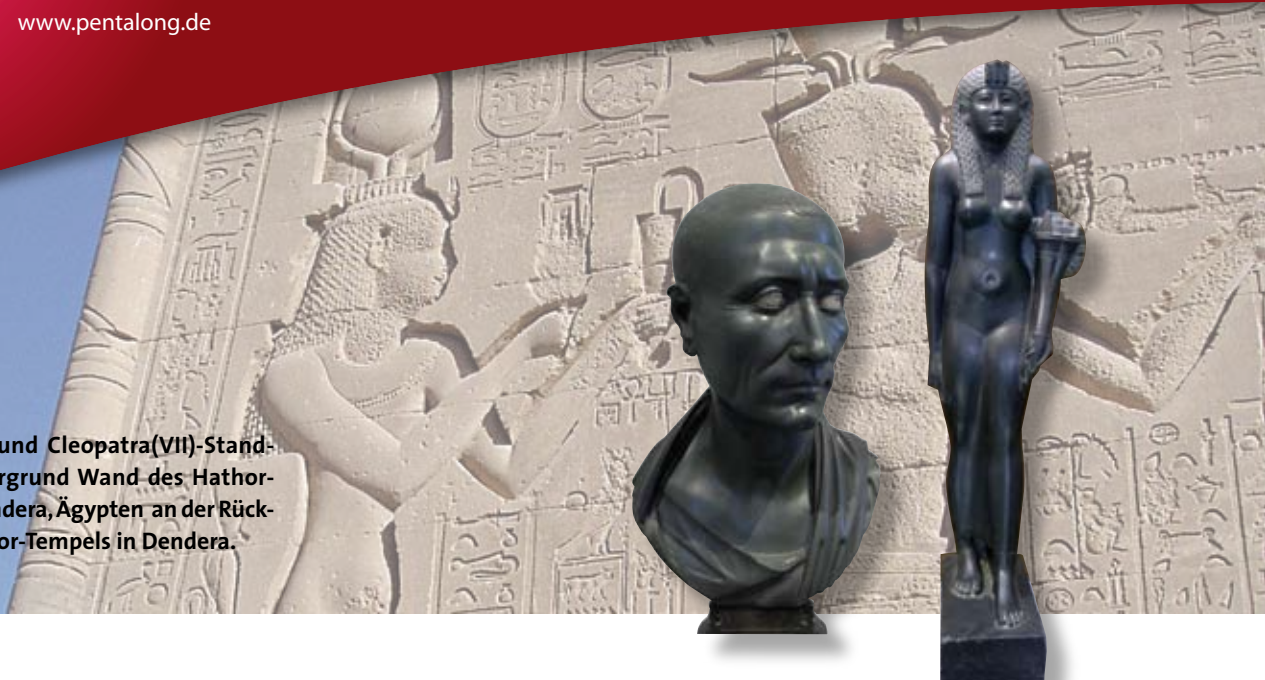




Caesar-Büste und Cleopatra(VII)-Standbild, im Hintergrund Wand des Hathor-Tempels in Dendera, Ägypten an der Rückseite des Hathor-Tempels in Dendera.



Profilierung durch Forschung: die neuen PENTALONG®-Studien **CAESAR** und **CLEOPATRA**

Durch intensive Forschungsaktivitäten konnte in den vergangenen 15 Jahren Pentaerithryltetranitrat (PETN, Pentalong®) als Langzeitnitrat mit Innovationspotenzial profiliert werden, das sich insbesondere durch die fehlende Toleranzentwicklung von allen anderen therapeutisch verfügbaren Nitraten unterscheidet. Derzeit wird in zwei groß angelegten klinischen Studien der klinische Nutzen von Pentalong® erneut auf den Prüfstand gestellt.

Das Projekt **CLEOPATRA** (Clinical Efficacy Of Pentalong® in Stable Angina patients after Twelve weeks of Routine Administration) untersucht unter Praxisbedingungen die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei 1000 Patienten mit KHK und Angina pectoris. Die **CAESAR**-Studie (ClinicAl Efficacy Study of Pentalong® on Pulmonary Hypertension in HeART Failure) soll an Universitätskliniken den Nutzen von Pentalong® bei Patienten mit Herzinsuffizienz und sekundärer pulmonaler Hypertonie herausarbeiten.

CLEOPATRA

Vor dem Hintergrund der COURAGE-Studie ist der Stellenwert einer optimalen pharmakologischen Therapie der KHK neu definiert worden. Bei der Behandlung der KHK haben die seit über 100 Jahren therapeutisch genutzten Nitrate einen neuen Stellenwert erhalten. Dies beruht darauf, dass nunmehr in nationalen und internationalen Leitlinien als Therapieziele die Verbesserung der Lebensqualität, also die Reduktion von Angina-pectoris-Anfällen und die Zunahme der Belastungsfähigkeit des Patienten im Vordergrund stehen.



Nitrate senken durch die Reduktion von Vor- und Nachlast den myokardialen Sauerstoffverbrauch. Hieraus erklärt sich die günstige Wirkung der Nitrate auf Symptomatik und Belastungstoleranz bei Angina pectoris. PETN nimmt unter den Nitraten eine Sonderstellung ein. Sowohl tierexperimentell als auch humanpharmakologisch konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass PETN

highlights

Im Zeichen der Herzinsuffizienz.



75. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

16.–18. April 2009 in Mannheim S. 4

PETN auch bei Diabetes eine Option?

Bericht vom Actavis-Symposium anlässlich der DGK-Tagung 2009 in Mannheim



S. 6

keine Toleranzphänomene auslöst und auch nicht zur Bildung zellschädigender Radikale führt.

Nach heutigem Kenntnisstand kann das dadurch erklärt werden, dass PETN pleiotrope Wirkungen besitzt. Es induziert die Aktivität des kardioprotektiven Enzyms ALDH-2, stimuliert die ebenfalls kardioprotektive Hämoxxygenase, steigert Zahl und Funktion der für Gefäßreparaturmechanismen wichtigen endothelialen Progenitorzellen und beeinflusst positiv die Genregulation kardioprotektiver Proteine. Insbesondere in diesen Aspekten unterscheidet sich PETN von allen anderen therapeutisch verfügbaren Nitraten, insbesondere von Glyzeryltrinitrat (GTN, Nitroglyzerin).

Klinische Untersuchungen von Parker, Silber und Zeiher konnten zeigen, dass es unter bis zu zwölfwöchiger Dauertherapie mit Pentalong® zu keiner Toleranzentwicklung kommt. Die PENTA-Studie belegte, dass Pentalong® im Gegensatz zu anderen therapeutisch verfügbaren Nitraten die Endothelfunktion nicht verschlechtert. Aus der Studie von Zeiher konnte der Schluss gezogen werden, dass insbesondere schwerkranke Patienten von einer Pentalong®-Therapie profitieren. Vor diesem Hintergrund wurde das Projekt CLEOPATRA initiiert.

Studiendesign

Das Studiendesign wurde entwickelt auf der Basis einer Empfehlung des BfArM von den Mitgliedern des Scientific Advisory Board Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg, Prof. Dr. med. Thomas Münzel, Mainz (Principal Investigator, Ärztlicher Leiter gemäß AMG), und Prof. Bertram Pitt M.D., F.A.C.C., Michigan.

CLEOPATRA wurde als randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie konzipiert. Beteiligt sind ungefähr 40 Zentren in Deutschland, Russland, Polen, Bulgarien und Rumänien.

Es sollen 1000 Patienten (> 18 Jahre) mit stabiler belastungsabhängiger Angina pectoris infolge einer gesicherten KHK gescreent werden, um 778 Patienten im

Verhältnis 1 : 1 zu randomisieren. Damit können voraussichtlich 700 Patientendatensätze (350 in jeder Gruppe) ausgewertet werden.

Primäre Zielvariable ist die Steigerung der Belastungsfähigkeit der Patienten nach 12-wöchiger Therapie. Sekundäre Zielvariable ist die Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit einer 12-wöchigen Pentalong® Therapie (80 mg zweimal täglich).

Diese Studie zeichnet sich durch ein durch Experten gesichertes Qualitätsprogramm aus. Die Elektrokardiogramme werden extern durch Prof. Dr. med. Ulrich Tebbe, Detmold, unabhängig vom Untersucher bewertet. Die Kalibrierung der Laufbänder erfolgt nach dem Stand der Wissenschaft (Myers, J et al.: Recommendations for clinical exercise laboratories. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009;

109:3144–3161) gemäß einer von Prof. Dr. med. Herbert Löllgen, Remscheid, erarbeiteten Anleitung. Hierdurch wird die immer häufiger erhobene Forderung nach Einsatz von extern qualifizierten und validierten Untersuchungsparametern umgesetzt.

Für die Bewertung der Sicherheitspharmakologie wurde ein „Data Safety Monitoring Board“ etabliert, dem Prof. Dr. med. Thomas Eschenhagen, Hamburg, Prof. Dr. med. Hajo Kroemer, Greifswald und Prof. Dr. med. Peter Schultheiß, Berlin angehören.

CAESAR

In der Behandlung der pulmonalen Hypertonie gewinnt der „NO pathway“ als Therapiekonzept zunehmend an Bedeutung. Phosphodiesterase-5-Inhibitoren sind für die Behandlung entweder zugelassen oder in der Entwicklung. Auch die Beeinflussung der Guanylatzyklase scheint ein wirksames Therapieprinzip zu sein. Die direkte Nutzung des NO-Pathway durch NO-Substitution scheiterte in der Vergangenheit an der sich unter Dauertherapie mit NO-Donoren entwickelnden Nitratintoleranz. Erste Befunde von Erdmann und Schneider legen den Schluss nahe, dass PETN für die Behandlung der pulmonalen

Hypertonie ein wirksames, durch Toleranzphänomene nicht belastetes Therapieprinzip sein könnte.

Am Rande der Jahrestagung der American Heart Association in New Orleans trafen sich im November 2008 die deutschen kardiologischen Ordinarien zu einem Gedankenaustausch. Unter der Moderation von E. Erdmann, Köln, und H. Kroemer, Greifswald, wurde das Prüfkonzept „PETN bei Herzinsuffizienz und sekundärer pulmonaler Hypertonie“ vorgestellt und diskutiert. In früheren Untersuchungen von Elkayam und Mitarbeitern war eine Abnahme des pulmonal-arteriellen Drucks durch Nitrate bei Herzinsuffizienz nachgewiesen worden. Hinsichtlich der verminderten Nachhaltigkeit dieser Wirkung war die Toleranzentwicklung der Nitrate als Ursache angesehen worden.

Schneider und Erdmann konnten in einer Pilotuntersuchung mit PETN an 13 Patienten zeigen, dass Pentalong® sowohl akut (< 72 h, Median 2 Tage) als auch chronisch (> 72 h, Median 9 Tage) zu einer signifikanten Abnahme des maximalen pulmonal-arteriellen Drucks führt. Dies gilt für das Gesamtkollektiv ebenso wie für zehn Patienten mit einem über drei Tage hinaus währendem Effekt.

Auf der Grundlage dieser Befunde soll auf Anregung von E. Erdmann eine deutsche „Studie an Universitätskliniken“ (prospektiv, doppelblind, randomisiert) zu PETN bei Herzinsuffizienz und sekundärer pulmonaler Hypertonie aufgelegt werden. Die zu prüfende Hypothese lautet „PETN senkt bei Patienten mit Herzinsuffizienz und sekundärer pulmonaler Hypertonie die Vorlast und verbessert hämodynamische Parameter und das klinische Befinden“.

Studiendesign

Das Studiendesign wurde entwickelt auf der Basis der Diskussionen mit den Mitgliedern des Scientific Advisory Board Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg, Prof. Dr. med. Erland Erdmann (Principal Investigator, Ärztlicher Leiter gemäß AMG), Köln, Prof. Dr. med. Andreas Mügge, Bochum, Prof. Dr. med. G. Nickenig, Bonn, Prof. Dr. Michael Böhm, Homburg/Saar, Prof. Dr. med. Christoph Bode, Freiburg und Prof. Dr. med. Ruth Strasser, Dresden.

Ausformuliert wurde das CAESAR-Studienprotokoll durch Prof. Dr. med. H.T.





Pleuraerguss bei Herzinsuffizienz und sekundärer pulmonaler Hypertonie.

Schneider, Bonn, Sigmaringen, und PD Dr. med. Stephan Rosenkranz, Köln. Derzeit werden die Unterlagen zur Einreichung bei der Ethikkommission der Universität zu Köln zusammengestellt.

Als primäre Zielvariable wurde die Überlegenheit von PETN im Vergleich zu Placebo nach zwölfwöchiger oraler Therapie mit PETN 80 mg zweimal täglich bei Patienten mit PVR und Herzinsuffizienz (NYHA II–IV) formuliert.

Eingeschlossen werden Patienten im Alter von 18–80 Jahren, mit einer dokumentierten Herzinsuffizienz (NYHA II–IV) und sekundärer pulmonaler Hypertonie (PAPm

> 30 mmHg, PCWP > 15 mmHg, LVEF < 45%), deren leitliniengerechte (ESC Guidelines) Herzinsuffizienztherapie seit mindestens drei Monaten unverändert ist.

Sekundäre Zielvariablen sind neben Sicherheit und Verträglichkeit von Pentalong® die Wirkung auf Belastungsfähigkeit (6 MWD); echokardiografische Parameter (PAPsyst, LVEF, FS, TAPSE); Rechtsherzkatheter-Befunde (PCWP, PAPs, PAPd, PAPm, RAP, RVSP, RVEDP); Lebensqualität (QOL-Questionnaire MLHFQ) und relevante Biomarker (NTproBNP, optional: CT-proET-1, MR-proADM, Troponin-I). Spirometrische Untersuchungen können optional durchgeführt werden.

Zur Sicherung der Qualität wird die zentrale Auswertung der hämodynamischen Messungen durch Prof. Dr. med. Vesilin Mitrovic, Bad Nauheim, erfolgen.

CAESAR wurde als randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte und multizentrische Phase-II-Studie entwickelt. Beteiligt sind ca. 15 Universitätskliniken.

Die Projekte CAESAR und CLEOPATRA setzen die Strategie, pharmakologische Ergebnisse auf den Prüfstand klinischer Studien zu stellen, konsequent fort.

„Lebens-Künstler“

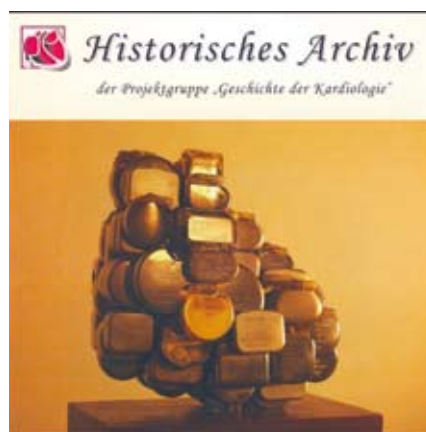
Als besondere Bereicherung der DGK-Tagung wurde die nun schon zum dritten Mal stattfindende **Sonderausstellung des historischen Archivs der Projektgruppe Geschichte der Kardiologie** empfunden.

Auf größerer Stellfläche und mit erheblich mehr Exponaten (alte medizinische Geräte, antiquarische Bücher, Sonderdrucke und Publikationen bedeutender Wissenschaftler, Urkunden, Kunstwerke etc.) fand die Ausstellung eine höchst erfreuliche Aufmerksamkeit. Diese wurde auch dadurch erhöht, dass täglich fachkundige einstündige Führungen stattfanden.

Unter den Kunstobjekten ragten die erstmals ausgestellten Skulpturen des Künstlers, Arztes und Ingenieurs Dr. med. Dipl.-Ing. Walter Seeger heraus: Lebenspendende Elektronik 1985 – Eine modifizierte Reflexion des Kardiogenalltags.

Bei dem abgebildeten Kunstwerk sind Schrittmacheraggregate zu einer Herzform zusammengesetzt und auf einem Sockel von Bongossiholz befestigt. Die

im Vergleich zu den heute verwendeten Modellen sehr großen Geräte spiegeln die Technik der damaligen Zeit wider. Ebenso fallen die stark variierende Form und das unterschiedliche Material der Aggregate auf.



Das Kunstobjekt von Dr. med. Dipl.-Ing. Walter Seeger.

aktuelle literatur

PETN kompakt

Alle Beiträge des Actavis-Symposiums „Protektive, antioxidative Eigenschaften von PETN – Forschungsergebnisse und ihre Bedeutung für die Praxis“ unter der Leitung von Andreas Daiber und Thomas Münzel am 11. Juni 2008 in Mainz sind **zusammengestellt im:**

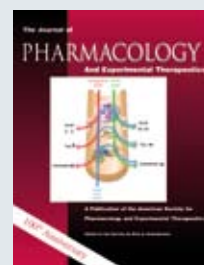


Supplement II der Zeitschrift HERZ, 34. Jhg. März 2009, ISSN 0946-1299

PETN inhibiert nicht die Nitrat bioaktivierende ALDH-2

... und führt also nicht zur Nitrat-toleranz.

Die Arbeit der Gruppe um Thomas Münzel und Andreas Daiber, Mainz, brachte es bis aufs Titelblatt der Zeitschrift:



Monitoring white blood cell mitochondrial aldehyde dehydrogenase activity: implications for nitrate therapy in humans. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2009; 330:63–71.

PETN verstärkt die Expression kardioprotektiver Gene

... während Nitroglycerin eher kardiotoxische Gene anschaltet.

Effects of nitroglycerin or pentaerythritol tetranitrate treatment on the gene expression in rat hearts: evidence for cardiotoxic and cardioprotective effects
Andreas Daiber, Peter Ransbach, Nadine Schmidt, Julia Liu, Matthias Ocker, Philip Weis, Ulrich Forstmann, Andreas Daiber, and Hermann Schömig
Department of Pharmacology and Toxicology, University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany

Pautz A et al. Effects of nitroglycerin or PETN treatment on the gene expression in rat hearts: evidence for cardiotoxic and cardioprotective effects. Physiol Genomics 2009; 38:176–185.

Alle Publikationen gibt es zum Downloaden und Bestellen unter www.pentalong.de



Im Zeichen der Herzinsuffizienz



Dr. med. Thomas Thum, Würzburg

Vom 16. bis 18. April 2009 fand in Mannheim die 75. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) statt. Mit ca. 7000 Teilnehmern aus 25 Nationen und etwa 120 Ausstellern gehört dieser Kongress zu den größten und bedeutendsten Fachtagungen weltweit.

Zahlreiche Satellitensymposien ergänzten den aktuellen Kenntnisstand der kardiologischen Diagnostik und Therapie. Der Kongress gliederte sich in zahlreiche Einzelsitzungen, sog. Keynote-Sessions, Arbeitsgruppensitzungen, freie Vorträge, Postervorträge und Symposien. Insgesamt wurden 1683 Beiträge präsentiert.

Die jährlich wachsende Besucherzahl ist gerade in diesem Jahr bemerkenswert, da sonstige Kongresse in Zeiten der weltweiten Wirtschaftskrise über sinkende Teilnehmerzahlen zu klagen haben. Dies wurde z.B. bei der ACC-Jahrestagung im März 2009 in Orlando deutlich, wo sich die sonst übliche Besucherzahl nahezu

halbiert hatte. Übrigens wurden dort auch die Aktivitäten der Industrie im Interesse wissenschaftlicher Unabhängigkeit erheblich limitiert. Ein Trend, der sich offenbar in Deutschland nicht abzeichnet.

Wechselnde Köpfe in Mannheim

Die diesjährige Mannheimer Tagung stand unter der Leitung des Tagungspräsidenten Prof. Dr. Helmut Drexler, Hannover. Derzeitiger Präsident der DGK war Prof. Dr. Dr. h.c. Gerd Heusch, Essen. Im kommenden Jahr wird Prof. Dr. Friedrich Wilhelm Mohr, Leipzig, die Tagungsleitung übernehmen.

Die Präsidentschaft der Gesellschaft wechselt in diesem Jahr (bis 2011) zu Prof. Dr. Michael Böhm, Homburg/Saar. Für die Periode 2011–2013 wurde auf der Mitgliederversammlung Prof. Dr. Georg Ertl, Würzburg, in diese Funktion gewählt. Als Tagungspräsident wird 2011 Prof. Gerd Hasenfuß, Göttingen, fungieren. Der Tagungspräsident der Herbsttagung 2011 wird Prof. Dr. Meinrad Gawaz, Tübingen, sein.

Den Schwerpunkt der aktuellen Jahrestagung 2009 bildete das Thema „Chronische Herzinsuffizienz“. Mehr als eine halbe Million Menschen erkranken pro Jahr in Deutschland an diesem häufig unterschätzten und gefährlichen Leiden, es ist eine der häufigsten Diagnosen für

die stationäre Aufnahme ins Krankenhaus. „Die Hälfte der Patienten verstirbt innerhalb von fünf Jahren trotz optimaler Therapie, viele erhalten nicht einmal eine optimale Therapie“, so Prof. Drexler. Im Gegensatz zu vielen anderen Erkrankungen des Herzens, bei denen durch

angemessene Therapien die Lebenserwartung und Lebensqualität Betroffener erheblich gesteigert werden könne, wird das Syndrom Herzinsuffizienz nach wie vor nur sehr ungenügend verstanden. „Die Jahrestagung widmet sich daher neuen Entwicklungen in Forschung und Klinik, um die Situation für die Patienten zu verbessern“, so der Kongresspräsident.



Oxidativer Stress und Endothelfunktion

Unter den themenzentrierten Einzelsymposien erfuhr die Veranstaltung zu oxidativem Stress und Endothelfunktion besondere Aufmerksamkeit (vgl. Bericht Seite 6). Als Brückenschlag zwischen Kardiologie und Diabetologie definiert wurden die Zusammenhänge von klassischen Risikofaktoren, speziell des Diabetes mellitus, der endothelialen Dysfunktion und kardiovaskulärer Ereignisse, vertiefend dargestellt (Abb. 1). Zu den Referenten gehörten Prof. Dr. Thomas Münzel, Mainz, Prof. Dr. Nikolaus Marx, Ulm, und Prof. Burghard Göke, München. Abbildung 2 zeigt die Synopsis der hyperglykämiebedingten Mechanismen, die durch vermehrten oxidativen Stress eine endotheliale Dysfunktion verursachen.

Progenitorzellen nehmen zu

Aus der Vielzahl der freien Vorträge der Tagung sei der Beitrag von Dr. Thomas Thum, Würzburg – gemeinsam mit den Autoren Wiebking, Ertl und Bauersachs – hervorgehoben.

Er befasste sich mit den unterschiedlichen Effekten organischer Nitrats auf die Mobilisation endothelialer Progenitorzellen und endothelialer Dysfunktion bei koronarer Herzkrankheit (KHK). Die Autoren fanden in ihrer Studie, dass unter Penterythryltetranitrat (PETN) die Zahl und die Funktion endothelialer Progenitorzellen zunehmen, während Isosorbiddinitrat

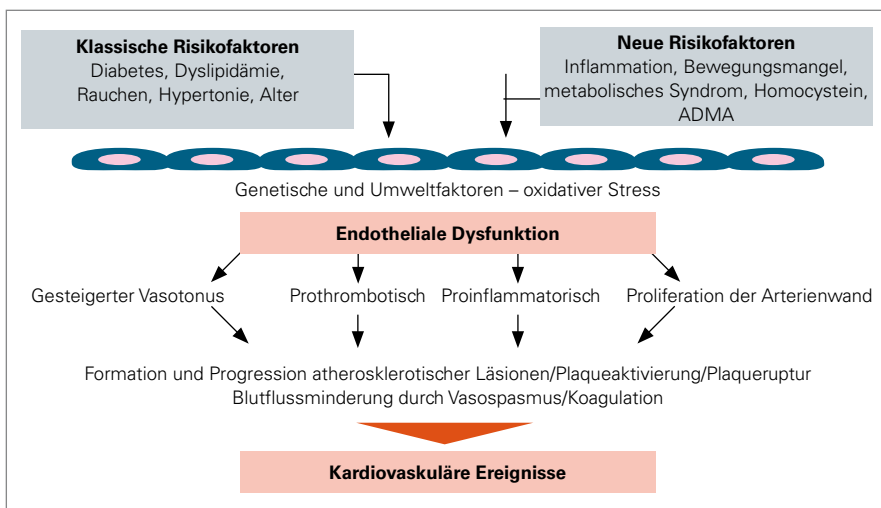


Abb. 1 Ursachen der endothelialen Dysfunktion und ihre Folgen.

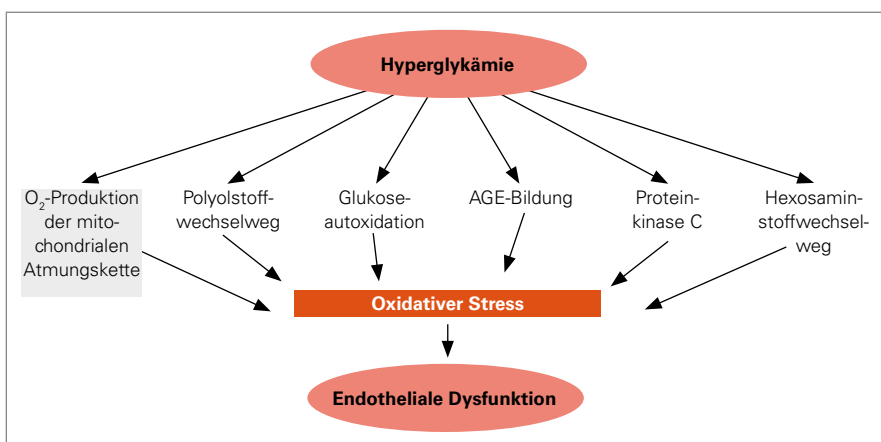


Abb. 2 Hyperglykämiebedingte Mechanismen, die durch vermehrten oxidativen Stress eine endotheliale Dysfunktion verursachen können (AGE = Advance Glycation Endproducts).

(ISDN) einen solchen Effekt nicht entfaltet: Die endotheliale Funktion verschlechtert sich sogar innerhalb eines zweiwöchigen Behandlungsverlaufs. Organischen Nitraten, die die Anzahl und Funktion endothelialer Progenitorzellen erhöhen, dürften im Langzeitverlauf atheroprotektive Effekte bei KHK-Patienten zukommen, folgern die Untersucher.

Fazit für 2009

Zusammengefasst kann festgehalten werden, dass die diesjährige 75. Jahrestagung der DGK zu den erfolgreichsten kardiologischen Fachtagungen überhaupt gerechnet werden darf. Vielfältige Innovationen, aktuelle Forschungsergebnisse, Besinnung auf die historischen Wurzeln der Kardiologie und ein Rekordbesuch

kardiologisch interessierter Kolleginnen und Kollegen dokumentieren die inhaltliche Bedeutung und den Rang dieses zentralen kardiovaskulären Kongresses im deutschen Sprachraum.

Prof. Dr. Dr. h. c. Berndt Lüderitz



vorschau

Die 76. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. findet vom **8.–10. April 2010** unter der Leitung von Prof. Dr. Friedrich Wilhelm Mohr, Leipzig, in Mannheim statt.

Einladung

Mehr über CAESAR und CLEOPATRA und zu weiteren spannenden Themen rund um die „KHK-Therapie up to date“ erfahren Sie auf dem

16. Expertentreffen zu PETN am 17. Oktober 2009 in Magdeburg

unter dem Vorsitz von Prof. Dr. med. E. Erdmann, Köln, und Prof. Dr. med. K. Werdan, Halle/S.

Den Ehrengast hat Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h.c. E. Mutschler, Mainz.

Weitere Informationen zum Programm unter www.pentalong.de

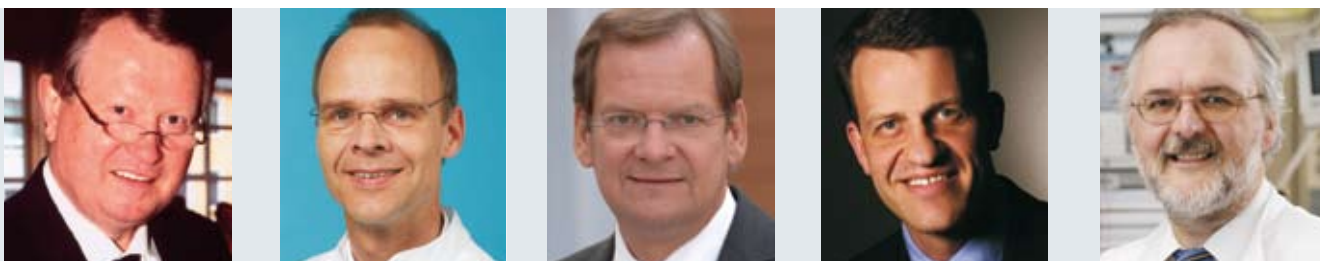


Deutsches Herz-Forschungszentrum

In struktureller Hinsicht stand beim DGK-Kongress die beabsichtigte Gründung eines nationalen Herz-Forschungszentrums – dem Deutschen Krebsforschungszentrum oder dem neuen Demenzforschungszentrum vergleichbar – im Fokus des Interesses. Durch eine Initiative des DGK-Präsidenten Prof. Heusch wurden die Aussichten auf eine themenbezogene staatliche Förderung konkretisiert.

Durch Gespräche mit der Bundesministerin Dr. Annette Schavan und Vernetzung mit dem Max-Delbrück-Zentrum der Helmholtz-Gemeinschaft war dieses ambitionierte Vorhaben „Deutsches Herz-Forschungszentrum“ auf den Weg gebracht worden. Die Auswahl deutscher Exzellenzzentren war in diesem Zusammenhang kontrovers diskutiert worden, sodass der weitere Ablauf der Forschungsinitiative und die Verteilung von Fördermitteln derzeit noch nicht absehbar sind. Das ändert jedoch nichts daran, dass die Institutionalisierung eines deutschen Herz-Forschungszentrums von allen Verantwortungsträgern als höchst wünschenswert angesehen wird.

PETN: auch bei Diabetes eine Option?



Die Referenten des Actavis-Symposiums „Oxidativer Stress und Endothelfunktion“ anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz-Kreislauf-Forschung 2009 in Mannheim: (v. l. n. r.) Prof Dr. med Dr. h.c. Berndt Lüderitz, Prof. Dr. med. Malte Kelm, Prof. Dr. med. Thomas Münzel, Prof. Dr. med. Nikolaus Marx und Prof. Dr. med. Burkhard Göke.

„Endotheliale Dysfunktion und oxidativer Stress sind Hauptfaktoren in der Pathogenese des Diabetes mellitus und kardiovaskulärer Erkrankungen. Die zahlreichen experimentellen Hinweise auf antioxidative Effekte von PETN sind daher ein vielversprechender Ansatzpunkt für die klinische Überprüfung dieses Potenzials auch bei diabetischen Patienten“, so Prof. Thomas Münzel, Mainz. Zur Pathophysiologie der endothelialen Dysfunktion trägt im Wesentlichen vaskulärer oxidativer Stress bei. Hauptrisikofaktoren der endothelialen Dysfunktion sind laut Prof. Berndt Lüderitz, Bonn, das Rauchen, Dyslipoproteinämie, ar-

terielle Hypertonie und insbesondere Diabetes mellitus. Kardiovaskuläre Ereignisse treten bei Patienten mit Diabetes und KHK vier- bis sechsmal häufiger auf. Die Mortalität ist um 65–80% erhöht. Die Folgen der Atherosklerose – akuter Myokardinfarkt und Schlaganfall – sind nach Prof. Nikolaus Marx, Ulm, die Haupttodesursache bei Patienten mit Diabetes mellitus.

Neben Plaquebildung und Ruptur ist oxidativer Stress ein wesentlicher Risikofaktor bei Atherosklerose. Die Hyperglykämie, so Prof. Malte Kelm, Düsseldorf, löse bekanntermaßen eine endotheliale Dysfunktion aus. Auch hier komme dem oxidativen Stress eine maßgebende Rolle zu. Oxidativer Stress könne bei Diabetes Typ 1 und Typ 2 durch verstärkte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) in den Mitochondrien ausgelöst werden.

Nitratresistenz bei Diabetikern besonders stark ausgeprägt


„Das Endothel hat eine Schlüsselrolle und muss als eigenständiges Organ aufgefasst werden“, erläuterte Münzel. Es reguliere die Produktion von vasoaktiven, wachstums- und matrixmodulierenden Substanzen, Tonus und Wachstum der Gefäße, moduliere die Zellmigration, beeinflusse das Wachstum von glatten Muskelzellen und hemme die Thrombozyten- und Monozytenaggregation sowie ihre Adhäsion und Infiltration.

Das Endothel produziert u.a. Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklin (PGI₂). Stickstoff löst die Vasorelaxation der Gefäße aus. Außerdem wirkt er antiaggregatorisch und verhindert so die Freisetzung gefäßverengender Substanzen. Radikalbildende Enzyme produzieren ROS, die NO abbauen und über die Reduktion der

vaskulären NO-Bioverfügbarkeit die endotheliale Dysfunktion auslösen.

NO-Donatoren könnten ebenfalls die Endothelfunktion beeinflussen. Das gelte allerdings nicht für alle Nitrate. Seit wenigen Jahren weiß man, dass die Dauergabe von Nitroglyzerin und die Di- sowie Mononitrate (ISDN, ISMN) durch vermehrte Bildung von Sauerstoffradikalen die Endothelschicht der Gefäße eher schädigen als schützen. Die Ausnahme ist PETN, das das Endothel keineswegs zu schädigen, vielleicht sogar zu schützen scheint, weil es keine Nitratintoleranz in den Gefäßen induziert. Tierexperimentell ist das längst nachgewiesen. Die randomisierte klinische PENTA-Studie, die von der Arbeitsgruppe um Münzel im vergangenen Jahr publiziert wurde, konnte dies belegen.

Inflammation als „common soil“ für Diabetes und Atherosklerose

Als „common soil“ bezeichnete Marx die chronischen Entzündungsprozesse, die an der Pathogenese des Diabetes Typ 2 wie auch der Atherosklerose beteiligt sind. Für ihn ist die Adipositas einer der Hauptfaktoren, die zur steigenden Diabetesinzidenz beitragen. Vor allem viszerales Fettgewebe setzt Zytokine und Mediatoren frei, die zu einer systemischen Entzündungsreaktion mit Wirkung auf Diabetes mellitus, Atherosklerose und Insulinresistenzentstehung führen. Noch vor der eigentlichen Manifestation der Erkrankungen finden sich prädiktive Marker für deren Auftreten. Nach Marx müssen künftige Studien an großen Populationen zeigen, ob Interventionen, die die systemischen Entzündungsreaktionen beeinflussen, das Risiko für Diabetes reduzieren und so die Prognose der Patienten verbessern. 

service



Sie möchten die hier vorgestellten Symposiumsbeiträge der Veranstaltung in Mannheim ausführlicher nachlesen?

„Oxidativer Stress und Endothelfunktion – Brückenschlag zwischen Kardiologie und Diabetologie“

Das neue Booklet ist ab sofort erhältlich oder als PDF downzuladen unter: www.pentalong.de.

Zu diesem Thema zertifizierte Fortbildungspunkte sammeln?

www.cardio-symposium.de

Hier finden Sie Vorträge und Präsentationen aktueller Kongresse, zum Teil als Videoaufzeichnung und mit der Möglichkeit der zertifizierten Fortbildung.

Die Entdeckung des Stethoskops durch R. T. H. Laënnec (1781–1826)

1819 erschien ein epochales Werk, das die Heilkunst von Grund auf veränderte: *DE L'AUSCULTATION MÉDIATE OU TRAITÉ DU DIAGNOSTIC DES MALADIES DES POUMONS ET DU COEUR* (Über die mittelbare Auskultation oder Abhandlung über Diagnostik von Lungen- und Herzkrankheiten) von René Théophile Hyacinthe Laënnec. Die 928 Seiten in zwei Bänden wurden seinerzeit bereits als „New Testament of Medicine“ gefeiert.

Laënnec wurde 1823 in den Olymp der französischen Wissenschaften, das „Collège de France“ als Professor der medizinischen Fakultät von Paris und Chef der Charité und als Chevalier der Ehrenlegion aufgenommen. Er hatte durch die Entdeckung des Stethoskops die Medizin in die Richtung zielführender Analyse und präziser Diagnostik gelenkt – gegenüber der zuvor dominierenden Heilkunst auf der Basis von Vermutungen und obskuren Lehrsätzen.

Berühmte Lehrer ...

Geboren wurde der Sohn eines Advokaten am 17. Februar 1781 in Quimper/Bretagne. Nach dem frühen Tod der Mutter – vermutlich durch Lungentuberkulose – verlässt er Quimper und wächst bei einem Onkel auf. Laënnec erlebt während der Revolutionskriege die Belagerung von Nantes und die Versorgung der Verwundeten. Schon früh fasziniert von der Medizin beginnt er im Alter von 19 Jahren mit der formalen medizinischen Ausbildung an der École de Médecine in Paris. Zu seinen Lehrern gehören bedeutende Persönlichkeiten wie Dupuytren und Corvisart, der Leibarzt Napoleons, der ihn in der nahezu vergessenen Kunst der Perkussion unterweist, die der österreichische Arzt Leopold Auenbrugger bereits 1761 beschrieben hatte.

... + bedeutsame Beobachtung ...

Schon im Altertum hatten sich die Ärzte um die Auskultation (lat. auscultare = horchen) bemüht, vorzugsweise durch Auflegen des Ohres direkt auf Brust oder Rücken des Kranken. Auf diese Weise führte auch Laënnec im Hôpital Necker in Paris seine ärztlichen Untersuchungen durch. Die Er-

findung des Stethoskops durch Laënnec geht auf verschiedene Inspirationen zurück. Im Dezember 1816 sah Laënnec im Park des Louvre zwei Kinder, die ihre Ohren an die Enden eines Holzbalkens legten und sich gegenseitig Klopfzeichen übermittelten.

Die klinische Anwendung dieser Beobachtung ergab sich nach Laënnecs eigenen Worten dadurch, dass er von einer jungen Frau konsultiert wurde, die die Zeichen einer allgemeinen Herzerkrankung aufwies. Aus Gründen der Schicklichkeit war es ihm untersagt, das Ohr direkt auf den Brustkorb der Patientin zu legen. Er rollte vielmehr ein Papierheft eng zusammen, brachte das eine Ende auf die Herzregion und horchte am anderen Ende. Er war ebenso überrascht wie befriedigt, die Herzschlagfolge sehr viel deutlicher zu hören, als es jemals bei unmittelbarem Anlegen des Ohres gelungen war. Die Idee des Stethoskops war geboren!

Der Terminus „Stethoskop“ setzt sich übrigens aus den beiden griechischen Worten Stethos = Brust und skopein = sehen, beobachten zusammen. Andere Begriffe wie „Pectoriloquist“, „Sonometer“ oder „Thoraciloquist“ wurden verworfen.

... = bedeutende Entwicklung

Laënnec konstruierte eine festere Form des Hörrohrs in Form eines Hohlzylinders aus Zedern- oder Ebenholz von 25 cm Länge und 2,5 cm Durchmesser, der sich



Die Statue von E.L. Lequesne in Quimper zeigt Laënnec mit Hörrohr in der Hand.

aus drei Teilen zusammensetzen ließ. Insgesamt drechselte er 3500 Exemplare in drei verschiedenen Modellvarianten. Die Stethoskope verkaufte er günstig gemeinsam mit seinem 1819 in erster Auflage erschienenen Buch – eine antizipatorisch visionäre Marketingidee.

Mithilfe des neuen Instrumentes vernahm man verschiedene Geräusche wie Bronchialatmen, Achselgeräusche sowie Herztöne, diastolische Geräusche und Gallopprhythmus bei Mitralstenose. Laënnec gehört damit neben Harvey und Senac zu den Erstbeschreibern des Vorhofflimmerns, nachdem er die Variation der Herzkontraktion wahrgenommen hatte.

Nach jetziger Kenntnis nicht zutreffend war Laënnecs Interpretation der Herztöne S1 und S2. Er schrieb S1 der ventrikulären Systole und S2 der atrialen Systole zu, wäh-




Auszüge aus Laënnecs Werk „De L'Auscultation Médiate“ und das von ihm selbst gefertigte erste Holzstethoskop.



rend wir heute den atrioventrikulären Klappenschlussston und den ventrikulären Ausflussklappenton unterscheiden.


Laënnecs Entdeckung fand rasche weltweite Anwendung und Anerkennung. Gleichwohl blieben seine naturwissenschaftlichen und pathophysiologischen Vorstellungen nicht unwidersprochen. Insbesondere François Broussais, ein seinerzeit in Paris bedeutender Mediziner, attackierte Laënnec scharf bis hin zu persönlicher Verunglimpfung und öffentlicher Schmähung, die auch von Laënnec entsprechend beantwortet wurde. Allen Anfeindungen zum Trotz gewann Laënnec zunehmend an Ansehen und Wertschätzung. Er auskultierte den Brustkorb von Madame de Staël ebenso wie von Chateaubriand und verschiedenen Kardinälen.

Als er sein Ende nahen sah – am 9. Juni 1826 glaubte er, nur mehr eine Woche zu leben – zog sich Laënnec in sein Haus in Kerlouarnec zurück. Tatsächlich verstarb er am 13. August 1826 an Lungentuberkulose, der Krankheit, zu deren Diagnose er so unendlich viel beigetragen hatte. Er liegt begraben auf dem Friedhof von Ploaré bei Donarnenez, nicht weit entfernt von seinem Geburtsort Quimper.

Laënnec verstarb hochgeehrt: Gedenktafeln an seinem ehemaligen Geburtshaus und an seinem letzten Wohnort zeugen davon ebenso wie Statuen in Quimper am Platz der Kathedrale und im Centre Hôpitalier in Quimper. Mehrere Krankenhäuser, u.a. das neue Klinikum in Quimper, tragen seinen Namen. Seine Erfindung des Stethoskops gilt in aller Welt als unentbehrliches Accessoire jeden Arztes und wurde zum Symbol der ärztlichen Tätigkeit schlechthin. 

Prof. Dr. Dr. h. c. Berndt Lüderitz


Auszeichnung für besondere Servicequalität

 Für die die besondere Qualität seiner Serviceleistungen wurde jetzt das Langenfelder Pharmaunternehmen Actavis Deutschland ausgezeichnet. Mit herausragenden Leistungen im Servicebereich will Actavis sich laut Geschäftsführer Thomas Heinemann von anderen Generikaunternehmen abheben. „Günstige Preise allein sind heute nicht mehr ausreichend!“

Zertifiziert wurde nicht nur die Qualität der Serviceleistungen des Unternehmens im Ganzen. Zusätzlich wurden die Pharmazeutika Pentalong®, Nitrangin®-Pumpspray, Fentanyl-Actavis, Ginkgo-Actavis, das apothekenexklusive ABITIMA (Dermatika) sowie das Sicherheitstransportsystem ONCOGUARD für onkologische Arzneispezialitäten mit dem Innovationspreis für besondere Servicequalität ausgezeichnet. Verliehen wird die Auszeichnung für be-

sondere Informations-, Handlings- und sonstige zusätzliche Leistungen im Umfeld eines Produktes. Zertifiziert werden diese Leistungen von der Gesellschaft für Service- und Produktqualität (GSPQ e.V., www.gspq.de) in St. Augustin. Die Gesellschaft konzentriert sich derzeit auf die Branchen Banken und Finanzdienstleistungen sowie Gesundheitswesen.

Zur Gesamtbewertung als Unternehmen mit besonderer Servicequalität führte die Beurteilung durch Actavis-Kunden über einen längeren Zeitraum.

Ärzten und Apotheken bietet Actavis jetzt exklusiv als besonderen Service die Möglichkeit, die eigenen Serviceleistungen von der GSPQ e.V. zertifizieren zu lassen. Ansprechpartner hierfür sind die Mitarbeiter des Arzt- bzw. Apotheken-Außendienstes des Unternehmens. 

Neu: Band 25 der PETN-Schriftenreihe erschienen

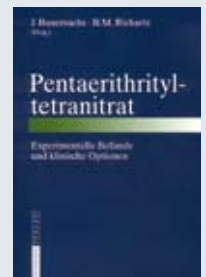
Der neue Band der PETN-Schriftenreihe „Pentaerithryltetranitrat – Experimentelle Befunde und klinische Optionen“ wurde von Prof. Dr. Johann Bauersachs, Würzburg, und PD Dr. Barbara M. Richartz, München, herausgegeben.

Diese Ausgabe beschäftigt sich mit neuen Aspekten der Nitrattherapie aus klinischer und experimenteller Sicht, die im Mittelpunkt des 14. PETN-Expertentreffens in Eisenach standen. Dabei ging es nicht nur um die Ursachen der Nitratintoleranz, sondern auch um neue Erkenntnisse zur Wirkung von Pentaerithryltetranitrat (PETN, Pentalong®).

Die Nitratintoleranz ist, wie Arbeiten von Prof. Andreas Daiber vermuten lassen, auf eine erhöhte Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) zurückzuführen. Eine Wirkung, die bei ISDN, nicht aber bei PETN beobachtet wird und die zu einer Verminderung von endothelialen Progenitorzellen (EPC) führt. PETN dagegen verbessert, laut Prof. Johann Bauersachs und Dr. Thomas Thum aus Würzburg, sowohl die Anzahl als auch die Funktion dieser zirkulierenden Zellen.

Keineswegs handelt es sich bei den Nitraten um eine homogene Wirkstoffklasse, wie Dr. Tommaso Gori aus Siena anhand seiner Befunde zur sogenannten ischämischen Präkonditionierung zeigte. Hierdurch ergebe sich für PETN ein relevanter Therapievorteil bei der Prophylaxe der Angina pectoris.

Der 25. Band der PETN-Schriftenreihe ist im Buchhandel (ISBN 978-3-7985-1884-1) oder bei Actavis erhältlich.



Impressum

Herz AS 2/2009 September · Beilage in der Zeitschrift HERZ Nr. 6/2009 · Redaktion: Dr. med. Dirk Stalleicken, Langenfeld, Marietta Rausch, Leichlingen, Dr. rer. nat. Carin Szostek, München · Ständige Mitarbeiter: Prof. em. Dr. med. Dr. h.c. Berndt Lüderitz, Bonn, Dr. med. Jochen Aumiller, München · Layout/Herstellung: Maren Krapp · Leitung Medical Communication: Ulrich Huber (verantwortlich) · © Urban & Vogel GmbH, München, September 2009 · Auflage: xxxxx · Druck: xxxxx · Herausgeber: Actavis Deutschland GmbH & Co. KG, Elisabeth-Seibert-Str. 1, 40764 Langenfeld