

Pyrethroide: molekulare Wirkmechanismen und Struktur-Wirkungsbeziehungen

Ireen Werner*, Ralf Stahlmann

* Studierende im weiterbildenden Masterstudiengang Toxikologie

Pyrethroide sind Insektizide, die über ein breites Wirkungsspektrum verfügen. Aus diesem Grunde fanden sie in den letzten drei Jahrzehnten vermehrt Anwendung in der Landwirtschaft, im Haushalt und bei der Bekämpfung von Krankheiten, die durch Insekten übertragen werden. Dazu gehört zum Beispiel die Malaria.

In einer aktuellen, umfangreichen Übersichtsarbeit wurden die bisherigen Kenntnisse zum molekularen Wirkungsmechanismus und zu den Struktur-Wirkungsbeziehungen zusammengefasst.¹

Toxikologische Einstufung von Pyrethroiden

Die Hauptangriffspunkte der Pyrethroide sind spannungsabhängige Natrium-Kanäle (Na-Kanäle) in den Nervenmembranen. Diese werden blockiert und induzieren bei Insekten den Tod. Die Na-Kanäle der Säugetiere sind mit einer geringeren Affinität ausgestattet. In höheren Konzentrationen werden jedoch auch im Säugetierorganismus neurotoxische Effekte hervorgerufen. Weitere spannungsabhängige Kanäle wie Kalzium- und Chlorid-Kanäle interagieren ebenfalls mit den Insektiziden. Sie spielen bei den auftretenden toxischen Effekten eine untergeordnete Rolle. Besondere Risikogruppen für neurotoxische Wirkungen sind Neugeborene und Feten.

Neurotoxizität von Pyrethroid

Die neurotoxischen Effekte bei Säugern lassen sich in zwei unterschiedliche Syndrome einteilen.

Das *T-Syndrom (Tremor)* wird bei der Intoxikation durch folgende Symptomatik geprägt: Hypersensitivität, Aggression, Krämpfe und

Koma, bis hin zum Tod. Diese Symptome korrelieren häufig mit Pyrethroiden, die als Typ I bezeichnet werden.

Das zweite Syndrom wird als *CS-Syndrom (Choreoathetosis)* bezeichnet. Vergiftungserscheinungen sind Speichelfluss, langsame unkontrollierte zum Teil krampfartige Bewegungen. Die Molekülstruktur dieser Substanzklasse (Typ II) weist eine zusätzliche Cyano-Gruppe auf im Gegensatz zu Typ I.

Die Zusammenhänge von Struktur und Wirkung sind nicht auf alle Pyrethroide optimal anwendbar. In Studien wiesen einige Pyrethroide Symptome beider Typen auf. Eine weitere zu beachtende Komponente ist die Applikationsform. Bei oraler Gabe kam es, im Gegensatz zur intravenösen Applikation, zu keiner eindeutigen Ausprägung der T- bzw. CS-Symptome.

Effekte auf Natrium-Kanäle bei Säugern

Grundsätzlich besitzen aktive Na-Kanäle eine höhere Bindungsaffinität gegenüber Pyrethroiden als die inaktiven. Die Blockierung dieser Kanäle verlangsamt die Reizweiterleitung, wobei die Nervenbahnen besonders betroffen sind. Bei Insekten liegt eine deutlich höhere Affinität als bei den Säugern vor. Grund dafür sind die verschiedenen intrazellulären Bindungsstellen, die sich in der Aminosäuresequenz unterscheiden. Die spezifische Beschaffenheit des Rezeptors beim Menschen führt zur Abschwächung der Affinität. Weitere Effekte lassen sich am Herzen *in vitro* untersuchen. Bei Typ II kommt es zum Beispiel gehäuft zu einem positiv inotropen Effekt.

Interaktionen mit Kalzium- und Chlorid-Kanälen

Ein weiterer diskutierter Angriffspunkt sind Kalzium-Kanäle. Diese besitzen im Organismus einen erhöhten Einfluss auf die Freisetzung von Transmittern und tragen zur Regulation des Ruhepotenzials bei. Interaktionen der Pyrethroide mit Kalzium-Kanälen führten zu unterschiedlichen Effekten, aktivierenden und inhibierenden.

Chlorid-Kanäle in Zellmembranen besitzen die Aufgaben, das Ruhepotenzial zu stabilisieren, sowie den transepithelialen Transport und das Zellvolumen zu regulieren. Eine Blockade der Kanäle durch spezifische Typ II-Insektizide führte zu einer

Hyperpolarisation und verursachte eine verlangsamte Reizweiterleitung. Diese entspricht den Symptomen des CS-Syndroms (s.o.). Studien mit einem umfangreicheren Einsatz der Typ I- und Typ II-Pyrethroide konnten diese direkte Korrelation zu den Syndromen CS und T nicht verifizieren.

Fazit

Die Hauptangriffspunkte von Pyrethroiden sind spannungsabhängige Na-Kanäle. Andere Ionenkanäle spielen eine untergeordnete Rolle. Bis jetzt ist nicht eindeutig geklärt, welche Wirkmechanismen an der Ausprägung der unterschiedlichen Symptome (T- und CS-Syndrom) beteiligt sind und in welcher Verbindung sie mit der Struktur (Typ I und II) des Pyrethroids stehen.

Die Übertragbarkeit der Erkenntnisse aus den in vitro Untersuchungen und den Tierexperimenten hinsichtlich der Gefahrenereinschätzung für den Menschen ist aufgrund von Speziesunterschieden oft nicht gegeben. Um eine bessere Aussagekraft zu erhalten, müssten die untersuchten in vitro Systeme mehr den physiologischen Zusammenhang berücksichtigen. Die meisten Studien beschränkten sich auf isolierte Kanäle, so dass Interaktionen mit anderen Kanälen nicht erfasst werden konnten.

1. Soderlund D.M., *Molecular mechanisms of pyrethroid insecticide neurotoxicity: recent advances-2011*. Arch Toxicol 2012; 86: 165-181