



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

**Lokalisation von Endothelin-Rezeptoren in der Lungenstrombahn.
Immunhistochemische Untersuchungen an der Rattenlunge und
Beschreibung der Endothelin-Rezeptor-assoziierten Effekte**

Autor: Thomas Hunsmann
Institut / Klinik: Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. J. Schmeck

Die Effekte von Endothelin-1 (ET-1) sowie die Verteilung der ET-Rezeptoren in der Lungenstrombahn werden trotz intensiver Forschungsbemühungen noch immer kontrovers diskutiert. Daher wurde in einer Studie an Rattenlungen der immunhistochemische Nachweis der Expression der ET-Rezeptoren im Verlauf der pulmonalen Zirkulation untersucht. Ergänzend erfolgte die Analyse der ET-Rezeptor-vermittelten Reaktionen im Organbad der isoliert perfundierten und ventilerten Rattenlunge.

Die Injektion von ET-1 führte im Organbad zu einem biphasischen Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes (PAP), der zum Versuchsende hin von einer massiven Ödembildung begleitet wurde. Durch die Vorgabe des selektiven ET_A-Rezeptorantagonisten BQ123 wurden sowohl der Druckanstieg als auch die Ödembildung deutlich inhibiert. Nach Applikation des ET_B-Rezeptorantagonisten BQ788 wurde hingegen eine Zunahme des PAP-Anstieges nach ET-1-Injektion beobachtet. Die Zunahme des Lungengewichtes verlief wie nach alleiniger ET-1-Gabe. Die simultane Applikation von BQ123 und BQ788 vor der ET-1-Gabe führte zu Druck- und Gewichtsverläufen, die sich nicht signifikant von der alleinigen BQ123-Vorgabe unterschieden. Die Gabe des Cyclooxygenaseinhibitors Diclofenac supprimierte die zweite Phase des PAP-Anstieges und die Ödembildung, blieb jedoch ohne wesentlichen Effekt auf den initialen Druckanstieg nach ET-1-Injektion.

Immunhistochemisch konnte die Expression von ET_A- und ET_B-Rezeptoren in der pulmonalen Strombahn der Ratte nachgewiesen werden. ET_A-Rezeptoren wurden an Endothelzellen und glatten Muskelzellen der Pulmonalarterien gefunden wohingegen ET_B-Rezeptoren lediglich im Bereich der Muscularis nachgewiesen werden konnten. In Pulmonalvenen konnten beide Rezeptoren lediglich an glatten Muskelzellen detektiert werden. Hingegen konnten in präkapillären Arteriolen lediglich ET_B-Rezeptoren im Bereich der Muscularis gefunden werden.

Die Untersuchungen zeigen, dass ET-1 ein potenter Vasokonstriktor der Lungenstrombahn ist, wobei die vasokonstriktorische Potenz vornehmlich über ET_A-Rezeptoren vermittelt wird. Dieser Effekt wird durch die sekundäre Freisetzung von Cyclooxygenaseprodukten verstärkt, worauf die Suppression der verzögerten Druckreaktion nach Diclofenac-Gabe hinweist.

Da nach ET_B-Rezeptorblockade eine Verstärkung der ET-1-induzierten Druckreaktion registrierbar wurde, kann postuliert werden, dass gegenregulatorische vasodilatierende Effekte via ET_B-Rezeptoren vermittelt werden.

Die zentrale Bedeutung der ET_A-Rezeptoren für die Vermittlung des PAP-Anstieges nach ET-1-Gabe wird auch durch die immunhistochemischen Untersuchungen gestützt, die ET_A-Rezeptoren in den Endothelien sowie den glatten Muskelzellen von Pulmonalarterien zeigten.