



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 applizierten L-Laktat auf die Acetylcholinesterase

Autor: Ulrike Beha
Institut / Klinik: Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. Georg 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. Von uns bereits veröffentlichte Studien haben gezeigt, dass L-Laktat *in vitro* in der Lage ist, die Paraoxon-induzierte Hemmung der Butyrylcholinesterase zu reduzieren.

Ziel der hier vorgelegten Studie war es zum einen, in einer laborchemischen *in vitro*-Studie zu zeigen, ob L-Laktat ebenfalls die Hemmung der Acetylcholinesterase 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 Acetylcholinesterase 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 Acetylcholinesterase 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 AChE 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 Acetylcholinesterase -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 Acetylcholinesterase. 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 in dieser Dosierung auf die Paraoxon-induzierte Hemmung der Acetylcholinesterase *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.