



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

**Die Bedeutung Endothelin-1-medierter vaskulärer Effekte bei der
Granulozyten-vermittelten Lungenschädigung -
molekularbiologische und physiologische Untersuchungen an
Rattenlungen**

Autor: Susanne Harff
Institut / Klinik: Institut für Anästhesie und Operative Intensivmedizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. J. Schmeck

Die vorliegende Studie untersuchte die akute Reaktion der pulmonalen Zirkulation nach inflammatorischer Stimulation auf Transkriptions- sowie auf Translationsebene. Im ersten Teil der Untersuchung wurden Rattenlungen isoliert, ventiliert und mit einer Granulozyten-haltigen Lösung perfundiert. Mit Hilfe von FMLP (n-Formylpeptid) erfolgte die Induktion der Lungenschädigung, welches eine selektive Aktivierung von Granulozyten auslöst. Die Injektion führte zu einem temporären Anstieg des PAP (pulmonal-arterieller Druck). Zum Versuchsende hin wurde ein erneuter Anstieg des PAP registriert, der von einer massiven Ödembildung begleitet wurde. Durch die Vorgabe des selektiven ETA- (Endothelin-A-) Rezeptorantagonisten BQ123 wurde der initiale Druckanstieg supprimiert. Weder der terminale Druckanstieg noch die Ödembildung wurden beeinflusst. Die Gabe des ETB-Rezeptorantagonisten BQ788 blieb ohne wesentlichen Effekt auf die FMLP-vermittelte Lungenreaktion. Die geschilderten Untersuchungsbefunde weisen darauf hin, dass die im Verlauf inflammatorischer Reaktionen ET-1 freigesetzt wird, welches vornehmlich über ETA-Rezeptoren die pulmonale Zirkulation beeinflusst.

Im zweiten Teil der Studie wurde die pulmonale inflammatorische Reaktion auf Transkriptionsebene untersucht. Ratten wurden sechs Stunden nach FMLP-Injektion zur Lungenentnahme getötet. Nach Isolierung der Gesamt-RNA-Fraktion erfolgte die Slot-blot-Analyse zur Detektion der Expression von ET-1-, ETA-Rezeptor- und ETB-Rezeptor-mRNA. Parallel wurde eine semiquantitative PCR-Reaktion zum Nachweis der entsprechenden Transkripte durchgeführt. Durch beide Verfahren konnte eine signifikante Steigerung der ET-1-mRNA-Expression in den Lungen nachgewiesen werden. Die ET-Rezeptor-mRNA-Expression wurde hingegen nicht wesentlich beeinflusst.

Beide Studien zeigen, dass im Verlauf der akuten Lungenschädigung durch FMLP ET-1 synthetisiert und freigesetzt wird, welches via ETA-Rezeptoren zu einem Anstieg des PAP führt.