

# *Inhaltsverzeichnis*

<b>Vorwort</b>	VII
<b>1 Was sind Calciumantagonisten der zweiten Generation?</b>	1
Begrenzte Möglichkeiten der ersten Generation von Calciumantagonisten als Grund für die Entwicklung einer zweiten Generation	1
Besteht überhaupt ein Bedarf an einer zweiten Generation von Calciumantagonisten?	5
Zusammenfassung	8
<b>2 Chemie der Calciumantagonisten der zweiten Generation</b>	9
Abkömmlinge der Calciumantagonisten der ersten Generation mit Angriffspunkt an der $\alpha_1$ -Untereinheit der $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle vom L-Typ	12
Weitere neue Calciumantagonisten	20
Neuartige Calciumkanalblocker mit zusätzlicher antagonistischer Aktivität	22
Zusammenfassung	24
<b>3 Molekulare Biologie der spannungsabhängigen, auf Calciumantagonisten ansprechenden Calciumkanäle</b>	25
$\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle	26
Spannungsempfindliche $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle	26
Molekulare Biologie der $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle vom L-Typ	27
Spannungsabhängiger, auf Calciumantagonisten ansprechender $\text{Ca}^{2+}$ -Kanal-Komplex der T-Tubuli der Skelettmuskelzelle: Struktur und Funktion der Untereinheiten	29
Zusammenfassung	31
Gewebespezifität der $\alpha_1$ -Untereinheit	35
Zusammenfassung	38

<b>4 Calciumantagonisten und Calciumfreisetzungskanäle im sarkoplasmatischen Retikulum</b>	40
Allgemeine Eigenschaften des sarkoplasmatischen Retikulums	42
Allgemeine Morphologie des sarkoplasmatischen Retikulums:	
Nachweis einer Spezialisierung	43
Biochemie des sarkoplasmatischen Retikulums	44
Ultrastruktur und Chemie der fußartigen Verbindungsstrukturen (Ryanodin-Rezeptor des sarkoplasmatischen Retikulums und $\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzungskanal)	47
Chemie	50
Gehalt des Lumens der Verbindungsstrukturen des sarkoplasmatischen Retikulums	51
Merkmale des Komplexes aus Ryanodin-Rezeptor und $\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzungskanal im sarkoplasmatischen Retikulum	52
$\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzungskanäle des sarkoplasmatischen Retikulums bei verschiedenen Erkrankungen	54
Auslösung der $\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum: Unterschiede zwischen Skelettmuskel und Herzmuskel	56
Calciumantagonisten und $\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum	57
Zusammenfassung	58
<b>5 Erhöhung und Herabsetzung der Dichte von Bindungsstellen für Calciumantagonisten</b>	60
Altersbedingte Veränderungen der Dichte von Bindungsstellen für Calciumantagonisten	60
Kardiomyopathien	61
Ischämie als Ursache einer Verringerung der Dichte von Bindungsstellen für Calciumantagonisten	63
Wirkung einer Ischämie auf andere kardiale Rezeptoren	65
Wirkung von Medikamenten und Chemikalien auf die Dichte der Bindungsstellen für Calciumantagonisten	68
Wirkung anderer physiologischer Vorgänge	70
Zusammenfassung	71
<b>6 Lipidperoxidation durch Sauerstoffradikale: Haben Calciumantagonisten eine Schutzwirkung?</b>	72
Chemie und Entstehung von Sauerstoffradikalen	73
Wo entstehen Sauerstoffradikale?	75
Schutzmechanismen	76

Wirkungsweise . . . . .	76
Nachweis der Entstehung von Sauerstoffradikalen im Herzen . . . . .	78
Radikalinduzierte Schäden . . . . .	80
Radikalinduzierter Verlust der $\text{Ca}^{2+}$ -Homöostase . . . . .	83
Nachweis einer überschüssigen Sauerstoffradikal-Bildung im Verlaufe einer Myokardischämie und der darauffolgenden Reperfusion . . . . .	84
Rolle der Calciumantagonisten als Schutzstoffe . . . . .	85
Bieten Calciumantagonisten einen wirksamen Schutz gegen radikalinduzierte Schäden? . . . . .	86
Wirkungsweise . . . . .	89
Zusammenfassung . . . . .	90
<b>7 Endothelin-1 und die Calciumantagonisten . . . . .</b>	<b>92</b>
Entstehung von Endothelin-1 . . . . .	93
Substanzen und Bedingungen, die eine verstärkte Endothelin-1-Bildung herbeiführen . . . . .	95
Endothelin-Rezeptor . . . . .	96
Endothelin-1-Rezeptor . . . . .	97
Endothelin-1 und die Calciumantagonisten . . . . .	98
Beteiligung von Endothelin-1 an der Aufrechterhaltung des Gefäßtonus . . . . .	101
Endothelin-1 und die Koronardurchblutung: Welche Rolle spielen die Calciumantagonisten? . . . . .	102
Endothelin und Hypertonie . . . . .	103
Endothelin-1 und Atherosklerose . . . . .	103
Zusammenfassung . . . . .	104
<b>8 Calciumantagonisten und das „gelähmte“ Herz . . . . .</b>	<b>105</b>
Stunning, Hibernation oder Infarkt? . . . . .	105
Klinische Bedeutung des „gelähmten“ Herzens . . . . .	106
Myokardiales Stunning im Tierversuch . . . . .	107
Elektrische, mechanische, morphologische und biochemische Eigenschaften des Myokards vor und während des Stunning . . . . .	109
Mögliche Mechanismen des myokardialen Stunning . . . . .	116
Ist die Energieausnutzung beeinträchtigt? . . . . .	117
Liegt die Ursache in einer veränderten Ultrastruktur? . . . . .	117
Kommt es nach dem Öffnen der Strombahn zu einer angemessenen Durchblutung? . . . . .	118
Ist der $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom zu gering? . . . . .	119
Werden die Myofibrillen für $\text{Ca}^{2+}$ relativ unempfindlich? . . . . .	119
Kommen durch Sauerstoffradikale vermittelte Funktionsstörungen in Betracht? . . . . .	120

Ist das sarkoplasmatische Retikulum auch beteiligt? . . . . .	121
Myokardiales Stunning – ein multifaktorielles Ergebnis . . . . .	121
Calciumantagonisten und das „gelähmte“ Myokard . . . . .	124
Zusammenfassung . . . . .	125
<b>9 Calciumantagonisten und die Hibernation des Myokards . . . . .</b>	<b>127</b>
Myokardiale Hibernation . . . . .	128
Ist die myokardiale Hibernation ein Anpassungsprozeß? . . . . .	129
Diagnose der Hibernation des Myokards . . . . .	129
Myokardiale Hibernation in der Klinik . . . . .	131
Mögliche Ursachen einer Abnahme der Kontraktionskraft . . . . .	132
Wirksame Therapieverfahren . . . . .	138
Zusammenfassung . . . . .	139
<b>10 Calciumantagonisten der zweiten Generation und das ischämische Myokard . . . . .</b>	<b>140</b>
Myokardinfarkt . . . . .	141
Bedeutung des frühen Anstiegs der $\text{Ca}^{2+}$ -Spiegel im Zytosol . . . . .	144
Eventuelle Beteiligung von Endothelin-1 an den unter Ischämie und Reperfusion entstehenden Schäden . . . . .	145
Klinischer Nachweis der Schutzwirkung von Calciumantagonisten der zweiten Generation . . . . .	147
Zusammenfassung . . . . .	147
<b>11 Molekularer Mechanismus der antiatherogenen Wirkung von Calciumantagonisten . . . . .</b>	<b>149</b>
Ablauf der für die Entstehung atherosklerotischer Schäden verantwortlichen Vorgänge . . . . .	153
Faktoren, die an der Auslösung der zur Entstehung atherosklerotischer Plaques führenden Prozesse beteiligt sind . . . . .	154
Mechanismen der Akkumulation von Lipoproteinen geringer Dichte (LDL) in den Makrophagen . . . . .	156
Entwicklung vom Fettstreifen zur voll ausgebildeten Plaque . . . . .	157
Calcium-abhängige, an der Entstehung atherosklerotischer Läsionen beteiligte Prozesse . . . . .	158
Nachweis der antiatherosklerotischen Wirkung von Calciumantagonisten in der Humanmedizin . . . . .	160
Laborstudien zur antiatherosklerotischen Wirkung von Calciumantagonisten der ersten und zweiten Generation . . . . .	160

Molekulare Mechanismen der antiatherogenen Wirkung von Calciumantagonisten . . . . .	161
Wirkung von Calciumantagonisten auf die Restenosierung nach perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie . . . . .	164
Wirkung von Calciumantagonisten auf die Durchgängigkeit koronarer Gefäßtransplantate . . . . .	164
Endotheliale Funktionsstörung im Frühstadium des atherogenen Prozesses . . . . .	165
Zusammenfassung . . . . .	167
<b>12 Verwendung von Calciumantagonisten der zweiten Generation bei Patienten mit Herzinsuffizienz . . . . .</b>	<b>169</b>
Pathophysiologie der Herzinsuffizienz . . . . .	170
Therapeutische Versorgung des insuffizienten Herzens . . . . .	173
Calciumantagonisten der zweiten Generation . . . . .	174
Zusammenfassung . . . . .	178
<b>13 Calciumantagonisten der zweiten Generation als Blutdruckzügler: Prophylaxe der kardialen Hypertrophie . . . . .</b>	<b>179</b>
Calcium und die Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur . . . . .	180
Pathophysiologie der Hypertonie . . . . .	182
Calciumantagonisten als Blutdruckzügler . . . . .	185
Wirkungsweise . . . . .	189
Zusammenfassung . . . . .	190
<b>14 Calciumantagonisten der zweiten Generation und die Behandlung der zerebralen Ischämie . . . . .</b>	<b>192</b>
Das ischämische Hirn . . . . .	192
Ursachen der zerebralen Ischämie . . . . .	193
Apoplektischer Insult und Subarachnoidalblutung . . . . .	194
Ätiologie der akuten zerebralen Ischämie (Apoplexie) und der Subarachnoidalblutung . . . . .	195
Folgeerscheinungen der zerebralen Ischämie . . . . .	197
Schutz des ischämisch geschädigten Gehirns . . . . .	198
Wirksamkeit von Calciumantagonisten der zweiten Generation bei der Behandlung der akuten zerebralen Ischämie . . . . .	199
Klinik . . . . .	202
Wirkungsweise . . . . .	202
Subarachnoidalblutung . . . . .	203

Wirkung der Calciumantagonisten der zweiten Generation auf den Verlauf der Genesung nach Subarachnoidalblutung . . . . .	204
Zusammenfassung . . . . .	205
<b>15 Calciumantagonisten der zweiten Generation und der Koronarkreislauf . . . . .</b>	<b>206</b>
Koronarspasmus . . . . .	207
Angina pectoris . . . . .	209
Stumme Ischämie . . . . .	212
Zusammenfassung . . . . .	212
<b>16 Calciumantagonisten der zweiten Generation . . . . .</b>	<b>213</b>
Verbesserte Gewebeselektivität . . . . .	213
Bedeutung der verbesserten Gewebeselektivität . . . . .	214
Wirkungsdauer . . . . .	216
Zukunftsperspektiven . . . . .	216
<b>Literaturverzeichnis . . . . .</b>	<b>218</b>