

Florian Schwöbel

Dr. med.

Veränderte Expression und Aktivität von Na⁺-K⁺-ATPase, epithelialen Natriumkanälen und CFTR beim Höhenlungenödem.

Geboren am 10.11.1975 in Mannheim.

(Staats-)Examen am 11.11.2003 an der Universität Heidelberg.

Promotionsfach: Sport- und Leistungsmedizin

Doktorvater: Prof. Dr. phil. Heimo Mairbörl

Beim Aufstieg bzw. beim Aufenthalt in großer Höhe und der damit verbundenen Hypoxieexposition kommt es bei vielen Menschen ohne vorher bekannte Lungen- oder Herzerkrankungen zum Auftreten eines Höhenlungenödems. Es ist zudem bekannt, daß es Menschen mit erhöhter Anfälligkeit für ein Höhenlungenödem gibt, welche dieses immer wieder entwickeln. Der Ionen-transport im Alveoläre-pithel spielt hier eine wichtige Rolle bei der Resorption alveolärer Flüssigkeit und der Klärung eines Ödems. Der Natriumtransport, gekennzeichnet durch die Na-Aufnahme über den apikalen epithelialen Natrium-Kanal (ENaC) und den basolateralen Austritt (Na⁺-K⁺-ATPase) ist hier wesentlich beteiligt. Außerdem gibt es vermehrte Hinweise auf eine wesentliche Rolle des Chloridtransports vermittelt durch den CFTR. In Ratten und kultivierten Alveoläre-pithelzellen ist in Hypoxie die Expression und Aktivität der Ionen-transporter im Alveoläre-pithel vermindert. Daher sollte in dieser Arbeit gezeigt werden, ob dies auch in vivo beim Menschen nachgewiesen werden kann, und ob es Unterschiede zwischen den Menschen gibt, welche für ein Höhenlungenödem anfällig sind und solchen, die dies nicht sind. Dazu wurden den Probanden bronchoskopisch Atemwegsepithelien entnommen und diese mittels RT-PCR ausgewertet, um die Expression der Transporter aufzuzeigen. Außerdem wurde durch Nasenpotentialmessungen die Aktivität der Transporter in der Lunge dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, daß es in Normoxie keine signifikanten Unterschiede bei der Expression der Na-Transporter zwischen den beiden Gruppen gibt. Bei der Messung des Nasenpotentials konnte beim Gesamt-Nasenpotential jedoch eine höhere Aktivität (+20%) bei der Kontrollgruppe im Vergleich zur Gruppe der Höhenlungenödemanfälligen gezeigt werden. In Hypoxie verminderte sich die mRNA Menge der Na⁺-K⁺-ATPase und des CFTR bei den Höhenlungenödemanfälligen im Vergleich zur

Tiefe signifikant (-60%), bei der Kontrollgruppe blieb sie jedoch unverändert. Die Tatsache, daß diese signifikante Verminderung auch beim internen Standard β -Aktin auftrat, könnte jedoch ein Hinweis sein, daß es sich hier nicht um einen spezifischen Effekt auf den Natriumtransport handelt, sondern daß es bei dieser Gruppe zu einer generellen Herabregulierung der Expression in Hypoxie kommt. Der epitheliale Na-Kanal war bei keiner Gruppe signifikant verändert. Das Nasenpotential nahm bei beiden Gruppen in der Höhe deutlich zu (250%). Der durch Amilorid hemmbare Teil des Nasenpotentials nahm bei der Kontrollgruppe signifikant ab (-80%), bei den Höhenlungenödemanfälligen nur tendenziell. Bei beiden Gruppen nahm der Chloridtransport deutlich zu.

Die Ergebnisse zeigen, daß es bei der Expression von Na-Transportern wie ENaC und Na^+ - K^+ -ATPase in Normoxie keinen Unterschied zwischen Höhenlungenödemanfälligen und der Kontrollgruppe gibt. Die Aktivität der Iontentransportproteine dagegen ist in Normoxie bei Höhenlungenödemanfälligen geringer. Die Tatsache, daß zwar die Aktivität der Iontentransporter in Normoxie bei Höhenlungenödemanfälligen vermindert ist, aber kein Unterschied in der Expression der Iontentransporter besteht, deutet daraufhin, daß die Veränderungen in Normoxie auf der Ebene der Translation und nachgeschalteter Modifikationen stattfinden. In Hypoxie vermindert sich nur bei den Höhenlungenödemanfälligen die Expression der Na^+ - K^+ -ATPase, des CFTR sowie die Aktivität der Amilorid-empfindlichen Nasenpotentialdifferenz. Diese verminderte Iontentransportkapazität könnte der Beginn eines Teufelskreises sein: Durch sie kommt es beim Aufstieg in große Höhen zu einer verminderten Anpassungsfähigkeit der Höhenlungenödemanfälligen an die Stressreaktionen, welche mit dem Aufstieg verbunden sind: Durch die Anstrengung und die zunehmende Höhe nimmt der pulmonalarterielle Druck (PAD) und damit die Filtration von Flüssigkeit zuerst in das Interstitium und später in die Alveole zu. Bei einer normalen alveolären Resorptionsleistung kann dies kompensiert werden. Ist diese aber von vornherein vermindert, so kann sie wegen der zusätzlichen Hemmung in Hypoxie nicht mehr so gesteigert werden, wie es nötig wäre, um die Alveole trocken zu halten. Somit kommt es zu einer Flüssigkeitsansammlung, welche wiederum die alveoläre Hypoxie erhöht und hierdurch zu einem weiteren Anstieg des PAD und zusätzlich verstärkter Filtration führt. Dieser Teufelskreis endet unter Umständen in einem Höhenlungenödem. An diesem Punkt bietet sich jedoch auch ein möglicher therapeutischer Ansatz. In weiterführenden Studien könnte untersucht werden, ob durch Medikamente prophylaktisch oder durch akute Therapie der Iontentransport gesteigert und somit dem Teufelskreis vorgebeugt bzw. dieser durchbrochen werden könnte. Entsprechende Studien sind im Gange.