

Abstract 31

Die isolierte ganze Schweineblase - ein Modell zur Untersuchung des dämpfenden Effektes intravesikal eingesetzter Formulierungen von Anticholinergika auf die cholinerg induzierte Detrusorkontraktion

Monzka K, von Walter M, Michaelis I*, Jakse G, Grosse JO
Urologische Klinik, Universitätsklinikum RWTH Aachen, * Institut für Kunststoffverarbeitung, RWTH Aachen

Einleitung:

Im Vergleich zur oralen anticholinergen Therapie (AC-T) der OAB stellt die intravesikale (ivs.) AC-T eine nebenwirkungsärmere Alternative dar, deren Akzeptanz wegen mehrfach täglich notwendiger Instillationen bisher limitiert ist. Eine Optimierung der ivs. AC-T kann durch die Entwicklung wirkstoffbeladener Trägersysteme (Drug Delivery Systeme, DDS) erreicht werden. In diesem Kontext ist ein ex-vivo-Modell der Harnblase hilfreich, um Dosisregime der ivs. AT sowie Freisetzungsprofile von DDS vor deren Einsatz in-vivo zu verbessern. Ziel: Wir beschreiben die Anwendung der isolierten ganzen Schweineblase als ex-vivo-Modell, um direkt den dämpfenden Effekt von ivs. AC sowie eines Trosipium-chlorid beladenen, degradierbaren DDS auf die cholinerg induzierte Kontraktilität zu untersuchen.

Material und Methodik:

Frisch entnommene ganze Schweineblasen wurden in einem mit Carbogen-begaster Krebs-Lösung gefüllten Organbad (37°C) aufgehängt, ivs. mit 200ml Kunsturin (KU, nach Griffith 1976, pH 5.7) gefüllt und der ivs. Druck mit einem transurethralen 2-Kanal-Messkatheter gemessen. Der extravasikalen (evs.) Stimulation mit 8 µM Carbachol im 45-Minuten Intervall und Aufzeichnung der maximalen Druckanstiege (?p) folgte jeweils eine evs. Spülung und Austausch des Krebs-Puffers. Nach 2 Kontroll-Stimulationen wurden ivs. entweder Lösungen von Trosipiumchlorid (TrCl), Oxybutynin (Oxy) und Propiverin (Propi) oder TrCl- beladene Resomer®-Träger (CESP® modifiziertes PLGA-co-PEG) Träger appliziert und die evs. Stimulationen fortgesetzt, mit Aufzeichnung der Veränderungen von ?p bis zum Erreichen eines Äquilibriums.

Ergebnisse:

Unbehandelte Blasen zeigten stabile ?p über 9 Stimulationszyklen (405 min). Ivs. TrCl (1, 5, 25 µg/ml, n=3) dämpfte ?p sukzessiv und konzentrationsabhängig auf 19.0 ± 7.2 , 6.2 ± 1.9 und 4.7 ± 2.8 % der letzten unbehandelten ?p bei Äquilibrium, nach jeweils 360, 225 und 90 min. Bei ivs. Oxy bzw. Propi (5, 25 µg/ml) betragen die verbleibenden ?p 19.8 ± 3.9 und 16.4 ± 7.3 % (n=2) bzw. 97.9 und 115.0 % nach jeweils 405 und 360 min bzw. 205 und 180 min. Als Kontrolle induzierte ivs. im Gegensatz zu evs. appliziertes Carbachol (8 µM) keine Kontraktion. Eine evs. Inkubation von 1 µg/ml TrCl führte zu einer unmittelbaren vollständigen Unterdrückung von ?p, was als indirekter Hinweis anzusehen ist, dass in den obigen Versuchen kein TrCl von ivs. ins Organbad übergetreten war (bestätigt durch GC/MS-Analyse). Eine finale evs. Inkubation in Krebs-Lösung mit 80 mM KCl als funktionelle Kontrolle resultierte in einer nicht-cholinergen Antwort von ca. 81 % des letzten unbehandelten Carbachol-induzierten ?p. Ummantelte Resomer-Träger mit 3% w/w TrCl (entspr. 300 µg) setzten den Wirkstoff verzögert in KU frei. Nach ivs. Einsatz von jeweils 4 dieser Träger (3 µg/ml Endkonzentration nach vollständiger Freisetzung; n=2) war der Verlauf der Dämpfung von ?p ähnlich wie bei den TrCl-Lösungen, mit annähernd 90% Dämpfung beim Erreichen des Äquilibriums nach 180 min.

Schlussfolgerung:

Das Modell der isolierten ganzen Schweineblase ermöglicht es, die direkte lokale Wirkung von ivs. eingesetzten AC am denervierten und nicht-perfundierten Organ zu untersuchen. Weiterhin hilft das Modell bei der Entwicklung und Auswahl geeigneter ivs. DDS vor der in-vivo-Untersuchung, mit einer Reduktion des Umfangs von Tierversuchen als möglicher Konsequenz. Schliesslich kann dieses Modell zu einem besseren Verständnis der intrinsischen Kontrolle des Detrusormuskels, u.a. über urotheliale M-Rezeptoren, beitragen.