



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

**Einfluss von LU135252, Diclofenac und Remifentanil auf die
Granulozyten-induzierte pulmonale Hypertension : Untersuchungen
an der isoliert perfundierten Kaninchenlunge**

Autor: Holger Schmidt
Institut / Klinik: Universitätsklinik für Anästhesiologie und Operative
Intensivmedizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. J. Schmeck

Das „Acute Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS) ist nach heutigem Verständnis als schwerwiegende Komplikation im Rahmen von Traumata oder septischen Prozessen zu sehen. Das Syndrom ist mit einer hohen Letalität vergesellschaftet. An isolierten, ventilerten und perfundierten Kaninchenlungen wurde der Verlauf der pulmonalarteriellen Druckveränderungen nach inflammatorischer Schädigung der Lungenstrombahn untersucht. Die Kontrollgruppe zeigte eine zweigipflige Druckverteilungskurve. Zwei mögliche therapeutische Ansätze wurden durch die Blockade der Cyclooxygenase mittels eines nicht-steroidalen Antiphlogistikums und durch die Gabe eines ETA-Rezeptorantagonisten untersucht.

Nach Einsatz des ETA-Rezeptorantagonisten LU135252 konnte eine signifikante Reduktion des initialen inflammatorisch induzierten Druckanstiegs registriert werden. Hieraus kann für die hervorgerufene frühe Tonussteigerung ein weitestgehend ETA-Rezeptor-Vermittelter Effekt postuliert werden. Eine Beteiligung der PMN bei der Prozession von ET-1 aus Big-ET-1 nach endothelialer Freisetzung kann auf dem Boden der von uns erhobenen Ergebnisse diskutiert werden.

Die späte Druckreaktion konnte durch Zugabe des COX-Inhibitors Diclofenac vollständig supprimiert werden. Entsprechend konnte für den zweiten Druckanstieg eine Abhängigkeit von COX-Produkten gezeigt werden. Insbesondere TXA₂ mit seiner vasokonstriktiven Potenz scheint demnach an den hervorgerufenen druckregulierenden Mechanismen beteiligt zu sein.

Die dargestellten Befunde weisen auf einen kaskadierten Prozess hin, bei dem sowohl ET-1 als auch TXA₂ in zeitlicher Abfolge pathophysiologisch bedeutsam sind. Unsere Messungen lassen dabei auf einen ET-1-vermittelten Vorgang schließen.

Da im Verlauf der intensivmedizinischen Betreuung von ALI-Patienten eine Sedierung zur Beatmungstherapie durchgeführt wird, wurde das Analgetikum Remifentanil hinsichtlich seines Einflusses auf die Granulozyten-vermittelte akute Lungenschädigung untersucht.

Hierbei zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf den Druckkurvenverlauf. Aufgrund des organunabhängigen Eliminationsweges, der guten Steuer- und Vorhersagbarkeit und der guten hämodynamischen Abschirmung bei Schmerzreizen erscheint sein Einsatz im Rahmen des ARDS sinnvoll und legt den Einsatz dieser Substanz zur Sedierung von beatmeten Patienten nahe. Ein möglicher klinischer Einsatz von Remifentanil im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie des akuten Lungenversagens bedarf jedoch weiterer Untersuchungen.