

2 ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Wie in der Einleitung schon erwähnt, sind die Wirkung von Endothelin-1 und der Einsatz von Endothelinrezeptorantagonisten schon seit einigen Jahren Thema der klinischen Forschung auf dem Gebiet des pulmonalen Hypertonus.

In einer Studie von Rubin et al. aus dem Jahre 2002 hatten Patienten einen signifikanten Rückgang ihrer pulmonalen Hochdrucksymptomatik nach Verabreichung des Medikamentes Bosentan, ein nonselektiver ETA- und ETB-Rezeptorenblocker, gezeigt (RUBIN et al., 2002).

Endothelin ist bekannt als inflammatorisch und vasokonstriktorisches Peptid.

Nach intravenöser Gabe führt es nach einer kurzzeitigen initialen Vasodilatation zu einem lang anhaltenden Blutdruckanstieg durch Vasokonstriktion (YANAGISAWA et al., 1988).

Bei dem "acute lung injury" (ALI), einer speziellen Form des adulten akuten Lungenversagens, wurden außerdem erhöhte Endothelinwerte im Lungengewebe der betroffenen Patienten gefunden (CURZEN et al., 1996).

Man beobachtet bei dieser Form des akuten Lungenversagens eine Entzündungsreaktion des Lungengewebes und gleichzeitig eine Verschlechterung der hämodynamischen Situation der Lunge, welche - neben einer Reihe anderer Faktoren - durch die vasokonstriktorisches und proinflammatorische Wirkung des Endothelins hervorgerufen wird.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist nun zu untersuchen, inwieweit die pharmakologische Blockade des ETA-Rezeptors via LU-135252 den Krankheitsverlauf im Tiermodell des ALI zu beeinflussen vermag. Im Verlauf der Experimente sollen folgende konkrete Fragen beantwortet werden:

1. Verbessert die inhalative Applikation von LU 135252 nach Induktion de ALI signifikant das Überleben der Tiere?
2. Hat die Intervention Auswirkungen auf Parameter des pulmonalen Gasaustausches?
3. Hat die Inhalation Einfluß auf die pulmonale Hämodynamik?
4. Führt die Inhalation von LU 135252 zu einer Beeinflussung der systemischen Hämodynamik?
5. Gibt es einen Einfluß durch die Intervention auf die immunologischen Vorgänge der Lunge, z.B. Zytokinausschüttung und Einwanderung immunkompetenter Zellen?

Die für diese Fragen notwendigen Methoden und ihre Durchführung und die im Anschluß daran erzielten Ergebnisse werde ich in den folgenden Kapiteln darlegen.