



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

**Tierexperimentelle und laborchemische Studie zu der  
Esteratischen-Pseudo-Aktivität des Pralidoxims mit Beurteilung der  
protektiven Wirkung auf die Cholinesterase nach Mipafoxexposition**

Autor: Katja Zuleger  
Institut / Klinik: Institut für Pharmakologie und Toxikologie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. G. Petroianu

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 Organophosphattherapie 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. Des Weiteren haben frühere Studien gezeigt, dass L-Laktat, ein Stoffwechselprodukt von Pyruvat, *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.: Acetylthiocholin] zu quantifizieren. Hierfür wurde die ChE-Aktivität im Blutplasma sechs gesunder Probanden in Anwesenheit steigender Pralidoximkonzentrationen bestimmt. In einer zweiten Messung wurde das Blutplasma durch NaCl ersetzt. Die Ergebnisse beider Messungen zeigten keine signifikanten Unterschiede. Des Weiteren sollte gezeigt werden, ob Pyruvat im Vergleich zu Pralidoximmessungen, die hinsichtlich ihrer "Esteratischen-Pseudo-Aktivität" im Plasma korrigiert worden waren, die ChE-Aktivität [Substr.: Acetylthiocholin] nach OP-Exposition (Mipafox) ebenso gut schützen und/oder reaktivieren kann. Die ChE-Aktivität wurde nach Durchführung zweier verschiedener Versuchsansätze photometrisch bestimmt. Pyruvat scheint in hohen Konzentrationen dem Pralidoxim überlegen zu sein. In niedrigen Konzentrationen ist Pralidoxim nach Durchführung beider Messansätze dem Pyruvat überlegen.

Zum anderen sollte in einer tierexperimentellen Studie am Göttinger Miniaturschwein das Ausmaß und die Kinetik der "Esteratischen-Pseudo-Aktivität" nach Gabe von 1 g intravenös appliziertem Pralidoxim *in vivo* untersucht werden.

Die Schweine wurden symptomatisch unter Narkosebedingungen behandelt. Eine Gruppe von elf Tieren erhielt Pralidoxim in der Dosierung von ca.  $33 \text{ mg kg}^{-1} \text{ KG}^{-1}$  (Versuchstiere), die andere Gruppe mit vier Tieren erhielt eine Ringer DAB 7-Infusion (Kontrolltiere). In regelmäßigen Abständen wurde den Tieren Blut abgenommen und die ChE-Aktivität photometrisch bestimmt. Es zeigte sich, dass die ChE-Aktivität nach Beginn der Pralidoximinfusion steil anstieg und nach 1 min ein Maximum von 130% erreicht hatte. Sie unterschied sich hierbei signifikant von denen der Kontrollgruppe. Nach 50 min wurde das Ausgangsniveau der ChE-Aktivität wieder erreicht. Es war auffällig, dass alle Pralidoximtiere wesentlich später als die Kontrolltiere extubiert werden konnten und vier der Pralidoximtiere nicht überlebten.

Die photometrische Bestimmung der ChE-Aktivität muss somit in Anwesenheit von Pralidoxim korrigiert werden. Die Wirkung des Pralidoxims als Enzymreaktivator ist neu zu beurteilen.