



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 10g intravenös applizierten L-Laktat auf die Acetylcholinesterase

Autor: Christina Roth
Institut / Klinik: Institut für Pharmakologie und Toxikologie Mannheim
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. Bereits veröffentlichte Studien haben gezeigt, dass L-Laktat *in vitro* in der Lage ist, die Paraoxon-induzierte Hemmung der AChE und BChE zu reduzieren.

Ziel der hier vorgelegten Studie war es zum einen in einer laborchemischen *in vitro*-Studie zu zeigen, ob L-Laktat die AChE nach Paraoxonapplikation ebenso gut schützen und/oder reaktivieren kann wie das Oxim Pralidoxim. Dies wurde mit dem Blutplasma 12 gesunder Probanden getestet. Eine Versuchsreihe wurde mit L-Laktat und Paraoxon und eine andere - zum Vergleich - unter identischen Bedingungen mit Pralidoxim und Paraoxon durchgeführt. Die statistische Auswertung dieser Studie zeigte keine signifikanten Unterschiede. Die protektive Wirkung von L-Laktat auf die AChE ist der von Pralidoxim nicht unterlegen.

Nach unserem Kenntnisstand neu war die Beobachtung, dass die Interaktion von Pralidoxim mit der Substratlösung des verwendeten Tests für die AChE-Messung zu falsch hohen Enzymaktivitäten führt. Spekulativ könnte man annehmen, dass durch diese „Pseudo-AChE-Aktivität“ photometrisch gemessene Enzymwerte nach Pralidoximtherapie irreführend hoch gewesen sein könnten und dadurch fälschlicherweise angenommen wurde, dass die Therapie effizient war.

Zum anderen sollte in einer tierexperimentellen Studie am Göttinger Miniaturschwein überprüft werden, ob die zeitgleiche Gabe von 10 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 10 g L-Laktat intravenös appliziert (Versuchstiere). In regelmäßigen Abständen wurde den Tieren Blut abgenommen und die AChE im Plasma photometrisch bestimmt.

Die Studie zeigte, dass die AChE-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 10 g L-Laktat initial fast komplett gehemmt wurde. Unter Laktateinfluss beobachtete man aber ab einem gewissen Zeitpunkt eine statistisch signifikante Steigerung der Enzymaktivität der AChE im Vergleich zu den Kontrolltieren, welche sich kontinuierlich über den gesamten restlichen Beobachtungszeitraum fortsetzte. Unter Laktateinfluss regeneriert sich die AChE wieder so weit, dass bei der letzten Blutabnahme wieder annähernd der Baseline-Wert erreicht wurde. Da jedoch in der Initialphase die AChE der Laktatgruppe genauso stark gehemmt wird wie in der Paraoxongruppe und ausserdem das Ausmass der Enzymregeneration unter Laktateinfluss nicht ausreichend genug war, wären weitere *in vivo*-Versuche sinnvoll, vielleicht mit einer höheren L-Laktat-Menge oder aber mit D-Laktat, dem Enantiomer des L-Laktats.