

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
der Universität Würzburg**

**Direktor: Prof. Dr. med. Georg Ertl**

**Wirkungsunterschiede von  
AT-1-Rezeptorantagonisten und ACE-Hemmern  
auf die endotheliale Dysfunktion  
bei Herzinsuffizienz**

**Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg**

**vorgelegt von  
Christian Chen  
aus Düsseldorf**

**Würzburg, Oktober 2005**

**Referent: Priv.-Doz. Dr. med. J. Bauersachs**

**Korreferent: Prof. Dr. med. Walter**

**Dekan: Prof. Dr. med. Georg Ertl**

**Tag der mündlichen Prüfung: 02.08.2006**

**Der Promovend ist Arzt**

## **Inhaltsverzeichnis**

Einleitung.....	1
Methoden.....	10
Myokardinfarktoperation.....	11
Therapie.....	12
Hämodynamische Untersuchung.....	12
Bestimmung der Myokardinfarktgröße.....	13
Weitere Organentnahmen.....	14
Messung der Superoxidanionenproduktion.....	15
Oxidative Fluoreszenz-Mikrotopographie.....	15
Organbad.....	16
Western-Blot Analyse der eNOS-Expression.....	17
Medikamente.....	18
Statistische Auswertung.....	18
Ergebnisse.....	19
Gruppeneinteilung.....	19
Infarktgröße.....	19
Blutdruckwerte.....	20
Relaxation auf Acetylcholin.....	22
Endothelunabhängige Relaxation auf Nitroprussidnatrium.....	24
Produktion von Superoxidanionen.....	25
Darstellung der Superoxidanionkonzentration mittels Ethidiumbromid.....	26
eNOS-Expression.....	28
Diskussion.....	29
Struktur der Studie.....	29

---

Ziel der Studie.....	29
Ergebnisse.....	30
Vorhandene Therapien und deren Möglichkeiten.....	32
Körperliches Training.....	32
ACE-Hemmer.....	33
Die AT-1-Rezeptorantagonisten.....	35
Zusammenfassung.....	40
Literatur.....	42
Abkürzungen.....	67
Danksagung	
Lebenslauf	

---

## **Einleitung**

Herzinsuffizienz ist ein komplexes Krankheitsbild, das die Lebensqualität eines Patienten erheblich beeinträchtigen kann und mit Zunahme des Schweregrades der Erkrankung ein hohes Letalitätsrisiko birgt. Sie ist keine eigenständige Erkrankung, sondern stellt einen Symptomkomplex dar, der sich durch pathologische hämodynamische und morphologische Veränderungen auszeichnet.

In der Definition bezeichnet „der Begriff Herzinsuffizienz eine Situation, in der das Herz auf Grund einer Störung der Eigenfunktion oder einer Störung seiner Arbeitsbedingungen innerhalb des Herz-Kreislauf-Systems nicht in der Lage ist, Blut in der Menge oder Geschwindigkeit im Körper zirkulieren zu lassen, die die Stoffwechsel- und Energiebedürfnisse der Organe und Körpergewebe befriedigt“. <sup>82</sup>

Aus ätiologischer Sicht kann die Herzinsuffizienz primär durch myokardial bedingte Funktionsstörungen ausgelöst werden. Ebenso spielen Druck- und Volumenbelastungen des Herzens eine Rolle, wie auch intra- oder extrakardiale organische und funktionelle Veränderungen. So stellt die Diagnose „Herzinsuffizienz“ erst den Anfang der differentialdiagnostischen Untersuchungen dar, die die Ursachen der klinischen Symptome einer Herzinsuffizienz aufdecken sollen, um eine ursachenbezogene Therapie einzuleiten.

Patienten mit Herzinsuffizienz sind körperlich geringer belastbar. <sup>54</sup> Diesen Aspekt hat die New York Heart Association (NYHA) 1952 aufgenommen und hat die Leistungsfähigkeit und die subjektiven Beschwerden, wie Dyspnoe und Muskelschwäche, der Patienten als Beurteilungskriterium und zur Stadienein-

teilung (NYHA I-IV)herangezogen. Objektiv messbare Daten, wie maximale Sauerstoffaufnahme, zentraler Venendruck, pulmonaler Kapillardruck oder Herz-Zeit-Volumen in Ruhe oder bei körperlicher Belastung dienen der weiteren Differenzierung und Verlaufskontrolle der Herzinsuffizienz.

Die epidemiologischen Daten zeigen, dass das Risiko für normalgewichtige, gesunde 50 jährige Männer einen Myokardinfarkt zu erleiden bei 1% liegt und bis auf 10% bei den 80 jährigen Männern ansteigt. Nicht jeder Patient, der einen Myokardinfarkt überlebt, entwickelt eine Herzinsuffizienz. Dafür sind offenbar mehrere Faktoren verantwortlich, die jedoch nicht in allen Einzelheiten geklärt sind. Die Größe des Infarktareals und die Lokalisation sind aber sicherlich von entscheidender Bedeutung. Jedoch ist ein Myokardinfarkt nicht die einzige Ursache für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Ebenso können Kardiomyopathien oder Störungen der Herzklappenfunktionen eine Herzinsuffizienz verursachen. Die Herzinsuffizienz hat eine hohe Letalität, da 37% der Männer und 33% der Frauen innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung versterben und die 6-Jahres-Sterblichkeitsrate für Männer 82% und für Frauen 67% beträgt, so dass eine effektivere Therapie erstrebenswert ist.<sup>45</sup>

Die Herzinsuffizienz bietet ein komplexes Krankheitsbild, das sich nicht nur auf die Herzleistung beschränkt, sondern auch maßgebend die Funktion des Gefäßendothels betrifft.<sup>32</sup> Die korrekte Funktion des Endothels ist wichtig für die Versorgung der Organe und der Peripherie und stellt somit einen wichtigen Faktor für die gesamte körperliche Belastbarkeit dar. Eine Störung der Endothelfunktion vermindert daher deutlich die Belastbarkeit einer Person. Durch die endotheliale Dysfunktion ist ebenfalls die Versorgung des Herzens mit be-

einträchtig, wodurch die Leistung des Herzens weiter reduziert wird. Aktuelle Studien haben gezeigt, dass die endotheliale Dysfunktion mit erhöhter Mortalität und Morbidität einhergeht und sogar als weiterer Risikofaktor für akutes Herzversagen gewertet werden kann. Dies zeigt, dass die endothelialen Dysfunktion bei Herzinsuffizienz ein immer mehr beachtetes Phänomen darstellt und für die Prognose über das Fortschreiten der Herzinsuffizienz ein wichtiger Teilfaktor ist.<sup>43, 58, 74</sup>

Die physiologische Funktion des Endothels besteht darin, durch Gefäßkonstriktion und -dilatation die optimale Versorgung der Organe zu gewährleisten und den Blutfluss zu den Organen zu steuern. Dazu stehen dem Endothel verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung:

Die Endothelzelle ist in der Lage das stark vasodilatativ wirkende Stickstoffmonoxid (NO), den „endothelium derived relaxing factor“ (EDRF) und Prostaglandin I<sub>2</sub> zu produzieren. Die Gegenspieler sind Angiotensin II, reaktive Sauerstoffradikale (O<sub>2</sub>), Endothelin-1 und Thromboxane, die zu einer Vasokonstriktion führen.<sup>23</sup> Dadurch werden beim gesunden Menschen die Durchblutung der einzelnen Organe, besonders die des Herzens, und der totale periphere Widerstand reguliert.

Die endotheliale Dysfunktion bei Herzinsuffizienz ist durch eine verschlechterte Vasodilatation und verstärkte Vasokonstriktion gekennzeichnet.<sup>21</sup> Der Gefäßtonus und damit der periphere Widerstand sind erhöht. Eine Ursache für die verminderte Dilatation ist, dass bei verringertem Herzminutenvolumen sich die Schubspannung am Gefäßendothel verringert und somit die Expression der NO-Synthase gedrosselt wird.

Vor allem in den Koronarien macht sich die endotheliale Dysfunktion durch eine paradoxe Vasokonstriktion bei körperlicher Belastung bemerkbar.<sup>20</sup> Der Muskel benötigt aufgrund gesteigerter Arbeit eine erhöhte Sauerstoffzufuhr, die durch eine Vasodilatation ermöglicht werden sollte. Durch die endotheliale Dysfunktion kommt es aber zu einer Vasokonstriktion und somit zu einer Drosselung der Sauerstoffzufuhr mit einhergehender Unterversorgung des Muskels und frühzeitigen Erschöpfung. Auf den Herzmuskel bezogen bedeutet dies eine Minderperfusion des Myokards und damit verbunden eine Verschlechterung der Herzfunktion.<sup>23, 52, 30, 25</sup>

Schon bei geringer Ausprägung der Symptomatik der Herzinsuffizienz ist die Dehnbarkeit der Gefäße verringert.<sup>32</sup> So tritt die endotheliale Dysfunktion nicht erst im fortgeschrittenen Stadium der Herzinsuffizienz auf, sondern ist ein Phänomen, dass schon ab NYHA-Stadium I-II zu beobachten ist.<sup>31</sup>

Die Dysfunktion des Endothels resultiert aus einer verminderten Produktion von NO<sup>59, 86, 3, 13, 22, 24, 46, 61, 67</sup> und aus dem überproportionalen Anstieg der Konzentration von Superoxidanionen ( $O_2^-$ ).<sup>23, 5, 47</sup> Es wurde gezeigt, dass die Synthese von NO durch eine verminderte Expression der endothelialen NO-Synthase (eNOS) verringert ist. Offenbar ist die verringerte Synthese des NO mit erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) verbunden.<sup>1</sup>

Durch den erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEPD) steigt die Ausschüttung von ANP (atriales natriuretisches Peptid), von Katecholaminen, Endothelin, Angiotensin II und von Aldosteron. Dadurch steigt unter anderem die Aktivität der NADPH-Oxidase, wodurch die Konzentration von Superoxidanionen ansteigt und zu einer weiteren Gefäßkonstriktion führt. Auf der anderen Seite verringern sich die tangentialen Flusskräfte, die Schubspannung,



auf das Gefäßendothel durch die verminderte Pumpleistung des Herzens, die unter anderem durch den erhöhten LVEDP angezeigt wird. Dies bewirkt eine Reduktion der Expression der NO-Synthase und somit eine verminderte NO-Produktion, wie oben bereits beschrieben.<sup>6</sup>

Die Störungen der Gefäßfunktion beschränken sich primär auf das Endothel, da die Reaktionen der Gefäße auf endothelunabhängige Mediatoren wie Nitroprussidnatrium und Nitroglycerin bei Herzinsuffizienz erhalten bleiben.<sup>22, 21, 56, 93</sup>

Bei der Entstehung der Herzinsuffizienz und der darauf folgenden endothelialen Dysfunktion ist sicher, dass neurohumoralen Mechanismen wie dem RAAS, im Besonderen dem Angiotensin II und dem sympathischen Nervensystem eine wichtige Rolle zukommen.<sup>65, 46</sup> Bei Herzinsuffizienz wird das kardiale, vaskuläre und renale Renin-Angiotensin-Aldosteron-System vermehrt aktiviert,<sup>84, 75</sup> wobei vor allem das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) verstärkt exprimiert wird, so dass die Bildung von Angiotensin II ansteigt. Angiotensin II selbst aktiviert die Transkription des Angiotensinogen-Gens, so dass ein positiver Feedbackmechanismus entsteht.<sup>94</sup>

Am Herzen wird das Wachstum der Myozyten durch Angiotensin II angeregt,<sup>105</sup> desweiteren erhöht Angiotensin II den Blutdruck,<sup>77</sup> den peripheren Widerstand und verschlechtert die Relaxation der Gefäße auf den endothelabhängigen Vasodilatator Acetylcholin (ACh).<sup>37</sup> Über die Angiotensin II Typ-1-Rezeptoren (AT-1) wird auch die Hypertrophie der glatten Gefäßmuskulatur verstärkt.

Nicht nur die Konzentration von Angiotensin II wird erhöht, sondern auch die Anzahl an AT-1-Rezeptoren wird durch Angiotensin II und Aldosteron gesteigert, so dass die gleiche Konzentration an Angiotensin II eine viel stärkere Wirkung zur Folge hat.<sup>102</sup>

Angiotensin II aktiviert die membrangebundene NADH/ NADPH abhängige Oxidase und erhöht so die Produktion von Superoxidanionen ( $O_2^-$ ).<sup>77, 35</sup> Die Superoxidanionen werden durch die Superoxiddismutase und Gluthationdismutase abgebaut. Bei Herzinsuffizienz werden, unter anderem durch Angiotensin II stimuliert, mehr Superoxidanionen gebildet als normal. Die Superoxidanionen führen nicht nur zu einer Vasokonstriktion, sondern tragen wie Angiotensin II zum Remodeling der Gefäße mit Verbreiterung der Media bei.<sup>79</sup>

Der positive Einfluss der ACE-Hemmer auf die Herzinsuffizienz ist schon oft bestätigt worden, und sie gehören fest zum Therapieschema. Sie verbessern die Herzfunktion durch Steigerung der Ejektionsfraktion, Senkung der Vorlast und sind in der Lage, eine Hypertrophie des Herzens wieder im gewissen Maße zurückzubilden.<sup>88</sup> Da die Ejektionsfraktion ein wichtiger Faktor für die Überlebensrate ist, gibt dies eine Erklärung für die positive Wirkung von ACE-Hemmer auf die Mortalität, die Morbidität und Hospitalisierung bei Herzinsuffizienz.<sup>12, 38, 16, 103</sup> In Bezug auf die Überlebensrate zeigte sich, dass eine sofortige Therapie nach Herzinfarkt verglichen mit einem späten Beginn der Therapie, die Überlebensrate durch eine weitgehende Aufrechterhaltung der Hämodynamik und Einschränkung des Remodeling des Herzens in den ersten 3 Monaten deutlich anhebt.<sup>62</sup> Deshalb werden den ACE-Hemmern eine kardioprotektive Wirkung zugesprochen.

ACE-Hemmer verbessern die Endothelfunktion durch eine Erhöhung der NO-

Produktion und durch eine Senkung der  $O_2^-$  Konzentration.<sup>56, 63, 65, 97</sup> Auch das Remodeling der Gefäße, das durch Lumeneinschränkung und erhöhten peripheren Widerstand die Herzleistung negativ beeinflusst, wird inhibiert.

Die Therapie mit ACE-Hemmern ist sehr erfolgreich, aber als Monotherapie oft nicht ausreichend, da sie unter anderem die Funktion des Endothels nicht restlos wieder herstellen können. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die empfohlene Tagesdosis das ACE nicht komplett hemmt. Eine hochdosierte Therapie mit ACE-Hemmer verringert zwar wesentlich mehr die Mortalität und Hospitalisierung als eine Therapie mit niedriger Dosierung, doch nehmen auch die Nebenwirkungen zu.<sup>70</sup> Eine noch weitere Erhöhung der Dosis wird die Konvertierung ebenfalls nicht komplett blockieren, da beim Menschen nicht nur das ACE Angiotensin I zu Angiotensin II umwandelt, sondern auch die Chymase, deren Konzentration bei Insuffizienz nicht verändert und durch ACE-Hemmer nicht beeinflusst wird.<sup>42, 104, 4, 92, 91</sup>

Diese Lücke der ACE-Hemmer-Therapie könnte durch eine Kombination oder sogar durch eine Monotherapie mit einem AT-1-Rezeptorantagonisten geschlossen werden<sup>42</sup>. Ebenso wird durch eine Kombination der beiden die Herzfunktion, die Myozytenkontraktion und eventuell damit die Überlebensrate im stärkeren Maße verbessert als durch eine Monotherapie.<sup>48, 89</sup>

Die AT-1-Rezeptorantagonisten gehören noch nicht zur Standardtherapie, sondern werden bisher nur als Alternative für Patienten angesehen, die ACE-Hemmer nicht vertragen oder die auf die Therapie mit ACE-Hemmern nicht ansprechen.<sup>41</sup> In der ELITE II Studie wurde gezeigt, dass AT-1-Rezeptorantagonis-

ten in ihrer Wirkung den ACE-Hemmern nicht überlegen sind, aber deutlich besser vertragen werden.<sup>82</sup> So rieten die Verantwortlichen der Studie daher, die ACE-Hemmer als Standardtherapie zu belassen und AT-1-Rezeptorantagonisten alternativ einzusetzen. Später zeigte eine Studie mit Valsartan, dass die Mortalität, die Symptome und die klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz mit diesem AT-1-Rezeptorantagonisten, der zusätzlich zur Standardtherapie eingesetzt wurde, gesenkt werden konnten.<sup>18</sup> Eine eindeutige Überlegenheit der AT-1-Rezeptorantagonisten gegenüber den ACE-Hemmern konnte bis jetzt noch nicht nachgewiesen werden.

Desweiteren wurde gezeigt, dass bei Herzinsuffizienz die Aktivität der Superoxiddismutase, der Katalase und der Gluthationperoxidase verringert ist und dadurch der oxidative Stress der Muskel- und Gefäßzellen erhöht wird. Dies wird durch eine erhöhte Aktivität des RAAS bedingt. Eine Therapie mit AT-1-Rezeptorantagonisten könnte demnach den oxidativen Stress der Zellen verringern.<sup>47</sup>

Am Herzen senken die AT-1-Rezeptorantagonisten den enddiastolischen Druck und verringern die Hypertrophie im größeren Maße als ACE-Hemmer.<sup>2, 11, 14, 85, 95</sup> Der AT-1-Rezeptorantagonist Irbesartan bewirkt eine mikrovaskuläre Vasodilatation und verbessert die myokardiale Durchblutung.<sup>83, 100</sup> Die proliferative Wirkung von Angiotensin II auf die Myozyten wird durch die AT-1-Rezeptorantagonisten gehemmt und so die Gewichtszunahme des linken Ventrikels, die durch die Herzinsuffizienz induziert wird, reduziert.<sup>105</sup>

Die vorliegende Studie untersucht die Wirkungen des AT-1-Rezeptorantagonis-

---

ten Irbesartan im Vergleich mit dem ACE-Hemmer Trandolapril auf die Dysfunktion des Endothels bei Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt bei Ratten.

## **Methoden**

Es wurden männliche Wistar Ratten (Charles River, Sulzfeld) verwendet, die ein durchschnittliches Gewicht von 200-250 Gramm hatten. Maximal waren fünf Ratten pro Käfig untergebracht, bei einer konstanten Raumtemperatur von  $23^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ , einer konstanten Luftfeuchtigkeit von 55% und einem festen 12 Stunden Hell- / Dunkelrhythmus. Dabei hatten die Ratten freien Zugang zu Wasser und Standard- Rattenfutter.

Zunächst wurden die Ratten mit Äther narkotisiert. Dann wurde operativ durch eine Ligatur der linken Koronararterie ein Myokardinfarkt induziert. Zur Kontrolle wurde ein Teil der Ratten nur scheinoperiert. 10 Tage nach der Operation wurden die Tiere randomisiert und in die verschiedenen Gruppen aufgeteilt. Den Ratten wurde entweder Placebo (5% Gum arabicum Lösung), der AT-1-Rezeptorantagonist Irbesartan (50mg/kg/d) oder der ACE- Hemmer Trandolapril (0,3mg/kg/d) per Schlundsonde jeden Nachmittag zur etwa gleichen Zeit in einer 1ml Suspension verabreicht. Nach 10 Wochen Therapie wurden die Ratten vor der hämodynamischen Untersuchung für 24 Stunden in Stoffwechsellkäfigen gehalten und erhielten keine weitere Therapie mehr. Somit lag die letzte Applikation der Medikamente 36 Stunden vor der hämodynamischen Untersuchung zurück. Für die hämodynamische Untersuchung wurden die Tiere mit Pentobarbital betäubt, intubiert und kontrolliert beatmet.

Zum Schluss wurde das Herz und die Aorta thoracalis entnommen, so dass die einzelnen Organe für weitere Versuche vorbereitet und verwendet werden konnten.

### **Myokardinfarktoperation**

Vor der Operation wurden die Ratten in einem Glasbehälter mit Äther anästhesiert, gewogen und auf einer beheizten Unterlage an den vorderen Extremitäten fixiert. Mittels endotrachealer Intubation und einem Respirator (Rodent Respirator) wurden sie mit 90 Atemzügen pro Minute und 2,5 ml Atemzugvolumen beatmet. Durch einen Glaskolben mit Ventil konnte Äther in die Atemluft zugeführt und so die Narkotisierung aufrechterhalten werden.

Das Operationsgebiet wurde mit Neokodan® desinfiziert. Das Fell und die Haut wurden aufgeschnitten, die Thoraxmuskulatur vorsichtig aufgedehnt und ein Zugang in den Thorax zwischen der 2. und 3. Rippe geschaffen. Nach Öffnung des Perikards konnte durch seitlichen Druck das Herz luxiert und die linke Koronararterie kurz nach ihrem Abgang aus der Aorta aufgesucht werden. Diese wurde mit einem nicht resorbierbaren Faden (Prolene 5/0) umstoichen und ligiert. Das Herz wurde wieder reponiert, die Muskulatur übereinander mit einem nicht resorbierbaren Faden (2/0 Perma Handseide) vernäht und das Fell mit Klammern verschlossen. Das Operationsgebiet wurde abschließend desinfiziert.

Die Scheinoperation erfolgte in der gleichen Weise, nur dass die Arterie umstoichen wurde aber keine Ligatur erfolgte und somit kein erkennbarer Myoordinfarkt entstand. Dies geschah, um zwischen den Auswirkungen des Myoordinfarktes und der Operation an sich unterscheiden zu können. Die Ratten blieben bis zur Wiedererlangung der Spontanatmung und des Bewusstseins intubiert und beatmet. Nach der Operation wurden sie für 5 Stunden beobachtet und falls nötig einer Herzdruckmassage unterzogen.

Zur Identifikation erhielten die Ratten eine durchgehende Nummerierung auf den Schwanz.

### **Therapie**

Um mit der Therapie nicht die Infarktheilung und Narbenbildung zu beeinflussen, wurde mit der Therapie erst 10 Tage nach der Operation begonnen. Dafür wurde täglich eine Suspension von Medikament in 5%iger Gum arabicum Lösung hergestellt und den Ratten 1ml dieser Suspension am Nachmittag zur gleichen Zeit mittels einer Schlucksonde direkt verabreicht. Die Dosis betrug für den Angiotensin II Typ 1 Rezeptorantagonisten Irbesartan 50 mg/kg/d und für den ACE- Hemmer Trandolapril 0,3 mg/kg/d. Die scheinoperierten Ratten und auch einige Ratten mit Herzinfarkt erhielten die Placebolösung (reine 5%ige Gum arabicum Lösung), um entsprechende Vergleichswerte zu erhalten.

### **Hämodynamische Untersuchung**

Zur hämodynamischen Untersuchung wurden die Ratten mit einer intraperitonealen Injektion Pentobarbital (Narcoren® ca. 30-50 mg/kg Körpergewicht) anästhesiert, gewogen und nach endotrachealer Intubation mit dem gleichen Respiратор und gleichen Einstellungen wie bei der Myokardinfarktoperation beatmet. Sie wurden an allen Extremitäten auf der Unterlage fixiert. Zur Erhaltung der Körpertemperatur diente eine beheizte Unterlage.

Nach Freilegung der A. carotis communis und V. jugularis interna wurden die Gefäße mit einem Faden (5/0 Perma- Handseide) zweifach ligiert und zwischen den Ligaturen mit einer feinen Schere eröffnet. Durch die Öffnung wurde eine feine, mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllte Plastikkanüle mit 0,58 mm



Durchmesser eingeführt. Zur Messung des venösen Druckes wurde ein Statham Druckaufnehmer (Spektramed, Statham P 50 Gould Inc., Kalifornien, USA) an die Kanüle angeschlossen. Für die Messung des arteriellen Druckes war der Katheter mit einem Katheterspitzenmanometer (Millar Modell SPC-350, Millar Instruments Inc.; Houston, Texas, USA) verbunden. Die Signale der Katheter wurden durch ein modulares Biosystem (Polygraph, Fa. ZAK, D- Simbach/Inn) verarbeitet und durch einen Achtkanalschreiber (Graphtec Linearcorder Mark VII WR 3101, ZAK, D- Simbach/Inn) aufgezeichnet.

Durch die V. jugularis interna wurde der Katheter in den rechten Vorhof vorgeschoben und dort der atriale Druck gemessen. Durch die A. carotis communis gelangte der Katheter in den linken Ventrikel, wo der linksventrikuläre systolische Druck (LVSD), der enddiastolische Druck (LVEDD), der Druckverlauf ( $dp/dt$ ) und anschließend beim Herausziehen des Katheters der systolische (SAD), der diastolische (DAD) und der mittlere Druck (MAD) in der Aorta gemessen wurde. Die richtige Lage des Katheters wurde jeweils durch Beurteilung der Druckkurve verifiziert.

### **Bestimmung der Myokardinfarktgröße**

Zur Entnahme des Herzens wurde der Thorax weiter eröffnet und das Herz vom Perikard getrennt. Das gesamte Herz wurde vor der weiteren Verarbeitung gewogen.

Die Ventrikel wurden voneinander und von den Vorhöfen getrennt, wobei das Septum am linken Ventrikel belassen wurde. Die Präparation wurde in steriler Kochsalzlösung durchgeführt. Der mittlere Teil des linken Ventrikels wurde bei  $-80^{\circ}\text{C}$  tiefgefroren, um mit einem Schlittenmikrotom (Leica CM 1850, Bensheim)

Gefrierschnitte mit 5µm Dicke anzufertigen. Die Schnitte wurden auf einen Objektträger aufgebracht und nach van Gieson gefärbt. Durch ein Mikroskop mit aufgesetzter Kamera wurden die Ringe eingescannt und mit einem digitalen Verarbeitungsprogramm (Jandel Pro, image measurement software, 93-95 Jandel corporation) vermessen. Durch die Färbung war es möglich, die Infarkt Narbe zu identifizieren und die endokardiale und epikardiale Ausdehnung auszumessen. Die Narbe konnte so zum endo- und epikardialen Gesamtumfang in Verhältnis gesetzt werden. Zusätzlich konnte die linksventrikuläre innere Mantelfläche und die Gesamtmantelfläche gemessen werden. Es wurden nur Tiere in die Studie eingeschlossen, die eine Infarktgröße von über 45% aufwiesen.

### **Weitere Organentnahmen**

Zur Entnahme der Aorta wurde der Thorax nach der Herzentnahme weiter vom Zwerchfell her beidseits lateral eröffnet. Die Trachea wurde am Hals aufgesucht, leicht angehoben und durchtrennt, damit die Lunge entfernt werden konnte. Die Aorta wurde dann spannungsfrei entlang der Wirbelsäule mobilisiert und in Höhe des Zwerchfells durchtrennt. In steriler Tyrode- Lösung wurde die Aorta vom Fettgewebe befreit und in mehrere Segmente aufgeteilt. Die Präparation musste unter Vermeidung von Quer- oder Längszug durchgeführt werden, um Schäden am Endothel zu vermeiden. Zwei distale ca. 7mm große Segmente wurden für die Messung der Superoxidanionenproduktion verwendet. 2 Ringe mit etwa 3mm Länge wurden für den Versuch im Organbad eingesetzt. In dem Organbad wurde die Endothelfunktion überprüft. Weitere Stücke der Aorta sind in einem Gel (Tissue-Tek®) für Gefrierschnitte bei -80°C tiefgefroren worden.

### **Messung der Superoxidanionenproduktion**

Wie oben beschrieben wurden zur Messung der Superoxidanionenproduktion die zwei distalen ca. 7mm langen Segmente der thorakalen Aorta benutzt. Die Konzentration der Superoxidanionen wurde durch die Lucigenin verstärkte Chemilumineszenz bestimmt. In dem Wallac 1251 Luminometer wurden die Proben im HEPES Puffer auf 37°C gehalten. Das Luminometer war so eingestellt, dass es das emittierte Licht über ein 30 Sekundenintervall integriert hat. Als erstes wurde der Leerwert des Puffers plus Lucigenin ermittelt, um die Differenz zwischen Hintergrundaktivität und ermittelter Aktivität der Superoxidanionen errechnen zu können. Folgend wurde bei dem ersten Gefäß die Konzentration des Superoxidanionen gemessen und durch Zugabe von NADH die Produktion von  $O_2^-$  festgestellt. Das zweite Gefäß wurde 30 Minuten in LNAG inkubiert und anschließend die  $O_2^-$  Konzentration gemessen.

Die einzelnen Messungen wurden mehrfach wiederholt und die Ergebnisse gemittelt.

Die Signale wurden als Zählereinheit pro mg Trockengewicht dargestellt.

### **Oxidative Fluoreszenz-Mikrotopographie**

Mit diesem Verfahren wurde die Superoxidanionenkonzentration direkt in der Gefäßwand dargestellt. Dazu wurde das Hydroethidin benutzt, das frei in die Zellen diffundieren kann und dort unter Anwesenheit von Superoxidanionen zu Ethidiumbromid oxidiert. Oxidiert verbindet es sich mit der DNA der Zelle und kann nicht mehr entfernt werden.

Ethidiumbromid wird mit einer Wellenlänge von 488nm angeregt und besitzt

ein Emissionsspektrum von 610nm. Diese Eigenschaft machte man sich zunutze, indem man dieses Emissionsspektrum photographisch misst und aufzeichnet. So erhält man ein Bild der Zellen mit dem enthaltenen oxidierten Ethidiumbromid und kann anhand der Stärke der Emission einen Rückschluss auf die vorhandene Konzentration an Superoxidanionen ziehen.

Es wurden dazu unfixierte gefrorene Aortasegmente in 30 µm dicke Ringe geschnitten und auf einen Objektträger gelegt. Auf die Ringe wurde lokal Hydroethidin ( $2 \times 10^{-6}$  mol/L) aufgetragen und eine Deckplatte aufgelegt. Die Ringe wurden so für 30 Minuten in einer dunklen Kammer bei 37°C inkubiert.

Ein Bio-Rad MRC-1024 Laser Mikroskop, das mit einem Krypton/Argon Laser ausgestattet ist, nahm die einzelnen Bilder auf. Die Fluoreszenz wurde mit einem 585 nm long-pass Filter aufgezeichnet. Die Einstellungen des Lasers waren für alle Proben konstant, wobei die Aortenringe von herzinsuffizienten Tieren zeitgleich mit den Aortenringen der Kontrolltiere untersucht wurden.

### **Organbad**

Die 3mm langen Ringsegmente der Aorta wurden in ein Organbad von Föhr Medical Instruments eingehängt. In diesem Bad waren sie ständig mit Krebs Lösung umspült und um den pH-Wert konstant bei 7,34 zu halten, wurde die Lösung mit einem Gasgemisch aus 93% O<sub>2</sub> und 7% CO<sub>2</sub> begast. Durch ein Pumpsystem konnte die Lösung bei Bedarf ausgewaschen werden. Zur Erhaltung der Temperatur von 37 Grad wurde das Organbad mit vorgewärmtem Wasser umspült. Die Gefäße wurden an 2 Haken aufgespannt, wobei der untere fixiert war und der obere Haken am Kraftaufnehmer eingehängt war. Mit einer Mikrometerschraube wurden die Ringe vorsichtig auf 2g Vorspannung eingestellt.

Die Signale vom Kraftaufnehmer wurden direkt an einen Computer weitergeleitet und dort kontinuierlich durch das Programm Vitrodat® aufgezeichnet. Mittels KCl wurden die Gefäße angeregt und durch L-Phenylephrin (PE) eine vergleichbare Kontraktion eingestellt.

An Hand der Gabe von Acetylcholin (ACh)  $10^{-6}$  molar nach Vorkontraktion mit PE konnte die Endothelfunktion überprüft werden. Erfolgte keine Relaxation auf ACh, so konnte man davon ausgehen, dass das Endothel bei der Präparation beschädigt wurde und der Versuch wurde an diesem Organstück abgebrochen. Anschließend wurde die Endothelfunktion durch eine PE Dosis-Wirkungs-Kurve und einer ACh Dosis-Wirkungs-Kurve geprüft.

Die Funktionsfähigkeit der glatten Muskulatur wurde durch eine Dosis-Wirkungs-Kurve mit NPN (Nitroprussidnatrium) getestet.

Ein möglicher Einfluss von Superoxidanionen wurde durch die Zugabe einer Superoxiddismutase (Polyethylenglycol-Superoxid-Dismutase) zur ACh Dosis-Wirkungs-Kurve nach Vorkontraktion mit PE überprüft. Eine stärkere Relaxation deutet auf die Anwesenheit und Einfluss von Superoxidanionen hin.

### **Western-Blot Analyse der eNOS-Expression**

Die einzelnen Aortensegmente wurden in eiskalter RIPA-Puffer-Lösung (150mmol/L NaCl, 50mmol/L Tris-Cl, 5mmol/L EDTA, 1%v/v Nonidet P-40, 0.5%w/v Deoxycholat, 10mmol/L NaF, 10mmol/L Natriumpyrophosphat, 100mmol/L Phenylmethylsulfonylfluorid, 2µg/mL Aprotinin, and 2µg/mL Leupeptin) homogenisiert. Die entscheidenden Proteine wurden mittels eines Bradford-Assays bestimmt. Die so entstandenen Aortenextrakte (30 µg Protein pro Bahn) wurde mit dem „sample-loading-buffer“ gemischt und auf 10%igem Natrium-

dodecyl-Sulfatpolyacrylamidgel aufgeteilt.

Anschließend wurden die Proteine über Nacht bei 4°C elektrophoretisch auf einer PVDF Membran (Immun-Blot®, Bio-Rad) aufgetrennt. Die Banden wurden mittels Chemilumineszenz (ECL+Plus, Amersham, Freiburg) sichtbar gemacht. Wir benutzten einen monoklonalen Maus-Antikörper (N-30020, Transduction Laboratories), verdünnt im Verhältnis 1: 1000, zur Identifizierung der eNOS.

### **Medikamente**

Alle Medikamente und biochemischen Substanzen wurden in höchstmöglicher Reinheit bezogen und verwendet.

Trandolapril erhielten wir von der Firma Knoll AG Ludwigshafen und Irbesartan von der Firma Sanofi Synthelabo Berlin.

### **Statistische Auswertung**

Bei der Auswertung der Dilatationsfähigkeit im Organbad wurde die Dilatation in Prozent relativ zum Vorkontraktionsniveau angegeben. Alle Daten in den Abbildungen und im Text sind errechnete Mittelwerte  $\pm$  der Standardfehler der durchgeführten Experimente mit den Aortasegmenten von n verschiedenen Tieren.

Die statistische Analyse wurde mittels ANOVA (analysis of variances) gefolgt von einem Tukey-Kramer post hoc-Test. P-Werte von  $<0,05$  wurden als statistisch signifikant gewertet.

## **Ergebnisse**

### **Gruppeneinteilung**

In dieser Studie wurden letztlich 65 männliche Wistar Ratten verwendet. Die Tiere, die den vorgegeben Behandlungszeitraum von 10 Wochen nicht überlebt haben, da sie meist direkt nach Infarzierung bzw. innerhalb der 10 Wochen verstorben sind, wurden nicht mitgerechnet.

11 der 65 Ratten wurden scheinoperiert und dienten als Kontrollgruppe. 23 Tiere mit Herzinfarkt erhielten keine Medikation und fungierten als Placebogruppe.

18 Tiere mit operativ verursachtem Herzinfarkt erhielten als Medikation den AT-1-Rezeptorantagonisten Irbesartan (50 mg/kg/d oral).

Die restlichen 13 Ratten erhielten nach Herzinfarkt den ACE-Hemmer Trandolapril (0,3 mg/kg/d oral).

### **Infarktgröße**

Die Infarktgröße in den verschiedenen Gruppen war 10 Wochen nach Operation vergleichbar groß. Es wurden nur Ratten in die Studie aufgenommen, deren Infarktgröße mindestens 45% des linken Ventrikels betrug, um nur herzinsuffiziente Tiere einzubeziehen.

Die mittlere Infarktgröße (MI Größe in %) wurde in vorbeschriebener Weise ermittelt. Es stellte sich heraus, dass in der Placebogruppe die Infarktgröße im Schnitt  $52,8 \pm 1,3\%$  betrug. Dem gegenüber betrug die Infarktgröße der mit Irbesartan behandelten Tiere  $53,0 \pm 1,7\%$  und die der mit Trandolapril therapierten Tiere  $51,8 \pm 2,3\%$ . Somit weisen die Infarktgrößen in allen drei Gruppen kei-

nen signifikanten Unterschiede auf. Durch die gleichmäßige Verteilung der Infarktgrößen ist eine gute Vergleichbarkeit zwischen den Therapiegruppen gegeben.

### **Blutdruckwerte**

Der systolische arterielle Blutdruck (SAD) betrug bei den scheinoperierten Tieren  $143 \pm 3$  mmHg. Im Vergleich dazu liegt die Placebogruppe bei  $102 \pm 3$  mmHg. Das heißt, der systolische arterielle Blutdruck ist um 28,7% niedriger. Die mit Irbesartan behandelten Tiere zeigen einen SAD von  $107 \pm 5$  mmHg und die mit Trandolapril Behandelten hatten einen SAD von  $115 \pm 5$  mmHg. Somit zeigt sich in allen Tieren mit Herzinfarkt eine deutliche Senkung des SAD ohne zusätzlichen Effekt der verschiedenen Behandlung.

Die Kontrollgruppe (Sham) weist einen diastolischen arteriellen Blutdruck von  $110 \pm 4$  mmHg, die Placebogruppe  $80 \pm 4$  mmHg, die Irbesartangruppe  $81 \pm 3$  mmHg und die Trandolaprilgruppe  $100 \pm 5$  mmHg.

Der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDD) liegt mit  $4,3 \pm 0,4$  mmHg bei der scheinoperierten Gruppe bedeutend tiefer als bei der der Placebogruppe mit  $20,8 \pm 2,4$  mmHg. Ebenso unterscheidet sich die Irbesartangruppe mit  $14,3 \pm 2,8$  mmHg deutlich von der Trandolaprilgruppe mit  $20,0 \pm 2,6$  mmHg.

Die Synopsis der globalen Parameter, die sich aus den hämodynamischen Untersuchungen und der Infarktgrößenbestimmung ergeben haben, werden in der Tabelle 2 gesamt dargestellt und lassen folgende Schlussfolgerung zu:



**Tabelle 2**

	Sham	Placebo	IR	TR
N	11	23	18	13
MI Größe (%)	-	52.8±1.3	53.0±1.7	51.8±2.3
SAD (mmHg)	143±3	102±3*	107±5*	115±5* <sup>#</sup>
DAD (mmHg)	110±4	80±4*	81±3*	100±5* <sup>#</sup>
MAD (mmHg)	122±3	87±4*	89±4*	105±5* <sup>#</sup>
LVEDD (mmHg)	4.3±0.4	20.8±2.4*	14.3±2.8* <sup>#</sup>	21.0±2.6*

\*p<0.05 vs. Sham, <sup>#</sup>p<0.05 vs. Placebo;

IR = Irbesartan (AT1-Antagonist), TR = Trandolapril (ACE-Hemmer), N = Anzahl der Tiere, MI Größe = Myokardinfarkt Größe in Prozent, SAD = systolischer arterieller Druck, DAD = diastolischer arterieller Druck, MAD = mittlerer arterieller Druck, LVEDD = links ventrikulärer enddiastolischer Druck. Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung.

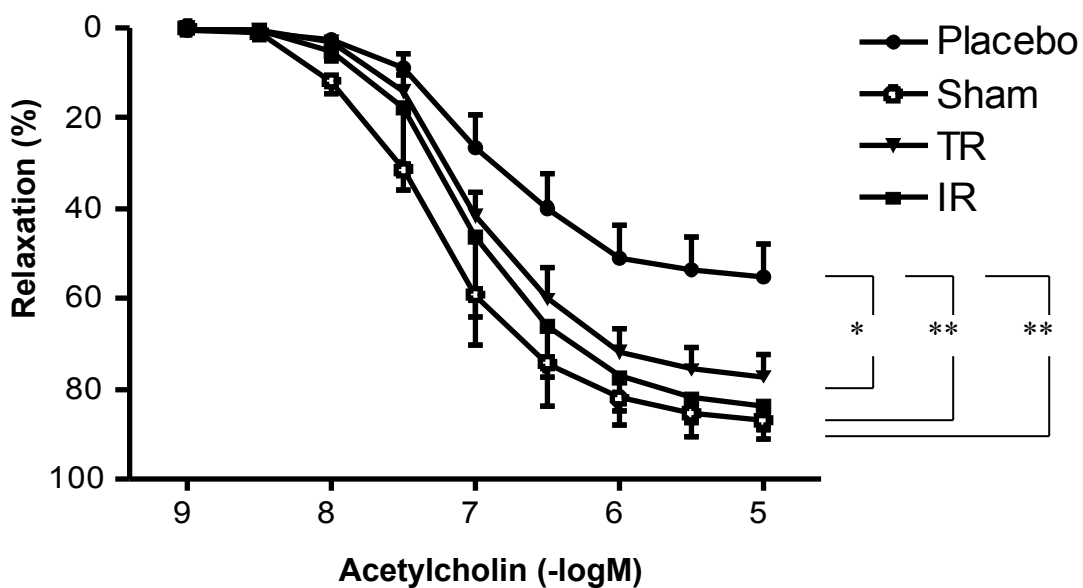
Der mittlere arterielle Druck (MAD) ist bei den Ratten mit Herzinsuffizienz (Placebo) im Mittel signifikant geringer (p=0,05) und der links ventrikuläre enddiastolische Druck höher als in der Kontrollgruppe (Sham). Durch die Therapie mit dem AT-1-Rezeptorantagonisten Irbesartan (IR) wurde der LVEDD deutlich gesenkt, wogegen der LVEDD durch die Therapie mit dem ACE-Hemmer Trandolapril (TR) nicht relevant beeinflusst wurde. Allerdings konnte durch die Therapie mit Irbesartan der enddiastolische Druck nicht auf die Werte wie in der Kontrollgruppe gesenkt werden.

## Relaxation auf Acetylcholin

Die Aortenringe wurden wie vorher beschrieben in Organbäder gehängt, mit KCL angeregt und es wurde eine vergleichbare Kontraktion mit L-Phenylephrin eingestellt. Die Relaxation wurde durch kumulative Gaben von ACh ausgelöst.

In der Abbildung 1 sind die Dosis-Wirkungs-Kurven der 4 Gruppen der endothelabhängigen Relaxation auf Acetylcholin dargestellt.

Abbildung 1



Endothelabhängige durch Acetylcholin (ACh) ausgelöste Relaxation von Phenylephrin vorkontrahierten Aortenringen von Ratten mit Herzinsuffizienz 10 Wochen nach Myokardinfarkt behandelt mit Placebo (●), mit Angiotensin II Antagonisten Irbesartan (■) oder mit ACE-Hemmer Trandolapril (◻), verglichen mit scheinoperierten Tieren (◻).

In diesem Diagramm lässt sich die endotheliale Funktion der Aorta der herzinsuffizienten Tieren mit der endothelialen Funktion der Aorta der Kontrolltieren vergleichen. Dazu lässt sich ebenso eine Aussage über die unterschiedliche Wirksamkeit der beiden Medikamente machen.

Die Kurve der scheinoperierten Tiere (Sham) wird als Bezugskurve angesehen, die die normale Funktion der Gefäße darstellt.

Die Dosis-Wirkungs-Kurve der Placebogruppe (Placebo) zeigt die Relaxation der Gefäße auf ACh bei nicht therapierter Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt und lässt erkennen, dass bei den Placebobehandelten Tieren die Relaxation der Aorta auf ACh deutlich verschlechtert ist.

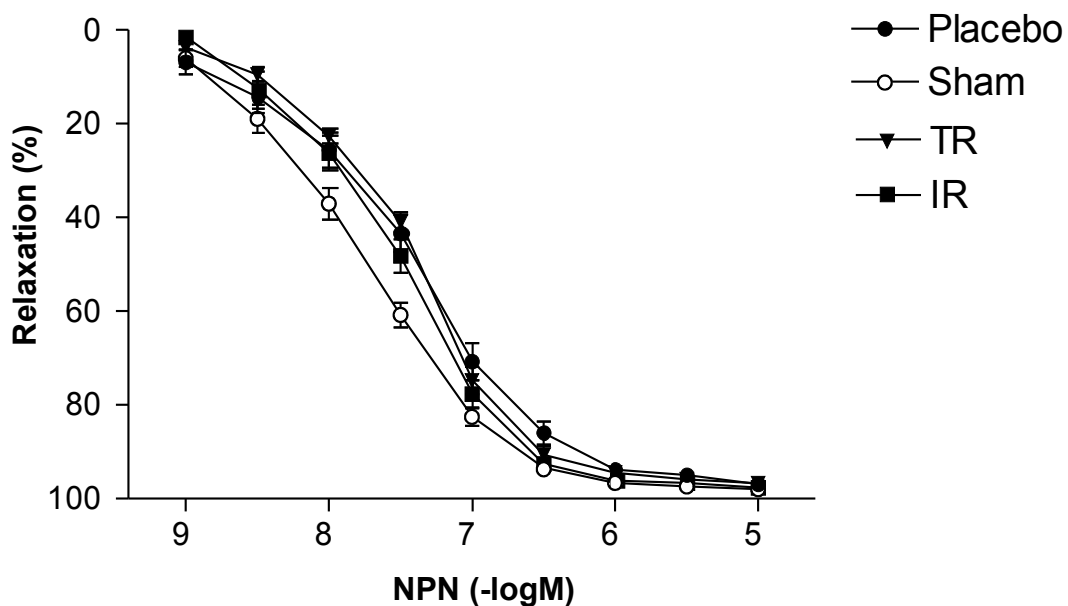
Der ACE-Hemmer Trandolapril verbessert die Relaxation deutlich, doch wird die Funktionsfähigkeit nicht voll wiederhergestellt.

Unter der Therapie mit dem AT-1-Rezeptorantagonist Irbesartan nähert sich die Dosis-Wirkungs-Kurve der Dosis-Wirkungs-Kurve der scheinoperierten Tiere. Somit hat sich die Relaxationsfähigkeit des Endothels unter der Therapie mit Irbesartan fast vollständig normalisiert. In der Grafik wird deutlich, dass die Relaxation in der Gruppe der mit Trandolapril behandelten Tiere zwar geringfügig schlechter ist als in der Gruppe der mit Irbesartan behandelten Tiere, doch zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

### Endothelunabhängige Relaxation auf Nitroprussidnatrium

Die Untersuchung der endothelunabhängigen Relaxation auf Nitroprussidnatrium (NPN) zeigt, dass die Relaxation bei der Placebogruppe (Placebo) etwas später eintritt als bei scheinoperierten Gruppe (Sham), aber die maximale Relaxation bei allen vier Gruppen gleich war, wie in Abbildung 2 zu erkennen ist. Diese Untersuchung demonstriert, zusammen mit den Dosis-Wirkungs-Kurven auf ACh, dass die funktionelle Relaxationsfähigkeit der Gefäße bei Herzinsuffizienz nicht wesentlich beeinträchtigt ist. Die Störung ist im Bereich des Endothels zu suchen, denn sonst wäre die Relaxation auf Nitroprussidnatrium ebenfalls deutlicher vermindert.

Abbildung 2

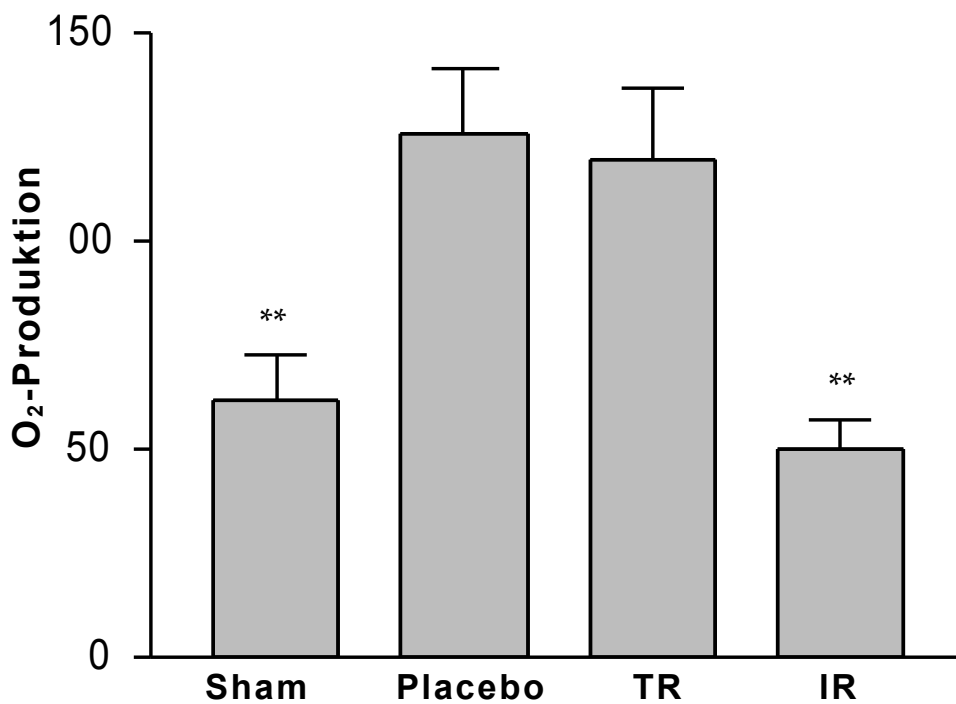


Endothelunabhängige Relaxation der Aortenringe auf Nitroprussidnatrium (NPN) von Ratten mit Herzinsuffizienz 10 Wochen nach Myokardinfarkt behandelt mit Placebo (●), mit dem Angiotensin II Antagonisten Irbesartan (■) oder mit dem ACE-Hemmer Trandolapril (◻), verglichen mit scheinoperierten Tieren (◻).

### Produktion von Superoxidanionen

Die Messung der Konzentration der Superoxidanionen wurde mit Lucigenin-verstärkter Chemilumineszenz ermittelt. Die Reaktion zwischen Superoxidanionen und Lucigenin und dem daraus resultierenden Chemilumineszenzsignal wurde als counts per minute bezogen auf das Trockengewicht des Aortasegments in mg dargestellt. In Abbildung 3 ist die Auswertung in einem Säulendiagramm graphisch dargestellt.

Abbildung 3



Messung der Superoxidanionen Produktion mittels Lucigenin verstärkter Chemilumineszenz in Aortenringen 10 Wochen nach Myokardinfarkt der verschieden behandelten Gruppen. Ergebnisse sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler.

\*\*  $p < 0,01$  gegenüber Placebo und gegenüber Trandolapril

Die Ergebnisse dieser Messungen zeigen, dass die Produktion der Superoxidanionen in der Aorta von Ratten mit Herzinsuffizienz (Placebo) gegenüber den scheinoperierten Tieren (Sham) erheblich gesteigert war. Unter der Therapie mit dem ACE-Hemmer (TR) ist die Konzentration an Superoxidanionen nur wenig verringert worden, während die Behandlung mit dem Angiotensin-II Antagonisten (IR) die Konzentration der Superoxidanion signifikant reduzierte.

### **Darstellung der Superoxidanionkonzentration mittels Ethidiumbromid**

Um die Konzentration an Superoxidanion in den Gefäßen visuell darstellen zu können, wurden die Ergebnisse der Lucigenin-verstärkten Chemilumineszenz durch eine Untersuchung mittels Ethidiumbromid-Detektion gezeigt. Als anschauliches Beispiel wurden dafür die folgenden vier Photos ausgewählt. Jedes Photo zeigt einen Abschnitt aus einem Aortenring, der mit superoxid-sensitiven Hydroethidin gefärbt wurde. Jede Aorta wurde repräsentativ aus einer der vier Gruppen gewählt.

Betrachtet man zuerst die Aorta eines scheinoperierten Tieres und dann die eines Placebo Tieres, wird deutlich, dass in der Aorta des herzinsuffizienten Tieres wesentlich mehr Superoxidanionen in der Gefäßwand gebildet wurden, als in der Aorta des scheinoperierten Tieres.

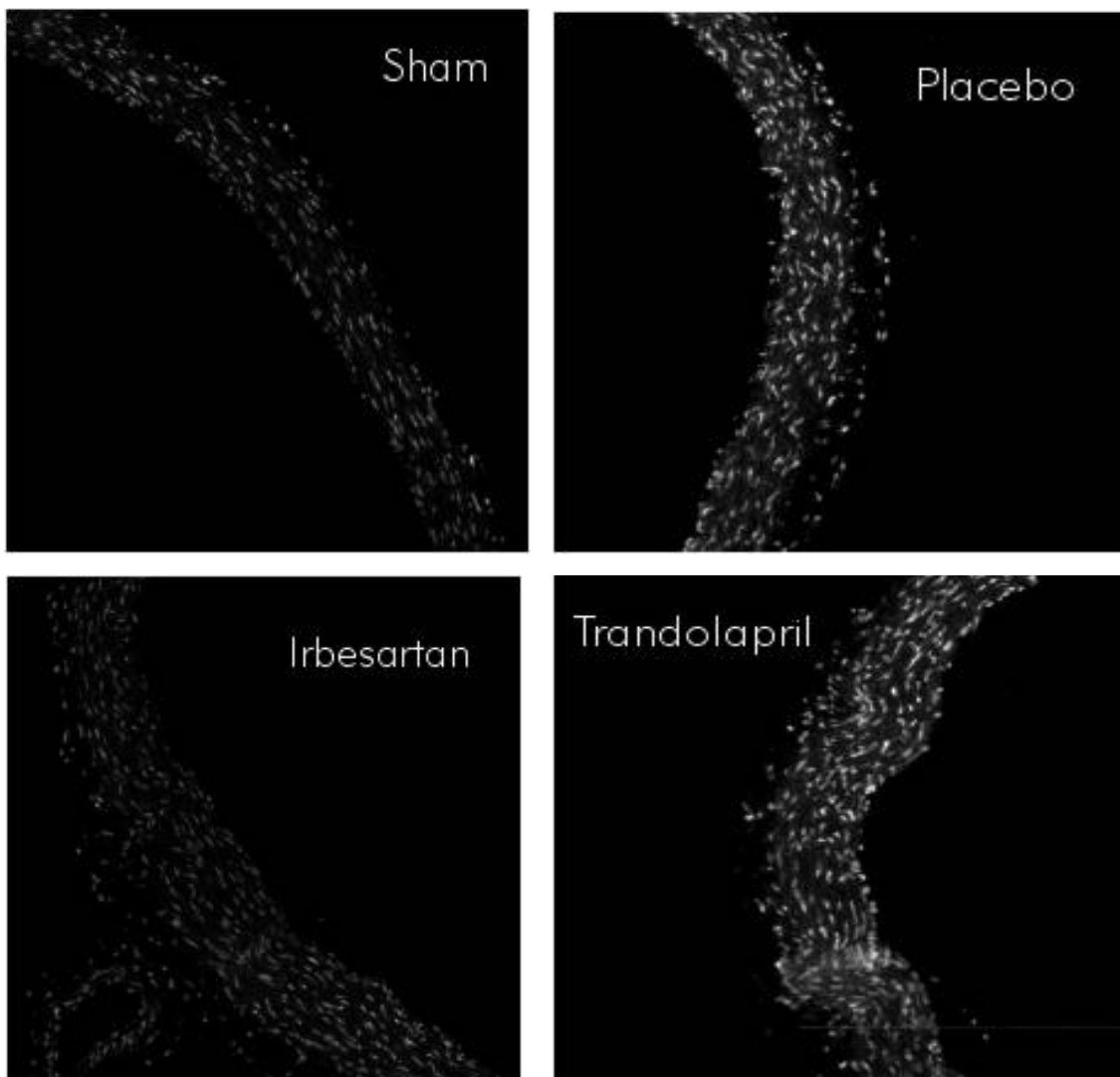
Ebenso fällt ein starker Unterschied beim Vergleich der Aorta des mit Irbesartan behandelten Tieres mit der Aorta des mit Trandolapril behandelten Tieres auf. In der erstgenannten Aorta ist eine deutlich geringere Fluoreszenz erkennbar als in der Aorta des mit Trandolapril behandelten Tieres.

Das bedeutet, dass unter der Therapie mit Irbesartan weniger Superoxidanio-

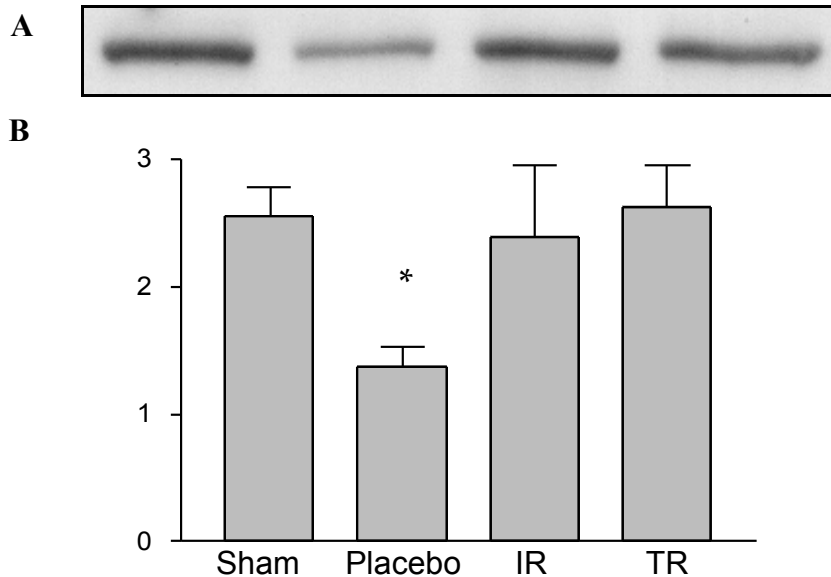
nen produziert werden.

Diese bildliche Visualisierung der Konzentration an Superoxidanionen in den Aortenringen zeigt den gleichen Sachverhalt, wie es durch die Lucigenin-verstärkte Chemilumineszenz schon dargestellt wurde.

#### Abbildung 4



*Abschnitte aus Aortenringen der vier Vergleichsgruppen: Scheinoperierte Ratten, Placebo behandelte Ratten, mit Irbesartan oder mit Trandolapril behandelte Ratten.*

**eNOS-Expression****Abbildung 5**

Vergleich der eNOS-Expression in Aorten von Ratten mit Herzinsuffizienz zehn Wochen nach Myokardinfarkt, mit scheinoperierten Ratten. Repräsentativer Western-Blot (A) und densitometrische Analyse zeigen die Konzentrationen an eNOS-Protein (B). Gezeigt werden Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler von 4 verschiedenen Tieren.

Um herauszufinden, ob die verschlechterte Gefäßdilataion mit einer möglichen verminderten Expression der eNOS zusammenhängt, wurde eine Western-Blot Analyse an den Gefäßen aus den 4 verschiedenen Therapiegruppen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in der Abbildung 5 dargestellt. Dies zeigt sehr eindrucksvoll, dass die Expression der eNOS im Endothel der Tiere mit Herzinsuffizienz gegenüber der Expression im Endothel der scheinoperierten Tiere deutlich vermindert ist. Die Behandlung der Herzinsuffizienz mit Irbesartan oder auch Trandolapril normalisiert die Expression der eNOS beinahe vollständig.



## **Diskussion**

### **Struktur der Studie**

Wichtig für die Aussagekraft der vorliegenden Studie ist, dass die Ratten, die in die Auswertung mit eingeschlossen wurden, alle ein sehr großes Infarktareal im linken Ventrikel von mindestens 45% hatten. Dadurch ist die Streuung der Infarktgröße gering und nur Ratten mit Herzinsuffizienz wurden untersucht.

Ratten mit kleineren Infarkten haben noch normale hämodynamische Basiswerte und entwickeln erst unter starker Belastung Zeichen der Herzinsuffizienz.<sup>74</sup>

In dieser Arbeit wird der Schwerpunkt nicht auf die Herzfunktion gelegt, sondern auf die Funktion der Gefäße, besonders die der großen Arterien. Trotzdem wird immer wieder auf die Herzfunktion mit eingegangen, da die Endothelfunktion durch die Funktion des Herzens mit beeinflusst wird und umgekehrt. Beispielhaft für die großen Gefäße haben wir die Aorta thoracalis der Ratten für die Versuche verwendet.

### **Ziel der Studie**

In den meisten Studien über die Therapie der Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmern oder AT-1-Rezeptorantagonisten wird nur die Funktion des Herzens genauer untersucht, nicht jedoch die Gefäßfunktion, welche sich wie oben gezeigt, bei Herzinsuffizienz stark verschlechtert. Dies liegt vor allem an der Dysfunktion des Gefäßendothels. In der vorliegenden Studie sollten Unterschiede im Wirkungsgrad zwischen den ACE-Hemmern und der AT-1-Rezeptorantagonistenin Bezug auf die Gefäßfunktion bei ausgeprägter Herzinsuffizienz evaluiert werden. Während die endothelunabhängige Relaxation nur marginal eingeschränkt war, war die durch Acetylcholin induzierte endothelabhängige Relaxation bei

Ratten mit Herzinsuffizienz stark vermindert.

### **Ergebnisse**

Die Ergebnisse zeigen, dass bei Herzinsuffizienz nicht nur die Funktion des Herzens selbst beeinträchtigt ist, sondern auch das Gefäßsystem in Mitleidenschaft gezogen wird. Dies geschieht durch unterschiedliche Pathomechanismen, welche noch nicht vollständig geklärt worden sind. Fest steht aber, dass das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und das NO-System eine wesentliche Rolle spielen. Es kommt zu einer verminderten Bildung von NO im Endothel der Gefäße<sup>96, 66</sup> und einer erhöhten Produktion von reaktiven Sauerstoffradikalen, insbesondere Superoxidanionen. Angiotensin II und Bradykinin sind in dieser Hinsicht zwei wichtige Regulatoren<sup>60</sup>, da Angiotensin II einerseits die Produktion von Superoxidanionen verstärkt und Bradykinin andererseits deren Abbau fördert.

Dabei haben das Angiotensin II und das gesamte RAAS eine vasokonstriktive Wirkung. Das RAAS erhöht die sympathische Erregbarkeit, wodurch die sympathischen Botenstoffe wie Adrenalin und Noradrenalin ihrerseits eine verstärkte Vasokonstriktion auslösen können. So addieren sich die vasokonstriktiven Effekte bei einer Herzinsuffizienz und überwiegen in der Summe die vasodilatativen Effekte, was die gefundenen Ergebnisse, dass bei einer Herzinsuffizienz eine endotheliale Dysfunktion mit überwiegend konstriktiver Komponente besteht, gut erklärt. Am Herzen stimuliert das RAAS durch die vermehrte Aldosteronausschüttung die Fibrosierung des Herzens durch Stimulierung der Myofibroblasten. Ebenso steigert es das Wachstum der Myozyten und damit die Herzhypertrophie.<sup>68</sup> Dies geschieht überwiegend über das Angiotensin II,

welches über den AT-1-Rezeptor den Elongationsfaktor 2 dephosphoriliert, der in diesem Zustand aktiv wird und für die Hypertrophie mit verantwortlich ist.<sup>27</sup> Die Proliferation der Myofibroblasten beruht darauf, dass sie besonders in den nicht-infarkt Arealen um das Infarktgebiet vermehrt den AT-1-Rezeptor exprimieren.<sup>90</sup> Dadurch führt eine gleich bleibende Konzentration von Angiotensin II durch die erhöhte Anzahl an Rezeptoren zu einer stärkeren Proliferation der Fibroblasten.

Die Gegenregulation zu dem oben beschriebenen System erfolgt partiell über das NO-System, das teilweise unter dem Einfluss von Bradykinin steht. Da die durch Nitroprussidnatrium induzierte endothelunabhängige Vasodilatation<sup>71</sup> erhalten bleibt, ist also die Fähigkeit der Gefäße, sich bei Bedarf zu erweitern, zunächst nicht eingeschränkt.<sup>44</sup> Angiotensin II bewirkt zusammen mit dem Vasokonstriktor Endothelin-1 eine Hypertrophie der glatten Gefäßmuskulatur,<sup>99</sup> wodurch die Vasodilatation weiter herabgesetzt wird. Erst die bei Hypertonie später eintretende Hypertrophie und das Remodeling der Gefäße führen zu einer generellen Funktionseinschränkung. Diese konnte allerdings in unserer Studie nicht beobachtet werden.

Unsere Ergebnisse zeigen in Übereinstimmung mit anderen Veröffentlichungen, dass die endothelabhängige Relaxation der Gefäße auf ACh bei Herzinsuffizienz deutlich eingeschränkt ist, jedoch die grundlegende Möglichkeit zur Dilatation erhalten bleibt, so dass insgesamt ein Missverhältnis zwischen den vasokonstriktiven und vasodilatativen Einflüssen besteht.

### **Vorhandene Therapien und deren Möglichkeiten**

Auf Grund der hohen Letalität der Herzinsuffizienz nach stattgefundenem Myokardinfarkt und der komplexen Pathophysiologie ist eine suffiziente Therapie derselbigen wünschenswert, wobei die Lebensqualität der Patienten auf höchstmöglichem Niveau gehalten werden sollte. In dieser Arbeit kann auf Grund der Komplexität dieser Erkrankung nicht auf alle Therapiemöglichkeiten eingegangen werden. Deshalb beschränken wir uns auf die Therapie mit den ACE-Hemmern (Trandolapril) und den AT-1-Rezeptorantagonisten (Irbesartan).

### **Körperliches Training**

Trotzdem sei hier kurz erwähnt, dass nicht nur die pharmakologische Therapie für die Patienten von großer Wichtigkeit ist, sondern dass auch körperliches Training eine wichtige Rolle bei der Therapie der Herzinsuffizienz spielt. Doch ist alleiniges körperliches Training besonders bei einer schweren Herzinsuffizienz nicht ausreichend, und es ist verständlich, dass Patienten in fortgeschrittenem NYHA-Stadium sich nur noch in sehr begrenzten Maße körperlich betätigen können. Andererseits verbessern die Patienten die Herz- und Gefäßfunktion durch körperliches Training erheblich, so dass sie mit der Zeit eine messbare Verbesserung ihrer Herzinsuffizienz erreichen können.

Studien zeigen, dass körperliches Training einen positiven Effekt auf die Funktion des Herz-Kreislauf-Systems hat und somit die medikamentöse Therapie deutlich unterstützt, da Sport die basale NO-Produktion steigert, die Dehnbarkeit der Gefäße erhöht und die Bildung von Superoxidanionen verringert.<sup>10, 36, 39,</sup>

<sup>55, 98</sup> So konnte mehrfach demonstriert werden, dass körperliches Training die

endotheliale Dysfunktion und die Herzfunktion durch mehrere Effekte positiv beeinflusst. Daher stellt körperliches Training eine der Grundlagen für die Therapie der Herzinsuffizienz dar, die hilft, die Herzinsuffizienz zusammen mit der medikamentösen Therapie effektiv zu behandeln.

### **ACE-Hemmer**

Seit einigen Jahren hat sich nun schon die Therapie mit ACE-Hemmern als Standard durchgesetzt. Besonders die SOLVD-Studie (Studies of Left Ventricular Dysfunction) hat gezeigt, dass sie die Mortalität und Morbidität der Patienten mit Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt deutlich senken und die Lebensqualität erhöhen.<sup>106</sup> Dieses wird zum großen Teil durch die Reduktion der Inzidenz der Reinfarkte oder das Auftreten einer instabilen Angina pectoris erreicht. Ebenso wird die kardiale Fibrosierung nach Myokardinfarkt durch die ACE-Hemmer<sup>30</sup> aber auch in gleicher Weise durch die AT-1-Rezeptorantagonisten gehemmt.

In Bezug auf die Gefäße steigern ACE-Hemmer die Reaktion auf ACh und reduzieren die Kollagendichte und Mediaproliferation.<sup>64</sup> So dass sie die Vasodilatation begünstigen und das Remodeling der Gefäßwände positiv beeinflussen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass der ACE-Hemmer Trandolapril die endotheliale Dysfunktion verbessert. Die Dilatation erreicht jedoch nicht die Normalwerte der Kontrollgruppe.<sup>9</sup> Ebenso beeinflusst Trandolapril nur kaum den LVEDD und die Produktion von Superoxidanionen. Das heißt, dass die Vorlast für das Herz nicht gesenkt wird und das Herz weiterhin eine erhebliche Mehrarbeit aufwenden muss, welche dem Herzen noch zusätzliche Energie abverlangt, die es durch den Infarkt nicht mehr in ausreichender Reserve besitzt. Wie sich auch

eindrücklich zeigt, ist die Konzentration an Superoxidanionen in der Gefäßwand nicht verringert. Besonders deutlich erkennt man dies an den exemplarisch ausgewählten Gefäßen der vier verschiedenen Gruppen, welche mit Hydroethidin inkubiert wurden. Die helle Fluoreszenz in den Gefäßen der Placebo- und der Trandolaprilgruppe spiegelt die hohe Konzentration an Superoxidanionen deutlich wieder. Dadurch dass die Produktion der Superoxidanionen nicht beeinflusst wird, bleibt auch der vasokonstriktorische Effekt der Superoxidanionen in diesen Gefäßen weitgehend unbeeinflusst. So muss man sagen, dass Trandolapril nicht optimal die endotheliale Dysfunktion verbessern kann. Zusätzlich besitzen die ACE-Hemmer noch andere Wirkungsweisen. Zum einen hemmen sie den Abbau von Kallidin und Bradykinin, die beide einen kardio-protectiven und antiproliferativen Effekt und somit eine positive Langzeitwirkung besitzen. Zum anderen verbessern sie die Hämodynamik durch Steigerung des Schlagvolumens und Senkung des Blutdruckes,<sup>50</sup> da Bradykinin die Freisetzung von NO aus dem Endothel fördert.<sup>39</sup> Allerdings wird die NO-vermittelte Relaxation durch eine alleinige Therapie mit einem ACE-Hemmer nur gering beeinflusst.<sup>8</sup> Wichtig für die Hämodynamik und die Funktion des Herzens ist, dass die ACE-Hemmer die linksventrikuläre Beweglichkeit verbessern und die Synthese der Matrixmetalloproteasen verringern, die für das Remodeling des Herzens nach Infarkt mit verantwortlich sind.<sup>58</sup>

In anderen Studien wurde die Wirkung der ACE-Hemmer auf die Thrombozytenaktivierung untersucht. Thrombozyten sind bei Herzinsuffizienz verstärkt aktiviert, dies kann anhand der verstärkten Expression von P-Selektin an der Thrombozytenoberfläche und an der erhöhten Konzentration an Fibrinogen, das an die Thrombozyten gebunden ist, gemessen werden. Die vermehrte Akti-

vierung der Thrombozyten mit verstärkter Neigung zur Aggregatbildung, erhöht das Risiko für thromboembolische Ereignisse und somit das Risiko für einen Reinfarkt. In der Studie konnte gezeigt werden, dass durch eine Therapie mit einem ACE-Hemmer auch die Aktivierung der Thrombozyten partiell gehemmt werden kann.<sup>80</sup>

Die gute Wirksamkeit der ACE-Hemmer, bezüglich der Herzfunktion und der Mortalität ist schon nachgewiesen worden. Jedoch führen sie alleine zu keinem optimalen Therapieergebnis. Zusätzlich sind ACE-Hemmer nicht für alle Patienten gleich gut verträglich, wodurch es zu einer schlechteren Compliance kommt und daher ACE-Hemmer, meist bedingt durch die Nebenwirkungen, oft nicht in ausreichender Dosierung eingenommen werden. Dies führt wiederum zu einer nicht ausreichenden Verbesserung der Herzinsuffizienz und der endotheliale Dysfunktion. Eine Studie zeigte, dass mindestens die Hälfte der Patienten nur maximal 40% der empfohlenen Tagesdosis einnehmen und somit nicht mit adäquaten Dosen therapiert werden.<sup>30</sup>

### **Die AT-1-Rezeptorantagonisten**

Die AT-1-Rezeptorantagonisten wie Irbesartan gelten bislang nur als Reserve oder Alternative zu den ACE-Hemmern. Die vorliegende Arbeit zeigt aber, dass in einigen Bereichen des Herz-Kreislauf-Systems die AT-1-Rezeptorantagonisten den ACE-Hemmern in ihrer Gesamtwirkung überlegen sind. Angiotensin I wird nicht nur durch das ACE in Angiotensin II umgewandelt, sondern zum Teil auch durch die sogenannte Chymase, welche durch die ACE-Hemmer nicht beeinflusst wird.<sup>72</sup> Auch wenn die Expression des ACE am Herzen bei Herzinsuffizienz um das 3fache ansteigt, verglichen mit einem gesunden Her-

zen, und die Expression der Chymase gleich bleibt,<sup>91</sup> so könnte es dennoch effektiver sein das Produkt Angiotensin II direkt und nicht nur einen Weg seiner Biosynthese zu blockieren.

Wie auch von anderen Autoren festgestellt wurde, hemmen die AT-1-Rezeptorantagonisten die durch Angiotensin II vermittelte Vasokonstriktion in effektiver Weise.<sup>53</sup> Dies bedeutet einen weiteren Vorteil gegenüber den ACE-Hemmern, da ein Wirkungsmechanismus direkt von den AT-1-Rezeptorantagonisten blockiert wird.

In Bezug auf die Mortalität und Morbidität bei Herzinsuffizienz haben auch die AT-1-Rezeptorantagonisten einen protektiven Effekt, besonders in Kombination mit einem ACE-Hemmer.<sup>17</sup> In der ELITE II Studie scheinen sie die ACE-Hemmer in diesem Punkt dennoch nicht zu übertreffen, so dass ihr Vorteil nach dieser Studie lediglich in der besseren Verträglichkeit läge.<sup>101</sup>

Sowohl ACE-Hemmer als auch die AT-1-Rezeptorantagonisten verbessern die fibrinolytischen Parameter im Plasma, gemessen an der Aktivität des tissue-plasminogen-activators und des tissue-plasminogen-activator-inhibitor. Dies ist wichtig für die Prävention weiterer ischämischen Ereignisse und Infarkte. Auch in dieser Untersuchung hat sich gezeigt, dass die Wirkung von den AT-1-Rezeptorantagonisten hinsichtlich dieser Funktion besser ist als die Wirkung der ACE-Hemmer.<sup>34</sup>

Der LVEDD dient als Parameter für den Schweregrad der Herzinsuffizienz durch die verminderte Herzleistung und die herabgesetzte Gefäßfunktion. Der erhöhte enddiastolische Druck in der linken Herzkammer bei Herzinsuffizienz kommt durch das verminderte Herzzeitvolumen und durch die gesteigerte Nachlast zustande, die durch den erhöhten Gefäßtonus bedingt wird. Betracht-



tet man die durchschnittlichen enddiastolischen linksventrikulären Drücke in den verschiedenen Gruppen, so fällt auf, dass Trandolapril nicht in der Lage ist den LVEDD gegenüber der Placebogruppe zu senken. Anders ist dies in der mit Irbesartan behandelten Gruppe, in der der LVEDD fast bis auf die Vergleichswerte in der Kontrollgruppe herabsenkt wurde. Auch hier liegt der Vorteil deutlich bei den AT-1-Rezeptorantagonisten.

Bei genauer Betrachtung der Wirkung auf das Gefäßsystem der beiden Medikamente zeigt die vorliegende Studie eine Verbesserung der endothelialen Dysfunktion und einen deutlichen Vorteil der AT-1-Rezeptorantagonisten gegenüber den ACE-Hemmern. Sie steigern die endothelabhängige Relaxation der Gefäße auf ein nahezu normales Niveau und senken die Produktion der Superoxidationen auf ein Maß, das vergleichbar ist mit der Kontrollgruppe.<sup>79</sup>

Zwar wird in dieser Arbeit die Wirkung von Trandolapril und Irbesartan nur auf deren Wirkung bezüglich der endothelialen Dysfunktion untersucht, so dass es schwierig ist, alleine durch die gewonnen Erkenntnisse in dieser Arbeit eine allgemeingültige Aussage über die geeignete Therapie der Herzinsuffizienz zu treffen, doch zeigt sich recht eindeutig, dass in Bezug auf die endotheliale Dysfunktion die Wirkung der AT-1-Rezeptorantagonisten der Wirkung der ACE-Hemmer überlegen ist. Andere Untersuchungen, in denen der ACE-Hemmer Trandolapril dem Aldosteronantagonisten Eplerenon gegenübergestellt wurde, zeigen, dass bezüglich der endothelialen Dysfunktion bei Herzinsuffizienz Trandolapril ähnlich effektiv ist, wie eine Kombination der beiden Therapeutika. Dies veranschaulicht wieder, dass die ACE-Hemmer ein sehr kompetentes Medikament sind.<sup>81</sup>

Manche Autoren empfehlen zur Zeit eher eine Kombinationstherapie von AT-1-Rezeptorantagonisten und ACE-Hemmern und geben keinem der beiden Medikamenten eine Bevorzugung. Zu erwähnen sei hier am Rande, dass die ValHeft Studie ergeben hat, dass eine Dreierkombination aus AT-1-Rezeptorantagonisten, ACE-Hemmern und Beta-Blockern kritisch zu bewerten ist, da eine erhöhte Mortalität und Morbidität unter dieser Therapie beobachtet wurde<sup>15, 17, 51</sup>

Unter Berücksichtigung all dieser Information sind die AT-1-Rezeptorantagonisten den ACE-Hemmern als gleichwertig einzustufen. Zumindestens in Bezug auf die endotheliale Dysfunktion zeigte Irbesartan im Vergleich zu Trandolapril eine deutlich bessere Wirksamkeit, die den Patienten zugute kommen könnte. Auch wenn klinische Studien keinen wesentlichen Unterschied in der Effektivität der Therapie der Herzinsuffizienz mit einem der beiden Pharmaka bisher herausstellen können, lässt sich doch nicht abschließend feststellen, dass die AT-1-Rezeptorantagonisten mindestens gleich wirksam sind. Immerhin konnte die Überlegenheit dieser Medikamente gegenüber den ACE-Hemmern in verschiedenen Aspekten nachgewiesen werden. Ein entscheidender Vorteil gegenüber den ACE-Hemmern könnte die deutliche Senkung des LVEDD sein. Dieser Effekt wirkt sich insgesamt positiv auf die Herzinsuffizienz aus, in dem es die Vorlast des Herzens senkt, die Kraftentfaltung der Myozyten steigert und somit die Hämodynamik deutlich verbessert. Dies führt wiederum zu einem schnelleren Blutfluss in den Gefäßen, wodurch die Scherkräfte am Endothel zunehmen, die dadurch ihrerseits die Synthetisierung der eNOS und die Sezernierung von NO steigern. Daher sollte sich die Gefäßdilataion ebenfalls verbessern. Eine wichtige Erkenntnis ist, dass bei nicht ausreichender Therapie einer

Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmern noch die AT-1-Rezeptorantagonisten zur Verfügung stehen und wenn nicht als Monotherapie dann als Kombinationstherapie eine entscheidende Verbesserung der Symptomatik des Patienten bewerkstelligen könnten.

## **Zusammenfassung**

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der adäquaten Therapie der endothelialen Dysfunktion, welche sich bei Herzinsuffizienz entwickelt und die Symptomatik, die Morbidität und Mortalität entscheidend beeinflusst.

Nach einem Myokardinfarkt kommt es durch die Vernarbung des ischämischen Areals und durch das Remodeling des überlebenden Herzgewebes zu einer Verschlechterung der Herzleistung. Parallel dazu entsteht eine endotheliale Dysfunktion der Gefäße. Die verschlechterte Pumpleistung des Herzens ist nicht alleine der Grund für die Entstehung der endothelialen Dysfunktion, auch die Aktivierung der neurohumoralen Regulationsmechanismen spielt eine wichtige Rolle, insbesondere das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), das NO-Superoxid-System und andere humorale Faktoren.

Die endotheliale Dysfunktion ist durch eine gesteigerte Konstriktion der Gefäße charakterisiert, die sich zwar in vitro durch NO-Donatoren aufheben lässt, in vivo aber durch die gesteigerte Aktivierung des RAAS und durch die herabgesetzte endothelvermittelte Dilatation bestehen bleibt. In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß von verschiedenen Inhibitoren des RAAS auf die Endotheldysfunktion untersucht. Exemplarisch wurde der AT-1-Rezeptorantagonist Irbesartan mit dem ACE-Hemmer Trandolapril verglichen.

Am Herzen wurde der linksventrikuläre enddiastolische Druck durch die AT-1-Rezeptorantagonisten signifikant gesenkt, während er von dem ACE-Hemmer kaum beeinflusst wurde. Auch zeigte sich, dass der AT-1-Rezeptorantagonist die endotheliale Dysfunktion bei herzinsuffizienten Ratten tendenziell besser beeinflusst als der ACE-Hemmer.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei der Messung der Superoxidanionenkonzentrationen in der Gefäßwand. Während in der Placebo- und Trandolapril-Gruppe die Superoxidanionenkonzentrationen signifikant erhöht waren im Vergleich zur Kontrollgruppe, führte Irbesartan zu einer Reduktion auf das Niveau der Kontrollgruppe.

Diese Ergebnisse deuten einen Vorteil der AT-1-Rezeptorantagonisten gegenüber den ACE-Hemmern in Bezug auf die endotheliale Dysfunktion bei Herzinsuffizienz an. Allerdings konnten klinische Studien bisher keinen Vorteil der AT-1-Rezeptorantagonisten zeigen und so sie werden bisher nur als gleichwertig eingestuft.

## **Literatur**

1. Abassi Z, Gurbanov K, Mulrone S, Potlog C, Opgenorth T, Hoffman A, Haramati A  
Impaired nitric oxide- mediated renal vasodilation in rats with experimental heart failure  
Circulation 1997; 96: 3655-3664
  
2. Ambrose J, Pribnow DG, Giraud GD, Perkins KD, Muldoon L, Greenberg BH  
Angiotensin type 1 receptor antagonism with irbesartan inhibits ventricular hypertrophy and improves diastolic function in the remodeling post-myocardial infarction ventricle.  
J Cardiovasc Pharmacol 1999 Mar; 33:433-439
  
3. Baggia S, Perkins K, Greenberg B  
Endothelium-dependent relaxation is not uniformly impaired in chronic heart failure.  
J Cardiovasc Pharmacol 1997 Mar; 29:389-396
  
4. Baruch L, Anand I, Cohen IS, Ziesche S, Judd D, Cohn JN  
Augmented short- and long- term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor blocker added to ace- inhibitor therapy in patients with heart failure  
Circulation 1999; 99: 2658-2664

5. Bauersachs J., Bouloumie A, Fraccarollo D, Hu K, Busse R, Ertl G  
Endothelial dysfunction in chronic myocardial infarction despite increased vascular endothelial nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase expression  
Circulation 1999; 100: 292-298
  
6. Bauersachs J, Schäfer A  
Endothelial dysfunction in heart failure: Mechanisms and Therapeutic  
Curr Vasc Pharmacol, 2004; 2: 115-124
  
7. Bauersachs J, Fleming I, Fraccarollo D, Busse R, Ertl G  
Prevention of endothelial dysfunction in heart failure by vitamin E: Attenuation of vascular superoxide anion formation and increase in soluble guanylyl cyclase expression  
Cardiovasc Res 2001; 51: 344-350
  
8. Bauersachs J, Heck M, Fraccarollo D, Hildemann SK, Ertl G, Wehling M, Christ M  
Addition of spironolactone to angiotensin-converting-enzyme inhibition in heart failure improves endothelial vasomotor dysfunction  
Am Coll Cardiol 2002; 39: 2

9. Bauersachs J, Fraccarollo D, Schäfer A, Ertl G  
Angiotensin-converting enzyme inhibition and endothelin antagonism  
for endothelial dysfunction in heart failure: Mono- or combination therapy  
*Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40: 594-600
  
10. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G  
Randomized, controlled trial of long- term moderate exercise training in  
chronic heart failure  
Effects on functional capacity, quality of life and clinical outcome  
*Circulation* 1999; 99: 1173-1182
  
11. Brodsky S, Gurbanov K, Abassi Z, Hoffmann A  
Effects of Eprosartan on renal function and cardiac hypertrophy in rats  
with experimental heart failure  
*Hypertension* 1998; 32: 746-752
  
12. Brooks W, Bing O, Robinson K, Slawsky MT, Chaletsky DM  
Effect of ACE- inhibition on myocardial fibrosis and function in hyper-  
trophied and failing myocardium from the spontaneously hypertensive  
rat.  
*Circulation* 1997; 96: 4002-4010
  
13. Busse R, Fleming I  
Endothelial dysfunction in atherosclerosis.  
*J Vasc Res* 1996; 33: 181-94



14. Clair M, King M, Goldberg A, Hendrick J  
Selective vasopressin, Angiotensin II or dual receptor blockade with developing congestive heart failure  
*Pharmacol Therap* 2000; 293: 852-860
  
15. Cohn JN  
Improving outcomes in congestive heart failure: Val-HeFT. Valsartan in Heart Failure Trial  
*Cardiology* 1999;91 Suppl 1: 19-22
  
16. Cohn JN, Rector TS  
Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality.  
*Am J Cardiol* 1988; 62: 25A-30A
  
17. Cohn JN, Tognoni G  
A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure  
*New Engl J Med* 2001; 345: 1667-1675
  
18. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH  
Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study.  
*N Engl J Med* 1986; 314: 1547-1552

19. Dinh DT, Frauman AG, Johnston CI, Fabiani ME  
Angiotensin receptors: distribution, signalling and function.  
Clin Sci (Lond) 2001; 100: 481-92
  
20. Drexler H  
Endothelial dysfunction: clinical implications.  
Prog Cardiovasc Dis 1997; 39: 287-324
  
21. Drexler H, Hayoz D, Munzel T, Just H, Zelis R, Brunner HR  
Endothelial function in congestive heart failure.  
Am Heart J 1993; 126: 761-764
  
22. Drexler H  
Changes in the peripheral circulation in heart failure.  
Curr Opin Cardiol 1995;10: 268-273
  
23. Drexler H, Hornig B  
Endothelial dysfunction in human disease.  
J Mol Cell Cardiol 1999; 31: 51-60
  
24. Drexler H, Hornig B  
Importance of endothelial function in chronic heart failure.  
J Cardiovasc Pharmacol 1996; 27 Suppl 2: 9-12

25. Drexler H, Kurz S, Jeserich M, Munzel T, Hornig B  
Effect of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function in patients with chronic heart failure.  
Am J Cardiol 1995; 76: 13E-18E
  
26. El Mabrouk M, Touyz RM, Schiffrin EL  
Differential ANG II-induced growth activation pathways in mesenteric artery smooth muscle cells from SHR.  
Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001; 281: H30-39
  
27. Everett AD., Stoops TD., Nairn AC., Brautigan D  
Angiotensin II regulates phosphorylation of translation elongation factor-2 in cardiac myocytes.  
Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001; 281: H161-167
  
28. Fischer M, Bäßler A, Hengstenberg C, Holmer S  
ACE- Inhibition bei Myokardinfarktpatienten mit eingeschränkter Ventrikelfunktion: Umsetzung von Therapiestandards in Bevölkerungstichproben  
Kardiologie 2001; 90: 104-110

29. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, Spiekermann S, Engberding N, Hornig B, Drexler H  
Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death  
*Eur Heart J* 2005; 26: 65-69
  
30. Fraccarollo D, Galuppo P, Hildemann S, Christ M, Ertl G, Bauersachs J  
Additive improvement of left ventricular remodeling and neurohormal activation by aldosterone receptor blockade with eplerenon and ACE inhibition in rats with myocardial infarction  
*Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1666-1673
  
31. Giannattasio C, Failla M, Stella ML, Mangoni A, Turrini D, Carugo S, Pozzi M, Grassi G, Mancina G  
Angiotensin Converting Enzyme inhibition and radial artery compliance in patients with congestive heart failure  
*Hypertension* 1995; 26: 491-496
  
32. Giannattasio C, Failla M, Stella ML, Mangoni A, Carugo S, Pozzi M, Grassi G, Mancina G  
Alterations of radial artery compliance in patients with congestive heart failure.  
*Am J Cardiol* 1995; 76: 381-385

33. Goodfield NE, Newby DE, Ludlam CA, Flapan AD  
Effects of acute angiotensin II type 1 receptor antagonism and ACE-inhibition on plasma fibrinolytic parameters in patients with heart failure  
*Circulation* 1999; 99: 2983-2985
  
34. Granger ChB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Östergren J, Pfeffer MA, Swedberg K  
Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial  
*Lancet* 2003; 362: 772-776
  
35. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW  
Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells.  
*Circ Res* 1994; 74: 1141-1148
  
36. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, Yu J, Adams V, Niebauer J, Schmeer G  
Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure  
*Circulation* 1998; 98: 2709-2715

37. Heeneman S, Smits JF, Leenders PJ, Schiffer PM, Daemen MJ  
Effects of Angiotensin II on cardiac function and peripheral vascular structure during compensated heart failure in the rat  
*Arterioscler, Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1985-1994
  
38. Hood WB  
Role of converting enzyme inhibitors in the treatment of heart failure.  
*J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 154A-157A
  
39. Hornig B, Maier V, Drexler H  
Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure  
*Circulation* 1996; 93: 210-214
  
40. Hornig B, Arakawa N, Drexler H  
Effect of ACE inhibition on endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure.  
*Eur Heart J* 1998;19 Suppl G: G48-53
  
41. Jamali AH, Tang WH, Khot UN, Fowler MB  
The role of angiotensin receptor blockers in the management of chronic heart failure.  
*Arch Intern Med* 2001; 161: 667-672

42. Jorde U, Ennezat P, Lisker J, Suryadevara V, Infeld J, Cukon S, Hammer A, Sonnenblick EH, Le Jemtel TH  
Maximally recommended doses of ACE- inhibitors do not completely prevent ACE- mediated formation of angiotensin II in chronic heart failure  
Circulation 2000; 101: 844-846
  
43. Katz S, Hryniewicz K, Hriljac I, Balidemaj K, Dimayuga C, Hudaihed A, Yasskiy A  
Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure  
Circulation 2005; 111: 310-314
  
44. Kaiser L, Spickard RC, Olivier NB  
Heart failure depresses endothelium-dependent responses in canine femoral artery.  
Am J Physiol Heart Circ Physiol 1989; 256: H962-967
  
45. Kannel WB, Belanger AJ  
Epidemiology of heart failure.  
Am Heart J 1991;121: 951-957

46. Katz SD, Schwarz M, Yuen J, Le Jemtel TH  
Impaired acetylcholine-mediated vasodilation in patients with congestive heart failure. Role of endothelium-derived vasodilating and vasoconstricting factors.  
*Circulation* 1993; 88: 55-61
  
47. Khaper N, Singal PK  
Modulation of oxidative stress by a selective inhibition of angiotensin II type 1 receptors in MI rats.  
*J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1461-1466
  
48. Kim S, Yoshiyama M, Izumi Y, Kawano H, Kimoto M, Zhan Y, Iwao H  
Effects of combination of ACE inhibitor and angiotensin receptor blocker on cardiac remodeling, cardiac function, and survival in rat heart failure.  
*Circulation* 2001; 103:148-154
  
49. Kobori H, Harrison-Bernard LM, Navar LG  
Expression of angiotensinogen mRNA and protein in angiotensin II-dependent hypertension.  
*J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 431-439



50. Kokkonen J, Kuoppala A, Saarinen J, Lindstedt KA, Kovanen PT  
Kallidin- and bradykinin- degrading pathways in human heart  
Degradation of kallidin by aminopeptidase M-like activity and bradykinin by neutral endopeptidase  
*Circulation* 1999; 99: 1984-1990
  
51. Konstam MA., Cohn JN, Tognoni G  
Val-HeFT and angiotensin-receptor blockers in perspective: A tale of the blind man and the elephant  
*J Card Fail* 2002; 8: 56-58
  
52. Kubo SH, Rector TS, Bank AJ, Williams RE, Heifetz SM  
Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure.  
*Circulation* 1991; 84: 1589-1596
  
53. Li P, Fukuhara M, Diz D, Ferrario CM, Brosnihan KB  
Novel angiotensin II AT-1 receptor antagonist irbesartan prevents thromboxan as induced vasoconstriction in canine coronary arteries and human platelet aggregation  
*J Pharmacol Exper Therapeutics* 2000; 292: 238-246

54. Lindsay DC, Jiang C, Brunotte F, Adamopoulos S, Coats AJ, Rajagopalan B, Poole-Wilson PA, Collins P  
Impairment of endothelium dependent responses in a rat model of chronic heart failure: effects of an exercise training protocol.  
*Cardiovasc Res* 1992; 26:694-697
55. Mancini DM, Henson D, La Manca J, Donchez L, Levine S  
Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure  
*Circulation* 1995; 91: 320-329
56. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, Wargovich TJ, Mudra H, Luscher TF, Klibaner MI, Haber HE, Uprichard AC, Pepine CJ, Pitt B  
Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study.  
*Circulation* 1996;94: 258-265
57. McMurray JJV, Mukherjee R, New BR, Sampson A, King MK, Hendrick JW, Goldberg A, Peterson TJ, Hallak H, Zile MR, Spinale FG  
ACE and matrix metalloproteinase inhibition with developing heart failure: Comparative effects on left ventricular function and geometry  
*J Pharmacol Exper Therap* 1999; 291: 799-811

58. McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K, Granger ChB, Held P, Michel-son EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer M  
Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial  
*Lancet* 2003; 362: 767-771
59. Mohri M, Egashira K, Tagawa T, Kuga T, Tagawa H, Harasawa Y, Shimokawa H, Takeshita A  
Basal release of nitric oxide is decreased in the coronary circulation in patients with heart failure  
*Hypertension* 1997; 30: 50-56
60. Mombouli JV, Vanhoutte PM  
Endothelial dysfunction: from physiology to therapy.  
*J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 61-74
61. Moreau P, d'Uscio LV, Shaw S, Takase H, Barton M, Luscher TF  
Angiotensin II increases tissue endothelin and induces vascular hypertrophy: reversal by ET(A)-receptor antagonist.  
*Circulation* 1997; 96: 1593-1597

62. Mulder P, Devaux B, Richard V, Henry JP, Wimart MC, Thibout E, Mace B, Thuillez C  
Early versus delayed ACE- inhibition in experimental chronic heart failure  
*Circulation* 1997; 95: 1314-1319
63. Mulder P, Devaux B, el Fertak L, Compagnon P, Richard V, Henry JP, Scalbert E, Desche P, Mace B, Thuillez C  
Vascular and myocardial protective effects of converting enzyme inhibition in experimental heart failure.  
*Am J Cardiol* 1995; 76: 28E-33E
64. Mulder P, Elfertak L, Richard V, Compagnon P, Devaux B, Henry JP, Scalbert E, Desche P, Mace B, Thuille ZC  
Peripheral artery structure and endothelial function in heart failure: effect of ACE inhibition.  
*Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1996; 271: H469-477
65. Nakamura M, Funakoshi T, Arakawa N, Yoshida H, Makita S, Hiramori K  
Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelium-dependent peripheral vasodilation in patients with chronic heart failure.  
*J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1321-1327

66. Nasa Y, Toyoshima H, Ohaku H, Hashizume Y, Sanbe A, Takeo S  
Impairment of cGMP- and cAMP-mediated vasorelaxations in rats with chronic heart failure.  
*Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1996; 271: H2228-2237
67. Ontkian M, Gay R, Greenberg B  
Diminished endothelium-derived relaxing factor activity in an experimental model of chronic heart failure.  
*Circ Res* 1991; 69: 1088-1096
68. Opie LH, Sack MN  
Enhanced angiotensin II activity in heart failure: reevaluation of the counterregulatory hypothesis of receptor subtypes.  
*Circ Res* 2001; 88: 654-658
69. Packer M  
The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure.  
*J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 248-254
70. Packer M, Poole-Wilson P, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, Rydén L, Thygesen K, Uretsky BF, ATLAS Study Group  
Comparative effects of low and high doses of the ACE inhibitor Lisinopril on morbidity and mortality in chronic heart failure  
*Circulation* 1999; 100: 2312-2318

71. Patzak A, Mrowka R, Storch E, Hocher B, Persson PB  
Interaction of angiotensin II and nitric oxide in isolated perfused afferent arterioles of mice.  
J Am Soc Nephrol 2001; 12: 1122-1127
  
72. Petrie MC, Padmanabhan N, McDonald JE, Hillier C, Connell JM, McMurray JJ  
Angiotensin converting enzyme (ACE) and non-ACE dependent angiotensin II generation in resistance arteries from patients with heart failure and coronary heart disease.  
J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1056-1061
  
73. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC, Fletcher PJ, Spadaro J, Kloner RA, Braunwald E  
Myocardial infarct size and ventricular function in rats.  
Circ Res 1979;44:503-512
  
74. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger ChB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S  
Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme  
Lancet 2003; 362: 759-766

75. Pieruzzi F, Abassi ZA, Keiser HR  
Expression of renin- angiotensin system components in the heart, kidneys and lungs of rats with experimental heart failure  
*Circulation* 1995; 92: 3105-3112
76. Pitt B, Poole-Wilson P A, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm A J  
Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II  
*Lancet* 2000; 355: 1582-1587
77. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griending KK, Harrison DG  
Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone.  
*J Clin Invest* 1996; 97: 1916-1923
78. Sawyer D, Colucci W  
Mitochondrial oxidative stress in herat failure  
Oxygen wastage revisited  
*Circ Res* 2000; 86: 119-120
79. Schäfer A, Fraccarollo D, Tas Piet, Schmidt I, Ertl G, Bauersachs J  
Endothelial dysfunction in congestive heart failure: ACE inhibition va. Angiotensin II antagonism  
*Eur J Heart Fail* 2004; 6: 151-159

80. Schäfer A, Fraccarollo D, Hildemann St, Christ M, Eigenthaler M, Kobsar A, Walter U, Bauersachs J  
Inhibition of platelet activation in congestive heart failure by aldosteron receptor antagonism and ACE inhibition  
Thromb Haemost 2003; 89: 1024-30
81. Schäfer A, Fraccarollo D, Hildemann SK, Tas P, Ertl G, Bauersachs J  
Addition of the selective aldosteron receptor antagonist eplerenon to ACE inhibition in heart failure: effect on endothelial dysfunction  
Cardiovasc Res 2003; 98: 165-174
82. Breithardt G, Borggreffe M, Budde T, Schwammenthal E, Wichter T  
Herzinsuffizienz in: Schettler, Greve  
Innere Medizin, Thieme Verlag Stuttgart 1990; 92-95
83. Schmermund A, Lerman LO, Rumberger JA, Lund PE, Pfeifer EA, Sheedy PF, Ritman EL  
Effects of acute and chronic angiotensin receptor blockade on myocardial vascular blood volume and perfusion in a pig model of coronary microembolization.  
Am J Hypertens 2000;13: 827-837



84. Serneri GG, Boddi M, Cecioni I, Vanni S, Coppo M, Papa ML, Bandinelli B, Bertolozzi I, Polidori G, Toscano T, Maccherini M, Modesti PA  
Cardiac angiotensin II formation in the clinical course of heart failure and its relationship with left ventricular function.  
*Circ Res* 2001; 88: 961-968
85. Sharma A, Singh M  
Role of angiotensin in cardioprotective effect of ischemic preconditioning.  
*J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 772-778
86. Smith C, Sun D, Hoegler C, Roth BS, Zhang X, Zhao G, Xu XB, Kobari, YB, Pritchard K Jr, Sessa WC, Hintze TH  
Reduced gene expression of vascular endothelial NO synthase and Cyclooxygenase-1 in heart failure  
*Circ Res* 1996; 78: 58-64
87. Spinale F, de Gasparo M, Whitebread S, Hebbar L, Clair MJ, Melton DM, Krombach RS, Mukherjee R, Iannini JP, O SJ  
Modulation of the Renin- Angiotensin Pathway through enzyme inhibition and specific receptor blockade in pacing- induced heart failure  
II. Effects on myocyte contractile processes  
*Circulation* 1997; 96: 2397-2406

88. Spinale FG, Holzgrefe HH, Mukherjee R, Webb ML, Hird RB, Cavallo MJ, Powel JR, Koster WH  
Angiotensin- Converting Enzyme inhibition and angiotensin II Subtype 1 receptor blockade during the progression of left ventricular dysfunction:  
Differential effects on myocyte contractile processes  
*Pharmacol Exper Therap* 1997; 283: 1082-1094
89. Spinale FG, Mukherjee R, Iannini JP, Whitebread S, Hebbar L, Clair MJ, Melton DM, Cox MH, Thomas PB, de Gasparo M  
Modulation of the renin-angiotensin pathway through enzyme inhibition and specific receptor blockade in pacing-induced heart failure: II. Effects on myocyte contractile processes.  
*Circulation* 1997; 96:2397-2406
90. Staufenberger S, Jacobs M, Brandstatter K, Hafner M, Regitz-Zagrosek V, Ertl G, Schorb W  
Angiotensin II type 1 receptor regulation and differential trophic effects on rat cardiac myofibroblasts after acute myocardial infarction.  
*J Cell Physiol* 2001; 187: 326-335

91. Studer R, Reinecke H, Muller B, Holtz J, Just H, Drexler H  
Increased angiotensin-I converting enzyme gene expression in the failing human heart. Quantification by competitive RNA polymerase chain reaction.  
J Clin Invest 1994; 94: 301-310
  
92. Takai S, Sakaguchi M, Jin D, Yamada M, Kirimura K, Miyazaki M  
Different angiotensin II-forming pathways in human and rat vascular tissues.  
Clin Chim Acta 2001; 305: 191-195
  
93. Takaori K, Kim S, Ohta K, Hamaguchi A, Yagi K, Iwao H  
Inhibition of nitric oxide synthase causes cardiac phenotypic modulation in rat.  
Eur J Pharmacol 1997; 322: 59-62
  
94. Tamura K, Umemura S, Nyui N, Hibi K, Ishigami T, Kihara M, Toya Y, Ishii M  
Activation of angiotensinogen gene in cardiac myocytes by angiotensin II and mechanical stretch.  
Am J Physiol Research Physiol 1998; 275:R1-9

95. Tamura T, Said S, Harris J, Lu W, Gerdes AM  
Reverse remodeling of cardiac myocyte hypertrophy in hypertension and failure by targeting of the renin-angiotensin system.  
Circulation 2000; 102: 253-259
96. Teerlink JR, Gray GA, Clozel M, Clozel JP  
Increased vascular responsiveness to norepinephrine in rats with heart failure is endothelium dependent. Dissociation of basal and stimulated nitric oxide release.  
Circulation 1994; 89: 393-401
97. Ueshima K, Myers J, Ribisl PM, Atwood JE, Morris CK, Kawaguchi T, Liu J, Froelicher VF  
Hemodynamic determinants of exercise capacity in chronic atrial fibrillation.  
Am Heart J 1993; 125:1301-1305
98. Varin R, Mulder P, Richard V, Tamion F  
Exercise improves flow- mediated vasodilatation of skeletal muscle arteries in rats with chronic heart failure  
Circulation 1999; 99: 2951-2957

99. Watanabe T, Pakala R, Katagiri T, Benedict CR  
Angiotensin II and serotonin potentiate endothelin-1-induced vascular smooth muscle cell proliferation.  
J Hypertens 2001; 19:731-739
100. Werrmann JG, Cohen SM  
Use of losartan to examine the role of the cardiac renin-angiotensin system in myocardial dysfunction during ischemia and reperfusion.  
J Cardiovasc Pharmacol 1996; 27: 177-182
101. Willenheimer R  
Angiotensin receptor blockers in heart failure after the ELITE II trial Curr Control Trials Cardiovasc med 2000; 1:79-82
102. Williams B  
Angiotensin II and the pathophysiology of cardiovascular remodeling.  
Am J Cardiol 2001; 87:10C-17C
103. Wink K  
Reduktion der Mortalität bei der medikamentösen Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz im Vergleich zur Sterblichkeit der Bevölkerung in der BRD  
Herz/ Kreislauf 2000; 32

104. Wolny A, Clozel JP, Rein J, Mory P, Vogt P, Turino M, Kiowski W, Fischli W  
Functional and biochemical analysis of Angiotension II formin pathway  
in the human heart  
Circulation Research 1997; 80: 219-227
105. Yamazaki T, Yazaki Y  
Role of tissue angiotensin II in myocardial remodeling induced by mechanical stress.  
J Hum Hypertens 1999;13 Suppl 1:S43-7
106. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, Pouleur H, Salem D, Kostis J, Benedict C, Rousseau M, Bourassa M, Pitt B  
Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions.  
Lancet 1992; 340:1173-1178
107. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN  
Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure  
N Engl J Med 1991; 325: 293-302

---

## Abkürzungen

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACh	Acetylcholin
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
AT-1	Angiotensin II Typ-1-Rezeptor
DAD	Diastolischer arterieller Druck
EDRF	Endothelium Derived Relaxing Factor
ELITE II	Losartan Heart Failure Survival Study
eNOS	endotheliale NO- Synthase
IR	Irbesartan
KCl	Kaliumchlorid
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVSD	Linksventrikulärer systolischer Druck
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MI	Myokardinfarkt
NPN	Nitroprussidnatrium
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Hear Assoziation
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Superoxidanionen
PE	L-Phenylephrin
RAAS	Renin-Angiotension-Aldosteron-System
SAD	Systolischer arterieller Druck
SOLVD	Studies Of Left Ventricular Dysfunction
TR	Trandolapril

## **Danksagung**

Danken möchte ich PD Dr. Johann Bauersachs, dem ich diese Doktorarbeit verdanke, ebenso Christian May, Daniela Fraccarollo und Anna Dembny für die gute Zusammenarbeit und besonderen Dank an Nina, meiner Frau und meine Familie.

---



## Lebenslauf

### Persönliche Daten

geboren: 11. Juli 1976, Oberhausen

verheiratet, zwei Töchter

### Berufliche Laufbahn

ab Oktober 2004

Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der  
Universitätsklinik Düsseldorf, Klinik für  
Kinder und Jugendmedizin

August 2003 - September 2004

AiP an der Universitätsklinik Düsseldorf,  
Klinik für Kinder und Jugendmedizin

### Studium der Medizin

Mai 2003

3. Staatsexamen, Universität Hamburg,  
Note: gut

März 2002

2. Staatsexamen, Universität Hamburg,  
Note: gut

Oktober 2001 - Juni 2003

Fortsetzung des Studiums, Universität  
Hamburg

April 2000 - September 2001

Fortsetzung des Studiums, Bayerische Julius-  
Maximilians Universität Würzburg

---

Oktober 1999 - Februar 2000 Integriertes Auslandssemester, Universität  
Wien, Österreich  
August 1999  
August 1998 1. Staatsexamen, RWTH Aachen  
Oktober 1996 - September 1999 Ärztliche Vorprüfung, RWTH Aachen  
Oktober 2001 - Juli 2002 Beginn des Studiums der Medizin, RWTH  
Aachen

### **Famulaturen & Praktika**

April 2002 - März 2003 Praktisches Jahr, Hamburg  
August 2001 Pädiatrie, Gemeinschaftspraxis, Oberhausen  
März 2001 Kardiologie, Universitätsklinik Würzburg  
August 2000 Auslandsfamulatur Kinderchirurgie,  
Queen Mary Hospital, Hong Kong  
Januar 2000 Pädiatrie, Allgemeines Krankenhaus, Wien  
November 1999 Gynäkologie, Krankenanstalt Rudolfstiftung,  
Oktober 1999 Wien  
März 1999 Zahn-Mund-Kiefer-Chirurgie, Allgemeines  
Krankenhaus, Wien  
Innere Medizin, evangelisches Krankenhaus,  
Mülheim a.d. Ruhr

---

### **Sonstige Tätigkeiten**

Juli 2001 - Oktober 2001      Studentische Hilfskraft, Universitätsklinik  
Würzburg  
Mai 1997                              Pflegeaushilfskraft, evangelisches  
Krankenhaus, Mülheim a.d. Ruhr

### **Schulbildung**

Juni 1996                              Abschluss: Allgemeine Hochschulreife  
1986 - 1996                            Otto-Pankok-Gymnasium, Mülheim a.d. Ruhr  
1992 - 1993                            Auslandsjahr, Wichita, Kansas, USA  
Februar 1992                           Betriebspraktikum, Wetterdienst, Flughafen  
Düsseldorf  
1982 – 1986                            Grundschule Arnoldstraße, Mülheim a.d.  
Ruhr