

Sven-M.G. Dormann

Dr. med.

Inhibition von P-Glykoprotein durch neue Antidepressiva

Geboren am 26.11.1973 in Kleve/NR

Reifeprüfung am 09.06 1994 in Kleve/NR

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995/96 bis SS 2003

Physikum am 23.03.1998 an der Universität des Saarlandes in Homburg

Klinisches Studium an der Ruprecht-Karls-Universität/Klinikum Mannheim

Praktisches Jahr an Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald

Kantonsspital Luzern

Klinikum Mannheim

Staatsexamen am 22.05.2003 an der Ruprecht-Karls-Universität/Klinikum Mannheim

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. W.-E. Haefeli

Zielsetzung dieser Dissertation war zu untersuchen, ob und in welchem Ausmaß die neueren Antidepressiva das Transportprotein P-Glykoprotein (Pgp) inhibieren und inwieweit die neben den L-MDR1-Zellen verwendeten primären porcinen Gehirnkapillarendothelzellen (pBCECs), die als Modell für die Blut-Hirn-Schranke dienen, für diese Untersuchung geeignet sind. Zu den untersuchten Substanzen gehören: Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin und deren Hauptmetabolite, die zur Gruppe der selektiven Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRIs) gehören, Reboxetin aus der Gruppe der selektiven Noradrenalin Reuptake Inhibitoren (SNRI) und das zur Gruppe der gemischten Antidepressiva zählende Venlafaxin mit seinen Hauptmetaboliten N-Dm-Venlafaxin und O-Dm-Venlafaxin. Die Pgp-Inhibition wurde mit Hilfe eines Fluoreszenzassays (Calceinassay) an zwei unterschiedlichen Zellsystemen getestet. Die L-MDR1 Zellen stellten dabei ein Modell für das humane Pgp dar, während die pBCECs als Modell für die Blut-Hirn-Schranke fungierten. Beide Zellsysteme

und der Calceinassay wurden in Vorversuchen auf ihre Eignung zur Evaluation von Pgp-hemmenden Substanzeigenschaften getestet und validiert.

Die weitgehende Übereinstimmung der in den Versuchen erhaltenen Reihenfolge der inhibitorischen Potenz, sowohl der zur Validierung eingesetzten Substanzen, als auch die Rangfolge der getesteten neueren Antidepressiva in den beiden Zellsystemen zeigt, dass beide Systeme, zur Untersuchung eines Pgp-Modulationseffektes in dem Calceinassay geeignet sind.

Da mit zahlreichen der getesteten Substanzen keine Plateau-Effekte in der Konzentrations-Wirkungskurve erzielt werden konnten und somit keine Berechnung des IC_{50} möglich war, wurde eine neue Methode zur Auswertung etabliert: der f_2 -Wert. Dieser Wert beschreibt die Konzentration, die notwendig ist, um die Basalfluoreszenz von Calcein in der Zelle zu verdoppeln. Es zeigte sich, dass der f_2 -Wert gut geeignet ist, Pgp-inhibitorische Potenzen von Substanzen miteinander zu vergleichen.

Alle getesteten neueren Antidepressiva, mit Ausnahme von O-Dm-Venlafaxin zeigten einen Pgp-inhibitorischen Effekt. Sertralin, Desmethylertralin und Paroxetin hatten dabei einen vergleichbar starken Effekt wie der bekannte Pgp-Inhibitor Chinidin. Allerdings liegen die *in vitro* wirksamen Konzentrationen etwa zwei Größenordnungen über den bei normalen therapeutischen Dosen vorhandenen Plasmakonzentration. Dies wird am Beispiel von Paroxetin und Sertralin deutlich, bei denen bei normalen therapeutischen Dosen der IC_{50} -Wert für die Pgp-Inhibition ungefähr 250fach bzw. ungefähr 500fach höher liegt als die Plasmakonzentration. Es gilt daher noch zu klären, ob die *in vitro* gefunden Inhibition von Pgp *in vivo* eine Relevanz hat.