

1. Einleitung

1.1 Bedeutung der arteriellen Hypertonie / Gegenstand dieser Arbeit

Im Laufe vieler Jahrzehnte hat sich das Bild der häufigen Erkrankungen in unserer Bevölkerung grundlegend gewandelt. Während früher infektiöse Krankheiten im Vordergrund standen, sind es heutzutage kardiovaskuläre Erkrankungen. Im Hinblick darauf, ist die arterielle Hypertonie als einer der bedeutsamsten Risikofaktoren international anerkannt worden. Entscheidende Folge der arteriellen Hypertonie ist die generalisierte Arteriosklerose, die für etwa die Hälfte der Gesamtmorbidität und - mortalität in den Industrieländern verantwortlich ist, wobei dabei kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und renale sowie seltener auch peripher arterielle Komplikationen eine entscheidende Rolle spielen. Im Gegensatz zu vielen anderen Risikofaktoren kann eine arterielle Hypertonie durch in der Praxis nahezu überall verfügbare Verfahren diagnostiziert werden. Außerdem besteht bei einer Erhöhung des Blutdrucks die Möglichkeit diesen durch verschiedene medikamentöse wie auch nicht – medikamentöse Maßnahmen zu senken und damit auch die Komplikationsrate effektiv zu reduzieren. Trotz multipler Untersuchungen und großer Fortschritte in der Klärung der Ursachen der arteriellen Hypertonie sind jedoch hinsichtlich der Pathophysiologie noch viele Fragen offen. Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung des Einflusses komplexer Dinukleosidpolyphosphate auf die Gefäßregulation als möglicherweise potentielle Generatoren in der Genese der arteriellen Hypertonie.

1.2 Folgeerkrankungen der arteriellen Hypertonie

1.2.1 Linksherzhypertrophie, Herzinsuffizienz, Koronare Herzkrankheit

Die resultierenden Erkrankungen im Einzelnen sind hypertensive Herzerkrankungen in Form von muskulärer oder koronarer Herzinsuffizienz. Chronische Druckbelastungen können langfristig zur Entwicklung einer Myokardhypertrophie und daraus folgend einer Relaxations- und Compliancestörung führen. Diese wiederum endet häufig mit einer diastolischen Herzinsuffizienz. An einer diastolischen Herzinsuffizienz leiden ca. 30% aller Patienten mit Herzinsuffizienz (Vasan, Benjamin et al. 1995). Je nach Schweregrad der Myokardhypertrophie liegt die 10-Jahressterblichkeit bei Hypertonikern

- 1% bei Hypertonie ohne Myokardhypertrophie
- 6% bei Wandverdickungen ohne signifikante Erhöhung der Myokardmasse
- 10% bei Myokardhypertrophie und Zunahme der linksventrikulären Masse
- 24% bei exzentrischer und konzentrischer Hypertrophie (Koren, Devereux et al. 1991).

Ätiologisch beteiligt an der Ausbildung der myokardialen Hypertrophieprozesse sind neben der Druckbelastung auch eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems, des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems und der Einfluß verschiedener Wachstumsfaktoren. Außer letztgenannten Effekten kommt es auch zu einer hypertensiven Makro- sowie Mikroangiopathie.

1.2.2 Zerebrovaskuläre Erkrankungen

Unterschieden werden hierbei transitorische ischämische Attacken (TIA), Hirninfarkte, subarachnoidale und intrazerebrale Massenblutungen und die hypertensive Enzephalopathie. Etwa 20% der Patienten mit arterieller Hypertonie sterben an diesen Komplikationen, wobei Massenblutungen häufiger zum Tode führen als Ischämien oder Enzephalopathien. Die Hochdruckenzephalopathie ist Folge einer akuten Blutdrucksteigerung mit Durchbrechen der Autoregulation der Hirndurchblutung und findet sich somit häufig bei hypertensiver Entgleisung, bei Phäochromozytomkranken oder bei abruptem Absetzen antihypertensiver Pharmaka. Klinisch ist hier das Auftreten jedes neurologischen Symptoms wie zum Beispiel Kopfweg, Erbrechen, Krämpfe oder Sehstörungen möglich. Bei chronischer Hypertonie finden sich vor allem im Bereich der Stammganglien multiple kleine „lakunäre“ Infarkte im Rahmen einer subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie. Klinisch äußert sich diese initial häufig

unauffällig. Im fortgeschrittenen Stadium steht dann eventuell eine Multiinfarktdemenz im Vordergrund. Es konnte gezeigt werden, daß die Hypertonie als wichtigster zerebrovaskulärer Risikofaktor mit dem Auftreten von Hirnleistungsstörungen und Demenz korreliert ist (Launer, Masaki et al. 1995). Vor allem die vaskuläre Demenz, aber auch das Entstehen einer Alzheimer-Demenz wurde gehäuft bei Patienten mit Hypertonie beobachtet (Forette, Seux et al. 1998).

1.2.3 Renale Erkrankungen

Bei über 10% aller Dialysepatienten verursacht eine arterielle Hypertonie die terminale Niereninsuffizienz. Deshalb muss gerade bei Nierenerkrankungen die gute Einstellung des Blutdruckes ein wichtiges Ziel sein, da die arterielle Hypertonie bei Niereninsuffizienz der am besten gesicherte Progressionsfaktor ist (Klag, Whelton et al. 1996). Verlaufsformen der Nierenschädigung als Folge der arteriellen Hypertonie sind die benigne und die maligne Nephrosklerose. Die hypertensive Nephropathie verläuft in drei Stadien:

- Mikroalbuminurie (30 – 300 mg/d)
- Benigne hypertensive Nephrosklerose mit Albuminurie > 300 mg/d
- Arterio – arteriolosklerotische Schrumpfnieren mit Niereninsuffizienz.

Eine Vorstellung bei einem Nephrologen wird bei einem Kreatininwert über 1,5 mg/dl bei Frauen bzw. über 2,0 mg/dl bei Männern oder bei einer Proteinurie über 1g/d empfohlen (Obrador and Pereira 1998).

1.2.4. Weitere Erkrankungen

Nicht zuletzt birgt sich unter dem Patientenkollektiv der Hypertoniker ein erhöhtes Risiko für die periphere arterielle Verschlusskrankheit, Aortenaneurysmen und Aortendissektionen.

1.3 Definition / Epidemiologie der arteriellen Hypertonie

Unter arterieller Hypertonie versteht man eine chronische Erhöhung des systemischen arteriellen Blutdrucks multifaktorieller Genese, die eine erhöhte kardiovaskulär bedingte Mortalität zur Folge hat. Entsprechend der WHO / ISH – Definition liegt bei Blutdruckwerten von 140 mmHg systolisch und / oder 90 mmHg diastolisch eine arterielle Hypertonie vor (Tabelle 1).

Tabelle 1: Definition und Klassifikation von Blutdruckbereichen in mmHg (WHO / ISH Guidelines-Subcommittee)

| Blutdruck (mmHg) | Systolischer Blutdruck (mmHg) | Diastolischer Blutdruck (mmHg) |
|---|-------------------------------|--------------------------------|
| Optimal | < 120 | < 80 |
| Normal | < 130 | < 85 |
| Hoch normal | 130 – 139 | 85 – 89 |
| Bluthochdruck | | |
| Stadium 1 (mild) | 140 – 159 | 90 – 99 |
| Stadium 2 (mittelschwer) | 160 – 179 | 100 – 109 |
| Stadium 3 (schwer) | > 180 | >110 |
| Isolierte systolische Hypertonie | > 140 | < 90 |
| Untergruppe systolische Grenzwerthypertonie | 140 – 149 | < 90 |

Die genannten Definitionen gehen von Ruheblutdruckwerten im Sitzen oder Liegen aus. Eine einmalige Blutdruckerhöhung ist für die Diagnose einer arteriellen Hypertonie nicht ausreichend. Die genannten Werte müssen vielmehr bei mehrfachen Messungen zu verschiedenen Zeiten erhoben werden. Die verschiedenen Formen der Blutdruckerhöhung lassen sich in die isolierte systolische beziehungsweise isolierte diastolische oder die kombinierte systolisch – diastolische Hypertonie einteilen. Weiterhin klassifiziert werden die labile oder belastungsabhängige Hypertonie, die stabile oder dauerhafte Hypertonie sowie die Hypertensive Krise mit Blutdruckwerten >230/130 mmHg ohne Organschäden. Von letzterer erfolgt die Abgrenzung zum Hypertensiven Notfall dadurch, daß hierbei eine vitale Gefährdung durch Organschäden droht. Die Maligne Hypertonie ist gekennzeichnet durch eine Erhöhung des diastolischen

Blutdrucks auf $> 120-130$ mmHg. Die WHO graduiert die arterielle Hypertonie nach den klinischen Stadien I – III (Tabelle 2).

Tabelle 2: Klinische Stadien der arteriellen Hypertonie

| | |
|--------------|--|
| WHO Grad I | Hypertonie ohne Endorganschäden |
| WHO Grad II | Hypertonie mit Endorganschäden: <ul style="list-style-type: none"> - Hypertensive Herzkrankheit / Nephropathie (Kreatinin < 2 mg/dl) - Fundus hypertonicus I / II - Plaquebildung in großen Gefäßen |
| WHO Grad III | Hypertonie mit kardiovaskulären Folge-/Begleiterkrankungen: Schädigungen an Herz, Niere, Auge, ZNS und peripheren Gefäßen |

Die Chance in der Zukunft an kardiovaskulären Erkrankungen zu leiden, steigt exponentiell mit der Höhe des arteriellen Blutdrucks (Stamler, Stamler et al. 1993).

1.4 Klinik der arteriellen Hypertonie

Die arterielle Hypertonie verursacht in frühen Stadien nur selten subjektive Beschwerden und wird daher oft nur zufällig entdeckt. Ein milder Hypertonus kann jahrelang symptomlos und unerkant bestehen und sich bei jungen Menschen unter Umständen sogar wieder zurückbilden (Liebermann et al., 1990, Clinical Hypertension). Ein typisches Merkmal der arteriellen Hypertonie stellt der frühmorgendlich auftretende Kopfschmerz dar, der sich durch Höherstellen des Kopfendes oft bessert. Bei nächtlicher Hypertonie können häufig Schlafstörungen beobachtet werden. Weiterhin können sich Symptome wie Schwindel, Ohrensausen, Nervosität, Palpationen, Präkordialschmerz, vasomotorische Labilität, Nasenbluten sowie Belastungsdyspnoe finden.

1.5 Ätiologie der arteriellen Hypertonie

Ätiologisch wird die arterielle Hypertonie in die so genannte primäre (essentielle) und die sekundäre arterielle Hypertonie eingeteilt. Die essentielle Hypertonie stellt eine Ausschlußdiagnose sekundärer Hypertonieformen dar, wobei die Ursachen der essentiellen Hypertonie meist als unbekannt oder hypothetisch anzusehen sind. Die Ursachen der sekundären arteriellen Hypertonie lassen sich allgemein in renal und endokrin bedingt einteilen. Renale Entstehungsmechanismen sind Erkrankungen des Nierenparenchyms, der Nierengefäße (Nierenarterienstenose) und Nierentumoren. Mögliche Auslöser einer endokrinen Hypertonie sind Hyperaldosteronismus, Cushing – Syndrom, Salz – retinierender Typ des adrenogenitalen Syndroms, Akromegalie und Phäochromozytom. Nicht zur chronischen arteriellen Hypertonie zählen temporäre Blutdrucksteigerungen durch Pharmaka, bei Erkrankungen des ZNS sowie die Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und systolische Blutdruckerhöhungen mit erniedrigten diastolischen Blutdruckwerten wie zum Beispiel bei Hyperthyreose. Etwa 95 % aller Personen mit arterieller Hypertonie leiden an einer primären Hypertonie (Rudnick, Sackett et al. 1977), (Danielson and Dammstrom 1981), (Sinclair, Isles et al. 1987). In der Regel manifestiert sie sich erst jenseits des dreißigsten Lebensjahres. Es ist eine multifaktorielle, polygene Erkrankung, bei der Konstitution wie Adipositas (Landsberg 1992), Ernährungsfaktoren wie hoher Kochsalzkonsum (Alderman 1994), Streß (Falkner 1991), Nikotin- und Alkoholkonsum (Beilin and Puddey 1992) und auch endokrine Faktoren eine begünstigende Rolle spielen. Sie findet sich daher gehäuft mit weiteren Krankheiten des so genannten metabolischen Syndroms. Auf der Suche nach Substanzen und Mechanismen die bei der Blutdruckregulation ebenso eine entscheidende Rolle zu spielen scheinen, stieß man auf Dinukleosidpolyphosphate, die ihre Wirkung über Purinrezeptoren vermitteln.

1.6 Dinukleosidpolyphosphate / Purinrezeptoren

Dinukleosidpolyphosphate haben in den letzten Jahren im Hinblick ihrer vielfältigen physiologischen und pathophysiologischen Aktivitäten ein großes Interesse erweckt. Dinukleosidpolyphosphate (Xp_nX) bestehen u.a. aus zwei Molekülen Adenosin (Ap_nA), aus zwei Molekülen Guanosin (Gp_nG) oder aus jeweils einem Molekül Adenosin oder Guanosin (Ap_nG), deren 5'-Positionen durch bis zu acht Phosphatgruppen ($n=2-8$) miteinander verbunden sind. Adenosin und Guanosin sind Nucleoside, bestehend aus den Purinbasen Adenin beziehungsweise Guanin und Ribose. Sie sind Bausteine der Ribonucleinsäuren sowie als Desoxyadenosin oder Desoxyguanosin der Desoxyribonucleinsäuren. Adenin- und Guaninnucleoside bilden mit Phosphorsäuren verschiedene Phosphorsäureester, die entsprechenden Nucleotide.

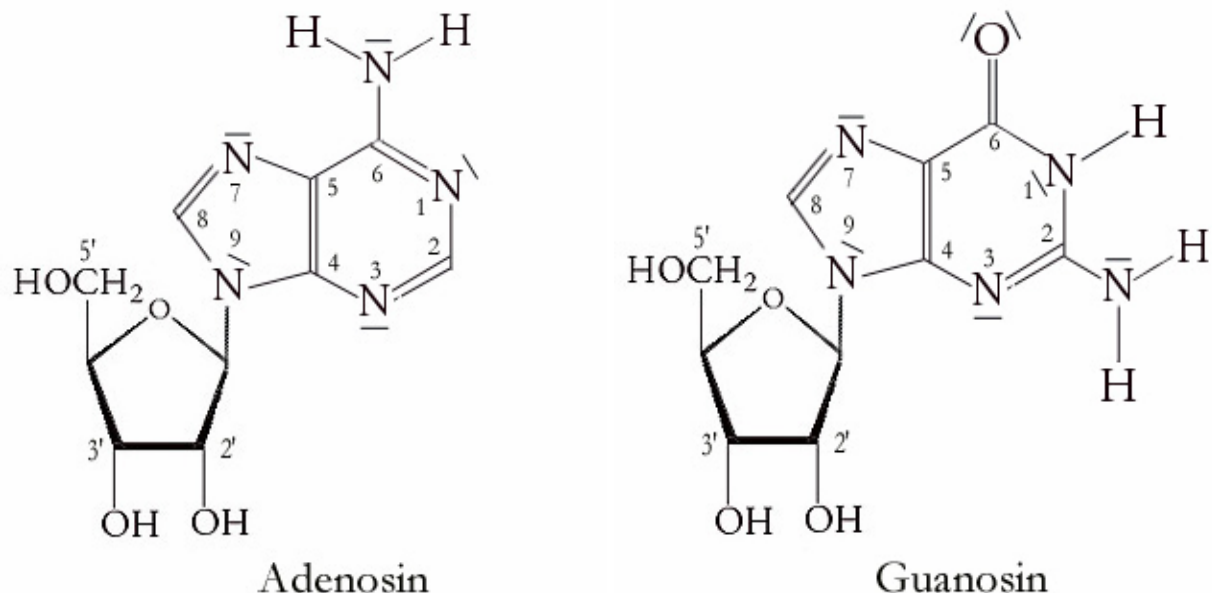


Abbildung 1: Strukturformel von Adenosin und Guanosin

1.6.1 Diadenosinpolyphosphate

Die verschiedenen Diadenosinpolyphosphate (Ap_nA ; $n=2-8$) konnten in einer Reihe von Zellen des menschlichen Körpers nachgewiesen werden. Zu nennen sind dabei zum Beispiel Erythrozyten (Luo, Jankowski et al. 1999), Thrombozyten (Schluter, Offers et al. 1994), Herzmuskelzellen (Luo, Jankowski et al. 1999) und auch im Gewebe der Plazenta (Jankowski, Yoon et al. 2001). Ebenfalls sind sie im Blutplasma entdeckt worden. Es zeigte sich, daß diese Substanzen in unterschiedlichen Gefäßbetten zum Teil vasoaktive und proliferationsinduzierende Wirkung haben. Im Jahre 1992 isolierten Agha und Mitarbeiter aus Thrombozyten von

essentiellen Hypertonikern vasoaktive Substanzen. Die Fraktionen aus Blutplättchen von essentiellen Hypertonikern zeigten dabei eine stärkere Vasoaktivität als die Fraktionen von normotonen Patienten (Agha, Schluter et al. 1992). Schlüter und Mitarbeiter konnten diese 1994 mit Hilfe von Chromatographie, Massenspektrometrie und UV-Spektrometrie als Diadenosinpolyphosphate Ap_5A und Ap_6A identifizieren (Schluter, Offers et al. 1994). Diese Substanzen waren zuvor noch nie in Geweben des menschlichen Körpers nachgewiesen worden. Ap_3A und Ap_4A waren die ersten Dinukleosidpolyphosphate, die in menschlichen Blutplättchen entdeckt wurden (Luthje and Ogilvie 1983), (Flodgaard and Klenow 1982). Bezüglich ihrer Struktur unterscheiden sie sich nur durch die Anzahl der gebundenen Phosphatgruppen. Es wird vermutet, daß Diadenosinpolyphosphate an der Regulation des systemischen Blutdruckes beteiligt sein könnten. Nach intraaortaler Applikationen von Ap_5A und Ap_6A am Ganztiermodell der Ratte (Schluter, Offers et al. 1994), an der isolierten perfundierten Rattenniere (van der Giet, Khattab et al. 1997), (van der Giet, Cinkilic et al. 1999), an isolierten perfundierten humanen Nabelschnurvenen (Davies, MacAllister et al. 1995) und an Mesenterialarterien der Ratte (Ralevic, Hoyle et al. 1995), (Lewis, Gitterman et al. 2000) bewirkten sie eine Kontraktion der Gefäße, während Ap_3A und Ap_4A in Mesenterialarterien und Koronarien eine Tonusminderung induzierten (Busse, Ogilvie et al. 1988), (Pohl, Herlan et al. 1991). Die Ausprägung des vasoaktiven Effektes der Diadenosinpolyphosphate ist offenbar abhängig vom Rezeptorenbesatz und Vorkontraktionszustand des entsprechenden Gefäßes sowie von der Anzahl der gebundenen Phosphatgruppen. Ap_5A und Ap_6A führten in der isolierten perfundierten Rattenniere zu einer signifikanten Vasokonstriktion (van der Giet, Khattab et al. 1997). Auch eine Dauerperfusion mit Ap_5A und Ap_6A induzierte in diesem Modell eine starke und permanente Tonussteigerung (van der Giet, Cinkilic et al. 1999). Dagegen lösten Ap_2A und Ap_3A nur in den Gefäßen der Niere eine Vasokonstriktion aus. Im vortonisierten Zustand konnte im Nierenmodell eine Abnahme des Gefäßdruckes festgestellt werden. Neben den vasoaktiven Wirkungen der Diadenosinpolyphosphate konnte gezeigt werden, daß Ap_3A , Ap_4A , Ap_5A und Ap_6A eine wachstumsstimulierende Wirkung besitzen (Schulze-Lohoff, Zanner et al. 1995), (Heidenreich, Tepel et al. 1995). Außerdem hemmen Ap_4A und Ap_5A die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation (Hall and Hourani 1993), (Harrison and Brossmer 1975), (Louie, Kim et al. 1988), (Luthje and Ogilvie 1984). Über die in-vivo Biosynthese von Diadenosinpolyphosphaten ist bisher nichts bekannt.

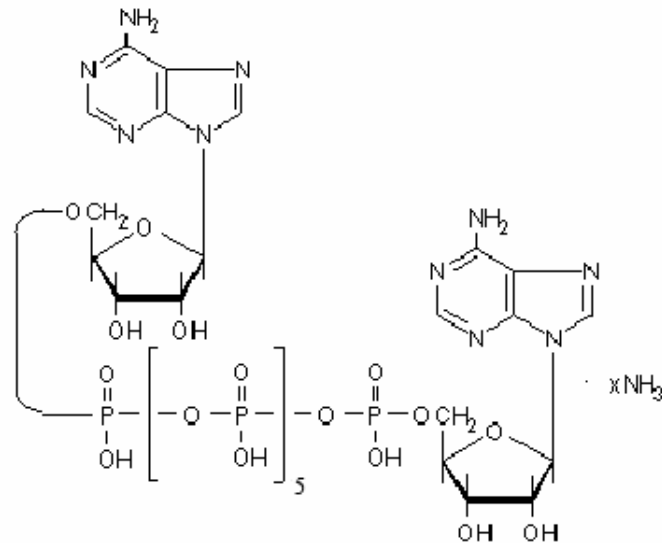


Abbildung 2: Strukturformel von Ap₇A

1.6.2 Purinrezeptoren

Extrazelluläre Purin- (Adenosin, ADP, ATP) und Pyrimidinderivate (UDP, UTP)

sind wie bereits erwähnt bedeutende Signalmoleküle, die über purinerge Rezeptoren vielfältige biologische Effekte wie zum Beispiel Kontraktion der Gefäßmuskulatur (van der Giet, Cinkilic et al. 1999), (Ralevic 2000), Neurotransmission (Hervas, Perez-Sen et al. 2005), (Duarte-Araujo, Nascimento et al. 2004), exokrine und endokrine Sekretion (Troadek and Thirion 2002), (Rees, Scanlon et al. 2003), Inflammation (Wu, Whiteside et al. 2004), (Inoue 2006), Thrombozytenaggregation (Hollopeter, Jantzen et al. 2001), (Quinn and Fitzgerald 1999), Schmerz (Burnstock 2000), (Aumeerally, Allen et al. 2004) und eine Modulation der kardialen Funktion (Luo, Jankowski et al. 2004), (Ashton, Nilsson et al. 2003) vermitteln.

1.6.2.1 Geschichte der Purinrezeptoren

Die erste Beobachtung einer kardiovaskulären Aktivität von adeninhaltigen Nukleotiden machten im Jahre 1929 Drury und Szent-Györgyi (Drury AN, Szent-Györgyi A, 1929, J Physiol). Gillespie beschrieb 1934 erstmalig verschiedene Effekte von Adenosin und ATP und damit die Möglichkeit der Existenz verschiedener Purinrezeptoren (Gillespie JH, 1934, J Physiol (Lond))

1.6.2.2 Einteilung der Purinrezeptoren

Purinrezeptoren werden in zwei Hauptgruppen, die P₁- (Adenosinrezeptoren) und die P₂-Rezeptoren (Rezeptoren für Adenosin-Nukleotide ATP und ADP sowie UTP und UDP), eingeteilt (Burnstock G, 1978, Raven Press, N.Y).

1.6.2.3 P₁-Rezeptoren

Bei den P₁-Rezeptoren werden A₁-, A_{2A}-, A_{2B}- und A₃-Rezeptoren unterschieden (Dalziel and Westfall 1994). Sie sind G-Protein-gekoppelt. P₁-Rezeptoren sind empfindlicher für Adenosin und AMP als für ATP und ADP (Harden, Boyer et al. 1995). Methylxanthine wie z. B. Theophyllin oder Coffein sind für sie selektive kompetitive Antagonisten und bewirken eine Inhibition der Aktivierung des Adenylatzyklasesystems, was seinerseits eine Änderung der Menge des intrazellulären cAMP zur Folge hat. Ein wichtiges Merkmal von Purinrezeptoren, das auch zu deren Charakterisierung und Einteilung verwendet wurde, stellt die Desensitisierung dar. Die Definition einer Desensitisierung ist, daß trotz der fortwährenden Präsenz eines Agonisten die durch den Rezeptor ausgelöste Antwort ein Plateau erreicht und dann abnimmt.

1.6.2.4 P₂-Rezeptoren

P₂-Rezeptoren werden nach Burnstock und Abbraccio in P_{2X} und P_{2Y}-Rezeptoren unterteilt (Abbraccio and Burnstock 1994). Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt wurden P_{2X1} bis P_{2X7} (Khakh, Burnstock et al. 2001) und P_{2Y1} bis P_{2Y14} (Ralevic and Burnstock 1998), (Abbraccio, Boeynaems et al. 2003) beschrieben. Die beiden P₂-Rezeptoren wurden aufgrund folgender Antwort-Charakteristika auf eine Anzahl von ATP-Analoga eingeteilt: $\alpha,\beta\text{-meATP} > \beta,\gamma\text{-meATP} > \text{ATP} = 2\text{-MeSATP} = \text{ADP}$ beim P_{2X}-Rezeptor-Subtypen und $2\text{-MeSATP} > \text{ATP} \gg \alpha,\beta\text{-meATP} = \beta,\gamma\text{-meATP}$ beim P_{2Y}-Rezeptor-Subtypen. Eine sich in vielen Fällen als selektiver Antagonist verhaltende Substanz ist Suramin (Hoyle, Knight et al. 1990), (Leff, Wood et al. 1990). Mit Hilfe dieser Substanz ist es jedoch nicht möglich zwischen P_{2X}- und P_{2Y}-Rezeptoren zu unterscheiden. Pyridoxalphosphat ist ein Antagonist an P_{2X}-Rezeptoren (Lambrecht, Friebe et al. 1992), (Ziganshin, Hoyle et al. 1993). NF023, ein Suraminanalogon, kann zwischen dem P_{2X1}-Rezeptor und P_{2X3}-Rezeptor diskriminieren, indem es in vitro den P_{2X1}-Rezeptor in einer 10-fach niedrigeren Konzentration als den P_{2X3}-Rezeptor inhibiert. Die Substanz RB-2 wurde als an P_{2Y}-Rezeptoren wirkender Antagonist gefunden. Dies ist ein Anthrachinonsäure-Schwefelsäure-Derivat und wirkt nur in spezifischen Konzentrationsbereichen als spezifischer Antagonist (Manzini, Hoyle et al. 1986), (Burnstock and Warland 1987), (Houston, Burnstock et al. 1987). MRS 2179 dagegen ist ein selektiver Antagonist an P_{2Y1}-Rezeptoren. Im Gegensatz zu

den P₁-Rezeptoren sind P₂-Rezeptoren nicht durch Methylxanthine hemmbar. Eine Übersicht über die pharmakologischen Eigenschaften der P_{2X}- und P_{2Y}-Rezeptoren zeigen die Tabellen 3 und 4.

Tabelle 3: Pharmakologische Charakterisierung von P_{2X}-Rezeptoren

| P _{2X} -Rezeptor | Desensibilisierung | α,β-meATP sensitiv | Suramin sensitiv |
|--|----------------------|--------------------|------------------|
| P _{2X1} | Schnell | Ja | Ja |
| P _{2X2} | Sehr langsam | - | Ja |
| P _{2X3} | Schnell | Ja | Ja |
| P _{2X4} | Langsam | - | - |
| P _{2X5} | Sehr langsam / Keine | - | Ja |
| P _{2X6} | - | - | - |
| P _{2X7} (P _{2Z} ^c) | Keine | - | - |

Tabelle 4: Agonistensensitivität an P_{2Y}-Rezeptoren

| P _{2Y} -Rezeptoren | 2-MeSATP | ATP | UTP | ADP | UDP |
|-----------------------------|----------|-----|-----|-----|-----|
| P _{2Y1} | Ja | Ja | - | Ja | - |
| P _{2Y2} | - | Ja | Ja | - | - |
| P _{2Y4} | - | - | Ja | - | - |
| P _{2Y6} | - | - | - | - | Ja |
| P _{2Y11} | - | Ja | - | - | - |
| P _{2Y12} | - | - | - | Ja | - |

P_{2X}-Rezeptoren sind unselektive Kationenkanäle, die für Kalzium, aber auch für Natrium und Kalium durchlässig sind (Bean 1992), (Evans, Lewis et al. 1995). Sie sind aufgrund ihrer schnellen Schaltzeiten sehr verbreitet in den erregbaren Zellen (glatter Muskel, Neuronen und Gliazellen) und haben einen großen Einfluß bei der schnellen exzitatorischen Neurotransmission mit ATP im peripheren und zentralen Nervensystem. Trotz einiger Unterschiede in der pharmakologischen Charakteristik der einzelnen P_{2X}-Rezeptoren besitzen sie eine erhebliche genetische Verwandtschaft. Diadenosinpolyphosphate wie Ap₅A und Ap₆A sind in der Lage

rekombinante (Wildman, Brown et al. 1999) als auch native P_{2X} -Rezeptoren (van der Giet, Cinkilic et al. 1999), (Lewis and Evans 2000) zu aktivieren. Spezifischer Antagonist an P_{2X} -Rezeptoren ist PPADS. Suramin ist ein unspezifischer P_2 -Antagonist. P_{2X} -Rezeptoren sind leicht durch α,β -meATP zu desensibilisieren (Hogaboom, O'Donnell et al. 1980). Im Gegensatz zu P_{2X} -Rezeptoren sind P_{2Y} -Rezeptoren G-Protein-gesteuert. Sie sind Rezeptoren für Purine und Pyrimidine, deren Effektoren möglicherweise NO oder Prostaglandine sind (Motte, Communi et al. 1995). Auch an diesen Rezeptoren können Diadenosinpolyphosphate ihre Wirkung entfalten (Ralevic and Burnstock 1996). Antagonisten an P_{2Y} -Rezeptoren sind der unspezifische P_2 -Antagonist Suramin, RB-2 und MRS 2179.

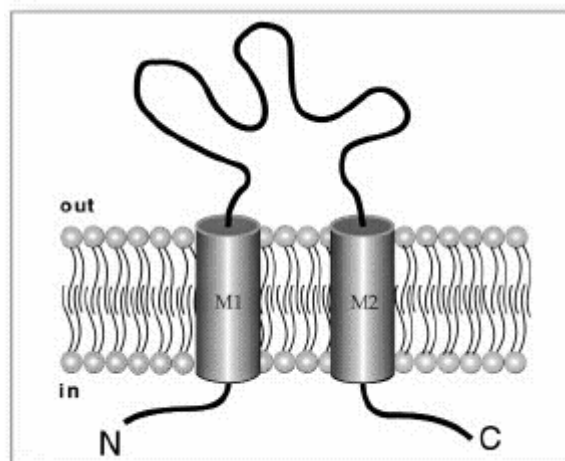


Abbildung 3: P_{2X} -Rezeptor

1.6.2.5 Bedeutung und Verwendung von Purinrezeptor-Agonisten bzw. Antagonisten

Die therapeutische Wirkung von Adenosin, die über P_1 -Rezeptoren vermittelt wird, ist seit längerer Zeit bekannt. Eine heute noch sehr häufig genutzte Anwendung von Adenosin zu therapeutischen Zwecken ist die bei der akuten Behandlung supraventrikulärer Tachykardien (Belhassen and Pelleg 1984) und anderer Rhythmusstörungen. Im Gegensatz dazu, wurde die klinische Verwendbarkeit der über P_2 -Rezeptoren wirkenden Adenosine erst vor kürzerer Zeit erforscht und somit werden entsprechende Substanzen in den klinischen Alltag erst allmählich eingeführt (Abbraccio and Burnstock 1994). Man weiß heute, daß Purinrezeptoragonisten und -antagonisten an der physiologischen Regulation des Gefäßtonus beteiligt sind. Im menschlichen Organismus konnten Effekte der Purine wie etwa die vasodilatorische Wirkung über P_1 - und P_2 -Rezeptoren oder auch die vasokonstriktorische Wirkung über P_{2X} -Rezeptoren auf

Mesenterialarterien nachgewiesen werden (Martin, Thom et al. 1991). Es wird in letzter Zeit vermehrt über die Bedeutung von Purinrezeptoren an der Entstehung pathologischer Prozesse diskutiert. Eine durch ATP induzierte Aktivierung des auf glatten Muskelzellen vorhandenem P_{2X1} -Rezeptors führt lokal zu einer Vasokonstriktion (Ralevic and Burnstock 1991). Über P_{2Y1} -Rezeptoren wirkt ATP vasodilatierend (Ralevic and Burnstock 1991). Von Burnstock und auch vielen anderen Autoren werden Interaktionen in diesen Regulationskreisen als mögliche bedeutende Generatoren in der Genese von Vasospasmen, der Arteriosklerose sowie der arteriellen Hypertonie angesehen (Ralevic and Burnstock 1991). Der von Thrombozyten exprimierte P_{2Y3} -Rezeptor hat durch das Medikament Clopidogrel, einem P_{2Y3} -Rezeptorantagonisten, große Bedeutung erlangt. Es wird zur medikamentösen Thrombozytenaggregationshemmung eingesetzt. Neben klinisch etablierten Indikationen gibt es multiple mögliche Anwendungen in verschiedenen Organsystemen und Geweben, die zur Zeit im Rahmen experimenteller Ansätze überprüft werden, wie auch im Rahmen dieser Arbeit.

1.7. Fragestellung

Die erstmals in menschlichen Thrombozyten identifizierten Substanzen Ap_7A und Ap_8A sind bisher nicht auf eine mögliche Vasoaktivität untersucht worden. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es die vasoaktiven Eigenschaften von Ap_7A und Ap_8A an der isolierten perfundierten Rattenniere pharmakologisch zu charakterisieren.

Es sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. In welchem Ausmaß sind die oben genannten Substanzen vasoaktiv wirksam?
2. Über welche Rezeptoren wird die eventuelle Vasoaktivität vermittelt?
3. Wie verändern P_2 -Rezeptoragonisten wie α,β -meATP oder $ATP\gamma S$ die Vasoaktivität von AP_7A und AP_8A in der isoliert perfundierten Rattenniere?
4. Inwiefern beeinflussen Purinrezeptorantagonisten wie CPDPX, Suramin, NF023, PPADS, MRS 2179 oder RB-2 die Vasoaktivität von Ap_7A und Ap_8A in der Rattenniere?