

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 aktivierten 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 Plasmaprokalikreins | 120 |
| 4.1.5 | Messung der Kininasen-Aktivität | 123 |
| 4.1.5.1 | Messung der Kininasen-Gesamktivität | 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 |