

7. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde nach in-vitro und in-vivo Vorversuchen zur Hemmung der γ -Glutamyltranspeptidase (GGTP) die Entgiftungshypothese zur Funktion der GGTP in der Blut-Hirn-Schranke in-vivo überprüft. Nach dieser Hypothese ist die GGTP, die in den Endothelzellen des ZNS angereichert ist, an der Entgiftung toxischer Substanzen beteiligt. Die in-vitro und in-vivo Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen:

1. In-vitro reduzierte Acivicin (L-(α S,5S)- α -Amino-3-chloro-4,5-dihydro-5-isoxazol-essigsäure) die GGTP-Aktivität in isolierten cerebralen Kapillaren der Wistar-Ratte und des Schweines, sowie die Aktivität von gereinigter renaler GGTP des Rindes dosis- und zeitabhängig. Die GGTP-Inhibition durch Acivicin (0,02 - 0,3 mM) war speziesspezifisch unterschiedlich stark, wobei die größte GGTP-Reduzierung bei der Spezies Ratte erzielt wurde.
2. In-vivo verringerte Acivicin bei der Wistar-Ratte ebenfalls die renale und cerebrale GGTP-Aktivität dosisabhängig. Die GGTP-Aktivität betrug 1,5 h nach der Behandlung mit 80 mg Acivicin pro kg KGW i. p. im renalen Organhomogenat weniger als 3 % und im cerebralen Organhomogenat weniger als 18 % im Vergleich mit der jeweiligen GGTP-Aktivität der Kontrollgruppe. Klinische Nebenwirkungen traten nicht auf.
3. Im abschließenden Tierversuch wurde die Entgiftungshypothese zur GGTP-Funktion mit Hilfe des entwickelten in-vivo Modells zur GGTP-Hemmung überprüft. Gruppen Wistar-Ratten mit Acivicin-Vorbehandlung (80 mg/kg KGW i. p.) zur GGTP-Hemmung und ohne Vorbehandlung wurden gebildet. 1,5 h später wurde allen Tieren das Zytostatikum BCNU (1,3 bis-(2-Chlorethyl)-1-nitrosoharnstoff; 3 bzw. 5 mg/Tier) als toxisches Agens in die A. carotis communis injiziert. Bis zum Versuchsende nach 25,5 h wurden die Tiere klinisch beobachtet; postmortal erfolgte die Bestimmung der renalen GGTP-Aktivität, sowie eine Sektion und histologischen Untersuchung des

Gehirns. Bei mit Acivicin vorbehandelten Gruppen betrug die postmortale renale GGTP-Aktivität weniger als 17 % im Vergleich mit der Aktivität der Kontrollgruppe und der nicht vorbehandelten Gruppe. Die Auswertung der Sektionsbefunde, der klinischen und histologischen Alterationen nach BCNU-Injektion führte zu keinem signifikanten Unterschied zwischen den GGTP-gehemmten und nicht gehemmten Gruppen. Die GGTP-Hemmung beeinflusste die Wirkung von BCNU nicht feststellbar, so daß kein Hinweis für eine Entgiftungsleistung der cerebralen GGTP zu erkennen war. Zusammenfassend kann die Entgiftungshypothese zur Funktion der GGTP in der Blut-Hirn-Schranke für die Spezies Ratte als experimentell widerlegt eingestuft werden.

h all animals were injected with the cytostatic agent BCNU (1,3 bis-(2-chlorethyl)-1-nitrosourea; 3 or 5 mg/animal) as a toxic agent into the arteria carotis communis. Until the end of the experiment after 25,5 h all animals were observated; postmortal followed by determination of renal GGTP activity, dissection and histological brain investigation. With Acivicin pretreated groups had postmortal a renal GGTP activity lower than 17 % compared with the control group and not pretreated groups. The results of observation, dissection and histological examination showed no significant difference between the GGTP inhibited and not GGTP inhibited groups. As GGTP-inhibition had no visible influence on the effects of BCNU, no indication of a detoxification activity of cerebral GGTP could be detected. In conclusion the detoxification-hypothesis on the function of GGTP in the blood-brain barrier can be regarded experimentally falsified for the species rat.