

Erste Evaluierungen von [¹⁹F]Fluoroethylfenoterol an isolierten Meerschweinchen-Tracheen

I. Wessler³, E. Schirrmacher¹, R. Schirrmacher¹, R. Buhl², H.-J. Machulla⁴, F. Rösch¹

¹Institut für Kernchemie, Universität Mainz, 55128 Mainz; ²III. Medizinische Klinik und Poliklinik, 55101 Mainz,

³Pharmakologisches Institut, Universitätskliniken Mainz, 55131 Mainz, ⁴Sektion Radiopharmazie, PET-Zentrum des Universitätsklinikums, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, 72076 Tübingen

Einleitung:

Zur Charakterisierung der Funktion von β -Rezeptoren im Bereich der Atemwege muß zwischen den epithelial- und den muskulär lokalisierten β -Rezeptoren unterschieden werden. Die muskulär lokalisierten β -Rezeptoren vermitteln eine Tonusreduktion (Relaxation) der glatten Bronchialmuskulatur. Die *in vitro* Wirkung von muskulär lokalisierten β -Agonisten wurde in verschiedenen Modellen an isolierten Atemwegen (Trachea bzw. Bronchien) von Meerschwein untersucht: horizontal vorgespannter M. trachealis der Meerschweinchentrachea, Zick-Zack Präparation. Elektrische Stimulation vagaler Nerven oder Zugabe von Spasmogenen (Muskarinrezeptor-Agonisten, Prostanoiden, Histamin) führen zur Tonzunahme, die über einen Dehnungsmeßstreifen bzw. als intramuraler Druckanstieg registriert und quantifiziert werden kann. Die Zugabe steigender Konzentrationen von Isoprenalin oder Fenoterol (β -Agonisten) vermittelt eine Tonusreduktion (Relaxation), die ebenfalls quantifiziert werden kann. Daraus lassen sich Konzentrations-Wirkungskurven für β -Agonisten wie z.B. Fenoterol oder dessen Derivate erstellen, um z.B. „efficacy“ und „potency“ für verschiedene Agonisten an β -Rezeptoren zu bestimmen.

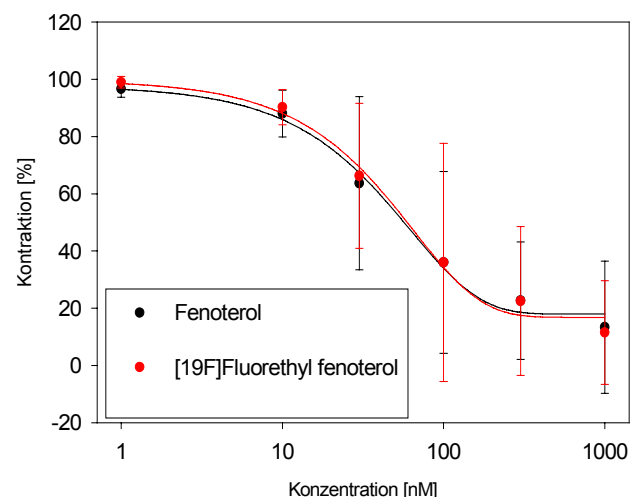
Experimentelles:

Es wurden Dunkin-Hartley-Meerschweinchen beiderlei Geschlechts mit einem Lebendgewicht von 400-500 g verwendet. Nach der Tötung wurde die Trachea entfernt, ihre durchschnittliche Länge betrug 2 cm. Während der gesamten Präparation wurde die Trachea ständig mit begaster physiologischer Salzlösung befeuchtet. Für die Versuche wurde die Trachea ventral in Längsrichtung aufgeschnitten und halbiert. Die aufgeschnittene und halbierte Trachea wurde mit Hilfe eines Elektrodenhalters (unten) und einer feinen Zackenhalterung (oben) horizontal in einem Organbad aufgehängt (Wessler et al. 1993). Ein Umlaufthermostat durchspülte mit 37°C warmen Wasser den Mantel des Organbades. Das Organbad wurde permanent mit Carbogen durchperlt. Die Tracheen wurden mit Oxotremorin, einem muscarinischen Acetylcholin-Rezeptorliganden vorkontrahiert und anschließend mit steigenden Konzentrationen von Fenoterol bzw. [¹⁹F]Fluoroethylfenoterol zur Relaxation gebracht. Veränderungen in der Kontraktion der Trachea wurden durch eine Veränderung des Abstandes von Elektrodenhalter und Zackenhalterung mittels eines Dehnungsstreifens gemessen werden. Geeicht wurde die Versuchsanordnung mit definierten Gewichten.

Die vom Dehnungsmessstreifen aufgenommenen Kräfte wurden durch einen Vorverstärker registriert und mit einem Schreiber aufgezeichnet. Die aufgezeichneten Kontraktionen wurden ausgemessen und in Kräfte umgerechnet. Mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Framework IV wurden arithmetisches Mittel und Standardfehler des Mittelwertes der jeweiligen Versuchsserie ermittelt.

Ergebnisse:

Die ersten Evaluierungen an isolierten Meerschweinchentracheen ergaben, dass das ¹⁹F-fluorethylierte Fenoterolderivat die gleichen relaxierenden Eigenschaften aufweist wie das originale Fenoterol von Böhlinger (Schema 1).



Schema 1:
in vitro Evaluierung von ¹⁹F-Fluorethylfenoterol

Allerdings handelt es sich hierbei in beiden Fällen um ein racemisches Gemisch aus (R,R)- und (S,S)-Fenoterol bzw. Fluorethylfenoterol.

Aus diesem Grunde sind Bestrebungen im Gange, Fluorethylfenoterol enantiomerenrein darzustellen, oder aber zumindest so aufzureinigen, dass das (R,R)-Isomer, das nach Molecular-Modelling-Studien das wirksamste aller Stereoisomere zu sein scheint, isoliert werden kann und für weitere Evaluierungen zur Verfügung steht.

Literatur:

Wessler I., Hölz C., et al. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* **348**: 14-20 (1993)