Ionale dehnungsabhängige Kanäle im Urogenitaltrakt

Pharmako-Physiologie der Tokolyse

M.Ch.		Michailov
E.		Neu
A.		Hofstetter
W.		Schneider
W.		Seidenbusch

Urolog. Klinik, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, München; Urolog. Klinik
München-Großhadern; Inst. für Exp. Physik, Univers. Innsbruck

Dr. Eva Neu, Urologische Klinik, Marchioninistraße 15, D-8000 München 70

Die Pathogenese von Abortus, Partus preamaturus et serotinus sowie von pathologischem Harntransport (z. B. Reflux) ist bis heute ungeklärt und hängt eng mit dem niedrigen Erkenntnisstand über die Erregungsprozesse im Urogenitaltrakt zusammen. Vesikale und ureterale Myozyten generieren periodisch drei Typen von Aktions-potentialen – Spikes. Bursts und Burst-Plateaus, wobei letztere durch $[KCl]$ -Anstieg sowie $[CaCl_2]$ - und $[MgCl_2]$ -Reduktion des ex-trazellulären Milieus entstehen können [1, 2].

Methode

Die motorische (isotonische) und elektrische (intrazelluläre Ab-leitungen) Aktivität von isolierten Präparaten aus dem Urogenitaltrakt des Menschen (Operationsmaterial) und des Meerschwein-chens wurde aufgenommen [1, 3].

Ergebnisse

Menschliche Myometrium-Präparate zeigen verschiedenartige motorische Mustertypen mit langsamen (0,1–0,5/min) und schnellen (1–5/min) Kontraktionen. Amplitude und Frequenz werden, ähnlich wie die des vesikalen Detrusors und Trigonum, nach Dehnung (isometrisch) oder Entdehnung (isotonisch) vergrößert (Abb.). Die langsame motorische Rhythmik des Myometriums ist gegenüber io-nalen und hormonellen Einflüssen resistent. Sehr wenige Substanzen, wie Prostaglandin Ei, die β -Sympathomimetika Fenoterol (Partusisten(K)) und Buphenin (Dilatol(K),) (1–10 μM) und der Kal-ziumantagonist Terodilin (0,1–10 μM) bewirken eine Hemmung der langsamen motorischen Rhythmen (vorwiegend der Frequenz).

Menschliche uterine Myozyten haben höhere Membranpoten-tiale ($-50,2 \pm 2,1$ mV. $n = 10$) als vesikale ($-45,1 \pm 5,7$ mV; $n = 10$) und ureterale ($-38,5 \pm 8,3$ mV; $n = 4$). Die Aktionspotentiale (AP) der vesikalen Myozyten (Mensch und Meerschweinchen) treten als Spikes und Bursts auf, die nach Dehnung ($> 0,05$ N) in Burst-Plateaus um-gewandelt werden und auch durch Zugabe von KCl , $BaCl_2$ und Te-traäthylammonium entstehen oder verstärkt, dagegen durch $MgCl_2$ gehemmt. werden (Abb.). Fenoterol (0,01–1 μM) hemmt die vesikale elektrische Spike-Aktivität, hat aber kaum einen Einfluß auf die Burst-Plateaus.

Diskussion und Schlußfolgerung

Pathologische uterine Hyperaktivität sowie vesico-ureteraler Reflux beruhen wahrscheinlich auf einer gestörten Rhythmogenese der langsamen Kontraktionen, wobei den ionalen Dehnungskanälen (stretch channels) eine essentielle Beteiligung zuzuschreiben ist. Bei Detrusormyozyten sind nach der bisherigen Information wahrscheinlich kalziumaktivierte Kaliumkanäle, vielleicht auch inaktivierte Kanäle, beteiligt [2] – beim Myometrium ist die Frage offen. Die bisherige Untersuchung der Tokolyse (Alkohol, β -Sym-pathomimetika, Magnesium) ist mehr oder weniger phänomenologischer Natur. Durch eine systematische biophysikalische und pharmakologische Kausalanalyse der uterinen und vesikalen Rhythmogenese (insbesondere der langsamen Rhythmen) und der Myozytenerregung unter dem Aspekt der „stretch channels“ (inkl. der elektrischen Burst-Plateaus) könnte eine Basis für eine „physiologische Tokolyse“ bzw. Spasmolyse geschaffen werden.

Myometrium (human)

0.5 p 1p 4.5 p 1p

0.5 p

■ ;

$W \frac{1}{8} 4 \frac{1}{8} f$

$\wedge f \neq r t$

, ill n I

$\frac{1}{8} \ddot{li} i \lambda - L f J$

recording: 1 p (isotonically) = 0.01 N (isometrically)

Detrusor (guinea-pig)

T 1 cm $\rightarrow$ i 4 min

0.01 N

Abb. 1. Einige motorische Mustertypen von menschlichem Myometrium mit vergrößerten Kontraktionen nach Entdehnung (a). Aktionspotentiale von Detrusorzellen: durch Dehnung werden die Spikes und Bursts in Burst-Plateaus transformiert (b), die durch BaCl₂ sehr verlängert werden (c).

Literatur

1 Michailov MCh, Grindler-Greimel HW, Wel-scher U: Zur Pharmakophysiologie isolierter neuro-glattmuskulärer Präparate aus Pyelo-ureter und Detrusor vesicae des Menschen. Beitr Urol, Basel, Karger. 1983, Vol 3. pp 188–201.

2 Michailov MCh, Martin D, Neu E, Prechter I, Gornik E: On the electrical and motor activity of the guinea-pig detrusor muscle: Patterns, stretch and temperature effects. Eur J Physiol 1991; Supp No 1 to Vol 419: R 98.

3 Neu E

Michailov MCh

Staehler G, Werner A

Jaud W: Zur Prüfung der pharmakologischen Wirksamkeit auf die Motorik von menschlichen Urogenital-Präparaten; in Streng H (ed): Bericht der Bayer Ges für Frauen-heilkunde

62. Tagung. Augsburg
Alete Wiss