



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**ATP-selektive Kaliumkanalöffner als mögliche medikamentöse
Behandlung bei Urge- Inkontinenz und Detrusor-Hyperaktivität**

Autor: Andrea Ding
Institut / Klinik: Urologische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. S. Bross

Untersucht wurde der inhibitorische und relaxierende Effekt von unterschiedlichen Kaliumkanalöffnern auf die Kontraktion des Detrusormuskels von Mensch und Schwein. Ein direkter Vergleich der beiden Spezies bezüglich der Relaxation der Harnblase durch verschiedene Kaliumkanalöffner ist so möglich. Hierzu wurde die isometrische Kontraktionskraft an isolierten Muskelstreifen mit Hilfe der Organbadtechnik gemessen. Unter den Kaliumkanalöffnern wurden 3 verschiedene Untergruppen untersucht. Zusätzlich wurde ein blasenselektiver, neuer Kaliumkanalöffner verwendet und mit den anderen verglichen.

Die Konzentrationswirkungskurve für Carbachol nach Vorbehandlung mit den entsprechenden Kaliumkanalöffnern Cromakalim, Pinacidil und Minoxidil wurde am Gewebe der Spezies Schwein erstellt.

Cromakalim ist das am stärksten wirksamste Mittel unter allen untersuchten Substanzklassen.

Seine Wirkung beginnt schon bei einer Konzentration von 10^{-7} M. Pinacidil hatte ähnlich gute Wirkung wie das Cromakalim, allerdings erst in einer etwas höheren Konzentration ($10^{-6,5}$ bis 10^{-6} M). Minoxidil zeigte kaum einen hemmenden Einfluss auf die durch Carbachol induzierte Detrusorkontraktion beim Schwein. Bei Konzentrationen $>10^{-5}$ M wurde nur eine schwache Wirkung beobachtet.

Die Relaxationswirkungskurve der drei verschiedenen Kaliumkanalöffner wurde am menschlichen Gewebe und am Gewebe des Schweines bestimmt.

Bei den Relaxationskurven am Detrusormuskel des Menschen verursachten Cromakalim und Pinacidil einen maximalen Abfall der Vorkontraktion von 73,5 % bzw. 68,4 % und wiesen einen mittleren pD₂ Wert von 6,65 und 5,5 auf.

Beim Schwein bewirkten Cromakalim und Pinacidil einen maximalen Abfall von 90,6 % bzw. 93,6 % und wiesen einen mittleren pD₂ Wert von 6,39 und 5,01 auf. Minoxidil konnte selbst bei der höchsten Konzentration keinen signifikanten Abfall der Vorkontraktion bei beiden Spezies erreichen.

Die elektrische Feldstimulation wurde am Gewebe des Schweines und am Menschen mit den vier verschiedenen Substanzen durchgeführt.

Bei der elektrischen Feldstimulation des Detrusormuskels des Schweines zeigte Cromakalim den stärksten signifikant hemmenden Effekt bei den Konzentrationen von 10^{-6} M und 10^{-5} M. Pinacidil hatte bei der Konzentration von 10^{-5} M einen signifikant hemmenden Effekt, der jedoch schwächer als der von Cromakalim in der gleichen Konzentration war. Minoxidil hemmte bei keiner der getesteten Konzentrationen die Detrusorkontraktionen signifikant.

Im menschlichen Detrusormuskel zeigte ZM226600 einen signifikant hemmenden Effekt bei den Konzentrationen von 10^{-6} M und 10^{-5} M. Bei 10^{-7} M war es nur bei einer Frequenz signifikant wirksam.

Die untersuchten Kaliumkanalöffner zeigten zum Teil sehr starke inhibitorische Effekte. Eine klinische Anwendung zur Behandlung der hyperaktiven Blase scheint denkbar zu sein. Einen großen Unterschied zwischen den beiden Spezies Mensch und Schwein, in Bezug auf den Detrusormuskel war nicht zu verzeichnen. Der blasenselektive Kaliumkanalöffner scheint für die klinische Anwendung besser geeignet zu sein.