



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

**Einfluß des kontraktile Ausgangszustandes auf die Endothelin-1-
vermittelte pulmonale Vasokonstriktion**

Autor: Nicolas Mihaljevic
Institut / Klinik: Institut für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. J. Schmeck

In der vorliegenden Studie wurden am Modell der isolierten, perfundierten und ventilerten Kaninchenlunge die unterschiedlichen Mechanismen ET-1 induzierter Effekte vor und nach Präkonstriktion pulmonaler Gefäße untersucht.

Die Injektion von ET-1 führte bei Lungenpräparaten ohne vorherige Präkonstriktion zu einem biphasischen Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes (PAP). Parallel zum Druckanstieg wurde eine vermehrte Synthese von Thromboxan (TXA₂) und Prostacyclin (PGI₂) gemessen.

Durch Gabe des ET_A-Rezeptorantagonisten BQ123 wurde die Druckreaktion supprimiert, ebenso die Freisetzung der Arachidonsäureprodukte. Nach Applikation des ET_B-Rezeptorantagonisten BQ788 erfolgte ein gegenüber der Kontrollgruppe noch deutlicherer Anstieg des PAP. Die Konzentration von PGI₂ nahm ab, während die Konzentration von TXA₂ konstant blieb. Die Gabe des Cyclooxygenaseinhibitors Diclofenac resultierte in einer vollständigen Suppression der zweiten Phase der Druckreaktion, nicht aber der ersten.

Auch an präkonstringierten Gefäßen kam es nach Applikation von ET-1 zu einem ausgeprägtem Druckanstieg, der allerdings nach Gabe von BQ123 keiner signifikanten Veränderung unterlag. Nach Gabe von BQ788 blieb die Druckreaktion hingegen fast vollständig aus.

Die Untersuchungen weisen darauf hin, daß die ET-1-induzierte pulmonale Vasokonstriktion bei normalem basalem Vasotonus vornehmlich via ET_A-Rezeptoren mediiert wird. Hierbei scheint das erste Druckmaximum der biphasischen Reaktion durch direkte ET-1-Effekte bedingt zu sein, wohingegen der zweite PAP-Anstieg vornehmlich über die sekundäre Freisetzung von TXA₂ bedingt wird.

Da nach Blockade der ET_B-Rezeptoren eine verstärkte vaskuläre Reaktion beobachtet wurde, scheinen gegenregulatorische vasodilatierende Effekte via ET_B-Rezeptoren vermittelt zu werden.

Nach Präkonstriktion der Pulmonalgefäße wurde die Vasokonstriktion nach ET-1-Gabe über ET_B-Rezeptoren mediiert.

Somit scheinen zwei verschiedene Subtypen von ET_B-Rezeptoren zu existieren, die einerseits Vasokonstriktion und andererseits Vasodilatation auslösen.