



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

Einfluß von Clonidin auf die Granulozyten-induzierte pulmonale Hypertension : Untersuchungen an der isoliert perfundierten Kaninchenlunge

Autor: Jörg Krebs
Institut / Klinik: Universitätsklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. J. Schmeck

Das acute respiratory distress syndrome (ARDS) stellt eine bedeutende Komplikation für Patienten auf Intensivstationen dar, die mit einer hohen Letalität verknüpft ist. Oftmals ist eine invasive Respiratortherapie nicht zu umgehen, zu deren Durchführung die Applikation verschiedener Narkotika und auch hämodynamisch wirksamer Medikamente notwendig sein kann. Über die Pharmakodynamik dieser Medikamente, insbesondere in Bezug auf die pulmonale Strombahn im Zustand des ARDS, ist wenig bekannt. In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung von Clonidin untersucht.

Anhand des Modells der isoliert-perfundierten Kaninchenlunge wurde die Dynamik der pulmonal-arteriellen Druckveränderungen nach Zugabe von FMLP untersucht. In der Kontrollgruppe zeigte sich über den Messzeitraum eine zweigipflige Druckverteilungskurve. Als ursächlich für den ersten signifikanten Druckanstieg konnte ET-1 verantwortlich gemacht werden. Für den zweiten Druckanstieg gegen Ende des Messbereiches konnte eine Abhängigkeit von COX-Produkten, insbesondere TXA₂, gezeigt werden.

Clonidin wurde in den Konzentrationen 75 µg Clonidin/kg KG und 150 µg Clonidin/kg KG getestet. Die Zugabe resultierte in einer weitgehend gleichförmigen tendenziellen Erniedrigung des PAP. In der niedrigeren Konzentration gegeben, konnte ein signifikanter Unterschied zum Messzeitpunkt Minute 5 und 10 registriert werden.

Verschiedene pharmakodynamische Eigenschaften von Clonidin könnten für diese Meßergebnisse verantwortlich gemacht werden. Ein direkter vasodilatatorischer Effekt an der denervierten Muskulatur der Pulmonalstrombahn ist denkbar. Dagegen sprechen die nicht signifikant unterschiedlichen PAP-Werte zu Beginn der Messung. Eine Interaktion von Clonidin mit den durch FMLP aktivierten PMN scheint ebenfalls denkbar, ebenso eine direkte oder indirekte Interaktion mit konsekutiv durch aktivierte PMN liberierten Mediatoren. Mit den hier vorliegenden Daten kann der ursächliche Mechanismus der gemessenen erniedrigten PAP-Werten nicht mit letzter Gewissheit geklärt werden. Hierzu ist eine histologische Aufarbeitung der asservierten Lungenpräparate, insbesondere eine quantitative Klassifizierung der α -Adrenorezeptor-Verteilung und ihrer Subspezies und Konzentrationsmessungen verschiedener Mediatoren wie ET-1 und TXA₂, beziehungsweise deren Abbauprodukten, aus den asservierten Perfusatproben notwendig.

Anhand der Ergebnisse dieser Arbeit kann ein möglicherweise günstiger Effekt auf die Hämodynamik der Lungenstrombahn im Zustand des ARDS abgeleitet werden. Ob sich diese günstigen Effekte in vivo bestätigt finden werden, und ob sich dadurch eine erweiterte Indikation für den klinischen Einsatz von Clonidin ergibt, bleibt in weiteren Studien zu untersuchen.