



8. April 2008

Markus Schug, Dipl. Pharm.

Oral verfügbares Antidot bei Cyanid-Intoxikationen.*Erste erfolgreiche Versuche am Maus-Modell*

Bei einer Bevölkerungsumfrage nach einem stark wirksamen Gift würde man Zyankali oder Blausäure bestimmt unter den Top 5 befinden. Bekannt ist dieses Gift hauptsächlich deshalb, weil es Menschen sowohl in der (Kriminal-)Literatur als auch in der Realität oft dazu benutzt haben oder noch benutzen, um andere Menschen zu töten. In einigen Staaten der USA ist die Vollstreckung der Todesstrafe mittels Blausäuregasen immer noch legal.

Unser Augenmerk richtet sich allerdings auf andere Intoxikationsmöglichkeiten. Große Bedeutung besitzen hier aus dem Blickwinkel der Katastrophenmedizin und -pharmazie natürlich Intoxikationen bei Großschadensereignissen wie z.B. Bränden allgemein oder Unfällen in Betrieben, die mit Cyaniden arbeiten. Die Liste solcher Betriebe ist lang und reicht von der Metallveredelung über Farbenherstellung bis hin zur Düngemittelproduktion. In der heutigen Zeit muss man zu diesen Großschadensereignissen leider auch mögliche Chemiewaffen-Anschläge mit Blausäure zählen.

Doch warum ist Blausäure so gefährlich und giftig?

Der Hauptangriffspunkt des Cyanids liegt im Cytochromoxidase-Komplex (Cytochrom a-a₃). Er ist ein wesentlicher Bestandteil der Atmungskette, deren Reaktionen in den Mitochondrien nahezu aller Körperzellen ablaufen. An Cytochrom a-a₃ reagiert Cyanid sowohl mit dem darin enthaltenen Häm-Eisen als auch mit den dort vorhandenen Kupferatomen. Hierbei ist die Geschwindigkeit der Bindung an Fe²⁺ und Cu⁺ größer, die Stärke der Bindung allerdings bei Fe³⁺ und Cu²⁺. Wird diese terminale Oxidase gehemmt, so verhindert dies die Verbrennung des bei katabolen Prozessen anfallenden Wasserstoffs und legt so einen der effizientesten Regenerierungsvorgänge von ATP lahm. Oft spricht man in diesem Zusammenhang auch von einem inneren Ersticken. Besonders betroffen sind hierbei natürlich Organe, die äußerst große Mengen an Energie brauchen, also Gehirn und Herz.

Blausäure bzw. ihre Vorstufen, die cyanogenen Glykoside, kommen auch in der Natur vor. Man findet sie in relativ hohen Konzentrationen beispielsweise in Aprikosenkernen. Zerstört man das umliegende Pflanzengewebe beispielsweise indem man Aprikosen keltert, werden aus dem Gewebe β-Glucosidasen freigesetzt. Hat man die Aprikosen zuvor nicht enkernt, setzen die β-Glucosidasen dann aus den Kernen die Blausäure aus den cyanogenen Glykosiden frei. Da es sich hierbei um einen natürlichen Prozess handelt, dem der Mensch öfter ausgesetzt sein kann, hat der Körper eigene Strategien entwickelt, wie er mit diesem hoch toxischen Stoff fertig wird. Die körpereigene Entgiftungsstrategie basiert im Wesentlichen auf dem Enzym Rhodanase. Dieses Enzym ist in der Lage aus Cyanid und einem Sulfan-Schwefel, wie er in Thiosulfat vorkommt, ungiftige Thiocyanate zu bilden. Diese werden dann im Urin ausgeschieden.

Die normalen Entgiftungsreaktionen des Körpers können allerdings nur geringe Mengen an Cyanid umsetzen. Bei einer erhöhten Exposition mit Cyaniden ist daher schnelles Handeln gefragt und möglichst schnell eine adäquate Therapie einzuleiten. Dies ist vor allem deshalb wichtig, weil es bei Vergiftungen mit Blausäure rasch zur Bewusstlosigkeit und zum Tod durch Atemstillstand kommen kann.

Die Antidottherapie bei solchen Intoxikationen basiert in Deutschland im Wesentlichen auf zwei Substanzen, die unmittelbar nacheinander verabreicht werden: 4-Dimethylaminophenol (4-DMAP) und Natriumthiosulfat. Ersteres benutzt man dazu, 20-35% des Hämoglobins (Fe^{2+}) zu Ferrihämoglobin (Fe^{3+} , Methämoglobin) zu oxidieren. Methämoglobin ist in der Lage, das Cyanid genauso stark zu binden wie das Fe^{3+} in der Cytochromoxidase. Hierdurch erreicht man, dass Cyanid von seinem „Target“ ferngehalten wird. Direkt im Anschluss daran verabreicht man Natriumthiosulfat, was hilft, das in den Zellen vorhandene Cyanid mittels Rhodanase zu entgiften. Diese nicht gerade einfach durchzuführende Therapie ist bei einer isolierten (!) Cyanidvergiftung etabliert und, wenn man sie schnell einleitet, auch als mehr oder weniger erfolgreich anzusehen. Nicht zuletzt deshalb, weil bisher keine besseren Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

Betrachtet man jedoch z.B. Großbrände oder Wohnungsbrände, bei denen neben Blausäure auch oft die Mischintoxikation mit Kohlenstoffmonoxid (CO) eine Rolle spielt, sieht die Sache schon ganz anders aus. Da CO bereits die Sauerstoffbindungskapazität des Hämoglobins stark einschränkt, würde eine Methämoglobinbildung diesen Zustand noch zusehends verschlimmern, denn Methämoglobin ist nicht mehr in der Lage, Sauerstoff zu binden. 4-DMAP ist deshalb bei solchen Mischintoxikationen kontraindiziert. In diesen Fällen versucht man, Cyanid mit Hydroxocobalamin (Vitamin B_{12a}) zu Cyanocobalamin (Vitamin B_{12}) umzusetzen. Dies ist jedoch nur bei leichten Vergiftungen möglich, da die benötigte Menge an Hydroxocobalamin zu groß wäre, um eine massive Intoxikation adäquat zu behandeln. [1]

Hier setzt nun eine Forschergruppe aus Minneapolis an.

Die oben genannte Rhodanase ist in den Mitochondrien der Leber und Niere lokalisiert. Thiosulfate können das Innere der Mitochondrien allerdings nur schwer erreichen, da sie für eine schnelle Diffusion zu polar sind. Zudem steht auch noch das Problem im Raum, dass die am stärksten betroffenen Organe, nämlich Gehirn und Herz nur schwach bis gar nicht mit diesem Enzym ausgestattet sind. Die Forschergruppe um H.T. Nagasawa machte sich daher auf die Suche nach einem körpereigenen Enzym, das, wie Rhodanase, in der Lage ist, die Entgiftung von Cyanid zu katalysieren und gleichzeitig im ganzen Körper möglichst stark exprimiert wird. Ein solches Enzym wurde mit 3-Mercaptopyruvat Sulfurtransferase (3-MPST) gefunden. Man findet es in nahezu allen Geweben sowohl im Cytosol als auch in den Mitochondrien. Als natürliche Substrate dienen ihm 3-Mercaptopyruvat (3-MP) und Cyanid. Die Forschergruppe hatte nun die Idee, dass man dem betroffenen Patienten 3-MP als Substrat für 3-MPST zuführt und dann zuschaut, wie es dem Patienten besser geht. Das Problem an diesem verheißungsvollen Einfall ist allerdings, dass 3-MP alles andere als chemisch stabil ist. Somit war mit dem ersten Erfolg die Mission der Arbeitsgruppe noch nicht erfüllt. Erst mussten die Forscher noch Prodrugs für 3-MP finden, die so stabil sind, dass man sie auch einem Patienten verabreichen kann. Die Mitarbeiter von H.T. Nagasawa und S.E. Patterson haben solche Prodrugs gefunden und schafften es sogar, die Prodrugs so stabil zu machen, dass sie oral aufgenommen werden können.

Jetzt konnten die eigentlichen Untersuchungen zur Wirkung der synthetisierten Substanzen beginnen. Der Ablauf der Versuche stellte sich wie folgt dar: man verabreichte Mäusen eine toxische aber nicht tödliche Dosis Cyanid. Anschließend drehte man sie auf den Rücken. Um den Effekt der Antidotwirkung zu messen, wurde die Zeit gemessen, die die Mäuse brauchten, bis sie wieder auf den Beinen standen. Den Reflex, wieder in ihre physiologische Haltung zu kommen, bezeichnet man auch als „righting reflex“. Die Behandlung mit diesen Prodrugs erfolgte einmal vor und einmal nach der Exposition mit Cyanid. Die Tiere erhielten vor der Exposition sowohl oral als auch intraperitoneal die Prodrugs. Anderen Tieren verabreichte man erst nach der Intoxikation die Prodrugs, und zwar nur als i.p. Injektion.

Die Ergebnisse sind äußerst viel versprechend: Mäuse, die mit Prodrugs vorbehandelt wurden, waren nach oraler Gabe 30 min vor Exposition bei einigen bestimmten Prodrugs bis zu fünfmal schneller wieder auf den Beinen als in der Kontrollgruppe ohne Vorbehandlung. Bei einer i.p. Vorbehandlung 5 min vor Exposition sogar über siebenmal. Verabreichte man den Tieren 5 min nach der Intoxikation die Substanzen per i.p. Injektion, haben die Tiere ihre Haltung viermal so schnell wieder eingenommen als in der Kontrollgruppe. Die Behandlung der Mäuse mit Natriumnitrit (eine schlechtere Alternative zu 4-DMAP, die in den USA benutzt wird) und Natriumthiosulfat unterschied sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Ebenso die Behandlung mit Hydroxocobalamin. [2]

DGKM e. V.

Damit hat die Forschergruppe einen entscheidenden Schritt bei der Bekämpfung und der Prävention einer Cyanidintoxikation gemacht. Mit einer derartigen Behandlung wäre es theoretisch möglich, Personen zu schützen, die Gefahr laufen, mit Cyanid in Kontakt zu kommen, z.B. Feuerwehrleute, Rettungspersonal oder andere exponierte Personen bei Verdacht auf einen Anschlag. Neben der oralen Einnahme zur Prophylaxe wäre die parenterale Gabe von 3-MP als Prodrug außerdem eine neue Behandlungsmöglichkeit bei einer bereits erfolgten Intoxikation. Diese Stoffe zeigen zwar im Tierversuch eine Wirkung, aber der Weg bis zu einem Fertigarzneimittel wird noch sehr lang und mühsam sein. Die Katastrophenmedizin und –pharmazie muss diese Entwicklung im Auge behalten und kann nur hoffen, dass die Entwicklung und Erforschung dieses potentiellen Antidots möglichst rasch voranschreitet. Die Kombination aus 4-DMAP und Natriumthiosulfat bleibt erst einmal die Standardtherapie, bis dieses neue, auch oral wirksame Antidot irgendwann einmal verfügbar sein wird.

Markus Schug
Apotheker, Dipl. Pharm.
Hermannstr. 168
44263 Dortmund
markus.schug@email.de

Institut für Arbeitsphysiologie
Ardeystr. 67
44139 Dortmund
schug@ifado.de

Quellen:

- [1] S. Schäfer H. Marquart. Lehrbuch der Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2004
- [2] Nagasawa HT, Goon DJ, Crankshaw DL, Vince R, Patterson SE, Novel, orally effective cyanide antidotes, J Med Chem. 2007 Dec 27;50(26):6462-4.