

Alexandra Christa Ott
Dr. med.

Effekte von Dexamethason auf die Hypoxie-induzierte Hemmung des Ionentransports in der Lunge

Fach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. phil. Heimo Mairbörl

Ein alveoläres Ödem entsteht durch ein Ungleichgewicht zwischen Austritt von Flüssigkeit in den Alveolarraum und deren Resorption. Die Flüssigkeitsresorption aus dem Alveolarraum ist von der Natrium-Resorption abhängig, welche den osmotischen Gradienten herstellt, um Wasser über die alveolo-kapilläre Membran zu transportieren. Der Natrium-Transport erfolgt über den epithelialen Natrium-Kanal (ENaC) und die Na/K-ATPase. Bei Erkrankungen wie ARDS (acute respiratory distress syndrome) und HAPE (high altitude pulmonary edema) kommt es zu solch einer erhöhten Flüssigkeitsansammlung in den Alveolen. Dadurch ist die Diffusionsstrecke über der alveolo-kapillären Membran verlängert und es kommt zur Hypoxie, welche die Flüssigkeitsresorption durch eine Hemmung von ENaC und Na/K-ATPase verringert. Eine Stimulation des Natrium-Transports und somit der Flüssigkeitsresorption könnte also bei der Resorption eines Lungenödems von Vorteil sein und wäre somit von großer klinischer Relevanz.

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob Dexamethason, ein bekannter Stimulator des alveolären Natrium-Transports, die hypoxische Hemmung des Natrium-Transports und der Flüssigkeitsresorption reduzieren oder sogar aufheben kann.

Hierfür wurden A549-Zellen als Modell für das Alveolarepithel in Hypoxie kultiviert (1,5 % O₂) und jeweils gleichzeitig mit oder erst nach 24 und 48 Stunden in Hypoxie für 24 Stunden mit Dexamethason (1 µM) behandelt. Letzteres simuliert eine Behandlungssituation. Danach wurden die mRNA-Expression von α_1 - und β_1 -Na/K-ATPase- Untereinheiten und α -, β -, und γ -ENaC-Untereinheiten mittels PCR im LightCycler[®] (Roche, Mannheim), sowie die Proteinexpression von α_1 - und β_1 -Na/K-ATPase und β -ENaC mittels Western Blot gemessen. Die Aktivität des ENaC wurde als Natrium-Aufnahme mit ²²Na bestimmt.

Die Ergebnisse zeigen, dass Dexamethason den Natrium-Transport in Normoxie sowohl nach 24 Stunden als auch nach 48 Stunden Hypoxie auf ca. 210 % erhöhte. Dies ging einher mit einem Anstieg der mRNA-Expression der α_1 -Na/K-ATPase auf ca. 500 % und der mRNA-Expression von β - und γ -ENaC auf ca. 4000 % und 8000 % nach 24 Stunden Dexamethason-Behandlung (der Anstieg der α -ENaC-mRNA auf 400 % war nicht signifikant). Diese

Änderungen waren, wenn auch mit leichten Differenzen, auch nach 48 und 72 Stunden in Hypoxie nachweisbar. Die Gesamtproteinmenge der α_1 -Na/K-ATPase war nach 24 Stunden Dexamethason-Behandlung auf ca. 400 % angestiegen, nach 48 Stunden noch auf ca. 380 % und nach 72 Stunden auf ca. 300 %. Hypoxie reduzierte den Natrium-Transport um 18 %, obwohl die Expression der mRNA der β_1 -Na/K-ATPase und des β -ENaC auf ca. 400 %- bzw. ca. 350 % erhöht waren. Auch diese Effekte waren noch nach 48 und 72 Stunden nachweisbar. Die Gesamtproteinmengen von β_1 -Na/K-ATPase und β -ENaC blieben jedoch unverändert. Auch in Hypoxie erhöhte Dexamethason den Natrium-Transport (200 %) und die mRNA-Expression der α_1 -Na/K-ATPase (500 %) und die Gesamtproteinmenge der α_1 -Na/K-ATPase (680 %) und die mRNA-Expression von α -, β - und γ -ENaC (600 %, 15000 %, 7000 %).

Diese Ergebnisse zeigen, dass Dexamethason den Natrium-Transport sowohl in Normoxie als auch in Hypoxie stimuliert. Die Stimulation beruht zu einem großen Teil auf einer Erhöhung der mRNA-Expression von α -, β - und γ -ENaC und der α_1 - und β_1 -Na/K-ATPase. Aus diesen Befunden kann nicht geschlossen werden, ob eine veränderte Insertion von ENaC und Na/K-ATPase in die Plasmamembran bei der Aktivierung eine Rolle spielt.

Außerdem zeigen die Ergebnisse, dass auch die Dexamethason-Gabe bei bereits erfolgter Hypoxie-Exposition zu einer Steigerung der Natrium- und Flüssigkeitsresorption führt und somit nicht nur eine Ödembildung verhindern, sondern potenziell auch eine Klärung eines bereits entstandenen Ödems beschleunigen kann.