



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

**Untersuchung der Wirkung eines neuartigen Kaliumkanalöffners
auf die Gefäßfunktion**

Autor: Christiane Lutz
Institut / Klinik: European Center for Angioscience (ECAS)-Cardiovascular
Physiology
Doktorvater: Prof. Dr. R. Schubert

Kaliumkanäle, insbesondere Calcium-aktivierte Kaliumkanäle hoher Leitfähigkeit (BK_{Ca}-Kanäle), nehmen Einfluss auf den Gefäßtonus und tragen damit zur Blutfluss- sowie Blutdruckregulation bei und haben als Gegenspieler zu vasokonstriktorischen Mechanismen (negativer Feedback-Mechanismus) eine wichtige Bedeutung. Da BK_{Ca}-Kanal Dysfunktionen mit unterschiedlichen Gefäßerkrankungen wie Hypertonie und Diabetes in Verbindung gebracht werden, wäre der Einsatz insbesondere selektiv wirksamer BK_{Ca}-Kanal-Öffner von Vorteil, um auf solcherart gestörte Gefäßfunktionen Einfluss nehmen zu können. Dies zeigte sich bis jetzt allerdings aufgrund der benötigten Spezifität und Potenz der BK_{Ca}-Kanal Öffner als schwierig. Eine solche Substanz, Compound X, zeigte in vorherigen Versuchen eine selektive Wirkung auf BK_{Ca}-Kanäle. Die Hypothese, dass Compound X auch eine vasodilatierende bzw. vasorelaxierende Wirkung, vermittelt über BK_{Ca}-Kanäle, in Arterien des systemischen Kreislaufs zeigt, sollte deshalb experimentell untersucht werden.

Hierzu wurden Gefäßpräparate der A. gracilis sowie der Mesenterialarterien und der A. saphena von 10-14 Wochen alten männlichen Albino WISTAR Ratten mithilfe isobarer und isometrischer Myographie untersucht, indem durch Zugabe unterschiedlicher Kombinationen von Kaliumkanalblockern und dem anschließenden Einsatz von Compound X dessen Wirkung auf den Kontraktionszustand der Gefäße untersucht wurde.

Compound X bewirkte in isobaren Präparaten der A. gracilis sowie in isometrischen Präparaten der Mesenterialarterien und der A. saphena eine dilatierende bzw. relaxierende Wirkung, welche über BK_{Ca}-Kanäle vermittelt wird. In isobaren Präparaten der A. gracilis wird die vasodilatierende Wirkung ebenfalls durch K_v1.5-Kanäle vermittelt, allerdings scheinen BK_{Ca}-Kanäle eine überwiegende Rolle zu spielen. Eine Wirkung auf weitere wichtige vorhandene Kaliumkanäle in glatten Gefäßmuskelzellen, darunter K_v2-, K_v7-, K_v11.1-, K_{ir}2-, K_{ir}6- sowie TASK-1-Kanäle konnte nicht gezeigt werden. Somit unterstützen die Ergebnisse die Hypothese, dass Compound X zu einer BK_{Ca}-Kanal vermittelten relaxierenden bzw. dilatierenden Wirkung führt. Diese sollte im Hinblick auf die Wirkung in weiteren Gefäßpräparaten und anderen Spezies sowie auf einen möglichen Therapieansatz bei durch BK_{Ca}-Kanal-Dysfunktionen assoziierten Gefäßerkrankungen weiter untersucht werden.