



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

Wirkung von Compound X auf Kaliumkanäle zur Regulation der myogenen Reaktion der A. gracilis der Ratte

Autor: Anna Luisa Hartmann
Institut / Klinik: Centrum für Biomedizin und Medizintechnik Mannheim (CBTM)-
Kardiovaskuläre Physiologie
Doktorvater: Prof. Dr. R. Schubert

Die Durchblutung der Organe des Organismus ist durch den Tonus der glatten Muskelzellen der Widerstandsgefäße sehr genau reguliert. Kaliumkanäle spielen in der Regulation des Membranpotentials, welches den Tonus glatter Muskelzellen mitbestimmt, eine essentielle Rolle. Dadurch wirken sie auf die Funktion des gesamten Herz-Kreislauf-Systems und sie sind auch an der Pathophysiologie einiger vaskulärer Erkrankungen beteiligt. Ein selektives Aktivieren oder Blockieren einzelner K⁺-Kanäle, wie beispielsweise des Calcium-aktivierten Kaliumkanals hoher Leitfähigkeit (BK_{Ca}-Kanal), könnte deshalb in der zukünftigen Therapie vaskulärer Erkrankungen eine mögliche gezielte Therapieoption darstellen.

Für die Substanz Compound X konnten bisherige Studien, vor allem durch elektrophysiologische Untersuchungen, eine sehr selektive und potente Aktivierung des BK_{Ca}-Kanals nachweisen. Weitgehend unbekannt ist die Wirkung von Compound X auf weitere Kaliumkanäle und seine Wirkung auf glatte Muskelzellen der Gefäße. Im Rahmen dieser Arbeit wurde durch Versuche am isobarem Myographen, die Hypothese untersucht, ob Compound X ein selektiver Öffner des BK_{Ca}-Kanals in glatten Gefäßmuskelzellen der A. gracilis der Ratte ist.

Die Ergebnisse zeigen, dass Compound X eine konzentrationsabhängige, dilatierende Wirkung auf die A. gracilis der Ratte aufweist. Unter funktioneller Elimination aller Kaliumkanäle wurde diese Wirkung von Compound X fast vollständig aufgehoben, woraus geschlossen werden kann, dass Compound X hauptsächlich auf Kaliumkanäle wirkt. Unter Blockade des BK_{Ca}-Kanals konnte diese dilatierende Wirkung weitgehend aufgehoben werden. Die myogene Reaktion des Gefäßes wurde durch die Gabe von Compound X abgeschwächt, wobei diese Abschwächung bei gleichzeitiger Blockierung des BK_{Ca}-Kanals nicht mehr nachweisbar war. Für die Kanäle K_V7, K_{ir}2, hERG, K_V2, K_{ATP}, TASK-1 und K_V1.5 konnte keine Beteiligung an der dilatierenden Wirkung von Compound X festgestellt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte somit die Hypothese bestätigt werden, dass Compound X konzentrationsabhängig dilatierend auf glatte Muskelzellen der A. gracilis der Ratte wirkt. Diese Wirkung lässt sich durch einen BK_{Ca}-Kanal aktivierenden Mechanismus erklären.