

Aus der Medizinischen Klinik-Innenstadt
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. D. Schlöndorff

Die neurohumorale Regulation bei chronischer Herzinsuffizienz
Einfluss des ACE-Hemmers Perindopril und Korrelation mit
hämodynamischen Parametern

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Klaus Rauschmayer

aus
München

2002

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Wehling

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. J. Remien

Prof. Dr. med. G. K. Stalla

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. V. Klauss

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 16.05.2002

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1.	Epidemiologie und pharmakologische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz	5
1.2.	Die neurohumorale Regulation bei chronischer Herzinsuffizienz	7
1.2.1.	Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	7
1.2.2.	Atrialer natriuretischer Faktor und zyklisches Guanosinmonophosphat	9
1.2.3.	Endothelin	12
1.2.4.	Vasopressin	14
1.3.	Pharmakologische Eigenschaften von Perindopril	15
1.4.	Fragestellung	16
2.	Methodik	17
2.1.	Studienaufbau und Patienten	17
2.1.1.	Studienaufbau	17
2.1.2.	Patienten	19
2.2.	Blutentnahme und Gewinnung der Plasmaproben	20
2.3.	Bestimmung der Plasmaspiegel von ANF, cGMP, Renin, Aldosteron, Endothelin und Vasopressin	21
2.3.1.	Prinzip des Radioimmunoassays vom kompetitiven Typ	21
2.3.2.	Prinzip des immunradiometrischen Assays vom Sandwich-Typ	22
2.3.3.	Bestimmung von ANF	23
2.3.4.	Bestimmung von cGMP	24
2.3.5.	Bestimmung von Renin	26
2.3.6.	Bestimmung von Endothelin-1	27
2.3.7.	Bestimmung von Vasopressin	29
2.3.8.	Bestimmung von Aldosteron	30
2.4.	Hämodynamische Parameter	31
2.4.1.	Kardiothorakaler Quotient	31
2.4.2.	Linksventrikuläre kardiale Auswurfraction	31
2.4.3.	Belastungstoleranz	32
2.4.4.	Blutdruck und Herzfrequenz	32
2.5.	Statistik	33

3.	Ergebnisse	34
3.1.	Plasmaspiegel der neurohumoralen Parameter	34
3.1.1.	Renin	34
3.1.2.	Aldosteron	36
3.1.3.	ANF (Atrialer natriuretischer Faktor)	38
3.1.4.	cGMP (Zyklisches Guanosinmonophosphat)	40
3.1.5.	Endothelin-1	42
3.1.6.	Vasopressin	44
3.2.	Korrelation zwischen neurohumoralen Parametern	46
3.2.1.	Korrelation von ANF- und cGMP-Spiegel	46
3.2.2.	Korrelation von Vasopressin- und cGMP-Spiegel	48
3.3.	Korrelation von neurohumoralen mit hämodynamischen Parametern	49
3.3.1.	Korrelation von ANF mit dem kardiothorakalen Quotienten	50
3.3.2.	Korrelation von ANF mit linksventrikulärer Auswurfraction	51
3.3.3.	Korrelation von cGMP mit dem kardiothorakalen Quotienten	52
3.3.4.	Korrelation von cGMP mit linksventrikulärer Auswurfraction	53
3.3.5.	Korrelation von Vasopressin mit diastolischem Blutdruck	54
3.3.6.	Korrelation von Vasopressin mit der Herzfrequenz	55
4.	Diskussion	56
4.1.	Renin	56
4.1.1.	Einfluss von Perindopril auf den Renin-Plasmaspiegel	56
4.1.2.	Korrelation mit anderen neurohumoralen Parametern	58
4.1.3.	Korrelation mit hämodynamischen Parametern	59
4.2.	Aldosteron	59
4.2.1.	Einfluss von Perindopril auf den Aldosteron-Plasmaspiegel	59
4.2.2.	Korrelation mit anderen neurohumoralen Parametern	61
4.2.3.	Korrelation mit hämodynamischen Parametern	61
4.3.	Atrialer natriuretischer Faktor (ANF)	62
4.3.1.	Einfluss von Perindopril auf den ANF-Plasmaspiegel	62

4.3.2.	Korrelation mit anderen neurohumoralen Parametern	63
4.3.3.	Korrelation mit hämodynamischen Parametern	65
4.4.	Zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP)	66
4.4.1.	Einfluss von Perindopril auf den cGMP-Plasmaspiegel	66
4.4.2.	Korrelation mit anderen neurohumoralen Parametern	68
4.4.3.	Korrelation mit hämodynamischen Parametern	68
4.5.	Endothelin-1	69
4.5.1.	Einfluss von Perindopril auf den Endothelin-Plasmaspiegel	69
4.5.2.	Korrelation mit anderen neurohumoralen Parametern	71
4.5.3.	Korrelation mit hämodynamischen Parametern	71
4.6.	Vasopressin	73
4.6.1.	Einfluss von Perindopril auf den Vasopressin-Plasmaspiegel	73
4.6.2.	Korrelation mit anderen neurohumoralen Parametern	74
4.6.3.	Korrelation mit hämodynamischen Parametern	75
5.	Zusammenfassung	76
6.	Literaturverzeichnis	79
7.	Abkürzungen	91
8.	Danksagung	92
9.	Lebenslauf	93

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und pharmakologische Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz ist gekennzeichnet durch eine inadäquate Pumpleistung des Herzens, die zu einer Sauerstoffunterversorgung des perfundierten Gewebes führt (11).

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz bei Patienten älter als 45 Jahre liegt bei 25 pro 1000 Einwohner. Die durchschnittliche Fünfjahres-Überlebensrate nach Diagnosestellung bei manifester Erkrankung beträgt 25% bei Männern und 38% bei Frauen (65). Damit ist die Herzinsuffizienz ein wichtiger Faktor im öffentlichen Gesundheitswesen.

Die Häufigkeit der Grunderkrankungen die bei Auftreten einer chronischen Herzinsuffizienz beobachtet wurden, sind in 70-75% der Fälle eine koronare Herzerkrankung, in 14-19% eine dilatative Kardiomyopathie, sowie bei 20-40% eine arterielle Hypertonie. Andere Ursachen wie Herzklappenfehler sind deutlich seltener (28).

In der medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz werden die Stoffgruppen der positiv inotrop wirksamen Digitalisglykoside, der Diuretika und vasodilatativ wirksame Substanzen, hier insbesondere die Gruppe der ACE-Hemmer, sowie β -Rezeptorenblocker und Spironolacton eingesetzt.

Unter der alleinigen Gabe von Digitalisglykosiden in Kombination mit Diuretika konnte zwar eine Reduktion der Symptomatik, jedoch bislang keine Prognoseverbesserung nachgewiesen werden (24, 85).

Eine Senkung der Mortalität konnte erstmals durch Cohn et al. 1986 mit einer Kombinationstherapie aus Hydralazin und Isosorbiddinitrat erreicht werden, wobei die Rate an unerwünschten Nebenwirkungen jedoch ausgesprochen hoch war (25).

Ein entscheidender Fortschritt gelang durch die Einführung der Stoffgruppe der Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer in die medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Es konnte nicht nur eine deutliche Reduktion der Symptomatik erreicht werden, sondern auch eine Senkung der Mortalität, zunächst bei Patienten im Stadium NYHA IV (26), später auch im Stadium NYHA II-III (132).

Bei überwiegend asymptomatischen Patienten im Stadium NYHA I-II konnte zwar nur ein nicht signifikanter Trend zur Reduktion der Mortalität, jedoch eine geringere Hospitalisation der Patienten nachgewiesen werden (131).

Neuere Entwicklungen in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz sind der Einsatz von Angiotensinrezeptorantagonisten sowie die titrierte Gabe von Betarezeptorenblockern.

1.2 Die neurohumorale Regulation bei chronischer Herzinsuffizienz

Eine wichtige Rolle sowohl im Rahmen der Pathophysiologie als auch einer möglichen medikamentösen Intervention spielt die neuroendokrine Aktivierung bei der Entwicklung und Progression der chronischen Herzinsuffizienz. Im Folgenden soll hierbei insbesondere auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, auf den atrialen natriuretischen Faktor (ANF) und seinen second-messenger cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP), sowie auf die Rolle von Vasopressin und Endothelin eingegangen werden.

1.2.1 Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Das Glykoprotein Renin, ein proteolytisches Enzym, wird von den juxtaglomerulären Zellen der Niere synthetisiert und gespeichert. In Abhängigkeit vom renalen Perfusionsdruck, vom renalen Sympathikotonus und von der Natriumchloridkonzentration im distalen Tubulus erfolgt von dort die Sekretion in die Blutbahn. Eine Verminderung des renalen Perfusionsdrucks und eine Zunahme der Natriumkonzentration im distalen Tubulus führen dabei zu einer Zunahme der Reninsekretion (12, 37).

Weiterhin bewirkt eine Stimulation des renalen Sympathikotonus eine Erhöhung der Reninfreisetzung aus den juxtaglomerulären Zellen (80). Eine Hemmung der Reninfreisetzung erfolgt durch Angiotensin II und Vasopressin sowie durch andere humorale Faktoren wie Prostaglandine und Histamin (49, 55).

Nach Sekretion in die Blutbahn bewirkt das proteolytische Enzym Renin eine Freisetzung von Angiotensin I aus Angiotensinogen, einem in der Leber synthetisierten Peptid. Aus dem Dekapeptid Angiotensin I entsteht im Rahmen der Abspaltung eines Dipeptids durch die Dipeptidylcarboxypeptidase Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) das Angiotensin II (128). ACE ist in hoher Konzentration vor allem in der

Lunge (75), jedoch auch in anderen Geweben und im Blutplasma vorhanden.

Neben der Überführung von Angiotensin I in Angiotensin II wird durch das ACE auch das vasodilatatorisch und natriuretisch wirkende Peptid Bradykinin abgebaut (39).

Angiotensin II löst an der glatten Muskulatur der Gefäße eine Vasokonstriktion aus (108), weiterhin bewirkt es eine Freisetzung von Aldosteron in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde (27). Angiotensin-II führt zudem zu einer erhöhten Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark (104), zu einer Steigerung des Durstgefühls sowie zu einer erhöhten Synthese von Vasopressin (40, 106, 107). Die durch Angiotensin II induzierte Freisetzung von Aldosteron führt über Rezeptoren am distalen Nierentubulus zu einer Steigerung der Natrium-Reabsorption und zu vermehrter Flüssigkeitsretention (30). Über die erleichterte Freisetzung und eine Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin an den Synapsen bewirkt Angiotensin-II eine Erhöhung des Sympathikotonus (70).

Weiterhin konnten eine Stimulation der Hypertrophie von Gefäßmuskelzellen und eine verstärkte Genexpression von Wachstumsfaktoren unter Angiotensin II gezeigt werden (47, 97).

Neben dem zirkulierenden Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wurden eine Reihe von gewebsständigen Renin-Angiotensin-Systemen nachgewiesen, denen in erster Linie parakrine und autokrine Wirkungen zugeschrieben werden. So wurde die Expression von Angiotensinogen, Angiotensin, Renin und ACE in der Gefäßwand, im Herzen, in der Niere und im Gehirn beschrieben (35, 56, 113, 150). Die physiologische und pathophysiologische Rolle von Renin-Angiotensin-Systemen in Gehirn, Uterus, Ovarien und im Gastrointestinaltrakt bedarf noch weiterer Klärung.

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz kommt es in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung über die vorbeschriebenen Mechanismen zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Insbesondere bei Patienten mit reduzierter Natriumzufuhr oder diuretischer Therapie liegt ein stimuliertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System vor (2, 5, 34).

Bei Untersuchungen an Patienten mit kompensierter mäßiggradiger Herzinsuffizienz wurden teilweise noch normale Renin-Serumspiegel gemessen, eine Stimulation von gewebsständigen Renin-Angiotensin-Systemen konnte jedoch auch bei diesen Patienten nachgewiesen werden (64).

Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems dient bei akutem Volumenmangel dazu, über die beschriebenen Regulationsmechanismen einen ausreichenden Perfusionsdruck aufrechtzuerhalten. Bei der chronischen Herzinsuffizienz kommt es jedoch auf lange Sicht zu einem Circulus vitiosus: Die Erhöhung des intravasalen Volumens führt zusammen mit der Vasokonstriktion zu einer Erhöhung der Nachlast, wodurch es zur Begünstigung einer weiteren kardialen Dilatation mit konsekutiver Verschlechterung der Herzleistung kommt (103). Weiterhin trägt der proliferative Effekt von Angiotensin II zum ventrikulären Remodeling und somit zu einer Progression der Herzinsuffizienz bei.

Der Einsatz von ACE-Hemmern bietet hier eine wertvolle therapeutische Option zur Unterbrechung dieses Kreislaufes.

1.2.2. Atrialer natriuretischer Faktor und zyklisches Guanosinmonophosphat

Der Atriale natriuretische Faktor (ANF) wurde als eine im Vorhofgewebe synthetisierte, natriuretisch und blutdrucksenkend wirkende Substanz 1981 durch de Bold nachgewiesen (31). ANF (99-126) ist ein aus 28 Aminosäuren bestehendes Peptid, das aus einer Speicherform, pro-ANF(1-126), abgespalten und sezerniert wird (77). Die Sekretion des Hormons erfolgt hauptsächlich aus dem Vorhofmyocard, in geringem Maße auch aus dem Ventrikelmyocard, abhängig vom Ausmaß der myocardialen Wandspannung (36, 152). Erhöhte Serumspiegel von ANF werden dementsprechend insbesondere bei Volumenbelastung, Tachycardie und bei körperlicher Belastung

gemessen (66, 118, 123, 146). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Endothelin und Katecholamine eine Stimulation der ANF-Sekretion bewirken (86).

Die Plasmahalbwertszeit von ANF beträgt circa 3 Minuten, die Elimination erfolgt proteolytisch durch eine Endopeptidase im Plasma sowie durch spezifische Clearance-Rezeptoren auf der Zellmembran (98, 112).

Bisher wurden drei Rezeptortypen für natriuretische Peptide beschrieben. Zwei Rezeptoren (NPR-A und NPR-B) vermitteln die biologische Aktivität von ANF, während für den dritten Rezeptor (NPR-C) eine Clearancefunktion durch Endozytose und nachfolgenden lysosomalen Abbau nachgewiesen wurde (87).

NPR-A und NPR-B Rezeptoren sind über eine Proteinkinase mit der membranständigen partikulären Guanylatcyklase verbunden. ANF führt nach Besetzung der Rezeptoren über eine Stimulation der Guanylatcyklase zu einer Erhöhung der intrazellulären Konzentration von cGMP, das als „second messenger“ auf zellulärer Ebene für die Effekte von ANF verantwortlich ist (19). Hier kommt es über eine Hemmung der Freisetzung von Calcium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum sowie durch Hemmung von spannungsabhängigen Calciumkanälen zu einer cGMP-vermittelten Senkung der intrazellulären Ca-Konzentration (28, 119, 143).

Durch Ausschleusung von cGMP aus den Zellen kommt es konsekutiv zu einem Anstieg des cGMP-Spiegels in Plasma und Urin. Dabei besteht eine hohe Korrelation zwischen den Plasmaspiegeln von ANF und cGMP. Es ist wahrscheinlich, dass durch die zusätzliche Messung des cGMP-Spiegels in Plasma und Urin, insbesondere bei möglicher Rezeptor-Downregulation, genauere Aussagen über die zelluläre Aktivität von ANF gemacht werden können, als es über die alleinige Messung von ANF-Konzentrationen möglich ist (48, 59).

An der Niere bewirkt ANF eine Hemmung des Natriumtransports und des durch Vasopressin vermittelten Wassertransports im Bereich der Sammelrohre. Weiterhin antagonisiert ANF die antinatriuretischen Effekte von Angiotensin II am proximalen Tubulus und von Aldosteron am distalen Tubulus (58, 100, 154). Eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate resultiert in Folge einer Dilatation der afferenten und einer

Konstriktion der efferenten Gefäße sowie einer cGMP-vermittelten Relaxation der Mesangiumzellen bei höheren Serumkonzentrationen (86). Es resultiert ein natriuretischer und diuretischer Effekt von ANF.

An den Arterien führt ANF zu einer Vasodilatation durch relaxierende Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur, und damit zu einer Steigerung der peripheren Durchblutung (69).

ANF senkt in physiologischen Konzentrationen die durch Angiotensin II induzierte Aldosteronfreisetzung aus der Nebenniere und senkt die Reninsekretion aus den juxtaglomerulären Zellen (149). Weiterhin gibt es Hinweise auf eine Suppression der Vasopressinsekretion durch ANF (15).

Neben diesen Effekten werden Angriffspunkte von ANF im zentralen Nervensystem im Rahmen der zentralen Blutdruck- und Flüssigkeitsregulation sowie eine Beeinflussung der Zellproliferation diskutiert (4, 72).

Entsprechend den Mechanismen der Freisetzung besteht bei Patienten mit Herzinsuffizienz ein erhöhter Serumspiegel von ANF, der mit dem klinischen Schweregrad der Erkrankung korreliert (14) und auch eine prognostische Markerfunktion besitzt (53).

Aufgrund seiner Wirkungen als wichtiger Gegenspieler zum Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wird ANF die Rolle einer Progressionshemmung der chronischen Herzinsuffizienz zugesprochen (135). Bei anhaltend hohen Serumspiegeln kommt es jedoch unter anderem durch Rezeptor-Downregulation zu einer Limitierung der Wirksamkeit des Hormons (3, 141).

1.2.3. Endothelin

Endothelin 1 wurde erstmals 1988 von Yanagisawa et al. als vasokonstriktorisches wirkendes Polypeptid nachgewiesen (151).

Die Gruppe der Endotheline umfasst drei, jeweils aus 21 Aminosäuren bestehende Polypeptide (Endothelin 1, 2 und 3), von denen vor allem Endothelin 1 (ET-1) wichtige regulatorische Funktionen im kardiovaskulären System wahrnimmt (93).

Die Synthese von ET-1 erfolgt überwiegend im Endothel der Gefäßwand durch Abspaltung einer biologisch nur minimal wirksamen Vorstufe (Big-ET) aus dem Vorläuferpeptid prä-pro-Endothelin. Die weitere Spaltung von Big-ET durch das Endothelin-Konversions-Enzym führt zum biologisch wirksamen ET-1 (76).

Eine Synthesesteigerung von ET-1 erfolgt durch Wachstumsfaktoren, Zytokine, vasoaktive Substanzen wie Noradrenalin, Angiotensin II und Vasopressin, sowie durch Scherkräfte. Unter dem Einfluss von ANF, NO und Prostacyclin wurde eine Hemmung der Synthese beobachtet (93).

Bislang wurden 2 Rezeptorsubtypen (ET-A und ET-B-Rezeptoren) nachgewiesen, die über Koppelung an Phospholipase C und durch Beeinflussung von membranständigen Ca-Kanälen die zellspezifischen Wirkungen vermitteln (68, 116).

Nach der Synthese in der Endothelzelle entfaltet ET-1 vorwiegend parakrine Wirkung über ET-A und ET-B-Rezeptoren an den darunterliegenden Gefäßwandmyozyten. ET-1 führt hier bereits in geringer Konzentration zu starker Vasokonstriktion. Weiterhin bewirkt ET-1 als Mitogen Proliferation und Hypertrophie der glatten Gefäßmuskelzellen sowie eine vermehrte Synthese von Bindegewebsproteinen. ET-B-Rezeptoren finden sich auch an Gefäßendothelzellen, wo sie bei hohen ET-Serumspiegeln im Sinne einer Gegenregulation zu NO-vermittelter Vasodilatation führen (62, 121).

An der Niere bewirkt ET-1 eine Verminderung des renalen Plasmaflusses sowie der glomerulären Filtrationsrate und führt zu Kochsalz- und Wasserretention (92).

Am Herzen hat ET-1 positiv inotrope Wirkung, jedoch kommt es bei hohen Serumspiegeln zu koronarer Vasokonstriktion und nachfolgender

Myocardischämie (67, 137). Weiterhin wird eine proarrhythmische Wirkung sowie eine Begünstigung des myocardialen Remodelings durch die mitogenen Eigenschaften von ET-1 beschrieben (57, 117).

Erhöhte Serumspiegel von ET-1 wurden bei schwerer arterieller Hypertonie gemessen (148).

Bei koronarer Herzkrankheit konnte durch Endothelinantagonisten eine Reduktion des ischämischen Areals bei Myocardinfarkten erreicht werden, weiterhin besteht erhöhte ET-1-Aktivität bei instabiler Angina pectoris (145, 155).

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind die Serumspiegel von ET-1 und Big ET-1 erhöht und es besteht eine Korrelation mit Prognose und Schweregrad der Erkrankung (102, 147). Es ist anzunehmen, dass Endothelin aufgrund seiner mitogenen Eigenschaften hierbei eine wichtige Rolle im Rahmen der Förderung des kardialen Remodeling zukommt. So konnte unter Einfluss von Endothelinantagonisten ein Rückgang der myocardialen Hypertrophie und Fibrose im Tiermodell bei Herzinsuffizienz gezeigt werden (95). Auch bei der peripheren Vasokonstriktion, einem wichtigen Pathomechanismus der chronischen Herzinsuffizienz, ist eine Beteiligung von Endothelin anzunehmen (79).

Weiterhin bestehen enge Verbindungen zu anderen neurohumoralen Systemen, die bei der Progredienz der chronischen Herzinsuffizienz beteiligt sind. So stimuliert Endothelin die Aldosteronsekretion aus der Zona glomerulosa der Nebenniere (101).

Angiotensin II fördert nachweislich die Endothelinproduktion, so dass eine ursächliche Mitbeteiligung von Endothelin an der durch Angiotensin II bedingten Vasokonstriktion sowie an den proliferativen Effekten von Angiotensin II anzunehmen ist (114).

Ebenso kommt es unter dem Einfluss von Vasopressin und Katecholaminen zu einer gesteigerten Endothelinsynthese (71) während ANF die endotheliale Synthese von ET-1 hemmt (115).

Aufgrund der dargestellten Eigenschaften ist eine wichtige Rolle von Endothelin in der Pathogenese von kardiovaskulären Erkrankungen zu vermuten. Inwieweit es sich bei den beobachteten Veränderungen des Endothelinstoffwechsels um Folgen oder auslösende Ursachen der jeweiligen Pathologie handelt, ist noch nicht abschließend geklärt.

1.2.4. Vasopressin

Vasopressin (antidiuretisches Hormon, ADH) ist ein aus neun Aminosäuren bestehendes Polypeptid, das im Hypothalamus gebildet, und in der Neurohypophyse gespeichert und freigesetzt wird. Die zellspezifischen Wirkungen werden durch zwei verschiedene Rezeptortypen vermittelt:

Aktivierung von V1-Rezeptoren führt an der glatten Gefäßmuskulatur über Inositoltriphosphat als second-messenger zu Vasokonstriktion.

V2-Rezeptoren finden sich an den luminalen Zellen der Sammelrohre in der Niere, wo es cAMP-vermittelt zu einer vermehrten Flüssigkeitsrückresorption über Aquaporin-2-Kanäle kommt. (120)

Die Sekretion von Vasopressin wird einerseits in Abhängigkeit von der Serumosmolarität über afferente Signale der Osmorezeptoren gesteuert. Andererseits erfolgt eine nicht osmolaritätsabhängige Ausschüttung von Vasopressin in Abhängigkeit vom zirkulierenden Blutvolumen, vermittelt über atriale und pulmonalvenöse Niederdruckrezeptoren, sowie über Hochdruckrezeptoren im Bereich des Karotissinus und des Aortenbogens. Angiotensin II, Endothelin und erhöhter Sympathikotonus fördern die Sekretion von Vasopressin.(46, 89, 94, 103)

Bei Herzinsuffizienz kommt es zu einer vermehrten Vasopressinausschüttung in erster Linie durch osmolaritätsunabhängige Mechanismen. Ursächlich sind zum einen eine reduzierte Auswurfleistung des Herzens bei zusätzlich verminderter Sensitivität der Barorezeptoren. Weiterhin kommt es durch Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des Sympathikotonus zu einer vermehrten Vasopressinausschüttung (51, 89).

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bestehen erhöhte Serumspiegel von Vasopressin, die mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelieren. Insbesondere bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz und Hyponatriämie lassen sich hohe Vasopressinspiegel nachweisen (43).

Während beim Gesunden Vasopressin zur Osmoregulation sowie zur Orthostaseregulation beiträgt (94), kommt es bei chronischer Herzinsuffizienz im Rahmen des erhöhten Vasopressinspiegels zu

weiterer Volumenbelastung und Vasokonstriktion, und somit zu einem fördernden Einfluss auf die Progression der Erkrankung.

1.3. Pharmakologische Eigenschaften von Perindopril

Perindopril ist ein ACE-Hemmer ohne Sulfhydryl-Gruppe der als Prodrug Perindopril-Erbumin vorliegt. Nach Resorption im Magen-Darm-Trakt erfolgt die Umwandlung zum biologisch wirksamen Metaboliten Perindoprilat. Die Bioverfügbarkeit von Perindopril liegt bei 65-70%, die Plasmahalbwertszeit von Perindopril beträgt 1 Stunde. Der höchste Plasmaspiegel von Perindopril wird 1 Stunde, die Spitzenkonzentration von Perindoprilat 3 bis 4 Stunden nach Einnahme erreicht. Der Anteil der Biotransformation von Perindopril-Erbumin zu Perindoprilat beträgt etwa 20%.

Die Plasma-Eiweissbindung von Perindoprilat ist konzentrationsabhängig und liegt unter 30%. Die Eliminationshalbwertszeit der nicht gebundenen Fraktion von Perindoprilat beträgt ca. 5 Stunden, die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal. Bei älteren Patienten werden erhöhte Bioverfügbarkeitsraten beobachtet. Die an das Angiotensin-Converting-Enzym gebundene Fraktion von Perindoprilat dissoziiert mit einer Halbwertszeit von 25 Stunden. Diese Halbwertszeit bestimmt auch die pharmakologische Wirkung von Perindopril.

Aufgrund der starken Bindung an das ACE und der damit erreichten langen biologischen Wirkdauer ist eine einmal tägliche Gabe von 2-4 mg Perindopril zur Therapie bei arterieller Hypertonie und Herzinsuffizienz ausreichend. Die maximale Tagesdosis beträgt 8 mg (122, 138).

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perindopril in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz wurde in mehreren Studien nachgewiesen (41, 133).

1.4. Fragestellung

Die Progredienz der chronischen Herzinsuffizienz hängt in entscheidendem Ausmaß von der Aktivierung der neurohumoralen Regulation und den damit verbundenen Einwirkungen auf Hämodynamik und strukturelle Umbauvorgänge ab. ACE-Hemmer können hier durch direkte und indirekte Mechanismen einem Fortschreiten der Erkrankung entgegenwirken.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll der langfristige Einfluss des ACE-Hemmers Perindopril auf die neurohumoralen Parameter Renin, Aldosteron, ANF, cGMP, Endothelin und Vasopressin bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II-III anhand einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht werden.

Diese Daten sollen mit den, im Rahmen einer parallel laufenden Arbeit (81) an den gleichen Patienten erhobenen, hämodynamischen Messwerten korreliert werden, um nähere Aufschlüsse über den Zusammenhang zwischen dem Grad der Aktivierung des jeweiligen neurohumoralen Systems und den dabei erfassten hämodynamischen Parametern zu erhalten. Diese Arbeit hatte, mit Ausnahme einer Verbesserung eines klinischen Symptomscores, keinen signifikanten Einfluss von Perindopril auf die ermittelten hämodynamischen Messwerte ergeben.

Weiterhin sollen durch die Ermittlung der Korrelationen zwischen den einzelnen neurohumoralen Parametern weitere Aufschlüsse über die bestehenden Interaktionen zwischen den neurohumoralen Systemen erhalten werden.

2. Methodik

2.1. Studienaufbau und Patienten

2.1.1. Studienaufbau

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden während des Zeitraumes Juli 1989 bis April 1993 im Rahmen einer placebokontrollierten Doppelblindstudie als Teil einer europäischen Multicenterstudie erhoben. Die Studie wurde durch das Institut de Recherches Internationales Servier der französischen Herstellerfirma Laboratoires Servier durchgeführt. Eine Veröffentlichung des Gesamtergebnisses der Multicenterstudie durch die Herstellerfirma ist bislang nicht erfolgt.

Ziel der Studie war die Evaluierung der Wirksamkeit und Verträglichkeit des ACE-Hemmers Perindopril bei leichter bis mäßiger Herzinsuffizienz über einen Zeitraum von 24 Wochen unter einer Basistherapie mit Diuretika und nötigenfalls zusätzlicher Kombination mit Digitalisglykosiden.

Einschlusskriterien waren ein Lebensalter zwischen 18 und 75 Jahren, eine länger als 6 Monate dauernde Anamnese der bestehenden Herzinsuffizienz, sowie eine Grundbehandlung mit Diuretika und wahlweise zusätzliche Behandlung mit Digitalisglykosiden. Die therapeutische Betreuung sollte ambulant möglich sein und andere Vasodilantien (außer einem bedarfsweisen Einsatz von sublingualen Nitraten) sollten vor Aufnahme in die Studie abgesetzt werden.

Ausschlusskriterien der Studie waren eine manifeste Dekompensation der Herzinsuffizienz oder ein Krankenhausaufenthalt in den zurückliegenden 4 Wochen vor Studieneinschluss, ein hämodynamisch signifikanter Herzklappenfehler, eine obstruktive Kardiomyopathie, das Vorliegen einer instabilen Angina pectoris, eines Myocardinfarktes oder eines Schlaganfalls in den letzten drei Monaten vor Studienbeginn, eine

chronisch obstruktive Lungenerkrankung, eine schwere Leber- oder Nierenschädigung sowie Alkohol- oder Drogenabusus.

Auf eine zweiwöchige Placebophase mit einer erstmaligen Fahrradergometrie folgte die Doppelblindphase mit einer Dauer von 24 Wochen. Endgültig aufgenommen wurden dabei Patienten, die eine Belastungstoleranz zwischen 4 und 15 Minuten Dauer aufwiesen, deren Compliance in Bezug auf regelmäßige Einnahme der Studienmedikation mehr als 75% betrug und bei denen die Belastungstoleranz der ersten beiden Ergometrie-Untersuchungen um nicht mehr als 10% differierte. Der Serum-Kreatininspiegel sollte nicht höher als 180 $\mu\text{mol/l}$ liegen, die Serumwerte von GOT und GPT sollten nicht über den dreifachen, die der Gamma-GT nicht über den doppelten Höchstwerten des Normalbereichs liegen.

Während der ersten beiden Wochen der Doppelblindphase wurde in der Verumgruppe mit einer Dosierung von täglich 2 mg Perindopril begonnen. Eine Erhöhung auf 4 mg Perindopril erfolgte am Ende der zweiten Studienwoche bei den Patienten, die einen systolischen Blutdruck von über 100 mmHg und eine Herzfrequenz zwischen 60 und 130/min aufwiesen.

Folgende Untersuchungen wurden im Verlauf der Studie durchgeführt: Eine körperliche Untersuchung mit Messung des Blutdrucks und der Herzfrequenz wurde zu Beginn der Studie, sowie nach 2, 4, 12 und 24 Wochen durchgeführt. Hämatologische sowie klinisch-chemische Blutuntersuchungen fanden zu Beginn, nach 4, 8, 12 und 24 Wochen statt, wobei eine Bestimmung der neurohumoralen Parameter ANF, cGMP, Renin, Aldosteron, Endothelin und Vasopressin nur zu Beginn, sowie nach 4, 12, und 24 Wochen durchgeführt wurde. Eine Fahrradergometrie mit Bestimmung der Belastungstoleranz sowie eine EKG-Registrierung fanden zu Beginn der Studie sowie nach 4, 12 und 24 Wochen statt. Eine Bestimmung der linksventrikulären Auswurffraktion mittels Radionuklidventrikulographie wurde zu Beginn der Studie sowie nach 12 und 24 Wochen durchgeführt. Der kardiothorakale Quotient wurde mit Hilfe einer p.a.-Röntgenaufnahme des Thorax zu Beginn und am Ende der Studie bestimmt.

2.1.2. Patienten

In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 25 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, davon fielen zwei Patienten in die Klasse III nach der Einteilung der New York Heart Association, der Rest war der NYHA-Klasse II zuzurechnen.

Das Alter der Patienten lag zwischen 35 und 67 Jahren.

Als Grunderkrankung wurde bei 13 Studienteilnehmern eine Dilatative Kardiomyopathie und bei 12 Patienten eine koronare Herzkrankheit diagnostiziert.

Alle Patienten erhielten eine Basistherapie mit Hydrochlorothiazid oder Furosemid, 17 Patienten wurden zusätzlich mit Digitalisglykosiden behandelt. Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurden mit Acetylsalicylsäure (100 mg) sowie mit Betablocker und bedarfsweise Nitrospray behandelt. Aufgrund von höhergradigen Rhythmusstörungen erhielten drei Patienten Amiodaron.

Eine Therapie mit Phenprocoumon bestand bei 6 Patienten.

Eine Anpassung der Studienmedikation nach der zweiten Woche auf zwei Tabletten pro Tag (entspricht in der Verumgruppe 4 mg Perindopril) wurde bei 20 Patienten vorgenommen, die restlichen 5 Patienten erhielten je eine Placebotablette bzw. 2 mg Perindopril pro Tag.

An wichtigen Begleiterkrankungen lagen in je einem Fall ein Morbus Basedow und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit im Stadium IIa vor, bei drei Patienten bestand ein Diabetes mellitus Typ 2, der mit oralen Antidiabetika behandelt wurde.

2.2. Blutentnahme und Gewinnung der Plasmaproben

Die Blutentnahme erfolgte aus einer Armvene am liegenden Patienten nach 30 Minuten Liegedauer. Dabei wurden zur Bestimmung der Plasmakonzentration von Aldosteron NH₄-Heparinröhrchen, und zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen von ANF, cGMP, Renin, Vasopressin und Endothelin EDTA-Röhrchen (Monovetten der Firma Sarstedt) mit jeweils 10 ml Fassungsvermögen verwendet. Die Röhrchen wurden vorgekühlt und zur Weiterverarbeitung auf Eis transportiert. Die Zentrifugation erfolgte umgehend bei 4 °C und 2000 g. Anschließend wurde der Überstand dekantiert und die gewonnenen Plasmaproben bei -20 °C bis zur Weiterverarbeitung tiefgefroren.

2.3. Bestimmung der Plasmaspiegel von ANF, cGMP, Renin, Aldosteron, Endothelin und Vasopressin

Die Bestimmung der Plasmaspiegel von ANF, cGMP, Renin, Aldosteron, Endothelin und Vasopressin erfolgte mittels hochempfindlicher Radioimmunoassays, deren gemeinsames Prinzip im Folgenden kurz beschrieben werden soll.

2.3.1. Prinzip des Radioimmunoassays vom kompetitiven Typ

Der Radioimmunoassay ist eine sehr empfindliche und spezifische Methode zur quantitativen Bestimmung von antigenen Substanzen. Hierbei konkurrieren die zu bestimmende Substanz und eine definierte Menge der gleichen, jedoch radioaktiv markierten Substanz (Tracer) um die Bindung an eine festgesetzte Menge von spezifisch gegen das Antigen gerichteten Antikörpern.

Es kommt zur Bildung von Antigen-Antikörperkomplexen, wobei nach Einstellung eines Gleichgewichtes die gebundene Radioaktivität umso höher ist, je weniger zu bestimmende Substanz in der Probe vorhanden war.

Die Trennung von gebundenem und freiem Antigen erfolgt durch Hinzufügen eines zweiten Antikörpers, der gegen den ersten Antikörper gerichtet ist, und somit an die Antigen-Antikörperkomplexe bindet.

Es erfolgt anschließend ein Abtrennen der dabei entstehenden präzipitierenden Antigen-Antikörperkomplexe durch Zentrifugation oder, bei Verwendung eines an magnetisierbare Partikel gebundenen zweiten Antikörpers, eine Trennung durch Verwendung von Magnetplatten und Verwerfen des Überstandes.

Anschließend wird eine Messung der Radioaktivität des Präzipitates durchgeführt. Die Bestimmung der Antigenkonzentration in der Probe erfolgt durch Vergleich der gemessenen Radioaktivität mit einer Standardkurve, die durch Messung mehrerer verschiedener, genau

festgelegter Konzentrationen einer Standardlösung des Antigens erstellt wird.

Zur Berechnung ist die Bestimmung der unspezifischen Bindung NSB (non specific binding) erforderlich. Darunter versteht man die Menge an Tracer, die nicht spezifisch an den Antigen-Antikörperkomplex bindet, jedoch bei der Messung der Radioaktivität mitgezählt wird. Sie wird durch vorangegangene Zugabe einer hohen Menge an Antigen ermittelt, so dass die spezifischen Bindungsstellen am ersten unmarkierten Antikörper bereits besetzt sind. Die NSB wird von allen anderen Messungen abgezogen.

Weiterhin wird die Bestimmung des Nullstandards vorgenommen. Dieser Wert entspricht der maximal möglichen Bindung von Tracer und wird durch alleinige Zugabe von Tracer zum ersten Antikörper bestimmt.

2.3.2. Prinzip des immunradiometrischen Assays vom Sandwich-Typ

Bei dieser Methode liegt ein gegen das zu bestimmende Antigen gerichteter, unmarkierter Antikörper im Überschuss vor. Das Antigen bindet an diesen Antikörper. Es erfolgt nun nach Auswaschung die Zugabe eines zweiten gegen das Antigen gerichteten Antikörpers, der an einem anderen Epitop des Antigens bindet und radioaktiv markiert ist. Nach Abtrennung nicht gebundener Antikörper liegt nun ein Sandwichkomplex aus nicht markiertem ersten Antikörper, Antigen und markiertem zweiten Antikörper vor.

Die verbliebene Radioaktivität ist proportional zur Zahl der gebundenen Antigenmoleküle.

2.3.3. Bestimmung von ANF

Die Bestimmung der Konzentration von ANF erfolgte mittels eines kommerziellen Radioimmunoassay-Kits (Human α ANF-125I-Radioimmunoassay-Kit RPA 512 der Firma Amersham) durch das Labor des Instituts für klinische Pharmakologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, unter Leitung von Herrn Prof. R. Gerzer.

Zur Konzentration und Reinigung der gewonnenen Plasmaproben wurde zunächst eine Extraktion mit C18 Sep-Pack Kartuschen der Firma Waters/Millipore durchgeführt. Die an die Säulen gebundene Substanz wurde mit 1 ml Isopropanol 30% und 2 ml Isopropanol 60% eluiert. Das Eluat wurde bei -20°C tiefgefroren, anschließend lyophilisiert und bis zur Wiederverwendung bei -20°C gelagert.

Vor Einsetzen in den RIA wurden die Proben in 250 μl Assaypuffer (25 mM Phosphatpuffer pH 7,2 mit 0,1% Natriumacetat) gelöst.

Zur Erstellung der Standardkurve wurde eine Standardlösung mit 1400 pg/ml jeweils 1:2 in einer Verdünnungsreihe mit Puffer verdünnt, so dass sich 8 Standardwerte bis zu einer Konzentration von 10,95 pg/ml ergaben. Zur Bestimmung der unspezifischen Bindung (NSB) diente humanes α ANF in hoher Übersättigung.

Zum Einsatz in den Radioimmunoassay kamen jeweils 50 μl Standards, ein Nullstandard (B0), der nur 50 μl Assaypuffer enthielt, zwei Kontrollseren (60 pg/ml und 130 pg/ml), die NSB sowie je 50 μl der in Puffer gelösten Proben, jeweils als Triplikate. Nach Zugabe von je 50 μl Kaninchenantikörper (Anti- α ANF) und Vortexen erfolgte die erste Inkubation des Ansatzes für 20 Stunden bei 4°C .

Nach Zugabe von je 50 μl Tracer (125J-ANF) wurde für weitere 24 Stunden inkubiert. Anschließend wurden je 125 μl eines zweiten Antikörpers zugegeben (Antikaninchen-gammaglobulin vom Esel, mit ferromagnetischen Partikeln überzogen). Nach einer Reaktionszeit von 10 Minuten bei Raumtemperatur erfolgte die Sedimentation der Antigen-Antikörperkomplexe durch Unterschieben einer Magnetplatte für 15 Minuten. Dann wurde unter Verbleib der Röhrchen im Magnetfeld vorsichtig dekantiert und das umgekehrte Rack auf Papier 5 Minuten drainiert.

Die Aktivität des verbliebenen Tracers wurde anschließend 2 Minuten lang im Gammacounter gezählt und die α ANF-Konzentration durch Vergleich mit der Standardkurve bestimmt.

2.3.4. Bestimmung von cGMP

Die Bestimmung der Konzentration von cGMP erfolgte durch einen Radioimmunoassay nach der etablierten Methode von Heim (59) ebenfalls im Labor des Instituts für klinische Pharmakologie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Jeweils 250 μ l Plasma wurden mit 500 μ l 4°C kaltem absoluten Ethanol versetzt, gevortext und für ca. 10 Minuten im Kühlschrank stehen gelassen. Anschließend wurde bei 4°C und 2000 g für 10 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde in 10 ml-Polystyrolröhrchen dekantiert, lyophilisiert und bei -20°C bis zur Wiederverwendung gelagert.

Vor Durchführung des Radioimmunoassays erfolgte die Herstellung der zu verwendenden Reagenzien.

Als Pufferlösung diente ein 50 mM Natriumacetatpuffer mit einem pH-Wert von 4,0.

Die Standards wurden aus einer 32 nM cGMP-Stammlösung durch eine 1:2 Verdünnungsreihe mit Natriumacetatpuffer in Form von 9 Standardlösungen bis hinunter zu einer Konzentration von 0,125 nM hergestellt. Ebenso wurde eine Kontrolle "hoch" (5,5 pmol/ml) und eine Kontrolle "tief" (1,5 pmol/ml) durch Verdünnung der Stammlösung mit Puffer hergestellt.

Zur Bestimmung der NSB diente eine 1:5 verdünnte 100 μ M-Standardlösung.

Als Tracer wurde ¹²⁵J-cGMP (5 μ Ci) 1:400 mit NaAc-Puffer verdünnt. Der erste Antikörper (Kaninchen Anti-cGMP) wurde mit 50 mM Puffer 1:45000 verdünnt. Der zweite Antikörper (präzipitierender Anti-

Kaninchen-Antikörper von der Ziege) wurde mit 0,9%-iger NaCl-Lösung 1:40 verdünnt.

Gammaglobulin vom Kaninchen in einer Konzentration von 5 mg/ml wurde 1:72 mit Aqua dest. verdünnt.

Aus je einem Teil der beiden Antikörperlösungen und zwei Teilen der Gammaglobulinlösung wurde ein Antikörpergemisch hergestellt und mit NaOH auf einen pH-Wert zwischen 7,0 und 7,4 eingestellt. Das Gemisch musste vor Einsetzen in den RIA 12 Stunden bei 4°C vorpräzipitieren. Vor Weiterverwendung wurde das Gemisch mit einem Magnetprüher gründlich aufgerührt.

Die lyophilisierten Plasmaproben wurden mit 250 µl Natriumacetatpuffer aufgenommen. Je 50 µl Standard, Kontrollen und Proben wurden in Triplikaten in ein Micro-RIA-System der Firma Sarstedt pipettiert.

Danach wurden jeweils 50 µl Tracer und 50 µl des Antikörpergemisches zugegeben und bei 4°C für 24 Stunden inkubiert. Nach der Inkubation erfolgte die Trennung durch Zugabe von jeweils 200 µl 0,9%iger NaCl-Lösung und anschließender Zentrifugation bei 2000 g für 10 Minuten. Der Überstand wurde mit einem Absaugkamm entfernt und verworfen. Es erfolgte eine zweite Zugabe von NaCl-Lösung und Zentrifugation in gleicher Weise.

Anschließend wurde die verbliebene Radioaktivität im Gammacounter zwei Minuten lang gezählt. Die cGMP-Konzentration ergab sich durch Vergleich der Probenaktivität mit der Standardkurve durch EDV.

2.3.5. Bestimmung von Renin

Die Bestimmung der Plasmakonzentration von aktivem Renin erfolgte mittels eines kommerziellen immunoradiometrischen Assay-Kits (Renin-125J-IRMA Pasteur, code 79970) der Firma Laboserv GmbH nach dem Sandwich-Verfahren.

Vor Einsetzen in den Assay wurden die aufgetauten Plasmaproben für 10 Minuten bei 2000 g zentrifugiert, der Überstand wurde abgesaugt und weiterverwendet.

Zur Bestimmung des Nullstandards wurde der im Kit enthaltene Verdünnungspuffer verwendet. Sieben Standardseren (7,5 bis 270 ng/l) waren ebenfalls gebrauchsfertig im Kit enthalten. Zwei Vials mit lyophilisierten Kontrollseren wurden mit je 2 ml Aqua bidestillata aufgenommen, bis zum vollständigen Auflösen des Lyophilisats stehen gelassen und anschließend vorsichtig gemischt.

Der erste monoklonale Antikörper (Acm1, Klon 3E8), gegen aktives und inaktives Renin gerichtet und an magnetisierbare Eisenoxid-Partikel gebunden, war als Suspension mit Imidazolpuffer und Gelatine im Kit enthalten. Die Suspension musste vor Weiterverwendung mit Hilfe eines Magnetrührers homogen verteilt werden.

Ein Waschpufferkonzentrat (25 ml konzentrierter Imidazol-Puffer) wurde mit 975 ml Aqua bidestillata verdünnt.

Als Tracer diente 125J-markierter Antikörper von der Maus (Acm2, Klon 4G1) gegen aktives Renin gerichtet, mit einer spezifischen Aktivität von 25 $\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$. Der Tracer war gebrauchsfertig im Kit enthalten.

Zum Einsatz in den RIA kamen je 250 μl Nullstandard, Standardseren, Kontrollseren und Proben jeweils in Duplikaten. Zu jedem Röhrchen wurden 250 μl Festphasensuspension (erster Antikörper) gegeben und anschließend unter konstantem, horizontalen Schütteln für 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert.

Im nächsten Schritt nach Inkubation wurden unter Schütteln je 2 ml Waschpuffer zugesetzt und anschließend für 2 Minuten stehen gelassen. Die Abtrennung der Festphase erfolgte durch Unterschieben einer Magnetplatte und nach einer Minute Absaugen des Überstandes im

Magnetfeld. Der Wasch- und Trennvorgang wurde ein zweites Mal durchgeführt und danach die Magnetplatte entfernt.

Es folgte die Zugabe von je 250 µl Tracer und anschließende Inkubation für 3 Stunden bei Raumtemperatur unter konstantem Schütteln. Nach Inkubation wurde eine dreimalige Wasch- und Trennprozedur mit der Magnetplatte, wie oben beschrieben, durchgeführt.

Nach Messung der gebundenen Radioaktivität für 2 Minuten im Gammacounter wurde die aktive Reninkonzentration der Proben durch Vergleich mit der Standardkurve mittels EDV bestimmt.

2.3.6. Bestimmung von Endothelin-1

Zur Bestimmung der Konzentration von Endothelin-1 wurde ein handelsüblicher RIA-Kit (Endothelin 1-21 specific 125J-Assay-System, code RPA 555) der Firma Amersham verwendet (16).

Vor Einsatz in den RIA erfolgte eine Extraktion der Proben mit C18 Sep-Pack Kartuschen.

Das Eluat wurde bei -20°C tiefgefroren, anschließend lyophilisiert und bis zur Weiterverwendung bei -20°C gelagert.

Als Pufferlösung diente Borat-Puffer (pH 7,4) mit 0,1% Natriumacetat, der durch Verdünnung mit Aqua bidestillata auf eine Konzentration von 0,02 M gebracht werden musste.

Eine Standardlösung mit 320 fmol/ml Endothelin-1 wurde durch Auflösen von 640 fmol lyophilisierter Substanz mit 2 ml Pufferlösung hergestellt. In einer 1:2 Verdünnungsreihe mit Pufferlösung wurden 7 Standardlösungen mit Konzentrationen von 2,5 fmol/ml bis 160 fmol/ml hergestellt. Als Nullstandard diente Pufferlösung.

Lyophilisiertes Anti-Endothelin-Serum vom Hasen wurde in 11 ml Pufferlösung gelöst.

Als Tracer diente 125J-markiertes synthetisches Endothelin-1 mit einer Gesamtaktivität von 1,1 µCi, das in lyophilisierter Form vorlag und mit 11 ml Pufferlösung aufgenommen wurde.

Als zweiter Antikörper diente an magnetisierbare Partikel gebundenes Anti-Kaninchen-Gammaglobulin von der Ziege, das in gebrauchsfertiger Lösung vorlag.

Die extrahierten und lyophilisierten Proben wurden mit je 250 μ l Pufferlösung aufgelöst.

Zum Einsatz in den RIA kamen je 100 μ l Proben, Standards und Nullstandard jeweils in Duplikaten. Zur Bestimmung der unspezifischen Bindung wurden je 200 μ l Pufferlösung angesetzt. Es folgte die Zugabe von 100 μ l Anti-Endothelin-Serum zu allen Röhren, ausser zur NSB, anschließendes Vortexen und Inkubation für 4 Stunden bei 4°C. Danach wurden jeweils 100 μ l Tracer zugegeben, gemischt und erneut für 20 Stunden bei 4°C inkubiert. Zur Bestimmung der Total Counts wurden in zwei Röhren je 100 μ l Tracer pipettiert und ohne Weiterbehandlung im Gammacounter mitgezählt.

Nach Aufrühren der Suspension des zweiten Antikörpers wurden davon je 250 μ l zugegeben und für 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wurde zur Abtrennung der Antikörperkomplexe für 15 Minuten eine Magnetplatte unter dem Rack befestigt, dann der Überstand abgesaugt und das umgekehrte Rack unter Verbleib im Magnetfeld für 5 Minuten auf Papier drainiert.

Die verbliebene Radioaktivität wurde im Gammacounter für zwei Minuten gezählt und die Endothelinkonzentration der Proben durch Vergleich der jeweiligen Aktivität mit der Standardkurve mittels EDV errechnet.

2.3.7. Bestimmung von Vasopressin

Zur Bestimmung der Plasmakonzentration von Vasopressin wurde ein kommerzieller Radioimmunoassay-Kit (AVP-RIA-Kit "Mitsubishi Yuka" der Firma IBL, Cat.-Nr. MT 11021) verwendet.

Die Extraktion der Proben erfolgte mittels C18 Sep-Pack Kartuschen der Firma Waters/Millipore, das Eluat wurde bei -20°C tiefgefroren und anschließend lyophilisiert.

Der im Kit enthaltene Phosphatpuffer wurde entsprechend der Arbeitsanleitung mit 50 ml Aqua bidestillata verdünnt. Der erste Antikörper (Anti-8-Arginin-Vasopressin vom Kaninchen), sowie der zweite Antikörper (Anti-Kaninchen-IgG von der Ziege) und der Tracer (^{125}J -8-Arg-Vasopressin), die in lyophilisierter Form vorlagen, wurden in je 8 ml Pufferlösung aufgelöst. Die Standardlösungen mit 0,63 pg/ml bis 80 pg/ml wurden durch Auflösen von 160 pg Vasopressin mit 2 ml Aqua bidestillata und einer anschließenden 1:2 Verdünnungsreihe hergestellt. Die lyophilisierten Proben wurden mit je 250 μl Pufferlösung aufgenommen.

Zum Einsatz in den RIA kamen je 50 μl Proben, Standards, B0 und die NSB (nur 100 μl Puffer) als Duplikate. Nach Zugabe von je 50 μl Vasopressin-Antiserum und Vortexen erfolgte die erste Inkubation für 20 Stunden bei 4°C .

Danach wurden jeweils 50 μl Tracer zugegeben, gemischt und erneut für 20 Stunden bei 4°C inkubiert.

Am dritten Tag folgte der Zusatz von je 50 μl der zweiten Antikörperlösung und je 200 μl der im Kit enthaltenen Polyethylenglykol-Lösung, Vortexen und eine Inkubation für 4 Stunden bei 4°C .

Anschließend wurde für 30 Minuten bei 2000 g und 4°C zentrifugiert und der Überstand abgesaugt. Die verbliebene Radioaktivität wurde für 3 Minuten im Gammacounter gemessen. Nach Erstellung der Standardkurve wurde die Vasopressinkonzentration der Proben durch EDV ermittelt.

2.3.8. Bestimmung von Aldosteron

Die Bestimmung von Aldosteron erfolgte mit einem Radioimmunoassay-Kit der Firma Serono Diagnostics (Aldosteron MAIA Kit, Code 12254). Eine Extraktion der Proben war für diesen Radioimmunoassay durch den Einsatz eines hochspezifischen Antikörpers nicht notwendig (1).

Als erster Antikörper diente Anti-Aldosteron Kaninchenserum, das in lyophilisierter Form vorlag, und mit 12,5 ml Aqua bidestillata aufgenommen wurde. 8 Fläschchen mit vorkonfektionierten lyophilisierten Standards (0 bis 2000 pg/ml) sowie ein Kontrollserum wurden ebenfalls mit Aqua bidestillata (0,5 ml) aufgelöst. Als Tracer wurde ¹²⁵J-markiertes Aldosteron mit Phosphatpuffer verwendet. Die Suspension des zweiten Antikörpers (Anti-Kaninchen-Gammaglobulin vom Schaf, gekoppelt an magnetisierbare Partikel) lag in gebrauchsfertiger Form vor und wurde vor Verwendung gut durchgemischt.

Zum Einsatz in den RIA kamen je 50 µl Proben, Nullstandard, Standards, NSB, und das Kontrollserum jeweils in Duplikaten. Nach Zusatz von je 100 µl Tracer und 100 µl Antiserum (zur NSB erfolgte nur Zugabe von Tracer und 100 µl Aqua bidest.) wurde nach Vortexen für 3 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert.

Anschließend erfolgte die Zugabe von jeweils 1,0 ml der Lösung des zweiten Antikörpers, Vortexen und eine erneute Inkubation für 10 Minuten.

Die Sedimentation der Antigen-Antikörperkomplexe erfolgte anschließend durch Unterschieben einer Magnetplatte für 10 Minuten. Nach Dekantieren des Überstandes und Drainage der Restflüssigkeit mit umgekehrtem Rack auf Papier wurde die verbliebene Radioaktivität für 2 Minuten im Gammacounter gemessen. Die Bestimmung der Plasmakonzentration von Aldosteron wurde durch Vergleich der Probenaktivität mit der Standardkurve durch EDV vorgenommen.

2.4. Hämodynamische Parameter

Die Bestimmung und Auswertung der hämodynamischen und sonstigen klinischen Parameter erfolgte in einer parallelen Arbeit (81).

Zur Korrelation mit den Serumspiegeln der Neurohormone wurden die Ergebnisse dieser Arbeit übernommen. Im Folgenden wird kurz auf die hierbei verwendete Methodik eingegangen.

2.4.1. Kardiothorakaler Quotient

Der kardiothorakale Quotient ist ein Maß zur Beurteilung der Herzgröße. Er wird aus dem Röntgenbild des Thorax im posterior-anterioren Strahlengang ermittelt. Der Wert ergibt sich aus dem Quotienten des maximalen kardialen Durchmessers und des intrathorakalen Durchmessers in Höhe der rechten costodiaphragmalen Grenze. Ein kardiothorakaler Quotient von über 0,5 spricht für eine kardiale Dilatation (99).

2.4.2. Linksventrikuläre kardiale Auswurffraktion

Die Bestimmung der linksventrikulären kardialen Auswurffraktion erfolgte durch das Verfahren der Radionuklidventrikulographie. Hierbei wird nach Injektion von mit ^{99m}Tc markierten Erythrozyten die herzzklusabhängige Radioaktivität EKG-getriggert mit Hilfe einer Gammakamera in LAO-Projektion gemessen. Nach computergestützter Auswertung einer größeren Anzahl von Herzzyklen und Auswahl der Kontur des linken Ventrikels als "Region of Interest" erfolgt die Berechnung der Ejektionsfraktion. Es wird zunächst die Differenz von enddiastolischer und endsystolischer Impulsrate ("Output-counts") ermittelt. Das Verhältnis von Output-counts und enddiastolischer

Impulsrate ergibt die linksventrikuläre Ejektionsfraktion in Prozent (129).

2.4.3. Belastungstoleranz

Die Bestimmung der Belastungstoleranz erfolgte durch Fahrradergometrie in sitzender Position unter gleichzeitiger EKG-Registrierung und zweiminütiger Blutdruckmessung.

Die Ergometrie wurde zunächst jeweils mit 10 Watt Belastung für zwei Minuten begonnen. Eine Erhöhung der Belastung erfolgte in zweiminütigen Schritten zunächst auf 20 Watt, dann wurde ein Lastanstieg um jeweils 20 Watt alle zwei Minuten bis zur maximal tolerierten Belastungsstufe durchgeführt. Die hierbei erzielte Dauer der Belastungsphase wurde als Belastungstoleranz festgehalten.

Ein Abbruch erfolgte bei Angina pectoris, Dyspnoe, Erschöpfung, Erreichen der altersspezifischen maximalen Herzfrequenz, horizontalen oder deszendierenden ST-Streckensenkungen im EKG, exzessivem oder fehlendem Blutdruckanstieg sowie bei Auftreten von höhergradigen Herzrhythmusstörungen.

2.4.4. Blutdruck und Herzfrequenz

Die Messung des systolischen und diastolischen Blutdruckes erfolgte morgens gegen 9.00 Uhr nach Riva-Rocci am liegenden Patienten.

Die Herzfrequenz wurde durch Auskultation und Palpation des Radialispulses ermittelt.

2.5. Statistik

Die Durchführung der statistischen Berechnungen erfolgten mit Hilfe des EDV-Programmes „PC-Statistik“.

Unterschiede zwischen den Gruppen zu einem Untersuchungszeitpunkt wurden durch den Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben ermittelt, die Untersuchung innerhalb der Gruppen im zeitlichen Verlauf erfolgten durch Anwendung einer Varianzanalyse und des Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Testes.

Als Signifikanzniveau wurde hierbei jeweils eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ festgelegt.

Statistische Zusammenhänge zwischen zwei Variablen wurden mittels linearer Korrelation ermittelt und durch Korrelationskoeffizienten dargestellt.

Als Signifikanzniveau wurde dabei eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,01$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Plasmaspiegel der neurohumoralen Parameter

Die Plasmaspiegel von Renin, Aldosteron, ANF, cGMP, Endothelin und Vasopressin wurden zu Beginn der Untersuchung, sowie nach 4, 12 und 24 Wochen gemessen. Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

3.1.1. Renin

In der Perindoprilgruppe kam es bereits nach 4 Wochen zu einem deutlichen Anstieg des Reninspiegels, der nach 12 Wochen den höchsten Wert erreichte und nach 24 Wochen leicht abfiel.

Zum Ende der Untersuchung lag der Mittelwert der Reninspiegel mit $63,8 \pm 45,2$ deutlich über dem Ausgangswert von $25,1 \pm 15,9$ pg/ml.

Zu allen Untersuchungszeitpunkten ergab sich innerhalb der Perindoprilgruppe ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,01$) im Vergleich zum Studienbeginn.

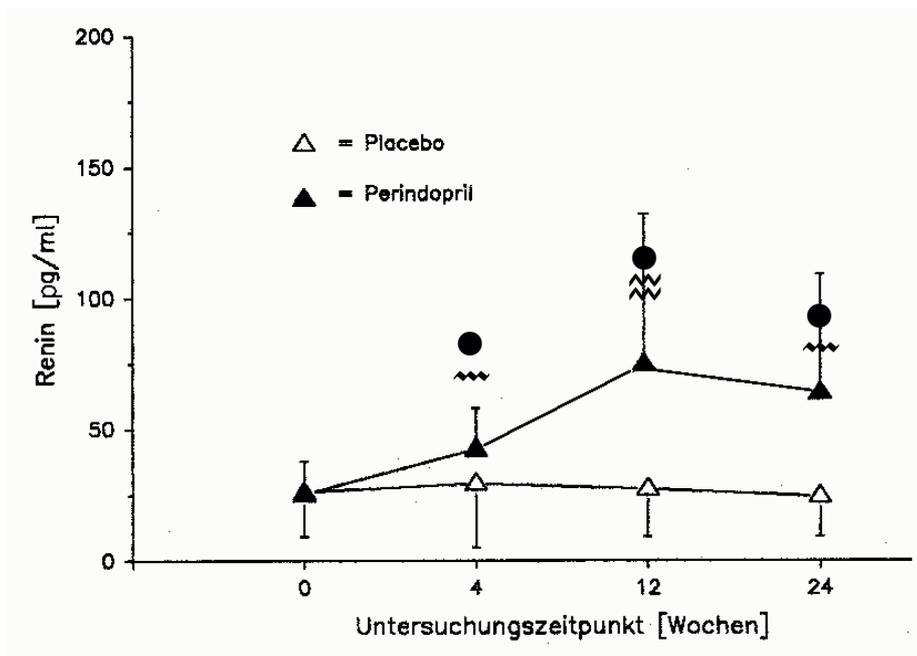
In der Placebogruppe kam es zunächst zu einem leichten tendenziellen Anstieg, im weiteren Verlauf zu einem leichten tendenziellen Abfall der Mittelwerte des Reninspiegels.

Signifikante Unterschiede innerhalb der Placebogruppe zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten im Vergleich zum Studienbeginn ergaben sich nicht.

Im Vergleich zwischen Placebo- und Perindoprilgruppe bestand zu den Untersuchungszeitpunkten 4 und 24 Wochen ein signifikanter ($p < 0,05$), zum Untersuchungszeitpunkt 12 Wochen ein hochsignifikanter ($p < 0,01$) Unterschied zur Placebogruppe.

Wochen	Placebo	Perindopril
0	25,9 ± 11,8	25,1 ± 15,9
4	29,3 ± 24,5 ~~~	42,5 ± 15,7 ● ~~~
12	27,3 ± 18,2 ~~~~	74,8 ± 57,6 ● ~~~~
24	24,4 ± 15,2 ~~~	63,8 ± 45,2 ● ~~~

Plasma-Reninspiegel in pg/ml



Verlauf während des Untersuchungszeitraums

- ~~~ p < 0,05 zwischen Perindopril- und Placebogruppe
- ~~~~ p < 0,01 zwischen Perindopril- und Placebogruppe
- p < 0,01 im Vergleich zum Studienbeginn

3.1.2. Aldosteron

In der Perindoprilgruppe kam es nach 4 Wochen zu einem deutlichen Abfall des Mittelwertes der Aldosteronspiegel.

Nach einem sehr leichten Anstieg nach 12 Wochen folgte ein erneuter Abfall des Aldosteronspiegels zum Zeitpunkt 24 Wochen.

Im Studienverlauf fiel der Mittelwert der Aldosteronspiegel somit von $267,2 \pm 290,1$ pg/ml auf $150,3 \pm 87,1$ pg/ml.

Im Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test ergab sich jedoch zu keinem Untersuchungszeitpunkt innerhalb der Perindoprilgruppe ein signifikanter Unterschied im Vergleich zum Studienbeginn.

In der Placebogruppe kam es nach 4 Wochen zu einem Anstieg des Mittelwertes der Aldosteronspiegel.

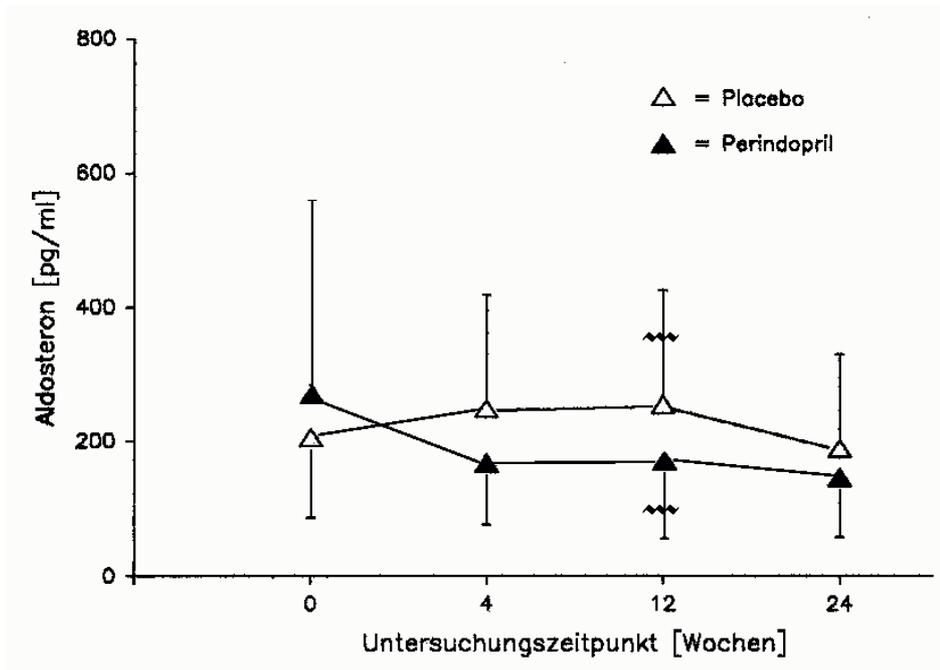
Nach einem weiteren, sehr leichten Anstieg zum Zeitpunkt 12 Wochen fiel der Mittelwert der Aldosteronspiegel zum Ende der Studie mit $185,8 \pm 144,5$ pg/ml unter den Ausgangswert von $206,9 \pm 118,1$ pg/ml.

Im Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test ergab sich jedoch zu keinem Untersuchungszeitpunkt innerhalb der Placebogruppe ein signifikanter Unterschied im Vergleich zum Studienbeginn.

Im Vergleich zwischen Placebo- und Perindoprilgruppe bestand nur zum Untersuchungszeitpunkt 12 Wochen ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) im Wilcoxon-Test für unabhängige Variablen. Hier lag der Mittelwert der Aldosteronspiegel in der Placebogruppe höher als in der Perindoprilgruppe ($252,1 \pm 172,6$ vs. $162,4 \pm 112,1$ pg/ml).

Wochen	Placebo	Perindopril
0	206,9 ± 118,1	267,2 ± 290,1
4	250,1 ± 165,3	161,6 ± 083,6
12	252,1 ± 172,6 ^{***}	162,4 ± 112,1 ^{***}
24	185,8 ± 144,5	150,3 ± 087,1

Plasma-Aldosteronspiegel in pg/ml



Verlauf während des Untersuchungszeitraumes

^{***} p<0,05 zwischen Perindopril- und Placebogruppe

3.1.3. ANF (Atrialer natriuretischer Faktor)

In der Perindoprilgruppe kam es nach einem leichten Anstieg des Mittelwertes der ANF-Spiegel zum Untersuchungszeitpunkt 4 Wochen jeweils zu einem leichten Abfall zu den Zeitpunkten 12 und 24 Wochen. Der Mittelwert der ANF-Spiegel lag am Ende der Studie bei $84,5 \pm 35,0$ pg/ml gegenüber $86,0 \pm 33,1$ pg/ml zu Studienbeginn.

Im Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test ergab sich zu keinem Untersuchungszeitpunkt innerhalb der Perindoprilgruppe ein signifikanter Unterschied im Vergleich zum Studienbeginn.

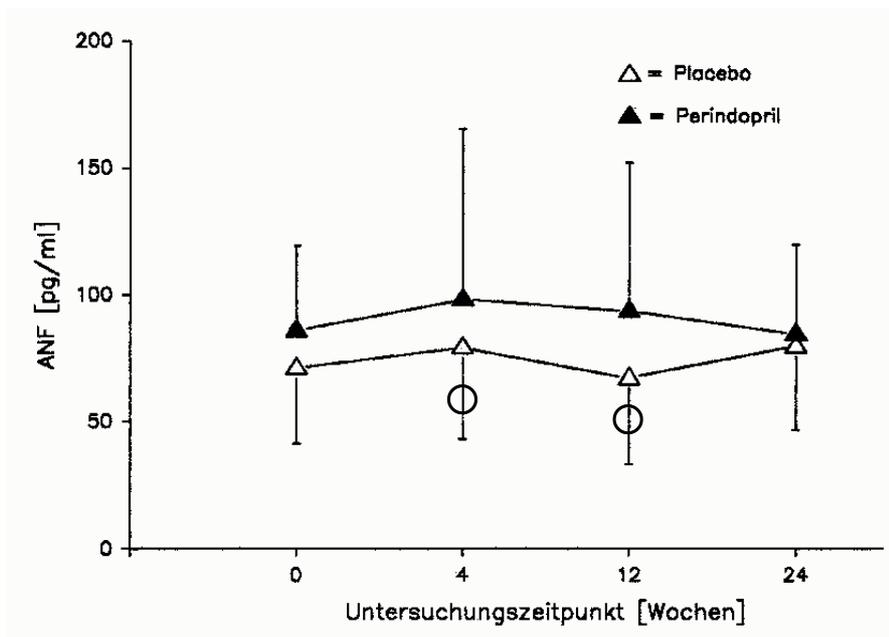
In der Placebogruppe kam es nach einem leichten Anstieg des Mittelwertes der ANF-Spiegel zum Zeitpunkt 4 Wochen zu einem Abfall leicht unterhalb des Ausgangswertes zum Zeitpunkt 12 Wochen. Darauf folgte ein erneuter Anstieg nach 24 Wochen auf $79,7 \pm 33,3$ pg/ml gegenüber $71,3 \pm 30,1$ pg/ml zu Studienbeginn.

Zum Zeitpunkt 4 Wochen lag ein signifikant höherer, zum Zeitpunkt 12 Wochen ein signifikant niedrigerer Mittelwert der ANF-Spiegel gegenüber dem Ausgangswert vor ($p < 0,05$).

Im Vergleich zwischen Placebo- und Perindoprilgruppe bestand zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied im Wilcoxon-Test für unabhängige Variablen.

Wochen	Placebo	Perindopril
0	71,3 ± 30,1	86,0 ± 33,1
4	79,2 ± 36,2 ○	98,0 ± 67,4
12	67,2 ± 34,1 ○	93,6 ± 58,5
24	79,7 ± 33,3	84,5 ± 35,0

ANF-Plasmaspiegel in pg/ml



Verlauf während des Untersuchungszeitraumes

○ p < 0,05 im Vergleich zum Studienbeginn

3.1.4. cGMP (Zyklisches Guanosinmonophosphat)

In der Perindoprilgruppe kam es nach 4 Wochen zu einem Abfall des Mittelwertes der cGMP-Spiegel, der sich auch nach 12 Wochen weiter fortsetzte. Zum Ende der Studie folgte ein erneuter Anstieg des ANF-Spiegels. Zum Untersuchungszeitpunkt 24 Wochen lag der Mittelwert der cGMP-Spiegel mit $6,40 \pm 3,97$ pg/ml versus $6,72 \pm 5,67$ pg/ml leicht unterhalb des Ausgangswertes.

Im Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test ergab sich nur zum Untersuchungszeitpunkt 4 Wochen innerhalb der Perindoprilgruppe ein signifikanter Unterschied im Vergleich zum Studienbeginn.

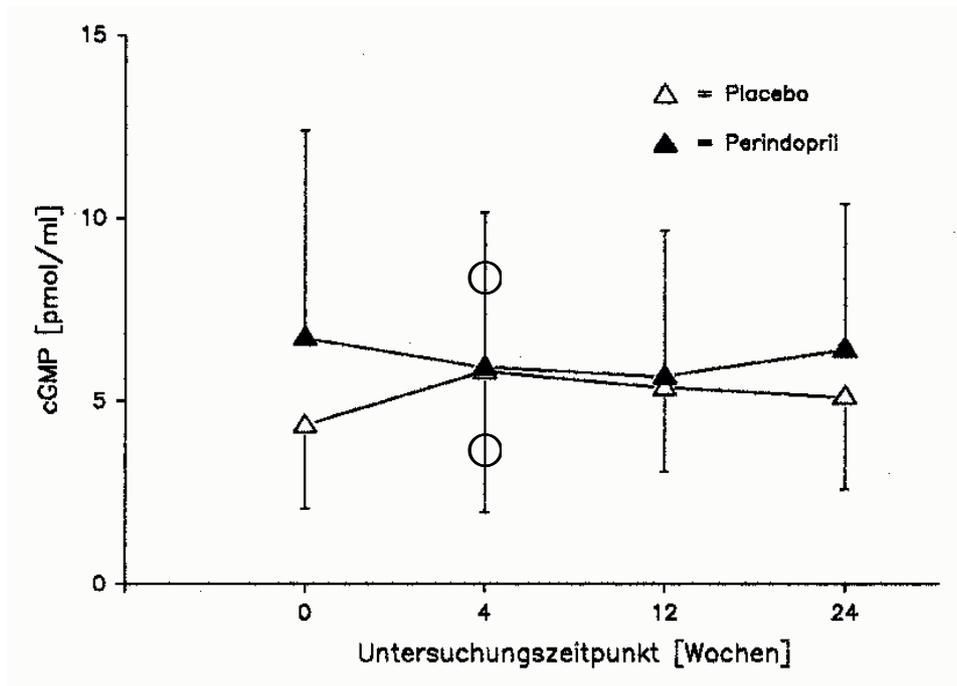
In der Placebogruppe kam es nach 4 Wochen zu einem Anstieg des Mittelwertes der cGMP-Spiegel. Zu den Zeitpunkten 12 und 24 Wochen fiel der cGMP-Spiegel wieder ab. Am Studienende lag der Mittelwert mit $5,11 \pm 2,52$ pg/ml noch oberhalb des Ausgangswertes von $4,33 \pm 2,26$ pg/ml.

Im Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test ergab sich nur zum Untersuchungszeitpunkt 4 Wochen innerhalb der Placebogruppe ein signifikanter Unterschied im Vergleich zum Studienbeginn.

Im Vergleich zwischen Placebo- und Perindoprilgruppe bestand zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied im Wilcoxon-Test für unabhängige Variablen.

Wochen	Placebo	Perindopril
0	4,33 ± 2,26	6,72 ± 5,67
4	5,80 ± 3,84 ○	5,90 ± 4,24 ○
12	5,35 ± 2,28	5,66 ± 3,98
24	5,11 ± 2,52	6,40 ± 3,97

cGMP-Plasmaspiegel in pmol/ml



Verlauf während des Untersuchungszeitraumes

○ p<0,05 im Vergleich zum Studienbeginn

3.1.5. Endothelin-1

In der Perindoprilgruppe kam es zu den Untersuchungszeitpunkten 4 und 12 Wochen zu einem deutlichen Anstieg der Mittelwerte der Endothelinspiegel. Nach 24 Wochen zeigte sich ein leichter Abfall. Der Mittelwert der Plasmaspiegel lag jedoch mit $4,40 \pm 1,17$ fmol/ml deutlich über dem Ausgangswert von $3,82 \pm 1,01$ fmol/ml.

Im Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test ergab sich zu den Untersuchungszeitpunkten 12 und 24 Wochen innerhalb der Perindoprilgruppe ein signifikanter Unterschied im Vergleich zum Studienbeginn.

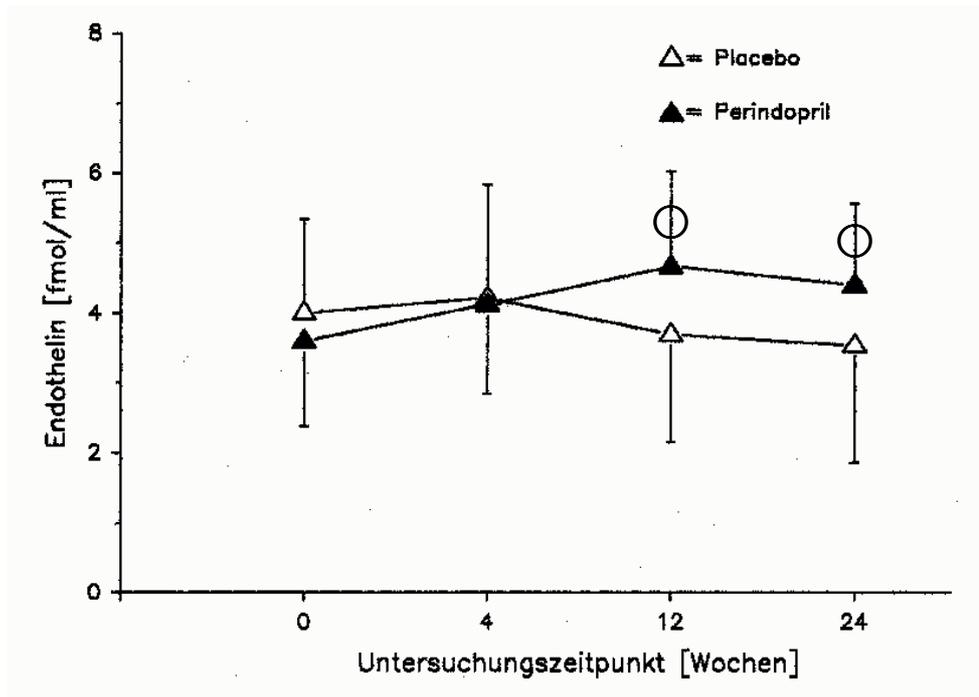
In der Placebogruppe kam es zu einem leichten Anstieg des Mittelwertes der Endothelinspiegel nach 4 Wochen. Zu den Zeitpunkten 12 und 24 Wochen fielen die Endothelinspiegel wieder ab. Am Studienende lag der Mittelwert mit $3,55 \pm 1,69$ fmol/ml unterhalb des Ausgangswertes von $4,00 \pm 1,34$ fmol/ml.

Im Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test ergab sich zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied im Vergleich zum Studienbeginn innerhalb der Placebogruppe.

Im Vergleich zwischen Placebo- und Perindoprilgruppe bestand zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied im Wilcoxon-Test für unabhängige Variablen.

Wochen	Placebo	Perindopril
0	4,00 ± 1,34	3,82 ± 1,01
4	4,22 ± 1,61	4,13 ± 1,28
12	3,71 ± 1,56	4,67 ± 1,36 ○
24	3,55 ± 1,69	4,40 ± 1,17 ○

Plasma-Endothelinspiegel in fmol/ml



Verlauf während des Untersuchungszeitraumes

○ p<0,05 im Vergleich zum Studienbeginn

3.1.6. Vasopressin

In der Perindoprilgruppe kam es nach 4 und 12 Wochen jeweils zu einem leichten Anstieg der Mittelwerte der Vasopressinspiegel. Nach 24 Wochen fiel der Plasmaspiegel wieder leicht ab.

Er lag am Ende des Untersuchungszeitraumes mit $4,82 \pm 5,60$ pg/ml über dem Ausgangswert von $3,30 \pm 4,59$ pg/ml.

Im Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test ergab sich zu keinem Untersuchungszeitpunkt innerhalb der Perindoprilgruppe ein signifikanter Unterschied im Vergleich zum Studienbeginn.

In der Placebogruppe kam es nach 4 Wochen zu einem leichten Abfall der Mittelwerte der Vasopressinspiegel. Nach 12 und 24 Wochen stiegen die Werte wieder leicht an.

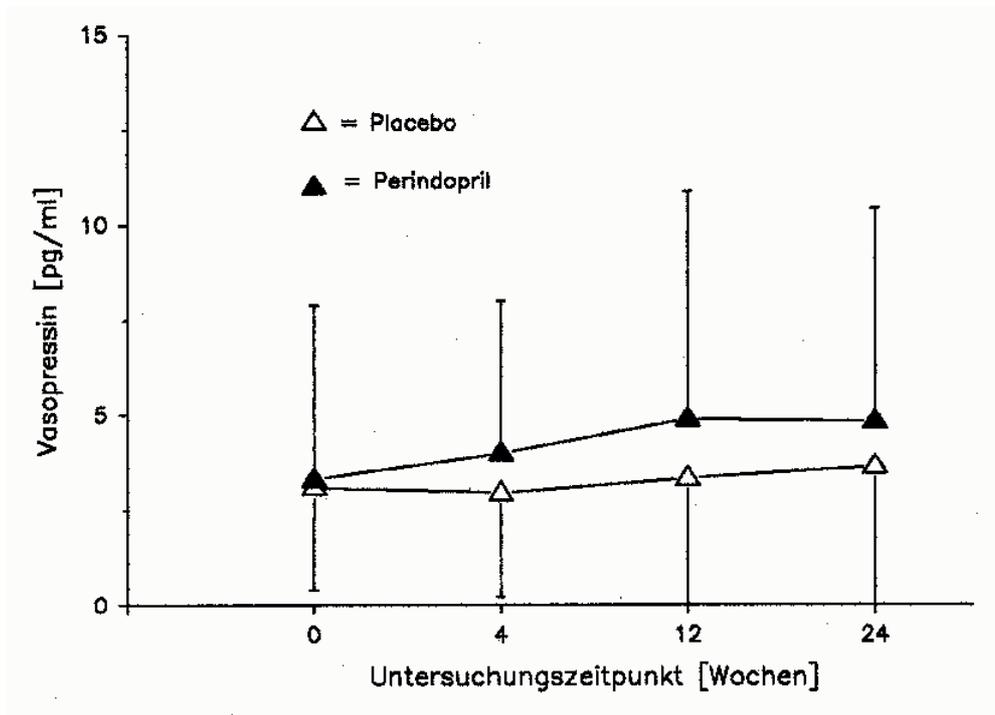
Zum Ende des Untersuchungszeitraumes lag der Mittelwert der Vasopressinspiegel mit $3,64 \pm 4,58$ pg/ml über dem Ausgangswert von $3,09 \pm 2,69$ pg/ml.

Signifikante Unterschiede innerhalb der Placebogruppe zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten im Vergleich zum Studienbeginn ergaben sich nicht.

Im Vergleich zwischen Placebo- und Perindoprilgruppe bestand zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied im Wilcoxon-Test für unabhängige Variablen.

Wochen	Placebo	Perindopril
0	3,09 ± 2,69	3,30 ± 4,59
4	2,95 ± 2,74	3,97 ± 4,04
12	3,34 ± 3,40	4,88 ± 6,01
24	3,64 ± 4,58	4,82 ± 5,60

Vasopressin-Plasmaspiegel in pg/ml



Verlauf während des Untersuchungszeitraumes

3.2. Korrelation zwischen neurohumoralen Parametern

Bei der Erstellung der Korrelationsmatrix zwischen den neurohumoralen Parametern ergaben sich signifikante Ergebnisse nur für die lineare Korrelation zwischen der Höhe der Plasmaspiegel von ANF und cGMP sowie zwischen Vasopressin und cGMP. Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

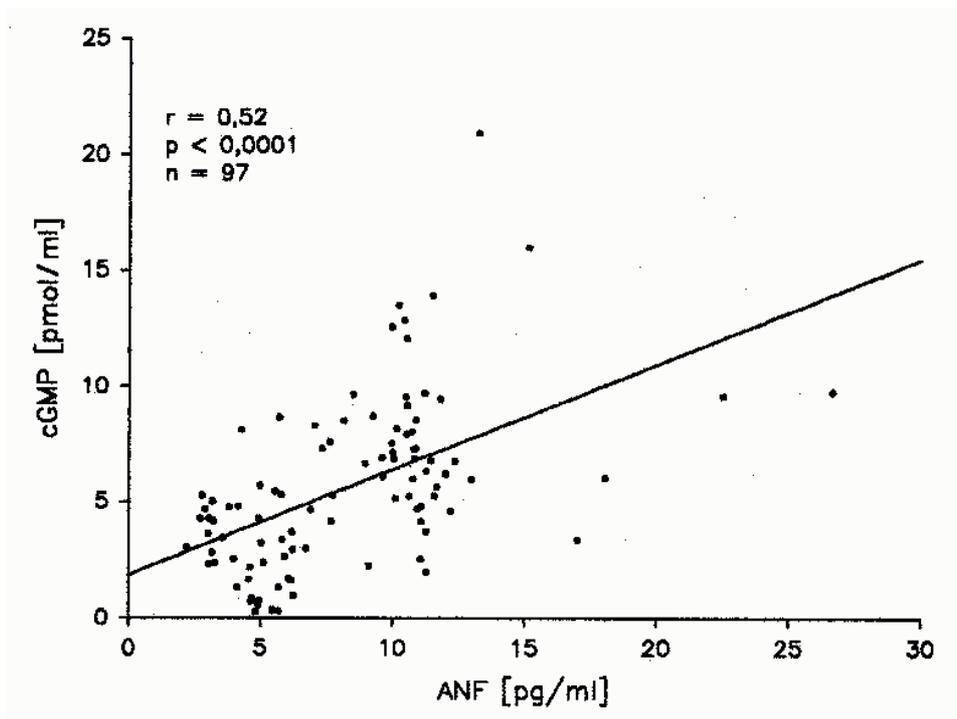
3.2.1. Korrelation von ANF- und cGMP-Spiegel

Bei 97 zu berücksichtigenden Datenpaaren ergab sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,0001$ eine positive lineare Korrelation zwischen den Plasmaspiegeln von ANF und cGMP. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,52.

	Renin	Aldosteron	ANF	cGMP	Endothelin
Aldosteron	0,18	-	-	-	-
ANF	0,17	0,16	-	-	-
cGMP	0,19	0,09	0,52 ●	-	-
Endothelin	0,20	0,01	0,05	0,21	-
Vasopressin	0,22	0,19	-0,03	-0,34 ●	-0,02

Korrelationsmatrix neurohumorale Parameter

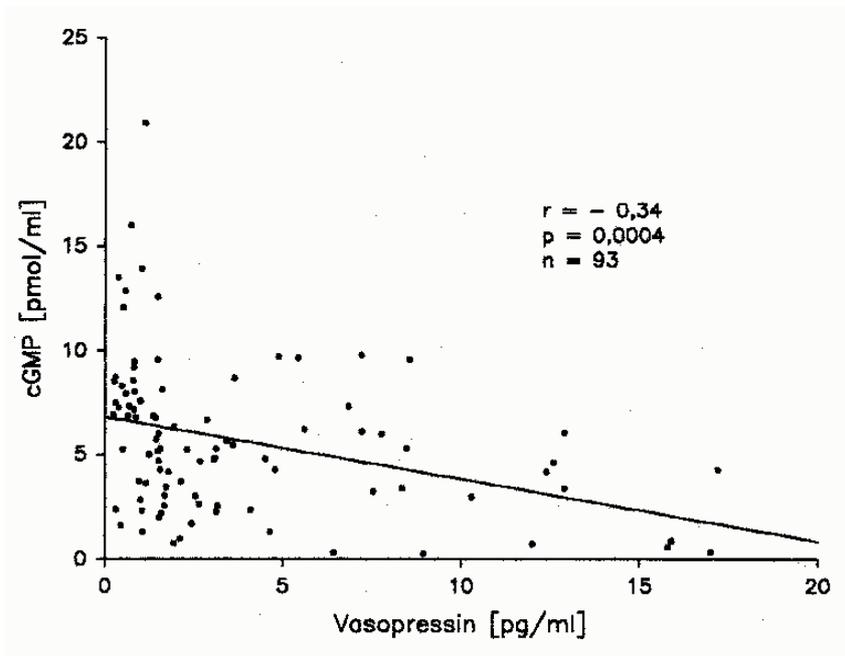
● $p < 0,01$



Korrelation zwischen ANF- und cGMP-Spiegel

3.2.2. Korrelation von Vasopressin- und cGMP-Spiegel

Bei 93 zu berücksichtigenden Datenpaaren ergab sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,0004$ eine negative lineare Korrelation zwischen den Plasmaspiegeln von Vasopressin und cGMP. Der Korrelationskoeffizient betrug $-0,34$.



Korrelation von Vasopressin- und cGMP-Spiegel

3.3. Korrelation von neurohumoralen mit hämodynamischen Parametern

Die Ergebnisse der Korrelation der neurohumoralen Parameter mit den hämodynamischen Parametern werden im Folgenden dargestellt.

Signifikante Ergebnisse fanden sich nur für die Korrelation von ANF und cGMP mit kardiothorakalem Quotienten und linksventrikulärer Auswurffraktion, sowie von Vasopressin mit diastolischem Blutdruck und Herzfrequenz.

	KTQ	EF	BT	RR sys	RR dia	HF
Renin	0,16	-0,06	-0,04	0,04	0,13	0,16
Aldo	0,25	-0,12	-0,08	-0,06	0,02	0,06
ANF	0,49 ●	-0,31 ●	-0,02	-0,08	-0,01	0,20
cGMP	0,44 ●	-0,53 ●	0,06	0,02	-0,07	-0,20
Vaso	-0,04	0,17	-0,12	0,19	0,29 ●	0,28 ●
Endo	0,16	-0,20	0,10	0,05	±0,00	-0,20

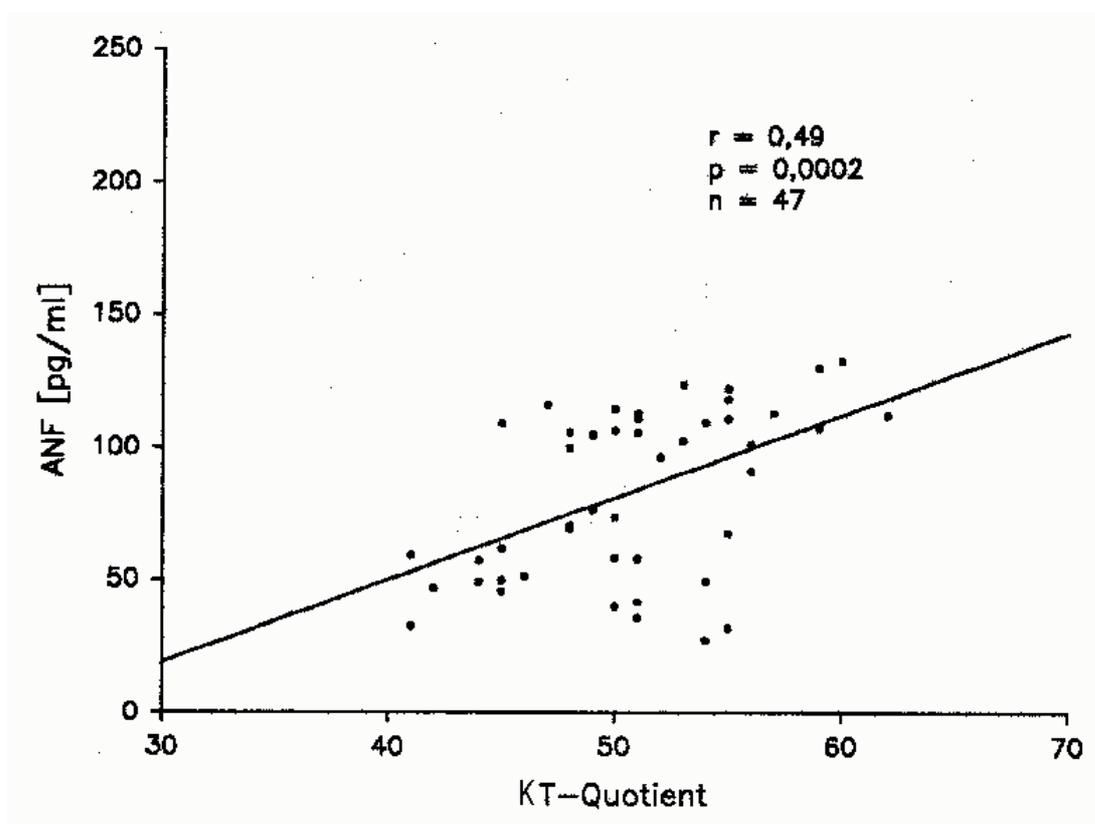
Korrelation von neurohumoralen mit hämodynamischen Parametern

Aldo=Aldosteron, Vaso=Vasopressin, Endo=Endothelin,
 KTQ=kardiothorakaler Quotient, EF=linksventr. Ejektionsfraktion,
 BT=Belastungstoleranz, RRsys/dia=systol./diastol. Blutdruck,
 HF=Herzfrequenz

● p<0,01

3.3.1. Korrelation von ANF mit dem kardiothorakalen Quotienten

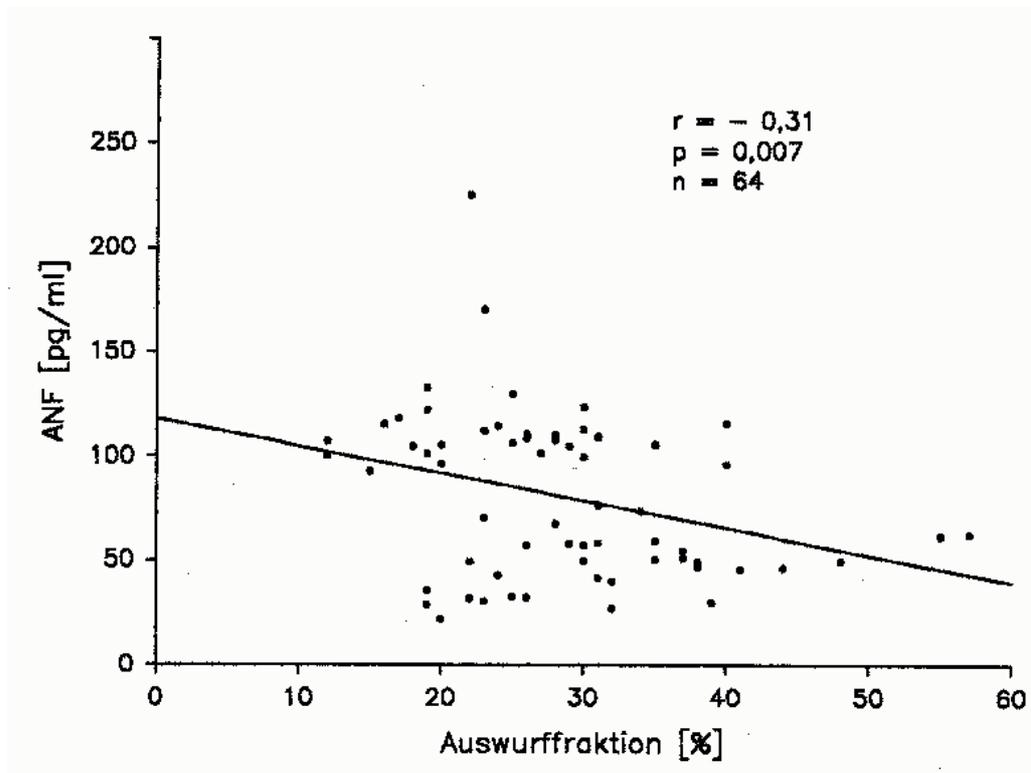
Bei 47 zu berücksichtigenden Wertepaaren fand sich bei hoher Signifikanz ($p=0,0002$) eine positive lineare Korrelation. Der Korrelationskoeffizient betrug hierbei 0,49.



Korrelation von ANF mit dem kardiothorakalen Quotienten

3.3.2. Korrelation von ANF mit linksventrikulärer Auswurfraction

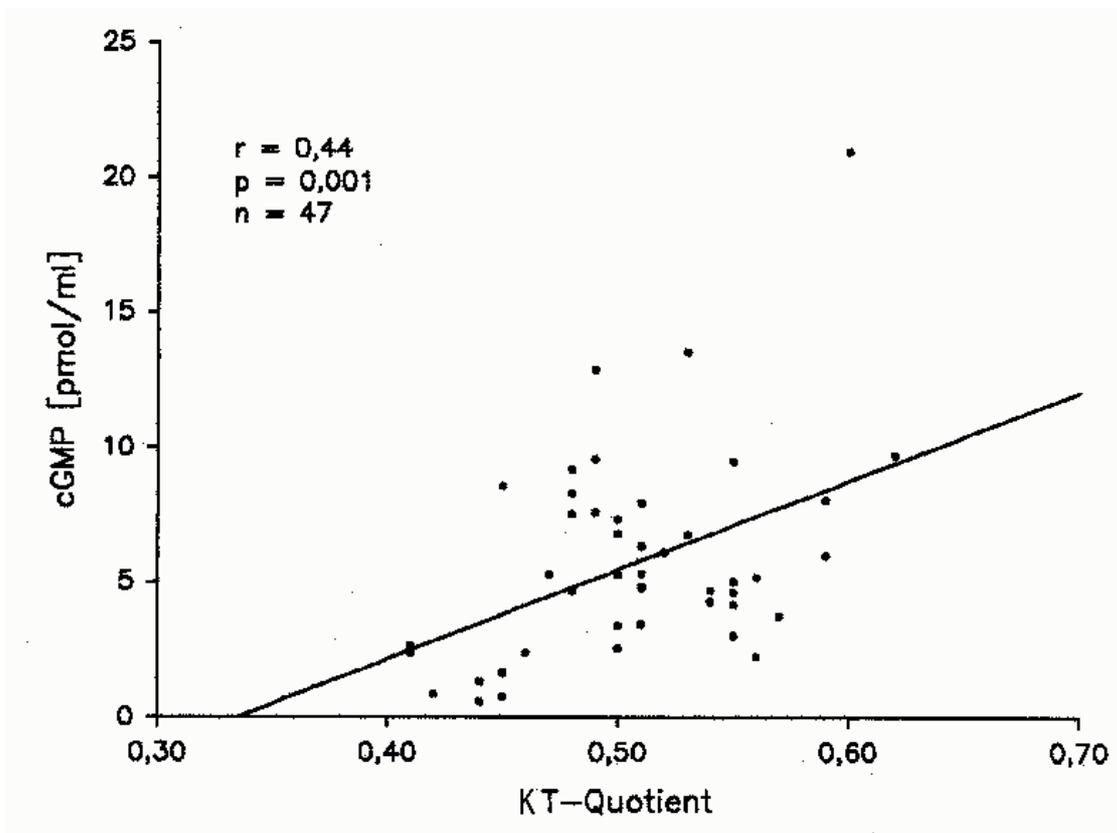
Bei 64 zu berücksichtigenden Wertepaaren fand sich bei hoher Signifikanz ($p=0,007$) eine negative lineare Korrelation. Der Korrelationskoeffizient betrug hierbei $-0,31$.



Korrelation von ANF mit linksventrikulärer Auswurfraction

3.3.3. Korrelation von cGMP mit dem kardiothorakalen Quotienten

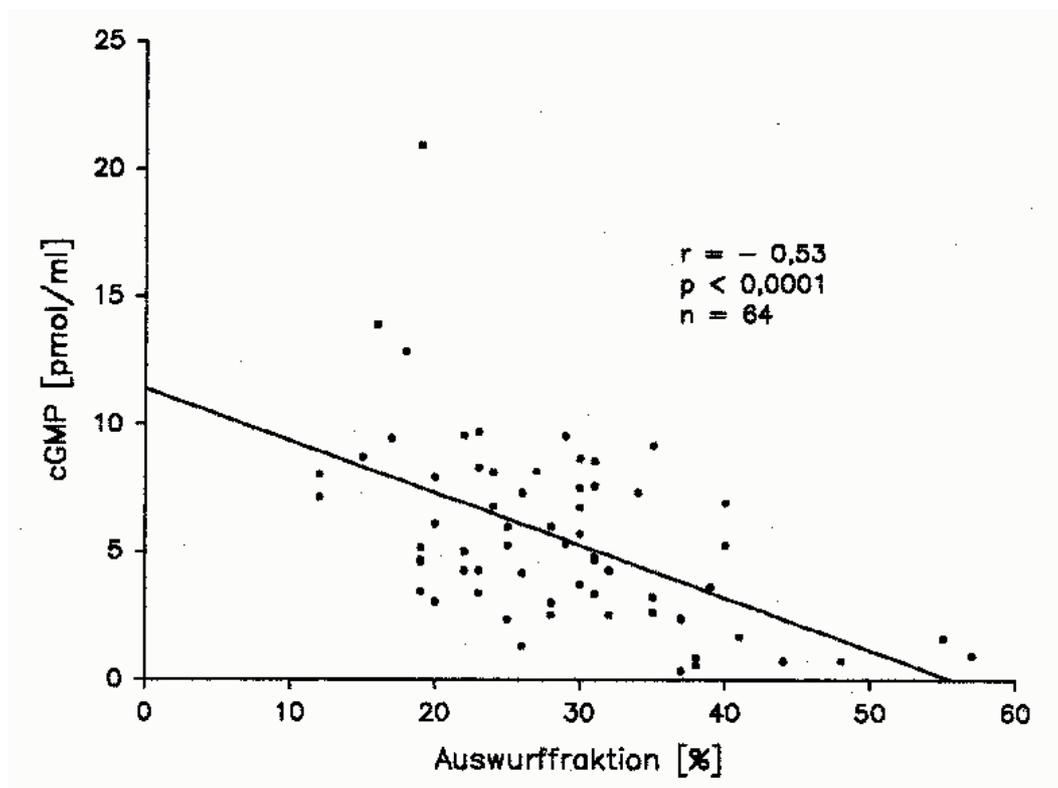
Bei 47 zu berücksichtigenden Wertepaaren fand sich bei hoher Signifikanz ($p=0,001$) eine positive lineare Korrelation. Der Korrelationskoeffizient betrug hierbei 0,44.



Korrelation von cGMP mit kardiothorakalem Quotienten

3.3.4. Korrelation von cGMP mit linksventrikulärer Auswurffraktion

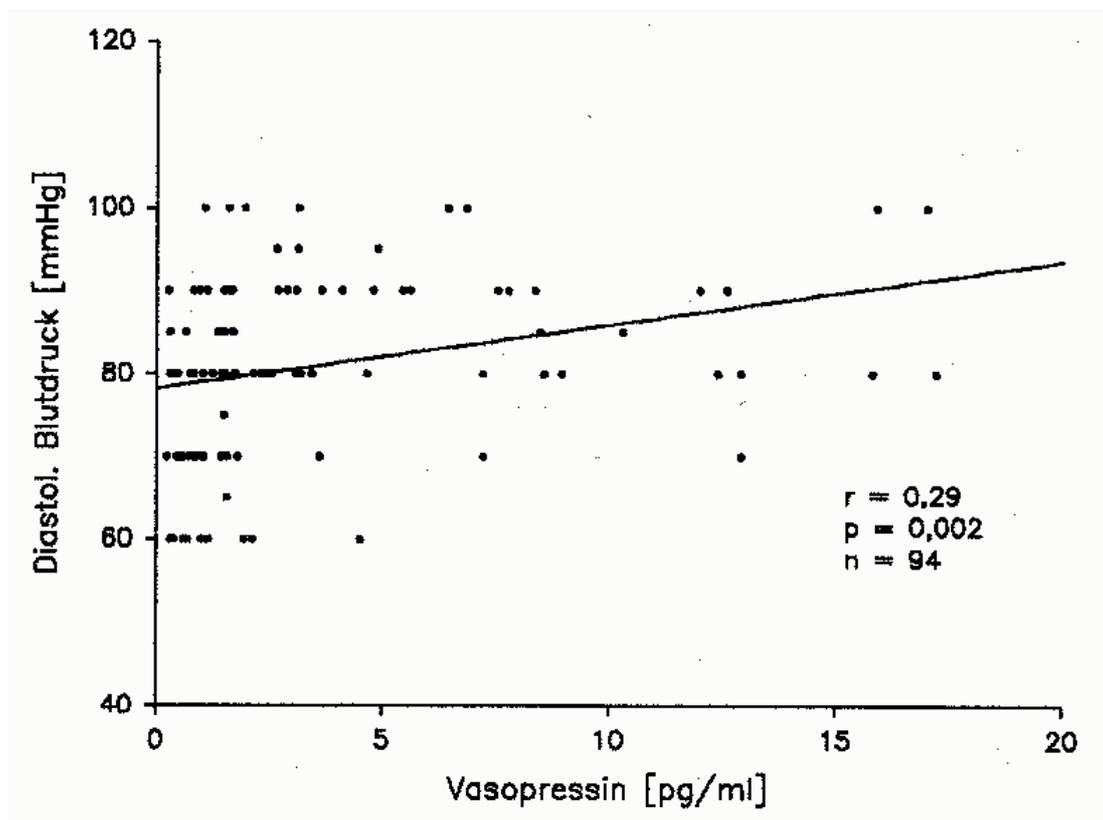
Bei 64 zu berücksichtigenden Wertepaaren fand sich bei hoher Signifikanz ($p < 0,0001$) eine negative lineare Korrelation. Der Korrelationskoeffizient betrug hierbei $-0,53$.



Korrelation von cGMP mit linksventrikulärer Auswurffraktion

3.3.5. Korrelation von Vasopressin mit diastolischem Blutdruck

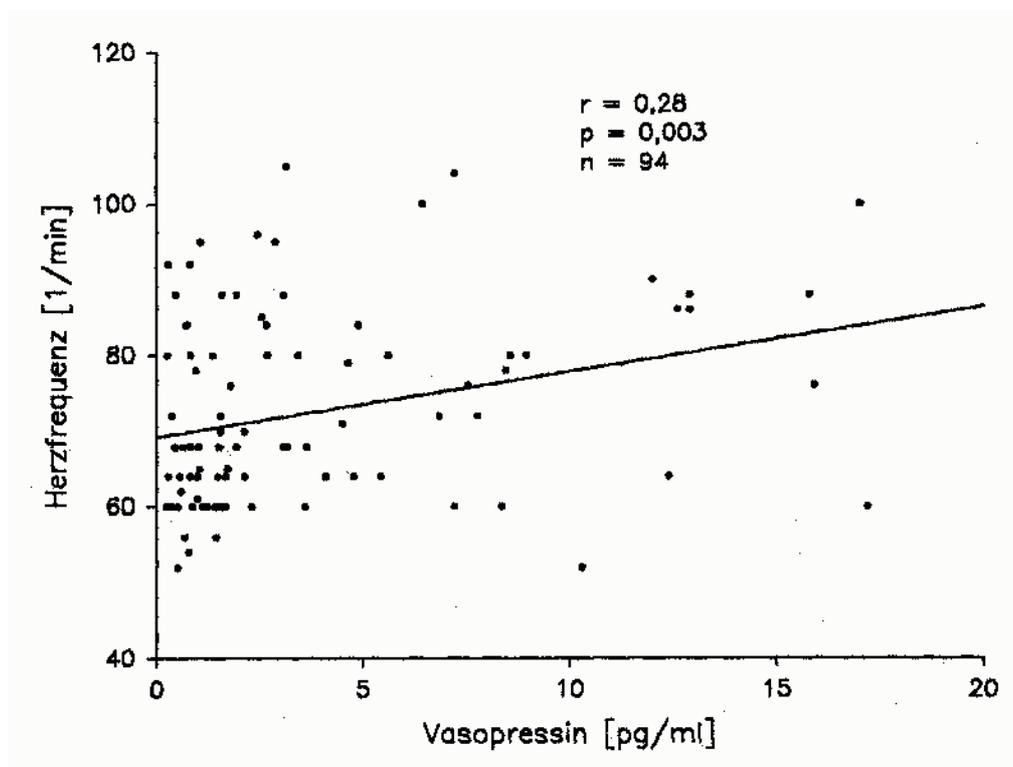
Bei 94 zu berücksichtigenden Wertepaaren fand sich bei hoher Signifikanz ($p=0,002$) eine schwache positive lineare Korrelation. Der Korrelationskoeffizient betrug hierbei 0,29.



Korrelation von Vasopressin mit diastolischem Blutdruck

3.3.6. Korrelation von Vasopressin mit der Herzfrequenz

Bei 94 zu berücksichtigenden Wertepaaren fand sich bei hoher Signifikanz ($p=0,003$) eine schwache positive lineare Korrelation. Der Korrelationskoeffizient betrug hierbei 0,28.



Korrelation von Vasopressin mit der Herzfrequenz

4. Diskussion

4.1. Renin

4.1.1. Einfluss von Perindopril auf den Renin-Plasmaspiegel

Der durchschnittliche Reninspiegel lag in der Verumgruppe zu allen Untersuchungszeitpunkten nach Studienbeginn signifikant über dem Ausgangsniveau. Auch im Vergleich mit der Placebogruppe lag zu allen diesen Zeitpunkten ein signifikant höherer Plasmaspiegel vor.

Der Durchschnittswert des Reninspiegels zu Beginn der Studie lag mit 25,9 pg/ml in der Placebogruppe und 25,1 pg/ml in der Verumgruppe über dem vom Hersteller des Kits angegebenen Mittelwert von 16,9 pg/ml, der mit gleicher Methodik in einem gesunden Probandenkollektiv ermittelt wurde. Dieses Ergebnis deckt sich mit der bekannten Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei chronischer Herzinsuffizienz, die in vielen Untersuchungen bestätigt wurde, und auch bei leichter bis mäßiger Herzinsuffizienz, insbesondere bei vorbestehender diuretischer Medikation, zu beobachten ist (2, 5, 7, 34).

Die Sekretion von Renin aus den juxtaglomerulären Zellen wird beeinflusst vom renalen Perfusionsdruck, der Sympathikusaktivität, der Natriumchloridkonzentration im distalen Tubulus sowie von endokrinen Faktoren, hier insbesondere von der lokalen Angiotensin II-Konzentration. Über einen Feedback-Mechanismus führt Angiotensin II zu einer Hemmung der Reninsekretion (12, 55, 80).

Durch die Blockierung der Konversion von Angiotensin I kommt es unter ACE-Hemmern somit zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von aktivem Renin.

Bei der Anwendung von Perindopril zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz gab es bislang nur kurz angelegte placebokontrollierte Studien, die die Auswirkung des ACE-Hemmers auf den Reninspiegel untersuchten (88, 133). In der vorliegenden Untersuchung konnte eine

signifikante Erhöhung des Reninspiegels im Vergleich zum Studienbeginn sowie im Vergleich zur Placebogruppe zu allen Zeitpunkten nachgewiesen werden. Das Maximum wurde zum Zeitpunkt 12 Wochen erreicht, der Reninspiegel lag hier bei 298% des Ausgangsniveaus. Dies lässt auf eine anhaltende Hemmung des ACE während des gesamten Studienverlaufes schließen.

Bei langfristig angelegten Studien mit anderen ACE-Hemmern konnten teilweise deutlich höhere Anstiege der Plasma-Reninaktivität gezeigt werden. Benedict et al. beschreiben einen Anstieg der Plasma-Reninaktivität auf bis zu 917% des Ausgangswertes unter Enalapril im Rahmen der SOLVD-Studie (7). Diese Ergebnisse sind jedoch nicht direkt mit der von uns gemessenen absoluten Reninkonzentration vergleichbar.

Van Veldhuisen et al. konnten zeigen, dass eine Dosiserhöhung des ACE-Hemmers Imidapril, bei bereits maximaler Hemmung des Plasma-ACE, zu einer dosisäquivalenten weiteren Erhöhung der Reninaktivität führt (144). Hieraus wurde geschlossen, dass eine ausreichende Hemmung der gewebständigen Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systeme nur mit ACE-Hemmer-Dosierungen erreichbar ist, die höher liegen als diejenigen, die zu einer Hemmung des Plasma-ACE erforderlich sind.

Langfristige Studien, die die Wirksamkeit von Perindopril bei Herzinsuffizienz untersuchten, wurden bislang nur mit Dosierungen bis 4 mg pro Tag durchgeführt (33, 41, 84). Ob eine Dosiserhöhung bei Verträglichkeit auch eine weitere Besserung der Symptomatik und der Hämodynamik sowie einen verstärkten Einfluss auf die neurohumorale Regulation zur Folge hat, sollte in entsprechenden Untersuchungen geklärt werden.

Auffällig war eine bereits bei Studienbeginn zu beobachtende, hohe Streuung der Messwerte, die auch bei anderen Studien bestand und auf eine hohe interindividuelle Schwankungsbreite der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems trotz annähernd gleicher Symptomatik schließen lässt (126).

4.1.2. Korrelation mit anderen neurohumoralen Parametern

Im Rahmen unserer Untersuchungen ergab sich keine signifikante Korrelation von Renin mit den anderen gemessenen neurohumoralen Parametern.

In der Literatur wird ebenfalls überwiegend eine fehlende Korrelation der Serumspiegel von Renin (bzw. der Reninaktivität) und ANF bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz angegeben. Dies wird auch damit begründet, dass der hemmende Einfluss von ANF auf die Reninsekretion bei fortschreitender Herzinsuffizienz durch Rezeptordownregulation gemindert wird und somit die mangelnde Nierendurchblutung als aktivierender Faktor überwiegt (17, 42, 63).

Auch mit cGMP als second messenger von ANF sind keine signifikanten Korrelationen beschrieben (124).

Der Nachweis einer positiven Korrelation von Renin- und Aldosteronspiegel wäre zwar prinzipiell entsprechend der Angiotensin II-induzierten Freisetzung von Aldosteron vorstellbar, ist jedoch aufgrund der Berechnung im Gesamtkollektiv durch den Einfluss des ACE-Hemmers in der Verumgruppe nicht zu erwarten gewesen.

Eine Korrelation von Renin- und Vasopressinspiegel bei chronischer Herzinsuffizienz konnte bislang nicht beobachtet werden, somit decken sich die von uns erhobenen Ergebnisse mit der Literatur (10, 73).

Townend (139) und Grenier (54) beschrieben ebenfalls keine signifikante Korrelation von Renin- und Endothelinspiegel bei chronischer Herzinsuffizienz.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems nicht in direktem linearem Zusammenhang mit den übrigen untersuchten neurohumoralen Parameter steht und interindividuell unterschiedlich verläuft.

4.1.3. Korrelation mit hämodynamischen Parametern

Unsere Untersuchungen ergaben keine signifikante lineare Korrelation des Reninspiegels mit den gleichzeitig bestimmten hämodynamischen Parametern.

Vergleichbare Ergebnisse wurden im Rahmen der V-HeFT-II-Studie (44) für den kardiothorakalen Quotienten beschrieben. Auch hier konnte keine signifikante Korrelation mit der Plasma-Reninaktivität nachgewiesen werden.

Chati et al. beschrieben weder bei leichter bis mäßiger noch bei schwerer Herzinsuffizienz eine Korrelation von Plasma-Renin mit der linksventrikulären Auswurfraction und der maximalen Belastungstoleranz (18).

Auch für die Parameter Herzfrequenz in Ruhe sowie systolischer und diastolischer Blutdruck konnte in vorangegangenen Untersuchungen keine signifikante lineare Korrelation mit dem Reninspiegel bzw. mit der Reninaktivität gefunden werden (10, 50).

Unsere Untersuchungen bestätigen somit, dass der Grad der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems nicht in linearem Zusammenhang mit der Ausprägung der Symptomatik und mit den untersuchten hämodynamischen Parametern steht, sondern interindividuell unterschiedlich verläuft.

4.2. Aldosteron

4.2.1. Einfluss von Perindopril auf den Aldosteron-Plasmaspiegel

Die zu Studienbeginn gemessenen Durchschnittswerte der Aldosteronspiegel lagen mit $206,9 \pm 118,1$ pg/ml in der Placebogruppe und $267,2 \pm 290,1$ pg/ml in der Verumgruppe deutlich über dem vom

Hersteller des verwendeten RIA-Kits angegebenen Normalbereich für gesunde Probanden in liegender Position (12-150 pg/ml). Dies ist aufgrund der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei Herzinsuffizienz und vorbestehender diuretischer Medikation zu erwarten (2, 5, 34).

Im Verlauf der Untersuchung kam es unter Perindopril zu einer Senkung des Mittelwertes der Aldosteronspiegel auf bis zu 56,3% des Ausgangswertes. Dieser Effekt hielt während der gesamten Studie an.

Dass trotz dieses hohen Rückganges der Mittelwerte dennoch kein Signifikanzniveau im Vergleich mit den Ausgangswerten zu Studienbeginn erreicht werden konnte, liegt an der relativ hohen Streubreite der Einzelwerte und der vergleichsweise niedrigen Patientenzahl. Es bestand jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe zum Zeitpunkt 12 Wochen.

In vergleichbaren Untersuchungen mit anderen ACE-Hemmern wurden ähnlich hohe Streubreiten beobachtet, auch lag das Ausmaß der Aldosteronsenkung in vergleichbarer Höhe. So wurde von Sigurdsson et al. bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II-III unter Gabe von Ramipril eine Senkung des Aldosteronspiegels von 140 ± 114 auf 99 ± 60 pg/ml nach drei Monaten beschrieben (126).

Für Perindopril liegt eine nicht placebokontrollierte Langzeitstudie über drei Monate Dauer bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III-IV vor (41). Hier kam es bei deutlich höheren Ausgangswerten zu einer Senkung des Aldosteronspiegels von 421 ± 112 auf 190 ± 48 pg/ml.

Die hohe Streuung der Einzelwerte in der Placebogruppe sowie vor Studienbeginn ist durch eine bekannt hohe interindividuelle Variabilität der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems trotz annähernd gleicher Symptomatik zu erklären.

Dass auch unter Perindopril die hohe Streubreite trotz Hemmung des ACE weiterbestand, kann durch ein mögliches Aldosteron-Escape-Phänomen bei einzelnen Patienten bedingt sein (20).

Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass bei Patienten mit persistierend hohem Aldosteronspiegel unter 4 mg Perindopril eine weitere

Dosiserhöhung zur Senkung des Aldosteronspiegels erforderlich ist. Dies sollte durch entsprechende Untersuchungen geklärt werden.

4.2.2. Korrelation mit anderen neurohumoralen Parametern

Unsere Messungen ergaben keine signifikante Korrelation des Aldosteronspiegels mit den übrigen neurohumoralen Parametern. Dies deckt sich mit der Mehrzahl der hierzu durchgeführten Untersuchungen (10, 17, 42, 136).

Eine nur geringe positive Korrelation von ANF und Aldosteronspiegel bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II-III wurde von Sigurdsson et al. beschrieben (126), dies wurde mit der parallel laufenden Aktivierung der beteiligten neurohumoralen Systeme bei Herzinsuffizienz begründet. Der hemmende Einfluss von ANF auf die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bleibt dabei hinter den hämodynamischen Auswirkungen mit reduzierter Nierendurchblutung und folglich aktivierter Reninsekretion zurück.

4.2.3. Korrelation mit hämodynamischen Parametern

Unsere Untersuchungen ergaben keine signifikante lineare Korrelation des Aldosteronspiegels mit den gemessenen hämodynamischen Parametern.

In den hierzu in der Literatur vorliegenden Studien wurden bei vergleichbaren Patientenkollektiven für die Parameter Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck sowie für die linksventrikuläre Auswurffraktion ebenfalls keine signifikanten Korrelationen mit dem Aldosteronspiegel gefunden (10, 32).

Untersuchungen zur Korrelation zwischen Aldosteronspiegel und kardiotorakalem Quotienten bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz liegen nicht vor.

Es gibt Hinweise auf eine negative Korrelation des Aldosteronspiegels mit der Belastungstoleranz, wobei aber nur ein sehr schwacher Zusammenhang angegeben wird. So wurde in den Untersuchungen von Sigurdsson et al. ein Korrelationskoeffizient von $r = -0,14$ ($p = 0,04$) zwischen Belastungstoleranz und Aldosteronspiegel bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II-III ermittelt (125, 126). Unsere Untersuchungen ergaben einen Korrelationskoeffizienten von $r = -0,12$, jedoch ohne ausreichendes Signifikanzniveau.

Die Ergebnisse zeigen, dass trotz des bekannten negativen Einflusses der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems auf Progredienz und Prognose der Herzinsuffizienz, keine individuellen Rückschlüsse vom Grad der Aktivierung auf Hämodynamik und Symptomatik eines Patienten getroffen werden können.

4.3. Atrialer natriuretischer Faktor (ANF)

4.3.1. Einfluss von Perindopril auf den ANF-Plasmaspiegel

Im Studienverlauf zeigte sich keine signifikante Änderung des ANF-Plasmaspiegels im Vergleich zum Studienbeginn bei den mit Perindopril behandelten Patienten. Die innerhalb der Placebogruppe aufgetretenen Veränderungen nach 4 und 12 Wochen sind am ehesten als statistischer Zufallseffekt bei relativ kleiner Patientenzahl zu werten. Signifikante Unterschiede zwischen der Verum- und der Placebogruppe fanden sich während des gesamten Studienverlaufes nicht.

Die von uns bestimmten Mittelwerte des ANF-Plasmaspiegels lagen über den von anderen Autoren angegebenen Durchschnittswerten bei gesunden Probanden und stimmen überwiegend mit Messungen bei vergleichbaren Patientenkollektiven überein. (23, 32). Auffallend ist die hohe Streuung der Einzelwerte, die für eine hohe interindividuelle Variabilität der ANF-Sekretion bei annähernd gleicher Symptomatik spricht.

Vergleichbare Studien mit anderen ACE-Hemmern führten zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die überwiegende Anzahl der Untersuchungen ergab einen Rückgang der ANF-Spiegel unter Medikation. Im Rahmen der Consensus-Studie sank der ANF-Spiegel unter Enalapril nach 6 Wochen um 25% gegenüber dem Ausgangswert bei Herzinsuffizienz im Stadium IV (136), auch unter Lisinopril bei Patienten im Stadium NYHA I-II (22) sowie unter Ramipril im Stadium NYHA II-III (127) zeigte sich ein Rückgang der ANF-Plasmaspiegel. Demgegenüber konnten Sigurdsson et al. nach 12 Wochen Therapie mit Ramipril keine signifikante Veränderung bei Patienten im Stadium NYHA II-III nachweisen (126), auch Imidapril führte zu keiner signifikanten Änderung des ANF-Spiegels in einem vergleichbaren Patientenkollektiv (144).

Ein Absinken des ANF-Spiegels bei Herzinsuffizienz unter Therapie mit ACE-Hemmern erklärt sich einerseits durch eine Senkung von Vor- und Nachlast, und eine damit verbundene Verminderung der ANF-Sekretion aus dem Vorhof- und Ventrikelmyocard. Weiterhin kann es indirekt über eine Senkung des Sympathikotonus und gegebenenfalls über eine Senkung der Vasopressin- und Endothelinspiegel zu einer verminderten ANF-Sekretion unter Therapie mit ACE-Hemmern kommen (86).

Brunner-La-Rocca et al. beschrieben eine deutliche Abhängigkeit der Höhe des ANF-Spiegels von der Dosierung des ACE-Hemmers bei Patienten mit Herzinsuffizienz (13). Es sollte durch weitere Untersuchungen geklärt werden, ob eine individuelle Dosiserhöhung von Perindopril bei Verträglichkeit zu einem messbaren Einfluss auf die ANF-Sekretion führt.

4.3.2. Korrelation mit anderen neurohumoralen Parametern

Bei den verbleibenden neurohumoralen Parametern cGMP, Endothelin und Vasopressin ergab sich nur eine signifikante Korrelation des ANF-Plasmaspiegels mit dem von cGMP.

Dies deckt sich überwiegend mit der hierzu veröffentlichten Literatur.

Für die Endothelinspiegel bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II wurde von de Groote et al. ebenfalls keine signifikante Korrelation mit dem Plasmaspiegel von ANF gefunden (32). Dies gilt auch für Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (90). Fontana et al. (42) berichten über eine fehlende, Hirsch et al. (63) über eine positive Korrelation der Plasmaspiegel von ANF und Vasopressin. Hier fällt auf, dass die Studie von Fontana eine, bezogen auf den Schweregrad der Herzinsuffizienz, relativ homogene Verteilung der Patienten aufweist, während in der Untersuchung von Hirsch Patienten der Schweregrade NYHA I-IV eingeschlossen wurden. Somit ist die positive Korrelation zwischen ANF und Vasopressin am ehesten auf den parallelen Einfluss des dritten Parameters „Schweregrad der Herzinsuffizienz“ auf die beiden untersuchten Variablen zurückzuführen.

Auch bezüglich der Korrelation von ANF- und cGMP-Plasmaspiegel liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. Während bei Patienten mit leichter bis mäßiger Herzinsuffizienz eine positive Korrelation beschrieben wird, besteht bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Parametern (18, 61, 124, 142).

Unter dem Einfluss von ANF kommt es bei leichter bis mäßiger Herzinsuffizienz zu einer Stimulation der membranständigen Guanylatcyklase. Die nachfolgende Ausschleusung von cGMP über die Zellmembran führt zu einem konsekutiven Anstieg des cGMP-Plasmaspiegels, somit erklärt sich eine positive Korrelation der Plasmaspiegel von ANF und cGMP, die auch im Rahmen unserer Untersuchung nachgewiesen wurde. Aufgrund einer zunehmenden Downregulation der ANF-Rezeptoren kommt es bei weiter fortschreitender Herzinsuffizienz trotz steigender ANF-Spiegel, nur noch zu einer unwesentlichen Erhöhung des cGMP-Plasmaspiegels. Hierdurch wird die in diesem Stadium nicht nachweisbare Korrelation zwischen den beiden Variablen erklärbar.

4.3.3. Korrelation mit hämodynamischen Parametern

Unsere Untersuchungen ergaben eine signifikante lineare Korrelation des ANF-Plasmaspiegels mit dem kardiothorakalen Quotienten ($r = 0,49$) sowie mit der linksventrikulären Auswurffraktion ($r = -0,31$). Mit den übrigen gemessenen hämodynamischen Parametern zeigte sich keine signifikante Korrelation.

Diese Ergebnisse decken sich weitgehend mit den bisher durchgeführten Studien. So wurden von Kawai und Ishizaka positive Korrelationen von ANF-Spiegel und kardiothorakalem Quotienten bei Patienten mit Herzinsuffizienz beschrieben (74, 78).

Auch die negative Korrelation mit der linksventrikulären Auswurffraktion wurde mehrfach beschrieben, wobei hier die Korrelationskoeffizienten mit $r = -0,39$ bis $r = -0,70$ höher als in der vorliegenden Untersuchung lagen (23, 110, 130).

Zur Korrelation von ANF-Spiegel und Belastungstoleranz bei Herzinsuffizienz liegen unterschiedliche Studienergebnisse vor.

Für Patienten im Stadium NYHA III-IV wurde von Chati eine deutliche negative Korrelation ($r = -0,72$) beschrieben (18). Für Patienten im Stadium NYHA II-III liegen Berichte über eine fehlende (126), beziehungsweise eine schwache positive Korrelation ($r = 0,19$) mit dem ANF-Plasmaspiegel vor (130).

Für die Parameter Herzfrequenz und systolischer bzw. diastolischer Blutdruck beschrieben Giles et al. keine signifikante Korrelation mit ANF bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II-IV (50).

Die negative Korrelation von ANF-Spiegel und kardiothorakalem Quotienten, sowie die negative Korrelation mit der linksventrikulären Auswurffraktion resultieren aus der, durch den steigenden enddiastolischen Druck bedingten, erhöhten ANF-Sekretion bei fortschreitender Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurffraktion und Dilatation des linken Ventrikels. Unsere Ergebnisse unterstreichen somit

die Bedeutung des ANF-Plasmaspiegels als humoraler Marker für den Grad der linksventrikulären Dysfunktion (86).

Die fehlende Korrelation des ANF-Spiegels mit der Belastungstoleranz bei dem von uns untersuchten Patientenkollektiv kann dahingehend bewertet werden, dass bei Patienten überwiegend im Stadium NYHA II noch eine wirksame Gegenregulation durch einen ANF-Anstieg unter Belastung erfolgen kann. Dabei kann es zu einer individuellen Erhöhung der Belastungstoleranz bei Patienten mit hohem ANF-Plasmaspiegel durch die ANF-vermittelte periphere Vasodilatation kommen. Es resultiert eine fehlende oder schwach positive Korrelation von ANF-Spiegel und Belastungstoleranz (126, 130).

Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III und IV wird die Wirksamkeit von ANF trotz weiter ansteigendem Plasmaspiegel durch eine Downregulation der Rezeptorexpression (3, 141) und Überwiegen der vasokonstriktorisches Effekte des stimulierten Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems limitiert. Bei fortschreitender Herzinsuffizienz kommt es somit bei verminderter Belastungstoleranz und erhöhtem ANF-Spiegel zu einer negativen Korrelation zwischen diesen Parametern (18).

Diese Überlegungen decken sich mit der von uns festgestellten mangelnden Korrelation zwischen ANF-Spiegel und Belastungstoleranz bei den untersuchten Patienten überwiegend im Stadium NYHA II.

4.4. Zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP)

4.4.1. Einfluss von Perindopril auf den cGMP-Plasmaspiegel

Nach 4 Wochen kam es zu einem signifikanten Abfall des durchschnittlichen cGMP-Plasmaspiegels unter dem Einfluss von Perindopril. Im weiteren Verlauf bestand bei zunächst noch weiter sinkendem, dann wieder leicht ansteigendem Spiegel kein signifikanter

Unterschied im Vergleich zum Studienbeginn mehr. In der Placebogruppe kam es zum Untersuchungszeitpunkt 4 Wochen zu einem signifikanten Anstieg des cGMP-Spiegels im Vergleich zum Studienbeginn, im weiteren Verlauf fiel der Spiegel wieder leicht ab. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen lag während des gesamten Studienverlaufes nicht vor.

Die zu Studienbeginn gemessenen Plasmaspiegel lagen leicht über den in anderen Untersuchungen gemessenen Werten für gesunde Probanden, jedoch unterhalb der Werte, die für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz überwiegend im Stadium NYHA III-IV angegeben werden (124). Dies entspricht der Verteilung der von uns untersuchten Patienten, die überwiegend dem Stadium NYHA II zuzuordnen waren.

Als intrazellulärer „Second Messenger“ von ANF wird cGMP nach ANF-abhängiger Stimulation der membranständigen Guanylatcyklase über die Zellmembran ausgeschleust. Der messbare Plasmaspiegel ist somit abhängig von der Anzahl der Rezeptoren und der Höhe des ANF-Plasmaspiegels und besitzt Markerfunktion für den Schweregrad der Herzinsuffizienz (91). Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist deshalb nach wirksamer Therapie ein Abfall des cGMP-Spiegels zu erwarten.

Zur Verlaufsbeobachtung des Plasmaspiegels von cGMP bei Herzinsuffizienz unter Medikation mit ACE-Hemmern liegt nur eine vergleichbare Untersuchung vor. Eiskjaer et al. beschrieben bei Patienten im Stadium NYHA II-IV eine Senkung des cGMP-Spiegels von 17,1 auf 13,4 nmol/l nach 4 Wochen Therapie mit 2 x 12,5 mg Captopril (38). Hierunter wurde auch eine Senkung des ANF-Spiegels beobachtet. Die im Rahmen dieser Studie erfassten cGMP-Spiegel lagen jedoch weit über den von uns gemessenen Werten, die Patienten verteilten sich überwiegend auf die Schweregrade NYHA III und IV. Eine direkte Vergleichbarkeit der beiden Untersuchungen ist somit nicht gegeben.

Es stellt sich die Frage, ob sich unter Therapie mit Perindopril bei höherer Patientenzahl auch zu den Untersuchungszeitpunkten 12 und 24 Wochen eine signifikante Senkung des cGMP-Spiegels gegenüber dem Studienbeginn ergeben hätte.

Weitere Untersuchungen sind deshalb auch mit gegebenenfalls erhöhter Dosierung und bei höherem Schweregrad erforderlich, um den Einfluss von Perindopril auf den Plasmaspiegel von cGMP bei chronischer Herzinsuffizienz genauer zu erfassen.

4.4.2. Korrelation mit anderen neurohumoralen Parametern

Bei den verbleibenden neurohumoralen Parametern Vasopressin und Endothelin ergab sich eine schwache, aber signifikante negative Korrelation der Plasmaspiegel von cGMP und Vasopressin. In der Literatur liegen hierzu keine vergleichbaren Untersuchungen vor.

Burell et al. beschrieben einen hemmenden Einfluss von ANF auf die Sekretion von Vasopressin (15). Dies kann als mögliche Ursache der bestehenden negativen Korrelation gesehen werden.

Es konnte von uns jedoch keine gleichzeitige signifikante negative Korrelation von ANF- und Vasopressinspiegel beobachtet werden. Zugrunde liegen könnte eine interindividuell unterschiedliche ANF-Rezeptordichte auf den Zellmembranen, die zu einer variablen zellulären cGMP-Freisetzung bei gleicher Plasmaspiegelhöhe von ANF führt.

4.4.3. Korrelation mit hämodynamischen Parametern

Unsere Untersuchungen ergaben eine signifikante positive Korrelation der cGMP-Plasmaspiegel mit dem kardiothorakalen Quotienten sowie eine signifikante negative Korrelation mit der linksventrikulären Auswurffraktion. Mit den anderen hämodynamischen Parametern bestand kein signifikanter Zusammenhang.

Diese Ergebnisse decken sich überwiegend mit der hierzu vorliegenden Literatur. Eine positive Korrelation von cGMP mit dem kardiothorakalen Quotienten bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

unterschiedlicher Schweregrade wird von Zheng et al. angegeben, ebenfalls wird eine negative Korrelation mit der linksventrikulären Auswurffraktion beschrieben (109, 156).

Bei den übrigen hämodynamischen Parametern wurden auch von anderen Autoren keine relevanten Korrelationen mit dem cGMP-Plasmaspiegel bei Patienten mit Herzinsuffizienz gefunden (18, 124).

Auffallend ist, dass sich im Rahmen unserer Untersuchungen für ANF eine deutlich schwächere Korrelation mit der linksventrikulären Auswurffraktion als für cGMP ergab ($r = -0,31$ vs. $r = -0,53$). Somit ist der Plasmaspiegel von cGMP als neurohumoraler Marker für die linksventrikuläre Funktion bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zu bevorzugen.

4.5. Endothelin-1

4.5.1. Einfluss von Perindopril auf den Endothelin -Plasmaspiegel

Unter Perindopril kam es zu einem stetigen Anstieg des Plasmaspiegels von Endothelin-1 nach 4 und 12 Wochen. Zum Zeitpunkt 24 Wochen fiel der Spiegel wieder leicht ab, lag aber immer noch über dem Ausgangsniveau. Ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zum Untersuchungsbeginn ergab sich für die Zeitpunkte 12 und 24 Wochen.

Die von uns gemessenen Werte lagen über den in der Literatur angegebenen Normalwerten für gesunde Probanden und sind mit den, bei Untersuchungen an Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II-III erhobenen, erhöhten Messwerten vergleichbar (60, 111, 139).

Im Rahmen der bislang durchgeführten Untersuchungen zum Einfluss von ACE-Hemmern auf den Plasma-Endothelinspiegel bei Herzinsuffizienz wurden unterschiedliche Ergebnisse beschrieben. Eine Hemmung der Endothelinsekretion von kultivierten menschlichen

Endothelzellen in vitro durch Captopril wurde 1992 von Yoshida et al. beschrieben (153). Darauf folgende klinische Studien ergaben keinen signifikanten Einfluss von Captopril, Quinapril und Imidapril auf den Plasma-Endothelinspiegel bei Patienten mit Herzinsuffizienz unterschiedlicher Schweregrade (54, 139, 144).

Die einzige bislang vorliegende Studie, die eine Beeinflussung des Endothelinspiegels bei Herzinsuffizienz durch ACE-Hemmer nachweisen konnte, wurde 1996 mit Fosinopril von Galatius-Jensen et al. bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II-III durchgeführt (45). Hier kam es im Rahmen einer placebokontrollierten Studie über 12 Wochen zu einem signifikanten Rückgang der erhöhten Plasmaspiegel von Endothelin.

Die Rolle von Endothelin bei der Progression der chronischen Herzinsuffizienz ist nicht eindeutig geklärt. Die Serumspiegel von Endothelin-1 sind bei Patienten mit Herzinsuffizienz erhöht und korrelieren mit dem Schweregrad (111). Endothelin ist ein starker Vasokonstriktor und besitzt mitogene Eigenschaften (57). Dies, sowie der positive Einfluss von Endothelinantagonisten auf die Symptomatik (9), lassen eine bedeutsame pathophysiologische Rolle von Endothelin-1 bei der Progredienz der chronischen Herzinsuffizienz als sehr plausibel erscheinen.

Mögliche Stimuli der Endothelinsekretion sind Angiotensin II, Hypoxie, Katecholamine und Vasopressin, die durch eine Therapie mit ACE-Hemmern potentiell beeinflussbar sind (93).

Dennoch konnte bislang in vivo nur für Fosinopril eine Senkung der erhöhten Endothelin-Plasmaspiegel nachgewiesen werden. Als möglicher Grund hierfür kann auch eine substanzspezifische Wirkung durch die phosphorhaltige aktive Gruppe des Fosinoprilatmoleküls, in Form einer Hemmung des Endothelin-Converting-Enzyms, nicht ausgeschlossen werden (45, 105).

Eine Erhöhung des Endothelinspiegels durch ACE-Hemmer, wie in unseren Untersuchungen beobachtet, wurde bislang noch nicht beschrieben. Auch hier kann eine substanzspezifische Wirkung nicht ausgeschlossen werden. Weiterhin ist aber auch ein statistischer Zufallseffekt bei relativ kleiner Patientenzahl und hoher Streuung der

einzelnen Messwerte als Ursache denkbar. Hier sollten durch weitere Untersuchungen nähere Aufschlüsse gewonnen werden.

Ob ein erhöhter Endothelin-Plasmaspiegel bei Herzinsuffizienz in Anbetracht der überwiegend parakrinen Wirksamkeit der Substanz eine relevante pathophysiologische Bedeutung hat, oder ob es sich nur um den Ausdruck einer begleitenden Endothelschädigung im Rahmen der Grunderkrankung handelt, sollte ebenfalls durch weitere Untersuchungen geklärt werden. Wichtig hierbei ist dabei auch die Erfassung der Endothelin-Gewebekonzentrationen.

4.5.2. Korrelation mit anderen neurohumoralen Parametern

Unsere Untersuchungen ergaben keine signifikante Korrelation des Endothelin-Plasmaspiegels mit den übrigen gemessenen neurohumoralen Parametern. Dies deckt sich mit der hierzu vorliegenden Literatur (32, 54, 83, 90, 139). Zur Korrelation von Endothelin und Vasopressin liegen bislang keine Studien vor.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass trotz der bekannten gegenseitigen Beeinflussung der gemessenen Parameter bei chronischer Herzinsuffizienz der Anstieg des Plasma-Endothelinspiegels nicht in linearem Zusammenhang mit der Aktivierung der übrigen neurohumoralen Systeme verläuft. Zudem besteht eine hohe interindividuelle Variabilität der Höhe des Endothelinspiegels bei annähernd gleicher Symptomatik der untersuchten Patienten.

4.5.3. Korrelation mit hämodynamischen Parametern

Es ergab sich keine signifikante Korrelation des Endothelin-Plasmaspiegels mit den untersuchten hämodynamischen Parametern.

Für den kardiothorakalen Quotienten liegen keine diesbezüglichen vergleichbaren Untersuchungen vor. Für die Parameter Herzfrequenz,

systolischer und diastolischer Blutdruck fanden Townend et al. ebenfalls keine signifikante Korrelation mit dem Endothelinspiegel, dies jedoch bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III-IV (139).

Für den Parameter linksventrikuläre Auswurffraktion liegen unterschiedliche Veröffentlichungen vor. Rodeheffer et al. sowie Tsutomoto et al. berichteten über eine signifikante negative Korrelation mit dem Endothelinspiegel (111, 140) bei Patienten mit leichter und schwerer Herzinsuffizienz. Die angegebenen Korrelationsquotienten liegen jedoch in einem niedrigen Bereich ($r = -0,28$ und $r = -0,34$). De Groote et al. sowie Townend et al. fanden keine signifikante Korrelation der beiden Parameter bei Patienten im Stadium NYHA II bzw. NYHA III-IV (32, 139).

Galatius-Jensen et al. beschrieben eine schwache negative Korrelation ($r = -0,38$) von Endothelinspiegel und Belastungstoleranz bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II-III (45).

Die obengenannten Daten sprechen für einen allenfalls geringgradigen Zusammenhang zwischen Endothelin-Plasmaspiegel und untersuchten hämodynamischen Parametern. Dies wird durch unsere Untersuchungsergebnisse bestätigt. Eine Limitierung der Aussagekraft der erzielten Ergebnisse stellt die relativ geringe Patientenzahl bei gleichzeitig hoher Streuung der Messwerte, sowie die Abhängigkeit der Belastungstoleranz vom subjektiven Befinden und der Motivation des einzelnen Patienten dar.

Zur Erfassung der Bedeutung von Endothelin als Marker oder pathophysiologische Einflussgröße im Rahmen der Progredienz der chronischen Herzinsuffizienz sind weitere Untersuchungen, die insbesondere auch die Gewebekonzentration von Endothelin-1 berücksichtigen, erforderlich.

4.6. Vasopressin

4.6.1. Einfluss von Perindopril auf den Vasopressin-Plasmaspiegel

Unsere Untersuchungen ergaben zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Einfluss von Perindopril auf den Vasopressinspiegel. Die in der Literatur angegebenen Normalwerte variieren sehr stark je nach verwendeter Bestimmungsmethode, so dass ein direkter Vergleich mit unseren Messwerten nicht sinnvoll erscheint.

Bislang durchgeführte vergleichbare Studien mit anderen ACE-Hemmern lieferten unterschiedliche Ergebnisse.

Unter Captopril bestand keine signifikante Veränderung des Vasopressinspiegels sowohl akut (52, 134) als auch nach 4 Wochen (6) bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz unterschiedlicher Schweregrade. Bichet et al. konnten einen signifikanten Rückgang des Vasopressinspiegels unter Captopril 25 mg nur bei denjenigen Patienten nachweisen, die vor Beginn der Therapie erhöhte Werte aufwiesen. Diese Studie ist aber angesichts der geringen Anzahl von 8 Patienten nur bedingt aussagefähig (10).

Bei Patienten im Stadium NYHA III-IV kam es unter Ramipril zu keiner akuten signifikanten Veränderung von Vasopressin (29).

Für Enalapril liegen wiederum unterschiedliche Ergebnisse vor. Im Rahmen einer placebokontrollierten Studie mit 20 Patienten im Stadium NYHA II-III beschrieben Mulligan et al. einen Anstieg des Vasopressin-Plasmaspiegels unter Enalapril sowohl akut als auch nach sechs Wochen Therapiedauer (96). Als ursächlich hierfür wurde eine mögliche Gegenregulation zur ACE-Hemmer-induzierten Blutdrucksenkung diskutiert. Cleland et al. berichteten dagegen über eine Senkung des Vasopressinspiegels unter Enalapril bei 16 Patienten im Stadium NYHA II-IV im Rahmen einer doppelblinden Cross-over-Studie über zwei Monate (21).

In einer Subgruppe der SOLVD-Studie (7), der größten hierzu vorliegenden Untersuchung, kam es zu keiner signifikanten Änderung des Vasopressin-Plasmaspiegels nach vier und zwölf Monaten unter Therapie mit Enalapril gegenüber Placebo. Dies galt sowohl für den

Treatment-Arm (NYHA I-IV) als auch für den Prevention-Arm (NYHA I-II) der Studie. Im Verlauf der Untersuchung kam es jedoch zu einem Abfall von Vasopressin sowohl in der Placebo- als auch in der Verumgruppe, am ehesten aufgrund der gesteigerten Compliance und der verbesserten Versorgung der Patienten durch die Studienteilnahme.

Eine Beeinflussung des Vasopressin-Plasmaspiegels durch ACE-Hemmer ist zum einen vorstellbar durch eine Vor- und Nachlastsenkung, die über Nieder- und Hochdruckrezeptoren die Vasopressinsekretion reduzieren könnte. Zum anderen kann es durch die Reduktion des auf die Vasopressinsekretion stimulierend wirkenden Angiotensin II zu einer Senkung des Vasopressinspiegels kommen (89, 107).

Um nähere Aufschlüsse über den Einfluss von Perindopril und anderen ACE-Hemmern auf den Plasmaspiegel von Vasopressin zu erhalten, sind aufgrund der oben angeführten teilweise divergierenden Ergebnisse und der hohen interindividuellen Streuung der Messwerte weitere Untersuchungen mit hoher Patientenzahl, Subgruppenanalysen mit verschiedenen Schweregraden der Erkrankung sowie gegebenenfalls Vergleichsstudien verschiedener ACE-Hemmer und Dosierungen erforderlich.

4.6.2. Korrelation mit anderen neurohumoralen Parametern

Der Vergleich mit den ermittelten Plasmaspiegeln der übrigen neurohumoralen Parameter ergab eine signifikante negative lineare Korrelation von Vasopressin und cGMP. Die Ergebnisse wurden im Rahmen der vorangegangenen Kapitel über Renin, Aldosteron, ANF, cGMP und Endothelin diskutiert.

4.6.3. Korrelation mit hämodynamischen Parametern

Unsere Untersuchungen ergaben signifikante positive lineare Korrelationen des Vasopressin-Plasmaspiegels mit der Herzfrequenz sowie mit den diastolischen Blutdruckwerten. Mit den übrigen hämodynamischen Parametern konnte keine signifikante Korrelation ermittelt werden.

Benedict et al. konnten für Patienten, die im Rahmen der SOLVD-Studie untersucht wurden, ebenfalls keine signifikante Korrelation des Vasopressinspiegels mit der linksventrikulären Auswurffraktion und dem kardiothorakalen Quotienten nachweisen (8).

Auch für die Belastungstoleranz und damit verknüpfte Parameter wurde bislang kein signifikanter linearer Zusammenhang mit dem Vasopressin-Plasmaspiegel bei Patienten mit Herzinsuffizienz beobachtet (18, 82). Dies deckt sich mit den von uns ermittelten Ergebnissen.

Für die Herzfrequenz sowie für den arteriellen Mitteldruck konnten bislang durchgeführte Studien keine signifikante Korrelation mit dem Vasopressinspiegel bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz nachweisen (10, 52). Untersuchungen mit gesonderter Betrachtung von systolischem und diastolischem Blutdruck, sowie bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz liegen hierzu nicht vor.

Die von uns ermittelte positive Korrelation des Vasopressinspiegels mit dem diastolischen Blutdruck kann auf die periphere vasokonstriktorische Wirkung von Vasopressin im Rahmen der Herzinsuffizienz zurückgeführt werden (120). Die positive Korrelation mit der Herzfrequenz ist über die zentralnervöse frequenzsteigernde Wirkung von Vasopressin erklärbar (94). Die ermittelten Korrelationsquotienten sind mit $r = 0,29$ bzw. $r = 0,28$ niedrig und deuten einen nur schwachen linearen Zusammenhang zwischen den Parametern an.

Somit besteht auch für die Aktivierung des Vasopressinsystems bei chronischer Herzinsuffizienz kein strenger linearer Zusammenhang mit objektivierbarer Symptomatik und hämodynamischen Parametern. Daraufhin deutet auch die starke Streuung der gemessenen Plasmaspiegel bei vergleichbarem Schweregrad der Erkrankung.

5. Zusammenfassung

Die neuroendokrine Aktivierung spielt bei der Entwicklung und Progression der chronischen Herzinsuffizienz sowohl im Rahmen der Pathophysiologie als auch als Ansatzpunkt einer möglichen medikamentösen Intervention eine bedeutende Rolle.

In der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz konnte durch den Einsatz von ACE-Hemmern nicht nur eine Verbesserung der Symptomatik, sondern auch eine Verringerung der Mortalität erreicht werden.

Ziel der hier vorgelegten klinischen Studie war es, den Einfluss des ACE-Hemmers Perindopril auf die neurohumoralen Parameter Renin, Aldosteron, Atrialer Natriuretischer Faktor (ANF), zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP), Endothelin-1, sowie Vasopressin bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zu untersuchen. Die gewonnenen Daten wurden zudem mit den im Rahmen einer parallel laufenden Untersuchung erfassten hämodynamischen Messwerten korreliert, um nähere Aufschlüsse über den Zusammenhang zwischen hämodynamischen Verhältnissen und dem dabei vorliegenden Grad der neurohumoralen Aktivierung zu erhalten. Weiterhin sollten durch die Ermittlung der Korrelationen zwischen den einzelnen neurohumoralen Parametern weitere Aufschlüsse über die bestehenden Zusammenhänge zwischen den neurohumoralen Systemen erhalten werden.

Die Erhebung der Daten erfolgte im Rahmen einer doppelblinden placebokontrollierten Studie über 24 Wochen, an 25 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II-III aufgrund von dilatativer Kardiomyopathie oder koronarer Herzerkrankung. Die tägliche Dosierung von Perindopril betrug dabei zu Studienbeginn 2 mg und wurde bei Verträglichkeit auf 4 mg erhöht.

Es wurden die Plasmaspiegel der untersuchten Neurohormone wie auch die hämodynamischen Parameter Belastungstoleranz, Herzfrequenz, sowie systolischer und diastolischer Blutdruck bei Untersuchungsbeginn, sowie nach 4, 12 und 24 Wochen erfasst. Die Bestimmung der linksventrikulären Auswurfraction erfolgte zu Studienbeginn sowie

nach 12 und 24 Wochen, die des kardiothorakalen Quotienten zu Beginn und am Ende der Studie.

Perindopril führte zu einem Anstieg des mittleren Renin-Plasmaspiegels, der zu allen Untersuchungszeitpunkten das Signifikanzniveau sowohl im Vergleich zum Untersuchungsbeginn als auch im Vergleich zur Placebogruppe erreichte. Der Plasmaspiegel von Aldosteron lag zu allen Untersuchungszeitpunkten in der Verumgruppe unterhalb des Ausgangsniveaus, ein signifikanter Unterschied im Vergleich mit dem Untersuchungsbeginn konnte jedoch nicht erreicht werden. Nur zum Zeitpunkt 12 Wochen bestand ein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Placebogruppe. Diese Ergebnisse weisen auf eine langanhaltende Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzyms während des gesamten Untersuchungsverlaufes durch Perindopril hin. Ob eine Dosiserhöhung zu einer stärkeren Suppression des Aldosteronspiegels führt, sollte durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Perindopril führte zu keiner signifikanten Änderung des ANF-Plasmaspiegels während des gesamten Untersuchungsverlaufes. Der Plasmaspiegel von cGMP wurde durch Perindopril gesenkt, ein Signifikanzniveau konnte aber nur zum Zeitpunkt 4 Wochen im Vergleich zum Studienbeginn erreicht werden. Auch hier sollte geprüft werden, ob eine Dosiserhöhung von Perindopril zu einem stärkeren Einfluss auf diese Parameter führen kann.

Überraschenderweise kam es in der Verumgruppe zu einem Anstieg des Plasmaspiegels von Endothelin-1, der das Signifikanzniveau zu den Zeitpunkten 12 und 24 Wochen im Vergleich zum Studienbeginn erreichte. Durch weitere Untersuchungen sollte geklärt werden, ob es sich hier um eine substanzspezifische Wirkung von Perindopril handelt.

Eine Beeinflussung des Vasopressin-Plasmaspiegels durch Perindopril konnte nicht gezeigt werden.

Eine signifikante lineare Korrelation innerhalb der neurohumoralen Parameter ergab sich nur für ANF und cGMP sowie in schwächerer Form für cGMP und Vasopressin. Zwischen hämodynamischen und

neurohumoralen Messgrößen ergaben sich für ANF und cGMP signifikante positive lineare Korrelationen mit der linksventrikulären Auswurfraction sowie negative Korrelationen mit dem kardiothorakalen Quotienten. Für Vasopressin konnte eine schwache positive lineare Korrelation mit dem diastolischen Blutdruck und der Herzfrequenz nachgewiesen werden. Auffallend war eine starke Streuung der Einzelwerte sämtlicher gemessener Plasmaspiegel.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Aktivierung der einzelnen neurohumoralen Systeme nicht parallel, sondern interindividuell verschieden und komplex verläuft. Nur für cGMP als second messenger konnte eine Koinzidenz mit ANF nachgewiesen werden. Ansonsten ist der Rückschluss von der Aktivierung eines neurohumoralen Systems auf ein anderes bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II-III nicht möglich. Von den gemessenen neurohumoralen Parametern haben nur die Plasmaspiegel von ANF und vor allem cGMP eine verwertbare Aussagekraft als humorale Marker für die linksventrikuläre Funktion bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II-III.

6. Literaturverzeichnis

1. Al-Dujaili EA, Edwards CR. The development and application of a direct radioimmunoassay for plasma aldosterone using ¹²⁵I-labeled ligand--comparison of three methods. *J Clin Endocrinol Metab* 46 (1): 105-13., 1978.
2. Anand IS, Ferrari R, Kalra GS, Wahi PL, Poole-Wilson PA, Harris PC. Edema of cardiac origin. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure. *Circulation* 80 (2): 299-305, 1989.
3. Anand-Srivastava MB. Downregulation of atrial natriuretic peptide ANP-C receptor is associated with alterations in G-protein expression in A10 smooth muscle cells. *Biochemistry* 39 (21): 6503-13., 2000.
4. Appel RG. Growth-regulatory properties of atrial natriuretic factor. *Am J Physiol* 262 (6 Pt 2): F911-8, 1992.
5. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, Sutton G, Poole-Wilson P. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 57 (1): 17-22, 1987.
6. Bayliss J, Norell MS, Canepa-Anson R, Reid C, Poole-Wilson P, Sutton G. Clinical importance of the renin-angiotensin system in chronic heart failure: double blind comparison of captopril and prazosin. *Br Med J (Clin Res Ed)* 290 (6485): 1861-5., 1985.
7. Benedict CR, Francis GS, Shelton B, Johnstone DE, Kubo SH, Kirlin P, Nicklas J, Liang CS, Konstam MA, Greenberg B, al. e. Effect of long-term enalapril therapy on neurohormones in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *Am J Cardiol* 75 (16): 1151-7, 1995.
8. Benedict CR, Weiner DH, Johnstone DE, Bourassa MG, Ghali JK, Nicklas J, Kirlin P, Greenberg B, Quinones MA, Yusuf S. Comparative neurohormonal responses in patients with preserved and impaired left ventricular ejection fraction: results of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Registry. The SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol* 22 (4 Suppl A): 146A-153A., 1993.
9. Benigni A, Remuzzi G. Endothelin antagonists. *Lancet* 353 (9147): 133-8, 1999.
10. Bichet DG, Kortas C, Mettauer B, Manzini C, Marc-Aurele J, Rouleau JL, Schrier RW. Modulation of plasma and platelet vasopressin by cardiac function in patients with heart failure. *Kidney Int* 29 (6): 1188-96., 1986.
11. Bohm M, Beuckelmann DJ, Schwinger RH, Erdmann E. [Current pathophysiologic aspects of heart failure]. *Internist (Berl)* 34 (10): 886-901, 1993.

12. Briggs JP, Schnermann J. Macula densa control of renin secretion and glomerular vascular tone: evidence for common cellular mechanisms. *Ren Physiol* 9 (4): 193-203, 1986.
13. Brunner-La Rocca HP, Weilenmann D, Kiowski W, Maly FE, Candinas R, Follath F. Within-patient comparison of effects of different dosages of enalapril on functional capacity and neurohormone levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 138 (4 Pt 1): 654-62., 1999.
14. Burnett JC, Jr., Kao PC, Hu DC, Hesser DW, Heublein D, Granger JP, Opgenorth TJ, Reeder GS. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 231 (4742): 1145-7, 1986.
15. Burrell LM, Lambert HJ, Baylis PH. Effect of atrial natriuretic peptide on thirst and arginine vasopressin release in humans. *Am J Physiol* 260 (3 Pt 2): R475-9, 1991.
16. Capper SJ, Ella SJ, Kalinka S. Development and application of three radioimmunoassays of endothelin of varying specificities. *J Cardiovasc Pharmacol* 17 (Suppl 7): S425-6, 1991.
17. Carlone S, Palange P, Mannix ET, Salatto MP, Serra P, Weinberger MH, Aronoff GR, Cockerill EM, Manfredi F, Farber MO. Atrial natriuretic peptide, renin and aldosterone in obstructive lung disease and heart failure. *Am J Med Sci* 298 (4): 243-8., 1989.
18. Chati Z, Mertes PM, Aliot E, Zannad F. Plasma levels of atrial natriuretic peptide and of other vasoconstricting hormones in patients with chronic heart failure: relationship to exercise capacity. *Int J Cardiol* 57 (2): 135-42, 1996.
19. Chinkers M, Garbers DL, Chang MS, Lowe DG, Chin HM, Goeddel DV, Schulz S. A membrane form of guanylate cyclase is an atrial natriuretic peptide receptor. *Nature* 338 (6210): 78-83, 1989.
20. Cicoira M, Zanolla L, Rossi A, Golia G, Franceschini L, Cabrini G, Bonizzato A, Graziani M, Anker SD, Coats AJ, Zardini P. Failure of aldosterone suppression despite angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor administration in chronic heart failure is associated with ACE DD genotype. *J Am Coll Cardiol* 37 (7): 1808-12., 2001.
21. Cleland JG, Dargie HJ, Ball SG, Gillen G, Hodsman GP, Morton JJ, East BW, Robertson I, Ford I, Robertson JI. Effects of enalapril in heart failure: a double blind study of effects on exercise performance, renal function, hormones, and metabolic state. *Br Heart J* 54 (3): 305-12., 1985.
22. Cleland JG, Shah D, Krikler S, Frost G, Oakley CM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, left ventricular dysfunction, and early heart failure. *Am J Cardiol* 70 (10): 55C-61C., 1992.

23. Clerico A, Iervasi G, Del Chicca MG, Emdin M, Maffei S, Nannipieri M, Sabatino L, Forini F, Manfredi C, Donato L. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J Endocrinol Invest* 21 (3): 170-9., 1998.
24. Cohn JN. The management of chronic heart failure [see comments]. *N Engl J Med* 335 (7): 490-8, 1996.
25. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 314 (24): 1547-52, 1986.
26. Consensus. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 316 (23): 1429-35, 1987.
27. Cosby LA, Sartorelli AC. Studies on angiotensin induced synthesis of aldosterone in rabbit adrenal slices. *Pharmacologist* 13: 214-9, 1971.
28. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE. The epidemiology of heart failure [see comments]. *Eur Heart J* 18 (2): 208-25, 1997.
29. Crozier IG, Ikram H, Nicholls MG, Jans S. Acute hemodynamic, hormonal and electrolyte effects of ramipril in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 59 (10): 155D-163D., 1987.
30. Davis, Hartroft, Titus. The role of the renin-angiotensin-system. *J. Clin. Invest.* 41: 378-389, 1962.
31. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 28 (1): 89-94, 1981.
32. de Groote P, Millaire A, Racadot A, Decoulx E, Ducloux G. Plasma levels of endothelin-1 at rest and after exercise in patients with moderate congestive heart failure. *Int J Cardiol* 51 (3): 267-72., 1995.
33. Desche P, Antony I, Lerebours G, Violet I, Robert S, Weber C. Acceptability of perindopril in mild-to-moderate chronic congestive heart failure. Results of a long-term open study in 320 patients. *Am J Cardiol* 71 (17): 61E-68E., 1993.
34. Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation* 63 (3): 645-51, 1981.
35. Dzau VJ, Gibbons GH. Autocrine-paracrine mechanisms of vascular myocytes in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 60 (17): 99I-103I, 1987.
36. Edwards BS, Zimmerman RS, Schwab TR, Heublein DM, Burnett JC, Jr. Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ Res* 62 (2): 191-5, 1988.

37. Ehmke H, Persson P, Kirchheim H. A physiological role for pressure-dependent renin release in long-term blood pressure control. *Pflugers Arch* 410 (4-5): 450-6, 1987.
38. Eiskjaer H, Bagger JP, Danielsen H, Jensen JD, Jespersen B, Thomsen K, Sorensen SS, Pedersen EB. Mechanisms of sodium retention in heart failure: relation to the renin-angiotensin-aldosterone system. *Am J Physiol* 260 (6 Pt 2): F883-9., 1991.
39. Erdos EG. Angiotensin I converting enzyme. *Circ Res* 36 (2): 247-55, 1975.
40. Fitzsimons JT. Effects of Angiotensin II on the central nervous system. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 87: 117-67, 1980.
41. Flammang D, Waynberger M, Chassing A. Acute and long-term efficacy of perindopril in severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 71 (17): 48E-56E., 1993.
42. Fontana F, Bernardi P, Spagnolo N, Capelli M. Plasma atrial natriuretic factor in low output heart failure syndromes. *Klin Wochenschr* 68 (6): 313-9., 1990.
43. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, Kubo SH, Rudin-Toretsky E, Yusuf S. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 82 (5): 1724-9, 1990.
44. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, Goldman S, Simon A. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 87 (6 Suppl): VI40-8., 1993.
45. Galatius-Jensen S, Wroblewski H, Emmeluth C, Bie P, Haunso S, Kastrup J. Plasma endothelin in congestive heart failure: effect of the ACE inhibitor, fasinopril. *Cardiovasc Res* 32 (6): 1148-54., 1996.
46. Gavras H. Role of vasopressin in clinical hypertension and congestive cardiac failure: interaction with the sympathetic nervous system. *Clin Chem* 37 (10 Pt 2): 1828-30, 1991.
47. Geisterfer AA, Peach MJ, Owens GK. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ Res* 62 (4): 749-56, 1988.
48. Gerzer R, Heim JM, Schutte B, Weil J. Cellular mechanisms of action of atrial natriuretic factor. *Klin Wochenschr* 65 (Suppl 8): 109-14, 1987.
49. Gibbons GH, Dzau VJ, Farhi ER, Barger AC. Interaction of signals influencing renin release. *Annu Rev Physiol* 46: 291-308, 1984.
50. Giles TD, Roffidal L, Quiroz A, Sander G, Tresznewsky O. Circadian variation in blood pressure and heart rate in nonhypertensive congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 28 (6): 733-40., 1996.

51. Goldsmith SR. Baroreflex loading maneuvers do not suppress increased plasma arginine vasopressin in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 19 (6): 1180-4., 1992.
52. Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW, Jr., Levine TB, Cohn JN. Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1 (6): 1385-90, 1983.
53. Gottlieb SS, Kukin ML, Ahern D, Packer M. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure [published erratum appears in *J Am Coll Cardiol* 1989 Sep;14(3):812]. *J Am Coll Cardiol* 13 (7): 1534-9, 1989.
54. Grenier O, Pousset F, Isnard R, Kalotka H, Carayon A, Maistre G, Lechat P, Guerot C, Thomas D, Komajda M. Captopril does not acutely modulate plasma endothelin-1 concentration in human congestive heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 10 (5): 561-5., 1996.
55. Hackenthal E, Aktories K, Jakobs KH. Mode of inhibition of renin release by angiotensin II. *J Hypertens Suppl* 3 (Suppl 3): S263-5, 1985.
56. Hackenthal E, Paul M, Ganten D, Taugner R. Morphology, physiology, and molecular biology of renin secretion. *Physiol Rev* 70 (4): 1067-116, 1990.
57. Harada M, Itoh H, Nakagawa O, Ogawa Y, Miyamoto Y, Kuwahara K, Ogawa E, Igaki T, Yamashita J, Masuda I, Yoshimasa T, Tanaka I, Saito Y, Nakao K. Significance of ventricular myocytes and nonmyocytes interaction during cardiocyte hypertrophy: evidence for endothelin-1 as a paracrine hypertrophic factor from cardiac nonmyocytes. *Circulation* 96 (10): 3737-44., 1997.
58. Harris PJ, Skinner SL. Intra-renal interactions between angiotensin II and atrial natriuretic factor. *Kidney Int Suppl* 30: S87-91, 1990.
59. Heim JM, Gottmann K, Weil J, Haufe MC, Gerzer R. Is cyclic GMP a clinically useful marker for ANF action? *Z Kardiol* 77 (Suppl 2): 41-6, 1988.
60. Hensen J, Levenson B, Schroder K, Jereczek M, Spielberg C, Schwenn K, Gross P. [Plasma endothelin is increased in heart failure--no effect of a short infusion of atrial natriuretic factor]. *Z Kardiol* 80 Suppl 8 (8): 101-2., 1991.
61. Hirata Y, Ishii M, Matsuoka H, Sugimoto T, Iizuka M, Uchida Y, Serizawa T, Sato H, Kohmoto O, Mochizuki T, et al. Plasma concentrations of alpha-human atrial natriuretic polypeptide and cyclic GMP in patients with heart disease. *Am Heart J* 113 (6): 1463-9., 1987.
62. Hirata Y, Takagi Y, Fukuda Y, Marumo F. Endothelin is a potent mitogen for rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 78 (2-3): 225-8., 1989.
63. Hirsch AT, Creager MA, Dzau VJ. Relation of atrial natriuretic factor to vasoconstrictor hormones and regional blood flow in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 63 (3): 211-6., 1989.

64. Hirsch AT, Pinto YM, Schunkert H, Dzau VJ. Potential role of the tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 66 (11): 22D-30D; discussion 30D-32D, 1990.
65. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 22 (4 Suppl A): 6A-13A, 1993.
66. Hodsman GP, Phillips PA, Ogawa K, Johnston CI. Atrial natriuretic factor in normal man: effects of tilt, posture, exercise and haemorrhage. *J Hypertens Suppl* 4 (6): S503-5, 1986.
67. Hom GJ, Touhey B, Rubanyi GM. Effects of intracoronary administration of endothelin in anesthetized dogs: comparison with Bay k 8644 and U 46619. *J Cardiovasc Pharmacol* 19 (2): 194-200., 1992.
68. Hosoda K, Nakao K, Tamura N, Arai H, Ogawa Y, Suga S, Nakanishi S, Imura H. Organization, structure, chromosomal assignment, and expression of the gene encoding the human endothelin-A receptor. *J Biol Chem* 267 (26): 18797-804., 1992.
69. Hughes A, Thom S, Goldberg P, Martin G, Sever P. Direct effect of alpha-human atrial natriuretic peptide on human vasculature in vivo and in vitro. *Clin Sci* 74 (2): 207-11, 1988.
70. Hughes J, Roth RH. Evidence that angiotensin enhances transmitter release during sympathetic nerve stimulation. *Br J Pharmacol* 41 (2): 239-55, 1971.
71. Imai T, Hirata Y, Emori T, Yanagisawa M, Masaki T, Marumo F. Induction of endothelin-1 gene by angiotensin and vasopressin in endothelial cells. *Hypertension* 19 (6 Pt 2): 753-7., 1992.
72. Imura H, Nakao K, Itoh H. The natriuretic peptide system in the brain: implications in the central control of cardiovascular and neuroendocrine functions. *Front Neuroendocrinol* 13 (3): 217-49, 1992.
73. Irzyniec T, Kokot F, Grzeszczak W. [Renin-angiotensin-aldosterone system (RAA) and vasopressin secretion in patients with chronic renal failure]. *Pol Arch Med Wewn* 85 (5): 271-7., 1991.
74. Ishizaka Y, Yamamoto Y, Fukunaga T, Yokota N, Kida O, Kitamura K, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H, Eto T. Plasma concentration of human brain natriuretic peptide in patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 24 (3): 461-72., 1994.
75. Iwata K, Lai CY, El-Dorry HA, Soffer RL. The NH₂- and COOH-terminal sequences of the angiotensin-converting enzyme isozymes from rabbit lung and testis. *Biochem Biophys Res Commun* 107 (3): 1097-103, 1982.
76. Kahler J, Koster R, Paul M, Hamm CW, Meinertz T. [Endothelins in cardiovascular diseases]. *Z Kardiol* 86 (6): 406-16, 1997.
77. Kangawa K, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 118 (1): 131-9, 1984.

78. Kawai H, Adachi K, Kimura C, Nishiuchi T, Yamasaki Y, Tsutsui Y, Saito S. Secretion and clinical significance of atrial natriuretic peptide in patients with muscular dystrophy. *Arch Neurol* 47 (8): 900-4., 1990.
79. Kiowski W, Sutsch G, Hunziker P, Muller P, Kim J, Oechslin E, Schmitt R, Jones R, Bertel O. Evidence for endothelin-1-mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure. *Lancet* 346 (8977): 732-6., 1995.
80. Kirchheim H, Ehmke H, Fischer S, Lowe W, Persson P. Sympathetic modulation of the pressure-dependent renin release in conscious dogs. *Clin Exp Hypertens [A]* 9 (Suppl 1): 167-80, 1987.
81. Klauss V, Wunderow T, Wehling M, Rauschmayer K. Perindopril bei chronischer Herzinsuffizienz. *Z. Kardiol* 81 (Suppl. 3): 40, 1992.
82. Krum H, Goldsmith R, Wilshire-Clement M, Miller M, Packer M. Role of endothelin in the exercise intolerance of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 75 (17): 1282-3., 1995.
83. Krum H, Gu A, Wilshire-Clement M, Sackner-Bernstein J, Goldsmith R, Medina N, Yushak M, Miller M, Packer M. Changes in plasma endothelin-1 levels reflect clinical response to beta-blockade in chronic heart failure. *Am Heart J* 131 (2): 337-41., 1996.
84. Lechat P, Garnham SP, Desche P, Bounhoure JP. Efficacy and acceptability of perindopril in mild to moderate chronic congestive heart failure. *Am Heart J* 126 (3 Pt 2): 798-806., 1993.
85. Lee DC, Johnson RA, Bingham JB, Leahy M, Dinsmore RE, Goroll AH, Newell JB, Strauss HW, Haber E. Heart failure in outpatients: a randomized trial of digoxin versus placebo. *N Engl J Med* 306 (12): 699-705, 1982.
86. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 339 (5): 321-8, 1998.
87. Maack T. Receptors of atrial natriuretic factor. *Annu Rev Physiol* 54: 11-27, 1992.
88. MacFadyen RJ, Lees KR, Reid JL. Differences in first dose response to angiotensin converting enzyme inhibition in congestive heart failure: a placebo controlled study. *Br Heart J* 66 (3): 206-11., 1991.
89. Martin PY, Schrier RW. Sodium and water retention in heart failure: pathogenesis and treatment. *Kidney Int Suppl* 59: S57-61, 1997.
90. McMurray JJ, Ray SG, Abdullah I, Dargie HJ, Morton JJ. Plasma endothelin in chronic heart failure. *Circulation* 85 (4): 1374-9., 1992.
91. Michel JB, Arnal JF, Corvol P. Atrial natriuretic factor as a marker in congestive heart failure. *Horm Res* 34 (3-4): 166-8., 1990.
92. Miller WL, Redfield MM, Burnett JC. Integrated cardiac, renal, and endocrine actions of endothelin. *J Clin Invest* 83 (1): 317-20., 1989.
93. Miyauchi T, Masaki T. Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. *Annu Rev Physiol* 61: 391-415, 1999.
94. Mohr E, Richter D. Vasopressin in the regulation of body functions. *J Hypertens* 12 (4): 345-8, 1994.

95. Mulder P, Richard V, Derumeaux G, Hogie M, Henry JP, Lallemand F, Compagnon P, Mace B, Comoy E, Letac B, Thuillez C. Role of endogenous endothelin in chronic heart failure: effect of long-term treatment with an endothelin antagonist on survival, hemodynamics, and cardiac remodeling. *Circulation* 96 (6): 1976-82., 1997.
96. Mulligan IP, Fraser AG, Tirlapur V, Lewis MJ, Newcombe RG, Henderson AH. A randomized cross-over study of enalapril in congestive heart failure: haemodynamic and hormonal effects during rest and exercise. *Eur J Clin Pharmacol* 34 (4): 323-31., 1988.
97. Naftilan AJ, Pratt RE, Dzau VJ. Induction of platelet-derived growth factor A-chain and c-myc gene expressions by angiotensin II in cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 83 (4): 1419-24, 1989.
98. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors. *J Hypertens* 10 (10): 1111-4, 1992.
99. Nickol K, Wade AJ. Radiographic heart size and cardiothoracic ratio in three ethnic groups: a basis for a simple screening test for cardiac enlargement in men. *Br J Radiol* 55 (654): 399-403., 1982.
100. Nonoguchi H, Sands JM, Knepper MA. Atrial natriuretic factor inhibits vasopressin-stimulated osmotic water permeability in rat inner medullary collecting duct. *J Clin Invest* 82 (4): 1383-90, 1988.
101. Nussdorfer GG, Rossi GP, Belloni AS. The role of endothelins in the paracrine control of the secretion and growth of the adrenal cortex. *Int Rev Cytol* 171 (8934): 267-308., 1997.
102. Pacher R, Stanek B, Hulsmann M, Koller-Strametz J, Berger R, Schuller M, Hartter E, Ogris E, Frey B, Heinz G, Maurer G. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 27 (3): 633-41., 1996.
103. Packer M. Neurohormonal interactions and adaptations in congestive heart failure. *Circulation* 77 (4): 721-30, 1988.
104. Peach MJ, Bumpus FM, Khairallah PA. Release of adrenal catecholamines by angiotensin I. *J Pharmacol Exp Ther* 176 (2): 366-76, 1971.
105. Plumpton C, Haynes WG, Webb DJ, Davenport AP. Phosphoramidon inhibition of the in vivo conversion of big endothelin-1 to endothelin-1 in the human forearm. *Br J Pharmacol* 116 (2): 1821-8., 1995.
106. Rayyis SS, Horton R. Effect of angiotensin II on adrenal and pituitary function in man. *J Clin Endocrinol* 82: 539-43, 1971.
107. Reid IA, Brooks VL, Rudolph CD, Keil LC. Analysis of the actions of angiotensin on the central nervous system of conscious dogs. *Am J Physiol* 243 (1): R82-91, 1982.
108. Reid IA, Morris BJ, Ganong WF. The renin-angiotensin system. *Annu Rev Physiol* 40: 377-410, 1978.

109. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Ikram H, Espiner EA, Turner JG, Buttimore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Frampton C, Crozier IG, Smyth DW. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. The Christchurch Cardioendocrine Research Group. *Heart* 81 (2): 114-20., 1999.
110. Riegger GA, Muders F, Luchner A. [Neurohumoral regulation in heart failure]. *Z Kardiol* 85 (Suppl 6): 205-10, 1996.
111. Rodeheffer RJ, Lerman A, Heublein DM, Burnett JC. Increased plasma concentrations of endothelin in congestive heart failure in humans. *Mayo Clin Proc* 67 (8): 719-24., 1992.
112. Roques BP, Noble F, Dauge V, Fournie-Zaluski MC, Beaumont A. Neutral endopeptidase 24.11: structure, inhibition, and experimental and clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 45 (1): 87-146, 1993.
113. Rosenthal JH, Pfeifle B, Michailov ML, Pschorr J, Jacob IC, Dahlheim H. Investigations of components of the renin-angiotensin system in rat vascular tissue. *Hypertension* 6 (3): 383-90, 1984.
114. Rossi GP, Sacchetto A, Cesari M, Pessina AC. Interactions between endothelin-1 and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Cardiovasc Res* 43 (2): 300-7, 1999.
115. Saijonmaa O, Ristimäki A, Fyhrquist F. Atrial natriuretic peptide, nitroglycerine, and nitroprusside reduce basal and stimulated endothelin production from cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 173 (2): 514-20., 1990.
116. Sakamoto A, Yanagisawa M, Sakurai T, Takuwa Y, Yanagisawa H, Masaki T. Cloning and functional expression of human cDNA for the ETB endothelin receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 178 (2): 656-63., 1991.
117. Salvati P, Chierchia S, Dho L, Ferrario RG, Parenti P, Vicedomini G, Patrono C. Proarrhythmic activity of intracoronary endothelin in dogs: relation to the site of administration and to changes in regional flow. *J Cardiovasc Pharmacol* 17 (6): 1007-14., 1991.
118. Schiebinger RJ, Linden J. Effect of atrial contraction frequency on atrial natriuretic peptide secretion. *Am J Physiol* 251 (5 Pt 2): H1095-9, 1986.
119. Schmidt HH, Lohmann SM, Walter U. The nitric oxide and cGMP signal transduction system: regulation and mechanism of action. *Biochim Biophys Acta* 1178 (2): 153-75, 1993.
120. Schrier RW, Fassett RG, Ohara M, Martin PY. Pathophysiology of renal fluid retention. *Kidney Int Suppl* 67: 127-32, 1998.
121. Seo B, Oemar BS, Siebenmann R, von Segesser L, Luscher TF. Both ETA and ETB receptors mediate contraction to endothelin-1 in human blood vessels. *Circulation* 89 (3): 1203-8., 1994.
122. Servier Deutschland GmbH, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.: Fachinformation Coversum.

123. Shenker Y, Sider RS, Ostafin EA, Grekin RJ. Plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic factor in healthy subjects and in patients with edema. *J Clin Invest* 76 (4): 1684-7, 1985.
124. Shotan A, Mehra A, Ostrzega E, Hsueh W, Do YS, Fisher DA, Hurst A, Johnson JV, Elkayam U. Plasma cyclic guanosine monophosphate in chronic heart failure: hemodynamic and neurohormonal correlations and response to nitrate therapy. *Clin Pharmacol Ther* 54 (6): 638-44., 1993.
125. Sigurdsson A. Neurohormonal activation in patients with acute myocardial infarction or chronic congestive heart failure. With special reference to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Blood Press Suppl* 1 (17): 1-45., 1995.
126. Sigurdsson A, Amtorp O, Gundersen T, Nilsson B, Remes J, Swedberg K. Neurohormonal activation in patients with mild or moderately severe congestive heart failure and effects of ramipril. The Ramipril Trial Study Group. *Br Heart J* 72 (5): 422-7., 1994.
127. Sigurdsson A, Swedberg K, Ullman B. Effects of ramipril on the neurohormonal response to exercise in patients with mild or moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* 15 (2): 247-54., 1994.
128. Skeggs LT, Kahn JR, Shumway NP. The preparation and function of the hypertensin converting enzyme. *J Exp Med* 103: 295-9, 1956.
129. Slutsky RA, Bhargava V, Higgins CB. The accuracy of radionuclide ventriculography in the analysis of left ventricular ejection fraction. *Comput Biomed Res* 16 (3): 234-46., 1983.
130. Smith RF, Germanson T, Judd D, Wong M, Ziesche S, Anand IS, Taylor WR, Cohn JN. Plasma norepinephrine and atrial natriuretic peptide in heart failure: influence of felodipine in the third Vasodilator Heart Failure Trial. V-HeFT III investigators. *J Card Fail* 6 (2): 97-107., 2000.
131. SOLVD. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators [published erratum appears in *N Engl J Med* 1992 Dec 10;327(24):1768] [see comments]. *N Engl J Med* 327 (10): 685-91, 1992.
132. SOLVD. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators [see comments]. *N Engl J Med* 325 (5): 293-302, 1991.
133. Squire IB, MacFayden RJ, Reid JL, Devlin A, Lees KR. Differing early blood pressure and renin-angiotensin system responses to the first dose of angiotensin-converting enzyme inhibitors in congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 27 (5): 657-66., 1996.
134. Stanek B, Bruckner U, Silberbauer K. Plasma vasopressin as influenced by acute and chronic blockade of the renin-angiotensin system. *J Hypertens Suppl* 3 (2): S129-31., 1985.

135. Stevens TL, Burnett JC, Jr., Kinoshita M, Matsuda Y, Redfield MM. A functional role for endogenous atrial natriuretic peptide in a canine model of early left ventricular dysfunction. *J Clin Invest* 95 (3): 1101-8, 1995.
136. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 82 (5): 1730-6, 1990.
137. Takanashi M, Endoh M. Characterization of positive inotropic effect of endothelin on mammalian ventricular myocardium. *Am J Physiol* 261 (3 Pt 2): H611-9., 1991.
138. Todd PA, Fitton A. Perindopril. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. *Drugs* 42 (1): 90-114., 1991.
139. Townend J, Doran J, Jones S, Davies M. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on plasma endothelin in congestive heart failure. *Int J Cardiol* 43 (3): 299-304., 1994.
140. Tsutamoto T, Hisanaga T, Fukai D, Wada A, Maeda Y, Maeda K, Kinoshita M. Prognostic value of plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 and endothelin-1 concentration in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 76 (11): 803-8., 1995.
141. Tsutamoto T, Kanamori T, Morigami N, Sugimoto Y, Yamaoka O, Kinoshita M. Possibility of downregulation of atrial natriuretic peptide receptor coupled to guanylate cyclase in peripheral vascular beds of patients with chronic severe heart failure. *Circulation* 87 (1): 70-5., 1993.
142. Tsutamoto T, Kanamori T, Wada A, Miyauchi N, Murata T, Kinoshita M. Limitations of compensation by endogenous atrial natriuretic peptide in heart failure. *Jpn Circ J* 56 (5): 489-93., 1992.
143. Vaandrager AB, de Jonge HR. Signalling by cGMP-dependent protein kinases. *Mol Cell Biochem* 157 (1-2): 23-30, 1996.
144. van Veldhuisen DJ, Genth-Zotz S, Brouwer J, Boomsma F, Netzer T, Man In TVAJ, Pinto YM, Lie KI, Crijns HJ. High- versus low-dose ACE inhibition in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of imidapril. *J Am Coll Cardiol* 32 (7): 1811-8., 1998.
145. Watanabe T, Awane Y, Ikeda S, Fujiwara S, Kubo K, Kikuchi T, Kusumoto K, Wakimasu M, Fujino M. Pharmacology of a non-selective ETA and ETB receptor antagonist, TAK-044 and the inhibition of myocardial infarct size in rats. *Br J Pharmacol* 114 (5): 949-54., 1995.
146. Wehling M, Muller T, Heim JM, Lorenz R, Witzgall H, Weil J, Gerzer R. Effects of clonidine and dihydralazine on atrial natriuretic factor and cGMP in humans. *J Appl Physiol* 67 (3): 938-44, 1989.
147. Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Brandt RR, Wright S, Heublein DM, Kao PC, Edwards WD, Burnett JC. Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 89 (4): 1580-6., 1994.

148. Widimsky J, Horky K, Dvorakova J. Plasma endothelin-1,2 levels in mild and severe hypertension. *J Hypertens Suppl* 9 (6): S194-5., 1991.
149. Wijeyaratne CN, Moulton PJ. The effect of alpha human atrial natriuretic peptide on plasma volume and vascular permeability in normotensive subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 76 (2): 343-6., 1993.
150. Yamada H, Fabris B, Allen AM, Jackson B, Johnston CI, Mendelsohn AO. Localization of angiotensin converting enzyme in rat heart. *Circ Res* 68 (1): 141-9, 1991.
151. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332 (6163): 411-5., 1988.
152. Yasue H, Obata K, Okumura K, Kurose M, Ogawa H, Matsuyama K, Jougasaki M, Saito Y, Nakao K, Imura H. Increased secretion of atrial natriuretic polypeptide from the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 83 (1): 46-51, 1989.
153. Yoshida H, Nakamura M. Inhibition by angiotensin converting enzyme inhibitors of endothelin secretion from cultured human endothelial cells. *Life Sci* 50 (22): L195-200., 1992.
154. Zeidel ML. Hormonal regulation of inner medullary collecting duct sodium transport [editorial]. *Am J Physiol* 265 (2 Pt 2): F159-73, 1993.
155. Zeiher AM, Ihling C, Pistorius K, Schachinger V, Schaefer HE. Increased tissue endothelin immunoreactivity in atherosclerotic lesions associated with acute coronary syndromes. *Lancet* 344 (8934): 1405-6., 1994.
156. Zheng X, Ma SJ, Zhang TH, Chen SC. Plasma levels of cyclic nucleotides in chronic congestive heart failure and their clinical implication. *Int J Cardiol* 40 (1): 7-15., 1993.

7. Abkürzungen

ACE	=	Angiotensin-Converting-Enzym
ADH	=	Antidiuretisches Hormon
ANF	=	Atrialer Natriuretischer Faktor
BT	=	Belastungstoleranz
cAMP	=	zyklisches Adenosinmonophosphat
cGMP	=	zyklisches Guanosinmonophosphat
EF	=	Linksventrikuläre Auswurfraction
ET-1	=	Endothelin-1
HF	=	Herzfrequenz
KTQ	=	kardiothorakaler Quotient
NO	=	Stickstoffmonoxid
NPR	=	Natriuretic Peptide Receptor
NSB	=	nichtspezifische Bindung
RIA	=	Radioimmunoassay
RR _{sys}	=	systolischer Blutdruck
RR _{dia}	=	diastolischer Blutdruck

8. Danksagung

Ich danke

Herrn Prof. Dr. med. M. Wehling für die Überlassung des Themas und die fachliche Betreuung,

Herrn Prof. Dr. med. K. Theisen, in dessen Abteilung diese Arbeit erstellt wurde und der sie wohlwollend begleitete,

Herrn Dr. med. V. Klauss für die praktischen Anregungen und die Mitbetreuung der Arbeit.

9. Lebenslauf

Name: Klaus Rauschmayer
geb. Peißl

Geburtsdatum: 24.04.1960

Geburtsort: München

Eltern: Wilhelm Peißl, technischer Angestellter
und Anneliese Peißl, Schneiderin

Nationalität: Deutsch

Familienstand: verheiratet, zwei Kinder

Schulbildung: 1966-1970 Grundschule in Olching
1970-1979 Graf-Rasso-Gymnasium
in Fürstenfeldbruck

Zivildienst: 1980-1981 Altenpflege im Städtischen
Altenheim an der Manzostr., München

Berufstätigkeit: 1982-1987 Taxifahrer

Studium: 1988-1994 Studium der Humanmedizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität
in München

Ärztliche Tätigkeit: 1994-2001 Weiterbildung zum
Arzt für Innere Medizin am
Klinikum Kaufbeuren-Ostallgäu

Am 01.01.2002 Niederlassung als Internist
in Kaufbeuren

