



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

Tierexperimentelle Studie zur intravenösen Paraoxonvergiftung am Göttinger Miniaturschwein unter besonderer Berücksichtigung der Aktivität der Phenylvalerathydrolase

Autor: Bettina Kärcher
Einrichtung: 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. Die Zahlen der OP-Intoxikationen belaufen sich auf bis zu 2.900.000 Fälle pro Jahr, wovon ca. 10% tödlich enden. Als Inhibitoren der Serinhydrolasen und -proteasen hemmen OP hauptsächlich die Butyryl- und Acetylcholinesterase (BChE, AChE). Durch eine Hemmung des Abbaus von Acetylcholin (ACh) kommt es bei einer OP-Intoxikation zu einer endogenen ACh-Vergiftung.

Bislang gibt es keinen Monitorparameter, der das Ausmaß einer Paraoxonintoxikation festlegt. Sowohl die AChE als auch die BChE sind schon bei geringen Dosen Organophosphat maximal gehemmt.

Die Phenylvalerathydrolase (PVase) ist eine Serinhydrolase, die in Plasma und Geweben des Menschen nachgewiesen wurde. Das Enzym ist durch Paraoxon hemmbar.

Das Ziel der hier vorgelegten Studie war es, sowohl *in vivo* als auch *in vitro* zu untersuchen, ob Paraoxon die PVase konzentrationsabhängig hemmt. Dies wurde *in vitro* an 9 gesunden Probanden sowie *in vivo* an insgesamt 18 Miniaturschweinen getestet. Da sich die PVase in verschiedene Unterenzyme unterteilen läßt, die nicht nur durch Paraoxon sondern auch durch das Organophosphat Mipafox gehemmt werden, liegt die Vermutung nahe, daß hierdurch noch weitere Erkenntnisse bezüglich eines Monitorparameters gewonnen werden können. So wurde bei den Versuchstieren nach *in vivo* Paraoxonapplikation zunächst die PVase photometrisch bestimmt und nach einer *in vitro* Gabe des OPs Mipafox erneut gemessen.

In der *in vitro* Studie wurde festgestellt, daß die PVase zwar durch Paraoxon konzentrationsabhängig gehemmt wird, die maximale Hemmung aber bei 50% Baseline-Aktivität erreicht wird. Der Hemmbereich der PVase liegt aber in einem noch sensitiveren Bereich als der der BChE. Das Enzym ist demnach als Monitorparameter der akuten Intoxikation ungeeignet. Die *in vivo* Studie zeigte sowohl bei 27 mg als auch bei 1 mg Paraoxon die gleiche maximale Hemmung der PVase auf 50% der Baseline-Aktivität. Die *in vitro* Zugabe von Mipafox zeigte eine weitere Hemmung des Enzyms auf 30%. Es wurden von Paraoxon nur die Paraoxon-sensitiven und von Mipafox nur die Mipafox-sensitiven PVase-Untergruppen gehemmt.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die PVase durch Paraoxon zwar konzentrationsabhängig gehemmt wird, der Hemmbereich jedoch in einem noch sensitiveren Bereich liegt als der der BChE. Die PVase ist somit als Monitorparameter für Paraoxonintoxikationen ungeeignet.