

Aus der Medizinischen Klinik V
Abt. Nephrologie,
der Medizinischen Fakultät Charité -
Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Immunmodulatorische Effekte des Endothelinantagonisten LU-135252 bei akutem Lungenversagen im Tiermodell

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

**Vorgelegt der medizinischen Fakultät Charité -
Universitätsmedizin Berlin**

Von

**Philine Senf
aus Heidelberg**

Gutachter: 1. Prof. Dr. Hoher
2. Dr. med. Th. Sitter
3. Priv. Doz. Th. Quaschnig

Datum der Promotion: 22. Februar 2008

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	5
1.1 Endothelin	5
1.1.1 Aufbau, Funktion und Vorkommen	5
1.1.2 Endothelinrezeptoren	8
1.1.3 Endothelin und Lunge	10
1.1.4 Endothelinrezeptorantagonisten	12
1.2 ALI (ARDS)	13
1.2.1 Rolle des Endothelins beim ALI	19
1.2.2 ALI im Tiermodell	20
2 ZIELSETZUNG DER ARBEIT	21
3 MATERIALIEN UND METHODEN	23
3.1 Materialien	23
3.1.1 Versuchstiere	23
3.1.2 Geräte	23
3.1.3 Pharmaka	24
3.1.4 Chemikalien	24
3.1.5 Antikörper	25
3.2 Methoden	26
3.2.1 Versuchsablauf	26
3.2.2 Physiologische Methoden	27
3.2.2.1 Narkotisierung und Vorbereitung der Tiere	27
3.2.2.2 Induktion des ALI	29
3.2.3 Histologische Methoden	30
3.2.3.1 Fixierung	30
3.2.3.2 Paraffineinbettung	30
3.2.3.3 Immunhistochemie	31
3.2.4 Biochemische Methoden	35
3.2.4.1 Enzymimmunoassay zur Endothelinbestimmung	35
3.2.4.2 Bestimmung von TNF α , IL-1 β und IL-6	38
3.2.5 Statistik	40
4 ERGEBNISSE	41
4.1 Kriterien für die Datenverwertung	41
4.1 Überleben der Tiere	43
4.2 Hämodynamik und Gasaustausch	46
4.3 Histologische Auswertungen	52
4.4 Biochemische Charakterisierung	58
4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	61

5 DISKUSSION	63
6 VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGE	69
7 LITERATURVERZEICHNIS	71
8 LEBENSLAUF	85
9 ERKLÄRUNG	87
10 DANKSAGUNG	89

9 CURRICULUM VITAE

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

10 ERKLÄRUNG

1. Ich, Philine Senf, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Potentielle immunmodulatorische Effekte des Endothelinantagonisten LU-135252 im Einsatz bei experimentellem akutem Lungenversagen, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Die benutzten Hilfsmittel und die Literatur sind vollständig angegeben.

2. Weiterhin erkläre ich, daß ich an keiner anderen Stelle ein Promotionsverfahren beantragt habe oder hatte.

Berlin, den 01.01.2008

(Philine Senf)

11 DANKSAGUNG

Herrn PD Dr. Berthold Hoher möchte ich für die Überlassung des Themas, die gute Betreuung meiner Dissertation und die Förderung meiner wissenschaftlichen Arbeit danken.

Bei der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Kaisers an der Charité Berlin möchte ich mich ebenfalls außerordentlich für die Bereitstellung der Daten und der Gewebeproben bedanken.

Ich möchte mich bei Frau Anne Massah vom Labor der AG Bauer am biochemischen Institut der FU Berlin für Ihren Einfallsreichtum und Ihr Engagement beim Lösen der aufgetretenen Probleme bedanken.

Desweiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. Michael Richter sowie bei Herrn Dr. Philipp Kalk für die gute Betreuung der Arbeit und die Einführung in den Themenkomplex bedanken.