



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

**Zum Einfluss von Bradykinin beim Ischämie-Reperfusionsschaden
an der Rattenlunge**

Autor: Sandra Weih
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. P. Hohenberger

Aktuell stellt die Lungentransplantation die einzige Therapiemöglichkeit für Patienten mit Lungenversagen im Endstadium dar. Der klinische Verlauf nach erfolgter Transplantation ist oftmals von Dysfunktion des Transplantats gekennzeichnet. Um die Transplantatfunktion zu optimieren, wurde bereits die Einflussnahme von Bradykinin bzw. dessen selektiver Antagonisierung untersucht. Die Veränderung des I/R-Schadens durch Bradykinin bei warmer Ischämie an der Lunge ist jedoch noch nicht geklärt. Daher war es das Ziel dieser Arbeit, dies anhand eines Modells an der Rattenlunge zu untersuchen. Ratten wurden nach 60min. warmer Ischämie –durch Ausklemmen des rechten Hilus aus Perfusion und Ventilation- 120min. Reperfusion unterzogen. An verschiedenen Zeitpunkten wurde den Tieren Bradykinin (BK), ein BK-Rezeptoragonist und -Antagonist, oder ein ACE-Hemmer appliziert. Die Oxygenierung wurde anhand arterieller Blutgasanalysen beurteilt. Das Feucht/Trockengewicht des rechten Mittellappens wurde bestimmt, um die Ödementwicklung im Lungengewebe beurteilen zu können. Die Schädigung des pulmonalen Endothels wurde anhand der Plasmakonzentrationen von CINC und Endothelin, sowie der mRNA-Expression von iNOS, AT2-Rezeptor, B2-Rezeptor und ACE evaluiert. Außerdem wurde die ACE-Aktivität im Serum gemessen, die ebenfalls als spezifischer Marker für die endotheliale Zellschädigung von Bedeutung ist. Die wesentlichen Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: Bezüglich der Oxygenierung war bei allen Gruppen zu Reperfusionbeginn zunächst ein Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes zu beobachten. Die mit BK oder dem BK-Rezeptoragonisten behandelten Tiere erholten sich jedoch und zeigten bei Reperfusionsende Werte, die sich nicht von ungeschädigten Tieren unterschieden. Dabei war es irrelevant, ob die Substanzen vor Ischämie- oder Reperfusionbeginn appliziert wurden. Die bessere pulmonale Funktion war begleitet von einer geringeren Ödemeinlagerung im Gewebe, was sich in einem - gegenüber der Schädigungsgruppe - verminderten F/T-Gewicht, sowie einer geringeren ACE-Aktivität im Serum der Gruppen widerspiegelte. Wurde der Bradykininabbau durch einen ACE-Hemmer blockiert, zeigte sich zwar kein geringeres F/T-Gewicht, die ACE-Aktivität war jedoch gegenüber der Schädigungsgruppe ebenfalls geringer. Die Konzentration der CINC -die dem IL-8, einem Schädigungsmarkern für das pulmonale Endothel entspricht- war bei der Schädigungsgruppe gegenüber der scheinoperierten Kontrollgruppe erhöht. Allerdings war dies auch bei den BK- /B2-stimulierten Tieren der Fall, was durch direkte Stimulation der CINC durch den B2-Rezeptor erklärt werden könnte. Die mRNA-Expression von ACE zeigte bei den vor Reperfusionbeginn mit BK stimulierten Tieren gegenüber der Schädigungsgruppe signifikant geringere Werte. Bei allen durch BK oder den B2-Rezeptoragonisten stimulierten Gruppen war -verglichen mit der Schädigungsgruppe- eine höhere mRNA-Expression des B2-Rezeptors zu messen. In Kenntnis der aktuellen Literatur und unserer Ergebnisse erklären wir uns dies dadurch, dass durch die Aktivierung des B2-Rezeptors seine eigene Expression gesteigert wird. Die Expression der induzierbaren NO-Synthase, die mit der Lungenschädigung korreliert, war durch die Applikation von BK signifikant vermindert. Insgesamt ist somit festzustellen, dass die Applikation von Bradykinin oder die Stimulierung des B2-Rezeptors mittels eines spezifischen Agonisten den pulmonalen Ischämie-Reperfusionsschaden bis 2h nach Reperfusionbeginn signifikant verminderte. Dies kam sowohl in einer besseren Lungenfunktion, wie auch durch eine verminderte pulmonale Ödementwicklung zum Ausdruck. Auch die auf Protein und mRNA-Ebene gemessenen Schädigungsparameter bestätigten die geringere Schädigung der Lunge nach Stimulation des B2-Rezeptors. Die positiven Ergebnisse durch Applikation von Bradykinin werfen Fragen hinsichtlich der Wirkungen auf die Beeinflussung der Komplikationen bei Transplantationen im Langzeitverlauf auf.