



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Tierexperimentelle und laborchemische Studie der Esteratischen-Pseudo-Aktivität des Pralidoxims mit Beurteilung der protektiven Wirkung auf die Butyrylcholinesterase nach Mipafosexposition

Autor: Anke Mißler
Institut / Klinik: Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. R. Rüfer

Die Verwendung von Organophosphaten (OP), vor allem als Insektizide und Kampfgase, ist auch heute noch verbreitet. Als Inhibitoren der Serinhydrolasen und -proteasen hemmen OP hauptsächlich die Cholinesterasen. Oxime sind die einzigen zur Zeit verfügbaren Enzymreaktivatoren, jedoch sind sie in der Organophosphat-Therapie bei weitem nicht zufriedenstellend. Bereits veröffentlichte Studien haben gezeigt, dass Pralidoxim mit den Substratlösungen, die zur Bestimmung der ChE-Aktivität verwendet werden, reagiert und dabei eine "Esteratische-Pseudo-Aktivität" erzeugt. Desweiteren haben frühere Studien gezeigt, dass L-Laktat *in vitro* die Paraoxon-induzierte Hemmung der Cholinesterasen reduzieren kann.

Ziel der hier vorgelegten Studie war es zum einen in einer laborchemischen *in vitro*-Studie das Ausmass der "Esteratischen-Pseudo-Aktivität" auf die Bestimmung der Cholinesterasen [Substr.: Butyrylthiocholin] zu quantifizieren. Hierfür wurde die ChE-Aktivität im Blutplasma 6 gesunder Probanden in Anwesenheit steigender Pralidoxim-Konzentrationen bestimmt. In einer zweiten Messung wurde das Blutplasma durch NaCl ersetzt. Die Ergebnisse beider Messungen zeigten keine signifikanten Unterschiede. Desweiteren sollte gezeigt werden, ob L-Laktat und Pyruvat im Vergleich zu Pralidoximmessungen, die hinsichtlich ihrer "Esteratischen-Pseudo-Aktivität" im Plasma korrigiert worden waren, die ChE-Aktivität [Substr.: Butyrylthiocholin] nach OP-Exposition (Mipafox) ebenso gut schützen und/oder reaktivieren können. Die ChE-Aktivität wurde nach Durchführung zweier verschiedener Versuchsansätze photometrisch bestimmt. Es zeigte sich, dass L-Laktat und Pyruvat den pH-Wert in der Probe erniedrigen. Die scheinbar protektive Wirkung des L-Laktats bei gleichzeitiger Inkubation mit Mipafox ist auf diese pH-Erniedrigung zurückzuführen. Pyruvat dagegen scheint in hohen Konzentrationen dem Pralidoxim überlegen zu sein. In niedrigen Konzentrationen ist Pralidoxim nach Durchführung beider Messansätze sowohl dem L-Laktat als auch dem Pyruvat überlegen.

Zum anderen sollte in einer tierexperimentellen Studie am Göttinger Miniaturschwein das Ausmass und die Kinetik der "Esteratischen-Pseudo-Aktivität" nach der Gabe von 10 g intravenös appliziertem Pralidoxim *in vivo* untersucht werden.

Die Schweine wurden symptomatisch unter Narkosebedingungen behandelt. Eine Gruppe von sieben Tieren erhielt Pralidoxim in der Dosierung von ca. 300 mg kg⁻¹ KG⁻¹ (Versuchstiere), die andere Gruppe mit vier Tieren erhielt eine Ringer DAB 7-Infusion (Versuchstiere). In regelmäßigen Abständen wurde den Tieren Blut abgenommen und die ChE-Aktivitäten photometrisch bestimmt. Es zeigte sich, dass die ChE-Aktivitäten nach Beginn der Pralidoximinfusion steil anstiegen und nach 40 min. ein Maximum von 300 % erreicht hatten. Sie unterschieden sich hierbei signifikant von denen der Kontrollgruppe. Während des Beobachtungszeitraumes wurde das Ausgangsniveau der ChE-Aktivitäten nicht wieder erreicht. Es war auffällig, dass alle Pralidoximtiere wesentlich später als die Kontrolltiere extubiert werden konnten und vier der Pralidoximtiere nicht überlebten.

Die photometrische Bestimmungen der ChE-Aktivität muss somit in Anwesenheit von Pralidoxim korrigiert werden. Die Wirkung des Pralidoxims als Enzymreaktivator ist neu zu beurteilen. Ob Pyruvat eine Therapiealternative zu Pralidoxim sein kann, sollte durch *in vivo*-Versuche überprüft werden.