

Stephan Andreas Neumayer
Dr. med.

Atrasentan-Therapie der pulmonalen Vaskulopathie im Tiermodell

Geboren am 23.09.1977 in Wolfach
Staatsexamen am 13.06.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. med. M. Gorenflo

Angeborene Herzfehlbildungen, die mit einem erhöhten pulmonalen Blutfluß einhergehen, führen bei Kindern zu einer pulmonalen Hypertension. Endothelin-1 und „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) spielen u.a. eine wichtige Rolle in der Pathogenese der pulmonalen Hypertension.

In der vorliegenden Studie wurde die Wirkung eines hoch selektiven Endothelin-A-Rezeptorantagonisten „Atrasentan“ bei Schweinen mit erhöhtem pulmonalem Blutfluss untersucht. Dafür wurde bei 25 4-Wochen alten Schweinen durch Anlegen einer Anastomose der linken Arteria subclavia mit dem Pulmonalarterienstamm eine Erhöhung des pulmonalen Blutflusses geschaffen. Die Tiere wurden dann randomisiert in drei Gruppen unterteilt: 1. Sham-Gruppe (Shunt wieder ligiert) (n=8), 2. Placebo-Gruppe (Behandlung mit Wasser) (n=7) und 3. Atrasentan-Gruppe (Behandlung mit Atrasentan 2 mg/kg KG/die) (n=10). Nach drei Monaten lag der mittlere pulmonale Blutdruck (PAP) in der Placebo-Gruppe höher als in der Sham-Gruppe (18 ± 2 mmHg versus 14 ± 1 mmHg; $p < 0,05$, ANOVA). Die mit Atrasentan behandelte Gruppe hatte im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine erniedrigte kardiale Auswurfleistung, PAP (14 ± 1 mmHg) und eine signifikant geringere Wanddicke der Tunica media in den Pulmonalarterien (Durchmesser 50 – 150 μ m, $13,6 \pm 3,0$ % versus $18,1 \pm 4,2$ %, $P < 0,05$ ANOVA). Keinen Unterschied zwischen allen Gruppen fand sich für Endothelin-1, Endothelin-B-Rezeptor, Endothelin-Converting-Enzyme-1 und für die endotheliale NO-Synthase in der quantitativen mRNA-Bestimmung im Lungen-Gewebe. Für VEGF ergaben sich in der Atrasentan-Gruppe sowohl immunhistochemisch als auch bei der quantitativen mRNA-Bestimmung signifikant niedrigere Werte als in der Placebo-Gruppe (relative Genexpression: $0,8 \pm 0,3$ (Atrasentan) versus $1,5 \pm 0,3$ (Placebo); $p = 0,009$ ANOVA).

Die vorliegenden Daten bei drei Monate alten Schweinen mit Links-Rechts-Shunt zeigen, dass eine hohe Lungenperfusion alleine nicht mit einer Hochregulation des pulmonalen ET-1-Systems in Verbindung steht. Jedoch wurde bei erhöhter Lungenperfusion VEGF hochreguliert. Unter Atrasentantherapie konnte bei Schweinen mit chronischer Lungenhyperperfusion die Entwicklung der Mediahypertrophie in den Pulmonalarterien deutlich reduziert werden. Dies stand in Zusammenhang mit einer verminderten Expression für VEGF-mRNA und einem verminderten immunhistochemischen Nachweis für VEGF.