

Einladung zum 73. ZEBET-Seminar

Die organotypische Nerv-Muskel-Zellkultur: Eine *in vitro* Präparation zur Bestimmung der Wirksamkeit von Muskelrelaxantien und Nervengiften

Prof. Bernd Antkowiak

Sektion Experimentelle Anaesthesiologie, Universität Tübingen;

Chemische Verbindungen, die die neuromuskuläre Übertragung blockieren, werden in der Neurologie zur Behandlung von Erkrankungen des Bewegungsapparates sowie in der Anästhesie als Standard zur Relaxierung von Patienten während operativer Eingriffe eingesetzt. Eine besondere Eigenschaft dieser Wirkstoffe liegt darin, dass sie bei entsprechender Dosierung die Atmung lähmen, jedoch nicht das Bewusstsein ausschalten. Aufgrund dieser Problematik ist es wünschenswert, LD50-Tests an Nagern, die zur Aktivitätsbestimmung von Botulinum-Neurotoxin-Produkten durchgeführt werden müssen, durch geeignete *in vitro*-Verfahren zu ersetzen. Ein vielversprechender Ansatz sind Zellkulturen, die aus Gewebestücken des Rückenmarks und der Skelettmuskulatur hergestellt werden. In diesen Präparaten entwickeln sich funktionelle synaptische Verbindungen zwischen den motorischen Neuronen des Rückenmarks und den Muskelzellen im Verlauf der ersten Woche *in vitro*. Die durch die Synaptogenese induzierte und spontan auftretende Muskelaktivität ist neurogenen Ursprungs und kann videomikroskopisch erfasst werden. Aus einer Maus, die zur Organentnahme getötet wird, werden derzeit mehr als 30 Zellkulturen hergestellt, die *in vitro* 6 Wochen und länger überleben. In ersten Validierungsstudien wurden die Wirkungen von Muskelrelaxantien und Nervengiften charakterisiert. Folgende Pharmaka wurden untersucht: Pankuronium (ein kompetitiver Antagonist an nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren); Succinylcholin (ein Agonist an nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren); Neostigmin (ein reversibler Blocker der Acetylcholinesterase); VX (ein Nervenkampfstoff und irreversibler Blocker der Acetylcholinesterase) und Obidoxim (ein Reaktivator der Acetylcholinesterase). Diese Experimente belegen eine sehr gute Korrelation zwischen der Wirksamkeit dieser Substanzen in Nerv-Muskel-Zellkulturen und den in der Literatur dokumentierten wirksamen Konzentrationen im intakten Organismus. Nach dem gegenwärtigen Stand unserer Untersuchungen sind Nerv-Muskel-Zellkulturen ein vielversprechendes *in vitro*-Modell zur Bestimmung der Wirksamkeit von chemischen Verbindungen, die an der neuromuskulären Synapse angreifen. Die Kulturen sind ausreichend empfindlich und der pharmakologische Effekt kann auf einfache Weise quantifiziert werden. Darüber hinaus kann diese Präparation zur Detektion potentieller Entwicklungsstörungen dienen, die durch Pharmaka mit muskelrelaxierender Wirkung bei Kindern als Folge einer Exposition zu befürchten sind.

TERMIN: Dienstag, 11. August 2009, 14:00 Uhr

ORT: Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)
Bereich Berlin-Marienfelde
Haus 3, Großer Sitzungssaal D 146
Diedersdorfer Weg 1, 12277 Berlin
<http://www.bfr.bund.de/cd/5409>

KONTAKT: Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)
FG 92 – Alternativmethoden zu Tierversuchen - ZEBET
Dr. Sarah Adler
Diedersdorfer Weg 1, 12277 Berlin-Marienfelde
Tel.: 030-8412-2293
Fax: 030-8412-2958
E-Mail: sarah.adler@bfr.bund.de