



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

Tierexperimentelle Studie zur intravenösen Paraoxonexposition am Göttinger Miniaturschwein unter besonderer Berücksichtigung der protektiven Wirkung von 2.5 g intravenös appliziertem L-Laktat auf die Butyrylcholinesterase

Autor: Nikola Kern
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 Butyryl- (BChE) und Acetylcholinesterase (AChE). Oxime sind die einzigen zur Zeit verfügbaren Enzymreaktivatoren, jedoch sind sie in der Organophosphattherapie bei weitem nicht zufriedenstellend. Durch die zufällige Beobachtung, daß Paraoxon in Ringer-Laktat gelöst eine gelbliche Entfärbung zeigte, ergab sich die Frage, ob Laktat die Wirkung von Paraoxon abschwächen oder gegebenenfalls aufheben könnte..

Ziel der hier vorgelegten Studie war es zum einen, in einer laborchemischen *in vitro*-Studie zu zeigen, ob L-Laktat ebenfalls die Hemmung der Butyrylcholinesterase bei Paraoxonapplikation reduzieren kann.

Dies wurde mit dem Blutplasma 12 gesunder Probanden getestet. Die Versuchsreihe wurde mit L-Laktat und Paraoxon in verschiedenen Konzentrationen und Kombinationen mit Plasma durchgeführt. Laktatkonzentrationen im physiologischen Bereich sind in der Lage, die Paraoxon-induzierte Hemmung der Butyrylcholinesterase dann aufzuheben oder zu reduzieren, wenn es zuvor mit Plasma vermischt zu Paraoxon hinzugegeben wird oder wenn es nach der Inkubation mit Paraoxon zu Plasma hinzugefügt wird. Weiterhin steht fest, daß Laktat *in vitro* keinen reaktivierenden Effekt auf das Enzym aufweist, wenn es nach einer Paraoxon-induzierten Hemmung der Butyrylcholinesterase dem Plasma beigemischt wird.

Zum anderen sollte in einer tierexperimentellen Studie am Göttinger Miniaturschwein überprüft werden, ob die zeitgleiche Gabe von 2.5 g intravenös appliziertem L-Laktat auch *in vivo* die BChE bei Paraoxonexposition schützen und/oder reaktivieren kann.

Die Schweine wurden symptomatisch unter Narkosebedingungen behandelt. Eine Gruppe von sechs Tieren erhielt nur Paraoxon in der Dosierung von $1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ KG}^{-1}$ (Kontrolltiere), der anderen Gruppe mit ebenfalls sechs Tieren wurde parallel zur Giftexposition 2.5 g L-Laktat intravenös appliziert (Laktattiere). In regelmäßigen Abständen wurde den Tieren Blut abgenommen und die im Plasma photometrisch bestimmt.

Die Studie zeigte, daß die Butyrylcholinesterase-Aktivität im Serum sowohl nach i.v.-Applikation von Paraoxon in der Dosierung von $1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ KG}^{-1}$ als auch nach zusätzlicher Infusion von 2.5 g L-Laktat initial fast komplett gehemmt wurde. Trotz Laktatinfusion kam es zu keinem Zeitpunkt zu einem statistisch signifikanten Unterschied der Enzymaktivität der Butyrylcholinesterase. Beide Kurven verliefen annähernd parallel, was zeigt, daß Laktat in dieser Dosierung nicht effektiv genug ist, jedoch auch keine Verschlechterung der Situation verursacht. Somit wurde der *in vitro* gezeigte, schützende und reduzierende Effekt von Laktat auf die Paraoxon-induzierte Hemmung der Butyrylcholinesterase *in vivo* nicht bestätigt.

Auf Grund dieser Tatsache wären weitere *in vivo*-Versuche sinnvoll, möglicherweise mit einer höheren L-Laktat-Dosis oder aber mit D-Laktat, dem Enantiomer des L-Laktats.