

Aus dem Institut für Medizinische Immunologie der Martin-Luther-Universität Halle-
Wittenberg
Direktor: Prof. Dr. med. habil. J. Langner

**Polyporsäure aus Hapalopilus rutilans-
biologische und toxikologische Untersuchungen dieses
Pilzgiftes sowie Charakterisierung der Wirkung als Inhibitor der
Pyrimidinsynthese**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Jeannette Kathrin Kraft

geboren am 16. Februar 1971 in Merseburg

Gutachter:

- 1.
- 2.
- 3.



Inhaltsverzeichnis

1	Einführung.....	1
1.1	Mycetismus.....	1
1.2	Polyporsäure.....	2
1.3	Dihydroorotat-Dehydrogenase.....	3
2	Zielstellung.....	6
3	Material und Methoden.....	7
3.1	Gewinnung der Polyporsäure.....	7
3.1.1	Herkunft des Pilzmaterials.....	7
3.1.2	Präparation der Polyporsäure.....	7
3.2	Reinheitsprüfung und Charakterisierung der Polyporsäure.....	8
3.2.1	Charakterisierung der Polyporsäure.....	8
3.2.2	Dünnschichtchromatographie.....	9
3.2.3	Massenspektrometrie.....	10
3.2.4	UV-VIS-Spektrophotometrie.....	10
3.3	Enzymologische Untersuchung.....	11
3.3.1	Verwendete Materialien.....	11
3.3.2	Technik der Organentnahme bei Ratten.....	11
3.3.3	Mitochondrienpräparation.....	11
3.3.4	Bestimmung der Aktivität der DHO-DH.....	13
3.3.5	Lowry-Methode.....	14
3.4	Toxikologische Untersuchungen.....	14
3.4.1	Versuchsziel.....	14
3.4.2	Tiermaterial und Haltungsbedingungen.....	15
3.4.3	Vorversuchsperiode.....	15
3.4.4	Testsubstanz und Versuchsbeginn.....	15
3.4.5	Beobachtung von Verhaltensparametern.....	15
3.4.6	Versuchsabschluß und Organentnahme.....	16
3.4.7	Blutaufbereitung.....	16
3.4.8	Bestimmung der DHO-DH in Lebermitochondrien der Ratten.....	16
3.4.9	Statistische Auswertung der erhaltenen Meßwerte.....	16
3.5	Histologische Untersuchungen.....	17
3.5.1	Histochemischer Nachweis der DHO-DH in Organschnitten von Ratten.....	17
3.6	Auswertung eines Vergiftungsfalles.....	18

4	Ergebnisse	19
4.1	Charakterisierung der Polyporsäure	19
4.1.1	Dünnschichtchromatographie.....	19
4.1.2	Massenspektogramme	20
4.1.3	UV-VIS-Spektrophotogramme	22
4.2	Enzymologische Ergebnisse	23
4.2.1	Spezifische Aktivität der DHO-DH bei Ratten	23
4.2.2	Spezifische Aktivität der DHO-DH in menschlichem Organmaterial	23
4.2.3	Enzymkinetische Untersuchungen an humanen Nierenmitochondrien	23
4.2.4	Hemmversuche mit Polyporsäure.....	26
4.3	Toxikologische Ergebnisse	27
4.3.1	Verhaltensstudien an Ratten.....	27
4.3.2	Symptome während des Versuchszeitraumes.....	29
4.3.3	Veränderung der Körpermassen der Tiere während des Versuchs	29
4.3.4	Futter und Wasserverbrauch.....	30
4.3.5	Organgewichte	31
4.3.6	Makroskopische Organbeurteilung	32
4.3.7	Gemessene Blutparameter am Ende des Versuchs.....	32
4.3.8	Hemmung der Mitochondriensuspension mit PS.....	35
4.4	Histologische Ergebnisse.....	36
4.4.1	Nachweis der DHO-DH in Schnitten von Rattenorganen.....	36
4.4.2	Hemmung der DHO-DH am histologischen Präparat.....	38
4.5	Der klinische Fall.....	43
5	Diskussion.....	46
5.1	Charakterisierung und Reinheitsprüfung der PS.....	46
5.2	Enzymversuche	47
5.3	Toxikologische Untersuchungen	48
5.4	Histologische Untersuchungen	51
6	Schlußfolgerungen	54
7	Literaturverzeichnis	55
8	Anlagen	61
8.1	Verzeichnis der verwendeten Chemikalien	61
8.2	Makroskopische Beurteilung der Rattenorgane am Ende des Versuchs	62
8.3	Protokolle der toxikologischen Untersuchungen an Ratten zur Symptomatik.....	64
8.4	Protokolle der toxikologischen Untersuchungen an Ratten zum Verhalten	72