

Karin Metzger
Dr. med.

Einfluss des spannungsabhängigen Kaliumkanals Kv3.4 auf die hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion bei Endotoxinämie

Fach/Einrichtung: Anaesthesiologie

Doktorvater: Priv. - Doz. Dr. med. Cornelius J. Busch

Hintergrund: Die Sepsis ist eine lebensbedrohliche Erkrankung aufgrund einer fehlregulierten, inadäquaten Immunantwort auf eine Infektion mit einer Mortalität von 30-50%. In der Folge auftretende schwere Organdysfunktionen wie das Lungenversagen (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) beeinflussen die Prognose für den betroffenen Patienten. Dabei liegt die Mortalität des *Acute Respiratory Distress Syndrome* zwischen 40-70 %. Die Sepsis ist eine der Hauptursachen eines *Acute Respiratory Distress Syndrome*. Die Sepsis mit ihren Folgeerkrankungen gehört zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland.

Die hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion, auch bekannt als *Euler-Liljestrand-Reflex*, ist ein physiologischer Mechanismus, welcher den regionalen Blutfluss in der Lunge in Abhängigkeit von ihrer Ventilation optimiert. Die hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion hat einen wesentlichen Anteil an der Aufrechterhaltung einer suffizienten arteriellen Oxygenierung. Im Rahmen von Sepsis und *Acute Respiratory Distress Syndrome* kommt es durch Inflammation zur Beeinträchtigung der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion. Dies führt über eine Fehlverteilung des pulmonalen Blutflusses zur Erhöhung des Rechts-Links-Shunts, was in einer Hypoxämie des Gesamtorganismus mündet.

Bei der Vermittlung der Signaltransduktion der physiologischen hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion nehmen spannungsabhängige Kaliumkanäle (Kv) eine Schlüsselrolle ein. Es gibt Hinweise, dass die vermehrte Expression dieser (potentiell offenen) Kaliumkanäle bei Endotoxinämie durch Vasodilatation die Verminderung der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion bei Sepsis und *Acute Respiratory Distress Syndrome* verursacht und durch deren Inhibition wiederhergestellt werden kann.

Fragestellung: Ziel dieser Arbeit war es, die Rolle des spannungsabhängigen Kaliumkanals Kv3.4 bei der Regulation, sowie der Verminderung der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion im Rahmen der Endotoxinämie zu charakterisieren. Des Weiteren sollte geprüft werden, ob durch selektive Inhibition von Kv3.4 mit dem kanalspezifischen Inhibitor *Blood Depressing Substance-I* eine hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion unter Endotoxinämie verstärkt werden kann. Dies könnte neue therapeutische Ansätze für die Behandlung des *Acute Respiratory Distress Syndrome* eröffnen.

Material und Methoden: Die pulmonale Kv3.4- Gen- und Proteinexpression wurde bei Mäusen mit und ohne Endotoxinämie untersucht. Zur Endotoxinämie-Induktion erhielten die betreffenden Versuchstiere eine intraperitoneale Injektion von Lipopolysacchariden von *Escherichia coli* (35 mg/kg/Körpergewicht) 18 Stunden vor Versuchsbeginn. Die hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion wurde im Modell der isoliert-perfundierten Mäuselunge bei Tieren mit und ohne Endotoxinämie sowie mit und ohne selektive Inhibition von Kv3.4 mittels *Blood Depressing Substance-I* (50 nM) gemessen. Dabei wurden der pulmonal-arterielle Druck (PAP) und Druck-Fluss-Kurven unter normoxischer (inspiratorische Sauerstoffkonzentration von 0.21) und hypoxischer (inspiratorische Sauerstoffkonzentration von 0.01) Ventilation gemessen. Die hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion war definiert als

prozentualer Anstieg des pulmonal-arteriellen Perfusionsdruckes nach 6 Minuten Hypoxie im Vergleich zum basalen pulmonal-arteriellen Druck bei normoxischer Ventilation mit Raumluft. Zur Untersuchung der pulmonal-vaskulären Druck-Fluss-Beziehungen wurden Druck-Fluss-Kurven unter normoxischer und hypoxischer Ventilation mit und ohne *Blood Depressing Substance-I* im Perfusat durchgeführt. Um Rückschlüsse auf Veränderungen des pulmonal-vaskulären Gefäßwiderstandes bzw. der Gefäßdehnbarkeit zu gewinnen, wurden die Druck-Fluss-Kurven mittels linearer und non-linearer Regressionsanalyse ausgewertet.

Ergebnisse: Molekularbiologische Untersuchungen von Lungengewebe endotoxämischer Mäuse zeigten eine erhöhte Gen- ($+3,2 \pm 0,5$ -fach) und Proteinexpression ($+2,9 \pm 0,6$ -fach) des spannungsabhängigen Kaliumkanals Kv3.4, welche immunhistochemisch in pulmonal-arteriellen Gefäßmuskelzellen lokalisiert werden konnte. Lipopolysaccharid-vorbehandelte endotoxämische Tiere zeigten im Vergleich mit der Kontrollgruppe (pulmonal-arterieller Druckanstieg unter Hypoxie: $126,9 \pm 36$ %) eine verminderte hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion (pulmonal-arterieller Druckanstieg unter Hypoxie: $30,5 \pm 20$ %). Die selektive Inhibition mit *Blood Depressing Substance-I* führte in Lungen von endotoxämischen Mäusen zu einer Steigerung der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion (pulmonal-arterieller Druckanstieg unter Hypoxie: $93,2 \pm 45,6$ %) und war in den Kontrollen unverändert ($116,7 \pm 47,1$ %).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen einen Anstieg der Protein- und Genexpression von Kv3.4 unter Endotoxinämie in der Mäuselunge. Eine spezifische Kaliumkanal-Blockade dieses überexprimierten Kanals mittels *Blood Depressing Substance-I* führte zu einem Anstieg der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion in den endotoxämischen Mäuselungen. Dies zeigt einen möglichen therapeutischen Angriffspunkt bei Erkrankungen mit Beeinträchtigung der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion während Sepsis und *Acute Respiratory Distress Syndrom*.