werden^{<304>}.



Zinkausscheidung im Urin nach einmaliger i.v.-Gabe von DMPS (2 mg/kg KG)^{<597>}

n	Probanden Patienten	Zn-Ausscheidung				Art des Mobilisationstests			Literatur
		Vor DMPS	Nach DMPS	Dimen- sion	Stei- gerung	DMPS Dosis	Gabe DMPS	Sammel- zeitraum	
7	ehemals beruflich Hg- exponiert	657	1132	µg/24h	1,7	300 mg	oral	24h	1251
36	Normalpersonen	202	944	µg/g Krea	4,7	300 mg	oral	?	89
31	Normalpersonen	360	1215	µg/g Krea	3,4	300 mg	oral	3-4 h	981
31	Nach Amalgamsa- nierung und Ausleitung	340	1050	µg/g Krea	3,1	300 mg	oral	3-4 h	981
83	Normalpersonen	202	8595	µg/g Krea	42,5	250 mg	i.v.	?	89
38	Neurodermitis	343	2250	µg/g Krea	6,6	250 mg	i.v.	45 min	637, 639
40	Normalpersonen	441	2653	µg/L	6,0	250 mg	i.v.	45 min	143
7	Kontrolle	88	660	µg/dL	7,5		i.v.		722
26	Patienten mit atopischem Ekzem	101	2250	µg/dL	22,3		i.v.		722

Steigerung der Zinkausscheidung im Urin durch einmalige Gabe von DMPS bei verschiedenen Patienten- oder Kontrollkollektiven

Bei einem zweijährigen Jungen wurde nach Trinken von Lötlwasser (Lösung von Ammoniumtetrachlorozinkat $(\text{NH}_4)_2[\text{ZnCl}_4]$) ein Zinkspiegel im Serum von 2.590 µg/dL gemessen. Unter der Therapie mit 6 x 50 mg DMPS/d i.v. sank der Wert innerhalb von 24 Stunden auf 120 µg/dL, so dass die Therapie abgesetzt werden konnte^{<586>}.

Fazit:

DMPS steigert die Zinkausscheidung im Urin. Allerdings fehlen klinische Fallberichte über die Wirksamkeit von DMPS bei chronischen oder akuten Vergiftungen mit Zinkverbindungen. Nach meiner Einschätzung ist in diesen Fällen Ca-DTPA (Ditripentat-Heyl®) vorzuziehen, das Zink besser zu mobilisieren vermag. Unter der Therapie mit DTPA ist im Gegensatz zu DMPS ein Zinkmangel in der Literatur beschrieben.

7.2.23 Zinn

Zinn ist Bestandteil des Magenenzym Gastrin und deshalb ein essentielles Spurenelement^{<166>}. Bei Zinn sind besonders die organischen Zinnverbindungen toxisch. Diese werden als Biozide in der Landwirtschaft und als Antifaulmittel im Bootsbau eingesetzt^{<121>}. Der Referenzwert von Zinn im Urin beträgt < 2 µg/L^{<1288>}.

	n	Sn Urin (µg/g Krea)
Ohne Chelatbildner	550	4,2
DMPS	184	20,5
DMPS+Zn-DTPA	505	24,7
DMPS+Zn-DTPA+DMSA	206	21,1

Die orale oder parenterale Gabe von DMPS führten beim Menschen mit normaler Umweltbelastung

Zinnausscheidung im Urin unter verschiedenen CB (µg/g Krea)^{<180>}

n	Probanden Patienten	Sn-Ausscheidung				Art des Mobilisationstests			Literatur
		Vor DMPS	Nach DMPS	Dimen- sion	Stei- gerung	DMPS Dosis	Gabe DMPS	Sammel- zeitraum	
30	Frauen	2,6	20	µg/g Krea	7,7	10mg/kg KG	oral	2 h	474
68	Frauen	1,9	19	µg/g Krea	10,0	10mg/kg KG	oral	2 h	474
38	Neurodermitispatienten	1,3	1,5	µg/g Krea	1,2	250 mg	i.v.	45 min	639
64	Frauen	1,4	10,4	µg/L	7,4	250 mg	i.v.	45 min	460
57	Kinder	5,1	38,2	µg/L	7,5	3 oder 10 mg/kg KG	i.v. oder oral	45 min oder 2 h	1572
34	Mütter	2,8	24,4	µg/L	8,7	3 oder 10 mg/kg KG	i.v. oder oral	45 min oder 2 h	1572

Steigerung der Zinnausscheidung im Urin durch einmalige Gabe von DMPS bei verschiedenen Patienten- oder Kontrollkollektiven

ohne akute Zinnvergiftung zu erhöhten Zinnausscheidungen im Urin. Der Zinngehalt im Urin bei Patienten unter DMPS war höher als bei Patienten, die keinen Chelatbildner erhielten^{<180,1191>}. DMPS steigerte die renale Zinnausscheidung^{<1291>} um den Faktor 8^{<460>} bis 12^{<1191>}. Eine Steigerung bis um den Faktor 12 deutet auf eine Wirksamkeit von DMPS bei Zinnvergiftungen.

Eine Zahnarthelferin erlitt durch Kneten von Amalgam in der ungeschützten Handinnenfläche eine starke Zinnbelastung. Durch Gabe von DMPS wurde die Zinnausscheidung im Urin auf 1.094,4 µg/L (549,9 µg/g Kreatinin) gesteigert. Die klinischen Symptome Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Migräne, Schwindel und Zittern besserten sich^{<306,613>}.

Bei einer anderen Patientin verdreifachte sich die Zinnausscheidung im Urin nach DMPS-Injektion von 6,2 auf 20,3 µg/L^{<613>}. Bei 50 Probanden wurde eine Steigerung von 4,9 auf 5,3 µg/g Kreatinin beobachtet^{<1246>}.

Fazit:

DMPS steigert die Zinnausscheidung im Urin. Allerdings fehlen detaillierte klinische Fallberichte, um die Wirksamkeit von DMPS bei chronischen oder akuten Vergiftungen mit Zinnverbindungen bewerten zu können.

7.3 Schwermetalle aus Umwelt und Amalgam

Umweltbelastungen werden immer mehr als Teil eines multifaktoriellen Geschehens bei der Entstehung chronischer Krankheiten diskutiert^{<1308>}. Schadstoffe können sich im Körper anreichern bis die Stoffwechselfunktionen und das Immunsystem überlastet sind, was im Laufe der Zeit zu klinischen Symptomen führen kann^{<740,804>}.

Autopsieuntersuchungen an einem Quecksilberarbeiter bestätigten, dass Quecksilberbelastungen im Körper sehr lange erhalten bleiben. Ein Arbeiter erlitt nach 10-jähriger beruflicher Hg-Exposition durch einen Unfall eine akute Vergiftung mit Hg-Dampf und wurde anschließend mit DPA behandelt. Drei Jahre später gab er den Beruf auf. 17 Jahre nach der Exposition und 14 Jahre nach seinem beruflichen Ausstieg starb er an Lungenkrebs. Untersuchungen an Gewebeproben ergaben immer noch drastisch erhöhte Quecksilberwerte in Gehirn, Lungen und Nieren^{<1074>}. Auch bei einem anderen Arbeiter mit beruflicher Quecksilberexposition konnten 16 Jahre später noch erhöhte Hg-Depots in Gehirn und Nieren nachgewiesen werden^{<561>}. 19 Jahre, nachdem er sich in suizidaler Absicht 5 mL Quecksilber i.v. gespritzt hatte, wurde ein Patient wegen globaler Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz stationär aufgenommen. Röntgenologisch konnten immer noch Quecksilberablagerungen in Lunge, Herz, Leber und Nieren nachgewiesen werden^{<1397>}.

	Hg-Dampf exponierter Arbeiter	Normalbevölkerung
Gehirn (cerebellum)	2.190	11
Nieren	1.650	290
Lunge	600	40
Leber	70	110

Quecksilberkonzentration (µg/kg w.w.) in Organen 17 Jahre nach Exposition von Hg-Dampf^{<1074>}

- "Suicide – an intentional act resulting in death.
- **Accidental poisoning** – an exposure to a poison resulting in symptoms which arises by an accidental action. Accidental poisoning is common in young children, but may occur in adults in the home, workplace, or as a result of fire or transport accident.
- **Deliberate poisoning** – this forms part of the spectrum of disorders now classified as deliberate self-harm. It has also in the past been referred to as parasuicide, though this term is now out-dated.
- **Occupational poisoning** – occurs in the context of employment.
- **Environmental poisoning** – refers to exposure resulting from presence of a chemical either in the air, in food or water^{<237a>}.

Bei exponierten Personen, bei denen die Quecksilberkonzentration in Blut und Urin bereits wieder weitgehend im Normalbereich lag, konnte durch DMPS eine deutliche Steigerung der Quecksilberausscheidung im Urin provoziert werden^{<1273>}. Bei einem Arbeiter einer Thermometerfabrik schwankten die Quecksilberspiegel im Urin nach Ende der Exposition zwischen 28 und 64 µg/L. Eine einmalige Gabe von 300 mg DMPS oral 1½ Jahre nach Ende der Exposition ließ den Hg-Spiegel von 28 auf 850 µg/L

ansteigen. Bei einem Kollegen stieg die Hg-Konzentration im Urin durch DMPS von 27 auf 732 µg/L^{<1273>}.

7.3.1 Wirkmechanismen der Metalle

In der Toxikologie gilt die Dosis-Wirkungsbeziehung: „Unter diesem Gesichtspunkt konnten viele Erscheinungen und Symptome einer möglichen Unverträglichkeit von in Amalgam enthaltenen Metallen (insbesondere Quecksilber) wissenschaftlich nicht plausibel erklärt werden“^{<1503>}. Es werden verschiedene Mechanismen diskutiert, deren klinische Auswirkungen nicht immer trennbar sind und die auch zusammen als „allergo-toxisches Amalgam-Syndrom ATAS auftreten können“^{<483>}. Bei toxischen Reaktionen sind die Schwermetallspiegel^{<128,143,182,208,448,466,483,866,1268>}, d.h. das Ausmaß der Belastung entscheidend. Essentielle Metalle wirken toxisch, wenn ihre Konzentration die dafür vorhandenen Toleranzen der Zellen überschreiten^{<1362>}.

Bei allergischen Reaktionen muss auch eine Belastung vorliegen, aber es besteht keine direkte Dosis-Wirkungsbeziehung. Für „sensibilisierte“ Patienten sind auch subtoxische Belastungen krankheitsrelevant^{<128>}. „Bei genetischer Disposition können bereits sehr geringe Hg-Konzentrationen zu immunologischen Reaktionen führen. Es ist grundsätzlich schwierig, für solche Effekte eine Schwellendosis anzugeben“^{<1033>}. Einen Hinweis gibt ein positiver Epikutantest^{<182,208,466,483,866,1268>}. Bei unklaren Befunden kann ein Lymphozytentransformationstest LTT eingesetzt werden^{<1503>}.

Daneben sind antagonistische Wirkungen auf Spurenelemente (z. B. Zink, Selen) denkbar^{<442>}. So fanden Hol et al. bei Patienten, die Amalgam als Ursache für Ihre Symptome ansahen, zwar gleiche Quecksilberspiegel wie in den Kontrollgruppen, aber einen signifikant geringeren Selen Spiegel im Blut^{<599>}. „Gegebenenfalls ist die zusätzliche Ermittlung des Selenstatus zu empfehlen, da Selenmangel die Toxizität von Quecksilber steigern kann (die Selenkonzentration im Serum sollte über 50 µg/L liegen)“^{<380a>}.

Möglich ist auch eine Induktion von Autoimmunphänomenen durch die Metalle, die im Tierversuch und durch klinische Beobachtungen bei einzelnen Patienten gezeigt wurde^{<560,972>}. „Mercury-containing amalgam may be an important risk factor for patients with autoimmune diseases. MELISA is a valuable tool for selection of patients for amalgam replacement and also for monitoring of metal allergies“^{<1178>}. Homöopathische undefinierte Wirkungen^{<442>}, Auswirkung der Spannungsreihen im Mund, Reaktionsblockaden für Heilreize^{<182>} und Wirkungen in subtoxischen Dosen^{<182,483,866,1268>} (Amalgamkrankheit) im Zusammenhang mit Amalgam sind spekulativ^{<866>}.

7.3.2 Amalgam

Seit 2 Jahrhunderten wird Amalgam in der Zahnmedizin eingesetzt^{<282>}. Amalgam ist die Bezeichnung für flüssige oder feste Legierung des Quecksilbers mit Metallen. Es stammt vom arabischen al-malgam und bedeutet erweichende Salbe. „In den Zähnen der Deutschen liegen noch etwa 200 bis 300 Millionen Amalgamfüllungen. Jedes Jahr werden in der EU etwa 70 Tonnen Quecksilber (Hg) für neue Amalgamfüllungen verbraucht, 20 Tonnen allein in Deutschland“^{<1300a>}.

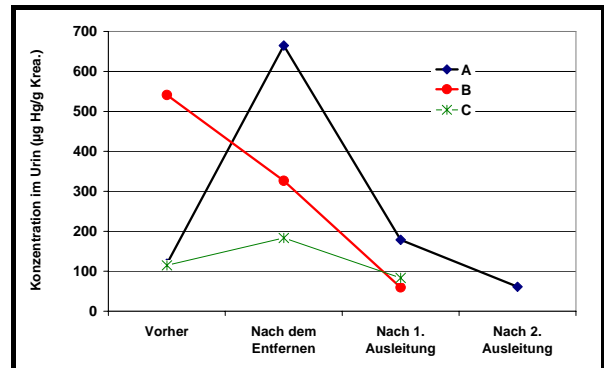
Alle in der Zahnmedizin eingesetzten Amalgame, auch die non-γ2-haltigen, werden aus ca. 50 % flüssigem Quecksilber und ca. 50 % „Legierungspulver“ oder „Feilung“ gemischt. Das Legierungspulver ist je nach Anbieter unterschiedlich zusammengesetzt und enthält mindestens 40 % Silber, maximal 32 % Zinn, maximal 30 % Kupfer, maximal 3 % Quecksilber und maximal 2 % Zink^{<1018,1030>}.

7.3.2.1 Freisetzung von Quecksilber aus Amalgam

Während man früher davon ausging, dass nach dem Aushärten des Amalgams das Quecksilber fest gebunden ist^{<282,361>}, wird heute allgemein anerkannt, dass die Freisetzung von Quecksilber auch aus ausgehärteten Oberflächen erfolgt^{<545a,1006,1030,1634>}. So stellt die Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“ des Robert Koch-Instituts im Oktober 2007 fest: „Aus Amalgamfüllungen wird Quecksilber in geringen Mengen freigesetzt. Dentalamalgam ist neben dem Fischverzehr die Hauptquelle für die Quecksilberaufnahme beim Menschen“^{<380a>}. Die Freisetzung erfolgt über 24 Stunden am Tag vor allem in Form von Quecksilberdampf^{<83,165,193,443,1018,1289,1380,1482>}. „Hierbei ist insbesondere zu bedenken, dass mit dem Legen einer Amalgamfüllung eine Quecksilberquelle implantiert wird, die kontinuierlich über die gesamte Liegedauer

Quecksilber abgibt, d.h. in der Regel über viele Jahre^{<361>}. Dabei ist die Qualität der Zahnfüllungen zu berücksichtigen^{<353>}. So geben polierte Füllungen wegen der geringeren Oberfläche weniger Hg frei, allerdings seien nur 5 % der Füllungen poliert^{<83>}.

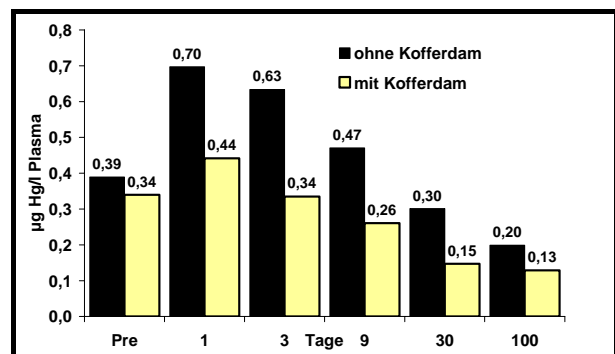
Besonders große Mengen werden beim Legen und Polieren neuer Füllungen und beim Ausbohren alter Füllungen freigesetzt^{<323,577,839, 1036,1167>}. Nach dem Einbringen von 4 - 5 Amalgamfüllungen stieg die Hg-Ausscheidung im Urin von 0,5 auf 2,5 µg/L, nach dem Entfernen sogar auf 4 µg/L. Auch der Mobilisationstest zeigte höhere Werte^{<831>}. Die tägliche Freisetzungsrates frischer Amalgamfüllungen betrug 1 - 5 µg Hg/cm². Nach 5 Tagen reduzierte sie sich auf 0,1 - 0,3 µg Hg/cm²^{<466>} (Passivierung^{<605>}).



Nach Einbringen von Amalgam in die Mundhöhle stieg die Hg-Konzentration im Urin über einige Zeit kontinuierlich an. Probanden, denen konventionelles Amalgam eingebracht wurde, hatten nach 4 Wochen sowohl vor als auch nach der Gabe von DMPS höhere Hg-Spiegel im Urin als Probanden mit non-γ-2-Amalgam^{<1632>}.

Ergebnis des DMPS-Mobilisationstests nach Daunderer vor und nach Entfernen von Amalgamfüllungen bei 3 Patienten^{<831>}

Nach dem Einbringen und Entfernen von Amalgamfüllungen wurden im Stuhl erhöhte Quecksilber- und Silberspiegel nachgewiesen^{<1167>}. Der Kofferdamm bot teilweise Schutz gegen die Quecksilberaufnahme^{<547,788>}. Auch durch gute Verarbeitung, Absaugung der Dämpfe, Unterfüllung, Polierung und Vermeiden verschiedener Metalle im Mund kann die Belastung geringer gehalten werden^{<182>}. Nach dem Entfernen der Amalgamfüllungen nahm der Quecksilberspiegel im Blut wieder ab^{<547,549,550>}.



Hg-Konzentration im Blutplasma vor und nach Entfernung der Amalgamfüllungen^{<547>}

Für die Freisetzung werden verschiedene Mechanismen diskutiert^{<174>}:

- mechanisch durch Kauen, Zähneknirschen, Zähneputzen^{<121,174,282,321,986,1167,1184,1268>}. Während Probanden ohne Amalgam lediglich 0,06 µg/m³ Hg in der Atemluft hatten, wurden bei intakten Amalgamfüllungen 1,9 µg-4,9 Hg/m³ gemessen: Nach dem Zähneputzen stieg der Wert auf 8,2-29,1^{<320,546,549>}, nach dem Kaugummikauen auf 13,7 µg Hg/m³^{<1509>}. Pro Minute wurden ohne mechanische Belastung 9 ng, beim Kaugummikauen (Entfernen der Oxidationsschicht^{<546,550>}) 76 - 98 ng Quecksilber freigesetzt^{<549,550>}. Im Speichel stieg der Quecksilbergehalt nach 10-minütigem Kaugummikauen von 4,9 auf 12,95 µg/L. Bei Patienten ohne Amalgamfüllungen wurden 0,4 µg Hg/L im Speichel gemessen. Die Quecksilberausscheidung im Urin betrug bei Kaugummi kauenden Amalgamträgern 1,36 µg/24h, bei Amalgamträgern ohne Kaugummikonsum ca. die Hälfte (0,7 µg/24h).
- chemisch durch saure oder heiße Speisen oder Getränke^{<174,321,986,1167,1268>} oder fluorhaltige Zahnpasten^{<1167,1268>}. Bei 14 Studenten stieg der Hg-Spiegel im Blut nach 20-minütigem Trinken von heißem Zitronensaft von 0,19 auf 0,53 µg/L. Gleichzeitig fiel der Selenpiegel ab^{<762,763>}.
- elektrochemisch durch Bildung von Lokalelementen mit anderen metallischen Materialien in der Mundhöhle^{<174,627,1167,1268>}. Lechner allerdings konnte keinen Zusammenhang zwischen intraoraler Strommessung und Quecksilberbelastung nachweisen^{<831>}. Patientinnen die neben Amalgamfüllungen mit Gold oder anderen Dentallegierungen versorgt waren, zeigten im DMPS-Test ähnliche Ausscheidungen. Die zusätzlich vorhandenen Metalle hatten keinen signifikanten Effekt auf den Hg-Gehalt. Im Nüchtern^{<223>} und im Kauspeichel^{<223,460>} hatten Kombinationen im Mittel niedrige Hg-Spiegel, dito im Mobilisationstest^{<223,1300>}.

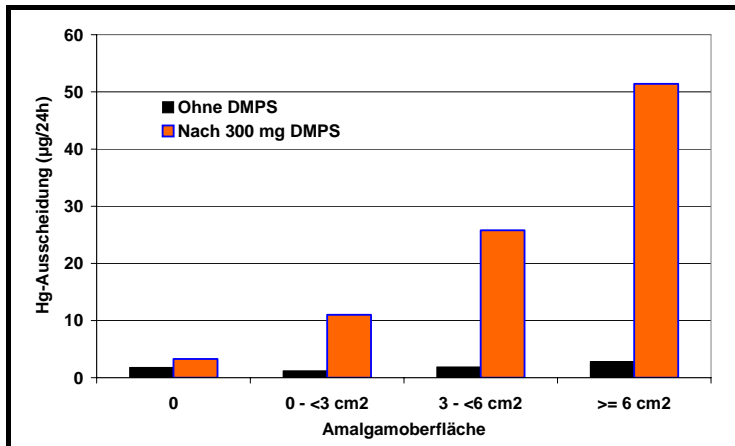
7.3.2.2 Aufnahme des Quecksilbers

Wissenschaftlich unbestritten ist, dass das aus dem Amalgam freigesetzte Quecksilber vom Körper teilweise resorbiert wird, wo es über die Blutbahn in die verschiedenen Organe gelangt^{<547,971a,1006>}. „Es ist unstrittig, dass aus Amalgamfüllungen freigesetztes Quecksilber resorbiert wird und zur Gesamtbelastung des Organismus mit Quecksilber beiträgt“^{<562>}. Allgemein anerkannt ist heute auch, dass Amalgamträger höhere Quecksilberwerte im Urin aufweisen als amalgamfreie Personen^{<1381,1383>}.

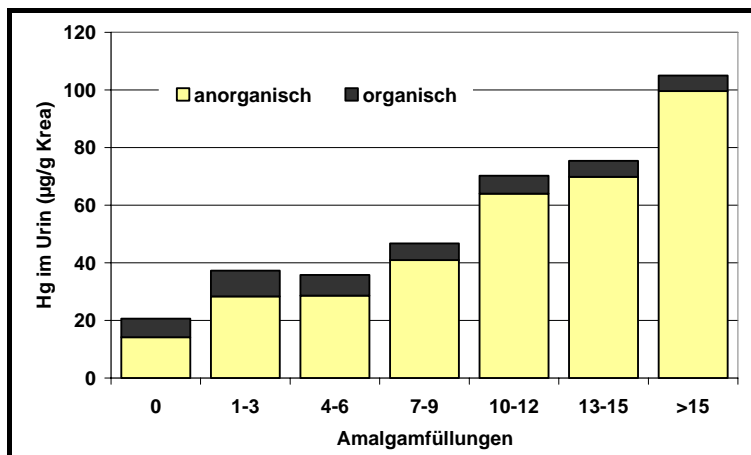
Die Hg-Spiegel in Organen (Nieren, Gehirn^{<1280>}), im Blut (1,3-4,3 µg/L) und im Urin (1-4-4,8 µg/L) korrelieren mit der Zahl der Amalgamfüllungen^{<878,1311>} bzw. der Zahl der Amalgamoberflächen^{<460>}. Der Hg-Gehalt der Nierenrinde stieg bei Untersuchungen an 55 Verstorbenen mit der Zahl der Amalgamfüllungen^{<878>}.

Allerdings schwankte die Quecksilberbelastung bei gleicher Zahl an Amalgamfüllungen um mehr als den Faktor zehn^{<1314>}. Deshalb stellten andere fest: „Da jedoch auch etliche Patienten mit vielen Amalgamfüllungen durchaus niedere Quecksilberausscheidungsmengen hatten, kann vermutet werden, dass hohe Quecksilberausscheidungsmengen mehr durch die Verarbeitung der Amalgamfüllungen (Unterfüllung, Politur), die verwandte Amalgamart oder das Alter der Füllungen zu erklären sind, als alleine durch die Anzahl der Füllungen“^{<729>}. Patienten, die sich die Amalgamfüllungen entfernen ließen, hatten nach 3 Jahren wieder eine geringere Hg-Ausscheidung im Urin, ohne Entfernung des Amalgams blieb sie gleich^{<1391>}. Nach Entfernung der Amalgamfüllungen nehmen die Mobilisationswerte allmählich ab. Zwei Jahre nach Entfernung entsprechen die Werte den der amalgamfreien Personen^{<545a,1291>}. Patienten zeigten im DMPS-Test nach Dauderer 6 Monate nach Amalgamentfernung geringere Werte als Patienten, die das Amalgam behielten^{<489>}. Nach dem Entfernen der Amalgamfüllungen beträgt die biologische Halbwertszeit von Hg 2,3 Monate, gemessen als Hg-Ausscheidung im Urin) bzw. 1,7 Monate, gemessen im DMPS-Mobilisationstest^{<559>}. Untersuchungen an Studenten der Zahnmedizin, die erstmals mit Amalgam arbeiteten, zeigten in dieser Zeit stetig ansteigende Quecksilberspiegel in Urin und Plasma, die nach Abschluss der Arbeiten wieder abfielen, nach 3 Monaten aber noch nicht auf den Ausgangswert zurückgegangen waren^{<1561>}.

Probanden mit Amalgamfüllungen haben höhere Konzentrationen an anorganischem Hg im Speichel als Probanden ohne Füllungen. Die Werte bei Probanden, die die Amalgamfüllungen entfernen ließen, entsprechen denen, die nie solche Füllungen hatten. Man geht davon aus, dass Patienten mit einer „normalen“ Zahl von Amalgamfüllungen täglich 1 bis 3 µg Hg-Dampf ausgesetzt sind^{<665>}. Aber auch der Gehalt an organischem Quecksilber im Speichel liegt bei Amalgamträgern über dem der Kontrollen. Dies deutet darauf hin, dass im Mundmilieu Hg teilweise methyliert wird^{<840>}.



Hg-Ausscheidung vor und nach oraler Gabe vom DMPS in Abhängigkeit von der Oberfläche der Amalgamfüllungen^{<1524>}



Anorganisches und organisches Hg im Urin 30-45 min nach 250 mg DMPS i.v. in Abhängigkeit von der Zahl der Amalgamfüllungen^{<1291>}

„Bei der Quecksilberaufnahme aus Amalgamfüllungen handelt es sich um eine kontinuierliche Belastung durch niedrige Mengen an Quecksilberdampf“^{<577>}. Nicht-Amalgamträger weisen im Mittel Hg-Konzentrationen von 0,3 µg/L Blut und bis 1,5 µg/L Urin auf, die weitgehend auf Methylquecksilber aus der Nahrung zurückzuführen sind. Im Vergleich dazu liegen die Konzentrationen bei Amalgamträgern bei 0,7 µg/L Blut und 9 µg/L Urin^{<838>}.

2,5 bis 17,5 µg Hg werden täglich aus Amalgamfüllungen resorbiert^{<193,1030,1257>}. Andere Abschätzungen gehen von 0,3 und 5,8 µg Hg täglich aus^{<547>}. Die WHO hat 1991 beim Menschen eine bis zu 6,5-mal höhere Aufnahme an Gesamt-Hg aus Amalgamfüllungen im Vergleich zu anderen Quellen kalkuliert^{<1279>}. Neuere Untersuchungen gehen von folgenden Hg-Aufnahmen

Quelle	Hg-Dampf		Anorganisches Hg		Organisches Hg	
	Zufuhr	Resorption	Zufuhr	Resorption	Zufuhr	Resorption
Luft	0,03	0,024	0,002	0,001	0,008	0,0064
Fisch	0	0	0,6	0,042	2,4	2,3
Andere Nahrung	0	0	3,6	0,25	0	0
Trinkwasser	0	0	0,05	0,0035	0	0
Amalgam	3,8 - 21	3,1 - 17	0	0	0	0
Gesamt	3,9 - 21	3,1 - 17	4,3	0,3	2,41	2,31

Von der WHO geschätzte tägliche Quecksilberaufnahme (µg/Tag) bei beruflich nicht exponierten Personen^{<393,849,1033>}

Alter (Jahre)	Kleinkinder 3 - 4	Kinder 5 - 11	Jugendliche 12 - 19	Erwachsene 20 - 59	Senioren ≥ 60
Gesamtaufnahme Hg (µg/Tag)	3.28	5.56	6.72	9.44	6.79
Davon aus Amalgam (µg/Tag)	0.79	1.10	1.91	3.38	2.08
Anteil Amalgam (%)	34	32	40	50	42

Tägliche Quecksilberaufnahme in Kanada (1995)^{<1229>}

des Menschen pro Tag aus: 0,2 µg über die Atemluft, 0,05 µg über das Trinkwasser, 3 µg über Nahrungsmittel und 2 – 6 µg aus Amalgamfüllungen^{<1033>}. Die Hg-Aufnahme aus dem Amalgam liegt damit weit unter der Aufnahme beruflicher Hg-exponierter Arbeiter (171 µg/Tag)^{<757>}.

Dabei wird das Schwermetall nicht fortwährend kumuliert. Nach ca. 1 Jahr ist ein Gleichgewicht zwischen Aufnahme und Ausscheidung eingestellt, abhängig von der Zahl der Amalgamfüllungen^{<549,550>}. Hg ist also kein Speichergift, das sich fortwährend anreichert^{<545a,546>}.

„Also, mercury from maternal amalgam fillings leads to a significant increase of mercury concentration in the tissues and the hair of fetuses and newborn children. Placental, fetal, and infant mercury body burden correlates with the numbers of amalgam fillings of the mothers“^{<971a>}. Unmittelbar nach der Geburt wurden in der Muttermilch Quecksilberkonzentrationen von <0,25 bis 20,3 µg/L nachgewiesen. Die Werte korrelierten mit der Zahl der Amalgamfüllungen. In einer 2. Untersuchung nach zweimonatigem Stillen waren die Werte deutlich zurückgegangen (<0,25 bis 11,7 µg/L). Sie korrelierten jetzt nicht mehr mit den Amalgamfüllungen, sondern dem Fischkonsum^{<364>}.

Das Einatmen der Quecksilberdämpfe und die Aufnahme über die Lunge ist der wichtigste Aufnahmepfad für das Quecksilber^{<472,545a,546,577>}. Ca 10 % des entstehenden Hg-Dampfes gelangen in die Lunge^{<878>} und werden dort zu 80 % resorbiert^{<143,545a,1509>}. „Elemental mercury vapour released from dental amalgam surfaces into the mouth is the predominant source of human exposure to mercury in the general population with low frequency of fish consumption. Depending on the number of fillings, daily intake of mercury vapour amounts to 4 - 21 µg. In contrast, dietary intake of inorganic mercury compounds is about 4 µg/day and, recently, for German children a dietary mercury intake of only 0,4 µg was found on days without fish consumption“^{<1561>}. Daneben können auch quecksilberhaltige Stäube eingeatmet werden^{<182>}.

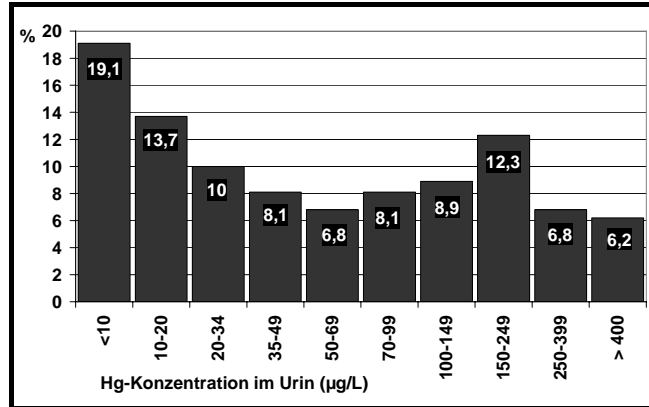
Die Resorption im Gastrointestinaltrakt nach Verschlucken des durch Abrieb, Korrosion oder chemisch freigesetzten Quecksilbers liegt unter 5 %^{<878>} und spielt daher nur eine untergeordnete Rolle^{<143,182,545a,1134,1167,1184>}. Anorganisches Quecksilber wird im Darm nur schlecht resorbiert. Der überwiegende Anteil wird mit den Fäzes ausgeschieden^{<472>}.

Ein direkter Transport des Quecksilbers aus dem Amalgam über die Zahnwurzel und den Kieferknochen wird insbesondere bei fehlender Unterfüllung^{<143>} diskutiert^{<143,182, 1134,1167,1184>}. Manche vermuten auch einen retrograden axonalen Transport des Quecksilbers entlang des Riechnervs

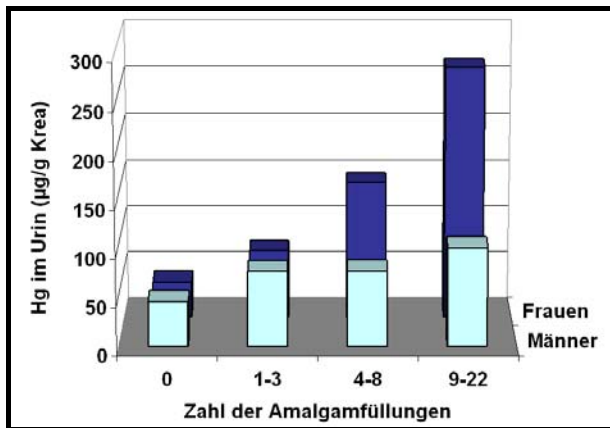
direkt ins Gehirn, da an dieser Stelle im Gehirn besonders hohe Konzentrationen gemessen wurden^{<143,473,475,759,1167,1184>}.

Auch eine Resorption über die Mundschleimhaut wird diskutiert. Für diese Hypothese liegen allerdings keine ausreichenden Belege vor^{<759,910,1033,1036>}.

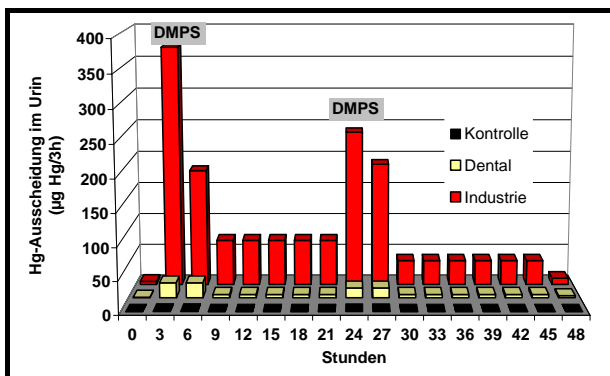
Die freigesetzte Quecksilbermenge steigt im Mittel mit der Zahl der Amalgamfüllungen^{<89,729>} bzw. der Amalgamoberfläche^{<1524>}. Im Einzelfall jedoch können deutliche Unterschiede bestehen. So hatten einzelne Patienten mit vielen Füllungen geringere Quecksilberwerte als Patienten mit wenigen Füllungen^{<480,729,966,1291,1314>}. In einem Kollektiv von 643 Patienten hatten 51% der Amalgamträger im DMPS-Mobilisationstest Werte unter 50 µg Hg/g Kreatinin^{<1291>}.



Prozentuale Verteilung der Quecksilberausscheidung im Urin (µg/L) nach Mobilisation mit 250 mg DMPS i.v. (n=643)^{<1291>}



Mittelwerte der Hg-Konzentration im Urin 30 – 45 min nach DMPS-Gabe (250 mg i.v.) bei Frauen und Männern in Abhängigkeit von der Zahl der Amalgamfüllungen^{<1291>}



Hg-Ausscheidung im Urin (µg Hg/3 hr) bei exponierten Industriearbeitern, Zahnärzten und Helferinnen sowie Kontrollgruppe (zweimalige DMPS-Gabe 300 mg oral)^{<985>}

Jeder Mensch hat Quecksilber im Körper^{<288>}. Die individuellen Belastungen schwanken sehr stark. Frauen wiesen bei gleicher Zahl der Amalgamfüllungen im Mobilisationstest höhere Spiegel auf als Männer^{<241,444,446,1291>}. Sie hatten sowohl im Nativ- als auch im Mobilisationsurin höhere Werte^{<241>}. Dagegen wurde bei den Autopsien keine Geschlechtsabhängigkeit gefunden^{<362>}. Diese Diskrepanz lässt sich zurzeit nicht erklären^{<359>}.

Generell ist die Quecksilberbelastung aus Amalgam kleiner als die, die bei Arbeitern aus quecksilberverarbeitenden Betrieben gemessen wurde^{<549,550,947,1108,1280,1283,1285,1314>}. Bei vielen beruflich exponierten Arbeitern konnten trotzdem keine pathologischen Veränderungen nachgewiesen werden^{<1314>}.

Beruflich Quecksilberdampf exponierte Arbeiter zeigten sowohl vor als auch nach DMPS (300 mg oral) die höchsten Ausscheidungswerte, aber auch bei Zahnärzten und Helferinnen war die Hg-Konzentration im Urin erhöht. Bei beruflich nicht exponierten Arbeitern (keine Angabe zum Amalgamstatus) waren die Werte am geringsten. Die kumulative Hg-Gesamtausscheidung innerhalb von 24 Stunden mit zweimaliger Gabe von 300 mg DMPS war bei den Industriearbeitern 1513 µg Hg, bei Dentalpersonal 132,6 µg, bei der Kontrolle 3,78 µg Hg. Der Anstieg (U(II)/U(I)) war bei den Industriearbeitern am größten, bei der Kontrolle am kleinsten^{<985>}.

7.3.2.3 Auswirkungen des aufgenommenen Quecksilbers

Allgemein anerkannt ist, dass Amalgamträger höhere Quecksilberwerte im Urin aufweisen als amalgamfreie Personen^{<1381,1383>}. Die Frage lautet deshalb: reicht die vom Menschen insgesamt aufgenommene Quecksilbermenge aus, um toxische Reaktionen auszulösen^{<165,288>}? Die Kom-

mission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“ des Robert Koch-Instituts stellt im Oktober 2007 fest: „Von der zahnmedizinischen Anwendung von Amalgam gehen gesundheitliche Risiken aus, die wie bei jedem Medizinprodukt gegen den Nutzen abgewogen werden müssen. Während die mit Amalgam verbundenen gesundheitlichen Risiken von den meisten Experten als gering und von der Nutzen-Risiko-Abschätzung her eher als vernachlässigbar eingeschätzt werden, gibt es auch abweichende Auffassungen. Hiernach bestehen schon bei den sehr niedrigen amalgambedingten Quecksilberexpositionen nicht tolerierbare Gesundheitsgefährdungen“^{<380a>}. Andere teilen diese Einschätzung nicht „Amalgam cannot be called a safe dental filling material“^{<971a>}.

Unbestritten ist heute, dass Amalgam Geschmacksstörungen sowie allergische und lichenoidale Reaktionen mit verschiedenen klinischen Symptomen auslösen kann^{<493,577,741,839,966,1006,1018,1381,1383,1481>}, wobei die Typ-4-Allergie im Vordergrund steht^{<1381>}. Köppel fand bei 28 von 60 (46,7 %) Patienten einen positiven Epikutantest auf Hg^{<759>}, Walt beobachtete bei 17 von 193 (8,8 %) Patienten eine sichere positive Reaktion^{<1524>}. Zwischen 1993 und 2001 zeigten an der Zahn-, Mund- und Kieferklinik Freiburg 114 von 616 Amalgamfüllungsträger (18,5%) allergische Reaktionen auf Substanzen des „Amalgamblocks“^{<1399>}. Daneben sind elektrochemische Reaktionen beim Kontakt von Amalgam mit anderen Metallen in der Mundhöhle anerkannt^{<1383>}.

Die Frage, ob das aufgenommene Quecksilber zu weiteren Intoxikations- oder Unverträglichkeitserscheinungen führt, wird noch kontrovers diskutiert^{<89,143,446,727,1134>}. „Whether the levels of exposure to mercury vapor from dental amalgam are sufficiently high to cause adverse health effects, and exactly what those effects are, continues to be researched and debated by scientists and health officials. U.S. government summaries on the effects of dental amalgam conclude that there is no apparent health hazard to the general population, but that further study is needed to determine the possibility of more subtle behavioral or immune system effects, and to determine the levels of exposure that may lead to adverse effects in sensitive populations. Sensitive populations may include pregnant women, children under the age of 6 (especially up to the age of 3), people with impaired kidney function, and people with hypersensitive immune responses to metals“^{<1030>}. „To the limited extent that the ADA acknowledges the harmful effects of mercury amalgams, it is only in respect to the relatively small number of patients who suffer allergic reactions to mercury“^{<107>}. „...The American Dental Association claims that there is not enough scientific evidence to prove the case against mercury amalgams and maintains the position that "dental amalgam has been studied and reviewed extensively, and has established a record of safety and effectiveness“^{<107>}.

Die Toxizität der Dentallegierungen ist abhängig von der Menge der freigesetzten Metallionen^{<460>}. Untersuchungen an 2.223 Patienten zeigten, dass der PTWI-Wert nur vereinzelt überschritten wird. Bei den meisten wird er nicht erreicht^{<559>}. Die Quecksilberbelastungen sind zwar messbar, liegen aber unter den toxikologischen Grenzwerten^{<18,589,1061,1283,1632>}. Normalerweise liegen die Messwerte im Blut und Urin durchschnittlich bei 1 µg/L. Die obere Normgrenze von 5 µg/L wird nur in Ausnahmefällen überschritten^{<1278,1381>}, selten werden Werte bis zu ca. 10 µg/L im Urin gefunden^{<1278>}.

Umstritten ist, ob diese Spiegel zu den Symptomen wie Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Schwindel, Gedächtnisstörungen, Müdigkeit, Schlafstörungen führen können^{<1481>}. Auch Fälle von quecksilberinduzierten Glomerulopathien infolge Amalgam-Belastung wurden beschrieben^{<924>}. Nach Meinung des BfArM gibt es für toxische Reaktionen keinen begründeten Verdacht^{<577,1006>}. Es besteht ein 10-facher Sicherheitsabstand bis zur Erreichung der toxischen Schwelle^{<549>}, d.h. es handelt sich um subklinische Belastungen^{<89>}. Die deutsche Gesellschaft für Pharmakologie kommt zu dem Schluss „Das aus den Füllungen freigesetzte Quecksilber reicht nicht, eine Quecksilber-Vergiftung auszulösen“^{<1380>}. Es gibt nach gegenwärtigem wissenschaftlichem Kenntnisstand keine Begründung für eine nachteilige Wirkung von ordnungsgemäß gelegten Amalgamfüllungen auf die Gesundheit^{<757,1018,1562a>}. Mit gesundheitsschädlichen Wirkungen des Quecksilbers ist normalerweise nicht zu rechnen^{<493,1278>}. Gesicherte Hinweise auf die Existenz des Krankheitsbildes „Amalgamvergiftung“ liegen nicht vor^{<562,1390,1381,1383>}. Auch umfangreiche interdisziplinäre Untersuchungen an der Universität Gießen ergaben keinen Hinweis^{<579>}. Amalgamfüllungen seien daher toxikologisch nicht kontraindiziert^{<1121>}, Ausleitungstherapien überflüssig^{<545a,757>}. Die von den Patienten geschilderten Symptome wurden als psychiatrische Befunde oder psychische Symptome diagnostiziert^{<48,445,589,605,759,786,915>}. Die positiven Effekte einer Amalgambehandlung werden als psychosomatisch oder als Placeboeffekt gedeutet^{<1493>}. „Wenn es zuträfe, was

Amalgamgegner behaupten, wäre Amalgam praktisch an jeder Krankheit, insbesondere auch solchen bisher unklarer Ätiologie, zumindest mitursächlich beteiligt^{<1279>}. Ein Austausch intakter Amalgamfüllungen sei unethisch^{<107>} und aus toxikologischer Sicht nicht erforderlich^{<665,914,1381>}. Massivere Eingriffe wie das Ziehen aller Zähne werden als ärztlicher Kunstfehler betrachtet^{<665>}.

Andere sehen in Amalgam einen „unnötigen Krankheitsherd“ und das aus Amalgam freigesetzte Quecksilber als Ursache für viele Krankheiten. Sie sprechen von chronischen Vergiftungen^{<316>} und bezeichnen Amalgam als Giftmüll, der auf jeden Fall entfernt werden muß^{<1184>}. Je nach Autor besteht bei 50 bis 85 % der Umweltpatienten eine persistierende Mischexposition gegenüber potentiell (sub-)toxischen oder sensibilisierenden Fremdstoffen^{<128>}. „Es ist oft verblüffend, wie nach einer Amalgamsanierung die Symptome verschwinden“^{<441,446>}. Selbst Todesfälle werden als Folge von Amalgam postuliert^{<313,316>}.

- Die Gehörgangsentzündung einer Patientin verschlimmerte sich während der zahnärztlichen Amalgamsanierung (Anstieg der Quecksilberbelastung durch Amalgamentfernung^{<763>}). Durch eine anschließende DMPS-Behandlung wurde die Frau beschwerdefrei^{<448>}. Auch der Haarausfall einer anderen Patientin verschlimmerte sich zunächst während der Amalgamsanierung. Nach Abschluss der DMPS-Behandlung bestand kein Haarausfall mehr^{<448>}.
- Gerhard et al. zeigten durch Untersuchungen an 490 Frauen, dass bei hohen Schwermetallbelastungen (im Mobilisationstest > 500 µg Hg/g Kreatinin) keine spontanen Schwangerschaften mehr auftraten. Nach Ausleiten der Schwermetalle wurden verschiedene Frauen spontan schwanger, auch wenn vorher 12 bis 14 Jahre lang alle Therapieversuche frustriert verlaufen waren^{<475,478,481>}.
- Bei zwei Patientinnen ohne psychische Probleme, wie die Autoren explizit betonen, gingen die Kopfschmerzen nach Amalgamentfernung und Ausleitungen mit DMPS zurück^{<147>}.
- Eine nicht fachgerechte zahnärztliche Amalgambehandlung (fehlende Unterfüllung bei 5 Füllungen) führte bei einem vorher stets gesunden 15-jährigen Mädchen zu diffusen Beschwerden wie Kopf- und Gelenkschmerzen, Schwindel, Vergesslichkeit und Müdigkeit. Der Quecksilberspiegel im Urin lag bei 47 µg/L. Nach einer Zahnsanierung und Behandlung mit DMPS fiel der Schwermetallspiegel im Urin auf 0,7 µg. Appetit, Körpergewicht und Aktivität des Teenagers besserten sich^{<353>}.
- Eine 30-jährige Patientin mit migräneartigen Kopfschmerzen und Schwindel war seit 10 Jahren bei mehreren Ärzten erfolglos in Behandlung. Nach Amalgamentfernung und mehreren Ausleitungen verschwand der Schwindel ganz, die Migräne ist nur noch schwach vorhanden^{<444>}.
- Bei Patientinnen mit Alopezie wurden nach frustrierten Therapieversuchen die Amalgamfüllungen entfernt. Darauf kam es bei 13 zu einem Rückgang des Haarausfalls, teilweise auch zum Nachwachsen neuer Haare^{<739>}. Allerdings wurde an dieser Untersuchung kritisiert, dass verschiedene Formen der Alopezie nicht unterschieden wurden und das „Krankengut“ unzureichend definiert sei, so dass die Kausalität von Amalgam für den Haarausfall nicht sicher nachgewiesen sei^{<1608>}.
- Bei einem 37-jährigen Patienten mit chronischem Husten und Schnupfen wurden Amalgamsanierung und Ausleitungstherapie vorgenommen. Der Patient wurde infektfrei^{<444>}.
- Eine 33-jährige Patientin mit rezidivierenden Gehörgangsentzündungen zeigte im DMPS-Test nach Dauderer eine Quecksilberbelastung von 401,5 µg/g Kreatinin. Nach Amalgamsanierung und zweimaliger Ausleitung mit DMPS fiel der Wert auf 25,4 µg/g Kreatinin. „Die Patientin ist subjektiv beschwerdefrei“^{<448>}.
- Bei Patienten mit atopischer Dermatitis bzw. Psoriasis wurde mit Hilfe des DMPS-Tests eine Belastung mit Quecksilber, Kupfer, Blei und Palladium nachgewiesen. Durch eine Amalgamsanierung und anschließende Ausleitung (Gabe von DMPS alle 5 - 6 Wochen) wurde in den meisten Fällen eine signifikante Besserung erzielt^{<639>}.

Nur die wenigsten Amalgamvergifteten leiden an einer Monovergiftung^{<83,313,866>}. Bei den meisten sehen die Kritiker zusätzlich bis zu 3 weitere Giftexpositionen^{<313>}. Dabei muss neben dem Quecksilber aus dem Amalgam auch die Hintergrundsbelastung aus Nahrung und Umwelt berücksichtigt werden^{<549,550>}. Außerdem können auch die anderen Amalgambestandteile bzw. Umweltbelastungen Symptome verursachen. Auch die synergistischen Effekte verschiedener Toxine müssen bedacht werden^{<577>}. „Human exposures to metals and metalloids such as arsenic frequently occur as mixtures, and hence it is important to consider interactions among these elements in

terms of both mechanisms of action and for risk assessment purposes. Interactions among these elements may produce additive, synergistic/potentiative, or antagonistic effects that may be manifested as direct cellular toxicity (necrosis or apoptosis) or carcinogenicity^{<1052>}. Eine psychosomatische Beteiligung wird diskutiert^{<307,466,866>}. Die Schwermetallbelastung kann auch mit einem Spurenelementmangel (Zink, Selen) kombiniert sein, der seinerseits Symptome verursachen könnte^{<307,441,444 >}.

Der Nachweis für Kausalität des Amalgams bei einer Krankheit ist nur selten möglich^{<89>}. Nicht nur Zahnärzte, sondern auch Allgemeinmediziner beobachten bei manchen Patienten in ihren Praxen eine deutliche Besserung des Gesundheitszustandes nach Entfernung der Amalgam-Füllungen^{<1361>}. Den Kausalzusammenhang belegt sehen sie durch das zeitliche Auftreten der Symptome nach Einbringen von Amalgamfüllungen bzw. der Besserung des klinischen Bildes nach Amalgamentfernung^{<327>}. Dabei werden mögliche Änderungen im Lebenswandel, z. B. Umstellung der Ernährung oder Sport treiben, nicht diskutiert^{<915>}. Manche Beobachtungen korrelieren zwar mit der Zahl der Amalgamfüllungen, ein kausaler Zusammenhang ist jedoch trotzdem nicht gesichert^{<165>}. So wird z. B. Amalgam als Ursache für vermehrtes Rauchen verantwortlich gemacht^{<1342>}. Geht man jedoch davon aus, dass Personen, die keine Amalgamfüllungen tragen, und Nichtraucher gesundheitsbewusster leben, so kann man die Korrelation problemlos erklären.

Die WHO stellte fest, dass ein Wert, bis zu dem eine Quecksilberbelastung unbedenklich ist, nicht angegeben werden kann^{<1043>}. Die von der „Schulmedizin“ gefundenen niedrigsten Schwellenwerte für nachweisbare Funktionsstörungen liegen bei 20 µg/L im Blut und 50 µg/L im Urin^{<193>}. Genaue Angaben über die Wirkungsschwelle von Hg in verschiedenen Organen sind nicht bekannt^{<546>}.

„Gleichwohl lässt sich ein toxikologisches Restrisiko bei chronischer Einwirkung auch kleiner Quecksilber-Mengen bei entsprechend disponierten Personen nicht ausschliessen^{<166>}. „Infolge der großen Streuung in der Empfindlichkeit der Amalgamträger/-trägerinnen ist jedoch auf individueller Ebene (d.h. bei Betrachtung des Einzelfalls) auch von Seiten der Weltgesundheitsorganisation ein Zusammenhang mit der Befindungs-/Gesundheitsstörung nicht auszuschließen“^{<966>}. Hier kann nur ein lückenloses Follow-up des Patienten durch den Hausarzt weiterhelfen^{<866>}.

Bisher gibt es keine Marker, diese Patienten zu identifizieren. Der DMPS-Test ist dafür ungeeignet^{<170>}, da die festgestellte Hg-Belastung von kranken Füllungsträgern nicht höher ist als bei gesunden^{<1279,1482>}. Individuelle Faktoren spielen vermutlich eine Rolle:

- Frauen vertragen Gifte schlechter als Männer^{<443>}.
- Patienten mit einem Mangel an Glutathion-S-Transferase GST sollen Amalgam schlechter vertragen^{<307,750a>}.
- Wojcik et al. fanden eine Korrelation zwischen chronischer Hg-Intoxikation und dem Apolipoprotein E4-Genotyp^{<1568>}.

Die Behauptung, unklare Krankheitssymptome würden durch Amalgam verursacht, kann letztendlich weder eindeutig bewiesen noch widerlegt werden^{<361,966,1383,1384>}. Auch bei Kindern gibt es keinen gesicherten Nachweis, dass die erhöhte Quecksilberbelastung zu Entwicklungsstörungen oder Schäden führt^{<361>}. Grund dafür ist auch die lange Latenzzeit^{<313>}. „Zwei neuere prospektive Studien versuchen nachzuweisen, dass Amalgamfüllungen bei Kindern über einen fünf- bzw. siebenjährigen Zeitraum keine Schäden anrichten. Allerdings sind die Fallzahlen in beiden Studien viel zu klein, um ein Risiko unter 1% nachzuweisen. Es können wegen der beschränkten Beobachtungsdauer keine definitiven Aussagen zu möglichen Langzeitschäden gemacht werden, zumal eine erhöhte Quecksilberausscheidung im Urin langfristig nachzuweisen war“^{<1005>}.

Generell kann die Wissenschaft die biologische Sicherheit von Amalgamen oder anderen restaurativen Dentalmaterialien nicht absolut garantieren^{<665>}. Eine randomisierte Doppelblindstudie über die Wirksamkeit der Amalgamentfernung ist nicht möglich^{<759>}. Jeder muss für sich selbst entscheiden^{<446>}.

7.3.3 Amalgamsanierung und Mobilisationstherapie

Eine Vielzahl von Symptomen wird mit Amalgam in Zusammenhang gebracht, oft auch von den Patienten selbst. 4 – 8 % der schwedischen Bevölkerung glauben, dass sie durch Nebenwirkun-

gen von Amalgamfüllungen erkrankt sind bzw. waren^{<558>}. Allerdings gibt es kaum wissenschaftliche Untersuchungen^{<441>} bzw. sind nur für wenige Krankheitsbilder nachvollziehbare Kasuistiken publiziert worden.

Amalgam setzt Hg frei, das überwiegend als Dampf resorbiert wird und so zu einer Belastung bei allen Trägern führt. Diese chronische Hg-Exposition bewegt sich im Niedrigdosisbereich (Micro-mercuralismus). Überwiegend werden die aus Amalgam resultierenden Hg-Spiegel unterhalb der zuverlässigen Grenzen liegen und keine klinische Vergiftung bewirken. Man kann davon ausgehen, dass nicht jeder Mensch mit Amalgamfüllungen betroffen ist^{<182>}. Allerdings können einzelne Individuen besonders sensibel reagieren. Außerdem können Immunreaktionen (Allergien, Autoimmunreaktionen oder Immunmodulationen) auftreten^{<172>}. Nach Meinung der Amalgamgegner reagiert jeder Patient anders^{<442>}. Es gibt keine typischen Symptome einer Amalgam-Intoxikation^{<866,1183,1268>}, jeder Betroffene reagiert mit seinen individuellen konstitutionellen Schwachpunkten^{<1183>}.

Problematisch für den Therapeuten ist es, wenn ein Patient darauf fixiert ist, amalgamvergiftet zu sein, und andere Erklärungen für seine Symptome nicht akzeptiert^{<759,1381>}. Das gleiche gilt auch für Therapeuten, die hinter jeder Krankheit eine Amalgamvergiftung sehen. Dies kann nicht nur zu teilweise massiven, unnötigen zahnärztlichen Eingriffen führen, z. B. Extraktion gesunder Zähne, sondern auch die Diagnose und Behandlung der tatsächlichen Krankheitsursache verhindern oder verzögern^{<759,1381>}. Insbesondere komplementärmedizinische Testverfahren sind in diesem Zusammenhang umstritten^{<1381>}. Man sollte jedoch spätestens an eine Schwermetallbelastung denken, wenn die Symptome kurz nach dem Einlegen oder Ausbohren von Amalgamfüllungen auftreten oder sich verstärken^{<558>} bzw. wenn keine organischen Ursachen oder deutliche psychische Belastungen zu finden sind^{<446,866,1268>}. In diesen Fällen sollte zumindest die Quecksilberausscheidung untersucht werden^{<1391>}.

Die Problematik stellt Seidel sehr gut dar: „Amalgam und DMPS bleiben im Alltag der Ärzteschaft und auch bei den Patienten ein unbefriedigendes Thema. Einerseits können viele Ärzte, die als Spezialisten für vermutete Quecksilber-Intoxikationen bei Kollegen und auch bei den Laien einen Namen haben, Erfolgskasuistiken vorlegen. Andererseits gibt es auch von umweltmedizinisch tätigen Ärzten mit großen Praxen die Aussage, dass sie keinen Patienten gesehen hätten, bei dem sie die vorgebrachten Beschwerden eindeutig und ausschließlich auf eine Amalgam-bedingte Quecksilber-Intoxikation (also eine erhöhte Quecksilber-Ausscheidung im Urin, mit oder ohne DMPS-Mobilisation) zurückgeführt hätten! Diese Situation beschreibt eine Bringschuld der wissenschaftlichen Toxikologie“^{<1322>}.

7.3.3.1 Prävention

Generell gilt in der präventiven Umweltmedizin das Minimierungsgebot: Vermeidbare Expositionen sollen unter Berücksichtigung des Grundsatzes der Verhältnismäßigkeit vermieden werden^{<193,380a,581,787,1380>}. „Das Vorhandensein von toxisch wirksamen Metallen im Mund ist grundsätzlich nicht wünschenswert. Eine Minimierung ist anzustreben. Entscheidend ist die Frage, ob die aus diesen Metallen freigesetzten Bestandteile ausreichen, um im Körper eine toxische Reaktion auszulösen“^{<548>}. Da Schwermetalle ubiquitär vorkommen, ist eine völlige Vermeidung der Exposition nicht möglich^{<383a>}.

7.3.3.2 Notwendigkeit einer Therapie

In den vergangenen Jahren wurde, teilweise sehr kontrovers, über chronische low-level Belastungen mit Schwermetallen aus natürlichen, industriellen und „medizinischen“ Quellen und die Notwendigkeit einer Therapie diskutiert.

Für die einen ist eine erhöhte Quecksilberbelastung des Körpers durch Amalgamfüllungen keine Indikation für eine DMPS-Therapie^{<1629>}. Sie zählen sie zu den „unkonventionell eingesetzten Behandlungsverfahren in der Umweltmedizin“^{<1555a>}. Die Anwendung bei „umweltmedizinischen“ Indikationen wird abgelehnt, da Wirksamkeitsbelege fehlen und Risiken bei Langzeitanwendung noch ungeklärt seien^{<169,1232>}.

- „Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass wir heute mit dem DMPS und dem DMSA über 2 Antidote verfügen, die für die Behandlung akuter Metallvergiftungen unverzichtbar geworden sind. Ihre Anwendung bei vermeintlichen chronischen Metallvergiftungen, wie sie in der Umweltmedizin zum Teil praktiziert wird, ist aufgrund der vorliegenden Datenlage jedoch nicht zu rechtfertigen. Nach Auffassung der Kommission "Human-Biomonitoring" ist auch ein Überschreiten der HBM-II-Werte in der Regel noch keine Indikation für eine Chelattherapie. Einzige Ausnahme bleibt die Bleiintoxikation im Kindesalter. Hier ist ab einer Bleikonzentration von 450 µg/L Vollblut die Indikation für eine Chelattherapie gegeben^{<1032>}. Andere halten eine Chelattherapie für Patienten mit Hg(Urin) > 20 µg/L für sinnvoll^{<988>}.
- „Nach Auffassung der Giftinformationszentren ist die vermutete Belastung durch Zahnamalgam keine Indikation für die Gabe von DMPS“^{<573>}.
- „Ihre Anwendung bei vermeintlichen chronischen Metallvergiftungen, wie sie in der Umweltmedizin zum Teil praktiziert wird, ist aufgrund der vorliegenden Datenlage nicht zu rechtfertigen. Es gibt keine Grenzwerte, ab wann eine Therapie notwendig ist“^{<1032>}.

Andere wollen die Therapie nur Umweltmedizinern erlauben: "Chelation therapy (used to remove metals from the body tissues) itself presents some health risks, and should be considered only when a licensed occupational or environmental health physician determines it necessary to reduce immediate and significant health risks due to high levels of mercury in the body"^{<1030>}.

Bisher sind verschiedene Kasuistiken über die klinischen Auswirkungen chronischer Belastungen mit Schwermetallen z.B. aus Amalgam veröffentlicht worden^{<1291>}. Darin berichten 60 - 90 % der Patienten über eine Besserung oder Heilung nach Entfernen der Amalgamfüllungen^{<558,720>}. Ramsak sieht bei 12 seiner Patienten die DMPS-Gabe als den entscheidenden therapeutischen Schritt. Dies entspricht ca. 8 % der 148 Patienten, bei denen eine Schwermetallausleitung durchgeführt wurde und ca. 0,3 % des gesamten Patientenguts der Praxis^{<1202a>}. Kritiker bemängeln, bei vielen Arbeiten zu Recht, die oft dürftigen Angaben^{<209,1509,1608>} und die gelegentliche Einengung auf Amalgam als monokausale Ursache^{<1493>}. So enthalten viele Studien nur Messwerte, aber keine weitere Untersuchungen zu einem möglichen Zusammenhang zwischen den Symptomen und der Schwermetallbelastung. Nur wenige der Publikationen erfüllen die Vorschläge zur Gliederung von umweltmedizinischen Kasuistiken Mitteilung der Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“ des Robert-Koch-Instituts^{<694>}.

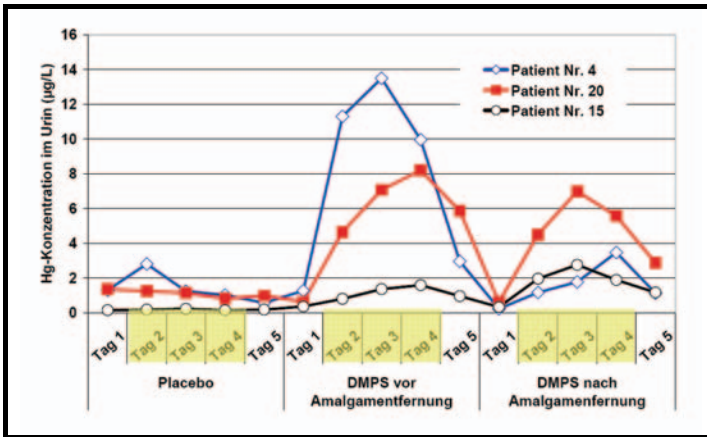
7.3.3.3 Klinische Studien / Anwendungsbeobachtungen

Bei Amalgamträgern konnte vor und nach der Amalgamentfernung mit DMPS eine deutliche Steigerung der Quecksilberausscheidung im Urin erreicht werden. Probanden, denen „die Füllungen bereits einige Zeit entfernt waren“ zeigten dagegen wie die Kontrolle, die noch nie Amalgam trug, nur eine minimale Steigerung der Quecksilberausscheidung^{<914>}.

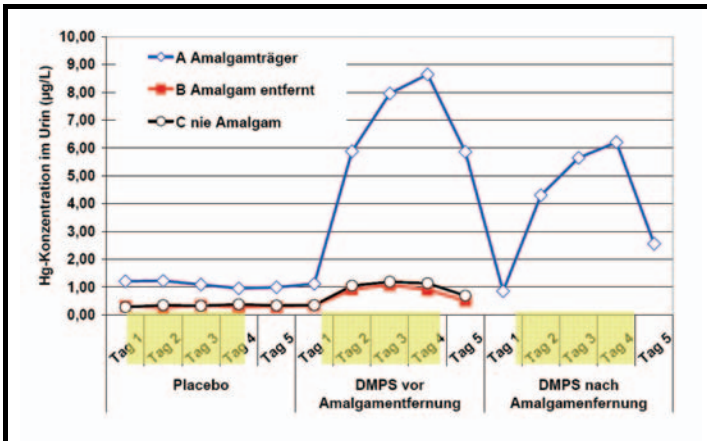
50 Patienten (35w,15m) mit mindestens vier okklusalen Füllungen, die ihre Beschwerden auf Amalgam zurückführten, und bei denen andere Krankheiten für diese Symptome ausgeschlossen waren, erhielten über fünf Tage täglich entweder 30 mg DMSA/kg KG oder Placebo. Die Symptomatik wurde mit einem Schmerzindex- und Persönlichkeitsstruktur-Fragebogen quantitativ erfasst. In der DMSA-Gruppe stieg die Quecksilberausscheidung im Urin auf das 4-fache, die Bleiausscheidung sogar auf das 10-fache. Die Patienten berichteten über eine Besserung der Symptome. Allerdings war kein Unterschied zwischen DMSA und Placebo feststellbar^{<515>}.

20 Patienten (14w, 6m), die glaubten, an Symptomen einer Quecksilbervergiftung durch Amalgam zu leiden, erhielten für 2 Wochen entweder DMSA (20 mg/kg KG) oder Placebo. Die Amalgamfüllungen wurden nicht entfernt. DMSA führte zu einer gesteigerten Quecksilberausscheidung und einer Abnahme des Hg-Spiegels im Blut. In Bezug auf die subjektiven Symptome zeigte es jedoch keinen Vorteil gegenüber Placebo. 3 Monate nach der Behandlung waren die Hg-Blutspiegel wieder auf die Ausgangswerte gestiegen^{<1258>}.

24 Probanden(18w, 6m) führten ihre Beschwerden auf das Vorhandensein von Amalgamfüllungen zurück. 16 davon wurden in eine Studie aufgenommen. Vor der Amalgamsanierung erhielten sie zunächst über 3 Tage Placebo-Kapseln (jeweils Tag 2, 3 und 4) und danach DMPS-Kapseln (3x100 mg/ Tag). Nach Entfernung der Amalgamfüllungen wurde noch einmal über 3 Tage mit



Quecksilberausscheidung im 24h-Urin bei drei Probanden unter Placebo bzw. 3x100 mg DMPS oral/Tag vor und nach Entfernung der Amalgamfüllungen^{<915>}



Quecksilberausscheidung im 24h-Urin unter Placebo bzw. 3x100 mg DMPS oral/Tag
 A Amalgamträger vor und nach Entfernung der Füllungen (n=19)
 B Probanden, die bereits einige Zeit amalgamfrei waren (n=10)
 C Probanden, die nie Amalgam hatten (n=10)^{<914>}

120 Patienten wurde nach einmaliger Gabe von 300 mg DMPS ein leichtes Rash mit Hautrötungen beobachtet^{<1311>}.

50 kranke Amalgamträger, die das Amalgam für die Symptome verantwortlich machten, zeigten keinen Unterschied in der Höhe der Quecksilberausscheidung im Vergleich zu gesunden Probanden. Zwischen der Schwere der Symptomatik und den Hg-Werten wurde keine Korrelation gefunden. Diagnostisch wurden andere, oft psychische Ursachen für die Symptome festgestellt^{<589>}.

Von 300 Patienten einer dermatologisch umweltmedizinisch orientierten Praxis mit diffusen (z. B. Kopfschmerzen oder Müdigkeit) oder manifesten Krankheitsbildern (z. B. Neurodermitis) zeigten im oralen DMPS-Test nur 14 eine mäßige (UII 16-35 µg Hg/g Kreatinin) und 17 eine starke (UII > 35 µg/g Kreatinin) Hg-Belastung. Die Patienten mit starker Belastung erhielten neben Zink und Selen 3x100 mg DMPS/Woche über 6 Wochen. Bei einigen wurden die Amalgamfüllungen entfernt. Anschließend wurde Hg-Belastung mit dem DMPS-Test überprüft und der Therapiezyklus, wenn erforderlich, wiederholt. Bei allen Patienten war spätestens nach dem 3. Zyklus die Quecksilberausscheidung < 16 µg/g Kreatinin und sie wurden beschwerdefrei^{<981>}.

7.3.3.4 Empfehlungen zur Ausleitungstherapie

Auch nach Entfernung der Amalgamfüllungen sind die Quecksilberdepots im Körper zunächst noch vorhanden^{<182,307>} und können über 1 bis 2 Jahre fortbestehen^{<1133,1134>}. Aber auch ein schneller Abbau der Quecksilberdepots ohne DMPS-Gabe wurde beobachtet^{<914>}. Die Notwen-

DMPS behandelt. Bei zwei Teilnehmern, bei denen eine Allergie gegen Amalgam nachgewiesen wurde, brachte die Entfernung der Amalgamfüllungen und anschließende Mobilisationstherapie eine bleibende Besserung der Symptome. Bei den anderen Probanden war nach Amalgamsanierung und Gabe von DMPS keine bleibende Besserung der Symptome nachweisbar. Teilweise trat sogar eine vorübergehende subjektive Besserung nach Placebogabe auf^{<915>}. Allerdings muss hier auf die kurze Beobachtungszeit hingewiesen werden.

59 Patienten, die ihre Symptome auf eine Quecksilberintoxikation durch Amalgam zurückführten, wurden mit 59 Personen ohne Symptome verglichen. Im Gegensatz zu Placebo steigerte die einmalige orale Gabe von 300 mg DMPS die Hg-Ausscheidung im Urin. Beim Hg-Spiegel im Plasma bewirkte weder DMPS noch Placebo eine Änderung. Die beiden Kollektive zeigten weder bei U(I) noch bei U(II) noch beim Hg-Spiegel im Plasma Unterschiede. Der DMPS-Mobilisationstest erwies sich daher bei der Diagnostik nicht als hilfreich. Die beiden Gruppen unterschieden sich weder in der Verbesserung noch der Verschlechterung der Symptomatik. Nach Auffassung der Autoren waren die Symptome vermutlich psychisch und nicht quecksilberbedingt. Bei 2 der ursprünglich 120 Patienten wurde nach einmaliger Gabe von 300 mg DMPS ein leichtes Rash mit Hautrötungen beobachtet^{<1311>}.

digkeit einer anschließenden DMPS-Therapie wird kontrovers diskutiert^{<406>}. Die einen halten sie nur in schweren Fällen für indiziert^{<361,1384>}, andere halten sie generell für notwendig^{<182,442,477>}, eventuell auch viele Jahre nach Entfernung des Amalgams^{<325>}. In jedem Fall muss eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen^{<752,986,1635>}. „Give a trial of DMSA or DMPS, and measure the level of toxic metals in the urine before and after taking it. A large increase indicates that the metals are present, and that the medication is helpful in removing them“^{<14>}.

Den in der Literatur gemachten Empfehlungen zur Ausleitungstherapie liegen keine klinischen Studien, behördlichen Zulassungen oder allgemein gültige Therapieempfehlungen zugrunde. Sie beruhen fast immer auf den individuellen Erfahrungen der Autoren. Dies bedingt eine Vielzahl unterschiedlicher Empfehlungen.

Die Ergebnisse einer Amalgamsanierung mit anschließender DMPS-Therapie waren unterschiedlich. Die einen sehen keine Indikation für eine solche Therapie^{<573,1032>}. Für sie kann Zahnamalgam zwar die Quecksilberbelastung erhöhen, führt jedoch nie zu einer Quecksilbervergiftung. „Eine therapeutische Dimavalgabe nach Zahnamalgamentfernung ist nicht nötig, fakultativ können am Tag nach der Zahnamalgamentfernung 2- 3 Dimavalkapseln gegeben werden“^{<729>}.

Andere dagegen beschreiben positive Resultate, auch nach jahrelangem Leiden^{<971>}. „Den Streit unter den Experten kann jeder nur für sich selbst entscheiden. Es ist immer wieder erstaunlich, wieviele Krankheiten plötzlich verschwinden, wenn Amalgamfüllungen entfernt werden“^{<444>}. „Eine korrekte Amalgamsanierung hat unzählige chronisch Kranke von ihrem Leiden befreit“^{<1183>}. „There are many patients in my practice who are now healthy productive citizens instead of hopeless invalids, thanks to the use of DMPS administered in a safe manner“^{<282>}. „Im Gegensatz zu Allergikern fühlten sich die Vergifteten nach der Injektion sofort wesentlich besser“^{<323>}. Da DMPS aber nur eine geringe Effektivität hinsichtlich des Hg im Gehirn hat, halten andere dies für einen Placeobeffekt^{<1280>}. Auch die gelegentlich beschriebenen Spontanheilungen direkt nach der Entfernung des Amalgams sind schwer zu erklären, da wegen der vermehrten Schwermetallbelastung beim Ausbohren der Füllungen zunächst eher eine Verstärkung der Symptomatik zu erwarten ist. Möglicherweise liegen auch in diesen Fällen psychogene Ursachen vor^{<1383>}. Da oft viele Maßnahmen (z. B. Ernährungsumstellung, orthomolekulare Therapie, Akupunktur, Lebensumstellung) gleichzeitig durchgeführt werden, ist eine Kausalitätsfestlegung meist nicht möglich.

Symptome\Literatur	1202a ¹⁾	1268 ²⁾	594 ²⁾	309 ²⁾	981 ²⁾
Allergien		65 %	52 %	45 %	0 %
Bauchschmerzen			63 %	73 %	
Depressionen			80 %	76 %	50 %
Gedächtnisstörungen				85 %	
Haarausfall	5	59 %			
Infektanfälligkeit		80 %		61 %	
Kopfschmerzen		73 %	78 %	85 %	50 %
Müdigkeit, Antriebslosigkeit			70 %	88 %	17 %
Muskel-, Gelenkschmerzen				71 %	
Nervosität, Unruhe	4		84 %	60 %	
Schlafstörungen			77 %	71 %	
Schwindel			75 %	84 %	50 %
Tinnitus		48 %			
Zittern			71 %	85 %	
Dermatitis, Ekzeme	17				33 %
Neurodermitis	6				50 %
Candidose	21				50 %
Psoriasis	4				50 %
Metallgeschmack					100 %
Dysmenorrhoe	6				
Rhinitis, Conjunctivitis	10				
Asthma	3				
Akne	4				
Migräne	2				

Besserung der klinischen Symptomatik nach Amalgamsanierung und anschließender Ausleitungstherapie (1) Anzahl der Patienten, 2) % der Patienten)

Die klinischen Symptome von 10 Patienten verschwanden nach Ersatz der Amalgamfüllungen und Durchführung einer Chelattherapie. Die Quecksilberbelastung lag nach der Behandlung deutlich unter der von unbehandelten Patienten mit entsprechender Symptomatik^{<490>}.

Die Gehörgangsentzündung einer Patientin verschlimmerte sich während der zahnärztlichen Amalgamsanierung (Anstieg der Hg-Belastung durch Amalgamentfernung^{<763>}). Durch eine anschließende DMPS-Behandlung wurde die Frau beschwerdefrei^{<446>}. Auch der Haarausfall einer

anderen Patientin verschlimmerte sich zunächst während der Amalgamsanierung. Nach Abschluss der DMPS-Behandlung bestand kein Haarausfall mehr^{<446>}.

Die Dosierung von DMPS, die Häufigkeit der Gabe und die Dauer der Therapie hängt von der individuellen Höhe der Belastung und der individuellen Vergiftungssymptomatik ab^{<182,637,638,1037>}. Bei Schwermetallbelastungen wird DMPS meist in geringerer Dosis als normalerweise empfohlen verabreicht^{<87>}. Zur Therapie von Quecksilberbelastungen empfiehlt sich eine Intervallbehandlung^{<700>}, weil DMPS hauptsächlich extrazelluläres Schwermetall bindet^{<194>}. Zwischen den einzelnen DMPS-Gaben sollte dem Organismus die Zeit für eine Umverteilung des Quecksilbers z. B. aus dem Gehirn in die geleerten extrazellulären Depots gegeben werden, wo es dann vom DMPS mobilisiert werden kann^{<88>}.

Bei schweren Fällen wird vor der Amalgamsanierung die Gabe von DMPS zur Entleerung der „Urtalt-Speicherung“ empfohlen^{<317,1590>}. Andere empfehlen in diesen Fällen die Amalgamentfernung unter DMPS-Schutz, z. B. die Gabe von 100 mg DMPS 2 Stunden^{<307,558>} bzw. 1 Ampulle 20 Minuten vor dem Ausbohren^{<973>} bzw. je eine Kapsel am Tag vor, während und nach den Amalgamarbeiten^{<1037>}. Normalerweise wird ein Therapiebeginn unmittelbar nach dem Zahnarztbesuch empfohlen^{<317,473,973>}.

Die Dosierung von DMPS richtet sich immer nach Art und Schwere der Vergiftung^{<87>}. Abhängig vom Patienten wird DMPS alle 4 bis 8 Wochen^{<311,317,320,321,326,558,637,638,927,1184,1202a>} oder alle drei Monate^{<558,446,446,447>} verabreicht. Andere Empfehlungen:

- Bei stark erhöhten Werten (> 500 µg/g Kreatinin im DMPS-Test) die Gabe von 5-10 mg/kg KG^{<473>} bzw. 1 - 3 Kapseln DMPS^{<88,315,558,969>} wöchentlich;
- Eine Kapsel DMPS jeden zweiten Tag oder 300^{<87,1037>} bis 600 mg DMPS wöchentlich bei zusätzlicher Substitution von Zink, Selen und eventuell Eisen^{<481>};
- Eine Ampulle alle 6-8 Wochen oder eine Kapsel wöchentlich^{<1609>};
- 250 mg DMPS i.v. alle 3 Monate, in Extremfällen alle 6 Wochen^{<352>};
- 250 mg DMPS i.v. alle 4 Wochen zusammen mit Procain^{<720>};
- Langsame i.v.-Gabe über 3 – 5 Minuten jede zweite Woche (insgesamt 5 bis 10 Injektionen)^{<1114>};
- Bei Patienten über dem Grenzwert 100 mg DMPS pro Woche über 3 Monate^{<183>};
- 100 mg DMPS pro Woche über 9 Wochen^{<86>}.

Hamre beobachtete „eine klinische Wirkung bei der Amalgamkrankheit“ durch die orale Gabe von 100 bis 200 mg DMPS pro Woche über eine bis drei Wochen nach der Amalgamentfernung^{<558>}. Dauderer schlägt eine individuelle Dosierung in Abhängigkeit von der Quecksilberbelastung, gemessen durch den DMPS-Mobilisationstest, vor^{<314,325>}.

Zink	Kupfer	Quecksilber	Aktion
> 720 µg/g Krea.	Nicht relevant	Nicht relevant	Ausleitung nach 3 Monaten wiederholen
< 720 µg/g Krea.	> 1500 µg/g Krea.	Nicht relevant	Ausleitung nach 3 Monaten wiederholen
< 720 µg/g Krea.	< 1500 µg/g Krea.	> 50 µg/g Krea.	Ausleitung nach 3 Monaten wiederholen
< 720 µg/g Krea.	< 1500 µg/g Krea.	< 50 µg/g Krea.	Ausleitungstherapie abgeschlossen

Ausleitungstherapie mit DMPS i.v. nach Friese^{<441,558,973>}

- Bei Werten über 1.000 µg/L Urin eine Kapsel DMPS wöchentlich
- Bei Werten über 100 µg/L Urin vierwöchentlich eine Ampulle DMPS
- Bei Werten über 50 µg/L Urin vierteljährlich eine Ampulle DMPS

Die Therapie wurde solange fortgesetzt, bis die Quecksilberwerte nach DMPS-Mobilisation Normalwerte erreichten^{<87,88,324,326,1037,1184>}. Normalerweise wurden dafür 3 bis 7 Injektionen benötigt^{<973>}, andere sahen die Besserung bereits nach 2 bis 5 Injektionen^{<1202a>}. Bei 80 % der Patienten wurde innerhalb von 3 bis 6 Monaten eine Besserung erreicht^{<320,323,594>}. Teilweise waren auch Therapien von einem Jahr und länger erforderlich^{<309,312,321>}. So führte die Behandlung einer Mutter und Tochter mit Verdacht auf MCS, bei denen die Schulmedizin keine Besserung des Gesundheitszustandes erreichte, in ca. 3 Jahren zur völligen Beschwerdefreiheit bei den beiden Frauen^{<691a>}.

147 Patienten mit einem „positiven oralen DMPS-Test“ (nähere Angaben fehlen) wurde über 30 Tage mit 100 – 200 mg DMPS oral täglich und zusätzlich einem Nahrungsergänzungsmittel be-

handelt. Am Ende der Therapie war bei 93 (= 63 %) der Probanden die Hg-Spiegel im Urin um 50 bis 100 % gefallen. Die Werte für die Quecksilberspiegel im Urin sind nicht genannt. Ebenso fehlen Angaben über den Therapieverlauf bei den restlichen 54 Probanden^{<351b>}.

Cutler lehnt dagegen einmalige Gaben von DMPS ab, da sie die Gefahr der Umverteilung des Schwermetalls und dadurch der Verschlimmerung der Symptomatik bergen sollen. Er empfiehlt vielmehr ein Stufenschema. Im ersten Behandlungsschritt werden zunächst 50 - 100 mg DMPS dreimal täglich verabreicht. Die Therapie wird in Intervallen durchgeführt: auf 4 bis 14 Tage DMPS folgt eine Therapiepause von 4 bis 14 Tagen. Sind auf diese Weise die schnell mobilisierbaren Depots entleert (Kriterien zur Feststellung dieses Befunds sind nicht angegeben!), wird die zusätzliche Gabe von Liponsäure empfohlen. Die Behandlung wird ½ bis 2 Jahre fortgeführt. Auf diese Weise sollen auch die Schwermetalldepots im Gehirn mobilisiert werden^{<293>}. Der Ansatz, erst die schnell mobilisierbaren Depots zu entleeren, um so zu verhindern, dass bei der nachfolgenden Mobilisation der Schwermetalle im Gehirn eine Umverteilung ins Gehirn stattfinden kann, scheint logisch. Leider sind keine klinischen oder Labordaten genannt, die den Erfolg dieses Therapieschemas belegen.

Fazit:

Amalgamfüllungen setzen kontinuierlich Quecksilber frei, das teilweise resorbiert wird. Die mit dieser Belastung verbundenen Risiken werden kontrovers diskutiert. Einerseits ist ein Nachweis, dass Amalgam keine Symptome verursacht, generell nicht machbar (Ausreichende Fallzahlen, geeignete Auswahl der Parameter, Empfindlichkeit der Methoden oder genügende Beobachtungszeiten können immer in Frage gestellt werden). Andererseits ist auch die Kausalität von Amalgam nicht eindeutig zu belegen (Nichterkenntnis anderer Ursachen, Einflüsse anderer Belastungen, Lebensumstellungen, zufälliges zeitgleiches Auftreten der Symptome). Deshalb ist in jedem Einzelfall eine individuelle Bewertung vorzunehmen, ob eine Amalgamsanierung zusammen mit einer Ausleitung Erfolg haben kann.

7.4 Biomonitoring und DMPS-Test

„Gifftigkeit ist keine Substanzeigenschaft, sondern ein Mengenproblem“^{<1636>}. Wie schon Paracelsus feststellte, führt bei jedem Metall, auch bei den essentiellen, eine genügend hohe Dosierung zu toxischen Symptomen. Bei geringeren Dosen hat der Organismus im Laufe der Evolution Mechanismen entwickelt, um damit existieren zu können^{<666>}.

Was ist das mit Gifft ist
und alle Ding sind Gifft
nichts ist das ohn Gifft
allein sein Dosis macht
das ein Ding kein Gifft ist

Theophrastus Paracelsus
von Hohenheim (1493 - 1541)

7.4.1 Parameter für die Schwermetallbelastung

Die Bestimmungen des Schwermetallgehalts in Blut und Urin sind die am weitesten verbreiteten Verfahren zur Untersuchung einer Schwermetallbelastung^{<19,1109>}. Dabei wird von einer Gleichgewichtstheorie zwischen den Schwermetallen in den Organen und den Körperflüssigkeiten ausgegangen^{<288>}. Jedoch dauert es 3 bis 6 Monate bis zur Einstellung des Gleichgewichts^{<380a>}. Die Korrelation erwies sich dabei – je nach Organ – als mehr oder weniger eng^{<380a>}. Drasch fand bei Autopsien nur eine geringe lineare Abhängigkeit zwischen dem Quecksilbergehalt in der Nierenrinde bzw. dem Kleinhirn und den Werten im Blut, Urin bzw. in den Haaren^{<360>}.

7.4.1.1 Blut

„Quecksilberkonzentrationen im Blut ändern sich in Abhängigkeit von der kurz vorher erfolgten Exposition mit Quecksilber. Sie werden in erheblichem Umfang durch die Aufnahme von Methylquecksilber aus fischreicher Nahrung beeinflusst.“^{<556>}. Die Hg-Bestimmung im Vollblut spiegelt daher die Belastungen an anorganischem und organischem Hg der letzten Tage^{<192a>} bis Wochen^{<83,89,121,577,843,985,1313>} bzw. bei kontinuierlicher Zufuhr die innere Belastung^{<1033>} wider. Wegen der relativ kurzen Halbwertszeit (1 bis 2 Tage) schließen niedrige Werte eine Vergiftung nicht aus^{<493,988>} (Halbwertszeit Ethyl-Hg = 7 Tage^{<988>}). Die Bestimmung der Hg-Konzentration im Plasma gibt die Belastung mit anorganischem Hg, in den Erythrozyten die Belastung mit organischem

Hg wieder^{<380a,1033>} Der Verteilungsquotient Erythrozyten/Serum gibt Auskunft über den Anteil an organischem Hg^{<88,89,843>}.

7.4.1.2 Urin

Urinmessungen sind das allgemein anerkannte Verfahren^{<128,988>} zur Bestimmung von Hg-Exposition und Ganzkörperbelastung^{<193>}. Sie spiegeln die Exposition der vorangegangenen Wochen^{<192a>} bis Monate wider^{<83,121,985>} und sind so geeignet, eine chronische Belastung festzustellen^{<577>}. Im Urin wird praktisch nur die Belastung mit anorganischem Hg^{<1033,1313>}, insbesondere der Nieren^{<843>}, erfasst. Da organisches Quecksilber zu ca. 90 % über den Stuhl ausgeschieden wird, ist der Urin für das Biomonitoring von organisch gebundenem Quecksilber schlecht geeignet^{<581>}.

Urinwerte korrelieren mit der Zahl der vorhandenen Amalgamfüllungen. Personen mit Amalgamfüllungen weisen eine höhere Quecksilberausscheidungsrate im Urin auf als Personen ohne Amalgamfüllungen. „Bei längerfristiger Exposition gegenüber Quecksilberdämpfen hat sich eine eindeutige Korrelation der Höhe der Raumluftkonzentration zur Quecksilberkonzentration im Blut der exponierten Personen gefunden. Ebenso besteht eine Korrelation dieser Blutkonzentration zur Ausscheidungsmenge im Urin. Die Messung der Quecksilberkonzentration als Spontanausscheidung im Urin exponierter Personen (sinnvollerweise gemessen am Ende einer Arbeitswoche) spiegelt daher arbeitsmedizinisch gesichert die Expositionsbelastung wider. Die Untersuchungsmethode obliegt bei richtiger Durchführung einer hohen Genauigkeit und ist weitgehend unabhängig von außen beeinflussbaren Parametern“^{<556>}.

Um die Schwankungen der Quecksilberausscheidung zu berücksichtigen, sollte der Urin über 24 Stunden gesammelt werden^{<493,577,988,1033>}. Da dies nur schwer zu realisieren ist, kann ersatzweise die Bestimmung im Morgenurin erfolgen^{<1033>}. In Notfallsituationen kann auch die Bestimmung in Spotproben stattfinden^{<988>}, Normalwerte sind 1-20 µg/L^{<988>}. Werte über 10 bis 20 µg/L sind ein Hinweis auf eine kürzlich stattgefundene Exposition. Über 100 µg/L können neurologische Symptome auftreten^{<493>}, ab 300 µg/L ist von einer Vergiftung auszugehen^{<988>}. Urinproben, deren Kreatiningehalt außerhalb von 0,3 – 3 g/l liegt, können nicht bewertet werden“^{<380a>}.

7.4.1.3 Stuhl

Stuhl dient zum einen als Medium für das Biomonitoring oral aufgenommener und intestinal nur wenig resorbierter Metalle (Cd, Hg, Mn, Ni, Pb). Zum anderen ist die selektive Bestimmung der Belastung mit organischem Quecksilber möglich, da dies zu ca. 90 % über den Stuhl ausgeschieden^{<581>}. Allerdings ist die Stuhlanalytik wegen individueller Schwankungen der intestinalen Absorption und Sekretion einiger Metalle nur begrenzt aussagefähig^{<1288>}. Die Bestimmung der Schwermetallbelastung durch Analyse des Stuhls ist wissenschaftlich nicht standardisiert^{<556>} und liefert keine vernünftigen Werte^{<352>}. Standardwerte fehlen^{<988>}. Bei 6 Kindern wurden 22 ng Hg/g Trockengewicht gemessen^{<988>}.

7.4.1.4 Speichel

Untersuchungen des Speichels zur Messung der Quecksilberbelastung sind wissenschaftlich nicht standardisiert^{<556>}. Der Test wird im Allgemeinen als unzuverlässig^{<1109>} bzw. ungeeignet^{<380a>} eingestuft. Im Mittel steigt der Hg-Gehalt des Speichels mit der Zahl der Amalgamfüllungen^{<479>}. Freigesetzte Amalgampartikel im Speichel, die nicht resorbiert werden^{<380a>}, können den Test verfälschen^{<1018>}.

7.4.1.5 Kaugummitest

Der Kaugummitest erlaubt Aussagen über die Freisetzung von Quecksilber aus Amalgamfüllungen^{<165,223,317,559,727,740,1134>} und damit auf die Qualität der Füllungen^{<1033>}. Er gibt Hinweise auf die individuelle Hg-Exposition^{<970>}. Etwas pauschal kann man feststellen: je höher die Quecksilberkonzentration im Speichel, desto höher ist das Belastungsrisiko^{<1289>}. Wichtig ist, dass der Test unter Standardbedingungen durchgeführt wird (nicht direkt nach Zähneputzen, Kaugummikauen,

heißen oder sauren Getränken, Amalgamarbeiten)^{<89>}. Normalerweise wird beim Kaugummitest der Speichel untersucht. Im Gegensatz dazu empfehlen Hansen et al. die Hg-Bestimmung im Kaugummi, da dies zu zuverlässigeren Werten führe^{<559>}.

Amalgamfüllungen	1 - 3	4 - 6	7 - 9	10 - 12	13 - 20
Kleinster Wert (µg/Tag)	0,01	0,07	0,01	0,36	0,21
Größter Wert (µg/Tag)	283	371	1.480	3.255	20.315
Mittelwert (µg/Tag)	20	27	59	77	175
Anzahl der Probanden	61	183	330	442	373

Im Speichelttest gemessene Quecksilbermenge (µg/Tag) in Abhängigkeit von der Zahl der Amalgamfüllungen^{<88>}

Der Kaugummitest belegt jedoch nicht die Resorption des Schwermetalls^{<223>} und erlaubt daher keine toxikologisch begründete Beurteilung der Hg-Zufuhr in den Organismus^{<182,1313>}, insbesondere nicht über die entscheidende inhalative Aufnahme^{<1322>}. Der „Kaugummitest mit nachfolgender Speichelanalytik ist für diagnostische Zwecke nicht geeignet, da hauptsächlich nicht resorbierbares Quecksilber (Legierungspartikel) losgelöst und analysiert wird“^{<843>}.

Zum Vergleich: Gemäß der Trinkwasserverordnung (TrinkwV 2001) ist in Deutschland im Trinkwasser ein Quecksilberspiegel von maximal 1 µg/L erlaubt.

7.4.1.6 Haare

Die Analyse von Haaren zeigt eine zurückliegende Hg-Exposition an^{<1033>}. Sie gibt einen Mittelwert der Belastung über einen längeren Zeitraum wieder (Wachstumsperiode des untersuchten Haars)^{<559,988,1033>}. „Later on it is possible to diagnose a poisoning by means of hair analyses, selecting corresponding area in view of speed of their growth“^{<192a>}. Der Quecksilberspiegel im Haar korreliert mit dem im Blut oder Nabelblut, in den Erythrozyten und mit dem Fischverzehr^{<581,1561>}. Er zeigt also insbesondere die Belastung mit organischem Hg an^{<380a,1313>}. Anorganisches Quecksilber wird nur geringfügig in die Haarmatrix eingebaut^{<380a>}. Die Haaranalyse kann daher zum Biomonitoring von organischen Verbindungen verwendet werden^{<581,988>}.

Wichtig ist die kontaminationsfreie Gewinnung der Proben^{<493>}. Probleme bereiten dabei vor allem äußere Quecksilberkontaminationen aus der Umgebung auf dem Haar, die auch durch Waschen nicht sicher entfernt werden können^{<89,288,1561>}. „Haaranalysen sind wegen mangelhafter Methodik und Interpretierbarkeit nicht geeignet, die Quecksilberbelastung zu objektivieren“^{<843>}. „Die Haaranalytik bietet zwar die Möglichkeit, noch länger zurückliegende Belastungen aufzudecken, führt aber durch exogene Kontamination mit Schwermetallen häufig zu fehlerhaften Ergebnissen“^{<1288>}. Die Bestimmung des Quecksilbergehaltes im Haar erlaubt nach der gegenwärtigen Datenlage keine Aussage über die Quecksilberbelastung im Organismus^{<1109>} und ist nicht geeignet bei anorganischem Quecksilber und Blei^{<641>}.

7.4.1.7 Muttermilch

„Hg lässt sich auch in der Muttermilch quantitativ bestimmen. Die Konzentration korreliert mit der Zahl der Amalgamfüllungen und ist niedriger als im mütterlichen Blut“^{<380a>}.

7.4.1.8 Porphyrindiagnostik

Patienten mit einer höheren Hg-Konzentration im Urin haben auch höhere renale Ausscheidung verschiedener Porphyrine. Die Gabe von DMPS steigert die Hg-Ausscheidung, verbunden mit einer Senkung der erhöhten Porphyrinwerte im Urin^{<1571>}.

7.4.1.9 Atemluft

„Eine Bestimmung der Quecksilberkonzentration in der ausgeatmeten Luft mag für wissenschaftliche Fragestellungen angebracht sein, verbietet sich aber wegen des Aufwandes für Routineuntersuchungen. Grundsätzlich kann in der Ausatemluft aus Amalgamfüllungen emittiertes Quecksilber erfasst werden. Die Quecksilberexposition über die Zeit ist aber experimentell nur schwer zu

quantifizieren. In einer norwegischen Studie wurde eine Korrelation zwischen der Quecksilberkonzentration in Urin bzw. Ausatemluft mit der Zahl der Amalgamfüllungen gefunden^{«380a»}.

	1) Blut Erwachsene µg/L	2) Urin Kinder µg/L	3) Urin Erwachsene µg/L	4) Speichel µg/L	5) Haar µg/g	6) Zähne mg/kg	7) Serum µg/L	8) Stuhl µg/kg	9) Hausstaub mg/kg	10) Harn µg/L
Ag	0,072	0,009	<0,008	<9,9		<0,25	<0,3		<1,2	<0,9
Al			<20*	<105	<20	<84,9	<8*	<287.000	<7.800	<20
As	0,93	25	34		<0,5		<10		<7,8	<25
Au	0,11	<0,024	0,027	<0,5	<0,25		<0,2	<50	<0,367	<0,6
B	42						<83		<58,6	<3.300
Ba	0,8	2,4	1,96				<2,9		<83,5	<5,7
Be	<0,008	<0,009	<0,009				<0,3		<0,325	<0,8
Bi	<0,008	0,01	<0,009			<0,25	<2,5	<10	0,99	<1,6
Ca							<112.000			<300.000
Cd	0,57	0,16	0,18	<3,3	<1,5	<0,25	<0,4	<60	<9,9	<1,3
Ce	<0,008								<38,2	<12,1
Co	0,19	0,81	0,387	<2,5		<0,62	<0,4	<2.800	<2,7	<1,0
Cr		0,28	0,158				<0,4		<458,6	<1,5
Cs	3,6	4,4	4,7				<5,2		<0,409	<17,5
Cu	1.042	14	9	<72	<80	<10	<1.600	<23.000	<1.000	<50
Fe							<1.500	<253.000		
Ga	<0,2	<0,019	<0,019			<0,25	<1,1	<10	<3,2	<0,5
Ge									<0,111	
Hf	<0,006									<1,3
Hg	1,4			<2,7	<3,6	<0,2	<2,0	<10	<0,72	<1,4
In	<0,009	<0,014	0,026		<0,25		<0,2	<10	<0,01	<0,2
Ir							<0,2		<0,01	<0,2
La	<0,008						<1			<3,6
Li		77	35				<2,2		<2,2	<10
Mn	9	0,1	0,087		<2,0		<0,9		<340,5	<1,9
Mo	0,43	58	38				<1,2	<410	<7,8	<180
Ni	0,11	2,7	0,756	<9,9			<2,8	<3.620	116,3	<1,7
Pb	22	1,3	0,8	<23,1	<25	<22,3		<420	<816,7	<27
Pd	<0,02	<0,09	<0,09	<0,2	<0,02	<0,25	<0,2	<10	<0,8	<0,087
Pt		<0,009	0,011	<0,2		<0,25	<0,2		<0,01	<0,02
Rb	2.408	1.593	1.204				<317		<9,8	<4.096
Re							<0,2			<0,2
Rh	<0,006	<0,007	0,004				<0,2		<0,01	
Ru	0,007						<0,2		<0,01	<0,2
Sb	<0,013	0,063	0,063				<1,7		<10,5	<1,1
Se	133	17	14				<139		<3,4	<31
Si							<230			<12.100
Sn	0,18	1,2	8,6	<3,5		<2,36	<2	<640	<11,6	<2,0
Sr	20	154	166				<70		<202,5	<200
Ta							<0,2		<0,01	<0,2
Te	<0,14						<0,2		<0,01	<1,0
Ti							<7,7	<6.700	<113,6	<2,9
Th	<0,003									
Tl	0,019	0,018	0,15		<0,02	<0,25	<0,3	<10	<0,17	<0,7
U	<0,003	0,004	0,005				<0,2		<0,32	<0,2
V	0,052	<0,056	0,068				<1,1		<13,9	<1

	1) Blut Erwachsene µg/L	2) Urin Kinder µg/L	3) Urin Erwachsene µg/L	4) Speichel µg/L	5) Haar µg/g	6) Zähne mg/kg	7) Serum µg/L	8) Stuhl µg/kg	9) Hausstaub mg/kg	10) Harn µg/L
W	<,011						<0,4		<2,7	<0,9
Y	<0,006									
Zn		482	269		<300	<265,5	<150	<69.000	<1,1	<850
Zr	0,033						<0,2		<1,4	<2

Normal- und Mittelwerte von Metallen

1 Mittelwert im Blut von Erwachsenen (n=130)^{<574a>}

2 Mittelwert im Urin von Kindern (n=72)^{<575b>}

3 Mittelwert im Urin von Erwachsenen (n=87)^{<575b>}

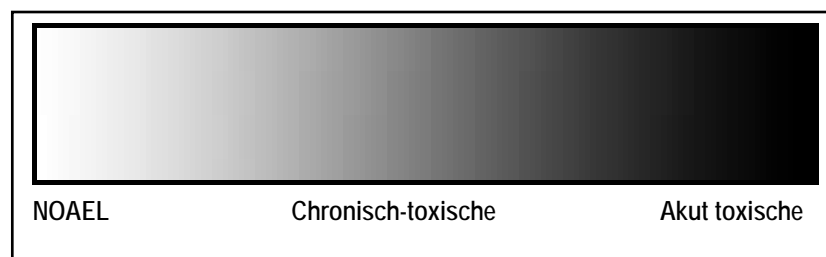
4-10 Normalwerte in verschiedenen Medien

Messwerte des Medizinischen Labor Bremen, Haferwende 12, D-28357 Bremen

7.4.2 Referenzwerte

Die Feststellung „Quecksilberbelastung“ ist in erster Linie ein Analysenergebnis^{<435>}, das im Einzelfall interpretiert werden muss. Zur Bewertung der Daten wurden verschiedene Standard- und Grenzwerte festgelegt.

Diese Werte werden laufend an den aktuellem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis angepasst. So wurden im Jahr 2000 die BAT-Werte für Blei von 700 auf 400 µg/L im Blut nahezu halbiert^{<1309>}.



Allerdings gibt es auch Autoren, die solche Werte nicht festlegen wollen „What is less clear is the dose of each form of mercury that presents little or no danger of adverse biologic effects“^{<807>}. So wurden Gangatarien bei Probanden beschrieben, die Quecksilberspiegel unterhalb des HBM-II hatten, während andere mit höheren Werten diese Symptome nicht aufwiesen^{<357>}.

7.4.2.1 Human-Biomonitoring-Werte (HBM-I und HBM-II)

Die Human-Biomonitoring-Werte (HBM-Werte) dagegen werden von einer HBM-Kommission des Umweltbundesamtes definiert und sind toxikologisch begründete Werte zur Beurteilung interner Schadstoffbelastung. Sie gelten für beruflich nicht Exponierte – hierzu zählen u.a. auch Kinder und ältere Personen –, die täglich 24 Stunden einer äußeren Belastung durch Schwermetalle in der Umwelt oder der Nahrung ausgesetzt sind^{<556>}. Bei Werten unter HBM-I, er ist vergleichbar mit dem NOAEL^{<357>}, ist nach derzeitigem Kenntnisstand nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen. Es besteht deshalb kein toxikologisch begründbarer Handlungsbedarf. Für den Bereich zwischen HBM-I und HBM-II (Prüf- und Kontrollbereich) gibt es keine wissenschaftlichen Belege für eine gesundheitliche Gefährdung, aber auch keine hinreichende Evidenz für eine gesundheitliche Unbedenklichkeit. Die Kommission „Human-Biomonitoring“ empfiehlt, Werte im Prüfbereich zunächst durch eine Wiederholung zu kontrollieren. Bei Bestätigung soll der Betroffene informiert werden. Es sollte nach möglichen Quellen gesucht und diese unter vertretbarem Aufwand entfernt werden. Bei Überschreitung von HBM-II, er ist vergleichbar mit dem LOAEL^{<357>}, kann eine gesundheitliche Beeinträchtigung nicht ausgeschlossen werden. Der HBM-II-Wert ist insoweit als Interventions- oder Maßnahmenwert anzusehen^{<787>}.

In neueren Studien wurden allerdings auch unterhalb des HBM-II Wertes bei Quecksilberbelastung neurologische Symptome nachgewiesen^{<357>}. Eine Studie an Hg-exponierten Goldsuchern auf den Philippinen zeigte, dass auch unter dem HBM-I-Wert schon zahlreiche Patienten klinische

Symptome einer Quecksilberintoxikation zeigten. Die Autoren führen dies darauf zurück, dass die von ihnen beobachteten Symptome bei der Ableitung der HBM-Werte nicht berücksichtigt wurden^{<357>}.

Schwermetall / Probenmaterial	Referenzwerte		Human-Biomonitoring-Werte		
	Personengruppe	Referenzwert	Personengruppe	HBM-I	HBM-II
Blei / Vollblut	Kinder 6-12 Jahre	60 µg/L	Kinder ≤ 12 Jahre / Frauen ≤ 45 Jahre	100 µg/L	150 µg/L
	Frauen 25-69 Jahre	70 µg/L			
	Männer 25-69 Jahre	90 µg/L	Frauen > 45 Jahre / Männer	150 µg/L	250 µg/L
Cadmium / Vollblut	Kinder 6-12 Jahre	0,5 µg/L	„entfällt, da nach dem derzeitigen Erkenntnisstand HBM-Werte für Cd im Blut nicht sinnvoll ableitbar sind“		
	Nichtrauchende Erwachsene 18-69 Jahre	1,0 µg/L			
Cadmium / Urin	Kinder 6-12 Jahre	0,5 µg/L bzw. 0,5 µg/g Krea	Kinder und Erwachsene ≤ 25 Jahre	1 µg/g Krea	3 µg/g Krea
	Nichtrauchende Erwachsene 25-69 Jahre	0,8 µg/L bzw. 1,0 µg/g Krea	Erwachsene ≥ 25 Jahre	2 µg/g Krea	5 µg/g Krea
Quecksilber / Vollblut Bei einem Fischkonsum bis zu dreimal im Monat	Kinder 6-12 Jahre	1,5 µg/L	Kinder und Erwachsene	5 µg/L	15 µg/L
	Erwachsene 25-69 Jahre	2,0 µg/L			
Quecksilber/ Urin Bei einem Fischkonsum bis zu dreimal im Monat	Kinder 6-12 Jahre und Erwachsene 25-69 Jahre ohne Amalgamfüllungen	1,4 µg/L bzw. 1,0 µg/g Krea	Kinder und Erwachsene	7 µg/L bzw. 5 µg/g Krea	25 µg/L bzw. 20 µg/g Krea

Referenz- und HBM-Werte der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes^{<787,1009,1033,1288>}

Die Referenzwerte sind rein statistisch abgeleitete Größen und enthalten per se keine gesundheitliche Bedeutung. Sie geben an, dass 95 % der untersuchten Population zum Untersuchungszeitpunkt Messwerte bis zu diesem Referenzwert aufwiesen^{<787>}.

7.4.2.2 Andere Referenz- und Grenzwerte

Der Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) (bis Dez. 2004 MAK-Wert) ist die zeitlich gewichtete durchschnittliche Konzentration eines Stoffes in der Luft am Arbeitsplatz, bei der eine akute oder chronische Schädigung der Gesundheit der Beschäftigten nicht zu erwarten ist. Bei der Festlegung wird von einer in der Regel achtstündigen Exposition an fünf Tagen in der Woche während der Lebensarbeitszeit ausgegangen. Der Arbeitsplatzgrenzwert beträgt für elementares Quecksilber zur Zeit 0,1 mg/m³ Atemluft, für Methylquecksilber 10 µg/m³^{<1110>}.

Für beruflich Exponierte ist der biologische Grenzwert BGW (bis 2004 BAT-Wert) als Beurteilungskriterium heranzuziehen. Dies ist der Grenzwert für die toxikologisch-arbeitsmedizinisch abgeleitete Konzentration eines Stoffes, seines Metaboliten oder eines Beanspruchungsindikators im entsprechenden biologischen Material, bei dem im Allgemeinen die Gesundheit eines Beschäftigten nicht beeinträchtigt wird.

Metall	BAT/BGW-Wert	Untersuchungs-material
Aluminium	200 µg/L	Urin
Blei	400 µg/L	Blut
Blei, organisch	350 µg/L (Frauen < 45J)	Blut
Aminolävulinsäure (Frauen < 45 Jahre)	50 µg/L	Urin
	15 mg/L	Urin
	6 mg /L	
Mangan	20 µg/L	Blut
Quecksilber (anorg. und metallisch)	25 µg/L	Blut
	100 µg/L	Urin
Org. Quecksilber	100 µg/L	Blut

Biologische Arbeitsplatztoleranzwerte (BAT) Stand: 2004

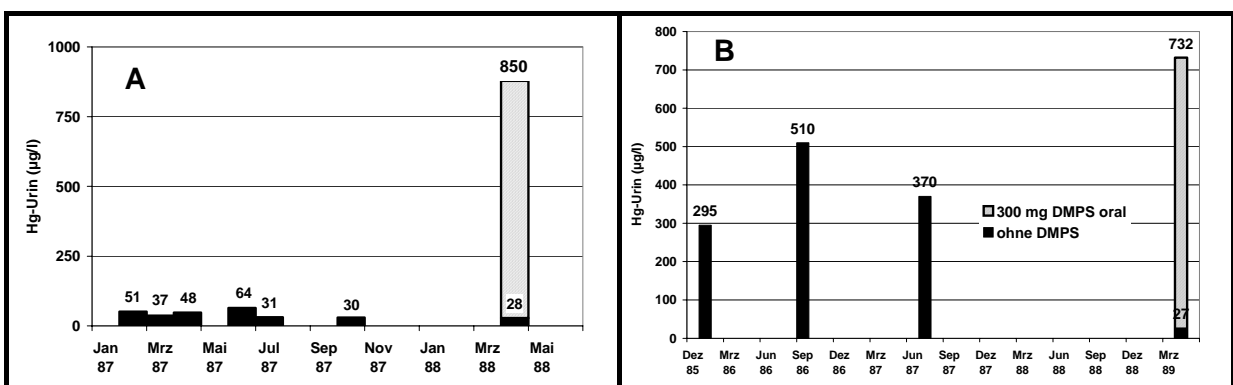
Tag für Cadmium, 500 µg/kg/Tag für Kupfer und 0,71 µg/kg/Tag für Gesamtquecksilber bei Erwachsenen und 0,35 µg/kg/Tag bei Kindern. Verschiedene Behörden der USA fordern sogar Grenzwerte von 0,1 bis 0,5 µg/kg/Tag für die tägliche Quecksilberaufnahme^{<493>}. Die WHO empfiehlt eine maximale tägliche Quecksilberaufnahme von 45 µg/Tag^{<121>} bzw. 300 µg/Woche, davon dürfen maximal 200 µg Methylquecksilber sein^{<352>}.

Der PTWI gibt die duldbare wöchentliche Aufnahmemenge an. Dies ist ein toxikologischer Grenzwert, der von der WHO festgelegt wird. Der Wert für Hg von 5 µg/kg/Woche bei Erwachsenen und 2,5 µg/kg/Woche für Kinder wird derzeit neu bewertet^{<1008a>}. Bei Methylquecksilber sind 1,6 µg/kg/Woche erlaubt^{<1004b>}. Für Cd liegt der Grenzwert bei 7 µg/kg/Woche, für Pb bei 25 µg/kg/Woche, für As bei 15 µg/kg/Woche^{<1515a>}, für Al bei 1.000 µg/kg/Woche^{<1004b>}.

7.5 DMPS-Mobilisationstest

Dimaval® und Dimaval® (DMPS) 100 mg Hartkapseln sind zur Therapie verschiedener Schwermetallvergiftungen zugelassen. Die Anwendung als Diagnostikum gehört nicht zu den zugelassenen Anwendungsgebieten der beiden Präparate.

Beim DMPS-Mobilisationstest wird der Schwermetallgehalt im Urin vor und nach oraler, intramuskulärer oder intravenöser Gabe von DMPS gemessen^{<121,352,1236>}. Sind Quecksilberdepots im Körper vorhanden, kann der Quecksilbergehalt im Urin deutlich bis zum Faktor 100 ansteigen^{<1104>}. Erhöhte Werte sprechen für eine Speicherung^{<121>}. Dieser Anstieg kann als Parameter für die Bewertung der chronischen Hg-Intoxikation verwendet werden^{<1102>}.



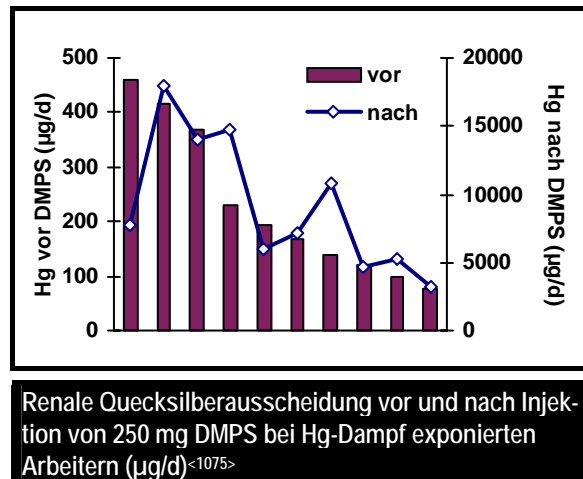
Quecksilber im Urin zweier beruflich Hg-Dampf exponierten Arbeiter. Im April 88 bzw. 89 erhielten sie einmalig 300 mg DMPS oral^{<1273>}

Bei Quecksilbervergiftungen bewirkt die Applikation von DMPS einen deutlichen Anstieg der Hg-Ausscheidung im Urin. Placebo dagegen steigert die Ausscheidung nicht^{<914,915,1311>}. Die

zusätzliche Einnahme von Kaliumzitrat hatte keinen synergistischen Effekt bei oraler DMPS-Gabe^{<587>}.

Die Überwachung der Therapie einer Schwermetallintoxikation mit einem Chelatbildner schließt die Kontrolle der Schwermetallausscheidung im Urin ein^{<288,1018>}. Dies bedingt, dass jede sachgerecht durchgeführte Therapie mit Chelatbildnern gleichzeitig zu diagnostischen Aussagen führt. Umgekehrt ist der DMPS-Test zugleich Therapie^{<170,182,294,383a,442,637>}.

So wurden bei 74 chronisch Hg-Dampf exponierten Arbeitern ohne typische klinische Symptomatik durch die einmalige Gabe von DMPS größere Hg-Depots nachgewiesen^{<1075>}. Bereits vor 50 Jahren wurde der DMPS-Test in der UdSSR zur Überwachung von Arbeitern in Hg-Fabriken empfohlen^{<1452>}. „Administration of a chelating agent capable of mobilizing the mercury bound in critical organs increases urinary excretion, and the excreted amount is considered to give a more realistic picture of the total body burden“^{<985>}. „Mit dem DMPS-Test nach Dauderer haben wir nun eine Möglichkeit, quantitativ im Urin die Quecksilbervergiftung zu messen“^{<443>}. „Die Quecksilberausscheidung im Urin nach Gabe von DMPS ist also ein Maß für die Größe der Körperdepots“^{<89>}. Auch bei Palladium und Kupfer wurden durch die Gabe von DMPS höhere renale Ausscheidungen mobilisiert^{<637,638>}.



7.5.1 Unterschiedliche Parameter des DMPS-Test

Der DMPS-Test ist nicht standardisiert^{<579>}. Die in der Literatur beschriebenen Varianten unterscheiden sich in verschiedenen Parametern.

Eine Evaluierung des DMPS-Tests ist praktisch unmöglich, da beim Menschen in vivo eine direkte Bestimmung der Hg-Konzentration im Organgewebe nicht möglich ist. Deshalb versuchten Drasch et al. mit Hilfe statistischer Verfahren die Aussagekraft des DMPS-Tests auf Quecksilber zu verifizieren. Sie verglichen dazu die Quecksilberspiegel in 149 menschlichen Nebennieren, die im Rahmen von Autopsien gewonnen wurden, mit den aus Blut und Urin gewonnenen Daten anderer lebender Kollektive. Die Hg-Spiegel in den Nebennierenrinden zeigten eine signifikante Abhängigkeit von der Zahl der Amalgamfüllungen, wobei kein Unterschied zwischen Männern und Frauen gesehen wurde. Dagegen konnte im Blut und Urin ohne DMPS-Gabe diese Abhängigkeit in den vorliegenden Daten nicht gefunden werden, was von anderer Seite kritisiert wurde^{<382>}. Nach oraler Gabe von DMPS und Sammlung des Urins über 24 Stunden wurde ebenfalls eine Korrelation gefunden. Ein geschlechtsspezifischer Unterschied wurde nicht festgestellt. Bei i.v.-Gabe von DMPS und Sammlung des Urins über 45 Minuten korrelierte bei den Frauen der Hg-Spiegel im Urin ebenfalls mit der Zahl der Amalgamfüllungen, nicht aber bei den Männern. Eine Erklärung für dieses Phänomen konnte nicht gegeben werden^{<359>}.

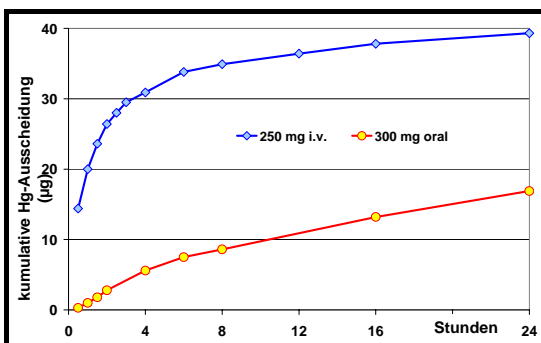
7.5.1.1 Auswahl der Labors

Für die Messung der Schwermetallkonzentrationen gibt es keine „Teststäbchen“ Sie erfolgt in entsprechend ausgestatteten Labors. Da die zu bestimmenden Mengen relativ gering und die Quecksilberanalytik fehleranfällig ist^{<288>}, sollten Messungen nur in qualifizierten Labors, die sich z. B. durch Teilnahme an Ringversuchen auszeichnen, durchgeführt werden^{<19,165,1278,1381>}. „However, the techniques involved in trace metal analysis in body fluids and tissues present certain difficulties, and such analysis should only performed in laboratories that are equipped for this purpose and that participate in external quality control“^{<702>}. Bei der Probengewinnung muss eine Kontamination der Probe vermieden werden^{<288,1277,1278>}. Daher dürfen für Probenahme und den Probenversand nur kontaminationsfreie, vom Labor geprüfte Röhrchen verwendet werden^{<19,1288>}. Analy-

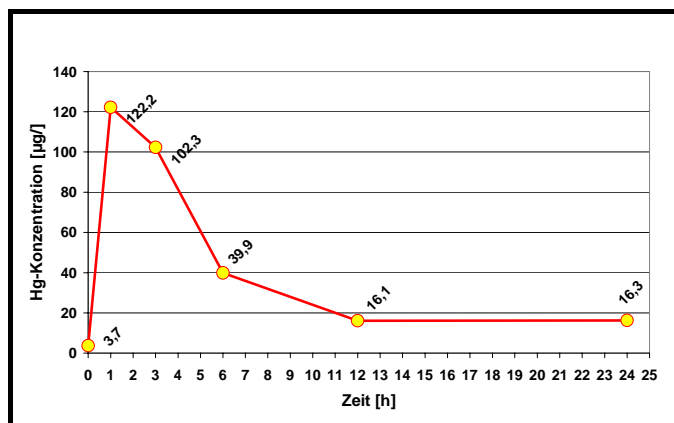
senergebnisse mit hohen Werten sollten in einer unter optimalen Bedingungen gewonnenen neuen Probe bestätigt werden^{<1288>}.

7.5.1.2 Art der Gabe (oral oder parenteral)

Die Unterschiede zwischen der oralen und parenteralen (i.v./i.m.) Applikation von DMPS waren kinetischer und quantitativer Art. Die i.v.-Gabe führte zu einem schnelleren Wirkungseintritt^{<1273,1282,1283,1635>}. Bereits 45 - 60 Minuten nach der Injektion waren 50 % des mobilisierbaren Quecksilbers im Urin ausgeschieden^{<1281,1635>}. Die maximale Ausscheidung nach i.v.-Gabe wurde nach ungefähr 1½ Stunden^{<174>} bis 2 Stunden^{<143>} erreicht. Mögliche Resorptionsstörungen^{<435,1635>}, z.B. durch Bildung gastrointestinaler Komplexe^{<143,381>}, und damit Schwierigkeiten bei der Interpretation der Messwerte sind ausgeschlossen^{<446,483>}. Ansonsten war die orale Gabe ebenso effektiv wie die Injektion^{<1281,1283>}. Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass nach oraler Gabe meist weniger Wirkstoff zur Verfügung stand, da nur ca. 50 % resorbiert werden^{<435,1635>}. So betrug bei i.m.-Gabe von DMPS die Hg-Ausscheidung 290 µg/24h, bei oraler Gabe 73,5 µg/24h^{<985>}. Nach Gabe von 10 mg DMPS/kg KG oral bzw. 4 mg DMPS/kg KG i.v. wurden die gleichen Maximalkonzentrationen im Urin gemessen^{<472>}. Im Gegensatz zur i.m.-Gabe ist bei oraler Applikation die Hg-Ausscheidung auch nach 24 Stunden noch erhöht^{<985>}.



Kumulative renale Hg-Ausscheidung nach oraler (300 mg) oder i.v.-Gabe (250 mg) von DMPS^{<1273,1280,1282>}

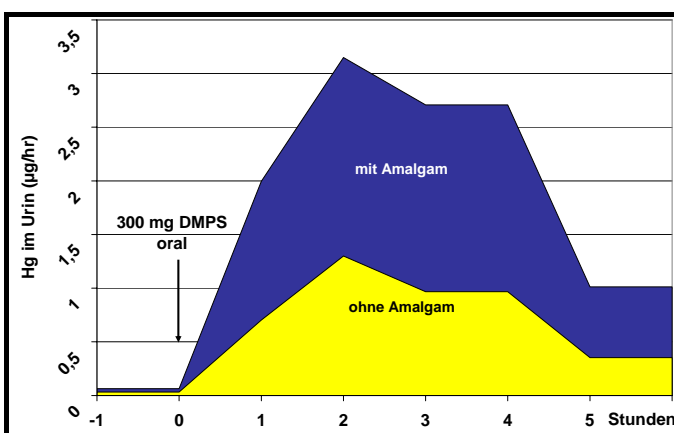


Quecksilberkonzentration im Urin bei 4 Probanden nach einmaliger Injektion (i.v.) von 50 mg DMPS^{<1150>}

Die individuell unterschiedliche Resorption nach oraler Gabe von DMPS kann zu Problemen bei der Interpretation der Ergebnisse führen^{<440,985,1291,1482>}. Bei i.v.-Gabe ist die wirksame Dosis gesichert^{<1482>}. Bei Patienten mit bekannten Resorptionsstörungen ist daher die parenterale Gabe der oralen vorzuziehen^{<1134>}.

7.5.1.3 Dosierung

Parenteral wurden überwiegend 3 bis 4 mg/kg KG verabreicht. Oral wurde meist, wie bei Mobilisationstests mit anderen Chelatbildnern üblich, die Tagesdosis von 300 mg DMPS unabhängig vom Körpergewicht auf einmal verabreicht. Bei leichten Patienten kann dies im Vergleich zu schwergewichtigen allerdings zu höheren Werten führen, da die relative Dosierung bezogen auf kg KG größer ist^{<985>}



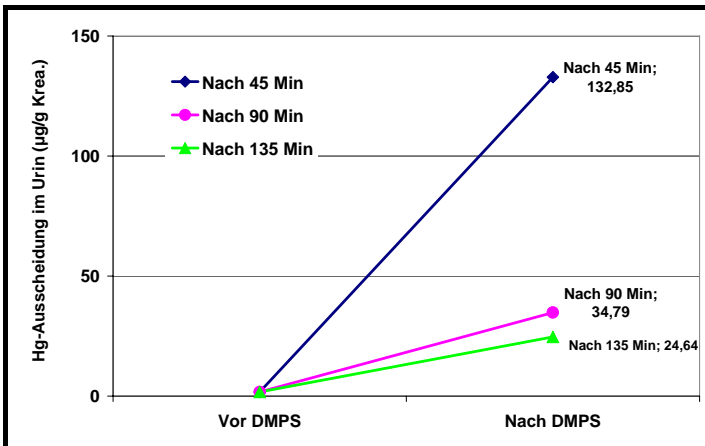
Hg-Ausscheidung im Urin durch einmalige Gabe von DMPS (300 mg oral) bei Probanden mit bzw. ohne Amalgamfüllungen^{<54,58>}

Nachdem tierexperimentell gefunden wurde, dass für die gleiche Wirksamkeit die orale Dosis das 2,5-fache der parenteralen Gabe betragen muss, führten Gerhard et al. einen Mobilisationstest mit

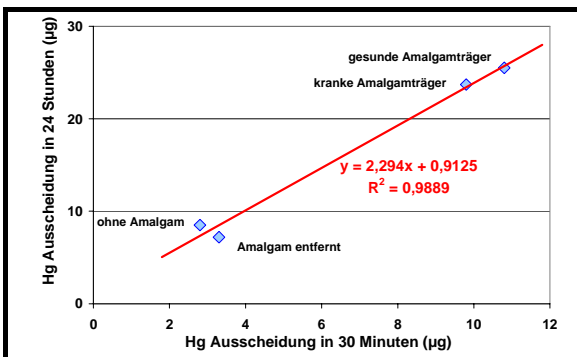
10 mg DMPS/kg KG oral ein. Dieser führt zu ähnlichen Ausscheidungen wie der i.v.-Test von Dauderer^{<473>}.

7.5.1.4 Gewinnung von Urin (Spontan- oder 24h-Urin)

Besonders kontrovers wird diskutiert, ob bei der Durchführung des Mobilisationstests der Urin über 24h gesammelt werden muss oder ob eine kürzere Sammelperiode oder gar die Gewinnung von Spontanurin ausreicht^{<87,89,311,727,1493>}. Bei der Untersuchung mit Spontanurin waren die gefundenen Quecksilberkonzentrationen im Urin deutlich höher als im 24h-Urin. Kritiker sprechen von „horrend hoch erscheinenden Werten“^{<1110>}.



Einfluss der Sammelzeit des Urins auf die Hg-Konzentration nach Gabe von 250 mg DMPS (n = 26)^{<223>}



Vergleich der Hg-Ausscheidung nach 30 min bzw. 24 Stunden nach Gabe von 2 mg DMPS/kg KG i.v.^{<1482>}

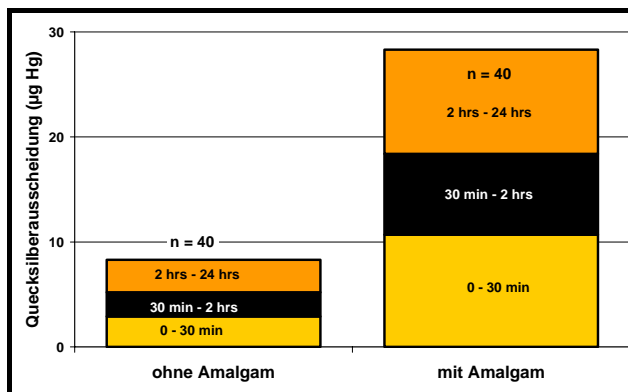
Sammeln des Urins über 3^{<951>} bzw. 6^{<288,947>} Stunden genügte.

Bei einmaliger i.v.-Gabe von DMPS (2 mg DMPS/kg KG i.v.) wurden ca. 35 bis 40 % der Gesamtausscheidung von 24 Stunden innerhalb der ersten 30 Minuten im Urin ausgeschieden, ca. 70 % innerhalb der ersten beiden Stunden^{<1482>}, ca. 84 % in den ersten 8 Stunden^{<1273>}.

Die gute Korrelation zwischen der Quecksilberkonzentration (µg Hg/g Kreatinin) im 45-Minuten-Spontanurin nach DMPS i.v. und der Ausscheidung im 10 Stunden-Harn sprechen dafür, dass der Spontanurin für die Beurteilung der Quecksilberdepots geeignet ist^{<472,473,1290>}.

Die Ausscheidung des Schwermetall-DMPS-Komplexes erfolgt rasch. Zwei bis drei Stunden nach der Einnahme bzw. 45 bis 90 Minuten nach i.v.-Injektion des DMPS erreichte die Quecksilberausscheidung im Urin das Maximum^{<174,473,587,1290>}, nach ca. 10 Stunden war die Elimination wieder auf den Ausgangswert zurückgegangen^{<173,174,1290>}. Die anfänglich hohe Konzentration im Urin wurde durch den „Späturin“ mit deutlich geringerem Gehalt an Hg verdünnt^{<174,313,473,1284>}. So sank die mittlere Quecksilberkonzentration im Urin bei 261 Frauen (250 mg DMPS i.v.) von 183 µg/g Kreatinin (Sammelzeitraum 45 Minuten) auf 23 µg/L bei einer Sammelzeit von 10 Stunden^{<472>}.

62 % der 24h-Ausscheidung (oral 300 mg) war nach 6 Stunden ausgeschieden^{<1251>}. Nach oraler Gabe von DMPS wurden in den ersten 6 Stunden ca. 60 %^{<947,1251>}, in den ersten 8 Stunden 70 - 80 %^{<1273>}, in den ersten 30 Minuten 25-32 %^{<1392>} der 24h-Menge ausgeschieden. Die Urinausscheidung in den ersten 6 Stunden korrelierte signifikant mit dem 24h-Wert^{<947>}. Messungen des zeitlichen Verlaufs der Ausscheidungen zeigten, dass für die Erkennung einer Quecksilberbelastung bei oraler Gabe von DMPS das



Hg-Ausscheidung im Urin bei Patienten mit und ohne Amalgamfüllungen nach einmaliger Gabe von 2 mg DMPS/kg KG i.v.^{<1482>}

Bei 80 % der Patienten war der Maximalspiegel an Quecksilber im Urin nach oraler DMPS-Gabe innerhalb von 0-3 Stunden, bei 20 zwischen 3 und 6 Stunden erreicht. Nach 24 Stunden war der Quecksilberspiegel im Urin immer noch erhöht. Das Ausscheidungsprofil war unabhängig von der Höhe der Quecksilberbelastung^{<985>}.

Unabhängig vom Sammelzeitraum für den Urin von 1, 2, 4 oder 9 Stunden korreliert die Quecksilberausscheidung nach einmaliger oraler Gabe von DMPS mit dem Amalgamscore (Oberflächen aller Amalgamfüllungen)^{<54>}

Bei 7 beruflich Phenylquecksilberchlorid exponierten Arbeitern steigerte die i.m.-Gabe von DMPS die renale Hg-Ausscheidung. 68 % der über 24 Stunden ausgeschiedenen Menge war bereits im 3h-Urin enthalten^{<497>}.

Trotzdem plädieren einige dafür, dass die Schwermetallbestimmung nur im 24h-Sammelurin vorgenommen werden darf^{<382,549,550,728,729,1007>}.

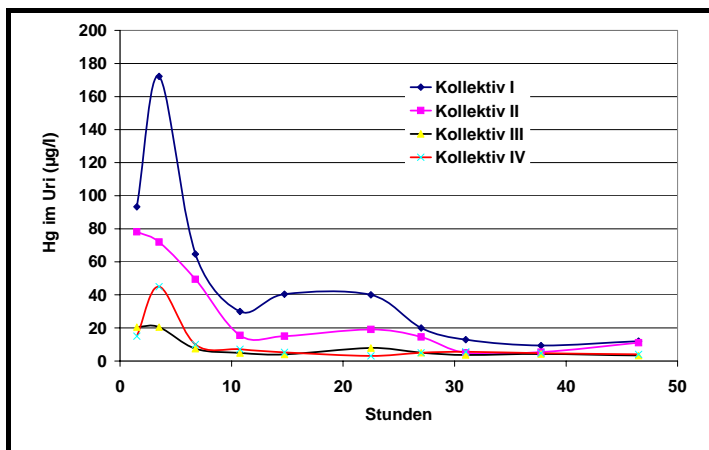
Eine Bestimmung der Quecksilberkonzentration im Spontanurin wird für sinnlos erachtet^{<1381>}, da das Messergebnis stark vom Harnvolumen abhängt^{<1380>}. Allenfalls sei der Morgenurin für die Schwermetallbestimmung vor der Gabe des Chelatbildners geeignet^{<549,550,1007>}. Nur so könnten störende Einflüsse der Tagesrhythmik und diuretisch bedingte Schwankungen in der Urinmenge vermieden werden^{<87,89,1562>}. Auch die Normierung auf das Kreatinin genügt ihnen nicht^{<728,729>}, da die Kreatininausscheidung im Urin abhängig von der Population (Männer, Frauen und Kinder haben unterschiedliche Muskelmasse und damit eine differierende Kreatininausscheidung), der sportlichen Aktivität und der Tageszeit ist^{<19>}. So wird z. B. durch die geringere Kreatininausscheidung bei Kindern eine erhöhte Schadstoffbelastung vorgetäuscht^{<1007>}.

Ein kurzer Sammelzeitraum bedingt eine größere Fehleranfälligkeit^{<406,947,1283>}. Obwohl zwischen $\mu\text{g Hg}/24 \text{ Stunden}$ und $\mu\text{g/g Kreatinin}$ nach Stimulation eine lineare Korrelation besteht^{<581>}, kommen bei den Einzelfallbetrachtungen dennoch immer wieder Ausreißer vor^{<729>}. Bei kleiner Urinmenge kann eine sehr hohe Quecksilberkonzentration vorgetäuscht werden^{<87,89>}.

Langzeitmessungen dagegen bergen das Problem der Patientencompliance (Kontaminationsrisiken, Sammelfehler, großer Aufwand)^{<19,81,87,89,180,288,472,947,1033,1059,1251,1291,1562>}. So mussten in einer Studie 9 von 80 (11,25 %) der Sammelurine über 24 Stunden wegen Sammelfehlern verworfen werden^{<1482>}. Andere Studien berichten über Sammelfehler bei 1 von 7 = 14,3 %^{<1251>} bzw. 5 von 134 = 3,7 %^{<581>}.

7.5.1.5 Urin oder Stuhl

Gelegentlich wird in der Literatur empfohlen, nach oraler Gabe von DMPS die Steigerung der Schwermetallausscheidung nicht im Urin, sondern im Stuhl^{<310,312,313,446>} oder im Urin und Stuhl^{<314>} zu bestimmen. Dabei wird eine Stoffwechselanomalie postuliert, wodurch die Schwermetalle vor allem fäkal ausgeschieden würden^{<594>}. Nähere Angaben zu der angeblichen Anomalie



Quecksilberausscheidung im Urin nach oraler Gabe von 300 mg DMPS^{<1300>}

- Kollektiv I nur Amalgam als Füllmaterial (n=63)
- Kollektiv II Amalgam und andere Füllungen (n=41)
- Kollektiv III frühere Amalgamträger (n=37)
- Kollektiv IV hatten nie Amalgam (n=8)

Sammelzeit Patient	1 Stunde	2 Stunden	4 Stunden	9 Stunden	Amalgamscore
1	47 x	53 x	50 x	31 x	45
2	25 x	26 x	26 x	15 x	29
3	11 x	9 x	7 x	14 x	3

Steigerung der Hg-Ausscheidung im Urin nach Gabe von DMPS (300 mg oral) verglichen zur Ausscheidung vor DMPS, abhängig von der Sammelzeit des Urin^{<61>}

fehlen. Ebenso fehlen Daten, wieso z. B. gerade der dritte Stuhl nach der Gabe des Antidots untersucht werden soll.

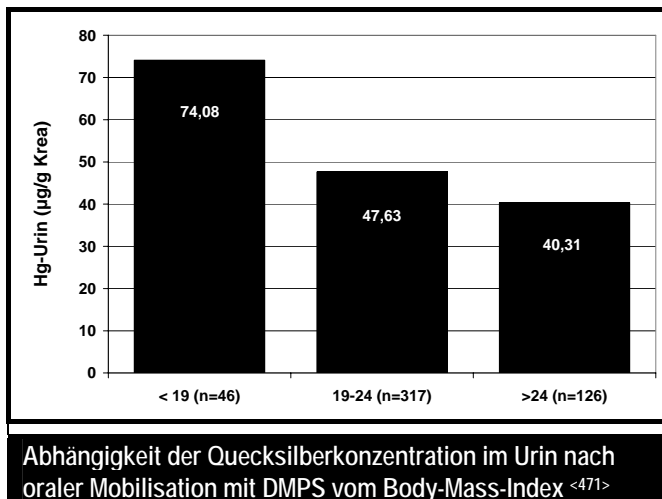
Durch Stuhluntersuchungen werden vermutlich andere Quecksilberdepots bestimmt, als sie bei der Untersuchung des Urins erfasst werden. DMPS wird nach oraler Gabe zu ca. 50 % resorbiert. Das bedeutet, dass ca. 50 % im Magen-Darm-Trakt verbleiben. Das nicht resorbierte DMPS kann im Magen und Darm vorhandenes Quecksilber binden, indem es z. B. dessen enterohepatischen Kreislauf^{<1167>} unterbricht^{<435>}. Um jedoch Aussagen über das im Körper abgelagerte Schwermetall zu erhalten, muss, wie zahlreiche Studien gezeigt haben, auch nach oraler Gabe von DMPS der Schwermetallgehalt im Urin bestimmt werden.

7.5.1.6 Bezug des Schwermetallgehalts auf die Kreatininkonzentration

Der Schwermetallgehalt im Urin wird oft auf die Kreatininkonzentration bezogen, um Verdünnungseffekte des Urins auszugleichen^{<1482>}. „Durch die Kreatininbestimmung können extrem konzentrierte (Kreatinin > 2 g/L) und stark verdünnte (Kreatinin < 0,5 g/L) Urinproben erkannt werden“^{<1033>}. Bei Kreatininwerten im Urin < 0,2 g/L sind die Werte nicht mehr sinnvoll interpretierbar^{<1277>}.

Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die renale Kreatininausscheidung von der Population und der Tageszeit abhängig ist. Frauen haben mit durchschnittlich 723 mg/L eine geringere Kreatininausscheidung als Männer mit 975 mg/L^{<83a>}. Kreatinin wird in den Muskeln gebildet, ist also abhängig von der Muskelmasse^{<180>}. So täuscht z. B. die geringere Kreatininausscheidung bei Kindern eine erhöhte Schadstoffbelastung vor^{<1007>}. Bei Gesunden zeigt Kreatinin normalerweise nur geringe Schwankungen^{<180>}. Die Konzentrationsangaben µg/L Urin und µg/g Kreatinin können in diesen Fällen näherungsweise gleichgesetzt werden^{<838>}.

In einer Studie an 489 Frauen nahm mit zunehmendem Body-Mass-Index die Quecksilberausscheidung nach einmaliger Gabe von 10 mg/kg DMPS oral ab^{<471>}. Eine Erklärung ist, dass das im Fettgewebe abgelagerte Quecksilber nicht mobilisiert wird. Möglicherweise ist auch eine vermehrte Ausscheidung wegen höherer Muskelmasse die Ursache.



7.5.1.7 Reihenfolge der Schwermetalle

In vielen Publikationen wird folgende Reihenfolge für die Ausscheidung der Schwermetalle nach Mobilisation mit DMPS angegeben: Zn > Cu > As > Hg > Pb > Sn > Fe > Cd > Ni > Cr^{<z. B. 128>}. Danach würde Zink am besten mobilisiert. Die Autoren geben jedoch nicht an, ob sie dies selbst beobachtet haben oder sich auf die Literatur beziehen. Auch fehlen Messwerte, die die Reihenfolge belegen.

Diese Reihenfolge widerspricht den in-vitro bestimmten Stabilitätskonstanten (siehe 3.7 Komplexbildung). Außerdem wird die Ausscheidung z. B. von Quecksilber gesteigert, auch wenn noch Zink und Kupfer im Organismus vorhanden sind. Vermutlich meinen die Autoren nicht die Reihenfolge der Metalle, sondern die ausgeschiedenen Mengen^{<1238>}. Da Zink und Kupfer als essentielle Spurenelemente in größeren Mengen im Körper vorhanden sind, ist nach dem Massenwirkungsgesetz auch bei kleinerer Bindungskonstante eine größere Menge an DMPS-Metall-Komplex zu erwarten.

Untersuchungen an Patienten, denen neben DMPS auch Zink und Selen verabreicht wurden, konnten eine erschwerte Quecksilbermobilisation infolge der hohen Zink- und Kupfere Ausscheidung nicht bestätigen^{<981>}.

Auch die Daten bei Kombinationstherapien mit DMPS + Zn-DTPA bzw. DMPS + Zn-DTPA + DMSA^{<180>} widerlegen diese Reihenfolge. Die Kombinationen dürften wegen des zugeführten Zinks keine erhöhten Ausscheidungen für die anderen Schwermetalle zeigen.

7.5.1.8 Gabe von DMPS bei vorhandenen Amalgamfüllungen

Die Gabe von DMPS bei vorhandenen Amalgamfüllungen wird kontrovers diskutiert^{<952,1114>}. In der Literatur wird gelegentlich davon abgeraten^{<107>}. Dies gilt sowohl für die orale^{<315>} als auch i.v.-Gabe^{<737,927,973,1238>}. DMPS solle im Speichel auftreten und Quecksilber aus der Oberfläche der Füllungen herauslösen^{<927,1114,1238>}. Dies führe zu einer akuten Schwermetallvergiftung der Darmschleimhäute^{<737,1238>} sowie zu weiteren Symptomen^{<927>}.

Andererseits empfehlen dieselben Autoren in schweren Fällen vor der Amalgamsanierung die Gabe von DMPS zur Entleerung der „Uralt-Speicherung“^{<317,1591>}. Andere empfehlen die Amalgamentfernung unter DMPS-Schutz, z. B. die Gabe von 100 mg DMPS 2 Stunden vor dem Bohren^{<307,558>} bzw. 1 Ampulle 20 Minuten vor dem Ausbohren^{<973>} bzw. je eine Kapsel am Tag vor, während und nach den Amalgamarbeiten^{<1037>}.

Nach meiner Kenntnis ist DMPS im Speichel noch nie untersucht worden. Selbst wenn geringe Mengen DMPS in den Speichel gelangen sollten, halte ich dies für nicht problematisch.

- DMPS kommt nur mit den Oberflächen der Amalgamfüllungen in Kontakt. Das restliche Amalgam ist für das DMPS nicht erreichbar.
- DMPS reagiert mit Hg-Ionen, nicht mit metallischem Quecksilber, wie es in der Amalgamlegierung vorliegt.
- Beobachtungen an vielen Patienten, die bei noch vorhandenen Füllungen einen DMPS-Test durchführten, zeigen keine Hinweise auf ein besonderes Risiko. Auch bei den Langzeittherapien in der Schulmedizin hat es nie Hinweise gegeben, dass Probleme auftraten, wenn Amalgamfüllungen im Mund waren.

„According to Dr. David Quig of Doctor's Data, there is little evidence that chelating with DMSA or DMPS causes an increase in mercury release from amalgam fillings. If that were the case, then adding the chelating agents would be an effective means of removing mercury amalgams. He believed it was safe to chelate with amalgams“^{<1273a>}.

7.5.1.9 Vergleich von DMPS und DMSA

Sowohl DMPS als auch DMSA ist wirksam bei der Mobilisation von Quecksilber^{<952>}. Dabei scheint DMPS der bessere Chelatbildner für Hg zu sein^{<1121>} und größere Quecksilberspiegel im Urin zu provozieren^{<637>}. „Typically a single dose of DMPS will provoke more mercury from the tissue than a single dose of DMSA“^{<164>}. Nach Gabe von 10 mg/kg p.o. wurden im 6-Stunden-Urin bei DMPS 45 µg Hg/g Kreatinin, bei DMSA nur 4 µg Hg/g Kreatinin gemessen^{<1192>}. Bei 65 Patienten steigerte DMSA (30 mg/kg oral) die Hg-Ausscheidung von 4,98 auf 13,11 µg/L, DMPS (10 mg/kg oral) bei 20 Patienten von 5,05 auf 11,88 µg/L^{<587>}.

Widersprüchlich sind die Aussagen zur Entgiftung des Gehirns durch DMSA. In der Literatur finden sich keine Belege für eine entsprechende Wirkung von DMSA, die von vielen Autoren behauptet wird. Sowohl die Aussage ‚DMSA geht ins Gehirn‘^{<927>} als auch ‚DMSA geht nicht ins Gehirn‘^{<738>} kann nicht durch entsprechende klinische Untersuchungen belegt werden. Messungen der Quecksilberkonzentration im Gehirn sind aus ethischen Gründen nicht durchführbar. Auch für die Aussage ‚DMPS senkt im Gegensatz zu allen früheren Komplexbildnern die Konzentration des im Gehirn angereicherten Quecksilbers‘^{<325>} gibt es für die Anwendung am Menschen keine Belege.

7.5.1.10 Kombination von Komplexbildnern

„Even though DMPS enhances excretion of a wide number of metals, many clinicians opt to combine chelating agents in the same challenge test. This remains a wide and relatively unexplored area of detoxification medicine“^{<155a>}. Neuere Untersuchungen zeigen, dass durch eine geeignete Kombination von Chelatbildnern eine erhöhte Schwermetallausscheidung erreicht

werden kann^{<179a,180>}. Sie belegen nicht, dass die Antidote synergistisch wirken. Bei der Kombinationstherapie ist die verabreichte Gesamtdosis an Chelatbildner höher. Ob eine Monotherapie in entsprechend höherer Dosis diese Wirkung ebenfalls erzielen würde, ist nicht untersucht.

Die Komplexe aus Schwermetall und Komplexbildner werden insbesondere über die Nieren ausgeschieden. Werden mehrere Chelatbildner gleichzeitig verabreicht, ist eine besondere Belastung der Nieren zu erwarten. Bisher gibt es aber keine Hinweise auf dadurch bewirkte Nierenschäden. Die Kombinationstherapie mit verschiedenen Chelatbildnern scheint nach den inzwischen vorliegenden Erfahrungen keine größeren Risiken als die entsprechenden Monotherapien zu besitzen.

Es ist bekannt, dass DMPS auch mit Zink Komplexe bildet und so dessen Ausscheidung fördert. Bei einer Kombination von Zn-DTPA und DMPS besteht deshalb die Möglichkeit, dass DMPS überwiegend mit dem Zink reagiert und nicht für andere Metalle zur Verfügung steht. Vergleicht man die Zinkausscheidungen unter DMPS und DMPS/Zn-DTPA, so sieht man auch eine extrem hohe Zn-Ausscheidung der Kombination^{<180>}. Leider fehlen in der folgenden Aufstellung die Werte für eine Monotherapie mit Zn-DTPA.

95 percentile	Al	As	Ca	Cd	Cr	Cu	Hg	Ni	Pb	Sn	Zn
Basalurin n=550	124	132	245.000	0,87	21,4	56	2,4	11,5	4,1	4,17	650
DMSA n=614	324	235	269.000	1,24	39,8	308	24,4	17,5	74,23	11	2344
Na-EDTA n=22	236	190		3,92	20	193	2,04	21,5	30,22	16,73	22.491
EDTA+DMSA n=284	237	107	740.000	4	43,8	44	11,1	25,8	86,56	16,32	29.020
Ca-EDTA+DMSA n=31	146	82		3,14	28,5	740	22,1	21,3	158	34	27.930
Ca-EDTA+DMSA+DMPS n=58	348	91		2,26	22,5	1.245	82	33,4	81,3	40,8	39.530
Ca-EDTA+DMPS n=31	202	75		2	58,3	1.436	37,3	35	70,4	14,4	44.231
DMPS n=184	253	133	268.000	1,3	31,4	1.417	68	14,67	27,5	21	4.590
DMPS+Zn-DTPA n=512	266	266	269.000	2,84	31,1	1.444	107	23	75,03	25,5	746.000
DMPS+Zn-DTPA+DMSA n=216	262	209		2,82	27,7	1.199	120	17,1	119	21	520.000

Schwermetallausscheidung im Urin nach Gabe verschiedener CB allein oder in Kombination ($\mu\text{g/g}$ Krea), Messwerte des Labors Micro Trace Minerals, D-91217 Hersbruck^{<179a,180>}

7.5.1.11 Varianten des DMPS-Mobilisationstests

In der Literatur sind verschiedene Arten des DMPS-Mobilisationstests beschrieben. Sie unterscheiden sich in der Art der DMPS-Gabe, der DMPS-Dosis, dem Sammelzeitraum des Urins und den Messwerten der Quecksilbermenge ($\mu\text{g/L}$, $\mu\text{g}/24\text{h}$, $\mu\text{g/g}$ Kreatinin). Dadurch sind die gefundenen Messwerte oft nicht vergleichbar^{<559>}.

Allen Varianten des Mobilisationstestes ist gemeinsam, dass normalerweise vor und nach Gabe des DMPS Urin genommen wird. Beide Urinproben werden zur Schwermetallbestimmung an entsprechend ausgestattete Labors geschickt^{<127>}. Aus finanziellen Gründen wird gelegentlich auf Analyse des Urins vor DMPS verzichtet^{<483>}. Um vergleichbare und richtige Ergebnisse zu erhalten, muss einheitlich vorgegangen und die Durchführung standardisiert werden^{<87,89,549>}. Dazu ist eine Abstimmung zwischen dem Arzt und dem Labor wichtig^{<373>}.

Wichtig ist, dass der Patient unmittelbar vor der Gabe des DMPS seine Blase völlig entleert^{<382,383a,472,1134>} und die Sammlung des Urins korrekt durchführt.

Bei stark erhöhten Zink- und/oder Kupferwerten (Kupfer $> 2.500 \mu\text{g/g}$ Kreatinin^{<1591>}) ist zu bedenken, dass eventuell nicht mehr genügend DMPS für die Mobilisation anderer Schwermetalle zur Verfügung stand. Deshalb sind die Ergebnisse möglicherweise falsch negativ^{<182,195,321,440,444-446,1591>}. In diesen Fällen wird eine Wiederholung des Tests nach 4 bis 12 Wochen empfohlen^{<182,440,1308>}.

Problematisch ist die Bewertung erhöhter Kupferwerte. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass bei Vergiftungen mit Arsen^{<885>}, Gold^{<1424>} oder Quecksilber auch der Kupfergehalt in den Nieren signifikant erhöht war. Als Mechanismus wurde eine Induktion der Bildung von Metallothioneinen diskutiert, die dann vermehrt Kupfer zurückhalten^{<1424>}. Unter der DMPS-Therapie

sanken neben den Quecksilberwerten auch die Kupferspiegel. Ähnliches wurde auch für Zink beobachtet^{<1424>}.

7.5.1.11.1 Mobilisationstest nach Dauderer (parenteral)

Aus Erfahrungen mit mehr als 6.000 Patienten empfiehlt Dauderer die Durchführung eines Mobilisationstests bei einer Quecksilberkonzentration im Urin von mehr als 5 µg/g Kreatinin bzw. bei entsprechender klinischer Symptomatik^{<313,314,317,324>}. Die Patienten müssen dabei nicht nüchtern sein^{<472,473,476>}.

- ① Im Urin I wird neben Quecksilber auch Kreatinin bestimmt^{<1291>}. Zusätzlich wird Zink zum Ausschluss eines quecksilberbedingten Zinkmangels gemessen^{<1633>} (Der Zinkspiegel im Urin soll bei 400 – 600 µg/L liegen^{<315>}. Zn < 140 µg/g Kreatinin spricht für einen Zinkmangel^{<1591>}, der substituiert werden sollte^{<441>}).
- ② Langsame i.v.-Applikation von 3 - 4 mg DMPS/kg KG^{<320,1568>}.
- ③ Patienten ca. 150 mL Tee, Wasser oder Limonade trinken lassen. Friese empfiehlt eine Flasche Mineralwasser^{<441>}.
- ④ Gewinnung von Spontanurin 45 Minuten bis eine Stunde nach der Gabe von DMPS^{<313,320>}. Birkmayer empfiehlt die Gewinnung des Urins nach ½ bis 1½ Stunden^{<173,174>}, Friese nach 30 Minuten^{<441>}.
- ⑤ Im Urin II wird neben Quecksilber Kreatinin und Kupfer bestimmt. Falls indiziert, können auch weitere Schwermetalle bestimmt werden^{<313,1291>}.
- ➔ Ein Anstieg des Quecksilbers im Urin nach der Gabe von DMPS auf über 50 µg/L bzw. 50 µg/g Kreatinin zeigt eine Anreicherung von Quecksilber an^{<310,320,324,327,441>}. Ein Depot liegt auch dann vor, wenn die Hg-Konzentration im Urin um mehr als das 10-fache gesteigert wird^{<324>}. Schiele dagegen sieht Werte bis 1.000 µg/g Kreatinin bei Amalgamträgern als normal an^{<1279>}.

Liegt der Zinkspiegel im Urin I über 720 µg/g Kreatinin, sollte der Test nach 3 Monaten wiederholt werden, da durch den hohen Zinkspiegel Kupfer und Quecksilber möglicherweise nicht ausreichend mobilisiert werden. Liegt die Kupferkonzentration im Urin II über 1.500 µg/g Kreatinin, sollte der Test ebenfalls nach 3 Monaten wiederholt werden, da die Quecksilberausscheidung möglicherweise zu niedrig sein kann („falsch negatives Ergebnis“)^{<441,446>}.

Der DMPS-Mobilisationstest wird auch zur Bestimmung der Belastung mit anderen Schwermetallen empfohlen, z. B. Blei (bei Hypertonie^{<352,446>}), Cadmium (bei Osteoporose^{<352,483,1591>}) oder Aluminium bei Alzheimer^{<352>}. Da für Aluminium und Cadmium die Wirksamkeit von DMPS nicht gesichert ist (siehe Kapitel 7.2.1 bzw. 7.2.6), sind die letzten Empfehlungen fragwürdig.

As	Cd	Cr	Cu	Hg	Mn	Ni	Pb	Sn	Zn
25	5		500	50	10		150	15	2.000

Grenzwerte (µg/g Kreatinin) für den parenteralen DMPS-Test nach Dauderer^{<87,89,313,316,324,327,1633>}

Das medizinische Labor Bremen fand in einem Kollektiv von 50 amalgamfreien Patienten Kupferausscheidungen im Urin nach DMPS bis 1.700 µg/g Kreatinin. Nach Microtrace liegt die 95%-Perzentile für Kupfer bei 1.417 µg/g Kreatinin^{<180>}.

Bonnet führte diesen Test auch an ca. 200 Säuglingen und Kleinkindern durch. Wenn möglich wurde zunächst eine Spontanurinprobe gewonnen. Nach Injektion von 4 mg/kg DMPS i.m. wurde den Kindern ein Urinbeutel angeklebt. Der erste Urin nach der Injektion wurde zur Untersuchung verwandt. Dass eine völlige Blasenentleerung nicht gesichert werden konnte, ist bei der Interpretation der Messergebnisse zu berücksichtigen^{<195>}.

7.5.1.11.2 Mobilisationstest nach Schiele (oral)

Schiele^{<1282>} empfiehlt für die Untersuchung einer Systembelastung mit Quecksilber folgendes Vorgehen:

- ① Bestimmung des Basiswertes für Quecksilber
Für die Bestimmung des Ausgangswertes ist normalerweise eine Spontanurinprobe ausreichend. Vorzugsweise sollte eine Probe des ersten Morgenurins verwendet werden.

- ➊ Nach vollständiger Entleerung der Blase^{<1557>} werden 300 mg Dimaval[®] (DMPS) oral mit etwas Wasser verabreicht.
- ➋ Bestimmung der Schwermetalle im 24-Stunden-Urin nach Verabreichung des Komplexbildners.
- ➌ „Ein Anstieg auf mehr als das 10-fache des Basiswertes spricht für eine überdurchschnittliche Anreicherung“^{<208,1285>}. Schiele sieht Werte bis 100 µg/g Kreatinin bei Amalgamträgern als normal an^{<1279>}. Schuetz sieht bereits in einem Anstieg auf über das 3-fache einen Hinweis auf eine Belastung^{<1307>}. Therapiebedarf besteht nach Damrau bei Überschreiten des BAT-Wertes von 200 µg/L^{<951>}. Kleber sieht die obere Normgrenze bei 30 µg/24h bzw. ab 30 µg/L im 24-Stunden-Urin^{<728>}.

7.5.1.11.3 Mobilisationstest nach Aposhian (oral)

Aposhian beschreibt einen Mobilisationstest mit 300 mg DMPS oral, unabhängig vom Körpergewicht für Quecksilber, Arsen oder Blei^{<57,187,502,890>}:

- ➊ Fasten und Sammeln des Urins über Nacht zur Bestimmung des Ausgangswertes.
- ➋ Nach vollständiger Entleerung der Blase Verabreichung von 300 mg Dimaval[®] (DMPS) oral.
- ➌ Trinken von soviel Wasser, dass innerhalb der nächsten 6 Stunden ca. 500 mL Urin ausgeschieden werden.
- ➍ Leichte Mahlzeit nach 4 Stunden
- ➎ Sammeln des Urins bis 6 Stunden nach Gabe von DMPS. Zum Abschluss Blase nochmals völlig entleeren.
- ➏ Eine Ausscheidung von ≥ 50 µg Hg/6h-Urin gilt als positiver Test für „patients with a significant history of Hg exposure“^{<187>}.

7.5.1.11.4 Mobilisationstest nach Dauderer (oral)

Dauderer beschreibt auch einen Mobilisationstest mit oraler Gabe von DMPS^{<319,322>} („groborientierende Quantitätsmessung“^{<314>}):

- ➊ Bestimmung des Basiswertes für Quecksilber im Morgenurin (zusätzlich Zink zum Ausschluss eines Mangels^{<1037>}). Kein Fisch in der Woche vorher, da dieser zu erhöhten Werten führen kann^{<987>}.
- ➋ Bei Erwachsenen Gabe von 300 mg DMPS auf nüchternen Magen mit ½ l Mineralwasser. Kleinkinder erhalten 100 mg, Kinder ab 12 Jahre 200 mg DMPS^{<326>}. Danach 1 - 2 Stunden nüchtern bleiben^{<86,87,970,981>}.
- ➌ Gewinnung von Spontanurin 2 - 4 Stunden nach der Gabe von DMPS.
- ➍ Eine Quecksilberkonzentration von über 16 µg/L^{<86,314,352,981,1037>} bzw. 20 µg/L^{<1040>} im Spontanurin oder 20-30 µg/24h^{<87,89>} deutet auf eine Quecksilberbelastung hin. Der Grenzwert für Kupfer liegt bei 500, der von Zink bei 2.000 µg/g Kreatinin^{<89>}.

7.5.1.11.5 Mobilisationstest nach Gerhard (oral)

Gerhard hat an mehr als 500 Patientinnen^{<475>} einen Mobilisationstest mit 10 mg DMPS/kg KG oral für Quecksilber und andere Schwermetalle wie As, Cd, Cu, Pb, Ni, Sn durchgeführt^{<473,476,480>}:

- ➊ Abgabe von Morgenurin nach 12-stündiger Nahrungskarenz. Untersuchung auf Quecksilber, Zink und Selen.
- ➋ Einnahme von 10 mg DMPS/kg KG oral auf nüchternen Magen
- ➌ In den folgenden 3 Stunden 1 bis 2 Liter Flüssigkeit trinken
- ➍ Gewinnung von Spontanurin 2 - 3 Stunden nach der Gabe von DMPS.
- ➎ Als Grenzwerte gelten folgende Konzentrationen: Hg 100, Pb 80, Cu 2.000, Cd 5 µg/g Kreatinin^{<481>}.

7.5.1.11.6 Mobilisationstest nach Nerudova (oral)

Die Prager Wissenschaftler beschreiben einen Mobilisationstest mit zweimaliger Gabe von 300 mg DMPS oral für Quecksilber. Im Gegensatz zu den Spontanurinwerten fanden sie damit bei exponierten Arbeitern eine bessere Korrelation zwischen den klinischen Befunden und den gemessenen Werten^{<985,1472>}:

- ❶ Nach 7-stündiger Nahrungskarenz wurden 4 mg DMPS/kg KG auf nüchternen Magen verabreicht
- ❷ Die Patienten wurden aufgefordert, mindestens zwei Liter zu trinken
- ❸ 24 Stunden später erhielten die Patienten erneut 4 mg DMPS/kg KG oral
- ❹ Sammeln des Urins jeweils über 24 Stunden
- ➔ Keine Grenzwerte

Aus Vergleich von klinischen Untersuchungen und Tierexperimenten folgerten Nerudova et al., dass bei beruflich belasteten Patienten durch die Gabe von 2x4 mg DMPS/kg KG oral im Abstand von 24 Stunden 17 - 20%, bei 2x4 mg DMPS/kg KG i.m. 25 - 30 % des in den Nieren abgelagerten Quecksilbers mobilisiert und im Urin ausgeschieden wird^{<985>}.

7.5.1.11.7 Quecksilber-Triple-Test nach Hansen (oral)

Da ihnen die Bestimmung nur eines Parameters für die Diagnose der Hg-Belastung zu unsicher war, entwickelten die Luxemburger Wissenschaftler den Quecksilber-Triple-Test und erprobten ihn an mehr als 2.200 Patienten. Neben der Hg-Konzentration im Urin vor und nach Gabe von DMPS wurde die Hg-Menge in Haaren und einem Kaugummi (nicht Speichel!) nach 30-minütigem Kauen bestimmt. Das DMPS wurde in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert:

- ❶ Gewinnung des Urin I (Morgenurin) vor dem ersten Essen oder Trinken
- ❷ Gabe von DMPS oral mit ½ l Mineralwasser
200 mg DMPS für Patienten mit einem KG < 60 kg
300 mg DMPS für Patienten mit einem KG von 60 – 80 kg
400 mg DMPS für Patienten mit einem KG > 80 kg
- ❸ nach 2 Stunden erneut ½ l Mineralwasser
- ❹ Sammeln des Urins bis 4 Stunden nach Gabe von DMPS
- ➔ Ein hoher Hg-Wert im Urin II und im Kaugummi deutet auf eine Hg-Belastung durch Amalgamfüllungen. Allerdings machen die Autoren keine Angaben über Grenzwerte^{<559>}.

7.5.1.11.8 Mobilisationstest nach D. Quig (oral)

Der Test setzt wie alle anderen intakte Ausscheidungsfunktionen voraus. Störungen im „nutritional and detoxification status“ können zu zu kleinen Werten führen.

- ❶ Nach 8-stündigem Fasten und vollständiger Entleerung der Blase werden 10 mg DMPS/kg KG (bis maximal 500 mg), bei Kindern 5 mg/kg^{<1117>} verabreicht
- ❷ Trinken von 0,5 bis 1 l bzw. 1 bis 1,5 l Wasser
- ❸ Wenn erforderlich, nach 3-4 Stunden eine leichte Mahlzeit (kein Fisch)
- ❹ Sammeln des Urins über 6 Stunden
- ➔ Grenzwerte Frauen: < 4,1 µg/g Kreatinin keine Belastung
4,1 bis 12 µg/g Kreatinin erhöhte Werte
> 12 µg/g Kreatinin stark erhöhte Werte
- Grenzwerte Männer: < 3,1 µg/g Kreatinin keine Belastung
3,1 bis 9 µg/g Kreatinin erhöhte Werte
> 9 µg/g Kreatinin stark erhöhte Werte^{<967,1191,1192>}.

7.5.1.11.9 Mobilisationstest nach HP Bertram (oral)

- ❶ Sammeln von 24h-Urin
- ❷ Gabe von 3x100 mg DMPS oral pro Tag über 3 Tage und Sammeln des Urins jeweils über 24 Stunden
- ➔ Keine Angaben über die Grenzwerte^{<165>}.

7.5.1.11.10 Mobilisationstest nach DAN! (Defeat Autism Now!)

- ❶ Orale Gabe 5-10 mg/kg, Sammeln des Urins über 6-12 Stunden oder
- ❷ i.v.-Gabe von 3-5 mg DMPS/kg, Sammeln des Urins über 6-8 Stunden oder
- ❸ Transdermale Gabe von 3 mg/kg, Sammeln des Urins über 12-24 Stunden oder
- ❹ Rektale Gabe 10 mg/kg, wobei das Zäpfchen mindestens 30 bis 45 Minuten am Platz bleiben muss, Sammeln des Urins über 8-12 Stunden
- ➔ Keine Angaben über die Grenzwerte^{<1231>}.

7.5.1.11.11 Funktionstest nach IFLB

Das Institut für Laboratoriumsmedizin Berlin IFLB hat auf seiner Homepage eine weitere Version des Mobilisationstests beschrieben:

- ❶ 1.Tag: Den ersten Morgenurin in die Toilette laufen lassen, jeden weiteren Urin in der Flasche "Nr.I (vorher)" auffangen.
- ❷ 2. Tag: Ersten Morgenurin in der Flasche "Nr. I (vorher)" auffangen. Mindestens eine Stunde vor dem Frühstück eine Kapsel Dimaval[®] einnehmen. Anschließend jeden weiteren Urin in der Flasche "Nr. II (nachher)" auffangen.
- ❸ 3. Tag: Ersten Morgenurin in Flasche "Nr. II (nachher)" auffangen.
- ➔ Erhöhte Werte sprechen für Intoxikation mit Quecksilber bzw. dem jeweiligen Schwermetall^{<1353a>}.

Fazit:

Die Zusammenstellung zeigt, dass kein allgemein etablierter DMPS-Test für Quecksilber existiert. Vielmehr gibt es viele unterschiedliche Verfahren, die sich in der Dosierung, der Art der Gabe von DMPS, dem Sammelzeitraum für den Urin und den Dimensionen der Messwerte unterscheiden. Allgemein anerkannte Grenzwerte für die verschiedenen Schwermetalle sind nicht festgelegt.

7.5.2 Ergebnisse der Mobilisationstests

Der Mobilisationstest ergibt im ersten Schritt einen Analysenwert^{<435>}, der für jeden Einzelfall interpretiert und bewertet werden muss. „Mit dem DMPS-Ausleittest wird ganz unstrittig die Menge an Quecksilber festgestellt, die sich auf Grund einer definierten Menge von Lösungssubstanz DMPS aus dem Körper ausscheiden lässt. Es besteht eine allgemeine Konvention aus der Intensivmedizin, aber auch aus den Beobachtungen naturheilkundlicher Ärzte, dass bei hohen Ausleitwerten auch eine hohe Restmenge an Quecksilber im Körper lagert. Damit ist aber noch nicht hinreichend geklärt, ob diese hohe Menge an Quecksilber den Organismus des Patienten erheblich beeinträchtigt oder nicht“^{<1490>}. Die vermehrte Ausscheidung ist ein Hinweis auf eine Anreicherung, nicht aber auf bestimmte Organdepots^{<460>}. Ein Rückschluss auf die Ganzkörperbelastung ist fragwürdig, da keine Abhängigkeiten nachgewiesen sind^{<223>}. Der DMPS-Test ermöglicht lediglich die Erkennung einer Belastung^{<83,637,970>}. Eine Intoxikation^{<83>} oder eine besondere Empfindlichkeit gegenüber Quecksilber^{<172,970>} wird damit nicht nachgewiesen. Patienten ohne Symptomatik hatten gleiche Mobilisationswerte wie symptomatische Patienten^{<874,1280>}. Patienten, die ihre Beschwerden auf Amalgam zurückführten zeigten die gleichen Werte wie gesunde Amalgamträger^{<1482>}.

Durch den DMPS-Test werden nur relativ rasch verfügbare Quecksilberdepots^{<83,489,839,947>}, vor allem in Nieren und Knochenmark mobilisiert^{<133,216,460,472,559,838,966,1134,1273,1283,1635>}. Dafür spricht auch die Korrelation der Konzentration von Coproporphyrin im Urin, einem Marker für die Quecksilberbelastung der Niere, und der Hg-Konzentration im U(II)^{<502>}. Tierexperimentell konnte eine Korrelation zwischen dem Anstieg der Quecksilberausscheidung im Urin nach Gabe von DMPS und der bestehenden Ganzkörperbelastung gezeigt werden^{<254>}.

Da DMPS die Blut-Hirn-Schranke nicht überwindet, liefert der Test keine Resultate hinsichtlich der Belastung des Gehirns bzw. des zentralen Nervensystems^{<223,359,382,446,460,973,1018,1133,1134,1236,1273,1283,1322,1635>}, wo das Quecksilber seine Hauptwirkung entfaltet^{<482,831,1557>}. Trotz niedriger Ausscheidungswerte können hier Belastungen vorliegen^{<444>}. Das gilt auch für andere schlecht

durchblutete Kompartimente^{<973>}. Informationen über die Quecksilberbelastung des Organismus insgesamt sind nicht zu erwarten^{<1018>}. Auch die Aussage „Berücksichtigt man die Konzentrationen von Quecksilber vor und nach Gabe von Dimaval, so erhält man eine Angabe über die in den Fettdspots des Körpers gespeicherten Schwermetalle“^{<1628>} trifft vermutlich nicht zu.

Die bei einer Hg-Belastung gefundene erhöhte Cu-Ausscheidung bedeutet nicht, dass der Körper auch einer erhöhten Cu-Exposition ausgesetzt war, sondern nur, dass vermehrt Cu in den Nieren gespeichert war. Tierexperimentell wurde nachgewiesen, dass eine Vergiftung mit Cadmium (siehe Kapitel 6.1.7.5) oder Quecksilber (siehe Kapitel 6.1.25.3.3.4) zu erhöhten Kupfereinlagerungen aus der Nahrung führt. Eine erhöhte Cu-Ausscheidung kann daher auch auf eine Hg-Belastung deuten^{<179>}.

7.5.2.1 Theoretische Mobilisationskapazität von DMPS

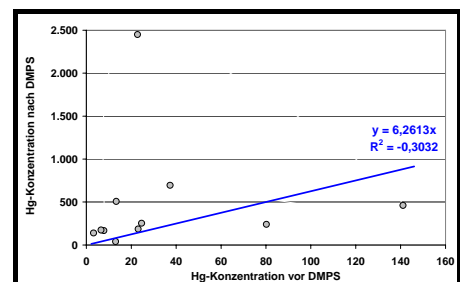
Die Stabilitätskonstante für den DMPS:Hg (1:1) Komplex beträgt 27,05. Man kann also davon ausgehen, dass, wenn genügend Quecksilber vorhanden ist, kein freies DMPS vorliegt. 250 mg DMPS (MG 210,27) können deshalb in wässriger Lösung maximal $(250/210,27 * 200,59) = 238,5$ mg Quecksilber (MG 200,59) binden. Ein mL der DMPS-Injektionslösung kann dann maximal 47,7 mg Quecksilber binden. Eine Kapsel mit 100 mg DMPS (Bioverfügbarkeit ca. 40 %) kann ca. 38 mg Quecksilber binden.

In vivo muss der Wert jedoch kleiner sein, da ein Großteil des DMPS metabolisiert wird. Ein anderer Teil des DMPS reagiert mit essentiellen Spurenelementen. Diese haben zwar kleinere Bindungskonstanten, liegen aber in höherer Konzentration vor. Ein Teil des DMPS reagiert mit anderen im Organismus vorhandenen Schwermetallen wie Blei.

7.5.2.2 Notwendigkeit des Mobilisationstests

Der DMPS-Mobilisationstest wird heute von vielen Laboren als IGeL-Leistung angeboten und vor allem für die Bestimmung der Quecksilberbelastung aus Amalgam angewandt. Daneben wird er zur Erkennung der Schwermetallbelastung von beruflich Exponierten eingesetzt^{<925,985,1283,1385>}. Die Notwendigkeit eines Mobilisationstests in der klinischen Praxis wird allerdings kontrovers diskutiert^{<1109>}.

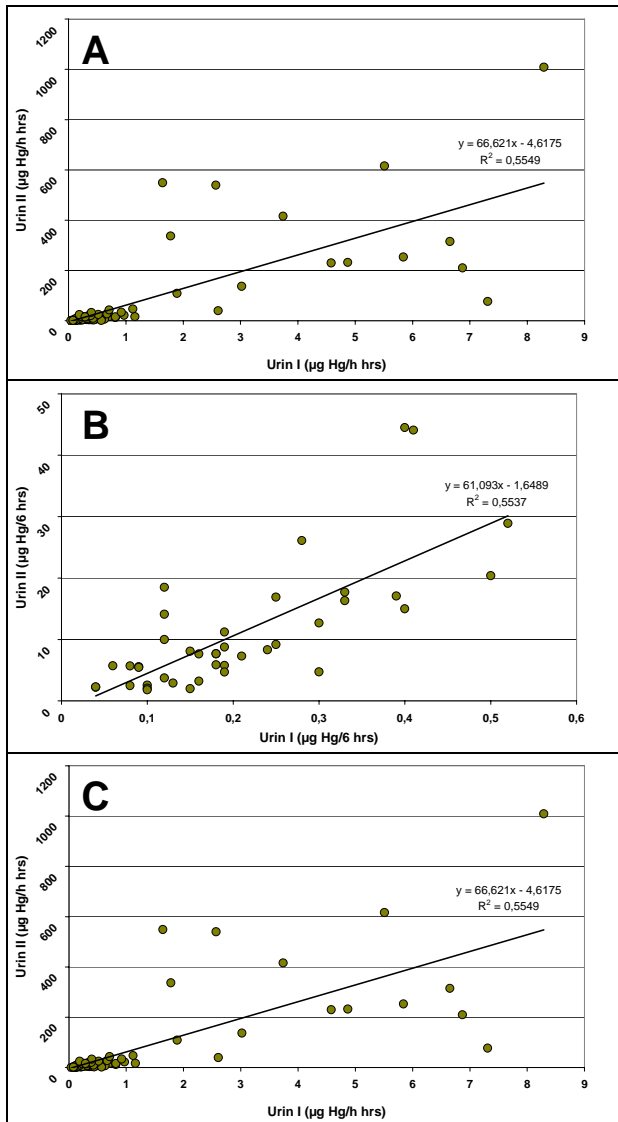
So halten die Beratungskommission Toxikologie der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie, die Kommission Human Biomonitoring des Umweltbundesamtes^{<380a,1032>} und das BfArM^{<1006,1018>}, aber auch andere Wissenschaftler, einen Mobilisationstest zur Bestimmung von Belastungen mit Quecksilber für nicht indiziert, da er eine unnötige Gabe eines Arzneimittels verbunden mit einem Gesundheitsrisiko^{<128,223,577,600,1232,1277>} sei und keine zusätzlichen diagnostischen Erkenntnisse bringe^{<209,382,546,550,577,581,583,588,838,866,988,1059,1132,1313,1380,1562a>}. Er sei lediglich ein „analytisches Vergrößerungsglas“^{<382,1033>}. Da Quecksilber, z. B. im Gegensatz zum Arsen^{<960>} oder Blei^{<553>}, keine ausgeprägte Tendenz zur Anreicherung im Organismus habe^{<1251>}, reichen die Messungen in Blut oder Urin nach ihrer Ansicht aus^{<1322>}. „Dies gilt auch für die sogenannte DMPS-Methode. Durch Einnahme von 300 mg des Komplexbildners 2,3-Dimercapto-1-propansulfonat-Natriumsalz (DMPS, Dimaval) wird das vorwiegend im Nierengewebe deponierte Quecksilber mobilisiert und zusätzlich harngängig gemacht. Dadurch erhöht sich die Urinkonzentration gegenüber der Spontanausscheidung um das 5- bis 20-fache. Die Methode lässt aber keine bessere oder zusätzliche Aussage für das Maß der äußeren und inneren Belastung bzw. Beanspruchung durch anorganisches Quecksilber zu. Die DMPS-Methode lässt auch keine bessere, wissenschaftlich abgesicherte toxikologische Beurteilung gegenüber der Untersuchungsmethode für die BGW-Beurteilung zu. Im Gegensatz zur Spontanausscheidung ist die Ausscheidung von Quecksilber nach DMPS-Gabe von zusätzlichen Parametern (z B. Resorptionsrate, Bioverfügbarkeit) abhängig. Da mit der DMPS-Methode toxikologisch und arbeitsmedizinisch keine besseren Aussagen gegenüber der Messung der Spontanausscheidung von Quecksilber im Urin (BGW-Wert) gemacht werden, ggf. aber durch die Gabe des Medikamentes mit schweren Neben-



Quecksilberausscheidung im Urin 1 Stunde vor und nach Gabe von 3 mg DMPS/kg KG i.v.^{<1446>}

wirkungen zu rechnen ist, ist diese Methode für die Beurteilung der Belastung und Beanspruchung am Arbeitsplatz abzulehnen^{<556>}.

Auch frühere Befürworter sehen inzwischen den Test als Diagnostikum für die klinische Routine ungeeignet an. „Die Frage, ob bei einer einzelnen Patientin eine Gesundheitsgefährdung vorliegt, lässt sich mit dem Test nicht beantworten. Lediglich eine vorsichtige Abschätzung der Nierenbelastung scheint möglich“^{<223>}. Ein überhöhtes DMPS-Testergebnis stellt alleine noch keine Indikation für die Entfernung des Amalgams dar. Patienten mit niedrigen Werten können „sehr krank“ sein, während Patienten mit hohen Belastungswerten keine Symptome zeigen^{<1490>}. „Ein negativer Ausfall des Mobilisationstests kann nicht als Ausschluss einer zurückliegenden Quecksilber-Vergiftung gewertet werden“^{<1281>}.

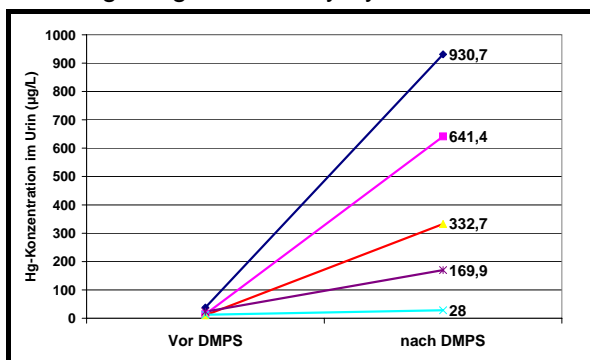


Schwermetallausscheidungen im Urin vor und nach Gabe von DMPS^{<186>}
 A: Quecksilber, 300 mg DMPS oral
 B: Quecksilber, 3 mg DMPS/kg KG i.v.
 C: Arsen, 300 mg DMPS oral

Statistische Untersuchungen ergaben im Mittel eine lineare Korrelation zwischen der Ausscheidung vor und nach Gabe von DMPS bei Hg, Arsen^{<480>} und Zinn^{<197>}. Bei Blei, Cadmium und Kupfer bestand keine Korrelation. Individuell findet man jedoch immer wieder Abweichun-

Andere, auch namhafte Wissenschaftler, halten einen Mobilisationstest bei Verdacht auf eine chronische Quecksilbervergiftung für sinnvoll, weil die mobilisierbare renale Ausscheidung direkt proportional zur Gesamtkörperbelastung sei^{<475>}. Auch das Untersuchungszentrum Füllungswerkstoffe der Zahnklinik Münster verwendete den Mobilisationstest neben der Hg-Bestimmung im Spontanurin^{<1390>}. „Die Quecksilberbelastung des lebenden Menschen ist mit dem Dimaval[®]-Test (Analyse von Urin vor und nach Gabe) am besten quantifizierbar“^{<1108>}.

„Im Hinblick auf die relativ kurze biologische Halbwertszeit von Quecksilber im Blut und Urin von ca. 2-3 Monaten sind die im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen gebräuchlichen Quecksilberanalysen von Urin und Blut im Begutachtungsverfahren aufgrund häufig schon länger zurück liegender Exposition nur noch mit Einschränkung verwertbar^{<1273,1281>}. Ein Mobilisationstest mit DMPS ist „durchaus geeignet, eine Quecksilber-Speicherung im Körper beim lebenden Menschen nachzuweisen“^{<1283>}. „The mobilization of mercury by administration of DMPS ... for evaluation of the mercury body burdens has been successfully used at different exposure levels“^{<273>}. „To assess mercury levels, a provoking or chelating agent is needed - one that has a high degree of binding affinity. DMPS ... provides an excellent challenge substance because of its high degree of sulfhydryl bonds“^{<155a>}.



Hg-Ausscheidung im Urin vor und nach Gabe von DMPS beim Mobilisationstest nach Dauderer^{<143>}

gen^{<83,192,223,480,604,728,729,1280,1287,1290>} Im Einzelfall lassen sich die Mobilisationswerte nicht aus den Ausgangswerten ableiten^{<558,559,589,1280,1281>}. Die Untersuchungen enthalten immer „Ausreißer“ - hohe Ausscheidung nach DMPS bei relativ niedrigem Ausgangswert^{<729,1315>} bzw. hoher Ausgangswert und relativ geringer Mobilisationswert. „Im Einzelfall gibt also der Wert vor Dimavalstimulation keinen Hinweis, in welchem ungefähren Bereich der Quecksilberwert unter Stimulation liegen kann“^{<729>}. Eine Diskussion dieser Besonderheiten erfolgte bisher in der Literatur allerdings kaum.

Möglicherweise wird das Hg aus verschiedenen Depots mobilisiert^{<729>}. Eine andere Erklärung ist, dass der Wert vor DMPS mehr die neuere Belastung, der nach Mobilisation eher frühere Belastungen widerspiegelt^{<1472>}. Man kann deshalb davon ausgehen, dass im Einzelfall der DMPS-Mobilisationstest zusätzliche Informationen zur Hg-Bestimmung im Urin gibt und deshalb sinnvoll ist^{<1472>}.

„Der DMPS-Test produziert im übrigen ein beträchtliches ‚Ausreißer-Problem‘^{<382>}, so dass es im Einzelfall nicht möglich ist, vom basalen auf den stimulierten bzw. umgekehrt zu schließen“^{<223>}. „Eine noch so sorgfältig durchgeführte, statistisch abgesicherte Untersuchung kann nichts über den Einfluss im Einzelfall aussagen. Sie vermag allenfalls gewisse Hinweise und Anhaltspunkte zu vermitteln. Nach wie vor können wir die Reaktion des Individuums bzw. seine Toleranz nicht außer Acht lassen“. „Durch die DMPS-Stimulation können also Patientengruppen, die unter DMPS stark vermehrt ausscheiden, von anderen unterschieden werden, bei denen die Hg-Ausscheidung nur gering ansteigt“^{<89,728>}. „Die Messung der mit Dimaval[®] mobilisierbaren Quecksilberausscheidung ist somit nicht nur als toxikologisches Vergrößerungsglas für die Belastung zu interpretieren, sondern gibt zusätzliche Informationen über die im Körper gespeicherte Mengen“^{<1280>}. Allerdings ist eine individualmedizinische Beurteilung dieser Befunde derzeit noch fraglich^{<382>}, da es keine pathophysiologischen Erklärungen für das unterschiedliche Verhalten, wie z. B. unterschiedliche Quecksilberdepots^{<728>} oder unterschiedliche Arten der Quecksilberverbindungen gibt.

Die Durchführung des Tests sei besonders indiziert bei Patienten mit entsprechender Symptomatik^{<143,319>}, wenn keine organischen Schäden nachweisbar seien^{<319>} und andere Therapieversuche frustriert verliefen. Auch bei erhöhten Werten im Kaugummitest wird der Mobilisationstest empfohlen^{<1167>}. „Während vor allem die aktuelle Quecksilberbelastung durch Bestimmung im Sammelurin und im Serum beurteilbar ist, gibt der Quecksilbermobilisationstest Auskunft über mögliche Ablagerungen im Organismus“^{<208,604>} und bietet so eine „einfache Methode zur Bestätigung der klinischen Diagnose“^{<490>} bzw. zum Ausschluss einer Vergiftung^{<231,986>}.

Fazit:

Die Notwendigkeit eines Mobilisationstests wird weiterhin kontrovers diskutiert. Im Mittel besteht eine lineare Korrelation zwischen der Schwermetallausscheidung im Urin vor und nach Gabe von DMPS. Im Einzelfall findet man jedoch gelegentlich Abweichungen, deren Bewertung derzeit allerdings noch nicht möglich ist.

7.5.2.3 Grenzwerte und besondere Risikogruppen

Kritiker des Mobilisationstests bemängeln u.a., dass für einen Mobilisationstest keine toxikologisch validierten Grenzwerte existieren^{<83,223,382,406,546,866,1032,1110,1381,1399>}. Deshalb seien die Messwerte nicht hinreichend bewertbar. Dies gilt auch für die auf Laborzetteln oft vorgedruckten „Grenzwerte nach DMPS“^{<550,1381>}. Die derzeitigen Grenzwerte für den DMPS-Mobilisationstest stammen überwiegend von Dauderer, der sie aus seinen Erfahrungen mit über 800 Patienten ableitete^{<327>}, allerdings nur wenige Fakten über deren Bestimmung publiziert hat^{<83,321>}. Unstimulierte Grenzwerte wie die BAT-Werte^{<382,1279>} dürfen nicht als Grenzwerte nach Mobilisation herangezogen werden^{<288>}.

Die Frage, ab welcher Höhe einer langfristigen Hg-Belastung erste nachteilige Wirkungen auftreten, bleibt von der Wissenschaft bisher unbeantwortet. „The major question which science has not been able to answer, is what effect does mercury in the food chain actually have on human health“^{<665>?}

Grenzwerte werden meist nur für Einzelstoffe festgelegt^{<1548>}. Der Mensch ist heute jedoch verschiedenen Belastungen ausgesetzt, die bezüglich ihrer toxischen Wirkungen in Wechselwirkung treten können (Kombinations-, Summations- oder Potenzierungseffekte^{<1548>}). Wechselwirkungen mit anderen Umweltgiften müssen deshalb bei der Grenzwertfindung berücksichtigt werden^{<83,195,310,986,1134,1184,1605>}.

Das gilt auch für mögliche Langzeitwirkungen niedriger Belastungen^{<1134>}. „Immer wieder unterschätzt wird die Langzeitwirkung geringer Mengen toxischer Substanzen, weil sie sich nicht unmittelbar nachweisen lässt, sondern erst später oder in folgenden Generationen sichtbar wird“^{<1548>}. Ein toxikologisches Restrisiko bei chronischer Einwirkung auch kleiner Quecksilbermengen ist besonders bei disponierten Patienten nicht auszuschließen, da hinsichtlich der toxischen Wirkung von Low-level-Expositionen noch bedeutende Wissenslücken bestehen^{<966>}.

7.5.2.3.1 Individuelle Empfindlichkeiten

Grenzwerte werden meist für gesunde Erwachsene abgeleitet^{<83,201,1548>}, nicht jedoch für „vorgeschädigte“ Patienten^{<313,966,1134>}, Kinder^{<313>}, Schwangere^{<313>} oder Allergiker^{<313>}. „Some populations are especially susceptible to mercury exposure, most notably the fetus, the newborn, and young children because of the sensitivity of the developing nervous system“. Außerdem sind individuelle Empfindlichkeiten zu berücksichtigen^{<270,443,577,986,1134>}. Bei allen Medikamenten gibt es individuelle Reaktionen, sowohl was das Ansprechen auf die Therapie als auch was mögliche Nebenwirkungen angeht. Dabei scheint das Zytochrom-P450-System eine Rolle zu spielen^{<270,797>}. Manche Personen scheinen Dosen zu tolerieren, bei denen andere bereits klinische Symptome zeigen^{<443>}. Es gibt noch keine Tests, um Personen mit besonders hoher individueller Empfindlichkeit herauszufiltern^{<1384>}.

7.5.2.3.2 Altersabhängigkeit

Kinder reagieren besonders empfindlich^{<63,195,201,310,313,352,443,966,1509,1510,1548>}. Bei Kleinkindern wird eine teilweise deutlich erhöhte Empfindlichkeit auf Hg beschrieben^{<1278>}. Sie resorbieren z.B. 50 % des oral aufgenommenen Bleis, während Erwachsene nur 8 % aufnehmen^{<63>}. Zusätzlich ist ihre Ausscheidung geringer^{<78,772>}. Rattensäuglinge zeigten, insbesondere bei oraler Gabe von anorganischem Quecksilber, drastisch höhere Ganzkörperbelastungen als erwachsene Tiere^{<696>}. Alte Menschen weisen eine größere Empfindlichkeit auf als gesunde Menschen zwischen 20 und 40 Jahren^{<1548>}.

7.5.2.3.3 Geschlechtsabhängigkeit

Neben der Altersabhängigkeit werden auch geschlechtsspezifische Unterschiede diskutiert. Frauen reagieren empfindlicher als Männer auf Quecksilber^{<446,1548>} oder Blei^{<542>}. „Urinary mercury concentrations are highly correlated with both number of amalgam fillings and time since placement in children. Girls excrete significantly higher concentrations of mercury in the urine than boys with comparable treatment, suggesting possible sex-related differences in mercury handling and susceptibility to mercury toxicity“^{<1570>}.

7.5.2.3.4 Schwangere

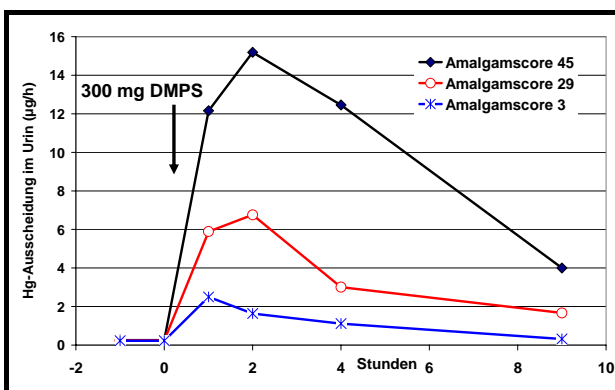
Die WHO geht davon aus, dass Schwangere empfindlicher auf Quecksilber reagieren als nichtschwangere Frauen^{<966>}.

7.5.2.3.5 Nierenschädigung

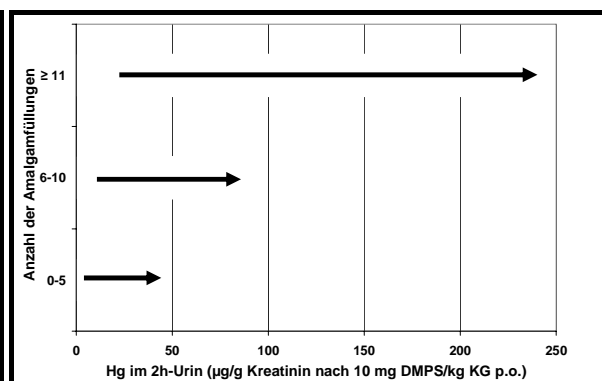
Voraussetzung für einen Mobilisationstest ist die Funktionsfähigkeit der Ausscheidungssysteme^{<594,973>}. Liegt der Kreatininwert über 1,6 mg/dL, ist die Nierenfunktion bereits beeinträchtigt^{<180>}, über 2,5 mg/dL ist der Test kontraindiziert^{<352,1133>}, bei Kleinkindern über 1 mg/dL.

7.5.3 Ergebnisse des DMPS-Mobilisationstests

Bei Quecksilberbelastungen z. B. aus Amalgam konnte durch Gabe von DMPS eine erhöhte Quecksilberausscheidung im Urin erreicht werden. Die Quecksilberausscheidung vor^{<583,1273,1283,1314>} und nach Mobilisation^{<58,472,475,583,1273,1283,1291>} korrelierte im Mittel mit der Zahl bzw. der Oberfläche der Amalgamfüllungen^{<581,583>}. Eine Korrelation zwischen dem Quecksilberwert in den Haaren und dem Schwermetallspiegel im Urin vor oder nach Mobilisation wurde nicht gefunden^{<559,582>}, auch nicht zwischen dem Quecksilberspiegel im Haar und der Zahl der Amalgamfüllungen^{<1314>}.



Urinausscheidung von Hg (µg/h) nach Mobilisation mit 300 mg DMPS oral (Amalgamscore = Summe der Amalgamoberflächen)^{<61>}



Steigerung der Hg-Konzentration im 2h-Urin vor und nach DMPS-Gabe (10 mg DMPS/kg KG oral) in Abhängigkeit von der Zahl der Amalgamfüllungen^{<476>}.

Amalgamträger, die ihre Beschwerden auf das Amalgam zurückführten, hatten im DMPS-Test und im Blut gleiche Hg-Spiegel wie „gesunde“ Amalgamträger^{<1481>}.

Wurde der Mobilisationstest nach 3 bis 18 Monaten wiederholt, so hatten Frauen, bei denen inzwischen die Amalgamfüllungen entfernt wurden, deutlich niedrigere Werte. Waren die Amalgamfüllungen noch vorhanden, blieben die Mobilisationswerte praktisch unverändert^{<472>}.

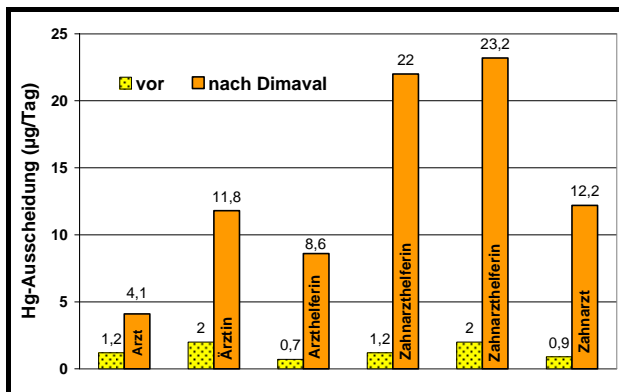
Bei 3 Kindern konnte mit dem DMPS-Test eine Schwermetallbelastung durch die Amalgamfüllungen der Mütter nachgewiesen werden^{<445>}. Besonders hohe Quecksilber- und Kupferwerte ergab der DMPS-Mobilisationstest (4 mg DMPS/kg KG i.m., Spontanurin) bei Untersuchung von 200 Säuglingen und Kleinkindern, wenn die Zähne der Mütter während der Gravidität mit Amalgam behandelt wurden^{<195>}.

Untersuchungen mit dem Mobilisationstest ergaben, dass mit homöopathischer Therapie die Quecksilberausscheidung im Urin nicht gesteigert^{<829>} und die Schwermetallbelastung des Körpers nicht reduziert wurde^{<182,313,442,483,829-831,1184,1345>}, obwohl sich die Symptomatik zumindest zwischenzeitlich besserte^{<182,442,829-831,1184>}. Ein Patient schied nach zweimaliger Kur mit der ganzen Potenzreihe homöopathischen Silberamalgams nach Mobilisation 468 µg Hg/g Kreatinin aus, ein anderer 126,5 µg/g Kreatinin^{<830>}. Auch eine Kombinationstherapie aus Spurenelementen, Mineralstoffen und hochdosierten Vitaminen führte nicht zum statistisch signifikanten Abfall der Hg-Belastung^{<1345>}.

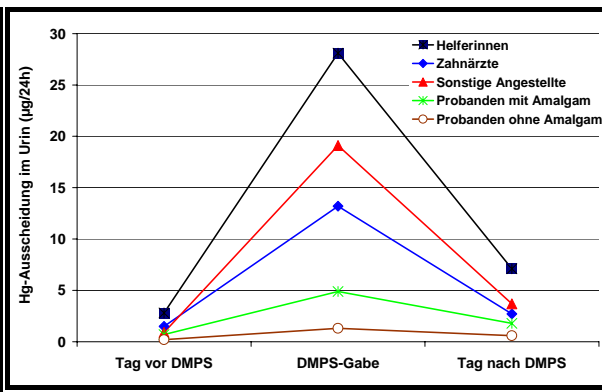
Mitarbeiter einer Zahnarztpraxis waren wegen des beruflichen Umgangs mit Amalgam höher belastet^{<192,839,1604>}. Zahnarthelferinnen wiesen höhere Werte auf als die Zahnärzte^{<275,1604>}. Zahnmedizinstudenten zeigten nach einem ½-jährigen Phantomkurs zum Legen von Amalgamfüllungen leicht erhöhte Quecksilberwerte. Die Zunahme war jedoch, verglichen mit der Grundbelastung aus den eigenen Füllungen, nur geringfügig^{<588>}.

Die höchsten Werte wiesen Arbeiter aus quecksilberverarbeitenden Fabriken auf^{<582,1280>}. Bei drei ehemaligen Arbeitern einer Quecksilberraffinerie mit normaler Quecksilberkonzentration im Urin deutete ein Anstieg der Quecksilberausscheidung auf 25 - 59 µg/L auf ein Quecksilberdepot hin^{<568>}. Cabelkova et al. fanden nach zweimaliger Gabe von 250 mg DMPS i.m. bei 14 ehemals quecksilberexponierten Arbeitern ohne klinische Symptomatik einen Anstieg der Quecksilberausscheidung im Urin drei Stunden nach Gabe um das 200-fache, bei Kontrollpersonen dagegen lediglich einen Anstieg um das 20-fache. Bei den Exponierten wurden Urinkonzentrationen über

10.000 µg/L nach DMPS gemessen. Bestimmungen der Enzyme gaben keine Hinweise auf eine Nierenschädigung durch das DMPS oder das Quecksilber^{<231>}.



DMPS-Mobilisationstest bei Mitarbeitern einer Arzt- und einer Zahnarztpraxis^{<192>}



Hg-Ausscheidung im Urin (µg/24 h) verschiedener Kollektive vor, während und nach Gabe von DMPS (300 mg oral)^{<1604>}

	Vor DMPS	Nach DMPS
Hg	2,4	109
As	3,4	14,0
Cd	0,4	0,7
Cu	39	1378
Pb	2,9	32

Renale Schwermetall-ausscheidung (in µg/g Krea) vor bzw. 2 Stunden nach oraler Gabe von DMPS (10 mg/kg KG)^{<471,476>}

Stantschew untersuchte 1.156 ehemals quecksilberexponierte Arbeiter mit einer spontanen Quecksilberausscheidung im Urin von mindestens 20 µg/L. Die Bestimmung wurde in der gesamten Nachtharnmenge vorgenommen. Ein Quecksilberdepot wurde angenommen, wenn die Quecksilberelimination nach der ersten DMPS-Injektion einen Wert von 250 - 300 µg/L überschritt und nach einer zweiten Injektion noch höhere Quecksilberkonzentrationen im Urin auftraten. Die Urinwerte erreichten maximal 11.200 µg/L. Nach weiteren 8, in Ausnahmefällen bis zu 15 DMPS-Injektionen, waren auch die größten Quecksilberdepots dekoriert^{<1385>}.

Mit dem DMPS-Mobilisationstest ließen sich auch länger zurückliegende Expositionen erkennen. Auch Monate nach dem Expositionsstop stieg bei ehemaligen Quecksilberarbeitern die Konzentration im Urin nach Gabe von DMPS drastisch an^{<1273>}. Bei Untersuchungen von Arbeitern 7 bis 56 Monate nach ihrem beruflichen Ausscheiden steigerte die Mobilisation mit DMPS die Quecksilber-Elimination im Urin von 4,3 auf 34 µg/d^{<728>}.

Einstufung der Vergiftung	Anzahl (n)	Spontane Hg-Ausscheidung im Urin ohne DMPS (µg/L)		Hg-Ausscheidung im Urin nach Gabe von DMPS (µg/L)	
		Mittelwert	Streuung	Mittelwert	Streuung
leicht	26	28	0 - 60	95	10 - 260
mittel	10	69	8 - 180	165	80 - 280
schwer	4	39	8 - 80	310	290 - 330

Bei Vergiftungen mit Ethylquecksilber bestand kein Zusammenhang zwischen spontaner Quecksilberausscheidung im Urin, klinischem Bild sowie aufgenommener Hg-Menge. Dagegen wurde eine Korrelation zwischen DMPS-provozierter Quecksilberausscheidung und der Schwere der klinischen Vergiftungssymptome gefunden^{<1620>}.

Korrelation der Schwere der klinischen Symptomatik einer Quecksilbervergiftung mit der Quecksilberausscheidung im Urin vor und nach Gabe von DMPS^{<1620>}

Korrelation zwischen DMPS-provozierter Quecksilberausscheidung und der Schwere der klinischen Vergiftungssymptome gefunden^{<1620>}.

Untersuchungen von Patienten mit Amalgam ergaben uneinheitliche Aussagen. Stenman et al. fanden bei Patienten mit schwerer Krankheitssymptomatik eine höhere Ausscheidung^{<1392>}. Die einen gehen von einer linearen Korrelation der Quecksilber- und Kupferausscheidung mit der Schwere der Vergiftungssymptome aus^{<323,489>}. Andere dagegen fanden keinen Zusammenhang^{<1280>}. Patienten mit subjektiv vermuteten Amalgam-Nebenwirkungen zeigten nicht unbedingt eine höhere mobilisierbare Quecksilberausscheidung als symptomfreie Amalgamträger^{<874,1283>}. Generell lag die Hg-Belastung deutlich unter den durch berufliche Exposition bedingten Werten^{<1283>}.

Fazit:

Mit dem DMPS-Mobilisationstest wird eine Steigerung der Schwermetallausscheidung im Urin gemessen. Dies belegt, dass im Organismus Schwermetalle gespeichert sind, die durch das DMPS mobilisiert und ausgeschieden werden können. Ob es sich dabei um eine tolerable Belastung oder klinisch relevante Vergiftung handelt, kann im Allgemeinen nur unter Berücksichtigung des gesamten klinischen Bildes entschieden werden.

7.6 Sonstige Anwendungen von DMPS

In der westlichen Welt wird DMPS fast ausschließlich als Antidot bei Schwermetallvergiftungen eingesetzt. Insbesondere aus der Ukraine und anderen Staaten der damaligen UdSSR, wo DMPS bereits seit 1957 eingesetzt wird^{<63,95,611,706>}, in neuerer Zeit auch vermehrt aus der Volksrepublik China, kommen viele Publikationen, in denen die Anwendung von DMPS bei verschiedenen anderen Indikationen beschrieben wird. U.a. werden dabei die Redox-Eigenschaften des Wirkstoffs ausgenutzt. DMPS wird zur Behandlung von mehr als 40 Krankheiten, Syndromen und Vergiftungen verwendet^{<1025>}. Dabei ist DMPS oft Teil einer Polymedikation. Außerhalb dieser Länder sind diese Anwendungsgebiete bis jetzt nicht anerkannt^{<69>}.

Von den einigen dieser Arbeiten liegt nur ein englisches Abstract vor, so dass eine Bewertung der Erfolge oft nicht möglich ist. Insbesondere ist in diesen Fällen eine Beurteilung des Wirkmechanismus des DMPS nicht machbar.

7.6.1 Alkoholismus

Positive klinische Effekte wurden bei der Behandlung von Alkoholauswirkungen beobachtet^{<1606,1613,1614>}. Eine Kombination von Vitaminen und DMPS besserte die alkoholische Polyneuritis^{<632>}. 147 männliche Patienten (32 - 64 Jahre) mit alkoholbedingten Leberkrankheiten zeigten nach Behandlung mit Diuretika und DMPS Besserungen der biochemischen und immunologischen Parameter^{<718>}. Bei 169 verhinderte eine Polymedikation, die u.a. DMPS enthielt, Komplikationen beim Alkoholentzug^{<1217>}.

7.6.2 Alzheimer

Ukrainische Mediziner gehen davon aus, dass DMPS durch „Depolymerisation“ von Amyloidablagerungen und „antidotisch membranstabilisierende antiradikale“ Effekte bei Patienten im Anfangsstadium mit leichter bis mäßiger Symptomatik der Alzheimer-Krankheit positive Wirkung zeigt^{<366,1025>}.

7.6.3 Amyloidose

26 Patienten mit primärer oder sekundärer Amyloidose wurden mit DMPS behandelt. Patienten mit einem nephrotischen Syndrom zeigten eine tendenzielle Besserung der Serumproteine und des Serumcholesterols. Proteinurie und chronisches Nierenversagen besserten sich aber nicht^{<1435>}. Bei 32 von 37 Patienten zeigten sich nach 30 bis 40 Injektionen von DMPS Besserungen der sekundären Amyloidose^{<367>}.

75 Patienten mit sekundärer Amyloidose wurden mit DMPS (250 mg i.m. täglich, 15-20, in Einzelfällen bis 65 Injektionen) behandelt. 19 sprachen objektiv gut auf die Therapie an, Proteinurie und Ödeme wurden vermindert, die SH- und Proteinspiegel im Blut gesteigert. Bei 18 wurde ein zufriedenstellendes Resultat beobachtet. 24 berichteten von einer subjektiven Verbesserung, 14 über keine Veränderung bzw. eine Verschlechterung. 3 Patienten entwickelten ein allergisches Rash, das nach Absetzen von DMPS verschwand^{<1175>}.

7.6.4 Atherosklerose

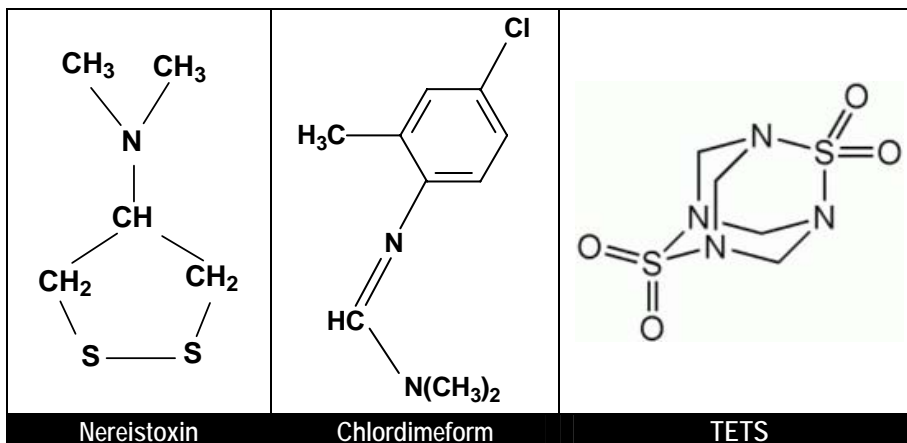
Die Behandlung der Atherosklerose mit DMPS zeigte positive klinische Effekte^{<1606>}. Bei 208 Patienten mit coronarer Atherosklerose führte die Therapie mit DMPS (250 mg DMPS i.m. täglich) und einem Vitaminkomplex (2 x 2 Tabletten/Tag) zu einer Besserung der Symptome, die Schmerzen verschwanden oftmals ganz, die EKG-Parameter besserten sich. Die Autoren empfahlen die Therapie sogar prophylaktisch bei älteren und alten Patienten^{<810,813>}. In einer anderen Studie an 119 Patienten zeigte diese Therapie „a distinct therapeutic effect“^{<812>}. „Combination of unithiol with polyvitamins is indicated in the complex therapy of patients with hypertensive disease and initial stage of atherosclerosis“^{<1641>}.

Die Gabe von DMPS vor oder während einer Hämodialyse oder Hämofiltration soll einen Anstieg des Homocysteins verhindern^{<1357>}.

7.6.5 Diabetes

Bei 26 Patienten wurden positive Effekte auf eine diabetische Ketoazidose gefunden. Die Konzentration der SH-Gruppen im Plasma normalisierte sich ebenso wie die Aktivität von AP und Peroxidase^{<1611>}. Bei Patienten mit Diabetes mellitus wurde eine Besserung mit Anstieg der SH-Konzentration im Serum und eine Intensivierung des Insulineffekts beschrieben^{<1319>}. Bei 32 Patienten besserte sich durch die zusätzliche Gabe von DMPS die Symptomatik der diabetischen Polyneuropathie^{<379>}.

7.6.6 Insektizide, Pestizide, Rodentizide, Bakterizide



Vor allem in der chinesischen Literatur gibt es verschiedene Berichte über die erfolgreiche Anwendung von DMPS bei Vergiftungen mit bestimmten Insektiziden, Pestiziden, Rodentiziden und Bakteriziden.

DMPS reduzierte die Mortalität durch das Insektizid SCS, einem Nereistoxinderivat. Bei

akuten Vergiftungen wurden initial 250 mg i.v., dann alle 6 Stunden 250 mg DMPS i.m. verabreicht. In einer Studie überlebten alle 3 Patienten eine akute Vergiftung, in einer anderen alle 18^{<253>}. In einer weiteren Studie überlebten 96,7 % der 180 Patienten eine akute SCS-Vergiftung durch Kombinationsbehandlung mit Scopolamin und DMPS, während bei 170 Patienten, die nur Scopolamin bekamen, die Mortalität bei 89,4 % lag^{<253>}.

Bei zwei Vergiftungen mit dem Insektizid Chlordimeform (N'(4-chloro-o-tolyl)-N,N-dimethylformamidine; CDM) half DMPS. Bei dem Pestizid Bakterizid 402 (Ethylthioethylsulfonat) verschwanden unter DMPS die Symptome schneller, die Zeit des Klinikaufenthalts war verkürzt^{<253>}.

Verschiedene chinesische Studien beschreiben positive Effekte von DMPS und Vitamin B₆ auf Patienten mit einer akuten Vergiftung mit dem Rattengift TETS (Tetramethylenedisulfotetramine)^{<331,1550>}. Normalerweise führt das Gift innerhalb von zwei Tagen zum Tode^{<1172>}. Unter DMPS überlebten alle 11 Patienten dagegen eine akute Vergiftung mit TETS, während in der Kontrollgruppe 4 von 5 verstarben. In einer anderen Studie wurden 39 Patienten mit einer akuten Vergiftung behandelt. Sie erhielten initial 125 bis 250 mg DMPS i.m. und dann alle ½ bis 1 Stunde 125 bis 250 mg i.m. bis zur völligen Kontrolle der Krämpfe^{<253,1550>}. Durch Gabe von DMPS und,

falls erforderlich, Muskelrelaxantien, überlebten 72 Kinder und drei Lehrer eine TETS-Vergiftung^{<860>}.

In einer anderen Untersuchung konnte bei Patienten mit einer akuten TETS-Vergiftung allerdings kein positiver Effekt von DMPS auf die Sterberate gegenüber Diazepam und Natrium-Phenobarbital nachgewiesen werden^{<112>}. „There was no significant difference in fatality between using unithol and not using patients (7.22% vs 8.25%). CONCLUSION: Unithol has no significant influence of clinical therapeutic effect on tetramine poisoning patients and does not reduce the fatality rate of patient with tetramine poisoning^{<1531>}.

7.6.7 Vergiftungen mit Herzglykosiden

DMPS zeigte positive Effekte bei Vergiftungen mit Digitalis^{<1606>}. Bei 60 von 68 Patienten mit einer Vergiftung mit Herzglykosiden wurden Besserungen unter DMPS beobachtet^{<905>}. Bei 18 anderen verschwanden innerhalb von 3 bis 5 Tagen unter DMPS die toxischen Wirkungen der Herzpräparate (Bradykardie, Extrasystolen) ohne dass deren Therapie abgebrochen werden musste. Die SH-Konzentration im Urin stieg dabei an^{<750>}. In 23 von 25 Patienten mit Kreislaufinsuffizienz verhinderte die gleichzeitige Gabe von DMPS die Ausbildung toxischer Effekte der Herzglykoside^{<403>}. Bei 31 von 35 Patienten mit einer Überdosis von Herzglykosiden verminderte die Therapie mit DMPS die toxischen Wirkungen (Extrasystolen, atrioventricularer Block). Bei 16 davon normalisierten sich die K⁺ und Na⁺ Spiegel sowohl im Serum als auch in den Erythrozyten^{<906>}. Bei allen 14 Patienten verschwand die Bradykardie, bei 9 von 11 die ventrikulären Extrasystolen^{<907>}. Durch Gabe von DMPS und Kalium normalisierte sich bei einem Patienten die Bradykardie als Symptom einer Digitalisintoxikation^{<46>}.

7.6.8 Kreislaufinsuffizienz, Herzinfarkt

Die zusätzliche Gabe von DMPS, ATP und Vitaminen (Vitamin B₁₂, Folsäure, Panthenol) war bei Patienten mit Kreislaufinsuffizienz effektiver als die alleinige Gabe von Strophantin^{<747,748>}. Auch bei Patienten mit Herzinfarkt zeigte die zusätzliche Gabe von DMPS positive Effekte^{<746>}.

7.6.9 Mucoviszidose

In einer Studie an 98 Kindern im Alter von 7 bis 18 Jahren^{<1467>} bzw. an 78 Kindern im Alter von 5 bis 15 Jahren^{<1468>} erwies sich sowohl die inhalative als auch orale Gabe von DMPS der Gabe von Mucosolvan bezüglich der rheologischen Eigenschaften des Sputums unterlegen.

7.6.10 Sklerodermie

30 Patienten mit systemischer Sklerodermie wurden mit DMPS behandelt^{<372>}. Bei 162 Patienten mit systemischer und 44 Patienten mit fokaler Sklerodermie wurden positive Effekte einer DMPS-Therapie beschrieben. Die Kollagenstruktur und die Elastinfasern normalisierten sich^{<370>}. 168 andere Patienten (vornehmlich Frauen im Alter von 9 – 74 Jahre) wurden über 10 Jahre beobachtet. Sie erhielten als einzige Therapie 250 bis 500 mg DMPS täglich i.m., teilweise mehr als 780 Tage lang^{<368,487>}. Dabei erwies sich DMPS sowohl bei fokaler als auch bei systemischer Sklerodermie als wirksam^{<368>}. In weiteren Arbeiten wird ebenfalls von positiven Effekten bei fünf^{<533>} bzw. einem^{<369>} Patienten berichtet.

7.6.11 Sonstige

In der Literatur wird über verschiedene weitere Anwendungen von DMPS berichtet:

- Bei 89 Patienten mit Psoriasis, Ekzemen oder begrenzter Neurodermitis zeigte die Gabe von DMPS über 10 Tage einen deutlichen Effekt^{<1461>}. Bei 6 von 20 normalisierte sich durch eine 10-tägige Therapie der außerhalb der Norm liegende Glutathionspiegel im Blut^{<1323>}. Die redu-

- zierten Plasmaspiegel von p-Phenylendiamin und Histamin bei Patienten mit Neurodermitis und Ekzemen stieg unter DMPS wieder an^{<1335>}.
- 80 % der untersuchten Patienten mit Lupus erythematodes zeigten positive Reaktionen auf eine DMPS-Therapie^{<486>}.
 - Bei Patientinnen mit nicht spezifischen Entzündungen der Geschlechtsorgane wurden positive Effekte beobachtet^{<1187>}.
 - Die Gabe von DMPS und Penicillin besserte die hepatozerebrale Dystrophie bei Kindern^{<897>}.
 - Hörstörungen durch Streptomycin wurden bei 25 Patienten durch prophylaktische Gabe von DMPS verhindert^{<17>}.
 - 231 Patienten mit Bluthochdruck wurden über drei Wochen mit einer DMPS-Injektion (i.m.) täglich behandelt^{<494,811>}.
 - Bei 34 Patienten zeigte eine einwöchige DMPS-Therapie positive Effekte auf das Kallikrenin-Kinin-System nach Nierenoperation^{<980>}.
 - Positive klinische Effekte wurden auch bei der Behandlung von Epilepsie, Parkinsonismus, Schizophrenie gesehen^{<494,1606>}.
 - Bei Polyarthritis war DMPS dem Chlotazol unterlegen^{<1337>}.
 - 37 Patienten mit langjähriger Schizophrenie, denen ohne Erfolg Neuroleptika verabreicht wurden, erhielten über 20 bis 25 Tage DMPS i.m., B-Vitamine, Eisenpräparate und symptomatisch wirkende Mittel. Bei 26 % wurde eine bedeutende, bei 43 % eine weniger ausgeprägte und bei 31 % keine Besserung beobachtet. 10 Patienten, bei denen unter Neuroleptika schwere Komplikationen auftraten, vertrugen diese Arzneimittel nach Vorbehandlung mit DMPS^{<1478>}.
 - Eine 10-tägige i.m.-Gabe von DMPS als Teil einer Multimedikamententherapie hatte positive Effekte auf 35 Patienten mit verschiedenen Porphyrie-Erkrankungen. Ihr klinischer Zustand verbesserte sich^{<695>}.
 - 64 Patienten (18-58 Jahre, 38 m, 26 w) mit akuter fokaler Pneumonie wurde über 7 Tage je 50 mg DMPS injiziert. Laborparameter besserten sich^{<1182>}. Bei 194 Kindern (3 Tage bis 3 Jahre) mit schwerer Pneumonie führte eine Therapie mit hyperbarem Sauerstoff, Vitamin E und DMPS zu guten bis sehr guten Erfolgen bei 75,8% der Patienten^{<1615>}.
 - Kinder mit diffuser Glomerulonephritis erhielten 5 mg DMPS/kg für 15-25 Tage allein oder in Kombination mit Vitamin E. Die Antioxidantien verhinderten eine Verschlimmerung und steigerten die Wirksamkeit anderer Therapien^{<801>}. Bei 115 Kindern mit Glomerulonephritis senkte DMPS die Peroxidkonzentration in Blut und Urin^{<1625>}.
 - Eine Kombinationstherapie mit DMPS, Magnesiumsulfat und Vitamin E verkürzte bei Patienten mit akuten intestinalen Infektionen durch gram-negative Keime die Dauer der Diarrhoe und beschleunigte die Normalisierung der Funktion des Immunsystems^{<528>}.
 - Eine zusätzliche Gabe von DMPS i.m. über 2-3 Wochen hatte Vorteile bei Patienten mit „vibration disease“^{<371>}. Auch bei Patienten mit Fluorose war DMPS wirksam^{<23>}. Die Gabe von DMPS kombiniert mit Hämodialyse wurde bei Patienten mit Thiolvergiftungen angewandt^{<410>}. Die zusätzliche Gabe von DMPS steigerte die Wirksamkeit der hypobaren Hypoxie-Therapie bei Patienten mit Osteochondrose^{<717>}.
 - Bei 9 Patienten mit schweren Verbrennungen führte die zusätzliche Gabe von DMPS an den ersten drei Tagen zu einer Verbesserung des Allgemeinbefindens. Verschiedene biochemische Parameter normalisierten sich^{<25>}.

Fazit:

Sowohl tierexperimentell als auch in klinischen Studien gibt es Hinweise, dass DMPS außer bei Vergiftungen mit Schwermetallen auch bei verschiedenen anderen Krankheiten helfen kann. Da sich diese Monographie auf die Anwendung von DMPS als Antidot konzentriert, wird auf eine Bewertung verzichtet

7.7 Nebenwirkungen

Wie bei allen Arzneimitteln sind auch bei der Anwendung von DMPS unerwünschte Reaktionen

möglich. Bei den meisten Beobachtungen handelt es sich um mögliche Verdachtsfälle, nur in seltenen Fällen ist ein kausaler Zusammenhang mit DMPS z. B. durch Reexposition, nachgewiesen. Außerdem muss bedacht werden, dass die unerwünschten Begleiterscheinungen auch durch die Schwermetalle bedingt sein können^{<176>}. „It is often difficult to differentiate the adverse effects of DMPS from the toxicity of the metal under treatment“^{<663a>}. Dies erklärt möglicherweise die großen Differenzen bei den Nebenwirkungsraten in den verschiedenen Publikationen. Hautreaktionen als Symptome einer Quecksilbervergiftung sind mehrfach beschrieben^{<185, 944>}. So traten bei einem Patienten mit einer Thiomersalvergiftung im Laufe der DMPS-Therapie eine Gingivitis und ein Exanthem auf, die nicht durch das DMPS ausgelöst worden waren^{<1140>}. Die Leukopenie ist ein Zeichen der Kalmelkrankheit. Kupfervergiftungen gehen oft mit einer Verringerung der Leukozyten einher. Daneben wurde für dieses Schwermetall auch das Auftreten von Fieber (Kupferfieber) beschrieben. Übelkeit, Kopfschmerzen oder Geschmacksveränderungen sind Begleiterscheinungen verschiedener Schwermetallvergiftungen^{<944>}. Ein Zinkmangel kann auch eine direkte Folge der Schwermetallvergiftung sein^{<1184>}.

Eventuell handelt es sich bei den Symptomen um keine echten Nebenwirkungen, sondern um subjektive Empfindungen der Probanden, die auch bei Gabe von Placebos genannt wurden^{<1311>}.

Im Internet, aber auch in gedruckten Artikeln^{<293>}, wird gelegentlich behauptet, dass Todesfälle unter der Therapie mit DMPS aufgetreten seien. Details und Beweise für diese Behauptungen fehlen. Uns sind entsprechende Ereignisse bisher nie gemeldet worden. Weder die Behörden (BfArM, FDA) noch die Arzneimittelkommissionen haben deswegen mit uns Kontakt aufgenommen. Entsprechende Nachfragen bei den Autoren brachten ebenfalls kein Ergebnis.

Generell ist DMPS bei Schwermetallintoxikationen ein wirksamer^{<401>}, „sehr

Autor(en)	Jahr	Zitat	Art der Gabe	Zahl der Patienten	Nebenwirkungsrate
Dubiinskii et. al.	1979	368		168	15,5 %
Oster et al.	1985	1104		7	0 %
MacLehose et al.	2001	881		5	20 %
Ashbel	1959	92	i.m.	22	9,1 %
Vainshtein	1972	1478	i.m.	37	2,7 %
Oginski et al.	1973	1069	i.m.	9	0 %
Bakir	1976	115	i.m.	26	0 %
Clarkson et al.	1981	281	i.m.	10	0 %
Cabelkova et al.	1984	231	i.m.	24	0 %
He et al.	1984	568	i.m.	84	1,2 %
Postnikov	1984	1175	i.m.	75	4 %
Bonnet e al.	1993	195	i.m.	200	0 %
Daunderer	1990	321	i.v.	6.000	ca. 5 %
Bannasch et al.	1991	123	i.v.	50	0 %
Stenman et al.	1991	1392	i.v.	58	0 %
Godfrey et al.	1992	490	i.v.	110	„Some“
Bittel	1995	176	i.v.	900	0 %
Lechner	1995	829	i.v.	600	3,3 %
Zinecker	1995	1633	i.v.	1.846	2,75 %
Dorfer	1997	352	i.v.	400	0 %
Ramsak	1998	1202a	i.v.	4	2,8 %
Busam	1999	223	i.v.	148	0,7 %
Vamnes et al.	2000	1482	i.v.	80	1,25 %
Siefert	2001	1345	i.v.	119	0,8 %
Wojcik et al.	2006	1568	i.v.	206	0 %
Hölzel	2000	600	i.v./oral	46	26 %
Mant	1985	902	oral	7	28,6 %
Cuellar-Lopez	1987	290	oral	6	0 %
Cichini	1989	272	oral	12	0 %
Schiele	1990	1281	oral	>100	< 3 %
Molin	1991	947	oral	41	0 %
Aposhian et al.	1992	60	oral	20	15 %
Gerhard	1992	480	oral	490	0,6 %
Klobusch.	1992	740	oral	132	0 %
Zander	1992	1603	oral	29	0 %
Herrmann et al.	1993	581	oral	67	3 %
Zimmermann et al.	1993	1632	oral	20	0 %
Mayer	1995	914,915	oral	39	0 %
Gonzalez-Ramirez et al.	1995	502	oral	28	3,6 %
Torres-Alanis et al.	1995	1449	oral	10	10 %
Blame	1996	183	oral	41	2,4 %
Garza-Oceans et al.	1997	463	oral	8	0 %
Nantes	2000	975a	oral	33	24,2 %
Nerudova	2000	985	oral	75	0 %
Heuchelt et al.	2001	411,583	oral	36	2,8 %
Mazumder et al.	2001	917	oral	11	0 %
Böse-O'Reilly	2003	199	oral	95	1,1 %
Hansen et al.	2004	559	oral	2.223	0 %
NN	2004	1008	oral	50	0 %

Häufigkeit von Nebenwirkungen unter DMPS

verträglicher^{<1202a>} und relativ nebenwirkungsarmer Wirkstoff^{<31,200,401,625,1021,1117>}. „DMPS ist einer der sichersten und wirksamsten Chelatbildner“^{<480>}. „The oral administration of DMPS was a safe, simple and effective method for the removal of mercury from the body“^{<1581>}.

1999 nahm die FDA DMPS in die „List of Bulk Drug Substances that may be used in Pharmacy Compounding“ auf und stellte fest: „Dimercapto-1-propanesulfonic acid (DMPS), a chelating agent, is well characterized chemically. DMPS has been used to treat heavy metal poisoning. At doses reported in the literature for this indication, DMPS appears to be relatively nontoxic, and serious adverse reactions associated with its use have not been commonly reported. Limited anecdotal evidence of DMPS's effectiveness for this indication is also reported in the literature“^{<1031>}. Es ist eine Substanz mit einer geringen systemischen oder lokalen Toxizität und in der Regel gut verträglich^{<26,30,87,324,401,446,657,706,1032,1438>}, auch bei Langzeitanwendung^{<70,350,1104,1141>}. Ein Therapieabbruch ist nur selten erforderlich^{<30,31>}. DMPS hat den Vorteil, dass es nur in sehr geringen Mengen ins ZNS gelangt^{<1102>}.

In den meisten Publikationen und unveröffentlichten Fallberichten werden keine Nebenwirkungen von DMPS beschrieben. Vielmehr wird oft explizit darauf hingewiesen, dass die Therapie gut vertragen und keine unerwünschten Reaktionen beobachtet wurden:

- Bei meist einmaliger, teilweise aber auch mehrmaliger DMPS Gabe an 2.223 Patienten wurde kein Hinweis auf UAWs gefunden^{<559>}.
- Die einmalige orale oder i.v.-Gabe von DMPS wurde von 1.000 Patienten komplikationslos vertragen^{<326>}.
- Ohne Probleme wurde DMPS (i.v.) von 90,5 % der behandelten 1.846 Patienten vertragen, leichte Verträglichkeitsprobleme bestanden bei 6,75 %. Subjektiv schlecht vertragen wurde DMPS von 2,75 %^{<1633>}.
- Bei über 2.000 Mobilisationstests wurden nur gelegentlich kurzfristige Übelkeit oder leichte allergische Symptome beobachtet^{<446>}.
- 1.000 Ärzte, die DMPS täglich 15- bis 20mal verwenden, haben über 3 Jahre keinen Zwischenfall erlebt^{<738>}.
- Bei Injektion von DMPS an über 6.000 Patienten wurden niemals ernstliche Komplikationen gesehen^{<321>}.
- Von 89 Patienten mit Psoriasis, Ekzemen oder begrenzter Neurodermitis wurde die Gabe von DMPS über 10 Tage gut toleriert^{<1461>}.
- „In meiner Praxis wurden in den letzten 10 Jahren über 2.000 DMPS-Tests ohne nennenswerte Komplikationen durchgeführt“^{<221a>}.
- Keine schweren Nebenwirkungen im i.v.-Test bei 206 Patienten^{<1568>}.

Bei Behandlung von 27 Patienten mit 250 mg DMPS i.m. traten folgende Symptome in milder Form auf, die meist nach ½ - 4 Stunden verschwunden waren: Schwindel, Schwäche, Herzklopfen, Enge in der Brust, Bauchschmerzen, Appetitverlust, Übelkeit, Jucken^{<1620>}.

Bei 4 von 147 behandelten Patienten traten bei der erstmaligen Gabe von DMPS leichte Reaktionen auf, die schnell ohne weitere Therapie abklangen. Zwei berichteten über Übelkeit, verstärkten Speichelfluss und Kopfschmerzen. Eine Patientin zeigte eine lokale Reaktion mit Rötung und Juckreiz. Eine bekam leichte Atemnot, Tachykardie und Blutdruckabfall auf 90/60^{<1202a>}.

Bei Befragung von 129 Patienten 48 Stunden nach Durchführung des DMPS-Tests (300 mg DMPS oral) berichteten 73 % von keinen Nebenwirkungen. Die anderen nannten Übelkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Gelenkschmerzen, Schwindel, Durchfall, Blutdruckabfall oder Kreislaufbeschwerden^{<358>}. Die Arbeit enthält allerdings keine Angaben, ob diese subjektiven Beobachtungen medizinisch abgeklärt wurden.

7.7.1 Wirkungen auf den Mineralhaushalt

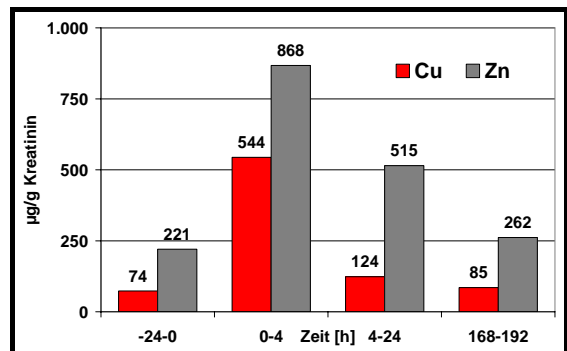
Die Chelatbildung von DMPS erfolgt nicht nur mit den toxischen Schwermetallen, sondern auch mit den physiologischen Spurenelementen und kann dadurch zu Störungen führen^{<87,472,666,706>}. Deshalb ist während der Therapie mit DMPS insbesondere der Kupfer- und Zinkstatus zu kontrollieren^{<87>}. Eventuell ist eine Zinksubstitution notwendig^{<637,1102>}. Diese sollte möglichst zeitlich versetzt an Tagen erfolgen, an denen kein DMPS verabreicht wird^{<719>}. „DMPS slightly increases the

excretion of some essential minerals, so a basic mineral supplement is recommended to compensate for this loss^{<14>}. „DMPS increases the urinary excretion of copper and zinc, an effect that is not anticipated to clinically significant in patients without pre-existing deficiency of these trace elements“^{<770a>}.

Da auch die Schwermetalle einen Einfluss auf die essentiellen Spurenelemente haben können^{<427>}, empfiehlt es sich, insbesondere bei chronischen Vergiftungen, die Spurenelemente vor Beginn der Behandlung zu kontrollieren. Dies gilt vor allem für Zink, da chronische Schwermetallvergiftungen einen Zinkmangel bewirken können^{<1184>}. Ein Zinkmangel äußert sich in Geschmacksstörungen, Wundheilungsstörungen, Dermatitisen, Exanthenen oder Störung der Immunfunktion. Kupfermangel zeigt sich in Form von Bindegewebsstörungen, eisenresistenten Anämien und Osteopathien^{<1041>}.

7.7.1.1 Zink

Die Gabe von DMPS steigerte in den meisten Fällen die renale Ausscheidung von Zink^{<5,143,269,411,583,597,637,902,1251,1577,1605>}, jedoch wurde auch kein Einfluss beschrieben^{<657>}. Eine bis 15-fach erhöhte Zinkausscheidung wurde bei der klinischen Anwendung von DMPS beobachtet^{<166>}. Nach Absetzen des DMPS sistierte dieser Effekt^{<69>}. Nach Gabe von 3 mg DMPS/kg KG i.v. stieg bei 11 Probanden die Zinkausscheidung im Urin von 1,03 auf 7,11 µg/g Kreatinin^{<1446>}, bei 40 Probanden von 441 auf 2.653 µg/L. Nach Gabe von 2 mg DMPS/kg KG i.v. an 80 Probanden stieg die Ausscheidung von 0,5 mg/L auf 3,32 mg/L, nach 300 mg oral bei 7 Probanden von 657 auf 1.132 µg/24h^{<143,1251>}. Die Ausscheidungen waren jedoch wesentlich geringer als unter Calciumedetat^{<269,383a>}.



Mittlere Kupfer- und Zinkspiegel im Urin vor und nach oraler Gabe von 300 mg DMPS^{<411>}

Die einmalige Gabe von DMPS beeinflusste die Körperdepots an Zink nicht, Blut-^{<597>} bzw. Serumspiegel^{<269>} blieben unverändert. Das galt auch bei längerer Therapiedauer^{<166>}. Ein Mangel wurde nicht beobachtet^{<293>}. Der Serum- bzw. Blutspiegel von Zink änderte sich nicht

- während einer 14-tägigen Therapie mit DMPS (200 mg oral alle 6 Stunden)^{<872>}
- unter einer 11-wöchigen DMPS Behandlung (zunächst i.v., dann oral)^{<1443>}
- während einer Therapie mit 300 mg/d über 6 Monate^{<596>}
- während einer 4½-jährigen DMPS-Therapie (300 - 800 mg DMPS oral pro Tag)^{<96>}
- bei einem Patienten mit akuter Quecksilbervergiftung nach ca. 600 Ampullen DMPS i.v. und ca. 400 Kapseln DMPS oral^{<308>}
- bei einer zunächst parenteralen (4 Tage) und anschließenden oralen (3x100 mg/Tag) Gabe von DMPS über mehr als 3 Monate^{<1555>}
- nach mehr als einjähriger Gabe von täglich 100 mg DMPS an ein Kind^{<1141>}.

Die einmalige orale Gabe von DMPS führt innerhalb der ersten 4 Stunden zu einem Absinken des Zinks im Serum (78 → 67 µg/dL), der Gehalt stieg aber ohne Substitution in den nächsten Tagen wieder auf den Ausgangswert an^{<411,583>}. Ein Zinkmangel ist daher bei der Therapie mit DMPS nicht zu erwarten^{<973>}, eine generelle Zn-Substitution nicht notwendig^{<182,352>}. Die mit der Nahrung aufgenommenen Spurenelemente reichen normalerweise aus, um die erhöhte Ausscheidung zu kompensieren.

In einem Spontanbericht (1990) wurde ein Patient vorgestellt, bei dem sich die Symptome eines bereits bestehenden Zinkmangels durch Gabe von DMPS verstärkten. Eine Substitution des Spurenelements brachte rasche Besserung^{<586>}.

Trotzdem sollten, insbesondere bei längerer Therapiedauer und in der Schwangerschaft, zur Sicherheit die Spurenelemente kontrolliert und die fehlenden im Einzelfall substituiert werden^{<166,182,325,446,1104>}. Dabei sollten Zink und DMPS nicht gleichzeitig gegeben werden^{<700>}. „Ebenso überprüft werden sollte das mit Zink in Zusammenhang stehende Vitamin A“^{<1104>}.

7.7.1.2 Kupfer

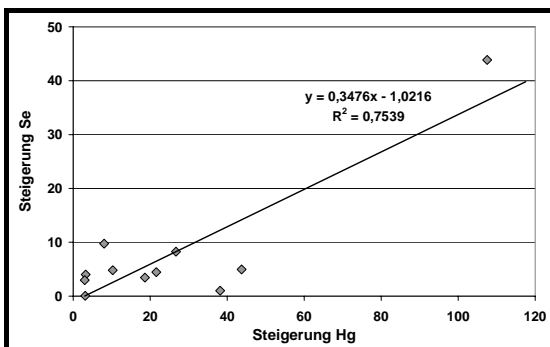
Die klinische Anwendung von DMPS steigerte die renale Ausscheidung von Kupfer^{<5,44,75,266,267,269,408,444,448,583,637,657,706,902,1251>}. Bei 11 Probanden wurde die Ausscheidung nach i.v.-Gabe von 3 mg/kg von 0,078 auf 1,93 µg/g Kreatinin^{<1446>}, bei 7 Probanden nach 300 mg oral von 16 auf 173 µg/24h^{<1251>} gesteigert. Bei 71 Arbeitern wurde unter 500 mg DMPS i.v. ein Anstieg von 6,4 auf 64 µg/Tag gemessen^{<1479>}. Die einmalige orale Gabe führte zu Erhöhungen beim Kupfer von 16 auf 173 µg/Tag (n = 7)^{<269>}. Aber auch unveränderte Cu-Ausscheidungen wurden beschrieben^{<1605>}, so zeigte eine Untersuchung an 100 Patienten keine Veränderungen der Cu²⁺-Konzentration im Urin^{<1577>}.

Die einmalige Gabe von DMPS beeinflusste die Körpervorräte an Kupfer nicht, die Blutspiegel blieben unverändert^{<411,583,597>}. Der Serumspiegel von Kupfer änderte sich während einer 14-tägigen Therapie mit DMPS (200 mg oral alle 6 Stunden) nicht^{<872>}. Unter einer 11wöchigen Behandlung (zunächst i.v., dann oral) blieb der Serumkupferspiegel stabil^{<1443>}. Eine 4½-jährige DMPS-Therapie (300 - 800 mg DMPS oral pro Tag) führte trotz erhöhter Kupferausscheidung im Urin zu keiner Beeinflussung des Plasmaspiegels^{<96>}. Eine Therapie mit 300 mg/d über 6 Monate führte zu keinem Kupfer-Mangel im Blut^{<596>}. Auch bei längerer DMPS-Therapie blieben die Konzentrationen von Kupfer im Plasma fast immer unverändert^{<166>}, ohne dass zusätzliche klinische Maßnahmen erforderlich waren^{<657>}.

In einer Studie fiel nach der 3. Injektion von DMPS der Cu-Blutspiegel langsam ab, nach 5-7 Injektionen war ein markanter Abfall zu beobachten, der sich nach Absetzen von DMPS jedoch innerhalb von 3-4 Tagen normalisierte^{<408>}.

Bei 85 Patienten wurde unter DMPS zwar eine erhöhte Kupferausscheidung im Urin gemessen, der Hämoglobingehalt bzw. die Zahl der Erythrozyten wurde dadurch jedoch nicht gemindert. Offenbar reichte die mit der Nahrung aufgenommene Kupfermenge aus, um die erhöhte Ausscheidung auszugleichen^{<1385>}.

7.7.1.3 Selen



Korrelation der Steigerung der Hg- und Se-Ausscheidung im Urin nach Gabe von 3 mg DMPS/kg KG i.v. ^{<1446>}

Die Gabe von 3 mg DMPS/kg KG i.v. steigerte die Selenausscheidung im Urin bei 11 Probanden von 0,02 auf 0,133 µg/g Kreatinin^{<1446>}. In anderen Untersuchungen blieb die Ausscheidung unbeeinflusst^{<70,583,657,1605>}. Nicht diskutiert wurde allerdings, ob die Ausscheidung direkt durch das DMPS gesteigert wurde. Bekannt ist, dass Selen mit Quecksilber im Körper zu Quecksilberselenid reagiert^{<1302>}. Vergleicht man die Steigerung der renalen Ausscheidung von Hg und Se (Konzentration im 1h-Urin nach DMPS geteilt durch Konzentration im 1h-Urin vor DMPS), so zeigt sich eine Abhängigkeit. Daraus kann man schließen, dass DMPS nicht direkt mit Selen reagiert, sondern die Quecksilberausscheidung erhöht, damit entsprechende Menge Selen freisetzt, das dann ausgeschieden werden kann.

Die einmalige Gabe von DMPS hat keinen Einfluss auf die Körperdepots an Selen, die Blutspiegel bleiben unverändert^{<597>}. Eine 4½-jährige DMPS-Therapie (300 - 800 mg DMPS oral pro Tag) beeinflusste den Se-Plasmaspiegel nicht^{<96>}.

7.7.1.4 Magnesium

In einer Untersuchung an 100 Patienten wurde die Konzentration von Mg²⁺ im Urin durch die Gabe von DMPS „verändert“^{<1577>}. Nach Gabe von 3 mg DMPS/kg KG i.v. war die Magnesiumkonzentration im Urin bei 9 von 11 Probanden erhöht, zwei der Probanden zeigten im U(II) dagegen eine geringere Konzentration. Gemittelt wurde die Ausscheidung von 49,5 auf 124,9 µg/g Kreatinin

gesteigert^{<1446>}. Unklar ist allerdings, ob die Magnesiumausscheidung wirklich erhöht oder durch vermehrte Diurese nur die Kreatininkonzentration verringert ist. Andere Untersuchungen fanden keinen Einfluss^{<70,657,1605>}. Aus chemischen Überlegungen scheint es unwahrscheinlich, dass DMPS durch Komplexbildung die Magnesiumausscheidung aktiv steigert.

7.7.1.5 Eisen

Die publizierten Beobachtungen über den Einfluss des DMPS auf den Eisenspiegel sind uneinheitlich. Eine Untersuchung von 100 Patienten ergab eine Veränderung der Konzentration von Fe³⁺ im Urin durch Gabe von DMPS^{<1577>}. Andere beobachteten, dass die Eisenausscheidung unter DMPS nicht erhöht war^{<70, 583, 657,1605>} bzw. im oberen Normbereich lag^{<166>}.

19 von 20 Probanden hatten nach einmaliger Gabe von DMPS einen erhöhten Serumspiegel an Eisen^{<50>}. In einer anderen Studie beeinflusste die einmalige Gabe von DMPS den Eisenspiegel im Serum nicht^{<583>}. Auch bei längerer Therapie blieb die Eisen-Konzentration im Plasma während der DMPS-Therapie fast immer unverändert^{<166>}. Andere fanden, dass nach wiederholter DMPS-Gabe eventuell die Substitution von Eisen nötig ist^{<325>}.

7.7.1.6 Mangan

Die Aussagen über Manganausscheidung nach Gabe von DMPS variieren. Während eine Untersuchung keine Veränderung fand^{<70,657,1446,1605>}, wurde bei 66 Arbeitern nach Injektion von 500 mg ein Anstieg der Ausscheidung von 5,0 auf 8,3 µg/Tag gemessen^{<1479>}.

7.7.1.7 Andere

Die Chromausscheidung war nach Gabe von DMPS unverändert^{<1446>}, die Kobaltausscheidung vermindert^{<1605>} bzw. unverändert^{<70,657,1605>}. Die Ca²⁺-Konzentration im Urin waren bei einer Untersuchung an 100 Patienten nach Gabe von DMPS „verändert“^{<1577>}. Bei 184 dagegen änderte sich die Ca-Ausscheidung nach einmaliger Gabe von DMPS nicht^{<179a>}. Eine einmalige Gabe von DMPS i.v. verringerte den Blutcalciumspiegel, was aber ohne klinische Konsequenzen blieb^{<626>}. Kein bzw. nur ein minimaler Effekt des DMPS wurde auf den Nickelspiegel beobachtet^{<70,657,1605>}. „It is unknown if it causes a loss of potassium“^{<14>}. Eine vermehrte Kaliumausscheidung unter DMPS ist nicht zu erwarten. Dafür existieren weder tierexperimentelle noch klinische Hinweise.

Fazit:

Neben der Ausscheidung der toxischen Schwermetalle steigert DMPS auch die Elimination verschiedener Spurenelemente. Normalerweise führt dies jedoch nicht zu einem Mangel, der substituiert werden muss. Die über die Nahrung zugeführte Menge reicht meist aus, um die vermehrte Ausscheidung auszugleichen. Insbesondere bei einer Langzeitanwendung von DMPS empfiehlt es sich jedoch, die Spiegel der essentiellen Spurenelemente regelmäßig zu kontrollieren.

7.7.2 Unerwünschte Arzneimittelreaktionen

Die in der Literatur oder Spontanmeldungen beschriebenen unerwünschten Arzneimittelreaktionen werden im Folgenden in Anlehnung an die durch MEDRA vorgegebene Reihenfolge der verschiedenen Organsysteme diskutiert.

7.7.2.1 Einfluss auf Untersuchungen von Patienten

Außer einer vermehrten Ausscheidung von Spurenelementen ist keine Beeinflussung von Untersuchungen durch DMPS beschrieben.

7.7.2.2 Herzerkrankungen, Kreislaufreaktionen

Kardiovaskuläre Reaktionen (hypotensiver Effekt^{<52>}) traten praktisch nur nach parenteraler Gabe von DMPS auf, vor allem nach zu schneller i.v.-Injektion^{<30,31,902,1506>}. Deshalb sollte DMPS möglichst oral angewandt werden. Injektionen sollten nur bei akuten Vergiftungen^{<52>} und langsam über 5 Minuten verabreicht werden^{<418,663>}.

Die kardiovaskulären Reaktionen äußerten sich als Schwindel, Schwäche, Übelkeit, Herzklopfen, Enge in der Brust^{<70,368,586,1620,1633>}. Besonders betroffen sind wie bei jeder Injektion sehr empfindliche Personen^{<182>}. Zwei vegetativ sehr labile von über 800 behandelten Patienten bekamen einen Kollaps infolge eines flüchtigen Blutdruckabfalls^{<323>}. In einer Spontanmeldung wurde von einem protrahierten Kollaps nach parenteraler DMPS-Gabe berichtet^{<586>}. Bei einer von 148 Frauen trat während der i.v.-Injektion eine „reversible hypotone Kreislaufreaktion von einigen Minuten auf“^{<223>}. Bei zwei von 5 Probanden wurde während der DMPS Gabe ein vorübergehender systolischer Blutdruckabfall beobachtet. Puls und diastolischer Blutdruck waren unverändert^{<626>}. In einer Arbeit wird dagegen ein Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz genannt^{<1061>}. Bei oraler Gabe von 2 x 200 mg/Tag an 95 Probanden wurde keine Hypotension gefunden^{<199>}.

7.7.2.3 Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Eine interkurrente Leukopenie gegen Ende der DMPS-Therapie einer Bleivergiftung normalisierte sich nach Absetzen der Therapie^{<171>}. Eine Leukopenie wurde auch während der Therapie einer Quecksilbervergiftung^{<586>} und nach Gabe einer Testdosis bei einem Patienten mit Morbus Wilson^{<1521>} beobachtet. In einer Arbeit wird von einer leichten Neutropenie während einer DMPS-Therapie berichtet^{<31>}. Bei Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase Mangel wurde bisher keine Hämolyse nach Gabe von DMPS beschrieben^{<573>}.

7.7.2.4 Erkrankungen des Nervensystems, Befindlichkeitsstörungen

Gelegentlich wird über Kopfschmerzen^{<501,1021,1061,1251,1311,1452>}, Müdigkeit oder Schwäche^{<290,368,501,829,1311>} oder Schwindel^{<368,600,829,1061>} nach Gabe von DMPS berichtet. Ursache dafür können kardiovaskuläre (siehe Kapitel 7.7.2.2) oder allergische Reaktionen (siehe Kapitel 7.7.2.13) auf das DMPS sein. Ein Therapieabbruch war deswegen meist nicht erforderlich^{<368,829>}. Außerdem wurde ein vorübergehendes Unwohlsein, Abgeschlagenheit, Parästhesien und allgemeines Schwächegefühl genannt^{<1452>}.

7.7.2.5 Augenerkrankungen

In einer Arbeit wird das Auftreten einer Kongestion der Konjunktiva bei der Behandlung eines Arbeiters in einem Hg-verarbeitenden Betrieb erwähnt. Nähere Angaben machen die Autoren nicht^{<568>}.

7.7.2.6 Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Bei einem 37-jährigen Mann mit einer allergischen Rhinitis wurde 5 Minuten nach Beginn der DMPS-Injektion eine leichte allergische Reaktion mit Bronchospasmus beobachtet. Eine broncholytische Behandlung war nicht erforderlich^{<1482>}.

7.7.2.7 Erkrankungen der Nieren und Harnwege

In fast allen Fällen zeigte DMPS in therapeutischer Dosis keine renalen Komplikationen^{<295,369,663>}. Die subakute Nierentoxizität von Quecksilber wird durch DMPS nicht verstärkt^{<43>}. Messungen an zehn Patienten mit 3 x 100 mg DMPS über 5 Tage ergaben keine Veränderungen der renalen Parameter^{<1449>}. Ein 10-jähriges Follow-up von 168 Patienten mit Sklerodermie, die bis zu 780 Tage lang täglich 1 - 2 Ampullen DMPS erhielten, ergab keine Hinweise auf eine Nierenschädi-

gung^{<368,418,487>}. Enzymbestimmungen bei 24 Probanden wiesen auf keine Nierenschädigung durch die einmalige i.m.-Gabe von DMPS hin^{<231>}.

Nur wenige Fälle sind beschrieben, bei denen unter der DMPS-Therapie renale Komplikationen auftraten.

Eine Patientin, die sich in suizidaler Absicht den Inhalt von zwei Thermometern i.v. gespritzt hatte, wurde fast vier Monate lang nur beobachtet, da der Quecksilberspiegel den BAT-Wert von 200 µg/L im Urin nicht überschritt. Bei einem Hg-Spiegel von 220 µg/L wurde dann eine orale Therapie mit 3 x 100 mg DMPS eingeleitet. Bereits einen Tag später trat akutes Nierenversagen mit Anurie auf, das eine 14-tägige Hämodialyse erforderlich machte. Die DMPS-Therapie wurde abgesetzt. Offensichtlich hatte das DMPS das in Depots abgelagerte Quecksilber mobilisiert und in solchen Mengen in den Nieren anfluten lassen, dass ein akutes Nierenversagen die Folge war^{<564,1389>}. In einem anderen Bericht entwickelte ein Patient nach Injektion von DMPS eine Anurie und mentale Konfusionen über 18 Stunden. Nach Injektion von Procain verschwanden die Symptome spontan^{<720>}.

Bei einem von 7 Probanden wurde eine vorübergehende erhöhte Albuminausscheidung im Urin beobachtet^{<1251>}. Bei einem von 37 Patienten mit Schizophrenie kam es zu einer vorübergehenden Störung der Nierenfunktion, die aber im weiteren Verlauf der Behandlung nicht mehr auftrat^{<1478>}.

Daneben wird in der Literatur sowohl über vermehrtes Wasserlassen^{<zitiert in 69 und 829>} als auch über verringerte Ausscheidung berichtet, die nach Gabe von Diuretika verschwand^{<907>}.

7.7.2.8 Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Hautreaktionen können eine Folge der Schwermetallvergiftung sein. Durch DMPS bewirkte direkte Erkrankungen der Haut sind nicht beschrieben. Auch auf Erkrankungen infolge eines Zinkmangels, wie sie z. B. für EDTA beschrieben sind^{<1179>}, finden sich bei DMPS keine Hinweise. Hauptursache für Hautreaktionen unter DMPS sind allergische Reaktionen^{<902>} (siehe Kapitel 7.7.2.13).

7.7.2.9 Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

In Einzelfällen wurde über Übelkeit berichtet^{<60,290,368,501,829,1021,1311>}. Insbesondere bei magenempfindlichen Personen kam es - auch bei einmaliger^{<1281>} - oraler DMPS-Gabe innerhalb von 2 Stunden^{<60>} nach DMPS-Einnahme zu Übelkeit und Erbrechen^{<60,502,586,1061,1281>}. Bei einem Probanden traten Übelkeit und Durchfall auf^{<502>}.

Eine leichte Übelkeit wurde bei einem Patienten mit akuter Wismutvergiftung sowohl während intravenöser als auch während der oralen Gabe von DMPS beschrieben^{<1394>}. Hölzel berichtet von gastroinestinalen Beschwerden mit einer Latenz von 30 min bis 3 Stunden nach Applikation, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen oraler (300 mg) und parenteraler (250 mg) Gabe zu beobachten sein soll^{<600>}.

In einigen Fällen wurde über Geschmacksstörungen nach DMPS berichtet^{<501,600,1021,1311,1522,1523>}, z. B. über Metallgeschmack^{<1452>} oder Schwefelwasserstoffgeruch^{<368>}. 20% von 148 Patientinnen berichteten unmittelbar nach der i.v.-Gabe von DMPS über einen kurzzeitigen „faulig schwefeligen Geschmack im Mund“^{<223>}. Appetitverlust trat bei 4 Patienten auf^{<1620>}.

7.7.2.10 Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Nach Überdosierungen mit über 300 mg DMPS/kg soll Schock mit Krämpfen, Atemstillstand und Erregungszuständen auftreten können^{<610>}.

7.7.2.11 Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Lokale Reaktionen wie flüchtige Rötungen^{<1345>} oder Ulzerationen^{<625>} an der Injektionsstelle nach Injektion von DMPS sind bekannt^{<600>}. So wurde über vorübergehende Schmerzen an der Injekti-

onsstelle berichtet, die maximal 1 Stunde andauerten^{<92>}. In ca. 20 Fällen (bei mehr als 600 i.v.-Gaben) wurden „Hautveränderungen an der Einstichstelle“ beobachtet, die aber nie dramatisch verliefen^{<829>}. Schmerzhaft lokale Hautreaktionen wurden bei 2 Patienten beobachtet, bei denen etwas DMPS extravasös verabreicht wurde^{<490>}. Hautnekrosen an der Injektionsstelle sind bei einem Patienten erwähnt, dem versehentlich 100 mg/kg statt 5 mg/kg injiziert wurden^{<295,418,663>}. Auch bei i.m.- oder s.c.-Applikation wurde nach hohen Dosierungen über Nekrosen und Ulzerationen an der Injektionsstelle berichtet^{<69>}. „DMPS imparts a sulfur odor to bodily excretions“^{<663a>}.

7.7.2.12 Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

DMPS ist nicht mutagen oder kanzerogen^{<1238>}. Teratogene Effekte durch Beeinflussung der essentiellen Spurenelemente, wie bei anderen Chelatbildnern bekannt, sind für DMPS nicht beschrieben^{<902>}.

7.7.2.13 Erkrankungen des Immunsystems, allergische Reaktionen

DMPS hat, wie es für schwefelhaltige Chelatbildner bekannt ist^{<666>}, ein relativ hohes Allergiepotential^{<472>}. Möglicherweise liegt eine Beeinflussung des Komplementsystems durch die SH-Gruppen zugrunde^{<1512>}. Bei den meisten unerwünschten Reaktionen von DMPS handelte es sich deshalb um allergische Reaktionen^{<92,182,199,317,321,323,368,446,586,611,706,902,975a,1175,1281,1449,1532,1633>}, die meist leichter Art^{<446>} und flüchtig sind^{<182>} und insbesondere bei längerer Therapiedauer auftreten^{<611,1304>}. „Self-limited, reversible allergic dermatological reactions, such as exanthems or urticaria, have been most commonly reported adverse effect. Isolated cases of major allergic reactions, including erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome, have been reported“^{<770a>}.

- Bei ca. 5 % traten nach 4 bis 10 Injektionen allergische Reaktionen in Form von Haut- und Schleimhauterscheinungen auf^{<321>}.
- 1 % der Atopiker reagiert mit Nebenwirkungen^{<182,323>}.
- Ein Follow-up über 10 Jahre von 168 Sklerodermiepatienten, die täglich 250 bis 500 mg DMPS i.m. erhielten, ergab bei 26 allergische Reaktionen nach verschiedener Therapiedauer. Bei allen diesen Patienten waren Intoleranzen gegen verschiedene andere Substanzen bekannt^{<368,418,663>}.
- „Allergic rash occurred in 3 patients of 75; it did not persist after drug withdrawal“^{<1175>}.
- Eine Patientin mit einer Bleivergiftung entwickelte nach einer 14-tägigen DMPS-Therapie ein makulopapulöses Exanthem im Gesicht sowie im Rumpf- und Armbereich. Die Therapie wurde deswegen auf DPA umgestellt^{<1286>}.
- 8 von 33 Patienten mit einer akuten Arsenvergiftung entwickelten eine Woche nach Therapiebeginn ein Erythema multiforme unterschiedlichen Schweregrades. Bei 4 war eine stationäre Behandlung notwendig, bei zwei davon wurde ein Stevens-Johnson-Syndrom diagnostiziert. Unter Gabe von Antihistaminika und Kortison wurden alle Patienten wieder hergestellt^{<975a>}.
- Bei einem Patienten mit akuter Hg-Intoxikation entwickelte sich unter DMPS (250 mg DMPS i.v. alle 4 Stunden) ein erythematöses makulopapuläres Rash an den Unterschenkeln. Nach Dosisreduktion (250 mg DMPS i.v. alle 8 Stunden) konnte die DMPS-Therapie weitergeführt werden^{<299>}.

Aber auch bei einmaliger Gabe wurden allergische Hautreaktionen beobachtet:

- bei 2 von 120 Probanden nach 300 mg DMPS oral^{<1311>},
- bei 1 von über 100^{<1281>},
- bei 1 von 95 nach 200 mg^{<199>},
- bei 1 von 20 eine Woche nach Einnahme (leichtes Rash mit Hautrötungen)^{<60>},
- bei 1 von 45^{<183>},
- bei 1 von 36 12 Stunden nach DMPS (reversibles Exanthem)^{<411>},
- bei 2 von 168 Sklerodermiepatienten nach der ersten Injektion^{<368>}.
- 3 von 490 Probandinnen (10 mg/kg KG oral) gaben an, im Verlauf des Tages nach Einnahme von DMPS unter Hitze und Jucken im Gesicht oder an den Extremitäten gelitten zu haben^{<480>}.

Die Allergien sind überwiegend leichter Natur^{<446>}. Ein anaphylaktischer Schock nach Gabe von DMPS ist bisher nicht beschrieben worden^{<69,295,368,967>}.

Die allergischen Reaktionen zeigten sich meist als Hautreaktionen^{<31,92,313,542,902,1286>} mit Symptomen wie Juckreiz^{<290,368,600,663,829,1021>}, Hautreaktionen (z.B. Rash^{<60,299,1021,1175>}, Exanthem^{<290,411,542,1286>}, Erythem^{<600>} oder Schleimhautreaktionen^{<902,1281>}.

In sechs Fällen soll sich während der DMPS-Therapie ein Stevens-Johnson-Syndrom entwickelt haben^{<44,266,267,975a,1111,1506>}. Eine von diesen Patienten hatte zunächst leichtere Symptome einer DMPS-Unverträglichkeit gezeigt, ohne die Arzneimittelleinnahme zu unterbrechen. Die Unverträglichkeit verstärkte sich und machte schließlich eine Klinikeinweisung erforderlich, wo der Verdacht eines Stevens-Johnson-Syndroms geäußert wurde^{<586>}. Allerdings sind die vorliegenden Angaben zu allen Verdachtsfällen zu dürftig, um einen sicheren Zusammenhang ableiten zu können. Insbesondere überraschte, dass die Symptome meist innerhalb sehr kurzer Zeit abheilten^{<586>}.

Bei einer Patientin kam es zu einer Unverträglichkeitsreaktion im Sinne von Ganzkörperpruritus und Hautausschlag. Unter intravenöser Therapie mit Cimetidin sowie Dimetinden und Cortison sistierten die Beschwerden schnell^{<543>}.

Bei einem anderen Patienten äußerte sich die allergische Reaktion nach i.v.-Gabe von 2 mg/DMPS/kg als Bronchospasmus. Eine Behandlung war allerdings nicht erforderlich^{<1021,1482>}.

Auch Schüttelfrost^{<154,1521,1523>}, Übelkeit, Schwäche, Schwindel und Fieber^{<154,368,1061,1521,1523>} waren vermutlich allergisch bedingt.

Bei Auftreten von Nebenwirkungen genügte meist das Absetzen des Arzneimittels^{<313,666,1175>}. Die allergischen Reaktionen bildeten sich dann innerhalb von 3 bis 5 Tagen von alleine zurück^{<368>}. Manchmal verschwanden die Exantheme auch spontan während der weiteren Behandlung mit DMPS^{<368,586,829,1448>}. Nur in wenigen Fällen war bei massiven Reaktionen oder einer längeren Krankheitsdauer eine antiallergische Behandlung erforderlich (Antihistaminika, Corticosteroide)^{<95,368,1304>}. So bildete sich nach Absetzen von DMPS unter Prednisolon eine allergische Dermatitis ohne bleibende Schäden vollständig zurück^{<1015>}.

Nach einer Therapiepause^{<368>} oder unter Corticosteroidschutz^{<95>} konnte in Einzelfällen die Therapie auch fortgeführt werden. Auch kann nach Abklingen der Symptomatik ein neuer Therapieversuch mit niedriger Dosis erwogen werden^{<1238>}.

Normalerweise sollte DMPS nach Auftreten einer Allergie nicht mehr gegeben werden^{<558>}. Bei bekannter Überempfindlichkeit ist DMPS kontraindiziert^{<539,973,1440>}. Wird DMPS trotzdem weiter gegeben, können lebensgefährliche Reaktionen auftreten^{<1440>}.

Ein Nachweis ist mittels Hauttest möglich^{<1440>}. Nachgewiesen werden kann die Sensibilisierung auf DMPS durch intracutane Injektion von DMPS^{<368>}. Wegen möglicher Kreuzreaktionen empfiehlt Aposhian aus Sicherheitsgründen kein DMPS oder DMSA bei bekannter Überempfindlichkeit auf Penicillin, Sulfonamide oder andere schwefelhaltige Medikamente^{<52>}. Eine Arbeit verweist auf mögliche Kreuzreaktionen zwischen verschiedenen Dithiol-Chelatbildnern^{<1231>}.

Bei allergischem Asthma ist die Gefahr einer Überempfindlichkeit erhöht^{<31>}. Sehr selten kann bei diesen Patienten während oder unmittelbar nach der Injektion ein Asthmaanfall auftreten^{<586>}.

7.7.2.14 Leber- und Gallenerkrankungen

„DMPS has a small chance of increasing liver enzymes or decreasing blood cell count, so those should be monitored during treatment“^{<14>}. Bei einzelnen Patienten wurden Erhöhungen der Transaminasen (GOT, GPT) gemessen^{<31,1506>}. Teils gingen diese bereits während der weiteren DMPS-Behandlung auf Normalwerte zurück, teils bei Therapieende^{<603>}. In einigen Fällen waren die Transaminasen bereits vor Beginn der Therapie erhöht, so dass der Anstieg nicht immer in Verbindung mit der DMPS-Therapie stand^{<153,269,586, 630,706>}. Außerdem wurde ein asymptomatischer Aminotransferaseanstieg beschrieben^{<663a>}, der aber auch schwermetallbedingt sein kann^{<91a>}. „Elevated liver enzymes occurred in a patient receiving unithiol 400 mg/day. However, concomitant consumption of alcohol may have contributed to this effect“^{<501>}.

Bei einem von 14 Patienten mit Morbus Wilson, die 8 Wochen mit DMPS i.v. (20 mg/kg/Tag in 500 mL 5 %iger Glukoselösung) behandelt wurden, wurde ein vorübergehender Anstieg der ALT im Serum gemessen^{<1533>}. Bei oraler Gabe von 2,5 g DMPS/Tag stieg am 10. Tag der Behandlung ALT im Serum an. Der Anstieg war reversibel^{<5>}.

Ein vorübergehender Anstieg der Leberenzyme wurde bei der Behandlung von Arbeitern einer Quecksilberproduktion mit DMPS beobachtet, der sich einige Tage nach dem Ende der Therapie normalisierte. Allerdings ist bekannt, dass auch die normale Ausscheidung großer Quecksilbermengen zu vorübergehender Beeinflussung der Leberfunktion führen kann^{<782>}.

7.7.2.15 Psychiatrische Erkrankungen

Depressionen können während einer Quecksilberentgiftung auftreten, die sich mit fortschreitender Therapie auflösen^{<1238>}.

7.7.3 „Listed“ Nebenwirkungen

Die folgende Zusammenstellung fasst die Nebenwirkungen zusammen, deren Zusammenhang mit der Gabe von DMPS als wahrscheinlich eingestuft wird und die daher derzeit in den Gebrauchs- und Fachinformationen der Dimaval-Präparate aufgeführt werden:

Dimaval (Injektionslösung)

Gelegentlich können Schüttelfrost, Fieber oder Hautreaktionen vermutlich allergischer Natur, wie Juckreiz oder Hautausschlag (Exantheme, Rash) auftreten, die nach Absetzen der Therapie in der Regel reversibel sind. Sehr selten sind schwere allergische Hauterscheinungen (z.B. Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom) beschrieben worden.

Vor allem bei länger andauernder Anwendung kann Dimaval den Mineralstoffhaushalt, insbesondere die Elemente Zink und Kupfer beeinflussen.

Durch die Gabe des Präparates erfolgt eine Mobilisierung des aufgenommenen Quecksilbers im Körper. Sehr selten kann dadurch ein Nierenversagen als klinisches Symptom der Quecksilbervergiftung ausgelöst werden.

Sehr selten kann bei Asthma-Patienten während oder unmittelbar nach der Injektion ein Asthmaanfall auftreten.

Kardiovaskuläre Reaktionen können, insbesondere bei zu schneller Injektion von Dimaval auftreten und äußern sich in Blutdruckabfall, Übelkeit, Schwindel, Schwäche, in der Regel kurze Zeit (5-10 Minuten) nach der Injektion.

Sehr selten kann eine Erhöhung der Transaminasen festzustellen sein. Ferner wurde sehr selten beschrieben: Schmerzen im Injektionsbereich, unangenehmer Hydrogensulfidgeruch, Leukozytenabfall um 50 %, Geschmacksveränderungen, Enge der Brust, abdominale Beschwerden, Appetitverlust.

Dimaval DMPS 100 mg Hartkapseln

Gelegentlich können Schüttelfrost, Fieber oder Hautreaktionen vermutlich allergischer Natur, wie Juckreiz oder Hautausschläge (Exantheme, Rash) auftreten, die nach Absetzen der Therapie in der Regel reversibel sind. In Einzelfällen sind schwere allergische Hauterscheinungen (z.B. Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom) beschrieben worden.

Vor allem bei länger andauernder Anwendung kann Dimaval (DMPS) 100 mg Hartkapseln den Mineralstoffhaushalt, insbesondere die Elemente Zink und Kupfer, beeinflussen.

Durch die Gabe von DMPS erfolgt eine Mobilisierung des aufgenommenen Quecksilbers im Körper. In Einzelfällen können dadurch die klinischen Symptome der Quecksilbervergiftung ausgelöst werden.

Selten kommt es nach Einnahme von Dimaval (DMPS) 100 mg Hartkapseln zu Übelkeit.

In Einzelfällen kann eine Erhöhung der Transaminasen festzustellen sein.

8 Literatur

- 1 **Aaseth J, Korkina LG, Afanasev IB**; Hemolytic activity of copper sulfate as influenced by epinephrine and chelating thiols; *Acta Pharmacol. Sin.* 19(3) 203-206 (1998)
- 2 **Aaseth J, Jacobsen D, Andersen O, Wickstrom E**; Treatment of mercury and lead poisonings with dimercaptosuccinic acid and sodium dimercaptopropanesulfonate. A review; *Hum. Analyst* 120(3) 853-854 (1995)
- 3 **Aaseth J, Benov L, Ribarov S**; Mercaptodextran-a new copper chelator and scavenger of oxygen radicals; *Acta Pharmacol. Sin.* 11(4) 363-367 (1990)
- 4 **Aaseth J, Ribarov S, Bochev P**; The interaction of copper (Cu^{2+}) with the erythrocyte membrane and 2,3-dimercaptopropanesulphonate in vitro: a source of activated oxygen species; *Pharmacol. Toxicol.* 61(4) 250-253 (1987)
- 5 **Aaseth J, Halse J, Falch J**; Chelation of silver in argyria; *Acta Pharmacol. Toxicol.* 59(Suppl 7) 471-474 (1986)
- 6 **Aaseth J**; Mobilization of copper by chelating agents; *Plizen.Lek. Sborn.* 49(Suppl.) 209-211 (1985)
- 7 **Aaseth J, Skaug V, Alexander J**; Haemolytic activity of copper as influenced by chelating agents, albumine and chromium; *Acta Pharmacol. Toxicol.* 54(4) 304-310 (1984)
- 8 **Aaseth J**; Recent advance in the therapy of metal poisonings with chelating agents; *Hum. Toxicol.* 2(2) 257-272 (1983)
- 9 **Aaseth J, Alexander J, Raknerud N**; Treatment of mercuric chloride poisoning with dimercaptosuccinic acid and diuretics: preliminary studies; *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 19(2) 173-186 (1982)
- 10 **Aaseth J, Alexander J, Deverill J**; Evaluation of methylmercury chelating agents using red blood cells and isolated hepatocytes; *Chem. Biol. Interactions* 36(3) 287-297 (1981)
- 11 **Aaseth J, Friedheim AH**; Treatment of methylmercury poisoning in mice with 2,3-dimercaptosuccinic acid and other complexing thiols; *Acta Pharmacol. Toxicol.* 42(4) 248-252 (1978)
- 12 **Ablanova EK, Abykenov KK, Chuevskii AA, Ospanov KK**; Unithiol (sodium 2,3-dimercaptopropanesulfonate) complex formation with Fe(II) ions in solution; *Izv. Nats. Akad. Nauk. Resp. Kaz. Ser. Khim.* (4) 36-39 (1993) [Abstract]
- 13 **Adam B, Felgenhauer N, Zilker T**; DMPS: The new chelating agent of choice in the treatment of arsenic poisoning; *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 41(4) 440 (2003)
- 14 **Adams JB**; Summary of biomedical treatments for autism; www.eas.asu.edu/~autism/Additional/Summarybiomed07.pdf (2007)
- 15 **Adams SR, Campbell RE, Gross LA, Martin BR, Walkup GK, Yao Y, Llopis J, Tsien RJ**; New biarsenical ligands and tetracysteine motifs for protein labeling in vitro and in vivo: synthesis and biological applications; *J. Am. Chem. Soc.* 124(21) 6063-6076 (2002)
- 16 **Adveef A, Chemotti AR**; Cadmium binding by biological ligands. 4 Polynuclear complexes of cadmium with 2,3-dimercaptopropane-1-sulphonic acid; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (5) 1189-1194 (1991)
- 17 **Ageeva AN, Evstratova LI, Lantsov AA, Osherovich AM, Rozenblum AS**; Administration of unithiol in toxic lesions of the auditory analyzer; *Vestn. Otorinolaringol.* 33(4) 27-31 (1971) [Abstract]
- 18 **Agocs M, Clarkson T, Ambre J, Becker C, Borak J, Canella J, Kipen H, Jackson RJ, Rodnick J, Wummer BA**; Mercury toxicity; *Am. Fam Phys.* 46(6) 1731-1744 (1992)
- 19 **Aitio A, Bernard A, Fowler BA, Nordberg GF**; Biological monitoring and biomarkers; IN: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg LT (Eds.); *Handbook on the Toxicology of Metals*, 3rd Edition; Academic Press Inc. 65-78 (2007)
- 20 **Al-Bayati MA**; A missed case of poisoning with arsenic; *Veritas* 4 1244-1250 (2007)
- 21 **Al-Bayati MA**; A case of medically unjustified treatment with multiple mega doses of vitamin C with thyroid hormones that caused serious adverse reactions in a woman; *Medical Veritas* 1235-1243 (2007)
- 22 **Al-Damluji SF, Murtadha M, Al-Abbasi AH, Amin-Zaki L, Bakir F, El-Hassani S, Al-Janabi K, Al-Omar K, Kuwaiti J, Audeau F, Mjid MA**; Intoxication due to alkylmercury-treated seed - 1971-72 outbreak in Iraq: Clinical aspects; *Bull WHO* 53 65-81 (1976)
- 23 **Alekperov II, Melikzade TM, Shirinova SB, Kasianova KG**; Unithiol treatment in patients with fluorosis; *Vrach. Delo.* (10) 121-123 (1976) [Abstract]
- 24 **Alexander J, Aaseth J**; Excretion of arsenic in rat bile-Role of complexing ligands containing sulphur and selenium; *Nutr. Res. (Suppl.1)* 515-519 (1985)
- 25 **Alexeev AA, Ushakova TA, Lavrov VA**; Unithiol in combined therapy of burn toxemia; *Russian Medical Journal* (6) 50 (2000) [Abstract]
- 26 **Ambrozic J, Logar D, Stajer D, Gorjup V, Golja M K, Horvat M**; Recurrent sepsis and seronegative arthritis in a patient with a selective IgG3 deficiency; *Wien. Klin. Wochenschr.* 112(15-16) 735-737 (2000)
- 27 **Amler R, Amler S, Balk SJ, McLellan RK**; Pediatric environmental health - Case Studies in Environmental Medicine; ATSDR Publication No.: ATSDR-HE-CS-2002-0002 (2002)
- 28 **Anatovskaya VS**; The use of Unithiol in the treatment of chronic lead intoxication; *Gigieny Truda Profzabolevanii* 29 50-56 (1962) [English Translation]
- 29 **Andersen O, Aaseth J, Fischer AB**; Clinical chelation: Treatment of metal intoxications: Principles and recent developments; IN: *Metals Essentiality, Toxicity and Selectivity*, AB Fischer, R Prakash (Eds.), ABD Publishers, Jaipur, India, 48-113 (2005)
- 30 **Andersen O**; Chemical and biological considerations in the treatment of metal intoxications by chelating agents; *Mini Rev. Med. Chem.* 4(1) 11-21 (2004)
- 31 **Andersen O, Aaseth J**; Molecular mechanisms of in vivo metal chelation: Implications for clinical treatment of metal intoxications; *Environ. Health Perspect.* 110(Suppl.5) 887-890 (2002)

- 32 **Andersen O**; Principles and recent developments in chelation treatment of metal intoxication; *Chem. Rev.* 99(9) 2683-2710 (1999)
- 33 **Andersen O**; Oral cadmium exposure in mice: Toxicokinetics and efficiency of chelating agents; *Crit. Rev. Toxicol.* 20(2), 83-112 (1989)
- 34 **Andersen O**; Choice of chelating antidotes for acute cadmium intoxication; *Toxicol. Environ. Chem.* 23 105-120 (1989)
- 35 **Andersen O, Nielsen JB**; Oral cadmium chloride intoxication in mice: Effects of penicillamine, dimercaptosuccinic acid and related compounds; *Pharmacol. Toxicol.* 63(5) 386-389 (1988)
- 36 **Anderson RA, McAllister WAC, Taylor A**; Acute mercuric iodide poisoning; *Ann. Clin. Biochem.* 33(5) 468-470 (1996)
- 37 **Anderson WJ**; Intravenous mercury: a three year follow-up; *Ulster Med. J.* 62(2) 180-183 (1993)
- 38 **Angelova E, Stoytchev T**; Experimental studies on the antidotal and copper-decorporating effects of unithiol upon acute poisoning with copper sulphate and the influence acidosis and alkalosis on these effects; *Bull. Inst. Physiol.* 179-186 (1973)
- 39 **Anghileri LJ, Ottaviani M, Ricard S, Raynaud C**; Radioruthenium-2,3-dimercaptopropansulfonic acid complex. A potentially useful radiocompound for kidney studies; *Eur. J. Nucl. Med.* 6(9) 403-405 (1981)
- 40 **Anghileri LJ, Ottaviani M, Raynaud C**; Etude comparative de la fixation renale de plusieurs complex chez le rat; *Int. J. Biol. Med.* 7 211-212 (1980)
- 41 **Angle CR, Manton WI**; Prolonged half life of childhood blood lead after termination of environmental exposure (EAPCCT XIX Int. Congress); *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 37 401 (1999)
- 42 **Angle CR**; Chelation therapies for metal intoxication; IN: LW Chang (Ed.), *Toxicology of Metals*; CRC Lewis Publishers Boca Raton, 487-504 (1996)
- 43 **Angle CR**; Organ-specific therapeutic intervention; IN: *Organ Specific Metal Toxicology*; Academic Press, San Diego; pp 71 - 110 (1995)
- 44 **Angle CR**; Childhood lead poisoning and its treatment; *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 33 409-434 (1993)
- 45 **Anner BM, Moosmayer M, Imesch E**; Mercury blocks Na-K-ATPase by a ligand-dependent and reversible mechanism; *Am. J. Physiol. Renal Fluid Electrolyte Physiol.* 262(5) F830- F836 (1992)
- 46 **Anshelevich YV, Sorokina TA, Orlova VP, Kalvelis AD, Sporan VG, Ozolin MA**; The effectiveness of digoxin in the emergency therapy of paroxysmal supraventricular tachyarrhythmia; *Klin. Med.(Moscow)* 61(3) 31-35 (1983) [Abstract]
- 47 **Antikainen PJ, Rossi VMK**; Oxyanion chelates of α -dithiols and α -mercaptoalcohols. II. Ionization and chelate formation ability of sodium 2,3-dimercaptopropanesulfonate; *Suomen Kemistilehti B36(7-8)132-135 (1963)* [Abstract]
- 48 **Apfel B, Csef H**; Angst vor Umweltgiften-berechtigte Realangst oder psychische Störung?; *Psychother. Psychosom. Med. Psychol.* 45 90-96 (1995)
- 49 **Aplin A, Wonnacott S**; Interaction of p-aminophenyldichloroarsine, an arsenical with specificity for vicinal cysteines, with (3 H)cytisine binding sites in rat brain membranes; *Biochem. Pharmacol.* 48(3) 473-477 (1994)
- 49a **Aposhian HV**; Polonium-210 and sulfhydryl chelating agents; Bethesda Symposium (2007)
- 50 **Aposhian HV, Aposhian MM**; Arsenic toxicology: five questions; *Chem. Res. Toxicol.* 19(1) 1-15 (2006)
- 51 **Aposhian HV, Morgan DL, Queen HLS, Maiorino RM, Aposhian MM**; Vitamin C, glutathione, or lipoic acid did not decrease brain or kidney mercury in rats exposed to mercury vapour; *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 41(4) 339-347 (2003)
- 52 **Aposhian HV, Aposhian MM**; Arsenic mobilization by DMPS; IN: *Arsenic Exposure and Health Effects*, WR Chappell, CO Abernathy, RL Calderon (Eds.), Proc. Int .Conf, 4th, Elsevier Science Ltd., Oxford, UK, P: 397-406 (2001)
- 53 **Aposhian HV, Zheng B, Aposhian MM, Le XC, Cebrian ME, Cullen W, Zakharyan RA, Ma M, Dart RC, Cheng Z, Andrewes P, Yip L, O'Malley GF, Maiorino RM, van Voorhies W, Healy SM, Titcomb A**; DMPS-arsenic challenge test. II. Modulation of arsenic species, including monomethylarsonous acid (MMA(III)), excreted in human urine; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 165(1) 74-83 (2000)
- 54 **Aposhian HV**; Mobilization of mercury and arsenic in humans by sodium 2,3-dimercapto-1-propane sulfonate (DMPS); *Environ. Health Perspect.* 106(Suppl.4) 1017-1025 (1998)
- 55 **Aposhian HV**; Enzymatic methylation of arsenic species and other new approaches to arsenic toxicity; *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 37 397-419 (1997)
- 56 **Aposhian HV, Arroyo A, Cebrian ME, Del Razo LM, Hurlbut KM, Dart RC, Gonzalez-Ramirez D, Kreppel H, Speisky H, Smith A, Gonsebatt ME, Ostrosky-Wegman P, Aposhian MM**; DMPS-arsenic challenge test. I Increased urinary excretion of monomethylarsonic acid in humans given dimercaptopropane sulfonate; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 282(1)192-200 (1997)
- 57 **Aposhian HV, Gonzalez-Ramirez D, Maiorino RM, Zuniga-Charles M, Hurlbut KM, Aposhian MM, Dart RC**; DMPS (Dimaval) as a challenge test to assess the mercury and arsenic body/kidney load in humans and as a treatment of mercury toxicity; Pacific Basen Conference on Hardous Waste; Malaysia (1996)
- 58 **Aposhian HV, Maiorino RM, Gonzalez-Ramirez D, Zuniga-Charles M, Xu Z, Hurlbut KM, Junco-Munoz P, Dart RC, Aposhian MM**; Mobilization of heavy metals by newer, therapeutically useful chelating agents; *Toxicology* 97(1-3) 23-38 (1995)
- 59 **Aposhian HV, Hurlbut KM, Maiorino RM, Dart R, Aposhian MM**; DMPS as a challenge test for mercury and other heavy metals and metalloids; *J. Toxicol. Environ. Health* 40 (2-3) 445 (1993)
- 60 **Aposhian HV, Bruce DC, Alter W, Dart RC, Hurlbut KM, Aposhian MM**; Urinary mercury after administration of 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonic acid: correlation with dental amalgam score; *FASEB. J.* 6(7) 2472-2476 (1992)

- 61 **Aposhian HV, Maiorino RM, Rivera M, Bruce DC, Dart RC, Hurlbut KM, Levine DJ, Zheng W, Fernando Q, Carter D, Aposhian MM**; Human studies with the chelating agents DMPS and DMSA; *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 30(4) 505-528 (1992)
- 62 **Aposhian HV, Maiorino RM, Dart RC, Perry DF**; Urinary excretion of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid in human subjects; *Clin. Pharmacol. Ther.* 45(5) 520-526 (1989)
- 63 **Aposhian HV**; The biological fate of heavy metals and metalloids; IN: Why chemicals are toxic, Chemical pathology and toxicology; Amer. Chemical Soc. & Lewis publishers, 1988
- 64 **Aposhian HV, Dart RC, Aposhian MM, Dawson BV**; Tissue decorporation of polonium-210 in rats by DMPA; *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 58(2) 157-171 (1987)
- 65 **Aposhian HV, Maiorino RM, Weber GL, Aposhian MM, Kelvie DH, Wilson SE**; Water soluble dithiol metal binding agents - efficacies and biotransformation; *Acta Pharm. Tox.* 59(Suppl.7) 467-470 (1986)
- 66 **Aposhian HV**; Development of new methods for dithiol analysis and urinary excretion of DMPS and DMSA; Unpublished results 1986
- 67 **Aposhian HV, Maiorino RM, Aposhian MM, Hsu CA, Stine ER**; Water soluble dithiol metal binding agents - efficacies and additional modes of action; *Plzen. Lek. Sborn* 49(Suppl.) 47-51 (1985)
- 68 **Aposhian HV, Carter DE, Hoover TD, Hsu CA, Maiorino RM, Stine E**; DMSA, DMPS, and DMPA - as arsenic antidotes; *Fundam. Appl. Toxicol.* 4(2 Pt 2) s58-s70 (1984)
- 69 **Aposhian HV**; DMSA and DMPS-water soluble antidotes for heavy metal poisoning; *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 23 193-215 (1983)
- 70 **Aposhian HV**; Biological chelation: 2,3-dimercapto-propanesulfonic acid and meso-dimercaptosuccinic acid; *Adv. Enzyme Regul.* 20 301-319 (1982)
- 71 **Aposhian HV, Mershon MM, Brinkley FB, Hsu CA, Hackley BE**; Anti-lewisite activity and stability of meso-dimercaptosuccinic acid and 2,3-dimercapto-1-propanesulfonic acid; *Life Sci.* 31(19) 2149-2156 (1982)
- 72 **Aposhian HV, Tadlock CH, Moon TE**; Protection of mice against lethal effects of sodium arsenite - a quantitative comparison of a number of chelating agents; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 61(3) 385-392 (1981)
- 73 **Aposhian HV, Aposhian MM**; Newer developments in arsenic toxicity; *J. Amer. Coll. Toxicol.* 8(7) 1297-1305 (1980)
- 74 **Aposhian MM, Maiorino RM, Xu Z, Aposhian HV**; Sodium 2,3-dimercapto-1-propane-sulfonate (DMPS) treatment does not redistribute lead or mercury to the brain of rats; *Toxicology* 109(1) 49-55 (1996)
- 75 **Aposhian MM, Aposhian HV, Domingo JL, Llobet JM, Zheng W, Dart RC**; Radon decay products: DMPS decreases tissue polonium-210; *Plzen. Lek. Sborn.* 56(Suppl.) 99-101 (1988)
- 76 **Araya M, Olivares M, Pizarro F, Mendez MA, Gonzalez M, Uaay R**; Supplementing copper at the upper level of the adult dietary recommended intake induces detectable but transient changes in healthy adults; *J. Nutr.* 135(10) 2367-2371 (2005)
- 77 **Arbusow SJ**; Die Schutzwirkung einiger pharmakologischer Mittel bei Strahlenschäden; *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* 236 265-272 (1959)
- 78 **Arezina R, Kargacin B, Kostial K, Landeka M**; The effect of oral chelation therapy with DMPS, DMSA or ZnDTPA on retention of ingested mercury-203 in rats; IN: Trace Elem. Man Anim. 7: Monogr, Proc, Round Tables Discuss Int Symp, 7th, Inst. Med. Res. Occup. Health Univ. Zagreb, Yugoslavia, P: 24/5-24/6 (1991)
- 79 **Aripov AN, Akbarova NM**; Changes in the adenylate cyclase system of rat liver cells in acute experimental hepatitis and ways of correcting them; *Vopr. Med. Khim.* 40(4) 31-33 (1994) [Abstract]
- 80 **Arkhipova OG, Roschin IV**; Use of chelating agents for protection against molybdenum poisoning); *Nov. Danny Toksikol. Redk. Zh. Farmakol. Khim. Sredstva Toksiol. Abst. No. 7.54.387* (1968) [Abstract]
- 81 **Arkhipova OG, Roschin IV, Kuzmicheva MN**; Use of chelating agents for protection against vanadium poisoning; *Nov. Danny Toksikol. Redk. Zh. Farmakol. Khim. Sredstva Toksiol. Abst. No. 7.54.753* (1967) [Abstract]
- 82 **Arkhipova OG**; Iron metabolism during experimental administration of complexons; *Bull. Exp. Biol. Med.* 62(1) 782-785 (1966)
- 83 **Arndt A**; Diagnostik und Therapie der chronischen Quecksilberbelastung durch Zahnamalgam-Füllungen unter besonderer Berücksichtigung der Quecksilber-Mobilisation mit 2,3-Dimercaptopropan-1-sulfonsäure (DMPS); Dissertation Technische Universität München (1995)
- 83a **Arndt T**; Urin-Kreatininkonzentration: Kenngröße zur Prüfung auf Probenverwertbarkeit? Kritische Überlegungen aus ca. 25000 Urin-Kreatininbestimmungen in einem klinisch-chemischen Labor; *Toxichem. Krimtech.* 74(2) 94-99 (2007)
- 84 **Arnold AP, Canty AJ, Reid RS, Rabenstein DL**; Nuclear magnetic resonance and potentiometric studies of the complexation of methylmercury(II) by dithiols; *Can. J. Chem.* 63(9) 2430-2436 (1985)
- 85 **Arnold AP, Canty AJ, Moors PW, Deacon GB**; Chelation therapy for methylmercury(II) poisoning. Synthesis and determination of solubility properties of MeHg(II) complexes of thiol and dithiol antidotes; *J. Inorg. Biochem.* 19(4) 319-327 (1983)
- 86 **Arnold-von Versen B**; Buntes klinisches Bild. Schwermetallbelastungen; *Z. Umweltmedizin* 9(1) 24-25 (2001)
- 87 **Arnold B**; Eigenschaften und Einsatzgebiete des Chelatbildners Dimercaptopropansulfonsäure (DMPS); *Z. Umweltmedizin* 5(1) 38-41 (1997)
- 88 **Arnold B**; Diagnose und Therapie von Schwermetallbelastungen; *Erfahrungsheilkunde* 46(5) 267-275 (1997)
- 89 **Arnold B**; Diagnostik und Monitoring von Schwermetallbelastungen. I+II; *ZWR* 105(10) 586-589; (11) 665-669 (1996)
- 90 **Arnold LL, Cano M, Cohen SM**; Dimethylarsinous acid (DMA^{III}) in the urine of female F344 rats treated with dimethylarsinic acid (DMA); 5th International Conference on Arsenic Exposure and Health Effects, San Diego, 2002
- 90a **Arnold RG, Carpenter DO, Kirk D, Koh D, Armour MA, Cebrian M, Cifuentes L, Khwaja M, Ling B, Makalino I, Paz-y-Mino C, Peralta G, Prasad R, Singh K, Sly P, Tohyama C, Woodward A, Zheng B, Maiden T**; Meeting

- Report: Threats to Human Health and Environmental Sustainability in the Pacific Basin; Environ Health Perspect. 115(12) 1770-1775 (2007)
- 91 **Aronow R**; Heavy metals and inorganic agents: Mercury; IN: Clinical management of poisoning and drug overdose; 2nd ed.; LM Haddad, JF Winchester (Eds.); WB Saunders Co; Philadelphia; 1002-1009 (1990)
- 91a **Aronson JK**; Side effects of drugs annuak 27, p.234 (2004)
- 92 **Ashbel SI**; Unithiol in Prophylaxe und Therapie berufsbedingter Vergiftungen mit Quecksilber und dessen organischen Verbindungen; IN: "Tiolovye soedineniya v meditsine; NI Luganskii, VE Petrunkin, PV Rodionov, AI Cherkes (Eds.); Meditsinskoe Izdatel'stvo USSR Kiev, S.161-168 (1959)
- 93 **Ashizawa N, Okumura H, Kobayashi F, Aotsuka T, Takahashi M, Asakura R, Arai K, Matsuura A**; Inhibitory activities of metal chelators on endothelin-converting enzyme. I In vitro studies; Biol. Pharm. Bull. 17(2) 207-211 (1994)
- 94 **Ashizawa N, Okumura H, Kobayashi F, Aotsuka T, Takahashi M, Asakura R, Arai K, Matsuura A**; Inhibitory activities of metal chelators on endothelin-converting enzyme. II In vivo studies; Biol. Pharm. Bull. 17(2) 212-216 (1994)
- 95 **Ashton CE, Hla KK, Mant T, Volans G**; 2,3-Dimercaptopropane-1-sulfonate (DMPS) in the treatment of heavy metal poisoning, an effective and potentially life saving treatment?; Annual Meeting of European Association of Toxicology and Poison Control Centres Meeting, Istanbul 1992
- 96 **Ashton CE, House I, Volans G**; A case of severe intravenous metallic poisoning managed successfully with prolonged Dimercapto-1-propanesulphonate therapy; Annual Meeting of European Association of Toxicology and Poison Control Centres Meeting, Istanbul 1992
- 97 **Ashton CE**; A case of severe intravenous metallic poisoning managed successfully with prolonged Dimercapto-1-propanesulphonate therapy; Annual Meeting of European Association of Poison Control Centres, Münster 1989
- 98 **Ashton CE, House I**; Two cases of severe inorganic mercury ingestion treated with Dimercapto-1-propane sulphonate; Annual Meeting of European Association of Poison Control Centres, Münster 1989
- 99 **Astorga BO, Pelis RM, Wright SH**; Interaction of mercapto-containing sulfonates with human, rabbit and mouse orthologs of OAT1 and OAT3; FASEB J. 20 A1239 (2006)
- 100 **Aubakirova KK, Ospanova AK, Ospanov KK, Shabikova GK, Seilkhanova GA**; Synthesis and physicochemical study of the properties of the chromium(V) complex with unithiol; Izv. Nats. Akad. Nauk. Resp. Kaz., Ser. Khim (1) 59-64 (1995) [Abstract]
- 101 **Auer C, Ducrey N, Uffer S, Othenin-Girard P, Herbort CP**; Self-mutilating intraocular injection of metallic mercury; Arch. Ophthalmol. 115 (4) 556 - 557 (1997)
- 102 **Autenrieth T, Schmidt T, Haberscheid W**; Bleivergiftung durch griechische Keramiktaße; Dtsch. Med. Wochenschr. 123(12) 353-358 (1998)
- 103 **Avdeef A, Chemotti AR**; Cadmium binding by biological ligands. 4 Polynuclear complexes of cadmium with 2,3-dimercaptopropane-1-sulphonic acid; J. Chem. Soc. Dalton Trans. (5) 1189-1194 (1991)
- 104 **Aymaz S, Groß O, Krakamp B, Ortman M, Diener HP, Weber M**; Membranous nephropathy from exposure to mercury in the fluorescent-tube-recycling industry; Nephrol. Dial. Transplant. 16 2253-2255 (2001)
- 105 **Bader T, Hoffmann HM**; Letter to the Editor - Dimercapto-1-propanesulfonic Acid (DMPS); Townsend Letter 2/2006
- 106 **Baert A, Danel V**; Armes chimiques: EMC Toxicologie Pathologie 1(3) 117-123 (2004)
- 107 **Baga KM**; Taking a bite out of the harmful effects of mercury in dental fillings: Advocating for national legislation for mercury amalgams; J. Law Health 20(7) 169-197 (2006)
- 108 **Bagiyan GA, Koroleva IK, Soroka NV, Ufimtsev AV**; Complexes of copper(I) with dimercapto compounds as catalysts for oxidation of mercaptans and hydrogen sulfide with molecular oxygen in aqueous solutions; Russ. J. Appl. Chem. 76(1) 88-94 (2003)
- 109 **Bagiyan GA, Koroleva IK, Soroka NV, Ufimtsev AV**; Oxidation of thiol compounds by molecular oxygen in aqueous solutions; Russ. Chem. Bull. 52(5) 1135-1141 (2003)
- 110 **Bahn A, Knabe M, Hagos Y, Rödiger M, Godehardt S, Graber-Neufeld DS, Evans KK, Burckhardt G, Wright SH**; Interaction of the metal chelator 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate with the rabbit multispecific organic anion transporter 1 (rbOAT1); Mol. Pharmacol. 62(5) 1128-1136 (2002)
- 111 **Bai H, Zhang S, Sun C**; Observation of clinical symptom of acute tetramethylene disulfotetramine poisoning and evaluation of therapeutic effects of sodium dimercaptopropanesulfonate on poisoning; Xiandai Yufang Yixue 33(6) 868-869 (2006) [Abstract]
- 112 **Bai H, Zhang S, Zhang H, Ji J, Ma P, Wang H, Bai Y, Zhou X, Ding M, Lu X, Sun C**; Evaluation of therapeutic project on acute tetramethylene disulphotetramine poisoning and effects on intelligence in children; Zhonghua Yufang Yixue Zazhi 39(2) 95-98 (2005) [Abstract]
- 113 **Bakhishev GV**; Cysteine activity in the poisoning of animals by various aliphatic series halogenated hydrocarbons; Farmakol. Toksikol. 41(3) 342-344 (1978) [Abstract]
- 114 **Bakir F, Al-Khalidi A, Clarkson TW, Greenwood MR**; Clinical observations on treatment of alkylmercury poisoning in hospital patients; Bull. WHO 53 87-92 (1976)
- 115 **Bakir F**; Methylmercury poisoning in Iraq; J. Kwt. Med. Assoc. 8(4) 223-226 (1974)
- 116 **Bakka A, Aaseth J, Rugstad HE**; Influence of certain chelating agents on egress of cadmium from cultured epithelial cells containing high amounts of metallothionein: a screening of Cd-releasing and toxic effects; Acta Pharmacol. Toxicol. 49(5) 432-437 (1981)
- 117 **Bakka A, Aaseth J**; Cadmium excretion in mice given dimercaptopropanesulphonate and some other complexing dithiols; Arh. Hig. Rada Toksikol. 30(Suppl.) 183-189 (1979)

- 118 **Balan GM, Yurchenko IV, Ignatenko LI, Prodanchuk GN, Gil LN, Stahovich VI, Golovanova NN**; To clinical aspect and treatment of neurologic and abdominal disturbances with the chronic lead intoxication; *Modern Problems of Toxicology* (4) (2003)
- 119 **Balatskii KP**; Use of unithiol and dicalptol in arsenic poisoning of cattle; *Materialy 8-01 (Vos'mos) Nauchn. Konf. po Farmakol., Moscow, Sb. 1963*, 158-159 [Abstract]
- 120 **Balatskii KP**; The effect of unithiol on biochemical changes in the blood of rabbits and dogs with experimental arsenic poisoning; *Nauk. Pratsi. Vet. Fak. L'vivs'k. Zoovet. Inst. 12* 20-23 (1963) [Abstract]
- 121 **Baldwin DR, Marshall WJ**; Heavy metal poisoning and its laboratory investigation; *Ann. Clin. Biochem.* 36(3) 267-300 (1999)
- 122 **Balykin NS, Sedov KR, Kovaleva VS**; Verfahren zur Entfernung von Quecksilber aus dem Abwasser; Patent UdSSR 660 942 vom 15.5.1979 [Deutsche Übersetzung]
- 123 **Bannasch L, Schleicher P**; Immunstatus vor und nach Quecksilbermobilisation; *Natur & Ganzheitsmedizin* (4) 53 - 56 (1991)
- 124 **Barceloux DG**; Cobalt; *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 37(2) 201-206 (1999)
- 125 **Barceloux DG**; Copper; *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 37(2) 217-230 (1999)
- 126 **Barceloux DG**; Zinc; *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 37(2) 279-292 (1999)
- 127 **Barceloux DG**; Manganese; *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 37(2) 293-307 (1999)
- 128 **Bartram F, Höhne I, von Baehr V, Thill R, Meisch JP**; Umweltmedizinischer Anamnese Pfad in der Zahnmedizin /Umwelt-ZahnMedizin - Empfehlungen des Arbeitskreises Zahnmedizin des Deutschen Berufsverbandes der Umweltmediziner e.V.; *Umwelt-Medizin-Gesellschaft* 20(2) 89-98 (2007)
- 129 **Baruthio F**; Toxic effects of chromium and its compounds; *Biol. Trace Elem. Res.* 32145-153 (1992)
- 130 **Basinger MA, Jones MM, Holscher MA, Vaughn WK**; Antagonists for acute oral cadmium chloride intoxication; *J. Toxicol. Environ. Health* 23(1) 77-89 (1988)
- 131 **Basinger MA, Gibbs SJ, Forti RL, Mitchell WM, Jones MM**; Antidotes for gold(sodium bis (thiosulfato)gold(I)) intoxication in mice; *J. Rheumatol.* 12(2) 274-278 (1985)
- 132 **Basinger MA, Jones MM, McCroskey SA**; Antidotes for acute bismuth intoxication; *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 20(2) 159-165 (1983)
- 133 **Basinger MA, Jones MM, Shinobu LA**; Structural requirements for chelate antidotes for acute cadmium intoxication; *J. Inorg. Nucl. Chem.* 43(11) 3039-3042 (1981)
- 134 **Basinger MA, Casas JS, Jones MM, Weaver DD, Weinstein NH**; Structural requirements for Hg(II) antidotes; *J. Inorg. Nucl. Chem.* 43 1419-1425 (1981)
- 135 **Basinger MA, Jones MM**; Structural requirements for chelate antidotal efficacy in acute antimony(III) intoxication; *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 32(2) 355-363 (1981)
- 136 **Basinger MA, Jones MM**; Chelate antidotal efficacy in acute zinc intoxication; *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 33(2) 263-272 (1981)
- 137 **Basinger MA, Jones MM, Tarka MP**; Relative efficacy of chelating agents as antidotes for acute nickel(II)acetate intoxication; *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 30(1) 133-141 (1980)
- 137a **Bateman DN**; The epidemiology of poisoning; *Medicine* 35(10) 537-539 (2007)
- 138 **Batora I, Tepy I, Ulicna O, Kostolanska K, Urbanova E, Plackova S, Kresanek J**; Intrabronchial aspiration of elemental mercury: A 14 month follow-up; *XXI Int. Congress EAPCCI, Barcelona* (2001)
- 139 **Batora I, Mrazova J, Ulicna O, Plackova S, Kresanek J, Urbanova E**; Intravenous elemental mercury intoxication in a drug addict; *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 38(2) 254 (2000)
- 140 **Battistone GC, Miller RA, Rubin M**; The use of 2,3-dimercaptopropane sodium sulfonate (DMPS) in mercury chelation therapy; *IN: Clinical chemistry and chemical toxicology of metals; SS Brown (Ed.), Amsterdam, Elsevier Press/North-Holland*, pp. 221-224 (1977)
- 141 **Baud FJ, Borron SW, Bismuth C**; Modifying toxicokinetics with antidotes; *Toxicol. Lett.* 82/83 785-793 (1995)
- 142 **Baum CR**; Treatment of mercury intoxication; *Curr. Opin. Pediatr.* 11(3) 265-268 (1999)
- 143 **Bayer W**; Harnausscheidung der Elemente Quecksilber, Kupfer und Zink bei Amalgamträgern vor und nach Behandlung mit einem Komplexbildner (DMPS); *Erfahrungsheilkunde* 41(10) 628-633 (1992)
- 144 **Bearer CF**; How are children different from adults?; *Environ. Health Perspect.* 103(Suppl.6) 7-12 (1995)
- 145 **Behari JR, Gupta S, Srivastava S, Srivastava RC**; Use of liposome encapsulated sodium 2,3-dimercaptopropanesulfonate (DMPS) in the treatment of mice loaded with cadmium; *J. Environ. Sci. Health A25(6)* 597-610 (1990)
- 146 **Behnke W, Schulz JH**; Allergische Reaktionen auf Hilfsstoffe von Arzneimitteln am Beispiel einer Quecksilberallergie; *Umwelt-Medizin-Gesellschaft* 13(3) 248-252 (2000)
- 147 **Behnke W, Schulz JH**; Kopfschmerz und Migräne: Schon mal an Amalgam gedacht?; *Der Allgemeinarzt* 17(11) 1222-1223 (1995)
- 148 **Belgova IN**; Effect of unithiol on the toxicity of embitol in mice of different age groups; *Farmakol. Toksikol.* 33(2) 216-219 (1970) [Abstract]
- 149 **Belgova IN**; The effect of ethylenediamineacetates and sodium dimercaptopropane-sulfonate upon hemolytic activity of the clostridium perfringens α -Toxin; *Farmakol. Toksikol.* 32(6) 707-710 (1969)
- 150 **Belgova IN**; Action of mercapto compounds on novembichin poisoning in mice of different ages; *Farmakol. Toksikol.* 31(6) 738-741 (1968) [Abstract]
- 151 **Belgova IN**; Sodium dimercaptopropanesulfonate (unithiol) as antidote in novembichin poisoning; *Tr. Leningrad Pediat. Med. Inst.* 32 25-28 (1965) [Abstract]

- 152 **Belgova IN**; A study of the effect of sodium dimercaptopropanesulfonate (Unithiol) and EDTA on the activity of streptolysin O; *Farmakol Toksikol.* 27(2) 231-234 (1964) [Abstract]
- 153 **Belonozhko GA, Vitte-Drozdovskaya VI, Kefili EI, Shchepotin BM**; The administration of a new antidote - Unithiol - for poisonings caused by arsenic and mercury compounds; *Vrach. Delo* (1) 87 (1957) [Abstract]
- 154 **Belyaeva LN, Klyushina LV**; Biochemical indexes in intoxication with chromium compounds and clinical and experimental treatment with Unithiol; *Vopr. Gigieny Prof. Patol. Toksikol. Sb. Sverdlovsk* 413-417 (1964) [Abstract]
- 155 **Bennett DW, Huang L, Dill K**; Semiempirical self-consistent field (CNDO) calculation of arsenical-antidotes adducts; *Chem. Res. Toxicol.* 5(1) 5-7 (1992)
- 155a **Bennett P**; Working up the toxic patient: Practical intervention and treatment strategies; 13th International Symposium of The Institute for Functional Medicine (2006)
- 156 **Bennett TA, Edwards BS, Sklar LA, Rogelj S**; Sulfhydryl regulation of L-selectin shedding: Phenylarsine oxide promotes activation-independent L-selectin shedding from leukocytes; *J. Immunol.* 164 4120-4129 (2000)
- 157 **Benov LC, Ribarov SR, Monovich OH**; Study of activated oxygen production by some thiols using chemiluminescence; *Gen. Physiol. Biophys.* 11(2) 195-202 (1992)
- 158 **Benov LC, Benchev IC, Monovich OH**; Thiol antidotes effect on lipid peroxidation in mercury-poisoned rats; *Chem. Biol. Interact.* 76(3) 321-332 (1990)
- 159 **Benov LC, Monovich OH, Benchev IC**; Effect of DMPS and D-penicillamine on the level of lipid peroxidation products in metal-poisoned rats; *Plzen. Lek. Sborn.* 56(Suppl.) 177 (1988)
- 160 **Berger J**; Erste Hilfe im Betrieb; *BGI Information* 509 - (Oktober 2004)
- 161 **Bernal J, Lee JH, Cribbs LL, Perez-Reyes E**; Full reversal of Pb⁺⁺ block of L-type Ca⁺⁺ channels requires treatment with heavy metal antidotes; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 282(1) 172-180 (1997)
- 162 **Berisha A, Buznikov GA, Malchenko LA, Rakic L**; Action of heavy metal salts on the development of sea urchin embryos and on protein synthesis by the cells of transplantable mouse tumors; *Ontogenez* 14(2) 173-179 (1983) [Abstract]
- 163 **Berlin M, Zalups RK, Fowler BA**; Mercury; IN: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg LT (Eds.); *Handbook on the Toxicology of Metals*, 3rd Edition; Academic Press Inc. 675-729 (2007)
- 164 **Bernard S, Enayati A, Roger H, Binstock T, Redwood L, McGinnis W**; Autism: a novel form of mercury poisoning; www.nomercury.org/science/documents/A_unique_type_of_mercury_poisonig_2000.pdf (2000)
- 165 **Bertram HP**; Amalgam - Toxikologische Aspekte; www.lanisa.de/umweltmedizin/amalgam.htm (1994)
- 166 **Bertram HP**; Spurenelemente-Analytik, ökotoxikologische und medizinisch-klinische Bedeutung; *Urban & Schwarzenberg* (1992)
- 167 **Bertram HP, Kemper FH, Jekat FW, Winterberg B**; Clinical application of DMPS in intoxications with inorganic compounds; Annual Meeting of European Association of Poison Control Centres, Münster 1989
- 168 **Bertram HP, Kemper FH, Khayyal MT**; Verwendung von Alkalisalzen der Dimercaptopropan-1-sulfonsäure bei der Behandlung von Schistosomiasis; *Offenlegungsschrift DE 29 01 350* (1980)
- 169 **Bertsche T, Schulz M**; Succimer zur Ausleitungstherapie?; *Pharm. Ztg.* 148(25) 2274-2276 (2003)
- 170 **Beuse W**; Sammlung Patienteninformationen; www.akdoc.de/download/allg_info.pdf (2004)
- 171 **Bialonczyk C, Partsch H, Donner A**; Bleivergiftung durch Langzeitanwendung von Diachylonsalbe; *Z. Hautkr.* 64(12) 1118-1120 (1989)
- 172 **Bieger WP, Noppeney H, Mayer W, von Baehr R**; Immuntoxikologie der Dentalmetalle; *Z. Umweltmedizin* 5(4) 232-238 (1997)
- 173 **Birkmayer JGD**; Ein Brief an die Helden der Amalgamdiskussion; *Forum Prakt. Allgem. Arztes* 29(1) 23-24 (1990)
- 174 **Birkmayer JGD, Daunderer M, Reschenhofer E**; Quecksilberdepots im Organismus korrelieren mit der Anzahl der Amalgamfüllungen; *Biol. Zahnmedizin* 6(2) 57-61 (1990)
- 175 **Bismuth C, Borron SW, Baud FJ, Barriot P**; Chemical weapons: Documented use and compounds on the horizon; *Toxicol. Lett.* 149(1-3) 11-18 (2004)
- 176 **Bittel GI, Wrbitzky R**; Amalgam: Ich habe Hunderte entgiftet; *Medical Tribune* (1995)
- 177 **Blair W**; Arsenic Poisoning and McGuff Compounding Pharmacy http://www.mcguffpharmacy.com/News%20Room/arsenic_poisoning_in_main.htm (2003)
- 178 **Blanusa M, Varnai VM, Piasek M, Kostial K**; Chelators as antidotes of metal toxicity: Therapeutic and experimental aspects; *Curr. Med. Chem.* 12(23) 2771-2794 (2005)
- 179 **Blanusa M, Prester L, Radic S, Kargacin B**; Inorganic mercury exposure, mercury-copper interaction, treatment in rats; *Environ. Health Perspect.* 102(Suppl. 3) 305-307 (1994)
- 179a **Blaurock-Busch E, VanderSchaar P**; Chelating corner; *Townsend Letter* June 2007
- 180 **Blaurock-Busch E**; Antidota - Chelattherapie-Handbuch mit Anwendungsbeispielen und wichtigen Hinweisen; 1. Auflage, MICRO TRACE MINERALS (2006)
- 181 **Blaurock-Busch E**; Tabak - Medizin, Genussmittel oder Gift deines Lebens?; *Comed* (10) 58-59 (2005)
- 182 **Bleul G**; Anleitung zur Ausleitung-oder: Sinn und Unsinn von Drainagemitteln, potenzierten Giften und standardisierter Begleittherapie; *Allg. Homöopath. Z.* 241(5) 188-197 (1996)
- 183 **Blumer W, Epper M**; Detection of amalgam-induced mercury poisoning by DMPS-elimination test; *Plzen. Lek. Sborn.* 71(Suppl.) 41-42 (1996)
- 184 **Böckers M, Wagner R, Oster O**; Nageldyschromie als Leitsymptom einer chronischen Quecksilberintoxikation durch ein kosmetisches Bleichmittel; *Z. Hautkr.* 60(10) 821-829 (1985)
- 185 **Böckers M, Schönberger W, Oster O, Neumann P**; Inhalative Quecksilbervergiftung unter dem klinischen Bild einer Akrodyne (Selter-Swift-Feer); *Dtsch. Med. Wochenschr.* 108(21) 825-828 (1983)

- 186 **Bogdan GM, Dart RC**; Summary report: Clinical experience with DMPS; Unpublished Results (2001)
- 187 **Bogdan GM, Aposhian HV, Aposhian MM, Hurlbut KM, Dart RC**; Diagnostic use of 2,3-dimercapto-1-propane sulfonate (DMPS) to assess mercury exposure; SOT Annual Meeting (1999)
- 188 **Bogle RG, Shanmugalingham S, Ross S, Oyenubi A, House I, Jones AL, Volans G**; A case of serious bismuth poisoning treated with early DMPS without sequela of renal failure; J. Toxicol. Clin. Toxicol. 38(2) 253-254 (2000)
- 189 **Bogomilskii MR, Diakonova IN, Poliakov VG, Rakhmanova IV, Stakhovskaia OA, Tikhomirov AM**; Ototoxic effect and its prevention in administration of cisplatin; Vestnik Otorinolaringologii (2) 7-10 (2002) [Abstract]
- 190 **Bogumil R, Namgaladze D, Schaarschmidt D, Schmachtel T, Hellstern S, Mutzel R, Ullrich V**; Inactivation of calcineurin by hydrogen peroxide and phenylarsine oxide. Evidence for a dithiol–disulfide equilibrium and implications for redox regulation; Eur. J. Biochem. 267 1407-1415 (2000)
- 191 **Bogush TA, Donenko FV, Saprykina VS**; Unithiol and thymidine influence on toxicity and therapeutic effect of adriamycin; Vopr. Onkol. 32(5) 58-63 (1986) [Abstract]
- 192 **Böhmer G, Hahn B**; Quecksilber-Mobilisation mit dem Komplexbildner DMPS (Dimaval) bei ärztlichem und zahnärztlichem Personal im Vergleich; Der Artikulator (30) 11-12 (1989)
- 192a **Bolshoy DV, Pykhteeva EG, Shafran LM, Burlak GF**; Poisonings with mercury - A lasting problem; Toxicol. Lett. 164S s102-s103 (2006)
- 193 **Bolt HM, Greim H, Marquardt H, Neumann HG, Oesch F, Ohnesorge FK**; Stellungnahme der Beratungskommission Toxikologie der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie DGPT zur Toxizität von Zahnfüllungen aus Amalgam; Schweiz. Rundschau Med. 79(9) 186-187 (1990)
- 194 **Bonnet E**; Diaplazentärer Schadstofftransfer belastet Feten; Mineraloscop 1 16 (1996)
- 195 **Bonnet E, Bonnet M**; Amalgamauswirkungen bei Säuglingen - Beziehungen zum SIDS; IN: Prävention, Diagnose und Therapie von Umwelterkrankungen, Kongressband vom VI. Stuttgarter Mineralstoff-Symposium S.123-131 (1993)
- 195a **Borges VC, Nogueira CW**; The role of thiol-reducing agents on modulation of glutamate binding induced by heavy metals in platelets; Toxicol In Vitro in press (2008)
- 196 **Borges VC**; Modulation of glutamatergic system in platelets: Effect of heavy metals and organochalcogens; Dissertation Universität Santa Maria, RS, Brasil (2007)
- 197 **Borho K**; Zinn und das weibliche Endokrinum - Zinnkonzentrationen im Urin und Speichel bei Frauen mit Fertilitätsproblematik und anderen endokrinen Störungen; Dissertation Universität Heidelberg (2001)
- 198 **Borokhov AI, Gurichev VV**; Adrenal Cortex function in patients suffering from chronic mercury poisoning and in mercury carriers; Gig.Tr.Prof.Zabol. 14(8) 22-25 (1970) [Abstract]
- 199 **Böse-O'Reilly S, Drasch G, Beinhoff C, Maydl S, Vosko MR, Roider G, Dzaja D**; The Mt. Diwata study on the Philippines 2000 - Treatment of mercury intoxicated inhabitants of a gold mining area with DMPS (2,3-Dimercapto-1-propane-sulfonic acid, Dimaval); Sci. Total Environ. 307(1-3) 71-82 (2003)
- 200 **Böse-O'Reilly S**; Multiple manifestations of mercury intoxication; Environmental Threats to the Health of Children: Hazards and Vulnerability, Bangkok, Thailand, 3-7 March 2002 [Abstract]
- 201 **Böse-O'Reilly S, Drasch G, Eife R, Laub MC**; Chronische Metallintoxikationen als Ursache neuropädiatrischer Erkrankungen; Pädiatr. Praxis 45 183-197 (1993)
- 202 **Bosque MA, Domingo JL, Paternain JL, Llobet JM, Corbella J**; Evaluation of the developmental toxicity of 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate (DMPS) in mice. Effect on mineral metabolism; Toxicology 62(3) 311-320 (1990)
- 203 **Bottei EM, Gottsch SG**; Minimal local availability of DMPS: A cause of concern in cases of severe arsenic poisoning; Clin. Toxicol. 44(5) 674-675 (2006)
- 203a **Bradberry SM**; Copper; Medicine 35(11) 608 (2007)
- 203b **Bradberry SM**; Mercury; Medicine 35(12) 632 (2007)
- 203c **Bradberry SM, Vale A**; Management of poisoning: antidotes; Medicine 35(10) 562-564 (2007)
- 203d **Bradberry SM**; Mercury; Medicine 31(10) 59-60 (2003)
- 204 **Bradberry SM, Vale JA**; Mercury vapour intoxication: Features and management; XXI Int. Congress EAPCCI, Barcelona (2001)
- 204a **Bradstreet J**; Advanced biomedical treatments using new biomarkers; 2nd Asian Autism Conference, Hong Kong 2007
- 205 **Brandao R, Santos FW, Farina M, Zeni G, Bohrer D, Rocha JB, Nogueira CW**; Antioxidants and metallothionein levels in mercury-treated mice; Cell. Biol. Toxicol. 22(6) 429-438 (2006)
- 206 **Brandao R, Santos FW, Zeni G, Rocha JBT, Nogueira CW**; DMPS and N-acetylcysteine induced renal toxicity in mice exposed to mercury; Biometals 19(4) 389-398 (2006)
- 207 **Brawer-Tschernobilskaia B, Belonoschka E**; Unithiol in der Therapie von Schwermetallintoxikationen; IN: Tiolovye Soyedineniyav Meditsine, NN Luganskii, VE Petrunkin, PV Radionov, AJ Cherkes (Eds.); Gos. Med. Idz. Ukrain, SSR, Kiev, pp.139-143 (1959) [Deutsche Übersetzung]
- 208 **Brehler R, Panzer B, Forck G, Bertram HP**; Quecksilbersensibilisierung bei Amalgamfüllungen - Beurteilung aus dermatologischer Sicht; Dtsch. Med. Wochenschr. 118(13) 451-456 (1993)
- 209 **Brent J**; Mysteries of the mysterious metal – When and if mercury should be chelated; Clin. Toxicol. 44 473-475 (2006)
- 210 **Breslavets VI, Durnev VI**; Use of unithiol in acute blood losses; Farmakol. Toksikol. 34(5) 598-601 (1971) [Abstract]
- 211 **Bridges BA, Koch R**; Radiation protection by some sulfhydryl derivatives of pyridoxine and a new BAL preparation; Int. J. Rad. Biol. 3(1) 49-58 (1961)

- 211a **Bridges CC, Joshee L, Zalups RK**; Multidrug resistance proteins and the renal elimination of inorganic mercury mediated by DMPS or DMSA; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 324(1) 383-390 (2008)
- 212 **Brock N, Pohl J, Stekar J**; Studies on the urotoxicity of oxazaphosphorine cytostatics and its prevention. 2 Comparative study of the uroprotective efficacy of thiols and other sulfur compounds; *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 17(11) 1155-1163 (1981)
- 213 **Brockmann J, Maus S, Haberkorn U, Rösch F**; Darstellung verschiedener Nitrophenyl-Dithiarsinanyl-Strukturen zur Markierung rekombinanter Proteine für die Gentherapie; Jahresbericht Institut für Kernchemie, Universität Mainz (1999)
- 214 **Brodkin E, Copes R, Mattman A, Kennedy J, Kling R, Yassi A**; Lead and mercury exposures: Interpretation and action; *Can. Med. Assoc. J.* 176(1) 59-63 (2007)
- 215 **Brockstedt M, Oberdisse U**; Acute childhood lead encephalopathy can be treated effectively with DMPS alone - Report of 4 cases; Meeting of the European Poison Control Centers, Oslo (1997)
- 216 **Buchet JP, Lauwerys RR**; Influence of 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate and dimercaptosuccinic acid on the mobilization of mercury from tissues of rats pretreated with mercuric chloride, phenylmercury acetate or mercury vapors; *Toxicology* 54(3) 323-333 (1989)
- 217 **Buchet JP, Lauwerys R**; Role of thiols in the in-vitro methylation of inorganic arsenic by rat liver cytosol; *Biochem. Pharmacol.* 37(16) 3149-3153 (1988)
- 218 **Bulman RA**; The chemistry of chelating agents in medical sciences; *IN: Structure and Bonding* 67 91-141 (1987)
- 219 **Burckhardt BC, Drinkuth B, Menzel C; König A, Steffgen J, Wright SH, Burckhardt G**; The renal Na⁺-dependent dicarboxylate transporter, NaDC-3, translocates dimethyl- and disulfhydryl-compounds and contributes to renal heavy metal detoxification; *J. Am. Soc. Nephrol.* 13(11) 2628-2638 (2002)
- 220 **Burckhardt G**; Physiology and pathophysiology of renal organic anion transporters 1 and 3 (OAT1 and OAT3); Leopoldina Symposium „Epithelial Transport of Ions Health and Disease“, Halle (2003)
- 221 **Burckhardt G, Wolff NA, Bahn A**; Molecular characterization of the renal organic anion transporter 1; *Cell Biochem. Biophys.* 36(2-3) 169-174 (2002)
- 221a **Burtscher E**; Aktuelle Aussagen und Richtlinien in der modernen AK; *Med. J. Appl. Kinesiology* 19 5-7 (2003)
- 222 **But TS**; Role of thiols in amyloidogenesis; *Vestn. Akad. Med. Nauk. SSSR* (8) 31-41 (1980) [Abstract]
- 223 **Busam A**; Die Quecksilberausscheidung im Urin nach intravenöser DMPS-Gabe bei Frauen mit Amalgamfüllungen; Dissertation Universität Heidelberg (1999)
- 224 **Butler AR, Elkins-Daukes S, Parlin D, Williams DLH**; Direct NO group transfer from S-nitrosothiols to iron centres; *Chem. Commun.* 7(18) 1732-1733 (2001)
- 225 **Buttar R**; Transdermal delivery systems and transdermal chelation preparations; WO Patent 2005/107 723 A3 (2006)
- 226 **Buttar R**; Buttar Autism Treatment Protocol - Advanced Concepts in Medicine / Center for Advanced Medicine; <http://defeatautismyesterday.com/tddmpspro.pdf> (2004)
- 227 **Butz JA, Burritt MF**; Heavy Metals - Toxicity and Testing for Today's Labs; *Clinical Laboratory News* 12-14 (September 2005)
- 228 **Butz S, Gerhard I, Krähe J, Waldbrenner A**; Chlorkohlenwasserstoffe (CKW) und Schwermetallbelastung bei Frauen mit Abortanamnese; *Arch. Gynecol. Obstet.* 254(1-4) 1294-1296 (1993)
- 229 **Bystryakov VP, Lanin SN, Arzamastsev AP**; Use of dual detectors for the determination of aliphatic sulfhydryl compounds by HPLC; *Pharm. Chem. J.* 25(2) 136-139 (1991)
- 230 **Bystryakov VP, Lanin SN**; Dependence of the retention of biologically active derivatives of aliphatic thiols on their nature and composition of mobile phase in reversed-phase HPLC; *Zh. Anal. Khim.* 45(10) 1955-1959 (1990) [Abstract]
- 231 **Cabelkova Z, Mencik M, Cikrt M, Lukas E, Urban P, Musil J, Krombholzova L, Madlo Z, Svobodova M, Roth Z**; Mobilization of mercury from the organism by sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulphonate in persons exposed to mercury; *Pracov. Lek.* 36(5) 158-162 (1984) [Abstract]
- 232 **Caisova D, Eybl V**; The effect of cadmium and chelating agents on CuZn-Superoxidedismutase activity in liver of mice; *Plzen. Lek. Sborn.* 56(Suppl.) 137-139 (1988)
- 233 **Caisova D, Eybl V**; The influence of chelating agents on lipid peroxidation and glutathione level in liver of mice; *Plzen. Lek. Sborn.* 49(Suppl.) 243-246 (1985)
- 234 **Calderon RL, Abernathy CO, Thomas DJ**; Consequences of acute and chronic exposure to arsenic in children; *Pediatr. Ann.* 33(7) 461-466 (2004)
- 235 **Campbell JR, Clarkon TW, Omar MD**; The therapeutic use of 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate in two cases of inorganic mercury poisoning; *JAMA* 256(22) 3127-3130 (1986)
- 236 **Canty AJ, Moors PW, Deacon GB**; Octanol/water partition coefficients as a model for assessing antidotes for methylmercury(II) poisoning and for studying mercurials with medicinal applications; *J. Inorg. Biochem.* 22 65-72 (1984)
- 237 **Cao BJ; Chen ZK; Chi ZQ**; Antidotal effects of sulfhydryl compounds on acute poisonings by sodium ammonium dimethyl-2-(propane-1,3-dithiosulfate) monohydrate, nereistoxin and cartap; *Chung. Kuo. Yao. Li. Hsueh. Pao.* 11(2) 180-184 (1990) [Abstract]
- 237a **Caravati EM, Erdman AR, Christianson G, Nelson LS, Woolf AD, Booze LL, Cobaugh DJ, Chyka PA, Scharma EJ, Manoguerra AS, Troutman WG**; Elemental mercury exposure: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management; *Clin. Toxicol.* 46(1) 1-21 (2008)
- 238 **Carranza-Rosales P, Guzman-Delgado NE, Cruz-Vega DE, Balderas-Renteria I, Gandolfi AJ**; DMPS reverts morphologic and mitochondrial damage in OK cells exposed to toxic concentrations of HgCl₂; *Cell Biol. Toxicol.* 23(3) 163-186 (2007)

- 239 **Carvalho MC, Franco JL, Ghizoni H, Kobus K, Nazari EM, Rocha JB, Nogueira CW, Dafre AL, Müller YM, Farina M**; Effects of 2,3-dimercapto-1-propanesulfonic acid (DMPS) on methylmercury-induced locomotor deficits and cerebellar toxicity in mice; *Toxicology* 239(3) 195-203 (2007)
- 240 **Casa JS, Jones MM**; Mercury(II) complexes with sulfhydryl containing chelating agents; Stability constant in consistencies and their resolutions; *J. Inorg. Nucl. Chem.* 42 99-102 (1980)
- 241 **Cascorbi IC, Knorr U, Schiele R, Petschelt A**; Ergebnisse aus dem Erlanger Untersuchungszenrum Amalgam; *Dtsch. Zahnärztl. Z.* 49(11) 936-939 (1994)
- 242 **Catsch A, Harmuth-Hoene AE**; Pharmacology and applications of agents used in heavy metal poisoning; *Pharmac. Ther.* A1 1-118 (1976)
- 243 **Catsch A, Harmuth-Hoene AE**; New developments in metal antidotal properties of chelating agents; *Biochem. Biopharmacol.* 24(17) 1557-1562 (1975)
- 244 **Catsch A**; Dekorporierung radioaktiver und stabiler Metallionen-Therapeutische Grundlagen; Karl Thiemig-Verlag, München; (1968)
- 245 **Catsch A**; Der Einfluß von Chelatbildnern auf das Verhalten von Blei im Organismus; *Arzneim.-Forsch.* 12 924-930 (1962)
- 246 **Chadha IA**; Poisoning; *Indian J. Anaesth.* 47(5) 402-411 (2003)
- 247 **Chakchir BO, Trokhimchuk VV**; Spectrophotometric determination of unithiol; *Farm. Zh. Kiev* (3) 42-45 (1985) [Abstract]
- 248 **Chan CK, Chan YC**; Antidotes for tetramine poisoning; *Hong Kong Med. J.* 12(1) 87 (2006)
- 248a **Chan NWC, Wang Y, Tenn CC, Weiss T, Hancock JR, Chenier CL, Lee WE, Dickinson-Laing T, Gebremedhin MG, Mah DCW**; Rational design of therapeutic and diagnostic against Botulinum Neurotoxin; DRDC Suffield TM 2006-233. Defence R&D Canada – Suffield (2006)
- 249 **Chang SG, Pham E, Littlejohn D, Shi Y**; Development of a metal chelate additive for use in wet limestone systems to remove simultaneously SO₂ and NO_x from flue gas; *Annual Coal Prep., Util. Environ. Control Contract Conf., Proc. 10th National Technical information Service, Springfield, Va, P: 207-214* (1994)
- 250 **Chavdarova V, Stoytchev T**; Influence of 2-mercaptopropionyl-glycine (Thiola), 2,3-dimercaptopropane-1-sulphonate and dehydrocholic acid (Decholine) on the toxicity of copper sulphate and on the distribution of copper in certain organs; *Bull. Inst.Physiol. Bulg. Acad. Sci.* 16 297-303 (1974)
- 251 **Chen F, Zhao Q**; Improved synthesis of unithiol; *Zhongguo. Yiyao. Zazhi.* 22(11) 487-488 (1991) [Abstract]
- 252 **Chen WY, Wang YC, Kuo MS**; Determination of total mercury and methylmercury in human hair by graphite-furnace atomic absorption spectrophotometry using 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate as a complexing agent; *Anal. Sci.* 18(3) 255-260 (2002)
- 253 **Chen ZK, Lu ZQ**; Sodium dimercaptopropane sulfonate as antidote against non-metallic pesticides; *Acta Pharmacol. Sin.* 25(4) 534-544 (2004)
- 254 **Cherian MG, Miles EF, Clarkson TW, Cox C**; Estimation of mercury burdens in rats by chelation with dimercaptopropane sulfonate; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 245(2) 479-484 (1988)
- 255 **Cherian MG**; Unpublished results (1987)
- 256 **Cherian MG**; Estimation of renal burden of metals by chelation with DMPS; *Plzen. Lek. Sborn* 49(Suppl.) 43-46 (1985)
- 257 **Cherian MG**; Chelation of cadmium without increased renal cadmium deposition; *Environ. Health Perspect.* 54 243-248 (1984)
- 258 **Cherian MG, Onosaka S, Carson GK, Dean PA**; Biliary excretion of cadmium in rat. V Effects of structurally related mercaptans on chelation of cadmium from metallothionein; *J. Toxicol. Environ. Health* 9(3) 389-399 (1982)
- 259 **Cherian MG**; Biliary excretion of cadmium in rat. IV Mobilization of cadmium from metallothionein by 2,3-dimercaptopropanol; *J. Toxicol. Environ. Health* 6(2) 393-401 (1980)
- 260 **Cherkes AI, Braver-Chernobulskaya, BS**; Unithiol-ein Antidot gegen Kobalt; *Farmakol. Toksikol.* 21(3) 59-63 (1958) [Deutsche Übersetzung]
- 261 **Chesnokova NP, Kulyash, GY**; On the mechanism of energy dependent ion transport across biochemical membrane in botulinum toxin poisoning; *Biull. Eksp. Biol. Med.* 94(9) 29-31 (1982) [Abstract]
- 262 **Chetty CS, Cooper A, McNeil C, Rajanna B**; The effects of cadmium in vitro on adenosine triphosphatase system and protection by thiol reagents in rat brain microsomes; *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 22(4) 456-458 (1992)
- 263 **Chetverikov GN, Smirnova VV, Demidova MA**; The effect of sulfur-containing preparations on the development of immediate allergisation; *Farmakol. Toksikol.* 54(1) 43-46 (1991) [Abstract]
- 264 **Chigaev A, Zwartz GJ, Buranda T, Edwards BS, Prossnitz ER, Sklar LA**; Conformational regulation of the $\alpha 4\beta 1$ -integrin affinity by reducing agents: "inside-out" signaling is independent and additive to reduction-regulated integrin activation; *J. Biol. Chem.* 279(31) 32435-32443 (2004)
- 265 **Chin CC**; Detoxification of antimony potassium tartrate by Na-dimercaptopropanesulfonate; *Acta Physiol. Sinica* 22 323-328 (1958) [Abstract]
- 266 **Chisolm JJ**; BAL, EDTA, DMSA and DMPS in the treatment of lead poisoning in children; *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 30(4) 493-504 (1992)
- 267 **Chisolm JJ**; Evaluation of the potential role of chelation therapy in treatment of low moderate lead exposure; *Environm. Health Perspect.* 89 67-74 (1990)
- 268 **Chisolm JJ, Thomas DJ**; The role of DMPS and other chelating agents in the management of childhood poisoning; *IN: Orphan Diseases and Orphan Drugs; IH Scheinberg, JM Walshe (Eds.); Fulbright Papers; pp.86-97* (1986)
- 269 **Chisolm JJ, Thomas DJ**; Use of 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate in treatment of lead poisoning in children; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 235(3) 665-669 (1985)

- 270 **Christen U**; Toxikologie und Vergiftungen; Pharmakurs: Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie WS 2006/07, Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt (2007)
- 271 **Chu CC, Huang CC, Ryu SJ, Wu TN**; Chronic mercury induced peripheral neuropathy; *Acta Neurol. Scand.* 98(6) 461-465 (1998)
- 272 **Cichini GM, Petzl DH, Zeitlhofer J, Wolf C, Meisinger V, Strasser K, Schuster E, Jahn O**; Effekt von DMPS und D-Penicillamin bei inhalativer Intoxikation mit metallischem Quecksilber; *Intensivmed. Notf. Med.* 26(6) 303-306 (1989)
- 273 **Cikrt M, Urban P**; Center for Occupational Health at the National Institute of Public Health - WHO Collaborating Center for Occupational Health; *Cent. Eur. J. Publ. Health* 13(3) 107-111 (2005)
- 274 **Cikrt M, Nerudova J, Cabelkova Z, Frantik E**; Biological monitoring of Hg exposure using DMPS; IN: *Met-Ions-Biol-Med*, 4th Proc-Int-Symp, 411-413, 1996; P. Coltery (Ed.), Philippe Publisher: Libbey Eurotext, Montrouge, Fr, CODEN: 640OAC. (1996)
- 275 **Cikrt M, Cabelkova Z, Lukas E, Urban P, Suckova B, Volf J, Tucek M**; Mobilization of mercury with sodium 2,3-dimercaptopropane sulphonate in dental assistants; *Plzen Lek. Sborn.* 62(Suppl.) 205 (1990)
- 276 **Cikrt M, Lepsi P, Cabelkova Z, Jones MM, Tichy M**; Biliary excretion of metals: A model for testing an efficacy of chelating agents; *Plzen Lek. Sborn.* 49(Suppl.) 153-160 (1985)
- 277 **Cikrt M, Lenger V**; Distribution and excretion of $^{203}\text{Hg}^{2+}$ in rats after unithiol, spironolactone and polythiol resin treatment; *Toxicol. Lett.* 5(1) 51-54 (1980)
- 278 **Cikrt M, Tichy M**; Effect of some chelating agents on biliary excretion of mercury. 1 Excretion kinetics and distribution of mercury in the organism; *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.* 24(3) 346-355 (1980)
- 279 **Cikrt M**; The influence of unithiol and spironolactone on the biliary excretion of ^{203}Hg in rat; *Arch. Toxicol.* 39(3) 219-223 (1978)
- 280 **Clarkson TW**; The toxicology of mercury; *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 34(3) 369-403 (1997)
- 281 **Clarkson TW, Magos L, Cox C, Greenwood MR, Amin-Zaki L, Majeed MA, Al-Damluji SF**; Tests of efficacy of antidotes for removal of methylmercury in human poisoning during the Iraq outbreak; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 218(1) 74-83 (1981)
- 282 **Cline JC**; Mercury toxicity and the use of DMPS chelation; www.karlloren.com/ultrasound/p18.htm (1998)
- 283 **Cohen SM, Arnold LL, Uzvolgyi E, Cano M, St. John M, Yamamoto S, Lu X, Le XC**; Possible role of dimethylarsinous in dimethylarsinic acid-induced urothelial toxicity and regeneration in the rat; *Chem. Res. Toxicol.* 15(9) 1150-1157 (2002)
- 284 **Connett PH, Wetterhahn KE**; In vitro reaction of the carcinogen chromate with cellular thiols and carboxylic acids; *J. Am. Chem. Soc.* 107(14) 4282-4288 (1985)
- 285 **Connett PH, Wetterhahn KE**; Metabolism of the carcinogen chromate by cellular constituents; *Structure Bonding* 54 93-124 (1983)
- 286 **Copeland RL**; Heavy metals and heavy metal antagonists; www.med.howard.edu/pharmacology/handouts/HEAVY%20METALS%20new.ppt (2006)
- 287 **Coveny JR, Robbins MS**; Biodistribution of radiomercury in rabbits and efficacy of dimercaptopropanesulfonic acid (DMPS) and dimercaprol (BAL) to reduce tracer-level kidney burden of radiomercury in rats; *Fed. Proceed.* 45 (3) 440 (1986)
- 288 **Cranton EM**; Testing for toxic elements and chelation mercury; *Clin. Pract. Alternative Med.* 2(1) 56-58 (2001)
- 289 **Crinnion WJ**; Environmental medicine. III: Long-term effects of chronic low-dose mercury exposure; *Altern. Med. Rev.* 5(3) 209-223 (2000)
- 290 **Cuellar-Lopez JA**; Natrium-2,3-Dimercaptopropan-1-Sulfonat-Behandlung bei akuten anorganischen Quecksilbervergiftungen; Dissertation, Universität Münster (1987)
- 291 **Cummings RT, Walsh CT**; Interaction of Tn501 mercuric reductase and dihydroflavin adenine dinucleotide anion with metal ions: Implications for the mechanism of mercuric reductase mediated Hg(II) reduction; *Biochemistry* 31(4) 1020-1030 (1992)
- 292 **Cüppers HJ, Hein D, Pudill R, Schubert GE, Köbberling J**; Kaliumbichromat-Intoxikation – Klinisch-Toxikologischer Case Report; *Intensivmedizin* 25(7) 370 (1988)
- 293 **Cutler AH**; Amalgam illness - diagnosis and treatment. What you can do better. How your doctor can help you; ISBN 0-9676168-0-8 (1999)
- 294 **Dallmann P**; Welche Gefahren können durch Quecksilber entstehen? Amalgam - eine endlose Geschichte; PeDa-Eigenverlag (1995)
- 295 **Dally S**; Les chelateurs; IN: FJ Baud, P Barriot and B Riou (Eds.); *Les Antidotes*; Masson, Paris; pp. 43-62 (1992)
- 296 **Dambite GR**; Successful treatment of lead atrophy of the optic nerve with unithiol; *Oftalmol. Zh.* 21(5) 329-331 (1966) [Abstract]
- 297 **Danilenko VS, Kotii VN**; Ionizing radiation as a possible physical factor of the effect on the biological activity of thiolic compounds; *Farmakol. Toksikol.* 6 106-108 (1971) [English Translation]
- 298 **Dargan P, Dines A, Nash S, Dev S, Thomson J, Greene S, Jones A, Gillies M, Wood D, Black J, Collignon U, Clarke S, Burchett N**; Guideline on Antidote Availability for Accident and Emergency Departments; www.emergencymed.org.uk/BAEM/Clinical%20Effectiveness%20Committee/downloads/Antidote_list-Intro_and_Explanation.pdf (2006)
- 299 **Dargan PI, Giles L, House IM, Murphy N, Wallace CI, Jones AL, Beale R, Thomson AH**; A case of severe mercuric sulfate ingestion treated with 2,3-dimercaptopropane-1-sulphonate (DMPS) and hi-flow hemodiafiltration *Crit Care* 7(3) R1-6 (2003)

- 300 **Dargan PI, Bailey CA, Greene SL, Murray SA, Jones AL**; A case of severe iatrogenic bismuth poisoning; J. Toxicol. Clin. Toxicol. 41(5) 738 (2003)
- 301 **Dargan PI, Jones AL, O'Neill S, Sinnamon DG**; A case of serious bismuth poisoning treated with 2,3-dimercapto-1-sulphonate (DMPS); J. Toxicol. Clin. Toxicol. 39(5) 555 (2001)
- 302 **Darte L, Oginski M, Persson RB**; ^{99m}Tc-unithiol complex, a new radiopharmaceutical for kidney scintigraphy. III Studies of labelling unithiol with ^{99m}Tc; Nuklearmedizin 18(1) 26-35 (1979)
- 302a **Daschner F, Mutter J**; Sondervotum zu „Amalgam: Stellungnahme aus umweltmedizinischer Sicht“, Mitteilung der Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“ des Robert Koch-Instituts, Berlin; Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz 50(11) 1432-1433 (2007)
- 303 **Dauderer M**; Säuglingstod durch mütterliches Amalgam; Dt. Ärzteblatt 102(11) 764 (2005)
- 304 **Dauderer M**; Handbuch der Amalgamvergiftung-Diagnostik, Therapie, Recht; Ecomed-Verlag, Landsberg (1992-1996)
- 305 **Dauderer M**; Handbuch der Umweltgifte-Klinische Umwelttoxikologie für die Praxis; Ecomed-Verlag, Landsberg (1990-2007)
- 306 **Dauderer M**; Metallvergiftungen-Diagnostik und Therapie; Ecomed-Verlag, Landsberg (1995)
- 307 **Dauderer M**; Amalgam; Ecomed-Verlag, Landsberg (1995)
- 308 **Dauderer M**; Kasuistik einer schwersten akuten Quecksilbervergiftung; Persönliche Mitteilung 1994
- 309 **Dauderer M**; Toxikologische Erfahrungen am Menschen; Quecksilber in der Umwelt-Hearing zum Amalgamproblem, Niedersächsisches Umweltministerium (1991)
- 310 **Dauderer M**; Amalgam-Grenzwerte gelten nur für Gesunde!; Dtsch. Z. Biol. Zahnmed. 7(1) 37-38 (1991)
- 311 **Dauderer M**; Amalgamteste; Forum Prakt. Allgem. Arzt 30(2) 64-66 (1991)
- 312 **Dauderer M**; Therapie der Amalgamvergiftung; Forum Prakt. Allgem. Arzt 30 47-49 (1991)
- 313 **Dauderer M**; Die Amalgamvergiftung und ihre medizinische Folgen; Forum Prakt. Allgem. Arzt 30(2) 44-66 (1991)
- 314 **Dauderer M**; Quecksilber-Thermometer zerbissen: Gibt es Nachwirkungen?; Ärztliche Praxis (1991)
- 315 **Dauderer M**; Der amalgamvergiftete Zahnarzt; Dtsch. Zschr. F. Biol. Zahnmedizin 7(2) 70-72 (1991)
- 316 **Dauderer M**; Jugendlicher starb an Amalgam; Forum Prakt. Allgem. Arzt 29(11) 294 (1990)
- 317 **Dauderer M**; Amalgamteste; Forum Prakt. Allgem. Arzt 29(8) 213-214 (1990)
- 318 **Dauderer M**; Kupfervergiftung; Forum Prakt. Allgem. Arzt 29(5) 142 (1990)
- 319 **Dauderer M**; Schwermetallvergiftungen: Mobilisationstest weist uralte Intoxikationen nach; Forum Prakt. Allgem. Arzt 29(4) (1990)
- 320 **Dauderer M, Gossweiler B, Bolt HM, Nirschl M, Till TT**; Amalgam - falscher Alarm?; Selecta 32(3-4) 118-121 (1990)
- 321 **Dauderer M**; Besserung von Nerven- und Immunschäden nach Amalgamsanierung; Dtsch. Zschr. f. Biologische Zahnmedizin 6(4) 152-157 (1990)
- 322 **Dauderer M**; Amalgamversorgung aus toxikologischer Sicht; Vortrag in der Zahnklinik Süd Berlin (1990)
- 323 **Dauderer M**; Therapieerfahrungen bei Quecksilber-Amalgamentgiftung; Forum Prakt. Allgem. Arzt 28(8) 262 (1989)
- 324 **Dauderer M**; Mobilisationstest bei Umweltmetallvergiftungen; Forum Prakt. Allgem. Arzt 28(6) 208-209 (1989)
- 325 **Dauderer M**; Quecksilbervergiftung durch Amalgam-Leitsymptom Kopfschmerzen; Forum Prakt. Allgem. Arzt 28(3) 89-91 (1989)
- 326 **Dauderer M**; Antidot eliminiert Schwermetalle aus dem Körper - Durch Umweltgifte drohen Osteoporose und Polyneuropathie; Selecta 31(27-28) 1616-1617 (1989)
- 327 **Dauderer M**; Amalgamfüllungen - ein Kunstfehler?; Vita. Min. Spur. 4(4) 179-182 (1989)
- 328 **De Kimpe J, Cornelis R, Vanholder R**; In vitro methylation of arsenite by rabbit liver cytosol: effect of metal ions, metal chelating agents, methyltransferase inhibitors and uremic toxins; Drug Chem. Toxicol. 224(4) 613-628 (1999)
- 329 **De Kimpe J, Cornelis R**; Methylation of inorganic arsenic by liver cytosol: effect of arsenic compounds, inorganic ions, chelating agents, methyltransferase inhibitors and uremic toxins; IN: 18th Mengen-Spurenelem., Arbeitstag., 100-107 (1998), M Anke (Ed.), Verlag Harald Schubert, Leipzig, Germany (1998)
- 330 **De Toranzo EGD, Castro JA**; Reaction of 4-hydroxynonenal with some thiol-containing radioprotective agents or their active metabolites; Free Rad. Med. 16(7) 605-607 (1994)
- 331 **Dehua G, Daxi J, Honglang X, Bin X, Yun L, Leishi L**; Sequential hemoperfusion and continuous venovenous hemofiltration in treatment of severe tetramine poisoning; Blood Purif. 24(5-6) 524-530 (2006)
- 332 **Dejbod N, Townsend LS, Chapman BD, Seidler GT, Cullen WR, Mandoli DF**; Acetabularia Acetabulum: A Novel model for arsenic toxicity; 5th International Conference on Arsenic Exposure and Health Effects, San Diego (2002)
- 333 **Demirhan I, Chandra A, Sarin PS, Hasselmayer O, Hofmann D, Chandra P**; Inhibition of tat-mediated HIV-1-LTR transactivation and virus replication by sulfhydryl compounds with chelating properties; Anticancer Res. 20(4) 2513-2517 (2000)
- 334 **Densow D, Demirdag Y, Hädinger T, Helms E, Kay M, Klausmann C, Koch M, Oesten K, Özeker M, Rall M, Rieg T, Schwille U**; Aufbau und Ablauf der Dekontamination und Notfallversorgung Verletzter bei Zwischenfällen mit chemischen Gefahrstoffen; Zivilschutz-Forschung - Schriftenreihe der Schutzkommission beim Bundesminister des Inneren, Band 56 (2005)
- 335 **Desel H**; Paradigmenwechsel bei der Giftentfernung - Evidence based medical toxicology; Toxichem. Krimtech. 74(1) 20-21 (2007)

- 336 **Desel H**; Antidote - Übersichtsliste über aktuell und früher verwandte Gegenmittel; www.giz-nord.de/php/index.php?option=com_content&task=view&id=104&Itemid=85 (2007)
- 337 **Diamond GL, Klotzbach JM, Stewart JR**; Complexing activity of 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate and its disulfide auto-oxidation product in rat kidney; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 246(1) 270-274 (1988)
- 338 **Dittmann V, Pribilla O**; Suizid durch intravenöse Injektion von Sublimatlösung; *Z. Rechtsmed.* 94(4) 301-307 (1985)
- 339 **Doja A, Roberts W**; Immunizations and autism: A review of the literature; *Can. J. Neurol. Sci.* 33(4) 341-346(2006)
- 340 **Domenico P, Salo RJ, Novick SG, Schoch PE, van Horn K, Cunha BA**; Enhancement of bismuth antibacterial activity with lipophilic thiol chelators; *Antimicrob. Agents Chemother.* 41(8) 1697-1703 (1997)
- 341 **Domingo JL**; Developmental toxicity of metal chelating agents; *Reprod. Toxicol.* 12(5) 499-510 (1998)
- 342 **Domingo JL**; Prevention by chelating agents of metal-induced developmental toxicity; *Reprod. Toxicol.* 9(2) 105-113 (1995)
- 343 **Domingo JL**; Metal-induced developmental toxicity in mammals: A review; *J. Toxicol. Environ. Health* 42(2) 123-141 (1994)
- 344 **Domingo JL, Bosque MA, Llobet JM, Corbella J**; Amelioration by BAL (2,3-dimercapto-1-propanol) and DMPS (sodium 2,3-dimercapto-1-propanesulfonic acid) of arsenite developmental toxicity in mice; *Ecotoxicol. Environ. Safety* 23(3) 274-281 (1992)
- 345 **Domingo JL, Ortega A, Bosque MA, Corbella J**; Evaluation of the developmental effects on mice after prenatal, or pre- and postnatal exposure to 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonic acid (DMPS); *Life Sci.* 46(18) 1287-1292 (1990)
- 346 **Domingo JL, Ortega A, Llobet JM, Paternain JL, Corbella J**; Comparison of the antidotal efficacy of chelating agents upon acute toxicity of strontium in mice; *Plzen. Lek. Sborn.* 56(Suppl.) 65-67 (1988)
- 347 **Domingo JL, Llobet JM, Paternain JL, Corbella J**; Acute zinc intoxication: Comparison of the antidotal efficacy of several chelating agents; *Vet. Hum. Toxicol.* 30(3) 224-228 (1988)
- 347a **Domres B, Becker HD**; Aufbau und Ablauf der Dekontamination und Notfallversorgung Verletzter bei Zwischenfällen mit chemischen Gefahrstoffen; *ZIVILSCHUTZFORSCHUNG Neue Folge Band 56* (2003)
- 348 **Donenko FV**; Unithiol effect on toxicity of some antitumor agents; *Vopr. Onkol.* 31(7) 101-105 (1985) [Abstract]
- 349 **Donner A, Hruby K, Pirich K, Kahls P, Schwarzacher K, Meisinger V**; Dimercaptopropanesulfonate (DMPS) in treatment of acute lead poisoning; *Vet. Hum. Toxicol.* 29 (Suppl.2) 37 (1987)
- 350 **Donner A, Meisinger V, Scholtz I, Pirich K, Hruby H**; Dimercapto-propan-sulphonic acid (DMPS) in the treatment of an acute copper and an acute chromium poisoning; *Toxicol. Lett.* 31(Suppl.) 154 (1986)
- 351 **Donner C, Valet O, Yang Y, Baumgärtel H**; The chemisorption of 2,3-dimercapto-n-propane sulfonate at the Au<111> electrode; *Z. Phys. Chem.* 217(10) 1319-1330 (2003)
- 351a **Donoso A, Cruces P, Camacho J, Ríos JC, Paris E, Mieres JJ**; Acute respiratory distress syndrome resulting from inhalation of powdered copper; *Clin. Toxicol.* 45(6) 714-716 (2007)
- 351b **Doolan BR, Wojcik DP, Godfrey M, Smith L, Corish R, Moench B, Rudhall J**; The detection and reduction of mercury in humans using oral DMPS (2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate) with support nutritional; 4th Malaysian Conference SAAAMM (2007)
- 352 **Dorfer L**; Aktuelles Amalgam-Review; *Akupunktur Aurikulomedizin* (2) 13-20, (3) 26-31, (4) 13-27 (1997)
- 353 **Dörffer U**; Anorexia Hydragyra - ein Fallbericht aus der Praxis; *Monatsschr. Kinderheilkd.* 137(8) 472 (1989)
- 354 **Dou Y, McHugh T, Lane WV, Rossant CJ, Loring RH**; Interactions of dithiols with p-aminophenyldichloroarsine and nicotinic acetylcholine receptors; *J. Biol. Chem.* 269(32) 20410-20416 (1994)
- 355 **Drasch G, Boese-O'Reilly S, Illig S**; Increase of renal excretion of organo-mercury compounds like methylmercury by DMPS (2,3-Dimercapto-1-propanesulfonic acid, Dimaval); *Clin. Toxicol.* 45(3) 266-269 (2007)
- 356 **Drasch G, Böse-O'Reilly S**; Increase of the renal excretion of organo-mercury compounds like methylmercury by DMPS (2,3-Dimercapto-1-propanesulfonic acid, Dimaval®); *Mercury 2006, 8th International Conference on Mercury as a Global Pollutant* (2006)
- 357 **Drasch G, Böse-O'Reilly S, Maydl S, Roeder G**; Scientific comment on the German human biological monitoring values (HBM values) for mercury; *Int. J. Hyg. Environ. Health* 205(6) 509-512 (2002)
- 358 **Drasch G, Muss C**; Diagnose von Metallbelastungen (Quecksilber, Gold und Palladium) aus zahnärztlichen Werkstoffen durch das Mobilisationsverfahren mit Dimercaptopropansulfonsäure; www.praxis-dr-muss.de/html/diagnose_von_schwermetallbelas.html (1998)
- 359 **Drasch G, Scharl K, Roeder G, Schiwara HW, Zilker T, Steiner M, Schümann M**; Aussagekraft des DMPS-Test auf Quecksilber; *Umweltmed Forsch. Prax.* 2(1) 2-10 (1997)
- 360 **Drasch G**; Aussagekraft von Quecksilberspiegeln in Blut, Urin, Haaren und Speichel; *Konferenz Humantoxikologische Aspekte von Amalgamzahnfüllungen, Freiburg* (1997)
- 361 **Drasch G, Roeder G**; Zahnamalgam und Schwangerschaft; *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 55(6) M63-M65 (1995)
- 362 **Drasch G, Schupp I, Riedl G, Günther G**; Einfluß von Amalgamfüllungen auf die Quecksilberkonzentration im menschlichen Organismus; *Dtsch. Zahnärztl. Z.* 47(8) 490-496 (1992)
- 363 **Drexler H, Göen T**; Interpretation von toxikologischen Daten in der Umweltmedizin; *Dtsch. Med. Wochenschr.* 123(25/26) 807-813 (1998)
- 364 **Drexler H, Schaller KH**; The mercury concentration in breast milk resulting from amalgam fillings and dietary habits; *Environ. Res.* 77(2) 124-129 (1998)
- 365 **Dubinina LK, Sheikhh MA, Ospanov KK, Germanova LN**; Physicochemical analysis of the interaction between zinc and cadmium ions and unithiol in aqueous solutions; *Russ. J. Coord. Chem.* 21(1) 21-23 (1995)
- 366 **Dubinski AA, Merzalow WS, Guida PP**; Die Antiamyloidtherapie bei den Alterungskrankheiten und der Demenz; www.univer.kharkov.ua/main/medic/de/vvedenie.html (2002)

- 367 **Dubinskii AA, Bondarenko IP, Iakovtsova AF, Liss ND, Postnikov AV**; Unithiol therapy of patients with secondary amyloidosis; *Ter. Arkh.* 52(8) 122-124 (1980) [Abstract]
- 368 **Dubinskii AA, Guida PP**; Side-effects of the donator of sulfhydryl groups, unithiol; *Vrach. Delo.* (2) 68-71 (1979) [English Translation]
- 369 **Dubinskii AA, Guida PP**; Case of Buschke's sclerodema successfully treated with unithiol; *Vestn. Dermatol. Venerol.* (8) 49-51 (1978) [Abstract]
- 370 **Dubinskii AA, Tseraidis GS, Guida PP, Petrusenko EA, Babykina EA**; Morphological changes in the skin in scleroderma in the process of treatment with unithiol; *Vrach. Delo.* (10) 112-114 (1978) [Abstract]
- 371 **Dubinskii AA, Abramovich-Poliakov DK, Dynnik VI, Mikailov AI**; Treatment of vibration disease using sulfhydryl group donors; *Gig. Tr. Prof. Zabol.* (5) 17-20 (1978) [Abstract]
- 372 **Dubinskii AA, Guida PP**; Treatment of scleroderma with unithiol; *Vopr. Revm.* (2) 54-58 (1974) [Abstract]
- 373 **Dunemann L, Begerow J**; Möglichkeiten und Grenzen des Biomonitoring; *Der Kassenarzt* (46) 44-48 (1996)
- 374 **Dutczak WJ, Ballatori N**; Transport of the glutathione-methylmercury complex across liver canalicular membranes on reduced glutathione carriers; *J. Biol. Chem.* 269(13) 9746-9751 (1994)
- 375 **Dutkiewicz T, Oginski M**; Use of BAL (2,3-dimercapto-1-propanol) and Unithiol (sodium 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate) in the removal of mercury from living organisms; *Farm. Pol.* 24(4) 283-287 (1968) [Abstract]
- 376 **Dutkiewicz T, Oginski M**; Dislokation und Ausscheidung des Quecksilbers bei den Ratten nach Applikation von Unithiol; *Int. Arch. Arbeitsmed.* 23(3) 197-201 (1967)
- 377 **Echeverria D, Aposhian HV, Woods JS, Heyer NJ, Aposhian MM, Bittner AC, Mahurin RK, Cianciola M**; Neurobehavioral effects from exposure to dental amalgam Hg degree: New distinctions between recent exposure and Hg body burden; *FASEB J.* 12(11) 971-980 (1998)
- 378 **Edwards BS, Southon EA, Curry MS, Salazar F, Gale JM, Robinson MK, Graf LH, Born JL**; Oxidant inhibition of α L β 2 integrin adhesion: evidence for coordinate effects on conformation and cytoskeleton linkage; *J. Leukoc. Biol.* 63(2) 190-202 (1998)
- 379 **Efimov AS, Tkach SN**; Unithiol in the treatment of diabetic polyneuropathies; *Sov. Med.* (9) 59-63 (1981) [Abstract]
- 380 **Efimova AN, Vorobev AM, Khodyreva MA, Izergina AG**; Efficiency of skin decontamination from polonium-210; *Gig. Sanit.* 3(5) 114-116 (1968) [Abstract]
- 380a **Eis D, Wolf U**; Amalgam: Stellungnahme aus umweltmedizinischer Sicht; *Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz* 50(10) 1304-1307 (2007)
- 381 **Eis D**; Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin - Einrichtung einer Umweltmedizin-Kommission am RKI; *Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz* 43(5) 336-342 (2000)
- 382 **Eis D, Ewers U, Schweinsberg F, Wilhelm M**; Pro and contra DMPS-Mobilisations-Test; *Umweltmed. Forsch. Prax.* 2(3) 161-164 (1997)
- 383 **Eldeib MMR, Dove CR, Parker CD, Veum TL, Zinn GM, White AA**; Reversal of the biological activity of Escherichia coli heat-stable enterotoxin by disulfide-reducing agents; *Infect. Immun.* 51(1) 24-30 (1986)
- 383a **Eliasz I, Weil E, Wilk B**; Integrative medicine and the role of modified citrus pectin/alginate in heavy metal chelation and detoxification – Five case reports; *Forsch. Komplementärmed.* 14(6) 358-364 (2007)
- 384 **Elliott DJS, Neale EJ, Dunham JP, Munsey TS, Hunter M, Sivaprasadarao A**; Molecular mechanism of voltage sensor movements in a potassium channel; *EMBO J.* 23(24) 4717-4726 (2004)
- 385 **Ellis JP, Camper ND**; In vitro cultured cocklebur (*Xanthium strumarium* L.) responses to dimercaptopropanesulfonic acid and monosodium methanearsonate; *J. Plant. Growth. Regul.* 14(1) 9-13 (1995)
- 385a **Ellithorpe R, Mazur P, Gum G, Button G, Le J, Pfadenhauer EH, Settineri RA, Nicolson G**; Comparison of the absorption, brain and prostate distribution, and elimination of CaNa₂ EDTA of rectal chelation suppositories to intravenous administration; *J. Am. Nutraceut. Assoc.* 10(2) 38-44 (2007)
- 386 **Eisenhans B, Hunder G, Schümann K**; Stoichiometry between Hg²⁺ and thiol antidota in restoring Hg²⁺ - inhibited lactase activity: 1:1 Complexes are the most protective ones; *Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacology* 357 (4 Suppl.). R130 (1998)
- 386a **Enderle G, Seidel HJ**; *Arbeitsmedizin*; Elsevier GmbH Deutschland, S.424 (2004)
- 387 **Erlskova EV**; Peculiarities of distribution and excretion of polonium in animals subjected to unithiol administration; *Med. Radiol.* 4(8) 54-60 (1959) [Abstract]
- 388 **Ershov YA, Pleteneva TV, Merisov YI, Vanivskaya EN**; Complexation of copper(II) ions by 2,3-dimercaptopropane-sulfonate; *Koord. Khim.* 15(9) 1240-1245 (1989) [Abstract]
- 389 **Erstenyuk HM, Gubsky YI**; Influence of Unithiol on red blood and oxyhemoglobin level under cadmium intoxication; *Sovrem. Probl. Toksikol.* (2) 30-32 (2004) [Abstract]
- 390 **Erstenyuk HM**; Oxidation modifications of proteins and lipids during cadmosis and their correction by unithiol; *Modern Problems of Toxicology* (4) (2003) [Abstract]
- 391 **Essex DW, Li M**; Redox control of platelet aggregation; *Biochemistry* 42(1) 129-136 (2003)
- 392 **Ewan KBR, Pamphlett R**; Increased inorganic mercury in spinal motor neurons following chelating agents; *NeuroToxicology* 7(2) 343-349 (1996)
- 393 **Ewers U**; Human Exposure to Mercury - Effect of Amalgam Fillings; 3. European Meeting of Environmental Hygiene, Düsseldorf (1991)
- 394 **Eybl V, Koutensky J, Sykora J, Mertl F**; Interaction of chelating agents, ferric dextran and zinc with indium in mice; *Acta Pharmacol. Toxicol.* 59(Suppl.7) 475-477 (1986)

- 395 **Eybl V, Koutensky J, Koutenska M, Sykora J, Melsova H, Majerova S, Mertl F**; The interaction of CaDTPA, DMPS and DMSA with zinc, cadmium, mercury and cobalt in acute experiments in mice; Plzen. Lek. Sborn. 49(Suppl.) 53-57 (1985)
- 396 **Eybl V, Sykora J, Drobnik J, Mertl F, Svec F, Benes M, Stamberg J, Peska J**; Influence of metal-complexing polymers on the retention and distribution of cadmium and mercury in mice; Plzen. Lek. Sborn 49(Suppl.) 169-172 (1985)
- 397 **Eybl V, Sykora J, Koutensky J, Caisova D, Schwartz A, Mertl F**; Interaction of chelating agents with cadmium in mice and rats; Environ. Health Perspect. 54 267-273 (1984)
- 398 **Eybl V, Sykora J, Koutensky J, Svacinova J, Mertl F**; The influence of the combination of sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate and thiomestron on the retention and distribution of mercury; 7th Congress of the Polish Pharmacological Society, Poznan 1980
- 399 **Eyer F, Felgenhauer N, Pfab R, Drasch G, Zilker T**; Neither DMPS nor DMSA is effective in quantitative elimination of elemental mercury after intentional i.v. injection; Clin. Toxicol. 44(4) 395-397 (2006)
- 400 **Eyer F, Felgenhauer N, Pfab R, Kreymann B, Zilker T**; Extracorporeal albumin dialysis: An option in treating fulminant hepatic failure due to intoxication; J. Toxicol. Clin. Toxicol. 40(3) 285 (2002)
- 401 **Fabricius W, Heinemeyer G, Keyser D (Eds.)**; Allgemeine Maßnahmen bei Vergiftungen und Drogennotfällen; Max von Pettenkofer-Institut des Bundesgesundheitsamtes (1991)
- 402 **Falnoga I, Kobal AB, Stibilj V, Horvat M**; Selenoprotein P in subjects exposed to mercury and other stress situations such as physical load or metal chelation treatment, Biol. Trace Elem. Res. 89(1) 25-33 (2002)
- 403 **Federova TA**; Effect of unithiol on toxic effect of cardiac glycosides; Farmakol. Toksikol. 30(3) 315-318 (1967) [Abstract]
- 404 **Felgenhauer N, Pfab R, Stier A, Schramel P, Zilker T**; Acute potassium dichromate poisoning treated with extracorporeal elimination procedures and liver transplantation; XXI Int. Congress EAPCCI, Barcelona (2001)
- 405 **Felgenhauer N, Zilker T**; Akute Vergiftungen - Rasch reagieren; Der Hausarzt 13(1) 30-33 (2001)
- 406 **Felgenhauer N, Zilker T**; Einsatz von Chelatbildnern in der Klinischen Toxikologie und Umweltmedizin; Umweltmed. Forsch. Prax. 5(1) 5-10 (2000)
- 407 **Ferguson CL, Cantilena LR**; Mercury clearance from human plasma during in vitro dialysis: Screening systems for chelating agents; J. Toxicol. Clin. Toxicol. 30(3) 423-441 (1992)
- 408 **Fesenko IT**; The effect of unithiol on the body's excretion of copper in the treatment of mercury poisoning; Vrach. Delo. 12 99-101 (1969) [Abstract]
- 409 **Fichtl B, Kreppel H, Reichl FX, Forth W**; Lack of effectiveness of D-penicillamine in experimental arsenic poisoning; Plzen. Lek. Sborn. 56(Suppl) 85-87 (1988)
- 410 **Firsov NN, Shimanko II**; Possibility of use of unithiol dialysis in treatment of acute poisonings with thiol poisons; Farmakol. Toksikol. 32(6) 742-744 (1969) [Abstract]
- 411 **Fischer AB, Heuchert A, Herr C, Harpel S, Eikmann T**; Metal concentrations in blood and urine following treatment with the chelating agent DMPS; IN: Metals Essentiality, Toxicity and Selectivity, AB Fischer, R Prakash (Eds.), ABD Publishers, Jaipur, India, 200-208 (2005)
- 412 **Fischer AB, Hess C, Neubauer T, Eikmann T**; Testing of chelating agents and vitamins against lead toxicity using mammalian cell cultures; Analyst 123(1) 55-58 (1998)
- 413 **Fischer AB, Neubauer T**; The effect of chelating agents on cellular uptake, lead toxicity and mobilization of lead from preloaded cells - in vitro studies with mammalian cell cultures; Plzen. Lek. Sborn. 71(Suppl.) 87-88 (1996)
- 414 **Fischer AB**; Studies of cadmium chelator efficacy using mammalian cell cultures; Analyst 120(3) 975-978 (1995)
- 415 **Fischer AB, Falk A, Seibold G**; Testing of chelator efficacy using mammalian cell cultures; Plzen. Lek. Sborn. 62(Suppl.) 35-36 (1990)
- 416 **Fischer AB, Seibold G**; Antidotal effects of chelating agents against cadmium induced cytotoxicity tested in vitro; IN: Heavy Met. Environ., T Lekkas (Ed.), CEP Consult, Edinburgh; pp.110-112 (1985)
- 417 **Fisher P, House I, Belon P, Turner P**; The influence of the homeopathic remedy plumbum metallicum on the excretion kinetics of lead in rats; Hum. Toxicol. 6(4) 321-324 (1987)
- 418 **Flanagan RJ, Jones AL**; Antidotes; Taylor & Francis, London, New York (2001)
- 419 **Flora SJS, Flora G, Saxena G, Mishra M**; Arsenic and lead induced free radical generation and their reversibility following chelation; Cell. Mol. Biol. 53(1) 26-47 (2007)
- 420 **Flora SJS, Bhadauria S, Kannan GM, Singh N**; Arsenic induced oxidative stress and the role of antioxidant supplementation during chelation: A review; J. Environmental Biol. 28(2 Suppl) 333-347 (2007)
- 421 **Flora SJ, Bhadauria S, Pant SC, Dhaked RK**; Arsenic induced blood and brain oxidative stress and its response to some thiol chelators in rats; Life Sci. 77(18) 2324-21092 (2005)
- 422 **Flora SJS, Tripathi N**; Treatment of arsenic poisoning: An update; Indian J. Pharm. 30(4) 209-217 (1998)
- 423 **Flora SJS, Kumar P**; Biochemical and immunotoxicological alterations following repeated gallium arsenide exposure and their recoveries by meso-2,3-dimercaptosuccinic acid and 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate administration in rats; Environ. Toxicol. Pharmacol. 2(4) 315-320 (1996)
- 424 **Flora SJS, Seth PK, Kannan GM, Pant BP, Malhotra PR**; Combined therapeutic efficacy of few thiols with calcium disodium versenate during acute lead intoxication in mice; Trace Elem. Electrolytes 13(1) 33-36 (1996)
- 425 **Flora SJS, Mathur S; Mathur R**; Effects of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid or 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate on beryllium-induced biochemical alterations and metal concentration in male rats; Toxicology 95(1-3) 167-175 (1995)

- 426 **Flora SJS, Dube SN, Arora U, Kannan GM, Shukla MK, Malhotra PR**; Therapeutic potential of meso 2,3-dimercaptosuccinic acid or 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate in chronic arsenic intoxication in rats; *Biometals* 8(2) 111-116 (1995)
- 427 **Flora SJS, Tandon SK**; Adjuvants for therapeutic chelating drugs in lead intoxication; *Trace Elem. Electrolytes* 12(3) 131-140 (1995)
- 428 **Flora SJS, Pant SC, Sachan AS**; Mobilization and distribution of lead over course of combined treatment with thiamine and meso 2,3-dimercaptosuccinic acid or 2,3-dimercaptopropane sulphonate in rats; *Clin. Chem. Enzym. Commun.* 6(4) 207-216 (1994)
- 429 **Flora SJS, Kumar P**; Biochemical and immunotoxicological evaluation of metal chelating drugs in rats; *Drug Invest.* 5(5) 269-273 (1993)
- 430 **Flora SJS**; Influence of simultaneous supplementation of zinc and copper during chelation of lead in rats; *Hum. Exp. Toxicol.* 10(5) 331-336 (1991)
- 431 **Flora SJS, Tandon SK**; Chelation in metal intoxication. XV Influence of dimercaptopropane sulphonate (DMPS) on lead poisoned rats with normal or damaged kidneys; *Ind. Health* 23(1) 17-24 (1985)
- 432 **Fluri F, Lyrer P, Gratwohl A, Raetz-Bravo AE, Steck AJ**; Lead poisoning from the beauty case: Neurologic manifestations in an elderly woman; *Neurology* 69(9) 929-930 (2007)
- 433 **Foderman VM**; The experimental grounds of antidotal inhalation prophylaxis of micromercurialism; *Zh. Ushn. Nos. Gorl. Bolezn.* (3) 50-54 (1977) [Abstract]
- 434 **Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L, McLean-Heywood D**; Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: Prevalence and links with immunizations; *Pediatrics* 118(1) e139-e150 (2006)
- 435 **Forth W**; Toxikologie von Quecksilberverbindungen; IN: Quecksilber in der Umwelt-Hearing zur Amalgamproblematik; Niedersächsisches Umweltministerium (1991)
- 436 **Forth W**; Chelatbildner: Pharmakologie, Toxikologie und therapeutische Anwendung; *Dt. Ärzteblatt* 84(48) 2306-2307 (1987)
- 437 **Forth W, Rummel W**; Gastrointestinal absorption of heavy metals; IEPT Sect 39B, Pharmacology of intestinal absorption-gastrointestinal absorption of drugs; W Forth, W. Rummel (Eds.); Pergamon Press, Oxford Vol.II; pp.599-746 (1975)
- 438 **Francesconi KA, Kuehnelt D**; Determination of arsenic species: A critical review of methods and applications, 2000–2003; *Analyst* 129(5) 373-395 (2004)
- 439 **Frenet M, Vincent F, Boiteau HL**; Dissolution In Vitro des Oxydes Metalliques dans le Plasma Humain et Fixation Des Metaux sur les Proteines Plasmatiques-Influence des Chelateurs; *Toxicol. Eur. Res.* 5(3) 131-139 (1983)
- 440 **Friese KH**; Homöopathie in der HNO-Heilkunde; Hippokrates-Verlag, Stuttgart; S.115-120 (1998)
- 441 **Friese KH**; Alternative Behandlungsverfahren in der HNO-Heilkunde 45(8) 593-607 (1997)
- 442 **Friese KH**; Homöopathische Behandlung der Amalgamvergiftung; *Erfahrungsheilkunde* (4) 251-253 (1996)
- 443 **Friese KH**; Amalgamvergiftung-möglicher Zusammenhang mit angeborener Schwerhörigkeit; *Der Naturarzt* 135(8) 13-15 (1995)
- 444 **Friese KH**; Polemik und Wirklichkeit; *Allgemeine Homöopathische Zeitschrift* 239(6) 225-233 (1994)
- 445 **Friese KH**; Können Amalgamplomben angeborene Innenohrschäden verursachen?; *Therapeutikon* 7(11) 492-496 (1993)
- 446 **Friese KH**; Amalgam-Problem für Ärzte und Zahnärzte; *Panta* 3(3) 63-68 (1992)
- 447 **Friese KH**; Amalgam-Chronische Vergiftung durch Amalgam-Zahnplomben; *Mabuse* 77 58-61 (1992)
- 448 **Friese KH**; Gift im Mund - Ratschläge für die Praxis bei Amalgambelastung; *Natura Med.* 7(4) 295-306 (1992)
- 449 **Gabard B**; Removal of internally deposited gold by 2,3-dimercaptopropane sodium sulphonate (Dimaval); *Br. J. Pharmacol.* 68(4) 607-610 (1980)
- 450 **Gabard B, Walsler R**; Note on the metabolism of the mercury chelating agent sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate; *J. Toxicol. Environ. Health* 5(4) 759-764 (1979)
- 451 **Gabard B, Planas-Bohne F, Regula G**; The excretion of trace elements in rat urine after treatment with 2,3-dimercaptopropane sodium sulfonate; *Toxicology* 12(3) 281-284 (1979)
- 452 **Gabard B**; Distribution and excretion of the mercury chelating agent sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate in the rat; *Arch. Toxicol.* 39(4) 289-298 (1978)
- 453 **Gabard B**; The excretion and distribution of inorganic mercury in the rat as influenced by several chelating agents; *Arch. Toxicol.* 35(1) 15-24 (1976)
- 454 **Gabard B**; Improvement of oral chelation treatment of methyl mercury poisoning in rats; *Acta Pharmacol.* 39(2) 250-255 (1976)
- 455 **Gabard B**; Treatment of methylmercury poisoning in the rat with sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate: influence of dose and mode of administration; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 38(2) 415-424 (1976)
- 456 **Gaber W**; Bio/chemical - terrorism - Threats, responses and impact; www.eagosh.com/articlesandusefulinformations/bioterrorism/gaber/gitverlagnov01.pdf (2001)
- 457 **Gabor S, Botoc M, Kovats A**; Effect of DMPS and DMSA on lead-induced lipid peroxidation in rat liver and kidney; *Plzen. Lek. Sborn.* 56(Suppl.) 133-136 (1988)
- 458 **Gailer J, Lindner W**; On-column formation of arsenic-glutathione species detected by size- exclusion chromatography in conjunction with arsenic-specific detectors; *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* 716(1-2) 83-93 (1998)
- 459 **Gale GR, Smith AB, Jones MM, Singh PK**; Meso-2,3-dimercaptosuccinic acid monoalkyl esters: effects on mercury levels in mice; *Toxicology* 81(1) 49-56 (1993)

- 460 **Ganzer C, Gerhard I**; Amalgamfüllungen und Dentallegierungen als Auslöser oraler Beschwerden? Die Bestimmung von Metallkonzentrationen in Speichel und Urin von Frauen; *Umwelt-Medizin-Gesellschaft* 17(1) 57-67 (2004)
- 461 **Gao Y**; Glycopeptide antibiotics and development of inhibitors to overcome vancomycin resistance; *Nat. Prod. Rep.* 19(1) 100-107 (2002)
- 462 **Garifzyanov AR, Toropova VF, Budnikov GK, Gainutdinova DF**; New indicator reactions involving sulfur-containing organic compounds for the kinetic determination of selenium; *J. Anal. Chem.* 56(5) 485-488 (2001)
- 463 **Garza-Ocanas L, Torres-Alanis O, Pineyro-Lopez A**; Urinary mercury in twelve cases of cutaneous mercurous chloride (calomel) exposure: Effect of sodium 2,3-dimercaptopropane-1- sulfonate (DMPS) therapy; *J. Toxicol. Clin. Toxicol* 35(6) 653-655 (1997)
- 464 **Gebel T**; Genotoxicity of arsenical compounds; *Int. J. Hyg. Environ. Health* 203(3) 249-262 (2001)
- 465 **Gebel T, Dunkelberg H**; Einfluß des Kaugummikonsums sowie einer dentalen Nachbarschaft von Amalgamfüllungen zu metallischen Restaurationen anderer Art auf den Quecksilberingehalt; *Zentralbl. Hyg. Umweltmed.* 199(1) 69-75 (1996)
- 466 **Gebhardt M, Welker D, Knopf B**; Gesundheitliche Risiken von Amalgamfüllungen aus dermatologischer und zahnärztlicher Sicht; *Z. Dermatologie* 181(1) 6-15 (1995)
- 467 **Geier DA, Geier MR**; A case series of children with apparent mercury toxic encephalopathies manifesting with clinical symptoms of regressive autistic disorders; *J. Toxicol. Environ. Health A* 70(10) 837-851 (2007)
- 468 **Georgadze II, Chigogidze NS, Topuriia NV, Khasenova ZK, Bukhnikashvili L**; Stabilization of antiviral activity of porcine leukocytic interferon; *Vopr. Virusol.* 34 (6) 720 - 723 (1989) [Abstract]
- 469 **George GN, Prince RC, Gailer J, Buttigieg GA, Denton MB, Harris HH, Pickering IJ**; Mercury Binding to the Chelation Therapy Agents DMSA and DMPS, and the Rational Design of Custom Chelators for Mercury; *Chem. Res. Toxicol.* 17(8) 999-1006 (2004)
- 470 **Gerhard I, Waibel S, Daniel V, Runnebaum B**; Impact of heavy metals on hormonal and immunological factors in women with repeated miscarriages; *Hum. Reprod. Update* 4(3) 301-309 (1998)
- 471 **Gerhard I, Monga B, Waldbrenner A, Runnebaum B**; Heavy metals and fertility; *J. Toxicol. Environ. Health* 54(8) 593-611 (1998)
- 472 **Gerhard I, Frick A, Monga B**; Diagnostik der chronischen Quecksilberbelastung; *Clin. Lab.* 43(7+8) 637-647 (1997)
- 473 **Gerhard I, Kühn A**; Fertilitätsstörungen durch Quecksilber und andere Metalle; IN: *NATUM Naturheilkunde und Umweltmedizin in der Frauenheilkunde*, W Behrendt, I Gerhard (Eds.) Hippokrates Verlag, Stuttgart, 57-65 (1996)
- 474 **Gerhard I, Monga B, Runnebaum B**; Endometriose und Umwelt; *Der Frauenarzt* 36(2) 215-219 (1995)
- 475 **Gerhard I**; Amalgam aus gynäkologischer Sicht; *Der Frauenarzt* 36(6) 627-628 (1995)
- 476 **Gerhard I, Runnebaum B**; Umweltbelastungen und Infertilität; IN: *Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin*, B Runnebaum, T Rabe (Eds.), Springer Verlag Berlin; S. 209-251 (1994)
- 477 **Gerhard I**; Ganzheitliche Diagnostik und Therapie bei Infertilität; *Erfahrungsheilkunde* 42(3) 100-106 (1993)
- 478 **Gerhard I**; Unfruchtbarkeit bei Frauen durch Umweltgifte; IN: *Prävention, Diagnose und Therapie von Umwelterkrankungen*, JD Kruse-Jarres (Ed.), pp. 51-68 (1993)
- 479 **Gerhard I**; Reproductive risks of heavy metals and pesticides in women; IN: *Reproductive Toxicology*, M. Richardson (Ed.), VCH Weinheim, 167-183 (1993)
- 480 **Gerhard I, Waldbrenner P, Thuro H, Runnebaum B**; Diagnostik von Schwermetallbelastungen mit dem peroralen DMPS-Test und dem Kaugummitest; *Klin. Lab.* 39(9) 404-411 (1992)
- 481 **Gerhard I, Runnebaum B**; Schadstoffe und Fertilitätsstörungen. Schwermetalle und Mineralstoffe; *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 52(7) 383-396 (1992)
- 482 **Gersl V, Hrdina R, Vavrova J, Holeckova M, Palicka V, Voglova J, Mazurova Y, Bajgar J**; Effects of repeated administration of dithiol chelating agent-sodium 2,3-dimercapto-1-propanesulphonate (DMPS) on biochemical and haematological parameters in rabbits; *Acta Med. (Hradec Kralove)* 40(1) 3-8 (1997)
- 483 **Gerz W, Schlett S**; Ganzheitliche Therapiemöglichkeiten bei Schwermetallbelastung am Beispiel des Quecksilbers/Amalgam; IN: *Anregungen aus der Nutritionalen Medizin*; Centropa Pharma Vertriebs eG (Ed.); München (1993)
- 484 **Gesheva M, Stankova E, Hubenova A, Mechkarska B**; Acute poisoning with arsenic – A case report; *Clin. Toxicol.* 45(4) 363 (2007)
- 485 **Giganova T, Stepanov K, Diachuk G, Vishnevetskaya T, Afanasiev V**; Voluntary ethanol intake following ethanol deprivation rats: Effect of calcium channel blockers and unithiol; *Alcoholism Clinical Experimental Research* 22(3 Abstr. Suppl) 177a (1998)
- 486 **Glavinskaia TA, Grube SB, Pavlova LT, Shutov AN**; Complexons in the treatment of lupus erythematosus; *Dermatol. Venerol.* (12) 24-28 (1980) [Abstract]
- 487 **Glukharev AG**; Effect of unithiol on the functional capacity of the kidney; *Farmakol. Toksikol.* 28(1) 87-89 (1965) [Abstract]
- 488 **Godfrey ME, Wojcik DP, Krone CA**; Apolipoprotein E genotyping as a potential biomarker for mercury neurotoxicity; *J. Alzheimers Dis.* 5(3) 189-195 (2003)
- 489 **Godfrey M, Campbell N**; Confirmation of mercury retention and toxicity using 2,3-dimercapto-1-propane-sulphonic acid sodium salt (DMPS); *J. Adv. Med.* 7(1) 19-30 (1994)
- 490 **Godfrey M, Campbell N**; Investigation of 2,3-dimercapto-1-propane-sulfonic acid, Na salt (DMPS) as a diagnostic test to confirm chronic accumulation of mercury; IN: *Trace Elements: Roles, Risks Remedies*, Proc NZ Trace Elem. Group Conf., AG Research, Palmerston North NZ, P:161-165 (1992)
- 491 **Goebel HH, Schmidt PF, Bohl J, Tettenborn B, Kramer G, Gutmann L**; Polyneuropathy due to acute arsenic intoxication: biopsy studies; *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 49(2) 137-149 (1990)

- 492 **Golbs S, Fuchs V, Pfüller U, Ebert E, Pfeifer D**; Beeinflussung des Spurenelementhaushaltes der Ratte durch das Schwermetallantidot "Unithiol" (Natrium-2,3-dimercaptopropansulfonat); Arch. Exp. Veterinärmed. 34(3) 373-381 (1980)
- 493 **Goldman LR, Shannon MW, Balk SJ, Gitterman BA, Miller MD, Shea KM, Weil WB**; Technical report: Mercury in the environment: Implications for pediatricians; Pediatrics 108(1) 197-205 (2001)
- 494 **Golota LG**; Therapeutic and antidotal properties of Unithiol; Farm. Zh. 1 18-22 (1980) [English Translation]
- 495 **Golota LG**; Effect of unithiol on the toxicity of cardiac glycosides; Vrach. Delo. 3 41-42 (1972) [Abstract]
- 496 **Golota LG**; Comparative effect of Unithiol and sodium 2-(β,γ-dimercaptopropoxy) ethanesulfonate on the bile-secreting function of the liver; Farmakol. Toksikol. (4) 80-83 (1968) [Abstract]
- 497 **Gombos B, Merva M, Sekula F, Koci M**; Phenylmercury and its mobilization in the organism by a metal complex-forming substance: 2,3-dimercapto-1-propane sodium sulfonate; Med. Lav. 87 (4) 297 - 304 (1996)
- 498 **Gomez M, Sanchez DJ, Colomina MT, Domingo JL, Corbella J**; Evaluation of the protective activity of 2,3-dimercaptopropanol and sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate on methylmercury-induced developmental toxicity in mice; Arch. Environ. Contam. Toxicol. 26(1) 64-68 (1994)
- 499 **Goncharenko LE, Kozyreva OI**; The results of histological study of the brain in rabbits poisoned by stibine and treated with Unithiol; Farmakol. Toksikol. 35(5) 173-178 (1970) [Abstract]
- 500 **Gong Z, Jiang G, Cullen WR, Aposhian HV, Le XC**; Determination of arsenic metabolic complex excreted in human urine after administration of sodium 2,3-dimercapto-1-propane sulfonate; Chem. Res. Toxicol. 15(10) 1318-1323 (2002)
- 501 **Gonzalez-Ramirez D, Zuniga-Charles M, Narro-Juarez A, Molina-Recio Y, Hurlbut K, Dart RC, Aposhian HV**; DMPS (2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate, Dimaval) decreases the body burden of mercury in humans exposed to mercurous chloride; J. Pharmacol. Experiment. Ther. 287(1) 8-12 (1998)
- 502 **Gonzalez-Ramirez D, Maiorino RM, Zuniga-Charles M, Xu Z, Hurlbut KM, Junco-Munoz P, Aposhian MM, Dart RC, Diaz-Gama JH, Echeverria D, Woods JS, Aposhian HV**; Sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate challenge test for mercury in humans. II Urinary mercury, porphyrins and neurobehavioral changes of dental workers in Monterrey, Mexico; J. Pharmacol. Exp. Ther. 272(1) 264-274 (1995)
- 503 **Gopinath E, Kaaret TW, Bruice TC**; Mechanism of mercury(II) reductase and influence of ligation on the reduction of mercury(II) by a water soluble 1,5-dihydroflavin; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86(9) 3041-3044 (1989)
- 504 **Gopinath E, Bruice TC**; Assistance of protodemercuration by bis-thiol ligation and nucleophilic catalysis: A model study which relates to the organomercurial lyase reaction; J. Am. Chem. Soc. 109 7903-7905 (1987)
- 505 **Gorshkov ES, Shapovalov SN, Sokolovskii VV, Troshichev OA**; Gravitational cause of fluctuations of the rate of oxidation of unithiol by nitrite ion; Biofizika 45(4) 631-635 (2000) [Abstract]
- 506 **Goyer RA, Cherian MG, Jones MM, Reigart JR**; Role of chelating agents for prevention, intervention, and treatment of exposures to toxic metals; Environ. Health Perspect. 103(11) 1048-1052 (1995)
- 507 **Gracia RC, Snodgrass WR**; Lead toxicity and chelation therapy; Am. J. Health Syst. Pharm. 64(1) 45-63 (2007)
- 508 **Grachev SA, Sverdlov AG, Nikanorova NG, Timoshenko SI**; Effect of unithiol on cystamine toxicity in dogs; Radiats. Biol. Radioecol. 39(2-3) 261-263 (1999) [Abstract]
- 509 **Grachev SA, Sverdlov AG, Nikanorova NG, Timoshenko SI**; Increased efficacy of radiation protection against fission neutrons using unithiol; Radiats. Biol. Radioecol. 39(2-3) 258-260 (1999) [Abstract]
- 510 **Grachev SA, Sverdlov AG**; Chemical protection against X-ray, gamma, and neutron Radiation; AFRRRI Contract Report 97-1: Published by Armed Forces Radiobiology Research Institute, USA (1997)
- 511 **Grachev SA, Sverdlov AG, Nikanorova NG, Bolshakova OI, Koroleva IK**; Decrease of toxic effects of aminothiols radiation-protective agents and increase of chemical protection action against ionizing radiation by the use of unithiol; Radiat. Biol. Radioecol. 34(3) 424-429 (1994) [Abstract]
- 512 **Graeme KA, Pollack CV**; Heavy metal toxicity, part II: Lead and metal fume fever; J. Emerg. Med. 16(2) 171-177 (1998)
- 513 **Graeme KA, Pollack CV**; Heavy metal toxicity; part I: Arsenic and mercury; J. Emerg. Med. 16(1) 45-56 (1998)
- 514 **Graevskii EY, Konstantinova MM**; The mechanism of the protective action of dithiols against radiation; Dokl. Akad. Nauk. 136 1219-1222 (1961) [Abstract]
- 515 **Grandjean P, Guldager B, Larsen IB, Jorgensen PJ, Holmstrup P**; Placebo response in environmental disease. Chelation therapy of patients with symptoms attributed to amalgam fillings; J. Occup. Environ. Med. 39(8) 707-714 (1997)
- 516 **Gray BH, Porvaznik M, Flemming C, Lee LH**; Tri-n-Butyltin: a membrane toxicant; Toxicology 47(1-2) 35-54 (1987)
- 517 **Gray BH, Porvaznik M, Lee LH, Flemming C**; Inhibition of tributyltin mediated hemolysis by mercapto compounds; J. Appl. Toxicol. 6(5) 363-370 (1986)
- 518 **Graziano C, Hamilton RJ**; Toxicity: Arsenic; <http://www.emedicine.com/med/topic168.htm>; eMedicine Journal 3(4) (2002)
- 519 **Graziano JH**; Role of 2,3-dimercaptosuccinic acid in the treatment of heavy metal poisoning; Med. Toxicol. 1(3) 155-162 (1986)
- 520 **Green TA**; Gold electrodeposition for microelectronic, optoelectronic and microsystem applications; Gold Bulletin 40(2) 105-114 (2007)
- 521 **Greenwalt DE, Tandon NN**; Platelet shape change and Ca²⁺ mobilization induced by collagen, but not thrombin or ADP, are inhibited by phenylarsine oxide; Br. J. Haematol. 88(4) 830-838 (1994)
- 522 **Gregus Z, Nemeti B**; Purine nucleoside phosphorylase as a cytosolic arsenate reductase; Toxicol. Sci. 70(1) 13-19 (2002)

- 523 **Grinshtein YI, Grinshtein AB, Danilova TD, Kalyuzhnyi IA**; Acute poisoning by spirits of thallium; *Klin. Med.* 66(3) 118-120 (1988) [Abstract]
- 524 **Gritsenko VG**; Biochemical changes of blood in experimental poisoning with copper salts and the treatment with unithiol and dicapitol; *Nauk. Pratsi. Vet. Fak. Lvovsk. Zoovet. Inst.* 12 27-30 (1963) [Abstract]
- 525 **Gromov LA, Sereda PI, Syrovatskaya LP, Ovinova GV, Filonenko MA**; Free radical mechanisms of memory disturbances of toxic genesis and experimental therapy of this abnormality; *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.* (4) 24-26 (1993) [Abstract]
- 526 **Groszkowski S, Ochoki Z**; Determination of drugs containing mercapto-groups with N-bromsuccinimide; *Farmacia Polska* 36 (5) 273-275 (1980) [Abstract]
- 527 **Grutman MI, Persidskii IV, Frolov VM, Nagornaia-Persidskaia RN, Gushla EP**; Protective effect of unithiol and its combination with magnesium sulfate in endotoxin poisoning and in infection by gram-negative bacteria; *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.* (1) 23-26 (1992) [Abstract]
- 528 **Grutman MI, Frolov VM, Peresadin NA, Pshenichnyi I, Nagornaia-Persidskaia NA, Varich V**; The antioxidant treatment of patients with acute intestinal infections due to gram-negative microorganisms; *Vrach. Delo.* (6) 122-124 (1992) [Abstract]
- 529 **Grutman MI, Persidskii IV, Frolov VM; Nagornaia-Persidskaia RN, Gushla EP**; Neutralization of toxic action of endotoxins of gram-negative bacteria by unithiol and magnesium sulphate; *Bull. Exp. Biol. Med.* 110(3) 1193-1195 (1990)
- 530 **Gubrelay U, Mathur R, Flora SJS**; Beneficial effects of combined administration of thiamine, methionine or zinc with few chelating agents in preventing acute cadmium toxicity in mice; *Indian J. Pharmacol.* 30(1) 21-24 (1998)
- 531 **Gubsky YI, Erstenyuk HM, Briuzgina TS, Zadorina OV**; Fatty acid composition of erythrocytes and blood plasma lipids in cadmium intoxication and its correction with unithiol; *Ukr. Biokhim. Zh.* 75(5) 103-105 (2003) [Abstract]
- 532 **Gülden JW, Christ F, Hauser E, Kramer HJ**; Zirkulatorische Verteilung von intravenös injiziertem, metallischen Quecksilber; *Röntgenblätter* 40(12) 401-405 (1987)
- 533 **Guida PP, Dubinskii AA**; Therapeutic efficacy of unithiol in Buschke's scleroderma; *Vrach. Delo.* (8) 36-38 (1983) [Abstract]
- 534 **Gundorova RA**; Clinical and biochemical changes in the vitreous body of the eye containing foreign particles of iron and copper; *Vestn. Oftalmol.* 79(5) 21-26 (1966) [Abstract]
- 535 **Guryanov BM, Tarnavskaya MI**; The therapeutic and prophylactic action of Unithiol under the prolonged action of lead according to data from patamorphological studies; *Farmakol. Toksikol.* 5 166-169 (1970) [Abstract]
- 536 **Guryanov BM**; Curative effectiveness of sodium 2,3-dimercapto-1-propane sulfonate (Unithiol); *Fiziol. Aktiv. Veschestva* (2) 82-84 (1969) [Abstract]
- 537 **Guryanov BM**; Effect of Unithiol on the coproporphyrin in the urine during chronic lead poisoning; *Farmakol. Toksikol.* (4) 176-178 (1968) [Abstract]
- 538 **Guryanov BM**; The effect of Unithiol on the elimination of lead via urine during subacute form of saturnism; *Farmakol. Toksikol.* (4) 175-176 (1965) [English Translation]
- 538b **Gussow L**; Five things every toxicologist should know about polonium; *EMN* p. 22, February 2007
- 538a **Guzzi GP, La Porta CAM**; Molecular mechanisms triggered by mercury; *Toxicology* 244(1) 1-12 (2008)
- 539 **Habal R**; Toxicity: lead; *Emedicine J.* 3(1) January 11 (2002)
- 540 **Habernig SM, Kau T, Rogatsch H, Hausegger K**; Intravenöse Selbstapplikation von elementarem Quecksilber; *Fortschr. Röntgenstr.* 179(4) 424-425 (2007)
- 541 **Hackel R, Mattern R, Miksch T**; Eine medizinale Quecksilber-Vergiftung; *Beitr. Gerichtl. Med.* 47 111-114 (1989)
- 542 **Hahn A, Michalak H, Begemann K, Preußner K, Engler A, Brehmer W, Heinemeyer G, Gundert-Remy U**; Ärztliche Mitteilungen bei Vergiftungen nach §16e Chemikaliengesetz 2003
- 543 **Hahn A, Michalak H, Begemann K, Preußner K, Engler A, Rüdiger T, Heinemeyer G, Gundert-Remy U**; Ärztliche Mitteilungen bei Vergiftungen nach §16e Chemikaliengesetz 2002; In Bericht der "Zentralen Erfassungsstelle für Vergiftungen, gefährliche Stoffe und Zubereitungen, Umweltmedizin" im Bundesinstitut für Risikobewertung für das Jahr 2002
- 544 **Hahn A, Michalak H, Begemann K, Heinemeyer G, Gundert-Remy U**; Ärztliche Mitteilungen bei Vergiftungen nach § 16e Chemikaliengesetz 1997; Vierter Bericht der „Dokumentations- und Bewertungsstelle für Vergiftungen“ im Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (1997)
- 545 **Hahn A, Michalak H, Noack K, Heinemeyer G**; Ärztliche Mitteilungen bei Vergiftungen nach § 16e Chemikaliengesetz 1990-1995; Zweiter Bericht der „Dokumentations- und Bewertungsstelle für Vergiftungen“ im Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, S. 26 (1995)
- 545a **Halbach S**; Ausleiten von Quecksilber; *Arzneimittel Therapie Kritik* 39(4) 785-787 (2007)
- 546 **Halbach S**; Amalgam: Gesundheitsrisiko und interdisziplinäres Problem?; *Pädiat. Prax.* 58(3) 377-386 (2000)
- 547 **Halbach S**; Quecksilberbelastung aus Amalgam-Zahnfüllungen vor und nach ihrer Entfernung; *IN: Jahresbericht 1996/GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit*, S. 31-34 (1997)
- 548 **Halbach S**; Statement anlässlich der Pressekonferenz über Amalgam der Bundeszahnärztekammer am 14.05.1996 in Bonn (1996)
- 549 **Halbach S**; Fakten und Zahlen: Quecksilber aus Amalgamfüllungen; *Pharm. Ztg.* 140(12) 1001-1005 (1995)
- 550 **Halbach S**; Amalgamfüllungen: Belastungen oder Vergiftung mit Quecksilber?; *Dt. Ärzteblatt* 91(8) 399-402 (1994)
- 551 **Halbach S**; Thiol chelators and mercury effects on isolated heart muscle; *Plzen. Lek. Sborn* 62(Suppl.) 39-41 (1990)
- 552 **Halbach S**; Sulhydryl-induced restoration of myocardial contractility after alteration by mercury; *Arch. Toxicol.* 63(Suppl. 13) 349-352 (1989)

- 553 **Halbach S**; Amalgamfüllungen aus toxikologischer Sicht; Zahnärztl. Mitteilungen 79(20) 2335-2336 (1989)
- 554 **Halbach S**; Indirect sympathomimetic action of thiols; Arch. Pharmacol. 334(Suppl.) R18 (1986)
- 554a **Haley BE**; The relationship of the toxic effects of mercury to exacerbation of the medical condition classified as Alzheimer's disease; Medical Veritas 4 1510-1524 (2007)
- 555 **Hall AH**; Chronic arsenic poisoning; Toxicol. Lett. 128(1-3) 69-72 (2002)
- 556 **Halsen G, Eickmann U, Wegscheider W**; Quecksilber in Zahnarztpraxen; Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege – BGW (2007)
- 557 **Hamada T**; A new experimental system of using fertile chick eggs to evaluate vanadium absorption and antidotal effectiveness to prevent vanadium uptake; J. Nutr. Biochem. 5(8) 382-388 (1994)
- 558 **Hamre HJ, Friese KH**; Amalgam - Probleme und Lösungen in der naturheilkundlichen Praxis! Hippokrates Verlag (1997)
- 559 **Hansen G, Victor R, Engeldinger E, Schweitzer C**; Evaluation of the mercury exposure of dental amalgam patients by the Mercury Triple Test; Occup. Environ. Med. 61(6) 535-540 (2004)
- 560 **Hansson M, Abedi-Valugerdi M**; Mercuric chloride induces a strong immune activation, but does not accelerate the development of dermal fibrosis in tight skin 1 mice; Scand. J. Immunol. 59(5) 469-477 (2004)
- 561 **Hargreaves RJ, Evans JG, Janota I, Magos L, Cavanagh JB**; Persistent mercury in nerve cells 16 years after metallic mercury poisoning; Neuropathol. Appl. Neurobiol. 14 443 - 452 (1988)
- 562 **Harhammer R**; Zur Risikobewertung des zahnärztlichen Füllungswerkstoffes Amalgam; Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz 44(2) 149-154 (2001)
- 563 **Hartmann M**; HELPP-Syndrom - eine klinische Studie; Dissertation TU München (1995)
- 564 **Hasenhöller A**; Suizidale Vergiftung durch intravenöse Injektion von metallischem Quecksilber mit akutem Nierenversagen nach Therapie mit Dimaval. Kasuistik und Übersicht über die Weltliteratur; Dissertation, Universität Kiel (1993)
- 565 **Haskell SRR, Payne M, Webb A, Riviere J, Craigmill AL**; Antidotes in food animal practice; J. Am. Vet. Med. Assoc. 22(6) 884-887 (2005)
- 566 **Hauser W, Weger N**; Treatment of arsenic poisoning in mice with sodium-dimercaptopropane-1-sulfonate (DMPS); 7th International Congress of Pharmacology Paris (1978)
- 567 **Hayden J, Pires J, Roy S, Hamilton M, Moore GJ**; Discovery and design of novel inhibitors of botulinus neurotoxin A: Targeted 'hinge' peptide libraries; J. Appl. Toxicol. 23(1) 1-7 (2003)
- 568 **He FS, Zhou XR, Lin BX, Xiung YP, Chen SY, Zhang SL, Ru JY, Deng MH**; Prognosis of mercury poisoning in mercury refinery workers; Ann. Acad. Med. Singapore 13(2 Suppl) 389-393 (1984)
- 569 **Hein D, Daldrop T, Passlick J, Königshausen T, Grabensee B**; Möglichkeiten und Grenzen extrakorporaler Detoxifikationsverfahren bei schwerster akuter Quecksilberdampfintoxikation; Intensivmedizin 18(3) 177-180 (1981)
- 570 **Heinemeyer G, Begemann K, Gundert-Remy U**; Toxicokinetics of lead and mercury in man and animals with special respect to renal clearance and its impact to chelation treatment; XXI Int. Congress EAPCCI, Barcelona (2001)
- 571 **Heinemeyer G, Begemann K, Scharmann W, Wolff D, Palavinskas R, Gundert-Remy U**; Effects of DMPS on kinetics of lead in rabbits; J. Toxicol. Clin. Toxicol. 38(2) 222-223 (2000)
- 572 **Heinemeyer G, Palavinskas R, Begemann K, Donbavand B, Hahn A, Michalak H**; Vergiftungen mit Blei, ein alter Hut?; Tätigkeitsbericht des BgVV 227-230 (1997)
- 573 **Heinemeyer G, Fabian U (Eds.)**; Der Vergiftungs- und Drogennotfall; Ullstein-Mosby Verlag, Berlin, Wiesbaden, 3. Auflage, S.82-85 (1990)
- 574 **Heinrich-Ramm R, Schaller KH, Horn J, Angerer J**; Arsenic species excretion after dimercaptopropanesulfonic acid (DMPS) treatment of an acute arsenic trioxide poisoning; Arch. Toxicol. 77(1) 63-68 (2003)
- 574a **Heitland P, Köster HD**; Biomonitoring of 37 trace elements in blood samples from inhabitants of northern Germany by ICP-MS; J. Trace Elem. Med. Biol. 20 253-262 (2006)
- 574b **Heitland P, Köster HD**; Biomonitoring of 30 trace elements in urine of children and adults by ICP-MS; Clin. Chim. Acta 365 310-318 (2006)
- 575 **Held KD, Sylvester FC, Hopcia KL, Biaglow JE**; Role of Fenton chemistry in thiol-induced toxicity and apoptosis; Radiat. Res. 145(5) 542-553 (1996)
- 576 **Held KD, Biaglow JE**; Mechanisms for the oxygen radical-mediated toxicity of various thiol-containing compounds in cultured mammalian cells; Radiat. Res. 139(1) 15-23 (1994)
- 577 **Hentschel**; Faltblatt Amalgam; <http://www.gesundheitsamt.de/umwelt/noxenchemisch/met.../amalgamfaltblatt.htm> (1998)
- 577a **Henschler D**; Bedrohung durch biologische und chemische Substanzen; Zivilschutz-Forschung 55 135-140 (2005)
- 578 **Hermann W, Kühn HJ, Merle U, Stremmel W**; Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Morbus Wilson Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 3. überarbeitete Auflage 2005, ISBN3-13-132413-9; Georg Thieme Verlag Stuttgart <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/030-091.htm> (2005)
- 579 **Herr CEW, Kopka, Mach J, Runkel B, Schill WB, Gieler U, Eikmann T**; Interdisciplinary diagnostics in environmental medicine - findings and follow-up in patients with chronic medically unexplained health complaints; Int. J. Hyg. Environ. Health 207(1) 31-44 (2004)
- 580 **Herrmann M, Schweinsberg F**; Biomonitoring zur Beurteilung einer Quecksilberbelastung aus Amalgamfüllungen. Quecksilberbestimmungen in Urin vor und nach oraler Gabe von 2,3-Dimercapto-1-propansulfonsäure (DMPS) und in den Haaren; IN: Beiträge zur Umweltmedizin Umwelt und Gesundheit, Frankfurt am Main: Mabuse-Verlag, Vol. 6, S. 9-34 (1999)

- 581 **Herrmann M, Schweinsberg F**; Biomonitoring zur Beurteilung einer Quecksilberbelastung aus Amalgamfüllungen. Quecksilberbestimmung in Urin vor und nach oraler Gabe von 2,3-Dimercapto-1-propanesulfonsäure (DMPS) und in Haaren; Zentralbl. Hyg. Umweltmed. 194(3) 271-291 (1993)
- 582 **Herrmann M, Widon B, Schweinsberg F, Holzapfel G, Brückner C**; Quecksilber in Boden, Luft, Blut, Urin und Haaren: Belastung durch Amalgamfüllungen und am Arbeitsplatz in einem Betrieb in der DDR; GSF Symposium, Berlin (1990)
- 583 **Heuchert A, Fischer AB, Herr C, Harpel S, Eikmann T**; Human biomonitoring of metal concentrations in blood and urine following application of the complexing agent DMPS-assessment of the diagnostic DMPS mobilization test; Biomarkers Environ. 4(Suppl.1) 49-52 (2001)
- 584 **Heyl E, Parr W**; Use of dimercaptopropanesulfonic acid and dimercapto-propanesuccinic acid for the preparation of pharmaceutical compositions and a method of treatment; US Patent 4.720.379 (1988)
- 585 **Heyl E, Parr W**; Verwendung von Dimercaptopropansulfonsäure und Dimercaptobernsteinsäure zur Herstellung von pharmazeutischen Mitteln; Offenlegungsschrift DE 31 11 770 A1 (1982)
- 586 **HEYL**; Unveröffentlichte Fallberichte aus der klinischen Prüfung von Dimaval zur Behandlung von Schwermetallvergiftungen und Berichte über unerwünschte Begleitreaktionen von DMPS
- 587 **Hibberd AR, Howard MA, Hunnisett AG**; Mercury from dental amalgam fillings: Studies on oral chelating agents for assessing and reducing mercury burdens in humans; J. Nutr. Environ. Med. 8(3) 219-231 (1998)
- 588 **Hickel R, Wild J, Martus P, Schiele R**; Die Quecksilberbelastung von Zahnmedizinstudenten nach beruflicher Amalgamexposition; Dtsch. Zahnärztl.Z. 50(7) 506-510 (1995)
- 589 **Hickel R, Meier C, Schiele R, Raab W, Petschelt A**; Nebenwirkungen von Amalgam? Eine interdisziplinäre Studie; Dtsch. Zahnärztl. Z. 46(8) 542-544 (1991)
- 590 **Higgins MA, Evans R**; Antidotes - Inappropriate timely availability; Hum. Exp. Toxicol. 19(9) 485-488 (2000)
- 591 **Hirsch M, Jöchle W, Spahr A**; Quecksilbervergiftung durch Merbromin; Münch. Med. Wochenschr. 139(46) 39-40 (1997)
- 592 **Hla KK, House I, Henry JA**; Use of DMPS in bismuth intoxication; XIV. Int. Congress of European Association of Poison Control Centres, Mailand (1990)
- 593 **Ho BSJ, Lin JL, Huang CC, Tsai YH, Lin MC**; Mercury vapor inhalation from Chinese Red (Cinnabar); J. Toxicol. Clin. Toxicol. 41(1) 75-78 (2003)
- 594 **Hofmann U**; Krank durch Amalgam - und was dann?; Institut für Naturheilverfahren, Marburg (1996)
- 595 **Hofmann U, Segewitz G**; Influence of chelation therapy on acute lead intoxication in rats; Arch. Toxicol. 34(3) 213-225 (1975)
- 596 **Hohage H, Otte B, Westermann G, Witta J, Welling U, Zidek W, Heidenreich S**; Elemental mercurial poisoning; Southern Med. J. 90(10) 1033-1036 (1997)
- 597 **Hol PJ, Vamnes JS, Gjerdet NR, Eide R, Isrenn R**; Copper, zinc, and selenium in human blood and urine after injection of sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate: A study on subjects with dental amalgam; Biol. Trace Elem. Res. 91(1) 19-31 (2003)
- 598 **Hol JP, Vamnes JS, Gjerdet NR, Eide R, Isrenn R**; Dental amalgam affects urinary selenium excretion; Biol. Trace Elem. Res. 85(2) 137-147 (2002)
- 599 **Hol JP, Vamnes JS, Gjerdet NR, Eide R, Isrenn R**; Dental amalgam and selenium in blood; Environ. Res. 87(3) 141-146 (2001)
- 600 **Hölzel C, Staehle HJ, Triebig G**; Zur Frage von Nebenwirkungen des "DMPS-Mobilisationstestes"; 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., Berlin, P37 (2000)
- 601 **Hoover TD, Aposhian H**; BAL increases the arsenic-74 content of rabbit brain; Toxicol. Appl. Pharmacol. 70(1) 160-162 (1983)
- 602 **Hopkins S**; 2,3-Dimercaptopropane sodium sulphonate; Drugs of the Future 6(2) 75-77 (1981)
- 602a **Hoppe HW, Heinrich-Ramm R**; Methylmercury; The MAK-Collection Part IV: Biomonitoring Methods, Vol. 10, 169-190 (2006)
- 603 **Horn J, Eichler H, Mühlberg W, Platt D**; Akute Arsenitoxid-Intoxikation - blander Verlauf nach hochdosierter Chelattherapie; Intensivmed. 39(3) 246-253 (2002)
- 604 **Horn J**; Akute Vergiftungen. 4 Antidottherapie; Fortschr. Med. 113(12) 36-38 (1995)
- 605 **Hörstadt-Bindslev P, Magos L, Holmstrup P, Arenholt-Bindslev D**; Amalgam - Eine Gefahr für die Gesundheit?; Deutscher Ärzte-Verlag, Köln (1993)
- 606 **Hrdina R, Gersl V, Klimtova I, Simunek T, Mazurova Y, Machackova J, Adamcova M**; Effect of sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulphonate (DMPS) on chronic daunorubicin toxicity in rabbits: comparison with dexrazoxane; Acta Med. (Hradec Kralove) 45(3) 99-105 (2002)
- 607 **Hrdina R, Gersl V, Klimtova I, Simunek T, Machackova J, Holeckova M**; Effects of chelating agent DMPS on chronic daunorubicin cardiotoxicity in rabbits; Biomark. Environm. 3 P7 (2000)
- 608 **Hrdina R, Gersl V, Vavrova J, Holeckova M, Palicka V, Voglova A, Mazurova Y, Bajgar J**; Myocardial elements content and cardiac function after repeated i.v. administration of DMPS in rabbits; Hum. Exp. Toxicol. 17(4) 221-224 (1998)
- 609 **Hrdina R, Gersl V**; Effect of unithiol on acute adriamycin cardiotoxicity in rat; Pharmacol. Res. 31(Suppl.) 76 (1995)
- 610 **Hruby K, Schiel H**; Antidotarium International 2002/2003; Medizinisch-pharmazeutische Verlagsgesellschaft, Pukersdorf bei Wien (2003)
- 611 **Hruby K, Donner A**; 2,3-Dimercapto-1-propanesulphonate in heavy metal poisoning; Med. Toxicol. 2(5) 317-323 (1987)

- 612 **Hruschka E**; Eine chronische Wismutvergiftung; Forum Prakt. Allgem. Arzt 29(11) 305 (1990)
- 613 **Hruschka, M**; Zinnvergiftung bei einer Zahnarzthelferin; Forum Prakt. Allgem. Arzt 29(10) 275 (1990)
- 614 **Hruz P, Mayr M, Huber G, Drewe J**; DMPS (sodium-2,3-dimercapto-propanesulphonate): A highly effective agent for the elimination of colloidal bismuth in bismuth intoxication-induced acute renal failure; Ther. Drug Monit. 25(4) 492 (2003)
- 615 **Hruz P, Mayr M, Loew R, Drewe J, Huber G**; Fanconi's syndrome, acute renal failure, and tonsil ulcerations after colloidal bismuth subcitrate intoxication; Am. J. Kidney Dis. 39(3) E18 (2002)
- 616 **Hsieh CJ, Yen CH, Kuo MS**; Determination of trace amounts of arsenic(III) and arsenic(V) in drinking water and arsenic(III) vapor in air by graphite-furnace atomic absorption spectrophotometry using 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate as a complexing agent; Anal. Sci. 15(7) 669-673 (1999)
- 617 **Hsu CA, Aposhian HV, Heydolph S, Parr W**; Optical isomers of 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate: antidotal activity, in vitro and in vivo, against sodium arsenite; J. Pharmacol. Exp. Ther. 224(2) 314-318 (1983)
- 618 **Hsu MF, Chen YS, Huang LJ, Tsao LT, Kuo SC, Wang JP**; GEA3162, a nitric oxide-releasing agent, activates non-store-operated Ca^{2+} entry and inhibits store-operated Ca^{2+} entry pathways in neutrophils through thiol oxidation; Eur. J. Pharmacol. 535(1-3) 43-52 (2006)
- 619 **Hu H**; Exposure to metals; Prim. Care Clin. Off. Pract. 27(4) 983-996 (2000)
- 620 **Hu H, Möller G, Abedi-Valugerdj M**; Thiol compounds inhibit mercury-induced immunological and immunopathological alterations in susceptible mice; Clin. Exp. Immunol. 107(1) 68-75 (1997)
- 621 **Hu J, Wang G, Cheng N, Wang X, Hong M, Han Y, Yang R**; Clinical study on manifestation of hepatolenticular degeneration complicated with epilepsy and therapeutic effect of integrative Chinese and Western medicine treatment; Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi 24(9) 793-797 (2004) [Abstract]
- 622 **Huang LE, Zhang H, Bae SW, Liu AY**; Thiol reducing reagents inhibit the heat shock response. Involvement of a redox mechanism in the heat shock signal transduction pathway; J. Biol. Chem. 269(48) 30718-30725 (1994)
- 623 **Hubskiy II, Erstenyuk HM, Briuzhina TS, Zadorina OV**; Fatty acid composition of lipids in erythrocytes and blood plasma in cadmium intoxication and its correction with unithiol; Ukr. Biokhim. Zh. 75(5) 103-105 (2003) [Abstract]
- 623a **Hummel A**; Arzneimittellehre; Verlag Vincentz Network GmbH & Co. KG, S.348 (2004)
- 624 **Hunder G, Schümann K, Elsenhans B, Fichtl B, Forth W**; In situ effects of arsenite on intestinal absorptive functions in rats-efficiency of dithiols; Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacology 357 (4 Suppl.) R130 (1998)
- 625 **Hurlbut KM, Tong TG, Sullivan JB**; Pharmacotherapy for the toxicity of hazardous materials; Clin. Occup. Environ. Med. 2(2) 299-312 (2002)
- 626 **Hurlbut KM, Maiorino RM, Mayersohn M, Dart RC, Bruce DC, Aposhian HV**; Determination and metabolism of dithiol chelating agents. XVI Pharmacokinetics of 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate after intravenous administration to human volunteers; J. Pharmacol. Exp. Ther. 268(2) 662-668 (1994)
- 627 **Hursh JB, Clarkson TW, Nowak TV, Pabico RC, McKenna BA, Miles E, Gibb FR**; Prediction of kidney mercury content by isotope techniques; Kidney Int. 27(6) 898-907 (1985)
- 628 **Hurst CG, Newmark J, Romano JA, Biederbick W, Fock R**; Terrorismus mittels toxischer Chemikalien; IN: Harrison's Innere Medizin, 16. Auflage, Deutsche Ausgabe, ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, 1382-1384 (2005)
- 629 **Hussain S, Meneghini E, Moosmayer M, Lacotte D, Anner BM**; Potent and reversible interaction of silver with pure Na,K-ATPase and Na,K-ATPase-liposomes; Biochim. Biophys. Acta 1190(2) 402-408 (1994)
- 630 **Iffland R, Bösch G**; Therapie und klinisch-toxikologische Verlaufskontrolle einer Brechweinstein-Vergiftung durch ein Ameisenvernichtungsmittel bei einem Kind; Monatsschr. Kinderheilkd. 135(4) 227-230 (1987)
- 631 **Iglesia-Turino S, Febrero A, Jauregui O, Caldelas C, Araus JL, Bort J**; Detection and quantification of unbound phytochelatin 2 (PC2) in plant extracts of Brassica napus grown with different levels of mercury; Plant. Physiol. 142(2) 742-749 (2006)
- 632 **Iliash TI**; Treatment of alcoholic polyneuritis; Vrach. Delo. (9) 93-96 (1979) [Abstract]
- 633 **Ilin LA, Arhangel'skaya GV, Norets TA**; Comparative effectiveness of some substances inducing formation of complexes in the speeding of ^{65}Zn excretion from the organism; Radiobiologiya (4) 926-927 (1964) [Abstract]
- 634 **Imesch E, Moosmayer M, Anner BM**; Mercury weakens membrane anchoring of Na-K-ATPase; Am. J. Physiol. 262(5 Pt.2) F837-F842 (1992)
- 635 **Inns RH, Rice P**; Efficacy of dimercapto chelating agents for the treatment of poisoning by percutaneously applied dichloro(2-chlorovinyl)arsine in rabbits; Hum. Exp. Toxicol. 12(3) 241-246 (1993)
- 636 **Inns RH, Rice P, Bright JE, Marrs TC**; Evaluation of the efficacy of dimercapto chelating agents for the treatment of systemic organic arsenic poisoning in rabbits; Hum. Exp. Toxicol. 9(4) 215-220 (1990)
- 637 **Ionescu G**; Schwermetallbelastung durch Dentallegierungen. Ausleitungsverfahren bei Neurodermitis- und Psoriasispatienten; Z. Umweltmedizin 5(3) 163-171 (1997)
- 638 **Ionescu G**; Korrosions- und Biokompatibilitätsprüfung dentaler Legierungen. Therapieansätze bei Amalgamträgern mit atopischer Dermatitis und Psoriasis vulgaris; Ärztezeitschrift für Naturheilverfahren 38(2) 119-139 (1997)
- 639 **Ionescu G**; Schwermetallbelastung bei atopischer Dermatitis und Psoriasis-Diagnose und Therapie; Biol. Med. (2) 65-68 (1996)
- 640 **Ionescu G**; Amalgambelastung bei atopischem Ekzem – Diagnose und Ausleitungsverfahren; Erfahrungsheilkunde 41(10a) 745-746 (1992)
- 641 **Ip P, Ko P, Lam C, Nelson T, Wong V, Keung TCY, Kumana CR**; Hong Kong College of Paediatricians: Position paper on Exposure to lead and mercury in children and chelation therapy; HK J. Paediatr. 9 103-108 (2004)
- 642 **Islinger F**; Untersuchungen zum Wirkmechanismus des klinisch angewandten Schwermetallchelators 2,3-Dimercapto-1-Propansulfonsäure (DMPS); Dissertation, Universität Würzburg (2002)

- 643 **Islinger F, Gekle M, Wright SH**; Interaction of 2,3-Dimercapto-1-propane sulfonate with the Human Organic Anion Transporter hOAT1; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 299(2) 741-747 (2001)
- 644 **Ivannikov AI**; The influence of unithiol on the course of acute uranium intoxication; *Med. Radiol.* 9(5) 45-50 (1964)
- 645 **Ivanov N, Zhelyaskov D, Mangarova M, Belceva A, Kalicin I, Popdimitrov I, Keneva Z**; Organ-dependent reduction of the sulfhydryl groups in acute intoxication, caused by mercury, and its treatment with mono- and dithiol antidotes and protein hydrolysate "Hydroprot"; *Eksp. Med. Morfol.* 24(2) 45-49 (1985) [Abstract]
- 646 **Ivanov VV, Klimatskaia LG**; Use of antioxidants for preventing the hepatotoxic effect of acrylonitrile; *Farmakol. Toksikol.* 47(5) 96-100 (1984) [Abstract]
- 647 **Jacobi C, Obieglo S, Hermanns-Clausen M**; Akzidentelle Chromat-Vergiftung durch Künstlerfarbe; 99. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Bonn (2003)
- 647a **Jacobsen D, Haines JA**; The relative efficacy of antidotes: The International Programme on Chemical Safety (IPCS) evaluation series; *Arch. Toxicol.* 19(Suppl.) 305-310 (1997)
- 648 **Jaggi JS, Kappel BJ, McDevitt MR, Sgouros G, Flombaum CD, Cabassa C, Scheinberg DA**; Efforts to control the errant products of a targeted in vivo generator; *Cancer Res.* 65(11) 4888-4895 (2005)
- 649 **Jahn O, Meisinger V, Mulac K, Carniel M, Zwieauer K, Hruby K, Dorda W**; Chrom in Serum und Harn nach akuter Chromsäureintoxikation; IN: *Verhandlungen der Dt. Gesellschaft für Arbeitsmedizin*; S Zadkowski (Ed.); Gentner-Verlag, Stuttgart; pp. 377-375 (1985)
- 650 **Jan KY, Wang TC, Ramanathan B, Gurr JR**; Dithiol compounds at low concentrations increase arsenite toxicity; *Toxicol. Sci.* 90(2) 432-439 (2006)
- 651 **Jansing PJ, Zurhorst C, Prager HM**; Quecksilberexposition im Leuchtstoffröhrenrecycling; *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 35(7) 334-339 (2000)
- 652 **Jaroni HW**; Umed Info 16 - Umwelt und Kind; Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg (2004)
- 653 **Jarrett PS, Ni Dhubhghaill OM, Sadler PJ**; Amphiphilic bis(thiolato)-nickel(II), -palladium(II) and -platinum(II) complexes with diphosphine or phosphinoarsine ligands; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1863-1870 (1993)
- 654 **Jauhiainen M, Stevenson KJ, Dolphin PJ**; Human plasma lecithin-cholesterol acyltransferase. The vicinal nature of cysteine 31 and cysteine 184 in the catalytic site; *J. Biol. Chem.* 263(14) 6525-6533 (1988)
- 655 **Jeitner TM, Delikatny EJ, Bartier WA, Capper HR, Hunt NH**; Inhibition of drug-naive and-resistant leukemia cell proliferation by low molecular weight thiols; *Biochem. Pharmacol.* 55(6) 793-802 (1998)
- 656 **Jeitner TM, Kneale CL, Christopherson BI, Hunt NH**; Thiol-bearing compounds selectively inhibit protein kinase C-dependent oxidative events and proliferation in human T cells; *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res.* 1223(1) 15-22 (1994)
- 657 **Jekat FW, Kemper FH**; The oral application of DMPS in metal intoxication: Case Reports; *Plzen. Lek. Sborn.* 62(Suppl.) 47-48 (1990)
- 657a **Jepson B**; Changing the course of autism: A scientific approach for parents and physicians; Sentient Publications, p.232 (2007)
- 658 **Johansson L, Chen C, Thorell JO, Fredriksson A, Stone-Elander S, Gafvelin G, Arner ES**; Exploiting the 21st amino acid-purifying and labeling proteins by selenolate targeting; *Nat. Methods* 1(1) 61-66 (2004)
- 659 **Johary NS, Owen LN**; Dithiols. 18 Some water-soluble derivatives containing the sulphonic acid group; *J. Chem. Soc.* 1307-1311 (1955)
- 660 **Johri S, Shrivastava S, Sharma P, Shukla S**; Analysis of time-dependent recovery from beryllium toxicity following chelation therapy and antioxidant supplementation; *Indian J. Exp. Biol.* 42(8) 798-802 (2004)
- 661 **Johri S, Shukla S, Sharma P**; Role of chelating agents and antioxidants in beryllium induced toxicity; *Indian J. Exp. Biol.* 40(5) 575-582 (2002)
- 662 **Jones AL**; GTPU Annual Report 2005-2006; <http://www.medtox.org/info/GTPU.pdf>
- 663 **Jones AL**; Adverse drug reactions to poison antidotes: Part 2; *Adverse Drug React. Bull.* No. 229 (2004)
- 663a **Jones AL, Flanagan RJ**; Dimercaptopropanesulfonic acid (DMPS); IN: *Medical Toxicology*, R Dart (Ed.), Lippincott Williams & Wilkins, pp 193-194 (2004)
- 664 **Jones DC, Smith GL, May PM, Williams DR**; Assessment of pharmaceutical agents for removing cadmium from humans using chemical speciation models; *Inorganica Chimica Acta* 93 93-100 (1984)
- 665 **Jones DW**; A Canadian perspective on the dental amalgam issue; *Brit. Dent. J.* 184(12) 581-586 (1998)
- 666 **Jones MM**; Introduction to chelation chemistry and therapies; *American College for Advancement in Medicine* (1999)
- 667 **Jones MM**; Chemistry of chelation: Chelating agent antagonists for toxic metals; IN: *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol.115, *Toxicology of Metals: Biochemical Aspects*; RA Goyer, MG Cherian (Eds.); Springer Verlag, Berlin; pp.279-304 (1995)
- 668 **Jones MM**; Chelating agent mobilization of cadmium from its aged intracellular deposits; *Plzen. Lek. Sborn.* 68(Suppl) 7-9 (1993)
- 669 **Jones MM, May PM**; The effect of kinetic factors on the thermodynamic evaluation of therapeutic chelating agents; *Inorg. Chim. Acta* 138(1) 67-73 (1987)
- 670 **Jones MM**; Heavy-metal detoxification using sulfur compounds; *Sulfur Rep.* 4 119-156 (1985)
- 672 **Jones MM**; An alternative model for the selection of therapeutic chelating agents; *Inorg. Chim. Acta* 107 235-241 (1985)
- 672 **Jones MM**; Antagonists for toxic heavy metals; *Proc. West. Pharmacol.* 27 163-167 (1984)
- 673 **Jones MM**; Therapeutic chelating agents; IN: *Metal Ions in Biological Systems*; H Siegel (Ed.); Vol. 16,3; Marcel Dekker, New York, pp 47-83 (1983)

- 674 **Jones MM, Basinger MA**; Chelate antidotes for sodium vanadate and vanadyl sulfate intoxication in mice; J. Toxicol. Environm. Health 12(4-6) 749-756 (1983)
- 675 **Jones MM, Basinger MA**; A hypothesis for the selection of chelate antidotes for toxic metals; Med. Hypotheses 9(5) 445-453 (1982)
- 676 **Jones MM, Weaver AD, Basinger MA**; Characteristics of chelate antidotes for acute Cu(II) intoxication; J. Inorg. Nucl. Chem. 43 2175-2181 (1981)
- 677 **Jones MM, Basinger MA, Weaver AD**; Chelate antidotes for acute Ni(II) intoxication; J. Inorg. Nucl. Chem. 43 1705-1710 (1981)
- 678 **Jones MM, Basinger MA, Tarka MP**; The relative effectiveness of some chelating agents in acute copper intoxication in the mouse; Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 27(3) 571-577 (1980)
- 679 **Jones MM, Basinger MA, Weaver AD, Davis CM, Vaughn WK**; Comparison of standard chelating agents for acute mercuric chloride poisoning in mice; Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 27(2) 363-372 (1980)
- 680 **Jones MM, Basinger MA**; Restrictions on the applicability of mixed ligand chelate therapy (MLC) in acute cadmium intoxication; Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 24(3) 525-531 (1979)
- 681 **Jones MM, Weaver AD, Weller WL**; The relative effectiveness of some chelating agents as antidotes in acute cadmium poisoning; Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 22(3) 581-588 (1978)
- 682 **Jones MM, Pratt TH**; Therapeutic chelating agents; J. Chem. Educ. 53(6) 342-347 (1976)
- 683 **Jones SB, Jones-Tiffany L, Garnestani K, Gansow OA, Kozak RW**; Evaluation of dithiol chelating agents as potential adjuvants for anti-IL-2 receptor lead or bismuth alpha radioimmunotherapy; Nucl. Med. Biol. 23(2) 105-113 (1996)
- 684 **Jornod P, Vannotti M, Dascal DR, Auer C, Savolainen H, Buclin T, Nicod P, Waeber G**; Intoxication volontaire au mercure: consequences biologiques et signification psychiatrique; Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 86(22) 946-951 (1997)
- 685 **Jouglard J, Aquaron R, Arditti J, Jean P, Bourdon JH, David JM**; Saturnisme et Porphyries; Sem. Hop. 63(34) 2767-2772 (1987)
- 686 **Juresa D, Blanusa M, Kostial K**; Simultaneous administration of sodium selenite and mercuric chloride decreases efficacy of DMSA and DMPS in mercury elimination in rats; Toxicol. Lett. 155(1) 97-102 (2005)
- 687 **Kachru DN, Tandon SK**; Chelation in metal intoxication. XX Effect of pre-treatment with chelators on the distribution of mercury; Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 52(3) 399-402 (1986)
- 688 **Kaliman PA, Barannik T, Strelchenko E, Inshina N, Sokol O**; Intracellular redistribution of heme in rat liver under oxidative stress: the role of heme synthesis; Cell Biol. Int. 29(1) 9-14 (2005)
- 689 **Kamysbaev DK, Utegulov RN, Ospanov KK**; The thermodynamics of complex formation of metals(II) with unithiol in aqueous solution; Russ. J. Inorg. Chem. 38(2) 288-290 (1993)
- 690 **Kamysbaev DK, Utegulov RN, Ospanov KK**; Thermodynamic characteristics of formation of transition metal unithiolato complexes; Russ. J. Coord. Chem. 18(2) 135-138 (1992)
- 691 **Kamysbaev DK, Butinchieva TS, Shestakova VA, Ospanov KK**; Complexation of platinum(II) with unithiol solution; Koord. Khim 18(8) 880-881 (1992) [(Abstract)]
- 691a **Kannengießler C**; Mutter und Tochter – ein interessanter Fall: Karies- und amalgamfrei und dennoch amalgambelastet?; Med. J. Appl. Kinesiology 18 26-29 (2003)
- 692 **Kanyuka AI**; Effect of unithiol and calcium disodium EDTA on the morphological profile of the blood; Nauk. Pr.-Ukr. Sil's'kogospod. Akad. 156(2) 64-65 (1976) [(Abstract)]
- 693 **Kapahi P, Takahashi T, Natoli G, Adams SR, Chen Y, Tsien RY, Karin M**; Inhibition of NF- κ B activation by arsenite through reaction with a critical cysteine in the activation loop of I κ B kinase; J. Biol. Chem. 275(46) 36062-36066 (2000)
- 694 **Kappos AD, Beyer A, Hahn A**; Vorschlag zur Gliederung von umweltmedizinischen Kasuistiken Mitteilung der Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“; Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz 49(5) 485-486 (2006)
- 695 **Kapralov IK**; Use of Unithiol and CaNa₂EDTA in combined therapy of porphyria; Vestn. Dermatol. Venerol. 38(9) 21-25 (1964) [(Abstract)]
- 696 **Kargacin B, Kostial K**; Methods for decreasing ²⁰³Hg retention in relation to age and route of exposure; Advances in Mercury Toxicology, T Suzuki et al. (Eds.), Plenum Press, New York, 135-152 (1991)
- 697 **Karpinski H, Markoff C**; Quecksilbervergiftungen im Kindesalter; Monatssch. Kinderheilkd. 145(3) 262-265 (1997)
- 698 **Karpov LM, Brown II, Poltavseva NV, Ershova ON, Karakis SG, Vasileva TV, Chaban IL**; The postirradiation use of vitamin-containing complexes and a phycocyanin extract in a radiation lesion in rats; Radiats. Biol. Radioecol. 40(3) 310-314 (2000) [(Abstract)]
- 699 **Kassabova T, Russanov E**; Decorporation of copper from liver subcellular fractions after alimentary loading of rats; Acta Physiol. Pharmacol. Bulg. 4(2) 13-19 (1978)
- 700 **Kaupf M, Kleine-Homann D**; Chelating agents; Heavy Metal Bulletin 2(1) 19-21 (1995)
- 701 **Kawaguchi M, Yamashita N, Maehashi H**; Enhanced antitumor activity of cisplatin by combination with dimercapto-compounds in a mouse model; Jpn. J. Pharmacol. 49(Suppl.) 72p (1989)
- 702 **Kazantzis G**; Diagnosis and treatment of metal poisoning – general aspects; IN: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg LT (Eds.); Handbook on the Toxicology of Metals, 3rd Edition; Academic Press Inc. 303-317 (2007)
- 703 **Kehe K, Szinicz L**; Chemische Gefahren; IN: Handbuch "Biologische Gefahren. Beiträge zum Bevölkerungsschutz" Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe, Bonn - Bad Godesberg (2004)
- 704 **Kehe K, S, Krebs G, Kreppel H, Reichl FX, Liebl B, Szinicz L**; Effects of Lewisite on cell membrane integrity and energy metabolism in human keratinocytes and SCL II cells; Toxicology 163(2-3) 137-144 (2001)

- 705 **Keith RL, Setiarahardjo I, Fernando Q, Aposhian HV, Gandolfi AJ**; Utilization of renal slices to evaluate the efficacy of chelating agents for removing mercury from the kidney; *Toxicology* 116 (1-3) 67-75 (1997)
- 706 **Kemper FH, Jekat FW, Bertram HP, Eckard R**; IN: *Basic Science in Toxicology*; Proceedings of the 5th International Congress of Toxicology; England 1989; GN Volans, J Sims, FM Sullivan, P Turner (Eds.); Taylor & Francis Publishers Ltd, London; pp.523-546; (1990)
- 707 **Kemper FH, Müller C, Winterberg B**; Clinical experiences with DMPS in acute intoxications with heavy metal other than mercury; Annual Meeting of European Association of Poison Control Centres, Münster (1989)
- 708 **Kenar L, Karayilanoglu T**; Prehospital management and medical intervention after a chemical attack; *Emerg. Med. J.* 21(1) 84-88 (2004)
- 708a **Kennish S, Curie S**; Polonium-210 poisoning; *Student Br. Med. J.* 15 324-325 (2007)
- 709 **Kepler S**; Bleiausleitung mit Dimaval (DMPS) bei Pferden; www.tierheilpraxis-kepler.de (2003)
- 710 **Kern JK, Grannemann BD, Trivedi MH, Adams JB**; Sulfhydryl-reactive metals in autism; *J. Toxicol. Environ. Health A* 70(8) 715-721 (2007)
- 711 **Kew J, Morris C, Aihie A, Fysh R, Jones S, Brooks D**; Arsenic and mercury intoxication due to Indian ethnic remedies; *Brit. Med. J.* 306 (6876) 506 - 507 (1993)
- 712 **Khandelwal S, Kachru DN, Tandon SK**; Influence of metal chelators on metalloenzymes; *Toxicol. Lett.* 37(3) 213-219 (1987)
- 713 **Khanina NI, Desnitskaia MM**; Lipidogram, isoenzyme spectrum and summary activity of the nonspecific esterases in the blood serum of rats subjected to the action of a permanent magnetic field; *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.* (2) 26-29 (1986)
- 714 **Kharitonov YY, Ospanov KK, Bigaliev M**; Potentiometric study of complexation of rhodium(III) with unithiol in solutions; *Koordinatsionnaya Khimiya* 11(4) 525-527 (1985) [Abstract]
- 715 **Kharitonov YY, Sholyrova UI, Ospanov KK**; Potentiometric study of complex formation by platinum(II) with unithiol in solution; *Russ. J. Inorg. Chem.* 23(10) 1510-1513 (1978)
- 716 **Khayyal MT, Kemper FH, Bertram HP, Renhof M**; The effect of DMPS, a thiol compound, in modifying the action of antimonials in experimental schistosomiasis; 7th International Congress of Pharmacology, Paris 1978
- 717 **Khmara NF, Gavrilova AR, Misnikova VA, Belikov VG, Shalkevich VB**; Lipid peroxidation and the antioxidant system in the therapeutic effect of hypobaric hypoxia in patients with neurologic manifestations of lumbar osteochondrosis; *Zh. Nevropatol. Psikiatr.* 91(4) 32-35 (1991) [Abstract]
- 718 **Khvorostinka VN, Pasieshvili LM, Teslenko VG, Aleksandrova NK**; Out-Patient treatment of patients with chronic alcoholic liver diseases; *Ter. Arkh.* 63(8) 115-117 (1991)
- 719 **Kidd PM**; Autism, an extreme challenge to integrative medicine. Part II: Medical management; *Altern. Med. Rev.* 7(6) 472-499 (2002)
- 720 **Kidd RF**; Results of dental amalgam removal and mercury detoxification using DMPS and neural therapy; *Altern. Ther. Health Med.* 6(4) 49-55 (2000)
- 721 **Kidess L**; Behandlung von Arsenik-Vergiftungen bei Mäusen mit Dimercaptopropan-1-sulfonat; Dissertation Uni München, 1980
- 722 **Kiehl R**; Regulation of IgE-synthesis and proliferation: Stress protein IgE as early warning signal for our body; www.rki-i.com/doc/books/09_IGEwarningS.pdf; (1994)
- 723 **Kim Y, Lust MR, Kreimer-Kirnbaum M**; 2,3-Dimercaptopropane-1-sulphonate (DMPS) in the treatment of lead-poisoning; *FASEB J.* 2(6) 1820 (1988)
- 724 **Kirchgatterer A, Rammer M, Knoflach P, Schute L**; Gewichtsverlust, Bauchschmerzen und Anämie als Folgen einer Urlaubsreise - Fallbericht einer Bleiintoxikation; *Dtsch. Med. Wochenschr.* 130(40) 2253-2256 (2005)
- 725 **Kirichenko YG, Vilkov GA, Bardakchyan EA**; Effect of unithiol on myocardial and adrenal ultrastructure in endotoxin shock; *Farmakol. Toksikol.* 48(3) 49-52 (1985)
- 726 **Kirova A, Stoytchev T**; Effect of some thiol compounds on the content of carbon tetrachloride in the liver and brain in cases of acute poisoning of rats; *Acta. Physiol. Pharmacol. Bulg.* 3(1) 70-76 (1977)
- 727 **Kistner A**; Quecksilbervergiftung durch Amalgam: Diagnose und Therapie; *ZWR* 104(5) 412-417 (1995)
- 728 **Kleber JJ, Ganzert N, Zilker T**; Quecksilberkonzentration im Urin nach DMPS-Gabe: Korrelation zur Anzahl der Amalgamfüllungen; IN: *Status Quo and Perspectives of Amalgam and other Dental Materials*; LT Friberg, GN Schrauzer (Eds.); Georg-Thieme Verlag, Stuttgart, New York; pp.61-69 (1995)
- 729 **Kleber JJ, Ganzert M, Pfab R, Heppe H, Felgenhauer N, Zilker T**; Zahn-Amalgam: Wie hoch ist die Quecksilberbelastung?; *Therapiewoche* 44(2) 94-100 (1994)
- 730 **Klemm M, Schüttig R, Demant T**; Two cases of lead poisoning; *Toxichem. und Krimtech.* 69(2) 86 (2002)
- 731 **Klimmek R, Krettek C, Werner HW**; Acute effects of the heavy metal antidotes DMPS and DMSA on circulation, respiration, and blood homeostasis in dogs; *Arch. Toxicol.* 67(6) 428-434 (1993)
- 732 **Klimmek R, Szinicz L, Weger N**; *Chemische Gifte und Kampfstoffe-Wirkung und Therapie*; Hippokrates-Verlag, Stuttgart (1983)
- 733 **Klimmer OR**; Schwermetallantidote; *Arch. Toxicol.* 24(1) 15-29 (1968)
- 734 **Klimova LK**; Material zur Pharmakologie von Unithiol; IN: *Tioloverye Soyedineniyav Meditsine*, NN Luganskii, VE Petrunkin, PV Radionov, AJ Cherkes (Eds.); Gos. Med. Idz. Ukrain, SSR, Kiev, pp.135-138 (1959) [Deutsche Übersetzung]
- 735 **Klimova LK**; Pharmacology of the new antidote Unithiol; *Farmakol. i Toksikol.* 21(3) 53-59 (1958) [English Translation]

- 736 **Klimtova I, Gersl V, Simunek T, Hrdina R, Machackova J, Ponka P, Adamcova M, Palicka V**; The effects of pyridoxal-isonicotinoyl-hydrazone and 2,3-dimercaptopropane-1-sulphonate on biochemical and haematological parameters in rabbits; *Fundam. Clin. Pharmacol.* 15(Suppl.1) 152 (2001)
- 737 **Klinghardt D**; Amalgamvergiftung – Das Handbuch, Rezension in *Zahnarztmagazin* 12(4) 26-30 (1997)
- 738 **Klinghardt D**; Schwermetalle – Vergiftung und Entgiftung; Vortrag auf Schloß Elmau (1996)
- 739 **Klobusch J, Rabe T, Gerhard I, Runnebaum B**; Schwermetallbelastungen bei Patientinnen mit Alopezie; *Arch. Gynecol. Obstet.* 254(1-4) 278-280 (1993)
- 740 **Klobusch J, Rabe T, Gerhard I, Runnebaum R**; Alopezie und Umweltbelastungen; *Klin. Lab.* 38(9) 469-476 (1992)
- 741 **Klöckner A**; Einstellung und Verhalten zur Mundgesundheit bei Amalgamträgern; Dissertation Medizinischen Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen (2007)
- 742 **Kloczkowski K, Oginski M**; Use of unithiol for reducing radiation hazard of renal scintigraphy with chlormerodrin ²⁰³Hg. II Scintigraphic estimation; *Int. Urol. Nephrol.* 5(4) 377-382 (1973)
- 743 **Klotzbach JM, Diamond GL**; Complexing activity and excretion of 2,3-dimercapto-1-propane sulfonate in rat kidney; *Am. J. Physiol.* 254(6 Pt 2) F871-F878 (1988)
- 744 **Klotzbach JM**; Studies on the mechanism of action of 2,3-dimercaptopropane sulfonate (DMPS): A mercurial complexing agent; Thesis: Dep. of Pharmacology, University of Rochester (1987)
- 745 **Klyachina KN, Belyaeva LN**; Effect of Unithiol on the inclusion of chromium-51 in erythrocytes of peripheral blood; *Klin. Patog. Profil. Proftabol. Khim. Etiol. Predspr. Tsvet. Chern. Met.*, pp. 102-106 (1967) [Abstract]
- 746 **Klykov NV, Byta VA**; Treatment of patients with myocardial infarct; *Vrach. Delo.* (12) 50-53 (1979) [Abstract]
- 747 **Klykov NV**; Results of complex treatment of patients with chronic circulatory insufficiency using strophanthin, ATP, vitamin B₁₂, folic acid, calcium pantothenate and unithiol; *Kardiologija* 12(1) 126-131 (1972) [Abstract]
- 748 **Klykov NV**; Use of ATP, cofactors of synthesis and precursors of nucleic acids and unithiol in the treatment of chronic cardiac insufficiency; *Kardiologija* 9(5) 72-76 (1969) [Abstract]
- 749 **Klykov NV**; Role of sulfhydryl groups in preventing and overcoming the toxic effect of strophanthin on the dog's heart; *Bull. Exp. Biol. Med.* 63(6) 627-629 (1967)
- 750 **Klykov NV**; Use of unithiol for eliminating the toxic effects of cardiac glycosides; *Ter. Arkh.* 38(7) 121-123 (1966) [Abstract]
- 750a **Koch WH**; Oft übersehen: Zahnersatz als Ursache für Allergien; *Naturarzt* (2) 15-17 (2007=)
- 751 **Koch WH, Weitz M**; Amalgam-Belastungen - eine Realität: Was raten Sie Ihrem Patienten? I Amalgam-Belastungen, Entfernen von Amalgamfüllungen, Therapiehinweise; *Therapiewoche* 41(23) 1501-1504 (1991)
- 752 **Koch WH, Weitz M**; Amalgam-Belastungen - eine Realität: Was raten Sie Ihrem Patienten? II Die verschiedenen Therapiemöglichkeiten zur Amalgam-Eliminierung; *Therapiewoche* 41(25) 1669-1677 (1991)
- 753 **Koh AS, Simmons-Willis TA, Pritchard JB, Grassl SM, Ballatori N**; Identification of a mechanism by which the methylmercury antidotes N-acetylcysteine and dimercaptopropanesulfonate enhance urinary metal excretion: Transport by the renal organic anion transporter-1; *Mol. Pharmacol.* 62(4) 921-926 (2002)
- 754 **Köhler W, Linde K, Halbach S, Zilker T, Kremers L, Saller R, Melchart D**; Prognos[®] in the diagnosis of amalgam hypersensitivity - a diagnostic case-control study; *Forsch. Komplementärmed.* 14(1) 18-24 (2007)
- 755 **Kölfen W, Treiss J**; Enzephalopathie im Kindesalter - ausgelöst durch eine chronische Bleivergiftung; *Pädiat. Prax.* 58(3) 425-430 (2000)
- 756 **Kolganova DN, Kryukova YI, Yurevich V**; Sodium 2,3-dimercapto-propane-sulphonate synthesis method - by decomposing predried lead dimercapto-propane-sulphonate derivative with solution of hydrogen chloride in solvent mixture, then cooling mass; *SU Patent* 1036005 (1996)
- 757 **Koller U, Halbach S**; Amalgam – so schlecht wie sein Ruf?; www.gsf.de/flugs/Amalgam.pdf (2004)
- 758 **Köppel C, Baudisch H, Fahron G**; Mercury excretion in patients with mercury deposits; Proceedings of the International Conference on Human Health Effects of Mercury Exposure, Torshavn, Faroe Islands (1997)
- 759 **Köppel C**; Mercury concentrations, clinical and neurophysiological findings in patients suspecting mercury poisoning from amalgam fillings; IN: Status Quo and Perspectives of Amalgam and other Dental Materials; LT Friberg, GN Schrauzer (Eds.); Georg-Thieme Verlag, Stuttgart, New York; pp.70-74 (1995)
- 760 **Köppel C, Baudisch H, Keller F**; Methoxyethylmercury chloride poisoning: Clinical findings and in vitro experiments; *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 19(4) 391-400 (1982)
- 761 **Köppel C, Keller F, von Keyserling HJ, Schulze G**; Hemoperfusion for organic mercury detoxification?; *Klein. Wochenschr.* 59(15) 865-866 (1981)
- 762 **Köstler W**; Beeinflussung der zellulären Immunabwehr durch Quecksilberfreisetzung; *Forum Prakt. Allgem. Arzt* 30(2) 62-63 (1991)
- 763 **Köstler W**; Immunologische und spektralanalytische Veränderungen durch Quecksilbermobilisierung aus Amalgamfüllungen; *Dtsch. Zschr. f. Biol. Zahnmed.* 7(1) 27-32 (1991)
- 764 **Kohl-Himmelseher M**; Reaktionen der alkylierenden Zytostatika Cyclophosphamid und Tris-(2-chlor-ethyl)-amin mit biologischen Makromolekülen von Leberzellen; Dissertation Universität Erlangen (1985)
- 765 **Kojima S, Takahashi Y, Kiyozumi M, Funakoshi T, Shimada H**; Characterization of gold in urine and bile following administration of gold sodium thiomalate with chelating agents to rats; *Toxicology* 74(1) 1-8 (1992)
- 766 **Kojima S, Takahashi Y, Kiyozumi M, Tagawa Y**; Protective effects of chelating agents against renal toxicity of gold sodium thiomalate in rats; *Arch. Toxicol.* 65(7) 532-536 (1991)
- 767 **Kolesov OE, Cherepanova VN**; Antidote action of cobalt mercaptides against cyanide intoxication; *Farmakol. i. Toksikol.* (1) 167-173 (1964) [Abstract]

- 768 **Koriakov VV, Goldfarb IS**; Acute grey mercury ointment poisoning (Abstract); *Anesteziol. Reanimatol.* (3) 59-60 (1995)
- 769 **Koshtoyants KS, Bunkina LS**; The effect of sulphhydryl groups on veratrine sensitization of muscle to the action of potassium; *Bull. Exp. Biol. Med.* 47(3) 270-271 (1959) [Abstract]
- 770 **Kosnett MJ, Wedeen RP, Rothenberg SJ, Hipkins KL, Materna BL, Schwartz BS, Hu H, Woolf A**; Recommendations for medical management of adult lead exposure; *Environ. Health Perspect.* 15(3) 463-471 (2007)
- 770a **Kosnett MJ**; Unithiol (DMPS); IN: *Poisoning & Drug Overdose*, KR Olson (Ed.), McGraw-Hill Professional, 506-507 (2004)
- 771 **Kosnett MJ**; Unanswered questions in metal chelation; *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 30(4) 529-547 (1992)
- 772 **Kostial K, Blanusa M, Maljkovic T, Kargacin B, Piasek M, Momcillovic B, Kello D**; Age and sex influence the metabolism and toxicity of metals; IN: *Trace Elem Man Anim. 7: Monogr, Proc, Round Tables Discuss Int Symp, 7th*, Inst. Med. Res. Occup. Health Univ. Zagreb, Yugoslavia, P: 11/1-11/5 (1991)
- 773 **Kostial K, Kargacin B, Arezina R, Landeka M, Simonovic I**; Factors influencing the efficiency of chelation therapy; *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.* 35(4) 1092-350 (1991)
- 774 **Kostial K, Kargacin B, Landeka M**; Gut retention of metals in rats; *Biol. Trace. Elem. Res.* 21 213-218 (1989)
- 775 **Kostial K, Kargacin B, Landeka M**; 2,3-Dimercaptopropane-1-sodium sulfonate for reducing retention of ingested ²⁰³Hg in suckling rats; *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 41(2) 185-188 (1988)
- 776 **Kostial K, Kargacin B, Blanusa M, Landeka M**; The effect of 2,3-dimercaptopropane sodium sulfonate on mercury retention in rats in relation to age; *Arch. Toxicol.* 55(4) 250-252 (1984)
- 777 **Kostigov NM**; The action of mercaptosuccinic acid and Unithiol as mercury antidotes; *Farmakol. Toksikol.* 21(3) 64-69 (1958) [English Translation]
- 778 **Koutenska M, Eybl V, Koutensky J, Mertl F, Sykora J**; Interaction of chelating agents with vanadium; *Plzen. Lek. Sborn.* 49(Suppl.) 63-66 (1985)
- 779 **Koutensky J, Eybl V, Koutenska M, Mertl F, Sykora J, Kotyzova D**; Antidotal efficacy of some chelating agents on the acute toxicity and distribution of Ni(II) in mice; *Plzen. Lek. Sborn.* 49(Suppl) 187-189 (1985)
- 780 **Koutsarova T, Shkenderov S**; Activating papain with unithiol in the ferment treatment of erythrocytes; *Dokl. Bulg. Akad. Nauk.* 20(3) 249-252 (1967)
- 781 **Koval IV**; Synthesis, structure, and physicochemical characteristics of thiols; *Russian J. Org. Chem.* 41(5) 631-648 (2005)
- 782 **Kovanicova O, Gombos B, Moscovicova E**; Mercury development in the working environment and our experience in the treatment of chronic professional intoxications; *Acta Hygienica, Epidemiologica et Microbiologica Praha*, 16-27 (1983) [zitiert in 497]
- 783 **Koyun M, Akman S, Güven AG**; Mercury intoxication resulting from school barometers in three unrelated adolescents; *Eur. J. Pediatr.* 163(3) 131-134 (2004)
- 784 **Kozyreva OI**; Morphological and histochemical studies of the liver of animals poisoned with stibine and treated with Unithiol; *Farmakol. Toksikol.* (4) 164-168 (1968) [Abstract]
- 785 **Kozlov EI, L'vova MS**; Reaction of dehydroascorbic acid with unithiol and some of its kinetic regularities; *Pharm. Chem. J.* 10(5) 643-648 (1976)
- 786 **Kraus T, Anders M, Weber A, Hermer P, Zschiesche W**; Zur Häufigkeit umweltbezogener Stomatizationsstörungen; *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 30 147-152 (1995)
- 787 **Krause C**; Zur umweltmedizinischen Beurteilung von Human-Biomonitoring-Befunden in der ärztlichen Praxis. Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes; *Umweltmed. Forsch. Prax.* 5(3) 177-180 (2000)
- 788 **Kremers L, Halbach S, Mehl A, Willruth H, Wack FX, Hickel R**; Quecksilberkonzentrationen bei der Entfernung von Amalgamfüllungen mit und ohne Kofferdamm; *Dtsch. Zahnärztl. Z.* 51(10) 617-619 (1996)
- 789 **Kreppel H, Reichl FX, Szinicz L, Fichtl B, Forth W**; Efficacy of various dithiol compounds in acute As₂O₃ poisoning in mice; *Arch. Toxicol.* 64(5) 387-392 (1990)
- 790 **Kreppel H, Reichl FX, Szinicz L, Hunder G, Forth W, Fichtl B**; Arsenic content in organs of mice acutely poisoned with arsenic trioxide and treated with BAL, DMPS, or DMSA; *Plzen. Lek. Sborn.* 62(Suppl.) 57-58 (1990)
- 791 **Kreppel H, Knebel R, Reichl FX, Fichtl B, Mückter H, Forth W**; Influence of dithiol compounds and the newly synthesized compound 2,3-bis(acetylthio)propanesulfonamide on tissue content and elimination of arsenic in mice; 6th International Trace Element Symposium, Leipzig, VOL. 4, pp. 1046-1052 (1989)
- 792 **Kreppel H, Reichl FX, Mückter H, Fichtl B, Forth W**; Influence of oral treatment with dithiol compounds on the survival rate of mice poisoned with arsenic; 6th International Trace Element Symposium, Leipzig, VOL. 4, pp. 1039-1045 (1989)
- 793 **Kreppel H, Reichl FX, Forth W, Fichtl B**; Lack of effectiveness of D-penicillamine in experimental arsenic poisoning; *Vet. Hum. Toxicol.* 31(1) 1-5 (1989)
- 794 **Kreppel H, Knebel R, Mückter H, Reichl FX**; Influence of dithiol compounds on tissue content and elimination of arsenic in mice; *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1092(Suppl.) R26 No. 104 (1988)
- 795 **Kreppel H, Szinicz L**; Reduction of toxicity of arsenic by 2,3-dimercapto-1-propanol (BAL), 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate sodium (DMPS) and 2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) in mice; *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 332(Suppl.) R27 No. 106 (1986)
- 796 **Kreppel H, Fichtl B, Forth W**; Effectiveness of various thiol compounds in reducing the arsenic content of tissues in acute arsenic poisoning; *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 332(Suppl.) R17 No. 70 (1986)
- 797 **Kroemer HK**; Neues über Cytochrom-P450-Enzyme: Folgen für die Pharmakotherapie? *Pharmazeutische Ztg*, 142(5) 301-306 (1997)
- 798 **Krüger M**; Chemische Kampfstoffe (C-Waffen) 2; *Derm. Beruf. Umwelt.* 39(6) 179-193 (1991)

- 799 **Kruse-Jarres JD**; Klinische Relevanz essentieller Mikroelemente; GIT Labor-Medizin 11(12) 704-712 (1988)
- 800 **Kruszewska S, Wiese M, Kolacinski Z, Mielczarska J**; The use of haemodialysis and 2,3-propanesulphonate (DMPS) to manage acute oral poisoning by lethal dose of arsenic trioxide; Int. J. Occup. Med. Environ. Health 9(2) 111-115 (1996)
- 801 **Krylov VI, Petrushina AD, Zhmurov VA**; Clinical pharmacology of membrane-destabilizing processes in nephropathies in children; Farmakol. Toksikol. 49(5) 114-116 (1986) [Abstract]
- 802 **Künzel G, Kirchdörfer U, Klobusch J, Rabe T, Gerhard I, Runnebaum B**; Welchen Einfluß hat Quecksilber auf die zelluläre Immunität bei Frauen mit Alopecia areata und Alopecia diffusa?; Arch. Gynecol. Obstet. 254 277-278 (1993)
- 803 **Kuchmerovskaia TM, Donchenko GV, Klimenko AP, Chichkovskaia GV, Pakirbaeva LV, Kozitskii ZI, Efimov AS**; Role of aldose reductase inhibitors in the development of peripheral neuropathy in experimental diabetes; Ukrainskii Biokhimicheskii Zhurnal 69(3) 77-82 (1997)
- 804 **Kufner W**; Osteoporose und Polyneuropathie; Selecta 31(35) 1918 (1989)
- 805 **Kuhn A**; Einfluß von Chelaten auf den Stoffwechsel von Mangan; Report KFK 775, Kernforschungszentrum Karlsruhe, Mai 1968
- 806 **Kulichenko AN, Popov YA**; Development of the method of nitrosoguanidine inactivation in the mutagenic treatment of bacteria; Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. (8) 5-7 (1989) [Abstract]
- 807 **Kulig P**; A tragic reminder about organic mercury; New Engl. J. Med. 338(23) 1693-1694 (1998)
- 808 **Kumagai Y, Koide S, Taguchi K, Endo A, Nakai Y, Yoshikawa T, Shimojo N**; Oxidation of proximal protein sulfhydryls by phenanthraquinone, a component of diesel exhaust particles; Chem. Res. Toxicol. 15(4) 483-489 (2002)
- 809 **Kummer A, Michot F**; Ein Fall von iatrogener Quecksilber-Inkorporation durch Ballonruptur einer Miller-Abbot-Sonde bei Dünndarmsubileus; Schweiz. Med. Wochenschr. 114(6) 210-212 (1984)
- 810 **Kurliandchikov VN**; Treatment of patients with cerebral forms of hypertensive disease by combination of decamevit with unithiol in conditions of biotron; Vrach. Delo. (8) 66-69 (1976) [Abstract]
- 811 **Kurliandchikov VN**; Use of decamevit and unithiol in the treatment of patients with cerebral form of hypertensive disease in usual conditions and in the Biotron; Vrach. Delo. (1) 38-41 (1975) [Abstract]
- 812 **Kurliandchikov VN**; Complex decamevit and unithiol treatment of patients with hypertensive disease in conditions of the biotron; Vrach. Delo. (7) 25 - 29 (1974) [Abstract]
- 813 **Kurliandchikov VN**; Treatment of patients with coronary arteriosclerosis with unithiol in combination with Decamevit; Vrach. Delo. 6 8-12 (1973) [English Translation]
- 814 **Lai MW, Boyer EW, Kleinman ME, Rodig NM, Ewald MB**; Acute arsenic poisoning in two siblings; Pediatrics 116(1) 249-257 (2005)
- 815 **Lammers HJ**; Autismus durch Quecksilberbelastung?; Z. Umweltmed. 11(2) 70-75 (2003)
- 816 **Lapin IP**; The comparative efficacy of rhodanase activators (cysteine and Unithiol) during cyanide poisoning; Farmakol. Toksikol. 25 361-364 (1962) [English Translation]
- 817 **Lapin IP, Grande NV**; Increase of the rhodanase activity under the influence of dimercaptopropanesulfonate sodium (unithiol); Farmakol. Toksikol. 24 604-610 (1961) [Abstract]
- 818 **Larsen RH, Slade S, Zalutsky MR**; Blocking [²¹¹At]Astatide accumulation in normal tissues: Preliminary evaluation of seven potential compounds; Nucl. Med. Biol. 25(4) 351-357 (1998)
- 819 **Lash LH, Putt DA, Zalups RK**; Influence of exogenous thiols on inorganic mercury-induced injury in renal proximal and distal tubular cells from normal and uninephrectomized rats; J. Pharmacol. Exp. Ther. 291(2) 492-502 (1999)
- 820 **Lash LH, Putt DA, Zalups RK**; Role of extracellular thiols in accumulation and distribution of inorganic mercury in rat renal proximal and distal tubular cells; J. Pharmacol. Exp. Ther. 285(3) 1039-1050 (1998)
- 821 **Lash LH, Zalups RK**; Mercuric chloride-induced cytotoxicity and compensatory hypertrophy in rat kidney proximal tubular cells; J. Pharmacol. Exp. Ther. 261(2) 819-829 (1992)
- 822 **Laskavaya FP, Lastkov OA, Liubomudrov VE, Stoyanova TM, Shaparenko BA, Kovalyov EZ**; Effect of unithiol inhalations on the development and course of micromercurialism in the experiment; Vrach. Delo. 12 115-118 (1971) [Abstract]
- 823 **Lauer R**; Amalgam - Diagnose und Therapie der chronischen Quecksilbervergiftung; www.amalgam.homepage.t-online.de/diag_ther.htm (2006)
- 824 **Lazareva VI, Lazarev AI**; Spectrophotometric determination of ruthenium with unithiol; Industrial Laboratory USSR 51(12) 1075-1080 (1986)
- 825 **Lazaris JA, Bavelsky ZE**; Dithione diabetes in rabbits and its prevention by sulfhydryl and imidazole containing compounds; Endocrinol. Exp. 18(3) 157-167 (1984)
- 826 **Lazaris JA, Bavelsky ZE**; Prevention of dithione diabetes by compounds containing sulfhydryl groups; Bull. Exp. Biol. Med. 67(3) 257-259 (1969)
- 827 **Le XC, Ma M, Lu X, Cullen WR, Aposhian HV, Zheng B**; Determination of monomethylarsonous acid, a key arsenic methylation intermediate, in human urine; Environ. Health Perspect. 108(11) 1015-1018 (2000)
- 828 **Le XC, Lu X, Ma M, Cullen WR, Aposhian HV, Zheng B**; Speciation of key arsenic metabolic intermediates in human urine; Anal. Chem. 72 5172-5177 (2000)
- 829 **Lechner J**; Zur Wirkung von DMPS und DMSA - Erweiterte Aspekte zur Amalgamausleitung; Dtsch. Zschr. f. Biol. Zahnmed. 11(4) 140-151 (1995)
- 830 **Lechner J**; Regulation und Information; Hüthig Verlag (1993)

- 831 **Lechner J**; Quecksilberbelastung, Strommessung und Nosodentherapie - eine kritische Gegenüberstellung; Dtsch. Z. Biol. Zahnmed. 8(1) 8-14 (1992)
- 832 **LeClerc GM, Grahame DA**; Methylcobamide:coenzyme M methyltransferase isozymes from *Methanosarcina barkeri*. Physicochemical characterization, cloning, sequence analysis, and heterologous gene expression; J. Biol. Chem. 271(31) 18725-18731 (1996)
- 833 **Ledovskikh VM**; Goal-directed synthesis of surfactants of the thiourea series for electrodeposition of lustrous copper from a sulfuric acid electrolyte; Zashch. Met. 21(5) 741-752 (1985) [Abstract]
- 834 **Lee SH, Kellner L, Zilker T, Drasch G, Berweck S, Döhlemann C**; Neurological and psychiatric symptoms due to mercury intoxication in a family from Iraq; Neuropediatrics 36 (2) P100 (2005)
- 835 **Lee SH, Lee KT, Lee JH, Lee JK, Rhee PL, Kim JJ, Koh KC, Paik SW, Rhee JC, Choi KW**; Effects of chelators on liver cadmium contents in chronic cadmium intoxication rats; Korean J. Hepatol. 4(1) 59-68 (1998)
- 836 **Lee V, Oberdörster G**; Effect of chelating agents on cadmium retention in rats after inhalation exposure; 8th Annual Report - Environmental Health Sciences Center at the University of Rochester 85-87 (1983)
- 837 **Lee YW, Rhim KH**; A study on the histopathological change of placenta and protective effects of DMPS in the pregnant rat treated with cadmium; J. Pub. Health Assoc. 13(2) 31-42 (1987) [Abstract]
- 838 **Legrum W**; Quecksilber-„Belastung“ durch Amalgamfüllungen; Dtsch. Med. Wochenschr. 118(4) 398 (1993)
- 839 **Legrum W, Stachniss V**; Wie problematisch ist der Dentalwerkstoff Amalgam?; Dtsch. Med. Wochenschr. 115(39) 1490-1494 (1990)
- 839a **Leikin JB, McFee RB**; Handbook of nuclear, biological and chemical agent exposures; CRC Press (2007)
- 840 **Leistevuo J, Leistevuo T, Helenius H, Pyy L, Osterblad M, Huovinen P, Tenovuo J**; Dental amalgam fillings and the amount of organic mercury in human saliva; Caries Res. 35(3) 163-166 (2001)
- 841 **Leuschner F**; Mutagenicity evaluation of Ames Salmonella/Microsome plate test; Unpublished results (1981)
- 842 **Li W, Chien PK, Furst A**; Evaluation of three antidotes on arsenic toxicity in the common earthworm (*Lumbricus terrestris*); J. Appl. Toxicol. 14(3) 181-183 (1994)
- 843 **Lichtnecker H, Weihrach M**; Umweltmedizinische Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.: Quecksilber; Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed. 38(4) 210-212 (2003)
- 844 **Liebl B, Mückter H, Doklea E, Fichtl B, Forth W**; Antidotal efficacies of BAL and DMPS alone and in combination in oxophenylarsine (PhAsO)-exposed MDCK cells; Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacology 357 (4 Suppl.) R130 (1998)
- 845 **Liebl B, Mückter H, Doklea E, Fichtl B, Forth W**; Reversal of oxophenylarsine-induced inhibition of glucose uptake in MDCK cells; Fundam. Appl. Toxicol. 27(1) 1-8 (1995)
- 846 **Lin CC, Ger J, Yang CC, Wu ML, Tsai WJ, Deng JF**; Acute chromium poisoning after extensive dermal exposure to dichromate; 5th Congress of APAMT - 6th to 8th August, Cinnamon Grand Hotel, Colombo (2006)
- 847 **Lindner J**; Rettungseinsatz in einem industriellen Großbetrieb; Der Notarzt 16(4) 124-129 (2000)
- 848 **Liniecki J, Surma M, Miodkowska E, Oginski M**; ^{99m}Tc-Technetium-Unithiol complex, a new pharmaceutical for kidney scintigraphy. II Comparison of renal scintigrams in man, obtained by means of ¹⁹⁷Hg-chlormerodrin or ^{99m}Tc-Unithiol complex; Nuklearmedizin 16(4) 179-182 (1977)
- 849 **Link B**; Richtwerte für die Innenraumluft - Quecksilber; Bundesgesundhbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz 42(2) 168-174 (1999)
- 850 **Liu J, Zheng B, Aposhian HV, Zhou Y, Chen ML, Zhang A, Waalkes MP**; Chronic arsenic poisoning from burning high-arsenic-containing coal in Guizhou, China; Environ. Health Perspect. 110(2) 119-122 (2002)
- 851 **Liu W, Jiang C, Hu Z, Zhang C, Xu Q, Zhou G**; Mercury concentration in cerebrospinal fluid in patients with chronic mercury poisoning; Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi 24(7) 403-405 (2006) [Abstract]
- 852 **Liu Y, Holmgren M, Jurman ME, Yellen G**; Gated access to the pore of a voltage-dependent K channel; Neuron 19(1) 175-184 (1997)
- 853 **Llobet JM, Domingo JL, Paternain JL, Corbella J**; Treatment of acute lead intoxication. A quantitative comparison of a number of chelating agents; Arch. Environ. Contam. Toxicol. 19(2) 185-189 (1990)
- 854 **Llobet JM, Domingo JL, Corbella J**; Antidotes for zinc intoxication in mice; Arch. Toxicol. 61(4) 321-323 (1988)
- 855 **Llobet JM, Bosque A, Colomina MT, Domingo JL, Corbella J**; The protective action of chelating agents in experimental zinc poisoning; Plzen Lek. Sborn 56(Suppl.) 61-63 (1988)
- 856 **Loan ND, Quyen NB, Phuc NH**; The treatment of padan poisoning by unithiol in experimental animals; www.oshvn.net/en/Tu%20lieu/TAPSANYHLD/THANG9-1996/DieuT riNhiemDocPadanBangUnithiolTrenDongVat ThucNghiem-en.htm (1996)
- 857 **Lobner D, Asrari M**; Neurotoxicity of dental amalgam is mediated by zinc; J. Dent. Res. 82(3) 243-246 (2003)
- 858 **Loring RH, Dou YM, Lane W, Jones GS, Stevenson KJ**; Aromatic trivalent arsenicals: covalent yet reversible reagents for the agonist binding site of nicotinic receptors; Brain Res. Mol. Brain Res. 15(1-2) 113-120 (1992)
- 859 **Lowell JA, Burgess S, Shenoy S, Curci JA, Peters M, Howard TK**; Mercury poisoning associated with high-dose hepatitis-B immune globulin administration after liver transplantation for chronic hepatitis B; Liver Transplant. Surg. 2(6) 475-478 (1996)
- 860 **Lu C, Chen Z, Lin Z, Xing Y, Xu H, Zhang Y**; Tetramine poisoning of children: First-Aid, emergency department treatment, and intensive care ; Prehospital Dis. Med. 2002; 17(Suppl.2) s24-s25
- 861 **Lu X, Arnold LL, Cohen SM, Cullen WR, Le XC**; Speciation of dimethylarsinous acid and trimethylarsine oxide in urine from rats fed with dimethylarsinic acid and dimercaptopropane sulfonate; Anal. Chem. 75(23) 6463-6468 (2003)

- 862 **Lu Z, Liu X, Hu G, Liang H, Qiu Q, Li H, Chen S**; A study about bromoxynil toxicity and the protective effects of Na-DMPs in mouse during acute toxicity of bromoxynil; *Chin. J. Emerg. Med.* 15(2) 124-127 (2006) [Abstract]
- 863 **Lu ZQ, Qiu QM, Miao XJ, Hu GX**; Experimental study on detoxication effect of sulphydryl compounds in acute poisoning of dimethylformamide; *Chin. Crit. Care Med.* 19(4) 233-235 (2007) [Abstract]
- 864 **Lu ZQ, Hu GX, Chen ZK**; Antidotal effects of 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate sodium (DMPS) and combined with diazepam on acute poisoning caused by sodium ammonium-dimethyl-2-propano-1,3-dithiosulfate monohydrate (SCD); *Chemical Abstracts* 118-13-118 437 (1993)
- 865 **Lu ZQ, Chen ZK**; Dose-effect relationship of DMPS on acute poisoning caused by SCD; *Chemical Abstracts* 116-03-016 887 (1992)
- 866 **Lübbe J, Wüthrich B**; Amalgamallergie und Amalgamkontroverse; *Schweiz. Med. Wochenschr.* 126(16) 661-665 (1996)
- 867 **Luchese C, Zeni G, Rocha JBT, Nogueira CW, Santos FW**; Cadmium inhibits delta-aminolevulinatase dehydratase from rat lung in vitro: Interaction with chelating and antioxidant agents; *Chem. Biol. Interact.* 165(2) 127-137 (2007)
- 868 **Luganskii NI, Loboda YI**; Experimental data on peroral administration of unithiol; *Farmakol. Toksikol. Sb. (Kiev)* (1) 161-166 (1964) [Abstract]
- 869 **Luganskii NI, Loboda YI**; Effect of unithiol and its analoges on SH-groups of rabbit serum during arsenic intoxication; *Ukrain. Biokhim. Zhur.* 33 315-324 (1961) [Abstract]
- 870 **Luganskii NI, Loboda YI**; Umwandlung vom Unithiol im Organismus; *Farmakol. Toksikol.* 23(4) 349-355 (1960) [German Translation]
- 871 **Luganskii NI, Loboda YI**; The effect of unithiol in distribution, accumulation and elimination of radioactive arsenic-76 in rabbits; *Med. Radiobiol. Moscow* 392-397 (1957) [Abstract]
- 872 **Lund ME, Banner W, Clarkson TW, Berlin M**; Treatment of acute methylmercury ingestion by hemodialysis with N-acetylcysteine (Mucomyst) infusion and 2,3-dimercaptopropane sulfonate; *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 22(1) 31-49 (1984)
- 873 **Lungkaphin A, Chatsudthipong V, Evans KK, Groves CE, Wright SH, Dantzier WH**; Interaction of the metal chelator DMPS with OAT1 and OAT3 in intact isolated rabbit renal proximal tubules; *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 286(1) f68-f76 (2004)
- 874 **Lussi A, Buser D**; Amalgamproblematik: Empfehlungen zur Patientenabklärung; *VSAO ASMAC Journal* (7) 10-16 (2001)
- 875 **Lynch E, Braithwaite R**; A review of the clinical and toxicological aspects of 'traditional' (herbal) medicines adulterated with heavy metals; *Expert Opin. Drug Saf.* 4(4) 769-778 (2005)
- 876 **Lynn S, Yu GL, Kun, Yan J**; Vicinal-thiol-containing molecules enhance but mono-thiol-containing molecules reduce nickel-induced DNA strand breaks; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 160(2) 198-205 (1999)
- 877 **Lysenko NM**; Reactions of dithiols with tetramethylthiuram disulfide and with carbon disulfide; *Zh. Obsch. Khim.* 44(1) 157-161 (1974)
- 878 **Maas C, Bruck W, Haffner HT, Schweinsberg F**; Untersuchung zur Bedeutung einer cerebralen Quecksilberbelastung aus Amalgamfüllungen durch direkten Mund- und Nase- Hirn-Transport; *Zentralbl. Hyg. Umweltmed.* 198(3) 275-279 (1996)
- 879 **MacDonald JR, Gandolfi AJ, Sipes IG**; Structural requirements for cytoprotective agents in galactosamine-induced hepatic necrosis; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 81(1) 17-24 (1985)
- 880 **MacGregor JT, Clarkson, TW**; Treatment of mercury poisoning; IN: "Protein-Metal interactions", M. Friedman (Ed.), Plenum Press, New York, 490 - 495 (1974)
- 881 **MaLehose R, Pitt G, Will S, Jones A, Duane L, Flaherty S, Hannant D, Stuttard B, Silverwood A, Snee K, Murray V, Syed Q, House I, Bellis MA**; Mercury contamination incident; *J. Public Health Med.* 23(1) 18-22 (2001)
- 882 **Madejczyk MS, Aremu DA, Simmons-Willis TA, Clarkson TW, Ballatori N**; Accelerated urinary excretion of methylmercury following administration of its antidote N-acetylcysteine requires Mrp2/Abcc2, the apical multidrug resistance-associated protein; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 322(1) 378-384 (2007)
- 883 **Maehashi H, Murata Y, Miyazawa T**; Treatment of arsenic poisoning with DMSA or DMPS in the rat; *Chemical Abstracts* 119-19-197 399 (1993)
- 884 **Maehashi H, Murata Y**; Arsenic excretion after treatment of arsenic poisoning with DMSA or DMPS in mice; *Jpn. J. Pharmacol.* 40(1) 188-190 (1986)
- 885 **Maehashi H, Yamaguchi Y**; Treatment of arsenic poisoning with heavy-metal antagonists in mice; *Matsumoto Shigaku* 9(1) 47-51 (1983)
- 886 **Maehashi H, Yamaguchi Y, Tsutsumi S**; Arsenic and copper excretion after treatment of arsenic poisoning in rats with heavy-metal antagonists; *Dev. Toxicol. Environ. Sci.* 11 325-328 (1983)
- 887 **Maehashi H, Yamaguchi Y, Tsutsumi S**; Arsenic and copper excretion after treatment of arsenic poisoning in rats with heavy-metal antagonists; *Toxicol. Lett.* 18(Suppl.) 116 (1983)
- 888 **Maiorino RM, Aposhian HV**; Determination and metabolism of dithiol chelating agents. XVIII Comparison of the biotransformation of sodium 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate in humans after intravenous and oral administration; Unpublished results (1997)
- 889 **Maiorino RM, Xu ZF, Aposhian HV**; Determination and metabolism of dithiol chelating agents. XVII In humans, sodium 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate is bound to plasma albumin via mixed disulfide formation and is found in the urine as cyclic polymeric disulfides; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 277(1) 375-384 (1996)
- 890 **Maiorino RM, Gonzalez-Ramirez D, Zuniga-Charles M, Xu Z, Hurlbut KM, Aposhian MM, Dart RC, Woods JS, Ostrosky-Wegman P, Gonsebatt ME, Aposhian HV**; Sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate (DMPS) challenge test for mercury in humans: III Urinary mercury, and porphyrins after exposure to mercurous chloride; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 277(2) 938-944 (1996)

- 891 **Maiorino RM, Dart RC, Carter DE, Aposhian HV**; Determination and metabolism of dithiol chelating agents. XII Metabolism and pharmacokinetics of sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate in humans; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 259(2) 808-814 (1991)
- 892 **Maiorino RM, Weber GL, Aposhian HV**; Determination and metabolism of dithiol chelating agents. III Formation of oxidized metabolites of 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonic acid in rabbit; *Drug Metab. Dispos.* 16(3) 455-463 (1988)
- 893 **Maiorino RM, Barry TJ, Aposhian HV**; Determination and metabolism of dithiol-chelating agents: electrolytic and chemical reduction of oxidized dithiols in urine; *Anal. Biochem.* 160(1) 217-226 (1987)
- 894 **Maiorino RM, Weber GL, Aposhian HV**; Fluorometric determination of 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonic acid and other dithiols by precolumn derivatization with bromobimane and column liquid chromatography; *J. Chromatogr.* 374(2) 297-310 (1986)
- 895 **Maiorino RM, Aposhian HV**; Dimercaptan metal-binding agents influence the biotransformation of arsenite in the rabbit; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 77(2) 240-250 (1985)
- 896 **Mairgünther R, Scheuber T, Hamm G**; Normale und provozierte Hg-Freisetzung aus unterschiedlichen Amalgamen; *Schweiz. Monatsschr. Zahnmed.* 102(4) 419-423 (1993)
- 897 **Malyshev II**; Hepato-cerebral dystrophy in children; *Pediatrriia* (12) 30-33 (1975) [Abstract]
- 898 **Manatauov TD, Ospanov KK, Mansurov GN**; Investigation of the adsorption of unithiol on a thin-film platinum electrode by resistometry; *Elektrokhimiya* 26(6) 782-783 (1990) [Abstract]
- 899 **Mandoli DF, Townsend LS, Cullen WR; Dejbod N**; *Acetabularia acetabulum*: A novel model for arsenic toxicity; www.aspb.org/meetings (2001)
- 900 **Mangir M, Ruprecht J, Bunte T**; Untersuchungen zur Reversibilität von Quecksilberintoxikationen durch Dimaval (DMPS) in vitro; unveröffentlichte Ergebnisse (1990)
- 901 **Manolov K, Boyadjiev S**; On the possibilities to increase the effectiveness of protection from lethal intoxication with methylchlorodiethylamine (Embichin); *Folia Med.* 21(3) 25-29 (1979)
- 902 **Mant TGK**; Clinical studies with dimercapto sulphonate in mercury poisoning; *Human Toxicology* 4 346 (1985)
- 903 **Martin JC, Lacombe D, Lefebvre D, Bonafe JL, Taieb A, Maleville J**; Erythromelalgie: Une observation familiale. Discussion sur le role du mercure; *Ann. Dermatol Venerol.* 121(4) 309-314 (1994)
- 904 **Mashkovskii MD, Shvarts Gf**; Experimental study of the antihypertensive activity of unithiol, D-penicillamine and cysteine; *Farmakol. Toksikol.* 46(6) 24-28 (1983) [Abstract]
- 905 **Masliuk VI, Fedorova TA**; Unithiol in the therapy of poisoning caused by cardiac glycosides; *Kardiologija* 7(10) 125-127 (1967) [Abstract]
- 906 **Masliuk VI, Burmistrova LD, Pogosian AA**; The effect of unithiol on the electrocardiogram and some indices of electrolyte exchange in therapy of overdosage of cardiac glycosides; *Sov. Med.* 29(5) 62-67 (1966) [Abstract]
- 907 **Masliuk VI, Pogosian AA**; Elimination of the toxic action of cardiac glycosides by Unithiol (dimercaptopropane-sulfonate); *Sov. Med.* 27(11) 89-92 (1964) [Abstract]
- 908 **Mathur S, Flora SJS, Mathur R, Kannan GM, Das Gupta S**; Beryllium-induced biochemical alterations and their prevention following co-administration of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid or 2,3-dimercaptopropane sulphonate in rats; *J. Appl. Toxicol.* 14(4) 263-267 (1994)
- 909 **Matts RL, Schatz JR, Hurst R, Kagen R**; Toxic heavy metal ions activate the heme-regulated eukaryotic initiation factor-2 α kinase by inhibiting the capacity of hemin-supplemented reticulocyte lysates to reduce disulfide bonds; *J. Biol. Chem.* 266(19) 12695-12702 (1991)
- 910 **Maximov JN, Krasniuk EP, Ovrutzki VM, Grygoryeva TM, Lubianova IP, Danova IV**; Antidotal effectiveness of resynthesized Unithiol; *Modern Problems of Toxicology* (1) (2000) [Abstract]
- 911 **May PA, Bulman RA**; The present status of chelating agents in medicine; IN: "Progress in Medicinal Chemistry", GP Ellis, GB West (Eds.), Elsevier Science Publishers, pp. 225-336 (1983)
- 912 **May PM, Smith GL, Williams DR**; Specification studies for cadmium in vivo and an assessment of cadmium chelating drugs; *Proc. Int. Conference on Heavy Metal in the Environment, Amsterdam*, 632-634 (1981)
- 913 **Mayer AF, Weyland B, von Issendorf WD, Rommens PM**; Chirurgische Therapie einer Quecksilbervergiftung durch Sportunfall beim Bogenschießen; *Sportorthopädie Sporttraumatologie* 15(3) 153-154 (1999)
- 914 **Mayer K**; Risikobestimmung der Amalgambelastung, Teil 1+2; *ZWR* 105(4) 213-218; (5) 280-283 (1996)
- 915 **Mayer K**; Amalgam: Zeitbombe im Mund?; *ZWR* 104(3) 209-214 (1995)
- 916 **Mazumder DNG**; Chronic arsenic toxicity: Clinical features, epidemiology, and treatment: Experience in West Bengal; *J. Environ. Sci. Health - Part A: Toxic Hazard. Subst. Environ. Eng.* 38(1) 141-163 (2003)
- 917 **Mazumder DNG, De BK, Santra A, Ghosh N, Das S, Lahiri S, Das T**; Randomized placebo-controlled trial of 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate (DMPS) in therapy pf chronic arsenicosis due to drinking arsenic contaminated water; *Clin. Toxicol.* 39(7) 665-674 (2001)
- 918 **Mazumder DNG, Ghoshal UC, Saha J, Santra A, De BK, Chatterjee A, Dutta S, Angle CR, Centeno JA**; Randomized placebo-controlled trial of 2,3-dimercaptosuccinic acid in therapy of chronic arsenicosis due to drinking arsenic contaminated subsoil water; *Clin. Toxicol.* 36(7) 683-690 (1998)
- 919 **McGown EL, Tillotson JA, Knudsen JJ, Dumlao CR**; Biological behavior and metabolic fate of the BAL analogues DMSA and DMPS; *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 27 169-176 (1984)
- 920 **McKay CA, Holland MG, Nelson LS**; Call to arms for medical toxicologists: The dose, not the detection, makes the poison; *Int. J. Med. Toxicol.* 6(1) 1 (2003)
- 921 **Mehta A, Flora SJ**; Possible role of metal redistribution, hepatotoxicity and oxidative stress in chelating agents induced hepatic and renal metallothionein in rats; *Food Chem. Toxicol.* 39(10) 1029-1038 (2001)
- 922 **Mehta A, Flora SJS**; Chelating agents induced metallothionein and oxidative stress in male rats; *Indian J. Pharmacol.* 33(1) 53-54 (2001)

- 923 **Meier-Abt PJ, Kupferschmidt H**; Dekontamination und wichtigste Antidote; Schweiz. Med. Forum (16) 402-405 (2001)
- 924 **Meinel K, Deuber HJ, Osten B**; Quecksilberinduzierte Glomerulopathie infolge Amalgam-Belastung; Umweltmed. Forsch. Prax. 3(4) 256-257 (1998)
- 925 **Meisinger V, Jahn O**; AAS als Anwendungstechnik der Spurenanalytik bei medizinischer Routineuntersuchung; GIT Labor Medizin 10(6) 265-268 (1987)
- 926 **Melchart D, Köhler W, Halbach S, Zilker T, Kremers L, Linde K**; Can biomonitoring of mercury distinguish between patients with complaints attributed to dental amalgam and healthy amalgam carriers? A diagnostic case-control study; Clin. Toxicol. 45(4) 362 (2007)
- 927 **Mercola J, Klinghardt D**; Mercury toxicity and systemic elimination agents; J. Nutr. Environ. Med. 11(1) 53-62 (2001)
- 928 **Meredith TJ, Haines JA, Berger JC**; IPCS/CEC-evaluation of clinical efficacy of chelating agents used in the treatment of poisoning; Plizen. Lek. Sborn. 62(Suppl.) 13-15 (1990)
- 929 **Merkord J, Weber H, Kröning G, Hennighausen G**; Antidotal effects of 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonic acid (DMPS) and meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) on the organotoxicity of dibutyltin dichloride (DBTC) in rats; Hum. Exp. Toxicol. 19(2) 132-137 (2000)
- 930 **Merkord J, Hennighausen G, Kröning G**; Interactions of dimercaprol, DMSA and DMPS with dialkyl-tin compounds; Plizen. Lek. Sborn. 62(Suppl.) 59-61 (1990)
- 931 **Merkulova NN, Khromova EA, Mineeva NV**; A comparative assessment of using sulfide reducers for detection of IgG antibodies to antigens of ABO erythrocytes; Gematol. Transfuziol. 49(3) 16-18 (2004) [Abstract]
- 932 **Meulenbelt J, van Dijk A, Ververs FFT, de Vries I**; Dimercapto-1-propane sulphonate (DMPS) The chelator of choice in mercury intoxication (DMPS); European Association of Poison Control Centers and Clinical Toxicologist, Oslo, June 1997
- 933 **Miao X, Lu Z, Qiu Q, Hu G, Yu F**; Study on toxicity of dimethylformamide administered by gavage and treatment effect of sodium dimercaptopropanesulfonate; Shiyong Yixue Zazhi 22(12) 1367-1369 (2006) [Abstract]
- 934 **Micheva M, Stoichev T**; Effect of thiol compounds on aniline toxicity and aniline metabolism; Eksp. Med. Morfol. 19(1) 36-40 (1980) [Abstract]
- 934a **Midtdal K, Solberg K, Stenehjem A, Lierhagen S, Jacobsen D**; Chronic arsenic poisoning: Probably no effect from chelating therapy using DMSA; J. Toxicol. Clin. Toxicol. 40(3) 385-386 (2002)
- 935 **Miller DM, Woods JS**; Redox activities of mercury-thiol complexes: Implications for mercury-induced porphyria and toxicity; Chem. Biol. Interact. 88(1) 23-35 (1993)
- 936 **Min W, Desheng W, Xiaoyuan L, Xiaolin Y**; Regeneration of functionally active rat brain muscarinic receptor in vitro after inhibition with methylmercury chloride; J. West. China Univ. Med. Sci. 28(2) 140-143 (1997) [Abstract]
- 937 **Mitchell WM, Basinger MA, Jones MM**; Antagonism of acute copper(II)-induced renal lesions by sodium 2,3-dimercaptopropanesulfonate; Johns Hopkins Med. J. 151(6) 283-285 (1982)
- 938 **Miyazawa T; Naito M; Maehashi H**; The effects of DMSA and DMPS on arsenate excretion in mice; Matsumoto Shigaku 26(2-3) 102-105 (2000)
- 939 **Miyazawa T; Maehashi H**; The effect of chelating agents on the excretion of sodium arsenate and sodium monomethylarsonic acid in mice; Jpn. J. Pharmacol. 49(Suppl) 336 (1989)
- 940 **Mizyukova IG, Petrunkin VE**; Unithiol and mercaptid as antidotes in poisoning with arsenic-containing substances; Vrach. Delo. (2) 126-129 (1974) [Abstract]
- 941 **Mizyukova IG, Petrunkin VE, Lysenko NM**; Antidotal potency of a series of thiol compounds as a function of their structure; Farmakol. Toksikol. 34(1) 70-74 (1971) [Abstract]
- 942 **Mizyukova IG, Lokantsev DS**; A comparative essay of toxic and antidotal activity of some mercaptoalkanesulfonate derivatives; Farmakol. Toksikol. 23 355-361 (1960)
- 943 **Moaddel R, Sharma A, Huseni T, Jones GS, Hanson RN, Loring RH**; Novel biotinylated phenylarsonous acids as bifunctional reagents for spatially close thiols: Studies on reduced antibodies and the agonist binding site of reduced Torpedo nicotinic receptors; Bioconjugate Chemistry 10(4) 629-637 (1999)
- 943a **Moecke H, Bey T, Koenig KL, Rechenbach P, Schallhorn J**; Polonium-210 - eine Kurzinformation; Notfall Rettungsmedizin 10(1) 37-40 (2007)
- 944 **Moeschlin S**; Klinik und Therapie der Vergiftung; Georg-Thieme Verlag Stuttgart, New York (1980)
- 945 **Mokrzan EM, Kerper LE, Clarkson TW**; Methyl-mercury uptake into cultured brain capillary endothelial cell on amino acid system; J. Pharmacol. Exp. Ther. 272(3) 1277-1284 (1995)
- 947 **Molin M, Schütz A, Skerfving S, Sällsten G**; Mobilized mercury in subjects with varying exposure to elemental mercury vapour; Int. Arch. Occup. Environ. Health 63(3) 187-192 (1991)
- 947 **Monov A**; Mass Poisonings by Chemical Toxic Substances; IN: Chemical Terrorism and Traumatism, Alexander Monov A, Dishovsky C (Eds.), Sofia, Publishing House of the Union of Scientists in Bulgaria (2005)
- 948 **Moore DF, O'Callaghan CA, Berlyne G, Ogg CS, Davies HA, House IM, Henry A**; Acute arsenic poisoning: absence of polyneuropathy after treatment with 2,3-dimercaptopropanesulphonate (DMPS); J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 57(9) 1133-1135 (1994)
- 949 **Moore G, Hayden J, Pires J, Hamilton MG**; Rational Design of botulinus neurotoxin therapies; In: Chemical and Biological Medical Treatments Symposium, May 2000
- 950 **Moracevskij JV, Volf LA**; Zur Maskierung von Kationen bei komplexometrischen Titrationsen; Anal. Bioanal. Chem. 183(4) 301-302 (1961)
- 951 **Morgenstern J, Burk G, Damrau J, Franzen E**; Kriterien für Diagnostik und Therapie von Quecksilberdepots bei Hg-Exponierten; 32. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin, Köln (1992)

- 952 **Moss J**; A viewpoint on mercury - Part V: Methods and controversies concerning treatment; <http://www.nutritioncouncil.com/newsletter.html> (2002)
- 953 **Mraz L, Sykora J, Eybl V**; Palladium and chelating agents; Plzen. Lek. Sborn. 49(Suppl.) 143-145 (1985)
- 954 **Mückter H, Doklea E, Hopfer C**; Cytotoxicity of some cyclic trithiocarbonates; Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 371(Suppl.1) r126-r127 (2005)
- 955 **Mückter H, Wedekind S**; Arsen: Mörderisch und heilsam zugleich; Pharm. Ztg. 149(43) 3784-3785 (2004)
- 956 **Mückter H, Liebl B, Reichl FX, Hunder G, Walther U, Fichtl B**; Are we ready to replace dimercaprol (BAL) as an arsenic antidote?; Hum. Exp. Toxicol. 16 (8) 460 - 465 (1997)
- 957 **Mückter H, Islambouli S, Doklea E, Hopfer C, Szinicz L, Fichtl B, Forth W**; Isolated rat kidney tubules as a screening system for arsenic antidotes; Toxicol. Appl. Pharmacol. 121(1) 118-128 (1993)
- 958 **Mückter H, Islambouli S, Fichtl B, Forth W**; Different efficacies of thiol antidotes against organic and anorganic arsenic compounds. An in-vitro study using isolated rat kidney tubules; Plzen. Lek. Sborn. 62(Suppl.) 63-64 (1990)
- 959 **Mückter H, Islambouli S, Szinicz L**; Isolated rat kidney tubules as a screening system for arsenic antidotes; Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 339(Suppl.) R78 (1989)
- 960 **Mückter H**; Zur Behandlung der Arsenvergiftung mit geschützten Dithiolen; Dissertation, Uni München (1988)
- 961 **Mulkey JP, Oehme FW**; Are 2,3-dimercapto-1-propanesulfonic acid or prussian blue beneficial in acute thallotoxicosis in rats? Vet. Hum. Toxicol. 42(6) 325-329 (2000)
- 962 **Mulkey JP**; Thallium toxicity: The problem - An analytical approach - An antidotal study; Thesis, Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine; KANSAS STATE UNIVERSITY, Manhattan (1993)
- 963 **Müller C, Bertram HP, Rau W, Morandini T**; Diagnosis and DMPS-treatment of accidental cobalt chloride ingestion. Case report; Annual Meeting of European Association of Poison Control Centres, Münster (1989)
- 964 **Müller K, Krone O, Göbel T, Brunnberg L, Hofer H**; Akute Bleiintoxikation bei zwei Seeadlern (*Haliaeetus albicilla*); Tierärztl. Prax. 29(K) 209-213 (2001)
- 965 **Müller KE**; Generalisierter Pruritus, Fieberschübe, Myalgien und Arthralgien durch chronische Bleioresorption aus Schrotkugeln; Z. Umweltmedizin 6(1) 46-48 (1998)
- 966 **Müller L**; Quecksilber und Amalgam; Band 1 Schriftenreihe Umweltbezogener Gesundheitsschutz; Freie Hansestadt Bemen, Senator für Gesundheit, Jugend und Soziales (1994)
- 967 **Muran PJ**; Mercury elimination with oral DMPS, DMSA, vitamin C, and glutathione: an observational clinical review; Altern. Ther. Health Med. 12(3) 70-75 (2006)
- 968 **Murray V**; Chemical Incident Report Number 28, produced by the Division of Chemical Hazards and Poisons, London (2003)
- 969 **Muss C, Mellinghoff J**; Therapie und Prophylaxe von Metallbelastungen aus Dentallegierungen; GZM Praxis und Wissenschaft 8(3) 12-17 (2003)
- 970 **Muss C**; Labordiagnostik bei Metallbelastungen durch Dentallegierungen in der Praxis; GZM Praxis und Wissenschaft 8(2) 18-21 (2003)
- 971 **Mutter J, Naumann J, Guethlin C**; Xenobiotikaausleitung bei einer Patientin mit Fibromyalgia, chronischer Erschöpfung und stammbetonter Adipositas; Forsch. Komplementärmed. 14(1) 39-44 (2007)
- 971a **Mutter J, Naumann J, Guethlin C**; Comments on the Article "The Toxicology of Mercury and Its Chemical Compounds" by Clarkson and Magos (2006); Crit. Rev. Toxicol. 37(6) 537-549 (2007)
- 972 **Mutter J, Naumann J, Walach H, Daschner F**; Amalgam: Eine Risikobewertung unter Berücksichtigung der neuen Literatur bis 2005; Gesundheitswesen 67(3) 204-216 (2005)
- 973 **Mutter J**; Amalgam – Risiko für die Menschheit: Quecksilbervergiftungen richtig ausleiten; Fit fürs Leben Verlag in der NaturaViva Verlags GmbH, Weil der Stadt (2001)
- 974 **Nadig J, Knutti R, Hany A**; DMSP-Behandlung bei einer akuten Sublimat-(Quecksilberchlorid)-Vergiftung; Schweiz. Med. Wochenschr. 115(15) 507-511 (1985)
- 975 **Naidis FB, Plotnikova NA**; Utilization of lead chloride - A by-product of unithiol production; Pharm. Chem. J. 3(3) 540-541 (1969)
- 975a **Nantel A**; A high incidence of adverse effects to DMPS in the treatment of a group acute poisoning by arsenic; Unpublished Report (2000)
- 976 **Nazarenko VA, Rybalka VB, Medinets VI, Lepeshkin VI**; Heteroligand thiol-thiol complexes of arsenic(III) and their ionic associates with basic dyes; Zh. Anal. Khim. 39(8) 1449-1454 (1984) [Abstract]
- 977 **Nazarenko VA, Rybalka VB**; Study of ion associates of unithiol complexes of arsenic with basic dyes; Zh. Anal. Khim. 38(7) 1251-1256 (1983) [Abstract]
- 978 **Nazaretian RA, Babayan EA**; The materials to the reason of unithiole, methionine and aminanalogue usage for treatment and prophylaxis of the intoxications by molybdenum xanthogenate compounds; Z. Eksp. Klin. Khim. 27(4) 359-364 (1987) [Abstract]
- 979 **Neale EJ, Elliott DJS, Hunter M, Sivaprasadarao A**; Evidence for intersubunit interactions between S4 and S5 transmembrane segments of the shaker potassium channel; J. Biol. Chem. 278(31) 29079-29085 (2003)
- 980 **Neimark AI**; Changes in the kallikrein-kinin system of the blood and kidneys and their correction with unithiol in operations on the kidneys; Urol. Nefrol. (3) 38-41 (1983) [Abstract]
- 981 **Nekwasil J, Dawczynski H, Arnold B**; Diagnose und Therapie von Quecksilberbelastungen: Ein Praxisbericht; Z. Umweltmedizin 6(3-4) 172-177 (1998)
- 982 **Nemeti B, Csanaky I, Gregus Z**; Arsenate reduction in human erythrocytes and rats - testing the role of purine nucleoside phosphorylase; Toxicol. Sci. 74(1) 22-31 (2003)

- 983 **Nemeti B, Gregus Z, Waalkes MP, Liu J**; Reduction of arsenate to arsenite in hepatic cytosol; *Toxicol. Sci.* 70(1) 4-12 (2002)
- 984 **Nerudova J, Frantik E, Cabelkova Z, Hornychova M, Cikrt M**; Factors affecting mercury concentration in brain tissue of rats exposed to mercury vapours; *Biomarkers Environ.* 4(Suppl.1) 82-86 (2001)
- 985 **Nerudova J, Cabelkova Z, Frantik E, Lukas E, Urban P, Blaha K, Pelclova D, Lebedova J, Cikrt M**; Mobilization of mercury by DMPS in occupationally exposed workers and in model experiments on rats: Evaluation of body burden; *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 13(2) 131-146 (2000)
- 986 **Neuburger N, Arend V, Guzek B**; *Kompendium Umweltmedizin*; MediVerlagsgesellschaft, Hamburg (1996)
- 987 **Neustadt J, Pieczenik S**; Heavy-metal toxicity - with emphasis on mercury; *Integr. Med.* 6(2) 26-32 (2007)
- 988 **Ng DKK, Chan CH, Soo MT, Lee RSY**; Low-level chronic mercury exposure in children and adolescents: Meta-analysis; *Pediatr. Int.* 49(1) 80-87 (2007)
- 989 **Nguyen PT, Liebl B, Doklea E, Mückter H, Fichtl B**; The cytotoxicity of mono-substituted organic arsenicals in MDCK monolayers; IN: 35th Spring Meeting of the German Society for Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, Mainz, 1994. Naunyn-Schmied-Arch-Pharmacol 349(Suppl.) R116 (1994)
- 990 **Nielsen JB, Andersen O**; Effect of four thiol-containing chelators on disposition of orally administered mercuric chloride; *Hum. Exp. Toxicol.* 10(6) 423-430 (1991)
- 991 **Nielsen JB, Andersen O**; Thiol-containing chelators change the disposition of orally administered mercuric chloride; *Plzen. Lek. Sborn.* 62(Suppl.) 65-66 (1990)
- 992 **Niemeier B**; Der Einfluß von Chelatbildnern auf Verteilung und Toxizität von Cadmium; *Int. Archiv Gewebepathol. Gewebehyg.* 24 160-168 (1967)
- 993 **Nigrovic V**; Der Einfluß von Chelatbildnern auf das Verhalten von Quecksilber im Organismus; *Arzneim. Forsch.* 13 787-792 (1963)
- 994 **Nigrovic V**; Untersuchungen über den Einfluß von Chelatbildnern auf die Verteilung von Radioquecksilber im Organismus der Ratte; *Dissertation Universität Heidelberg* (1962)
- 995 **Nilius M**; *Schweres Gift – Die erhöhte Bindung von Schwermetallen an Hirngewebe durch die Entgiftung mit BAL, DMSA und DMPS*; Tectum Verlag, Marburg (2005)
- 996 **Nilius M, Walter U**; Dithiole erhöhen die Bindung von Arsenit an Proteine des ZNS; *Dtsch. Zahnärztl. Z* 56(3) 197-200 (2001)
- 996a **NN**; Interpreting and managing blood lead levels <10 µg/dL in children and reducing childhood exposures to lead: Recommendations of CDC's advisory committee on childhood lead poisoning prevention; *MMWR Recomm. Rep.* 56(RR-8) 1-20 (2007)
- 997 **NN**; 2,3-Dimercapto-1-Propanesulfonic acid; *CA Registry File* (2007)
- 998 **NN**; Arsen und Arsenverbindungen – Wiederkäufer; www.vetpharm.uzh.ch/clinix/tox/toxdb/WDK_035.htm?clintox/wdk/toxiwdk.htm (2007)
- 999 **NN**; Antidote bei Vergiftungen 2007; *Bull. Bundesamt für Gesundheit* (5) 77-89 (2007)
- 1000 **NN**; C-Waffen; *Faltblatt "Eigenschaften und Wirkungen chemischer Kampfstoffe"*, OWR AG (2007)
- 1001 **NN**; Arsen und Quecksilber in Nahrungsergänzungsmitteln gefunden; *Pressenotiz der Fachgesellschaft für Ernährungstherapie und Prävention e.V.*, 2007
- 1002 **NN**; Traditional Indian (Ayurvedic) and Chinese medicines associated with heavy metal poisoning; *Aust. Adverse Drug Reac. Bull.* 26(1) 1 (2007)
- 1002a **NN**; Schon über 50 Bleivergiftungen in Leipzig; www.eve-rave.net/abfahrer/presse/presse07-11-19.pdf (2007)
- 1002b **NN**; Bleiintoxikation-Therapieempfehlung; *Faltblatt Universitätsklinikum Leipzig* (2007)
- 1003 **NN**; *Fachinformation Tauredon®* (2006)
- 1004 **NN**; WHO UNEP: Sound management of pesticides and diagnosis and treatment of pesticide poisoning - A resource tool; *World Health Organization* (2006)
- 1004a **NN**; RANET Technical Guidelines - Interim Technical Guidelines for National Assistance Capabilities; *EPR-RANET, ATTACHMENT 3, International Atomic Energy Agency* (2006)
- 1004b **NN**; Summary and conclusions of the sixty-seventh meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) (2006)
- 1005 **NN**; Mittelfristige neurobiologische Effekte von Amalgam-Zahnfüllungen bei Kindern; *Der Arzneimittelbrief* 40(9) 69-70 (2006)
- 1006 **NN**; Amalgame in der zahnärztlichen Praxis; *Informationsschrift des BfArM* (2005)
- 1007 **NN**; Normierung von Stoffgehalten im Urin - Kreatinin. Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes; *Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz* 48(5) 616-618 (2005)
- 1008 **NN**; DMPS; www.generationrescue.org/pdf/hey1.pdf (2004)
- 1008a **NN**; Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission related to mercury and methylmercury in food; *The EFSA Journal* 34 1-14 (2004)
- 1009 **NN**; Aktualisierung der Referenzwerte für Blei, Cadmium und Quecksilber im Blut und Urin von Erwachsenen; *Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz* 46(12) 1112-1113 (2003)
- 1010 **NN**; Stoffmonographie Arsen – Referenzwert für Urin; *Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz* 46(12) 1098-1106 (2003)
- 1011 **NN**; EMEA/CPMP Guidance Document on the Use of Medicinal Products for the Treatment of Patients Exposed to Terrorist Attacks with Chemical Agents; *EMEA/CPMP/1255/03*, 25. April 2003
- 1012 **NN**; Bundestagsdrucksache 15/1312: Antwort der Bundesregierung auf eine kleine Anfrage zur Zukunft des Sanitätsdienstes der Bundeswehr (2003)

- 1013 **NN**; Fachinformation Angass® (2003)
- 1014 **NN**; De-NOL™, Information for Health Professionals (2003)
- 1015 **NN**; On suspected adverse effect of Unithiol (5% solution for injections in 5 ml ampoules), produced by Chemical & Pharmaceutical "Oktyabr" JSC, Russian Federat; www.pharma-center.kiev.ua/vigilance/2003/871_1096_a.html#921 (2003)
- 1016 **NN**; DMPS-Challenge Test; http://www.naturalhealinghouse.com/pages/hm_dmeps.html
- 1017 **NN**; ZMK Münster, Poliklinik für Zahnerhaltung – Untersuchungszentrum Füllungswerkstoffe; <http://medweb.uni-muenster.de/institute/zmk/einrichtungen/kons/ueberblick/untagam> (2002)
- 1018 **NN, Müller KE**; BfArM: „Keine Gesundheitsgefahr durch Amalgam“ + Stellungnahme; Z. Umweltmed. 10(3) 122-133 (2002)
- 1019 **NN**; Giftinfo der Uni Mainz; http://www.giftinfo.uni-mainz.de/Deutsch/antidotarium/alphabetische_liste_der_speziell.htm (2002)
- 1020 **NN**; Neue Arzneistoffe: Arsenitoxid Trisenox® Injection (Cell Therapeutics); www.pharmazeutische-zeitung.de/86-02.htm (2002)
- 1021 **NN**; Unithiol; www.micromedex.com/products/drugdex/updates/unith.htm (2002)
- 1022 **NN**; Verordnung zur Novellierung der Trinkwasserverordnung vom 21. Mai 2001
- 1023 **NN**; Solubility of active pharmaceutical compounds (APCs) in USP grade dimethylsulfoxide (DMSO); Gaylord Chemical Bulletin #124 (2001)
- 1024 **NN**; Global mercury assessment - United Nations Environment Programme Chemicals; <http://www.unep.org/GoverningBodies/GC22/Document/UNEP-GC22.INF3.pdf>
- 1025 **NN**; Die Antimyooidtherapie bei den Alterungskrankheiten und der Demenz - Die Bibliothek der Charkower Staatlichen Medizinischen Universität; <http://www.univer.kharkov.ua/main/medic/de/vvedenie.html>
- 1026 **NN**; Health aspects of chemical, biological and radiological (CBR) hazards; Australian Emergency Manuals Series Part III: Emergency Management Practice - Volume 2 - Specific Issues (2000)
- 1027 **NN**; Technische Regeln für Gefahrstoffe TRGS 907: BarBl. Heft 2/2000
- 1028 **NN**; EMEA position statement: Recent developments concerning thiomersal in vaccines; <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pos/157800en.pdf> (2000)
- 1029 **NN**; Draft Toxicological profile for arsenic; Agency for Toxic Substances and Disease Registry ATSDR (USA); <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2.pdf> (2005)
- 1030 **NN**; Toxicological profile for mercury; Agency for Toxic Substances and Disease Registry ATSDR (USA); <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.html> (1999)
- 1031 **NN**; Dimercapto-1-propanesulfonic acid; Federal Register 64(4) 998 (1999)
- 1032 **NN**; Einsatz von Chelatbildnern in der Umweltmedizin? Stellungnahme der Kommission 'Human-Biomonitoring' des Umweltbundesamtes; Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz 42(10) 823-824 (1999)
- 1033 **NN**; Stoffmonographie Quecksilber- Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM); Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz 42(9) 522-532 (1999)
- 1034 **NN**; Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes: Quecksilber-Referenzwerte; Bundesgesundhbl. (6) 271 (1998)
- 1035 **NN**; Guidelines for Poison Control; World Health Organization, Geneva (1997)
- 1036 **NN**; γ 2-freie Amalgame als zahnärztliche Füllungswerkstoffe-Bescheid des BfArM vom 21.7.95; PZ 140(30) 2656,2726 (1995)
- 1037 **NN**; Therapie der Schwermetallbelastung; Mineraloscope (1) 22-23 (1996)
- 1038 **NN**; Fachinformation Telen®; Yamanouchi (1994)
- 1039 **NN**; Monographie: Dimercaptopropansulfonsäure mit Ergänzung; Bundesanzeiger 5.1.1991 und 13.10.1994,
- 1040 **NN**; DMPS Mittel der Wahl bei der Diagnose von Schwermetallbelastungen; APIS (01) 16 (1994)
- 1041 **NN**; Mineralstoffe und Spurenelemente-Leitfaden für die ärztliche Praxis; Verlag Bertelsmann-Stiftung, Gütersloh (1992)
- 1042 **NN**; Environmental Health Criteria 118, Inorganic mercury; World Health Organization, Geneva (1991)
- 1043 **NN**; Environmental Health Criteria 101, Methylmercury; World Health Organization, Geneva (1990)
- 1044 **NN**; Indicative list of antidotes; Official J. Europ. Communities No.294 19-23 (1989)
- 1045 **NN**; Die Gefahr kommt aus der Konservendose: Chronische QuecksilberintoxikationM Selecta (52) 4345-4346 (1984)
- 1046 **NN**; www.periodensystem.info
- 1047 **Nogue S, Culla S**; Burton's line; N. Engl. J. Med. 354(20) e21 (2006)
- 1048 **Nogueira CW, Santos FW, Soares FA, Rocha JB**; 2,3-Dimercaptopropanol, 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonic acid, and meso-2,3-dimercaptosuccinic acid inhibit (delta)-aminolevulinatase from human erythrocytes in vitro; Environ. Res. 94(3) 254-261 (2004)
- 1049 **Nogueira CW, Soares FA, Nascimento PC, Muller D, Rocha JBT**; 2,3-Dimercaptopropane-1-sulfonic acid and meso-2,3-dimercaptosuccinic acid increase mercury- and cadmium-induced inhibition of δ -aminolevulinatase; Toxicology 184(2-3) 85-95 (2003)
- 1050 **Nogueira CW, Rotta LN, Tavares RG, Souza DO, Rocha JBT**; BAL modulates glutamate transport in synaptosomes and synaptic vesicles from rat brain; NeuroReport 12(3) 511-514 (2001)

- 1051 **Nogueira CW, Rocha JBT, Souza DO**; Effect of dithiol chelating agents on (3H)MK-801 and (3H) glutamate binding to synaptic plasma membranes; *Neurochem. Res.* 26(12) 1305-1310 (2001)
- 1052 **Nordberg GF, Gerhardsson L, Broberg K, Mumatz M, Ruiz P, Fowler BA**; Interactions in metal toxicity; IN: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg LT (Eds.); *Handbook on the Toxicology of Metals*, 3rd Edition; Academic Press Inc. 117-145 (2007)
- 1053 **Novak VP, Bogovina VI, Bedovik SS, Maltsev VI**; Photometric determination of molybdenum in steels and alloys based on nickel in the form of molybdenum-unithiol complex; *Ind. Laboratory USSR* 37(10) 1495-1496 (1971)
- 1054 **Nriagu J, Becker C**; Volcanic emissions of mercury to the atmosphere: global and regional inventories; *Sci. Total Environ.* 307(1-3) 3-12 (2003)
- 1055 **Nukhin AN**; Interaction of 2,3-dimercaptopropanesulfonic acid with silver(I) in aqueous solutions; *Russ. J. Coord. Chem.* 21(2) 145-146 (1995)
- 1056 **Nukhin AN**; Thermochemistry of unithiolate mercury (II) complexes in aqueous solution; *Russ. J. Inorg. Chem.* 40(4) 610-611 (1995)
- 1057 **Nukhin AN, Ospanova FK, Kamysbaev DK**; Interaction of copper (I) with 2,3-dimercaptopropanesulfonic acid in aqueous solutions; *Russ. J. Inorg. Chem.* 40(1) 107-108 (1995)
- 1058 **Nukhin AN, Ospanov KK, Vasilev VP, Garavin VY**; Thermodynamics of lead(II) unithiol complexes in aqueous solution; *Russ. J. Inorg. Chem.* 37(5) 571-573 (1992)
- 1059 **Nuttall KL**; Interpreting mercury in blood and urine of individual patients; *Ann. Clin. Lab. Sci.* 34(3) 235-250 (2004)
- 1060 **Nwokolo CU, Pounder RE**; D-penicillamine does not increase urinary bismuth excretion in patients treated with potassium dicitrato bismuthate; *Br. J. Clin. Pharmacol.* 30(4) 648-650 (1990)
- 1061 **Oberdisse E, Hackenthal E, Kuschinsky K (Eds.)**; *Pharmakologie und Toxikologie*; Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, S. 780-787 (2002)
- 1062 **O'Connor RJ, McGown EL, Dill K, Hallowell SF**; Relative binding constants of arsenical-antidote adducts determined by NMR spectroscopy; *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 69(3) 365-368 (1990)
- 1063 **O'Connor RJ, McGown EL, Dill K**; Two-dimensional NMR studies of arsenic-sulfhydryl adducts; *Magn. Reson. Chem.* 27(7) 669-675 (1989)
- 1064 **Ochi T, Kinoshita K, Suzuki T, Miyazaki K, Noguchi A, Kaise T**; The role of glutathione on the cytotoxic effects and cellular uptake of diphenylarsinic acid, a degradation product of chemical warfare agents; *Arch. Toxicol.* 80(8) 486-491 (2006)
- 1065 **Ochi T, Suzuki T, Isono H, Kaise T**; In vitro cytotoxic and genotoxic effects of diphenylarsinic acid, a degradation product of chemical warfare agents; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 200(1) 64-72 (2004)
- 1066 **Oehme P, Krause W, Michael N, Göres E**; Amalgam-kontrovers diskutiert; *Pharmazie* 49(5) 361-363 (1994)
- 1067 **Oginski M, Giryn I, Piatek T**; ^{99m}Tc-unithiol complex, a new radiopharmaceutical for kidney scintigraphy. IV Autoradiographic localisation of its cellular distribution in the kidney; *Nuklearmedizin* 19(2) 91-92 (1980)
- 1068 **Oginski M, Rembelska M**; ^{99m}Technetium-unithiol complex, a new pharmaceutical for kidney scintigraphy; *Nuklearmedizin* 15(6) 282-286 (1976)
- 1069 **Oginski M, Kloczowski K**; Use of unithiol for reducing radiation hazard of renal scintigraphy with chlormerodrin-²⁰³Hg. I Estimation of the urinary excretion of ²⁰³Hg; *Int. Urol. Nephrol.* 5(4) 371-376 (1973)
- 1070 **Oginski M**; Use of Unithiol for speeding up renal excretion of chlormerodrin ²⁰³Hg; *Int. Urol. Nephrol.* 3(2) 203-208 (1971)
- 1070a **Ökten Z**; Single molecule mechanics and the myosin family of molecular motors; Dissertation Freie Universität Berlin (2005)
- 1071 **Okun I, Malarchuk S, Dubrovskaya E, Khvat A, Tkachenko S, Kysil V, Kravchenko D, Ivachtchenko A**; Screening for caspase-3 inhibitors: effect of a reducing agent on identified hit chemotypes; *J. Biomol. Screen.* 11(6) 694-703 (2006)
- 1072 **Oleinik PN**; Use of Unithiol and dicalptol in experimental granosan and mercuric chloride intoxications; *Materialy 8-oi (Vosmoi) Nauchn.Konf. pro farmakol. Moscow SB* 162-163 (1963) [Abstract]
- 1073 **Omeljanenko ZP**; The effect of dithiols on some variables of the functional condition of the cardiovascular system; *Farmakol. Toksikol. Resub. Mezhdodom. Sb.* 4 47-50 (1968) [Abstract]
- 1074 **Opitz H, Schweinsberg F, Großmann T, Wendt-Gallitelli MF, Meyermann R**; Demonstration of mercury in the human brain and other organs 17 years after metallic mercury exposure; *Clin. Neuropathol.* 15(3) 139-144 (1996)
- 1075 **Osinska J, Trojanowska B**; The clinical state of persons with the mercury deposits detected by the use of the unithiol test; *Przegl. Lek.* 38(8) 595-598 (1981) [Abstract]
- 1076 **Osipova EA, Shapovalova EN, Ofitserova MN, Podlesnykh SV**; Amperometric detection of unithiol complexes of heavy metals in high-performance liquid chromatography; *J. Anal. Chem.* 55(1) 52-57 (2000)
- 1077 **Ospanov K, Utegulov R, Nukhuly A, Kamysbayev D**; The rules of formation of unithiolate metal complexes; *Sci. Isr. Technol. Advantages* 3(1-2) 163-173 (2001)
- 1078 **Ospanov KK, Bakenov ZB, Nukhin AN**; The thermodynamics of thallium(III)unithiolate complexes in aqueous solutions; *Russ. J. Coord. Chem.* 21(2) 92-93 (1995)
- 1079 **Ospanov KK, Razimbekova GK, Aubakirova KK**; Formation of cobalt(II) unithiol complexes in aqueous solutions; *Koord. Khim.* 16(6) 843-845 (1990) [Abstract]
- 1080 **Ospanov KK, Sholtyrova UI, Kamysbaev DK, Nurpeisova ND, Butinchieva TS**; Calculation of equilibrium constant of platinum(II) unithiol nuclear complexes; *Koordinatsionnaya Khimiya* 16(2) 271-273 (1990) [Abstract]
- 1081 **Ospanov KK, Kamysbaev DK, Fatkin AY, Kaipov MD, Baimakhanova GM**; Preparation of unithiol (triethylenetetramine)rhodium(III) chloride hydrate; *Koord. Khim.* 15(10) 1377-1379 (1989) [Abstract]

- 1082 **Ospanov KK, Shabikova GK, Nukhin AN**; Study of interaction of unithiol with copper salts by the solubility method; Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii, Khimiya i Khimicheskaya Tekhnologiya 32 (8) 22-25 (1989) [Abstract]
- 1083 **Ospanov KK, Shabikova GK, Ospanova AK**; Solubility in the sodium tungstate-unithiol-water system at 25 and 50 °C; Russ. J. Inorg. Chim. 32(8) 1200-1202 (1987)
- 1084 **Ospanov KK, Shabikova GK, Nukhin AN**; Lead nitrate-unithiol-water and lead acetate-unithiol-water systems; Russ. J. Inorg. Chem. 32(8) 1194-1195 (1987)
- 1085 **Ospanov KK, Mirkin VA, Urazalina GS**; Stability of copper(I) unithiolate in ammoniacal solutions; Russ. J. Inorg. Chem. 32(7) 1062-1063 (1987)
- 1086 **Ospanov KK, Sholtyrova UI, Fedosov SN, Ospanova AK**; Spectrophotometric study of a pentavalent rhenium complex with unithiol in a solution; Izvestiya Akademii Nauk Kazakhskoi SSR, Seriya Khimicheskaya (1) 18-21(1987) [Abstract]
- 1087 **Ospanov KK, Sholtyrova UI, Kharitonov YY**; Spectrophotometric study of the kinetics of complexing of platinum with unithiol in solutions; Russ. J. Coord. Chem. 28(8) 1130-1135 (1983)
- 1088 **Ospanov KK, Sholtyrova UI, Kharitonov YY**; Spectrophotometric study of the complexing of platinum(II) with unithiol in aqueous solutions; Zhurnal Neorganicheskoi Khimii, 23(10), 2724-2727 (1978) [Abstract]
- 1089 **Ospanov KK, Fedosov SN, Songina OA, Sarmurzina RG**; Spectrophotometric study of the composition and stability of cobalt(II), nickel(II), and iron(II) unithiolates; Izvestiya Akademii Nauk Kazakhskoi SSR, Seriya Khimicheskaya 22(1) 4-9 (1972) [Abstract]
- 1090 **Ospanov KK, Fedosov SN; Rozhdestvenskaya ZB**; Composition and stability of a complex copper unithiolate in relation to its analytical use; Zhurnal Analiticheskoi Khimii 23(2) 175-180 (1968) [Abstract]
- 1091 **Ospanov KK, Makletsova NE, Tember NI**; Rapid photometric determination of iron by means of unithiol; Zhurnal Analiticheskoi Khimii 22(3) 444-445 (1967) [Abstract]
- 1092 **Ospanov KK, Rozhdestvenskaya ZB**; Electrooxidation of unithiol; Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii, Khimiya i Khimicheskaya Tekhnologiya 10(12) 1349-1353 (1967) [Abstract]
- 1093 **Ospanov KK, Rozhdestvenskaya ZB**; Reaction of iron ions with unithiol; Sb. Statei Aspir. Soiskatelei, Min. Vyssh. Sredn. Spets. Obrazov. Kaz. SSR, Khim. Tekhnol. (3-4) 216-17 (1965) [Abstract]
- 1094 **Ospanov KK, Rozhdestvenskaya ZB, Songina OA**; Polarographic study of unithiol on a dropping mercury electrode; Anal. Bioanal. Chem. 208(6) 444 (1965) [Abstract]
- 1095 **Ospanova AK, Ospanov KK, Seilkhanova GA, Abilov ZA**; The peculiarities of interactions in the system containing polyethyleneimine and unithiol; Eurasian Chem. Tech. J. 3(1) 45-48 (2001)
- 1096 **Ospanova AK, Aubakirova KK, Ospanov KK, Shabikova GK**; Spectrophotometric study of chromium(III) complexation with unithiol; Izv. Akad. Nauk. Kaz. SSR, Ser. Khim. (4) 28-32 (1991) [Abstract]
- 1097 **Ospanova AK, Ospanov KK, Shabikova GK, Khachaturova TG**; The synthesis and physicochemical study of properties of complexes of rhenium(V) with unithiol; Russ. J. Inorg. Chem. 35(10) 1458-1460 (1990)
- 1098 **Ospanova AK, Ospanov KK, Shabikova GK, Khachaturova TG**; The synthesis and physicochemical study of the properties of unithiolate complexes of tungsten(V) ; Russ. J. Inorg. Chim. 34(1) 41-44 (1989)
- 1099 **Ospanova AK, Ospanov KK, Shabikova GK, Khachaturova TG**; Preparation and physicochemical study of the properties of molybdenum (V) complexes with unithiol; Koord. Khim. 15(6) 782-787 (1989) [Abstract]
- 1100 **Ostapenko YN, Luzhnikov EA, Nechiporenko SP, Petrov AN**; Clinical and institutional aspects of antidote therapy in Russia; Przegl.Lek. 58(4) 290-292 (2001)
- 1101 **Ostapkevich NA, Naidis FB, Kulbitskii GN, Kulaeva LV**; Electrochemical preparation of sodium 2,3-dibromopropanesulfonate in unithiol production; Pharm. Chem. J. 7(10) 634-635 (1969)
- 1102 **Oster O**; Therapie der Quecksilber-Intoxikation; IN: Spurenelemente - Bedarf, Vergiftungen, Wechselwirkungen und neuere Meßmethoden, I Lombeck (Ed.), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, S. 21-29 (1997)
- 1103 **Oster O, Prellwitz W**; Metall- und Metalloid-Intoxikation; IN: W.Kaufmann, W.Siegenthaler (Eds.); Innere Medizin in Praxis und Klinik; Georg-Thieme-Verlag S. 18.94-18.107 (1992)
- 1104 **Oster O, Prellwitz W**; Die Pathobiochemie, Diagnose und Therapie der Metall- und Metalloidintoxikation - 2. Die Quecksilberintoxikation; Intensivmed. 22(3) 130-139 (1985)
- 1105 **Oster O, Prellwitz W**; Die Notwendigkeit der Bestimmung von Spurenelementen im klinisch-chemischen Laboratorium; Ärztl. Lab. 30(4) 119-127 (1984)
- 1106 **Otiko G, Razi MT, Sadler PJ, Isab AA, Rabenstein DL**; A ¹H-NMR study of the interaction of aurothiomalate ("Myocrisin") with human red blood cells in vitro; J. Inorg. Biochem. 19(3) 227-235 (1983)
- 1107 **Ott KHR**; Untersuchungszentrum Füllungswerkstoffe; <http://medweb.uni-muenster.de/institute/zmk/einrichtungen/kons/ueberblick/untagam/index.html> (1. Januar 2000)
- 1108 **Ott, KHR**; Die Messung der Quecksilber-Belastung im Speichel; Dtsch. Zahnärztl. Z. 48(3) 154-157 (1993)
- 1109 **Otterbach I, Bergold M, Beyer M, Eikmann T, Herr C**; Individuelle Gesundheitsleistungen (IGeL) in der Umweltmedizin; Umweltmed. Forsch. Prax. 11(3) 173-182 (2006)
- 1110 **Otto M**; Quecksilber-Informationsblatt; www.gesundheitsamt.de/umwelt/noxen/noxen_chemisch/metal/quecksilber_informationsblatt.htm (1998)
- 1111 **Pagliuca A, Mufti GJ, Baldwin D, Lestas AN, Wallis RM, Bellingham AJ**; Lead poisoning: Clinical, biochemical, and haematological aspects of a recent outbreak; J. Clin. Pathol. 43(4) 277-281 (1990)
- 1112 **Pai P, Thomas S, Hoenic N, Roberts R, House I, Brown A**; Treatment of a case of severe mercuric salt overdose with DMPS (dimercapo-1-propane sulphonate) and continuous haemofiltration; Nephrol. Dial. Transplant. 15(11) 1889-1890 (2000)
- 1113 **Pakhmurnyi BA**; The effect of unithiol and cysteine on the renal effect of strophanthin; Bull. Exp. Biol. Med. 63(7) 59-61 (1967) [English Translation]

- 1114 **Pangborn J**; Mechanism of detoxification and procedures of detoxification; Doctor's Data Inc. and Bionostics Inc. 137-140 (1994)
- 1115 **Panova EN, Ablanova EK, Ospanov KK**; Complexing of unithiol with manganese(II)chloride; Russ. J. Inorg. Chem. 44(5) 718-720 (1999)
- 1116 **Pant SC, Vijayaraghavan R, Kannan GM, Gansean K**; Sulphur mustard induced oxidative stress and its prevention by sodium 2,3-dimercapto propane sulphonic acid (DMPS) in mice; Biomed. Environ. Sci. 13 225-232 (2000)
- 1117 **Parcell SW**; Clinical pearls - Part I of the 39th Annual Meeting of the Academy of Environmental Medicine; Integr. Med. 4(2) 42-45 (2005)
- 1118 **Parr W**; Process for producing of 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonic acid and its salts; US Patent 4382 040 (1983)
- 1119 **Parr W**; Verfahren zur Herstellung der 2,3-Dimercaptopropan-1-sulfonsäure und ihrer Salze; Europäisches Patent 0 024 562 (1981)
- 1120 **Parr W**; Verfahren zur Herstellung der 2,3-Dimercaptopropan-1-sulfonsäure und ihrer Salze; Deutsches Patent 29 33 027 (1981)
- 1121 **Parzeffall W**; Toxikologie von Metallen - Beispiele: Blei und Quecksilber; www.univie.ac.at/Toxikologie/TU172071/6Metalle.pdf (2002)
- 1122 **Pasovskaja GB**; Eine schnelle konduktometrische Bestimmung von Calcium in Kalkgesteinen; Anal. Bioanal. Chem. 199(2) 156 (1964)
- 1123 **Paternain JL, Folch J, Bosque MA**; Zinc, copper and metallothionein content in mice treated with 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate (DMPS) during embryogenesis; Rev. Toxicol. 10(3) 146-150 (1993)
- 1124 **Paul M, Mason R, Edwards R**; Effect of potential antidotes on the acute toxicity, tissue disposition and elimination of selenium in rats; Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 66(3) 441-450 (1989)
- 1125 **Paul PC, Chattopadhyay A, Dutta SK, Mazumder DN, Santra A**; Histopathology of skin lesions in chronic arsenic toxicity-grading of changes and study of proliferative markers; Indian J. Pathol. Microbiol. 43(3) 257-264 (2000)
- 1126 **Pelclova D, Lukas E, Urban P, Preiss J, Rysava R, Lebenhart P, Okrouhlik B, Fenclova Z, Lebedova J, Stejskalova A, Rizdon P**; Mercury intoxication from skin ointment containing mercuric ammonium chloride; Int. Arch. Occup. Environ. Health 75(Suppl.) s54-s59 (2002)
- 1127 **Pelis RM, Dangprapai Y, Wunz TM, Wright SH**; Inorganic mercury interacts with cysteine residues (C451 and C474) of hOCT2 to reduce its transport activity; Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 292 F1583-F1591 (2007)
- 1128 **Peramo B, Martinez de Maria J, Nunez R, Pedro C**; High levels of mercury in blood can impair normal ovarian function: A case report; Fertil. Steril. 86(3 Suppl.1) s284 (2006)
- 1129 **Perez M, Carr Z**; Development of stockpiles for radiation emergencies; Report of the Radio-Nuclear Working Group - WHO Consultation meeting on Development of Stockpiles for Radiation and Chemical Emergencies, Editors: M Perez and Z Carr, 14-16 February 2007, WHO Headquarters, Geneva Switzerland (2007)
- 1130 **Pertel-Ashouwak P**; Chemical Poisoning Case: Attempted Mass Murder?; On The Edge 11(3) 4-8 (2005)
- 1131 **Peschanskaya IV, Golovko LA, Suprunovich VI**; Different-metal and thiol-thiol complexes of copper (indium) with 8-mercaptoquinoline (unithiol); Zh. Anal. Khim. 47(4) 587-597 (1992) [Abstract]
- 1132 **Petereit-Haack G, Künzel M, Kreck HC, Mellmann K, Bacher-Zeller I, Bösel G, Bunk W, Dietz-Magel B, Dornow R, Freund-Hoffmann U, Gloßmann V, Kämpfer R, Kafurke H, Kater U, Leimbeck M, Linn M, Mumenthaler W, Nölling P, Schmitz D, Wzatek J, Herr C, Eikmann T**; Patienten mit abklärungs- und gegebenenfalls therapiebedürftigen Gesundheitsstörungen bei Verdacht auf „Amalgambelastung“; Umweltmed. Forsch. Prax. 5(2) 63, 120-123 (2000)
- 1133 **Peters U, Schmidt H, Huber H**; Organbelastungen aufspüren? Mit dem DMPS-Mobilisationstest kein Problem; Heilpraxis-Magazin (5) 40 (1996)
- 1134 **Peters U, Keiner K, Schmidt H**; Umweltmedizinische Diagnostik am Beispiel der Schwermetallbelastung; Biol. Med. (4) 172-176 (1996)
- 1135 **Pethran A, Szinicz L**; Forth W; Effect of various dithiols on acute toxicity of different metals in mice; Plzen. Lek. Sborn. 62(Suppl) 69-70 (1990)
- 1136 **Pethran A**; Wirkung verschiedener Dithiole auf die akute Toxizität von Metallen; Dissertation Universität München, (1985)
- 1137 **Petrovnin MG**; Mechanism of action and certain conditions of effective use of unithiol in polonium intoxication; Polonii (Moscov. Med.) SB 179-188 (1964) [Abstract]
- 1138 **Petrunkin VE**; Synthese und Eigenschaften der Dimerkaptoderivate von Alkansulfonsäuren; Ukrain. Khim. Zhur. 22 603-611 (1956) [Deutsche Übersetzung]
- 1139 **Petrusenko RI**; The treatment of arsenical periodontitis; Stomatologiya 46(2) 32-35 (1967) [Abstract]
- 1140 **Pfab R, Mückter H, Roider G, Zilker T**; Clinical course of severe poisoning with thiomersal; Clin. Toxicol, 34(4) 453-460 (1996)
- 1141 **Pfenningsdorf S, Küppers G, Münnich S, Lieb WE**; Behandlung von metallischem Quecksilber in der Orbita - Fallvorstellung einer Verletzung mit einem Thermometer; 24.Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (1996)
- 1142 **Pham EK, Chang SG**; Removal of NO from flue gases by absorption to an iron(II) thiochelate complex and subsequent reduction to ammonia; Nature 369 139-141 (1994)
- 1143 **Pietrek UA**; Medizinische und toxikologische Erkenntnisse aus der Analyse zweier Umweltkatastrophen; Dissertation Medizinischen Fakultät der Universität Ulm (2006)
- 1144 **Pike A, Loring RH**; Effects of p-aminophenyl pichlorarsine on reduced high-affinity [³H]nicotine binding sites from chick brain: A covalent, yet reversible, agent for neuronal nicotinic receptors; Eur. J. Neurosci. 4 1362-1368 (1992)

- 1145 **Pilipenko AT, Ryabushko OP**; Instability constants of complexes formed by zinc with some dimercatoalkanesulfonic acids; Ukr. Khim. Zh. 33(4) 52-56 (1973)
- 1146 **Pilipenko AT, Ryabushko OP, Makarenko TK**; The application of thiols in analysis of instability constants of lead complexe with several dimercaptoalkanesulfonacids; Ukr. Khim. Zh. 34 (8) 59-61 (1968)
- 1147 **Pilipenko AT, Ryabushko OP**; Use of thiols in analysis of instability constants of mercury(II) with some dimercaptoalkane sulfonic acids; Ukr. Khim. Zhur. 32(6) 622-626 (1966) [Abstract]
- 1148 **Pingree SD, Simmonds PL, Rummel KT, Woods JS**; Quantitative evaluation of urinary porphyrins as a measure of kidney mercury content and mercury body burden during prolonged methylmercury exposure in rats; Toxicol. Sci. 61(2) 234-240 (2001)
- 1149 **Pingree SD, Simmonds PL, Woods JS**; Effects of 2,3-dimercapto-1-propanesulfonic acid (DMPS) on tissue and urine mercury levels following prolonged methylmercury exposure in rats; Toxicol. Sci. 61(2) 224-233 (2001)
- 1150 **Pirker C, Petzl D H, Rodinger G, Wekkeli M, Rosenkranz A R, Koller D, Jarisch R, Götz M**; Therapy-resistant mercury contacteczema: A treatment trial with 2,3-dimercaptopropan-1-sulphonate; Arch. Dermatol. Res. 283(1) 25 (1991)
- 1151 **Pirmanova NS, Ablanova EK, Ospanov KK**; Stability of Ni(II)unithioloate complexes in aqueous solution; Izv. Nats. Akad. Nauk. Kaz, Ser. Khim (4) 39-44 (1993) [Abstract]
- 1152 **Planas-Bohne F**; Verteilungskoeffizient verschiedener Metallchelate; Unveröffentlichte Ergebnisse (1991)
- 1153 **Planas-Bohne F**; Removal of cadmium by chelating agents; Plzen. Lek. Sborn. 49(Suppl.) 13-17 (1985)
- 1154 **Planas-Bohne F, Lehmann M**; Influence of chelating agents on the distribution and excretion of cadmium in rats; Toxicol. Appl. Pharmacol. 67(3) 408-416 (1983)
- 1155 **Planas-Bohne F, Shand E, Taylor DM**; The effects of dimercaptosuccinic acid and other chelating agents on the retention of platinum in the rat kidney after treatment with cisplatin; Cancer Chemother. Pharmacol. 9(2) 120-121 (1982)
- 1156 **Planas-Bohne F, Taylor DM, Volf V**; Neue Möglichkeiten der Dekorporationstherapie; KFK-Nachrichten 13(1-2) 112-115 (1981)
- 1157 **Planas-Bohne F, Olinger H**; The interaction of chelating agents with methylmercuric chloride bound to erythrocytes; Biochem. Pharmacol. 30 667-699 (1981)
- 1158 **Planas-Bohne F**; The effect of 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate and dimercaptosuccinic acid on the distribution and excretion of mercuric chloride in rats; Toxicology 19(3) 275-278 (1981)
- 1159 **Planas-Bohne F**; The influence of chelating agents on the distribution and biotransformation of methylmercuric chloride in rats; J. Pharmacol. Exp. Ther. 217(2) 500-504 (1981)
- 1160 **Planas-Bohne F, Gabard B, Schäffer EH**; Toxicological studies on sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate in the rat; Arzneimittelforschung 30(8) 1291-1294 (1980)
- 1161 **Planas-Bohne F**; Chelate treatment in acute cadmium poisoning; Experientia 36 1001-1002 (1980)
- 1162 **Planas-Bohne F**; Dekorporation von Schwermetallen, insbesondere Quecksilber; Umweltchemikalien (Vortragsveranstaltung der AGF), Bonn (1979)
- 1163 **Planas-Bohne F**; Influence of several chelating agents on the excretion and organ concentration of copper in the rat; Toxicol. Appl. Pharmacol. 50(2) 1092-345 (1978)
- 1164 **Planas-Bohne F**; The effect of mercuric chloride on the excretion of two urinary enzymes in the rat; Arch. Toxicol. 37(3) 219-225 (1977)
- 1165 **Planas-Bohne F**; The excretion of two renal enzymes as influenced by mercuric chloride and DMPS; IN: Clinical chemistry and chemical toxicology of metals, SS Brown (Ed.) Amsterdam, Elsevier/North-Holland, pp 119-122 (1977)
- 1166 **Playford RJ, Matthews CH, Campbell MJ, Delves HT, Hla KK, Hodgson HJ, Calam J**; Bismuth induced encephalopathy caused by tri potassium dicitrato bismuthate in a patient with chronic renal failure; Gut 31(3) 359-360 (1990)
- 1167 **Pleva J**; Dental mercury-a public health hazard; Rev. Environ. Health 10(1) 1-27 (1994)
- 1168 **Pochinok TV, Tarakhovskiy ML, Portnyagina VA, Denisova MR, Vonsyatsky VA, Aleksandrova AN**; A rapid method for the determination of the antioxidant activity of drugs; Khim. Farm. Zh. 19(5) 565-569 (1985) [Abstract]
- 1168a **Podosinovicova NP, Petrov VV, Belyaev VA, Bepalova AY, Trefilov VV, Dolgo-Saburov VB**; Daphnia Magna (Straus) a new test object for modeling dopaminergic neurotransmission deficiency induced by the selective neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine; Eksp. Klin. Farmakol. 70(4) 20-22 (2007) [Abstract]
- 1169 **Poltabekova GP, Tusupbekova, AS; Ospanov KK; Nitalina AS, Ivanova EV**; Reaction of bismuth(III)halides with unithiol in hydrogen halides; Koord. Khim. 18(9) 927-929 (1992) [Abstract]
- 1170 **Poluboyarinova ZI, Streltsova VN**; The mechanism of functional and morphological changes of the kidneys in rats treated with unithiol for radiation sickness ²¹⁰Po; Med. Radiol 9(7) 22-27 (1964) [Abstract]
- 1171 **Poluboyarinova ZI**; The effect of unithiole on the renal function of dogs affected with ionizing radiation; Med. Radiol (6) 44-50 (1963) [Abstract]
- 1172 **Poon WT, Chan K, Lo MH, Yip KK, Lee T, Chan AYW**; A case of tetramine poisoning: a lethal rodenticide; Hong Kong Med. J. 11(6) 507-509 (2005)
- 1173 **Porru S, Alessio L**; The use of chelating agents in occupational lead poisoning; Occup. Med. 46(1) 41-48 (1996)
- 1174 **Portnyagina VA, Fedorova IP, Pochinok TV, Tarahovskii ML, Zadorozhnaya TD, Yatsenko KV**; Microcapsules of sodium 2,3-dimercaptopropane sulfonate (unithiol); Farmatsiya (2) 24-27 (1991) [Abstract]
- 1175 **Postnikov AV**; Unithiol in the treatment of secondary amyloidosis patients; Ter. Arkh. 56(10) 115-116 (1984) [Abstract]

- 1176 **Pöthig J**; Orientierende Untersuchungen auf dem Gelände der ehemaligen Heeresmunitionsanstalt St. Georgen; Tiefbau (2) 81-86 (2006)
- 1176a **Pouls G, Pouls M**; The chelation controversy: How to safely detoxify; Basic Health Publications, Inc., p.23 (2005)
- 1177 **Probst T, Probst A, Judmaier G, Vogel W**; Morbus Wilson; Dtsch. Med. Wochenschr. 121(9) 280-284 (1996)
- 1178 **Prochazkova J, Sterzl I, Kucerova H, Bartova J, Stejskal VD**; The beneficial effect of amalgam replacement on health in patients with autoimmunity; Neuro Endocrinol. Lett. 25(3) 211-218 (2004)
- 1179 **Proksch E, Kölmel K**; Zinkmangelsyndrom als Nebenwirkung von Chelatbildnern; Dtsch. Med. Wochenschr. 110(25) 1001-1003 (1985)
- 1180 **Pronczuk de Garbino J, Haines JA, Jacobsen D, Meredith T**; Evaluation of antidotes: Activities of the international programme on chemical safety; J. Toxicol. Clin. Toxicol. 35(2) 125-126 (1997)
- 1181 **Proskuryakov SY, Fedorovskaya EO, Ryabchenko NI, Poverenny AM**; The effect of unithiol on the antineoplastic and antimetastatic activity of N-methylformamide; Vopr. Med. Khim. 39(3) 32-34 (1993) [Abstract]
- 1182 **Provotorov VM, Zizemskaia EV**; The clinical efficacy of treating patients with acute pneumonias by using drug and quantum correction of the lipid peroxidation-antioxidant system; Ter. Arkh. 64(3) 29-32 (1992) [Abstract]
- 1183 **Pscheidl H**; Amalgam und andere Zahnmetalle: Versuch einer kritischen Darstellung aus ganzheitlicher Sicht; <http://people.freenet.de/amalgam/spiegel/heinz.htm> (1997)
- 1184 **Pscheidl H**; Amalgamvergiftung - eine chronische Krankheit und ihre Therapie; ACD 3(4) 153-166 (1994)
- 1185 **Pscheidl H**; Verträglichkeit zahnärztlicher Werkstoffe aus homöopathischer Sicht; ACD 3(3) 145-147 (1994)
- 1186 **Pudill R, Siebeck HJ, Köbberling J, Schubert GE**; Therapie und klinisch-toxikologische Verlaufskontrolle einer tödlich verlaufenden Kaliumbichromat-Vergiftung; GIT Labor-Medizin 12(10) 469-473 (1989)
- 1187 **Pzheusskaia LD**; Disintoxication therapy of patients with nonspecific inflammatory diseases of the female genital organs; Akush. Ginekol. (4) 30-34 (1977) [Abstract]
- 1188 **Qiu Z, Lan H, Zhang S, Xia Y, Huang S**; Antidotal effects of vitamin B₆ and sodium dimercaptopropane sulfonate on acute poisoning with tetramethylene disulphotetramine in animals; Zhonghua Nei Ke Za Zhi 41(3) 186-188 (2002) [Abstract]
- 1189 **Qiu Q, Miao X, Lu Z, Hu G**; Influences of sodium dimercaptopropane sulfonate on superoxide dismutase, xanthine oxidase, and catalase in acute dimethyl formamide poisoning mice; Zhongguo Jijiu Yixue 26(5) 354-356 (2006) [Abstract]
- 1190 **Quig DW**; Assessment of toxic metal body burden: Ammunition, hot topics, and food for thought; Townsend Letter June 2007
- 1191 **Quig DW**; Basic pharmacology of DMSA, DMPS and Ca-EDTA; www.autismone.com/uploads/David%20Quig%20PhD%20AO%202007%20presentation.ppt (2007)
- 1192 **Quig DW**; Heavy metal toxicity. Environmental sources and their pathophysiology in illness; 3rd International Medical Convention for Complementary/Alternative Medicine, Niagara Falls (2002)
- 1193 **Quintans LN, Castro GD, Castro JA**; Effects of several plant polyphenols and sulfur containing chemicals in the rat testicular microsomal biotransformation of ethanol to acetaldehyde; Biocell 27(Suppl.1) 112 (2003)
- 1194 **Quondamatteo F, Krick W, Hagos Y, Kruger MH, Neubauer-Saile K, Herken R, Ramadori G, Burckhardt G, Burckhardt BC**; Localization of the sulfate-anion exchanger (SAT-1) in rat liver; Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 290(5) g1075-g1081 (2006)
- 1195 **Rabenstein DL, Arnold AP, Guy RD**; ¹H-NMR study of the removal of methylmercury from intact erythrocytes by sulphydryl compounds; J. Inorg. Biochem. 28(2-3) 279-287 (1986)
- 1196 **Rabenstein DL, Isab AA, Kadima W, Mohanakrishnan P**; A proton nuclear magnetic resonance study of the interaction of cadmium with human erythrocytes; Biochim. Biophys. Acta 762 531-541 (1983)
- 1197 **Rabenstein DL, Reid RS, Isab AA**; ¹H-NMR study of the effectiveness of various thiols for removal of methylmercury from hemolyzed erythrocytes; J. Inorg. Biochem. 18(3) 241-251 (1983)
- 1198 **Rabenstein DL, Isab AA**; A proton nuclear magnetic resonance study of the interaction of mercury with intact human erythrocytes; Biochim. Biophys. Acta 721 374-384 (1982)
- 1199 **Radabaugh TR, Sampayo-Reves A, Zakharyan RA, Aposhian HV**; Arsenate reductase II. purine nucleoside phosphorylase in the presence of dihydrolipoic acid is a route for reduction of arsenate to arsenite in mammalian systems; Chem. Res. Toxicol. 15(5) 692-698 (2002)
- 1200 **Rael LT, Ayala-Fierro F, Carter DE**; The effects of sulfur, thiol, and thiol inhibitor compounds on arsine-induced toxicity in the human erythrocyte membrane; Toxicol. Sci. 55(2) 468-477 (2000)
- 1200a **Rahde AF, Bates N, Dargan P**; Monograph: Lead, inorganic; International Programme on Chemical Safety Evaluation (2007)
- 1201 **Rajagopalan PTR, Datta A, Pei D**; Purification, characterization, and inhibition of peptide deformylase from Escherichia coli; Biochemistry 36(45) 13910-13918 (1997)
- 1202 **Ramirez AV**; El cuadro clinico de la intoxicacion ocupacional por plomo; An. Fac. Med. Lima 66(1) 57-70 (2005) [Abstract]
- 1202a **Ramsak I**; Schwermetallausleitung mit DMPS (Praxiserfahrung); Med. J. Appl. Kinesiology 4 16-17 (1998)
- 1203 **Rau W, Planas-Bohne F, Taylor DM**; Two models for screening chelating agents for cadmium removal; Cell Biol. Toxicol. 5(1) 91-99 (1989)
- 1204 **Rau W, Planas-Bohne F**; Enhancement of the kidney Cd burden by SH-containing chelating agents; Biol. Trace Elem. Res. 21 227-231 (1989)
- 1205 **Rau W, Planas-Bohne F, Taylor DM**; Influence of several chelating agents on the distribution and binding of cadmium in rats; Hum. Toxicol. 6(6) 451-458 (1987)

- 1206 **Rau W**; Die Bedeutung der biochemischen Bindung von Cadmium in der Zelle für seine Mobilisierung; Dissertation Universität Heidelberg (1986)
- 1207 **Reichl FX, Wigger K, Kreppel H, Durner J, Schumann K, Singh P, Jones MM, Forth W**; Effect of new synthesized antidotes on the biliary and enteric excretion of arsenic in guinea pigs after injection with oxophenylarsine (PhAsO); IN: 18th Mengen-Spurenelem., Arbeitstag., 17-23 (1998), M Anke (Ed.), Verlag Harald Schubert, Leipzig, Germany (1998)
- 1208 **Reichl FX, Wigger K, Hunder G, Liebl B, Kreppel H, Kauth I, Forth W**; Effects of dimercaptopropanesulfonate (DMPS) and adsorbents on fecal excretion of arsenic in guinea-pigs after injection with As₂O₃ or phenylarseneoxide; Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol. (Suppl.) R130 (1996)
- 1209 **Reichl FX, Hunder G, Liebl B, Fichtl B, Forth W**; Effect of DMPS and various adsorbents on the arsenic excretion in guinea-pigs after injection with As₂O₃; Arch. Toxicol. 69(10) 712-717 (1995)
- 1210 **Reichl FX, Kreppel H, Szinicz L, Mückter H, Fichtl B, Forth W**; Effect of various antidotes on the biliary and intestinal excretion of arsenic in situ and into the feces in vivo in guinea-pigs after injection of As₂O₃; Arch. Toxicol. 69(1) 35-38 (1994)
- 1211 **Reichl FX, Mückter H, Kreppel H, Forth W**; Effect of various antidotes on biliary excretion of arsenic in isolated perfused livers of guinea pigs after acute experimental poisoning with As₂O₃; Pharmacol. Toxicol. 70(5 Pt 1) 352-356 (1992)
- 1212 **Reichl FX, Kreppel H, Forth W**; Pyruvate and lactate metabolism in livers of guinea pigs perfused with chelating agents after repeated treatment with As₂O₃; Arch. Toxicol. 65(3) 235-238 (1991)
- 1213 **Reichl FX, Kreppel H, Szinicz L, Mückter H, Fichtl B, Schumann K, Forth W**; Effect of chelating agents on biliary excretion of arsenic in perfused livers of guinea pigs pretreated with As₂O₃; Vet. Hum. Toxicol. 32(3) 223-226 (1990)
- 1214 **Reichl FX, Kreppel H, Szinicz L, Mückter H, Fichtl B, Schumann K, Forth W**; Effect of antidotes on pyruvate metabolism in perfused livers of guinea pigs after repeated As₂O₃-injections; Plzen. Sborn. 62(Suppl.) 79-80 (1990)
- 1215 **Reichl FX, Mückter H, Kreppel H, Fichtl B, Schumann K, Forth W**; Effect of metal binding agents on biliary excretion of arsenic in perfused livers of guinea pigs after As₂O₃ inextions; 6th International Trace Element Symposium, Leipzig, Vol. 4, pp.1032-1038 (1989)
- 1216 **Reigart JR, Roberts JR**; Arsenical Pesticides; Recognition and Management of Pesticide Poisonings", 5th Edition United States Environmental Protection Agency, Chapter 14, p. 126-136 (1999)
- 1217 **Remennik AG, Nepomnyashchikh LM, Remennik VI**; Progressive toxemia with acetaldehyde in a reactive form of alcohol withdrawal syndrome; Bull. Exp. Biol. Med. 139(6) 732-734 (2005)
- 1218 **Ren MS, Hu WB, Zhang Z, Ju SW, Fan YX, Wang GQ, Yang RM**; Copper-chelating therapeutic effect in Wilson disease with different clinical phenotypes and polymorphisms of ATP7B gene; World Journal of Gastroenterology 4(4) 530-532 (1998)
- 1219 **Rencova J, Vlkova A, Curik R, Holusa R, Vesela G**; Influence of heavy metals upon the retention and mobilization of polonium-210 in rats; Int. J. Radiat. Biol. 80(10) 769-776 (2004)
- 1220 **Rencova J, Volf V, Jones MM, Singh PK**; Decorporation of polonium from rats by new chelating agents; Radiat. Prot. Dosim. 53(1-4) 311-313 (1994)
- 1221 **Rencova J, Volf V, Jones MM, Singh PK**; Relative effectiveness of dithiol and dithiocarbamate chelating agents in reducing retention of polonium-210 in rats; Int. J. Radiat. Biol. 63(2) 223-232 (1993)
- 1222 **Rengby O, Johansson L, Carlson LA, Serini E, Vlamis-Gardikas A, Karsnas P, Arner ES**; Assessment of production conditions for efficient use of Escherichia coli in high-yield heterologous recombinant selenoprotein synthesis; Appl. Environ. Microbiol. 70(9) 5159-5167 (2004)
- 1223 **Renner G, Kramer HJ**; Studies on the oxygen toxicity after administration of chelate-forming agents in mice; Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 21(3) 115-117 (1983)
- 1224 **Rennie AC, McGregor-Schuerman M, Dale IM, Robinson C, McWilliam R**; Mercury poisoning after spillage at home from a sphygmomanometer on loan from hospital; Br. Med. J. 319(7206) 366-367 (1999)
- 1225 **Reuther H, Wildenauer DB, Weger N**; Interactions of the chelating agent 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate with red blood cells in vitro. II. Effects on metalloproteins; Chem. Biol. Interact. 42(2) 179-194 (1982)
- 1226 **Reuther H, Wildenauer D, Weger N**; Effects of DMPS on erythrocytes; unpublished results (1981)
- 1227 **Reuther H**; Erythrozyten als Modell für Wechselwirkungen von Pharmaka mit biologischen Membranen: 1 Aufnahme des Schwermetallantidots 2,3-Dimercaptopropan-1-sulfonat Natrium in Erythrozyten und Auswirkungen auf zytoplasmatische Proteine. 2 Reaktion des alkylierenden Zytostatikums Tris (2-chloräthyl)amin mit der Membran und Einfluß auf die Gestaltänderung von Erythrozyten; Universität Universität München (1982)
- 1228 **Riba-Adell M, Ballin L, Lafon M, Amourette-Martin C, Pasquier C, Fatome M**; Essais therapeutiques du DMPS administre per os chez radiocontamine par polonium-210; IN: SSA-1983-TS-4 [1983] 132/5, INIS Atomindex 15 No. 052 480 (1984)
- 1229 **Richardson GM**; Assessment of mercury exposure and risks from dental amalgam; Final Report Medical Devices Bureau, Environmental Health Directorate, Health Canada (1995)
- 1230 **Richter M, Cantin AM, Beaulieu C, Cloutier A, Larivee P**; Zinc chelators inhibit eotaxin, RANTES, and MCP-1 production in stimulated human airway epithelium and fibroblasts; Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 285(3) L719-L729 (2003)
- 1231 **Rimland B**; Background and Introduction to the Position Paper of the Consensus Conference On The Mercury Detoxification of Autistic Children; Autism Research Institute (2005)
- 1232 **Risher JF, Amler SN**; Mercury exposure: Evaluation and intervention. The inappropriate use of chelating agents in the diagnosis and treatment of putative mercury poisoning; NeuroToxicology 26(4) 691-699 (2005)

- 1233 **Robinson JPP, Cosivi O**; WHO guidance - Public health response to biological and chemical weapons; Second edition of Health aspects of chemical and biological weapons: report of a WHO Group of Consultants, World Health Organization, Geneva (2004)
- 1234 **Roessler G, Guilmette RA**; Why 210Po?; Health Phys. News 35(2) 1-9 (2007)
- 1235 **Romanov SS**; Unithiol as an antidote in pulmonary edema secondary to intravenous injection of silver nitrate; Farmakol. Toksikol. 30 237-238 (1967) [Abstract]
- 1236 **Rooney JPK**; The role of thiols, dithiols, nutritional factors and interacting ligands in the toxicology of mercury; Toxicology 234(3) 145-156 (2007)
- 1237 **Rossant CJ, Lindstrom J, Loring RH**; Effects of redox reagents and arsenical compounds on (³H)-cytisine binding to immunisolated nicotinic acetylcholine receptors from chick brain containing $\alpha_4\beta_2$ subunits; J. Neurochem. 62(4) 1368-1374 (1994)
- 1238 **Rozema TC**; The protocol for the safe and effective administration of EDTA and other chelating agents for vascular disease, degenerative disease and metal toxicity; J. Adv. Med. 10(1) 5-100 (1997)
- 1239 **Rothberg BS, Shin KS, Yellen G**; Movements near the gate of a hyperpolarization-activated cation channel; J. Gen. Physiol. 122(5) 501-510 (2003)
- 1240 **Rothberg BS, Shin KS, Phale PS, Yellen G**; Voltage-controlled gating at the intracellular entrance to a hyperpolarization-activated cation channel; J. Gen. Physiol. 119(1) 83-91 (2002)
- 1241 **Routledge PA, Bialas MC, Babar I, Smith SC, Hutchings AD, Lazarus JH**; Blood arsenic and chromium concentrations after dermal exposure to tannalysing fluid and the use of DMPS; J. Toxicol. Clin. Toxicol. 36(5) 494-495 (1998)
- 1242 **Ruble G, Chuanchu W, Squire RA, Gansow OA, Strand M**; The use of ²¹²Pb-labeled monoclonal antibody in the treatment of murine erythroleukemia; Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 34(3) 609-616 (1996)
- 1243 **Rudnitskaia EI**; Pathological changes in the organs of dogs during intravenous administration of high doses of unithiol; Farmakol. Toksikol. 31(1) 110-111 (1968) [Abstract]
- 1244 **Rukhadze R, Sanikidze T, Mirtskhulava M, Papava M**; Effect of Plaferon LB in ischemia/reperfusion of the pancreas; Ann. Biomed. Res. Edu. 3(2) 145-148 (2003)
- 1245 **Runow KD**; „Edelmetall“ Palladium als Zahnlegierungsbestandteil umstritten; Mineraloscope (1) 19-20 (1996)
- 1246 **Runow KD, Weber KM**; Gesundheitliche Störungen durch Schwermetalle in Dentallegierungen (Zinn, Palladium, Quecksilber, Blei, Cadmium); X. Int. Symposium für Umweltmedizin; Bad Emstal (1995)
- 1247 **Ruprecht J**; Problems in the supply of antidotes-A view from the pharmaceutical industry; Toxicology 233(1-3) 20-22 (2007)
- 1248 **Ryabushko OP, Pilipenko AT, Krivokhizina LA**; Instability constants of mercury(II) complexes with unithiol and its analogs; Ukr. Khim. Zh. 39(12) 93-94 (1973)
- 1249 **Ryabykh LD, Trokhimchuk VV**; Methods for quantitative determination of unithiol; Farmatsiya 32(3) 63-66 (1983) [Abstract]
- 1250 **Rysava R, Merta M, Tesar V, Hochmanova K, Pelcova D, Stejskalova A**; Membranous nephropathy in young diabetic man with mercury intoxication: Case report; Nephrol. Dialysis Transplant. 16(6) a54 (2001)
- 1251 **Sällsten G, Barregard L, Schütz A**; Clearance half life of mercury in urine after the cessation of long term occupational exposure: Influence of a chelating agent (DMPS) on excretion of mercury in urine; Occup. Environ. Med. 51(5) 1092-342 (1994)
- 1252 **Sabirova RA, Inoiatova FK, Gapparov OS**; Effects of SH-compounds on changes in the antioxidant enzyme activity in various tissues during acute pancreatitis; Eksp. Klin. Farmakol. 63(3) 33-35 (2000) [Abstract]
- 1253 **Saha KC**; Cutaneous malignancy in arsenicosis; Br. J. Dermatol. 145(1) 185 (2001)
- 1254 **Saha JC, Dikshit AK, Bandyopadhyay M, Saha KC**; A review of arsenic poisoning and its effects on human health; Crit. Rev. Environ. Sci. Technol. 29(3) 281-313 (1999)
- 1255 **Samoilov NN, Kublenko VG, Popov VG**; Experimental therapy of acute and subacute lithium chloride poisonings; Farmakol. Toksikol. 37(1) 102-105 (1974)
- 1256 **Sampayo-Reyes A, Radabaugh TR, Zakharyan RA, Aposhian HV**; Arsenate reductase II. Purine nucleoside phosphorylase in the presence of dihydroliipoic acid is a route for reduction of arsenate to arsenite in mammalian systems; 5th International Conference on Arsenic Exposure and Health Effects, San Diego, July 14-18 (2002)
- 1257 **Sandborgh-Englund G, Elinder CG, Johanson G, Lind B, Skare I, Ekstrand J**; The absorption, blood levels, and excretion of mercury after a single dose of mercury vapor in humans; Toxicol. Appl. Pharmacol. 150(1) 146-153 (1998)
- 1258 **Sandborgh-Englund G, Dahlqvist R, Lindelöf B, Söderman E, Jonzon B, Vesterberg O, Larsson KS**; DMSA administration to patients with alleged mercury poisoning from dental amalgams: a placebo-controlled study; J. Dent. Res. 73(3) 620-628 (1994)
- 1259 **Sanotsky VA, Zotova MG, Efimov VI, Rudnitskaia EI, Fedorovskii LL, Furaeva LP**; On the possibility of intravenous use of unithiol in high doses; Farmakol. Toksikol. 30(4) 480-482 (1967) [Abstract]
- 1260 **Santos FW, Rocha JB, Nogueira CW**; 2,3-Dimercaptopropanol, 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonic acid and meso-2,3-dimercaptosuccinic acid increase lead-induced inhibition of delta-aminolevulinic acid dehydratase in vitro and ex vivo; Toxicol. In Vitro 20(3) 317-323 (2006)
- 1261 **Santos FW, Goncales CE, Rocha JB, Nogueira CW**; 2,3-Dimercaptopropanol, 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonic acid and meso-2,3-dimercaptosuccinic acid acute administration differentially change biochemical parameters in mice; Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 96(4) 331-334 (2005)

- 1262 **Santos FW, Zeni G, Rocha J, do Nascimento PC, Marques MS, Nogueira CW**; Efficacy of 2,3-dimercapto-1-propanesulfonic acid (DMPS) and diphenyl diselenide on cadmium induced testicular damage in mice; *Food Chem Toxicol.* 43(12) 1723-1730 (2005)
- 1263 **Saravu K, Jose J, Bhat MN, Jimmy B, Shastry BA**; Acute ingestion of copper sulphate: A review on its clinical manifestations and management; *Indian J. Crit. Care Med.* 11(2) 74-80 (2007)
- 1264 **Sarc L, Jasek M**; DMPS in the treatment of chronic lead poisoning; *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 38(2) 252-253 (2000)
- 1265 **Saxe SR, Wekstein MW, Kryscio RJ, Henry RG, Cornett CR, Snowdon DA, Grant FT, Schmitt FA, Donegan SJ, Wekstein DR, Ehmann WD, Markesbery WR**; Alzheimer's disease, dental amalgam and mercury; *J. Am. Dent. Assoc.* 130(2) 191-199 (1999)
- 1266 **Saxena G, Flora SJS**; Lead-induced oxidative stress and hematological alterations and their response to combined administration of calcium disodium EDTA with a thiol chelator in rats; *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 18(4) 221-233 (2004)
- 1267 **Scarmoutzos LM, Boyd OE**; Environmental and toxicological concerns of dental amalgam and mercury; www.mvssolutions.com/mercury.pdf (2003)
- 1268 **Schaeffer M, Schöllmann C**; Risikofaktor Amalgam – Ein Problemstoff in der aktuellen Diskussion; *Schriftenreihe Umweltmedizin, Forum Medizin Verlagsgesellschaft* (1996)
- 1269 **Schäfer B**; Untersuchung zur Eignung von Dithiolen zur Ausschleusung von Arsen aus verschiedenen Organen bei der Maus; *Dissertation, Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München* (1993)
- 1270 **Schäfer B, Kreppel H, Reichl FX, Fichtl B, Forth W**; Effect of oral treatment with Bal, DMPS or DMSA arsenic in organs of mice injected with arsenic trioxide; *Arch. Toxicol.* 14(Suppl.) 228-230 (1991)
- 1271 **Schäfer SG**; Treatment of methylmercury poisoning by subchronic administration of sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate (DMPS); 2nd Int. Symp. Chelating Agents in Pharmacology Toxicology and Therapeutics, Pilsen (1987)
- 1272 **Schäfer SG, Storp M, Richter E**; Subchronic treatment with sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate in methylmercury poisoning; *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 29(4) 416 - 421 (1982)
- 1273 **Schaller KH, Schiele R**; Experiences with the antidote 2,3-dimercapto-1-propane sulfonic acid for the mobilization of mercury depots in the human organism as a diagnostic tool; 23rd Congress on Occupational Health, Montreal (1990)
- 1273a **Schauss MA**; How to assess environmental toxicity loads in your clientele; <http://www.markschauss.com/wp-content/uploads/2007/10/sacramento-nanp-presentation.pdf> (2007)
- 1274 **Scheuhammer AM, Cherian MG**; Effects of heavy metal cations, sulfhydryl reagents and other chemical agents on striatal D₂ dopamine receptors; *Biochem. Pharmacol.* 34(19) 3405-3413 (1985)
- 1275 **Scheurmann T**; Abklärung von chronischen Quecksilberintoxikationen bei Trägern von Amalgamfüllungen; *Dokumentation Institut Dr. Viollier, Basel* (1996)
- 1276 **Schiele R**; Berufskrankheiten - Durch chemische Einwirkungen verursachte Krankheiten: Metalle und Metalloide (Blei, Quecksilber, Arsen, Thallium ...); IN: *Arbeitsmedizin - Handbuch für Theorie und Praxis*, G Triebig, M Kentner, R Schiele (Eds.), Gentner Verlag, Stuttgart, 163-202 (2003)
- 1277 **Schiele R**; Arbeitsmedizinische Bewertung der Ergebnisse biomonitorischer Analysen; IN: *Biomonitoring in der Praxis - Tb 140 "Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin"* 32-38 (2002)
- 1278 **Schiele R**; Arbeitsbedingte Quecksilber-Intoxikation - Arbeiten unter Einwirkung von Quecksilber und seinen Verbindungen; *Leitlinien Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM)*; www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/quecksilber (1998)
- 1279 **Schiele R**; Amalgamfüllungen - Umweltgift im Mund? Zum aktuellen Stand der Diskussion; IN: *Bericht über die 33. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Umweltmedizin e.V. - G Triebig, O Stelzer (Eds.) - Genter Verlag Stuttgart* - 105-109 (1993)
- 1280 **Schiele R**; Toxikologische Aspekte der Amalgam-Füllungen; IN: *Neue Füllungsmaterialien, Indikation und Verarbeitung*, Hrsg. Akademie Praxis und Wissenschaft in der DGZMK, Hanser Verlag München S. 9-19 (1990)
- 1281 **Schiele R, Schaller KH**; Einsatz des Komplexbildners DMPS (Dimaval) zur Feststellung von Quecksilber-Speicherungen; IN: *Berufskrankheiten, Krebserzeugende Arbeitsstoffe, Biological Monitoring, Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin e.V., 30. Jahrestagung*, F Schuckmann, S. Schopper-Jochum (Eds.), Gentner Verlag Stuttgart, 379 – 382 (1990)
- 1282 **Schiele R, Schaller KH, Welte D**; Mobilisation von Quecksilber-Speicherungen im Organismus mittels DMPS (Dimaval); *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.* 24(11) 249-251 (1989)
- 1283 **Schiele R, Kröncke A**; Quecksilber-Mobilisation durch DMPS (Dimaval®) bei Personen mit und ohne Amalgamfüllungen; *Zahnärztl. Mitt.* 79(17) 1866-1868 (1989)
- 1284 **Schiele R, Kröncke A**; Stellungnahme; *Die Zahnarztwoche* (45) 13 (1989)
- 1285 **Schiele R**; Toxikologie metallischer Werkstoffe in der Zahnheilkunde; IN: *"Umwelt, Arbeitswelt, Gesundheit"*, Hrsg. Akademie Praxis und Wissenschaft in der DGZMK, Hanser Verlag München, S. 25-37 (1988)
- 1286 **Schilling U, Mück R, Heidemann E**; Bleiintoxikation durch Einnahme ayurvedischer Arzneimittel; *Med. Klinik* 99(8) 476-480 (2004)
- 1287 **Schirren C**; Bedeutung von Umwelteinflüssen in der Andrologie und Reproduktionsmedizin; *Hautnah Dermatologie* 13(6) 394-400 (1997)
- 1288 **Schiwara HW**; Rationelle Diagnostik bei Umweltbelastung mit toxischen Schwermetallen; *Z. Umweltmed.* 7(5) 285-291 (1999)
- 1289 **Schiwara HW**; Schwermetallbelastungen durch Amalgamfüllungen und andere Dentallegierungen; IN: *NATUM Naturheilkunde und Umweltmedizin in der Frauenheilkunde*, W Behrendt, I Gerhard (Eds.) Hippokrates Verlag, Stuttgart, 57-65 (1996)
- 1290 **Schiwara, HW, Gerhard I**; Korrelation der Quecksilberausscheidung vor und nach DMPS-Gabe; *Öffentliche Expertenanhörung BfArM, Berlin* (1994)

- 1291 **Schiwara HW, Dauderer M, Kirchherr H, Heß C, Harders B, Hoppe HW, Molsen C, Engler J, Scholze M, Buchterkirche B, Buchterkirche C**; Bestimmung von Kupfer, Quecksilber, Methylquecksilber, Zinn, Methylzinn und Silber in Körpermaterial von Amalgamträgern; *Klin. Labor* 38(9) 391-403 (1992)
- 1292 **Schleicher P, Bannasch L, Kistner A, Schrauzer GN**; Immunologischer Status bei quecksilberbelasteten Patienten - Der Status vor und nach Detoxifikationstherapie mit den Spurenelementen Zink und Selen; *Notabene Medici* 23(12) 426-431 (1993)
- 1293 **Schleicher P, Bannasch L**; Immunschäden durch Toxine; *Argumente + Fakten der Medizin* 05 (1992)
- 1294 **Schleicher W**; Untersuchungen zur Verteilung und Dekorporation von anorganischem Quecksilber. In-vivo-Versuche mit Ratten, in-vitro-Experimente mit Humanserum; *Dissertation Universität Karlsruhe* (1977)
- 1295 **Schmid I, Paulweber B, Pechböck W, Oberkofler H, Patsch W**; Eine spät erkannte Bleiintoxikation; *Toxichem. Krimtech.* 67(3) 96-97 (2000)
- 1296 **Schmidt E, Becker HD, Domres B**; Aktivitäten auf Bundesebene zur Vorsorge von bioterroristischen Anschlägen; *Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz* 46(11) 997-1000 (2003)
- 1297 **Schmidt I, van Spanning RJ, Jetten MS**; Denitrification and ammonia oxidation by *Nitrosomonas europaea* wild-type, and NirK- and NorB-deficient mutants; *Microbiology* 150(Pt 12) 4107-4114 (2004)
- 1298 **Schmidt I, Steenbakkers PJM, op den Camp HJM, Schmidt K, Jetten MSM**; Physiologic and proteomic evidence for a role of nitric oxide in biofilm formation by *Nitrosomonas europaea* and other ammonia oxidizers; *J. Bacteriol.* 186(9) 2781-2788 (2004)
- 1299 **Schmidt I, Zart D, Bock E**; Gaseous NO₂ as a regulator for ammonia of *Nitrosomonas eutropha*; *Antonie van Leeuwenhoek* 79(3-3) 311-318 (2001)
- 1300 **Schöllhorn SV**; Amalgamstudie über den zeitlichen Verlauf der Quecksilberausscheidung nach Gabe des Medikamentes DMPS bei Personen mit und ohne Amalgamfüllungen; *Dissertation Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz* (1995)
- 1300a **Scholz H**; Amalgam und (k)ein Ende? Ein Update auf dem Weg zur metallfreien Zahnmedizin; *Co'med* (10) 1-3 (2007)
- 1301 **Schott K**; Toxisch-metabolische Enzephalopathien; IN: *Neurologische Therapie*, Dickgans, Brandt, Diener (Eds.) Kohlhammer-Verlag (1987)
- 1302 **Schrauzer GN**; Quecksilber-Selen-Wechselwirkungen und das Zahnamalgam-Problem; IN: *Status Quo and Perspectives of Amalgam and other Dental Materials*; LT Friberg, GN Schrauzer (Eds.); Georg-Thieme Verlag, Stuttgart, New York; pp.106-118 (1995)
- 1303 **Schroth R**; „Schleichende Quecksilbervergiftung“-Möglichkeiten und Grenzen der kausalen Ursachenzuschreibung; *Pressekonferenz: Quecksilberbelastung durch Amalgam-Zeit zum Handeln*, Bühl/Baden-Baden (1996)
- 1304 **Schrott E**; Aus der täglichen Praxis: Amalgamvergiftung - ayurvedische Behandlung linderte Leiden; *Der Naturarzt* (5) 26-29 (1994)
- 1305 **Schubert J**; Therapy of plutonium and cadmium poisoning by combinations of chelating agents; IN: *Biological Aspects of Metals and Metal-related Diseases* B Sarkar (Ed.); Raven Press, New York, pp. 279-307 (1983)
- 1306 **Schubert J, Derr SK**; Mixed ligand chelate therapy for plutonium and cadmium poisoning; *Nature* 275(5678) 311-313 (1978)
- 1307 **Schuetz A, Molin M, Nilsson A, Skerfving S, Sällsten G**; Does a mobilization with 2,3-dimercaptopropane sulfonate reflect the body burden of mercury; 23rd Congress on Occupational Health, Montreal (1990)
- 1308 **Schulte-Uebbing C**; Umweltbedingte Frauenkrankheiten; Sonntag-Verlag, Stuttgart (1996)
- 1308a **Schulz A, Höfler M**; Monoblate metal dithiolates preparations containing them and their use; *US Patent* 5705664 (1998)
- 1309 **Schulz M, Drath C, Ihrig A, Triebig G**; Zur Frage einer Bleiintoxikation als Berufskrankheit bei Korrosionsschutzarbeitern; *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 40(1) 4-10 (2005)
- 1310 **Schulz M, Ihrig A, Zimmer H, Triebig G**; Untersuchung zum diagnostischen Stellenwert der Bleimobilisation nach einer mehrwöchigen hohen Bleibelastung; *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 40(3) 173-174 (2005)
- 1311 **Schuurs A, Exterkate R, ten Cate JM**; Biological mercury measurements before and after administration of a chelator (DMPS) and subjective symptoms allegedly due to amalgam; *Europ. J. Oral Sciences* 108(6) 511-522 (2000)
- 1312 **Schweinsberg F, Wascher E, Dietz K, Heinzow B**; Umgang mit Kritik an wissenschaftlichen Publikationen; *Umweltmed. Forsch. Prax.* 5(2) 65-66 (2002)
- 1313 **Schweinsberg F**; Gesundheitliche Bewertung von Quecksilber in der Umweltmedizin durch Human-Biomonitoring; *Umweltmed. Forsch. Prax.* 3(4) 211 (1998)
- 1314 **Schweinsberg F**; Risk estimation of mercury intake from different sources; *Toxicol. Lett.* 72 345-351 (1994)
- 1315 **Schweinsberg F, Herrmann M, Widon B, Ostertag A, Pickert A, Wiethölter H**; Quecksilberbelastung durch Amalgam und Beruf - Messen und Bewerten, *Forum Städte Hyg.* 43(2) 73-76 (1992)
- 1316 **Schweisfurth H, Schmidt M, Leppert R, Brugger E, Maiwald L**; Value of determination of kinase II in bronchoalveolar lavage fluid; *Adv. Exp. Med. Biol.* 198(A) 523-528 (1986)
- 1317 **Schwenk M, Kluge S, Jaroni H**; Toxicological aspects of preparedness and aftercare for chemical-incidents; *Toxicology* 214(3) 232-248 (2005)
- 1318 **Schwohl T, Schroeder B, Müller-Esch G, Djongalic H**; Zur Quecksilberelimination mittels Hämofiltration und Hämo-perfusion bei akuter Sublimatintoxikation; *Intensivmedizin* 25 198-201 (1988)
- 1318a **Scott BR**; Health risk evaluations for ingestion exposure of humans to Polonium-210; *Dose Response*; 5 94-122 (2007)

- 1319 **Sedov KR, Bobovskaia LG**; Correction of sulfhydryl group level in patients with diabetes mellitus; *Klin. Med.* 56(8) 61-65 (1978) [Abstract]
- 1320 **Seidel A**; Metabolism and toxicology of polonium and its removal from the body; IN: *Gmelin Handbook of Inorganic and Organometallic Chemistry*, 8th Edn., Polonium Supplement Vol. 1; KC Buschbeck, C Keller (Eds.), Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, pp. 251-274 (1990)
- 1321 **Seidel D, Catsch A, Schweer KH**; Dekorporation von Radionukliden (Untersuchungen an Radiumradionuklid); *Strahlentherapie* 122 595-610 (1963)
- 1322 **Seidel HJ**; Praxis der Umweltmedizin. Grundlagen, Fakten und Informationen für einen verantwortungsvollen Umgang mit Umwelt und menschlicher Gesundheit; Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1998)
- 1323 **Seropyan KA**; Amounts of glutathione in the blood of patients with psoriasis and Unithiol treatment; *Vestn. Dermatol. Venerol.* 37(11) 33-35 (1963) [Abstract]
- 1324 **Shafer TJ**; Effects of Cd²⁺, Pb²⁺ and CH₃Hg⁺ on high voltage-activated calcium currents in pheochromocytoma (PC12) cells: Potency, reversibility, interactions with extracellular Ca²⁺ and mechanisms of block; *Toxicol. Lett.* 99(3) 207-221 (1998)
- 1325 **Shakhnazarov AM**; On the effective use of unithiol in combination with ephedrine in acute enteral sodium bichromate poisoning; *Gig. Tr. Prof. Zabol.* (8) 38-43 (1978) [Abstract]
- 1326 **Shander D, Ahluwalia GS, Marks-Del Grosso D**; Method of reducing hair growth employing sulfhydryl active compounds; US Patent 6743419 (2004)
- 1327 **Shannon M**; Lead poisoning treatment - A continuing need (commentary); *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 39(7) 661-663 (2001)
- 1328 **Shapovalova EN, Ofitserova MN, Savostyanova EV, Shpigun OA**; Ion-pair chromatography of metal complexes of unithiol in the presence of quaternary phosphonium salts; *J. Anal. Chem.* 56(2) 160-165 (2001)
- 1329 **Shareeff M, Bhat YM, Adabala R, Raoof S**; Shortness of breath after suicide attempt; *Chest* 118(3) 837-838 (2000)
- 1330 **Sharkawy AA, Abd-Elghaffar SK, Omar HM**; Efficacy of 2,3-dimercaptopropanol (BAL) and 2,3-dimercapto-1-propane sulfonate (DMPS) on long-term mercuric chloride exposure in rats: Toxicological and pathological studies; *Environmental Encyclopedia for Assiut University* (2000)
- 1331 **Sharma BL, Khandelwal S, Kachru DN, Singh S, Tandon SK**; Chelation in metal intoxication. XXV Mercapto-acrylic acids as antidotes of lead and nickel toxicity; *Jpn. J. Pharmacol.* 45(3) 295-302 (1987)
- 1332 **Shemanova LP**; Use of unithiol for prophylaxis of the ototoxic effect of corrosive mercuric chloride; *Zh. Ushn. Nos. Gorl. Bolezn.* (4) 8-11 (1975) [Abstract]
- 1333 **Shi Y, Littlejohn D, Chang SG**; Kinetics of NO-absorption in aqueous iron(II)-bis(2,3-dimercapto-1-propane-sulfonate) solutions using a stirred reactor; *Ind. Eng. Chem. Res.* 35(5) 1668-1672 (1996)
- 1334 **Shinobu LA, Jones MM, Basinger MA, Mitchell WM, Wendel D, Razzuk A**; In vivo screening of potential antidotes for chronic cadmium intoxication; *J. Toxicol. Environ. Health* 12(4-6) 757-765 (1983)
- 1334a **Shiri R, Ansari M, Ranta M, Falah-Hassani K**; Lead poisoning and recurrent abdominal pain; *Ind. Health* 45(3) 494-496 (2007)
- 1335 **Shleikin AG, Gorkova LB, Pozhilenkova KS, Zvezdochkin AG**; Mechanism of changes in amine binding to plasma proteins during allergy; *Vopr. Med. Khim.* 35 (2) 86 - 89 (1989) [Abstract]
- 1336 **Shleikin AG, Zubzhitskii IN, Baskovich GA, Kolmakov VN, Rodionova LP**; Effect of unithiol and acetylcysteine on lipid peroxidation and the erythrocyte antioxidant system in sensitized guinea pigs; *Bull. Exp. Biol. Med.* 103 (5) 548 - 550 (1987) [Abstract]
- 1337 **Shtelmakh NI, Sidorov AP, Leonteva FS, Riabkova LP, Gulida TI**; Comparative treatment effectiveness with chlortazol and unithiol preparations in rheumatoid arthritis; *Vrach. Delo.* (1) 49-52 (1982) [Abstract]
- 1338 **Shvarts GI, Paskhina TS, Egorova TP, Eliseeva YE, Pavlikhina LV**; Molecular-biological problems of the creation of drugs and study of the mechanism of their action; *Pharm. Chem. J.* 15 537-541 (1982)
- 1339 **Shvarts GI**; Action of paminin and drugs influencing kinin metabolism on painful reactions in mice; *Farmakol. Toksikol.* 44(5) 606-611 (1981) [Abstract]
- 1340 **Shvarts GI**; Comparative evaluation and analysis of the bradykinin-potentiating properties of D-penicillamine and other thiol and non-thiol kininase inhibitors; *Farmakol. Toksikol.* 44(3) 327-330 (1981) [Abstract]
- 1341 **Shymanskyy I, Kuchmerovska T, Donchenko G, Veliky M, Kuchmerovskyy M, Pakyrbaeva L**; Nicotinamide and aldose reductase inhibitors in correction of diabetes-related oxidative stress; *Diabetologia* 45(Suppl.2) A324 (2002)
- 1342 **Siblerud RL, Kienholz E, Motl J**; Evidence that mercury from silver dental fillings may be an etiological factor in smoking; *Toxicol. Lett.* 68(3) 307-310 (1993)
- 1343 **Siddiqi NJ, Alhomida AS**; Effect of mercuric chloride on urinary excretion of free hydroxyproline; *Med. Sci. Monit.* 12(3) BR95-101 (2006)
- 1344 **Siddiqi NJ, Alhomida AS**; Effect of mercuric chloride on various hydroxyproline fractions in rat serum; *Mol. Cell. Biochem.* 271(1-2) 159-165 (2005)
- 1345 **Siefert K**; Veränderungen der Quecksilberausscheidung im Dimercaptopropion-sulfonsäure-Mobilisationstest durch Einnahme von Vitaminen und Spurenelementen oder von organotropen Homöopathika im Vergleich mit einer Kontrollgruppe; *Dissertation Universität Heidelberg* (2001)
- 1346 **Siemann S, Clarke AJ, Viswanatha T, Dmitrienko GI**; Thiols als classical and slow-binding inhibitors of IMP-1 and other binuclear metallo-β-lactamases; *Biochemistry* 42 1673-1683 (2003)
- 1347 **Siems WG, Krämer K, Grune T**; Störungen im Glutathionsystem und klinische Konsequenzen; *Pharm. Ztg.* 141(46) 11-22 (1996)
- 1348 **Simkiss D**; Traditional remedies in lead poisoning; *J. Trop. Pediatr.* 49(1) 2-3 (2003)

- 1349 **Simmons-Willis TA, Koh AS, Clarkson TW, Ballatori N**; Transport of a neurotoxicant by molecular mimicry: The methylmercury-L-cysteine complex is a substrate for human L-type large neutral amino acid transporter (LAT) 1 and LAT2; *Biochem. J.* 367(1) 239-246 (2002)
- 1350 **Simson TF, Rozhdestvenskaya ZB**; Electrochemical studies of sulphide and oxide minerals; *Zh. Anal. Khim.* 36 1933-1938 (1981) [Abstract]
- 1351 **Simunek T, Hrdina R, Klimtova I, Gersl V, Machackova J, Ponka P, Kaplanova J, Mazurova Y**; 2,3-Dimercaptopropane-1-sulphonate and pyridoxal-isonicotinoyl-hydrazone: comparison of cardiovascular effects of two metal-chelating agents in rabbits; *Fundam. Clin. Pharmacol.* 123(Suppl.1) 15 (2001)
- 1352 **Skakun NP, Moroz GS, Tsilyurik IT, Volkova LA, Oleinik AV, Kovalchuk SF, Kudin IT**; Excretory function of the liver with an allyl alcohol lesion and the antioxidant correction of the disorders; *Farmakol. Toksikol.* 50(1) 100-103 (1987) [Abstract]
- 1353 **Skakun NP, Kovalchuk SF**; Effectiveness of antioxidants in a combined carbon tetrachloride and ethanol lesion of the liver; *Farmakol. Toksikol.* 50(3) 97-99 (1987) [Abstract]
- 1353a **Skoblo RM, Lätzsch I**; Funktionsteste; www.iflb.de/files/PDF/Aerzte/funktionsteste_x.pdf (2007)
- 1354 **Skomorokhova TN, Prokhorova II, Eidelshtein SI, Borisov VP, Seletskaja LI**; Effect of complexons on the function of ciliary epithelium; *Vestn. Otorinolaringol.* (3) 65-68 (1976) [Abstract]
- 1355 **Slikkerveer A, Noach LA, Tytgat GNJ, Van der Voet GB, De Wolff FA**; Comparison of enhanced elimination of bismuth in humans after treatment with meso-2,3-dimercaptosuccinic acid and D,L-2,3-dimercaptopropane-1-sulfonic acid; *Analyst* 123(1) 91-92 (1998)
- 1356 **Slikkerveer A, Jong HB, Helmich, RB, de Wolff FA**; Development of a therapeutic procedure for bismuth intoxication with chelating agents; *J. Lab. Clin. Med.* 119(5) 529-537 (1992)
- 1357 **Smirnov AV, Dobronravov VA, Zhloba AA, Golubev RV**; Method for the treatment of hyperhomocysteinemia in patients with chronic renal insufficiency and treated by hemo-dialysis or hemo-filtration; *PATENT RU 2281090* (2005) [Abstract]
- 1358 **Smith PG**; Arsenic biotransformation in terrestrial organisms - A study of the transport and transformation of arsenic in plants, fungi, fur and feathers, using conventional speciation analysis and X-ray absorption spectroscopy; Thesis Biology Department of Queen's University Kingston, Ontario, Canada (2007)
- 1359 **Smith PG, Koch I, Gordon R, Mandoli DF, Chapman BD, Reimer KJ**; X-ray absorption near-edge structure analysis of arsenic species for application to biological environmental samples; *Environ. Sci. Technol.* 39(1) 248-254 (2005)
- 1360 **Smith RM, Martell AE**; Critical stability constants, Volume 6: Second supplement; Plenum Press, New York, London
- 1361 **Smrz P**; Amalgam - ein unnötiger Krankheitsherd; *Dtsch. Zschr. Biologische Zahnmedizin* (5) 109-115 (1989)
- 1362 **Soares FA, Farina M, Santos FW, Souza D, Rocha JB, Nogueira CW**; Interaction between metals and chelating agents affects glutamate binding on brain synaptic membranes; *Neurochem. Res.* 28(12) 1859-1865 (2003)
- 1363 **Sobolevsky AI, Yelshansky MV, Wollmuth LP**; The outer pore of the glutamate receptor channel has 2-fold rotational symmetry; *Neuron* 41(3) 367-378 (2004)
- 1364 **Sobolevsky AI, Rooney LA, Wollmuth LP**; Staggering of Subunits in NMDAR Channels; *Biophys. J.* 83(6) 3304-3314 (2002)
- 1365 **Softova E, Belcheva A, Mangarova M**; Comparative study of the influence of mono- and dithiol antidotes upon renal structural changes and urea level in acute mercury intoxication; *Scr. Sci. Med.* 21 13-17 (1984)
- 1366 **Softova E, Mangarova M, Belcheva A**; Influence of unithiol upon the progress of renal regenerative process of subchronic mercury intoxication; *Scr. Sci. Med.* 20 28-32 (1983)
- 1367 **Sokolovskii VV, Danchia II, Avetisyan TK**; Poisoning of a platinum catalyst during liquid-phase hydrogenation under hydrogenation pressure; *Zh. Prikl. Khim.* 56(11) 2460-2463 (1983)
- 1368 **Sokolovskii VV, BelozeroVA LA, Ogurtsova RE**; Quantitative determination of tissue disulfide groups by reverse amperometric titration; *Vopr. Med. Khim.* 23(5) 709-712 (1977) [Abstract]
- 1369 **Soli NE, Frosli A, Aaseth J**; The mobilization of copper in sheep by chelating agents; *Acta Vet. Scand.* 19(3) 422-429 (1978)
- 1370 **Song Y, Li A**; Massive elemental mercury ingestion; *Clin. Toxicol.* 45(2) 193 (2007)
- 1371 **Songina OA, Ospanov KK, Fedosov SN**; Composition and strength of silver, palladium, and gold unithiolates; *Izvestiya Akademii Nauk Kazakhskoi SSR, Seriya Khimicheskaya* 19(4) 20-26 (1969) [Abstract]
- 1372 **Songina OA, Ospanov KK, Rozhdestvenskaya ZB**; Amperometric titration of mercury(I) and mercury(II) with unithiol; *Anal. Bioanal. Chem.* 215(1) 56 (1965) [Abstract]
- 1373 **Songina OA, Ospanov KK, Rozhdestvenskaya ZB**; Polarographic study of electrolytic oxidation of unithiol on a platinum electrode; *Anal. Bioanal. Chem.* 208(6) 444-445 (1965) [Abstract]
- 1374 **Soroka VR, Sorokina AA**; The effect of unithiol and CaNa₂EDTA on the urinary elimination of trace elements in the dog; *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 13(6) 40-41 (1969) [Abstract]
- 1375 **Southgate HJ, Ward A, Taylor A, Carr P**; Lessons to be learned: a case study approach. An unusual case of alveolar deposition from swallowing metallic mercury in an attempt at self-poisoning; *J. Roy. Soc. Health* 118(5) 305-308 (1998)
- 1376 **Spähni-Su P**; Comparative efficacy of chelators to remove renal cadmium burden in isolated perfused rat kidneys; Dissertation Université de Lausanne (2002)
- 1377 **Spranger H, Fibbe C, Layer P**; Eine ungewöhnliche Ursache für ein akutes Abdomen; Der besondere gastroenterologische Fall - Norddeutscher Gastroenterologentag, Hannover (2007)
- 1378 **Srivastava RC, Gupta S, Ahmad N, Hasan SK, Farookh A, Husain MM**; Comparative evaluation of chelating agents on the mobilization of cadmium: A mechanistic approach; *J. Toxicol. Environ. Health* 47(2) 173-182 (1996)

- 1379 **Staab HA**; Einführung in die theoretische Chemie; Verlag Chemie, Weinheim; pp.192-194 (1970)
- 1380 **Städtler P, Ebeleseder K**; Amalgam; Dermatosen in Beruf und Umwelt 43(4) 163-171 (1995)
- 1381 **Stähle HJ**; Unverträglichkeit gegenüber Dentalmaterialien – Bei Verdacht ist interdisziplinäre Abstimmung erforderlich; Dt. Ärzteblatt 97(49) A 3344-3351 (2000)
- 1382 **Stähle HJ, Gerhard I**; Konsensuspapier zur Verträglichkeit von Zahnfüllmaterialien; Zahnmedizin 89(8) 958-959 (1999)
- 1383 **Stähle HJ**; Gesundheitsrisiken durch zahnärztliche Materialien?; Dt. Ärzteblatt 91(8) 394-399 (1994)
- 1384 **Stähle HJ**; Zahnärztliche Materialien-Überblick und Diskussion möglicher Wirkungen; IN: Praktische Umweltmedizin-Klinik, Methoden, Arbeitshilfen; Springer Loseblatt Systeme (1994)
- 1385 **Stantschew S**; Bestimmung und Dekorporation der Quecksilberdepots bei Quecksilberexponierten; Z. Gesamte. Hyg. 29(7) 388-390 (1983)
- 1386 **Stark AM, Barth H, Grabner JP, Mehdorn HM**; Accidental intrathecal mercury application; Eur. Spine J. 13(3) 241-243 (2004)
- 1387 **Starshinova AE**; Experimental study of the anti-arrhythmia action of unithiol; Farmakol. Toksikol. 38(2) 168-170 (1975) [Abstract]
- 1388 **Steens W, Loehr JF, von Foerster G, Katzer A**; Chronische Kobaltvergiftung in der Endoprothetik - Ein Fallbericht; Orthopäde; 35(8) 860-864 (2006)
- 1389 **Steffen C**; The dilemma of approving antidotes; Toxicology 233(1-3) 13-19 (2007)
- 1390 **Steinmann F, Ott K**; Studie über die Beschwerdebilder von Patienten mit Verdacht auf eine Amalgam-Unverträglichkeit; Dtsch. Zahnärztl. Z. 53(2) 152-155 (1998)
- 1391 **Stenman S, Grans L**; Symptoms and differential diagnosis of patients fearing mercury toxicity from amalgam fillings; Scand. J. Work Environment Health 23(Suppl.3) 59-63 (1997)
- 1392 **Stenman S, Grans L**; The use of 2,3-dimercapto-1-propanesulfonic acid (DMPS) to evaluate the Hg-burden in amalgam patients; Unpublished results (1991)
- 1393 **Stevens E, Ectors M, Cornil A**; Acute intoxication by ingestion of inorganic mercury salts; Acta Clin. Belg. Suppl.13 105-106 (1990)
- 1394 **Stevens PE, Moore DF, House IM, Volans GN, Rainford DJ**; Significant elimination of bismuth by haemodialysis with a new heavy-metal chelating agent; Nephrol. Dial. Transplant. 10(5) 696-698 (1995)
- 1395 **Stewart JR, Diamond GL**; In vivo renal tubular secretion and metabolism of the disulfide of 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate; Drug Metab. Dispos. 16(2) 189-195 (1988)
- 1396 **Stewart JR, Diamond GL**; Renal tubular secretion of the alkanesulfonate 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate; Am. J. Physiol. 252(5 Pt 2) F800-F810 (1987)
- 1397 **Stier U**; Radiologische Langzeitbeobachtung einer intravenösen Quecksilberapplikation; Akt. Radiol. 8(2) 98-100 (1998)
- 1398 **Stoll R**; Arbeitsbedingte Cadmium-Intoxikation - Gefährdung, Diagnostik, Therapie und Prävention; Leitlinien Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM) (2005)
- 1399 **Stoll S**; Allergien in aller Munde? Eine Untersuchung der Epikutantests der Zahn-, Mund- und Kieferklinik Freiburg von 1993 bis 2001; Dissertation Albert-Ludwig-Universität Freiburg i. Br. (2007)
- 1400 **Storp M, Schäfer SG, Weger N**; Die subchronische Wirkung von DMPS (2,3-Dimercaptopropan-1-sulfonat) auf die Ausscheidung und Organverteilung von Methylquecksilber bei Ratten; Mainzer Frühjahrstagung der DPhG (1983)
- 1401 **Stoytchev TS, Kirova A**; Effect of ethylxanthogenate, diethyldithiocarbamate and unithiol on carbon tetrachloride poisoning; Acta Physiol. Pharmacol. Bulg. 3(1) 61-69 (1977)
- 1402 **Stoytchev TS**; Antidotal effect of some thiol compounds on acute copper sulphate poisoning; Proc. Eur. Soc. Toxicol. 16 252-257 (1975)
- 1403 **Stoytchev TS, Koleva M, Kirova A**; The effect of unithiol (2-mercapto-propane sulfonate sodium) on the motor activity stimulated by amphetamine, on evipan anesthesia and on the activity of dopamine- β -hydroxylase; Eksp. Med. Morfol. 13(2) 118-123 (1974) [Abstract]
- 1404 **Stoytchev TS, Koleva M, Kirova A**; Influence of ethylxanthogenate and unithiol on the amphetamine-induced locomotor activity, hexobarbital sleeping time and dopamine hydroxylase activity Proc. Eur. Soc. Study Drug Toxicity, Amst.-New York, p.345-349 (1974)
- 1405 **Stoytchev TS**; Experimental studies on the antidotal treatment of acute copper sulphate poisoning; Bull. Inst. Physiol. Bulg. Acad. Sci. 15 173-178 (1973)
- 1406 **Strassner W**; Testung von Strahlenschutzsubstanzen am DNS-Gehalt von Knochenmarkzellen bestrahlter Meerschweinchen; Rad. Ther. 2(1) 117-123 (1961)
- 1407 **Stücklin-Utsch A, Seidel C, Lentze MJ**; Iatrogene Quecksilbervergiftung bei einem Zweijährigen durch Verwechslung im OP; Deutscher Kinderärztekongreß, Freiburg (2001)
- 1408 **Sun P, Han J, Weng Y**; The antidotal effects of high-dosage gamma-aminobutyric acid on acute tetramine poisoning as compared with sodium dimercaptopropane sulfonate; J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. 27(4) 419-421 (2007) [Abstract]
- 1409 **Sun W, Liu R, Cao X, Hu Y**; Flotation separation of marmatite from pyrrhotite using DMPS as depressant; Transact. Nonferrous Metals Soc. China 16(3) 671-675 (2006)
- 1410 **Sun W, Liu R, Hu Y**; Research on depression mechanism of jamesonite and pyrrhotite by organic depressant DMPS; Kuangye Gongcheng 25(6) 31-34 (2005) [Abstract]
- 1411 **Sundermann A**; Lehrbuch der inneren Medizin, Band III; Gustav-Fischer-Verlag, Jena, p.807 (1989)

- 1412 **Surovikina MS, Fomina EE**; A method for detection of blood plasma kallikrein inhibitors in man and animals; *Biull. Eksp. Biol. Med.* 91(5) 623-626 (1981) [Abstract]
- 1413 **Surovikina MS**; Biological methods of determining free kinins in peripheral blood; *Biull. Eksp. Biol. Med.* 91(2) 241-243 (1981) [Abstract]
- 1414 **Susa N, Ueno S, Furukawa Y**; Protective effects of thiol compounds on chromate-induced toxicity in vitro and in vivo; *Environ. Health Perspect.* 102(Suppl. 3) 247-250 (1994)
- 1415 **Susa N, Ueno S, Furukawa Y**; Protective effects of thiol compounds on chromate-induced cytotoxicity in HeLa cells; *J. Vet. Med. Sci.* 54(2) 281-288 (1992)
- 1416 **Sutton DJ, Tchounwou PB**; Mercury induces the externalization of phosphatidyl-serine in human renal proximal tubule (HK-2) cells; *Int. J. Environ. Res. Public Health* 4(2) 138-144 (2007)
- 1417 **Suzuki S, Niwa O, Takamura S, Sugiki K, Imai M**; Protection of mercuric chloride-induced acute inhibition of enzymes in rat duodenal mucosa and kidney cortex by DMPS; *J. Toxicol* 86(1-2) 29-48 (1994)
- 1418 **Swarovsky B, Eissele R, Doss M, Lorenz-Meyer H**; Oberbauchbeschwerden und Alkoholkonsum bei einem Maschinenbauarbeiter; *Internist* 36(8) 828-832 (1995)
- 1419 **Szinicz L, Mückter H, Felgenhauer N, Zilker T**; Toxicodynamic and toxicokinetic aspects of the treatment of arsenical poisoning; *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 38(2) 214-216 (2000)
- 1420 **Szinicz L, Wiedemann P, Häring H, Weger N**; Effects of repeated treatment with sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate in beagle dogs; *Arzneimittelforschung.* 33(6) 818-821 (1983)
- 1421 **Szinicz L, Hauser W, Hell U, Weger N**; Reduction of toxicity of arsenic in suspensions of isolated rat kidney tubules and in vivo in mice by 2,3-dimercapto-1-propane sulfonate (DMPS) and 2,3-Dimercapto succinic acid (DMSA); Unpublished results (1981)
- 1422 **Szinicz L, Weger N**; Wirkung von 2,3-Dimercaptopropansulfonat auf die Toxizität von Arsenik in isolierten Nierentubuli der Ratte und in vivo in Mäusen; Unveröffentlichte Ergebnisse (1981)
- 1423 **Tadlock CH, Aposhian HV**; Protection of mice against the lethal effects of sodium arsenite by 2,3-dimercapto-1-propane-sulfonic acid and dimercaptosuccinic acid; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 94(2) 501-507 (1980)
- 1424 **Takahashi Y, Funakoshi T, Shimada H, Kojima S**; The utility of chelating agents as antidotes for nephrotoxicity of gold sodium thiomalate in adjuvant-arthritic rats; *Toxicology* 97(1-3) 151-157 (1995)
- 1425 **Takahashi Y, Funakoshi T, Shimada H, Kojima S**; Comparative effects of chelating agents on distribution, excretion, and renal toxicity of gold sodium thiomalate in rats; *Toxicology* 90(1-2) 39-51 (1994)
- 1426 **Takahashi Y, Funakoshi T, Shimada H, Kiyozumi M, Kojima S**; Effect of repeated administration of chelating agents on distribution, excretion, and renal toxicity of gold sodium thiomalate in rats; *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 76(2) 253-256 (1992)
- 1427 **Tandon SK, Prasad S, Singh S**; Chelation in metal intoxication: influence of cysteine or N-acetylcysteine on the efficacy of 2,3-dimercaptopropane-1-sulphonate in the treatment of cadmium toxicity; *J. Appl. Toxicol.* 22(1) 67-71 (2002)
- 1428 **Tandon SK, Singh S, Prasad SM, Flora GJS, Seth PK, Flora SJS**; Influence of methionine administration during chelation of cadmium by CaNa₃DTPA and DMPS in the rat; *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 3(3) 159-165 (1997)
- 1429 **Tandon SK, Singh S, Jain VK, Prasad S**; Chelation in metal intoxication. XXXVIII Effect of structurally different chelating agents in treatment of nickel intoxication in rat; *Fundam. Appl. Toxicol.* 31(2) 141-148 (1996)
- 1430 **Tandon SK, Singh S, Jain VK**; Efficacy of combined chelation in lead intoxication; *Chem. Res. Toxicol.* 7(5) 585-589 (1994)
- 1431 **Tandon SK, Singh S, Flora SJS**; Influence of methionine and zinc supplementation during chelation of lead in rats; *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.* 8(2) 75-77 (1994)
- 1432 **Tandon SK, Chandra SV, Singh J, Husain R, Seth PK**; Chelation in metal intoxication. I. In vivo effect of chelating agents on liver and testis of manganese administered rats; *Environm. Res.* 9 18-25 (1975)
- 1433 **Tarakhovskii ML, Tsyapkun AG, Shmuter GM**; Effect of L-DOPA and unithiol on the functional state of the central nervous system in rabbits that have sustained chronic intrauterine hypoxia; *Fiziol. Zh.* 24(2) 202-206 (1978) [Abstract]
- 1434 **Tarakhovskii ML**; Role of sulfhydryl groups in the mechanism of urine concentration in response to stimulation of cholinergic and serotonergic receptors; *Bull. Exp. Biol. Med.* 77(4) 359-361 (1974)
- 1435 **Tareev EM, Vinogradova OM, Kochubei LN, Chegaeva TV**; Approaches to the treatment of amyloidosis; *Urol. Nefrol.* (6) 56-63 (1983) [Abstract]
- 1436 **Teepker M, Hamer HM, Knake S, Bandmann O, Oertel WH, Rosenow F**; Myoclonic encephalopathy caused by chronic bismuth abuse; *Epileptic Disord.* 4(4) 229-233 (2002)
- 1437 **Thomas DJ, Chisolm JJ**; Lead, zinc and copper decorporation during calcium-disodium-ethylenediamine-tetraacetate treatment of lead poisoned children; *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 239(2) 829-835 (1986)
- 1437a **Thomas S**; Clinical aspects of poisoning with polonium 210; North American Congress of Clinical Toxicology, New Orleans (2007)
- 1438 **Thompson N, Lowe-Ponsford F, Mant TGK, Volans, GN**; Button battery ingestion: A review; *Adverse Drug React. Acute Poisoning Rev.* 9(3) 157-182 (1990)
- 1439 **Thorn KS, Naber N, Matuska M, Vale RD, Cooke R**; A novel method of affinity-purifying proteins using a bis-arsenical fluorescein; *Protein Science* 9 213-217 (2000)
- 1440 **Tian YR, Sun LL, Wang W, Du F, Song AX, Ni CY, Zhu Q, Wan Q**; A case of acute thallotoxicosis successfully treated with double-filtration plasmapheresis; *Clin. Neuropharmacol.* 28(6) 292-294 (2005)

- 1441 **Tichy M, Horejsi M, Cikrt M**; Effect of some chelating agents on the biliary excretion of mercury. 2 Relationship between the excretion of mercury and its binding to bile fractions; *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.* 24(3) 309-323 (1980)
- 1442 **Tikhonova LI, Razbitnaya LM**; Physicochemical (Chromatographic) investigation of the effectiveness of certain complex-forming compounds; *Khim.Zashchita Organizma ot Ioniziruyushchikh Izluchenii* 112-116 (1960) [Abstract]
- 1443 **Toet AE; van Dijk A, Savelkoul TJ, Meulenbelt J**; Mercury kinetics in a case of severe mercuric chloride poisoning treated with dimercapto-1-propane sulphonate (DMPS); *Hum. Exp. Toxicol.* 13(1) 11-16 (1994)
- 1444 **Tomassoni AJ**; Response to a covert chemical threat; <http://www.oemc.us/necoem/0405Tomassoni.pdf> (2003)
- 1445 **Tonkopi VD**; Effect of cystamine, unithiol and glutaminic acid on methemoglobin formation in xylydine poisoning; *Farmakol. Toksikol.* 30 (3) 358 - 361 (1967) [Abstract]
- 1446 **Torres-Alanis O, Garza-Ocanas L, Bernal MA, Pineyro-Lopez A**; Urinary excretion of trace elements in humans after sodium 2,3- dimercaptopropane-1-sulfonate challenge test; *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 38(7) 697-700 (2000)
- 1447 **Torres-Alanis O, Garza-Ocanas L**; Evaluation of the effect of 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate (DMPS) against mercury cytotoxicity in primary liver and kidney cell cultures; Abstract 1774A SOT 2000 Annual Meeting (2000)
- 1448 **Torres-Alanis O, Garza-Ocanas L, Pineyro-Lopez A**; Intravenous self-administration of metallic mercury: Report of a case with a 5-year follow-up; *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 35(1) 83-87 (1997)
- 1449 **Torres-Alanis O, Garza-Ocanas L, Pineyro-Lopez A**; Evaluation of urinary mercury excretion after administration of 2,3-dimercapto-propane sulfonic acid to occupationally exposed men; *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 33(6) 717-720 (1995)
- 1450 **Torres-Alanis O, Garza-Ocanas L, Pineyro-Lopez A**; Protective effect of 2,3-dimercaptopropane sodium sulfonate (Dimaval) against mercury cytotoxicity in primary liver cell cultures; *Fundam. Clin. Pharmacol.* 7(7) 383 (1993)
- 1451 **Townsend LS, Cullen WR, Dejbod N, Mandoli DF**; Poster heavy metals: Acetabularia acetabulum: A novel model for arsenic toxicity; <http://rycomusa.com/aspp2001/public/P35/0473.html> (2001)
- 1452 **Trakhtenberg IM**; Chronic effects of mercury on organisms; U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health; for sale by the Supt. of Docs., U.S. Govt. Print. Off., Washington (1974)
- 1453 **Trakhtenberg IM, Kulik GI**; Materials for substantiating the prophylactic application of Unithiol in work with organic mercury compounds; *Gigiyena i Toksikologiya Novykh Pestisidov i Klinika Otravleniy*, Moskau 451-458 (1962)
- 1454 **Triebig G, Baur X, Brüning T, Schiele R, Stoll R**; Arbeit unter Einwirkung von Blei und seinen Verbindungen; Leitlinien Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM) (2005)
- 1455 **Trinus FP, Luik AI, Braver-Chernobul'skaya BS, Novikova NV, Lukyanchuk VD, Tkachuk VV, Chubenko AV**; Penetration and binding strength of cadmium and its complexes with dithiols in cells; *Farmakol. Toksikol.* 47(3) 104-108 (1984) [Abstract]
- 1456 **Trinus FP, Riabukha TK, Chubenko AV, Fedotenko OI**; Thiol compounds in the combined therapy of proserine poisonings; *Farmakol. Toksikol.* 46(6) 67-69 (1983) [Abstract]
- 1457 **Tripathi N, Flora SJS**; Effects of some thiol chelators on enzymatic activities in blood, liver and kidneys of acute arsenic (III) exposed mice; *Biomed. Environ. Sci.* 11(1) 38-45 (1998)
- 1458 **Tripathi N, Kannan GM, Pant BP, Jaiswal DK, Malhotra PR, Flora SJS**; Arsenic-induced changes in certain neurotransmitter levels and their recoveries following chelation in rat whole brain; *Toxicol. Lett.* 92(3) 201-208 (1997)
- 1459 **Trofimov BA, Morozova LV, Mikhaleva ABI, Markova MV, Oparina LA, Scotheim TA**; Hybrid polyalkylene oxide-polyalkylene sulfide copolymers from divinyl ethers and sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate; *Sulfur Lett.* 23(3) 121-130 (2000)
- 1460 **Troshichev OA, Gorshkov ES, Shapovalov SN, Sokolovskii VV, Ivanov VV, Vorobeitchikov VM**; Variations of the gravitational field as a motive power for rhythmic processes of biochemical processes; *Adv. Space Res.* 34(7) 1619-1624 (2004)
- 1461 **Tsyganok SS**; Unithiol in the treatment of dermatoses; *Vestn. Dermatol. Venerol.* (9) 67-69 (1978) [Abstract]
- 1462 **Tusupbekova AS, Polatbekova GP, Ospanov KK, Fedina LV**; Interaction of bismuth(III) with unithiol in perchloric acid; *Koord. Khim.* 18(9) 930-932 (1992) [Abstract]
- 1463 **Twarog T, Cherian MG**; Chelation of lead by dimercaptopropane sulfonate and a possible diagnostic use; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 72(3) 550-556 (1984)
- 1464 **Twarog T, Cherian MG**; Chelation of lead with sodium dimercaptopropane sulphonate and estimation of renal lead burden; IN: "Chemical Toxicology and Clinical Chemistry of Metals"; SS Brown, J Savory (Eds.), Academic Press, pp.377-380 (1983)
- 1465 **Twarog TA, Cherian MG**; Chelation of lead with DMPS and BAL in rats injected with lead; *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 30(2) 165-169 (1983)
- 1466 **Ueno S**; Protective effects of thiol containing chelating agents against liver injury induced by hexavalent chromium in mice; *Kitasato. Arch. Exp. Med.* 65(2-3) 87-96 (1992)
- 1467 **Uglitskikh AK, Khan MA, Sharapov SV, Kapranov NI, Plisko LF**; Inhalation and peroral mucolytic therapy in mucoviscidosis in children; *Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult.* (5) 15-18 (1996) [Abstract]
- 1468 **Uglitskikh AK, Kapranov NI, Simonova OI, Stycalova AI, Semikin SU**; Comparison value efficacy of some mucolytics drugs in CF children; *Eur. Resp. J.* 7(Suppl.18) 455s (1994) [Abstract]
- 1469 **Uliyaninsky LS, Gritsak AV; Zhdanova NF**; Effect of sulfhydryl compounds on the automatism of the pacemakers; *Bull. Exp. Biol. Med.* 82(4) 1454-1457 (1976)
- 1470 **Urban P, Gobba F, Nerudova J, Lukas E, Cabelkova Z, Cikrt M**; Color discrimination impairment in workers exposed to mercury vapor; *Neurotoxicology* 24(4-5) 711-716 (2003)

- 1471 **Urban P, Nerudova J, Cabelkova Z, Krajca V, Lukas E, Cikrt M**; EEG photic driving in workers exposed to mercury vapors; *Neurotoxicology* 24(1) 23-33 (2003)
- 1472 **Urban P, Lukas E, Nerudova J, Cabelkova Z, Cikrt M**; Neurological and electrophysiological examinations on three groups of workers with different levels of exposure to mercury vapors; *Eur. J. Neurol.* 6(5) 571-577 (1999)
- 1473 **Usatenko YI, Klimovich EA, Loshkarev YM**; Amperometric titration of mercury using a unithiol solution; *Ukr. Khim. Zh.* 27(6) 823-827 (1961)
- 1474 **Uspenskaya MS, Izergina AG**; Effects of Unithiol on excretion of chemical compounds in urine of rats injured by ^{210}Po ; *Radiobiologiya* 3 762-765 (1963)
- 1475 **Utegulov RN**; Protolytic equilibria in aqueous solutions of dithiols; *Russ. J. Phys. Chem.* 77(5) 755-760 (2003)
- 1476 **Utegulov RN, Komyshev DK, Spanov KK, Kozilowski CV**; Spectrophotometric study of the complexation of osmium(VI) with sodium 2,3-dimercaptopropanesulfonate; *Koord. Khim.* 14(11) 1529-1530 (1988) [Abstract]
- 1477 **Vaernes MH, Chen LH, Chien YW**; The sieving characteristics of intestinal transport and effect of chelating agents.; *Pharm. Res.* 14(11 Suppl.) S647 (1997)
- 1477a **Vahidnia A, van der Voet GB, de Wolff FA**; Arsenic neurotoxicity A review; *Hum. Exp. Toxicol.* 26(10) 823-832 (2007)
- 1478 **Vainshstein IA**; Unithiol and D-penicillamine as psychic energizers and corrective agents in treatment with neuroleptics; *Vrach. Delo.* 7 115-118 (1972) [Deutsche Übersetzung]
- 1479 **Vakhnitsky AS**; The influence of unithiole and CaNa_2EDTA on the excretion of trace elements; *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 9(9) 54-56 (1965) [English Translation]
- 1480 **Valet OK**; Bildung und Eigenschaften von 2,3-Dimercaptopropanosulfonat-Schichten auf Gold(111); Dissertation FU Berlin (1999)
- 1481 **Vamnes JS, Eide R, Isrenn R, Hol PJ, Gjerdet NR**; Blood mercury following DMPS administration to subjects with and without dental amalgam; *Sci. Total Environ.* 308(1-3) 63-71 (2003)
- 1482 **Vamnes JS, Eide R, Isrenn R, Hol PJ, Gjerdet NR**; Diagnostic value of a chelating agent in patients with symptoms allegedly caused by amalgam fillings; *J. Dent. Res.* 79(3) 868-874 (2000)
- 1483 **van den Bergh A, Willems L**; Intoxicatie met arsenicum; *Pharmakon* 34(4) 13-17 (2002)
- 1484 **Vanlic-Razumenic N, Johannsen B, Spies H, Syhre R, Kretschmar M, Berger R**; Preparation and characterization of pure ^{99m}Tc -complex of 2,3-dimercaptopropanesulphonate as a potential radiopharmaceutical; IN: *Nuklearmedizin-Die klinische Relevanz der Nuklearmedizin*; HE Schmidt, G. Riccabona (Eds.); FK Schattauer Verlag, Stuttgart; pp.142-145 (1980)
- 1485 **Vanlic-Razumenic N, Johannsen B, Spies H, Syhre R, Kretschmar M, Berger R**; Complex of technetium(V) with 2,3-dimercaptopropanesulphonate (Unithiol): preparation and distribution in the rat; *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 30(11) 661-667 (1979)
- 1486 **Vantroyen B, Meulemans A, Sabbe M, Heilier JF, Michels A, Buchet JP, Vanderschueren S, Haufroid V**; Survival after a lethal dose of arsenic trioxide; *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 42(6) 889-895 (2004)
- 1487 **Vasilev VP, Utegulov RN, Ramenskaya LM, Kamysbaev DK, Ospanov KK**; Thermodynamic dissociation characteristics of unithiol in water; *Zh. Obshch. Khim.* 59(1) 210-215 (1989)
- 1488 **Vasilev VP, Garavin VY, Nukhin AN, Ospanov KK**; Thermodynamics of the successive ionisation of unithiol in aqueous solution; *Russ. J. Phys. Chem.* 62(4) 460-462 (1988)
- 1489 **Velvart J, Nisoli A**; Antidot-Therapie bei Vergiftungen; *Therapeutische Umschau* 43(4) 250-258 (1986)
- 1489a **Venkatesh T**; Effect of environmental lead on the health status of women and children in developing countries; INCHES Vienna June 2007
- 1490 **Vill P**; Amalgambelastung - BFD-Test = DMPS-Test; *Erfahrungsheilkunde* 47(4) 237-242 (1998)
- 1491 **Vishnevetskaya T, Ciganova G, Strepetova I, Dyachuck G, Afanasiev V**; A comparative study of unithiol and verapamil treatment for acute alcohol intoxication in rodents; *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 33(5) 500 (1995)
- 1492 **Visser H**; Quecksilberexposition durch Amalgamfüllungen; Hüthig-Verlag (1993)
- 1493 **Visser H**; Diagnoseverfahren in der Auseinandersetzung um die Amalgame; IN: *Quecksilber in der Umwelt-Hearing zur Amalgamproblematik*; Niedersächsisches Umweltministerium (1991)
- 1494 **Vissonov VV**; Application of tetroxacin and Unithiol in ^{144}Ce -induced radiation sickness; *Patogenez Eksp. Profil, Ter. Luchevykh Porazhenii Sb. Statei* 267-275 (1964) [Abstract]
- 1495 **Vikova A, Routa V, Rencova J, Volf V**; In vitro studies on decorporation of polonium-210 from blood cells; *Biomark. Environm.* 3(3-4) P22 (2000)
- 1496 **Volf LA**; Die Verwendung von Natrium-2,3-dimercaptopropanesulfonat (Unithiol) zur volumetrischen Bestimmung von Zink; *Analyt. Bioanalyt. Chem.* 179(5) 362 (1961)
- 1497 **Volf LA**; Masking of zinc, cadmium, mercury, lead, and tin by unithiol during the complexometric determination of strontium and barium; *Zavodskaya Lab.* 26 1353-1354 (1960) [Abstract]
- 1498 **Volf LA**; The use of unithiol as a masking reagent in the complexometric determination of calcium and magnesium; *Ind. Laboratory USSR* 25(12) 1507-1508 (1959)
- 1499 **Volf V, Rencova J, Jones MM, Singh PK**; Combined chelation treatment for polonium after simulated wound contamination in rat; *Int. J. Radiat. Biol.* 68(4) 395-404 (1995)
- 1500 **Volf V, Rencova J, Jones MM, Singh PK**; Preliminary data on treatment of simulated wounds contaminated with polonium; *Plzen. Lek. Sborn.* 63(Suppl.) 59-61 (1993)
- 1501 **Volf V**; Dekorporierung von Radionukliden (Untersuchung an Polonium); *Strahlentherapie* 145(1) 101-115 (1973)
- 1502 **Volf V**; The effect of chelating agents on the distribution of ^{210}Po in rats; *Experientia* 29 307-308 (1973)

- 1503 **von Baehr R**; Ist die Füllung schuld? Wie wahrscheinlich sind Unverträglichkeitsreaktionen auf Zahnersatzstoffe? Das Magazin Diabetes heute 10(1) 43-45 (2004)
- 1504 **Von Burg R, Smith JC**; Biliary mobilization of cadmium by 2,3-dimercaptopropanol and some related compounds; J. Toxicol. Environ. Health 6(1) 75-85 (1980)
- 1505 **von Mach MA, Weilemann LS**; Aktuelle Therapie von Intoxikationen; Dtsch. Med. Wochenschr 128(34-35) 1779-1781 (2003)
- 1506 **von Mühlendahl KE, Oberdisse U, Bunjes R, Brockstedt M**; Vergiftungen im Kindesalter; Thieme Verlag, Stuttgart (2003)
- 1507 **Von Mühlendahl KE, Schulte-Wissermann H, Grips M**; Hautveränderungen bei Feer'scher Krankheit; Kinderarzt und Umwelt - Jahrbuch 1995/1996; KE von Mühlendahl (Ed.); Alete Wissenschaftlicher Dienst; pp. 133-138 (1996)
- 1508 **von Mühlendahl KE**; Bleibelastung bei Kindern: Wahrscheinlich auch in Deutschland ein gravierendes Problem; IN: Kinderarzt und Umwelt Jahrbuch 1991/92; KE von Mühlendahl (Ed.); Alete Wissenschaftlicher Dienst; pp.62-64 (1992)
- 1509 **von Mühlendahl KE**; Toxizität von Quecksilber in Amalgam-Zahnfüllungen; Pädiatr. Grenzgeb. 31(1) 21-25 (1992)
- 1510 **von Mühlendahl KE**; Die Feer'sche Krankheit; Monatsschr. Kinderheilkunde 139(4) 224-227 (1991)
- 1511 **von Mühlendahl KE**; Intoxication from mercury spilled on carpets; The Lancet 336(8730) 1578 (1990)
- 1512 **von Zabern I, Nolte R**; Activation of the alternative pathway of human complement by sulfhydryl compounds of analytic and therapeutic use; Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 84(2) 178-184 (1987)
- 1513 **Voronkov MG, Knutov VI, Shevko ON**; Polyfunctional macroheterocycles 6. Crown ethers containing n and s with exocyclic methoxycarbonyl ethyl, hydroxy-, or sulfonatomethyl groups; Chemistry of Heterocyclic Compounds 28(5) 596-599 (1992)
- 1514 **Vosyliene MZ, Kazlauskieni N, Svecevicus G**; Effect of a heavy metal model mixture on biological parameters of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*; Environ. Sci. Pollut. Res. Int. 10(2) 103-107 (2003)
- 1515 **Vozdvizhenskii VF, Ospanov KK, Sholtyreva UI, Ospanova AK, Kharitonov YY**; Spectrophotometric study of the interaction of unithiol with palladium(II) and silver(I); Izvestiya Akademii Nauk Kazakhskoi SSR, Seriya Khimicheskaya (4) 1-3 (1983) [Abstract]
- 1515a **Vracko P, Tuomisto J, Grad J, Kunseler E**; Exposure of children to chemical hazards in food; Fact Sheet No. 4.4, World Health Organization - Regional Office for Europe, May 2007
- 1516 **Waelti S**; Pharmakokinetik der uroprotektiven Sulfhydrylgruppen im Urin gesunder Probanden nach peroraler Gabe von Na-Merkaptoethansulfonat (Uromitexan[®]) und Na-Dimercaptopropansulfant (Dimaval[®]); Dissertation Universität Bern (1992)
- 1517 **Wagner W**; Vergiftungen und Antidota; Kat. Med. 3(1) 6-10 (2007)
- 1518 **Wagner W**; Arzneimittelberatung für die Katastrophenmedizin; Intensiv- und Notfallbehandlung 29(2) 84-93 (2004)
- 1519 **Waldbrenner A, Gerhard I, Krähe J, Runnebaum B**; Umwelttoxikologische Belastungen bei Frauen mit Uterusmyomen und/oder Endometriose; Arch. Gynecol. Obstet. 254 588-590 (1993)
- 1520 **Waller EA, Stodilka RZ, Leach K, Prud'homme-Lalonde L**; Literature survey on décorporation of radionuclides from the human body; Defence R&D Canada - Ottawa TECHNICAL MEMORANDUM DRDC Ottawa TM 2002-042 April 2002
- 1521 **Walshe JM, Yealland M**; Chelation treatment of neurological Wilson's disease; Q. J. Med. 86(3) 197-204 (1993)
- 1522 **Walshe JM**; Tetrathiomolybdate (MoS₄) as an 'anti-copper' agent in man; IN: "Orphan Drugs and Orphan Diseases"; JH Scheinberg, JM Walshe (Eds.), Fulbright Papers, pp.76-85 (1986)
- 1523 **Walshe JM**; Unithiol in Wilson's disease; Br. Med. J. 290(6469) 673 - 674, 1213 (1985)
- 1524 **Walt H, Busch R, Molzahn I**; Fragen und Beschwerden der "Amalgam-Patienten" – Ergebnisse der Exploration und Untersuchung; 9. Arbeits- und umweltmedizinisches Kolloquium des ZAUM Berlin (1997)
- 1525 **Walther SC, Walther UL, Reichl FX, Mückter H**; Efficiency of complexing compounds in reversion of zinc-mediated toxic reactions in lung cells; Biomarkers Environ. 4(Suppl.1) 107-110 (2001)
- 1526 **Walther UI, Mückter H, Fichtl B, Forth W**; Efficiency of chelators in reversal of zinc-mediated cellular reactions in cultured lung cells; J. Trace Elem. Exp. Med. 13(2) 215-226 (2000)
- 1527 **Wan W, Xu M, Zou H, Lu A, Shen X, Chen Y**; The activity of blood cholinesterase in rats exposed to dimehypo after drug intervention; Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi 20(6) 419-421 (2002) [Abstract]
- 1528 **Wang C**; Preparation and purification of dimercaptopropanesulfonic acid sodium salt; Patent No. CN 1432566 (2003) [Abstract]
- 1529 **Wang HC, Hwang YC, Hsieh CJ, Kuo MS**; Determination of total mercury in drinking ester and of methylmercury in air by graphite-furnace atomic absorption spectrophotometry using 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate as a complexing agent; Anal.Sci. 14(5) 983-986 (1998)
- 1530 **Wang JP, Tsai JJ, Chen YS, Hsu MF**; Stimulation of intracellular Ca²⁺ elevation in neutrophils by thiol-oxidizing phenylarsine oxide; Biochem. Pharmacol. 69(8) 1225-1234 (2005)
- 1531 **Wang L, Xian M, Geng W, Qin Z, Li Y**; Logistic regression analysis of factors influencing clinical therapeutic effect on acute tetramine poisoning; Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi 22(1) 26-28 (2004) [Abstract]
- 1532 **Wang SJ, Liu SY, Shi Z**; Chelators in the treatment of occupational metal intoxication in China; 2nd Internat. Symposium "Chelating Agents, Pharmacology, Toxicology and Therapeutics", Pilsen, 1987
- 1533 **Wang XP, Yang RM, Ren MS, Sun BM**; Anticopper efficacy of captopril and sodium dimercaptosulphonate in patients with Wilson's disease; Funct. Neurol. 18(3) 149-153 (2003)
- 1534 **Wang Y**; Mechanisms for cadmium lumen-to-cell transport by luminal membrane of the rabbit proximal tubule; Thesis, Georgia State University 2007

- 1534a **Wang Y, Zalups RK, Barfuss DW**; Cadmium transport mechanisms in the proximal tubule; FASEB J. 21(5) Abstract 605.13 (2007)
- 1535 **Wannag A, Aaseth J**; The effect of immediate and delayed treatment with 2,3-dimercaptopropane-1-sulphonate on the distribution and toxicity of inorganic mercury in mice and in foetal and adult rats; Acta Pharmacol. Toxicol. 46(2) 81-88 (1980)
- 1536 **Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Youniss J, Reid N, Rouse WG, Rembert RS, Borys D**; 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers (AAPCC) Toxic Exposure Surveillance System / Case 191; Am. J. Emerg. Med. 22(5) 335-404 (2004)
- 1537 **Wax PM, Thornton CA**; Recovery from severe arsenic-induced peripheral neuropathy with 2,3- dimercapto-1-propanesulphonic acid; J Toxicol. Clin. Toxicol. 38(7) 777-780 (2000)
- 1538 **Weber I**; Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Chelaten auf den Stoffwechsel von Radiozink; Report KFK 785, Kernforschungszentrum Karlsruhe, 1968
- 1539 **Webster SM, del Camino D, Dekker JP, Yellen G**; Intracellular gate opening in Shaker K1 channels defined by high-affinity metal bridges; Nature 428(6985) 864-868 (2004)
- 1540 **Wedekind G, Beyer D**; Multiple Mikroembolisationen durch elementares Quecksilber; Radiologe 34 483-486 (1994)
- 1541 **Weger N**; Arsenhaltige Hautkampfstoffe (Dichlorarsine); IN: Helm U, Weger N; Grundzüge der Wehrtoxikologie; IN: Wehrmedizin - Ein kurzes Handbuch mit Beiträgen zur Katastrophenmedizin, pp. 272-275 (1980)
- 1542 **Wegner R, Baur X**; Erkrankungen durch Metalle und Metalloide; Allergologie 28(1) 26-38 (2005)
- 1543 **Wegner R**; Vergiftungen durch Schwermetalle und Arsen; Internist 43(7) 818-827 (2002)
- 1544 **Wehner-Caroli J, Scherwitz C, Schweinsberg F, Fierlbeck G**; Exazerbation einer Psoriasis pustulosa bei Quecksilber-Intoxikation; Hautarzt. 45(10) 708-710 (1994)
- 1545 **Weide R, Engelhart S, Färber H, Kaufmann F, Heymanns J, Köppler H**; Chronische Bleivergiftung durch ayurvedische Heilpillen; Dtsch. Med. Wochenschr. 128(46) 2418-2420 (2003)
- 1546 **Weilemann LS**; Wichtige Antidote - Update; Monatsschr. Kinderheilkd. 152(10) 1069-1074 (2004)
- 1547 **Weisser K, Bauer K, Volkens P, Keller-Stanislawski B**; Thiomersal und Impfungen; Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz 47(12) 1165-1174 (2004)
- 1548 **Wemmer U**; Grenzwerte und Richtwerte von Umweltschadstoffen; IN: Prävention, Diagnose und Umwelt-erkrankungen; JD Kruse-Jarres (Ed.); Kongreßband vom VI. Stuttgarter Mineral-Stoff-Symposium; pp.13-24 (1993)
- 1549 **White MA, Sabbioni E**; Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Union. X. A study of 13 elements in blood and urine of a United Kingdom population; Sci. Total Environ. 216(3) 253-270 (1998)
- 1550 **Whitlow KS, Belson M, Barrueto F, Nelson L, Henderson AK**; Tetramethylenedisulfotetramine: Old agent and new terror; Ann. Emerg. Med. 45(6) 609-613 (2005)
- 1551 **Wichmann HE, Schlipköter HW, Füllgraff G**; Handbuch der Umweltmedizin; Ecomed-Verlag, Landsberg (1992-2007)
- 1552 **Wie M, Wu D, Liu X, Yang X**; Regeneration of functionally active rat brain muscarinic receptor in vitro after inhibition with methylmercury chloride; Hua-Hsi-I-Ko-Ta-Hsueh-Hsueh-Pao 28(2) 140-144 (1997) [Abstract]
- 1553 **Wieczorek H, Oberdörster G**; Effects of selected chelating agents on organ distribution and excretion of manganese after inhalation exposure to ⁵⁴MnCl₂. I Injection of chelating agents; Pol. J. Occup. Med. 2(3) 261-267 (1989)
- 1554 **Wiedemann P, Fichtl B, Szinicz L**; Pharmacokinetics of ¹⁴C-DMPS (sodium-1,3 ¹⁴C-2,3-dimercaptopropane-1-sulphonate) in beagle dogs; Biopharm. Drug Dispos. 3(3) 267-274 (1982)
- 1555 **Wieseler B, Leng G, Lenz S, Schultz C, Wilhelm M**; Fallbericht: Chronische Bleiintoxikation; Umweltmed. Forsch. Praxis 4(1) 13-17(1999)
- 1555a **Wiesmüller GA, Konteye C**; Umweltmedizinischer Wegweiser des Kreises Aachen; www.gesundheitskonferenz.de/Wegweiser.pdf (2002)
- 1556 **Wigzell K, Rehnqvist N**; Chemical Accidents and Disasters - Medical Care - Planning Guidance; Socialstyrelsen – The National Board of Health and Welfare, Sweden (2000)
- 1557 **Wild J**; Untersuchungen über die Quecksilberbelastung bei Zahnmedizinstudenten unter Verwendung von DMPS (Dimaval); Dissertation Universität Erlangen-Nürnberg (1993)
- 1558 **Wildenauer DB, Reuther H, Weger N**; Interactions of the chelating agent 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate with red blood cells in vitro. I Evidence for carrier mediated transport; Chem. Biol. Interact. 2(2) 165-177 (1982)
- 1559 **Wildenauer DB, Oehlmann CM**; In vitro studies of the reactivity of metabolites of cyclophosphamide: Reaction of acrolein with membrane proteins of microsomes and erythrocytes; Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmakol. 316(Suppl.) R8 (1981)
- 1560 **Wilhelm M**; Toxikologie; IN: G. Kojda, Pharmakologie / Toxikologie systematisch, Deutsche Bibliothek Bremen, 901-946 (1997)
- 1561 **Wilhelm M, Müller F, Idel H**; Biological monitoring of mercury vapour exposure by scalp hair analysis in comparison to blood and urine; Toxicol. Lett. 88(1-3) 221-226 (1996)
- 1562 **Wilhelm M, Koep J, Müller F**; Überwachung der Quecksilberbelastung; IN: Prävention, Diagnose und Umwelterkrankungen (JD Kruse-Jarres (Ed.); Kongreßband vom VI. Stuttgarter Mineral-Stoff-Symposium; pp.111-121 (1993)
- 1562a **Williams D; de Jong W, Dekant W, Hensten A, Goldberg M, Jansen JA, Ladefoged O, Wilson N**; Safety of dental amalgam and alternative dental restoration materials; Preliminary Report Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), EU Commission (2007)
- 1563 **Williams DR, Halstead BW**; Chelating agents in medicine; J. Toxicol. Clin. Toxicol. 19(10) 1081-1115 (1982)

- 1564 **Willig RP, Drohn W, Stegner H**; Quecksilberintoxikation: Erfolgreiche Behandlung im Säuglingsalter mit DMPS (Dimaval®); Monatschr. Kinderheilkd. 132(9) 701 (1984)
- 1565 **Winker R, Schaffer AW, Konnaris C, Barth A, Giovanoli P, Osterode W, Rüdiger HW, Wolf C**; Health consequences of an intravenous injection of metallic mercury; Int. Arch. Occup. Environ. Health 75 581-586 (2002)
- 1566 **Winski SL, Carter DE**; Interactions of rat red blood cell sulfhydryls with arsenate and arsenite; J. Toxicol. Environ. Health 46(4) 379-397 (1995)
- 1566a **Wirth H**; Therapie akuter Arsenvergiftungen mit Dimaval® (DMPS) 100 mg Hartkapseln und Dimaval® Injektionslösung; Unveröffentlichter Bericht (2003)
- 1567 **Wiskamp V, Proske W**; Modellversuche zur Therapie bei Schwermetallvergiftungen; Chemie in Labor und Biotechnik 48(9) 371-372 (1997)
- 1568 **Wojcik DP, Godfrey ME, Christie D, Haley BE**; Mercury toxicity presenting as chronic fatigue, memory impairment and depression: Diagnosis, treatment, susceptibility, and outcomes in a New Zealand general practice setting (1994-2006); Neuro Endocrinol Lett. 27(4) 415-423 (2006)
- 1569 **Wolf AD, Goldman R, Bellinger DC**; Update on the clinical management of childhood lead poisoning; Pediatr. Clin. North Am. 54(2) 271-294 (2007)
- 1570 **Woods JS, Martin MD, Leroux BG, DeRouen TA, Leitao J, Bernardo MF, Luis HS, Simmonds PL, Kushleika JV, Huang Y**; The contribution of dental amalgam to urinary mercury excretion in children; Environ. Health Perspect. 115(10) 1527-1531 (2007)
- 1571 **Woods JS**; Altered porphyrin metabolism as a biomarker of mercury exposure and toxicity; Can. J. Physiol. Pharmacol. 74 (2) 210 - 215 (1996)
- 1572 **Wortberg W**; Intrauterine Fruchtschädigung durch Schwermetallbelastung der Mutter; Umwelt-Medizin-Gesellschaft 2006; 19(4) 274-280
- 1573 **Wozniak L, Oginski M, Karasek M, Piatek T**; Histologische und histochemische Untersuchungen an Rattennieren nach Verabreichung von Chlormerodrin ²⁰³Hg und Unithiol; Fortschr. Geb. Röntgenstr. Nuklearmed. 119(5) 603-609 (1973)
- 1574 **Wroblewski N, Schill WB, Henkel R**; Metal chelators change the human sperm motility pattern; Fertil. Steril. 79(Suppl.3) 1584-1589 (2003)
- 1575 **Wroblewski N**; Beeinflussung der Motilität humaner Spermatozoen mittels verschiedener Chelatbildner in vitro; Inaugural-Dissertation Universität Gießen (2000)
- 1576 **Wronski M**; Electrophoresis of thiols in cellulose gels. IV. Estimation of molecular weight; J. Chromatogr. 288(1) 206-211 (1984)
- 1577 **Wu P, Du SF, Zhang ZX, Wang Y, Zhang H, Chai DL**; The mercury was removed and the microelements in human body were retained by compound pellet of soil and gold; Pharm. Care Res. 4(4) 342-344 (2004) [Abstract]
- 1578 **Wu XQ, Ce XC, Zhou HF, Rao YW, Li AF, Zhang WJ**; The antagonistic effect of selenium on the toxicity of mercury; Trace Elem. Med. 7(1) 40-44 (1990)
- 1579 **Wu Z, Walsh C**; Dithiol compounds: Potent, time-dependent inhibitors of VanX, a zinc-dependent D,D-Dipeptidase required for Vancomycin resistance in *Enterococcus faecium*; J. Am. Chem. Soc. 118(7) 1785-1786 (1996)
- 1579a **Xu Z, Li J, He A**; Relationship between chemical structure and cadmium-eliminating ability of chelators; Zhongguo Gongye Yixue Zazhi 19(1) 13-17 (2006) [Abstract]
- 1580 **Xu Z, Yang J, Yin Z, Yu J, Sun W, Li J**; Effects of several materials on oxidative damage induced by mercury in rat kidney; Zhongguo Zhiye Yixue 32(3) 5-8 (2005) [Abstract]
- 1581 **Xu Z, Aposhian HV**; The distribution of oral sodium 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate and challenge test for mercury; J. China Med. University 28(4) 266-268 (1999) [Abstract]
- 1582 **Xu ZF, Jones MM**; Comparative mobilization of lead by chelating agents; Toxicology 53(2-3) 277-288 (1988)
- 1582a **Xue BC, Yang RM, Hu JY**; Effect of Gandou decoction IV combined with short-term decoppering therapy with sodium dimercapto-sulphonate on serum indexes of hepatic fibrosis in patients with Wilson's disease; Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 27(9) 785-788 (2007) [Abstract]
- 1583 **Yakovlev NA, Slyusar TA, Zalevskii LK**; Endonasal electrophoresis of unithiol in the treatment of patients with early symptoms of chronic chromium poisoning; Gig. Tr. Prof. Zabol. (2) 13-16 (1985) [Abstract]
- 1584 **Yamaguchi Y, Maehashi H**; Arsenic Excretion after Treatment of Arsenic Poisoning in Rats and Mice with DMSA or DMPS; Jpn. J. Pharmacol. 36(Suppl.) 217P (1984)
- 1585 **Yanev S, Janku I, Stoytchev T, Havlik I, Krebs V**; Effects of potassium ethylxanthogenate and 2,3-dimercapto-propane sulphonate sodium on the pentobarbital pharmacokinetics and metabolism in male mice; Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 7(1) 21-29 (1982)
- 1586 **Yang Y, Valet OK, Donner C, Baumgärtel H**; The adsorption of 2,3-dimercaptopropanesulfonate at the Au<111> electrode in alkaline solution; Z. Phys. Chem. 217(5) 493-512 (2003)
- 1587 **Yannai S, Budman E, Taitelman U**; Efficiency of lead clearance by chelating agents; Plzen. Lek. Sborn. 62(Suppl.) 107-110 (1990)
- 1588 **Yurkiv VA, Melikhov VI**; Sodium 2,3-dithiopropanesulfate blockade of the effect of cholera enterotoxin on adenylate cyclase and the concentration of cyclic 3',5'-adenosine monophosphate in the small intestine mucosa of the rabbit; Bull. Exp. Biol. Med. 91(10) 432-434 (1981)
- 1589 **Zabrodskii PF, Germanchuk VG, Nodel ML**; Unithiol modifies the immunotoxicity of 2-chloroethenyldichloroarsine; Eksp. Klin. Farmakol. 65(5) 53-55 (2002) [Abstract]
- 1590 **Zahn V, Schulte-Uebbing C**; Umweltmedizinische Fibel-Praktische Umweltmedizin; UMGewe Straubing (1993)
- 1591 **Zahn V, Schulte-Uebbing C**; Umweltmedizin-Angewandter Umweltschutz; UMGewe Straubing (1991)
- 1592 **Zak VI**; Mechanism of the goitrogenic action of cobalt; Bull. Exp. Biol. Med. 65(3) 283-286 (1968) [Abstract]

- 1593 **Zakharov VA, Songina OA, Ospanov KK**; Oscillopolarographic behavior of unithiol on the platinum electrode; Izvestiya Akademii Nauk Kazakhskoi SSR, Seriya Khimicheskaya 18(6) 21-27 (1968) [Abstract]
- 1594 **Zakharyan RA, Aposhian HV**; Arsenite methylation by methylvitamin B₁₂ and glutathione does not require an enzyme; Toxicol. Appl. Pharmacol. 154(3) 287-291 (1999)
- 1595 **Zalups RK, Ahmad S**; Transport of N-acetylcysteine S-conjugates of methylmercury in madin-darby canine kidney cells stably transfected with human isoform of organic anion transporter 1; J. Pharmacol. Exp. Ther. 314(3) 1158-1168 (2005)
- 1596 **Zalups RK**; Molecular interactions with mercury in the kidney; Pharmacol. Rev. 52(1) 113-143 (2000)
- 1597 **Zalups RK, Parks LD, Cannon VT, Barfuss DW**; Mechanisms of action of 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate and the transport, disposition, and toxicity of inorganic mercury in isolated perfused segments of rabbit proximal tubules; Mol. Pharmacol. 54(2) 353-363 (1998)
- 1598 **Zalups RK, Lash LH**; Binding of mercury in renal brush-border and basolateral membrane- vesicles: Implication of a cysteine conjugate of mercury involved in the luminal uptake of inorganic mercury in the kidney; Biochem. Pharmacol. 53 (12) 1889-1900 (1997)
- 1599 **Zalups RK, Lash LH**; Advances in understanding the renal transport and toxicity of mercury; J. Toxicol. Environ. Health 42(1) 1-44 (1994)
- 1600 **Zalups RK**; Influence of 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate (DMPS) and meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) on the renal disposition of mercury in normal and uninephrectomized rats exposed to inorganic mercury; J. Pharmacol. Exp. Ther. 267(2) 791-800 (1993)
- 1601 **Zalups RK, Gelein, RM, Cernichiari E**; DMPS as a rescue agent for the nephropathy induced by mercuric chloride; J. Pharmacol. Exp. Ther. 256(1) 1-10 (1991)
- 1602 **Zalups RK, Gelein, RM, Cernichiari E**; 2,3-dimercapto-1-propanesulfonic acid as a rescue agent for the nephropathy induced by mercuric chloride; Toxicologist 10(1) 13-16 (1990)
- 1603 **Zander D, Ewers U, Freier I, Brockhaus A**; Untersuchungen zur Quecksilberbelastung der Bevölkerung. III Quecksilbermobilisation durch DMPS (Dimaval) bei Personen mit und ohne Amalgamfüllungen; Zentralbl. Hyg. Umweltmed. 192(5) 447-454 (1992)
- 1604 **Zander D, Ewers U, Freier I, Brockhaus A**; Untersuchungen zur Quecksilberbelastung der Bevölkerung. IV Quecksilberbelastung von Zahnärzten, Zahnärztinnen und Zahnärzthelferinnen; Zentralbl. Hyg. Umweltmed. 193(4) 318-328 (1992)
- 1605 **Zapadniuk VI, Kurliandchikov VN, Neiko EM**; Urinary excretion of sulfur compounds and certain microelements in patients with hypertensive disease treated by combination of unithiol and decamevit under biotron conditions; Vrach. Delo. (12) 26-28 (1974) [Abstract]
- 1606 **Zapadniuk VI, Kurliandchikov VN**; Pharmacological activity of unithiol and its use in clinical practice; Vrach. Delo. 8 122-125 (1973) [Abstract]
- 1607 **Zart D, Schmidt I, Bock E**; Significance of gaseous NO for ammonia oxidation by Nitrosomonas eutropha; Antonie van Leeuwenhoek 77(1) 49-55 (2000)
- 1608 **Zaun H**; Amalgam und Effluvium bei Frauen; Hautarzt 44(9) 602-603 (1993)
- 1609 **Zehenter C**; Quecksilber, Cadmium, Blei - reduzieren Sie Ihre Schwermetallbelastung; Der Naturarzt 144(11) 13-15 (2004)
- 1610 **Zeithofer J, Petzl DH, Cichini G, Meisinger V, Schuller W, Wimberger D, Mayr N, Strasser K, Jahn O**; Neurologische Symptome bei Inhalationsvergiftung mit metallischem Quecksilber; Nervenarzt 59(7) 426-429 (1988)
- 1611 **Zelinskii BA, Goncharov LI, Gamarnik LV**; Use of sulfhydryl-group donors in the complex treatment of diabetic ketoacidosis; Ter. Arkh. 53(4) 132-133 (1981) [Abstract]
- 1612 **Zemlyanov A, Lupachyov YU, Tyaptin A, Torkounov P, Varlashova M, Novosyolova N**; The treatment of ammonia poisoning by taurine in combination with a broncholytic drug; Adv. Exp. Med. Biol. 483 627-630 (2000)
- 1613 **Zenovich SM, Strelets BK**; Physiologically active agents containing vicinal dithioglycols and use thereof in various branches of economy; United States Patent 7229637 (2007)
- 1614 **Zenovich SM, Strelets BK**; Curing and prophylactic agent applied during the use of alcohol and psychoactive substances; US Patent 2006148898 (2006)
- 1615 **Zhdanov GG, Nechaev VN, Alipov PA**; Hyperbaric oxygenation and antioxidants in the complex intensive therapy of severe forms of pneumonia in children; Anesteziol. Reanimatol. (2) 54-58 (1991) [Abstract]
- 1616 **Zhang X, Groves CE, Bahn A, Barendt WM, Prado MD, Rodiger M, Chatsudthipong V, Burckhardt G, Wright SH**; Relative contribution of OAT and OCT transporters to organic electrolyte transport in rabbit proximal tubule; Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 287(5) F999-F1010 (2004).
- 1617 **Zhang CY, Zhu TJ, Chen XY, Hu GX, Chen ZK**; Actions of sodium dimercaptopropanesulfonate against convulsions induced by tetraethylenedisulfotetramine; Chin. Pharm. J. China 36(11) 736-738 (2001) [Abstract]
- 1618 **Zhang CY, Zhu TJ, Hu GX, Chen XY, Liu DX, Chen ZK**; Effect of sodium dimercaptopropanesulfonate on antagonism of tetramethylenedisulphotetramine to GABA receptor; Acta Pharmacol. Sin. 22(5) 435-439 (2001)
- 1619 **Zhang H, Zhou J, Zhang S, Sun C, Wu Y**; Effect of sodium dimercaptopropane sulfonate on excretion of tetramine in rabbits; Zhongguo Gongye Yixue Zazhi 17(5) 277-279 (2004) [Abstract]
- 1620 **Zhang J**; Clinical observations in ethyl mercury chloride poisoning; Am. J. Ind. Med. 5(3) 251-258 (1984)
- 1621 **Zhao Y, Wan J, Liu F**; Appliance of Fe₂(DMPS)₂ in flue gas denitrification and desulfurization; Jiangsu Environmental Science and Technology 18(12) 7-9 (2005) [Abstract]
- 1622 **Zhao-Fa X, Jing-Hua Y, Jia-Ming Y, Zhong-Wei Y**; Experimental study on the effects of BSO, GSH, vitamin C and DMPS on the nephrotoxicity induced by mercury; Wei Sheng Yan Jiu 34(5) 533-536 (2005) [Abstract]

- 1623 **Zheligovskaya NN, Kamysbaev DK, Butinchieva TS, Ospanov KK**; Mixed ligand platinum unithiolate complexes; *Koord. Khim.* 18(2) 176-177 (1992) [Abstract]
- 1624 **Zheng W, Maiorino RM, Brendel K, Aposhian HV**; Determination and metabolism of dithiol chelating agents. VII Biliary excretion of dithiols and their interactions with cadmium and metallothionein; *Fundam. Appl. Toxicol.* 14(3) 598-607 (1990)
- 1625 **Zhmurov VA, Krylov VI, Petrushina AD**; Effect of antioxidants and miscleron on destabilization of cell membranes during nephritis in children; *Vopr. Med. Khim.* 33(1) 40-43 (1987) [Abstract]
- 1626 **Zhou GY, Jauhainen M, Stevenson K, Dolphin PJ**; Human plasma lecithin:cholesterol acyltransferase. Preparation and use of immobilized p-aminophenylarsenoxide as a catalytic site-directed covalent ligand in enzyme purification; *J. Chromatogr.* 568(1) 69-83 (1991)
- 1627 **Ziegler A, Mucska H, Schalko B**; Unfälle mit gefährlichen Stoffen: Feuerwehreinsatz und medizinische Erstversorgung; *NOTFALLMEDIZIN - Leitfaden für Notärzte* 3. Auflage (1998/99)
- 1628 **Ziegler B**; Dimaval-Test; <http://www.medizin-links.de/ziegler/fachinformationen/umweltmedizin.htm> [accessed November, 2005]
- 1629 **Zilker T**; Antidotarium Rote Liste S.471-490 (2007)
- 1630 **Zilker T, Felgenhauer N, Pfab R, Drasch G, Roider G, Roos G**; Little effect of haemodialysis and CAVHDF in the elimination of arsenic compared to DMPS treatment; *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 37 400-401 (1999)
- 1631 **Zimmermann F, Friedrich L**; Untersuchungen zur bindegewebsbeeinflussenden Wirkung von 2,3-Dimercaptopropansulfonsäure-Na und D-β,β-Dimethylcystein; unveröffentlichte Ergebnisse (1976)
- 1632 **Zimmermann M, Mairgünther R, Scheuber, T, Hamm, G**; Normale und provozierte Hg-Freisetzung aus unterschiedlichen Amalgamen; *Schweiz. Monatsschr. Zahnmed.* 103(4) 419-423 (1993)
- 1633 **Zinecker S**; Praxisproblem Amalgam: 5-Jahres-Beobachtung bei über 1800 Patienten mit dem chronischen Bild einer Schwermetallvergiftung; *Der Allgemeinarzt* 17(11) 1215-1221 (1995)
- 1634 **Zinke T**; Gibt es neue Erkenntnisse zur Amalgamproblematik?; IN: *Status Quo and Perspectives of Amalgam and Other Dental Materials*; LF Friberg, GN Schrauzer (Eds.); Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, pp.1-7 (1995)
- 1635 **Zinke T**; Amalgame aus der Sicht des Bundesgesundheitsamtes; IN: *Quecksilber in der Umwelt-Hearing zur Amalgamproblematik*; Niedersächsisches Umweltministerium (1991)
- 1636 **Zirngiebl**; Industrielle Verwendung und Emission von Quecksilber; IN: *Quecksilber in der Umwelt-Hearing zur Amalgamproblematik*; Niedersächsisches Umweltministerium (1991)
- 1637 **Zlotkowska R, Zajac-Nedza M**; Occupational acute mercury intoxication. A case report; *Medycyna Pracy* 53(4) 315-317 (2002) [Abstract]
- 1638 **Zolotova MG**; Effects of unithiol on excretion of ²¹⁰Po from the body; *Med. Radiol. USSR* 3(6) 67-68 (1958) [Abstract]
- 1639 **Zotova MG**; Penetration of ²¹⁰Po through wounds into the organism; *Raspredelenie i Biologicheskoe Deistvie Radioaktivnykh Izotopov*, Atomizdat, Moscow, pp 83 - 88 (1966) [Abstract]
- 1640 **Zotova MG**; Effect of unithiol on the rate of absorption of polonium administered subcutaneously in animals; *Radiobiologiya* 2 705-708 (1962) [Abstract]
- 1641 **Zozulia IS, Kurliandchikov VN**; Electrical activity of the brain in patients with the cerebral form of hypertension under the effect of combined unithiol and dekamevit treatment under biotron conditions; *Vrach. Delo.* (1) 35-39 (1974) [Abstract]
- 1642 **Zuber KH, Griese H, Müller J, Schmidt R**; Development of environmentally sound gold plating and recycling processes; *IEEE International Symposium on Electronics and Environment* 190-195 (2002)

9 Abkürzungen

24h	24 Stunden	DMA	Dimethylarsen
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände	DMPA	N-(2,3-Dimercaptopropyl)-Phtalamidic Acid
Ac	Actinium	DMPS	2,3-Dimercaptopropan-1-sulfonsäure
ADA	American Dental Association	DMSA	2,3-Dimercaptobernsteinsäure (Dimercaptosuccinic acid)
ADI	Acceptable daily intake	DMSO	Dimethylsulfoxid
ALD	Delta Aminolävulinsäure	DTPA	Diethylentriaminpentaacetat
ALA	Aminolävulinsäure	DTT	Dithiothreitol
ALAD	δ-Aminolävulinsäure Dehydratase	DPA	D-Penicillamin
ALAU	Urinkonzentration an Delta Aminolävulinsäure	DTA	duldbare tägliche Aufnahme
ALP	alkalische Leukozytenphosphatase	EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
ALT	Alaninaminotransferase	EKA	Expositionsäquivalent für krebserzeugende Arbeitsstoffe
AMP	Adenosinmonophosphat	EMEA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
AP	Alkalische Phosphatase	EP	Erythrozyten Porphyrin
AST	Aspartataminotransferase (Früher SGOT = Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)	FDA	U. S. Food and Drug Administration
BAL	British Anti-Lewisit = 2,3-Dimercaptopropanol	GABA	γ-Aminobuttersäure
BAT	Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert	GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte	GOT	Glutamatoxalacetattransaminase
BgVV	Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin	GPT	Glutamatpyruvattransaminase
BGW	Biologischer Grenzwert	GSH	Glutathion
BLL	Blood lead level	GSSG	oxidiertes Glutathion
BUN	Blut-Harnstoff-Stickstoff	γ-GT	γ-Glutamyltranspeptidase
Ca-DTPA	Calcium Ditriventat (Acid)	h	Stunden
CAS	Chemical Abstracts Service	HBM	Human Biomonitoring
CAVHDF	Continous arteriovenous hemodiafiltration	HeLa	Zellen des Gebärmutterhalskrebs von Henrietta Lacks
CB	Chelatbildner	HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
CHO	Chinese Hamster Ovary	i.m.	intramuskulär
CPK	Kreatinphosphokinase	i.p.	intraperitoneal
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products (Scientific committee of the EMEA)	i.v.	intravenös
CVVHD	Continous veno-venous Hemodialysis	IC ₅₀	Inhibitorkonzentration
DGAUM	Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin	IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
dL	Deziliter	IPCS	International Programme on Chemical Safety der WHO
		KG	Körpergewicht
		Krea	Kreatinin
		L-A	Zell-Linie aus Mäusefibroblasten
		LAP	Leucin Amino Peptidase
		LD _{50/100}	Letale Dosis
		LDH	Laktat dehydrogenase

LOAEL	Lowest observed adverse effect level	PAH	Paraaminohippursäure
LQL	Luftqualitätsrichtlinien	pH	Wasserstoffionenkonzentration (pondus hydrogenii)
MAK	maximale Arbeitsplatzkonzentration	PTWI	Provisional tolerable weekly intake
MCS	Multiple Chemical Sensitivity	ROS	Reactive oxygen species
MDA	Malondialdehyd	s.c.	subcutan
MDCK	Madin-Darby Canine Kidney Zellen	SCD	Sodium ammonium dimethyl-2-propano-1,3-dithiosulfat
MEDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	SF	Sicherheitsfaktor
MIK	Maximale Immissionskonzentration	SH-Gruppe	Sulfhydryl-Gruppe
Min	Minuten	SOD	Superoxiddismutase
MMA	Monomethylarsonat	TBD	Trikalium-bismut(III)-dicitrat
mL	Milliliter	TEQ	Toxizitätsequivalente
MPTP	N-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin	TETS	Tetramethyldisulphotetramin
MRK	Maximale Raumlufkonzentration	TDI	Tolerable daily intake
MT	Metallothionein	TMAO	Trimethylarsenoxid
NAC	N-Acetylcystein	TRK	Technische Richtkonzentration
NAPA	N-Acetyl-DL-Penicillamin	UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
NEL	No effect level	UdSSR	Union der Sozialistischen Sowjetrepubliken
NOAEC	No observed adverse effect concentration	UNIDO	United Nations Industrial Development Organization
NOAEL	No observed adverse effect level	VLD	Very low density lipoproteins
NOEL	No observable effect level	WHO	World Health Organization
OAT	Ornithinaminotransferase	XOD	Xanthin Oxidase
PAO	Phenylarsenoxid	Zn-DTPA	Zink Ditripentat (Acid)
PEG	Polyethylenglykol	ZNS	Zentralnervensystem
		ZPP	Zink Protoporphyrin

10 Zusammenfassung

Dimaval[®] und **Dimaval[®] 100 mg Hartkapseln** enthalten als Wirkstoff das Natriumsalz der (RS)-2,3-Bis(sulfanyl)propan-1-sulfonsäure - frühere Bezeichnung: (R,S)-2,3-Dimercaptopropan-1-sulfonsäure (DMPS) - ein Chelatbildner aus der Reihe der vicinalen Dithiole mit zwei Sulfhydryl- und einer Sulfonatgruppe. DMPS besitzt eine hohe Affinität zu vielen Schwermetallen und bildet mit diesen stabile Komplexe. Außerdem wirkt es reduktiv.

DMPS kann sowohl oral als auch parenteral (i.m., i.v.) verabreicht werden. Oral wird es relativ rasch resorbiert. Nach 3,4 Stunden wird das Konzentrationsmaximum im Plasma erreicht. Die Bioverfügbarkeit liegt beim Menschen bei 50 %. Die höchsten Konzentrationen werden im Plasma und in den Nieren nachgewiesen. Bis zu 90 % liegen locker an Proteine gebunden vor. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt nach i.v.-Gabe $t_{1/2\alpha} = 1,1$ und $t_{1/2\beta} = 27,6$ Stunden. Eine Akkumulation des Wirkstoffs nach wiederholter Gabe ist nicht nachweisbar.

DMPS wird im Organismus nicht abgebaut. Überwiegend wird es zu zyklischen und azyklischen Di- und höheren Sulfiden oxidiert.

DMPS zeigt eine geringe Toxizität. Die akute Toxizität hängt von der Tierspezies ab und liegt zwischen 150 (Hund, Katze) und 2.000 (Maus) mg/kg KG. Bei Injektion hoher Dosen treten insbesondere kardiovaskuläre Reaktionen mit Blutdruckabfall in den Vordergrund. Untersuchungen zur chronischen Toxizität zeigen keine bedeutsamen biochemischen oder hämatologischen Veränderungen. Im Ames-Test zeigt DMPS keine mutagenen Effekte. Die bisherigen Untersuchungen zur Teratogenität geben keine Hinweise auf Veränderungen.

DMPS erweist sich tierexperimentell als effektives Antidot bei Vergiftungen mit verschiedenen Schwermetallen. Es bindet die Schwermetalle und fördert deren Ausscheidung. Insbesondere die renale Elimination der Schwermetalle wird gesteigert. Aber auch die Schwermetallausscheidung im Stuhl ist oft erhöht. Die Schwermetallkonzentration in den Organen, insbesondere in den Nieren, wird gesenkt. Eine Schwermetallanreicherung im Gehirn unter der DMPS-Therapie konnte ausgeschlossen werden. Die biologische Halbwertszeit der Schwermetalle im Körper wird verringert. Die SH-Gruppen in Proteinen werden vor einer Blockierung durch die Giftstoffe geschützt bzw. eine bereits vorhandene Blockade wird gelöst. Die Enzyme bleiben bzw. werden wieder funktionsfähig.

Wegen des asymmetrischen Kohlenstoffs kann DMPS in zwei verschiedenen optischen Isomeren (R oder S) sowie als Racemat (R,S) vorliegen. Die verschiedenen Isomere zeigen tierexperimentell keine signifikanten Unterschiede bezüglich Resorption, Toxizität oder Wirksamkeit. Daher kann auf eine Racemattrennung verzichtet werden.

Für beide Darreichungsformen liegen Zulassungen des BfArM für Deutschland vor. Der Wirkstoff ist verschreibungspflichtig. Ferner gibt es eine Zulassung in Taiwan. In den USA wurde bisher kein Zulassungsantrag gestellt, deshalb liegt für DMPS keine Zulassung der FDA vor.

Dimaval[®] ist bei Vergiftungen mit Quecksilber, Dimaval[®] (DMPS) 100 mg Hartkapseln zur Therapie von Vergiftungen mit Quecksilber oder Blei zugelassen. Daneben wurde der Chelatbildner insbesondere bei Vergiftungen mit Arsen und Wismut mehrfach erfolgreich eingesetzt. Die Anwendung als Diagnostikum gehört nicht zu den zugelassenen Anwendungsgebieten der beiden Präparate.

Durch Messung der Schwermetallausscheidung im Urin kann der Erfolg der Therapie kontrolliert werden. Dies bedingt, dass jede sachgerecht durchgeführte Therapie mit DMPS gleichzeitig zu diagnostischen Aussagen über die Schwermetallbelastung des Organismus führt.

DMPS ist eine Substanz mit einer geringen systemischen oder lokalen Toxizität und in der Regel auch bei längerer Therapiedauer gut verträglich. Neben der verstärkten Ausscheidung von essentiellen Spurenelementen (insbesondere Zink) sind vor allem allergische Reaktionen in Form von Hautreaktionen beobachtet worden.

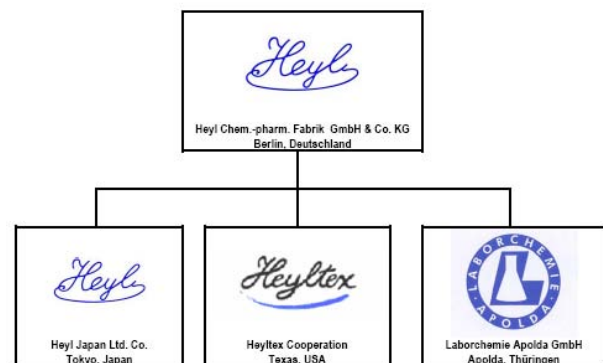
11 Firmenprofil

Die Firma HEYL Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH & Co.KG ist ein konzernunabhängiges, selbstständiges Familienunternehmen, das seinen Firmensitz in Deutschlands heute wohl lebhaftester Metropole Berlin hat. Die Gründung der Firma erfolgte am 16.12.1926. Haupttätigkeitsfelder waren damals die Gewinnung und Verarbeitung von Lebertran nach eigenen, patentierten Verfahren sowie die Beschäftigung mit den damals neuartigen Vitaminpräparaten.

Heute konzentrieren wir unsere Kräfte auf Spezialgebiete und Nischen und fühlen uns dem medizinischen Fortschritt verpflichtet. Als Nischenspezialist gehen wir neue Tätigkeitsfelder an und konzentrieren uns auf Produkte, die für Großunternehmen zu klein, für kleinere Unternehmen zu anspruchsvoll sind. So wurde in den letzten 30 Jahren in Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen Forschungsinstituten und Universitäten eine Reihe von Antidota entwickelt. Dabei handelt es sich um hochwirksame Arzneimittel, die gegen Vergiftungen durch Thallium, Arsen, durch Schwermetalle (Quecksilber, Blei) oder durch radioaktive Isotope wie Radiocäsium oder Plutonium eingesetzt werden. Nachfragen aus allen Kontinenten zeigen die Einzigartigkeit und medizinische Bedeutung dieser Arzneimittel.

In Zusammenarbeit mit den internationalen Tochtergesellschaften liegen unsere Arbeitsschwerpunkte in der Zulassung und Vermarktung von Arzneimitteln sowie im Vertrieb von pharmazeutischen Wirkstoffen und Spezialchemikalien. Um in den wichtigen ausländischen Märkten wie USA und Japan präsent zu sein, wurde 1979 die Heyltex Corporation in Texas/USA und 1983 die Heyl Japan Co. Ltd. in Tokyo/Japan gegründet.

Seit ihrer Gründung ist die Firma HEYL bemüht, wichtige Wirkstoffe für ihre pharmazeutischen Präparate selbst herzustellen. Zur Verbesserung der Produktionsmöglichkeiten auf dem Gebiet chemischer Synthesen wurde 1993 die Laborchemie Apolda GmbH privatisiert und als 100%ige Tochter der Firma Heyl übernommen.



In Berlin, dem deutschen und zugleich internationalen Hauptsitz, vereinigen sich Erfahrungen in Regulatory Affairs mit langjähriger Marketing-Kompetenz und medizinisch-wissenschaftlichem Know-how.



Geschäftsleitung sowie Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter setzen ihre Kraft dafür ein, durch Kompetenz und Preisdisziplin unsere Wettbewerbsfähigkeit am Standort Deutschland zu behaupten. Damit wollen wir die Erwartungen unserer Kunden erfüllen und unserer Verantwortung gegenüber den Familien unserer Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter sowie gegenüber unseren Kapitalgebern auch in Zukunft gerecht werden.

Die Firma HEYL wird sich auch zukünftig bemühen, den Verordnern und Anwendern ihrer Arzneimittel ein Höchstmaß an therapeutischer Wirksamkeit und Sicherheit zu bieten. Unseren Kunden bieten wir hohen Nutzen und sind ein verlässlicher Partner: Wir reden mit ihnen, kümmern uns um ihre Bedürfnisse und erfüllen ihre Erwartungen. Wir bedienen sie mit hochwertigen Produkten und gewährleisten exzellenten Service.

Dimaval[®], Injektionslösung, Wirkstoff: (RS)-2,3-Bis(sulfanyl)propan-1-sulfonsäure, Natriumsalz 1 H₂O; verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** 1 Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält: 271,4 mg (RS)-2,3-Bis(sulfanyl)propan-1-sulfonsäure, Natriumsalz 1 H₂O (DMPS-Natriumsalz 1 H₂O) entsprechend 250 mg (RS)-2,3-Bis(sulfanyl)propan-1-sulfonsäure, Natriumsalz, sonstiger Bestandteil: Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Akute Vergiftung mit Quecksilber (metallisch, Dampf, anorganische und organische Verbindungen), wenn die orale Behandlung oder die Behandlung über eine Magensonde nicht möglich ist; **Gegenanzeigen:** Dimaval darf nicht angewandt werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder seine Salze. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Niereninsuffizienz) ist eine Anwendung des Präparates nur bei gleichzeitiger Dialyse möglich. Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit allergischer asthmatischer Symptomatik. **Schwangerschaft und Stillzeit:** Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung von Dimaval in der Schwangerschaft liegen beim Menschen nicht vor. In den durchgeführten Tierversuchen ergaben sich keine Hinweise auf embryotoxische/ teratogene Wirkungen. Grundsätzlich soll das Präparat während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Ist die Anwendung von Dimaval während der Schwangerschaft aber aus vitaler Indikation erforderlich, ist der Mineralstoffhaushalt, insbesondere Kupfer und Zink, zu kontrollieren, um eine Versorgung des Kindes mit essentiellen Spurenelementen zu sichern, denn es ist bekannt, dass ein durch einen Chelatbildner verursachter Zinkmangel seinerseits teratogen wirkt. Bei Vorliegen einer Schwermetallvergiftung soll generell nicht gestillt werden. **Nebenwirkungen:** Gelegentlich können Schüttelfrost, Fieber oder Hautreaktionen vermutlich allergischer Natur, wie Juckreiz oder Hautausschlag (Exantheme, Rash) auftreten, die nach Absetzen der Therapie in der Regel reversibel sind. Sehr selten sind schwere allergische Hauterscheinungen (z.B. Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom) beschrieben worden. Vor allem bei länger andauernder Anwendung kann Dimaval den Mineralstoffhaushalt, insbesondere die Elemente Zink und Kupfer beeinflussen. Durch die Gabe des Präparates erfolgt eine Mobilisierung des aufgenommenen Quecksilbers im Körper. Sehr selten kann dadurch ein Nierenversagen als klinisches Symptom der Quecksilbervergiftung ausgelöst werden. Sehr selten kann bei Asthma-Patienten während oder unmittelbar nach der Injektion ein Asthmaanfall auftreten. Herz-Kreislauf (kardiovaskuläre)-Reaktionen können, insbesondere bei zu schneller Injektion von Dimaval auftreten und äußern sich in Blutdruckabfall, Übelkeit, Schwindel, Schwäche, in der Regel kurze Zeit (5-10 Minuten) nach der Injektion. Sehr selten kann ein erhöhter Spiegel an bestimmten Enzymen (Transaminasen) festzustellen sein. Ferner wurde sehr selten beschrieben: Schmerzen im Injektionsbereich, unangenehmer Hydrogensulfidgeruch, Leukozytenabfall um 50 %, Geschmacksveränderungen, Enge der Brust, abdominelle Beschwerden, Appetitverlust. **Heyl Chem-pharm. Fabrik GmbH & Co. KG, Goerzallee 253, D-14167 Berlin**

Dimaval[®] (DMPS) 100 mg, Hartkapseln, Wirkstoff: (RS)-2,3-Bis(sulfanyl)propan-1-sulfonsäure, Natriumsalz 1H₂O, verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** Eine Hartkapsel enthält 108,56 mg (RS)-2,3-Bis(sulfanyl)propan-1-sulfonsäure, Natriumsalz 1H₂O entsprechend 100 mg DMPS-Natrium, Sonstige Bestandteile: Copovidon, Gelatine, Maisstärke, Natriumdodecylsulfat, Titandioxid, Wasser für Injektionszwecke; **Anwendungsgebiete:** Klinisch manifeste (erkennbare), chronische und akute Vergiftungen mit Quecksilber (anorganische und organische Verbindungen, Dampf, metallisches Quecksilber), chronische Vergiftungen mit Blei. **Gegenanzeigen:** Dimaval (DMPS) 100 mg Hartkapseln darf nicht angewandt werden bei Überempfindlichkeit gegen DMPS oder seine Salze. **Schwangerschaft und Stillzeit:** DMPS zeigte in den tierexperimentellen Untersuchungen keine teratogenen Effekte. Obwohl ausreichende Erfahrungen am Menschen bislang nicht vorliegen, müssen Schwangere von der DMPS-Therapie nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden. Dabei sollte sorgfältig zwischen dem Risiko der Vergiftung und dem Risiko einer medikamentösen Behandlung abgewogen werden. Im Falle der Behandlung von Schwangeren mit DMPS sollten die Mineralstoffspiegel, insbesondere Zink, genau überwacht werden. Es ist bekannt, dass ein durch einen Chelatbildner verursachter Zinkmangel seinerseits teratogen wirken kann. Bei Vorliegen von Schwermetallvergiftungen sollte grundsätzlich nicht gestillt werden. **Nebenwirkungen:** Gelegentlich können Schüttelfrost, Fieber oder Hautreaktionen vermutlich allergischer Natur, wie Juckreiz oder Hautausschläge (Exantheme oder Rash) auftreten, die nach Absetzen der Therapie in der Regel reversibel sind. In Einzelfällen sind schwere allergische Hauterscheinungen (z.B. Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom) beschrieben worden. Vor allem bei länger andauernder Anwendung kann Dimaval (DMPS) 100 mg Hartkapseln den Mineralstoffhaushalt, insbesondere die Elemente Zink und Kupfer, beeinflussen. Durch die Gabe von DMPS erfolgt eine Mobilisierung des aufgenommenen Quecksilbers im Körper. In Einzelfällen können dadurch die klinischen Symptome der Quecksilbervergiftung ausgelöst werden. Selten kommt es nach Einnahme von Dimaval (DMPS) 100 mg Hartkapseln zu Übelkeit. In Einzelfällen kann ein erhöhter Spiegel an bestimmten Enzymen (Transaminasen) festzustellen sein. **Heyl Chem-pharm. Fabrik GmbH & Co. KG, Goerzallee 253, D-14167 Berlin**

