

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS	4
1. EINLEITUNG	9
2. LITERATUR	11
2.1 GESAMTSTOFFWECHSEL UND ENERGIEHAUSHALT	11
2.2 ATP-SENSITIVE KALIUM-KANÄLE	16
2.2.1 <i>Vorkommen</i>	16
2.2.2 <i>Struktur von KATP-Kanälen</i>	16
2.2.3 <i>Kir-Proteine</i>	18
2.2.4 <i>SUR-Proteine</i>	18
2.2.5 <i>Kir-SUR-Kombinationen</i>	20
2.2.6 <i>Pharmakologische Eigenschaften von KATP-Kanälen</i>	21
2.2.7 <i>Elektrophysiologische Charakteristik der KATP-Kanäle</i>	23
2.2.8 <i>Regulation der ATP/NDP-sensitiven K⁺-Kanäle</i>	25
2.2.9 <i>Physiologische Rolle der ATP/NDP-sensitiven K⁺-Kanäle</i>	28
3. ZIELSTELLUNG DER ARBEIT	34
4. METHODEN	35
4.1 EXPERIMENTE IN VIVO	35
4.1.1 <i>Versuchstiere</i>	35
4.1.2 <i>Haltung</i>	35
4.1.3 <i>Adaptationsphase</i>	35
4.1.4 <i>Fütterung</i>	36
4.1.5 <i>Respirationskammer</i>	36
4.1.6 <i>Herzfrequenzmessung</i>	37
4.1.7 <i>Blutflussmessung</i>	37
4.1.8 <i>Infusionen</i>	40
4.1.9 <i>Blutproben</i>	40
4.2 EXPERIMENTE IN VITRO	41
4.2.1 <i>Gewebeproben</i>	41
4.2.2 <i>Zellpräparation</i>	42
4.2.3 <i>Glibenclamidbindungsanalysen</i>	43
4.2.4 <i>Analyse von Transkripten</i>	45
4.2.4.1 <i>Isolierung von Gesamt-RNA</i>	45
4.2.4.2 <i>RT-PCR-Reaktionsbedingungen und Produktanalyse</i>	46

5. VERSUCHSAUSWERTUNG UND STATISTIK	48
6. ERGEBNISSE	49
6.1 NICHTINVASIVE ERHEBUNGEN	49
6.1.1 <i>Reaktion des Gaswechsels auf unterschiedliche Mengen an umsetzbarer</i>	49
<i>Energie im Futter</i>	
6.1.1.1 O ₂ -Verbrauch	49
6.1.1.2 CO ₂ -Produktion	49
6.1.1.3 CH ₄ -Produktion	52
6.1.1.4 Thermogenese	52
6.1.1.5 Respirationsquotient	56
6.1.2 <i>Herzfrequenz</i>	56
6.1.2.1 Reaktion auf die Futteraufnahme	56
6.1.2.2 Reaktion auf die Aktivierung von KATP-Kanälen	58
6.2 INVASIVE ERHEBUNGEN	63
6.2.1 <i>Blutflussmessungen an der Saphenavene</i>	63
6.2.2 <i>Blutflussreaktion auf die Futteraufnahme</i>	63
6.2.3 <i>Blutflussreaktion auf Levromakalim</i>	64
6.2.4 <i>Zusammenfassender Überblick der Herzfrequenz und Blutflußreaktion</i>	67
<i>auf Behandlungen</i>	
6.2.5 <i>Glibenclamidbindungsanalysen</i>	68
6.2.5.1 Monozyten	68
6.2.5.2 Herz- und Saphenamyozyten	69
6.2.6 <i>Analyse von Transkripten, die Bestandteile der ATP-Kanäle kodieren</i>	71
7. DISKUSSION	74
8. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNGEN	80
9. SUMMARY	84
10. LITERATUR	86

TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Tabelle1	Kir- Typen in nativ auftretender SUR- Kombination	17
Tabelle2	Expression und Funktion von SUR- Formen	19
Tabelle3	Eigenschaften von K_{ATP} - Kanalformen	20
Tabelle4	Pharmakologische Eigenschaften von K_{ATP} - Kanälen	23
Tabelle5	Physiologische Regulatoren der K_{ATP} - Kanal- Aktivität in ventrikulären Myocyten	27
Tabelle6	Verabreichte tägliche Futtermenge	36
Tabelle7	Herstellung der Verdünnungsreihe für Glibenclamid- Bodipy zur Analyse der Bindungseigenschaften von Sulfonylharnstoff- rezeptoren auf der Zelloberfläche intakter Zellen	43
Tabelle8	Übersicht der Reaktionen der Herzfrequenz und des Blutflusses auf die Nahrungsaufnahme und durch pharmakologische Beeinflussung	67
Abbildung1	Apparatur, die zur Blutflussmessung verwendet wurde	38
Abbildung2	Basaler und futteraufnahmeinduzierter Sauerstoffverbrauch	50
Abbildung3	Basale und futteraufnahmeinduzierte Kohlendioxidproduktion	51
Abbildung4	Basale und futteraufnahmeinduzierter Methanproduktion	53
Abbildung5	Basale und futteraufnahmeinduzierte Thermogenese	55
Abbildung6	Basaler und futteraufnahmeinduzierter Respirationsquotient	57
Abbildung7	Basale und futteraufnahmeinduzierte Herzfrequenz	58
Abbildung8	Dosisabhängige Erhöhung der Herzfrequenz durch den K_{ATP} - Kanal-Öffner (KCO) Levromakalim und Reduktion der Wirkung durch den K_{ATP} -Kanal-Inhibitor (KCI) Glibenclamid nach einer Nüchternphase über Nacht	60
Abbildung9	Die futteraufnahmeinduzierte Herzfrequenz wird durch Levromacalim (Lev) in Abhängigkeit von der Zeit und von der Diät entweder reduziert oder potenziert	62

Abbildung10	Der Saphenablutfluß in Abhängigkeit von der Futterraufnahme, der Aktivierung von K_{ATP} -Kanälen durch Levromakalim (KCO) und der Diät	64
Abbildung11	Glibenclamidbindung durch Monozyten	70
Abbildung12	Glibenclamidbindung durch Herz- und Saphenamyozyten	71
Abbildung13	Analyse von Transkripten, die K_{ATP} - Kanal- Proteine kodieren, In RNA aus Ventrikelgewebe	73