

Wolf Heberlein

Dr. med.

Die Rolle von Wasserstoffperoxid als Sauerstoffmessenger in Alveolarepithelzellen Typ II

Geboren am 25.04.1972 in Göppingen

Reifeprüfung am 10.07.1991 in Weissenburg i. Bay.

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1993 bis WS 1999/2000

Physikum am 27.03.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg und Montpellier

Praktisches Jahr in Heidelberg und Rennes

Staatsexamen am 22.05.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Herr Priv.-Doz. Dr. phil. H. Mairlbäurl

Den vorliegenden Untersuchungen lag die Annahme eines ubiquitär verbreiteten zellulären Sauerstoffsensors zugrunde, der mit Hilfe von ROS (*reactive oxygen species*) als Vermittler des Sauerstoffpartialdruckes auch in Alveolarepithelzellen arbeiten soll und über welchen eventuell die in Hypoxie gefundene Hemmung des Ionentransportes in diesen Zellen vermittelt werden könnte. Als Modell für das Alveolarepithel wurden A549-Zellen verwendet, an denen eine Hemmung des transepithelialen Flüssigkeitstransportes durch Hypoxie zu beobachten ist. ROS-Konzentrationen wurden durch Zugabe oxidativer und antioxidativer Stoffe moduliert. Für einen positiven Befund waren drei Kriterien zu erfüllen:

1. Eine Veränderung des Ionentransportes sollte zur Veränderung der zellulären ROS-Konzentrationsveränderung in proportionalem Verhältnis stehen.
2. Die experimentelle ROS-Konzentrationsveränderung sollte eine vom umgebenden Sauerstoffpartialdruck unabhängige Veränderung des Ionentransportes bewirken.
3. Ein positiver Befund in 1. oder 2. sollte physiologische Verhältnisse widerspiegeln.

Im Sinne der Hypothese konnte für die Zugabe von Wasserstoffperoxid (H_2O_2) eine Zunahme, sowie für die Antioxidantien N-Acetylcystein (NAC) Und Diphenyleniodonium (Ph_2I^+) eine Abnahme des Gesamtfluxes beobachtet werden.

Trotzdem lassen die Resultate aller Experimente eine zelluläre Beteiligung von ROS am Prozeß des Sauerstoffsensings eher unwahrscheinlich erscheinen. So konnte die gesteigerte Ionentransportaktivität durch andere prooxidative Stoffe nicht bestätigt werden. Zudem war für H₂O₂ in kleineren Dosen als 1 mM kein Effekt nachzuweisen, sowie in Hypoxie keine maximale Transportaktivierung zu erreichen. Desweiteren war die gesteigerte Ionenaufnahme nur am Na⁺/K⁺/2Cl⁻-Cotransport, nicht aber an der Na⁺/K⁺-ATPase festzustellen, was im Widerspruch zur hypoxischen Transporthemmung in A549-Zellen steht, die beide Transporter betrifft.

Eine Beteiligung von H₂O₂ am Prozeß der Sauerstoffwahrnehmung kann aber trotzdem nicht gänzlich ausgeschlossen werden. So lassen sich die Resultate vor allem der Antioxidantien sehr gut mit lokalen ROS-Veränderungen als Signalgeber vereinbaren, wie sie z.B. durch membranständige Oxidasen möglich wären. Weitere Untersuchungen zur Klärung dieser potentiellen Form der zellulären Sauerstoffwahrnehmung sind deshalb notwendig.