

Christine Michaela P h o t i a d i s

Dr. med.

Proliferation und zonale Heterogenität der Peroxisomen in der Rattenleber nach Gabe des Halothanmetaboliten Trifluorazetat – Eine experimentelle Studie

Geboren am 06.08.1963 in Erlangen.

Reifeprüfung am 07.06.1984 in Markgröningen.

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1986/87 bis SS 1993.

Physikum am 18.04.1990 an der Universität Erlangen/Nürnberg.

Klinisches Studium in München.

Praktisches Jahr in München und Zürich.

Staatsexamen am 13.05.1994 an der Technischen Universität München.

Promotionsfach: Anatomie

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Karin Gorgas

Trifluorazetat oder Perfluorazetat (TFA) stellt einen der wichtigsten oxidativen Metaboliten des Inhalationsanästhetikums Halothan dar und wird wie die entsprechenden höherkettigen, perfluorierten Karbonsäuren auf Grund biochemischer Daten in die Gruppe der Peroxisomenproliferatoren eingestuft. Peroxisomen gehören zu den ubiquitär vorkommenden Zellorganellen und spielen eine essentielle Rolle im katabolen und anabolen Lipidstoffwechsel der Zelle.

In der vorliegenden Studie wurde im Hinblick auf die bislang in der Klinik ungeklärte Genese der Halothan-Hepatitis die Wirkung peroraler Gaben von TFA in steigender Dosierung (0.25, 0.5 und 1%) auf die Struktur der Rattenleber und im besonderen auf die Organisation des peroxisomalen Kompartimentes bzw. das Potential von TFA als Peroxisomenproliferator licht- und elektronenmikroskopisch untersucht.

Die Befunde belegen, daß der oxidative Halothanmetabolit TFA bei niedriger Dosierung zur Gruppe der mäßig potenten Peroxisomenproliferatoren gehört und in der Rattenleber ein zonenspezifisches, dosisabhängiges Wirkungsmuster mit auffälligen morphologischen Veränderungen hervorruft, die direkt am peroxisomalen Kompartiment abzulesen sind. Zu den wesentlichen TFA-Effekten zählen: 1. Dosisabhängige, zonenspezifische Peroxisomenproliferation, 2. dosisabhängige, zonale Heterogenität der Peroxisomen, 3. dosisabhängige, zonenspezifische Genese von Einschlüssen in der Peroxisomenmatrix, den sog. "Matrical plates", 4. zonenspezifische Abnahme der peroxisomalen Matrixenzyme Katalase und D-Aminosäureoxidase und 5.

dosisabhängige, zonenspezifische Proliferation des endoplasmatischen Retikulums und Leberzellhyperplasie.

Die Befunde machen deutlich, daß in der Rattenleber die Mehrzahl der in der Literatur beschriebenen Halothaneffekte, wie z.B. Peroxisomenproliferation, Auftreten von "Matrical plates", Proliferation des glatten ER und Induktion der Leberzellreplikation, der Wirkung des oxidativen Hauptmetaboliten TFA direkt zuzuschreiben sind, und daß man in der Diskussion zum initial kausalen Geschehen der Halothan-Hepatitis die bislang vernachlässigte Zielorganelle Peroxisom mitzubersichtigen hat.