

Sixten Körper
Dr. med.

Der Einfluß von Alkaloiden auf Ionenleitfähigkeiten von enzymatisch isolierten Skelettmuskelfasern

Geboren am 26.09.1969 in Heidelberg
Reifeprüfung am 08.05.1990 in Heidelberg
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1992 bis SS 1999
Physikum am 08.05.1990 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Ulm
Staatsexamen am 11.05.1999 an der Universität Ulm

Promotionsfach: Physiologie
Doktorvater: Prof. Dr. R.H.A. Fink

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß der Alkaloide Ajmalin, Lupanin, Quinidin, Spartein, Serperntin, Strychnin und Yohimbin auf die Ionen-Leitfähigkeiten von enzymatisch isolierten Muskelfasern des Krallenfroschs *Xenopus leavis* untersucht. Um diese Untersuchung durchzuführen, wurde erstmals die 'Loose patch clamp'-Methode für eine pharmakologische Anwendung genutzt.

Die IC_{50} -Werte der halbmaximalen Blockierung von Na^+ -Ströme sind $6,6 \mu M$ für Ajmalin, $55,7 \mu M$ für Quinidin, $168,8 \mu M$ für Spartein und $1,2 mM$ für Lupanin. Bei einer Konzentration von $10 \mu M$ reduziert Yohimbin den Na^+ -Strom auf 65 % des Ausgangswertes, Strychnin auf 83 %. Serpentin hat bei dieser Konzentration keinen Einfluß auf die Na^+ -Leitfähigkeit.

Ajmalin, Lupanin und Spartein verschieben den $H_{0,5}$ -Wert der schnellen Steady state-Inaktivierung der Na^+ -Leitfähigkeit. Ajmalin zeigt dabei den größten, Spartein den geringsten Effekt.

Mit der '2 Mikroelektroden Voltage clamp'-Technik wurde der Effekt von Ajmalin auf die K^+ -Leitfähigkeit untersucht. $100 \mu M$ Ajmalin reduzieren den Strom auf 40 % des Ausgangswertes.

Die Ergebnisse stehen in Einklang mit der Anwendung von Ajmalin, Quinidin und Spartein als Antiarrhythmika.

Die Wirkung dieser Alkaloide auf Na^+ -Kanäle kann ebenso eine starke neurotoxische Wirkung bei Herbivoren erklären. Der ökologische Sinn von Alkaloiden kann so als eine Verteidigungssubstanz interpretiert werden.

Der Einfluß dieser Substanzen auf die Kinetik von Na^+ -Ströme und die gleichzeitige Wirkung auf die K^+ -Leitfähigkeit führen zu der Hypothese, daß ein Teil der Alkaloidbindungsstelle von der hochkonservierten S4-Untereinheit gebildet wird.