



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 10 g intravenös appliziertem L-Laktat auf die Butyrylcholinesterase

Autor: Wolfgang Maleck
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 Organophosphat-Therapie bei weitem nicht zufriedenstellend. Bereits veröffentlichte Studien haben gezeigt, dass L-Laktat *in vitro* in der Lage ist, die Paraoxon-induzierte Hemmung der AChE und BChE zu reduzieren.

In einer tierexperimentellen Studie am Göttinger Miniaturschwein sollte überprüft werden, ob die zeitgleiche Gabe von 10 g intravenös appliziertem L-Laktat *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 $1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ KG}$ (Kontrolltiere), der anderen Gruppe mit ebenfalls sechs Tieren wurde parallel zur Giftexposition 10 g L-Laktat intravenös appliziert (Versuchstiere). In regelmäßigen Abständen wurde den Tieren Blut abgenommen und die BChE im Plasma photometrisch bestimmt.

Die Studie zeigte, dass die BChE-Aktivität im Serum sowohl nach i.v.-Applikation von Paraoxon in der Dosierung von $1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ KG}$ als auch nach zusätzlicher Infusion von 10 g L-Laktat initial weitgehend gehemmt wurde. Unter Laktateinfluss beobachtete man aber ab einem gewissen Zeitpunkt eine klinisch möglicherweise bedeutsame, aber statistisch nicht signifikante Steigerung der Enzymaktivität der BChE im Vergleich zu den Kontrolltieren, welche sich kontinuierlich über den gesamten restlichen Beobachtungszeitraum fortsetzte. Unter Laktateinfluss regeneriert sich die BChE wieder so weit, dass bei der letzten Blutabnahme wieder annähernd der Baseline-Wert erreicht wurde. Da jedoch in der Initialphase die BChE der Laktatgruppe genauso stark gehemmt wird wie in der Paraoxongruppe und außerdem der Unterschied der Enzymregeneration unter Laktateinfluss nicht signifikant war, wären weitere *in vivo*-Versuche sinnvoll, vielleicht mit einer höheren L-Laktat-Menge oder aber mit D-Laktat, dem Enantiomer des L-Laktats.