

Katrin Rosemarie Schwöbel  
Dr. med.

## **Hypoxie verringert den aktiven Natrium-Transport an primären Alveolarepithel-Typ-2-Zellen der Ratte**

Geboren am 14.06.1976 in Mannheim  
Reifeprüfung am 19.06.1995 in Viernheim  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1996 bis WS 2002/2003  
Physikum am 26.03.1998 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Mannheim  
Praktisches Jahr in Daressalam, Afrika und Mannheim  
Staatsexamen am 07.11.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Sport- und Leistungsmedizin  
Doktorvater: Prof. Dr. phil. Heimo Mairbäurl

Durch Hypoxie-Exposition in großen Höhen kommt es bei vielen Menschen ohne vorher bekannte Lungen- oder Herzerkrankungen zum Auftreten eines Höhenlungenödems. Das Höhenlungenödem wird hauptsächlich durch einen exzessiv erhöhten pulmonalen Kapillardruck ausgelöst, auch eine Reduktion des Ionentransports und somit eine verminderte Resorptionsleistung des Alveolarepithels könnte zur Akkumulation von Flüssigkeit in den Alveolen beitragen.

Die Flüssigkeitsresorption von AT2-Zellen ist an den aktiven transepithelialen  $\text{Na}^+$ -Transport gebunden, welcher durch apikalen  $\text{Na}^+$ -Eintritt (ENaC) und basolateralen  $\text{Na}^+$ -Austritt ( $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase) erfolgt. Dies erzeugt den osmotischen Gradienten, der die Wasserresorption antreibt. Hypoxie verringert die Aktivität von  $\text{Na}^+$ -Iontentransportern in Alveolarepithelzellen. Dies wurde als Hemmung der Aktivität und Expression der  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase und des ENaC an verschiedenen Modellen von Alveolarepithelzellen gezeigt. Es wurde aber bisher noch nicht nachgewiesen, ob eine Hypoxie-vermittelte Verringerung der Aktivität einzelner  $\text{Na}^+$ -Transporter auch eine Hemmung des transepithelialen  $\text{Na}^+$ -Transports an AT2-Zellen bewirkt. In dieser Studie wurden daher Hypoxie-induzierte Veränderungen des aktiven transepithelialen  $\text{Na}^+$ -Transports in Ussing-Kammern an primären AT2-Zell-Monolayern der Ratte untersucht. Durch Permeabilisieren der apikalen bzw. basolateralen Membran mit Amphotericin B und die Wahl geeigneter Lösungen wurde außerdem die Kapazität von apikalen  $\text{Na}^+$ -Kanälen und der basolateralen  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase bestimmt. Zur Hypoxie-Exposition wurden die Zellen für unterschiedliche Zeitdauer Gasen mit einem  $\text{O}_2$ -Gehalt von 1,5% oder 5% ausgesetzt.

Die Ergebnisse zeigen, daß Hypoxie den transepithelialen  $\text{Na}^+$ -Transport von AT2-Zell-Monolayern in Primärkultur hemmt. Die hypoxische Transporthemmung ist sowohl als Hemmung des gesamten Ionenstroms, als auch der apikalen, Amilorid-sensitiven  $\text{Na}^+$ -Aufnahme zu sehen. Eine geringfügige Hemmung ist bereits nach 5min bei 1,5%  $\text{O}_2$  zu sehen. Der Grad der Hemmung beträgt nach 24h Hypoxie 90%, wobei die Hemmung bei 5%  $\text{O}_2$  deutlich geringer ausfällt. Die  $\text{Na}^+$ -Kanal-unabhängige, Amilorid-insensitive Komponente des Isc scheint nicht  $\text{O}_2$ -abhängig zu sein.

Die Messungen Amphotericin B-behandelter Zellen ergaben, daß nach Permeabilisieren der apikalen Membran (24h bei 1,5%  $\text{O}_2$ ) die Kapazität der  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase in Hypoxie um 40% abnimmt. Permeabilisieren der basolateralen Membran ergab eine Abnahme des  $\Delta$ Amilorid um 25% in Hypoxie, was auf eine Abnahme der Kapazität des ENaC hinweist.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, daß Hypoxie die  $\text{Na}^+$ -Resorptionsleistung des Alveolarepithels durch Verringerung von Aktivität und Transportkapazität vermindert. Davon kann man ableiten, daß auch die Flüssigkeitsresorption in Hypoxie gehemmt ist.

Treten der in Hypoxie verminderte Ionentransport und die damit verminderte  $\text{Na}^+$  - und Wasserresorption auch in vivo in Hypoxie auf, so ist zu erwarten, daß sie zur Entstehung bzw. Aufrechterhaltung von alveolären Ödemen wie dem Höhenlungenödem beitragen, weil die durch verstärkte Filtration in den Alveolarraum gelangte Flüssigkeit nicht mehr entfernt werden kann.