

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	VII
1 Was sind Calciumantagonisten der zweiten Generation?	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
2 Chemie der Calciumantagonisten der zweiten Generation	9
Abkömmlinge der Calciumantagonisten der ersten Generation mit Angriffspunkt an der α_1 -Untereinheit der Ca^{2+} -Kanäle vom L-Typ	12
Weitere neue Calciumantagonisten	20
Neuartige Calciumkanalblocker mit zusätzlicher antagonistischer Aktivität	22
Zusammenfassung	24
3 Molekulare Biologie der spannungsabhängigen, auf Calciumantagonisten ansprechenden Calciumkanäle	25
Ca^{2+} -Kanäle	26
Spannungsempfindliche Ca^{2+} -Kanäle	26
Molekulare Biologie der Ca^{2+} -Kanäle vom L-Typ	27
Spannungsabhängiger, auf Calciumantagonisten ansprechender Ca^{2+} -Kanal-Komplex der T-Tubuli der Skelettmuskelzelle: Struktur und Funktion der Untereinheiten	29
Zusammenfassung	31
Gewebespezifität der α_1 -Untereinheit	35
Zusammenfassung	38

4 Calciumantagonisten und Calciumfreisetzungskanäle im sarkoplasmatischen Retikulum	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 Ca^{2+} -Freisetzungskanal)	47
Chemie	50
Gehalt des Lumens der Verbindungsstrukturen des sarkoplasmatischen Retikulums	51
Merkmale des Komplexes aus Ryanodin-Rezeptor und Ca^{2+} -Freisetzungskanal im sarkoplasmatischen Retikulum	52
Ca^{2+} -Freisetzungskanäle des sarkoplasmatischen Retikulums bei verschiedenen Erkrankungen	54
Auslösung der Ca^{2+} -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum: Unterschiede zwischen Skelettmuskel und Herzmuskel	56
Calciumantagonisten und Ca^{2+} -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum	57
Zusammenfassung	58
5 Erhöhung und Herabsetzung der Dichte von Bindungsstellen für Calciumantagonisten	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
6 Lipidperoxidation durch Sauerstoffradikale: Haben Calciumantagonisten eine Schutzwirkung?	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 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

7 Endothelin-1 und die Calciumantagonisten 92

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

8 Calciumantagonisten und das „gelähmte“ Herz 105

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 Ca^{2+} -Einstrom zu gering?	119
Werden die Myofibrillen für Ca^{2+} relativ unempfindlich?	119
Kommen durch Sauerstoffradikale vermittelte Funktions- störungen in Betracht?	120

Ist das sarkoplasmatische Retikulum auch beteiligt?	121
Myokardiales Stunning – ein multifaktorielles Ergebnis . . .	121
Calciumantagonisten und das „gelähmte“ Myokard	124
Zusammenfassung	125

9 Calciumantagonisten und die Hibernation des Myokards 127

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

10 Calciumantagonisten der zweiten Generation und das ischämische Myokard 140

Myokardinfarkt	141
Bedeutung des frühen Anstiegs der 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

11 Molekularer Mechanismus der antiatherogenen Wirkung von Calciumantagonisten 149

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

12 Verwendung von Calciumantagonisten der zweiten Generation bei Patienten mit Herzinsuffizienz

169

Pathophysiologie der Herzinsuffizienz	170
Therapeutische Versorgung des insuffizienten Herzens	173
Calciumantagonisten der zweiten Generation	174
Zusammenfassung	178

13 Calciumantagonisten der zweiten Generation als Blutdruckzügler: Prophylaxe der kardialen Hypertrophie

179

Calcium und die Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur . .	180
Pathophysiologie der Hypertonie	182
Calciumantagonisten als Blutdruckzügler	185
Wirkungsweise	189
Zusammenfassung	190

14 Calciumantagonisten der zweiten Generation und die Behandlung der zerebralen Ischämie

192

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

<i>15 Calciumantagonisten der zweiten Generation und der Koronarkreislauf</i>	206
--	-----

Koronarspasmus	207
Angina pectoris	209
Stumme Ischämie	212
Zusammenfassung	212

<i>16 Calciumantagonisten der zweiten Generation</i>	213
---	-----

Verbesserte Gewebeselektivität	213
Bedeutung der verbesserten Gewebeselektivität	214
Wirkungsdauer	216
Zukunftsperspektiven	216

<i>Literaturverzeichnis</i>	218
--	-----