

Mit freundlichen Empfehlungen

INTERSAN GmbH Ettlingen

G. Bönner K.H. Rahn

Prostacyclin und Hypertonie

Mit 43 Abbildungen
und 4 Tabellen



Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH

Priv.-Doz. Dr. Gerd Bönner
Medizinische Universitätsklinik II
Städt. Krankenanstalten Merheim
Ostmerheimer Straße 200, 5000 Köln 91

Professor Dr. K. H. Rahn
Medizinische Poliklinik
der Universität Münster
Albert-Schweitzer-Straße 33
4400 Münster

ISBN 978-3-540-19479-8 ISBN 978-3-662-00778-5 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-00778-5

CIP-Titelaufnahme der Deutschen Bibliothek
Bönner, Gerd: Prostacyclin und Hypertonie / G. Bönner ; K. H. Rahn. – Berlin ; Heidelberg ;
New York ; London ; Paris ; Tokyo : Springer, 1988

NE: Rahn, Karl-Heinz:

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der Fassung vom 24. Juni 1985 zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1988
Ursprünglich erschienen bei Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1988

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosieranweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Laserausdruck: P. Allhoff, Leverkusen

2125/3145-543210 – Gedruckt auf säurefreiem Papier

Vorwort

Die Herz- und Kreislauferkrankungen stellen heute die häufigste Todesursache in unserer Bevölkerung dar. Als einer der wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren wird eine pathologische Erhöhung des arteriellen Blutdrucks im Sinne einer Hypertonie angesehen. Eine primäre Hypertonie ist bei etwa 15% der Erwachsenen festzustellen. In der Regel fühlen sich die Patienten mit Hypertonie subjektiv wohl, und nur selten klagen sie über Mißempfindungen. So kommt es, daß die Hypertonie oft erst nach der Manifestation von Komplikationen wie Herzinfarkt, zerebralem Insult und Niereninsuffizienz entdeckt wird. Der Behandlung der primären Hypertonie stehen heutzutage zahlreiche Wirkgruppen von Pharmaka zur Verfügung, die in der Regel den Blutdruck jedoch nur unspezifisch senken. Eine kausale Therapie ist zum jetzigen Augenblick noch nicht möglich. Denn trotz intensiver Forschung blieb die Pathogenese der primären (essentiellen) Hypertonie bis zum heutigen Zeitpunkt weitgehend ungeklärt. In den letzten Jahren wurden mannigfaltige Veränderungen in den Aktivitäten der vasoaktiven Hormonsysteme als Ursache der Blutdruck-erhöhung diskutiert. So eindeutig sich hierbei die Bedeutung des Renin-Angiotensin-Systems für die Entwicklung der renovaskulären Hypertonie darlegen ließ, so schwierig blieb aber die Bewertung der verschiedenen vasokonstriktorischen und vasodilatierenden Prostaglandine für die Pathogenese der primären Hypertonie. Unter allen Prostaglandinen scheint das Prostacyclin (PGI_2) von besonderer Bedeutung für die Blutdruckregulation zu sein, da es als gefäßspezifisches Prostaglandin bevorzugt in den Endothelien und glatten Muskelzellen der Gefäße gebildet und als einer der potentesten lokalen Vasodilatoren angesehen wird.

Ziel dieses Buches sollte es sein, die spezielle Beziehung des "vaskulären Prostaglandins", des Prostacyclins, zur Kreislaufregulation aufzuzeigen – unter besonderer Berücksichtigung der bisher untersuchten Veränderungen bei arterieller Hypertonie. Die Autoren sind sich bewußt, daß auch in dieser Übersicht, selbst bei Berücksichtigung aller zugänglichen Literaturstellen, kein endgültiges Urteil über die Bedeutung des Prostacyclins in der Pathogenese der Hypertonie gefällt werden kann. Die Zusammenstellung wird aber sicher jedem interessierten Arzt und Forscher helfen, sich ein eigenes Bild von der physiologischen und pathophysiologischen Bedeutung des vaskulären Prostaglandins PGI₂ zu machen.

Bei dieser Gelegenheit möchten wir allen danken, die uns bei der Fertigstellung des Buches so tatkräftig geholfen haben.

Köln, Münster, Juli 1988

Gerd Bönner
Karl-Heinz Rahn

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Biochemie und Pharmakologie des Prostacyclins	3
2.1	Biochemische Charakterisierung und Stoffwechsel	3
2.2	Meßmethoden	7
2.3	Lokalisation und Sekretion	10
3	Wirkprofil des Prostacyclins	19
3.1	Lokales Wirkprofil	19
3.2	Wirkung auf die Kreislaufregulation	26
3.3	Interferenz mit anderen vasoaktiven Hormonen	35
4	Bedeutung des Prostacyclins bei der Hypertonie	42
4.1	Experimentelle Hypertonie im Tierversuch	42
4.2	Arterielle Hypertonie	50
4.3	Einfluß von Antihypertensiva	57
4.4	Einsatz von Prostacyclin, Prostacyclin-Analoga und prostacyclin-stimulierenden Substanzen bei Hypertonie ..	63
	Literatur	68
	Sachverzeichnis	87

Abkürzungen

A	=	Angiotensin
A'gen	=	Angiotensinogen
AA	=	Arachidonsäure
ACE	=	Angiotensin-I-Conversionsenzym
ADH	=	Antidiuretisches Hormon
ATP	=	Adenosintriphosphat
BK	=	Bradykinin
cAMP	=	zyklisches Adenosin-3',5'-monophosphat
Cap	=	Captopril
CE	=	Cholesterolester
CHOL	=	Cholesterin
FFA	=	freie Fettsäuren
SCP	=	sterol carrier protein
DOCA	=	Desoxycorticosteronacetat
HCO	=	hydrogeniertes Kokosnußöl
HDL	=	high density lipoprotein
HPETE	=	Hydroxyperoxyeicosatetraensäure
HPLC	=	high performance liquid chromatography
HF	=	Herzfrequenz
Indo	=	Indometacin
Kal	=	Kallikrein
LDL	=	low density lipoprotein
LT	=	Leukotrien
NE	=	Norepinephrin
NR	=	normotensive Ratten
P _d	=	diastolischer arterieller Blutdruck
PDGF	=	platelet derived growth factor

PG = Prostaglandin
P_s = systolischer arterieller Blutdruck
R = Dahl-Salz-resistent
RR = Blutdruck
SHR = spontan-hypertensive Ratten
S = Dahl-Salz-sensitiv
TX = Thromboxan
WKY = Wistar-Kyoto-Ratten