

### Intoxikationen durch Dichlorvos

Ralf Stahlmann

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Phosphorsäureester oder Organophosphate, wie zum Beispiel Dichlorvos - werden seit Jahrzehnten als Pestizide angewandt. Trotz umfangreicher Schutzmaßnahmen ist die Zahl lebensbedrohlicher Intoxikationen erschreckend hoch. Fundierten Schätzungen zufolge sterben weltweit jährlich etwa 200.000 Menschen an einer Organophosphat-Vergiftung. Die Mechanismen der Intoxikation sind relativ gut aufgeklärt, hinsichtlich der optimalen intensiv-medizinischen Behandlung der Patienten gibt es jedoch nach wie vor offene Fragen. Ärzte aus Peking, China, berichten in einer aktuellen Publikation über die Ergebnisse detaillierter kardiologischer Untersuchungen bei Patienten mit einer Dichlorvos-Vergiftung.<sup>1,2</sup>

### Mechanismus und klinische Symptomatik einer Vergiftung mit Phosphorsäureestern

Phosphorsäureester binden kovalent an das aktive Zentrum der Acetylcholinesterase und hemmen dadurch das Enzym, welches den Neurotransmitter in Cholin und Essigsäure spaltet. Da Acetylcholin im zentralen und im peripheren Nervensystem sowohl an sympathischen, parasymphatischen als auch neuromuskulären Synapsen als Transmitter fungiert, sind Störungen der Transmitterfunktion mit zahlreichen Symptomen an nahezu sämtlichen Organen des Säugetierorganismus verbunden. Nach dem zeitlichen Ablauf lassen sich drei Phasen der Intoxikation unterscheiden: (1) am Anfang steht die akute cholinerge Phase, die durch Überstimulation der muskarinergen, nikotinergen und zentralen cholinergen Rezeptoren hervorgerufen wird; (2) anschließend kommt es zu einer Schwäche der Skelettmuskulatur, zunehmendem Ausfall von Hirnnervenfunktionen und Symptomen einer muskulären, respiratorischen Insuffizienz, (3) schließlich stehen Symptome von Seiten der oberen Atemwege, sowie gastrointestinale und kardiale Symptome im Vordergrund.

### Myokardiale Schädigung durch Dichlorvos

Die Mechanismen der myokardialen Schädigung im Verlauf einer Organophosphatintoxikation sind bis heute nicht eindeutig geklärt. Tierexperimentell können mit der Substanz Nekrosen in der Herzmuskulatur induziert werden. Darüber hinaus gibt es auch Hinweise auf die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und Lipidperoxidation. Eine protektive Wirkung von Acetylcystein wurde in Placebo-kontrollierten Studien bei Ratten gezeigt, was direkte therapeutische Bedeutung haben könnte.<sup>3</sup>

Neuere Experimente mit Ratten hatten allerdings diese Zusammenhänge wieder infrage gestellt. Vor diesem Hintergrund gewinnen die neueren Humandaten aus China eine besondere Bedeutung im Zusammenhang mit einer optimierten Therapie der Patienten.<sup>2</sup>

### Neue klinische Daten aus China

Die Intensivmediziner aus Peking beschreiben 41 Patienten mit einer schweren Dichlorvos-Intoxikation, die aus insgesamt 92 Patienten nach zuvor festgelegten Kriterien für diese Studie ausgewählt wurden. Es waren überwiegend Frauen mit einem Lebensalter zwischen 19 und 49 Jahren, die zwischen drei und 120 Stunden nach der Intoxikation in das Krankenhaus eingeliefert wurden. Der Apache-II-Score (*acute physiology and chronic health evaluation*), als Maß für den Schweregrad der Erkrankung, lag bei  $21 \pm 5$ . Therapeutisch wurden maximal 791 mg Atropin und 80,5 g Pralidoxim verabreicht. Vier Patienten verstarben, was den Schweregrad der Intoxikation bei diesem Kollektiv deutlich macht. Im Mittelpunkt der Untersuchung stand die Frage, warum einige Patienten trotz adäquater Therapie plötzlich versterben. Als mögliche Ursachen werden eine myokardiale Ischämie oder Nekrose sowie eine toxische Myokarditis diskutiert. Fast alle Patienten hatten eine Sinustachykardie und ST-T-Veränderungen im EKG. Das QTc-Intervall war nur bei 14% der Patienten verlängert. Dies zeigt, dass diese EKG-Veränderung im Gegensatz zum Apache-II-Score nicht als prognostischer Indikator verwendet werden kann. Maximale Werte der Kreatinkinase und des Troponin I wurden im Blut der Patienten am 3. Tag gemessen. Serumwerte für Acetylcholin, Noradrenalin und Adrenalin waren am 1. Tag deutlich erhöht und fielen dann kontinuierlich auf normale Werte. Durch Echokardiographie konnte gezeigt werden, dass die Funktion des linken Ventrikels und des interventrikulären Septums deutlich beeinträchtigt waren. Die Ejektionsfraktion besserte sich im Laufe der Behandlung von  $42 \pm 5\%$  auf  $59 \pm 4\%$ .

Zu den wichtigsten Befunden dieser umfangreichen Studie gehört damit die Erkenntnis, dass es im Verlauf einer Dichlorvos-Intoxikation zu einer reversiblen myokardialen Dysfunktion kommt, die durch einen Anstieg der Catecholamine im Blut verursacht sein könnte.

- 1) Xinhua, H. *et al.* Cardiac abnormalities in severe acute dichlorvos poisoning. *Crit Care Med* 2011; 39:1906-1912
- 2) Lichaa, H. Dichlorvos-induced myocardial dysfunction: not that straightforward. *Crit Care Med* 2011; 39:2004-2005
- 3) Cankayali, I. *et al.* The effects of N-acetylcysteine on oxidative stress in organophosphate poisoning model. *Adv Ther* 2005; 22:107-116