

Benjamin Löh

Dr. med.

## **Wirkung $\beta_2$ -adrenerger Stimulation auf den Ionentransport von hypoxischen Lungeneithelien**

Geboren am 10.04.1981 in Moers

Staatsexamen am 03.11.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. phil. H. Mairböurl

Der Flüssigkeitsfilm, der den Alveolarraum auskleidet, wird durch aktiven Natrium und damit auch Flüssigkeitstransport unter physiologischen Bedingungen schmal gehalten. Dieser Transportmechanismus ist auch unter pathophysiologischen Bedingungen beispielsweise zur Auflösung eines alveolären Lungenödems essenziell. Hypoxie, die unter anderem im Fall eines alveolären Lungenödems auftreten kann, bewirkt eine Verminderung dieses aktiven Natriumtransportes. Hierfür ist die Reduktion der Transportkapazität Amilorid-sensitiver Natriumkanäle (ENaC) verantwortlich, deren Expression unter Hypoxie verringert ist.

In dieser Arbeit wurden Untersuchungen an alveolären Ratten Typ II-Zellen zum Ionentransport in Ussingkammerexperimenten sowie an humanen Lungenkarzinomzellen (A549) zur Regulation der  $\beta$ -adrenergen Signalkaskade durchgeführt. Durch die Behandlung mit  $\beta_2$ -Agonisten wie Terbutalin kann der Amilorid-sensitive Natriumtransport über 24 und 48 h in Normoxie stimuliert werden. In Hypoxie kann hingegen der Natriumstrom auf das Ursprungsniveau angehoben werden. Kurzfristig, das heißt im Zeitraum von etwa 20 min, wird die Stimulation des Natriumstromes durch einen zusätzlichen Chloridstrom überlagert, wohlmöglich aufgrund der Öffnung des CFTRs (Cystic Fibrosis Conductance Regulator). Die Stimulation des Alveolarepithels über 24 h mit Terbutalin bewirkt keine vollständige Desensitivierung der  $\beta$ -adrenergen Signalkaskade, erkennbar an einer erneuten Stimulierbarkeit des Chloridstromes, auch wenn die Zahl der  $\beta$ -adrenergen Rezeptoren deutlich vermindert ist und die cAMP-Produktion deutlich reduziert ist.

Unter Hypoxie ist die Zahl  $\beta$ -adrenerger Rezeptoren des Alveolarepithels vermindert, genauso wie der mRNA-Gehalt für Bestandteile der Signalkaskade (Adenylatzyklase 3 und Phosphodiesterasen 3 und 4).

Zusammenfassend stellt die Stimulation des verminderten Ionentransportes durch  $\beta$ -Agonisten einen vielversprechenden Therapieeinsatz des Lungenödemes unter Hypoxie dar. Dabei bewirkt die langfristige Applikation dieser Substanzen eine Desensitivierung der  $\beta$ -adrenergen Signalkaskade, die sich unter Hypoxie anscheinend nicht grundsätzlich anders als unter Normoxie verhält. Dieser Effekt verhindert eine kontinuierliche Stimulation des epithelialen Ionentransportes jedoch nicht.