

Neurotoxische Esterase (neuropathy target esterase)-Hemmer – Evaluierung von Untersuchungsergebnissen in biologischem Material

Beurteilungswerte in biologischem Material

Keywords

Neurotoxische Esterase;
neuropathy target
esterase; neuropathische
Organophosphate; OPIDN

S. Schmitz-Spanke¹
H. Drexler^{2,*}

A. Hartwig^{3,*}
MAK Commission^{4,*}

¹ Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Henkestr. 9–11, 91054 Erlangen

² Leiter der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Henkestr. 9–11, 91054 Erlangen

³ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

⁴ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* E-Mail: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated the inhibition of the neuropathy target esterase (NTE). A biological tolerance value (BAT value) could not be derived due to insufficient data.

It has been proposed that the inhibition of NTE by organophosphorylation prevents the maintenance of axonal integrity leading to a central-peripheral distal axonopathy of long sensorimotor axons in peripheral nerves and spinal cord. Neuropathic organophosphates are known to produce this disease, called organophosphate-induced delayed neuropathy (OPIDN). The few available studies on the relationship between external and internal exposure to neuropathic organophosphates and inhibition of NTE are described and a compilation of literature data on the degree of NTE inhibition and the occurrence of OPIDN is presented. In addition, the available literature on NTE activity at background exposure is summarized.

Citation Note:

Schmitz-Spanke S, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Neurotoxische Esterase (neuropathy target esterase)-Hemmer – Evaluierung von Untersuchungsergebnissen in biologischem Material. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2021 Mrz;6(1):Doc012. DOI: https://doi.org/10.34865/bb0nteled6_1or

Manuskript abgeschlossen:
05 Feb 2020

Publikationsdatum:
31 Mrz 2021

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](#).



BAT-Wert (2020)

nicht festgelegt

1 Biochemische Grundlagen/Pathomechanismus

Eine einmalige oder wiederholte Exposition gegen Organophosphate mit spezifischen, chemischen Eigenschaften (neuropathische Organophosphate) kann zu einer peripheren Neuropathie führen, deren morphologisches Korrelat eine axonale Degeneration sensorischer und motorischer Neurone in Rückenmark und peripherem Nervensystem ist (Glynn 1999). Diese verzögerte Neurotoxizität, die ein bis vier Wochen nach der Exposition eintritt und Symptome einer Ataxie und Spastik zeigt, wird als Organophosphat-induzierte verzögerte Neuropathie (organophosphate-induced delayed neuropathy, OPIDN) bezeichnet (Abou-Donia 2003; Lotti und Moretto 2005; Richardson et al. 2013). Als mögliche Ursache wird die Inhibierung der Neurotoxischen Esterase (neuropathy target esterase, NTE), einer Serinhydrolase, durch Phosphorylierung des Serins im aktiven Zentrum diskutiert (Glynn 1999; Johnson 1969). Nach der gegenwärtigen Hypothese binden neuropathische Organophosphate an das Serin unter Bildung eines Serylesters. Von diesem kann sich eine Alkylgruppe abspalten, so dass im aktiven Zentrum der Esterase ein negativ geladener Phosphorylrest verbleibt. Dieser irreversible Schritt wird als „Ageing“ bezeichnet und scheint eine ursächliche Rolle in der Entstehung der OPIDN zu spielen (Richardson et al. 2013). Mechanistische Studien zeigten, dass die Inhibierung anderer Esterasen, wie die der Acetylcholinesterase oder Butyrylcholinesterase, nicht kausal an der Entstehung der OPIDN beteiligt ist (Abou-Donia 2003).

OPIDN wird nur von Organophosphaten induziert, die den „Ageing“-Prozess auslösen (= neuropathische Organophosphate), während nicht-neuropathische Organophosphate zwar NTE inhibieren, aber weder „Ageing“ noch Neuropathie verursachen. Im Tierversuch schützen diese nicht-neuropathischen Organophosphate vor OPIDN, wenn die Tiere mit ihnen vorbehandelt und anschließend gegen neuropathische Organophosphate exponiert werden (Johnson et al. 1988; Johnson und Read 1993).

Struktur-Wirkungs-Beziehungen weisen auf strukturelle Unterschiede dieser beiden Gruppen hin (Johnson 1988; Richardson et al. 2013).

Eine ausreichende Inhibierung der NTE in den ersten ein bis zwei Tagen nach Exposition kann später zu einer OPIDN führen. Das Enzym selbst hat eine Regenerationshalbwertszeit von fünf bis sieben Tagen und seine Aktivität hat sich bereits wieder normalisiert, wenn die klinischen Symptome auftreten (Richardson et al. 2013).

2 Kritische Toxizität

OPIDN ist eine relativ seltene neurodegenerative Erkrankung. Erste neurologische Symptome sind meist krampfartige Schmerzen in den Waden, Kribbeln in den Füßen, gefolgt von distaler Taubheit und Parästhesien (Lotti et al. 1984). Im Weiteren entwickelt sich eine zunehmende Muskelschwäche mit abgeschwächten Eigenreflexen und Ataxie. Schmerzen und Muskelschwäche breiten sich schnell aus und betreffen vorwiegend die unteren Gliedmaßen. Im Verlauf der Erkrankung verstärkt sich der Muskeltonus und in schweren Fällen tritt eine Spastizität in den unteren Extremitäten auf (Jokanović et al. 2011).

Ursächlich wird eine Fehlfunktion des NTE-Proteins angenommen, das von dem *patatin-like phospholipase domain containing 6* (PNPLA6)-Gen (NCBI GeneID 10908; aliases NTE, SPG39) kodiert wird. Die NTE ist v. a. in Nervenmembranen und Lymphozyten vorhanden und spielt eine Rolle in der Phospholipid-Homöostase des Endoplasmatischen Retikulums (ER) (Dudek und Richardson 1982; Richardson et al. 2013). Eine Störung des ER inhibiert den axonalen Transport und beeinträchtigt die Interaktion zwischen Axon und Gliazellen (Glynn 2007). Eine Deletion der NTE in adulten Mäusehirnen führt zur Dysfunktion des ER und zu morphologischen Veränderungen der Neurone (Akassoglou et al. 2004). Auch Mutationen im NTE-Gen gehen mit Erkrankungen der Motoneurone einher (Rainier et al. 2008). Diese Beobachtungen scheinen die Hypothese zu stützen, dass genetisch oder chemisch modifizierte NTE zur axonalen Degeneration führt.

Es wird postuliert, dass es bei den sog. „Fume events“ (Rauchereignisse in Flugzeugen, bei denen potentiell kontaminierte Zapflucht in die Kabine gelangt) zu einer Beeinträchtigung der NTE kommt (Heutelbeck et al. 2016).

3 Belastung und Beanspruchung

Studien über die Beziehung zwischen äußerer und innerer Belastung mit neuropathischen Organophosphaten sowie der Beanspruchung in Form der Inhibierung der NTE liegen kaum vor (siehe [Tabelle 1](#)). In Tierversuchen wurde der zu einer OPIDN führende Abfall der Aktivität der NTE untersucht. In zwei Fallbeispielen wurde nach humaner Exposition die Aktivität der NTE in Beziehung zu den neurologischen Symptomen und zu den inneren Konzentrationen an neuropathischen Organophosphaten gesetzt (Lotti et al. 1986; Osterloh et al. 1983). Auch über die Untersuchung von Mitgliedern einer Flugzeugbesatzung nach einem konstatierten „fume event“ wurde berichtet (Heutelbeck et al. 2016).

3.1 Tierversuche

Ausgewachsene Hennen wurden zunächst als optimales Modell zur Untersuchung neuropathischer Organophosphate und ihrer Wirkung auf die NTE angesehen.

In zwei Studien wurden Hennen einmalig (1 mg/kg KG) und an fünf Tagen pro Woche (jeweils 125 µg/kg KG; insgesamt 40 Dosen) oral per Schlundsonde gegen Diisopropylfluorophosphat exponiert (Johnson und Lotti 1980; Olajos et al. 1978). Die Aktivität der NTE wurde im Gehirn der Tiere 24 Stunden und 48 Stunden nach Exposition untersucht. Während in der Studie von Olajos et al. (1978) bereits ein Aktivitätsabfall von 12 % mit dem Auftreten einer Ataxie verbunden war, beobachteten Johnson und Lotti (1980) bei dem gleichen Studienprotokoll bei einem Aktivitätsabfall von bis zu 60 % keine Symptome.

In einer weiteren Studie wurden Hennen täglich bis zu zehn Wochen gegen 2,5 mg Diphenylkresylphosphat/kg KG oral exponiert. Die Aktivität der NTE im Gehirn und Rückenmark fiel auf 40 bis 55 %, ohne dass histologische Veränderungen oder neurologische Symptome auftraten. Eine höhere tägliche Dosis von 5 mg/kg KG oder eine Einzeldosis von 50 mg/kg KG führte zu einem Abfall der Aktivität der NTE von > 80 % und dem Auftreten neurologischer Symptome (Lotti und Johnson 1980).

Mäuse und Ratten zeigen keine Ataxie oder Paralyse, weswegen sie zunächst als Modell ungeeignet erschienen. Da sie aber axonale Läsionen nach Exposition gegen neuropathische Organophosphate entwickeln, wurden auch sie für In-vivo-Versuche verwendet.

Ratten wurden oral einmalig gegen 145–3480 mg Tri-o-kresylphosphat/kg KG exponiert (Padilla und Veronesi 1985), wobei die Aktivität der NTE im Gehirn und Rückenmark 20 Stunden und 44 Stunden nach Exposition gemessen wurde. Axonale Veränderungen im Rückenmark wurden histologisch 14 Tage nach der Exposition untersucht. Bei einem Abfall der Aktivität der NTE um 40 % (Spinalkanal) bzw. 36 % (Gehirn) traten schwere neuronale Läsionen auf. Bei welchen Aktivitäten der NTE erste Veränderungen in den Axonen auftraten, wurde nicht berichtet.

Die Gruppe von Winrow generierte ein NTE^{+/-}-Mausmodell mit einer NTE-Inhibierung von ca. 40 % im Gehirn (Winrow et al. 2003). Die Tiere zeigten gegenüber dem Wildtyp keine Unterschiede bezüglich Lernfähigkeit und Erinnerung. Die NTE^{+/-}-Mäuse verhielten sich allerdings gegenüber dem Wildtyp motorisch aktiver. Es wurden keine deutlichen Unterschiede in den histologischen Veränderungen im Gehirn und Rückenmark zwischen NTE^{+/-}- und Wildtypmäusen gefunden.

3.2 Humanstudien

In der Literatur werden zwei Fallbeispiele humaner Exposition berichtet:

Ein 26-jähriger Mann nahm 360 ml Dexol[®] (enthält u. a. 6,7 % Chlorpyrifos) und 360 ml Ortho Weed-B-Gone M (enthält u. a. 10,8 % Dimethylammonium-2,4-dichlorphenoxyacetat, 1,6 % 2-(2-Methyl-4-chlorphenoxy)propionsäure;

77,6 % inerte wässrige Bestandteile) sowie einige Körnchen D-Con-Konzentrat (0,025 % Warfarin) zu sich. Nach anfänglicher Hyperagitiertheit wurde er zunehmend unansprechbar, tachykard (HF 150/min), hyperten (170/110 mmHg), zeigte Myoklonien und eine Miosis. Die Reflexe waren normal. Im EKG traten Verlängerungen des QT-Intervalls und spitze T-Wellen sowie eine Sinustachykardie auf. Im weiteren Verlauf traten Diarrhoe, weitere Herzrhythmusstörungen, Hypotonie und Azidose auf. Der Patient verstarb nach 30 Stunden. An toxikologischen Parametern wurden u. a. die Konzentrationen an Dichlorphenoxyessigsäure, 2-(2-Methyl-4-chlorphenoxy)propionsäure und Chlorpyrifos zu verschiedenen Zeitpunkten nach Ingestion in Blut und 16 Stunden post mortem in verschiedenen Geweben bestimmt. Aktivitäten der Acetylcholinesterase, Butyrylcholinesterase (beide gemessen in Erythrozyten, Plasma und post mortem Gewebe) und der NTE (in Gehirn, Rückenmark und Lymphozyten) wurden unmittelbar nach Ingestion und 13, 19, 26 und 30 Stunden sowie post mortem gemessen. Aktivitäten der Acetyl- und Butyrylcholinesterase in Erythrozyten waren unmittelbar nach Ingestion normal bzw. leicht beeinträchtigt und fielen während des weiteren Beobachtungszeitraumes ab bzw. waren nicht mehr messbar. Die lymphozytäre NTE-Aktivität war zunächst normal, fiel dann auf 50 % nach 14 Stunden und normalisierte sich wieder. Der Patient zeigte minimale cholinerge Symptome bzw. minimale Symptome einer Intoxikation mit neuropathischen Organophosphaten. Ataxie oder Paralysen an den unteren Extremitäten wurden nicht beobachtet (Osterloh et al. 1983).

In einem zweiten Fallbericht trank ein 42-jähriger Mann in suizidaler Absicht ca. 30 mg Chlorpyrifos/kg KG. Der Mann war zunächst asymptomatisch und wurde 18 Stunden nach Ingestion komatös und ateminsuffizient ins Krankenhaus eingeliefert. Er zeigte klassische muskarinerge und nikotinerge Symptome (Tränenfluss, Speichelfluss, Schwitzen, bronchiale Hypersekretion, Miosis und Faszikulationen), die sich bis zum 24. Tag nach Ingestion zurückbildeten. Ab dem 43. Tag traten OPIDN-Symptome auf (Schwäche und Parästhesien in den Beinen mit verlangsamten Eigenreflexen). Die Symptome entwickelten sich progressiv. Biopsien zeigten degenerative Veränderungen an den Axonen am 63. Tag. Im Gegensatz zu den Tierversuchen traten die Polyneuropathien erst nach sechs Wochen auf, was die Autoren durch die langsame Elimination der hohen Chlorpyrifosdosis erklärten, was auch die ausgeprägte Inhibierung der Esterasen vier Wochen nach Ingestion begründen kann. Die lymphozytäre NTE-Inhibierung vier Wochen nach Ingestion betrug 60 %, frühere Messungen waren nicht möglich (Lotti et al. 1986).

Tab. 1 Beziehung zwischen NTE-Aktivität und OPIDN

Spezies	NTE-Inhibierung [%]	NTE-Aktivität [nmol/min/mg Protein]	Symptome/Histologie	Literatur
Hennen	12 (Gehirn)	Kontrolle: 13,78 ± 0,66 µg/ml Bei 12 % Abfall: 12,2 ± 0,28 µg/ml	Ataxie	Olajos et al. 1978
Hennen	63 (Gehirn)	–	–	Lotti und Johnson 1980
Ratten	36 (Gehirn)	Kontrolle: 7,83 ± 0,17	“wider and more lateral band of degeneration noted along the fasciculus”	Padilla und Veronesi 1985
NTE ^{+/-} -Mäuse	40 (Gehirn)	–	Hyperreaktivität; keine deutlichen histologischen Veränderungen	Winrow et al. 2003
Mensch (n = 1)	50 (Lymphozyten) 14 h nach Ingestion mit Chlorpyrifos, Dichlorphenoxyessigsäure und 2-(2-Methyl-4-chlorphenoxy)-propionsäure	(Kontroll)wert (direkt nach Ingestion): ca. 11,5 ^{a)} 14 h nach Ingestion: ca. 6,2 ^{a)}	Miosis, keine Ataxie, keine Paralyse, †	Osterloh et al. 1983
Mensch (n = 1)	60 (Lymphozyten) 28 Tage nach Ingestion mit Chlorpyrifos	(Kontroll)wert (90 Tage nach Ingestion): ca. 13,5 ^{a)} 28 Tage nach Ingestion: ca. 6 ^{a)}	Ataxie, Paralyse, degenerative axonale Veränderungen	Lotti et al. 1986

a) abgelesen aus Abbildung

In einer weiteren Studie wurden elf Besatzungsmitglieder eines Flugzeugs fünf Tage nach einem berichteten „fume event“ untersucht. Eine Exposition gegenüber NTE-Hemmern konnte nicht verifiziert werden. Die klinische Unter-

suchung zeigte Symptome einer cholinergen Intoxikation sowie Zeichen einer peripheren und zentralnervösen Störung. Bei zehn Patienten lag die NTE-Aktivität zwischen 3,14 und 6,3 nmol Phenylvalerat/(min × mg Protein) und bei einem Patienten bei 1,4 nmol Phenylvalerat/(min × mg Protein). Die Inhibierung der NTE-Aktivität wurde nicht bestimmt (Heutelbeck et al. 2016).

4 Auswahl der Indikatoren

Die Bestimmung der NTE-Inhibierung erfasst nach derzeitigem Wissensstand den für die Schädigung biologisch relevanten Beanspruchungsparameter, unabhängig von der chemischen Struktur des NTE-Inhibitors. Dabei zeigte sich, dass insbesondere die Bestimmung der Reduktion der Aktivität der NTE in Lymphozyten für quantitative Aussagen im Sinne des Biomonitorings geeignet ist (Bertoncin et al. 1985; Dudek und Richardson 1982; Lotti et al. 1986; siehe auch Lewalter et al. 2008).

5 Untersuchungsmethoden

In den meisten der vorliegenden Publikationen wird für die Bestimmung der Aktivität der Neurotoxischen Esterase eine Methode verwendet, die im Wesentlichen von Johnson beschrieben wurde (Johnson 1977). Diese Methode liegt auch der von der Arbeitsgruppe „Biomonitoring“ validierten und publizierten Untersuchungsmethode zugrunde (Lewalter et al. 2008), mit der sich die Aktivität der NTE in isolierten Leukozyten bestimmen lässt. Die Bestimmung beruht dabei auf der enzymatischen Spaltung des Substrats Phenylvalerat zu Phenol, welches mittels einer Färbereaktion photometrisch bei 492 nm bestimmt werden kann. In den Arbeiten der Arbeitsgruppe von Sigolaeva et al. (2001, 2013) wurde dagegen ein biosensorisches Verfahren verwendet.

6 Hintergrundbelastung

Werte für die Aktivität der NTE ohne Exposition gegenüber neuropathischen Organophosphaten wurden nur in wenigen Studien bestimmt (siehe [Tabelle 2](#) und [Abbildung 1](#)). So wurde in Lymphozyten von 108 Männern und Frauen die NTE-Aktivität bestimmt. Der Mittelwert dieser Messungen lag bei $11,5 \pm 2,5$ nmol Phenylvalerat/(min × mg Protein), wobei keine geschlechts- oder altersabhängigen Unterschiede gefunden wurden. Die intraindividuelle Variation der NTE-Aktivität in den Lymphozyten wurde bei sieben Probanden über einen Zeitraum von 0 bis zu mehr als 210 Tagen untersucht. Der gemittelte intraindividuelle Variationskoeffizient betrug 10,1% (Bertoncin et al. 1985).

Die NTE-Aktivität in Lymphozyten von 68 nicht exponierten Probanden betrug $13,34 \pm 2,42$ nmol Phenylvalerat/(min × mg Protein), wobei das Rauchverhalten keinen Einfluss auf die NTE-Aktivität hatte (Maroni und Bleecker 1986).

Die NTE-Aktivität wurde auch in Lymphozyten aus Blutproben von 137 gesunden Mitarbeitern eines Unternehmens untersucht. Hier lagen die NTE-Aktivitäten zwischen 3,7 und 21,8 nmol Phenylvalerat/(min × mg Protein). Der arithmetische Mittelwert betrug $8,1 \pm 3,0$ nmol Phenylvalerat/(min × mg Protein). Erste Bestimmungen in Blutproben von fünf gesunden, nicht exponierten Probanden ergaben NTE-Aktivitäten von 3,8 bis 7,7 nmol Phenylvalerat/(min × mg Protein) (Ruhnau et al. 2001).

In einer japanischen Arbeit wurde die NTE-Aktivität in 52 gesunden, nicht exponierten Menschen untersucht. Der Mittelwert lag bei $0,54 \pm 0,22$ nmol/min/ 10^6 Lymphozyten. Da die Umrechnung auf den Proteingehalt problematisch ist, wurde diese Arbeit nicht in [Tabelle 2](#) aufgenommen (Matsuzaka et al. 2014).

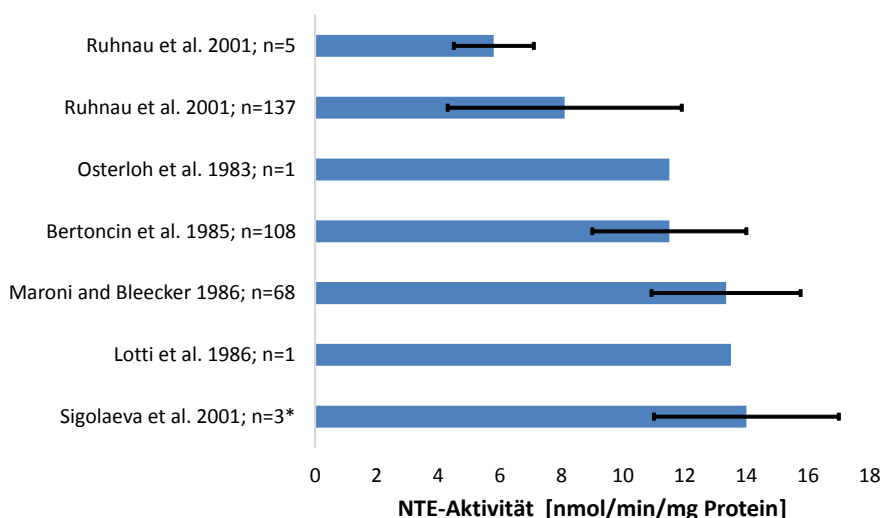
Mit einem biosensorischen Verfahren wurde in Lymphozyten von drei gesunden Personen eine NTE-Aktivität von 14 ± 3 nmol Phenylvalerat/(min × mg Protein) bestimmt. Im Vollblut von vier Personen wurde ein Wert von $15,3 \pm 2,32$ nmol Phenylvalerat/(min × mg Protein) gemessen (Sigolaeva et al. 2013). Da für die letztere Arbeit Vollblut als biologisches Material verwendet wurde, wurden diese Ergebnisse nicht in [Tabelle 2](#) aufgenommen.

Wie bereits beschrieben, gibt es zusätzlich zwei Fallbeispiele zur Chlorpyrifos-Intoxikation. In beiden Fällen wurden NTE-Aktivitäten bestimmt, die als Kontrollwerte von den Autoren angesehen wurden. Sie betragen 11,5 bzw. 13,5 nmol Phenylvalerat/(min × mg Protein) und liegen damit im Bereich der bereits beschriebenen Werte (Lotti et al. 1986; Osterloh et al. 1983).

Tab. 2 Übersicht über die NTE-Aktivität in Lymphozyten von nicht gegenüber neuropathischen Organophosphaten exponierten Personen

Kollektiv, n, NTE-Aktivität	Literatur
(Kaukasier, n = 108) Mittelwert: 11,5 ± 2,5 nmol Phenylvalerat/(min × mg Protein) ^{a)} mittlerer intraindividueller Variationskoeffizient: 10,1 %, keine Geschlechts-/Altersunterschiede	Bertoncin et al. 1985
(n = 68) Mittelwert: 13,34 ± 2,42 nmol Phenylvalerat/(min × mg Protein) ^{a)}	Maroni und Bleecker 1986
(Mitarbeiter Labor, n = 5) Bereich: 3,8–7,7 nmol Phenylvalerat/(min × mg Protein) ^{a)} Mittelwert: 5,8 ± 1,3 nmol Phenylvalerat/(min × mg Protein) ^{a)}	Ruhnau et al. 2001
(n = 137) Bereich: 3,7–21,8 nmol Phenylvalerat/(min × mg Protein) ^{a)} Mittelwert: 8,1 ± 3,0 nmol Phenylvalerat/(min × mg Protein) ^{a)} Median: 7,8 nmol Phenylvalerat/(min × mg Protein) ^{a)}	
(n = 3) Mittelwert: 14 ± 3 nmol Phenylvalerat/(min × mg Protein) ^{b)}	Sigolaeva et al. 2001

^{a)} Messung basierend auf Johnson (1977) und umfassend validiert in Lewalter et al. (2008); ^{b)} biosensorische Messmethode (Sigolaeva et al. 2001)



* biosensorische Messmethode (Sigolaeva et al. 2001)

Abb. 1 Mittelwerte und Standardabweichungen der NTE-Aktivität in Lymphozyten

7 Evaluierung eines BAT-Wertes

Fasst man die vorliegenden Untersuchungen hinsichtlich der Möglichkeit der Ableitung eines Biologischen Arbeitsstoff-Toleranzwertes (BAT-Wertes) zusammen, scheinen Menschen und Säugetiere empfindlicher gegenüber einer Inhibierung der NTE durch neuropathische Organophosphate als Hennen zu sein. Ein 40%iger Aktivitätsabfall führte bei Ratten und Mäusen zu neurologischen Symptomen und histologischen Veränderungen. Beim Menschen führte bei einem Vergiftungsfall mit einem neuropathischen Organophosphat eine Hemmung der Aktivität der Neurotoxischen

Esterase um 60 % zu ersten neurologischen Symptomen, bei einem anderen Vergiftungsfall ging eine Hemmung der Aktivität der Neurotoxischen Esterase um 50 % mit Letalität einher. Insgesamt ist die Datenlage nicht ausreichend, da nur wenige Publikationen verfügbar sind.

Die Ableitung eines BAT-Wertes aufgrund der Reduktion der Aktivität der Neurotoxischen Esterase in Lymphozyten ist daher nicht möglich.

8 Interpretation

Aufgrund der intraindividuellen Schwankungsbreite der NTE-Aktivität lässt nur die Differenz zum Ausgangsbefund mögliche Schlussfolgerungen zu (d. h. die Hemmung der Aktivität der NTE). Im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge sind daher **Vor**-Expositionswerte bei exponierten Arbeitern zu bestimmen. Die Probenahme **nach** Exposition ist am Expositionsende bzw. Schichtende, bei Langzeitexposition: am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten vorzunehmen.

Die NTE wird nur durch einige (neuropathische) Organophosphate gehemmt. Zur Bewertung eines Umgangs mit Organophosphaten insgesamt muss daher in jedem Fall die Aktivität der Acetylcholinesterase mitbestimmt werden.

Literatur

- Abou-Donia MB (2003) Organophosphorus ester-induced chronic neurotoxicity. Arch Environ Health 58(8): 484–497. DOI: <https://doi.org/10.3200/AEOH.58.8.484-497>
- Akassoglou K, Malester B, Xu J, Tessarollo L, Rosenbluth J, Chao MV (2004) Brain-specific deletion of neuropathy target esterase/swisscheese results in neurodegeneration. Proc Natl Acad Sci U S A 101(14): 5075–5080. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0401030101>
- Bertoncin D, Russolo A, Caroldi S, Lotti M (1985) Neuropathy target esterase in human lymphocytes. Arch Environ Health 40(3): 139–144. DOI: <https://doi.org/10.1080/00039896.1985.10545905>
- Dudek BR, Richardson RJ (1982) Evidence for the existence of neurotoxic esterase in neural and lymphatic tissue of the adult hen. Biochem Pharmacol 31(6): 1117–1121. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(82\)90351-3](https://doi.org/10.1016/0006-2952(82)90351-3)
- Glynn P (1999) Neuropathy target esterase. Biochem J 344(Pt 3): 625–631
- Glynn P (2007) Axonal degeneration and neuropathy target esterase. Arh Hig Rada Toksikol 58(3): 355–358. DOI: <https://doi.org/10.2478/v10004-007-0029-z>
- Heutelbeck ARR, Bornemann C, Lange M, Seeckts A, Müller MM (2016) Acetylcholinesterase and neuropathy target esterase activities in 11 cases of symptomatic flight crew members after fume events. J Toxicol Environ Health A 79(22–23): 1050–1056. DOI: <https://doi.org/10.1080/15287394.2016.1219561>
- Johnson MK (1969) The delayed neurotoxic effect of some organophosphorus compounds. Identification of the phosphorylation site as an esterase. Biochem J 114(4): 711–717. DOI: <https://doi.org/10.1042/bj1140711>
- Johnson MK (1977) Improved assay of neurotoxic esterase for screening organophosphates for delayed neurotoxicity potential. Arch Toxicol 37(2): 113–115. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00293860>
- Johnson MK (1988) Sensitivity and selectivity of compounds interacting with neuropathy target esterase. Further structure-activity studies. Biochem Pharmacol 37(21): 4095–4104. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(88\)90101-3](https://doi.org/10.1016/0006-2952(88)90101-3)
- Johnson MK, Lotti M (1980) Delayed neurotoxicity caused by chronic feeding of organophosphates requires a high-point of inhibition of neurotoxic esterase. Toxicol Lett 5(1): 99–102. DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(80\)90155-1](https://doi.org/10.1016/0378-4274(80)90155-1)
- Johnson MK, Read DJ (1993) Prophylaxis against and promotion of organophosphate-induced delayed neuropathy by phenyl di-n-pentylphosphinate. Chem Biol Interact 87(1–3): 449–455. DOI: [https://doi.org/10.1016/0009-2797\(93\)90074-9](https://doi.org/10.1016/0009-2797(93)90074-9)
- Johnson MK, Bird I, Meredith C (1988) Phenyl di-n-pentylphosphinate: a convenient reactivatable inhibitor for studies on neuropathy target esterase (NTE) and protection against organophosphate-induced delayed polyneuropathy. Toxicol Lett 40(2): 133–140. DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(88\)90154-3](https://doi.org/10.1016/0378-4274(88)90154-3)
- Jokanović M, Kosanović M, Brkić D, Vukomanović P (2011) Organophosphate induced delayed polyneuropathy in man: an overview. Clin Neurol Neurosurg 113(1): 7–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2010.08.015>
- Lewalter J, Leng G, Röhrig B, Müller M (2008) Neurotoxische Esterase (NTE). In: Angerer J, Hartwig A (Hrsg) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Bd 2: Analysen in biologischem Material, 18. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim, 1–15. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bi0nteleud0018>

- Lotti M, Johnson MK (1980) Repeated small doses of a neurotoxic organophosphate. Monitoring of neurotoxic esterase in brain and spinal cord. *Arch Toxicol* 45(4): 263–271. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00293807>
- Lotti M, Moretto A (2005) Organophosphate-induced delayed polyneuropathy. *Toxicol Rev* 24(1): 37–49. DOI: <https://doi.org/10.2165/00139709-200524010-00003>
- Lotti M, Becker CE, Aminoff MJ (1984) Organophosphate polyneuropathy: pathogenesis and prevention. *Neurology* 34(5): 658–662. DOI: <https://doi.org/10.1212/wnl.34.5.658>
- Lotti M, Moretto A, Zoppellari R, Dainese R, Rizzuto N, Barusco G (1986) Inhibition of lymphocytic neuropathy target esterase predicts the development of organophosphate-induced delayed polyneuropathy. *Arch Toxicol* 59(3): 176–179. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00316329>
- Maroni M, Bleecker ML (1986) Neuropathy target esterase in human lymphocytes and platelets. *J Appl Toxicol* 6(1): 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1002/jat.2550060102>
- Matsuzaka Y, Ohkubo T, Kikuti YY, Mizutani A, Tsuda M, Aoyama Y, Kakuta K, Oka A, Inoko H, Sakabe K, Ishikawa S, Kulski JK, Kimura M (2014) Association of sick building syndrome with neuropathy target esterase (NTE) activity in Japanese. *Environ Toxicol* 29(10): 1217–1226. DOI: <https://doi.org/10.1002/tox.21839>
- Olajos EJ, DeCaprio AP, Rosenblum I (1978) Central and peripheral neurotoxic esterase activity and dose-response relationship in adult hens after acute and chronic oral administration of diisopropyl fluorophosphate. *Ecotoxicol Environ Saf* 2(3–4): 383–399. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0147-6513\(78\)80011-6](https://doi.org/10.1016/s0147-6513(78)80011-6)
- Osterloh J, Lotti M, Pond SM (1983) Toxicologic studies in a fatal overdose of 2,4-D, MCPP, and chlorpyrifos. *J Anal Toxicol* 7(3): 125–129. DOI: <https://doi.org/10.1093/jat/7.3.125>
- Padilla S, Veronesi B (1985) The relationship between neurological damage and neurotoxic esterase inhibition in rats acutely exposed to tri-ortho-cresyl phosphate. *Toxicol Appl Pharmacol* 78(1): 78–87. DOI: [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(85\)90307-2](https://doi.org/10.1016/0041-008x(85)90307-2)
- Rainier S, Bui M, Mark E, Thomas D, Tokarz D, Ming L, Delaney C, Richardson RJ, Albers JW, Matsunami N, Stevens J, Coon H, Leppert M, Fink JK (2008) Neuropathy target esterase gene mutations cause motor neuron disease. *Am J Hum Genet* 82(3): 780–785. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2007.12.018>
- Richardson RJ, Hein ND, Wijeyesakere SJ, Fink JK, Makhaeva GF (2013) Neuropathy target esterase (NTE): overview and future. *Chem Biol Interact* 203(1): 238–244. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2012.10.024>
- Ruhnau P, Müller M, Hallier E, Lewalter J (2001) Ein validiertes photometrisches Verfahren für die Bestimmung der Neuropathy Target Esterase Aktivität in humanen Lymphozyten. *Umweltmed Forsch Prax* 6(2): 101–103
- Sigolaeva LV, Makower A, Eremenko AV, Makhaeva GF, Malygin VV, Kurochkin IN, Scheller FW (2001) Bioelectrochemical analysis of neuropathy target esterase activity in blood. *Anal Biochem* 290(1): 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1006/abio.2000.4822>
- Sigolaeva LV, Dubacheva GV, Porus MV, Eremenko AV, Rudakova EV, Makhaeva GF, Richardson RJ, Kurochkin IN (2013) A layer-by-layer tyrosinase biosensor for assay of carboxylesterase and neuropathy target esterase activities in blood. *Anal Methods* 5(16): 3872–3879. DOI: <https://doi.org/10.1039/C3AY40339D>
- Winrow CJ, Hemming ML, Allen DM, Quistad GB, Casida JE, Barlow C (2003) Loss of neuropathy target esterase in mice links organophosphate exposure to hyperactivity. *Nat Genet* 33(4): 477–485. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng1131>