

1 Physiologische Wirkprinzipien vasoaktiver Substanzen

Physiological modes of action of vasoactive substances

- 1.1 Einleitung
 - 1.2 Basalmechanismen des vaskulären kontraktile Apparates
 - 1.3 Intrazelluläres Kalzium als Regulator der Gefäßmuskulatur
 - 1.4 Endothel-vermittelte Vasoregulation
 - 1.5 Selbstregulation des Gefäßnetzes
 - 1.6 Metabolische Vasodilatation
 - 1.7 Neurogene Vasodilatation
 - 1.8 Wirkungen hämodynamisch aktiver Substanzen am intakten Kreislauf
 - 1.9 Tabellen:
 - 1: Direkt-Effekte auf Rezeptortypen / Primärmechanismen
 - 2: Wirkungen auf die globale Hämodynamik
 - 3: Effekte auf den regionalen Blutfluß
- Literatur

Aktin-Myosin-Interaktionen via ATP-verbrauchender Oszillation der Myosinquerbrücken (12), ein Vorgang, dessen Grundlagen hier kurz dargestellt sind:

Das glattmuskuläre Myosinmolekül

Das glattmuskuläre Myosinmolekül ist ein Hexamer, bestehend aus zwei schweren Ketten und zwei Paaren von Myosin-Leichtketten (mit 17 bzw. 20 kDa Molekulargewicht). Obwohl glatte Muskulatur nur etwa 1/5 des Myosingehaltes von quergestreifter Muskulatur hat, ist die maximale Spannungsentwicklung pro Querschnitt ähnlich (17). Diese höhere Kraftentwicklung des glattmuskulären Myosins ist mit größerer Filamentlänge und höherer Querbrückenanzahl pro Molekül teilweise erklärbar.

Regulation der glattmuskulären Aktivität

Im glatten Muskel erfolgt die Regulation der Aktivität der Aktin-Myosin-ATPase durch die zytosolische Konzentration der freien Kalzium-Ionen (Ca^{2+})_i, die im submikromolaren Bereich liegt. Während die extrazelluläre (Ca^{2+})_e 1 - 2 mM beträgt, liegt der zelluläre Gehalt an komplexgebundenem Kalzium im Bereich mehrerer mM. Bei Tonuszunahme durch eine Erhöhung der (Ca^{2+})_i wird die Ca^{2+} -Kalmodulin-abhängige Myosinleichtketten-Kinase (MLCK) aktiviert (26). Dies führt zur vermehrten Phosphorylierung der 20 kDa-Myosinleichtkette und dadurch bedingt zu einer erhöhten Aktivität der Aktin-Myosin-ATPase. Diese Steigerung der Aktin-Myosin-ATPase durch Ca^{2+} -abhängige Leichtketten-Phosphorylierung spielt vor allem zu Beginn, während der ersten 30 - 60 Sekunden einer Tonuszunahme der Gefäßmuskulatur, eine entscheidende Rolle.

Bei länger anhaltender Tonuserhöhung von Gefäßmuskulatur, durch einen kontraktile Agonisten oder durch Kalium-induzierte Membrandepolarisation, folgt auf die Kontraktion durch Leichtketten-Phosphorylierung (die mit hoher Aktivität der Aktin-Myosin-ATPase und mit vergleichsweise hohem Energieverbrauch einhergeht) der allmähliche Übergang in eine andere Kontraktionsform mit reduzierter Leichtketten-Phosphorylierung, ATPase-Aktivität und (Ca^{2+})_i, aber ohne Reduktion des Tonus (16).

Diese andauernde Kontraktionsform mit niedrigerem Energieverbrauch wird wegen ihrer Ähnlichkeit zur Kontraktionsform in bestimmten Mollusken-Muskeln ("catch"-muscle) als "Latch"-Zustand bezeichnet. Auch im Latch-Zustand ist der Tonus der Gefäßmuskulatur von der (Ca^{2+})_i abhängig, allerdings auf erheblich niedrigerem Niveau von (Ca^{2+})_i.

1.1 Einleitung

Vasoaktive Substanzen haben viele, weit über das Gefäßsystem hinausgehende physiologische Wirkungen. Werden sie zur Behandlung pathologischer Zustände eingesetzt, sind die vaskulären Effekte sowohl wegen ihrer therapeutischen Wirkung als auch zur Kontrolle dieser Wirkung von zentraler Bedeutung.

In dieser Übersicht sind allgemeine Grundzüge der Gefäßphysiologie, die für das Verständnis der Wirkungen praktisch angewandter vasoaktiver Substanzen wichtig sind, kurz zusammengestellt.

Angefügt sind tabellarische Angaben zu den Effekten, die in der Intensivmedizin eingesetzte vasoaktive Substanzen an Rezeptoren entfalten, und zu den Veränderungen der Hämodynamik und des regionalen Blutflusses, die beobachtet werden können.

Aspekte der trophischen und sekretorischen Potenz glatter Muskulatur sowie ihre extreme phänotypische Heterogenität werden hier nicht angesprochen. Hierzu sei auf pathophysiologische Übersichtsarbeiten zur arteriellen Hypertonie, chronischen Herzinsuffizienz, Atherosklerose und von Organkrankheiten verwiesen.

1.2 Basalmechanismen des vaskulären kontraktile Apparates

Die Spannungsentwicklung glatter Gefäßmuskulatur beruht, wie auch bei der quergestreiften Muskulatur und bei anderen kontraktile Zellorganellen, auf

Ein unumstrittenes Modell des Spannungserhaltes durch Aktin-Myosin in diesem energiesparenden Latch-Zustand existiert bisher nicht.

Grundformen glatter Muskulatur

Glatte Muskulatur wird phänomenologisch in "phasische" und "tonische" Typen gruppiert, wobei letztere weniger Aktionspotentialbildung, geringere Aktivitäten von MLCK und 20-kDa-Leichtketten-Phosphatase und geringere Verkürzungsgeschwindigkeiten haben. Gefäßmuskulatur gehört überwiegend zum tonischen Typ mit ausgeprägter Kapazität zur Aufrechterhaltung von Tonus. In terminalen Arteriolen besteht die Muskulatur aus einem tonisch-phasischen Übergangstyp mit etwas Spontanrhythmik. Bestimmte Pfortaderabschnitte sind der Prototyp phasischer, spontan aktiver Muskulatur (12).

1.3 Intrazelluläres Kalzium als Regulator der Gefäßmuskulatur

Bei Tonuserhöhungen kann die $(Ca^{2+})_i$ -Erhöhung durch Einstrom aus dem Extrazellulärraum und/oder durch Freisetzung aus intrazellulären Speichern erfolgen. Hierbei wird die Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, im Gegensatz zu Ca^{2+} -Verschiebungen aus Mitochondrien oder Zellkernen, als wichtig für die Tonusregulation eingeschätzt. Dementsprechend gilt eine Ca^{2+} -Extrusion über die Zellmembran und Anreicherung im sarkoplasmatischen Retikulum als wichtig für Vasorelaxation.

Kalzium-Kanäle

Die quantitativ wichtigsten Kanäle für die vaskuläre Tonusregulation durch extrazellulären Ca^{2+} -Einstrom sind die Potential-regulierten L-Typ Kalzium-Kanäle (13), welche durch Membrandepolarisation (z. B. in einer Kalium-reichen Lösung) aktiviert werden, also in den Öffnungszustand mit Ca^{2+} -Einstrom übergehen, während Hyperpolarisation zur Deaktivierung führt. Bei physiologischem Membranpotential gibt es wahrscheinlich einen anhaltenden, L-Kanal-medierten Ca^{2+} -Einstrom. Die Rolle einer Modulation von L-Typ Kanälen durch Proteinkinasen-A oder -G für die Vasoregulation ist unklar (13).

T-Typ Ca^{2+} -Kanäle kommen neben den L-Kanälen in Gefäßmuskulatur in sehr variablem Anteil vor (13). Sie sind weder durch klassische Ca^{2+} -Antagonisten hemmbar, noch durch L-Kanal-Agonisten zu aktivieren, ihre Aktivierung erfolgt bei negativeren Membranpotentialen und ihre Inaktivierung wesentlich rascher als bei den L-Kanälen (13). Wegen ihres Vorkommens in nicht-vaskulärer Muskulatur mit hoher Spontanaktivität wird ihre Beteiligung bei der Aktionspotentialbildung vermutet.

Für die Aktionspotentialbildung in Gefäßmuskulatur wichtiger, werden spannungsunabhängige, ATP-regulierte, wenig selektive Ca^{2+} -Kanäle vermutet, die durch den purinergen P_{2x} -Rezeptor aktiviert werden. Auch dehnungsaktivierbare, wenig selektive Ca^{2+} -Kanäle in

Gefäßmuskulatur sind nachweisbar, denen als mutmaßlichen Mediatoren des BAYLISS-Effektes (also der myogenen Autoregulation, d.h. der Tonus-erhöhung durch transmurale Druckerhöhung) das Interesse gilt. Das Vorkommen eines membranären Na^+/Ca^{2+} -Austauschers und einer membranären Ca^{2+} -ATPase sind in Gefäßmuskulatur nachgewiesen, ohne daß ihre Rolle für die vaskuläre Tonusregulation bisher eindeutig erkennbar wäre.

Bereitstellung von Kalzium

Aus dem sarkoplasmatischen Retikulum wird Ca^{2+} vor allem bei Aktivierung von G-Protein-gekoppelten Membranrezeptoren durch Wirkung von Inositol 1,4,5-Trisphosphat (IP3) auf den IP3-Rezeptor (20) des Retikulums freigesetzt, wobei $(Ca^{2+})_i$ im mittleren Konzentrationsbereich diese Freisetzung verstärkt. Eine Ca^{2+} -induzierte Ca^{2+} -Freisetzung spielt im Gefäßmuskel wohl keine Rolle, obwohl Ryanodin-Rezeptoren am Retikulum nachweisbar sind. Ähnlich wie im Herzen kommt auch im sarkoplasmatischen Retikulum des Gefäßmuskels eine Phospholamban-inhibitierte Ca^{2+} -ATPase vor, die bei Phosphorylierung des Phospholambans aktiviert wird und mit Ca^{2+} -Anreicherung in das Retikulum die zytosolische $(Ca^{2+})_i$ senkt. Dieser Mechanismus der Vasodilatation spielt vor allem bei cGMP-Erhöhungen im Gefäßmuskel eine Rolle (1).

In mehr phasischen Muskelzellen (z. B.: Arteriolen) gibt es einen funktionell abgrenzbaren subsarkolemmalen Raum mit höherer $(Ca^{2+})_i$ und spezifischer Ca^{2+} -Kinetik, der für die interzelluläre Kopplung der vaskulären Myozyten bei myogener Autoregulation und bei neurogener Vasoregulation wichtig ist. Zu diesem besonderen Raum gehören subsarkolemmal lokalisierte Ca^{2+} -puffernde Proteine und ein mehr subsarkolemmal lokalisiertes, polar strukturiertes sarkoplasmatisches Retikulum, das mit den Calveolae (= Einstülpungen der Zellmembran, die als Orte intensiver transmembranärer Ca^{2+} -Bewegungen zu sehen sind, (8)) eng assoziiert ist. Diese Konstellation ermöglicht nach Agonist-induzierter Ca^{2+} -Freisetzung aus dem retikulären Speicher eine Wiederauffüllung durch extrazelluläres Ca^{2+} ohne generelle Erhöhung von $(Ca^{2+})_i$ und ohne Tonuszunahme (22). Dabei könnte die Kapazität von verarmten Ca^{2+} -Speichern ein Signal für den transmembranären Auffüllungsstrom bilden (calcium influx factor, CIF) oder in Form von Konformationsänderungen als Signal wirken (4).

1.4 Endothel-vermittelte Vasoregulation

Die mit dem Nobelpreis 1998 honorierte Entdeckung, daß Endothelzellen durch Freisetzung von Stickoxid (NO) eine cGMP-medierte Vasodilatation bewirken können, öffnete den Blick für umfangreichere endotheliale Regulationsmöglichkeiten des Gefäßtonus und der Interaktionen von Blutzellen und Gefäßwand (6).

Endotheliale NO-Synthase und NO-vermittelte Vasoregulation

Unter physiologischen Bedingungen entsteht das vasoregulatorische NO im Endothel aus L-Arginin durch die Aktivität der endothelialen, konstitutiven NO-Synthase (ecNOS), welche durch L-Arginin-Derivate gehemmt werden kann (15). In der Gefäßmuskulatur aktiviert NO aus ecNOS die lösliche Guanylatzyklase (vgl. aber Kapitel 4.1) und bewirkt so die vermehrte Bildung von cGMP und die Aktivierung von cGMP-abhängiger Kinase, was über mehrere Mechanismen zur Minderung von $(Ca^{2+})_i$ führt. Eine NO-vermittelte endotheliale Vasoregulation ist in allen Gefäßabschnitten mit glatter Gefäßmuskulatur nachweisbar, sie ist aber in arteriellen Abschnitten deutlicher ausgeprägt.

Die ecNOS ist anhaltend durch physikalische Stimuli wie Hypoxie und endotheliale Scherung durch das fließende Blut (19) aktivierbar. Darüber hinaus erfolgt eine Aktivierung auch Rezeptor-vermittelt und transient durch vasoaktive Hormone, Neurotransmitter und Gerinnungsfaktoren (wie Bradykinin, Histamin, Vasopressin, Oxytozin, Vasoaktives Intestinales Peptid, Noradrenalin, Azetylcholin, Kalzitonin-Genverwandtes Peptid, Substanz P, Thrombin, Serotonin, ATP und ADP). Die endotheliale, physiologische NO-Freisetzung erfolgt bei den meisten Stimuli durch Calmodulin-abhängige ecNOS-Aktivierung über Erhöhung der endothelialen $(Ca^{2+})_i$, bei langanhaltender Scherung (und bei einigen anderen Stimuli), teilweise aber auch Ca^{2+} -unabhängig (5), wobei endotheliale pH-Veränderungen und Assoziationen der ecNOS mit endothelialen Calveolae als Mechanismen diskutiert werden. Für die physiologische Vasoregulation ist außerdem bedeutsam, daß die ecNOS Expression im Endothel, u.a. durch chronische Scherung und durch Östrogene (5), hochreguliert werden kann.

Erhöhungen der endothelialen $(Ca^{2+})_i$ erfolgen bei Hyperpolarisation, also bei Erhöhung der treibenden Kraft für den transmembranären Ca^{2+} -Influx, und nicht wie im glatten Gefäßmuskel durch Depolarisation und Aktivierung spannungsabhängiger Kalzium-Kanäle. Derartige Kanäle kommen am Endothel nicht vor. Trotzdem können auch L-Typ-Kalzium-Antagonisten über einen ungeklärten Mechanismus die NO-Freisetzung stimulieren.

Endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)

Es gibt viele indirekte Hinweise, daß eine Endothel-vermittelte Dilatation an den für die Durchblutungsregulation entscheidenden kleinen Arterien und Arteriolen nicht nur durch NO, sondern auch durch den seit einer Dekade diskutierten "endothelium-derived hyperpolarizing factor" (EDHF) (4) ausgelöst werden kann. Neue Forschungsergebnisse an kleinen Widerstandsarterien der Ratte lassen annehmen, daß bei Muskarinrezeptor-Stimulation aus Endothelzellen freigesetztes K^+ , durch Aktivierung Barium-sensitiver Kalium-Kanäle und der Na^+/K^+ -ATPase (3) an Myozyten des myoendothelialen Bereiches, als EDHF wirkt, während stärkere

Zunahmen von $(K^+)_e$ zur Depolarisation - aufgrund des verminderten K^+ -Gradienten - und zur Vasokonstriktion führen. Es ist aber zu vermuten, daß noch weitere Faktoren als EDHF an der Endothel-vermittelten, NO-unabhängigen Vasodilatation und Hyperpolarisation von Widerstandsgefäßen beteiligt sind (23).

Gefäßtonusregulation durch endotheliale Faktoren

Andere endotheliale Faktoren von weit geringerer Bedeutung für die generalisierte Vasoregulation sind die Zyklooxygenase-Produkte Prostazyklin (dilatatorisch), Prostaglandin-H₂ und Thromboxan-A₂ (beide konstriktorisch), die wohl nur in einigen wenigen speziellen Organ-Gefäßabschnitten zur physiologischen Regulation beitragen. Das endotheliale Peptid Endothelin-1 bewirkt über ET_A- und ET_B-Rezeptoren der glatten Muskulatur Vasokonstriktion, aber über ET_B-Rezeptoren des Endothels eine endotheliale NO-Freisetzung und somit Vasodilatation. Unter physiologischen Bedingungen ist der Beitrag dieser Faktoren zur Gefäßtonusregulation jedoch unerheblich, was sich aber erheblich bei lokalen und systemischen Aktivierungen durch eine Inflammation ändert, wenn auch die massive NO-Bildung durch die Zytokin-stimulierte Bildung der induzierbaren NO-Synthase die Kreislaufregulation beherrscht (vgl. Kapitel 4.1).

1.5 Selbstregulation des Gefäßnetzes

Die Gefäßmuskelzellen sind die mechanischen Effektoren für die Tonusregulation im Gefäßnetz, wobei innerhalb dieses Netzes kaum Weiterleitung von konstriktorischer oder dilatatorischer Aktivität durch die glatte Muskulatur erfolgt. Die arteriolen Muskelzellen sind deshalb weitgehend autonom wirkende, hintereinander- und parallel-geschaltete effektorsche Einheiten mit einer Mikrometer-Größenordnung in longitudinaler Richtung. Dabei sind die muskulären Effektor-Elemente dieses Netzwerkes extrem variablen Einflüssen durch den Gewebstoffwechsel, durch hydrostatischbedingte Druckschwankungen bei Änderungen der Körperlage und durch Gewebskompression ausgesetzt. Trotzdem ist die vaskuläre Kaliberabstimmung zwischen den verschiedenen Effektorelementen des Netzwerkes überraschend stabil, und zwar auch unabhängig vom Einfluß übergeordneter Regulationsfaktoren wie Hormonen und Neurotransmittern.

Diese stabile Feinabstimmung des Gefäßnetzes wird durch das Zusammenwirken von myogener Autoregulation (BAYLISS-Effekt) und flußabhängiger, endothelvermittelter Vasodilatation bewirkt und durch die metabolische Gefäßregulation ergänzt (10).

Myogene Autoregulation des Gefäßtonus

Die myogene Autoregulation bewirkt in situ den basalen Gefäßtonus, da im arteriellen Netz der transmuralle Druck hoch genug ist, um über diesen Mechanismus eine reaktive kontraktile Aktivierung zu bewirken. In den peripheren Arteriolen ist diese Autoregulation so

stark ausgeprägt, daß sie durch Erhöhungen des transmuralen Druckes - im Gegensatz zu den Gefäßen der Lungenstrombahn, zu den Venen und zu den großen Windkessel-Arterien - nicht aufgedehnt werden können (14). Dabei ist die rhythmische, aber zwischen den einzelnen Zellen wenig koordinierte Spontanaktivität der Arteriolenmuskulatur die Voraussetzung für die Autoregulation (7). Im relaxierten Zustand wird eine arterioläre Muskelzelle durch einen erhöhten transmuralen Druck gedehnt (wirkt also als Sensor), was die Frequenz ihrer Aktionspotentialbildung und ihrer Kontraktionsaktivität erhöht. Dadurch trägt diese Zelle zum erhöhten Gesamttonus des Gefäßabschnittes gegenüber dem erhöhten Gefäßinnendruck bei und wirkt dann als Effektor.

Die wichtigste Funktion dieser myogenen Autoregulation liegt in der weitgehenden Konstanthaltung des intrakapillären Druckes und damit der transkapillären Flüssigkeitsverschiebungen bei hydrostatischen Druckschwankungen (durch Änderungen der Körperlage) und bei akuten Blutdruck-Schwankungen. Außerdem trägt diese Autoregulation durch myogene Dilatation in den zuführenden Arterien/Arteriolen während metabolischer Dilatation terminaler Arteriolen zur Abstimmung hintereinandergeschalteter Gefäßabschnitte bei.

Flußabhängige Dilatation von Blutgefäßen

Für die Abstimmung hintereinandergeschalteter Gefäßabschnitte ist aber die flußabhängige Dilatation, also die sicherungsinduzierte NO-Freisetzung aus dem Endothel, von weitaus größerer Bedeutung (11). Diese Scherungs-induzierte Dilatation wirkt auch gegenüber überschießender lokaler Vasokonstriktion und wird durch pulsatile Gefäßkaliberschwankungen verstärkt (2). Dabei könnte eine Änderung der lokalen Bradykinin-Verfügbarkeit am Endothel bei höherer Scherung an der Reaktion beteiligt sein, denn Blockade von Bradykinin-2 Rezeptoren schwächt die flußabhängige Vasodilatation im Menschen ab.

Insgesamt bewirkt das Zusammenwirken von myogener Autoregulation und von flußabhängiger Dilatation eine Koordinierung und Optimierung der hintereinandergeschalteten Elemente des Gefäßnetzes zur Minimierung von Energieverlusten im Kreislauf (9). Bei der metabolischen Dilatation terminaler Arteriolen wirken beide Mechanismen synergistisch zusammen, bei arteriellen Drucksteigerungen wirken sie bei der Feinabstimmung der Gefäßabschnitte einander entgegengesetzt.

1.6 Metabolische Vasodilatation

In Organen mit großer Bandbreite metabolischer Aktivität wie Myokard, Skelettmuskulatur oder endokrine und exokrine Drüsen gibt es eine lineare Beziehung zwischen Stoffwechselrate und Gewebsdurchblutung. Diese Flußsteigerung oder funktionelle Hyperämie bei erhöhter Stoffwechselrate wird auf metabolische Vasodilatation zurückgeführt, wofür traditionell die interstitielle Akkumulation von dilatier-

end wirkenden Stoffwechselprodukten als Mechanismus angenommen wird.

Funktionelle Hyperämie

Als Modell für die funktionelle Hyperämie gilt gemeinhin die postischämische Vasodilatation. Mit zunehmender Gewebshypoxie kommt es schon nach kurzzeitiger Unterbrechung der Organperfusion zu einer interstitiellen Erhöhung der Osmolarität, des CO_2 -Partialdruckes und zur Akkumulation von $(\text{K}^+)_e$, $(\text{H}^+)_e$ und Adenosin. Diese ischämischen Veränderungen tragen tatsächlich zur postischämischen Mehrdurchblutung bei, welche zur Normalisierung der zellulären Homöostase und zur Auswaschung der akkumulierten Faktoren führt (10).

Bei der funktionellen Hyperämie hat die extrazelluläre (K^+) Erhöhung allenfalls am Beginn einer Skelettmuskelarbeit eine transiente Beteiligung an der metabolischen Vasodilatation (18). Im Steady-State von Skelettmuskel- oder Herzmuskelarbeit gibt es aber weder eine interstitielle K^+ -Erhöhung noch eine Akkumulation irgendeines anderen vasodilatierenden Metaboliten, welcher die funktionelle Hyperämie bedingen könnte.

Spekulativ kann die endotheliale Freisetzung von NO und EDHF durch endotheliale Deformation in mechanisch aktiven Organen als Basis der funktionellen Hyperämie vorgeschlagen werden (10). Ein überzeugendes Konzept für die metabolische Vasodilatation und für einen quantitativ bedeutsamen Einfluß auf den Gefäßtonus existiert jedoch nicht.

1.7 Neurogene Vasoregulation

Ein Geflecht dünner, nichtmyelinierter Fasern umgibt die Gefäße in der Adventitia der Arterien, Arteriolen, Venolen und Venen. In den Arterien und Arteriolen bleiben diese Nervenfasern an der Außengrenze der Media, während sie bei venösen Gefäßen in die wesentlich dünnere Media eindringen. In den meisten peripheren Organen besteht dieser perivaskuläre Plexus überwiegend aus postganglionären Sympathikusfasern, in deren varikös verdickten Nervenendigungen der Überträgerstoff Noradrenalin sowie die Kotransmitter Neuropeptid Y (NPY) und ATP in synaptischen Vesikeln gespeichert sind (24, 25). Der wichtigste Transmitter ist Noradrenalin, welches in den Nervenendigungen synthetisiert und nach der Freisetzung teilweise wieder aktiv in die Nervenendigungen aufgenommen wird. Adrenalin kann als Kotransmitter in postganglionären Sympathikusnervenendigungen vorkommen und mit freigesetzt werden, dies aber nur nach Aufnahme aus dem Interstitium in die Nervenendigungen, wenn es vorher aus dem Nebennierenmark als Hormon ins Plasma freigesetzt wurde.

Noradrenalin-vermittelte Vasoregulation

Neurogen freigesetztes Noradrenalin verursacht eine Vasokonstriktion durch Aktivierung glattmuskulärer α_1 - und α_2 -Rezeptoren, während die Vasodilatation

durch β -Adrenozeptor-Aktivierung an Muskelzellen und Endothelzellen eine untergeordnete Rolle spielt. Zur überwiegenden α -adrenergen Vasokonstriktion kommt die Kotransmitter-vermittelte Konstriktion über Aktivierung von P_2 - und NPY-Rezeptoren hinzu.

Regulation der Transmitter-Freisetzung

Die pro Aktionspotential freigesetzte Transmitter-Menge ist nicht konstant, sondern unterliegt einer breiten Modulation durch die Transmitterkonzentration im synaptischen Spalt mit Hemmung durch präsynaptische α_2 -Rezeptoren und Fazilitierung durch präsynaptische β -Rezeptoren. Außerdem vermehrt Angiotensin-II die Noradrenalin-Freisetzung, während Azetylcholin aus benachbarten cholinergen Nervenendigungen inhibitorisch auf die Freisetzung wirkt. Weiterhin hat endothelial freigesetztes NO eine erhebliche Hemmwirkung auf die Freisetzung konstriktorischer Transmitter in der Mikrozirkulation.

Effekte der autonomen Gefäßinnervation

Unter Basalbedingungen findet eine ständige, durch Reflexe modulierte Sympathikus-Innervation der Gefäße statt, die durch konstriktorische Effekte an den Widerstandsgefäßen zur Durchblutungskontrolle beiträgt, an den venösen Gefäßabschnitten Änderungen der Dehnbarkeitseigenschaften des Niederdrucksystems und der diastolischen Herzfüllung zur Folge hat. Darüber hinaus hat die neurogene Kontrolle des Verhältnisses von prä- und postkapillärer Vasokonstriktion für die Regulation des intrakapillären Druckes, des Gleichgewichtes von Filtration und Reabsorption und des intravaskulären Volumens Bedeutung.

Die Abschwächung der Sympathikus-Vasokonstriktion durch Reflexe und präsynaptische Freisetzungshemmung - via NO und inflammatorische Autakoide - ist quantitativ sicherlich die wichtigste Art neurogener Vasodilatation. Von geringerer Bedeutung ist die neurogene Vasodilatation durch postganglio-

näre cholinerge Parasympathikusfasern, die in Genitalorganen, in Hirn, in Hautdrüsen und im Intestinaltrakt vorkommt. Dabei wirkt der Transmitter Azetylcholin indirekt dilatierend durch präsynaptische Hemmung der Noradrenalinfreisetzung und durch NO-Freisetzung aus dem Endothel nach Diffusion durch die Media. In einigen Organen enthalten postganglionäre vagale Neurone auch sogenannte NANC (für "nonadrenergic, noncholinergic") - Fasern, bei denen NO den dilatierenden Transmitter bildet (21).

1.8 Wirkungen hämodynamisch aktiver Substanzen am intakten Kreislauf

Werden beim Kreislauf-Gesunden hämodynamisch aktive Substanzen verabreicht, so ist die Wirkung abhängig

- vom pharmakologischen Wirkprinzip der Substanz,
- von der Art und der Dauer der Applikation der Substanz,
- von der für den Kreislauf-Gesunden typischen großen Regulationsbreite der Herzfunktion und der Gefäßtonus-Regulation, die zur Konstanthaltung des arteriellen Blutdruckes während der Anwendung reflektorisch modifiziert werden.

Als orientierende Grundlage für die weiteren Kapitel sind die pharmakologischen Grundmechanismen, die hämodynamischen Wirkungen und die Besonderheiten der wichtigsten, klinisch gebräuchlichen hämodynamisch aktiven Substanzen am Kreislauf-Gesunden in den nachstehenden Tabellen zusammengestellt. Auf die pathophysiologischen Besonderheiten ihrer jeweiligen Wirkung bei verschiedenen Erkrankungen und Anwendungsindikationen wird in den weiteren Kapiteln gesondert eingegangen. Neuere therapeutische Ansätze mit potentieller, aber noch nicht definitiv etablierter Relevanz für die Intensivmedizin werden in Kapitel 4.4 diskutiert.

1.9 Tabellen

Tabelle 1: Direkt-Effekte auf Rezeptortypen / Primärmechanismen

	Adrenorezeptoren				Dopamin-Rezeptoren		Guanylat-cyclase	L-Typ Ca ⁺⁺ -Kanäle	Imidazol-Rezeptoren
	α 1	α 2	β 1	β 2	DA 1	DA 2	GC	L-Kanäle	ImR
Dobutamin	++	0	+++	++	0	0			
Adrenalin	+++	+++	++	+++	0	0			
Noradrenalin	+++	+++	++	+	0	0			
Dopamin									
0 - 3 μ g/kg/min	0	+	0	0	+++	++			
3 - 10 μ g/kg/min	+	+	++	+	++	++			
> 10 μ g/kg/min	++	++	++	+	+	+			
Dopexamin	0	0	+	+++	++	+			

Tabelle 1: Fortsetzung

	Adrenorezeptoren				Dopamin-Rezeptoren		Guanylat-cyclase	L-Typ Ca ⁺⁺ -Kanäle	Imidazol-Rezeptoren
	α 1	α 2	β 1	β 2	DA 1	DA 2	GC	L-Kanäle	ImR
PDE-III Hemmer									
Milrinon			++	+					
Amrinon			++	+					
Enoximon			++	+					
Isoproterenol			+++	++					
Orziprenalin			+++	++					
NO-Donatoren									
Nitroglyzerin							+		
Na-Nitroprussid							++		
β -Blocker									
Clonidin		++							++
Kalzium-Antagonist								Ø	

+ Aktivierung Ø Blockade/Inaktivierung 0 keine Direktwirkung
* bei β_1 -selektiven Blockern ist die β_2 -Blockade geringer als bei nicht-selektiven Blockern

Tabelle 2: Wirkungen auf die globale Hämodynamik

	HZV	Kontraktilität	HF	SVR	PVR	PCWP
Dobutamin	↑↑↑	↑	↑	↓	↓	↔
Noradrenalin	↑	↑	↔(↓↑)	↑↑	↔(·)	↔
Dopamin						
0 - 3 μ g/kg/min	↑	↑	↑	↓	↓	↑
3 - 8 μ g/kg/min	↑↑	↑	↑	↓	↓	↑
> 8 μ g/kg/min	↑↑	↑	↑(↓)	↑	↔(↑)	↑
Adrenalin	↑↑	↑	↑	↑		
Dopexamin	↑↑	↑	↑	↓	↓	

Tabelle 3: Effekte auf den regionalen Blutfluß

	Nieren	Gehirn	Herz	Splanchnikus	Muskel	Haut
Dobutamin	+	+	+	+	++	+
Adrenalin	-/+	+	+	-/+	+/0	-
Noradrenalin	-/+	+	+	-/+	-/0	0
Dopamin						
0 - 3 μ g/kg/min	+++	+	0	+++	0	0
3 - 10 μ g/kg/min	++/+	+	+	++/+	0	0
> 10 μ g/kg/min	-/+	+	+	-/+	-	-
Dopexamin	+++	+	+	+++	+	+

Literatur

1. Cornwall TL, Pryzwansky KB, Wyatt TA, Lincoln TM: Regulation of sarcoplasmic reticulum protein phosphorylation by localized cyclic GMP-dependent protein kinase in vascular muscle cells. Mol Pharmacol 1991; 40: 923-931
2. Davies PF: How do vascular endothelial cells respond to flow? News Physiol Sci 1989; 4: 22-25
3. Edwards G, Dorat KA, Gardener MJ, Garland CJ, Weston

AH: K⁺ is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in rat arteries. Nature 1998; 396: 269-272

4. Fasolato C, Innocenti B, Pozzan T: Receptor-activated Ca²⁺ influx: how many mechanisms for how many channels? Trends Pharmacol Sci 1994; 15: 77-83
5. Félétou M, Vanhoutte PM: Endothelium-derived hyperpolarization of canine coronary smooth muscle. Br J Pharmacol 1988; 93: 515-524
6. Fleming I, Busse R: Control and consequences of endo-

- endothelial nitric oxide formation. In: Nitric Oxide: biochemistry, molecular biology and therapeutic implications, L. Ignarro, F. Murad, Eds., Academic Press. 1995; 187-206
7. *Folkow B*: Description of the myogenic hypothesis. *Circ Res* 1964; 15 (Suppl 1): 279-287
8. *Fujimoto T*: Calcium pump of the plasma membrane is localized in calveolae. *J Cell Biol* 1993; 120: 1147-1157
9. *Griffiths TM, Edwards DH, Davies RL, Harrison TJ, Evans KT*: EDRF coordinates the behaviour of vascular resistance vessels. *Nature* 1987; 329: 442-445
10. *Holtz J*: Peripheral circulation: fundamental concepts, comparative aspects of control in specific vascular sections, and lymph flow. In: *Comprehensive Human Physiology*, R. Greger, U. Windhorst, Eds., Springer Verlag. 1996; 1865-1915
11. *Holtz J, Förstermann U, Pohl U, Giesler M, Bassenge E*: Flow-dependent endothelium-mediated dilation of epicardial coronary arteries in conscious dogs: effect of cyclooxygenase inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6: 1161-1169
12. *Horowitz A, Menice CB, Laporte R, Morgan KG*: Mechanisms of smooth muscle contraction. *Physiol Rev* 1996; 76: 967-1003
13. *McDonald TF, Pelzer S, Trautwein W, Pelzer DJ*: Regulation and modulation of calcium channels in cardiac, skeletal, and smooth muscle cells. *Physiol Rev* 1994; 74: 365-507
14. *Meininger GA, Davis MJ*: Cellular mechanism involved in the vascular myogenic response (brief review). *Am J Physiol* 1992; 263: H647-H659
15. *Moncada S, Higgs A*: The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002-2012
16. *Murphy RA*: What is special about smooth muscle? The significance of covalent crossbridge regulation. *FASEB J* 1994; 8: 311-318
17. *Murphy RA, Herlihy JT, Megerman J*: Force-generating capacity and contractile protein content of arterial smooth muscle. *J Gen Physiol* 1974; 64: 691-705
18. *Paterson DJ*: Role of potassium in the regulation of systemic physiological function during exercise. *Acta Physiol Scand* 1996; 156: 287-294
19. *Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM*: Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986; 250: H1145-H1149
20. *Taylor CW, Traynor D*: Calcium and inositol trisphosphate receptors. *J Membr Biol* 1995; 145: 109-118
21. *Toda N, Okamura T*: Regulation by nitroxidergic nerves of arterial tone. *News Physiol Sci* 1992; 7: 148-152
22. *Van Breemen C, Chen Q, Laher I*: Superficial buffer barrier function of smooth muscle sarcoplasmic reticulum. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16: 98-105
23. *Vanhoutte PM*: Old-timer makes a comeback. *Nature* 1998; 396: 213-216
24. *Von Kugelgen I, Starke K*: Noradrenalin-ATP co-transmission in the sympathetic nervous system. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12: 319-324
25. *Walker P, Grouzmann E, Burnier M, Waeber B*: The role of neuropeptide Y in cardiovascular regulation. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12: 111-115
26. *Walsh MP*: Calmodulin and the regulation of smooth muscle contraction. *Mol Cell Biochem* 1994; 135: 21-41.

Key-words:
Vasoconstrictor agents;
Vasodilator agents;
Homeostasis;
Vasomotor system.

Korrespondenzadresse:
 Prof. Dr. J. Holtz
 Institut für Pathophysiologie
 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
 Magdeburger Straße 18
 D-06097 Halle.

Kurs der transösophagealen Echokardiographie

vom 2. - 5.11.2000 am Deutschen Herzzentrum Berlin

40-Stunden-Kurs nach den Richtlinien der DGAI zur TEE-Zertifizierung
 Teilnahmegebühr: DM 800,- inkl. Verpflegung

Information und Anmeldung:

Institut für Anästhesiologie, Deutsches Herzzentrum Berlin
 Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Tel.: 030 / 4593-2601, Fax: 030 / 4593-2700
 e-mail: erb@dhzb.de

Weitere Kurse: 7. - 10.12.2000, Januar und März 2001 - auf Anfrage.