



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

**Die Beteiligung von Kaliumkanälen an der durch Natrium-Nitroprussid
induzierten Gefäßrelaxation**

Autor: Peter Reinhold Winkler
Institut / Klinik: European Center for Angioscience (ECAS). Cardiovascular
Physiology
Doktorvater: Prof. Dr. R. Schubert

Eine bedarfsgerechte Blutversorgung der verschiedenen Organe und Gewebe des Organismus wird durch eine an den Bedarf adaptierte Veränderung des arteriellen Gefäßtonus sichergestellt. Das Membranpotential glatter Gefäßmuskelzellen stellt einen der wichtigsten Regulatoren des arteriellen Gefäßtonus dar und wird hauptsächlich von kaliumselektiven Ionenkanälen reguliert.

In glatter Gefäßmuskulatur sind verschiedene Kaliumkanäle funktionell in Erscheinung getreten. Man unterscheidet spannungsabhängige (K_v) sowie Calcium-aktivierte Kaliumkanäle mit hoher Leitfähigkeit (BK_{Ca}), ATP-sensitive (K_{ATP} bzw. K_{ir6}), einwärts-gleichrichtende (K_{ir2}) sowie Zweiporen-Domänen (K_2P) Kaliumkanäle.

Eine Aktivierung dieser kaliumselektiven Ionenkanäle induziert eine Hyperpolarisation der glatten Gefäßmuskelzellen mit konsekutiver Deaktivierung spannungsabhängiger Calciumkanäle vom L-Typ, Abfall der intrazellulären Calciumkonzentration und Förderung einer Gefäßrelaxation.

Natrium-Nitroprussid ist ein hochpotenter endothelunabhängiger Vasodilatator, der bspw. zur Therapie der arteriellen Hypertonie eingesetzt wird und dessen gefäßrelaxierende Wirkung auf der nicht-enzymatischen Freisetzung von Stickstoffmonoxid in glatte Gefäßmuskelzellen beruht.

Mittels Multiwire Myographie wurde an der isolierten Arteria saphena der männlichen Wistar Ratte systematisch die Beteiligung aller in glatten Gefäßmuskelzellen nachgewiesenen Kaliumkanäle an der durch Natrium-Nitroprussid induzierten Gefäßrelaxation untersucht. Auf diese Weise wurde die Hypothese untersucht, dass der antikonstraktile Effekt des Stickstoffmonoxids gleichzeitig durch mehrere Kaliumkanäle vermittelt wird.

In der vorliegenden Untersuchung konnte für den einwärts-gleichrichtenden (K_{ir2}) sowie für den ATP-sensitiven (K_{ATP} bzw. K_{ir6}) Kanal keine Beteiligung am antikonstraktilen Effekt des Stickstoffmonoxids aufgezeigt werden. Auch für den $K_{v1.5}$ - und $K_{v2.1}$ -Subtyp der spannungsabhängigen Kaliumkanäle konnte kein Nachweis erbracht werden. Eine weitere Studie unserer Arbeitsgruppe zeigte, dass auch TASK-1 (K_2P) Kanäle nicht an der durch Stickstoffmonoxid induzierten Gefäßrelaxation beteiligt sind.

Der K_{v7} -Kanal beeinflusste den antikonstraktilen Effekt des Stickstoffmonoxids in Abhängigkeit vom Kontraktionsniveau der untersuchten Gefäße und der Art der Zugabe des Stickstoffmonoxid-Donators. Bei einem höheren Kontraktionsniveau und akuter Gabe zeigte sich hierbei eine den antikonstraktilen Effekt fördernde Wirkung, während hingegen bei einem niedrigeren Kontraktionsniveau und Vorinkubation eine limitierende Wirkung gefunden werden konnte.

Für den BK_{Ca} -Kanal zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie nur eine limitierende Wirkung auf den antikonstraktilen Effekt des Stickstoffmonoxids. Ergänzend hierzu konnte jedoch in einer weiteren Studie unserer Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass auch der BK_{Ca} -Kanal – in einer ähnlichen Abhängigkeit vom Kontraktionsniveau der untersuchten Gefäße wie für den K_{v7} -Kanal in dieser Studie gezeigt – sowohl eine fördernde als auch limitierende Wirkung auf den antikonstraktilen Effekt des Stickstoffmonoxids vermittelt.