

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Zusammenfassung	3
2. Einleitung und Problemstellung	4
3. Ergebnisse und Schlussfolgerungen	8
3.1. Spannungsabhängige Kalziumkanäle	8
3.1.1. Vorkommen von L-Typ-Kalziumkanälen in humanen arteriellen Gefäßmuskelzellen	8
3.1.2. Permeation von Ca^{2+} durch komplexe L-Typ-Kanäle und durch α_{1C} -Untereinheiten	9
3.1.3. Regulation von L-Typ-Kalziumkanälen durch G_i -Proteine und Proteinkinase C	10
3.1.4. Expression von L-Typ-Kanälen und Differenzierung von Gefäßmuskelzellen	11
3.1.5. Stellenwert der Untersuchungsergebnisse	12
3.2. Kaliumkanäle	13
3.2.1. Vorkommen und Charakterisierung von Kaliumströmen in humanen Gefäßmuskelzellen	13
3.2.2. Modulation von K_{ATP} - und K_{Ca} -Kanälen durch vasoaktive Wirkstoffe	14
3.2.3. Ca^{2+} -Sparks und K_{Ca} -Kanäle in Gefäßmuskelzellen humaner Koronararterien	15
3.2.4. Bedeutung von K_{Ca} -Kanälen, die durch Ryanodin-sensitive Ca^{2+} -Freisetzungskanäle des sarkoplasmatischen Retikulums reguliert werden	16
3.2.5. Stellenwert der Untersuchungsergebnisse	17
4. Danksagung	36
5. Erklärung	38
6. Lebenslauf	39

1. Zusammenfassung

Plasmalemmale Kalzium- und Kaliumkanäle sind wichtige Regulatoren der kontraktilen Kraft glatter Gefäßmuskelzellen. Bei Untersuchungen an einer Vielzahl nicht humaner glatter Muskelzellen wurden verschiedene Kalzium- und Kaliumkanaltypen identifiziert. Allerdings ist über das Vorkommen, die biophysikalisch-pharmakologischen Eigenschaften, Regulation, Bedeutung und differentielle Expression von spannungsabhängigen Kalzium- und Kaliumkanälen in humanen arteriellen Gefäßmuskelzellen noch wenig bekannt. In dieser Arbeit wurden spannungsabhängige Kalzium- und Kaliumkanalströme in frisch-isolierten Gefäßmuskelzellen humaner Koronararterien analysiert.

Die wichtigsten Ergebnisse waren: (1) Gefäßmuskelzellen humaner Koronararterien exprimieren funktionell aktive spannungsabhängige L-Typ-Kalziumkanäle. (2) Die hohe Permeationsrate von L-Typ-Kanälen in Lösungen mit physiologischer Ca^{2+} -Konzentration wird durch die α_1 -Kanaluntereinheit bestimmt. (3) L-Typ-Kanäle der C-Klasse werden durch G-Proteine und Proteinkinase C moduliert. (4) Die Expression von L-Typ-Kanälen in Gefäßmuskelzellen wird differentiell reguliert. (4) Vier diverse Kaliumkanalströme kommen in Gefäßmuskelzellen humaner Koronararterien vor: $I_{K(dr)}$, $I_{BK(Ca)}$, $I_{K(ATP)}$ und STOCs. (5) Spontane transiente Auswärtsströme (STOCs) werden durch Ca^{2+} -Sparks ausgelöst. (6) Ca^{2+} -Sparks entstehen durch Öffnung von Ca^{2+} -Freisetzungskanälen (Ryanodinrezeptoren) des sarkoplasmatischen Retikulums. (7) K_{ATP} -Kanäle fungieren als Zielstruktur für diverse endogene und synthetische Vasodilatoren. (8) Ca^{2+} -Sparks und STOCs bewerkstelligen die Feineinstellung des myogenen Gefäßtonus. (9) Der Ca^{2+} -Spark/STOC-Signalweg stellt potenziell ein neuartiger Angriffsort für Hormone und Pharmaka dar, über den der Gefäßtonus von geringlumigen Arterien beeinflusst werden kann.

Diese Ergebnisse tragen zum Verständnis der Bedeutung von plasmalemalen Ionenkanälen bei chronischen Gefäßerkrankungen wie Atherosklerose und Hypertonie bei und eröffnen möglicherweise neue therapeutische Möglichkeiten.

2. Einleitung und Problemstellung

Die kontraktile Kraft des arteriellen Gefäßmuskels wird wesentlich durch die *globale* intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration reguliert (Hathaway et al., 1991). Während Hormon-induzierte transiente Kontraktionen des Gefäßmuskels hauptsächlich durch die Freisetzung von Ca^{2+} aus intrazellulären Speichern durch Inositoltriphosphat (IP_3) und wahrscheinlich auch durch Ca^{2+} selbst reguliert werden (Somlyo et al., 1985; Hashimoto et al., 1986), hängt die anhaltende (d.h. tonische) Kontraktion der Gefäßmuskulatur maßgeblich von der Balance zwischen dem Ca^{2+} -Einstrom ins Zellinnere und der Ca^{2+} -Extrusion ab (siehe z.B. Hayashi et al., 1989, Nelson et al., 1990a). Mögliche membranäre Strukturen für den Ca^{2+} -Einstrom stellen spannungsabhängige Kalziumkanäle, rezeptoroperierte Ca^{2+} -permeable Kationenkanäle (ROCs) und der $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher dar. Ca^{2+} wird aus der glatten Muskelzelle durch die plasmalemmale Ca^{2+} -ATPase und den $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher transportiert (Van Breemen und Saida, 1989). Zwei Gruppen spannungsabhängiger Kalziumkanäle wurden bislang im animalischen arteriellen Gefäßmuskel identifiziert: (1) L-Typ- und (2) T-Typ-Kalziumkanäle (Daut et al., 1994). Der L-Typ-Kalziumkanal fungiert in den meisten Gefäßmuskelzellen als Hauptroute für den Ca^{2+} -Einstrom. Allerdings ist über das Vorkommen unterschiedlicher Typen von spannungsabhängigen Kalziumkanälen in humanen arteriellen Gefäßmuskelzellen, die Eigenschaften der Kanäle in Lösungen mit physiologischen Ca^{2+} -Konzentrationen, die Regulation der Kanäle durch vasoaktive Hormone, G-Proteine und sekundäre Botenstoffe sowie die differentielle Expression und das Verhalten der Kanäle unter physiologischen und pathologischen Bedingungen in der Gefäßwand wenig bekannt.

Ein wesentlicher Faktor der Regulation des arteriellen Gefäßtonus (und Durchmessers) ist das Membranpotenzial (Nelson et al., 1990a; Daut et al., 1994). Es reguliert die Muskelkontraktion hauptsächlich über Veränderungen des Ca^{2+} -Einstroms durch spannungsabhängige Kalziumkanäle. Das Membranpotenzial könnte den Ca^{2+} -Einstrom aber auch über den $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher regulieren oder die intrazelluläre Ca^{2+} -Freisetzung über die Spannungsabhängigkeit der Inositoltriphosphat-Produktion beeinflussen (Nelson et al., 1990a; Itoh et al., 1992; Ganitkevich und Isenberg, 1993). Der Ca^{2+} -Einstrom durch spannungsabhängige Kalziumkanäle hängt vom Membranpotenzial ab. Eine

Membrandepolarisation erhöht die Öffnungswahrscheinlichkeit spannungsabhängiger Kalziumkanäle. Diese Erhöhung führt zu einem vergrößerten Ca^{2+} -Einstrom, zum Anstieg der *globalen* intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration und folglich zur Vasokonstriktion. Eine Hyperpolarisation dagegen verringert den Ca^{2+} -Einstrom, das Gefäß dilatiert (Nelson und Quayle, 1995). Kaliumkanäle und Membranpotenzial beeinflussen sich gegenseitig. So werden verschiedene Kaliumkanäle durch eine Depolarisation der Gefäßmuskelzellen (hervorgerufen z.B. durch Ca^{2+} -Einstrom) geöffnet. Der dadurch induzierte auswärts gerichtete K^+ -Strom „bremst“ die Depolarisation und demzufolge die Vasokonstriktion. Die Blockade von Kaliumkanälen kann deshalb zur verstärkten Membrandepolarisation und Vasokonstriktion intakter Arterien führen (siehe z.B. Nelson und Quayle, 1995; Brayden und Nelson, 1992). Die Veränderung der Funktion der glattmuskulären Kalium- und spannungsabhängigen Kalziumkanäle kann somit in pathologische Zustände der Gefäßmuskulatur, wie Vasospasmus, Bluthochdruck, Ischämie u.a., einbezogen sein (Daut et al., 1994, Quayle et al., 1997).

Vaskuläre K^+ -Kanäle sind Zielstrukturen gefäßaktiver Hormone und Pharmaka. Synthetische Vasodilatoren, wie Pinacidil, Cromakalim und Minoxidil, stimulieren Kaliumkanäle. Endogene Vasodilatoren, wie beispielsweise Adenosin und "calcitonin-gene related peptide" (CGRP), öffnen Kaliumkanäle in nicht humanen arteriellen Gefäßmuskelzellen (Nelson et al., 1990b; Nelson und Quayle, 1995; Quayle et al., 1997)

Vier Gruppen von Kaliumkanälen wurden bisher in animalischen arteriellen Gefäßmuskelzellen identifiziert: (1) spannungsabhängige K^+ (K_V)-Kanäle, (2) Ca^{2+} -aktivierte K^+ (K_{Ca})-Kanäle, (3) ATP-abhängige K^+ -Kanäle und (4) einwärts gerichtete K^+ (K_{ir})-Kanäle (Abb. 2). Die Gruppen (1), (2) und (4) sind spannungsabhängige Kaliumkanäle (Nelson und Quayle, 1995).

Über das Vorkommen unterschiedlicher Typen von Kaliumkanälen in humanen arteriellen Gefäßmuskelzellen, die Regulation der Kanäle durch Pharmaka, endogene Vasodilatoren und lokale Ca^{2+} -Freisetzungssignale des sarkoplasmatischen Retikulums (Ca^{2+} -Sparks, „ Ca^{2+} -Quarks“) sowie deren Bedeutung für die kontraktile Gefäßfunktion ist wenig bekannt.

Die vorliegende Habilitationsschrift befasst sich mit folgenden Problemstellungen:

- 1) der Identifizierung unterschiedlicher Typen von spannungsabhängigen L-Typ-Kalziumkanälen in Gefäßmuskelzellen humaner Koronararterien,
- 2) den Permeationseigenschaften von L-Typ-Kanälen und der Rolle der α_1 -Untereinheit bei der Permeation,
- 3) der Regulation von L-Typ-Kalziumkanälen der C-Klasse durch G_i -Proteine und Proteinkinase C,
- 4) der differentiellen Expression von L-Typ-Kanälen in Gefäßmuskelzellen,
- 5) der Identifizierung und Charakterisierung unterschiedlicher Typen von Kaliumkanälen in humanen koronararteriellen Gefäßmuskelzellen,
- 6) der Modulation von K_{ATP} - und K_{Ca} -Kanälen in Gefäßmuskelzellen humaner Koronararterien durch vasoaktive Wirkstoffe,
- 7) den Eigenschaften von Ca^{2+} -Sparks in Gefäßmuskelzellen humaner Koronararterien und
- 8) der Bedeutung von K_{Ca} -Kanälen, die durch Ca^{2+} -Sparks reguliert werden.

Die eigenen Forschungsergebnisse zu diesen Teilthemen stelle ich in Form einer Monographie mit Originalarbeiten vor. Die Bedeutung der Ergebnisse diskutiere ich in Übersichtsarbeiten, die ich zu den Themen, teilweise mit der Unterstützung anderer Autoren, verfasst habe. Der deutschsprachige Text ist auf der Grundlage der neuen amtlichen Rechtschreibregeln geschrieben.

Literaturangaben anderer Arbeitsgruppen zu 2.:

Brayden, J.E., Nelson, M.T.: Regulation of arterial tone by activation of calcium-dependent potassium channels. *Science* **256**: 532-535, 1992.

Daut, J., Standen, N.B., Nelson, M.T.: The role of the membrane potential of endothelial and smooth muscle cells in the regulation of coronary blood flow. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **5**: 154-181, 1994.

Ganitkevich, V.Y., Isenberg, G.: Efficacy of peak Ca^{2+} -currents (I_{Ca}) as trigger of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -release in myocytes from the guinea pig coronary artery. *J. Physiol.* **484**: 287-306, 1995.

Hashimoto, T., Hirata, M., Itoh, T., Kanamura, Y., Kuriyama, H.: Inositol 1,4,5-trisphosphate activates pharmacomechanical coupling in smooth muscle of rabbit mesenteric artery. *J. Physiol.* **370**: 605-618, 1986.

Hathaway, D.R., March, K.L., Lash, J.A., Adam, L.P., Wilensky, R.L.: Vascular smooth muscle. A review of the molecular basis of contractility. *Circulation* **83**: 382-390, 1991.

Hayashi, K., Epstein, M., Loutzenhiser, R.: Pressure-induced vasoconstriction of renal microvessels in normotensive and hypertensive rats. *Circ. Res.* **65**: 1475-1484, 1989.

Itoh, T., Seki, N., Suzuki, S., Ito, S., Kajikura, J., Kuriyama, H.: Membrane hyperpolarization inhibits agonist-induced synthesis of inositol 1,4,5-trisphosphate in rabbit mesenteric artery. *J. Physiol.* **451**: 307-328, 1992.

Nelson, M.T., Patlak, J.B., Worley, J.F., Standen, N.B.: Calcium channels, potassium channels, and voltage dependence of arterial smooth muscle tone. *Am. J. Physiol.* **259**: C3-C18, 1990a.

Nelson, M.T., Huang, Y., Brayden, J.E., Hescheler, J., Standen, N.B.: Arterial dilations in response to calcitonin gene-related peptide involve activation of K⁺ channels. *Nature* **344**: 770-773, 1990b.

Nelson, M.T., Quayle, J.M.: Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. *Am. J. Physiol.* **268**: C799-C822, 1995.

Quayle, J.M., Nelson, M.T., Standen, N.B.: ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle. *Physiol. Rev.* **77**: 1165-1232, 1997

Somlyo, A.V., Bond, M., Somlyo, A.P., Scarpa, A.: Inositol trisphosphate-induced calcium release and contraction in vascular smooth muscle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **82**: 5231-5235, 1985.

Van Breemen, C., Saida, K.: Cellular mechanisms regulating [Ca²⁺]_i in smooth muscle. *Annu. Rev. Physiol.* **51**: 315-329, 1989.

Duden. Rechtschreibung der deutschen Sprache. 21., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage/hrsg. von der Dudenredaktion auf der Grundlage der neuen amtlichen Rechtschreibregeln. - Mannheim; Dudenverlag, 1996. ISBN 3-411-04011-4

3. Ergebnisse und Schlussfolgerungen

3.1. Spannungsabhängige Kalziumkanäle

3.1.1. Vorkommen von L-Typ-Kalziumkanälen in humanen arteriellen Gefäßmuskelzellen

Erst kürzlich wurden spannungsabhängige Kalziumkanäle direkt mit Hilfe der Patch-Clamp-Technik in humanen arteriellen Gefäßmuskelzellen untersucht. In unserem Arbeitskreis wurden spannungsabhängige Kalziumkanäle in frisch-isolierten Gefäßmuskelzellen humaner Koronararterien studiert. Dabei ließen sich Dihydropyridin-sensitive Kalziumkanalströme vom L-Typ nachweisen. Die Daten wurden in der Dissertationsschrift von Herrn Dr. rer. nat. Christian Ried veröffentlicht (1997) und decken sich mit zeitgleich publizierten Befunden einer französischen Arbeitsgruppe um Prof. Dr. S. Richard (1997). Es ist festzustellen, dass die Dichte der Kanäle erheblich vom Arterientyp und von der Spezies abhängt. Beispielsweise ist die Dichte von L-Typ-Kanälen (~4 Kanäle pro μm^2) in frisch-isolierten Gefäßmuskelzellen von Hirnarterien der Ratte 40fach höher als in koronararteriellen Gefäßmuskelzellen des Menschen (~1 Kanal pro $10 \mu\text{m}^2$) (zur Übersicht mit Literaturangaben siehe 3.1.5.). Aufgrund der geringen L-Typ-Kanal-Dichte erscheinen humane koronararterielle Zellen als wenig geeignet, um die Permeation von Ca^{2+} durch singuläre L-Typ-Kalziumkanäle der C-Klasse zu studieren.

Literaturangabe zu 3.1.1.

Quignard, J.F., Frapier, J.M., Harricane, M.C., Albat, B., Nargeot, J., Richard, S.: Voltage-gated calcium channel current in human coronary myocytes. Regulation by cyclic GMP and nitric oxide. *J. Clin. Invest.* **99**: 185-193, 1997.

Ried, C.: Kalzium- und Kaliumkanäle in humanen koronararteriellen Gefäßmuskelzellen. Dissertationsschrift. Humboldt-Universität zu Berlin, 1997.

3.1.2. Permeation von Ca²⁺ durch komplexe L-Typ-Kanäle und durch α_{1C} -Untereinheiten

L-Typ-Kanäle der C-Klasse bestehen aus der Pore-formierenden α_{1C} -Kanaluntereinheit und akzessorischen Hilfsuntereinheiten. Die Permeationsrate von Ca²⁺ durch singuläre Kalziumkanäle wurde bislang nicht unter physiologischen Bedingungen gemessen. In bisherigen konventionellen Einzelkanalregistrierungen wurden hohe Konzentrationen von divalenten Ladungsträgern (meist isomolares Ba²⁺) verwendet. In den vorliegenden Arbeiten wurden erstmals Ströme durch singuläre arterielle und neuroendokrine L-Typ-Kalziumkanäle der C-Klasse in Lösungen mit physiologischen divalenten Ladungsträgerkonzentrationen und bei physiologischen Membranpotenzialen gemessen. In den Messungen zeigte sich, dass arterielle und neuroendokrine L-Typ-Kanäle einheitliche Einzelkanalleitfähigkeiten in hohen und niedrigen Ba²⁺-Lösungen besitzen (ca. 25 pS mit 110 mM Ba²⁺ und ca. 10 pS mit 2 mM Ba²⁺). Der Einzelkanalstrom des arteriellen L-Typ-Kanals betrug 0,1 bis 0,3 pA in physiologischen Ca²⁺-Lösungen (2 mM) und bei physiologischen Membranpotenzialen (-60 mV bis -40 mV); die zugehörige Einzelkanalleitfähigkeit wurde mit 5,5 pS bestimmt. Gleichartige Befunde ergaben sich für α_{1C} -Untereinheiten, die in CHO9-Zellen stabil transfiziert und exprimiert wurden. Die Ergebnisse zeigen, dass L-Typ-Kanäle mit einer relativ hohen Rate von Ca²⁺ (ca. 1 Mill. Ca²⁺/s bei -40 mV und 36°C) permeiert werden. Die hohe Permeationsrate wird durch die α_1 -Kanaluntereinheit bestimmt. Die vorliegenden Messergebnisse erlauben theoretische Betrachtungen über den Ca²⁺-Einstrom durch L-Typ-Kanäle im arteriellen Gefäßmuskel unter physiologischen Membranpotenzialen und Ionenbedingungen.

Anlage zu 3.1.2.:

- a) **Gollasch, M., Hescheler, J., Quayle, J., Patlak, J., Nelson, M.T.:** Single Ca-channel currents from arterial smooth muscle at physiological calcium concentrations. *Am. J. Physiol.* **263**: C948-C952 (1992)
- b) **Gollasch, M., Ried, C., Liebold, M., Haller, H., Hofmann, F., Luft, F.C.:** High permeation of L-type calcium channels at physiological calcium concentrations: homogeneity and dependence on the α_1 subunit. *Am. J. Physiol.* **263**: C948-C952 (1996).

3.1.3. Regulation von L-Typ-Kalziumkanälen durch Gi-Proteine und Proteinkinase C

In diesem Teilthema wurden intrazelluläre Signalwege untersucht, die L-Typ-Kalziumkanäle der C-Klasse regulieren. Durch Einsatz von Antisense-Oligonukleotiden in Patch-Clamp-Versuchen wurde gezeigt, dass die hormonelle Aktivierung von G_{i2} -Proteinen zur Stimulation von L-Typ-Kalziumkanälen der C-Klasse in kultivierten GH₃-Zellen führen kann. Dieser Signalweg erfordert die gleichzeitige hormonelle Aktivierung von Proteinkinase C (vermutlich über $G_{q/11}$ -Proteine). Die Befunde bildeten die Voraussetzung für den Nachweis gleichartiger Signalwege zur Stimulation von L-Typ-Kalziumkanälen in Gefäßmuskelzellen durch andere Arbeitsgruppen. Diese Befunde und Zusammenhänge werden unter 3.1.5 diskutiert.

Anlage zu 3.1.3.

a) **Gollasch, M., Haller, H., Schultz, G., Hescheler, J.:** Thyrotropin-releasing hormone induces opposite effects on Ca^{2+} channel currents in pituitary cells by two pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88**: 10262-10266 (1991)

b) **Gollasch, M., Kleuss, C., Hescheler, J., Wittig, B., Schultz, G.:** G_{i2} and protein kinase C are required for thyrotropin-releasing hormone-induced stimulation of voltage-dependent Ca^{2+} channels in pituitary GH₃ cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**: 6265-6269 (1993)

3.1.4. Expression von L-Typ-Kanälen und Differenzierung von Gefäßmuskelzellen

Eine Vielzahl von Untersuchungen hat sich mit der Differenzierung von Gefäßmuskelzellen beschäftigt. Allerdings wurde bislang die differentielle Expression von Ionenkanälen in Gefäßmuskelzellen nicht ausreichend untersucht. In der folgenden Arbeit konnte für kultivierte Gefäßmuskelzellen gezeigt werden, dass die Anzahl von L-Typ-Kanälen (insbesondere die Anzahl der α_1 - und β_2 -Untereinheiten) direkt mit der Expression von glattmuskulärem α -Actin und schweren glattmuskulären Myosinketten korreliert. Retinolsäure bewirkte eine Redifferenzierung der Zellen und gleichzeitige Induktion von L-Typ-Kalziumkanälen. Die Ergebnisse zeigen, dass L-Typ-Kanäle als neuer Marker für den Differenzierungsgrad von Gefäßmuskelzellen fungieren könnten. Die differentielle Expression von Ionenkanälen könnte von physiologischer Bedeutung für Gefäßmuskelzellen sein und sich auf das Verhalten der Zellen unter pathophysiologischen Bedingungen auswirken.

Anlage zu 3.1.4.

a) **Gollasch, M., Haase, H., Ried, C., Lindschau, C., Miethke, A., Morano, I., Luft, F.C., Haller, H.:** Expression of L-type calcium channels depends on the differentiated state of vascular smooth muscle cells. *FASEB J.* **12:** 593-601 (1998).

3.1.5. Stellenwert der Untersuchungsergebnisse

Eine Übersicht über die Bedeutung der eigenen Untersuchungsergebnisse und den internationalen Kenntnisstand ist in der folgenden Publikation gegeben (Anlage zu 3.1.5.):

- a) **Gollasch, M., Nelson, M.T.:** Voltage-dependent Ca^{2+} channels in arterial smooth muscle cells. *Kidney Blood Pressure Res.* **20:** 355-371 (1997)

3.2. Kaliumkanäle

3.2.1. Vorkommen und Charakterisierung von Kaliumströmen in humanen Gefäßmuskelzellen

Die Diversität von Kaliumkanälen in animalischen Gefäßmuskelzellen ist groß. Allerdings existieren nur sehr wenige Untersuchungen zur Identifizierung von Kaliumkanälen in humanen Gefäßmuskelzellen. Im vorliegenden Teilthema wurden Kaliumkanalströme in frisch-isolierten Gefäßmuskelzellen humaner Koronararterien mit Hilfe der Patch-Clamp-Technik identifiziert und charakterisiert. Es wurden vier diverse Kaliumkanalströme detektiert: (1) ein verzögerter auswärtsgerichteter $K_{(dr)}$ -Strom ($I_{K(dr)}$), (2) ein Ca^{2+} -aktivierter K_{Ca} -Strom ($I_{K(Ca)}$), (3) ein ATP-abhängiger K_{ATP} -Strom ($I_{K(ATP)}$) und (4) spontane transiente Auswärtsströme (STOCs, „spontaneous transient outward currents“). Die Kaliumströme waren nicht uniform in den Zellen verteilt. Diese Befunde lassen vermuten, dass es unterschiedliche Populationen von Gefäßmuskelzellen in der Gefäßwand humaner Koronararterien gibt. Die identifizierten Kaliumkanalströme unterschieden sich in einigen Parametern von Kaliumströmen in nicht koronaren humanen Gefäßmuskelzellen. Diese Befunde sind von Bedeutung für die Entwicklung gefäß- und speziesspezifischer Pharmaka und das Verständnis der Regulation des Gefäßtonus durch endogene Wirkstoffe (z.B. PACAP 27) sowie pathophysiologischer Vorgänge im arteriellen Gefäßmuskel, wie beispielsweise ischämische Prekonditionierung.

Anlage zu 3.2.1.

a) **Gollasch, M., Ried, C., Bychkov, R., Luft, F.C., Haller, H.:** Potassium currents in human coronary artery vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* **78**: 676-689 (1996)

3.2.2. Modulation von K_{ATP} - und K_{Ca} -Kanälen durch vasoaktive Wirkstoffe

ATP-abhängige Kaliumkanäle (K_{ATP} -Kanäle) sind Zielstruktur für eine neue Klasse von gefäßaktiven Pharmaka, den s.g. Kaliumkanalöffnern (KCO). Die Wirkung dieser Pharmaka auf humane K_{ATP} -Kanäle ist nicht ausreichend untersucht. In den folgenden Arbeiten wurden Interaktionen von Pinacidil mit K_{ATP} -Kanälen in humanen Koronararterien untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass (1) Pinacidil K_{ATP} -Kanäle geringer Leitfähigkeit in Gefäßmuskelzellen humaner Koronararterien öffnet, (2) K_{ATP} -Kanäle in relativ geringer Dichte in humanen koronararteriellen Gefäßmuskelzellen vorkommen und (3) die Öffnung von K_{ATP} -Kanälen zur Relaxation von humanen Koronararterien führt. In den Untersuchungen zeigte sich, dass Pinacidil ebenfalls Ca^{2+} -aktivierte (K_{Ca}) Kaliumkanäle öffnet und somit ein nichtselektiver KCO in humanen Koronararterien ist. In weiteren Untersuchungen wurde gezeigt, dass die Öffnung von K_{Ca} -Kanälen zur Relaxation von humanen Koronararterien durch Nitrate beiträgt.

Anlage zu 3.2.2.

- a) **Gollasch, M., Bychkov, R., Ried, C., Behrendt F., Scholze, S., Luft, F.C., Haller, H.:** Pinacidil relaxes porcine and human coronary arteries by activating ATP-dependent potassium channels in smooth muscle cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **275:** 681-692 (1995)
- b) **Bychkov, R., Gollasch, M., Ried, C., Luft, F.C., Haller, H.:** Effects of pinacidil on Ca^{2+} -activated and ATP-dependent K^+ channels in human coronary artery vascular smooth muscle cells. *Am. J. Physiol.* **273:** C161-C171 (1997)
- c) **Bychkov, R., Gollasch, M., Steinke, T., Ried, C., Luft, F.C., Haller, H.:** Calcium-activated potassium channels and nitrate-induced vasodilation of human coronary arteries. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **285:** 293-298 (1998)

3.2.3. Ca²⁺-Sparks und K_{Ca}-Kanäle in Gefäßmuskelzellen humaner Koronararterien

Ca²⁺-Sparks sind intrazellulär lokalisierte Ca²⁺-Transienten, die durch Öffnung von Ryanodin-sensitiven Ca²⁺-Freisetzungskanälen (Ryanodinrezeptoren) des sarkoplasmatischen Retikulums entstehen. Diese Ca²⁺-Signale öffnen kolokalisierte Ca²⁺-aktivierte (K_{Ca}) Kaliumkanäle in der Plasmamembran und induzieren dadurch s.g. STOCs („spontaneous transient outward currents“) in verschiedenen animalischen glattmuskulären Zellen. In diesem Teilthema wurden Ca²⁺-Sparks und STOCs in Gefäßmuskelzellen humaner Koronararterien untersucht. Es wurde gezeigt, dass Ca²⁺-Sparks/STOCs in humanen koronararteriellen Zellen vorkommen. Humane Ca²⁺-Sparks/STOCs unterscheiden sich in einigen Eigenschaften und insbesondere in ihrer Regulation von animalischen Zellen erheblich. Indirekt wurde der Nachweis geführt, dass Ca²⁺-Sparks/STOCs in humanen koronararteriellen Zellen durch den plasmalemalen Na⁺/Ca²⁺-Austauscher reguliert werden. Die Ergebnisse lassen die Existenz einer funktionellen Membranmikrodomäne vermuten, die aus einem L-Typ-Kanal, multiplen K_{Ca}-Kanälen, multiplen Ryanodinrezeptoren und einem/mehreren Na⁺/Ca²⁺-Austauscher/n besteht.

Anlage zu 3.2.3.

- a) **Bychkov, R., Gollasch, M., Ried, C., Luft, F.C., Haller, H.:** Regulation of spontaneous transient outward potassium currents in human coronary arteries. *Circulation* **95**: 503-510 (1997)
- b) **Fürstenau, M., Löhn, M., Luft, F.C., Haller, H., Gollasch, M.:** Calcium sparks in human coronary artery smooth muscle cells resolved by confocal imaging. *J. Hypertens.* **18**: 1215-1222 (2000)

3.2.4. Bedeutung von K_{Ca} -Kanälen, die durch Ryanodin-sensitive Ca^{2+} -Freisetzungskanäle des sarkoplasmatischen Retikulums reguliert werden

Andere Arbeitsgruppen haben vermutet, dass Ca^{2+} -Sparks/STOCs gefäßrelaxierend wirken. Allerdings ist dieser Mechanismus nicht ausreichend belegt. In einem postnatalen Entwicklungsmodell wurde die Bedeutung von Ca^{2+} -Sparks und STOCs für die Regulation des myogenen Tonus von geringlumigen Hirnarterien untersucht. Es wurde gezeigt, dass L-Typ-Kanäle, Ca^{2+} -Spark-generierende Ryanodinrezeptoren und K_{Ca} -Kanäle als funktionelle Einheit operieren, die die Feineinstellung des myogenen Tonus bewerkstelligt. Während der Anstieg der *globalen* intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration ($[Ca^{2+}]$) zur Vasokonstriktion führt, bewirken *lokale* Ca^{2+} -Sparks eine Vasodilatation durch Öffnung von K_{Ca} -Kanälen. In Hirnarterien der Ratte bewirken die *globale* intrazelluläre $[Ca^{2+}]$ -Konzentration *per se* und eine Ca^{2+} -Spark-Frequenz von $<10^{-2}$ Hz keine ausreichende K_{Ca} -Kanalaktivität, um den myogenen Tonus zu regulieren.

Anlage zu 3.2.4.

a) **Gollasch, M., Wellman, G. C., Knot, H. J., Jaggar, J. H., Damon D. H., Bonev, A. D., Nelson, M. T.:** Ontogeny of local SR calcium signals in cerebral arteries. Ca^{2+} sparks as elementary physiological events. *Circ. Res.* **83**: 1104-1114 (1998)

3.2.5. Stellenwert der Untersuchungsergebnisse

Eine Übersicht über die Bedeutung der eigenen Untersuchungsergebnisse und den internationalen Kenntnisstand ist in den folgenden Publikationen gegeben:

- a) **Gollasch, M.:** Potassium channels in the coronary circulation. In: Potassium channels in cardiovascular biology. Eds. S.L. Archer and N.J. Rusch, *Kluwer, New York*, S. 591-615 (2001). ISBN 0-306-46402-0
- b) **Gollasch, M., Löhn, M., Fürstenau, M., Nelson, M.T., Luft, F.C., Haller, H.:** Ca²⁺ channels, "quantized" Ca²⁺ release, and differentiation of myocytes in the cardiovascular system. *J. Hypertens.* 18: 989-998 (2000).

Beide Arbeiten finden sich auf den Seiten 18 bis 35 und in der Anlage zu 3.2.5.

5. Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mir bei der Anfertigung der Arbeit geholfen haben.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. M. T. Nelson und seinen Mitarbeitern, die mir die Möglichkeit zur Durchführung von Einzelkanalexperimenten an hirnarteriellen Gefäßmuskelzellen an der University of Vermont, USA, gaben. Insbesondere danke ich Herrn Dr. J. M. Quayle für die Vermittlung der Methode der arteriellen Zellisolation von Hirnarterien des Kaninchens und Herrn Prof. Dr. J. B. Patlak für die Überlassung eines Computerprogramms zur Mittelwert-Varianz-Analyse von Einzelkanaldaten. Ohne die Unterstützung von Herrn Prof. Dr. med. habil. E. Schubert, Institut für Physiologie der Humboldt-Universität zu Berlin, wäre es mir nicht möglich gewesen, das dargelegte Forschungsgebiet zu entdecken und im Einklang mit Lehrverpflichtungen konsequent zu verfolgen.

Herrn Prof. Dr. med. J. Hescheler und Herrn Prof. Dr. med. G. Schultz möchte ich für die Möglichkeit der Untersuchungen zur G-Protein-vermittelten Regulation von spannungsabhängigen Kalziumkanälen in kultivierten Zellen am Institut für Pharmakologie der Freien Universität Berlin danken. Insbesondere danke ich ihnen für viele wertvolle Ratschläge und Diskussionen sowie für die frühzeitige Vermittlung von Grundzügen eines erfolgsorientierten wissenschaftlichen Arbeitsstils. Frau Dr. C. Kleuss und Herrn Prof. Dr. Wittig danke ich für das Design und die Beschaffung von Antisense-Oligonukleotiden. Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. F. Hofmann, Pharmakologisches Institut der TU München, für die Bereitstellung von CHOC9-Zellen.

Herrn Dr. R. Bychkov danke ich für die Hilfe bei einigen Kaliumstrommessungen an humanen koronararteriellen Zellen. Dr. M. Liebold, Dr. C. Ried, Dr. F. Behrendt, Dr. Scholze, T. Steinke und M. Fürstenau haben ihre Doktorarbeiten im Patch-Clamp-Labor der Franz-Volhard-Klinik angefertigt und mit ihren Forschungsergebnissen zum Gelingen der Habilitationsschrift beigetragen. Mein Dank gilt Herrn Dr. M. Löhn für die Anfertigung von einigen Abbildungen für eine Übersichtsarbeit.

Herr Prof. Dr. A. D. Bonev hat mich bei der Durchführung von K_{Ca} -Strommessungen an neonatalen Gefäßmuskelzellen unterstützt; die Herren Prof. Dr. J. H. Jaggar und Prof. Dr. G. C. Wellman waren bei den Ca^{2+} -Spark-Messungen in intakten Arterien behilflich. Gemeinsam mit Herrn Prof. Dr. H. J. Knot habe ich die Messungen der intrazellulären Kalziumkonzentration und des Durchmessers von intakten Hirnarterien der Ratte durchgeführt.

Frau Dr. H. Haase, Frau Dr. A. Miethke und Herrn C. Lindschau danke ich für die Durchführung von Bindungsstudien und Westernblots zur Korrelation von Kalziumkanalexpression und Differenzierung von Gefäßmuskelzellen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. F. C. Luft für die dargelegte Diskussion und die konstruktiven Bemerkungen bei der Niederschrift der Habilitationsschrift. Ich danke Herrn Prof. Dr. med. F. C. Luft und Herrn Prof. Dr. Hermann Haller für ihre Unterstützung und ihr Engagement bei der Schaffung von Arbeitsbedingungen, die eine fundierte klinische Ausbildung und erfolgreiche Forschungstätigkeit an einer Universitätsklinik ermöglichen.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie für ihr Verständnis.

4. Erklärung

Ich versichere hiermit, dass

1. keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
2. ich weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren angemeldet oder durchgeführt habe,
3. ich die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen habe, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
4. mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den

Graduierungsarbeiten

- 1988 Diplom-Arbeit am Vishnevsky-Institut für Chirurgie der Akademie der Medizinischen Wissenschaften, Moskau, Leitung: Prof. Dr. B. I. Khodorov, Abschluss: Diplom-Biophysiker (1988)
Thema: "Die kardiodepressive Wirkung von PAF auf die elektrische und mechanische Aktivität des Meerschweinchenmyokards" (in russisch)
- 1986-1990 Medizinische Doktorarbeit am Physiologischen Institut der Charité, Humboldt- Universität Berlin
Leitung: Prof. Dr. med. habil. E. Schubert, Promotion zum Dr. med. (1990)
Thema: "Wirkungsmechanismen des Plättchen-aktivierenden Faktors am Meerschweinchenmyokard"
- 1995 Naturwissenschaftliche Doktorarbeit am Institut für Biologie/Biophysik der Humboldt-Universität zu Berlin, Leitung: Prof. Dr. rer. nat. A. Herrmann
Promotion zum Dr. rer. nat. (1995).
Thema: "Elementare Ströme durch neuroendokrine und arterielle L-Typ-Kalziumkanäle unter physiologischen Ba²⁺- und Ca²⁺-Konzentrationen"

Preise

- 1999 Carl-Ludwig-Preis der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie
- 1999 Dieter-Klaus-Förderpreis der Deutschen Hochdruckliga, Deutschen Gesellschaft für Hypertonie

Publikationen

- Vornovitsky, E.G., Ignatieva, V.B., Gollasch, M., Kulikov, V.I., Lipatkina, L.Yu., Khodorov, B.I.: Cardiodepressor action of platelet activating factor. **Bull. Exp. Biol. Med.** **107** (1): 27-30 (1989)
- Vornovitsky, E.G., Ignatieva, V.B., Gollasch, M., Kulikov, V.I., Kuznetsova, T.I., Khodorov, B.I.: PAF - antagonist interaction in guinea pig atrial myocardium. **Bull. Exp. Biol. Med.** **108** (8): 137-139 (1989)
- Vornovitsky, E.G., Kobrinsky, E.M., Gollasch, M., Ignatieva, V.B., Kukushkin, N.I., Filippov, A.K., Porotikov, V.I.: The blocking effects of platelet-activating factor (PAF) on the calcium current in atrial fibres of frog and guinea pig. **Bull. Exp. Biol. Med.** **108** (12): 643-646 (1989)
- Gollasch, M., Ignatieva, V., Kobrinsky, E., Vornovitsky, E., Zaborovskaya, L.: Electrophysiological mechanisms responsible for the action of PAF in guinea-pig myocardium. Relation to the putative membrane signalling processes of PAF. **J. Lipid Med.** **3**: 139-159 (1991)

- Gollasch, M., Hescheler, J., Spicher, K., Klinz, F.-J., Schultz, G., Rosenthal, W.: Inhibition of Ca^{2+} channels via α_2 -adrenergic and muscarinic receptors in pheochromocytoma (PC12) cells. **Am. J. Physiol.** **260** (29): C1282-C1289 (1991)
- Offermanns, S., Gollasch, M., Hescheler, J., Spicher, K., Schmidt, A., Schultz G., Rosenthal, W.: Carbachol inhibits voltage-dependent Ca^{2+} currents and stimulates binding of [α^{32}]GTP azidoanilide to G protein α -subunits in GH₃ cells. **Molecular Endocrinology** **5**: 995-1002 (1991)
- Gollasch, M., Haller, H., Schultz, G., Hescheler, J.: Thyrotropin-releasing hormone induces opposite effects on Ca^{2+} channel currents in pituitary cells by two pathways. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** **88**: 10262-10266 (1991)
- Kleppisch, T., Ahnert-Hilger, G., Gollasch, M., Spicher, K., Hescheler, J., Schultz, G., Rosenthal, W.: Inhibition of voltage-dependent Ca^{2+} channels via α_2 -adrenergic and opioid receptors in cultured bovine adrenal chromaffin cells. **Pflügers Arch. - European J. Physiol.** **421**: 131-137 (1992)
- Gollasch, M., Hescheler, J., Quayle, J., Patlak, J., Nelson, M.T.: Single Ca-channel currents from arterial smooth muscle at physiological calcium concentrations. **Am. J. Physiol.** **263**: C948-C952 (1992)
- Gollasch, M., Kleuss, C., Hescheler, J., Wittig, B., Schultz, G.: G_{i2} and protein kinase C are required for thyrotropin-releasing hormone-induced stimulation of voltage-dependent Ca^{2+} channels in pituitary GH₃ cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** **90**: 6265-6269 (1993).
- Gollasch, M., Kleppisch, T., Krautwurst, D., Lewinsohn, D., Linke, L., Hescheler, J.: Involvement of a pertussis toxin-sensitive G-protein in the inhibition of inwardly-rectifying K⁺ currents by platelet-activating factor in guinea-pig atrial cardiomyocytes. **Mediators of Inflammation** **3**: 45-51 (1994).
- Gollasch, M., Haller, H.: Multiple pathways for ATP-induced intracellular calcium elevation in undifferentiated pheochromocytoma (PC12) cells. **Renal Physiol. Biochem.** **18**: 57-65 (1995)
- Gollasch, M., Bychkov, R., Ried, C., Behrendt, F., Scholze, S., Luft, F.C., Haller, H.: Pinacidil relaxes porcine and human coronary arteries by activating ATP-dependent potassium channels in smooth muscle cells. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** **275**: 681-692 (1995)
- Gollasch, M., Ried, C., Bychkov, R., Luft, F.C., Haller, H.: Potassium currents in human human coronary artery vascular smooth muscle cells. **Circ. Res.** **78**: 676-689 (1996)
- Gollasch, M., Ried, C., Liebold, M., Haller, H., Hofmann, F., Luft, F.C.: High permeation of L-type calcium channels at physiological calcium concentrations: homogeneity and dependence on the α_1 subunit. **Am. J. Physiol.**, **263**: C948-C952 (1996).
- Bruch, L., Bychkov, R., Kästner, A., Ried, C., Gollasch, M., Baumann, G., Luft, F.C., Haller, H.: Pituitary adenylate cyclase activating peptides relax human coronary arteries by activating K_{ATP} and K_{Ca} channels in smooth muscle cells. **J. Vasc. Res.** **34**: 11-18 (1997)

- Bychkov, R., Gollasch, M., Ried, C., Luft, F.C., Haller, H.: Regulation of spontaneous transient outward potassium currents in human coronary arteries. **Circulation** 95: 503-510 (1997)
- Bychkov, R., Gollasch, M., Ried, C., Luft, F.C., Haller, H.: Effects of pinacidil on Ca²⁺-activated and ATP-dependent K⁺ channels in human coronary artery vascular smooth muscle cells. **Am. J. Physiol.** 273: C161-C171 (1997)
- Gollasch, M., Nelson, M.T.: Voltage-dependent Ca²⁺ channels in arterial smooth muscle cells. **Kidney Blood Pressure Res.** 20: 355-371 (1997)
- Bychkov, R., Gollasch, M., Steinke, T., Ried, C., Luft, F.C., Haller, H.: Calcium-activated potassium channels and nitrate-induced vasodilation of human coronary arteries. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** 285: 293-298 (1998).
- Gollasch, M., Haase, H., Ried, C., Lindschau, C., Miethke, A., Morano, I., Luft, F.C., Haller, H.: Expression of L-type calcium channels depends on the differentiated state of vascular smooth muscle cells. **FASEB J.** 12: 593-601 (1998).
- Bruch, L., Rubel, S., Kästner, A., Gellert, K., Gollasch, M., Witt, C.: Pituitary adenylate cyclase activating peptides relax human pulmonary arteries by activating K_{ATP} and K_{Ca} channels in smooth muscle cells. **Thorax** 53: 586-587 (1998).
- Jaggar, J.H., Wellman, G.C., Heppner, T.J., Porter, V.A., Perez, G.J., Knot, H.J., Gollasch, M., Kleppisch, T., Rubart, M., Stevenson, A.S., Lederer, W.J., Bonev, A.D., Nelson, M.T.: Ca²⁺ channels, ryanodine receptors, and Ca²⁺-activated K⁺ channels: A functional unit for regulating arterial tone. **Acta Scand. Physiol.** 164: 577-588 (1998)
- Gollasch, M., Wellman, G. C., Knot, H. J., Jaggar, J. H., Damon D. H., Bonev, A. D., Nelson, M. T.: Ontogeny of local SR calcium signals in cerebral arteries. Ca²⁺ sparks as elementary physiological events. **Circ. Res.** 83: 1104-1114 (1998)
- Luft, U.C., Bychkov, R., Gollasch, M., Rollet, J.B., Hofmann, F., Haller, H., Luft, F.C.: Farnesol blocks L-type Ca²⁺ channels targeting the α_{1C} -subunit. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology** 19:959-966 (1999).
- Gollasch, M., Löhn, M., Fürstenau, M., Nelson, M.T., Luft, F.C., Haller, H.: Ca²⁺ channels, "quantized" Ca²⁺ release, and differentiation of myocytes in the cardiovascular system. **J. Hypertens.** 18: 989-998 (2000).
- Maasch, C., Wagner, S., Lindschau, C., Alexander, G., Buchner, K., Gollasch, M., Luft, F.C., Haller, H. Protein kinase C α targeting is regulated by temporal and spatial changes in intracellular free calcium concentration [Ca²⁺]_i. **FASEB J.** 14: 1653-1663 (2000)
- Fürstenau, M., Löhn, M., Luft, F.C., Haller, H., Gollasch, M.: Calcium sparks in human coronary artery smooth muscle cells resolved by confocal imaging. **J. Hypertens.** 18: 1215-1222 (2000).
- Löhn, M., Bychkov, R., Fürstenau M., Quass, P., Lindschau C., Ziegler, E., Kunzendorf, U., Gollasch, M., Luft, F.C., Haller, H.: PSGL-1 induces opening of chloride channels and changes in cell volume via tyrosine phosphorylation. **Am. J. Physiol.** (2000) In Revision.
- Löhn, M., Fürstenau, M., Sagach, V., Elger, M. Schulze, W., Luft, F.C., Haller, H., Gollasch,

M.: Ignition of Ca²⁺ sparks in arterial and cardiac muscle through caveolae. **Circ. Res.** (2000). In Revision.

Plüger, S., Faulhaber, J., Fürstenau, M., Löhn, M., Waldschütz, R., Gollasch, M., Haller, H., Luft, F.C., Ehmke, H., Pongs, O. Mice with disrupted BK channel β 1 subunit gene feature abnormal Ca²⁺ sparks/STOC coupling and elevated blood pressure. **EMBO J.** (2000). In Revision.

Übersichtsarbeiten, Buchartikel, Klinische Berichte:

Gollasch, M., Ignatieva, V.B., Kobrinsky, E.M., Vornovitsky, E.G.: On the mechanisms of action of PAF on the myocardium. *Bratisl. Lek. Listy* **92**: 159-164 (1991)

Kleppisch, T., Gollasch, M., Lewinsohn, D., Dichtl, I., Linke, L., Hescheler, J.: Spannungsabhängige Ca-Kanäle: G-Protein-vermittelte Modulation durch Hormone, Transmitter und Mediatoren. *Wiss. Zeitschrift der Humboldt-Univ. zu Berlin* **41** (3):15-22 (1992)

Linke, L., Lewinsohn, D., Gollasch, M., Kleppisch, T.: Kardioprotektion durch Radikalfänger bzw. Inhibitoren der Arachidonsäure-Kaskade. *Wiss. Zeitschrift der Humboldt-Univ. zu Berlin* **41** (3): 89-94 (1992)

Gollasch, M.: Relaxation des arteriellen Gefäßmuskels durch Ca²⁺-Sparks. *Futura-The Journal of the Boehringer Ingelheim Fonds* 2/96: 151-154 (1996)

Gollasch, M., Ried, C., Bychkov, R., Luft, F.C., Haller, H.: Aktivierung von K_{ATP}-Kanälen kleiner Leitfähigkeit und BK_{Ca}-Kanälen durch Pinacidil in frisch isolierten Gefäßmuskeln humaner Koronararterien. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 26 (4): 159-163 (1997)

Gollasch, M., Haase, H., Ried, C., Lindschau, C., Miethke, A., Morano, I., Luft, F.C., Haller, H.: Expression of L-type calcium channels depends on the differentiated state of vascular smooth muscle cells. *Nova Acta Leopoldina* 75 (302): 103-104 (1997).

Gollasch, M.: A trek to academic eldorado - the U.S.A. (Trek ins Wissenschaftsdorado USA). In: Grenzelose Wissenschaft. 20 Jahre Feodor Lynen-Programm. Hrsg.: Alexander von Humboldt-Stiftung. Bonn-Bad Godesberg, S. 44-47 (1999). ISBN: 3-00-005106-6

Gollasch, M., Heller, K.: Linksseitig verlaufende Vena cava inferior. *Dtsch. med. Wschr.* 125: 741-745 (2000)

Gollasch, M., Löhn, M., Fürstenau, M., Nelson, M.T., Luft, F.C., Haller, H.: Ca²⁺ channels, Ca²⁺ sparks, and regulation of arterial smooth muscle function. *Z. Kardiol.* 89: Suppl. 2, II/15-19 (2000)

Gollasch, M.: Potassium channels in the coronary circulation. In: Potassium channels in cardiovascular biology. Eds. S.L. Archer and N.J. Rusch, *Kluwer, vormalis Plenum Press, New York* (2001) Im Druck.