

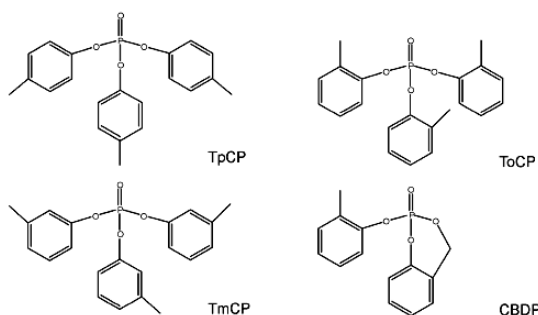
Aerotoxisches Syndrom – umfangreiche in vitro Untersuchungen zum neurotoxischen Potenzial von Trikresylphosphaten

Denise Häschke, Ralf Stahlmann
 Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Als Ursache für ein „aerotoxisches Syndrom“ werden seit langem Trikresylphosphate (TCP) vermutet, die den Jetölen als Flammschutzmittel zugesetzt werden (vgl. Toxikologie Aktuell 04/2017). Sie stehen im Verdacht, eine Vielzahl von neurotoxischen Wirkungen beim Menschen zu verursachen. Wie für andere Organophosphor-Verbindungen berichtet, wurde die Hemmung der Acetylcholinesterase (AChE) auch als der zugrundeliegende Mechanismus für die TCP-Neurotoxizität vorgeschlagen. Insbesondere das Ortho-Isomer ToCP und sein Metabolit CBDP (*cresyl saligenin phosphate*) sind dafür bekannt, die neurotoxische Esterase (NTE, *neuropathy target esterase*) zu beeinflussen, was zu einer Organophosphat-induzierten verzögerten Neuro-pathie (OPIDN) führen kann.

Da es sich bei TCP um eine Gruppe mit verschiedenen Isomeren handelt, die bei hoher thermischer Belastung umgewandelt werden und darüber hinaus auch im menschlichen Organismus durch Aktivität der Cytochrom-P450-abhängigen Monooxygenasen metabolisiert werden, muss zunächst geklärt werden, in welchem Ausmaß sich die Stoffe in ihren Wirkungen auf neuronales Gewebe unterscheiden.

Mit dieser Thematik beschäftigten sich Wissenschaftler vom Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der Technischen Universität Dortmund in Kooperation mit der Ruhr-Universität Bochum. Sie untersuchten drei symmetrische TCP-Isomere - ToCP, TpCP und TmCP -, die eine Methylgruppe an der ortho-, para- oder meta-Position des aromatischen Ringsystems enthalten, zusammen mit einer handelsüblichen TCP-Mischung und dem Metaboliten CBDP.¹



Strukturformeln der TCP-Isomere und des Metaboliten CBDP¹

Für die Untersuchungen wurden kortikale Neuronen isoliert und für 6 Tage in Kultur gehalten, gefolgt von einer 24-stündigen Inkubation mit den verschiedenen Konzentrationen der Testverbindungen. Die verwendeten Konzentrationen überschritten dabei nicht ihren zytotoxischen Grenzwert. Nach 7 Tagen in vitro wurden alle Endpunkte beurteilt, wobei zu diesem Zeitpunkt die Zelllebensfähigkeit, die Neuritenmikrostruktur sowie die Funktion von Glutamatrezeptoren und spannungsgesteuerten Calciumkanälen (VGCC, *voltage-gated calcium channels*) gemessen wurden.

ToCP signifikant neurotoxisch

Während das zytotoxische Potenzial der TCP-Isomere und deren Mischung vergleichbar waren ($IC_{50} \geq 80 \mu M$), war CBDP zytotoxischer (IC_{50} : 15 μM) für primäre kortikale Neuronen. Im Gegensatz dazu hat CBDP (bis zu 10 μM) die Mikrostruktur von Neuriten nicht beeinträchtigt. Zehn μM von ToCP reduzierten signifikant die Größe und Komplexität der Neuritenetze, aber weder TmCP und TpCP noch die Mischung beeinflussten diesen zweiten Endpunkt der Neurotoxizitäts-Bewertung. TCPs sowie ihre Mischung reduzierten den Ca^{2+} -Einstrom in Reaktion auf die Glutamat- und KCl-Stimulation bei Konzentrationen von 10 μM signifikant. Nur ToCP zeigte eine spezifische Wirkung auf Glutamatrezeptoren bei 100 μM , die den hervorgerufenen Ca^{2+} -Einstrom reduzierten. Die Effekte von CBDP auf den provozierten Ca^{2+} -Einstrom waren viel schwächer als die, die für TCPs beobachtet wurden.

Diese Ergebnisse bestätigten, dass ToCP einen speziellen Wirkmechanismus bei Glutamatrezeptoren aufweist, die nicht beim Metaboliten CBDP und den anderen symmetrischen TCP-Isomeren beobachtet wurden. Darüber hinaus scheint das TmCP-Isomer die geringste Potenz in Bezug auf die induzierenden neurotoxischen Effekte zu haben. CBDP beeinträchtigte nicht die neurospezifischen Endpunkte, die in dieser Studie untersucht wurden.

Fazit

Die spezifische Affinität von CBDP für die neurotoxische Esterase sowie die allgemeine Zytotoxizität könnten daher die relevantesten Wirkmechanismen dieses toxischen Metaboliten im Zusammenhang mit der ToCP-induzierten Neurotoxizität einschließlich OPIDN sein. Jedoch müssen diese in vitro-Befunde noch durch tierexperimentelle Studien bestätigt werden.

1) Hausherr V. et al. Assessment of neurotoxic effects of tri-cresyl phosphates (TCPs) and cresyl saligenin phosphate (CBDP) using a combination of in vitro techniques. *Neurotoxicology* 2017; 59:210-221