

Sodikdjon Abdurachimovich Kodirov
Dr.sc.hum.

Patch-Clamp-Untersuchungen zur Wirkungsweise von Ibutilide auf Ionenkanäle von Herzmuskelzellen des Meerschweinchens

Geboren am 29.06.1968 in Leninabad (Tadschikistan)
Reifeprüfung am 09.05.1985 in Chischtchona
Vordiplom am 20.05.1992 an der Universität Sankt-Petersburg
Diplom am 10.06.1993 an der Universität Sankt-Petersburg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. J. Brachmann

In Ventrikulärzellen von Meerschweinchen sind zwei kinetisch unterschiedliche Komponenten von auswärtsrektifizierenden Kaliumströmen (IK) lokalisiert, eine schnell aktivierende Komponente (IKr) und eine langsamer aktivierende Komponente (IKs). Die Wirkung von Ibutilide auf beide Komponenten des IK in der Meerschweinchenventrikelzelle wurde mittels Whole-Cell-Konfiguration der Patch-Clamp-Technik untersucht. Ibutilide reduziert die Amplitude der auswärtsrektifizierenden Kaliumströme in Meerschweinchen-Myokardzellen in einer konzentrationsabhängigen Weise. Jedoch ist die Blockade der schnellen Komponente durch Ibutilide effektiver als die Blockade der langsamen Komponente. Dabei betrug die halbmaximale (50%) Hemmkonzentration $0.9 \mu\text{M}$. Dagegen war die Wirkung von Ibutilide auf die langsame Komponente nicht signifikant. Die Hemmwirkung der Substanz war am effektivsten nach Pulsen, die die Membran depolarisieren. Für die Feststellung dieser unterschiedlichen Blockade wurde der Envelope des Tail-Tests durchgeführt. Der Ibutilide-bedingte K^+ -Strom, welcher als das Verhältnis des Tail-Stroms zum zeitabhängigen Strom, $\text{IK}_{\text{tail}} / \text{IK}$, bestimmt wurde, hat ein konstantes Verhältnis (0.36 ± 0.01 , $n = 3$) unabhängig von der Pulsdauer. Die Zugabe von Ibutilide hat nur eine Komponente des IK blockiert, und zwar die schnell aktivierende und gleichrichtende Komponente, IKr. Die vorherigen Studien deuten darauf hin, daß Ibutilide auch an der Verlängerung des Aktionspotentials beteiligt ist. Zusätzlich zur Verlängerung der Aktionspotentialdauer durch Aktivierung eines langsamen Na^+ -Einwärtstroms vermittelt Ibutilide diesen Effekt über eine Hemmung von IK und trägt somit zu den Klasse-III-antiarrhythmischen Eigenschaften dieser Substanz bei. Diese Ergebnisse sind von großer Bedeutung für das Verständnis der Mechanismen der ventrikulären Repolarisation bei Säugetieren und ihrer Modulation durch Antiarrhythmika.