

Vollständige Forschungsarbeit

Chlordioxidbehandlung bei diabetischen Fußgeschwüren: Drei Fallstudien

Patricia Callisperis¹, Raul Pineda Aquino², Susan Raj Kota³, Martin Vargas, Noel Rodriguez⁵ und Mitchell Liester^{6*}

¹Clinica del Sur, Avenida Hernando Siles Esq., Calle 7 Nr. 3539, Obrajes, La Paz, Bolivien. 2. Zentrum für fortgeschrittene Forschung in der Körperzusammensetzung, Felix Cuevas 320, Büro 8-C, Del Valle, Mexiko-Stadt, Mexiko. Sustainable Arogya Awas Foundation, Jacob Baadi, Tumdibod, Rajnandgaon, Chhattisgarh, Indien.

^{*}Cossmil Militärkrankenhaus, FVVH+XV5, Avenida Saavedra, La Paz, Bolivien.

⁵Shalom Hospital, Colonia Obregon, Mazatenango, Guatemala.

⁶Abteilung für Psychiatrie, Medizinische Fakultät, Universität von Colorado, Aurora, CO, Vereinigte Staaten.

Eingegangen am 5. September 2024; Angenommen am 29. Oktober 2024

Fußgeschwüre sind eine Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei Menschen mit Diabetes mellitus. Derzeit verfügbare Behandlungen für diese Wunden sind oft unwirksam, was dazu führen kann, dass sich diese Läsionen so weit verschlimmern, dass eine Amputation der betroffenen Gliedmaße erforderlich ist. Trotz Amputation leiden diese Personen anschließend unter einem erhöhten Sterberisiko. Es wurde eine neuartige Therapie zur Linderung diabetischer Fußgeschwüre vorgeschlagen. Diese Behandlung ist Chlordioxid, ein Breitband-Antibiotikum, das bei Verabreichung in niedrigen Dosen sicher ist. Es werden drei Fallberichte von Personen mit diabetischen Fußgeschwüren vorgestellt, die auf die Behandlung mit Chlordioxid ansprachen.

Schlüsselwörter: Diabetes mellitus, diabetische Fußgeschwüre, antimikrobiell, Wundheilung.

EINLEITUNG

Diabetes mellitus (DM) ist eine der häufigsten endokrinen Erkrankungen weltweit und betrifft fast 6 % der Weltbevölkerung. Sowohl genetische als auch Umweltfaktoren tragen zur Entwicklung von DM bei (Adeghate et al., 2006).

Diabetische Fußgeschwüre (DFU) sind eine häufige und schwerwiegende

Komplikation von DM. DFU können die Haut, das Weichgewebe und den Knochen in den unteren Gliedmaßen betreffen. Weltweit nimmt die Prävalenz von DFU zu, zum Teil weil die Zahl der Menschen, die an DM erkranken, zunimmt (Yingsakmongkol et al., 2011). Die Prävalenz von Fußgeschwüren ist bei Personen mit DM um 4 bis 10 % höher als

*Korrespondierender Autor. E-Mail: mitchell.liester@cuanschutz.edu.

Der/Die Autor(en) erklären sich damit einverstanden, dass dieser Artikel unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution

Lizenz 4.0 International Lizenz dauerhaft Open Access bleibt

in der Allgemeinbevölkerung, und das lebenslange Infektionsrisiko beträgt 25 % (Singh et al., 2005; Richard und Schuldiner, 2008). DFUs sind die häufigste Ursache für Morbidität bei Personen mit DM, und DFUs sind der häufigste Grund für einen Krankenhausaufenthalt in dieser Bevölkerungsgruppe (Kruse und Edelman, 2006; Lim et al., 2017). Zahlreiche Faktoren tragen zu DFUs bei, darunter Hyperglykämie, Vaskulopathie, periphere Neuropathie, Infektionen, chronische Entzündungen und beeinträchtigte Wundheilung (Davis et al., 2018; Marston, 2006; Ramirez-Acuña et al., 2019; Singh et al., 2005).

Viele Personen mit DFUs müssen sich aufgrund behandlungsresistenter Geschwüre einer Amputation der unteren Extremitäten unterziehen. Bei Patienten mit DM kommt es 10- bis 30-mal häufiger zu Amputationen von Gliedmaßen als in der Allgemeinbevölkerung. Schätzungsweise alle 30 Sekunden wird weltweit ein Mensch mit DM amputiert (Richard und Schuldiner, 2008; Singh et al., 2005). Diese Eingriffe sind mit einer düsteren Prognose verbunden. Bei etwa 50 % der Amputierten treten innerhalb von 18 Monaten Geschwüre und Infektionen an der anderen Extremität auf. Bei 58 % dieser Amputierten muss innerhalb von 3-5 Jahren nach dem Verlust der ersten Extremität eine weitere Amputation durchgeführt werden (Kruse und Edelman, 2006). Die Sterblichkeitsraten nach Amputationen sind erschreckend hoch: Etwa 20 % der Amputierten sterben innerhalb des ersten Jahres nach der Operation, 40 % innerhalb von drei Jahren und 60–70 % innerhalb von fünf Jahren (Apelqvist et al., 1993; Jupiter et al., 2016). Diese 5-Jahres-Sterblichkeitsrate entspricht den Sterblichkeitsraten bei Brust-, Dickdarm- und Prostatakrebs oder ist sogar noch höher (Armstrong et al., 2007). Präklinische Studien haben gezeigt, dass topisches Chlordioxid (ClO₂) eine sichere und wirksame Behandlung von DFUs darstellt (Al-Bayaty und Abdulla, 2012; Mawas et al., 2022). Diese Ergebnisse legen nahe, dass ClO₂ auch beim Menschen eine sichere und wirksame Behandlung von DFUs sein könnte. Es wurde zuvor die Hypothese aufgestellt, dass ClO₂ die Heilung von DFUs durch die folgenden Mechanismen fördert: Es verbessert die Glukosekontrolle und reduziert Hyperglykämie, verbessert die Vaskulopathie durch Erhöhung der Angiogenese und des Sauerstoffpartialdrucks im Gewebe, verlangsamt das Fortschreiten der Neuropathie durch Verbesserung der Blutversorgung der Neuronen, reduziert Entzündungen, reduziert Infektionen durch antimikrobielle Wirkungen und verbessert die Wundheilung durch verstärkte Bildung von Granulationsgewebe zusammen mit der Regeneration von gesundem Gewebe. Es gibt auch indirekte Hinweise darauf, dass ClO₂ die Neovaskularisierung durch Erhöhung der H₂O₂-Produktion fördern kann (Callisperis et al., 2024). Es wurden zahlreiche Anwendungen für ClO₂ berichtet, dennoch ist dieses Therapeutikum in der medizinischen Fachwelt relativ unbekannt. Daher wird der folgende Überblick über seine Entwicklung und medizinischen Anwendungen gegeben, um den Leser

mit dieser vielversprechenden Behandlung vertraut zu machen.

MATERIALIEN UND METHODEN

Chlordioxid

ClO₂ ist ein synthetisches Molekül, das erstmals 1802 hergestellt wurde (Sidgwick, 1950). In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts wurde ClO₂ in Europa zur Wasseraufbereitung eingesetzt (Benarde et al., 1965), und bis in die 1970er Jahre wurde seine Verwendung auf über 500 Wasseraufbereitungsanlagen weltweit ausgeweitet (Clarke und Berman, 1983).

Heute hat ClO₂ neben seiner Verwendung als Wasserreinigungsmittel zahlreiche potenzielle medizinische Anwendungen (Callisperis et al., 2024). Dazu gehören eine rezeptfreie Behandlung von Virus-, Bakterien- und Pilzinfektionen (Frontier Pharmaceutical, Inc., 2022), ein Mittel zur Vorbeugung oder Behandlung von COVID-19 (Karnik-Henry, 2020; Aparicio-Alonso et al., 2021; Kály-Kullai et al., 2020) und Grippe (Miura und Shibata, 2010; Ogata und Shibata, 2008), eine Wundbehandlung (Aparicio-Alonso, 2022) und eine Krebstherapie (Aparicio-Alonso und Torres-Solórzano, 2023). Darüber hinaus wurden potenzielle Wirkmechanismen von ClO₂ zur Behandlung von DFUs beschrieben (Callisperis et al., 2024).

Aufgrund seiner hohen chemischen Reaktivität wird ClO₂ in oralen und Magensekreten schnell zu Chloritanion (ClO₂⁻) reduziert, das zum aktiven Molekül wird, das für viele systemische Wirkungen dieses Wirkstoffs verantwortlich ist. ClO₂ kann je nach Konzentration entweder als Oxidationsmittel oder als Antioxidans wirken.

Sicherheit/Toxizität

Das toxikologische Profil von ClO und seinem ersten reduzierenden Produkt ClO wurde in Tierstudien umfassend untersucht und in aufeinanderfolgenden technischen Berichten der US-Regierung als sichere Verbindung bewertet (US EPA, 2000; US ATSDR, 2004). In diesen Studien wurden toxische Reaktionen bei höheren Expositionsniveaus nach oraler und inhalativer Verabreichung berichtet. Nach einer gründlichen Überprüfung kam die US Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US ATSDR) (2004) zu dem Schluss, dass die Dosis ohne schädliche Auswirkungen (NOAEL-Wert) bei oraler Verabreichung von ClO 3 mg/kg/Tag beträgt. Die niedrigste beobachtete Dosis für schädliche Auswirkungen (LOAEL) wurde mit 5,7 mg/kg/Tag angegeben, was 400 mg/Tag für einen durchschnittlichen 70 kg schweren erwachsenen Menschen entspricht. Diese Werte wurden nach einer von der US Environmental Protection Agency (US EPA) in Auftrag gegebenen Tierstudie ermittelt.

Es wurden nur wenige klinische Berichte über die Toxizität von ClO₂ beim Menschen berichtet. In einer der ersten von der US-Umweltschutzbehörde EPA in Auftrag gegebenen Studien am Menschen (Lubbers et al., 1982) wurde die akute Toleranz gegenüber einer steigenden Dosis oral verabreichter chlorierter Wasserdesinfektionsmittel untersucht. Unterhalb von 24 und 2,4 mg/l ClO wurde keine systemische Toxizität festgestellt. Diese wurden zweimal täglich im Abstand von 4 Stunden eingenommen. In einem Experiment zur subchronischen Toxizität führte die tägliche orale Einnahme von ClO₂ in einer Konzentration von 5 mg/l über 12 aufeinanderfolgende Wochen zu keinen erkennbaren Nebenwirkungen. Das Fehlen einer menschlichen Toxizität von ClO unterhalb dieses US-ATSDR-NOAEL wurde in kürzlich durchgeführten kontrollierten klinischen Studien berichtet. In einer placebokontrollierten Phase-I-Studie zur Sicherheit und Verträglichkeit mit Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) testeten Miller et al. (2014) einzelne ansteigende Dosen von 0,2, 0,8, 1,6 und 3,2 mg/kg intravenöses NaClO₂. Nach der Behandlung wurden die Teilnehmer 8 Stunden nach der Infusion und erneut nach einer, vier,



Abbildung 1. Patient Nr. 1 vor, während und nach 2 Monaten Behandlung.

und sieben Tage nach der Dosierung. Alle Dosen waren im Allgemeinen sicher und gut verträglich, und es gab keine behandlungsbedingten schwerwiegenden Nebenwirkungen. In einer zusätzlichen Phase-II-Studie an ALS-Patienten wurden keine Nebenwirkungen beobachtet, wenn 2 mg/kg/Tag intravenös mit einer Häufigkeit von 1-3 Mal pro Tag verabreicht wurden (Miller et al., 2015). Nebenwirkungen wurden nach der Einnahme sehr hoher Dosen von NaClO_2 beschrieben, einem Vorläufermolekül zur Erzeugung von ClO_2 . Drei Fallberichte beschreiben erwachsene Männer, die einen Selbstmordversuch durch das Trinken hoher Dosen von NaClO_2 unternahmen. Alle drei erholten sich nach entsprechender medizinischer Behandlung vollständig (Lin und Lim, 1993; Romanovsky et al., 2013; Gebhardtova et al., 2014). Schließlich zeigen die aktuellen experimentellen Erkenntnisse, dass die Verabreichung von ClO_2 in Dosen unter 3 mg/kg/Tag kein Risiko für systemische Toxizität oder signifikante Anomalien in relevanten klinischen Parametern birgt. Diese Dosis entspricht einer Dosis von 210 mg ClO_2 pro Tag für einen durchschnittlichen 70 kg schweren Erwachsenen.

ERGEBNISSE

Drei Fallberichte beschreiben die erfolgreiche Anwendung von ClO_2 zur Behandlung von DFUs. Der erste beinhaltet die gleichzeitige Anwendung von oralem und topischem ClO_2 . Die zweite Person reagierte auf die Behandlung mit oralem ClO_2 allein, die dritte nur auf topisches ClO_2 .

Patient 1

Ein 54-jähriger Mann stellte sich in der Klinik mit einer Vorgeschichte vor

von schlecht kontrolliertem Typ-II-Diabetes und einer infizierten Wunde von 6 Monaten Dauer. Diese Wunde wurde als Ulkus im Stadium C und D Grad III charakterisiert. Der Patient wurde zur intravenösen Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure, Ceftriaxon und Gentamicin ins Krankenhaus eingeliefert. Nachdem keine Besserung eintrat, wurde für den Patienten eine chirurgische Reinigung und Amputation des 1. und 2. linken Zehs geplant. Anschließend wurde aufgrund einer anhaltenden Infektion eine Amputation des linken Fußes vorgeschlagen.

Der Patient kam dann in ein medizinisches Zentrum, wo eine orale Behandlung mit 10 ml ClO_2 in einer Konzentration von 3.000 ppm in 1.000 ml Wasser begonnen wurde. Er trank stündlich 100 ml dieser Lösung (30 ppm). Außerdem wurde ein chirurgischer Verband angelegt, der mit einer Lösung von 30 ml ClO_2 in 1.000 ml physiologischer Lösung gesättigt war. Anschließend wurden tägliche Verbände mit einer Lösung von 20 ml ClO_2 in 1.000 ml physiologischer Lösung zusammen mit der Anwendung von Dimethylsulfoxid (DMSO) und ClO_2 angelegt. Sein DFU heilte innerhalb von zwei Monaten ab. Abbildung 1 zeigt Fotos des DFU des Patienten.

Patient 2

Ein 81-jähriger Mann stellte sich mit einer über 30-jährigen Vorgeschichte von Typ-II-Diabetes vor. Sein aktuelles Problem war ein diabetisches Fußgeschwür, das etwa 15 Tage zuvor begonnen hatte

Vorbehandlung

7 Wochen Behandlung

15 Wochen Behandlung



Abbildung 2. Patient Nr. 2 vor der Behandlung, 7 und 15 Wochen Behandlung.

früher. Zuvor war er mit Metformin und Insulin behandelt worden. Sein Diabetes mellitus war jedoch nicht gut kontrolliert, und er benötigte eine zunehmend höhere Insulindosis. In der Klinik wurden ihm täglich 20 ml CIO2 (60 ppm) oral zusammen mit Moringa-Tabletten verschrieben. Seine Wunde wurde außerdem täglich mit Essig gereinigt.

Nach dem ersten Behandlungsmonat konnte er ohne Hilfe gehen und benötigte kein Insulin mehr. Sein Blutzuckerspiegel lag ohne medikamentöse Behandlung im Normalbereich. Nach sieben Behandlungswochen verbesserten sich seine DFUs deutlich, und nach 15 Wochen waren seine DFUs fast verschwunden, wie in Abbildung 2 dargestellt. Bei der Nachuntersuchung nach sechs Monaten waren seine DFUs vollständig verheilt, und bei einer Nachuntersuchung nach drei Jahren hatte er kein Wiederauftreten von DFUs erlebt, und sein Blutzucker blieb ohne medikamentöse Behandlung im Normalbereich.

Patient 3

Dieser 58-jährige Mann mit DM wurde für drei Monate in einer allgemein chirurgischen Abteilung stationär behandelt, um ein DFU zu behandeln, das auf eine Behandlung mit Debridement, hyperbarem Sauerstoff und topischen Behandlungen wie Betadine, Dakin-Lösung, Silvadene und Kochsalzlösung nicht ansprach. Das DFU des Patienten umfasste eine chronische Infektion, die sich mit jedem Debridement verschlimmerte. Auf jedes Debridement folgte auch ein Gewebeverlust. Trotz mehrerer intravenöser Antibiotika-Behandlungen und der oben genannten

topischen Behandlungen verschlechterte sich die Wunde zunehmend.

Der Patient erhielt dann ein topisches Chlordioxid-Gel (Citronex Gel® Frontiär Pharmaceutical). Die Wunde eiterte für eine Woche. Anschließend wurde die Infektion beseitigt und das Fortschreiten der Gewebeerzörung gestoppt. In den nächsten drei Wochen wurden die Debridemente fortgesetzt, und es gab kein weiteres Fortschreiten des Geschwürs, das zu granulieren begann. Der Patient wurde aus dem Krankenhaus entlassen, und sein Geschwür heilte weiter, wie in Abbildung 3 dargestellt.

DISKUSSION

Es werden drei Fälle vorgestellt, die die sichere und wirksame Anwendung von CIO2 zur Behandlung von DFUs beschreiben. Nach unserem besten Wissen handelt es sich dabei um die ersten Beschreibungen der erfolgreichen Anwendung von oralem CIO2 zur Behandlung von DFUs. Orales CIO2 war eine wirksame Behandlung, wenn es sowohl mit als auch ohne topisches CIO2 angewendet wurde. Topisches CIO2 war ebenfalls eine wirksame Behandlung, wenn es sowohl mit als auch ohne orales CIO2 angewendet wurde.

Jeder dieser drei Fälle zeigt eine deutliche Verbesserung innerhalb von 2-4 Monaten nach Beginn der Behandlung mit CIO2. Dies ist bemerkenswert, da es sich in jedem dieser Fälle um behandlungsresistente DFUs handelte, die auf mehrere konventionelle Behandlungen nicht angesprochen hatten. Außerdem betraf jeder dieser Fälle Patienten, die zuvor eine



Abbildung 3. Patient Nr. 3 vor der Behandlung und nach 3 Monaten Behandlung.

Amputation eines Teils des betroffenen Fußes, was auf eine fortgeschrittene Erkrankung in der betroffenen Extremität hinweist. Trotz der schlechten Prognose in diesen drei Fällen kam es bei allen nach der Behandlung mit CIO2 zu einer vollständigen Remission ihrer DFUs.

Zuvor wurde die Hypothese aufgestellt, dass CIO2 die Heilung von DFUs durch verschiedene Mechanismen fördert, darunter eine verbesserte Glukosekontrolle und eine reduzierte Hyperglykämie. Diese Senkung des Blutzuckerspiegels führt zu einer Verbesserung der Vaskulopathie aufgrund erhöhter Angiogenese und verbesserter Sauerstoffspannung im Gewebe. Die Senkung des Blutzuckerspiegels verlangsamt auch das Fortschreiten der Neuropathie, indem sie die Blutversorgung der Neuronen verbessert. Es wird angenommen, dass die antimikrobiellen Wirkungen von CIO2 ebenfalls zur Heilung infizierter DFUs beitragen. Schließlich verbessert CIO2 die Wundheilung durch eine verstärkte Bildung von Granulationsgewebe zusammen mit der Regeneration von gesundem Gewebe und reduziert auch chronische Entzündungen.

DFUs stellen aufgrund ihrer hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten ein großes Gesundheitsproblem dar. Darüber hinaus war es aufgrund ihrer multifaktoriellen Ätiologie eine große Herausforderung, eine einzige Behandlung zu finden, die all diese Störfaktoren berücksichtigt. Die Resistenz vieler DFUs gegen konventionelle Behandlungen erschwert die wirksame Behandlung dieser Wunden zusätzlich. Um diese Herausforderungen zu bewältigen und eine Lösung für dieses globale Gesundheitsproblem zu finden, sind neuartige Behandlungsansätze erforderlich. CIO2 erweist sich als sichere und kostengünstige Behandlung mit nachgewiesener Wirksamkeit bei der Behandlung von DFUs.

Basierend auf den positiven klinischen Ergebnissen, die in diesem Artikel vorgestellt werden, sowie den Ergebnissen unserer vorherigen Überprüfung, die die potenziellen Wirkmechanismen von CIO2 beschreibt,

schlagen weitere Forschungen zu den potenziellen Vorteilen von CIO2 als Behandlung für DFUs vor. Die Mehrheit der bisher durchgeführten pharmakokinetischen Studien bezog sich hauptsächlich auf Tiere. Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien am Menschen sind erforderlich, um den optimalen Dosierungsbereich für dieses Arzneimittel zu bestimmen. Außerdem sind Untersuchungen zur Wirksamkeit verschiedener Verabreichungswege erforderlich. Verschiedene Behandlungsarme, die einzelne Verabreichungswege (z. B. oral versus topisch versus intravenös) und mehrere Verabreichungswege (z. B. oral und topisch versus intravenös und topisch usw.) vergleichen, werden wichtig sein, um die wirksamsten Verabreichungswege zu bestimmen.

INTERESSENKONFLIKT

Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt erklärt.

REFERENZEN

- Adeghate E, Schattner P, Dunn E (2006). Ein Update zur Ätiologie und Epidemiologie von Diabetes mellitus. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1084(1):1-29
- Al-Bayaty F, Abdulla MA (2012). Ein Vergleich der Wundheilungsrate nach der Behandlung mit einem gerahmten Gel und Chlordioxidgelen bei Streptozotocin-induzierten diabetischen Ratten. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* (1):468764.
- Aparicio-Alonso M (2022). Infektionsprävention und Gewebereparatur bei Hautläsionen durch Behandlungen auf Basis einer Chlordioxidlösung: Fallstudien. *Authorea Preprints*. DOI: 10.22541/au.167166564.48950484.v1
- Aparicio-Alonso M, Dominguez Sánchez CA, Marina M (2021). COVID-19 Langzeiteffekte bei Patienten, die mit Chlordioxid behandelt wurden. *Internationale Zeitschrift für multidisziplinäre Forschung und Analyse*

4181:1159-1167

- Aparicio-Alonso M, Torres-Solórzano V (2023). Chlordioxidlösung bei metastasiertem Krebs: Fallserie. *Authorea Preprints*:1-8.
- Apelqvist J, Larsson J, Agardh C-D (1993). Die Langzeitprognose für Diabetiker mit Fußgeschwüren. *Journal of Internal Medicine* 233(6):485-491.
- Armstrong DG, Wrobel J, Robbins JM (2007). Gastkommentar: Sind diabetesbedingte Wunden und Amputationen schlimmer als Krebs? *International Wound Journal* 4(4):286-287.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (2004). Bewertung der Toxikologie von chemischen Gemischen, die häufig auf Sondermülldeponien gefunden werden. Entwurf. Atlanta, GA
- Benarde MA, Israel BM, Olivieri VP, Granstrom ML (1965). Wirksamkeit von Chlordioxid als Bakterizid. *Applied Microbiology* 13(5):776-780.
- Callisperis P, Aquino RP, Kota SR, Vargas M, Rodriguez N, Liester M (2024). Chlordioxid und Chlorit als Behandlung für diabetische Fußgeschwüre. *International Journal of Medicine and Medical Sciences* 16(1):1-14.
- Clarke NA, Berman D (1983). Desinfektion von Trinkwasser, Schwimmbadwasser und behandelten Abwässern. Desinfektion, Sterilisation und Konservierung. Seymour S. Block (Hrsg.). Philadelphia: Lea und Febiger. 524-541.
<https://www.cabdigitallibrary.org/doi/full/10.5555/19841301820>
- Davis FM, Kimball A, Boniakowski A, Gallagher K (2018). Dysfunktionale Wundheilung bei diabetischen Fußgeschwüren: ein neuer Wendepunkt. *Current Diabetes Reports* 18(1):1-8.
- Frontier Pharmaceutical, Inc (2022) Chlordioxid-Lieferanten online. Verfügbar unter: <https://frontierpharm.com/>. Abgerufen am 31. März 2024.
- Gebhardtova A, Vavrinc P, Vavrincova-Yaghi D, Seelen M, Dobisova A, Flaskikova Z, Cikova A, Henning RH, Yaghi A (2014). Ein Fall von schwerer Chloritvergiftung, der erfolgreich mit frühzeitiger Verabreichung von Methylenblau, Nierenersatztherapie und Erythrozytentransfusion behandelt wurde: Fallbericht. *Medicine* 93(9):e60
- Jupiter DC, Thorud JC, Buckley CJ, Shibuya N (2016). Die Auswirkungen von Fußgeschwüren und Amputationen auf die Sterblichkeit bei Diabetikern. I: Von der Ulzeration bis zum Tod, eine systematische Übersichtsarbeit. *International Wound Journal* 13(5):892-903.
- Kály-Kullai K, Wittmann M, Noszticzus Z, Rosivall L (2020). Kann Chlordioxid die Ausbreitung des Coronavirus oder anderer Virusinfektionen verhindern? *Medical Hypotheses. Physiology International* 107(1):1-11.
- Karnik-Henry MS (2020). Angesäuerte Natriumchloritlösung: Eine potenzielle Prophylaxe zur Abschwächung der Auswirkungen mehrfacher Expositionen gegenüber COVID-19 bei medizinischem Personal an vorderster Front. *Hospital Practice* 48(4):165-168
- Kruse I, Edelman S (2006). Bewertung und Behandlung von diabetischen Fußgeschwüren. *Clinical Diabetes* 24(2):91-93.
- Lim JZ, Ng NS, Thomas C (2017). Prävention und Behandlung von diabetischen Fußgeschwüren. *Journal of the Royal Society of Medicine* 110(3):104-109.
- Lin JL, Lim PS (1993). Akute Natriumchloritvergiftung in Verbindung mit Nierenversagen. *Renal Failure* 15(5):645-648.
- Lubbers JR, Chauhan S, Bianchini JR (1982). Kontrollierte klinische Bewertungen von Chlordioxid, Chlorit und Chlorat beim Menschen. *Environmental Health Perspectives* 46:57-62
- Marston WA (2006). Risikofaktoren im Zusammenhang mit der Heilung chronischer diabetischer Fußgeschwüre: Die Bedeutung von Hyperglykämie. *Ostomy/Wound Management* 52(3):26-28
- Mawas AS, Salah S, Khalil AM, Eldin MM (2022). Verbesserung der diabetischen Wundheilungseigenschaften nach topischer Anwendung von Sesamöl und Chlordioxidgel bei Albino-Ratten. *Alexandria Journal for Veterinary Sciences* 73(1):10.5455/ajvs.76784.
- Miller RG, Zhang R, Block G, Katz J, Barohn R, Kasarskis E, Forshew D, Gopalakrishnan V, McGrath MS (2014). NP001-Regulierung von Makrophagen-Aktivierungsmarkern bei ALS: eine klinische Phase-I- und Biomarker-Studie. *Amyotrophe Lateralsklerose und Frontotemporale Degeneration* 15(7-8):601-609
- Miller RG, Block G, Katz JS, Barohn RJ, Gopalakrishnan V, Cudkovic M, Zhang JR, McGrath MS, Ludington E, Appel SH, Azhir A (2015). Randomisierte Phase-2-Studie mit NP001, einem neuartigen Immunregulator: Sicherheit und frühe Wirksamkeit bei ALS. *Neuroimmunology & Neuroinflammation* 2(3):e100.
- Miura T und Shibata T (2010). Antivirale Wirkung von Chlordioxid gegen Influenzaviren und seine Anwendung zur Infektionskontrolle. *The Open. Antimicrobial Agents Journal* 2(1):71-78.
- Ogata N und Shibata T (2008). Schutzwirkung von niedrig konzentriertem Chlordioxidgas gegen Influenza-A-Virusinfektionen. *Journal of General Virology* 89(1):60-67
- Ramirez-Acuna JM, Cardenas-Cadena SA, Marquez-Salas PA, Garza-Valenz I, Perez-Favila A, Cid-Raez MA, Flores-Morales V, Martinez-Fierro ML (2019). Diabetische Fußgeschwüre: Aktuelle Fortschritte bei antimikrobiellen Therapien und neuen Behandlungen. *Antibiotika* 8(4):193.
- Richard JL, Schuldiner S (2008). Epidemiologie des diabetischen Fußes. *Revue de Médecine Interne* 29(Suppl. 2):S222-S230.
- Romanovsky A, Djogovic D, Chin D (2013). Ein Fall von Natriumchlorit-Toxizität wurde mit einer gleichzeitigen Nierenersatztherapie und einem Erythrozytenuaustausch behandelt. *Journal of Medical Toxicology* 9:67-70
- Sidgwick NV (1950). Die chemischen Elemente und ihre Verbindungen. Band 2. Oxford: Clarendon Press.
- Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA (2005). Vorbeugung von Fußgeschwüren bei Patienten mit Diabetes. *Journal of the American Medical Association* 293(2):217-228.
- US EPA (2000). Ergänzende Leitlinien zur Durchführung der Gesundheitsrisikobewertung von chemischen Gemischen. EPA/630/R-00/002.
- Valente JH, Jay GD, Zabbo CP, Reinert SE, Bertsch K (2014). Aktivierte Chlordioxidlösung kann als biokompatible antiseptische Wundspülmittel verwendet werden. *Advances in Skin & Wound Care* 27(1):13-19
- Yingsakmongkol N, Maraprygsavan P, Sukosit P (2011). Wirkung von WF10 (Immunokin) auf die Therapie diabetischer Fußgeschwüre: eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie. *The Journal of Foot and Ankle Surgery* 50(6):635-640