

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufferkrankungen

Das Renin-Angiotensin-System und dessen pharmakologische Beeinflussung durch Angiotensin II-Rezeptorblocker bei kardiovaskulären und renalen Erkrankungen

Pichler R, Huber K

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 1998; 5

(12), 515-529

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Grazer Gefäß- & Gerinnungstage 2025
Donnerstag, 26. Juni 2025
14:30 – 15:00

Vertiefendes Fachwissen



www.amrn.link/aerzte

AMARIN SYMPOSIUM

**Ein neuer Angriffspunkt im leitliniengerechten
Risikofaktorenmanagement von pAVK- Patient:innen**

Dr. Reinhard B. Raggam, Graz

The logo for Amarin, featuring a stylized 'A' with horizontal lines through it, followed by the word 'AMARIN' in a bold, sans-serif font.

© 2025 Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited. Alle Rechte vorbehalten.
AMARIN Name und Logo sind Marken von Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited.

AT-VAZ-00220, 05/2025

Über die Bedeutung des AT₂-Rezeptors liegen erst wenige Erkenntnisse vor, obwohl ungefähr ²/₃ aller Ang II-Rezeptoren im gesunden und insuffizienten Myokard AT₂-Rezeptoren sind [18]. In der Niere sind mehr als 90 % aller Rezeptoren vom AT₁-Typ [4]. Das codierende Gen liegt beim Menschen auf dem X-Chromosom und die Homologie zum AT₁-Rezeptor beträgt 34 % [17]. AT₂-Rezeptoren vermitteln die druckinduzierte Natriuresis in einem Rattenmodell [19] sowie die Induktion des Chemokines RANTES in glomerulären Endothelzellen *in vivo* und in ganzen Glomeruli *in vivo* [5]. Zusätzlich wurden AT₂-Rezeptorvermittelte antiproliferative Effekte auf Koronarendothelzellen [20], eine Angiogenese-Hemmung und Vasodilatation bei der Ratte [21], sowie die Induktion von Apoptose [22] beschrieben.

Zusätzlich zum AT₁- und zum AT₂-Rezeptor wurden mehrere andere Ang-II-Bindungsstellen mit unterschiedlichen Eigenschaften beschrieben [23]. Eine vom Trut-

hahn geklonte cDNA mit 78 % Homologie zum AT₁-Rezeptor zeigt völlig andere Bindungscharakteristika für Losartan und PD-123177, was das Vorhandensein einer dritten Klasse von Ang-II-Rezeptoren wahrscheinlich macht. Das Proteinprodukt vom *c-mas* Onkogen, ursprünglich für einen Ang-II-Rezeptor gehalten, interferiert am ehesten mit der Ang-II-assoziierten Signaltransduktion und ist wahrscheinlich kein eigener Rezeptor [5]. Ein aus der Ratte geklonter neuer Rezeptor, welcher keine Homologien zu AT₁ und AT₂-Rezeptoren hat, besitzt Bindungsdomänen sowohl für Ang II als auch für Vasopressin und wird in der Niere exprimiert [24]. Es gibt auch vermehrt Hinweise für einen spezifischen AT₄-Rezeptor [25].

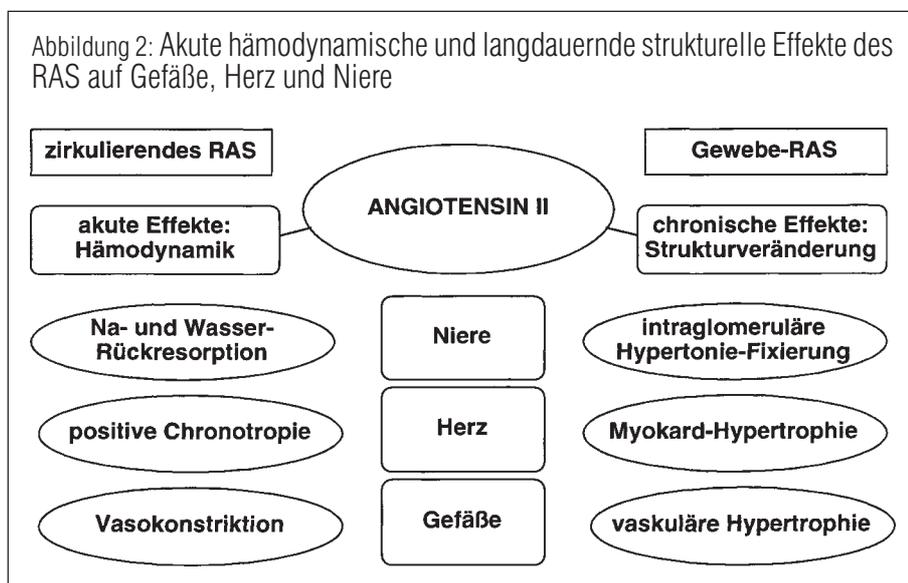
Andere Effektoren des RAS

Ang II ist nicht das einzige aktive Peptid des RAS: Mehrere Ang-II-Spaltprodukte wie z. B.: Ang III, Ang IV und Ang II₍₁₋₇₎ sind ebenfalls biologisch aktiv [26]. Ang III hat ähnliche Eigenschaften wie

Ang II, bindet auch an die gleichen Rezeptoren und scheint eine wichtige Rolle in der Gehirnphysiologie zu spielen [26]. Ang IV verfügt im Gegensatz dazu über eigene AT₄-Rezeptoren und stimuliert die Synthese des Plasminogenaktivator-Inhibitors Typ-1 (PAI-1) sowie die renale und zerebrale Vasodilatation [26]. Die Rolle von Ang IV in der vaskulären, renalen und zerebralen Physiologie ist noch nicht genau bekannt. Ang II₍₁₋₇₎ induziert die Bildung von NO (EDRF) und vasodilatatorischen Prostaglandinen und steigert die glomeruläre Filtrationsrate, die renale Harnproduktion, sowie die renale Natriumexkretion [26].

Intrakardiales RAS

Ang II kann im menschlichen Myokard auch unter Umgehung der ACE-Wirkung aus Ang I entstehen, beispielsweise durch das Enzym Chymase [27]. Andere mögliche Stimulatoren der Ang-II-Generierung aus Ang I sind das „chymostatinsensitive Ang-II-generating enzyme“ (CAGE) [28], welches der Chymase sehr ähnlich ist, und Kathepsin G. Ang II kann aber auch direkt aus Angiotensinogen durch die Einwirkung von Gewebeplasminogenaktivator (t-PA), Kathepsin G, Tonin und Chymotrypsin- oder Trypsinähnlichen Enzymen entstehen [28]. Ob die genannten Mechanismen außer dem ACE für das gewebeständige kardiale RAS eine wesentliche Bedeutung haben, ist nicht endgültig geklärt. Die ACE-unabhängige Ang II-Generierung ist wahrscheinlich vor allem für pathophysiologische Vorgänge von Bedeutung, die durch das gewebeständige RAS vermittelt werden (Abbildung 2),



sodaß eine Hemmung des ACE durch pharmakologische Inhibitoren (ACE-Hemmer) zu keiner vollständigen Hemmung der Ang II-Produktion führen kann. Kürzlich konnte gezeigt werden, daß nicht das zirkulierende Ang I, sondern vor allem das im Herzgewebe lokal generierte Ang I als Substrat für das gewebeständige Ang II verwendet wird, und daß durch ACE-Hemmer zwar die Ang II-Produktion in der Zirkulation, nicht aber im Herzgewebe unterdrückt wird [29].

Intrarenales RAS

In der Niere spielt für die Ang II-mediierten pathophysiologischen Prozesse das intrarenale RAS eine wichtige Rolle. Das Vorhandensein aller Komponenten des RAS konnte sowohl im proximalen Tubulus [16] als auch an isolierten Glomeruli [30] nachgewiesen werden. Die Niere ist somit nicht auf die Zufuhr von Komponenten des RAS aus extrarenalen Quellen angewiesen. Es scheint jedoch eine amplifizierende Wirkung von zirkulierendem Ang II auf die intrarenale Ang II Synthese zu geben [31].

WIRKUNGEN DES RAS ÜBER DIE BEEINFLUSSUNG DES KALLIKREIN-KININ SYSTEMS

Unter pathophysiologischen Bedingungen behindert eine erhöhte ACE (= Kininase II)-Expression die für das kardio-vaskuläre System günstigen Bradykininwirkungen [32]. Bradykininabhängige Wirkungen werden über spezifische Rezeptoren an Endothelzellen vermittelt (vor allem über den B₂-Rezeptor

[33]. Die Hauptwirkung kommt dabei über Rezeptorvermittelte Freisetzung von „endothelium derived relaxant factor“ (EDRF/NO) und vasodilatatorischem Prostazyklin (PG-12) zustande [34]. Der günstige Effekt von ACE-Inhibitoren auf die Hypertonie und den klinischen Verlauf der KHK kann wahrscheinlich zu einem kleinen Teil auf die Verstärkung der Wirkungen des Kinin-Systems (durch verzögerte Inaktivierung der Kinine) zurückgeführt werden.

Vasodilatation

Bradykinin fördert die endotheliale EDRF (= NO)-Produktion, wobei EDRF/NO über Vermittlung des zyklischen GMP zu Vasodilatation führt [35]. Gleichzeitig stimuliert Bradykinin die Prostazyklin (PG-12)-Produktion in Endothelzellen, wobei die PG-12-Wirkung über zyklisches AMP vermittelt wird und ebenfalls eine Relaxation glatter Muskelzellen hervorruft [36].

Wasser- und Natrium-ausscheidung

Studien haben gezeigt, daß eine Vermehrung der Komponenten des Kallikrein/Kinin-Systems im Nierentubulus zu einer verstärkten Natrium- und Wasserausscheidung führt [37, 38], während bei verschiedenen Formen der experimentellen Hypertonie, aber auch bei der essentiellen Hypertonie, eine verminderte Harn-Kallikrein-Ausscheidung nachgewiesen werden konnte [39].

Antiproliferative Wirkung

Experimentelle Daten weisen darauf hin, daß EDRF/NO und Prostaglandine auch wichtige antimitogene und antiproliferative Eigenschaften haben [40, 41].

Antithrombotische/Profibrinolytische Wirkung

EDRF/NO und vor allem Prostazyklin sind in der Lage, die Thrombozytenadhäsion und -aktivierung zu hemmen [42, 43]. Bradykinin selbst kann die Produktion von Gewebeplasminogen-Aktivator (t-PA) fördern [44] und trägt so zu einer Stärkung des körpereigenen Fibrinolysepotentials bei.

ANGIOTENSIN II-MEDIIERTE WIRKUNGEN DES RAS AUF HERZ UND GEFÄSSE

Vasokonstriktion

Ang II wirkt einerseits durch direkte Aktion auf die glatten Muskelzellen und andererseits durch die Freisetzung von Endothelin und Noradrenalin vasokonstriktorisch [45].

Zellproliferation

Ang II bewirkt über Stimulation von Proto-Onkogenen (c-myc, c-fos, c-jun u.a.m.) und die vermehrte Expression von Wachstumsfaktoren (basic fibroblast growth factor, bFGF; platelet derived growth factor, PDGF; transforming growth factor beta-1, TGF-beta-1) die Proliferation (Hyperplasie) von glatten Muskelzellen und Fibroblasten, sowie die vermehrte Proteinsynthese (Hypertrophie) in Myozyten [46–49].

Prothrombotische/Antifibrinolytische Wirkung

Ang II erhöht die Produktion des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors Typ-1 (PAI-1) in Endothelzellen [50], glatten Muskelzellen [51]

und *in vivo* [52], und schwächt so das körpereigene Fibrinolyse-system [53]. Die erhöhte PAI-1-Synthese kommt wahrscheinlich durch Ang IV, ein Abbauprodukt von Ang II, und durch Vermittlung des AT4-Rezeptors zustande [54]. Ein vermindertes endogenes Fibrinolysepotential fördert nach spontaner Plaqueruptur oder anderen Gefäßverletzungen eine rasche lokale Thrombusbildung. Diese kann zur Auslösung akuter koronarer Syndrome (instabile Angina, akuter Myokardinfarkt) führen, aber auch klinisch stumm verlaufen [55].

Adrenerge Stimulation

Bei chronischem Herzversagen kommt es durch erhöhte Gen-expression zu hohen Gewebespiegel an ACE und damit auch zu hohen Ang II-Konzentrationen im Herzmuskel [56]. Ang II führt sowohl zentral als auch peripher (Noradrenalin-Freisetzung mediiert durch präsynaptische AT1-Rezeptoren) zu erhöhter Sympathikusaktivierung [57], die eine verstärkte Renin-Freisetzung und eine erhöhte Expression von Komponenten des RAS im Gewebe verursacht [57]. Das adrenerge System und das RAS stimulieren sich somit gegenseitig. Dieser Mechanismus ist neben der verminderten Wiederaufnahme von Noradrenalin am Herzen für die hohen Plasma-Katecholaminspiegel bei der schweren Herzinsuffizienz verantwortlich [58]. Hingegen dürfte der beschriebene direkte toxische Effekt einer Sympathikusaktivierung auf die Herzmuskelzellen eher von untergeordneter Bedeutung sein [59].

ANGIOTENSIN II-MEDIIERTE WIRKUNGEN DES RAS AUF DIE NIERE

Die meisten Wirkungen des RAS an der Niere sind AT1-Rezeptor-mediiert. Über den AT2-Rezeptor werden insbesondere die druckübermittelte Natriuresis sowie die Induktion des Chemo-kins RANTES gesteuert. Es gibt ferner Berichte über die Induktion von Apoptose und über wachstumsinhibitoren [5, 22].

Glomeruläre Hämodynamik

Ang II erhöht durch Vasokonstriktion von glatten Muskelzellen den Tonus der glomerulären afferenten und efferenten Arteriolen und beeinflusst damit die glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Unter bestimmten pathophysiologischen Umständen, wie zum Beispiel bei Glomerulonephritiden oder bei der diabetischen Nephropathie, kommt es zu einer stärkeren Kontraktion der efferenten Arteriolen der Glomeruli und dadurch zu einer Zunahme des intraglomerulären Druckes, welcher auch zu einer Erhöhung der GFR führt. Obwohl bei verminderter Nierenleistung dieser Adaptationsmechanismus initial die GFR der gesamten Niere aufrechterhält, kann es bei längerem Bestehen zur Schädigung der Niere kommen [4]. Zusätzlich zur Vasokonstriktion prä- und postglomerulärer Arteriolen induziert Ang II auch eine Kontraktion von glomerulären Mesangiumzellen. Durch die mesangiale Kontraktion kommt es zu einer Reduktion der Filtrationsoberfläche und des glomerulären Ultrafiltrationskoeffizienten, was

einen Abfall der GFR zur Folge hat. Je nachdem, ob nun die Erhöhung des intraglomerulären Druckes oder die Verkleinerung der Filtrationsfläche überwiegt, führt Ang II zu einer Erhöhung, Erniedrigung oder zu keiner Änderung der GFR. Durch die Ang II mediierte Kontraktion der Mesangiumzellen kommt es durch Dehnung zu einer Vergrößerung von nichtselektiven Poren und in weiterer Folge zum Verlust der glomerulären Permeabilität und damit zum Auftreten von Proteinurie [4, 5].

Mesangiale Prozessierung von Makromolekülen

Glomeruläre Mesangiumzellen können Makromoleküle wie Immunkomplexe und höhermolekulare Proteine phagozytieren und sind somit Bestandteil eines lokalen retikuloendothelialen Systems. Tierexperimentelle Daten deuten darauf hin, daß eine Ang II-vermittelte mesangiale Aufnahme von Makromolekülen die Ausbildung einer glomerulären Sklerose beschleunigen kann [4].

Tubulärer Transport

Proximale Tubuluszellen besitzen alle Komponenten eines funktionstüchtigen RAS und produzieren Ang II, welches in nanomolarer Konzentration in das Tubuluslumen sezerniert werden kann [16]. Insbesondere der Bürstensaum der proximalen Tubuli enthält ACE in größerer Menge, sodaß die im tubulären Lumen vorhandenen Ang II Konzentrationen relativ hoch sein können [60]. Im S-1 Segment des proximalen Tubulus aktiviert Ang II den Natrium-Wasserstoff-Transport und stimuliert so die

Rückresorption von Natrium, Bikarbonat und Wasser. Dieser Umstand spielt eine wichtige Rolle bei der verstärkten Ödem-bildung bei Patienten mit Herzinsuffizienz [4]. Ang II stimuliert an proximalen Tubuluszellen aber auch die Ammoniumsynthese und Glukoneogenese. Ammonium kann direkt über Aktivierung des Komplementsystems zur Ausbildung einer interstitiellen Nephritis führen [4].

Wachstumseffekte und Chemotaxis

Experimentelle Studien haben gezeigt, daß Ang II auch ein Wachstumsfaktor von Tubuluszellen ist und über den „transforming growth factor- β “ (TGF- β) zur vermehrten Expression von Kollagen Typ IV führt, welches mit der Ausbildung von interstitieller Fibrose assoziiert ist [4]. Ang II stimuliert darüberhinaus die Chemotaxis von Monozyten und Granulozyten in vitro welche wiederum zur Genese der interstitiellen Fibrose beitragen [4].

Aldosteronbildung

Wichtig bei der Kontrolle der Blutdruckregulation ist neben der Vasokonstriktion die Ang II-medierte Aldosteronproduktion und die daraus resultierende Natrium- und Wasserretention.

DAS RENIN-ANGIOTENSIN-SYSTEM BEI KARDIOVASKULÄREN ERKRANKUNGEN

Genetische Varianten der Komponenten des RAS

Es wurden zwei Mutationen des Angiotensinogens beschrieben, die mit dem Auftreten von Hyper-

tonie einhergehen [61]. Zwischen polymorphen Markern im menschlichen Renin-Gen und dem Auftreten einer essentiellen Hypertonie wurden bislang keine Zusammenhänge gefunden [62]. Hingegen konnte gezeigt werden, daß polymorphe Marker des ACE-Genes, im speziellen der ACE D/D Genotyp, das Myokardinfarkt-risiko erhöhen [63], oder eine schwere ischämische oder dilatative Kardiomyopathie begünstigen können [64]. Der D/D Genotyp ist bei Personen erhöht, die einen Myokardinfarkt durchgemacht haben, ohne die klassischen kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen, Hyperlipidämie, Diabetes, Hypertonie, oder Fettsucht aufzuweisen [65]. Mittlerweile wurden auch fünf Nukleotid-Transitionen des AT1-Rezeptors beschrieben. Eine dieser Varianten geht mit erhöhter Inzidenz an Hypertonie [66] oder Myokardinfarkt [67] einher. Ein Synergismus zwischen dem D/D Genotyp des ACE und dem C/C Genotyp des AT1-Rezeptors konnte von unserer Arbeitsgruppe kürzlich bei Trägern eines implantablen Cardioverter Defibrillators (Indikation: maligne Rhythmusstörungen bei ischämischer Kardiomyopathie) gefunden werden und könnte mit dem Auftreten des rhythmogenen „sudden cardiac death“ assoziiert sein [68].

„Vascular Remodeling“/Hypertonie/Restenose

Unter „Vascular Remodeling“ versteht man einen Prozeß, der bei einer Reihe von pathologischen Zuständen, wie z. B. Hypertonie, Atherosklerose oder Restenose nach Gefäßwandtrauma, eine Rolle spielt und

durch lokale Faktoren innerhalb der Gefäßwand ausgelöst wird [69]. Ursache des Prozesses ist ein Ungleichgewicht zwischen vasokonstriktorischen und vasodilatatorischen, prokoagulatorischen und antikoagulatorischen, oder proinflammatorischen und antiinflammatorischen Kräften, sowie zwischen Stimulatoren oder Inhibitoren des Zellwachstums. Gewebeständiges Ang II ist dabei einer der wichtigsten Effektoren und wirkt in erster Linie über gefäßproliferative Mechanismen [70]. Strukturelle und funktionelle Veränderungen innerhalb des Gefäßsystemes (Mediaverdickung, Lumeneinengung, Zunahme der extrazellulären Matrix, endotheliale Dysfunktion) sind in der Folge auch für das Auftreten einer systemischen Hypertonie und später für die typischen Hypertoniefolgen, Atherosklerose, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Nierenversagen mitverantwortlich. „Vascular remodelling“ spielt auch eine wichtige Rolle bei der Restenosebildung nach primär erfolgreicher Koronargefäßdilatation [70]. In experimentellen Versuchen an Ratten konnte gezeigt werden, daß nach Ballondilatation erhöhte Gewebekonzentrationen der RAS-Komponenten Angiotensinogen [71] und ACE [72] nachweisbar sind. Zwischen dem Ausmaß der Neo-Intima-Bildung und der lokalen ACE-Konzentration besteht eine signifikante Korrelation [73]. ACE-Hemmer wurden im Tiermodell erfolgreich zur Reduktion der Restenoserate eingesetzt [74], allerdings war dieser gewünschte Effekt bei den bisher durchgeführten klinischen Studien nicht nachweisbar [75, 76]. Als Ursache dafür wird diskutiert, daß die in klinischen

Studien erreichbare Konzentration des ACE-Hemmers an der Gefäßläsion zu gering ist.

Koronarsklerose/Myokardinfarkt

Ein dysfunktionelles Endothel ermöglicht die Infiltration von Monozyten/Mastzellen, die Expression von Adhäsionsmolekülen und chemoattraktiven Substanzen, sowie die Sekretion von Wachstumsfaktoren am Endothel [77]. An prädestinierten Gefäßabschnitten, die hohen hämodynamischen Kräften (Scherkräfte, Gefäßwandstress) ausgesetzt sind, kommt es unter Einschleusung und Oxidation von Lipiden (ox-LDL) zu Plaquebildung, Thrombozytenadhäsion und -aktivierung und Plaqueruptur [55, 77]. „Vulnerable“ Plaques zeigen einen hohen Gehalt an Lipiden und Entzündungszellen (z. B. Monozyten/Makrophagen, Mastzellen), welche entzündliche Mediatoren (z. B. Interleukine) und Proteasen, (z. B. Kollagenase, Metalloproteinasen etc.), aber auch Gewebsthromboplastin (tissue factor, TF) freisetzen können [78].

Das RAS ist bei den wichtigsten Abläufen der Atherosklerose aktiv involviert [79], beispielsweise bei der Plaqueentstehung, der Plaqueruptur und der konsekutiven Thrombusbildung.

Plaquebildung

Neben der Migration und Proliferation glatter Muskelzellen stimuliert Ang II die Migration von neutrophilen Granulozyten und Monozyten/Makrophagen in die vorgeschädigte Gefäßwand [80]. Ferner konnte gezeigt werden, daß Ang II die Aufnahme von Lipiden in die Endothelzelle und deren Oxidation beschleunigt

[81]. Hohe Aldosteronspiegel könnten das Auftreten einer endothelialen Dysfunktion begünstigen [82] und gehen mit niedrigen HDL-Cholesterinspiegeln einher [83].

Plaqueruptur

Das RAS kann zur Destabilisierung von Plaques führen, indem es den Lipidgehalt und den Monozyten/Makrophagengehalt der Plaque – beides sind wichtige Determinanten der Vulnerabilität einer Plaque [84–86] – erhöht [87]. Ob direkte vasokonstriktorische Mechanismen bei der Plaqueruptur eine wesentliche Rolle spielen, ist bislang nicht sicher geklärt und gilt eher als unwahrscheinlich [78].

Thrombosebildung

Das RAS kann eine Thrombosebildung nach Plaqueruptur durch Verstärkung der Thrombozytenaktivierung und -adhäsion, eine Verminderung der Bradykininmedierten Thrombozytenhemmung (via EDRF/NO und Prostazyklin-Freisetzung), eine Erhöhung der PAI-1-Konzentration, und eine Verminderung der Bradykininmedierten t-PA-Konzentration begünstigen. Dem endogenen fibrinolytischen System und hier besonders der Erhöhung der Plasmaspiegel von PAI-1 wird besonders beim Auftreten koronarer Thrombosen und deren klinischen Folgen (instabile Angina, akuter Myokardinfarkt) eine wichtige Rolle zugesprochen [88, 89].

„Ventricular Remodeling“/ Myokardhypertrophie/Herzinsuffizienz

Das Vorliegen einer Linksventrikulhypertrophie ist einer der Hauptprädiktoren für Morbidität

und Mortalität der KHK [90]. Ursachen einer Ventrikulhypertrophie können dabei eine lange bestehende Hypertonie oder ein „Ventricular Remodeling“ nach vorangegangenen Myokardinfarkt sein [91, 92]. „Ventricular remodeling“ ist histologisch durch Hypertrophie und Elongation der Herzmuskelzellen [93, 94] und Vermehrung von Fibroblasten [95] in den nichtinfarzierten Herzmuskelarealen gekennzeichnet. Die Proliferation der genannten Zelltypen wird in erster Linie über das RAS gesteuert, dessen Komponenten bei Myokardhypertrophie oder Herzinsuffizienz spezifisch im Herzmuskel erhöht sind [56, 96, 97], während das RAS in anderen Geweben nicht beeinflusst ist [98]. So kann beispielsweise Ang II von Herzmuskelzellen auf einen Dehnungsreiz vermehrt freigesetzt werden und dürfte dann zur Hypertrophie dieser Zellen beitragen [99]. Ang II besitzt außerdem einen direkten toxischen Effekt auf Myozyten [100]. Bei zunehmender Herzinsuffizienz sind sowohl das RAS als auch das adrenerge System aktiviert und halten den jeweiligen Aktivierungszustand gegenseitig aufrecht. Beides trägt zu einer weiteren Verschlechterung der klinischen Situation bei.

DAS RENIN-ANGIOTENSIN-SYSTEM BEI RENALEN ERKRANKUNGEN

Genetische Varianten der Komponenten des RAS

Auch im nephrologischen Bereich spielt der ACE Genotyp eine wichtige Rolle. Bei Typ 2 Diabeti-

kern fand sich zwar kein Unterschied in der Prävalenz der diabetischen Nephropathie zwischen D/D- und I/I-Genotypen [101], es zeigte sich jedoch bei Patienten mit D/D-Genotyp eine höhere Albuminausscheidung im Harn [102] sowie raschere Progredienz zum terminalen Nierenversagen [103] als bei I/D- oder I/I-Genotypen. Bei Typ 1 Diabetikern zeigte sich beim D/D-Genotyp bei Diabetesdauer von mehr als 30 Jahren eine höhere Prävalenz von Mikroalbuminurie oder fortgeschrittener diabetischer Nephropathie als bei D/I oder I/I-Genotypen [104]. Bei Patienten mit IgA-Nephritis war der D/D-Genotyp häufiger mit terminaler Niereninsuffizienz [105] sowie mit stärkerer anti-proteinurischer Wirkung von ACE-Hemmern [106] verknüpft als die anderen Genotypen. Eine Reihe von Studien hat gezeigt, daß der D/D-Genotyp bei Patienten mit einem raschen renalen Funktionsverlust häufiger ist, ungeachtet der zugrundeliegenden renalen Erkrankung [107].

Glomerulosklerose

Ang II mediiert Änderungen im Tonus der Mesangiumzelle, stimuliert die Aufnahme von Makromolekülen, verändert die glomeruläre Permeabilität, erhöht den intraglomerulären Druck und kann auf diese Weise zu Glomerulosklerose führen [3].

Proteinurie

Bedingt durch die Ang-II vermittelte glomeruläre Hypertension, den Verlust der Permeabilität und die Kontraktion der Mesangialzellen kommt es in zunehmendem Ausmaß zur Ausbildung von Proteinurie [108]. Proteinurie ist nicht nur ein Marker, sondern

per se ein Risikofaktor für die Ausbildung von weiterer renaler Schädigung [109]. Proteinurie kann in weiterer Folge zur Ausbildung von tubulären Zylindern und zu tubulointerstitieller Fibrose führen [109].

Interstitielle Fibrose

Als Folge der Proteinurie (siehe oben) aber auch Ang-II medierter Expression von RANTES [5] und dem damit verbundenen Influx von Makrophagen, der Ang-II medierten Kollagenproduktion [5], der Induktion von Zytokinen wie TGF- β , PAF sowie durch die Ang-II vermittelte Reduktion der Blutversorgung des Nierenmarkes [5] kann es zur Ausbildung einer interstitiellen Fibrose kommen. Dies ist insofern von essentieller Bedeutung, als die Integrität des tubulären Interstitiums eng mit dem Ausmaß der renalen Funktionseinschränkung und mit der renalen Gesamtprognose verknüpft ist [110–112].

PHARMAKOLOGISCHE BEEINFLUSSUNG DES RENIN- ANGIOTENSIN-SYSTEMS DURCH AT₁-REZEPTOR- ANTAGONISTEN

Seit der Einführung von Losartan sind mittlerweile auch andere AT₁-Rezeptorantagonisten beschrieben worden und auf den Markt gekommen. Sie unterscheiden sich in Bioverfügbarkeit, Abbau, Halbwertszeit, Proteinbindung, Dosierung und auch darin, ob sie bereits als Muttersubstanz oder erst als Metabolit wirksam sind (Tabelle 1). Von AT₁-Rezeptorblockern erwartet

man sich aufgrund ihrer direkten Wirkung am AT₁-Rezeptor eine spezifischere und annähernd komplette Hemmung der Ang II-medierten Wirkungen des RAS [113]. In experimentellen Untersuchungen wurden Hemmungen der Ang II-medierten Vasokonstriktion, Gefäßhypertrophie, Aldosteronsekretion, Katecholaminfreisetzung, sowie der Sympathikus-Aktivierung nachgewiesen [14], ferner wurde eine renoprotektive [114] Wirkung von AT₁-Rezeptorblockern beschrieben. Von den klinisch getesteten AT₁-Rezeptorblockern, dazu gehören Losartan, TCV 116 (Candesartan), Irbesartan und Valsartan [115–118], ist Losartan der derzeit am besten charakterisierte. Die beschriebenen und klinisch überprüften Wirkungen von Losartan sind wahrscheinlich auch den anderen AT₁-Rezeptor-Antagonisten eigen, allerdings liegen dazu nur wenige Daten vor.

Hypertonie-Behandlung

Für die Therapie der arteriellen Hypertonie liegen eine Reihe von klinischen Studien vor, die die Effektivität von AT₁-Rezeptorblockern eindrucksvoll belegen [119–125]. Im direkten Vergleich mit anderen etablierten Antihypertensiva wie z. B. dem β -Blocker Atenolol [126], dem Kalziumantagonisten Felodipin [127] und dem ACE-Hemmer Enalapril [128] zeigte Losartan eine vergleichbar gute blutdrucksenkende Eigenschaft bei deutlich geringerer Nebenwirkungsrate [129]. Im Unterschied zu den ACE Inhibitoren und anderen Antihypertensiva weisen AT₁-Rezeptorblocker einen langsameren Wirkungseintritt auf [123], was den Vorteil hat, daß eine

Tabelle 1: Verschiedene AT1-Rezeptor-Antagonisten im Vergleich

AT1-Blocker	Zulassung (Jahr)	Dosis (mg/Tag)	Tmax (h)	BV (%)	t _{1/2} (h)	Wirkdauer (h)	PEB (%)	VV (L)	E _{renal} (%)
Losartan (DUP753)	1995	50–100	1	33	2	4–6	98,7	34	43
EXP3174			3–4		6–7	24	99,8	12	
Valsartan (CGP48933)	1996	80–160	2	25	6–7	24	94–97	17	30
Irbesartan (SR47436)	1997	75–300	1–2	80	13–17	24	90	53	23
C. cilexil (TCV-116)	1987	4–16		0					
Candesartan	1997		4	42	9	24	99,5		33

Tmax = Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration; BV = Bioverfügbarkeit; t_{1/2} = Halbwertszeit; PEB = Plasmaeiweißbindung; VV = Verteilungsvolumen; E_{renal} = Nierenausscheidung; EXP3174 = aktiver Metabolit von Losartan.

unerwünschte, zu rasche Blutdrucksenkung verhindert wird. Die maximal erreichbare Blutdrucksenkung liegt in der effektiven Wirkdosis (50 mg/Tag) nur gering (nicht signifikant) unter jener von ACE-Inhibitoren [123]. Derzeit wird eine großangelegte Studie durchgeführt, die den mittel- bis langfristigen Effekt von Losartan auf die Morbidität und Mortalität von hypertensiven Patienten untersucht (LIFE-Studie; Losartan Intervention for Endpoint Reduction) [130]. Die LIFE-Studie ist eine doppelblinde, prospektive Parallel-Gruppen-Studie, welche den Effekt von Losartan mit dem des β -Blockers Atenolol auf die Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei ca. 8300 hypertensiven Patienten mit elektrokardiographisch dokumentierter Linksventrikel-Hypertrophie vergleichen soll [131].

Herzinsuffizienz

Über die Effektivität von AT1-Rezeptorblockern bei der Herz-

insuffizienz gibt es in Form der ELITE-Studie (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, Elite) bereits Ergebnisse, die eine niedrigere Mortalität in der Losartan-Gruppe bei besserer Verträglichkeit zeigen [132]. In dieser Doppelblind-Studie, die als primären Endpunkt eigentlich die Beurteilung der Wirkung von Losartan im Vergleich zu Captopril hinsichtlich der Beeinflussung der Niereninsuffizienz bei CMP-Patienten zum Ziel hatte, erhielten 722 Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II–IV) und einer Auswurfractionen von < 40 % entweder Losartan (50 mg/Tag) oder Captopril (3 x 50 mg/Tag) über 48 Wochen. Bei der Auswertung sekundärer Endpunkte zeigte sich, daß Losartan besser verträglich war: Nur 12 % Losartan-behandelte Patienten, aber 21 % der mit Captopril behandelten Patienten setzten die Medikation wegen Unverträglichkeit frühzeitig ab (p = 0,02). Außerdem war die Mortalität in der Losartan-Gruppe mit 4,8 %

im Gegensatz zu 8,7 % in der Captopril-Gruppe signifikant reduziert (p = 0,035) [132]. Kritiker der Studie beanstanden die Tatsache, daß beide Wirksubstanzen nicht in der heute üblichen Dosierung verwendet wurden. Die derzeit in der Patienten-Rekrutierungsphase befindliche ELITE-II Studie versucht auf diese Kritikpunkte einzugehen und hat den primären Endpunkt Mortalität zum Ziel. Ergebnisse sind frühestens in 2–3 Jahren zu erwarten.

Beeinflussung der Nierenfunktion

In der ELITE-Studie wurde nach Therapie für beide Medikamentengruppen (Losartan und Captopril) über vergleichbare Werte persistierender Erhöhungen des Serumkreatinins berichtet (Losartan: 10,5 %; Captopril: 10,5 %; p = n.s.) [132]. Im Vergleich mit dem ACE-Hemmer Enalapril zeigte Losartan bei Patienten mit essentieller Hypertonie bei gleicher Blutdruckreduktion eine

dem Enalapril vergleichbare Reduktion der Albuminurie [133]. Insgesamt dürfte der renoprotektive Effekt von Losartan bei Patienten mit essentieller Hypertonie somit dem von ACE-Hemmern entsprechen [134].

Beeinflussung von Stoffwechselstörungen

Bei hypertensiven Patienten mit renalen Begleiterkrankungen senkte Losartan zusätzlich zum Blutdruck auch den Harnsäurespiegel [135] und bei Patienten mit nephrotischem Syndrom zeigte es einen positiven Einfluß auf das Lipidprofil [136]. Für AT1-Rezeptorblocker wurde ein neutrales Verhalten gegenüber einer diabetischen Stoffwechsellage beschrieben [137]. Ferner fand man einen positiven Effekt von Losartan auf die Insulinsensitivität und den Glukosemetabolismus [138].

Antithrombotische/Profibrinolytische Effekte

Anders als bei ACE-Hemmern gibt es für AT1-Rezeptorblocker noch wenig Daten hinsichtlich möglicher Effekte auf das Gerinnungs- und Fibrinolyse-system. Es konnte bisher nur gezeigt werden, daß Losartan keinen Effekt auf zirkulierende Fibrinolyseparameter hat [139]. Unerwünschte Nebenwirkungen sind unter einer AT1-Rezeptor-Blockade selten und beschränken sich auf das Auftreten einer zu ausgeprägten Blutdrucksenkung [140], der mittels Dosisreduktion gegengesteuert werden muß, und dem sehr seltenen Auftreten von chronisch-trockenem Husten in weniger als 3 % der Fälle [141]. Man findet unter der Therapie mit den AT1-Rezeptorblockern

Losartan und TCV-116 reaktive Anstiege der Ang II-Plasmaspiegel [140, 142, 143] und der Plasma-Renin-Spiegel (für alle AT1-Antagonisten), deren klinische Relevanz derzeit noch nicht bekannt ist. Theoretisch könnte durch die Ang-II medierte Expression des Chemokines RANTES, welches über den AT2-Rezeptor wirkt, eine interstitielle glomeruläre und tubuläre Nierenfibrose entstehen [5].

ZUSAMMENFASSUNG

Als Nettoeffekt von AT1-Rezeptor-Antagonisten ist eine Kardioprotektion, bedingt durch Vasodilatation (Blutdrucksenkung, Verminderung der Nachlast), Antiproliferation (vermindertes Zellwachstum, Reduktion des „Vascular“ und/oder „Ventricular Remodeling“, verminderte extrazelluläre Matrixbildung), antiadrenerge Effekte, sowie durch Förderung der Wasser- und Natriumausscheidung (Blutdrucksenkung, Verminderung der Vorlast), zu erwarten. Diese Therapieziele konnten für ACE-Hemmer in experimentellen, aber auch in klinischen Studien bereits weitgehend bestätigt werden, während über entsprechende Wirkungen von AT1-Rezeptorblockern mit Ausnahme der Hypertoniebehandlung, sowie der Beeinflussung der Niereninsuffizienz noch sehr wenige klinische Studien vorliegen.

Der renoprotektive Effekt von AT1-Rezeptorblockern beruht ähnlich wie bei ACE-Hemmern auf der Verminderung des intra-glomerulären Filtrationsdruckes und auf der Reduktion der Proteinurie. Auch antiproliferative Mechanismen dürften eine wich-

tige Rolle dabei spielen. Klinisch konnten mit AT1-Rezeptorblockern sowohl bei der hypertensiven und diabetischen Nephropathie, als auch beim nephrotischen Syndrom den ACE-Hemmern vergleichbare Resultate erreicht werden. Experimentell konnte auch ein protektiver Effekt von AT1-Rezeptorblockern auf die intra-renalen Gefäße und auf das tubuläre Interstitium bei der Cyclosporin-Toxizität gezeigt werden [8]. Für den Menschen liegen diesbezüglich noch keine gesicherten Daten vor.

Es wurde bisher nur für ACE-Inhibitoren eine antithrombotische und profibrinolytische Wirkung beschrieben, Mechanismen, denen vor allem bei der Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit ein Teil der beschriebenen Verbesserung der Langzeitprognose zugeschrieben wird [50]. Der Effekt von AT1-Rezeptor-Antagonisten auf Hämostase und Fibrinolyse dürfte hingegen weitgehend neutral sein.

Trotz des ähnlichen Wirkungsspektrums gibt es zwischen ACE-Inhibitoren und AT1-Rezeptorblockern wichtige Unterschiede, die einen individuellen Einsatz beider Substanzen rechtfertigen: Das duale Wirkprinzip von ACE-Inhibitoren hat (theoretisch) viele Vorteile, könnte aber auch unerwünschte Nebenwirkungen begünstigen, wie z. B. das Auftreten von chronisch-trockenem Husten (in 8–14 % der Fälle), was häufig zum Absetzen des ACE-Hemmers führt. Mit AT1-Rezeptorblockern kann diese Nebenwirkung weitgehend vermieden werden (chronisch-trockener Husten nur in 3 % der Fälle). Ganz allgemein ist anzumerken,

daß AT1-Rezeptor-Antagonisten ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil aufweisen, welches jenem von Placebo-Präparaten vergleichbar ist [130].

Experimentelle Studien weisen darauf hin, daß ACE-Inhibitoren die Bildung von gewebeständigem Ang II nur inkomplett hemmen, obwohl sie eine signifikante Hemmung der Ang II-Produktion in der Zirkulation hervorrufen [29, 144]. Gerade das gewebeständige Ang II ist aber für Langzeiteffekte auf das kardiovaskuläre System zuständig. Es besteht daher die interessante Möglichkeit, daß AT1-Rezeptor-Antagonismus und ACE-Hemmung unterschiedliche Effekte auf die Ang II-Wirkung bzw. -Produktion im kardialen RAS ausüben.

Aus dieser Erkenntnis und der Tatsache heraus, daß eine ACE-Hemmung zusätzlich über Beeinflussung des Kinin-Systemes wirkt, ergibt sich prinzipiell die Frage, inwieweit eine Kombinationstherapie zwischen ACE-Hemmern und AT1-Rezeptor-Antagonisten in bestimmten Indikationen von Vorteil sein könnte. Eine Kombination von Enalapril und Losartan hat sich klinisch auf die Blutdruckreduktion als effektiver erwiesen als eine Monotherapie [145]. Kürzlich wurde eine Studie publiziert, die deutlich zeigte, daß bei Versuchstieren (Schweine) mit pacinginduzierter Herzinsuffizienz eine Kombinationstherapie (bestehend aus dem ACE-Hemmer Benazepril und dem AT1-Rezeptor-Antagonisten Valsartan) gefäßschützende Mechanismen und die regionale Blutzirkulation deutlich günstiger beeinflussten als eine der beiden Substanzen alleine [146].

Die Zahl der experimentellen und klinischen Studien unter Verwendung der verschiedenen AT1-Rezeptorantagonisten nimmt rapide zu und wird in den kommenden 2–3 Jahren wichtige Rückschlüsse auf die Indikation und den Einsatz dieser höchst interessanten Substanzgruppe zulassen. Aufgrund der bekannten pharmakokinetischen Eigenschaften ist zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zu erwarten, aber auch nicht auszuschließen, daß die verschiedenen AT1-Rezeptor-Antagonisten unterschiedlich in ihrer Wirkung sind. Prospektive Studien an ausreichend großen Patientenkollektiven, die unterschiedliche AT1-Rezeptor-Antagonisten randomisiert und doppelblind gegeneinander vergleichen, liegen derzeit nicht vor. Die Substanz, mit der bisher die meisten qualifizierten Studien durchgeführt wurden, ist Losartan. Die AT1-Rezeptor-Blockade mit Losartan darf aus der heutigen Sicht der Dinge als „gold standard“ angesehen werden, an dem sich später registrierte Präparate dieser Substanzklasse zu messen haben.

Literatur

- Griendling KK, Murphy TJ, Alexander RW. Molecular biology of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1993; 87: 1816–28.
- Gavras I, Gavras H. Angiotensin II-possible adverse effects on arteries, heart, brain, and kidney: experimental, clinical, and epidemiologic evidence. In: Robertson J, Nicholls M (eds.). *The renin angiotensin system*. Gower Medical Publishing, London 1993; 401–11.
- Lassegue B, Griendling K, Alexander R. Molecular biology of angiotensin II receptors. In: Saavedra J, Timmermanns P (eds.). *Angiotensin II receptors*. Plenum Press, New York 1994; 17–48.
- Wolf G, Stahl R. Angiotensin-II-Wirkungen an der Niere: mehr als ein Vasokonstriktor. *Deutsches Ärzteblatt* 1996; 93: 47–57.
- Wolf G, Neilson E. From converting enzyme inhibition to angiotensin II receptor blockade: New insight on angiotensin II receptor subtypes in the kidney. *Exp Nephrol* 1996; 4: 8–19.
- Edigo J. Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 1996; 49: 578–97.
- Johnson RJ, Alpers CE, Yoshimura A, Lombardi D, Pritzl P, Floege J, Schwartz SM. Renal injury from angiotensin II mediated hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 464–74.
- Pichler RH, Franceschini N, Young BA, Hugo C, Andoh TF, Burdmann EA, Shankland SJ, Alpers CE, Bennett WM, Couser WG, Johnson RJ. Pathogenesis of cyclosporine nephropathy: Roles of angiotensin II and osteopontin. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1186–96.
- Dzau VJ, Re R. Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine: a paradigm shift? *Circulation* 1994; 89: 493–8.
- Morishita R, Hagaki J, Miyazaki M et al. Possible role of the vascular renin angiotensin system in hypertension and vascular hypertrophy. *Hypertension* 1992; 19: 1162–7.
- Lüscher TF, Tanner FC. Endothelial regulation of vascular tone and growth. *Am J Hypertens* 1993; 6: 283S–293S.
- Parmley W. Pathophysiology and current therapy of congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 771–85.
- Bernstein KE, Berk BC. The biology of angiotensin II receptors. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 745–54.
- Timmermanns PBWM, Wong PC, Chiu AT et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 205–51.
- Dzau VJ, Sasamura H, Hein L. Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and receptor subtypes: physiological and pharmacological implications. *J Hypertens* 1993; 11: S13–S18.
- Braam B, Koomans H. Renal responses to antagonism of the reninangiotensin system. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 89–96.
- Helin K, Stoll M, Meffert S, Stroht U, Unger T. The role of Angiotensin receptors in cardiovascular disease. *Ann Med* 1997; 29: 23–9.
- Nozawa Y, Haruno A, Oda N et al. Angiotensin II receptor subtypes in bovine and human ventricular myocardium. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270: 566–71.
- Lo M, Liu KL, Lantelme P, Sassard I. Subtype 2 of angiotensin II receptors controls pressure-natriuresis in rats. *J Clin Invest* 1995; 95: 1394–7.
- Stoll M, Steckelings UM, Paul M, Bottari S, Metzger R, Unger T. The angiotensin AT2-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *J Clin Invest* 1995; 95: 651–7.
- Munzenmaier DH, Grenne AS. Opposing actions of angiotensin II on microvascular growth and arterial blood pressure. *Hypertension* 1996; 27: 760–5.
- Yamada T, Horiuchi M, Dzau V. Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 156–60.
- Razdan K, Kroll M. Molecular cloning of a novel platelet protein showing homology to the angiotensin II receptor C-terminal domain. *J Biol Chem* 1996; 271: 2221–4.

24. Ruiz-Opazo N, Akimoto K, Herrera V. Identification of a novel dual angiotensin II/ vasopressin receptor on the basis of molecular recognition theory. *Nature Med* 1995; 1: 1074–81.
25. Dulin N, Madhun Z, Chang C, Berti-Matera L, Dickens D, Douglas J. Angiotensin IV receptors and signaling in opossum kidney cells. *Am J Physiol* 1995; 269: F644–F652.
26. Ardaillou R. Active fragments of angiotensin II: enzymatic pathways of synthesis and biologic effects. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6: 28–34.
27. Urata H, Boehm K, Philip A et al. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart. *J Clin Invest* 1993; 91: 1269–81.
28. Urata H, Nishimura H, Ganten D. Mechanisms of angio-tensin II formation in humans. *Eur Heart J* 1995; 16: 79–85.
29. van Kats JP, Danser AHJ, van Meegen JR, Sassen LMA, Verdouw PD, Schalekamp MADH. Angiotensin production by the heart: A quantitative study in pigs with the use of radiolabeled angiotensin infusions. *Circulation* 1998; 98: 417–22.
30. Atiyeh B, Arant B, Heinrich W, Seikaly M. In vitro production of angiotensin II by isolated glomeruli. *Am J Physiol* 1995; 268: F266–F272.
31. Von Thün A, Vari R, El Dahr S, Navar L. Augmentation of intrarenal angiotensin II levels by chronic angiotensin II infusion. *Am J Physiol* 1994; 266: F120–F128.
32. Skidgel R, Erdos E. The broad substrate specificity of human angiotensin I converting enzyme. *Clin Exp Theory Prac* 1987; A9: 243–59.
33. Regoli D. Pharmacology of bradykinin and related kinins. *Adv Exp Med Biol* 1983; 156: 569–84.
34. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 42: 109–42.
35. Vanhoutte PM, Boulanger CM, Illiano SC et al. Endothelium-dependent effects of converting-enzyme inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: S10–S16.
36. Kramer HJ, Glänzer K, Meyer-Lehnert H et al. Kinin and non-kinin mediated interactions of converting enzyme inhibitors with vasoactive hormones. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: S91–S98.
37. Ura N, Carretero OA, Erdös EG. Role of renal endopeptidase 24.11 in kinin metabolism in vitro and in vivo. *Kidney International* 1987; 32: 507–13.
38. Berry TD, Hasstedt SJ, Hunt SC et al. A gene for high urinary kallikrein may protect against hypertension in UTAH kindreds. *Hypertension* 1989; 13: 3–8.
39. Carretero OA, Scicli AG. The renal kallikrein-kinin system in human and experimental hypertension. *Klin Wschr* 1975; 56: 113–25.
40. Farhy RD, Ho KL, Carretero OA et al. Kinins mediate the antiproliferative effect of ramipril in rat carotid artery. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 182: 283–8.
41. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators inhibit mitogenesis and proliferation of BALB/C 3T3 fibroblasts by a cGMP-independent mechanism. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 171: 474–9.
42. Sneddon JM, Vane JR. Endothelium-derived relaxing factor reduces platelet adhesion to bovine endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 2800–4.
43. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. The antiaggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1987; 92: 639–46.
44. Smith D, Gilbert M, Owen WG. Tissue plasminogen activator release in response to vasoactive agents. *Blood* 1985; 66: 835–9.
45. Lüscher TF. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *J Myocard Ischemia* 1995; 7: 15–20.
46. Itoh H, Mukoyama M, Pratt R, Gibbons G, Dzau VJ. Multiple autocrine factors modulate vascular smooth muscle cell growth in response to angiotensin II. *J Clin Invest* 1993; 91: 2268–74.
47. Gibbons G, Pratt R, Dzau VJ. Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs. hyperplasia. *J Clin Invest* 1992; 90: 456–61.
48. Koibuchi Y, Lee W, Gibbons G, Pratt R. Role of transforming growth factor-beta-1 in the cellular response to angiotensin II. *Hypertension* 1993; 21: 1046–50.
49. Schorb W, Booz G, Dostal D, Conrad K, Chang K, Baker K. Angiotensin II is mitogenic in neonatal rat cardiac fibroblasts. *Circ Res* 1993; 72: 1245–54.
50. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor in cultured endothelial cells. *J Clin Invest* 1995; 95: 995–1001.
51. Van Leeuwen RTJ, Kol A, Andreotti F, Klufft C, Maseri A, Sperti G. Angiotensin II increases plasminogen activator inhibitor type I and tissue-type plasminogen activator messenger RNA in cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circulation* 1994; 90: 362–8.
52. Ridker PM, Gaboury CL, Conlin PR et al. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II – evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function. *Circulation* 1993; 87: 1969–73.
53. Nilsson Im, Ljungner H, Tengborn L. Two different mechanisms in patients with venous thrombosis and defective fibrinolysis: low concentration of plasminogen activator or increased concentration of plasminogen activator inhibitor. *Br Med J* 1985; 290: 1453–5.
54. Kerins DM, Hao Q, Vaughan DE. Angiotensin induction of PAI-1 expression in endothelial cells is mediated by the hexapeptide angiotensin IV. *J Clin Invest* 1995; 96: 2525–20.
55. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126–46.
56. Studer R, Reinecke H, Muller B, Holtz J, Just H, Drexler H. Increased angiotensin-I converting enzyme gene expression in the failing human heart. *J Clin Invest* 1994; 94: 301–10.
57. Bristow MR, Abraham WT. Anti-adrenergic effects of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Eur Heart J* 1995; 16: 37–41.
58. Gilbert EM, Sandoval A, Larrabee P, Renlund DG, O'Connell JB, Bristow MR. Lisinopril lowers cardiac adrenergic drive and increases beta-receptor density in the failing human heart. *Circulation* 1993; 88: 472–80.
59. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper GH. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; 85: 790–804.
60. Braam B, Mitchell K, Fox J, Navar L. Proximal tubular secretion of angiotensin II in rats. *Am J Physiol* 1993; 5: F891–F898.
61. Jeunemaitre X, Soubriere F, Kotelevtsev YV et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992; 71: 169–80.
62. Jeunemaitre X, Rigat B, Charru A, Houot A, Soubrier F, Corvol P. Sib-pair linkage analysis of renin gene haplotypes in human essential hypertension. *Hum Gen* 1992; 88: 301–6.
63. Cambien F, Poirier O, Lecerf L et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641–4.
64. Reynolds M, Bristow M, Bush E et al. Angiotensin converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1073–5.
65. Cambien F, Evans A. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and coronary heart disease. *Eur Heart J* 1995; 16: 13–22.
66. Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism in human essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 63–9.
67. Tiret L, Bonnardeaux A, Poirier O et al. Synergistic effects of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism on risk of myocardial infarction. *Lancet* 1994; 344: 910–3.
68. Anvari A, Türel Z, Schmidt A, Yilmaz N, Mayer G, Schuster E, Huber K, Gottsauner-Wolf M. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type-1 receptor gene polymorphism in patients with ischemic cardiomyopathy and malignant ventricular arrhythmias. *JACC* 1998; submitted.
69. Gibbons GH. Angiotensin and the pathobiology of vascular remodeling. *J Myocard Ischemia* 1995; 7: 34–43.
70. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994; 330: 1431–8.
71. Rakugi H, Jacob HJ, Krieger JE et al. Vascular injury induces angiotensinogen gene expression in the media and neo-intima. *Circulation* 1993; 87: 283–90.
72. Rakugi H, Kim DK, Krieger JE et al. Induction of angiotensin converting enzyme in the neointima after vascular injury: possible role in restenosis. *J Clin Invest* 1993; 93: 339–46.

73. Rakugi H, Wang DS, Dzau VJ et al. Potential importance of tissue angiotensin-converting enzyme inhibition in preventing neointima formation. *Circulation* 1994; 90: 567-71.
74. Powell JS, Clozel JP, Muller RKM et al. Inhibitors of angiotensin converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science* 1989; 245: 186-8.
75. MERCATOR. The Multicenter European Research Trial with Cilazapril After Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MERCATOR) Study Group. Does the new angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty? Results of the MERCATOR Study: a multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Circulation* 1992; 86: 100-10.
76. Faxon DP, on behalf of the Multicenter American Research Trial With Cilazapril After Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MARCATOR) Study Group. Effect of high dose angiotensin-converting enzyme inhibition on restenosis: final results of the MARCATOR study, a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of cilazapril. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 362-9.
77. Ross R The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-9.
78. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
79. Pitt B. Potential role of angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of atherosclerosis. *Eur Heart J* 1995; 16: 49-54.
80. Farber HW, Center DM, Rounds S, Danilov, SM. Components of the angiotensin system cause release of a neutrophil chemoattractant from cultured bovine and human endothelial cells. *Eur Heart J* 1990; 11: 100-7.
81. Keidar S, Brook JG, Aviram, M. Angiotensin II enhanced lipid peroxidation of low-density lipoprotein. *Am Physiol Soc* 1993; 8: 245-8.
82. Lonn EM, Yusuf S, Jha P et al. Emerging role of angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056-69.
83. James IM, Dickenson EJ, Burgoyne W et al. Treatment of hypertension with captopril: preservation of regional blood flow and reduced platelet aggregation. *J Hum Hypertens* 1988; 2: 21-5.
84. Lendon CL, Davies MJ, Born GVR, Richardson PD. Atherosclerotic plaque caps are locally weakened when macrophage density is increased. *Atherosclerosis* 1991; 87: 87-90.
85. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90: 775-8.
86. Richardson RD, Davies MJ, Born GVR. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989; 2: 941-4.
87. Chobanian AV. The effects of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs on cardiovascular risk factors and atherogenesis. *Clin Cardiol* 1990; (Suppl. VII): 43-8.
88. Huber K, Resch I, Rosc D, Schuster E, Glogar D, Binder BR. Circadian variation of plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma of patients with unstable coronary artery disease and acute myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1988; 60: 372-6.
89. Dawson S, Henney A. The status of PAI-1 as a risk factor for arterial and thrombotic disease. *Atherosclerosis* 1992; 95: 105-17.
90. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
91. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction, experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-72.
92. Konstam MA. Role of angiotensin converting enzyme inhibitors in preventing left ventricular remodeling following myocardial infarction. *Eur Heart J* 1995; 16: 42-8.
93. Gerdes AM, Kellerman SE, Moore JA et al. Structural remodeling of cardiac myocytes in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1992; 86: 426-30.
94. Capasso JM, Bruno S, Cheng W et al. Ventricular loading is coupled with DNA synthesis in adult cardiac myocytes after acute and chronic myocardial infarction in rats. *Circ Res* 1992; 71: 1379-89.
95. Van Krimpen C, Smith JFM, Cleutjens JPM et al. DNA synthesis in the non-infarcted interstitium after left coronary artery ligation in the rat: effects of captopril. *J Mol Cardiol* 1991; 23: 1245-53.
96. Dzau V. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 937-42.
97. Zisman L, Bush E, Taft C, Bristow M, Perryman M, Reynolds M. Increase in angiotensin converting enzyme gene expression and activity in the failing human heart. *Circulation* 1994; 90: 1-578.
98. Hirsch A, Talsness C, Schunkert H, Paul M, Dzau V. Tissuespecific activation of cardiac angiotensin converting enzyme in experimental heart failure. *Circ Res* 1991; 69: 475-82.
99. Sadoshima J, Xu Y, Slayter HS, Izumo S. Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vivo. *Cell* 1993; 75: 977-84.
100. Tan L-B, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 1991; 60: 1185-95.
101. Richart C, Aguilar C, Broch M, Gutierrez C, Llor C, Vendrell J. Renin-angiotensin system genes and long-term complications in NIDDM patients. *Diabetologica* 1996; 39: A288.
102. Dudley C, Keavney B, Statton I, Turner R, Ratcliffe P. U.K. Prospective Diabetes study XV: relationship of renin-angiotensin system gene polymorphism with micro-albuminuria in NIDDM. *Kidney Int* 1995; 48: 1907-11.
103. Yoshida H, Kuriyama S, Atsumi Y, Tomonari H, Mitarai T, Hamaguchi A, Kubo H, Kawaguchi Y, Kon V, Matsuoka K. Angiotensin I converting enzyme polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1996; 50: 657-64.
104. Pfohl M, Frost D, Koch M, Clemes P, Patzies A, Schmülling R, Beischer W, Häring H. Relationship between angiotensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphism and diabetic retinopathy and nephropathy in IDDM. *Diabetologica* 1996; 39: A61.
105. Schmidt S, Stier E, Hartung R, Stein G, Bahnisch J, Woodroffe A, Clarkson A, Ponticelli C, Campise M, Mayer G. No association of converting enzyme insertion/deletion polymorphism with immunoglobulin A glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1995; 5: 727-31.
106. Yoshida H, Mitarai T, Kawamura T, Kitajima T, Miyazaki Y, Nagasawa R, Kawaguchi Y, Kubo H, Ichikawa I, Sakai O. Role of the deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. *J Clin Invest* 1995; 96: 2162-9.
107. Harden P, Geddes C, Rowe P, McIlroy J, Boulton-Jones M, Rodger R, Junior B, Briggs J, Connell J, Jardine A. Polymorphism in angiotensin-converting gene and progression of IgA nephropathy. *Lancet* 1995; 345: 1540-2.
108. Anderson S. Mechanisms of injury in progressive renal disease. *Exp Nephrol* 1996; 4: 34-40.
109. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990; 38: 384-94.
110. Bohle A, Glomb D, Grund KE, Mackensen S. Correlations between relative interstitial volume of the renal cortex and serum creatinine concentration in minimal changes with nephrotic syndrome and in focal sclerosing glomerulonephritis. *Virchows Arch* 1977; 376: 221-32.
111. Bohle A, Grund KE, Mackensen S, Tolon M. Correlations between renal interstitium and level of serum creatinine. Morphometric investigations of biopsies in perimembranous glomerulonephritis. *Virchows Arch* 1977; 373: 15-22.
112. Bohle A, Mackensen-Haen S, Gise HF. Significance of tubulointerstitial changes in the renal cortex for the excretory function and concentration ability of the kidney: A morphometric contribution. *Am J Nephrol* 1987; 7: 421-33.
113. Wood AJJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996; 334: 1649-54.
114. Lafayette RA, Mayer G, Park SK, Meyer TW. Angiotensin II receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1992; 90: 766-71.
115. Christen Y, Waeber B, Nussberger J et al. Oral administration of DuP 753, a specific angiotensin II receptor antagonist, to normal male volunteers. *Circulation* 1991; 83: 1333-42.
116. Morimoto S, Ogihara T. TCV-116: a new angiotensin II type-1 receptor antagonist.

Cardiovasc Drug Rev 1994; 12: 153–64.

117. Sissman J, Bouroudian M, Armagnal C et al. Angiotensin II blockade in healthy volunteers: tolerability and impact on renin-angiotensin system components of single and repeated doses of a new angiotensin II receptor antagonist SR47436 (BMS186295). *J Hypertension* 1994; 12: 508.

118. Mueller P, Cohen T, De Gasparo M et al. Angiotensin II receptor blockade with single doses of valsartan in healthy, normotensive subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 47: 231–45.

119. Weber MA. Clinical experience with the angiotensin II receptor antagonist losartan. *Am J Hypertens* 1992; 5: 247S–251S.

120. Nelson E, Arcuri K, Ikeda L, Snively D, Sweet C. Efficacy and safety of losartan in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5: 19A–20A.

121. Tsunoda K, Abe K, Hagino T et al. Hypotensive effect of losartan, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1993; 6: 28–32.

122. Delacretaz E, Nussberger J, Biolaz J, Weber B, Brunner HR. Characterization of the angiotensin II receptor antagonist TCV-116 in healthy volunteers. *Hypertension* 1995; 25: 14–21.

123. Goldberg MR, Bradstreet TE, McWilliams EJ et al. Biochemical effects of losartan, a non-peptide angiotensin II receptor antagonist, on the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25: 37–42.

124. Grossman E, Peleg E, Caroll J, Shamiss A, Rosenthal T. Hemodynamic and humoral effects of the angiotensin II antagonist losartan in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7: 1041–4.

125. Weber MA, Byyny RL, Pratt JH et al. Blood pressure effects of the angiotensin II receptor blocker, losartan. *Arch Int Med* 1995; 155: 405–11.

126. Dahlöf B, Keller SE, Makris L, Goldberg AI, Sweet CS, Lim NY. Efficacy and tolerability of losartan potassium and atenolol in patients with mild to moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8: 578–83.

127. Chan JCN, Critchley JAJH, Lappe JT, Raskin SJ, Snively D, Goldberg AI, Sweet CS. Randomised, double-blind, parallel study of the anti-hypertensive efficacy and safety of losartan potassium compared with felodipine ER in elderly patients with mild to moderate hypertension. *J Human Hypertens* 1995; 9: 765–71.

128. Tikkanen I, Omvik P, Jensen HA. Comparison of the angiotensin II antagonist losartan with the angiotensin enzyme inhibitor enalapril in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1343–51.

129. Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan compared with atenolol, felodipine and angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hypertens* 1995; 13: S77–S80.

130. Johnston CI. Angiotensin receptor antagonists: focus on losartan. *Lancet* 1995; 346: 1403–7.

131. Dahlöf B, Devereux R, de Faire U, Fyhrquist F, Hedner T, Ibsen H, Julius S,



Dr. Raimund H. T. Pichler

Geboren 1966. Medizinstudium an der Universität Wien, Promotion 1993. Von 1987 bis 1992 Forschungsassistent am Pathologischen Institut der Universität Wien, Abt. f. Ultrastrukturforschung und Zellbiologie. Mehrmaliger Forschungsaufenthalt, zuerst als Visiting Student, dann als Research Fellow an der University of Washington, Seattle, Division of Nephrology. Seit 1996 Turnusausbildung an der Universitätsklinik für Innere Medizin Wien. Zahlreiche Forschungspreise sowie Autor und Mitautor zahlreicher Abstracts und Artikel in Fachzeitschriften.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Kurt Huber
Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abt. f. Kardiologie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

Kjeldsen S, Kristianson K, LederballePedersen O, Lindholm L, Nieminen M, Omvik P, Oparil S, Wedel H. The Losartan Intervention for Endpoint Reduction (Life) in Hypertension study. *Am J Hypertens* 1997; 10: 705–13.

132. Pitt B, Segal R, Martinez F, Meurers G, Cowley A, Thomas I, Prakash C, Ney D, Snively D, Chang P. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, Elite). *Lancet* 1997; 349: 747–52.

133. Nielsen S, Dollerup J, Nielsen B, Jensen H, Morgensen C. Losartan reduces albuminuria in patients with essential hypertension. An enalapril controlled 3 months study. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 19–23.

134. Fauvel J, Velon S, Berra N, Pozet N, Madonna O, Zech P, Laville M. Effects of Losartan on renal function in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28: 259–63.

135. Gansevoort R, de Zeeuw D, Shahinfar S, Redfield A, Jong P. Effects of the angiotensin II antagonist losartan in hypertensive patients with renal disease. *J Hypertens* 1994; 12: 537–42.

136. de Zeeuw D, Gansevoort R, Dullaart R, de Jong P. Angiotensin II antagonist improves the lipoprotein profile in patients with nephrotic syndrome. *J Hypertens* 1995; 13: S53–S58.

137. Moan A, Hoiweggen A, Seljeflot I, Risanger T, Arnesen H, Kjeldsen S. The effect of angiotensin II receptor antagonism with losartan on glucose metabolism and insulin sensitivity. *J Hypertens* 1996; 14: 1093–7.

138. Paolisso G, Tagliamonte M, Gambardella A, Mamzella D, Gualdiro P, Varricchio G, Verza M, Varricchio M. Losartan mediated improvement in insulin action is mainly due to an increase in non-

oxidative glucose metabolism and blood flow in insulin-resistant hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 307–12.

139. Seljeflot I, Moan A, Kjeldsen S, Sandvik E, Arnesen H. Effect of Angiotensin II receptor blockade on fibrinolysis during acute hyperinsulinemia in patients with essential hypertension. *Hypertens* 1996; 27: 1299–304.

140. Regitz-Zagrosek V, Neuss M, Fleck E. Effects of angiotensin receptor antagonists in heart failure: clinical and experimental aspects. *Eur Heart J* 1995; 16: 86–91.

141. Israilli ZH, Hall WD. Cough and angio-neurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992; 117: 234–42.

142. Gottlieb SS, Dickstein K, Fleck E et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of the angiotensin antagonist losartan in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 88: 1602–9.

143. Crozier J, Ikram H, Awan N. Losartan in heart failure: hemodynamic effects and tolerability. *Circulation* 1995; 91: 691–7.

144. Campbell DJ, Kladis A, Duncan AM. Effects of converting enzyme inhibitors on angiotensin and bradykinin peptides. *Hypertension* 1994; 23: 439–49.

145. Azizi M, Thanh-Tam G, Chatellier G, Wargon M, Menard I. Additive effects of Losartan and Enalapril on blood pressure and plasma active renin. *Hypertens* 1997; 29: 634–40.

146. Krombach RS, Clair MJ, Hendrick JW, Houck WV, Zellner JL, Kribbs SB, Whitebread S, Mukherjee R, de Gasparo M, Spinale FG. Angiotensin converting-enzyme inhibition, AT1-receptor inhibition, and combination therapy with pacing induced heart failure: effects on left ventricular performance and regional blood flow patterns. *Cardiovasc Res* 1998; 38: 631–45.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)