



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Die inhalative Applikation des BK_{ca}-Kanalöffners NS1619 vermindert den rechtsventrikulären systolischen Druck und verbessert die Oxygenierung während tierexperimenteller pulmonaler arterieller Hypertonie

Autor: Skevi Neophytidou
Institut / Klinik: Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Christian Hofstetter

Pathogenetische Grundlage der Pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) ist eine exzessive Proliferation von Endothel- und Gefäßmuskelzellen und ein abnorm gesteigerter pulmonalarterieller Druck, was zu einer Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast und konsekutiv zur Entwicklung einer progredienten Rechtsherzinsuffizienz führen kann. Die Öffnung der an den glatten Gefäßmuskelzellen ubiquitär vorhandenen BK_{ca}-Kanäle führt über eine Membranzellhyperpolarisation zu einer Vasodilatation und induziert in vielen Zelltypen antiproliferative Effekte. Ziel des vorliegend vorgestellten Projekts, war es, einen neuen Ansatz zur Therapie der PAH zu untersuchen, in dem die Effekte des BK_{ca}-Öffners NS1619 sowohl *in vivo* während tierexperimenteller durch Monocrotalin-induzierter PAH als auch *in vitro* auf das PDGF-stimulierte Proliferationsverhalten von pulmonalarteriellen glatten Gefäßmuskelzellen (PASMCs) untersucht wurden.

Nach experimentell durch Injektion von Monocrotalin induzierter PAH wurde NS1619 in verschiedenen Konzentrationen den Tieren inhalativ appliziert. Zu den Zeitpunkten 30, 60, 90 und 120 Minuten nach Inhalation wurde der Einfluss der Substanz auf den mittleren arteriellen Druck (MAP), auf den rechtsventrikulären Druck (RVSP) - als Parameter der Rechtsherzfunktion, die Herzfunktion, die Lungenfunktion sowie den Gasaustausch untersucht. Im Anschluss wurden im Rahmen einer Proliferationsuntersuchung kultivierte PASMCs mit PDGF stimuliert und mit dem BK_{ca}-Öffner NS1619 inkubiert.

Die inhalative Applikation von NS1619 führte zu einer signifikanten Abnahme des RVSPs ohne den MAP zu beeinflussen. Daneben zeigte sich, dass NS1619 den rechtsventrikulären Sauerstoffverbrauch signifikant reduziert. Die korrespondierenden Blutgasanalysen zeigten eine verbesserte Oxygenierung, was vermutlich durch eine Reduktion des pulmonalen Shuntvolumens zurückzuführen ist. NS1619 induzierte weiterhin eine Bronchodilatation mit einer signifikanten Zunahme des Atemzugsvolumens. In den kultivierten PASMCs inhibierten die 100µM NS1619 den PDGF-stimulierten Zellwachstum.

Die hier vorgelegten Daten sprechen dafür, dass der BK_{ca}-Kanal-Öffner NS1619 einen neuen innovativen Ansatz in der Therapie der experimentell induzierten PAH darstellen könnte. NS1619 führt nicht nur zu einer signifikanten Reduktion des RVSPs, was in unserem Versuchsaufbau den pulmonalarteriellen Druck nährungsweise entspricht, sondern kann in der PASMC-Zellkultur das PDGF-stimulierte Zellwachstum hemmen, so dass es an zwei wichtigen Pathomechanismen bei der Entwicklung einer PAH angreift. Durch den inhalativen Applikationsweg konnten systemische Nebenwirkungen wie eine Reduktion des systemischen Blutdrucks minimiert werden und aufgrund der bevorzugten Substanzdeposition in ventilierte Lungenabschnitte, das pulmonale Shuntvolumen reduziert und konsekutiv der arteriellen Sauerstoff-Partialdruck erhöht werden. Darüber hinaus sprechen die Ergebnisse der Ventilationsparameter dafür, dass NS1619 eine Option bei der Behandlung von obstruktiven Ventilationserkrankungen darstellen kann.