



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

In vitro Studie zur relaxierenden Wirkung von L- und T-Typ-Calcium-Antagonisten auf den humanen und den Schweine-Detrusormuskel

Autor: Heng Li
Institut / Klinik: Urologische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. S. Bross

Untersucht wurde der inhibitorische und relaxierende Effekt von Calcium-Antagonisten auf die Kontraktion des Detrusormuskels von Mensch und Schwein. Hierzu wurde die isometrische Kontraktionskraft isolierter Muskelstreifen mit Hilfe der Organbadtechnik gemessen. Unter den L-Typ-Calciumkanalblockern wurden alle 3 Untergruppen untersucht. Zusätzlich wurde der selektive T-Typ-Calcium-Kanalblocker Mibefradil verwendet. Es wurden unterschiedliche Kontraktionsformen untersucht.

1. Die durch hoch konzentrierte K^+ Lösung induzierte Kontraktion bei der Spezies Schwein wurde von allen L-Typ-Calcium-Antagonisten signifikant supprimiert. Nifedipin reduzierte die maximale Kontraktion signifikant auf 89%, 60%, 21%, 8% und 4% (10^{-9} M bis 10^{-5} M), Verapamil auf 64%, 30% und 5% (10^{-7} M bis 10^{-5} M), Diltiazem auf 79%, 27%, 7% und 1% (10^{-7} M bis 10^{-5} M).
2. Die Relaxationswirkungskurve der 5 Calciumantagonisten wurde am humanen Gewebe bestimmt. Die maximale Relaxation durch Nifedipin, Nimodipin, Verapamil und Diltiazem betrug jeweils 85%, 83%, 82% und 90%. Folgende pD_2 -Werte wurden für Nifedipin, Nimodipin, Verapamil und Diltiazem bestimmt: 6,23, 6,37, 5,66 und 5,81. Die jeweils niedrigste Konzentration, bei der noch ein signifikanter Effekt vorhanden war, betrug für Nimodipin 10^{-10} M, für Nifedipin 10^{-9} M, für Diltiazem 10^{-7} M, für Verapamil $10^{-6,5}$ M sowie für Mibefradil 10^{-4} M.
3. Die elektrische Feldstimulation wurde an Gewebe der Spezies Schwein durchgeführt. Nifedipin reduzierte die Kontraktion signifikant auf 55%, 36%, 34% und 25% (10^{-7} M bis 10^{-4} M), Verapamil auf 71%, 32% und 2% (10^{-6} M bis 10^{-4} M), Diltiazem auf 96%, 78%, 38% und 5% (10^{-7} M bis 10^{-4} M).
4. Außerdem wurden Konzentrationswirkungskurve für Carbachol nach Vorbehandlung mit dem entsprechenden Calciumantagonisten erstellt.
 - Mensch: Nifedipin, Verapamil und Diltiazem reduzierten die maximale Kontraktion jeweils auf 75% und 44%, 75% und 67%, 96% und 71% in Konzentrationen von 10^{-7} M und 10^{-6} M. Mibefradil führte zu keinem signifikanten Effekt.
 - Schwein: Nifedipin, Nimodipin, Verapamil und Diltiazem unterdrückten die Carbachol-Konzentrationswirkungskurve signifikant ab einer Konzentration = 10^{-7} M. Nifedipin in einer Konzentration von 10^{-6} M supprimierte die Kontraktion fast vollständig. Mibefradil zeigte erst ab einer Konzentration = 10^{-5} M eine hemmende Wirkung.
5. Die untersuchten L-Typ-Calcium-Antagonisten zeigten sehr starke inhibitorische Effekte. Eine klinische Anwendung zur Behandlung der hyperaktive Blase erscheint denkbar. Zwischen den beiden untersuchten Spezies ergaben sich nur geringfügige Unterschiede, so dass der Detrusormuskel des Schweins ein gutes Modell für die menschliche Harnblasenforschung darstellt.