

Julian Vaith
Dr. med.

Einfluss der Inhibition der Kaliumkanaluntereinheit Kir 6.1 auf die hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion bei Endotoxinämie

Fach/Einrichtung: Anaesthesiologie
Doktorvater: PD Dr. med. Cornelius Busch

Die Sepsis nimmt nach wie vor einen großen Stellenwert in den Kliniken und vor allem auf den Intensivstationen ein. Sie stellt das behandelnde Team, das Gesundheitssystem und die Forschung vor große Herausforderungen. Sie ist eine Erkrankung, die häufig trotz modernster medizinischer Versorgung nicht überlebt wird.

Pulmonale Komplikationen, unter anderem das Acute Respiratory Distress Syndrome, sind während einer Sepsis häufig zu beobachten. Hierbei kommt es zur Hypoxämie und konsekutiv zur Sauerstoffunterversorgung des Organismus. Pathophysiologisch ist ein Zusammenhang zur verminderten hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion zu beobachten. Es kommt zu einem Missverhältnis von Ventilation und Perfusion, woraus ein Rechts-Links-Shunt resultiert. Sauerstoffarmes Blut fließt durch die Lunge, ohne am Gasaustausch teilzunehmen.

Im Modell der isoliert perfundierten und ventilierten Mäuselunge lässt sich dies imitieren. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass es bei gesunden Mäusen während der Ventilation mit einem hypoxischen Gasgemisch zu einem Anstieg der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion kommt. Bei endotoxischen Mäusen war die hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion vermindert. Die Beteiligung von spannungsabhängigen Kaliumkanälen an einer abgeschwächten hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion in der Endotoxinämie ist bekannt. Über die Öffnung der Kaliumkanäle kommt es zur Vasodilatation. Der Adenosintriphosphat - abhängige Kaliumkanal Kir6.1/SUR2B ist physiologisch in den Zellen glatter Gefäßmuskeln vorhanden, seine Expression steigt unter Endotoxinämie an. Damit erhöht sich die Öffnungswahrscheinlichkeit eines Kanals, dies führt zur Vasodilatation.

Ziel dieser Arbeit war es nun, die Effekte der Inhibition von Kir6.1/SUR2B mittels PNU-37883A mit dem Modell der isoliert perfundierten und ventilierten Mäuselunge zu untersuchen.

Es konnte gezeigt werden, dass die abgeschwächte hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion in Lungen von endotoxischen Mäusen durch die Inhibition von Kir6.1/SUR2B mit dem spezifischen Inhibitor PNU-37883A in einer Konzentration von 1 μ M wiederhergestellt werden konnte.

Schlussfolgernd kann gesagt werden, dass die hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion während Endotoxinämie vermindert ist, zeitgleich ist die pulmonale Expression von Kir6.1 erhöht. Eine spezifische Inhibition von Kir6.1 führt zu einer Wiederherstellung der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion. Dieser experimentelle Ansatz stellt eine mögliche Therapie der abgeschwächten hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion dar.