

# 1 Einleitung

Als Arthur Rudolf Hantzsch im Jahr 1882 die „Hantzsch-Synthese“ zur Herstellung von Pyrrol- und Dihydropyridin-Derivaten vorstellte, konnte er nicht ahnen, dass er hiermit die Möglichkeit zur Synthese potenter Arzneimittel zur Therapie der Hypertonie und damit zur Gruppe der Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems geschaffen hatte. Diese Wirkung wurde erst in den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts erkannt. Schließlich wurde 1975 mit Nifedipin (Adalat®) das erste Dihydropyridin-Derivat (DHP) in die Therapie der Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems eingeführt [25].

## 1.1 Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems

Hypertonie ist eine Volkskrankheit, die bei 15% der Bevölkerung diagnostiziert wird. In der westlichen Gesellschaft ist jedoch eine steigende Tendenz zu bemerken. Die WHO definiert Hypertonie als einen Blutdruck, der 160/95 mmHg nach Riva-Rocci erreicht bzw. übersteigt. Es wird unterschieden zwischen primärer, also angeborener, und sekundärer Hypertonie, die Folge einer bekannten Grundkrankheit, z.B. einer endokrinen, renalen, kardiovaskulären oder neurogenen Störung oder eines Phäochromocytoms (Katechol-bildender Tumor) ist. 80% der Erkrankten haben eine primäre Hypertonie. Diese wird u. a. ausgelöst durch Übergewicht, ungesunde Ernährung, Stress und Nikotin- oder Alkoholabusus, also Dinge, die in einer Wohlstandsgesellschaft weit verbreitet sind. Hypertonie entsteht auch durch den normalen Alterungsprozess, während dessen die Gefäße durch Alterung oder atherosklerotische Veränderungen die Elastizität verlieren.

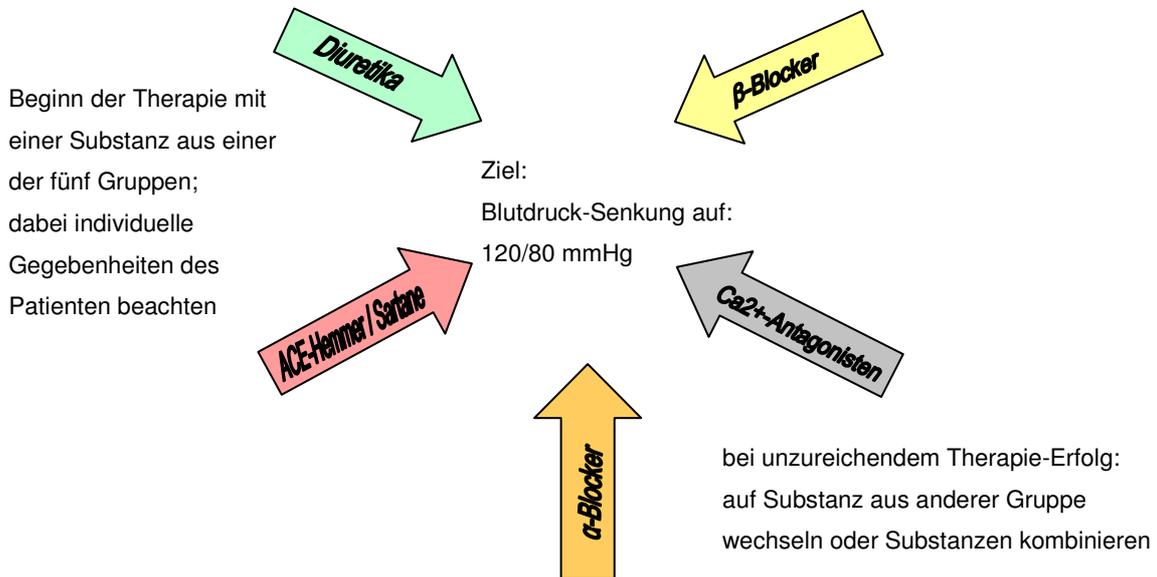
Normalerweise leben die an einer Hypertonie erkrankten Patienten jahre- bis jahrzehntelang beschwerdefrei, da die Hypertonie zunächst symptomfrei ist. Die Patienten sind jedoch leicht an z.B. der „frischen“, roten Gesichtsfarbe und dem starken Drang zur Aktivität zu erkennen. Es ist daher häufig ein Problem, die Patienten von der Notwendigkeit einer antihypertensiven Therapie zu überzeugen. Schließlich fühlen sie sich gut und die anfänglichen Beeinträchtigungen während der Therapie sind nicht förderlich für die Patienten-Compliance. Es treten jedoch durch die Dauerbelastung der Gefäße und des Herzens schwerwiegende Folgeerkrankungen auf, wie z.B. Angina pectoris, Arteriosklerose, Herzmuskelversagen,

Myocardinfarkt, Arrhythmien, apoplektischer Insult oder Niereninsuffizienz. Diese Krankheiten ziehen eine lebenslange Behandlung nach sich, die nicht nur kostenintensiv ist, sondern vor allem die Lebensqualität und Lebenserwartung des Patienten einschränkt.

Bei Diagnose einer sekundären Hypertonie wird natürlich die zu Grunde liegende Erkrankung therapiert und zusätzliche Maßnahmen zur Senkung des Blutdrucks ergriffen. Diese Patienten spüren eine gesundheitliche Beeinträchtigung und sind daher bereit, zusätzlich die unten beschriebenen medikamentösen Maßnahmen zu ergreifen.

Bei der primären Hypertonie beginnt die Behandlung mit allgemeinen Maßnahmen wie Reduktion des Übergewichts (eine Abnahme von 5 kg bewirkt eine Senkung von 10 mm Hg), Vermeidung von Stress bzw. Stressabbau durch autogenes Training, Reduktion des Alkohol- und Nikotin-Genusses sowie körperliche Aktivität. Führt dies nicht zu einer erfolgreichen Senkung des Blutdrucks, wird die medikamentöse Therapie zuerst in Form einer Monotherapie begonnen. Hierfür stehen Diuretika zur Verringerung des Blutvolumens,  $\beta$ -Blocker, welche den blutdrucksteigernden Einfluss des vegetativen sympathischen Nervensystems einschränken, ACE (angiotensin converting enzyme)-Inhibitoren und Sartane, die beide ins Renin-Angiotensin-Alodsteron-System eingreifen und  $\text{Ca}^{2+}$ -Antagonisten vom Phenylalkylamin-, vom Benzothiazepin- und vom Nifedipin-Typ, die den  $\text{Ca}^{2+}$ -Influx in die Zelle und damit die Kontraktionsfähigkeit der Gefäßmuskelzellen einschränken, zur Verfügung (Abbildung 1.1). Bewirkt auch eine medikamentöse Monotherapie keine ausreichende Blutdrucksenkung, so wird eine Kombinationstherapie in Erwägung gezogen. Diuretika werden mit Beta-Blockern,  $\text{Ca}^{2+}$ -Antagonisten, ACE-Hemmern oder  $\alpha_1$ -Blockern kombiniert. Auch die Kombination eines  $\text{Ca}^{2+}$ -Antagonisten mit einem Beta-Blocker oder einem ACE-Hemmer ist möglich. Schließlich gibt es die Möglichkeit einer Dreierkombination. Es muss immer auf die individuellen Gegebenheiten des Patienten eingegangen werden. Z.B. eignen sich  $\beta$ -Blocker gut für jugendliche Patienten mit Tachykardie, bei Neigung zu Bronchospasmen sind sie jedoch kontraindiziert. Diuretika werden bevorzugt bei Hypertonikern mit bereits bestehender Herzinsuffizienz eingesetzt, um Vor- und Nachlast des Herzens zu verringern, da sie die  $\text{K}^+$ -Ausscheidung fördern, sollten sie jedoch nicht bei Neigung zu Hypokaliämie gegeben werden. In großangelegten Studien konnte nachgewiesen

werden, dass bei Beachtung der Anamnese und der Arzneimittel-Interaktionen Morbidität und Mortalität abnehmen [57].



**Abbildung 1.1: Möglichkeiten der medikamentösen Behandlung der Hypertonie nach [57]**

Mit diesen Maßnahmen lässt sich in 90-95% der Fälle eine ausreichende Blutdrucksenkung erreichen. Dies bedeutet für die Patienten einen Gewinn an Lebensjahren und durch die Vermeidung von Folgekrankheiten einen Gewinn an Lebensqualität. [58]

## 1.2 $Ca^{2+}$ -Ionen im Mechanismus der Blutdruckregulation

Der Blutdruck wird in letzter Instanz durch den Tonus der Blutgefäße bestimmt. Diese Gefäßspannung wird durch glatte Muskelzellen eingestellt. Mittels Kontraktion wird der Gefäßraum, das sog. Lumen, verengt, es wird mehr Druck benötigt, um den Blutfluss aufrecht zu erhalten. Dilatieren die glatten Gefäßmuskel-Zellen, sinkt der Blutdruck. Zur Kontraktion von Muskelzellen werden generell  $Ca^{2+}$ -Ionen benötigt. Abbildung 1.3 zeigt schematisch die Rolle des  $Ca^{2+}$  in der Kontraktion glatter Muskelzellen. Diese haben einerseits einen  $Ca^{2+}$ -Ionen-Vorrat im sarkoplasmatischen Retikulum. Zum anderen verfügen sie über spannungsabhängige  $Ca^{2+}$ -Kanäle in der Zellmembran. Bei einer Depolarisation der Membran durch das Öffnen von  $Na^{+}$ - und  $K^{+}$ -Kanälen während eines Aktionspotentials kommt es durch

die Veränderung des Membranpotentials zur Öffnung von  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanälen und damit zum  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom in die Zelle. Hierdurch wird zusätzlich der  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen-Vorrat aus dem sarkoplasmatischen Retikulum freigesetzt. Dieser Trigger-Effekt bewirkt ein sehr schnelles Anfluten von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen. Die intrazelluläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen-Konzentration steigt von  $10^{-7}\text{M}$  auf mehr als  $10^{-6}\text{M}$  [25]. Bei dieser Konzentration kommt es zu einer Muskelfaserkontraktion. Wie Abbildung 1.2 zeigt, werden  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen an Troponin gebunden, welches daraufhin seine Konformation ändert. Dies erlaubt den Tropomyosinfäden, tiefer in die Rinne zwischen den Aktinfäden der Muskelzelle einzudringen. Nun kommt es zur Verbrückung der Myosinköpfe an die Aktinfilamente. Unter Spaltung eines am Myosinkopf gebundenen ATPs wird durch Neigung der Querbrücke um  $45^\circ$  das Aktinfilament gegen das Myosinfilament verschoben. Die erneute Bindung eines ATPs hebt die Verbrückung auf. Der Zyklus wiederholt sich und so werden die Aktinfilamente weiter in die Myosinfilamente hineingezogen. Die Zelle kontrahiert.

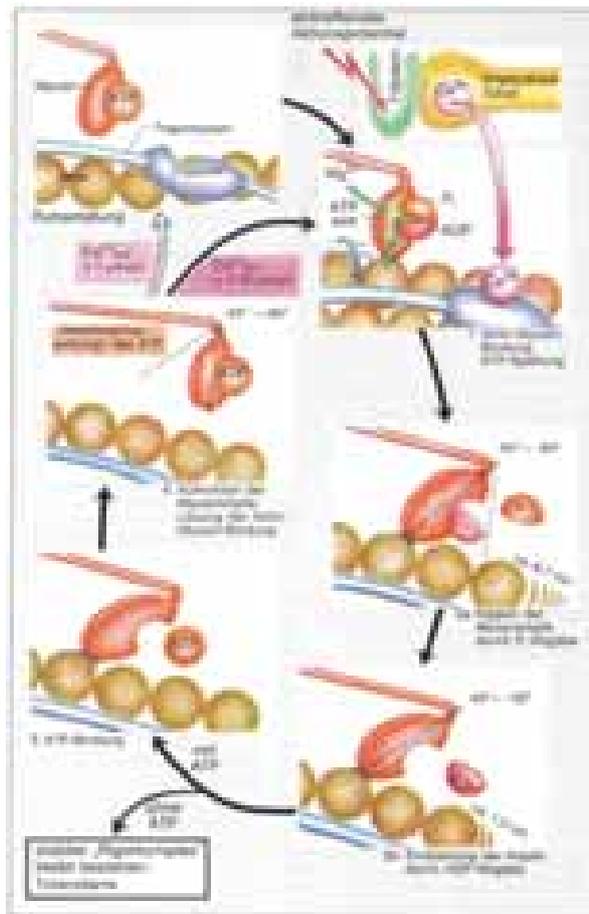


Abbildung 1.2: Mechanismus der Muskelkontraktion nach [79]

Anschließend werden die  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen wieder in das sarkoplasmatische Retikulum aufgenommen bzw. in den Extrazellulärraum transportiert. Sinkt die  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionenkonzentration unter  $10^{-7}\text{M}$  dilatieren die Filamente vollständig, der Ausgangszustand ist wieder erreicht. [25]

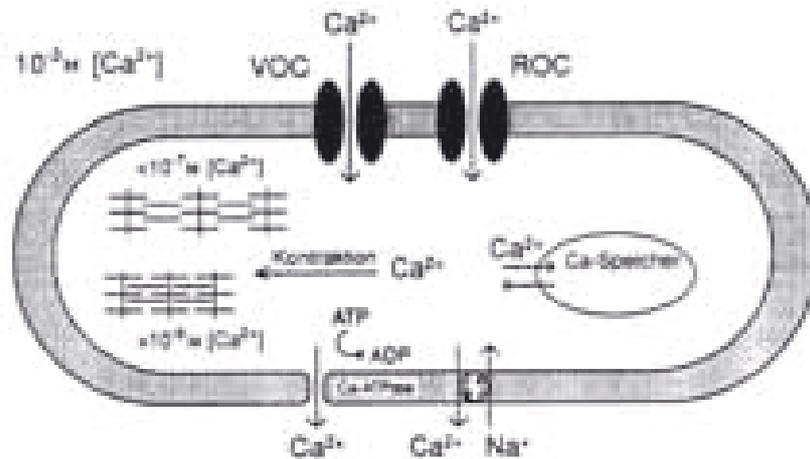


Abbildung 1.3: Beeinflussung der Muskelzelle durch  $\text{Ca}^{2+}$  nach Goldmann [25]; VOC: spannungsabhängiger Kanal; ROC: rezeptorabhängiger Kanal

### 1.3 Spannungsgesteuerte Ionenkanäle

In Zellen herrscht ein anderes Milieu als außerhalb. Um die Funktionsfähigkeit der Zelle und damit auch des Gewebes, zu dem sie gehört, aufrecht zu erhalten, muss diese Kompartimentierung erhalten bleiben. Dies geschieht durch Zellmembranen. Gleichzeitig muss die Zelle aber auch mit ihrer Umgebung interagieren können.

Die Zellmembran besteht aus einem Phospholipid-Bilayer und ist für Ionen und polare Stoffe undurchdringlich, da sich zwischen den nach außen zeigenden hydrophilen Schichten eine lipophile Schicht befindet. In der Natur ist dies nötig, um Unterschiede zwischen Intra- und Extrazellulärraum zu schaffen, welche für das Leben unabdingbar sind. So ist im Intrazellulärraum die Konzentration an  $\text{K}^{+}$ -Ionen sehr groß, im Extrazellulärraum sehr gering. Bei  $\text{Na}^{+}$ -Ionen dagegen ist die Konzentration im Extrazellulärraum sehr groß, der Ionengradient verläuft in die andere Richtung. Dadurch kommt es zur Ausbildung eines Potentials an der Zellmembran. Um dieses Potential oder das Cytoplasma-Milieu zu beeinflussen, sind Transportmechanismen notwendig, z.B. Ionenkanäle. Dies sind porenformende Proteine, die spezifisch mono- oder divalente Ionen leiten können. Sie sind in der Lage, zwischen ein- und zweiwertigen Ionen, wie  $\text{K}^{+}$  und  $\text{Ca}^{2+}$  zu unterscheiden,