



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

**Die Regulation des Gefäßtonus der Arteria saphena von adulten Ratten durch TASK-1-Kanäle**

Autor: Daniel Neubeck  
Institut / Klinik: European Center for Angioscience (ECAS). Kardiovaskuläre Physiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. R. Schubert

Die zentrale Funktion des Herzkreislaufsystems besteht in der Versorgung des Organismus mit Nährstoffen und Sauerstoff und im Abtransport von anfallendem Kohlenstoffdioxid und Stoffwechselendprodukten. Durch die Regulation ihres Kontraktionszustands bewirken arterielle Widerstandsgefäße eine Anpassung der regionalen Durchblutung und stellen dadurch eine bedarfsgerechte Versorgung der durch sie perfundierten Endorgane sicher. Die Kontraktilität der beschriebenen Gefäße resultiert wiederum aus dem aktuell bestehenden Membranpotential, welches wesentlich vom Aktivitätszustand der exprimierten Kaliumkanalklassen abhängt. Zwei-Porendomänen-Kaliumkanäle bilden eine neuartige Kanalklasse mit einem nahezu ubiquitären Expressionsmuster und vielfältigen Regulationsmechanismen. Die Leitfähigkeit der Subgruppe der TASK-1-Kanäle wird dabei vor allem durch den extrazellulären pH-Wert und Änderungen des Sauerstoffpartialdrucks beeinflusst, weshalb eine Involvierung in zahlreiche pathophysiologische Prozesse vermutet wird. Während zahlreiche wissenschaftliche Evidenz hinsichtlich der TASK-1-Kanäle und dem pulmonalen Kreislauf existiert, bleibt ihre funktionelle Rolle in der systemischen Zirkulation noch weitgehend unklar. In einer vorangegangenen Studie bewirkte die Applikation des spezifischen TASK-1-Kanal-Inhibitors AVE1231 einen prokontraktilen Effekt auf isolierte Gefäßsegmente der Arteria saphena von 10 bis 15 Tage alten Ratten. Adulte Ratten zeigten dagegen verminderte beziehungsweise ausbleibende Reaktionen. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass Kaliumkanäle funktionell interagieren und sich in ihrer Aktivität wechselseitig beeinflussen können, sodass ein dominant wirkender Kaliumkanal die Aktivität eines anderen Kaliumkanals maskieren könnte. Deshalb bleibt unklar, ob TASK-1-Kanäle gar keine funktionelle Rolle in der Regulation des Gefäßtonus der Arteria saphena von adulten Ratten einnehmen oder ob ihre Funktion lediglich durch die Aktivität anderer Kaliumkanäle maskiert wird. In der vorliegenden Arbeit wurde diese Hypothese durch myographische Messungen der Methoxamin-induzierten Kontraktionen von Gefäßsegmenten der Arteria saphena von adulten Wistar-Kyoto Ratten untersucht. Im Rahmen dieser Messungen erfolgte stets die Blockade der TASK-1-Kanäle durch die spezifische Blockersubstanz AVE1231. In Abhängigkeit von der durchgeführten Versuchsserie erfolgte dann zusätzlich die Blockade weiterer einzelner Kaliumkanäle beziehungsweise eine kombinierte Kanalblockade. Dabei demaskierte sich abhängig von der zusätzlich erwirkten Kanalblockade ein unterschiedlich stark ausgeprägter kontraktiler Effekt von AVE1231. Es liegt die Vermutung nahe, dass diese Beobachtung auf die unterschiedlichen Beiträge zur Gesamtmembranleitfähigkeit der zusätzlich blockierten Kanäle zurückzuführen ist. So führte etwa die zusätzliche Blockade von Kanälen mit einem höheren Beitrag zur Gesamtmembranleitfähigkeit, wie zum Beispiel der  $BK_{Ca}$ -Kanäle oder der  $K_v7$ -Kanäle, zu einem starken kontraktilen Effekt von AVE1231, während die zusätzliche Blockade von Kanälen mit einem geringeren Beitrag zur Gesamtmembranleitfähigkeit, wie zum Beispiel der  $K_v1.5$ -Kanäle, keine wesentliche Wirkung induzierte. Zusammenfassend konnte also die Hypothese bestätigt werden, dass TASK-1-Kanäle in Abhängigkeit von der Blockade weiterer exprimierter Kaliumkanäle eine funktionelle Rolle in der Regulation des Gefäßtonus der Arteria saphena von adulten Ratten einnehmen und ihre Funktion ohne die Blockade weiterer Kaliumkanäle somit lediglich maskiert wird.