

Angela Ehrenfried  
Ingo Kuwer  
Dr. med.

## **ACE-Hemmer und Kardioprotektion: Die Bedeutung von Bradykinin**

Angela Ehrenfried, geb. Schnell  
Geboren am 12.11.1968 in Mannheim  
Reifeprüfung am 20.05.1988  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988/89 bis WS 1995/96  
Physikum am 20.09.1990  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Sinsheim  
Staatsexamen am 07.11.1995 an der Universität Heidelberg

Ingo Kuwer  
Geboren am 01.02.1967 in Zeiden, Siebenbürgen/Rumänien  
Reifeprüfung am 13.06.1986  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988/89 bis SS 1995  
Physikum am 29.08.1990  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Bruchsal  
Staatsexamen am 10.05.1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pharmakologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Thomas Unger

Die Entdeckung von Hemmstoffen des Angiotensin-Konversions-Enzyms (ACE-Hemmer) und von Antagonisten der Angiotensin II (Typ AT<sub>1</sub>)-Rezeptoren ermöglichte nicht nur neue Therapieansätze in der Behandlung der arteriellen Hypertonie sondern erweiterte auch in der Grundlagenforschung das Wissens über die komplexen Zusammenhänge der Herz-Kreislauf-Regulation und über die Pathomechanismen der Entstehung eines chronisch erhöhten Blutdrucks und seiner Folgeschäden.

Beide Stoffgruppen greifen direkt in das Renin-Angiotensin-System (RAS) ein, zeigen jedoch völlig unterschiedliche Wirkmechanismen. Die ACE-Hemmer hemmen nicht nur die Angiotensin II-Produktion, sondern auch den Abbau von Bradykinin (BK), da das ACE mit der Kininase II identisch und somit eines der bedeutendsten BK-abbauenden Enzyme ist.

Wir untersuchten schlaganfallgefährdete Spontan Hypertensive Ratten (SHRsp), ein Modell der genetisch bedingten Hypertonie. Die Tiere wurden in 6 Behandlungsgruppen aufgeteilt und erhielten bereits in utero und nachfolgend über 20 Wochen: Wasser (1, Kontrollgruppe), Perindopril 1mg/kg/Tag (2), Perindopril 0,01mg/kg/Tag (3), Ramipril 1mg/kg/Tag (4), Ramipril 0,01mg/kg/Tag (5) und Losartan 30mg/kg/Tag (6) per os. Um die Beteiligung von endogenem BK an den ACE-Hemmer-Wirkungen nachzuweisen, bekam die Hälfte der Tiere der Gruppen 1-5 ab der 6. Lebenswoche zusätzlich den BK-B<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten Icatibant (500µg/kg/Tag) über osmotische Minipumpen subcutan infundiert.

Beim Blutdruckverlauf zeigte sich durch den Einsatz der ACE-Hemmer und des AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten in antihypertensiver Dosierung (2,4,6) eine signifikante Reduktion der systolischen Blutdruckwerte sowie eine Prävention einer Linksventrikulären Hypertrophie (LVH). Im Gegensatz zu Modellen mit reninabhängigem Hochdruck wurde hier die Wirkung der ACE-Hemmer nicht durch BK-B<sub>2</sub>-Rezeptorblockade aufgehoben. Die subantihypertensiv behandelten Tiere (3,5) entwickelten, wie auch die Vehikel-behandelten Kontrolltiere (1), eine schwere arterielle Hypertonie mit nachfolgender LVH.

Die Kapillarisation der Herzen, mittels Orientator-Methode als Kapillarlängendichte gemessen, verbesserte sich bei den antihypertensiv mit ACE-Hemmern behandelten (2,4), nicht aber bei den mit Losartan behandelten Tieren (6). Als Erklärung hierfür nehmen wir bei dem AT<sub>1</sub>-Antagonisten eine Stimulierung der AT<sub>2</sub>-Rezeptoren durch die erhöhten Angiotensin II - Spiegel an, die sich hemmend auf das Kapillarwachstum auswirken.

Bemerkenswert war, dass auch bei der subantihypertensiven Ramipril-Behandlung die kardiale Kapillarisation zunahm, obwohl die Tiere eine LVH entwickelten. Andererseits verhinderte eine BK-B<sub>2</sub>-Rezeptor-Blockade die positiven ACE-Hemmer-Wirkungen auf die Kapillarlängendichte, obwohl bei den antihypertensiv behandelten Tieren der Gruppen 2 und 4, die zusätzlich Icatibant erhielten, keine LVH vorlag. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der BK-Potenzierung bei kardialen Angiogeneseprozessen.

Nach 20 Wochen Behandlungsdauer wurden bei der Hälfte der Tiere die Kardiodynamik (Linksventrikulärer Druck, Druckanstiegssteilheit, Koronarfluss und

Herzfrequenz) sowie der kardiale Metabolismus (Parameter im venösen Effluat und im Herzgewebe) analysiert. Hierzu wurde eine ex-vivo-Präparation, das Modell der isoliert perfundierten Herzen, verwendet. Durch eine antihypertensive Behandlung mit Ramipril (4) verbesserte sich die Herzfunktion und der kardiale Metabolismus. Auch in der Gruppe der subantihypertensiven Ramipril-Dosierung (5), in der auch die Kapillarisation der Herzen trotz LVH verbessert worden war, zeigte sich das gleiche Muster an Verbesserungen in Bezug auf Kardiodynamik und kardialen Metabolismus. Wieder wurden alle positiven Effekte der ACE-Hemmer durch zusätzliche BK-B<sub>2</sub>-Rezeptorblockade komplett aufgehoben.

Hiermit wird bestätigt, dass die kardiovaskuläre Organprotektion der ACE-Hemmer zumindest teilweise auf eine Potenzierung von endogenen Kininen zurückzuführen ist.

Der Befund, dass die Blockade von AT<sub>1</sub>-Rezeptoren (6) BK-abhängige Effekte der ACE-Hemmer am isolierten Herzen imitierte, ist ein indirekter Hinweis auf eine Interaktion des AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten mit dem BK/NO-System, möglicherweise über eine Stimulation von nicht blockierten AT<sub>2</sub>-Rezeptoren.