

Ulrich Zils

Dr. med.

Selektive Phosphodiesterase Typ 5-Hemmung verbessert die pulmonale Vasoreaktivität auf inhaliertes Stickstoffmonoxid in Endotoxin-vorbehandelten Ratten

Geboren am 17.07.1975 in Osnabrück

Reifeprüfung am 13.06.1994 in Osnabrück

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995/96 bis SS 2002

Physikum am 13.03.1998 an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Klinisches Studium in Heidelberg und Mannheim

Praktisches Jahr in Berlin

Staatsexamen am 02.12.2002 an der Freien Universität Berlin

Promotionsfach: Anaesthesiologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. R. Gust

Trotz zahlreicher Fortschritte in der Therapie des ARDS beim Menschen in den letzten Jahren ist der Anteil der Non-Responder auf eine Therapie mit inhalativ verabreichtem Stickstoffmonoxid im ARDS septischer Genese unverändert hoch bei 60%, wobei der hierfür zugrunde liegende Pathomechanismus weiterhin ungeklärt ist. Die vorliegende Arbeit an einem Non-Responder-Modell der isoliert perfundierten und ventilierten Rattenlunge *in situ* soll klären, ob die selektive Inhibition der PDE-5 durch zwei verschiedene Inhibitoren die verminderte pulmonale Vasoreaktivität auf iNO in der Endotoxinämie oder in septischen wie Sepsis-ähnlichen Zuständen verbessern kann. Zu diesem Zweck haben wir die beiden PDE-5-Inhibitoren Zaprinast in einer Dosierung von 50 µg (n = 6) und Sildenafil in einer Dosierung von 10 ng (n = 5) 16 bis 22 Stunden nach Beginn der bei Ratten durch intraperitoneal verabreichtes Lipopolysaccharid induzierten Endotoxinämie untersucht. Dabei haben wir unerschwellige Dosierungen verwendet, die allein ohne gleichzeitige NO-Ventilation ohne Wirkung auf die pulmonalarterielle Hämodynamik bleiben, da Zaprinast und Sildenafil ein unterschiedliches Relaxationsverhalten im pulmonalarteriellen Stromgebiet aufweisen. Als Messparameter diente der pulmonalarterielle Druck (PAP). Der erste Messwert wurde unmittelbar nach der dreiminütigen NO-Ventilation und der zweite acht Minuten nach ihrem

Ende erhoben. Zur Ausschaltung der endogenen NO-Synthese während des Versuchs wurde dem Perfusat der 68 untersuchten adulten männlichen Sprague Dawley Ratten der unspezifische NOS-Inhibitor L-NAME hinzugefügt.

Die Applikation von entweder 50 µg Zaprinast oder 10 ng Sildenafil in das Perfusat von mit 4 ppm NO (Gruppe 3; n = 14 und Gruppe 2; n = 6) ventilierten endotoxämischen Lungen war in der Lage den PAP um mehr als das Doppelte gegenüber der alleinigen NO-Ventilation (Gruppe 1; n = 8) zu senken. Selbiges gilt für die gleichzeitige Ventilation mit 10 ppm NO (Gruppe 6; n = 4 und Gruppe 5; n = 5 versus Gruppe 4; n = 6). Acht Minuten nach Beendigung der NO-Ventilation zeigte sich im Falle von Sildenafil kein anhaltender Effekt im Sinne einer Druckminderung. Zaprinast dagegen bewirkte, in Kombination mit NO verabreicht, einen kontinuierlichen Abfall des PAP, der von ähnlichem Ausmaß war wie bei alleiniger Applikation. Die selektive PDE-5-Inhibition mittels Zaprinast und Sildenafil in unerschwelliger Dosierung zeigt somit sowohl unter Inhalation von 4 als auch der klinischen Dosis von 10 ppm NO eine Verbesserung der verminderten pulmonalen Vasoreaktivität im Sinne einer Verstärkung des PAP-senkenden Effekts in endotoxämischen Rattenlungen *in situ*.

Es liegt somit kein additiver sondern ein synergistischer und potenzierender Effekt der PDE-5-Inhibition in endotoxämischen Rattenlungen *in situ* vor, der durch diese Arbeit erstmals gezeigt werden konnte. Zaprinast verursacht im Gegensatz zu Sildenafil einen kontinuierlichen Abfall des PAP. Das Studiendesign mag einen wesentlichen Einfluss auf diesen Effekt nicht nur im Tierversuch haben: es macht einen Unterschied, auf welche Art der Inhibitor und in welcher Reihenfolge er gegenüber der NO-Ventilation appliziert wird. Des Weiteren kann der vasodilatierende Effekt durch die Inhibition einer bis dato noch nicht identifizierten cGMP-metabolisierenden PDE mitbedingt sein. Ebenso hemmt Zaprinast sowohl die PDE-9 als auch die pulmonalen Isoformen Hcam1 und Hcam3A der humanen PDE-1. Die Anwendung der PDE-5-Inhibition am Menschen ist bislang nur aus Fallbeschreibungen bekannt. So z.B. um Neugeborene mit einer primär pulmonalen Hypertonie von der therapeutischen NO-Ventilation zu entwöhnen, ohne das Auftreten des gefürchteten Rebound-Effektes. Einer 52-jährigen Patientin, die an schwerer interstitieller Fibrose und einer Infektexazerbation erkrankt war, wurde ebenfalls Sildenafil zur bestehenden NO-Ventilation via Magensonde appliziert.

Dies deutet darauf hin, dass sich die selektive Inhibition der PDE-5 nicht auf die nichtinfektiösen Zustände beschränken muss, beim Versuch die verminderte pulmonale Vasoreaktivität auf inhaliertes Stickstoffmonoxid wiederherzustellen. Eventuell mag es

unabhängig von der Art der pulmonalen Erkrankung am Tier wie am Menschen zu einer Verstärkung wie einer Verlängerung des dilatativen Effektes von NO durch die selektive Inhibition der PDE-5 in der Lunge kommen.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit geht hervor, dass die verminderte pulmonale Vasoreaktivität auf iNO zumindest teilweise durch eine erhöhte pulmonale PDE-5-Aktivität in endotoxämischen Ratten bedingt ist, da die spezifische Inhibition der PDE-5 mit Zaprinast oder Sildenafil die verminderte pulmonale Gefäßantwort auf iNO in endotoxämischen Ratten verbessert. Diese Verbesserung ist mit unterschwelligen Dosierungen von PDE-5-Inhibitoren zu erreichen. Es liegt kein additiver sondern ein synergistischer und potenzierender Effekt der PDE-5-Inhibition in der Endotoxinämie der Rattenlunge vor.

Zukünftige Untersuchungen müssen klären, ob die Applikation von PDE-5-Inhibitoren bei Patienten mit ARDS ein Therapiekonzept bei der verminderten pulmonalen Vasoreaktivität auf inhaliertes Stickstoffmonoxid darstellt.