



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

Charakterisierung der relaxierenden Wirkung von Urocortin und der zugrundeliegenden Mechanismen an der isolierten Basilararterie der Ratte

Autor: Christian Kanzler
Institut / Klinik: Neurochirurgische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. L. Schilling

Urocortin ist ein aus 40 Aminosäuren bestehendes Peptid und Mitglied der Corticotropin-releasing Factor (CRF) Familie.

CRF und Urocortin kommen bei Säugetieren sowohl im zentralen Nervensystem als auch in der Peripherie vor. Die Wirkungen von CRF und verwandten Peptiden wird über zwei bisher entdeckte Rezeptortypen vermittelt, der Rezeptortyp CRF R1 und CRF R2. Vom CRF R2, sind bisher zwei Splicevarianten CRF R2 α und CRF R2 β bekannt. Die Wirkungen von CRF und Urocortin sind vielfältig. Wirkungen auf das hormonelle System, auf die Modulation von Verhaltensweisen bei Angst und Streßreaktionen, auf die Nahrungsaufnahme und das cardiovaskuläre System sind beschrieben. In dieser Arbeit wurde die Wirkung von Urocortin und verwandten Peptiden an isolierten Gefäßringsegmenten der Arteria basilaris der Ratte untersucht. Im Organbad kam es an den untersuchten Gefäßringsegmenten, vorkontrahiert durch PGF_{2 α} , zu einer starken Gefäßrelaxation unter dem Einfluß der untersuchten Peptide CRF, Sauvagine und Urocortin. Folgende Rangfolge der Wirkpotenz konnte gezeigt werden: Urocortin = Sauvagine >> CRF. In der Literatur finden sich sowohl Übereinstimmungen, als auch Unterschiede bezüglich dieser Rangfolge der Wirkpotenzen.

Astressin, ein unspezifischer Rezeptorantagonist am CRF Rezeptor, bewirkt eine kompetitiv erscheinende Hemmung der durch Urocortin vermittelten Relaxation. Dadurch konnte nachgewiesen werden, daß es sich bei der durch Urocortin vermittelten Relaxation um den CRF Rezeptor handelt. Da Astressin ein unspezifischer Rezeptorantagonist ist, geht aus diesem Ergebnis nicht hervor, welcher der beiden Rezeptortypen, CRF R1 oder CRF R2, im Speziellen an der hier untersuchten Urocortinwirkung beteiligt ist. Zahlreiche Hinweise aus der Literatur lassen den Schluß zu, daß es sich an Gefäßen überwiegend um den Rezeptortyp CRF R2 handelt.

Um die Mechanismen der durch Urocortin vermittelten Relaxation zu untersuchen wurden verschiedene Antagonisten und Hemmstoffe verwendet. Dabei zeigte sich, daß die Adenylylcyclase, aber auch Kaliumkanäle am Mechanismus der Relaxation durch Urocortin beteiligt sind. Nachgewiesen durch die Verwendung eines Hemmstoffs der Adenylylcyclase, SQ 22536 und durch den Einsatz der Kaliumkanalblocker Tetraethylammoniumchlorid, Iberiotoxin und Apamin.

Der Mechanismus der Relaxation zeigt sich unabhängig vom Vorhandensein von funktionell intaktem Gefäßendothel, sowie unabhängig der pharmakologischen Vorkontraktion der Gefäßringsegmente durch PGF_{2 α} . Die Wirkung von Urocortin ist nicht streng auf die Arteria basilaris der Ratte beschränkt. Auch an der Arteria cerebri media der Ratte zeigte sich eine durch Urocortin vermittelte Relaxation. Eine additive Wirkung durch Kombination zweier wirksamer Hemmstoffe und Blocker zeigte sich nicht. Bei einer wiederholten Applikation von Urocortin konnte eine Tachyphylaxieentwicklung nachgewiesen werden.