



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Der Einfluß von Endothelin auf den pulmonalen Vasotonus und die Ödembildung nach Ischämie und Reperfusion

Autor: Manuel Heintz
Institut / Klinik: Institut für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin
Doktorvater: Prof. Dr. T. Koch

Durch die Reperfusion von ischämischem Gewebe wird eine Vielzahl von Mechanismen in Gang gesetzt, die letztlich in eine systemische inflammatorische Reaktion (SIRS) münden können. Neben der Aktivierung von PMN, der Freisetzung von Sauerstoffradikalen und proteolytischen Enzymen sind verschiedene andere zelluläre und humorale Systeme an der Entstehung dieser generalisierten Entzündungsreaktion beteiligt. Dabei wird dem 1988 entdeckten vasoaktiven Peptid Endothelin (ET) eine zunehmende Bedeutung beigemessen. Den Endothelinen werden unter anderem kardio-vaskuläre, bronchokonstriktorische, leukozytenstimulierende und mitogene Effekte zugeschrieben.

Um den Einfluß von ET bei der durch Ischämie/Reperfusion ausgelösten Entzündungsreaktion zu analysieren, wurden in der vorliegenden Arbeit Untersuchungen an isoliert ventilierten Kaninchenlungen durchgeführt, die mit 200 ml einer Krebs-Henseleit-Lösung unter konstanter Flußrate von 150 ml/min perfundiert wurden. Nach einer Steady-State-Phase wurden die Lungen einer Ischämiephase von 40 bzw. 80 min ausgesetzt, um danach wieder ventilert und perfundiert zu werden. Es wurde untersucht, ob die präischämische Applikation von ET_A- (LU135252) oder ET_B-Rezeptorantagonisten (BQ788) (n= je 6) die pulmonalarterielle Druckreaktion und die Gewichtszunahme als Ödemindikator beeinflusst. Je 6 Lungen ohne Vorbehandlung dienten als Kontrollgruppe. Neben der kontinuierlichen Erfassung von pulmonalarteriellem Druck (PAP) und Gewicht wurden in bestimmten Zeitabständen dem Perfusat Proben entnommen, aus denen die Konzentrationen von Thromboxan B₂ als Marker für die schnelle Gefäßantwort und die der Purine Inosin, Hypoxanthin und Harnsäure als Ischämie-Marker bestimmt wurden.

Der PAP-Ausgangswert aller Lungen lag im Mittel bei 7,9 mmHg (\pm 1,7). Zu Beginn der Reperfusion kam es in allen Versuchsgruppen zu einem akuten Anstieg des PAP um 170% bis 300%, der in den folgenden 15 bis 20 min wieder auf Ausgangsniveau oder wenig darüber absank. Innerhalb der Versuchsgruppen mit gleicher Ischämiezeit konnte keine Beeinflussung der schnellen pulmonalarteriellen Druckreaktion durch die Vorbehandlung mit ET-Rezeptorantagonisten nachgewiesen werden. Es konnte jedoch gezeigt werden, daß die PAP-Reaktion nach 80 min Ischämie zwischen 65% und 72% höher ausfiel, als nach 40 min Ischämie ($p < 0,001$). Bei der Auswertung der Gewichtsmessungen wurde festgestellt, daß die Lungen mit blockierten ET_B-Rezeptoren eine schnellere Ödembildung zeigten, als alle anderen Versuchsgruppen ($p < 0,01$). Außerdem konnte in dem Perfusat dieser Lungen ein Trend zu höheren Freisetzungsraten für Inosin, Hypoxanthin und Harnsäure gemessen werden.

Die schnelle pulmonale Gefäßreaktion scheint im verwendeten Versuchsmodell nicht ET_A- oder ET_B-Rezeptor-vermittelt zu sein. Es ergab sich jedoch eine Abhängigkeit der initialen PAP-Reaktion von der Dauer der vorangegangenen Ischämie. Außerdem gibt es Hinweise, daß ET über den ET_B-Rezeptor die Ausbildung eines „capillary leak“ verhindern und das Gefäßendothel stabilisieren helfen könnte. Die hohen Purin-Konzentrationen nach Vorbehandlung mit dem ET_B-Rezeptorantagonisten sprechen ebenfalls für eine protektive Wirkung des ETs am ET_B-Rezeptor im Rahmen eines Ischämie/Reperfusionsgeschehens.