

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
1 Allgemeiner Überblick	4
1.1 Geschichte der Kallikrein-Kinin-Systeme	4
1.2 Biochemie der Kallikrein-Kinin-Systeme	5
1.2.1 Biochemie des plasmatischen Kallikrein-Kinin-Systems	5
1.2.2 Biochemie der glandulären Kallikrein-Kinin-Systeme	7
1.2.3 Meßverfahren zur Bestimmung der Komponenten der Kallikrein-Kinin-Systeme	9
1.2.4 Lokalisation der Kallikrein-Kinin-Systeme	11
1.3 Physiologische Bedeutung der glandulären Kallikrein-Kinin-Systeme	14
1.3.1 Einfluß der glandulären Kallikrein-Kinin-Systeme auf die Wasser- und Elektrolytausscheidung	14
1.3.2 Einfluß der glandulären Kallikrein-Kinin-Systeme auf die Organdurchblutung	16
1.3.3 Beziehung der glandulären Kallikrein-Kinin-Systeme zur Regulation des systemischen Blutdrucks	17
1.3.4 Beziehung der glandulären Kallikrein-Kinin-Systeme zum Zellstoffwechsel	18
1.4 Interferenzen der Kallikrein-Kinin-Systeme mit anderen Hormonsystemen	19
1.4.1 Beziehung des renalen Kallikrein-Kinin-Systems zum Renin-Angiotensin-System	20
1.4.2 Beziehung des renalen Kallikrein-Kinin-Systems zu den Steroiden	22
1.4.3 Beziehung des renalen Kallikrein-Kinin-Systems zu den Prostaglandinen	22
1.4.4 Beziehung des renalen Kallikrein-Kinin-Systems zum antidiuretischen Hormon (Vasopressin)	24
1.4.5 Beziehung des renalen Kallikrein-Kinin-Systems zum sympathischen Nervensystem	25
1.5 Pathologie der Kallikrein-Kinin-Systeme	25
1.6 Veränderungen der Kallikrein-Kinin-Systeme bei arterieller Hypertonie	28
1.6.1 Veränderungen der Kallikrein-Kinin-Systeme bei primärer Hypertonie	28

1.6.2	Veränderungen der Kallikrein-Kinin-Systeme bei sekundären Hypertonieformen	30
1.6.3	Bedeutung der Kallikrein-Kinin-Systeme in der Behandlung der arteriellen Hypertonie	32
2	Fragestellung	33
3	Methodik	35
3.1	Meßverfahren	35
3.1.1	Radioimmunoassay (RIA) zur Bestimmung der Kininkonzentration ..	35
3.1.1.1	Tracer-Herstellung	35
3.1.1.2	Antikörper-Herstellung	36
3.1.1.3	Radioimmunoassay (RIA)	37
3.1.1.4	Anwendungen des Bradykinin-Radioimmunoassays	38
3.1.2	Meßverfahren zur Bestimmung der renalen Kallikrein-Aktivität ..	41
3.1.2.1	Bestimmung der Kininogenase-Aktivität	42
3.1.2.2	Bestimmung der amidolytischen Kallikrein-Aktivität	43
3.1.2.3	Bestimmung der immunologischen Kallikrein-Konzentration	44
3.1.2.4	Aktivierung des renalen Kallikreins	46
3.1.2.5	Vergleichende Messung mit den beschriebenen Methoden	46
3.1.3	Meßverfahren zur Bestimmung der Kininogen-Konzentration	47
3.1.4	Meßverfahren zur Bestimmung der Plasmaprokallikrein-Aktivität ..	49
3.1.4.1	Extraktion des Plasmaprokallikreins (PPK)	50
3.1.4.2	Aktivierung des Plasmaprokallikreins	51
3.1.4.3	Bestimmung der enzymatischen Aktivität des aktivierte Plasmaprokallikreins	51
3.1.5	Meßverfahren zur Bestimmung der Kininasenaktivität	52
3.1.5.1	Bestimmung der Kininasen-Gesamtaktivität	52
3.1.5.2	Bestimmung der Kininase-II-Aktivität	54
3.1.5.3	Vergleichende Messung der Kininase-Meßverfahren	55
3.1.6	Bestimmung der Konzentration bzw. Aktivitäten der Kallikrein-Inhibitoren im Plasma	55
3.1.7	Bestimmung der Reninaktivität im Blut und Gewebe, des Aldosterons im Blut und Urin, des Kortikosterons im Urin sowie der Katecholamine und des Angiotensin II im Blut	57
3.1.8	Bestimmung der Konzentrationen der Elektrolyte, des Eiweiß und des Kreatinins in Urin, Gewebe und Blut	57
3.1.9	Bestimmung von Urinvolumen, Hämatokrit, Blutdruck und Nierendurchblutung	58
3.2	Tierexperimentelle Untersuchungen	58
3.2.1	Untersuchungen zur Regulation des renalen Kallikrein-Kinin-Systems	60
3.2.1.1	Änderungen in der Diurese und Natriurese und ihr Einfluß auf die Aktivität des renalen Kallikrein-Kinin-Systems	60
3.2.1.2	Alleinige Änderung der Nierendurchblutung und ihr Einfluß auf die Aktivität des renalen Kallikrein-Kinin-Systems	64

3.2.1.3	Interaktionen des renalen Kallikrein-Kinin-Systems mit anderen renal wirksamen Hormonsystemen	64
3.2.2	Untersuchungen zur Bedeutung des renalen Kallikrein-Kinin-Systems in der Pathogenese der arteriellen Hypertonie	67
3.2.2.1	Untersuchungen zur spontanen Hypertonie der Ratte	67
3.2.2.2	Untersuchungen zur renalen Hypertonie der Ratte	69
3.2.2.3	Untersuchungen zur steroid-induzierten Hypertonie der Ratte	71
3.3	Klinische Untersuchungen	72
3.3.1	Untersuchungen zur Regulation des renalen Kallikrein-Kinin-Systems an Normalpersonen	72
3.3.1.1	Basale Aktivität des renalen Kallikrein-Kinin-Systems	72
3.3.1.2	Untersuchungen zur physiologischen Regulation des renalen Kallikrein-Kinin-Systems	73
3.3.2	Untersuchungen zur Regulation des renalen Kallikrein-Kinin-Systems bei Patienten mit arterieller Hypertonie	78
3.3.2.1	Basale Aktivität des renalen Kallikrein-Kinin-Systems	79
3.3.2.2	Untersuchungen zur physiologischen Regulation des renalen Kallikrein-Kinin-Systems bei Hypertonie	81
3.3.3	Untersuchungen zur Aktivität des renalen Kallikrein-Kinin-Systems bei Patienten mit Nephropathie	82
3.3.3.1	Einfluß einer einseitigen bzw. doppelseitigen Nephrektomie auf die Aktivität der Kallikrein-Kinin-Systeme	82
3.3.3.2	Veränderungen in der intrarenalen Kallikrein-Aktivität nach akutem Nierenversagen	83
3.3.3.3	Veränderungen der renalen Kallikrein-Aktivität bei Patienten mit Analgetika-Nephropathie	83
3.4	Statistische Methoden	84
4	Ergebnisse	86
4.1	Methoden	86
4.1.1	Radioimmunoassay (RIA) zur Bestimmung der Kinin-Konzentration	86
4.1.1.1	Tracer-Herstellung	86
4.1.1.2	Antikörper-Herstellung	88
4.1.1.3	Radioimmunoassay	88
4.1.1.4	Anwendung des RIAs in der Bestimmung der Kinin-Konzentration im Blut und im Urin	89
4.1.2	Bestimmung des renalen Kallikreins	93
4.1.2.1	Bestimmung der Kininogenase-Aktivität	94
4.1.2.2	Bestimmung der amidolytischen Kallikrein-Aktivität	96
4.1.2.3	Bestimmung der immunologischen Kallikrein-Konzentration	99
4.1.2.4	Aktivierung des renalen Kallikreins	103
4.1.2.5	Vergleichende Messungen mit den beschriebenen Meßverfahren	105
4.1.3	Bestimmung der Kininogen-Konzentration	107
4.1.4	Bestimmung der Plasmaprokallikrein-Aktivität	111
4.1.4.1	Extraktion des Plasmaprokallikreins (PPK)	111
4.1.4.2	Aktivierung des Plasmaprokallikreins	117

4.1.4.3	Bestimmung der enzymatischen Aktivität des aktivierten Plasmaprokallikreins	120
4.1.5	Messung der Kininasen-Aktivität	123
4.1.5.1	Messung der Kininasen-Gesamtaktivität	123
4.1.5.2	Messung der Kininase-II-Aktivität	124
4.1.5.3	Vergleichende Messungen mit beiden Meßverfahren für Kininasen-Aktivität	127
4.1.6	Messung der Kallikrein-Inhibitoren	128
4.2	Experimentelle Studien an Hund und Ratte	129
4.2.1	Untersuchungen zur Regulation des renalen Kallikrein-Kinin-Systems	129
4.2.1.1	Änderungen in der Diurese und Natriurese und ihr Einfluß auf die Aktivität des renalen Kallikrein-Kinin-Systems	129
4.2.1.2	Alleinige Änderung der Nierendurchblutung und ihr Einfluß auf die Aktivität des renalen Kallikrein-Kinin-Systems	150
4.2.1.3	Interaktionen des renalen Kallikrein-Kinin-Systems mit anderen renal wirksamen Hormonsystemen	152
4.2.2	Untersuchungen zur Bedeutung des renalen Kallikrein-Kinin-Systems in der Pathogenese der arteriellen Hypertonie	166
4.2.2.1	Untersuchungen zur spontanen Hypertonie der Ratte	166
4.2.2.2	Untersuchungen zur renalen Hypertonie der Ratte	175
4.2.2.3	Untersuchungen zur steroid-induzierten Hypertonie der Ratte	180
4.3	Klinische Untersuchungen	183
4.3.1	Untersuchungen zur Regulation des renalen Kallikrein-Kinin-Systems an Normalpersonen	183
4.3.1.1	Basale Aktivität des renalen Kallikrein-Kinin-Systems	183
4.3.1.2	Untersuchungen zur physiologischen Regulation des renalen Kallikrein-Kinin-Systems	193
4.3.2	Untersuchungen zur Regulation des renalen Kallikrein-Kinin-Systems bei Patienten mit arterieller Hypertonie	232
4.3.2.1	Basale Aktivität des renalen Kallikrein-Kinin-Systems	232
4.3.2.2	Untersuchungen zur physiologischen Regulation des renalen Kallikrein-Kinin-Systems bei Patienten mit arterieller Hypertonie	240
4.3.3	Untersuchungen zur Aktivität des renalen Kallikrein-Kinin-Systems bei Patienten mit Nephropathie	264
4.3.3.1	Einfluß einer einseitigen bzw. doppelseitigen Nephrektomie auf die basale Aktivität der Kallikrein-Kinin-Systeme	264
4.3.3.2	Veränderungen in der basalen intrarenalen Kallikrein-Aktivität nach akutem Nierenversagen	266
4.3.3.3	Veränderungen der renalen Kallikrein-Aktivität bei Patienten mit Analgetika-Nephropathie	267
5	Diskussion	272
5.1	Meßverfahren zur Bestimmung der Komponenten der Kallikrein-Kinin-Systeme	272

5.2	Ergebnisse der tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen .	279
5.2.1	Physiologische Regulation und Bedeutung des renalen Kallikrein-Kinin-Systems	279
5.2.2	Veränderungen des renalen Kallikrein-Kinin-Systems bei der arteriellen Hypertonie	291
5.2.3	Veränderungen des renalen Kallikrein-Kinin-Systems bei Nierenerkrankungen	297
5.2.4	Therapeutische Ansatzpunkte des renalen Kallikrein-Kinin-Systems in der Behandlung der arteriellen Hypertonie	300
6	Zusammenfassung	305
Danksagung		313
Literaturverzeichnis		314
Sachverzeichnis		339