



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

***In vivo*- und *in vitro*-Studie zur Beurteilung der Effektivität von Pralidoxim bei einer Intoxikation mit dem Organophosphat Paraoxon**

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

Die Verwendung von Organophosphaten, insbesondere von Parathion und Paraoxon, vor allem als Insektizide und Kampfgase, ist auch heute noch weit verbreitet. Als Inhibitoren der Serinhydrolasen und -proteasen hemmen Organophosphate hauptsächlich die Cholinesterase-A (ChE-A) und -B (ChE-B). Oxime, z.B. Pralidoxim, sind die einzigen zur Zeit verfügbaren Enzym-Reaktivatoren. Obwohl ihre klinische Effektivität in früheren Studien bewiesen wurde, sind sie in der Therapie der Organophosphat-Intoxikationen bei Weitem nicht zufriedenstellend. Ein Grund für die enttäuschenden klinischen Erfahrungen könnte die bei der photometrischen Bestimmung der Cholinesterasen - durch eine Reaktion des Oxims mit den Substraten Acetyl-/Butyrylthiocholin - erzeugte „Esteratische Pseudo-Aktivität“ sein.

Ziel der hier vorgelegten Studie war es zum Einen, in einer *in vivo*-Studie zu überprüfen, ob die Gabe von 10 g intravenös appliziertem Pralidoxim einen schützenden oder sogar reaktivierenden Effekt auf die Cholinesterasen nach Paraoxon-Intoxikation hat. Die Versuchstiere wurden narkotisiert und intensiv-medizinisch überwacht. Eine Gruppe von sechs Tieren erhielt nur Paraoxon in der Dosierung von 1 mg kgKG⁻¹ (Kontrolltiere), der anderen Gruppe mit ebenfalls sechs Tieren wurde parallel zur Paraoxon-Gabe 10 g Pralidoxim intravenös appliziert (Pralidoximtiere). In regelmäßigen Abständen wurde den Tieren Blut abgenommen und die ChE-Aktivitäten im Plasma photometrisch bestimmt. Die für die Pralidoximtiere ermittelten Enzym-Aktivitäten wurden anschließend für die „Esteratische Pseudo-Aktivität“ korrigiert. Die Studie zeigte, dass die ChE-Aktivitäten - sowohl nach i.v.-Applikation von Paraoxon in der Dosierung von 1 mg kgKG⁻¹, als auch nach zusätzlicher Infusion von 10 g Pralidoxim - initial (d.h. 50 Min. nach Infusionsende) auf ca. 25% des Baseline-Wertes gehemmt wurden. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ergaben sich in der Geschwindigkeit des Wiederanstiegs der Enzym-Aktivitäten. Bei den Kontrolltieren verlief der Wiederanstieg kontinuierlich über den gesamten Beobachtungszeitraum; bei den Pralidoximtieren erfolgte der Wiederanstieg schon in den beiden ersten Stunden nach Infusionsende. Bei beiden Gruppen fand eine maximale Steigerung der Enzym-Aktivitäten auf ca. 60% (ChE-A) bzw. ca. 75% (ChE-B) des Baseline-Wertes statt. In der durchgeführten *in vitro*-Studie sollte, unter Berücksichtigung der „Esteratischen Pseudo-Aktivität“, die Wirkung von Pralidoxim auf die Cholinesterasen nach Paraoxon-Intoxikation quantifiziert werden. Zum Ausschluss möglicher Effekte auf die zu messenden Enzym-Aktivitäten durch unspezifische Säurewirkung der verwendeten Substanzen, wurden die pH-Werte aller Pralidoxim- und Paraoxon-Lösungen gemessen. Es ergaben sich keine wesentlichen pH-Wert-Verschiebungen durch Pralidoxim und Paraoxon. Die Bestimmungen der ChE-Aktivitäten wurden mit verschiedenen Paraoxon- respektive Pralidoxim-Konzentrationen im Plasma durchgeführt. Nach Korrektur der Messungen für die „Esteratische Pseudo-Aktivität“ wurde die Effektivität von Pralidoxim unter zu Hilfenahme der klinischen Größe IC₅₀ quantifiziert. Ein Vergleich der bei Zusatz von Pralidoxim ermittelten IC₅₀-Werte, die für die „Esteratische Pseudo-Aktivität“ korrigiert wurden, mit den unkorrigierten Werten, ließ erkennen, dass durch die „Esteratische Pseudo-Aktivität“ eine um etwa den Faktor 10³ höhere Enzym-Aktivität vorgetäuscht wurde.

Die Ergebnisse sowohl der *in vivo*-Studie, als auch der *in vitro*-Studie führen zu der Annahme, dass Pralidoxim unter Berücksichtigung der „Esteratischen Pseudo-Aktivität“, keinen erheblichen protektiven und/oder reaktivierenden Effekt auf die Cholinesterasen nach Paraoxon-Intoxikation ausübt. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit das Therapieschema der Organophosphat-Intoxikationen unter Verwendung von Oximen zu überdenken und neu zu bewerten. Darüber hinaus wären alternative Behandlungswege zur Oximtherapie wünschenswert.