

**Neue Mediatoren in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz –
klinische und experimentelle Untersuchungen unter besonderer
Berücksichtigung der Pulmonalstrombahn**

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach

Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Herrn Dr. med. Thomas Dschietzig
geboren am 08. Februar 1966 in Steinheidel-Erlabrunn

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Mlynek

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

eingereicht am: Dezember 2002

Öffentlich-wissenschaftlicher Vortrag am: 23. Oktober 2003

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. W. Kiowski, Zürich, Schweiz

2. Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Heusch, Essen, BRD

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
The pregnancy hormone relaxin is a player in human heart failure.....	4
Relaxin, a Pregnancy Hormone, Is a Functional Endothelin-1 Antagonist Attenuation of Endothelin-1–Mediated Vasoconstriction by Stimulation of Endothelin Type-B Receptor Expression via ERK-1/2 and Nuclear Factor-kB.....	6
Plasma levels and cardiovascular gene expression of urotensin-II in human heart failure	8
The adrenomedullin receptor acts as clearance receptor in pulmonary circulation	11
Flow-Induced Pressure Differentially Regulates Endothelin-1, Urotensin II, Adrenomedullin, and Relaxin in Pulmonary Vascular Endothelium.....	12
Zusammenfassung.....	13
Literatur	15
Eidesstattliche Versicherung.....	19
Danksagung.....	20

Einleitung

Der Begriff „Herzinsuffizienz“ charakterisiert einen Krankheitszustand unterschiedlicher Ätiologie, bei welchem das Herz trotz eines ausreichenden venösen Angebotes nicht in der Lage ist, die vom peripheren Gewebe benötigte Blutmenge zu fördern (Katz 2002). Die häufigste Ursache für die Entwicklung einer chronischen Herzinsuffizienz ist heute die koronare Herzkrankheit; außerdem können vor allem Hypertonus, Herzklappenerkrankungen, idiopathische Kardiomyopathien und Myokarditiden für das Auftreten einer chronischen Herzfunktionsminderung verantwortlich sein (Bourassa 1992, Cowie 1999, Lip 2000).

Nach den Ergebnissen der Framingham-Studie (Kannel 1991) beträgt die jährliche Inzidenz der Herzinsuffizienz im Alter von 35-64 Jahren 1-3 %, dagegen bereits 7 % im Alter von 65-94 Jahren. In der britischen Hillingdon-Studie lag die Prävalenz der Herzinsuffizienz in der Gesamtbevölkerung bei 0,3-2,4 %, stieg jedoch auf 3,0-13,0 % bei über 65jährigen (Cowie 1999). Diese exemplarisch angeführten Daten kennzeichnen die chronische Herzinsuffizienz als medizinisches und gesundheitspolitisches Problem ersten Ranges in den Industrieländern.

Wie die klinische und experimentelle Forschung der letzten 15-20 Jahre gezeigt hat, spielt die komplexe Regulation neurohumoraler Mediatoren eine zentrale pathophysiologische Rolle in der Herzinsuffizienz (Packer 1992, De Bold 1996): So mündet die Aktivierung vasokonstriktorischer, natrium-retinierender, pro-mitogener und pro-fibroproliferativer Mediatoren wie Noradrenalin (Chidsey 1962), Angiotensin-II (Dzau 1981), Vasopressin (Kojima 1966) und Endothelin-1 (Stewart 1992) in einen Circulus vitiosus aus kardialer Pumpschwäche und reflektorischer Salz- und Volumenüberladung, Nachlasterhöhung und Fibroproliferation, der letztlich zur terminalen Herzinsuffizienz führt. Andererseits wurden vasodilatatorische, natriuretische und anti-mitogene Faktoren identifiziert, die im Rahmen der neurohumoralen Aktivierung eine kompensatorische Wirkung entfalten. Zu diesen Mediatoren gehören „atrial natriuretic peptide“ (Raine 1986), „brain natriuretic peptide“ (Yasue 1994), Bradykinin (Cheng 1998) sowie Adrenomedullin (Jougasaki 1995). Die therapeutische Wirksamkeit einer selektiven Mediatorbeeinflussung konnte in großen prospektiven klinischen Studien wie CONSENSUS (The CONSENSUS Study Group 1987) und SOLVD (The SOLVD Investigators 1991) für die Hemmstoffe des „angiotensin-converting enzyme“ (ACE-Hemmer) sowie in CIBIS (The CIBIS-II Investigators 1999), MERIT (The MERIT-HF Study Group 1999) und COPERNICUS (Packer 2002) für die Antagonisten der adrenergen β -Rezeptoren demonstriert werden.

Die hier im Rahmen einer kumulativen Habilitation vorgelegten Arbeiten fassen die wichtigsten Ergebnisse des Autors zum Thema „Neue Mediatoren in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz“ zusammen. Folgende neurohumorale Faktoren waren dabei Gegenstand klinischer und experimenteller Untersuchungen: Relaxin, Urotensin-II, Endothelin-1 und Adrenomedullin.

Die erste Arbeit, „The pregnancy hormone relaxin is a player in human heart failure“, untersuchte eine mögliche Rolle des Peptidhormones Relaxin in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz. Relaxin, ein zur Insulinfamilie gehörendes Peptid, ist seit seiner Entdeckung (Hisaw 1926) als ein zentrales Schwangerschaftshormon des Menschen und anderer Säuger bekannt, welches wichtige Funktionen bei der Implantation der Frucht, der Änderung der Bindegewebszusammensetzung im Geburtstrakt und der Regulation der myometrialen Aktivität ausübt (Goldsmith 1995). Seit Mitte der 80er Jahre zeigten neue experimentelle Befunde, dass exogen appliziertes Relaxin auch vasodilatatorische, anti-fibrotische und pro-angiogenetische Eigenschaften besitzt und darüber hinaus eine wichtige Rolle in der Osmolalitätsregulation spielt (Bani 1997). Auf der Grundlage dieser Befunde wurde untersucht, ob es eine Genexpression von Relaxin im kardiovaskulären System des Menschen gibt, ob diese mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz korreliert und welche Interaktionen mit anderen Mediatoren, insbesondere mit Endothelin-1, auftreten.

Die Arbeit belegte erstmals, daß Relaxin im humanen kardiovaskulären System konstitutiv exprimiert wird und daß dieses Peptid mit großer Wahrscheinlichkeit eine relevante kompensatorische Rolle im Rahmen der neurohumoralen Aktivierung bei Herzinsuffizienz spielt. Diese Aussagen stützen sich auf folgende Befunde: Die Plasmaspiegel von Relaxin korrelieren mit dem klinischen Schweregrad der Herzinsuffizienz; eine akute hämodynamische Verbesserung von Patienten mit schwerer, dekompensierter Herzinsuffizienz vermindert auch deren Relaxinspiegel. In Proben von insuffizientem Myokard zeigt sich eine deutliche Erhöhung der bereits in gesundem Myokard nachweisbaren Genexpression von H1- und H2-Relaxin. Drei Viertel aller Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz weisen eine koronare Nettofreisetzung von Relaxin auf; Myozyten und interstitielle Zellen lassen sich immunhistologisch als Quellen von Relaxin-Immunreaktivität identifizieren. Funktionelle Experimente an isolierten Rattenherzen demonstrieren, dass die Erhöhung des enddiastolischen Ventrikeldruckes, ein Charakteristikum der kardialen Pumpschwäche, zur Stimulation der Genexpression von Relaxin führt. Relaxin inhibiert außerdem die durch Angiotensin-II oder Erhöhung des Perfusionsdruckes stimulierte Sekretion von Endothelin-1 in pulmonalvaskulären Endothelzellen; dabei stellt die angiotensin-II-vermittelte Stimulation von Endothelin-1

wiederum einen charakteristischen Mechanismus der neurohumoralen Aktivierung dar. Schließlich belegt die signifikante inverse Korrelation zwischen den zirkulierenden Spiegeln von Endothelin-1 und Relaxin bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz die potentielle Relevanz der *in vitro* erhobenen funktionellen Befunde.

The pregnancy hormone relaxin is a player in human heart failure

Thomas Dschietzig, Christopher Richter, Cornelia Bartsch, Michael Laule, Franz Paul
Armbruster, Gert Baumann, Karl Stangl

The FASEB Journal October 2001; Vol. 15: 2187-2195

Die Arbeit „Relaxin, a pregnancy hormone, is a functional endothelin-1 antagonist: attenuation of endothelin-1-mediated vasoconstriction by stimulation of endothelin type-B receptor expression via ERK-1/2 and nuclear factor- κ B“ vertiefte die bereits in der ersten Arbeit gewonnene Erkenntnis, dass die inhibitorischen Effekte von Relaxin gegenüber Endothelin-1 vor allem infolge einer ausgeprägten Stimulation der Expression von endothelialen Endothelin-Typ-B-Rezeptoren (ET_B) entstehen. Diese Rezeptoren vermitteln sowohl die Clearance von Endothelin-1 als auch eine Freisetzung vasodilatatorisch wirksamer Faktoren wie Stickstoffmonoxid und Prostazyklin. Gleichzeitig gibt es jedoch eine ET_B-Population auf glatten Gefäßmuskelzellen, welche zum vasokonstriktorisches Effekt von Endothelin-1 beiträgt. Ziel der Studie war es daher, die Regulation des ET_B durch Relaxin in Endothel-, Epithel- und glatten Gefäßmuskelzellen vergleichend zu untersuchen und die funktionelle Relevanz der Effekte am Gefäßpräparat zu prüfen. Zusätzlich sollte die zugrundeliegende Signaltransduktion aufgeklärt werden.

Die Befunde der Studie belegen, dass Relaxin zu einer selektiven ET_B-Stimulation in Endothel- und Epithelzellen, nicht jedoch in glatten Gefäßmuskelzellen, führt. Diese Stimulation lässt sich auf mRNA-, Protein- und auch auf funktioneller Ebene im Radioligandenassay nachweisen. Die Relevanz der Effekte konnte an verschiedenen isolierten Gefäßen der Ratte (Aorta, Arteria renalis, Arteria mesenterica) demonstriert werden: Eine Vorbehandlung mit Relaxin führt zu einer signifikanten Verminderung von Sensitivität und Maximalantwort der endothelininduzierten Vasokonstriktion. Neben diesen funktionellen Aspekten klärte die Arbeit die Signaltransduktion des Relaxineffektes auf: Relaxin aktiviert die Kinasekaskade Raf-1-MEK-1-ERK-1/2 und den Transkriptionsfaktor NF- κ B; beide Effekte sind für die Regulation des Endothelin-Typ-B-Rezeptors notwendig.

Die Ergebnisse beider Relaxinstudien demonstrieren einen von der Stimulation des ET_B-Rezeptors abhängigen funktionell antagonistischen Effekt von Relaxin gegenüber Endothelin-1: Die verstärkte Endothelin-1-Clearance vermindert die stimulierte Nettofreisetzung des Mediators, während die endothelabhängige vasodilatatorische Komponente die konstriktorisches Gefäßantwort auf Endothelin-1 abschwächt.

**Relaxin, a Pregnancy Hormone, Is a Functional Endothelin-1 Antagonist
Attenuation of Endothelin-1–Mediated Vasoconstriction by Stimulation of Endothelin
Type-B Receptor Expression via ERK-1/2 and Nuclear Factor- κ B**

Thomas Dschietzig, Cornelia Bartsch, Christopher Richter, Michael Laule, Gert Baumann, Karl Stangl

Circulation Research January 2003; 10/24: 1-10

Nach der Identifizierung eines kompensatorischen Mediators, Relaxin, wurde die mögliche Relevanz eines weiteren gefäßaktiven Peptides, Urotensin-II, untersucht. Urotensin-II ist ein ursprünglich als Neuropeptid entdeckter Mediator (Pearson 1980) aus der Somatostatinfamilie, welcher auch im kardiovaskulären System, vor allem in Myozyten, glatten Gefäßmuskelzellen und Endothelzellen, exprimiert wird (Coulouarn 1998). Die vasokonstriktorische Potenz von Urotensin-II übertrifft selbst die des bislang stärksten bekannten Vasokonstriktors, Endothelin-1, wenngleich die Maximaleffekte deutlich schwächer sind; das Peptid ist außerdem ähnlich wie Endothelin-1 in der Lage, eine endotheliale Freisetzung von Stickstoffmonoxid zu induzieren (Ames 1999, Bottrill 2000). Wie für Relaxin lagen auch für Urotensin-II keinerlei Berichte über eine pathophysiologische Bedeutung im kardiovaskulären System vor.

In „Plasma levels and cardiovascular gene expression of urotensin-II in human heart failure“ wurde der Versuche unternommen, die Rolle von Urotensin-II bei der Herzinsuffizienz des Menschen zu kennzeichnen. In diese klinische Pilotstudie wurden Patienten mit schwerer, dekompensierter Herzinsuffizienz (funktionelle Klasse NYHA III-IV, cardiac index $< 2,5$ l/min/m², pulmonalkapillärer Verschlussdruck PCWP > 25 mm Hg), Patienten mit moderater Herzinsuffizienz (NYHA II, cardiac index $> 2,5$ l/min/m², PCWP < 20 mm Hg) und herzgesunde Kontrollpatienten eingeschlossen. Es konnte keine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Herzinsuffizienz und den Plasmaspiegeln von Urotensin-II nachgewiesen werden; eine hämodynamische Verbesserung der schwer herzinsuffizienten Patienten war gleichfalls nicht von einer Änderung der zirkulierenden Urotensin-II-Spiegel begleitet. Es fand sich kein Unterschied in der myokardialen und vaskulären Genexpression von Urotensin-II zwischen Proben von terminal herzinsuffizienten Patienten und Kontrollproben.

Diese Ergebnisse sprechen zunächst nicht für eine bedeutende Rolle von Urotensin-II in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz; für eine abschließende Einschätzung sind jedoch weitere, umfangreichere Studien notwendig. Die Frage nach der physiologischen und pathophysiologischen Bedeutung von Urotensin-II ist derzeit Gegenstand einer sehr kontroversen wissenschaftlichen Debatte. Die eigenen Ergebnisse schließen eine ausschließlich über die Regulation des Urotensin-II-Rezeptors vermittelte Stimulation des Systems nicht aus; andere Autoren kamen in ähnlich kleinen klinischen Studien zum Teil zu anderen Ergebnissen hinsichtlich der myokardialen Genexpression (Douglas 2002) und der zirkulierenden Spiegel von Urotensin-II (Richards 2002). Diese Diskrepanzen sind zum einen durch die Unterschiedlichkeit der verschiedenen neuentwickelten Testkits zum Nachweis von Urotensin-II und zum anderen, hinsichtlich der Analyse der Genexpression im Myokard, durch die kleine Zahl der jeweils eingeschlossenen Patienten, insbesondere die meist sehr kleine Zahl an Kontrollproben, erklärbar.

Plasma levels and cardiovascular gene expression of urotensin-II in human heart failure

Thomas Dschietzig, Cornelia Bartsch, Rainer Pregla, Heinz Robert Zurbrügg, Franz Paul Armbruster, Christoph Richter, Michael Laule, Elfrun Romeyke, Charlotte Neubert, Wolfgang Voelter, Gert Baumann, Karl Stangl

Regulatory Peptides 2002; 110: 33– 38

Im Gegensatz zu Relaxin und Urotensin-II ist die pathogenetische Rolle von Endothelin-1 (Yanagisawa 1988) und Adrenomedullin (Kitamura 1993) im Rahmen der Mediatoraktivierung in der Herzinsuffizienz bereits demonstriert worden (Stewart 1992, Jougasaki 1995). Wie schon ausgeführt, stellen beide Peptide Prototypen des neurohumoralen Antagonismus zwischen Vasokonstriktion, Natriumretention und Fibroproliferation einerseits und den entsprechenden kompensatorischen Mechanismen andererseits dar. Klinische Vorarbeiten aus unserer Arbeitsgruppe belegen eine besondere Rolle der Pulmonalstrombahn bei der Regulation der zirkulierenden Spiegel von Endothelin-1 und Adrenomedullin: So entwickeln Patienten mit schwerer, dekompensierter Herzinsuffizienz einen positiven transpulmonalen Konzentrationsgradienten für Endothelin-1 und seine Vorstufe, Big Endothelin-1, und einen negativen Gradienten entlang der Koronarstrombahn und der peripheren Zirkulation der Extremitäten; das heißt, dass eine verstärkte pulmonale Endothelinfreisetzung die zirkulierenden Spiegel des Peptides erhöht und so zu den deletären koronaren und peripheren Effekten von Endothelin-1 beiträgt (Stangl 2000). Patienten mit moderater, kompensierter Herzinsuffizienz weisen dagegen eine pulmonale und koronare Nettofreisetzung von Adrenomedullin auf, die im Stadium der Dekompensation nicht mehr detektierbar ist (Stangl 2002). Insbesondere für Endothelin-1 kommt es im Rahmen der hämodynamischen Rekompensation von herzinsuffizienten Patienten zu einer frappierend schnellen Rekonstitution der normalen physiologischen Balance entlang der Pulmonalstrombahn (Stangl 2000). Dies führte zu der Hypothese, dass der infolge der Linksherzinsuffizienz erhöhte pulmonalvaskuläre Druck einen direkten Regulator von Mediatorsynthese oder -freisetzung im Pulmonalendothel darstellt. Zur Untersuchung dieser Fragestellung wurde eine Laminarflußkammer entwickelt, mit deren Hilfe die druckinduzierte Regulation aller genannten Mediatoren in pulmonalen Endothelzellen charakterisiert werden sollte.

Die Arbeiten „The adrenomedullin receptor acts as clearance receptor in pulmonary circulation“ und „Flow-induced pressure differentially regulates endothelin-1, urotensin II, adrenomedullin, and relaxin in pulmonary vascular endothelium“ fassen diese Untersuchungen zur pulmonalendothelialen Regulation der genannten Mediatoren zusammen. Zunächst beschreibt die erstgenannte Veröffentlichung die Charakterisierung des pulmonalendothelialen Adrenomedullinrezeptors als Clearance-Rezeptor: An isolierten Rattenlungen und in pulmonalendothelialer Zellkultur erhöht die selektive Blockade des Adrenomedullinrezeptors die Konzentration des sezernierten Peptides. Dieser Effekt ist jedoch nicht durch eine Erhöhung der Genexpression von Adrenomedullin erklärbar und unabhängig von einer Proteinneusynthese; der blockierte Rezeptor muss also eine Clearancefunktion erfüllen. Radioligandenexperimente zeigen weiterhin, dass die funktionelle Adrenomedullinrezeptordichte konstitutiv durch die basale

Adrenomedullinsekretion stimuliert wird. Diese Befunde charakterisierten einen neuen Regulationsmechanismus des potenten pulmonalen Vasodilatators Adrenomedullin, dessen Bedeutung sich auch in den folgenden Untersuchungen zur scherspannungs- und druckinduzierten Mediatorregulation zeigte, welche in "Flow-induced pressure differentially regulates endothelin-1, urotensin II, adrenomedullin, and relaxin in pulmonary vascular endothelium" zusammengefasst sind.

In diesen Experimenten mit einer neuentwickelten Flusskammer zur getrennten Untersuchung scherspannungs- und druckvermittelter Einflüsse erwies sich eine klinisch relevante Druckerhöhung von 10 auf 30 mm Hg, einem Anstieg des pulmonalkapillären Verschlussdruckes von Normalwerten auf Werte bei dekompensierter Herzinsuffizienz entsprechend, als potenter Stimulus für eine differentielle Beeinflussung der einzelnen Mediatoren in pulmonalvaskulärem Endothel: Infolge veränderter Genexpression kommt es zu einer gesteigerten Synthese und Sekretion von Endothelin-1 und zu einer Verminderung der Urotensin-II-Freisetzung, während die vermehrte Produktion von Adrenomedullin aus der verminderten Expression des bereits beschriebenen Clearancerezeptors resultiert. Die pulmonalendotheliale Synthese von Relaxin bleibt unbeeinflusst. Variation der Scherspannung auf den einzelnen Druckniveaus hat keinen weiteren Einfluß.

Diese Arbeit kennzeichnete erstmals den pulmonalvaskulären Perfusionsdruck als Schlüsselregulator der Synthese gefäßaktiver Mediatoren und lieferte somit eine Erklärung für die Entstehung der in den klinischen Studien beobachteten transpulmonalen Freisetzung von Endothelin-1 und Adrenomedullin bei Herzinsuffizienz.

The adrenomedullin receptor acts as clearance receptor in pulmonary circulation

Thomas Dschietzig, Hamid Adib Azad, Louay Asswad, Claudia Böhme, Cornelia Bartsch, Gert Baumann, Karl Stangl

Biochemical and Biophysical Research Communications 2002; 294: 315–318

Flow-Induced Pressure Differentially Regulates Endothelin-1, Urotensin II, Adrenomedullin, and Relaxin in Pulmonary Vascular Endothelium

Thomas Dschietzig, Christoph Richter, Cornelia Bartsch, Claudia Böhme, Dieter Heinze, Friedrich Ott, Friedrich Zartnack, Gert Baumann, Karl Stangl

Biochemical and Biophysical Research Communications 2001; 289: 245–251

Zusammenfassung

Das wichtigste Ergebnis der umseitig dargestellten klinischen und experimentellen Untersuchungen zur neurohumoralen Aktivierung bei Herzinsuffizienz ist die Charakterisierung des Schwangerschaftshormones Relaxin als kompensatorisch wirksamer Mediator und Gegenspieler des Vasokonstriktors Endothelin-1. Aufgrund des Spektrums der biologischen Eigenschaften von Relaxin – funktioneller Endothelin-1-Antagonismus, Vasodilatation, Fibrosehemmung (Unemori 1990), Pro-Angiogenese (Unemori 1999), Förderung der glomerulären Filtration und Abschwächung renaler Vasokonstriktoreffekte (Danielson 1999) – erscheint das Konzept einer therapeutischen Nutzung des Peptides naheliegend. Von besonderem Interesse könnten wegen des ausgeprägten Endothelinantagonismus und der anti-fibrotischen Eigenschaften die Effekte von Relaxin bei pulmonalvaskulärer Hypertonie sein. Bisherige therapeutische Anwendungen von Relaxin am Menschen, klinische Studien (Phase I bis III) bei Patienten mit Sklerodermie, belegten die prinzipielle kardiovaskuläre Potenz des Peptides (Zsebo 2000): Eine kontinuierliche subkutane Infusion über 24 Wochen induzierte eine anhaltende Erhöhung des Herzzeitvolumens infolge verminderter Nachlast, verminderte den systolischen und diastolischen Blutdruck und verstärkte den renalen Blutfluß sowie die glomeruläre Filtration. Vor dem Versuch einer therapeutischen Nutzung von Relaxin oder Relaxinderivaten bei Patienten mit Herzinsuffizienz müssen natürlich weitere Studien zu biologischen Wirkungen und Signaltransduktion durchgeführt und vor allem weitere tierexperimentelle Daten gewonnen werden.

Bezüglich der Stellung von Urotensin-II in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz sprechen die dargestellten Ergebnisse zunächst nicht für eine signifikante Rolle des Peptides. Wie bereits angeführt, ist diese Fragestellung und auch die Frage nach der physiologischen Bedeutung von Urotensin-II derzeit Gegenstand einer sehr kontroversen wissenschaftlichen Debatte, so dass weitere und umfangreichere Studien zur endgültigen Klärung nötig sind.

Schließlich wurde in einem Flusskammermodell erstmalig der bei Herzinsuffizienz typischerweise erhöhte pulmonalvaskuläre Druck als Regulator der pulmonalendothelialen Mediatorsynthese identifiziert, was klinische Daten zur pulmonalen Freisetzung von Endothelin-1 und Adrenomedullin bestätigt und ergänzt. Diese Befunde sollten Anlaß sein, nun die Signaltransduktion („Mechanotransduktion“) druckinduzierter Prozesse zu untersuchen, welche im Gegensatz zur Transduktion scherabhängiger Vorgänge bisher kaum Gegenstand von Forschungsarbeiten war.

Die aus den Arbeiten vieler Gruppen zur Bedeutung von Endothelin-1 und Adrenomedullin resultierenden therapeutischen Konzepte, Endothelinantagonismus zur Verhinderung der Wirkungen von Endothelin-1 und Vasopeptidaseinhibition zur Erhöhung der Spiegel von Adrenomedullin und anderen kompensatorisch wirksamen Peptiden, befinden sich derzeit im Rahmen prospektiver Studien in der klinischen Prüfung. Die ENABLE-Studie mit dem gemischten Endothelinrezeptorantagonisten Bosentan konnte den Nachweis einer Mortalitätsreduktion bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz nicht erbringen; dies hat die langjährige Diskussion um Vor- oder Nachteil einer *unselektiven* Blockade von Endothelin-A- und Endothelin-B-Rezeptoren erneut belebt (Kalra 2002). Die Wirksamkeit eines selektiven Antagonisten der Endothelin-A-Rezeptoren (Darusentan) wird derzeit untersucht (HEAT-Studie). Die signifikanten Verbesserungen von Hämodynamik und Leistungsfähigkeit bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie unter Bosentan (BREATH-Studien) (Rubin 2002) belegen die pathogenetische Bedeutung des pulmonalen Endothelin-1-Systems, wenngleich Mortalitätsdaten noch ausstehen.

Die kardiologische und biologische Grundlagenforschung zur neurohumoralen Aktivierung in der Herzinsuffizienz hat bisher zur Entwicklung einer Reihe von klinisch nutzbringenden therapeutischen Konzepten geführt. Gleichzeitig stellt die Untersuchung in prospektiven klinischen Studien die abschließende Prüfung für die Relevanz neuer Mechanismen und Konzepte dar. So muss es auch das künftige Ziel sein, die in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Ergebnisse, insbesondere die Erkenntnisse zur Rolle von Relaxin in der Herzinsuffizienz, in der klinischen Praxis zu prüfen und in praktikable therapeutische Strategien zu überführen.

Literatur

1. Ames RS, Sarau HM, Chambers JK, Willette RN, Aiyar NV, Romanic AM, Loudon CS, Foley JJ, Sauermelch CF, Coatney RW, Ao Z, Disa J, Holmes SD, Stadel JM, Martin JD, Liu WS, Glover GI, Wilson S, McNulty DE, Ellis CE, Elshourbagy NA, Shabon U, Trill JJ, Hay DW, Douglas SA. Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14. *Nature* 1999; 401:282-286
2. Bani D. Relaxin: a pleiotropic hormone. *Gen. Pharmacol.* 1997; 28:13-22
3. Bottrill FE, Douglas SA, Hiley CR, White R. Human urotensin-II is an endothelium-dependent vasodilator in rat small arteries. *Br. J. Pharmacol.* 2000; 130:1865-1870
4. Bourassa MG, Gurie O, Bangdiwala SJ. Natural history and patterns of current practice in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 22(Suppl A):14A-19A
5. Cheng CP, Onishi K, Ohte N, Suzuki M, Little WC. Functional effects of endogenous bradykinin in congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31:1679-1686
6. Chidsey CA, Harrison DC, Braunwald E. Augmentation of the plasma norepinephrine response to exercise in patients with congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1962; 267:650-654
7. Coulouarn Y, Lihmann I, Jegou S, Anouar Y, Tostivint H, Beauvillain JC, Conlon JM, Bern HA, Vaudry H. Cloning of the cDNA encoding the urotensin II precursor in frog and human reveals intense expression of the urotensin II gene in motoneurons of the spinal cord. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 1998; 95:15803-15808
8. Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V. Incidence and aetiology of heart failure. A population based study. *Eur. Heart J.* 1999; 20:421-428
9. Danielson LA, Sherwood OD, Conrad KP. Relaxin is a potent renal vasodilator in conscious rats. *J. Clin. Invest.* 1999; 103:525-533
10. De Bold AJ, Bruneau BG, Kuroski de Bold ML. (1996) Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. *Cardiovasc. Res.* 1996; 31:7-18
11. Douglas SA, Tayara L, Ohlstein EH, Halawa N, Giaid A. Congestive heart failure and expression of myocardial urotensin II. *Lancet* 2002; 359:1990-1997
12. Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation* 1981; 63:645-651
13. Goldsmith LT, Weiss G, Steinetz BG. Relaxin and its role in pregnancy. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1995; 24:171-186

14. Hisaw FL. Experimental relaxation of the pubic ligament of guinea pig. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1926; 23:661–663
15. Jougasaki M, Wei CM, McKinley LJ, Burnett JC Jr. Elevation of circulating and ventricular adrenomedullin in human congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92:286-289
16. Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int. J. Cardiol.* 2002; 85:195-197
17. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am. Heart J.* 1991; 121:951-957
18. Katz AM. Heart Failure: pathophysiology, molecular biology, and clinical management. 2nd Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002.
19. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993; 192:553-560
20. Kojima M. The role of antidiuretic hormone in congestive heart failure. *Jpn. Circ. J.* 1966; 30:525-538
21. Lip GYH, Gibbs CR, Beevers DG. ABC of heart failure. Aetiology. *Br. Med. J.* 2000; 320:104-107
22. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20:248-254
23. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106:2194-2199
24. Pearson D, Shively JE, Clark BR, Geschwind II, Barkley M, Nishioka RS, Bern HA. Urotensin II: a somatostatin-like peptide in the caudal neurosecretory system of fishes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 1980; 77:5021-5024
25. Raine AE, Erne P, Burgisser E, Muller FB, Bolli P, Burkart F, Buhler FR. Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315:533-537
26. Richards AM, Nicholls MG, Lainchbury JG, Fisher S, Yandle TG. Plasma urotensin II in heart failure. *Lancet* 2002; 360:545-546

27. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346:896-903
28. Stangl K, Dschietzig T, Richter C, Laule M, Stangl V, Tanis E, Baumann G, Felix SB. Pulmonary release and coronary and peripheral consumption of big endothelin and endothelin-1 in severe heart failure: acute effects of vasodilator therapy. *Circulation* 2000; 102:1132-1138
29. Stangl K, Dschietzig T, Richter C, Stangl V, Bartsch C, Zurbrugg HR, Pregla R, Baumann G, Felix SB, Laule M. Cessation of pulmonary and coronary secretion of adrenomedullin peptides in the progression of human heart failure. *Horm. Metab. Res.* 2002; 34:81-86
30. Stewart DJ, Cernacek P, Costello KB, Rouleau JL. Elevated endothelin-1 in heart failure and loss of normal response to postural change. *Circulation* 1992; 85:510-517
31. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:9-13
32. The CONSENSUS TRIAL STUDY GROUP. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N. Engl. J. Med.* 1987; 316:1429-1435
33. The MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001-2007
34. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325:293-302
35. Unemori EN, Amento EP. Relaxin modulates synthesis and secretion of procollagenase and collagen by human dermal fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 1990; 265:10681-10685
36. Unemori EN, Erikson ME, Rocco SE, Sutherland KM, Parsell DA, Mak J, Grove BH. Relaxin stimulates expression of vascular endothelial growth factor in normal human endometrial cells in vitro and is associated with menometrorrhagia in women. *Hum. Reprod.* 1999; 14:800-806
37. 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* 1988; 332:411-415
38. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K. Localization and mechanism of secretion of B-

type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90:195–203

39. Zsebo KM. Development of recombinant human relaxin. Clinical experience in scleroderma ... and beyond. In: Proceedings of the 3rd International Conference on Relaxin and Related Peptides 2000 (Broome, Australia), pp. 273 – 281, Tregear G. W., Ivell R., Bathgate R. A. and Wade J. D. (eds.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- der Bewerberin oder dem Bewerber die geltende Habilitationsordnung bekannt ist,

.....

Datum

.....

Unterschrift

Danksagung

Anlässlich der Eröffnung meines Habilitationsverfahrens möchte ich mich für die vielfältig erfahrene Unterstützung und Hilfe bedanken.

Herrn Prof. Dr. G. Baumann danke ich für die uneingeschränkte Förderung und Unterstützung meiner wissenschaftlichen Tätigkeit sowie für viele wissenschaftliche Anregungen.

Herrn Prof. Dr. K. Stangl, meinem wissenschaftlichen Mentor, möchte ich zuallererst für das entgegengebrachte Vertrauen und Verständnis danken, desweiteren für eine anregende wissenschaftliche Zusammenarbeit und viele wertvolle Hinweise.

Meiner Kollegin Cornelia Bartsch bin ich zu Dank verpflichtet für eine anregende, offene und diskussionsfreudige Zusammenarbeit in unserem Labor.

Ebenso herzlich möchte ich mich bei Angelika Westphal, Wanda Michaelis, Johannes Hundertmark und Thomas Düsterhöft für die gute Zusammenarbeit und vielfältige Hilfe bedanken.