

5. Zusammenfassung

In menschlichen Thrombozyten sind kürzlich weitere neue Dinukleosidpolyphosphate, genauer Diadenosinpolyphosphate, entdeckt worden. Es handelt sich hierbei um Diadenosinheptaphosphat (Ap₇A) und Diadenosinoctaphosphat (Ap₈A). Wie auch andere Substanzen dieser Gruppe könnten sie eine bedeutende Rolle in der Regulation des Gefäßtonus und der Thrombozytenaggregation spielen. In der hier vorliegenden Arbeit sollten Ap₇A und Ap₈A auf eine mögliche Vasoaktivität am Modell der isolierten perfundierten Rattenniere untersucht und die korrespondierenden Rezeptoren bestimmt werden. Ap₇A und Ap₈A werden in vivo mit Hilfe der Thrombin-induzierten Thrombozytenaggregation aus Thrombozyten in den Extrazellulärraum freigesetzt. In unseren Experimenten konnten wir zeigen, daß Ap₇A und Ap₈A potente Vasokonstriktoren sind. Nach Applikation eines 10 nmol/l Bolus kam es unter Ap₇A und Ap₈A zu einem signifikanten Anstieg des Perfusionsdruckes. Bei Ap₇A betrug dieser 74 mmHg ± 5 und bei Ap₈A 38 mmHg ± 3. Der vasokonstriktive Effekt konnte durch Suramin, PPADS und NF023 aufgehoben werden (je $p < 0,05$), was auf eine Aktivierung von P_{2X}-Rezeptoren hindeutet. Unter Suramin ließ sich der Perfusionsdruckanstieg bei Ap₇A auf 2 mmHg ± 1 und bei Ap₈A auf 0 mmHg ± 1 senken. Unter PPADS minimierte sich der Perfusionsdruckanstieg bei Ap₇A auf 3 mmHg ± 2 und bei Ap₈A auf 4 mmHg ± 2. Auch unter kontinuierlicher Perfusion mit α,β -meATP kam es zu einer vollständigen Inhibierung der Wirkung von Ap₇A und Ap₈A, was ebenfalls für eine P_{2X}-Rezeptoraktivierung spricht. Die Substanz ist dafür bekannt, daß sie als P_{2X}-Rezeptoragonist den P_{2X}-Rezeptor für weitere Aktivierung blockiert (desensibilisiert). Der Perfusionsdruckanstieg ließ sich unter α,β -meATP bei Ap₇A und Ap₈A fast vollständig inhibieren. Außerdem konnten wir nachweisen, daß es unter Dauerperfusion mit MRS 2179, RB-2 und ATP γ S im Vergleich zu den Versuchen mit Dauerperfusion von P_{2X}-Rezeptoragonisten und -antagonisten zu keiner signifikanten Hemmung der kontraktilen Potenz von Ap₇A und Ap₈A kommt. Damit kommt ein P_{2Y}-Rezeptorsubtyp, über den Ap₇A und Ap₈A ihre Wirkung vermitteln, nicht in Frage. Auch unter Dauerperfusion mit CPDPX konnte die vasokonstriktive Eigenschaft von Ap₇A und Ap₈A nicht signifikant unterdrückt werden, was damit gegen eine Aktivierung von P₁-Rezeptoren spricht. Ap₇A und Ap₈A hemmen ferner die ADP-induzierte Plättchenaggregation. Mit den hier aufgeführten Daten bestätigt sich die Vermutung, dass Ap₇A und Ap₈A eine wichtige Rolle in der Regulation des Gefäßtonus und damit in der Pathogenese der essentiellen arteriellen Hypertonie wie auch der Hämostase spielen könnten.