

1 Einleitung

Die arterielle Hypertonie und die Atherosklerose zählen zu den häufigsten Herz-Kreislauf-Erkrankungen des Menschen [1]. Der Anteil normotoner Männer ist im Alter von 25 – 74 Jahren kleiner als 40 % und der der normotonen Frauen unter 60 % [2]. In den USA nehmen 24 % der erwachsenen Bevölkerung eine antihypertensive Medikation ein. Unbehandelt oder unzureichend behandelt führt eine arterielle Hypertonie zu einer erhöhten Rate an kardialen, zerebrovaskulären oder renalen Komplikationen [3].

Als arterielle Hypertonie wird eine dauerhafte Erhöhung des Blutdrucks im arteriellen System bezeichnet. Als normale Blutdruckwerte gelten für den systolischen Blutdruck Werte < 140 mm Hg, für den diastolischen Blutdruck < 90 mm Hg. Eine arterielle Hypertonie liegt vor, wenn bei zwei oder mehr Blutdruckmessungen in Ruhe die folgenden Werte gemessen werden, woraus sich eine Stadieneinteilung ableitet. Im Stadium I (milde Hypertonie) betragen die Grenzwerte für den systolischen Blutdruck 140-159 mm Hg und für den diastolischen Blutdruck 90-99 mm Hg, im Stadium II (mittelschwere Hypertonie) für den systolischen Blutdruck 160-179 mm Hg und für den diastolischen Blutdruck 100-109 mm Hg, und für das Stadium III (schwere Hypertonie) betragen die Grenzwerte für den systolischen Blutdruck ≥ 180 mm Hg und für den diastolischen Blutdruck ≥ 110 mm Hg. Sollten der systolische und diastolische Druck in zwei unterschiedliche Kategorien fallen, ist die jeweils höhere Komponente für die Klassifikation ausschlaggebend. Die Klassifikation gilt für Erwachsene älter als 18 Jahre und wurde von der International Society of Hypertension (ISH) in Kooperation mit der World Health Organisation (WHO) vorgeschlagen [4].

Der primären beziehungsweise essentiellen Form der arteriellen Hypertonie sind 95 % der Erkrankungsfälle zuzuordnen. Den sekundären Formen der arteriellen Hypertonie sind 5 % der Erkrankungsfälle zuzuordnen. Von einer primären arteriellen Hypertonie wird in Abwesenheit sekundärer Grunderkrankungen gesprochen, die eine sekundäre Hypertonie verursachen und im allgemeinen einer kausalen Therapie zugänglich sind [1]. Die renovaskuläre Hypertonie wird durch eine erhöhte Renin-Produktion ausgelöst, während bei den renal-parenchymatösen Formen die verminderte Synthese renaler vasopressorischer Substanzen wie der Prostaglandine und die redu-

zierte Elimination von Natrium und Wasser bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz im Vordergrund steht. Die endokrinen Hypertonien entstehen durch eine erhöhte Aktivität verschiedener Hormone, bei denen die Nebenniere als Syntheseort im Vordergrund steht. Beim Phäochromozytom wird die Hypertonie durch die vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen hervorgerufen, die zu einer Vasokonstriktion führen und positiv chronotrop, inotrop und dromotrop auf das Herz wirken. Beim Conn- und beim Cushing-Syndrom kommt es bedingt durch die vermehrte Natrium- und Wasserretention zur Hypertonie. Die Aortenisthmusstenose kann bedingt durch eine verminderte Durchblutung des Nierenparenchyms und einer sekundär erhöhten Reninproduktion ebenfalls eine Hypertonie verursachen [5].

Trotz zunehmender pathophysiologischer Erkenntnisse ist die Ätiologie der primären oder essentiellen Hypertonie noch unklar. Als mögliche ätiologische und pathogenetische Faktoren werden Erbanlagen, Umweltbedingungen, psychische Belastungen, Hyperaktivität des hypothalamisch-sympathischen Zentrums, neurogene Faktoren, Infekte, Stoffwechselstörungen, Störungen des Elektrolythaushaltes, renale und hormonelle Faktoren diskutiert.

Ein grundlegendes Element zur Kontrolle des arteriellen Blutdrucks ist der periphere Gefäßwiderstand. Der periphere Widerstand wird durch diverse Mechanismen beeinflusst, wie durch das vegetative Nervensystem, durch autoregulatorische Mechanismen sowie durch vasoaktive Hormone, die auf die glatte Muskulatur der arteriellen Gefäße wirken [6]. Die vasoaktiven Hormone wirken als Vasokonstriktoren oder Vasodilatoren an den glatten Gefäßmuskelzellen und führen zu einer Verengung oder Erweiterung der Gefäßdurchmesser. Die gefässerweiternde Wirkung verschiedener Vasodilatoren wird zum Teil über Endothelzellen vermittelt, die ihrerseits Stickstoffmonoxid (NO) oder vasodilatatorische Prostaglandine (PGI₂, PGE₂) freisetzen. NO sowie die Prostaglandine PGI₂ und PGE₂ lösen in den glatten Gefäßmuskelzellen eine Dilatation aus [7]. Vasokonstringierende Hormone wirken dagegen direkt auf glatte Gefäßmuskelzellen. Es wird angenommen, dass die von den im Blut zirkulierenden Vasokonstriktoren eingeleitete Gefäßverengung durch Ausschüttung endotheleigener Vasokonstriktoren unterstützt wird [8]. Zu den wichtigsten blutdruckregulierenden Substanzen mit konstringierender Wirkung auf die arterielle glatte Gefäßmuskulatur zählen die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin, Angiotensin II und Vasopressin [9]. Die Wirkung von Adrenalin ist von der Rezeptorverteilung abhängig. So bewirkt Adrenalin in der Skelettmuskulatur eine Vasodilatation.

Es gilt als gesichert, dass bei essentiellen Hypertonikern der periphere Widerstand der arteriellen Gefäße zunimmt [10, 11]. Die peripher erhöhte Vasokonstriktion und der erhöhte intravasale Druck führen frühzeitig zu einer strukturellen Veränderung der Gefässwand [12], die letztendlich zu Atherosklerose führen.

Die Atherosklerose ist neben der essentiellen Hypertonie für die Genese von Herz-Kreislaufkrankungen von grosser Bedeutung [13]. Die wichtigste morphologische Form der Atherosklerose ist durch die Veränderung der Arterien charakterisiert, die durch die Ausbildung von Atheromen beziehungsweise Plaques gekennzeichnet ist. Die Atherogenese ist ein multifunktionelles Geschehen, deren zugrunde liegende pathochemische Prozesse nur teilweise geklärt sind [14]. Ätiologisch werden zahlreiche exogene und endogene Noxen sowie Krankheiten für die Auslösung beziehungsweise Förderung der Atherosklerose verantwortlich gemacht. Von grosser Bedeutung für die Atherogenese ist wiederum die Hypertonie. Sowohl erhöhte systolische als auch erhöhte diastolische Blutdruckwerte gelten als Progressionsfaktoren der Atherosklerose [15, 16]. So haben Patienten, bei denen eine arterielle Hypertonie vorliegt, ein etwa sechsfach höheres Atheroskleroserisiko als normotone Probanden [17]. Daneben ist jedoch auch die Hyperlipidämie, der Diabetes mellitus, ein Nikotinabusus, ein Alkoholabusus und ein erhöhter Body Mass Index für die Progression der Atherosklerose von Bedeutung [18, 19]. Die Atherosklerose beginnt mit diskreten subendothelialen Fetteinlagerungen, gefolgt von Umbauprozessen der Gefässwand mit fibrotischer Verhärtung, zunehmendem Fettdepot-Bildungen und einer Instabilität der Plaque-Deckplatte. Die Anheftung von Thrombozyten beinhaltet dabei die Gefahr von Spasmen und Auflagerungen von Gerinnseln bis hin zum akuten Gefässverschluss.

Die zugrunde liegenden pathobiochemischen Mechanismen sind bisher erst zum geringen Teil aufgeklärt. Die durch den erhöhten Blutdruck, Verwirbelungen und Hyperlipidämie bedingten Veränderungen des Gefässinhalts bewirken Läsionen des Endothels. Der dadurch gesteigerte Stoffeinstrom [20, 21] bedingt eine Vielzahl metabolischer und zellulärer Reaktionen der Gefässwand. So kommt es zur Ödembildung der Intima, zu einer erhöhten Syntheserate saurer Mukopolysaccharide, zur Ausfällung von Lipoproteinen, Fibrinogen und Albumin. In Folge kommt es zu einer vermehrten Proliferation glatter Gefässmuskelzellen mit gesteigerter Fibrose und Elastose. Die primären Veränderungen der Intima und des Endothels bedingen weiterhin eine

vermehrte Bindegewebeproliferationsrate mit Ausbildung organisierter parietaler Thromben. Die primäre Ursache der erhöhten Proliferationsrate der intimalen Myozyten, Bindegewebezellen und glatten Gefäßmuskelzellen ist jedoch unbekannt. Durch die Ausschaltung beziehungsweise Reduktion atherogener Noxen könnte jedoch präventiv der erhöhten Proliferationsrate dieser Zellen entgegengewirkt werden. Daher besteht ein grosses Interesse an der Identifizierung wachstumstimulierender Faktoren und der Rezeptoren, die eine proliferationssteigernde Wirkung vermitteln. Es ist denkbar, die Proliferation der Myozyten durch eine gezielte Blockade dieser Rezeptoren zu begrenzen.

Ansätze zur Aufklärung der Entstehung der primären Hypertonie entwickelten sich aus folgenden Überlegungen und Beobachtungen. Zunächst scheint bei der primären Hypertonie die relative oder absolute Wirkung der Vasokonstriktoren im Vergleich zu der Wirkung der Vasodilatoren zu dominieren. Dieses Ungleichgewicht könnte letztendlich zu dem erhöhten Gefäßtonus führen [8]. Erste Hinweise darauf beobachtete Dahl et al. [22]. Mit Hilfe von Parabioseversuchen demonstrierten Dahl et al., dass das Blut hypertoner Ratten bei normotonen Ratten einen Blutdruckanstieg bewirkt. Nach Transplantationen von Nieren spontan hypertoner Ratten auf normotone Ratten entwickelten die normotonen Tiere eine Hypertonie. Nach einer Übertragung von Nieren normotoner Ratten auf spontan hypertone Tiere normalisierte sich der Blutdruck der hypertonen Ratten [23]. Ähnliche Befunde wurden bei menschlichen Nierentransplantationen beobachtet [24]. Diese Befunde lassen zwei Hypothesen zu:

Die Hypothese der Existenz eines endogenen Natrium-Kalium-ATPase-Inhibitors geht davon aus, dass aufgrund einer genetisch bedingten verminderten renalen Na^+ -Eliminierung ein zirkulierender Faktor zur Kompensation der verringerten Na^+ -Ausscheidung in das Blut sezerniert wird [25, 26]. Dieser Faktor soll durch Inhibition der tubulären Na^+/K^+ -ATPase die renale Na^+ -Resorption verhindern. Da der Faktor im Blut zirkuliert, würde aber auch die Na^+/K^+ -ATPase anderer Zellen gehemmt, wie zum Beispiel die der glatten Muskelzellen. Durch eine Inhibition der Na^+/K^+ -ATPase dieser Zellen könnte dann die Konzentration der intrazellulären Na-Ionen steigen. Als Folge der erhöhten Konzentration der intrazellulären Na-Ionen wäre der Ca^{2+} -Transport aus der Zelle vermindert, und damit könnte die Konzentration der intrazellulären freien Ca - Ionen ansteigen und so zu einer Tonuserhöhung beitragen [27].

Diese Hypothese, dass bei essentiellen Hypertonikern im Blut ein zirkulierender Faktor existiert, der die Na^+/K^+ -ATPase inhibiert, wird von der Beobachtung untermauert, dass Plasma essentieller Hypertonikern die Na^+/K^+ -ATPase stärker inhibiert als Plasma von Normotonikern [28].

Eine weitere Hypothese zur Pathogenese der arteriellen Hypertonie geht von der Existenz noch unbekannter vasoaktiver Faktoren im Blut aus und entwickelte sich aus den oben beschriebenen Versuchen von Dahl et al. [22]. Zidek et al. führten 1985 Kreuzzirkulationsversuche durch, die die Ergebnisse der Parabioseversuche von Dahl et al. [22] bestätigten konnten. Bei der Durchmischung der Blutkreisläufe einer normotonen und einer spontan-hypertonen Ratte steigt der Blutdruck der normotonen Ratte signifikant an, während der Blutdruck der spontan-hypertonen Ratte sinkt. Diese Versuche von Zidek et al. [29] lassen also eine unbekannte blutdrucksteigernde Substanz im Blut der hypertonen Tiere vermuten, die bei den normotonen Tieren nicht beziehungsweise in deutlich geringerer Konzentration vorkommt [29].

Da bei den Plasmakonzentrationen der bekannten Vasokonstriktoren bisher keine signifikanten Unterschiede zwischen Hypertonikern und Normotonikern gemessen werden konnten, liegt die Vermutung nahe, dass es sich bei der übertragbaren blutdrucksteigernden Substanz um eine unbekannte Substanz handeln muss. Zidek et al. zeigten, dass sowohl Nebennieren als auch Nieren spontanhypertoner Ratten für die Sekretion des hypertensiven Faktors notwendig sind [30]. Der Vergleich der vasokonstringierenden Wirkung von Fraktionen aus Rattenplasma von spontanhypertonen und normotonen Tieren bestätigt das Ergebnis der Kreuzzirkulationsversuche. Eine Fraktion, die aus Plasma hypertoner Ratten isoliert worden war, zeigte eine signifikant stärkere Wirkung als die vergleichbare Fraktion normotoner Ratten.

Eine erste Charakterisierung ergab für die der Wirkung zugrunde liegenden Substanz, dass das Molekül niedermolekular und hitzestabil ist, einen sehr hydrophilen Charakter besitzt und durch Einwirkung von Trypsin und Carboxypeptidase Y nicht inaktiviert wird. Die vasokonstringierende Wirkung der Substanz liess sich durch Antagonisierung bekannter Rezeptoren mit Saralasin (Angiotensin II-Rezeptor-Antagonist), Phentolamin (α -Rezeptor-Antagonist), Ketanserin (Serotonin-Rezeptorantagonist) sowie Daltroban (Thromboxan A_2 -Rezeptor-Antagonist) nicht aufheben. Der vasokonstringierende Faktor bewirkt keine Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase [31]. Dies bestätigte die Vermutung, dass es sich um einen unbekanntem Hypertonie-Faktor handelt.

Auch im Plasma essentieller Hypertoniker wurde nach chromatographischer Aufreinigung ein unbekannter blutdrucksteigernder Faktor nachgewiesen, der im Plasma von Normotonikern nur in wesentlich geringerer Konzentration nachgewiesen werden konnte [29, 32]. Ferner wurde untersucht, ob die vasokonstringierende Wirkung des Faktors aus menschlichem Plasma auch an Gefäßmodellen nachweisbar ist. Die vasokonstringierende Wirkung des hypertensiven Faktors wurde an isolierten Aortenstreifen der Ratte nachgewiesen [33]. Ferner konnte die vasokonstringierende Wirkung an isolierten perfundierten Mesenterien, an isolierten perfundierten Nieren [34] und an isolierten perfundierten hinteren Extremitäten der Ratte [35] gezeigt werden.

Ein weiteres Ziel war es, den Bildungsort und genauen Charakter des blutdrucksteigernden Faktors zu bestimmen. Da Hormone an ihren Syntheseorten in höheren Konzentrationen vorliegen als in der Peripherie, wurden Organe und Zellen, die diesen blutdrucksteigernden Faktor oder andere vasoaktive Substanzen synthetisieren, untersucht. In diesem Zusammenhang wurden bis dahin unbekannte vasoaktive Substanzen in Thrombozyten gefunden [36]. Die unbekannteten vasoaktiven Substanzen konnten als Diadenosinpentaphosphat (Ap_5A) und Diadenosinhexaphosphat (Ap_6A) identifiziert werden [37]. Diese Substanzen gehören zur Gruppe der Dinukleosidpolyphosphate, deren Rolle im Rahmen der Herz-Kreislauf-Regulation in den letzten Jahren genauer untersucht wurde. Sie zählen wie ATP zu den purinergen Transmittern und werden in Thrombozyten, in chromaffinen Granula des Nebennierenmarks, in Granula des Herzwes und in Synaptosomen gespeichert. Weitere Vertreter der Dinukleosidpolyphosphate wurden in menschlichen Thrombozyten nachgewiesen und als Adenosinoligophospho-guanosine (Ap_nG , $n = 3-6$) und Diguanosinpolyphosphate (Gp_nG , $n = 3-6$) identifiziert [38].

Der Gruppe der Dinukleosidpolyphosphate kommt eine besondere Rolle in der Herz-Kreislauf-Regulation zu. Es liegen Hinweise vor, dass diese Substanzklasse sowohl hinsichtlich ihrer Vasoaktivität als auch durch ihre wachstumssteigernden Wirkungen in der Kreislaufphysiologie eingebunden ist. Dinukleosidpolyphosphate bestehen aus zwei Nukleobasen, zwei Ribosen und einer variablen Anzahl von Phosphatgruppen. Die Nukleobasen und die Ribosen sind N-glykosidisch verknüpft und bilden ein Nukleosid. Die Abbildung 1 zeigt exemplarisch die Strukturformeln einiger Dinukleosidpolyphosphate.

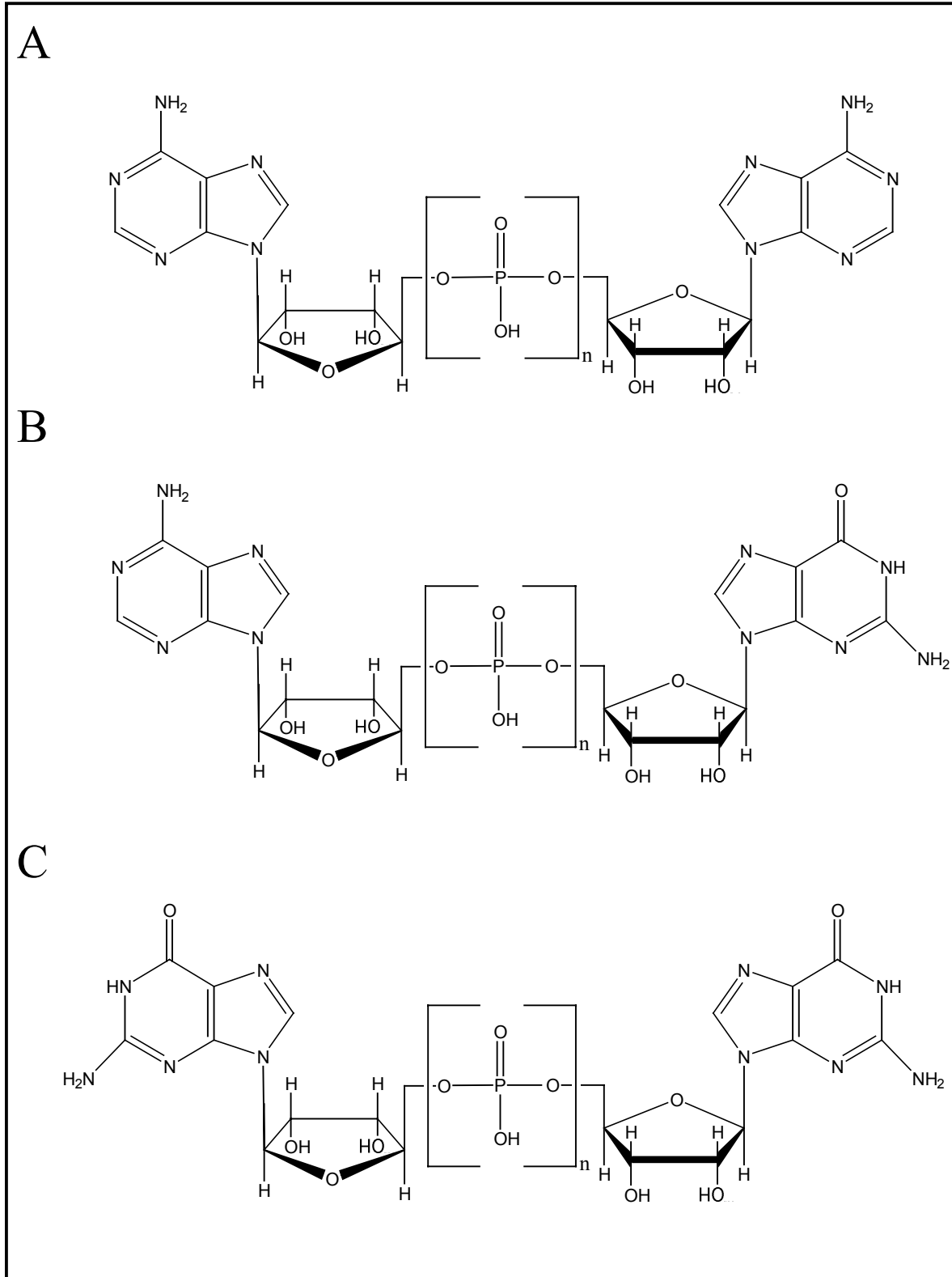


Abbildung 1: Molekulare Struktur von A) Diadenosinpolyphosphat, B) Adenosinoligophosphoguanosin, C) Diguanosinpolyphosphat

Dinukleosidpolyphosphate setzen sich nach der Formel Np_xN zusammen. Bisher sind Dinukleosidpolyphosphate mit den Nucleobasen $N =$ Adenosin und/oder Guanosin (Ap_xA , Ap_xG und Gp_xG) in menschlichen Thrombozyten nachgewiesen worden [38]. Die Nucleoside werden von Phosphatgruppen über 5'-Phosphoesterbindungen verbrückt. Die Phosphatgruppenzahl x variiert von 2 bis 7 [37, 38]. Darüberhinaus wurde in menschlichem Herzgewebe ein Dinukleosidpolyphosphat mit 2 Phosphatgruppen, nämlich Ap_2A [39] und in menschlichen Thrombozyten ein Diadenosinpolyphosphat mit 7 Phosphatgruppen, Ap_7A [40], nachgewiesen. Aus menschlichen Thrombozyten konnten auch Gp_2G , Ap_2G und Ap_2A isoliert werden [41].

Dinukleosidpolyphosphate sind in sezernierbaren Vesikeln in Thrombozyten [38, 42], in menschlichem Herzgewebe [39], in chromaffinen Granula des Nebennierenmarks [43, 44] sowie in Synaptosomen [45] gespeichert und werden nach Aktivierung der verschiedenen Zellsysteme [46, 47] in den Blutkreislauf abgegeben beziehungsweise in intrazelluläre Bereiche wie den postsynaptischen Spalt ausgeschüttet. Die Konzentration der Diadenosinpolyphosphate in menschlichen Thrombozyten liegt bei $0,1 \mu M$ bezogen auf das Blutvolumen, aus dem die Thrombozyten isoliert worden sind [42]. In den Thrombozyten selbst liegen die Diadenosinpolyphosphate in weit aus höheren Konzentrationen vor. Die nach Aktivierung der Thrombozyten freigesetzten Diadenosinpolyphosphate erreichen kurzfristig Konzentrationen im mikromolaren Bereich [38]. Im Blut sind die Dinukleosidpolyphosphate nicht nur in Thrombozyten sondern auch in menschlichen Erythrozyten nachzuweisen. Hier konnte bisher die Existenz von Ap_6A gezeigt werden [48].

Es werden Ionenkanal-gekoppelte Rezeptoren (ionotrope Rezeptoren), G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (metabotrope Rezeptoren) und Enzym-gekoppelte Rezeptoren unterschieden. Zur Gruppe der ionotropen Rezeptoren zählen neben dem P2X-Rezeptor die Rezeptoren für Glycin, der $GABA_A$ -Rezeptor, der $5-HT_3$ -Rezeptor und der nicotinsche Cholinozeptor. Der Ionenkanal besteht aus 3-5 Untereinheiten mit jeweils 2-4 transmembranären Helices. Der P2X-Rezeptor besteht aus 3 Untereinheiten mit jeweils zwei transmembranären Helices. Die Aktivierung des Rezeptors erfolgt durch Agonistenbindung und führt zur Aktivierung des Ionenkanals durch Konformationsänderung. Zu der Gruppe der metabotropen Rezeptoren zählen neben dem P2Y-Rezeptor der A_1 -Rezeptor, der α_2 -Rezeptor, die $\beta_{1,2,3}$ -Rezeptoren und der $GABA_B$ -Rezeptor. Bei dieser Rezeptorfamilie sind zwischen Rezeptor und Effektor als Transduktionskomponenten G-

Proteine geschaltet, die sequentiell miteinander reagieren. Durch Agonistenbindung interagiert der Rezeptor mit dem G-Protein, welches über die Aktivität eines Effektors die intrazelluläre Konzentration von Signalmolekülen, wie cAMP, Inositolphosphate, Diacylglycerin, Arachidonsäure und ihre Stoffwechselprodukte sowie Calcium beeinflusst. [49]

In Blutgefäßen können Diadenosinpolyphosphate sowohl Vasokonstriktionen als auch Vasodilationen auslösen. Die Wirkung der Diadenosinpolyphosphate ist von der Zahl der Phosphatgruppen im Molekül sowie vom Gefäßstyp und der Expression der Purinozeptoren abhängig. Die Gefäße der isolierten, perfundierten Niere werden von allen endogen vorkommenden Diadensinpolyphosphaten, Ap_nA ($n = 2-7$), kontrahiert. Ap_2A und Ap_3A üben diese Wirkung über den A_1 -Rezeptor aus [50]. Die Vasokonstriktion von Ap_5A wird ausschliesslich über P2X-Rezeptoren vermittelt.

Eine Aktivierung der P2X-Rezeptoren resultiert in einem Einstrom von Na^+ und Ca^{2+} in die glatten Gefäß-Muskelzellen. Die mit dem Einstrom der Kationen einhergehende Depolarisation bewirkt eine Öffnung spannungsabhängiger Ca^{2+} -Kanäle, worauf die zytoplasmatischen Konzentration der intrazellulären freien Ca-Ionen steigt und sich damit der Tonus der glatten Gefäß-Muskelzellen erhöht [51]. Ap_4A und Ap_6A kontrahieren die Gefäße der Niere zu einem überwiegenden Teil über P2X-Rezeptoren. Ein geringer Teil der Wirkung von Ap_6A lässt sich weder über P2- noch über A_1 -Antagonisten aufheben, so dass in diesem Fall ein unbekannter Rezeptor an der Wirkungsvermittlung beteiligt ist [50]. An der vasokonstringierenden Wirkung von Ap_4A ist zu einem kleinen Anteil auch der A_1 -Rezeptor beteiligt [52].

Auch P2Y-Rezeptoren, die ebenfalls auf den glatten Gefäßmuskelzellen zu finden sind, leisten vermutlich einen Beitrag zur Vasokonstriktion. Die Bindung eines Agonisten an den P2Y-Rezeptor aktiviert die Phospholipase C (PLC), die ihrerseits Inositoltriphosphat (IP_3) freisetzt. An Fibroblasten konnte gezeigt werden, dass die intrazellulären IP_3 -Konzentrationen nach Inkubation mit Diadenosinpolyphosphaten steigen. IP_3 öffnet die Calciumkanäle der intrazellulären Calciumspeicher, infolge dessen steigt die Konzentration der intrazellulären freien Calciumionen $[Ca^{2+}]_i$ [53].

Versuche an Mesenterialarterien von Ratten, die nahezu ausschliesslich den P2X1-Rezeptor exprimieren, zeigten, dass Ap₅A die höchste Affinität zum P2X1 Rezeptor hat und an diesem Modell die stärkste Vasokonstriktion auslöst. Ap₆A und Ap₇A haben eine deutlich geringere Affinität zum P2X1-Rezeptor. Die von Ap₆A und Ap₇A ausgelöste Vasokonstriktion war nur unwesentlich schwächer als die von Ap₅A [54].

Diese Ergebnisse zeigen, dass für die Aktivierung des P2X1-Rezeptors durch Diadenosinpolyphosphate die Zahl der Phosphatgruppen entscheidend ist. Die maximale Wirkung wird erzielt, wenn die Zahl der Phosphatgruppen 5 beträgt. Die Vasoaktivität von Ap₆A und Ap₇A lässt sich dadurch erklären, dass die beiden Diadenosinpolyphosphate entweder hydrolysiert werden und deren Hydrolyseprodukte ATP und Adenosintetraphosphat den Rezeptor stimulieren oder ein unbekannter Rezeptor die Wirkung vermittelt, der nicht zu den ionotropen Rezeptoren zählt [54].

Ein Vergleich der Wirkungen der Dinukleosidpolyphosphate an der isolierten, perfundierten Niere führte zu vergleichbaren Ergebnissen [54, 55]. Der stärkste vasokonstringierende Effekt an der isolierten perfundierten Niere resultiert aus der Applikation von Ap₅A. Ap₅G hat eine nur geringfügig schwächere Wirkung. Die Intensität der vasokonstringierenden Wirkung stellt sich nach den vorliegenden experimentellen Ergebnissen wie folgt dar: $\alpha,\beta\text{-meATP} = \text{Ap}_5\text{A} > \text{Ap}_5\text{G} = \text{Ap}_6\text{A} > \text{Ap}_6\text{G} > \text{Ap}_4\text{A} > \text{Ap}_4\text{G} \gg \text{Gp}_5\text{G} = \text{Gp}_6\text{G} > \text{Gp}_4\text{G}$. Auch aus diesen Ergebnissen geht die besondere Rolle der Zahl der Phosphatgruppen hervor. Ebenso ist die vasokonstringierende Wirkung an die Präsenz mindestens einer Adeningruppe gebunden [55].

Endothelzellen der Gefässe exprimieren Nukleotidasen, die Dinukleosidpolyphosphate hydrolysieren [56]. Zur Untersuchung der Metabolisierung von Ap₄A wurden kultivierte glatte Gefässmuskelzellen und Endothelzellen mit ³H-Ap₄A inkubiert. Bei diesen Versuchen wurden Halbwertszeiten von etwa 12 min für beide Zelltypen gemessen. Aus den Ergebnissen der Experimente geht auch die sehr viel kürzere Halbwertszeit von ATP deutlich hervor. Adenosin ist das Hauptabbauprodukt der Ap₄A-Metabolisierung [57]. Eine schnelle Aufnahme von Ap₄A in das Zellinnere, wie beim isolierten, perfundierten Herzen beobachtet [58], war weder bei den Endothel- noch bei den Gefässmuskelzellen festzustellen. Hervorzuheben ist, dass der Abbau von Ap₄A durch die Ektohydrolasen der untersuchten Zellen in Gegenwart von Ap₆A signifikant inhibiert wird. Die Inhibition der Hydrolyse von Ap₄A könnte auch in vivo von Bedeutung sein, da

die Diadenosinpolyphosphate von Thrombozyten [38] gemeinsam mit Ap₄A sezerniert werden. Dies könnte bedeuten, dass die Diadenosinpolyphosphate in vivo eine höhere Halbwertszeit und damit eine grössere Wirkdauer besitzen.

Die Bedeutung der Diadenosinpolyphosphate für die Pathogenese der Hypertonie und der Atherosklerose resultiert auch aus der Wirkung als Wachstumsfaktor. Ap₅A und Ap₆A stimulieren das Zellwachstum des Mesangiums und beeinflussen die mesangiale Zellproliferation bei glomerulären Nierenerkrankungen [59, 60]. Der Effekt beider Substanzen auf das Wachstum potenziert sich in Anwesenheit des Wachstumsfaktors Platelet-derived growth factor, aber nicht bei Insulinlike-Growth-Factor 1. Im Gegensatz zur RNA-Bildung wird die Proteinsynthese gefördert [59]. Auch Adenosinoligophosphoguanosine wirken proliferationssteigernd auf glatte Gefässmuskelzellen, und ihre Wirkung potenziert sich in Anwesenheit von Platelet-derived growth factor [38]. Ap₂A, Ap₂G, und Gp₂G wirken ebenfalls proliferationssteigernd auf glatte Gefässmuskelzellen. [61]. In einer Konzentration $\geq 10^{-7}$ M wirken Adenosinpentaphosphoguanosin (Ap₅G) und Adenosinhexaphosphoguanosin (Ap₆G) vasokonstringierend auf Nierengefässe, wobei der Effekt zum Teil von den Abbauprodukten verursacht wird. Die vasokonstringierende Wirkung des Adenosintriphosphatguanosins und des Adenosintetraphosphatguanosins (Ap₃G und Ap₄G) ist nur schwach ausgeprägt.

Diguanosinpolyphosphate wirken ebenfalls als Wachstumsfaktor auf glatte Muskelzellen. Der proliferationssteigernde Effekt der Diguanosinpolyphosphate und der Adenosinpolyphosphatguanosine zeigt sich ab einer Konzentration von ≥ 100 nM, wobei sich die Intensität der Wirkung wie folgt darstellt: Gp₅G > Ap₅G > Gp₆G > Gp₃G >> Ap₆G > Ap₄G >> Gp₄G > Ap₃G [38].

Die Nebenniere ist bekannt als Syntheseort für Substanzen, die eine bedeutende Rolle im Rahmen der Herz-Kreislauf-Regulation spielen. Die Nebennierenrinde bildet Steroidhormone wie Androgene, Glukokortikoide und Aldosteron. Insbesondere Aldosteron nimmt einen grossen Stellenwert bei der Erhaltung der Homöostase des Wasser- und Elektrolythaushaltes ein. Das Nebennierenmark bildet Katecholamine wie Noradrenalin und Adrenalin [62]. Aufgrund der gemeinsamen Ontogenese bestehen zahlreiche Analogien zwischen dem Nebennierenmark und dem sympathischen Nervensystem. Sympathische Neurone setzen ATP als Cotransmitter zusammen mit Noradrenalin frei [63, 64].

Es konnte gezeigt werden, dass auch die für die Entstehung der Hypertonie und der Atherosklerose möglicherweise bedeutsamen Dinukleosidpolyphosphate in der Nebenniere enthalten sind. Ergebnisse der jüngeren Untersuchungen zeigen, dass die Zellen der Nebenniere auch vasoaktive Dinukleosidpolyphosphate produzieren. Im besonderen konnten aus der Nebenniere bisher Ap_4A und Ap_5A isoliert werden [47]. Ap_2A wurde wenig später aus diesen Zellen isoliert und als vasoaktive Substanz charakterisiert [46]. Ap_4A wurde 1994 in der Rindernebenniere nachgewiesen und eine Beteiligung dieses Dinukleosidpolyphosphates bei der Blutdruckregulation vermutet [65].