

Thomas Wendel Reingruber  
Dr. med.

Der Einfluss von Hypoxie auf die  $\beta$ -adrenerge, G-Protein gekoppelte Signaltransduktion und den Ionen-transport in Alveolar Typ II Zellen der Ratte

Promotionsfach: Sportmedizin  
Doktorvater: Prof. Dr. phil. Heimo Mairbäurl

Zu einem Lungenödem kommt es durch Steigerung der alveolären Permeabilität, einer Erhöhung des kapillären Filtrationsdruckes und durch Verringerung des Ionen-transportes (z.B. ARDS, ALI, Pneumonie, in großen Höhen). In allen Fällen herrscht am Alveolarepithel ein niedriger Sauerstoffpartialdruck. Die Stimulation von  $\beta_2$ -Adrenorezeptoren steigert die alveoläre Flüssigkeitsresorption. Folglich könnten zur Behandlung des Lungenödems  $\beta_2$ -Rezeptoragonisten eingesetzt werden. Einige klinische Studien mit positiven Effekten scheinen diese Hypothese zu belegen. Allerdings führen sowohl Langzeitgabe von  $\beta_2$ -Agonisten und Hypoxie zu einer Desensitivierung, deren Mechanismen aber noch weitestgehend unklar sind. Auch ist nicht bekannt, wie Langzeitbehandlung die alveoläre Resorption beeinflusst. In dieser Arbeit wurden daher die Auswirkungen der systemischen Langzeitgabe von  $\beta_2$ -Agonisten in Normoxie und Hypoxie auf die  $\beta_2$ -adrenerge Signaltransduktion und auf die alveoläre Clearance in vivo untersucht.

Dazu wurden Ratten vier Tage in Hypoxie bei 8% Sauerstoff oder in Normoxie gehalten und zweimal täglich durch intraperitoneale Applikation mit dem  $\beta_2$ -Agonisten Terbutalin in einer Dosis von 2,5 mg/ kg Körpergewicht behandelt. Die  $\beta_2$ -adrenerge Signaltransduktion wurde an primären Alveolar Typ II Zellen der behandelten Tiere untersucht. Die Dichte der Rezeptoren an der Zellmembran wurde mit dem radioaktiv markierten Liganden ICYP gemessen. Zur Untersuchung der Rezeptorfunktion wurden die cAMP-Syntheserate und deren Abhängigkeit von G-Proteinen bestimmt. Dazu wurden Kulturen von ATII-Zellen mit Pertussistoxin, Cholera-toxin und dem Adenylatcyclasestimulator Forskolin inkubiert. Die alveoläre Flüssigkeitsclearance wurde aus der Resorption in die Lunge instillierter Flüssigkeit mit Albumin als Volumenmarker bestimmt.

Hypoxie und Terbutalin-Behandlung reduzierten die basale und die maximale cAMP-Syntheserate um circa 40%. Dabei zeigte sich, dass dieser Effekt nicht auf eine Störung der Adenylatcyclase zurückzuführen ist, nicht mit der Affinität des Rezeptors zu seinem Liganden und nicht mit der Funktion der G-Proteine zusammenhängt. Weder Hypoxie noch die Behandlung mit Terbutalin veränderte die mRNA-Konzentration des  $\beta_2$ -Adrenorezeptors oder der G-Proteine. Hypoxie bewirkte in vivo eine Erhöhung der  $\beta_2$ -Rezeptordichte, während Terbutalin die Anzahl in Normoxie und Hypoxie verringerte. Wie bei Infektionen zeigte sich in weiterführenden Experimenten zwar eine Erhöhung der GRK2-Konzentration in Hypoxie und durch Terbutalinbehandlung, dennoch konnte die Flüssigkeitsresorption in unseren Experimenten bei diesen Gruppen gesteigert

werden. Dies weist darauf hin, dass die Rezeptordesensibilisierung durch Hypoxie und Inflammation auf verschiedenen Mechanismen basieren.

Hypoxie reduzierte die alveoläre Flüssigkeitsresorption über eine Hemmung des amilorid-sensitiven Natriumtransports. Dieser negative Effekt konnte trotz der Rezeptordesensibilisierung durch akute und viertägige Behandlung mit  $\beta_2$ -Agonisten verhindert werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass sowohl die systemische Langzeitanwendung als auch akute alveoläre Applikation von  $\beta_2$ -Agonisten die Resorption von Lungenödemem unter alveolärer Hypoxie stimulieren kann, selbst wenn  $\beta_2$ -Rezeptoren teilweise desensibilisiert sind. Dieser Effekt könnte daher auch bei Patienten mit alveolären Ödemem die Flüssigkeitsresorption steigern und damit den Heilungsverlauf beschleunigen.