



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Klinik und Poliklinik für
Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
des Klinikums rechts der Isar
(Direktor: Prof. Dr. H. A. Bier)



Evaluation einer Methode zur Messung der vaskulären Aktivität von Bradykinin bei Patienten mit Angiotensin- Converting-Enzyme-(ACE)-Hemmer-Therapie

Franziska Anna- Maria Kreutzer

Vollständiger Abdruck der
von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Zahnheilkunde

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. M. Bas (schriftliche Beurteilung)
2. Prof. Dr. K.-L. Laugwitz (mündliche Prüfung)
3. Prof. Dr. H. A. Bier (schriftliche Beurteilung)
4. Priv.-Doz. Dr. A. Knopf (mündliche Prüfung)

Die Dissertation wurde am 05.07.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 01.08.2018 angenommen.

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition des Angioödems	1
1.2	Pathophysiologie des Angioödems	1
1.3	Bradykininrezeptoren	3
1.4	Bradykininwirkungen	4
1.5	Bradykinin-induzierte Angioödeme	5
1.5.1	Hereditäres Angioödem	5
1.5.2	Triggerfaktoren	7
1.5.3	Iatrogene Bradykinin-induzierte Angioödeme	7
1.5.4	ACE-Hemmer-induzierte Angioödeme	8
1.5.5	AT1-Blocker-induzierte Angioödeme	9
1.5.6	Renin-Inhibitor-induzierte Angioödeme	10
1.5.7	Das erworbene Angioödem	10
1.6	Histamin-induzierte Angioödeme	11
1.6.1	Histaminstoffwechsel	11
1.6.2	Formen der Histamin-induzierten Angioödeme	12
1.6.2.1	Urtikaria	12
1.6.2.2	Pseudoallergische Angioödeme	15
2	Problem, Fragestellung und Ziel der Arbeit	17
2.1	Ungelöste Probleme	17

2.2	Fragestellung der Untersuchung	17
3	Material und Methode	19
3.1	Patientenkollektiv	19
3.2	Rationale der Studie	19
3.3	Ein- und Ausschlusskriterien	20
3.4	Klinische Blutuntersuchungen	21
3.5	Molekularbiologische Bearbeitung der Blutproben	22
3.5.1	Immunoassay Kit für 6-Keto Prostaglandin F1α	22
3.5.2	Thromboxan B₂ EIA Kit	24
3.5.3	ACE Aktivitätsbestimmung	25
3.6	Datenverarbeitung und statistische Auswertung	26
4	Ergebnisse	27
4.1	Epidemiologie	27
4.1.1	Geschlechts- und Altersverteilung	27
4.1.2	Diagnoseverteilung und Begleiterkrankungen	28
4.1.3	Therapiemaßnahmen	28
4.2	Routine-Labordiagnostik	28
4.3	Molekularbiologische Untersuchungen	28
4.3.1	6-keto PGF_{1α}	28
4.3.2	Thromboxan B₂	31
4.3.3	ACE	32

5	Diskussion	35
6	Zusammenfassung	45
7	Literaturverzeichnis	47
8	Anhang	56
9	Danksagung	60

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1-1	ACE-Hemmer induziertes Angioödem der Zunge und des Kehlkopfes.....	1
Abb. 1-2	Kennzeichen eines Angioödems im Vergleich zur Urtikaria	2
Abb. 1-3	Wirkungsweise des ACE-Hemmers.....	8
Abb. 1-4	Hauptabbauwege von Histamin.....	12
Abb. 3-1	Interaktion des Bradykinins mit dem Arachidonsäuresystem	19
Abb. 3-2	Schematische Darstellung des Reaktionsprinzips des EIA	24
Abb. 4-1	Altersverteilung im Patientenkollektiv	27
Abb. 4-2	Konzentration des Serum-Prostaglandins zu den verschiedenen Versuchsmesszeitpunkten.....	29
Abb. 4-3	Konzentration des Serum-Prostaglandins der männlichen Probanden zu den verschiedenen Versuchszeitpunkten.....	29
Abb. 4-4	Konzentration des Serum-Prostaglandins der weiblichen Probanden zu den verschiedenen Versuchszeitpunkten.....	29
Abb. 4-5	Konzentration des Serum-Prostaglandins zu den verschiedenen Versuchsmesszeitpunkten unter einer Ramipril Konzentration von 5mg	30
Abb. 4-6	Konzentration des Serum-Prostaglandins zu den verschiedenen Versuchsmesszeitpunkten unter einer Ramipril Konzentration von 10mg	30
Abb. 4-7	Konzentration des Serum- Thromboxans zu den verschiedenen Versuchsmesszeitpunkten.....	31
Abb. 4-8	Konzentration des Serum- Thromboxans der männlichen Probanden zu den verschiedenen Versuchszeitpunkten.....	31
Abb. 4-9	Konzentration des Serum- Thromboxans der weiblichen Probanden zu den verschiedenen Versuchszeitpunkten	31
Abb. 4-10	Konzentration des Serum-Thromboxans zu den verschiedenen Versuchsmesszeitpunkten unter einer Ramipril Konzentration von 5mg	32
Abb. 4-11	Konzentration des Serum- Thromboxans zu den verschiedenen Versuchsmesszeitpunkten unter einer Ramipril Konzentration von 10mg	32

Abb. 4-12	Konzentration des Serum-ACE zu den verschiedenen Versuchsmesszeitpunkten.....	33
Abb. 4-13	Konzentration des Serum-ACE der männlichen Probanden zu den verschiedenen Versuchszeitpunkten	33
Abb. 4-14	Konzentration des Serum-ACE der weiblichen Probanden zu den verschiedenen Versuchszeitpunkten	33
Abb. 4-15	Konzentration des Serum-ACE zu den verschiedenen Versuchsmesszeitpunkten unter einer Ramipril Konzentration von 5mg	34
Abb. 4-16	Konzentration des Serum-ACE zu den verschiedenen Versuchsmesszeitpunkten unter einer Ramipril Konzentration von 10mg	34

Tabellenverzeichnis

Tab. 1-1	Einteilung der Bradykinin-induzierten Angioödeme	11
Tab. 1-2	Klassifikation der Urtikariaerkrankungen	13
Tab. 3-1	Ein- und Ausschlusskriterien für das Patientenkollektive.....	21
Tab. 4-1	Gruppenverteilung hinsichtlich der Dosierung des Ramiprils	28
Tab. 8-1	Laborwerte	56
Tab. 8-2	Messwerte Prostaglandin, ACE und Thromboxan	57
Tab. 8-3	Quartilenberechnung	58
Tab. 8-4	Prozentuale Darstellung der Quartilenverteilung	59

1 Einleitung

1.1 Definition des Angioödems

Unter dem Begriff „Angioödem“ versteht man eine ödematöse Schwellung der Subkutis und/oder der Submukosa. Im Bereich der oberen Atem-Schluckstraße kann dies zu einer lebensbedrohlichen Verlegung der Atemwege führen. (Bas, Hoffmann, & Kojda, 2006).

1.2 Pathophysiologie des Angioödems

Das Angioödem ist eine ödematöse Schwellung tieferer Gewebeschichten, die sowohl die Haut als auch die Schleimhäute betreffen kann (Abb. 1-1).



Abb. 1-1 ACE-Hemmer induziertes Angioödem der Zunge und des Kehlkopfes
(Bas, 2016)

Bei Manifestationen im Bereich der Luftwege kann es die Atmung beeinträchtigen und in seltenen Fällen sogar zum Erstickungstod führen (Bas et al., 2006). Prinzipiell können Angioödeme in allergische (Urtikaria) und nicht-allergische Angioödeme unterteilt werden (Bas et al., 2007). Typisch für Letztere ist, im Gegensatz zur allergischen Urtikaria, das Fehlen von Hautrötung und vor allem Juckreiz. Während bei der allergischen Urtikaria der Mediator Histamin pathophysiologisch im Vordergrund steht, werden nicht-allergische Angioödeme hauptsächlich durch die Wirkungen des Mediators Bradykinin vermittelt (Abb. 1-2) (Bas, 2016).

Urtikaria

Hautrötung und Juckreiz

Quaddelbildung

Akut- oder chronisch-rezidivierend

Haut -ohne feste Lokalisation-

Ödeme eher oberflächlich

Gute Wirkung von Cortison und Antihistaminika



Angioödem

Fehlen von Hautrötung und Juckreiz

HAE: Positive Familienanamnese

ACEH AE: Positive Medikamenten-Anamnese

Tiefer gelegene Haut und Schleimhäute betroffen

Keine Wirkung von Cortison und Antihistaminika



Abb. 1-2 Kennzeichen eines Angioödems im Vergleich zur Urtikaria
(Bas, 2016)

Dieser Unterschied ist entscheidend für eine rational begründete Therapie der Erkrankung. Ein gesondertes Problem stellt die chronische Urtikaria dar. Angioödeme, die sich im Verlauf dieser Erkrankung entwickeln können, zeigen nur in 10 % der Fälle eine allergische Genese (Kaplan & Greaves, 2009; Maurer & Grabbe, 2008). Aus diesem Grund sprechen solche Angioödeme auf anti-allergische Standardtherapien wie Antihistaminika und Corticosteroide nur selten an. Bei fehlender Hautrötung oder Juckreiz lassen sich die auf einer chronischen Urtikaria beruhenden Angioödeme klinisch kaum von nicht-allergischen Angioödemem unterscheiden. Diese Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung führen oft dazu, dass Patienten nicht adäquat behandelt werden. Bradykinin-induzierte Angioödeme beruhen entweder auf einer vermehrten Bradykinin-Bildung oder auf einem gehemmten Bradykinin-Abbau. Bradykinin ist ein Nonapeptid, welches innerhalb des Kallikrein-Kinin-Systems physiologisch gebildet wird. Die Geschichte der Entdeckung des Kallikrein-Kinin-Systems reicht über 100 Jahre zurück, als Abelous und Bardier die blutdrucksenkende Wirkung des Urins entdeckten (McDowell, Coleman, & Ferner, 2006). Kinine sind pharmakologisch aktive Peptide, die durch Kallikrein aus Kininogenen abgespalten

und in Körperflüssigkeiten und Gewebe abgegeben werden. Im Gegensatz dazu fungiert der C1-Inhibitor (C1-INH) als endogener Kallikreininhibitor und bremst auf diese Weise die Kininsynthese. Zur Familie der Kinine gehören neben Bradykinin auch Kallidin und Methionyl-Lysyl-Bradykinin. Letztere werden durch Aminopeptidasen, die sich im Plasma und Urin befinden, sehr schnell zu Bradykinin umgewandelt (Bas, 2016; Sharma, 1990).

Das Kallikrein-Kinin-System ist eng mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) verbunden und antagonisiert teilweise dessen Wirkungen. Die funktionelle Kopplung zwischen diesen beiden Systemen beruht auf der Unspezifität des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE), das einerseits Angiotensin II bildet und andererseits Kinine wie Bradykinin oder Substanz P zu inaktiven Metaboliten degradiert (H. Y. Yang, Erdos, & Levin, 1970, 1971). Neben ACE sind noch weitere Proteasen (Aminopeptidase P, Dipeptidylpeptidase IV, Carboxpeptidase N) am Bradykininabbau beteiligt. Werden diese Enzyme zusätzlich zum ACE gehemmt, ist von einer weiteren Steigerung der Bradykininkonzentration in Plasma und Gewebe auszugehen (Adam et al., 2002; Bas, 2016; Lefebvre et al., 2002; Nussberger et al., 1998).

1.3 Bradykininrezeptoren

Bradykininrezeptoren sind ubiquitär auf der Zelloberfläche lokalisierte, G-Proteingekoppelte Rezeptoren. Bis jetzt konnten zwei Rezeptor-Subtypen identifiziert werden, die Bradykinin-Rezeptor Typen 1 (BKR-1) und 2 (BKR-2). Sie weisen unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften auf (Hess, Borkowski, Young, Strader, & Ransom, 1992; McEachern et al., 1991; Menke et al., 1994; D. Regoli & Barabe, 1980; D. Regoli, Rhaleb, Drapeau, & Dion, 1990; Roberts, 1989; Vavrek & Stewart, 1985). Das menschliche Gen für BKR-2 wurde auf Chromosom 14q32 lokalisiert (Ma et al., 1994), wohingegen sich BKR-1 auf Chromosom 14q32.1-q32.2 befindet (Chai et al., 1996). Die Aminosäuresequenzen von BKR-1 und BKR-2 weisen eine nur 36 %ige Homologie auf (Menke et al., 1994). BKR-1 wird von vielen Organen als Reaktion auf Gewebeverletzungen de novo synthetisiert, während BKR-2 in aller Regel konstitutiv exprimiert wird (Bas, 2016; Bhoola, Figueroa, & Worthy, 1992; Chai et al., 1996; D. C. Regoli, Marceau, & Lavigne, 1981).

1.4 Bradykininwirkungen

Die Entdeckung verschiedener selektiver Antagonisten von BKR-1 und BKR-2 hat in den 80er Jahren wegweisende funktionelle Untersuchungen zur Rolle der Kinine erlaubt (D. Regoli & Barabe, 1980). Kürzlich hat die Entwicklung von C1-INH und BKR-2-transgenen Mäusen wichtige Erkenntnisse über die Rolle der Kinine in vivo erbracht (Han, MacFarlane, Mulligan, Scafidi, & Davis, 2002; Madeddu et al., 1999). So konnte unter anderem die Wirkung von Bradykinin auf die Gefäßpermeabilität durch gezielte Inhibition von C1-INH nachgewiesen werden (Han et al., 2002). Schon vorher konnte gezeigt werden, dass Bradykinin periphere und koronare Arterien dilatiert, dass es den arteriellen Blutdruck bei normotensiven Tieren senken kann und dass es antithrombogene, antiproliferative und antifibrinogene Wirkungen besitzt (Bas, 2016; Bhoola et al., 1992; Duchene et al., 2002; Ellis et al., 1987; Groves, Kurz, Just, & Drexler, 1995; Hall, 1992; Marceau & Regoli, 2004).

Die kardiovaskulären Wirkungen von Bradykinin werden nach heutigem Verständnis hauptsächlich durch die Aktivierung von BKR-2 auf Endothelzellen vermittelt, wodurch es zu einer Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO), Prostaglandine PGI₂ und des Gewebefibrinolyseaktivators kommt (Busse & Fleming, 2003; D. Smith, Gilbert, & Owen, 1985). Es wurde auch gezeigt, dass Bradykinin am kardioprotektiven Effekt des „preconditioning“ bei der myokardialen Ischämie bzw. beim Reperfusionsschaden beteiligt ist (Giannella, Mochmann, & Levi, 1997). Bradykinin kann die Infarktgröße vermindern (Leesar, Stoddard, Manchikalapudi, & Bolli, 1999; Zhu et al., 1995) und das Wachstum von Kardiomyozyten behindern (Maestri et al., 2003; Ritchie, Marsh, Lancaster, Diglio, & Schiebinger, 1998). Außerdem können Kinine die glatte Bronchialmuskulatur konstringieren (Fuller, Dixon, Cuss, & Barnes, 1987), was nahelegt, dass der durch ACE-Hemmer induzierte trockene Husten über Bradykinin und auch Substanz P vermittelt wird (Mukae et al., 2000; Tsukagoshi, Sun, Kwon, Barnes, & Chung, 1995). Überdies kann die lokale Akkumulation von Bradykinin proinflammatorische Peptide aktivieren und lokal Histamin freisetzen, was zur Überempfindlichkeit des Hustenreflexes führen könnte (Hulsmann, Raatgeep, Saxena, Kerrebijn, & de Jongste, 1994). Schließlich ließ sich nachweisen, dass Bradykinin die Insulinausschüttung aus der pankreatischen B-Zelle steigert. Diese Wirkung wird durch die Steigerung der intrazellulären Kalziumantwort auf eine Hyperglykämie vermittelt (Damas, Bourdon, & Lefebvre, 1999; C. Yang & Hsu, 1997). Bradykinin

erhöht auch den insulinabhängigen Glukosetransport (Duka et al., 2001). Weitere Untersuchungen ergaben, dass lokal freigesetztes Bradykinin unabhängig von der Insulinsekretion die Aufnahme und die Verfügbarkeit von Glukose an Zielgeweben steigert (Kishi et al., 1998; Rett, Wicklmayr, & Dietze, 1990). Diese Befunde machen wahrscheinlich, dass die verminderte Degradation von Bradykinin an den günstigen Eigenschaften der ACE-Hemmer bei kardiovaskulär erkrankten Patienten beteiligt ist. Hierzu zählt beispielsweise auch die Verringerung Diabetes-bedingter Folgeschäden oder die Verhinderung neuer Fälle von Typ-2- Diabetes mellitus (Bas, 2016; Yusuf et al., 2000).

1.5 Bradykinin-induzierte Angioödeme

1.5.1 Hereditäres Angioödem

Im Jahr 1882 beschrieb Heinrich Irenäus Quincke ein akutes und klar umschriebenes Ödem. Obwohl ein solches Ödem bereits aus früheren Fallbeschreibungen bekannt war, war es doch der Verdienst von Quincke, dieses Krankheitsbild akkurat beschrieben und es von der Urtikaria abgegrenzt zu haben (Goring et al., 1998). Heute ist das sogenannte Quincke Ödem ein Synonym für das Angioödem und als Oberbegriff noch gebräuchlich zur Beschreibung eines umschriebenen Ödems ohne Urtikaria und/oder Pruritus (Bas, 2016).

Nach heutigem Verständnis spielt ein Mangel an der Serinprotease C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH), der durch einen genetischen Defekt bedingt ist, eine ursächliche Rolle bei der Entstehung des HAE (Agostoni et al., 2004). Dadurch kommt es zu einer Reihe von Veränderungen innerhalb des Komplementsystems, die auch diagnostische Bedeutung haben. Ganz wesentlich ist, dass durch den C1-INH-Mangel eine wichtige physiologische Bremse für die Bildung von Bradykinin ausfällt, denn C1-INH ist ein endogener Inhibitor des Kallikreins. Die deutliche Verminderung der Aktivität des C1-Esterase-Inhibitors (C1-INH) führt demnach zu einer vermehrten Bradykininbildung. Das menschliche C1-INH-Gen wurde auf Chromosom 11 gefunden (11q12-q13.1) (Duchene et al., 2002). Es wurden zwei Varianten des HAE beschrieben: HAE Typ 1 mit vermindertem C1-INH-Spiegel und defizitärer Funktion (85 % aller Fälle) – und HAE Typ 2 mit normaler Proteinkonzentration aber funktionalem Defizit (15 % aller Fälle). Es handelt sich um einen heterozygot, autosomal dominanten Erbgang mit einer Inzidenz von 1:50.000, unabhängig von Ethnie oder Geschlecht (Kaplan & Greaves, 2005). Als weitere Ursache eines autosomal dominant vererbten, hereditären

Angioödems wurden 2006 Mutationen in Exon 9 des F12-Gens beschrieben, die an Aminosäure-Position 309 des Gerinnungsfaktors XII zum Ersatz eines Threonins durch Lysin oder Arginin führen (Blanch et al., 2006). Folge dieser aktivierenden Mutationen ist wie beim klassischen HAE Typ 1 und 2 eine gesteigerte Kinin-Produktion infolge einer gesteigerten enzymatischen Aktivität des Gerinnungsfaktors XII. Aktivierter Faktor XIIa wandelt Präkallikrein in Kallikrein um, welches wiederum die Umsetzung von „high molecular weight kininogen“ (HMWK) zu Bradykinin beschleunigt. Die Erkrankung trifft in einer Familie zumeist nur Frauen, und die Einnahme von Östrogenen ist ein wesentlicher präzipitierender Faktor. Dies lässt sich dadurch erklären, dass der Gerinnungsfaktor XII Östrogen-abhängig synthetisiert wird. Dementsprechend sind Frauen, die östrogenhaltige Medikamente wie z.B. die „Pille“ einnehmen oder schwanger sind, besonders gefährdet sind, weil sie neben der aktivierenden Mutation zusätzlich erhöhte Faktor XII-Serumkonzentrationen aufweisen. Sehr vereinzelt sind auch betroffene Männer identifiziert worden, deren Attacken aber seltener und weniger ausgeprägt waren. Die häufigsten Symptome der Patienten mit einem HAE Typ 3 sind Schwellungen des Gesichts (93 %) und der Zunge (54 %) sowie abdominelle Schmerzattacken (50 %). Larynx (25 %)- und Uvula-Ödeme (21 %) werden ebenfalls gehäuft beobachtet (Bork, Fischer, & Dewald, 2003). Die quantitativen und funktionellen Werte des C1-Esterase-Inhibitors sind jedoch im Gegensatz zum Typ 1 bzw. 2 normal. Allerdings lassen sich nur bei einem Teil dieser Patienten Mutationen in Exon 9 des F12-Gens nachweisen. Deshalb muss man davon ausgehen, dass es weitere, bislang unbekannte genetische Ursachen für diesen Subtyp geben muss. Kürzlich wurde der erste Fall eines homozygoten C1-INH-Mangels mit einer Mutation c.1576T>G berichtet (Blanch et al., 2006). Bei Mäusen führte die gezielte Unterbrechung der C1-INH-Wirkung zu erhöhter Gefäßpermeabilität, die durch Behandlung mit humanem Plasma-Pool C1-INH reversibel war (Han et al., 2002). Andere Befunde, die an diesem transgenen Maus-Stamm erhoben wurden, erbrachten weitere überzeugende Beweise für eine wesentliche Beteiligung von BKR-2 an der Pathogenese des Angioödems. So ließ sich beispielsweise die gesteigerte Gefäßpermeabilität durch Behandlung mit dem BKR-2-Antagonisten Icatibant drastisch reduzieren (Bas, 2016).

1.5.2 Triggerfaktoren

Patienten mit HAE berichten über eine Vielzahl von Faktoren, die bei ihnen Angioödem-Anfälle ausgelöst haben. Dazu zählen Kälteexposition, mechanisches Trauma (z.B. Gewebekompression, langes Sitzen oder Stehen), spezielle Nahrungsmittel (z.B. Eier, Alkohol), Infektionen, Begleiterkrankungen, Kontakt zu Pestiziden oder anderen Chemikalien, Aufregung, Stress und bestimmte Medikamente wie ACE-Hemmer und Östrogene (Agostoni et al., 2004). Diese eher anekdotischen Berichte wurden jedoch niemals systematisch aufgearbeitet und scheinen doch eher von individuellen Patientenmerkmalen geprägt zu sein. Eine Ausnahme bildet allerdings die Einnahme von östrogenhaltigen Kontrazeptiva und von Östrogenpräparaten zur Hormonersatztherapie. Es konnte gezeigt werden, dass einige HAE-Patientinnen auf eine Erhöhung des Serumöstrogens im Verlauf des Menstruationszyklus, während einer Schwangerschaft oder bedingt durch Kontrazeptiva oder postmenopausale Hormonersatztherapie mit einer erhöhten Anfallsfrequenz reagieren (Bork et al., 2003; Bouillet, Ponard, Drouet, Jullien, & Massot, 2003). Andere Wissenschaftler fanden ähnliche Fälle bei Männern und Frauen, die unter anti-androgener Therapie mit Cyproteron standen (Pichler, Lehner, & Spath, 1989). Auch Pharmaka, die den Abbau von Bradykinin hemmen, können zu einer Verstärkung der Anfallsfrequenz führen – deshalb sind ACE-Hemmer bei HAE-Patienten kontraindiziert (Agostoni et al., 1999; Bas, 2016; Berkun & Shalit, 2001).

1.5.3 Iatrogene Bradykinin-induzierte Angioödeme

Der häufigste Grund für das Auftreten von Bradykinin-induzierten Angioödemem ist die Einnahme von Pharmaka, die zu einer Hemmung des Abbaus von Bradykinin führen. Hierzu zählen nicht nur ACE-Hemmer wie Enalapril, sondern auch AT1-Blocker wie Losartan und der Renin-Inhibitor Aliskiren. Die durch diese Medikamentengruppen induzierte Verminderung des Abbaus von Bradykinin stellt bei der Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen einen erwünschten Effekt dar. Allerdings muss davon ausgegangen werden, dass ACE-Hemmer einen stärkeren Hemmeffekt auf den Bradykininabbau haben als die anderen Substanzgruppen (Bas, 2016).

Wirkungsweise des ACEH

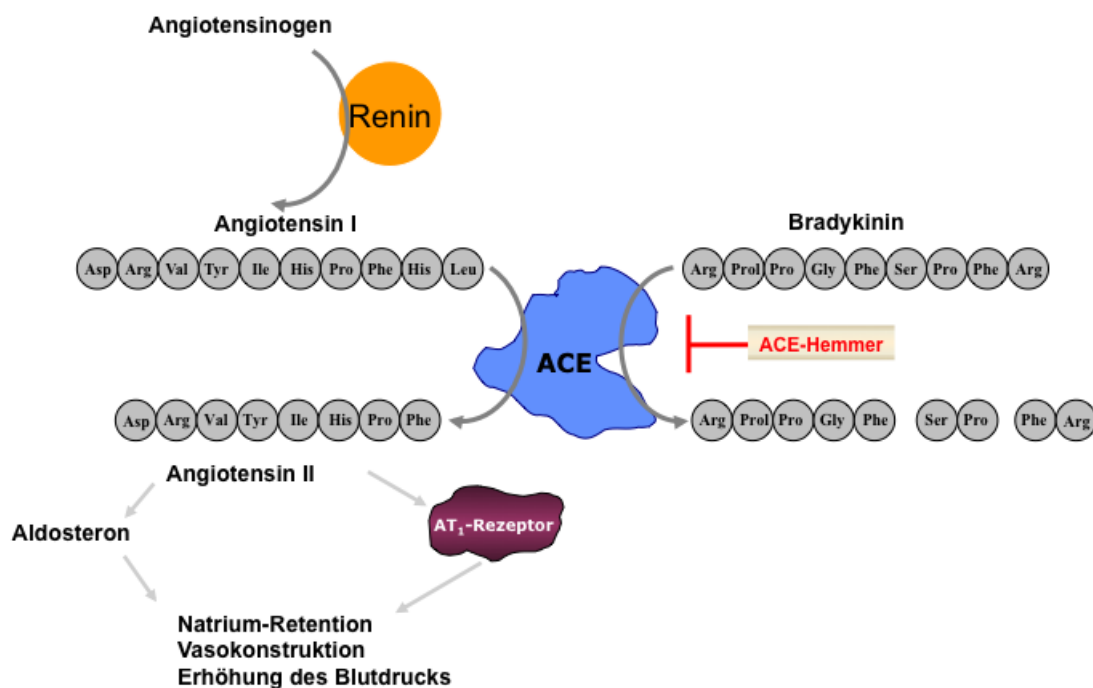


Abb. 1-3 Wirkungsweise des ACE-Hemmers
(Bas, 2016)

1.5.4 ACE-Hemmer-induzierte Angioödem

Ein Charakteristikum der ACE-Hemmer (ACEH)-induzierten-Angioödem liegt in der regelmäßigen Manifestation im Bereich der Luftwege. Schwellungen im Kopf- und Halsbereich, insbesondere im Pharynx und Larynx, machen oft eine mehrtägige stationäre und zum Teil Intensivbehandlung erforderlich (Bas, 2016).

Die Inzidenz der ACEH-induzierten Angioödem variierte in verschiedenen Untersuchungen, wahrscheinlich aufgrund ethnischer Unterschiede. So wurde bei kaukasischen Weißen eine Inzidenz des ACEH-induzierten Angioödems von 0,1-0,7 % (Agostoni et al., 2004; Agostoni & Cicardi, 2001; Bas et al., 2006; Kaplan & Greaves, 2005; Messerli & Nussberger, 2000) beschrieben, wohingegen die Anfälligkeit bei farbigen Amerikanern viel höher war (Gainer, Nadeau, Ryder, & Brown, 1996). Eine aktuelle Metaanalyse der Nebenwirkungen von Medikamenten zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen zeigte bei diesen Patienten ein 3-fach höheres relatives Risiko für die Manifestation eines ACEH-induzierten Angioödems im Vergleich zu weißen Amerikanern (McDowell et al., 2006). Bei den ca. 7 Millionen mit einem ACEH behandelten Patienten in Deutschland und einer vermuteten Angioödem-Rate von 0,3-0,5 % müssen jährlich rund 20.000 bis 35.000 Fälle erwartet werden.

Rein rechnerisch beträgt die Inzidenz dann 1:4.000. Dies bedeutet, dass ACEH-induzierte Angioödeme sehr viel häufiger vorkommen als das HAE (Pfeffer et al., 2003). Werden neben dem ACE noch weitere Enzyme gehemmt, die den Bradykininabbau katalysieren, dann ist von einer noch höheren Plasma-Bradykininkonzentration auszugehen (Adam et al., 2002; Lefebvre et al., 2002; Nussberger et al., 1998). Dieser Effekt zeigte sich eindrucksvoll beim Omapatrilat, das neben ACE noch die neutrale Endopeptidase hemmt. Während der klinischen Prüfphase zeigte der Vergleich zum ACE-Hemmer Enalapril ein mehr als 3-fach häufigeres Auftreten von Angioödem (2,17 % versus 0,68 %), weshalb die Zulassung dieses Präparates nicht weiter verfolgt wurde (Bas, 2016; Hulsmann et al., 1994).

1.5.5 AT1-Blocker-induzierte Angioödeme

AT1-Blocker rufen seltener ein Angioödem hervor als ACE-Hemmer (Agostoni & Cicardi, 2001; Pfeffer et al., 2003). In der VALIANT Studie wurden jeweils ca. 4.900 Patienten für zwei Jahre mit Valsartan, Captopril oder Valsartan plus Captopril behandelt. Während in der Valsartan-Gruppe 0,2 % der Patienten ein Angioödem entwickelten, kam es in den beiden anderen Gruppen bei jeweils 0,5 % der Patienten zu dieser Nebenwirkung. Jedoch erscheint es mit Blick auf den Wirkungsmechanismus zunächst überraschend, dass auch dieses Angioödem durch Bradykinin verursacht wird. Auch die Tatsache, dass die kombinierte Gabe von Valsartan und Captopril nicht mehr Angioödeme auslöste als Captopril allein, könnte gegen eine Beteiligung sprechen. Dennoch ließ sich kürzlich im Rahmen einer klinischen Studie zeigen, dass AT1-Blocker bei hypertensiven Patienten den Bradykininspiegel erhöhen (Campbell, Krum, & Esler, 2005; Kostis et al., 2004). Die Blutspiegel von Angiotensin II steigen bei Behandlung mit AT1-Blockern, weil diese Medikamente den physiologischen Rückkopplungsmechanismus unterbrechen, der die Angiotensin-II Synthese über die Ausschüttung von Renin reguliert (Goodfriend, Elliott, & Catt, 1996). Gleichzeitig sind auch alle AT-Typ-1-Rezeptoren blockiert, was die Möglichkeit schafft, dass vermehrt AT-Typ-2-Rezeptoren durch Angiotensin II aktiviert werden. In diesem Zusammenhang erscheint es wichtig zu erwähnen, dass die Stimulation von AT-Typ-2-Rezeptoren über einen bislang unbekanntem Mechanismus zu einer Hemmung der ACE-Aktivität führt (Hiyoshi, Yayama, Takano, & Okamoto, 2004). Daher könnte der nach AT1-Blockern von Campbell et al. beobachtete Anstieg der

Bradykininkonzentration im Plasma auf einer Hemmung des Bradykininabbaus beruhen (Campbell et al., 2005). Auf der Basis früherer Tierexperimente sind allerdings weitere Untersuchungen zur Untermauerung der o.g. Hypothese nötig (Gohlke, Pees, & Unger, 1998). Eigentlich sollten AT1-Blocker bei Patienten, die schon einmal ein ACE-Hemmer-induziertes Angioödem erlebt haben, nicht eingesetzt werden (Bas, 2016; Hellebrand, Kojda, Hoffmann, & Bas, 2006).

1.5.6 Renin-Inhibitor-induzierte Angioödeme

Eine weitere pharmakologische Alternative, in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System einzugreifen, ist der noch relativ neue Renin-Inhibitor Aliskiren, der ebenfalls für die Behandlung der Hypertonie zugelassen ist. Die Inhibition von Renin führt weder zu einer direkten Hemmung des ACE noch zu einer verstärkten Aktivierung von AT Typ-2-Rezeptoren und damit vermutlich nicht zu einer Steigerung der Bradykininkonzentration im Plasma. Allerdings zeigte Aliskiren in der Zulassungsstudie keine Überlegenheit gegenüber ACEH oder Sartanen (Oparil, Yarows, Patel, Fang, et al., 2007; Oparil, Yarows, Patel, Zhang, & Satlin, 2007; Solomon et al., 2009; Yarows, Oparil, Patel, Fang, & Zhang, 2008). In den Zulassungsstudien wurden Patienten mit einer milden oder moderaten Hypertonie eingeschlossen. Anders als für andere Antihypertensiva ist eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bzw. Mortalität bislang für Aliskiren noch nicht belegt (Oparil, Yarows, Patel, Fang, et al., 2007; Oparil, Yarows, Patel, Zhang, et al., 2007; Solomon et al., 2009; Yarows et al., 2008). Aliskiren ist für Patienten, die ein Angioödem unter ACE-Hemmern oder Sartanen erlebt haben, keine Alternative, da ein solcher Fall behördlicherseits als Kontraindikation für die Einleitung der Therapie eingestuft wurde (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahme Verfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie, AM-RL) (Bas, 2016).

1.5.7 Das erworbene Angioödem

Das „acquired angioedema“ (englisch AAE) entwickelt sich auf der Grundlage eines nicht genetisch bedingten C1-INH-Mangels und betrifft in erster Linie Erwachsene (Yarows et al., 2008). Dies kann beispielsweise auf eine schwere Grunderkrankung, wie zum Beispiel im Rahmen von malignen Lymphomen, zurückgeführt werden. Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen können ein Angioödem entwickeln,

das mit erniedrigter C1-INH Plasmakonzentration und -aktivität korreliert ist (Agostoni & Cicardi, 1992; Cicardi, Zingale, Pappalardo, Folcioni, & Agostoni, 2003). Im Unterschied zum HAE mit mangelnder C1-INH-Synthese und/oder Aktivität ist das AAE dadurch gekennzeichnet, dass in großer Zahl Idiotyp-anti-Idiotyp-Immunkomplexe (Autoantikörper) vorhanden sind, die C1q-Moleküle und nachfolgend C1-INH verbrauchen (Markovic, Inwards, Frigas, & Phyllyk, 2000). Andere Erkrankungen, wie z.B. das Leberzellkarzinom und die Leberzirrhose, können mit erniedrigter C1-INH-Plasmakonzentration einhergehen, doch wurde in diesen Fällen bislang noch nie ein Angioödem beschrieben. Andererseits ist der Fall eines Lymphom-assoziierten Angioödems bekannt, in dem die C1-INH-Plasmakonzentration normal war (Gaur, Cooley, Aish, & Weinstein, 2004). Kürzlich wurde eine neue C1-INH-Mutation beschrieben, die mit einer stark gehemmten C1-INH-Sekretion der Monozyten assoziiert war (Bas, 2016; Gaur et al., 2004).

Formen des Angioödems	Auslöser	Mediatoren	Therapie
RAAS-Blocker induziertes Angioödem (RAE) / iatrogenes Angioödem	Arzneimittel: ACE-Hemmer (z.B. Enalapril), AT1-Blocker (z.B. Losartan) Renin-Hemmer (z.B. Aliskiren)	Bradykinin (Bradykinin-Abbaustörung)	Off Label Treatment mit Icatibant, Ecallantide, C1-INH*
hereditäres Angioödem (HAE)	Typ 1: angeboren, C1-INH*-Mangel Typ 2: C1-INH*-Funktionsstörung	Bradykinin (Bradykinin-Bildungsstörung)	Icatibant, Ecallantide, C1-INH*
erworbenes Angioödem (AAE)	erworben, zum Beispiel Lymphome (z.B. B-Zell Lymphom) Antikörper gegen C1-INH*	Bradykinin (Bradykinin-Bildungsstörung)	Icatibant, Ecallantide, C1-INH*
idiopathisches Bradykinin-induziertes Angioödem (IAE)	unbekannt (chronische Urtikaria)	Bradykinin	Off Label Treatment mit Icatibant, Ecallantide, C1-INH*

Tab. 1-1 Einteilung der Bradykinin-induzierten Angioödeme

*C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor-Konzentrat
(modifiziert nach (Bas, 2014; Bas et al., 2007))

1.6 Histamin-induzierte Angioödeme

1.6.1 Histaminstoffwechsel

Histamin gehört zu der Gruppe der biogenen Amine und entsteht durch Decarboxylierung der Aminosäure L-Histidin. Es wird vesikulär gespeichert. Als

körpereigener Wirkstoff wird es vor allem in Mastzellen und anderen spezialisierten Blutzellen wie den basophilen Granulozyten gebildet. Der Abbau des Histamins kann einerseits über die oxidative Desaminierung und andererseits über die Methylierung des Stickstoffs in Position 1 des Imidazolrings erfolgen.

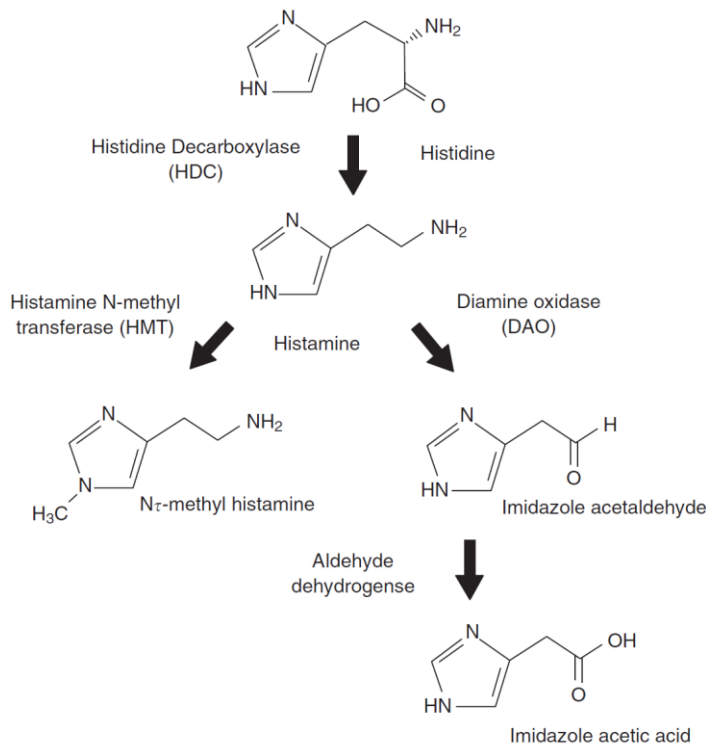


Abb. 1-4 Hauptabbauwege von Histamin
 Histamin wird ausschließlich über eine Methylierung oder eine Oxidation abgebaut. Die Methylierung erfolgt über das Enzym Histamin-N-methyl-Transferase (HMT) und baut Histamin in N-methyl-Histamin ab. Die Diamin-Oxidase (DAO) bewirkt die oxidative Desaminierung von Histamin zu Imidazole--Acetaldehyd und zuletzt zu Imidazol-Essigsäure (Ichikawa A. & S., 2012).

Es existieren vier Gruppen von Histaminrezeptoren H1, H2, H3 und H4. Über diese trägt Histamin als Mediator zu allergischen Reaktionen, Asthma und unspezifischen Entzündungen bei. Über H1-Rezeptoren wirkt Histamin gefäßerweiternd und steigert den Tonus der Bronchialmuskulatur (Aktories, Förstermann, Hofmann, & Starke, 2005). Aktivierte H2 Rezeptoren tragen zu einer erhöhten Herzfrequenz und Magensäuresekretion bei. Bei anaphylaktischen Reaktionen oder Entzündungsreaktionen

wird Histamin freigesetzt und führt im menschlichen Organismus zu bronchialer Gefäßverengung, einem erniedrigten Blutdruck sowie einer gesteigerten Gefäßpermeabilität, welche sich klinisch als Quaddeln bzw. Ödeme darstellen. Das daraus resultierende Krankheitsbild wird auch Nesselsucht bzw. Urtikaria genannt (Aktories et al., 2005).

1.6.2 Formen der Histamin-induzierten Angioödeme

1.6.2.1 Urtikaria

Die sogenannte Nesselsucht ist eine Reaktion der Haut in Form von Quaddeln oder Erythemen. Diese kann durch verschiedenen Faktoren wie Nahrungsmittel,

Medikamente (siehe hierzu auch 1.6.2.2), oder auch durch Wärme-, Kälte-, Licht-, Druck- oder Wassereinwirkung ausgelöst werden. Zudem spielen immunologische Phänomene (z.B. akute Infekte) oder auch Stress eine Rolle.

Formen	Subtyp	Definition
Spontane Urtikaria	Akute Urtikaria < 6 Wochen Chronische Urtikaria > 6 Wochen	Spontane Quaddeln und/ oder Angioödeme > /< 6 Wochen Ohne externe Stimuli
Physikalische Urtikaria	Kälte-Urtikaria verzögerte Druck-Urtikaria Wärme-Urtikaria Solare-Urtikaria Urtikaria factitia Vibrationsurtikaria/-angioödem	Ursache: Kälte (Luft/Wasser/Wind) Ursache: Vertikaler Druck (Latenz 3-8h) Ursache: lokale Wärme Ursache: UV und/oder sichtbares Licht Ursache: Mechanische Scherkräfte Ursache: Vibrationskräfte
Sonderform	Aquagene Urtikaria Cholinerge Urtikaria Kontakturtikaria Anstrengungs-induzierte Urtikaria	Ursache: Wasserkontakt (temperaturunabhängig) Ursache: Erhöhte Körpertemperatur Ursache: Kontakt zu urtikariogener Substanz Ursache: Physikalische Anstrengung

Tab. 1-2 Klassifikation der Urtikariaerkrankungen

modifizierte Tabelle nach Zuberbier (Zuberbier, Aberer, Brockow, Grabbe, Hamelmann, Hartmann, Jakob, Merk, et al., 2011; Zuberbier et al., 2009)

Dieses zu 80 % spontan auftretende Beschwerdebild wird in die chronische und die akute Urtikaria unterschieden. Die chronische Form kommt im Verhältnis von 1:10-100 zur akuten Form vor. Die akute Urtikaria ist mit 10-25 % eine der häufigsten Hauterkrankungen. Ursprung der akuten Urtikaria ist zur Hälfte unklar. Die chronische Urtikaria wird meist durch autoreaktive Vorgänge, chronische Infekte (v.a. im Kindesalter) oder auch Unverträglichkeiten gegen Medikamente oder Nahrungsmittelzusatzstoffe ausgelöst. Frauen im Alter von 40–60 Jahren sind von der chronischen Form ungefähr doppelt so häufig betroffen wie Männer (Maurer & Grabbe, 2008).

Das typische Krankheitsbild der chronischen und der akuten Urtikaria sind die Quaddeln. In einigen wenigen Fällen kann es auch zur Ausbildung von Angioödem kommen. Im Unterschied zu der Urtikaria, die eine oberflächliche Schwellung darstellt und in den meisten Fällen mit einem Erythem einhergeht, lokalisieren sich die Angioödeme als plötzlich, ausgeprägte Schwellung in der tieferen Dermis und Subkutis mit Beteiligung der Schleimhäute. Der Pathomechanismus der beiden Hauterscheinungen ist nahezu identisch. Als Auslöser ist die Freigabe von Histamin aus den subepidermal gelegenen Mastzellen und anderen Entzündungsmediatoren

wie Neuropeptide. Diese führen zu einer Erhöhung der Durchlässigkeit der lokalen dermalen Blutgefäße und einem Plasmaaustritt. Reflexerytheme können die Folge sein (Maurer & Grabbe, 2008; Zuberbier et al., 2009).

Klinische Merkmale der chronischen und akuten Urtikaria sind, wie in oben erwähntem Abschnitt beschrieben, juckende, selten auch brennende Quaddeln/Erytheme, die unspezifisch am ganzen Körper erscheinen können. Im Vergleich dazu werden Angioödeme zum Teil als eher schmerzhaft beschrieben. Rötungen der Haut können einigen Stunden bis hin zu 24 Stunden andauern. Insbesondere die akut auftretende Urtikaria hat spontan auftretende starke Beschwerden zur Folge, die innerhalb weniger Tage bis Wochen wieder verschwinden. Veränderungen, die länger als sechs Wochen andauern werden als chronische Urtikaria definiert. Sie können bis zu Jahren bestehen. Das Angioödem hingegen charakterisiert sich mit einer Dauer von bis zu 72 Stunden. Erscheinungsformen der chronischen Urtikaria sind zum einen chronisch kontinuierliche und zum anderen chronisch rezidivierende bzw. intermittierende Krankheitsbilder (Maurer & Grabbe, 2008; Zuberbier et al., 2009). In wenigen Fällen klagen Patienten auch über Gliederschmerzen, gastrointestinale und chronische Kopfschmerzen, bei denen unter anderem systemische Faktoren wie die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren eine Rolle spielen (Maintz et al., 2006).

Laut den aktuellen internationalen Leitlinien sollte prinzipiell wegen der Heterogenität der Urtikaria eine Basisdiagnostik mit einer gründlichen Anamnese, einer körperlichen Untersuchung und dem Ausschluss systemischer Erkrankungen durch Labortests eingeleitet werden. Die Durchführung einer körperlichen Untersuchung, einer Blutbildkontrolle mit Differentialblutbild, Serumchemie mit Entzündungsparametern und Schilddrüsenhormonen, sowie einer BSG und eine allergische Basisdiagnostik sind oft ratsam. Intensive und teure allgemeine Screeninguntersuchungen sind nicht empfehlenswert. Je nachdem um welche Form der Urtikaria es sich handelt ob spontane, chronisch spontane, physikalische Urtikaria oder eine der weiteren Urtikariaformen sind spezielle Testverfahren wie zum Beispiel Provokationstests, Anstrengungstests oder Pricktests durchzuführen. (Maurer & Grabbe, 2008; Zuberbier, Aberer, Brockow, Grabbe, Hamelmann, Hartmann, Jakob, Merk, et al., 2011; Zuberbier et al., 2009)

Die differenzierte Diagnostik zur Identifizierung der kausalen Faktoren ist grundsätzlich ratsam für eine richtige Therapie. Hierbei steht die Identifizierung und Elimination der kausalen Faktoren wie z.B. Medikamenteneinnahme (ASS, ACE) oder physikalische

Faktoren wie Druck oder Kälte im Vordergrund. Sind die kausalen Faktoren nicht zu beseitigen, ist eine effektive symptomatische Therapie notwendig. Hierbei ist die Therapie der Wahl laut aktueller internationaler Leitlinie die Gabe von nicht sedierenden H1-Antihistaminika der neuen Generation. Die Dosis kann bis auf ein Vierfaches erhöht werden. Bei einem unzureichenden Ansprechen auf diese Medikation ist bei chronischer Urtikaria gegebenenfalls eine zusätzliche Gabe von Leukotrienantagonisten, Ciclosporin A, H2-Antihistaminika, Dapson, Omalizumab oder bei Exazerbation die systemische Gabe von Corticosteroiden unter Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Profiles notwendig. Vor allem bei einer Langzeitbehandlung ist die Gabe von Corticosteroiden aufgrund des Nebenwirkungsprofils nicht ratsam. Die effektiven Therapien der verschiedenen Formen der Urtikaria im Detail können den aktuellen Leitlinien entnommen werden (Zuberbier, Aberer, Brockow, Grabbe, Hamelmann, Hartmann, Jakob, Maurer, et al., 2011; Zuberbier et al., 2009)

1.6.2.2 Pseudoallergische Angioödeme

Pseudoallergische Angioödeme sind wahrscheinlich Leukotrien-vermittelt. Typische auslösende Pharmaka sind zum Beispiel Acetylsalicylsäure (ASS) und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) wie Diclofenac. Sie sind nur selten allergischen Ursprungs, da sie meist durch einen Defekt des Arachidonsäurestoffwechsels entstehen. Die große Ähnlichkeit dieser Angioödeme mit der allergischen Form führt zu der Bezeichnung „pseudoallergische Angioödeme (PAE)“. Bis jetzt gibt es keine genauen Daten über die Häufigkeit der Pathogenese des PAE nach NSAR oder ASS Einnahme. Medikamenten induzierte Intoleranz Erscheinungen liegen in der Durchschnittspopulation bei 0,3-0,9 % (Inomata, 2012).

Die NSARs greifen mit Hilfe einer Überproduktion von Cysteinyl-Leukotrienen (LT) in den Arachidonsäurestoffwechsel ein. Dieser Vorgang geschieht über die Enzymhemmung der Cyclooxygenase 1 und 2 (COX 1 und COX 2) und der Lipoxygenase (LO). Durch die direkte Reduktion des Prostaglandins E₂ wird wahrscheinlich die Cysteinyl-Leukotrien Produktion gehemmt (Inomata, 2012).

Die klinischen Symptome der NSAID-induzierte Angioödeme sind vergleichbar mit der akuten allergischen Form. Wenige Minuten bis Stunden nach Medikamentengabe sind Erstmanifestationen in Haut oder Mukosa erkennbar (Inomata, 2012).

Die Diagnose von Unverträglichkeitsreaktionen auf NSAID ist anamnestisch oft schwierig zu stellen. Oft bestehen zusätzlich grippale Infekte, Stress oder

gleichzeitiger Kontakt mit anderen Allergenen. Hinweise auf eine Assoziation mit NSAIDs können anamnestische Asthmaanfälle nach der Einnahme von NSAIDs sein oder eine therapierefraktäre chronisch verlegte Nasenatmung und schwere, Intensivpflege-bedürftige Asthmaanfälle sein.

Kutane Tests wie Prick- und Intrakutantest sind zur Diagnostik ungeeignet. Entsprechend ist auch eine spezifische IgE-Messung (z.B. CAP) zum Nachweis nicht geeignet, da diese nicht auf immunologische Mechanismen zurückzuführen ist. Auch verschiedene in-vitro-Tests sind beschrieben worden. Allerdings sind diese zum jetzigen Zeitpunkt nicht ausreichend validiert und sollten als alleinige diagnostische Methoden nicht zum Einsatz kommen (Dollner R., Klimek L., Pfaar O., Stuck BA., & K., 2007).

Ferner besteht die Option eines direkten Nachweises von Histamin und Leukotrien Freisetzung nach Einnahme von NSAID. In Anbetracht der hohen Kosten und der aufwendigen klinischen Umsetzung wird auf diesen direkten Test im Rahmen der klinischen Routine verzichtet (Inomata, 2012).

In Notfallsituationen werden bei Patienten die gleichen Therapiemaßnahmen wie bei anderen Formen des akuten Angioödems eingeleitet. In jedem Fall sollte als Erstmaßnahme das Medikament abgesetzt werden und im Verlauf auf Alternativen zurückgegriffen werden (Inomata, 2012). Pacor et al berichtete über einen partiellen Erfolg mit dem oral eingenommenen Arzneimittelstoff Montelukast, ein Leukotrienrezeptorantagonist, bei Patienten, die an chronischer Urtikaria in Kombination mit Aspirin Einnahme litten (Pacor, Di Lorenzo, & Corrocher, 2001).

2 Problem, Fragestellung und Ziel der Arbeit

2.1 Ungelöste Probleme

Angioödeme nach Gabe von ACE-Hemmer sind mit einer Häufigkeit von 0,1 bis 0,7 % nicht zu unterschätzende Nebenwirkungen. Aktuell werden geschätzt über 100 Mio Patienten weltweit mit ACE-Hemmer behandelt, so dass mit mindestens 100 000 betroffenen Patienten pro Jahr zu rechnen ist. Bisher ist wenig zum Risikoprofil der Patienten bekannt, die an Bradykinin-induzierten Angioödemem leiden (Nussberger, Cugno, & Cicardi, 2002). Da vor allem der ACE-Hemmer eine gute therapeutische Möglichkeit bei Hypertonus darstellt, wäre es hierbei im Vorfeld hilfreich zu wissen, bei welchen Patienten das Risiko zur Entwicklung eines Angioödems erhöht ist. Erschwerend kommt hinzu, dass oftmals erst nach jahrelanger Einnahme des Medikamentes eine erstmalige Episode eines Angioödems auftritt. Hierbei wäre es von Vorteil anhand von bestimmten Blutwerten bereits im Vorfeld ein Risikoprofil erstellen zu können. Dies ist jedoch bis dato nicht möglich.

2.2 Fragestellung der Untersuchung

Aktuell wird die Diagnose RAE rein klinisch gestellt. Ziel der Studie war die Etablierung eines diagnostischen Labormarkers. Im Rahmen der Erkrankung führt eine Hemmung des Angiotensin Converting Enzym zu einem verminderten Bradykininabbau und damit zu einem Anstieg der Serumkonzentration desselben. Da eine direkte Messung des Serum-Bradykinins auf Grund der kurzen Halbwertszeit nicht möglich ist, sollten derivative Parameter bestimmt werden. Die Bindung von Bradykinin an endotheliale Bradykinin-B₂-Rezeptoren führt zur Aktivierung der Phospholipase A₂, welche Membranphospholipide hydrolysiert und Arachidonsäure freisetzt. Hierdurch kommt es zu einem Anstieg diverser Prostaglandine und Thromboxane mit kurzer Halbwertszeit im Serum. 6-keto Prostaglandin F_{1α} und Thromboxan B₂ sind Abbauprodukte mit längerer Halbwertszeit von Prostaglandin I₂ beziehungsweise Thromboxan A₂. Im Rahmen der Studie sollte untersucht werden ob die längerfristige Einnahme eines ACE-Hemmers zu einem Anstieg von 6-keto Prostaglandin F_{1α} und Thromboxan B₂ im Plasma führt. Über diesen Weg wäre eine Abschätzung der Serumaktivität von Bradykinin möglich.

Konkret ergeben sich dadurch drei Fragestellungen:

1. Führt der Plasmabradikinin Anstieg unter ACE-Hemmer Therapie zu einer Aktivierung des Arachidonstoffwechsels und damit zu einem korrelierenden Anstieg des 6-keto PGF_{1α} und des Thromboxan B₂?
2. Korreliert während der Therapie mit ACE-Hemmer der Plasmaspiegel des 6-keto PGF_{1α} und des Thromboxan B₂ mit der ACE-Aktivität im Plasma?
3. Korreliert der Anstieg des 6-keto PGF_{1α} und des Thromboxans B₂ mit einer gesteigerten Bradykininplasmakonzentration?

3 Material und Methode

3.1 Patientenkollektiv

Der klinische Teil dieser Studie beinhaltete 19 Patienten und Patientinnen im Alter zwischen 40 und 70 Jahren (Medianes Alter 65 Jahre). Es handelte sich hierbei um acht Männer und elf Frauen. Die Patienten wurden in einem Zeitraum von 4 bis 6 Wochen mit ACE-Hemmern wie z.B. Ramipril, Fosinopril oder Lisinopril in einer Allgemeinarztpraxis in München therapiert und durch dreimalige Blutabnahmen zu verschiedenen Zeitpunkten kontrolliert. Eingeschlossen wurden Patienten, die an Hypertonie bzw. an myokardialer Insuffizienz leiden.

3.2 Rationale der Studie

In dieser Studie werden die pathophysiologischen Mechanismen anhand der vaskulären Aktivität von Bradykinin unter Therapie mit ACE-Hemmern getestet. Da die

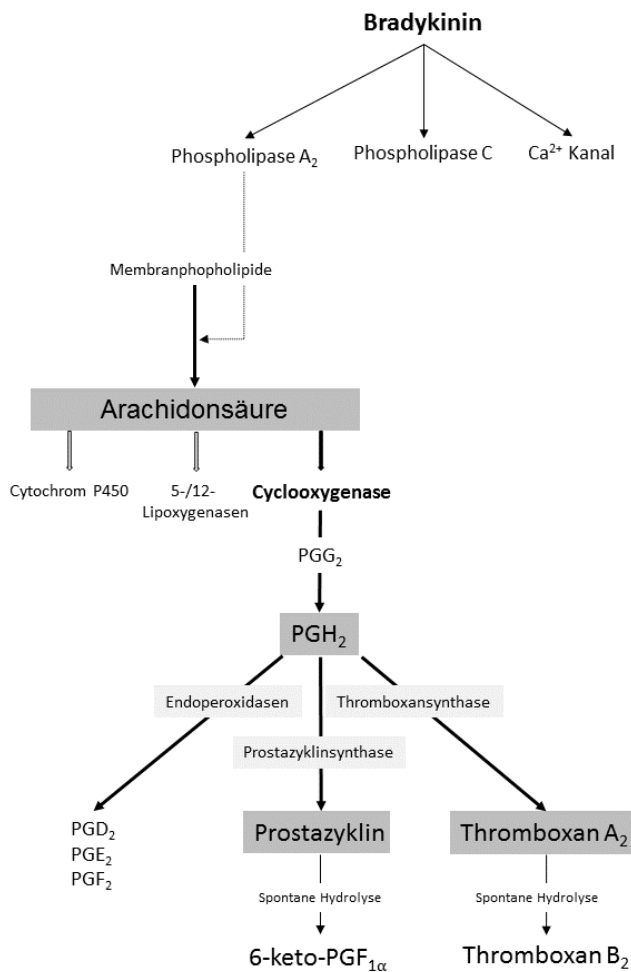


Abb. 3-1 Interaktion des Bradykinins mit dem Arachidonsäuresystem

Bradykininaktivität im Serum auf Grund der kurzen Halbwertszeit in der klinischen Routine nicht greifbar ist, sollen über die Messung von 6-keto-PGF_{1α} und Thromboxan B₂ Rückschlüsse auf die Bradykininaktivität gezogen werden. Über die Aktivierung des B₂ Rezeptors durch Bradykinin kommt es zur Freisetzung der Arachidonsäure und deren Metaboliten Thromboxan A₂ und PGI₂. Somit führt ein Anstieg von Bradykinin auch zu einer erhöhten Freisetzung der Metaboliten und ihrer Abbauprodukte (Thromboxan B₂ und 6-Keto-PGF_{1α}). Yamasaki et al. konnten einen Anstieg der Prostaglandin I₂ Synthese in

menschlichen vaskulären Endothelzellen bei Stimulation mit Bradykinin nachweisen (Bas et al., 2007; Yamasaki et al., 2000). In Abbildung Abb. 3-1 ist die Interaktion des Bradykinins mit dem Arachidonsäuresystem schematisch dargestellt. Die Arachidonsäure wird aus Membranophospholipiden freigesetzt und anschließend metabolisiert. Durch die Cyclooxygenase erfolgt die Bildung der Eikosanoide Thromboxan A₂ und PGI₂.

Es wurden bei allen 19 Patienten je drei Blutentnahmen durchgeführt. Die Untersuchungszeitpunkte waren erstens vor der ACE-Hemmer Medikamenteneinnahme, zweitens 24-72 Stunden nach erstmaliger Einnahme des Medikaments und drittens 4-6 Wochen nach der erstmaligen Gabe des ACE Hemmers. Mit Hilfe einer photometrischen Bestimmung des Serums (vor und nach 6-wöchiger Einnahme des Medikamentes) wurde als erstes die ACE-Aktivität bestimmt, um die allgemeine Wirkung der ACE-Hemmer nachzuweisen. Als Substrat der Bradykininaktivität wurde mit Hilfe der drei Blutwert-Messungen pro Patient die Plasmaspiegel von 6-keto-PGF_{1α} und Thromboxan B₂ gemessen. Nach erfolgter ACE-Hemmer-Therapie wurde mit Hilfe der Messung des Plasmaspiegels von 6-keto-PGF_{1α} eine Korrelation mit Angioödem untersucht, die ggf. durch Bradykinin verursacht wurden. Daraus ergibt sich wiederum die Fragestellung ob es einen Zusammenhang zwischen dem Plasmaanstieg von Bradykinin, 6-keto-PGF_{1α} und Thromboxan B₂ gibt. Mit dieser Erkenntnis wäre es möglich die Aktivität von Bradykinin im Gewebe schneller aufzeigen zu können (Bas et al., 2007).

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden bei allen Patienten berücksichtigt. Die Patienten wurden vor der medikamentösen Therapie von ihrem Hausarzt sowohl klinisch untersucht als auch auf die Notwendigkeit einer ACE-Hemmer-Therapie kontrolliert.

Teilnahmeberechtigt waren Männer und Frauen über 18 Jahren die an arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz oder einer diabetischen Nephropathie leiden (Izzo & Weir, 2011).

Den Patienten sollte im Rahmen der Studie erstmalig eines der ACE-Hemmer-Präparate Lisinopril, Ramipril oder Fosinopril oder deren Kombinationspräparate mit Hydrochlorothiazid verabreicht werden. Von der Studie ausgeschlossen waren Probanden mit einem akuten viralen oder bakteriellen Infekt, chronisch entzündlichen

Erkrankungen und Vaskulitiden. Als weitere Ausschlusskriterien galten Patienten mit dem Bartter-Syndrom, einem angeborenen oder erworbenen C1-INH-Mangel oder chronischer Urtikaria. Das Bartter-Syndrom hat als Folge erhöhte Prostaglandin-Level, die das Ergebnis verfälschen können (Amirlak & Dawson, 2000). Patienten, die in den vergangenen 6 Wochen in Intubationsnarkose operiert wurden, sind ebenfalls nicht berücksichtigt worden um physikalische Traumen wie Infekte, Operationen oder Interventionen mit möglichen Veränderungen der Laborparameter auszuschließen.

Eine parallele Medikation mit Glukokortikoiden, unselektiven NSAR, Betablockern, AT₁-Antagonisten oder Thrombozytenaggregationshemmern war ebenfalls ein Ausschlusskriterium.

Patienten mit erhöhten Entzündungswerten (Leukozyten > 10 G/l oder CRP > 10 mg/dl) wurden aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Alter über 18 Jahre alt • Indikation zur Therapie mit einem ACE-Hemmer aufgrund folgender Erkrankungen: Essentielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Diabetischer Nephropathie • Einverständniserklärung 	<ul style="list-style-type: none"> • Akuter viraler/bakterieller Infekt • Chronische entzündliche Erkrankungen • Parallele Medikation mit: <ul style="list-style-type: none"> ○ Glukokortikoiden ○ unselektiven NSAR ○ COX Hemmern ○ AT₁-Antagonisten ○ Betablockern ○ Thrombozytenaggregationshemmern • Operativer Eingriff in den vergangenen 6 Wochen mit Intubationsnarkose • Bartter-Syndrom • Angeborener oder erworbener C1-INH-Mangel • Vaskulitiden • Chronische Urtikaria

Tab. 3-1 Ein- und Ausschlusskriterien für das Patientenkollektive

3.4 Klinische Blutuntersuchungen

Mit den dreimaligen Blutuntersuchungen pro Patient zu verschiedenen Zeitpunkten sollte anhand von bestimmten Werten eine Veränderung im zeitlichen Verlauf verglichen werden. Zum einen erfolgte eine Analyse der Proben durch die zuständige klinische Chemie des Internisten, zum anderen die molekularbiologische Untersuchung der Blutproben in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde des Klinikums rechts der Isar. Initial wurde in allen 19 Patientenfällen ein Routinelabor abgenommen und noch am selben Tag zur Untersuchung ins Labor geschickt. Dies

beinhaltete ein kleines Blutbild (Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobinwert, Hämatokrit, MCV, MCH, MCHC, Fibrinogen, Thrombozyten) sowie eine Serumchemie (Kreatinin, der Entzündungsparameter CRP, MDRP).

Zuvor wurde dem Patienten zusätzlich zu dem Routinelabor in der ersten Sitzung ein Bradykinin Röhrchen (BD-Röhrchen, ungestaut), ein Serum Röhrchen (SE-Röhrchen), ein EDTA-Röhrchen ohne Indometacin und ein EDTA-Röhrchen mit Indometacin entnommen. Die speziellen BD Röhrchen beinhalten Antiproteasen und ein Filtersystem und sind für die Bradykinin Messung geeignet. Das vorbereitete EDTA Röhrchen mit lyophilisiertem Indometacin (0,2mg/4ml gesamte Blutmenge) soll einer ex-vivo Prostanoid Synthese vorbeugen.

Alle vier Röhrchen wurden über 10 Minuten bei 3000U/min und bei 4°C zentrifugiert. Im nächsten Schritt wurde der Überstand ohne Zellbestandteile abpipettiert, in je 3-4 Epi-Behälter verteilt und bis zur laborchemischen Auswertung bei -30 Grad eingefroren.

Die zweite Blutentnahme 3 Tage nach Beginn der Einnahme des ACE-Hemmers und die dritte Blutentnahme 4-6 Wochen später beinhalteten die gleichen Parameter.

3.5 Molekularbiologische Bearbeitung der Blutproben

Laborchemisch wurden die gewonnenen eingefrorenen Blutproben nach Beendigung aller drei Versuchsreihen hinsichtlich der stabilen Abbauprodukte von Thromboxan A₂ und Prostacyclin (PGI₂) analysiert. Die Auswertung erfolgte hierbei über die stabilen Metaboliten Thromboxan (TX B₂) und 6-keto Prostaglandin F_{1α} (6-keto-PGF_{1α}).

Zur Bestimmung des 6-keto Prostaglandin F_{1α} und des Thromboxan B₂ ist der Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA-Testkit der FA Cayman) die Methode der Wahl. Mit Hilfe des ELISA ist es möglich geringe Konzentrationen einzelner Proteine in einer Blutprobe nachzuweisen und hochempfindlich quantitative Ergebnisse zu erhalten. Man nutzt dabei die Antikörper-Antigenreaktion zur quantitative Bestimmung von Antigenen oder Antikörpern, die zu einem sichtbaren Farbniederschlag führt (Gressner & Arndt, 2007). Nach photometrischer Bestimmung der Proben werden die Daten im Anschluss ausgewertet.

3.5.1 Immunoassay Kit für 6-Keto Prostaglandin F_{1α}

Das menschliche 6-keto-PGF_{1α} ist ein biologisch inaktives Hydrolyseprodukt, welches aus dem instabilen Prostacyclin (PGI₂) umgesetzt wird (Whorton, Smigel, Oates, &

Frolich, 1978). Prostacyclin begünstigt die Hemmung der Thrombozytenaggregation und eine Dilatation verschiedener Gefäßgebiete. Es wird mit einer Halbwertszeit von $t_{1/2} = 2-3$ Minuten über 6-Keto-PGF_{1α} in 2,3-dinor-6-keto-PGF_{1α} im Urin metabolisiert (Rosenkranz et al., 1980; Whorton et al., 1978). Mit Hilfe der Messung dieser Hauptmetaboliten ist es möglich auf die Gesamtkörperproduktion des biologisch aktiven sehr instabilen PGI₂ zu schließen (Aktories et al., 2005). Zur Bestimmung des 6-keto-PGF_{1α} werden ein Mikrotiterplatten-Lesegerät (mit Filter zwischen 405 bis 420nm), adjustierbare Mikropipetten, das Probenmaterial und „UltraPure“ Wasser, um alle EIA Reagenzien und Puffer zu deionisieren und von organischen Verunreinigungen zu reinigen, benötigt. Es wird mit dem 6-keto PGF_{1α} EIA Kit von CAYMAN Chemicals bestimmt.

Der Enzymimmunoassay (EIA) basiert auf dem kompetitiven Prinzip. Die Substanz PGF_{1α} in der Probe konkurriert mit einem zugesetzten PGF_{1α}-Acetylcholinesterase-Konjugat (Tracer), einem basischen Phosphatase Indikator um eine begrenzte Anzahl an Bindungsstellen des PGF_{1α}-spezifischen Kaninchen Antiserums. Dieses wiederum bindet an einen in der 96er-MTP immobilisierten monoklonalen Antikörper (Maus). Die Konzentration des Tracers bleibt immer konstant im Gegensatz zu der Menge an PGF_{1α} aus den Proben, die stetig variiert. Aus diesem Grund ist die an das Antiserum bindende Menge umgekehrt proportional zu der PGF_{1α}-Konzentration der Probe. Die nicht bindenden Substanzen werden ausgewaschen. Anschließend wird das Ellmanns Reagenz bestehend aus Acetylthiocholinesterase und 5,5'-dithio-bis-(2-nitrobenzoesäure), ein für die Acetylcholinesterase spezifisches Substrat, hinzugegeben. In Gegenwart der Acetylcholinesterase des Tracers wird das Acetylthiocholin zu Acetat und Thiocholin gespalten, welches mit 5,5'-dithio-bis-(2-nitrobenzoesäure) zu dem gelben Produkt 5-Thio-2-Nitrobenzoesäure reagiert, dessen Extinktion bei 412 nm photometrisch gemessen wird. Die Extinktion ist umgekehrt proportional zur PGF_{1α}-Menge der Probe. Diese wird aus einer mitgeführten Standardreihe ermittelt (BioSource, 2007).

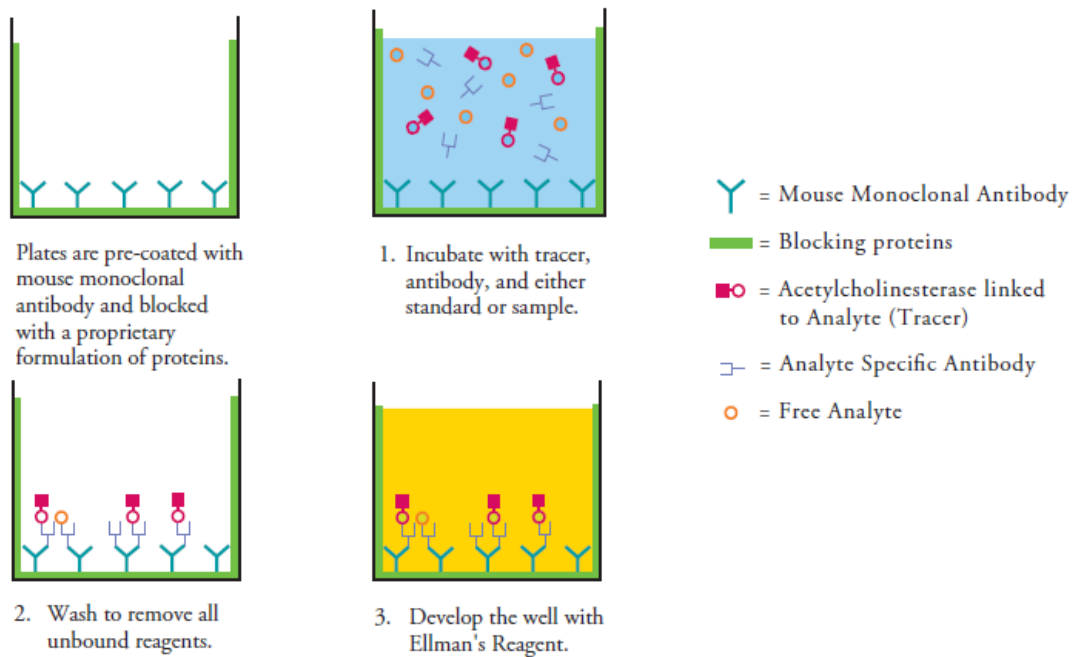


Abb. 3-2 Schematische Darstellung des Reaktionsprinzips des EIA
modifiziert nach (Cayman Chemical Company, 2011)

Durchführung:

Die Blutproben wurden zunächst bearbeitet. Um ein absolut zellfreies Perfusatmedium zu erhalten wurden die Blutproben bei 3000U/min über 10 Minuten bei 4°C zentrifugiert. Der zellfreie Überstand wurde in Eppendorf-Hüttchen a 1ml gefüllt, und bis zur laborchemischen Auswertung bei -30°C eingefroren. Im Anschluss nach Abschluss aller Versuchsreihen wurden die gewonnenen Blutproben hinsichtlich des stabilen Abbauproduktes von Prostacyclin mittels ELISA-Testkit der Fa. CAYMAN ausgewertet. Hierzu wurde der stabile Metabolit 6-keto-PGF_{1α} bestimmt. Die Durchführung des EIA erfolgte nach den vorgegebenen Arbeitsschritten des Handbuchs.

3.5.2 Thromboxan B₂ EIA Kit

Thromboxan A₂ (TXA₂) ist ebenfalls ein Metabolit der Arachidonsäure mit der Funktion der Kontraktion der glatten Muskulatur (z.B. der Gefäße) und irreversiblen Blutplättchenaggregation (Gressner & Arndt, 2007). Das nicht zirkulierende TXA₂-Eicosanoid-Hormon reagiert in Nachbarschaft seines Entstehungsortes auf lokale Reize und wird schnell in Thromboxan B₂ (TXB₂) umgeformt, welches dann mit geringer Halbwertszeit von 5-7 min in eine ausscheidbare Form umgewandelt wird (Patrono et al., 1986). Das zirkulierende Thromboxan B₂ ist im Allgemeinen schwer

messbar. Deshalb wird häufig auch auf die möglicherweise genaueren Metaboliten 2,3-dinor Thromboxan B₂ oder 11-dehydro Thromboxan B₂ ausgewichen (Ciabattoni et al., 1989; Murphy & FitzGerald, 1994).

Caymans TXB₂ EIA Kit ist, vergleichbar mit dem PGF_{1α} EIA Kit, auch ein kompetitiver Immuntest und misst die Anzahl an Thromboxan B₂ im Serum. Prinzip und Methode der Thromboxan A₂ (TXA₂) Bestimmung entsprechen denen der PGF_{1α} -Bestimmung. Auch in diesem Test wird eine Platte mit Anti-Kaninchen IgG von Mäusen beschichtet und durch eine definierte Anzahl an Proteinen blockiert. Die Proben mit TXB₂ und das TXB₂-Acetylcholinesterase (AChE) bzw. der TXB₂ Indikator werden inkubiert und konkurrieren um dieselben Bindungsstellen des Anti-Kaninchen TXB₂. Alle nicht angedockten Komplexe werden durch Waschung entfernt. Das Ellman's Reagenz wird zur Probe hinzugefügt. Auch hier ist ein gelber Niederschlag zu erkennen, welcher bei 412 nm absorbiert wird. Die Zahl, die spektrophotometrisch bestimmt wird, ist proportional zu der TXB₂ Indikator Anzahl und umgekehrt proportional zu der freien Anzahl TXB₂ während der Inkubation (Company, 2010).

3.5.3 ACE Aktivitätsbestimmung

Für die diagnostische ACE-Aktivitäts-Bestimmung wurde Serum als Untersuchungsmaterial verwendet, da diese ausschließlich im Serum erfolgen kann. Es wurde mindestens 0,5ml Blut mittels Venenpunktion in Epi-Behältern verteilt, zentrifugiert und tiefgefroren. Die molekularbiologische Untersuchung erfolgte in der klinischen Chemie des Klinikums rechts der Isar mit Hilfe eines kinetischen Spektralphotometers mit Filter 340 und 415nm bei 37°C im Inkubator. Als Probenmaterial dient etwa 100µl Patientenserum. Der Arbeitsablauf besteht aus drei Schritten. Zunächst wird das Substrat auf Raumtemperatur äquilibriert und für fünf Minuten bei 37°C inkubiert. In einem zweiten Schritt erfolgt der Abgleich des Photometers mit destilliertem Wasser. Die eigentliche Messung erfolgt bei 340nm. Hierzu wird die Probe bei 37°C in einem Intervall von 10 Minuten zweimal gemessen. Die photometrische Bestimmung der Absorptionsabnahme pro Zeiteinheit bei 340nm beschreibt die Spaltung des synthetischen Substrates z.B. FAPGG (Furoacryloyl-Phenylalanyl-Glycylglycin) durch ACE mit Freisetzung eines farbgetragenes Aminosäurederivates Furoacryloyl-Phenylalanin und einem Dipeptid. Die Differenz der Messwerte zu den beiden Messzeitpunkten gibt eine Aussage über die ACE Aktivität im Serum (Guder & Nolte, 2009).

3.6 Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Die Ergebnisse der Laboranalyse, sowie die gewonnenen Werte aus der ACE Bestimmung, der Messung von 6-keto PGF_{1α} und Thromboxan B₂ wurden der statistischen Auswertung zugeführt. Die Daten der Laboranalyse zeigten eine Normalverteilung. Es wurden dementsprechend Mittelwerte erhoben und Standardabweichungen berechnet. Bei den Laboranalysen der untersuchungsrelevanten Messwerte für ACE, 6-keto PGF_{1α} und Thromboxan B₂ lag keine Normalverteilung vor. Es erfolgte die Ermittlung der Medianwerte. Bereits in der ersten Datenanalyse zeigte sich eine nicht nachvollziehbare Messreihe für Thromboxan B₂. Es wurde auf eine weiterführende Analyse verzichtet. Des Weiteren wurde die Daten für die Untergruppen der verschiedenen Ramipril Dosierungen ausgewertet sowie eine geschlechterspezifische Analyse durchgeführt. Alle Berechnungen und graphischen Darstellungen erfolgen mit der Software Excel 2013® (Microsoft, Redmont, USA).

Signifikanzanalysen wurden mit Prism 6.0 (Graph Pad Software, San Diego, USA) durchgeführt. Auf Normalverteilung wurde mit dem D'Agostino-Pearson Omnibus Test geprüft. Da einzelne Datenreihen keine Normalverteilung aufwiesen wurden die weiteren Analysen mit dem Wilcoxon-signed-rank-Test für gepaarte Stichproben durchgeführt. Ausgewertet wurden jeweils die Konzentrationsveränderungen der einzelnen Versuche zueinander.

4 Ergebnisse

4.1 Epidemiologie

In einem Untersuchungszeitraum von März bis August 2011 wurden insgesamt 24 Patienten in einer Allgemeinarztpraxis in die Studie eingeschlossen, die mit einem ACE-Hemmer nach oben genannten Kriterien therapiert wurden. Bei 5 Patienten kam es zu Unverträglichkeiten des Medikamentes mit Absetzen des Selbigen. Somit konnte die Studie an 19 Patienten bis zum Ende durchgeführt werden. 2 Patienten berichteten von Übelkeit und Muskelschmerzen im Kopf-Hals Bereich. Eine weitere Patientin erlitt starken Husten in Folge des Medikamentes Ramipril und setzte es daraufhin eigenständig ab. In zwei weiteren Fällen kam es anamnestisch zu einer Schwellung der Schleimhäute mit eigenständigem Absetzen des Medikaments. Eine eindeutige Korrelation mit dem ACE-Hemmer konnte nicht nachvollzogen werden, da sich die Patienten erst im Intervall wiedervorstellten. Somit konnte auch keine Blutentnahme mit Analyse von 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ und TXB_2 durchgeführt werden.

Es ergaben sich bei den restlichen Patienten keine weiteren folgenschweren Begleiterscheinungen, die zum Therapieabbruch führten.

4.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Bei den 19 Patienten handelte es sich um 8 männliche und 11 weibliche Patienten im Durchschnittsalter von 66 (+/- 11) Jahren (Abb. 4-1).

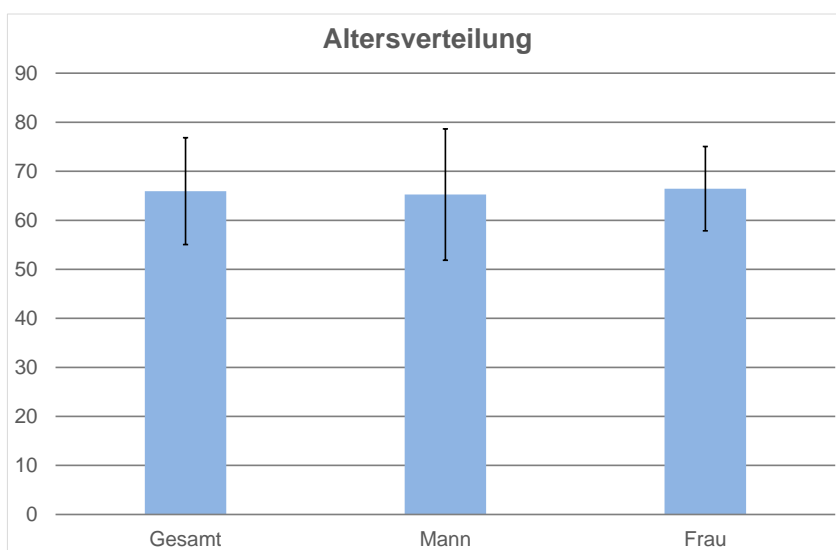


Abb. 4-1 Altersverteilung im Patientenkollektiv

4.1.2 Diagnoseverteilung und Begleiterkrankungen

Alle 19 Patienten litten an arterieller Hypertonie. Weitere Begleiterkrankungen waren Diabetes mellitus Typ II bei 3 Probanden (n=3), Adipositas (n=1) und Hypercholesterinämie (n=4).

4.1.3 Therapiemaßnahmen

Alle 19 Patienten wurden aufgrund ihrer Hypertonie mit einem ACE-Hemmer therapiert. Diesen Patienten wurde über einen Zeitrahmen von 4 bis 6 Wochen Ramipril mit einer Dosis von 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg verordnet (Tab. 4-1).

Dosisverteilung	(n) = 19
Ramipril 2,5 mg	3
Ramipril 5 mg	7
Ramipril 10 mg	9

Tab. 4-1 Gruppenverteilung hinsichtlich der Dosierung des Ramiprils

4.2 Routine-Labordiagnostik

Für den Hämoglobin Wert ergab sich ein Mittelwert von 14,66 g/dl ($\pm 1,04$), für die Leukozyten 6,57 Mio/ μ l ($\pm 1,47$), die Thrombozyten 291,84 tsd/ μ l ($\pm 78,91$), das Fibrinogen 271,76 mg/dl ($\pm 68,26$), den Harnstoff 32,44 mg/dl ($\pm 10,46$), das Kreatinin 0,82 mg/dl ($0,13 \pm$) und CRP 0,42 mg/dl ($\pm 0,46$).

Außer dem C-reaktiven Protein, welches bei 6 Patienten einen leicht erhöhten Wert aufwies, befanden sich die restlichen Blutwerte im Referenzbereich. Von diesen 6 Probanden waren 5 weiblich (Tab. 8-1).

4.3 Molekularbiologische Untersuchungen

4.3.1 6-keto PGF_{1 α}

Im Median ergab sich bei der ersten Blutabnahme ein Wert von 17,75 (pg/ml) (n= 19), bei der zweiten Blutabnahme der Median von 27,13 (pg/ml) und bei der dritten Blutabnahme ein Median von 26,65 (pg/ml). Insgesamt zeigte sich ein deutlicher

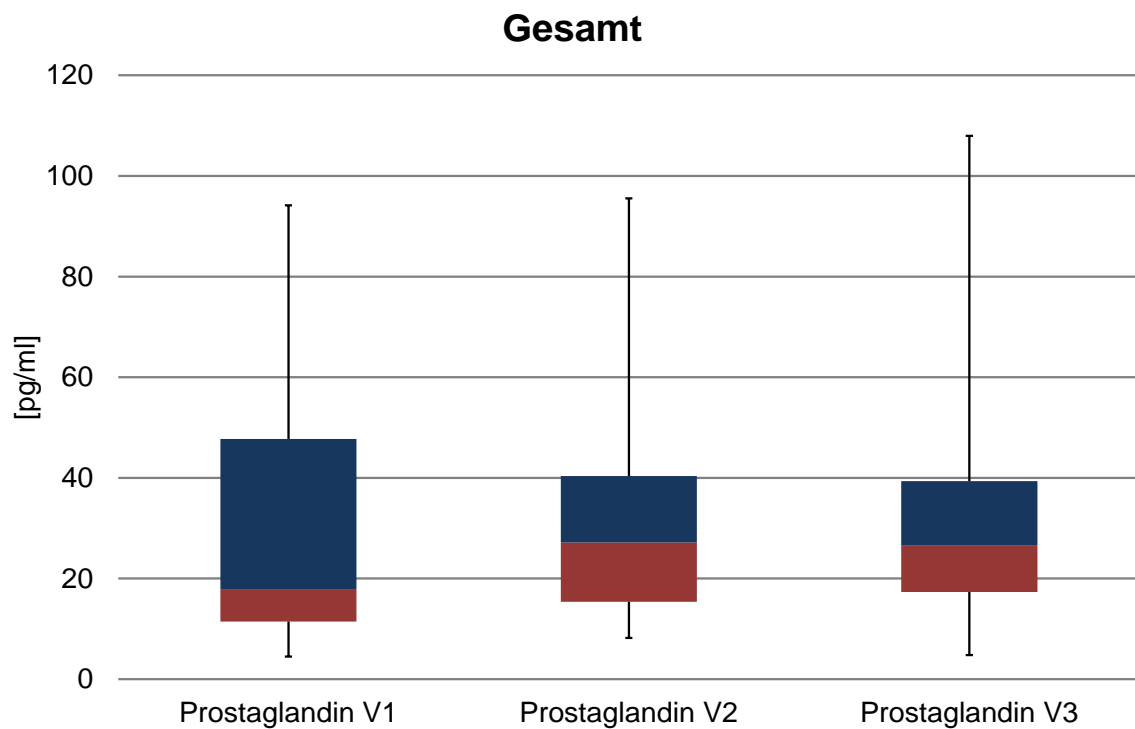


Abb. 4-2 Konzentration des Serum-Prostaglandins zu den verschiedenen Versuchsmesszeitpunkten

V1 = Nüchtermessung, V2= 3. Tag, V3 nach der 6. Woche

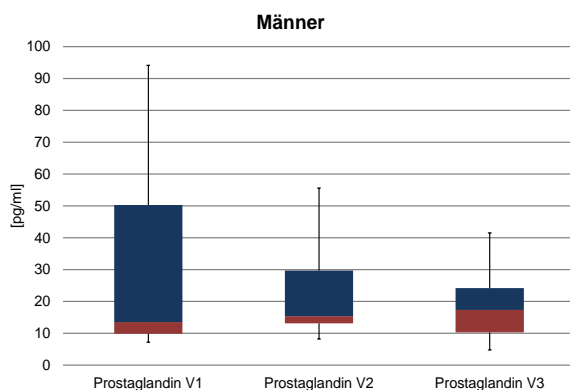


Abb. 4-3 Konzentration des Serum-Prostaglandins der männlichen Probanden zu den verschiedenen Versuchszeitpunkten

V1 = Nüchtermessung, V2= 3. Tag, V3 nach der 6. Woche

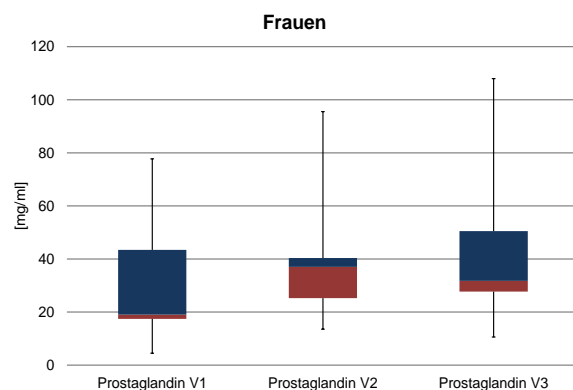


Abb. 4-4 Konzentration des Serum-Prostaglandins der weiblichen Probanden zu den verschiedenen Versuchszeitpunkten

V1 = Nüchtermessung, V2= 3. Tag, V3 nach der 6. Woche

Anstieg der Medianwerte von der ersten Blutabnahme zur zweiten Blutabnahme im Blut. Der dritte Wert wies einen minimalen Abfall zum zweiten Medianwert auf, allerdings immer noch deutlich höher als der Erste. Bei den männlichen Probanden (n=8) war ein leichter aber konstanter Anstieg der Prostaglandin-Spiegel zu erkennen

von 13,51 (pg/ml) bei der ersten Blutabnahme auf 15,37 (pg/ml) bei der zweiten Blutabnahme und 17,31 (pg/ml) bei der dritten Blutabnahme. Im Gegensatz dazu wurde bei den weiblichen Probanden (n=11) eine große Abweichung von 19,03 (pg/ml) der ersten Blutabnahme zu 37,03 (pg/ml) der zweiten Blutabnahme gemessen. In der dritten Prostaglandinmessung sank der Medianwert auf 31,76 (pg/ml) ab.

Bezüglich der Dosis zeigte sich nach der Verabreichung von 2,5mg Ramipril (n=3) ein Wert von 35,30 (pg/ml) bei der ersten Prostaglandin Messung, 19,85 (pg/ml) bei der zweiten und 20,92 (pg/ml) bei der dritten Messung. Die Dosis 5mg Ramipril bei insgesamt 7 Probanden hatte Werte von 47,14 (pg/ml) der ersten Messung, 42,29 (pg/ml) der zweiten und 25,03 (pg/ml) der dritten Messung zur Folge. Nach der Gabe von 10 mg Ramipril bei insgesamt 9 Patienten wurde ein Anstieg der Prostaglandinwerte verzeichnet, mit einem Medianwert von 17,39 (pg/ml) in der ersten Messung, in der zweiten Messung 35,27 (pg/ml) und einen Anstieg der dritten Prostaglandinwertmessung auf 37,20 (pg/ml).

In der Signifikanzanalyse konnte lediglich für die Subgruppe der Patienten die 10mg Ramipril erhielten eine signifikante Veränderung nachgewiesen werden.

Ein signifikanter Anstieg zeigte sich hier sowohl vom Zeitpunkt V1 zum Zeitpunkt V2 ($p = 0,0391$), als auch vom Zeitpunkt V1 zu V3 ($p = 0,0078$). Die Veränderung von V2 zu V3 war nicht signifikant.

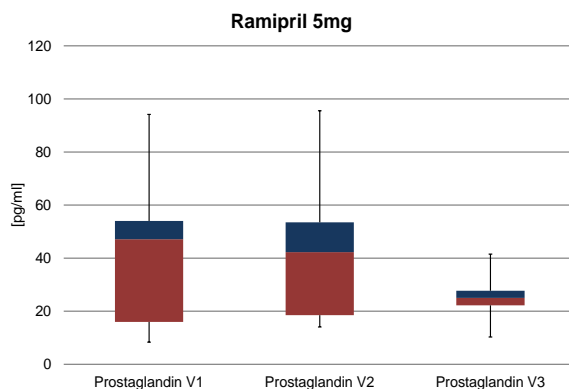


Abb. 4-5 Konzentration des Serum-Prostaglandins zu den verschiedenen Versuchsmesszeitpunkten unter einer Ramipril Konzentration von 5mg
V1 = Nüchternmessung, V2= 3. Tag, V3 nach der 6. Woche

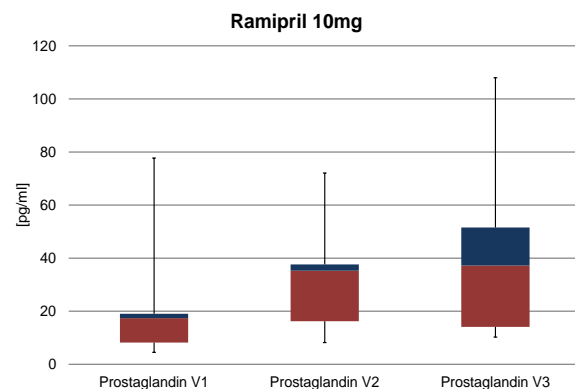


Abb. 4-6 Konzentration des Serum-Prostaglandins zu den verschiedenen Versuchsmesszeitpunkten unter einer Ramipril Konzentration von 10mg
V1 = Nüchternmessung, V2= 3. Tag, V3 nach der 6. Woche

4.3.2 Thromboxan B₂

Der Medianwert aller 19 Probanden lag bei der ersten Blutentnahme bei 569,30 [pg/ml]. Die zweite Messung ergab insgesamt einen Anstieg auf 694,82 [pg/ml] und bei

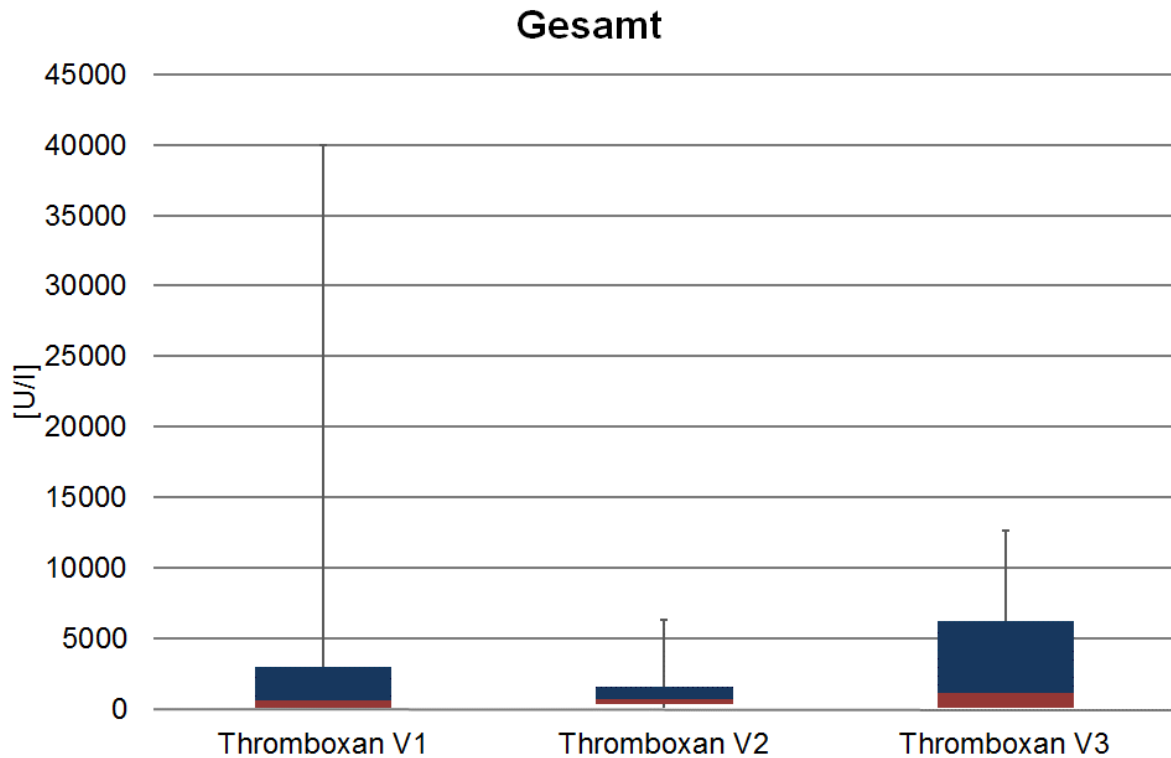


Abb. 4-7 Konzentration des Serum-Thromboxans zu den verschiedenen Versuchsmesszeitpunkten
V1 = Nüchtermessung, V2= 3. Tag, V3 nach der 6. Woche

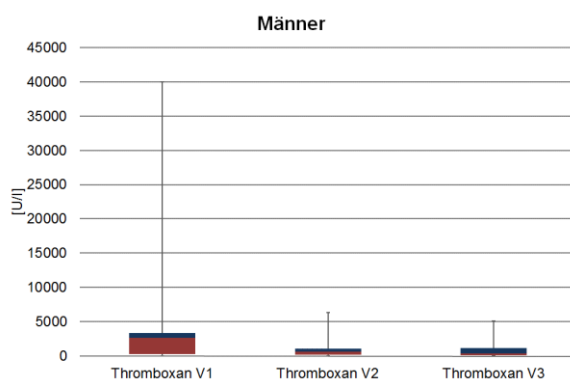


Abb. 4-8 Konzentration des Serum-Thromboxans der männlichen Probanden zu den verschiedenen Versuchszeitpunkten
V1 = Nüchtermessung, V2= 3. Tag, V3 nach der 6. Woche

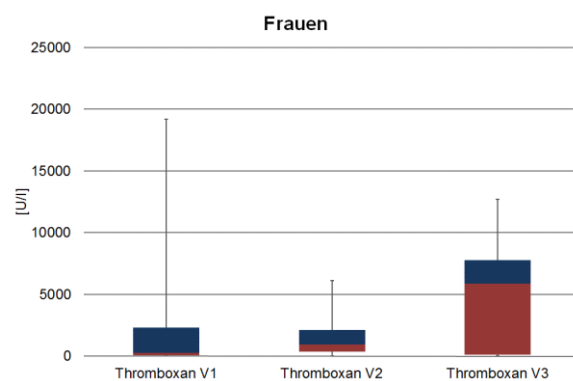


Abb. 4-9 Konzentration des Serum-Thromboxans der weiblichen Probanden zu den verschiedenen Versuchszeitpunkten
V1 = Nüchtermessung, V2= 3. Tag, V3 nach der 6. Woche

der dritten Messung einen deutlichen Anstieg auf 1139,08 [pg/ml]. Es zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich des Anstiegs oder Abfalls der Thromboxan-Werte. Während das männliche Geschlecht (n=8) einen Abfall der Medianwerte von ursprünglich 2676,42 [pg/ml] des ersten Wertes, 590,48 [pg/ml] des Anstiegs der Medianwerte von der ersten Blutabnahme zur zweiten Blutabnahme im zweiten Wertes und 375,54 [pg/ml] des dritten Wertes aufwies, wurde bei dem weiblichen Geschlecht (n=11) ein Anstieg der Werte von 239,32 (pg/ml) des ersten, 952,77 [pg/ml] des zweiten und 5847,34 [pg/ml] des dritten Medianwerts gemessen. Hinsichtlich der Dosis wurden bei 2,5 mg Ramipril (3 Patienten), als erster Wert 569,30 [pg/ml], als zweiter Wert 702,28 [pg/ml] und als dritter Wert ein Abfall von 375,54 [pg/ml] ermittelt. Bei einer Dosis von 5 mg (7 Patienten) fielen die Werte von ursprünglich 3172,56 [pg/ml] des ersten Messwerts auf 681,39 [pg/ml] des zweiten Messwerts und 335,32 [pg/ml] des dritten Messwertes. Nur die Messwerte bei Ramipril Dosis 10 mg (9 Patienten) ergaben einen eindeutigen Anstieg von 109,41 [pg/ml], 708,25 [pg/ml] auf 5102,84 [pg/ml] des dritten Wertes.

Die Signifikanzanalyse zeigte für keine der Subgruppen eine signifikante Veränderung.

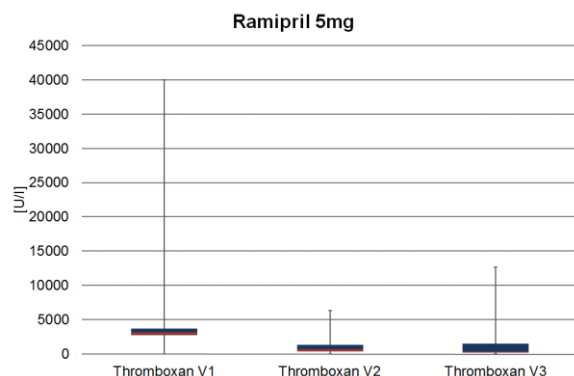


Abb. 4-10 Konzentration des Serum-Thromboxans zu den verschiedenen Versuchsmesszeitpunkten unter einer Ramipril Konzentration von 5mg
V1 = Nüchternmessung, V2= 3. Tag, V3 nach der 6. Woche

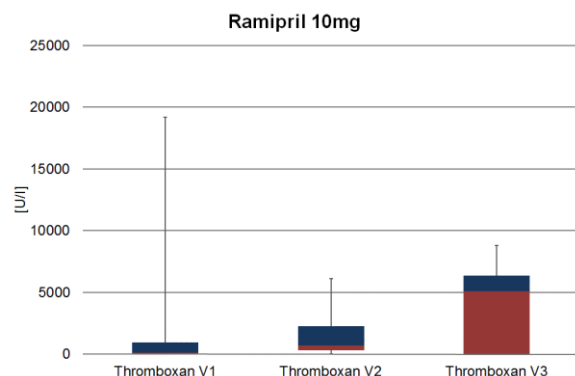


Abb. 4-11 Konzentration des Serum-Thromboxans zu den verschiedenen Versuchsmesszeitpunkten unter einer Ramipril Konzentration von 10mg
V1 = Nüchternmessung, V2= 3. Tag, V3 nach der 6. Woche

4.3.3 ACE

Bei der Bestimmung des ACE ergaben sich in allen Unterscheidungskriterien klare Tendenzen des Abfalls der Medianwerte von der ersten Blutabnahme bis hin zur dritten Blutabnahme. Die Gesamtauswertung ergab bei der ersten Blutabnahme einen Wert

von 34,00 [U/l] bei der zweiten Blutabnahme einen Abfall auf 7,00 [U/l] und bei der dritten einen leichten Anstieg auf 8,0 [U/l].

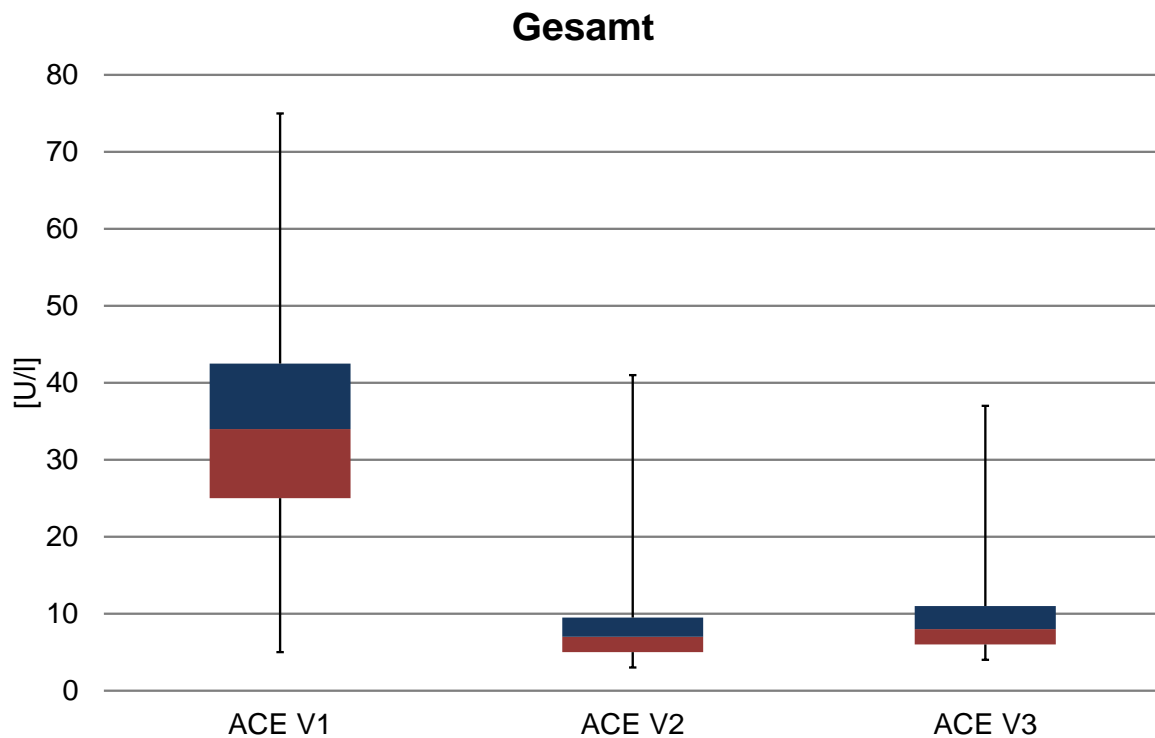


Abb. 4-12 Konzentration des Serum-ACE zu den verschiedenen Versuchsmesszeitpunkten
V1 = Nüchternmessung, V2= 3. Tag, V3 nach der 6. Woche

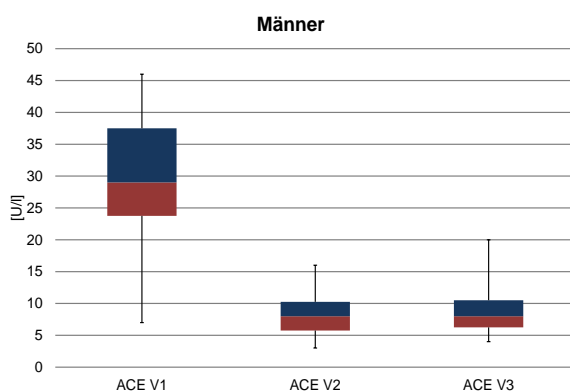


Abb. 4-13 Konzentration des Serum-ACE der männlichen Probanden zu den verschiedenen Versuchszeitpunkten
V1 = Nüchternmessung, V2= 3. Tag, V3 nach der 6. Woche

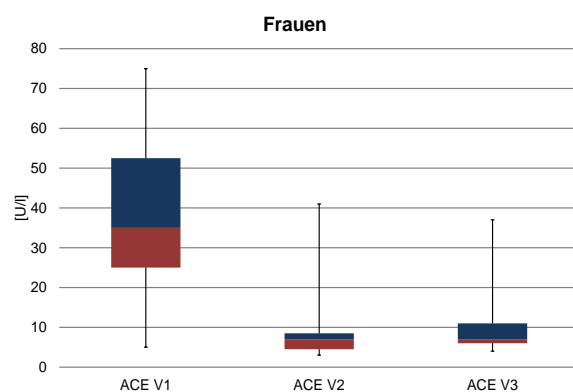


Abb. 4-14 Konzentration des Serum-ACE der weiblichen Probanden zu den verschiedenen Versuchszeitpunkten
V1 = Nüchternmessung, V2= 3. Tag, V3 nach der 6. Woche

In der Auswertung der verschiedenen Geschlechter wurden bei den Männern der erste Wert von 29,00 [U/l] der zweite Wert von 8,00 [U/l] und der dritte Wert ebenfalls von

8,00 [U/l] verzeichnet. Die Analyse der Frauen deutete auch auf einen Abfall vom ersten Wert 35,00 [U/l], dem zweiten und dritten Wert von 7,00 [U/l] hin.

Bei einer Dosis von 2,5 mg Ramipril der drei gemessenen Patienten ergaben sich Werte von 27,00 [U/l] der ersten Messung, ein Abfall auf 8,00 [U/l] der zweiten Messung und erneut 8,00 [U/l] der dritten Messung. Die erhöhte Dosis von 5 mg bei insgesamt 7 Patienten spiegelte gleichermaßen einen Abfall von 37,00 [U/l] auf 9,00 [U/l] des zweiten Messwertes und 8,00 [U/l] des dritten Messwertes wieder.

Bei den restlichen 9 Patienten, die mit 10 mg Ramipril therapiert wurden, wurden als erster Wert 34,00 [U/l], als zweiter Messwert 5,00 [U/l] gemessen und der dritte Wert beinhaltete einen leichten Anstieg auf 7,00 [U/l].

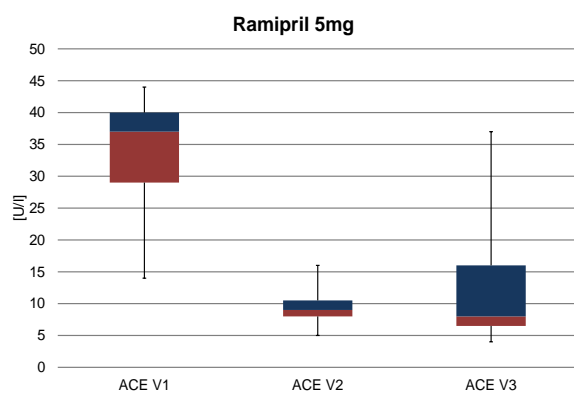


Abb. 4-15 Konzentration des Serum-ACE zu den verschiedenen Versuchsmesszeitpunkten unter einer Ramipril Konzentration von 5mg
V1 = Nüchternmessung, V2= 3. Tag, V3 nach der 6. Woche

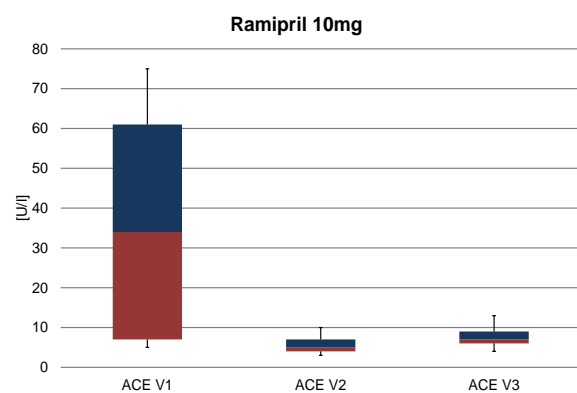


Abb. 4-16 Konzentration des Serum-ACE zu den verschiedenen Versuchsmesszeitpunkten unter einer Ramipril Konzentration von 10mg
V1 = Nüchternmessung, V2= 3. Tag, V3 nach der 6. Woche

5 Diskussion

1974 wurde Captopril als erster ACE-Hemmer von der Firma Squibb beschrieben und 1981 erstmalig besonders für die Therapie bei Patienten mit erhöhtem Blutdruck entdeckt und verschrieben. In den USA wurde es 2007 das vierthäufigste verschriebene Medikament (Hoover, Lippmann, Grouzmann, Marceau, & Herscu, 2010; R. E. Smith & Ashiya, 2007). ACE-Hemmer dienen dem Schutz vor kardiovaskulären, cerebrovaskulären und renalen Komplikationen bei Bluthochdruck. Ebenfalls finden ACE-Hemmer bei Patienten mit erhöhter Wahrscheinlichkeit einer Herzkranzgefäßerkrankung und bei Herzmuskelerkrankungen mit Erweiterung des Herzens Anwendung (Izzo & Weir, 2011). Zudem werden Sie zunehmend bei kongestiver Herzinsuffizienz, bei Zustand nach einem Myokardinfarkt, oder bei chronischer Nierenerkrankung mit Proteinurie verschrieben (Bezalel, Mahlab-Guri, Asher, Werner, & Stoege, 2014; Bicket, 2002).

Pharmakologisch wird mit Hilfe des ACE-Hemmers die Renin-Angiotensin-Aldosteron Kaskade gehemmt. Die Niere hat unter anderem die Aufgabe Renin sowohl herzustellen als auch bei Eintreten einer Hypertonie oder zur Senkung des Natrium-Chlorid Haushaltes über den Juxtaglomerulären Apparat auszuschcheiden. In der Reaktionskaskade wird durch Renin im Anschluss Angiotensinogen in Angiotensin I umgewandelt, über das Enzyme ACE dann in Angiotensin II umgewandelt. Pharmakologisch wichtige Aufgaben des Angiotensin II sind unter anderem die Steigerung des peripheren Gefäßwiderstandes, die Ausschüttung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde bzw. die Abgabe von Vasopressin aus dem Hypophysenhinterlappen. Der Schritt der Umwandlung des Angiotensin I in das aktive Angiotensin II wird bei Einsatz eines ACE-Hemmers gehemmt.

Auch das Kallikrein-Kinin-System wird beeinflusst. Bradykinin entsteht über den Vorläufer Kininogen über das Enzym Kallikrein (Bezalel et al., 2014; Bicket, 2002). ACE spaltet das Bradykinin (Abb. 1-3). Die Folge eines ACE-Hemmers ist ein verminderter Abbau des Bradykinins, eine Konzentrations- und Aktivitätssteigerung des Bradykinins im Blutplasma (Bezalel et al., 2014).

Der heutige Stand der Forschung beschreibt einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Gewebshormon Bradykinin und der Entwicklung verschiedener Arten von nicht-allergischen Angioödemem. Cugno et al. beschreibt eine erhöhte Bradykinin-Konzentration vor allem bei Angioödemem, bedingt durch einen hereditären C1-

Inhibitor Mangel, ACE-Hemmer-induzierte Angioödemen sowie bei idiopathischen nicht-Histamin-induzierten Angioödemen. Im Gegensatz dazu beschreibt er normale Bradykinin-Konzentrationen bei allergischen Angioödemen (Cugno, Nussberger, Cicardi, & Agostoni, 2003). Die Meta-Analyse nach Makani et al. beschreibt ein höheres Risiko einer ACE-Hemmer induzierten Angioödementwicklung im Vergleich zu AT1-Blockern. Zudem zeigte die Studie eine höhere Rate an Angioödemen bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Vergleich zu Patienten ohne Herzinsuffizienz (Makani et al., 2012). Auch erhöhte Plasma-Bradykininwerte spielen in diesem Zusammenhang eine Rolle (Bas et al., 2007; Nussberger et al., 2002). Zu diesen nicht allergischen Angioödemen gehören die hereditären und erworbenen Angioödeme aber auch die Angioödeme, welche mit Medikamenten wie ACE-Hemmern in Verbindung gebracht werden (Nussberger et al., 1998).

ACE-Hemmer-induzierte Angioödeme treten in der heutigen Bevölkerung bei Europäern mit einer Inzidenz von 0,1 % bis 0,7 % auf und in der farbigen Bevölkerung häufiger (Bas et al., 2007; Gainer et al., 1996; Weber & Messerli, 2008). In Deutschland nehmen in etwa sieben Millionen Menschen ACE-Hemmer ein. Die weltweite Patientenzahl liegt bei ca. 20-30 Millionen und die Angioödementwicklung betrifft im Schnitt jedes Jahr circa 30.000 Anwender (Bas & Strassen, 2013). Die steigende Verwendung von ACE-Hemmern trägt auch zu einer steigenden Anzahl an Angioödemen bei (Bas et al., 2015), was dazu führt, dass ein Drittel aller Angioödeme, die sich in der Notaufnahme vorstellen ACE-Hemmer induziert sind (Banerji et al., 2008). Bei diesen Patienten sind ausschließlich die (Schleim-)häute des Kopf-Hals-Bereiches betroffen. In ca. 10 % der Fälle kann es hierbei zu einer Obstruktion der oberen Atemwege mit laryngealer Schwellung und im schlimmsten Fall zum Tod durch Ersticken kommen (Banerji et al., 2008). ACE-Hemmer wirken wie oben bereits beschrieben über die Blockade der Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II. Zudem verhindern sie den Abbau von Bradykinin, was zu einer gesteigerten Aktivität des Selbigen führt.

Die Frage hierbei ist, in wieweit eine von vornherein gesteigerte Aktivität die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines Angioödems erhöht.

Die Standardtherapie in den meisten Notaufnahmen beinhaltet die Gabe von Glukokortikoiden sowie Antihistaminika im Off-Label-Use. Eine Wirksamkeit dieser Medikamente konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Da diese Ödeme Bradykinin-

induziert sind erscheint eine Wirkung sehr zweifelhaft (Bas et al., 2010). Ein neuer Therapieansatz ist der Off-Label-Use von Icatibant. Eine aktuelle randomisierte Studie an 27 Patienten von Bas et al. zeigt hierbei eine komplette Remission der Schwellung innerhalb von einem Median von 8 Stunden nach der Gabe von Icatibant im Vergleich zu 27.1 Stunden nach der Standardtherapie mit Glukokortikoiden und Antihistaminika (Bas et al., 2015).

Über die Bindung des Bradykinins an den endothelialen Bradykinin-B2-Rezeptor, werden Mediatoren freigesetzt, die zu unterschiedlichen Anteilen für die Wirkungsvermittlung des Bradykinins verantwortlich sind. Diese Mediatoren sind NO, EDHF („endothelium-derived hyperpolarizing factor“) sowie die Arachidonsäure-Metaboliten TXA₂ und PGI₂ (Bas, Hoffmann, Bier, & Kojda, 2005). Ziel der Arbeit war es, einen hypothetischen Zusammenhang zwischen oral applizierten ACE-Hemmern und einem konsekutiven Bradykinin-Anstieg im Plasma durch laborchemische Parameter zu ermitteln. Als Parameter sollte hierzu die Messung der vaskulären Aktivität von Bradykinin im Zusammenhang mit der Einnahme von ACE-Hemmern über einen zeitlichen Verlauf vor dem Zeitpunkt der erstmaligen Einnahme bis hin zu 6 Wochen nach der erstmaligen Einnahme dienen.

Auf Grund des oben beschriebenen Zusammenhangs erschien es sinnvoll die Bradykininaktivität nach Einnahme von oralen ACE-Hemmern zu messen. Mit einer Halbwertszeit von 27 +/-10 Sekunden ist eine reproduzierbare Messung des Plasmabradikins im klinischen Alltag nicht möglich. Im Rahmen dieser Studie sollte daher eine Bestimmung der Eikosanoide (Prostanoide) Prostaglandine, Prostacycline und Thromboxane, welche in der Downstream Kaskade des Bradykinins eine Rolle spielen und aufgrund Ihrer vermeintlich längeren Halbwertszeit einfacher zu erfassen sind, erfolgen. Siehe hierzu auch Abb. 3-1 (Dougherty, Raja, & Boyette-Davis, 2011). Zu überprüfen war demnach, ob eine Aktivitätsbestimmung von Bradykinin im Gewebe über die Plasmaspiegel-Messung von 6-keto PGF_{1α} und TXB₂ möglich ist.

Konkret sollte die Hypothese überprüft werden, ob der Plasmabradikins-Anstieg unter ACE-Hemmer-Therapie zu einer Aktivierung des Arachidonstoffwechsels und damit zu einem korrelierenden Anstieg des 6-keto PGF_{1α} und des Thromboxan B₂ führte.

Das übergeordnete klinische Ziel hierbei liegt darin, Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Ausbildung eines Medikamenten-induzierten Angioödems bereits vor Beginn einer ACE-Hemmer Therapie identifizieren zu können. Eine Ein- und/oder

Umstellung auf alternative Antihypertonika oder das Mitführen von Notfallmedikamenten wäre somit frühzeitig möglich. Makani et al beschrieb in einer Metaanalyse von 26 randomisierten Studien mit 74,875 Patienten eine Inzidenz von 0,3 % ACE-Hemmer-induzierter Angioödeme (Makani et al., 2012).

Das Studiendesign sah vor, dass bei Patienten, die erstmalig einen ACE-Hemmer verschrieben bekamen zu definierten Zeitpunkten drei Blutentnahmen durchgeführt werden. Die erste Blutentnahme erfolgte vor Einnahme des ACE-Hemmers, die zweite 3 Tage nach erstmaliger Gabe von Ramipril (2,5 - 10 mg) und die letzte nach 4-6 Wochen täglicher Einnahme des Präparates. Die Studie umfasste insgesamt 19 Patienten, die alle den ACE-Hemmer Ramipril täglich erhielten. Durch die Wahl des gleichen Präparates konnten die Ergebnisse bei allen Patienten hinsichtlich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik vereinheitlicht werden. Zur Evaluation einer Dosis-Wirkungs-Beziehung erfolgte die Einteilung in 3 Gruppen. Gruppe 1 erhielt 2,5mg Ramipril, in Gruppe 2 wurden 5mg und in Gruppe 3 10mg verabreicht. Indikationsstellung zur ACE-Hemmer-Therapie und Dosierung des Präparates erfolgten jeweils durch den behandelnden Kardiologen. In Gruppe 1 konnten nur 3 Probanden eingeschlossen werden, da alle anderen Probanden höhere Dosierungen benötigten. Signifikanzanalysen waren in dieser Gruppe somit nicht sinnvoll. Bei einer Dosierung von 10 mg konnten wir einen linearen Anstieg der Prostaglandinkonzentration nach Beginn der ACE-Hemmer-Therapie (vor erstmaliger Gabe → nach 3 Tagen → nach 6 Wochen) zeigen. Bei den Dosierungen 2,5 mg und 5 mg konnten keine relevanten Veränderungen gezeigt werden. In kommenden Studien zu RAE sollte daher die Häufigkeit und Schwere von Attacken auch in Bezug auf die Dosierung der ACE-Hemmer ausgewertet werden.

Im Median waren die Probanden 66 (± 11) Jahre alt. Männer (n=8) und Frauen (n=11) waren homogen verteilt. Neben einer höheren Anzahl an Probanden wäre insbesondere die Definition einer Kontrollgruppe eine sinnvolle Erweiterung des Studiendesigns gewesen. Die Kontrollgruppe hätte Patienten umfassen können, bei denen bei ähnlicher klinischer Symptomatik ein alternatives Medikament mit ähnlichem Wirkspektrum gegeben worden wäre. Aufgrund der teuren und aufwändigen Labordiagnostik wurde im Rahmen dieser Studie auf eine höhere Fallzahl und auf die Auswertung von Laborparametern die exklusive durch ACE-Hemmer beeinflusst werden, bei Patienten die keine ACE-Hemmer erhalten haben, verzichtet.

Der Vorteil Patienten im Rahmen eines Praxisalltags bezüglich ihrer Medikamenteneinnahme täglich kontrollieren zu können bzw. regelmäßig einzubestellen führt zu der Problematik, dass die Proben über einen Zwischenschritt eingefroren werden müssen. Die Proben wurden daher direkt nach Abnahme bei -30 Grad schockgefroren. Der gekühlte Transport der Proben vom Gefrierschrank zu der laborchemischen Auswertung im Rechts der Isar wurde mit Hilfe von Eiscoolpacks und Styroporboxen gewährleistet. Kontaminationen durch Verfälschungen bzw. frühzeitiger Abbau der Metaboliten während des Transportes der zentrifugierten, eingefrorenen Blutproben konnten ausgeschlossen werden.

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, wie stabil die Enzyme sind und ob ein vorzeitiger Abbau stattfand, der zu Messungenauigkeiten führte. Zum Ausschluss wäre für valide Ergebnisse durchaus denkbar die Zeit zwischen Einfrieren der Proben und Blutentnahme zu notieren und zusätzlich die Stabilität der Enzyme zu überprüfen. Bei der laborchemischen Auswertung im Klinikum Rechts der Isar wurden die Blutproben hinsichtlich ihrer Abbauprodukte Thromboxan B₂ und 6-keto Prostaglandin F_{1α} mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA-Testkit), einer Antikörper-Antigenreaktion untersucht und ausgewertet. Dieser Test dient der quantitativen Bestimmung von Antigen und Antikörper Interaktion, die mit einem sichtbaren Farbniederschlag resultiert und photometrisch ausgewertet werden kann. Selbst geringe Konzentrationen einzelner Proteine in einer Blutprobe sind mit diesem Test nachweisbar (Gressner & Arndt, 2007). Die Reagenzien 6-keto Prostaglandin F_{1α} EIA Standard werden zu Beginn mit Hilfe eines Puffers ausgewaschen und in einer Verdünnungsreihe standardisiert. Pipettierfehler sind eine mögliche Fehlerquelle bei der Vorbereitung der Tests.

Das initiale Routine-Blutbild beinhaltete eine Serumchemie einschließlich Entzündungsparameter sowie ein kleines Blutbild. Mit Hilfe dieser ersten Filterung wurden mögliche Störfaktoren wie akute Entzündungen mit Veränderungen der Messparameter und Messungenauigkeiten minimiert. In anschließenden Studien wäre zu überlegen eine fortlaufende Überwachung der Entzündungswerte anhand mehrmaliger Routinekontrollen zu ergänzen, zum Beispiel zu allen drei Zeitpunkten der Blutentnahme zu Beginn und auch im Verlauf der ACE-Hemmer Einnahme. Im Rahmen der ersten Blutentnahme wurden bei sechs Frauen leicht erhöhte CRP-Werte bei einem sonst unauffälligen Entzündungslabor gemessen. Aufgrund der mit 0,9 [mg/dl] bzw. 1,3 [mg/dl] (Normwert <0,5 [mg/dl]), nur gering erhöhten CRP-Werte

konnten diese vernachlässigt werden. Unter Berücksichtigung der Studie von Hohmann, der Normalwerte für Erwachsene unter 10 [mg/l] definiert (Hohmann, 2008), sollte diese dezent erhöhten CRP-Werte nicht überinterpretiert werden. Im zeitlichen Verlauf sollte allerdings beachtet werden, dass laut der Studie von Bas et al ein erhöhtes CRP im Rahmen eines ACE-Hemmer induzierten Angioödems beschrieben wurde. Dies wäre ein Grund zu Beginn und auch im Verlauf der ACE-Hemmer Einnahme ein Entzündungslabor zu nehmen, da es scheinbar während eines Angioödems zu einem entzündlichen Geschehen mit erhöhten CRP-Werten kommen kann (Bas et al., 2005).

Als weiterer Entzündungsparameter dient die Leukozyten-Konzentration, die zum Beispiel im Rahmen von akuten/chronischen Entzündungen/Infektionen, allergischen Reaktionen oder auch Autoimmunerkrankungen variieren. Auch hierfür ist eine Überprüfung mittels eines Blutbildes zu Anfang und im Verlauf der Studie sinnvoll. Die Normwerte liegen in diesem Fall zwischen 4-10 [tsd/ μ l]. Bei >10 [tsd/ μ l] kann im Regelfall von einer Entzündung ausgegangen werden. In unserer Studie befand sich die Leukozytenzahl im initial gemessenem großen Routineblutbild mit 4,8–8,3 [tsd/ μ l] im Normbereich (Hohmann, 2008).

Bei der Beurteilung der molekularbiologischen Untersuchungen gibt es Fehlerquellen, die das Testergebnis verfälschen können. 6-keto-PGF_{1 α} ist ein stabiles Hydrolyseprodukt des instabilen Prostacyclin I₂, und entsteht aus dem Arachidonsäurestoffwechsel. Prostacyclin metabolisiert bei neutralem pH-Wert mit einer Halbwertszeit von ca. 2-3 Minuten zur biologisch inaktiven Form 6-keto-PGF_{1 α} (Galie, Manes, & Branzi, 2002).

Für ihre Herstellung sind unter anderem die Endothelzellen aber auch Makrophagen zuständig. In unserer Studie erhielten wir mit Hilfe des EIA Kits unterschiedliche Werte. Die Prostaglandinkonzentration zeigte im Medianwert der Gesamtauswertung einen Anstieg von initial 17,75 [pg/ml] auf 26,65 [pg/ml]. Auch bei der Einzelauswertung der unterschiedlichen Geschlechter ergab sich tendenziell im Median ein Anstieg der Prostaglandinkonzentration.

Bei der Einteilung der Gruppen in die unterschiedlichen Dosierungen wurde bei der höchsten Dosierung, der Gruppe 3 mit n=9 im Median (50 %) ein Anstieg von 17,39 [pg/ml] auf 37,20 [pg/ml] gemessen. Die Gruppe 2 mit 5mg (n=7) und die Gruppe 1 mit n=3 beinhalteten je einen Abfall der Medianwerte von 47,14 [pg/ml] auf 25,03 [pg/ml] bzw. 35,30 % auf 20,92 %. In unserer Untersuchung hatten die niedrigeren

Dosierungen keinen positiven Einfluss auf die Prostaglandinkonzentration im Serum. Die Fallzahlen sind allerdings nicht hoch genug, um allgemeingültige Schlüsse daraus ziehen zu können. Die angewandte Methode zur Prostaglandinmessung scheint jedoch praktikabel.

Zusätzlich wurde die Thromboxankonzentration im Serum gemessen. Die mediane Konzentration steigerte sich von anfangs 569,30 [pg/ml] auf 1139,08 [pg/ml]. In der Einzeldarstellung der männlichen und weiblichen Probanden variierten die Werte von der ersten Messung bis zur dritten Messung nicht nachvollziehbar erheblich. Die Aufschlüsselung in unterschiedliche Gruppierungen ergab bei Gruppe 3 von 10mg Ramipril eine deutliche Steigerung von 109,41 [pg/ml] auf 5102,84 [pg/ml]. In Gruppe 2 sank die Thromboxankonzentration von 3172,56 [pg/ml] auf 335,32 [pg/ml] und in Gruppe 1 von 569,30 [pg/ml] auf 375,54 [pg/ml]. Diese niedrigen Dosierungen lassen somit keine valide Aussage zu.

Thromboxan B₂ ist der biologisch inaktive Metabolit des Thromboxan A₂ und entsteht mittels Hydrolyse nichtenzymatisch mit einer Halbwertszeit von ca. 30 Sekunden (Schweer, Watzer, & Seyberth, 1994). Diese kurzen Halbwertszeiten machen eine genaue Messung fast unmöglich und gehen mit einer breiten Streuung einher. Wie in dieser Studie sichtbar lassen die massiven Schwankungen bei der Auswertung des Thromboxans B₂ keine valide Aussage über mögliche Effekte zu. Auch die Schockgefrierung des Thromboxans B₂ konnte keine Verbesserung der Auswertbarkeit der Daten in der kurzen Phase der Aktivität erbringen.

Für weiterführende Studien wäre zu überlegen den stabilen Metaboliten 2,3-Dinor-Thromboxan B₂ oder 11-Dehydro-Thromboxan B₂ als alternative Messmethode zu verwenden. Durch die β -Oxidation wird Thromboxan B₂ zu 2, 3-Dinor-Thromboxan B₂ und 11-Dehydro-Thromboxan-B₂ zu gleichen Teilen metabolisiert. Die Abbaumetaboliten bieten längere Halbwertszeiten sowohl im Blut als auch im Urin und verlängern die Zeitspanne der Messbarkeit, mit Minimierung der Messfehlerquote (Gressner & Arndt, 2013).

Des Weiteren wäre für eine erneute Versuchsreihe in diesem Fall von Vorteil die Blutproben Schock zu gefrieren und eine genaue Dokumentation der Zeiten von dem Schritt der Zentrifugation bis zum Einfrieren der Probe, um auch hier schon eventuelle Veränderungen durch die jeweiligen Bearbeitungszeiten evaluieren zu können.

Bei den Verlaufsmessungen wurde mit Hilfe der Bestimmung der ACE-Aktivität die Wirkung des ACE-Hemmers und die Einnahme-Compliance der Patienten überprüft.

Wie zu erwarten sanken die ACE-Werte im Verlauf der Medikamentengabe von der ersten Messung bis zur dritten Messung. Die Gesamtauswertung verzeichnete einen Abfall von 34,00 [U/l] auf 8,00 [U/l]. Die Aufschlüsselung der Männer von 29,00 [U/l] als Ausgangswert auf 8,00 [U/l] und der Frauen von 35,00 [U/l] auf 7,00 [U/l]. Der Abfall der Werte war mit der Dosierung der ACE-Hemmer korreliert.

Die ACE-Plasmakonzentrationen sind stabil, wenn sie wiederholt am gleichen Patienten gemessen werden, jedoch gibt es interindividuelle Unterschiede die es manchmal erschweren diese zu interpretieren (Cambien, 1994).

ACE-Hemmer sind allerdings nicht die einzigen Enzymhemmer, die das Enzym ACE beeinflussen. Da das ACE in verschiedenen Organen des Körpers vorkommt, können diverse akute und chronische Erkrankungen zu einer veränderten ACE-Aktivität führen. Ursachen für eine erhöhte ACE-Aktivität können zum Beispiel eine Sarkoidose oder granulomatöse Erkrankungen und vieles mehr sein (Lieberman, 1975; Silverstein, Friedland, Lyons, & Gourin, 1976). Eine erniedrigte Aktivität zeigt sich bei akuten und chronischen Lungenschädigungen, einer Hypothyreose, einer chronisch lymphatischen Leukämie, einer akut myeloischen Leukämie, einem akuten Nierenversagen oder dem Bronchialkarzinom (Guder & Nolte, 2009).

Veränderte Ergebnisse bei der Bestimmung der ACE-Aktivität können zudem aus „Lebensgewohnheiten“ resultieren. Unter anderem sind hierbei Patienten unter Alkoholeinfluss zu erwähnen, welcher zu einer steigenden ACE-Aktivität führt. Für Jugendliche gilt, dass Mädchen eine niedrigere Aktivität als Jungen aufweisen. Weitere Faktoren, die eine Beeinträchtigung der ACE-Aktivität hervorrufen sind Hunger, Rauchen oder auch eine bestehende Schwangerschaft. Medikamente wie zum Beispiel ACE-Hemmer oder Glukokortikoide (Prednisolon) verursachen ebenfalls eine erniedrigte ACE-Serumaktivität. ACE-Hemmer bewirken innerhalb von Stunden eine Verringerung der Aktivität auf bis zu 10 % (Guder & Nolte, 2009). Da die Einschluss- und Ausschlusskriterien in der Studie genau abgesteckt wurden kann davon ausgegangen werden, dass keine der oben genannten Erkrankungen bei den Patienten vorlag. Jedoch sind „Störfaktoren“ wie Alkoholkonsum, Hunger, die regelmäßige Einnahme des Medikamentes etc. schwer nachvollziehbar und können nicht mit 100 %iger Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Die Patienten wurden jedoch auf die Störfaktoren vor Beginn der Untersuchungen hingewiesen.

Neuerdings wurde bei transgenen Mäusen gezielt der C1-INH inaktiviert. Es konnte gezeigt werden, dass Bradykinin periphere und koronare Arterien weitet und somit eine

blutdrucksenkende Wirkung hat, und außerdem antiproliferativ, antithrombogen und antifibrinogen wirkt (Bas et al., 2007; Duchene et al., 2002; Ellis et al., 1987; Groves et al., 1995; Hall, 1992; Han et al., 2002; Marceau & Regoli, 2004).

Über die Aktivierung von BKR-2, welcher dazu führt das NO, PGI₂, EDHF und der Gewebsplasminogenaktivator freigesetzt wird, können Herz-Kreislauf-Tätigkeiten reguliert werden (Bas et al., 2007; Cocks, Angus, Campbell, & Campbell, 1985; Gryglewski, Palmer, & Moncada, 1986; Hong, 1980; Mombouli, Nakashima, Hamra, & Vanhoutte, 1996; Palmer, Ferrige, & Moncada, 1987; D. Smith et al., 1985). In der Studie von Giannella et al. wurde die kardioprotektive Eigenschaft des Bradykinin bei myokardialer Ischämie bzw. bei Reperfusionsschäden erörtert (Giannella et al., 1997). Unsere Methode der Plasmabradynin-Messung stellte sich aufgrund der sehr geringen Bradykininkonzentration und den deutlichen Schwankungen als unzureichend dar. Das instabile Bradykinin wird einerseits schnell abgebaut, und ist andererseits in freier zirkulierender Form nur in geringer Konzentration vorhanden (Bas et al., 2005). In unserer Studie war es deshalb nicht möglich die direkte Wirkung der Konzentration an Bradykinin in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit einer Angioödembildung zu messen. Eine mögliche Fehlerquelle bei der Messung des Bradykinins könnten bereits im lokalen Trauma durch die Nadel bei der Blutabnahme liegen.

Neben der Stickstoff-Bildung stimuliert Bradykinin über endotheliale B₂-Rezeptoren die Prostaglandinbiosynthese, die zur Bildung des instabilen Prostacyclins führt und sich in das vergleichsweise stabile 6-keto-Prostaglandin verwandelt. (Bas et al., 2007) Mit BKR-2 Antagonisten wie zum Beispiel Icatibant konnte man die Gefäßpermeabilität senken (Bas et al., 2007).

Aufgrund der nicht greifbaren Bradykininaktivität wurde mit Hilfe der ELISA Kits die Möglichkeit der Messung von 6-keto-PGF_{1α} genutzt, um Rückschlüsse auf die Bradykininaktivität machen zu können.

Dies belegen auch Studien in denen beschrieben wird, dass unter der ACE-Hemmer-Therapie das immunologische System aktiviert wird und über eine lokale Steigerung des Bradykinins die Prostaglandinkonzentration im Plasma ebenfalls erhöht wird.

Von großem klinischem Interesse wären ACE-Hemmer-induzierte Angioödeme im untersuchten Kollektiv. Eine klinische Nachkontrolle war bei den 19 Probanden in dieser Arbeit nicht erfolgt, da die Wahrscheinlichkeit einer Manifestation zu gering war. Bei den beiden Patienten mit Schwellungen in der Anamnese, die sich erst im Verlauf

wiedervorstellten, wäre eine erneute Verschreibung des Medikamentes unethisch gewesen. Hier wäre in Zukunft eine größere klinische Studie wünschenswert. Optimaler Weise könnten, die bereits in dieser Arbeit untersuchten Laborparameter erneut bestimmt werden um Patienten mit einem erhöhten Risiko zu identifizieren und in die Studie mit einzubeziehen.

6 Zusammenfassung

ACE-Hemmer-induzierte Angioödeme treten ausschließlich im Kopf-Hals-Bereich auf und können zu lebensbedrohlichen Schwellungen der Atem-Schluckstraße führen.

Es ist bis heute nicht klar, wieso diese Form des Angioödem nur einen Teil der mit ACE-Hemmer behandelten Patienten betrifft. Außerdem ist bisher nicht klar wieso manche Patienten bereits nach der erstmaligen Einnahme des Medikamentes ein Angioödem entwickeln und andere mit einer Latenzzeit von bis zu mehreren Jahren. Da ACE-Hemmer immer noch zu den Therapeutika der ersten Wahl beim arteriellen Hypertonus und der koronaren Herzkrankheit gehören ist es wichtig diese potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkung früh und präzise zu diagnostizieren.

Aktuell wird die Diagnose rein klinisch gestellt. Ziel der Studie war die Etablierung eines diagnostischen Labormarkers. Im Rahmen der Erkrankung führt eine Hemmung des angiotensin converting enzyme zu einem verminderten Bradykininabbau und damit zu einem Anstieg der Serumkonzentration desselben. Da eine direkte Messung des Serum-Bradykinins auf Grund der kurzen Halbwertszeit nicht möglich ist, sollten derivative Parameter bestimmt werden. Die Bindung von Bradykinin an endotheliale Bradykinin-B₂-Rezeptoren führt zur Aktivierung der Phospholipase A₂, welche Membranphospholipide hydrolysiert und Arachidonsäure freisetzt. Hierdurch kommt es zu einem Anstieg diverser Prostaglandine und Thromboxane mit kurzer Halbwertszeit im Serum. 6-keto Prostaglandin F_{1α} und Thromboxan B₂ sind Abbauprodukte mit längerer Halbwertszeit von Prostaglandin I₂ beziehungsweise Thromboxan A₂. Im Rahmen der Studie sollte untersucht werden ob die längerfristige Einnahme eines ACE-Hemmers zu einem Anstieg von 6-keto Prostaglandin F_{1α} und Thromboxan B₂ im Plasma führt. Über diesen Weg wäre eine Abschätzung der Serumaktivität von Bradykinin möglich.

Im Rahmen der Studie wurde 24 Patienten/innen mit der Erstdiagnose eines arteriellen Hypertonus ein Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (Ramipril) in verschiedenen Konzentrationen oral verabreicht. Kontrollen der Laborparameter erfolgten vor oraler Einnahme, nach 3 Tagen und nach 6 Wochen.

Bei einer Tagesdosis von 2,5 und 5 mg konnte keine positive Veränderung der 6-keto PGF_{1α}-Spiegel festgestellt werden. Bei einer Tagesdosis von 10mg kam es zu einem relevanten Anstieg über beide Folgemessungen. Der Einfluss des ACE-Hemmers

scheint somit Dosis-abhängig zu sein. Bei kommenden Untersuchungen zu ACE-Hemmer-induzierten Angioödemen sollte die Dosis der ACE-Hemmer daher berücksichtigt werden. Ein Einfluss des Bradykinins auf den Prostaglandinstoffwechsel erscheint weiterhin sehr plausibel. Aufgrund der geringen Fallzahlen und einer hohen Streuung konnten jedoch keine allgemeingültigen Schlüsse daraus gezogen werden.

Die Auswertung der Thromboxans B₂-Konzentration zeigte eine große Streuung ohne klare Tendenz im zeitlichen Verlauf, Konzentrations- oder Geschlechtsabhängig. Vermutlich ist diese Streuungsbreite durch die relativ kurze Halbwertszeit des Thromboxans B₂ (ca. 30 Sek.) und die damit verbundene Abhängigkeit der Messwerte von der Verarbeitungsgeschwindigkeit des Vollbluts zu erklären. Wie in dieser Studie sichtbar, lassen die massiven Schwankungen bei der Auswertung des Thromboxans B₂ keine valide Aussage über mögliche Effekte zu. Für weiterführende Studien wäre zu überlegen Metaboliten mit längerer Plasmahalbwertszeit (wie 2,3-Dinor-Thromboxan B₂ oder 11-Dehydro-Thromboxan B₂) zu untersuchen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass eine Abbildung des Plasma-Bradykininspiegels über den Prostaglandin-Stoffwechselweg im klinischen Alltag möglich zu sein scheint. Die Messmethode ist damit ein aussichtsreicher Kandidat für die laborchemische Diagnose von ACE-Hemmer-induzierten Angioödemen. Die Ergebnisse sollten in Folgestudien an Patienten mit ACE-Hemmer-induzierten Angioödemen bestätigt werden.

7 Literaturverzeichnis

- Adam, A., Cugno, M., Molinaro, G., Perez, M., Lepage, Y., & Agostoni, A. (2002). Aminopeptidase P in individuals with a history of angio-oedema on ACE inhibitors. *Lancet*, *359*(9323), 2088-2089. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08914-6
- Agostoni, A., Aygoren-Pursun, E., Binkley, K. E., Blanch, A., Bork, K., Bouillet, L., Bucher, C., Castaldo, A. J., Cicardi, M., Davis, A. E., De Carolis, C., Drouet, C., Duponchel, C., Farkas, H., Fay, K., Fekete, B., Fischer, B., Fontana, L., Fust, G., Giacomelli, R., Groner, A., Hack, C. E., Harmat, G., Jakenfelds, J., Juers, M., Kalmar, L., Kaposi, P. N., Karadi, I., Kitzinger, A., Kollar, T., Kreuz, W., Lakatos, P., Longhurst, H. J., Lopez-Trascasa, M., Martinez-Saguer, I., Monnier, N., Nagy, I., Nemeth, E., Nielsen, E. W., Nuijens, J. H., O'Grady, C., Pappalardo, E., Penna, V., Perricone, C., Perricone, R., Rauch, U., Roche, O., Rusicke, E., Spath, P. J., Szendei, G., Takacs, E., Tordai, A., Truedsson, L., Varga, L., Visy, B., Williams, K., Zanichelli, A., & Zingale, L. (2004). Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*, *114*(3 Suppl), S51-131. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.047
- Agostoni, A., & Cicardi, M. (1992). Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)*, *71*(4), 206-215.
- Agostoni, A., & Cicardi, M. (2001). Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Saf*, *24*(8), 599-606.
- Agostoni, A., Cicardi, M., Cugno, M., Zingale, L. C., Gioffre, D., & Nussberger, J. (1999). Angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Immunopharmacology*, *44*(1-2), 21-25.
- Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, F., & Starke, K. (2005). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. München: Elsevier GmbH.
- Amirlak, I., & Dawson, K. P. (2000). Bartter syndrome: an overview. *QJM*, *93*(4), 207-215.
- Banerji, A., Clark, S., Blanda, M., LoVecchio, F., Snyder, B., & Camargo, C. A., Jr. (2008). Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol*, *100*(4), 327-332. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60594-7
- Bas, M. (2014). Angioödeme-Akute und prophylaktische Behandlung. In M. Bas & T. Hoffmann (Eds.), (1. Auflage ed., pp. 64). Bremen, London, Boston: UNI-MED Verlag AG.
- Bas, M. (2016). [Strong and Deficient Evidence in Drug-Treated, Non-Tumorous Diseases in ENT]. *Laryngorhinootologie*, *95* Suppl 1, S217-232. doi: 10.1055/s-0041-108940
- Bas, M., Adams, V., Suvorava, T., Niehues, T., Hoffmann, T. K., & Kojda, G. (2007). Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy*, *62*(8), 842-856. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01427.x
- Bas, M., Greve, J., Stelter, K., Bier, H., Stark, T., Hoffmann, T. K., & Kojda, G. (2010). Therapeutic efficacy of icatibant in angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a case series. *Ann Emerg Med*, *56*(3), 278-282. doi: 10.1016/j.annemergmed.2010.03.032

- Bas, M., Greve, J., Stelter, K., Havel, M., Strassen, U., Rotter, N., Veit, J., Schossow, B., Hapfelmeier, A., Kehl, V., Kojda, G., & Hoffmann, T. K. (2015). A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med*, *372*(5), 418-425. doi: 10.1056/NEJMoa1312524
- Bas, M., Hoffmann, T. K., Bier, H., & Kojda, G. (2005). Increased C-reactive protein in ACE-inhibitor-induced angioedema. *Br J Clin Pharmacol*, *59*(2), 233-238. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02268.x
- Bas, M., Hoffmann, T. K., & Kojda, G. (2006). Evaluation and management of angioedema of the head and neck. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, *14*(3), 170-175. doi: 10.1097/01.moo.0000193202.85837.7d
- Bas, M., & Strassen, U. (2013). Angioödeme der Kopf-Hals-Region. *Allergo Journal*, *22*(2), 118-127. doi: 10.1007/s15007-013-0050-2
- Berkun, Y., & Shalit, M. (2001). Hereditary angioedema first apparent in the ninth decade during treatment with ACE inhibitor. *Ann Allergy Asthma Immunol*, *87*(2), 138-139. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62208-9
- Bezalel, S., Mahlab-Guri, K., Asher, I., Werner, B., & Sthoeger, Z. M. (2014). Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Induced Angioedema. *Am J Med*. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.07.011
- Bhoola, K. D., Figueroa, C. D., & Worthy, K. (1992). Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. *Pharmacol Rev*, *44*(1), 1-80.
- Bicket, D. P. (2002). Using ACE inhibitors appropriately. *Am Fam Physician*, *66*(3), 461-468.
- BioSource. (2007). Human 6-keto Prostaglandin F1 α . In B. International (Ed.).
- Blanch, A., Roche, O., Urrutia, I., Gamboa, P., Fontan, G., & Lopez-Trascasa, M. (2006). First case of homozygous C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*, *118*(6), 1330-1335. doi: 10.1016/j.jaci.2006.07.035
- Bork, K., Fischer, B., & Dewald, G. (2003). Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med*, *114*(4), 294-298.
- Bouillet, L., Ponard, D., Drouet, C., Jullien, D., & Massot, C. (2003). Angioedema and oral contraception. *Dermatology*, *206*(2), 106-109. doi: 68456
- Busse, R., & Fleming, I. (2003). Regulation of endothelium-derived vasoactive autacoid production by hemodynamic forces. *Trends Pharmacol Sci*, *24*(1), 24-29.
- Cambien, F. (1994). The angiotensin-converting enzyme (ACE) genetic polymorphism: its relationship with plasma ACE level and myocardial infarction. *Clin Genet*, *46*(1 Spec No), 94-101.
- Campbell, D. J., Krum, H., & Esler, M. D. (2005). Losartan increases bradykinin levels in hypertensive humans. *Circulation*, *111*(3), 315-320. doi: 10.1161/01.CIR.0000153269.07762.3B
- Cayman Chemical Company, A. A., MI. (2011). 6-Keto Prostaglandin F1 α EIA K $_{1\tau}$. In ACE (Ed.), (pp. 1-32). USA: Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI.
- Chai, K. X., Ni, A., Wang, D., Ward, D. C., Chao, J., & Chao, L. (1996). Genomic DNA sequence, expression, and chromosomal localization of the human B1 bradykinin receptor gene BDKRB1. *Genomics*, *31*(1), 51-57. doi: 10.1006/geno.1996.0008
- Ciabattoni, G., Pugliese, F., Davi, G., Pierucci, A., Simonetti, B. M., & Patrono, C. (1989). Fractional conversion of thromboxane B2 to urinary 11-dehydrothromboxane B2 in man. *Biochim Biophys Acta*, *992*(1), 66-70.

- Cicardi, M., Zingale, L. C., Pappalardo, E., Folcioni, A., & Agostoni, A. (2003). Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine (Baltimore)*, *82*(4), 274-281. doi: 10.1097/01.md.0000085055.63483.09
- Cocks, T. M., Angus, J. A., Campbell, J. H., & Campbell, G. R. (1985). Release and properties of endothelium-derived relaxing factor (EDRF) from endothelial cells in culture. *J Cell Physiol*, *123*(3), 310-320. doi: 10.1002/jcp.1041230304
- Company, C. C. (2010). Thromboxane B2 EIA Kit. USA: Cayman Chemical Company.
- Cugno, M., Nussberger, J., Cicardi, M., & Agostoni, A. (2003). Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int Immunopharmacol*, *3*(3), 311-317. doi: 10.1016/S1567-5769(02)00162-5
- Damas, J., Bourdon, V., & Lefebvre, P. J. (1999). Insulin sensitivity, clearance and release in kininogen-deficient rats. *Exp Physiol*, *84*(3), 549-557.
- Dollner R., Klimek L., Pfaar O., Stuck BA., & K., H. (2007). In-vitro-Testverfahren bei Analgetika-Intoleranz. *Allergologie*, *30*.
- Dougherty, P., Raja, S., & Boyette-Davis, J. (2011). Neurochemistry of somatosensory and pain processing. In H. Benzon, S. Fishman, S. Liu & S. Cohen (Eds.), *Essentials of Pain Medicine* (3 ed., pp. 688). St. Louis, Mo: Elsevier/Saunders.
- Duchene, J., Schanstra, J. P., Pecher, C., Pizard, A., Susini, C., Esteve, J. P., Bascands, J. L., & Girolami, J. P. (2002). A novel protein-protein interaction between a G protein-coupled receptor and the phosphatase SHP-2 is involved in bradykinin-induced inhibition of cell proliferation. *J Biol Chem*, *277*(43), 40375-40383. doi: 10.1074/jbc.M202744200
- Duka, I., Shenouda, S., Johns, C., Kintsurashvili, E., Gavras, I., & Gavras, H. (2001). Role of the B(2) receptor of bradykinin in insulin sensitivity. *Hypertension*, *38*(6), 1355-1360.
- Ellis, E. F., Heizer, M. L., Hambrecht, G. S., Holt, S. A., Stewart, J. M., & Vavrek, R. J. (1987). Inhibition of bradykinin- and kallikrein-induced cerebral arteriolar dilation by a specific bradykinin antagonist. *Stroke*, *18*(4), 792-795.
- Fuller, R. W., Dixon, C. M., Cuss, F. M., & Barnes, P. J. (1987). Bradykinin-induced bronchoconstriction in humans. Mode of action. *Am Rev Respir Dis*, *135*(1), 176-180.
- Gainer, J. V., Nadeau, J. H., Ryder, D., & Brown, N. J. (1996). Increased sensitivity to bradykinin among African Americans. *J Allergy Clin Immunol*, *98*(2), 283-287.
- Galie, N., Manes, A., & Branzi, A. (2002). The new clinical trials on pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, *20*(4), 1037-1049.
- Gaur, S., Cooley, J., Aish, L., & Weinstein, R. (2004). Lymphoma-associated paraneoplastic angioedema with normal C1-inhibitor activity: does danazol work? *Am J Hematol*, *77*(3), 296-298. doi: 10.1002/ajh.20195
- Giannella, E., Mochmann, H. C., & Levi, R. (1997). Ischemic preconditioning prevents the impairment of hypoxic coronary vasodilatation caused by ischemia/reperfusion: role of adenosine A1/A3 and bradykinin B2 receptor activation. *Circ Res*, *81*(3), 415-422.
- Gohlke, P., Pees, C., & Unger, T. (1998). AT2 receptor stimulation increases aortic cyclic GMP in SHRSP by a kinin-dependent mechanism. *Hypertension*, *31*(1 Pt 2), 349-355.

- Goodfriend, T. L., Elliott, M. E., & Catt, K. J. (1996). Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med*, 334(25), 1649-1654. doi: 10.1056/NEJM199606203342507
- Goring, H. D., Bork, K., Spath, P. J., Bauer, R., Ziemer, A., Hintner, H., & Wuthrich, B. (1998). [Hereditary angioedema in the German-speaking region]. *Hautarzt*, 49(2), 114-122.
- Gressner, A., & Arndt, T. (2007). *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* (Vol. Band 1): Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Gressner, A., & Arndt, T. (2013). *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Heidelberg: Springer Verlag.
- Groves, P., Kurz, S., Just, H., & Drexler, H. (1995). Role of endogenous bradykinin in human coronary vasomotor control. *Circulation*, 92(12), 3424-3430.
- Gryglewski, R. J., Palmer, R. M., & Moncada, S. (1986). Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature*, 320(6061), 454-456. doi: 10.1038/320454a0
- Guder, W. G., & Nolte, J. (2009). *Das Laborbuch für Klinik und Praxis* (W. G. Guder Ed. Vol. 2). München Elsevier, Urban & Fischer.
- Hall, J. M. (1992). Bradykinin receptors: pharmacological properties and biological roles. *Pharmacol Ther*, 56(2), 131-190.
- Han, E. D., MacFarlane, R. C., Mulligan, A. N., Scafidi, J., & Davis, A. E., 3rd. (2002). Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest*, 109(8), 1057-1063. doi: 10.1172/JCI14211
- Hellebrand, M. C., Kojda, G., Hoffmann, T. K., & Bas, M. (2006). [Angioedema due to ACE inhibitors and AT(1) receptor antagonists]. *Hautarzt*, 57(9), 808-810. doi: 10.1007/s00105-005-1046-y
- Hess, J. F., Borkowski, J. A., Young, G. S., Strader, C. D., & Ransom, R. W. (1992). Cloning and pharmacological characterization of a human bradykinin (BK-2) receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 184(1), 260-268.
- Hiyoshi, H., Yayama, K., Takano, M., & Okamoto, H. (2004). Stimulation of cyclic GMP production via AT2 and B2 receptors in the pressure-overloaded aorta after banding. *Hypertension*, 43(6), 1258-1263. doi: 10.1161/01.HYP.0000128022.24598.4f
- Hohmann, C. (2008). Entzündungsmarker Ein Einzelwert reicht nicht. *Pharmazeutische Zeitung online*, 37.
- Hong, S. L. (1980). Effect of bradykinin and thrombin on prostacyclin synthesis in endothelial cells from calf and pig aorta and human umbilical cord vein. *Thromb Res*, 18(6), 787-795.
- Hoover, T., Lippmann, M., Grouzmann, E., Marceau, F., & Herscu, P. (2010). Angiotensin converting enzyme inhibitor induced angio-oedema: a review of the pathophysiology and risk factors. *Clin Exp Allergy*, 40(1), 50-61. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03323.x
- Hulsmann, A. R., Raatgeep, H. R., Saxena, P. R., Kerrebijn, K. F., & de Jongste, J. C. (1994). Bradykinin-induced contraction of human peripheral airways mediated by both bradykinin beta 2 and thromboxane prostanoid receptors. *Am J Respir Crit Care Med*, 150(4), 1012-1018. doi: 10.1164/ajrccm.150.4.7921430
- Ichikawa A., & S., T. (2012). Histamine Biosynthesis and Function. *eLS, John Wiley & Sons, Ltd. Chichester*, 1-8. doi: 10.1002/9780470015902.a0001404.pub2

- Inomata, N. (2012). Recent advances in drug-induced angioedema. *Allergol Int*, 61(4), 545-557. doi: 10.2332/allergolint.12-RAI-0493
- Izzo, J. L., Jr., & Weir, M. R. (2011). Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 13(9), 667-675. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00508.x
- Kaplan, A. P., & Greaves, M. (2009). Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*, 39(6), 777-787. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03256.x
- Kaplan, A. P., & Greaves, M. W. (2005). Angioedema. *J Am Acad Dermatol*, 53(3), 373-388; quiz 389-392. doi: 10.1016/j.jaad.2004.09.032
- Kishi, K., Muromoto, N., Nakaya, Y., Miyata, I., Hagi, A., Hayashi, H., & Ebina, Y. (1998). Bradykinin directly triggers GLUT4 translocation via an insulin-independent pathway. *Diabetes*, 47(4), 550-558.
- Kostis, J. B., Packer, M., Black, H. R., Schmieder, R., Henry, D., & Levy, E. (2004). Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens*, 17(2), 103-111.
- Leesar, M. A., Stoddard, M. F., Manchikalapudi, S., & Bolli, R. (1999). Bradykinin-induced preconditioning in patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*, 34(3), 639-650.
- Lefebvre, J., Murphey, L. J., Hartert, T. V., Jiao Shan, R., Simmons, W. H., & Brown, N. J. (2002). Dipeptidyl peptidase IV activity in patients with ACE-inhibitor-associated angioedema. *Hypertension*, 39(2 Pt 2), 460-464.
- Lieberman, J. (1975). Elevation of serum angiotensin-converting-enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *Am J Med*, 59(3), 365-372.
- Ma, J. X., Wang, D. Z., Ward, D. C., Chen, L., Dessai, T., Chao, J., & Chao, L. (1994). Structure and chromosomal localization of the gene (BDKRB2) encoding human bradykinin B2 receptor. *Genomics*, 23(2), 362-369. doi: 10.1006/geno.1994.1512
- Madeddu, P., Emanuelli, C., Gaspa, L., Salis, B., Milia, A. F., Chao, L., & Chao, J. (1999). Role of the bradykinin B2 receptor in the maturation of blood pressure phenotype: lesson from transgenic and knockout mice. *Immunopharmacology*, 44(1-2), 9-13.
- Maestri, R., Milia, A. F., Salis, M. B., Graiani, G., Lagrasta, C., Monica, M., Corradi, D., Emanuelli, C., & Madeddu, P. (2003). Cardiac hypertrophy and microvascular deficit in kinin B2 receptor knockout mice. *Hypertension*, 41(5), 1151-1155. doi: 10.1161/01.HYP.0000064180.55222.DF
- Maintz, L., Benfadal, S., Allam, J. P., Hagemann, T., Fimmers, R., & Novak, N. (2006). Evidence for a reduced histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*, 117(5), 1106-1112. doi: 10.1016/j.jaci.2005.11.041
- Makani, H., Messerli, F. H., Romero, J., Wever-Pinzon, O., Korniyenko, A., Berrios, R. S., & Bangalore, S. (2012). Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. *Am J Cardiol*, 110(3), 383-391. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.03.034
- Marceau, F., & Regoli, D. (2004). Bradykinin receptor ligands: therapeutic perspectives. *Nat Rev Drug Discov*, 3(10), 845-852. doi: 10.1038/nrd1522
- Markovic, S. N., Inwards, D. J., Frigas, E. A., & Phyllyk, R. P. (2000). Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann Intern Med*, 132(2), 144-150.

- Maurer, M., & Grabbe, J. (2008). Urticaria: its history-based diagnosis and etiologically oriented treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 105(25), 458-465; quiz 465-456. doi: 10.3238/arztebl.2008.0458
- McDowell, S. E., Coleman, J. J., & Ferner, R. E. (2006). Systematic review and meta-analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine. *BMJ*, 332(7551), 1177-1181. doi: 10.1136/bmj.38803.528113.55
- McEachern, A. E., Shelton, E. R., Bhakta, S., Obernolte, R., Bach, C., Zuppan, P., Fujisaki, J., Aldrich, R. W., & Jarnagin, K. (1991). Expression cloning of a rat B2 bradykinin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88(17), 7724-7728.
- Menke, J. G., Borkowski, J. A., Bierilo, K. K., MacNeil, T., Derrick, A. W., Schneck, K. A., Ransom, R. W., Strader, C. D., Linemeyer, D. L., & Hess, J. F. (1994). Expression cloning of a human B1 bradykinin receptor. *J Biol Chem*, 269(34), 21583-21586.
- Messerli, F. H., & Nussberger, J. (2000). Vasopeptidase inhibition and angio-oedema. *Lancet*, 356(9230), 608-609. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02596-4
- Mombouli, J. V., Nakashima, M., Hamra, M., & Vanhoutte, P. M. (1996). Endothelium-dependent relaxation and hyperpolarization evoked by bradykinin in canine coronary arteries: enhancement by exercise-training. *Br J Pharmacol*, 117(3), 413-418.
- Mukae, S., Aoki, S., Itoh, S., Iwata, T., Ueda, H., & Katagiri, T. (2000). Bradykinin B(2) receptor gene polymorphism is associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related cough. *Hypertension*, 36(1), 127-131.
- Murphy, R. C., & FitzGerald, G. A. (1994). Current approaches to estimation of eicosanoid formation in vivo. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res*, 22, 341-348.
- Nussberger, J., Cugno, M., Amstutz, C., Cicardi, M., Pellacani, A., & Agostoni, A. (1998). Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet*, 351(9117), 1693-1697. doi: 10.1016/S0140-6736(97)09137-X
- Nussberger, J., Cugno, M., & Cicardi, M. (2002). Bradykinin-mediated angioedema. *N Engl J Med*, 347(8), 621-622. doi: 10.1056/NEJM200208223470820
- 347/8/621 [pii]
- Oparil, S., Yarows, S. A., Patel, S., Fang, H., Zhang, J., & Satlin, A. (2007). Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 370(9583), 221-229. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61124-6
- Oparil, S., Yarows, S. A., Patel, S., Zhang, J., & Satlin, A. (2007). Dual inhibition of the renin system by aliskiren and valsartan. *Lancet*, 370(9593), 1126-1127. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61508-6
- Pacor, M. L., Di Lorenzo, G., & Corrocher, R. (2001). Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy*, 31(10), 1607-1614.
- Palmer, R. M., Ferrige, A. G., & Moncada, S. (1987). Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 327(6122), 524-526. doi: 10.1038/327524a0
- Patrono, C., Ciabattini, G., Pugliese, F., Pierucci, A., Blair, I. A., & FitzGerald, G. A. (1986). Estimated rate of thromboxane secretion into the circulation of normal humans. *J Clin Invest*, 77(2), 590-594. doi: 10.1172/JCI112341

- Pfeffer, M. A., McMurray, J. J., Velazquez, E. J., Rouleau, J. L., Kober, L., Maggioni, A. P., Solomon, S. D., Swedberg, K., Van de Werf, F., White, H., Leimberger, J. D., Henis, M., Edwards, S., Zelenkofske, S., Sellers, M. A., Califf, R. M., & Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial, I. (2003). Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*, *349*(20), 1893-1906. doi: 10.1056/NEJMoa032292
- Pichler, W. J., Lehner, R., & Spath, P. J. (1989). Recurrent angioedema associated with hypogonadism or anti-androgen therapy. *Ann Allergy*, *63*(4), 301-305.
- Regoli, D., & Barabe, J. (1980). Pharmacology of bradykinin and related kinins. *Pharmacol Rev*, *32*(1), 1-46.
- Regoli, D., Rhaleb, N. E., Drapeau, G., & Dion, S. (1990). Kinin receptor subtypes. *J Cardiovasc Pharmacol*, *15 Suppl 6*, S30-38.
- Regoli, D. C., Marceau, F., & Lavigne, J. (1981). Induction of beta 1-receptors for kinins in the rabbit by a bacterial lipopolysaccharide. *Eur J Pharmacol*, *71*(1), 105-115.
- Rett, K., Wicklmayr, M., & Dietze, G. J. (1990). Metabolic effects of kinins: historical and recent developments. *J Cardiovasc Pharmacol*, *15 Suppl 6*, S57-59.
- Ritchie, R. H., Marsh, J. D., Lancaster, W. D., Diglio, C. A., & Schiebinger, R. J. (1998). Bradykinin blocks angiotensin II-induced hypertrophy in the presence of endothelial cells. *Hypertension*, *31*(1), 39-44.
- Roberts, R. A. (1989). Bradykinin receptors: characterization, distribution and mechanisms of signal transduction. *Prog Growth Factor Res*, *1*(4), 237-252.
- Rosenkranz, B., Fischer, C., Reimann, I., Weimer, K. E., Beck, G., & JC, F. R. (1980). Identification of the major metabolite of prostacyclin and 6-ketoprostaglandin F1 alpha in man. *Biochim Biophys Acta*, *619*(2), 207-213.
- Schweer, H., Watzer, B., & Seyberth, H. W. (1994). Determination of seven prostanoids in 1 ml of urine by gas chromatography-negative ion chemical ionization triple stage quadrupole mass spectrometry. *J Chromatogr*, *652*(2), 221-227.
- Sharma, J. N. (1990). Does kinin mediate the hypotensive action of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors? *Gen Pharmacol*, *21*(4), 451-457.
- Silverstein, E., Friedland, J., Lyons, H. A., & Gourin, A. (1976). Elevation of angiotensin-converting enzyme in granulomatous lymph nodes and serum in sarcoidosis: clinical and possible pathogenic significance. *Ann N Y Acad Sci*, *278*, 498-513.
- Smith, D., Gilbert, M., & Owen, W. G. (1985). Tissue plasminogen activator release in vivo in response to vasoactive agents. *Blood*, *66*(4), 835-839.
- Smith, R. E., & Ashiya, M. (2007). Antihypertensive therapies. *Nat Rev Drug Discov*, *6*(8), 597-598. doi: 10.1038/nrd2354
- Solomon, S. D., Appelbaum, E., Manning, W. J., Verma, A., Berglund, T., Lukashevich, V., Cherif Papst, C., Smith, B. A., Dahlof, B., & Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy Trial, I. (2009). Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation*, *119*(4), 530-537. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.826214
- Tsukagoshi, H., Sun, J., Kwon, O., Barnes, P. J., & Chung, K. F. (1995). Role of neutral endopeptidase in bronchial hyperresponsiveness to bradykinin induced by IL-1 beta. *J Appl Physiol*, *78*(3), 921-927.

- Vavrek, R. J., & Stewart, J. M. (1985). Competitive antagonists of bradykinin. *Peptides*, 6(2), 161-164.
- Weber, M. A., & Messerli, F. H. (2008). Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angioedema: estimating the risk. *Hypertension*, 51(6), 1465-1467. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.111393
- Whorton, A. R., Smigel, M., Oates, J. A., & Frolich, J. C. (1978). Regional differences in prostacyclin formation by the kidney. Prostacyclin is a major prostaglandin of renal cortex. *Biochim Biophys Acta*, 529(1), 176-180.
- Yamasaki, S., Sawada, S., Komatsu, S., Kawahara, T., Tsuda, Y., Sato, T., Toratani, A., Kono, Y., Higaki, T., Imamura, H., Tada, Y., Akamatsu, N., Tamagaki, T., Tsuji, H., & Nakagawa, M. (2000). Effects of bradykinin on prostaglandin I(2) synthesis in human vascular endothelial cells. *Hypertension*, 36(2), 201-207.
- Yang, C., & Hsu, W. H. (1997). Glucose-dependency of bradykinin-induced insulin secretion from the perfused rat pancreas. *Regul Pept*, 71(1), 23-28.
- Yang, H. Y., Erdos, E. G., & Levin, Y. (1970). A dipeptidyl carboxypeptidase that converts angiotensin I and inactivates bradykinin. *Biochim Biophys Acta*, 214(2), 374-376.
- Yang, H. Y., Erdos, E. G., & Levin, Y. (1971). Characterization of a dipeptide hydrolase (kininase II: angiotensin I converting enzyme). *J Pharmacol Exp Ther*, 177(1), 291-300.
- Yarows, S. A., Oparil, S., Patel, S., Fang, H., & Zhang, J. (2008). Aliskiren and valsartan in stage 2 hypertension: subgroup analysis of a randomized, double-blind study. *Adv Ther*, 25(12), 1288-1302. doi: 10.1007/s12325-008-0123-x
- Yusuf, S., Sleight, P., Pogue, J., Bosch, J., Davies, R., & Dagenais, G. (2000). Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 342(3), 145-153. doi: 10.1056/NEJM200001203420301
- Zhu, P., Zaugg, C. E., Simper, D., Hornstein, P., Allegrini, P. R., & Buser, P. T. (1995). Bradykinin improves postischaemic recovery in the rat heart: role of high energy phosphates, nitric oxide, and prostacyclin. *Cardiovasc Res*, 29(5), 658-663.
- Zuberbier, T., Aberer, W., Brockow, K., Grabbe, J., Hamelmann, E., Hartmann, K., Jakob, T., Maurer, M., Merk, H. F., Ollert, M., Ruëff, F., Schmid-Grendelmeier, P., Staubach, P., Voigtmann, I., & Wedi, B. (2011). Teil 2: Therapie der Urtikaria – deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie* *Allergo Journal*, 20, 259-276.
- Zuberbier, T., Aberer, W., Brockow, K., Grabbe, J., Hamelmann, E., Hartmann, K., Jakob, T., Merk, H. F., Ollert, M., Ruëff, F., Schmid-Grendelmeier, P., Staubach, P., Voigtmann, I., Wedi, B., & Maurer, M. (2011). Teil 1: Klassifikation und Diagnostik der Urtikaria – deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie. *Allergo Journal*, 20, 249-258.
- Zuberbier, T., Asero, R., Bindslev-Jensen, C., Walter Canonica, G., Church, M. K., Gimenez-Arnau, A., Grattan, C. E., Kapp, A., Merk, H. F., Rogala, B., Saini, S., Sanchez-Borges, M., Schmid-Grendelmeier, P., Schunemann, H., Staubach, P., Vena, G. A., Wedi, B., Maurer, M., Dermatology Section of the European Academy of, A., Clinical, I., Global, A., Asthma European, N., European Dermatology, F., & World Allergy, O. (2009). EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis

of urticaria. *Allergy*, 64(10), 1417-1426. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02179.x

8

Anhang

Versuch	Alter [a]	Geschlecht	Medikament	Dosis [mg]	Anamnese:	Leukozyten [tsd/µl]	Erythrozyten [Mio/µl]	Hämoglobin [g/dl]	Versuch	Hämatokrit [%]	MCV [fl]	MCH [pg]	MCHC [g/dl]	Thrombozyten [tsd/µl]	Fibrinogen [mg/dl]	Harnstoff [mg/dl]	Kreatinin [mg/dl]	CRP [mg/dl]	GFR [ml/min]
1	60	männlich	Ramipril	10,0 aHT		5,5	4,91	14,6	1	39,9	81,3	29,7	36,6	148	250	32	0,96	0,0	60
2	71	männlich	Ramipril	5,0 aHT, NIDDM, Hypercholesterinämie		5,4	4,83	14,6	2	44,5	92,1	30,2	32,8	200	234	22	0,80	0,0	60
4	78	männlich	Ramipril	5,0 aHT, KHK, NIDDM, Hypercholesterinämie		6,5	5,11	16,1	4	47,1	92,2	31,5	34,2	267	266	40	0,94	0,3	60
5	68	weiblich	Ramipril	10,0 aHT		4,8	4,45	12,9	5	41,1	92,3	29,0	31,4	353	296	25	0,66	0,0	60
6	69	weiblich	Ramipril	2,5 aHT		5,3	5,15	14,9	6	44,7	86,7	28,9	33,4	363	210	20	0,69	0,0	60
7	76	weiblich	Ramipril	10,0 aHT		9,9	5,48	14,9	7	47,1	85,9	27,2	31,7	384	364	65	0,98	1,1	59
8	74	männlich	Ramipril	2,5 aHT		5,6	4,90	15,6	8	45,7	93,2	31,8	34,2	279	306	41	0,82	0,3	60
9	69	weiblich	Ramipril	10,0 aHT, Ödeme, LWS Syndrom		6,9	4,46	13,1	9	38,2	85,7	29,4	34,3	328	253	33	0,77	1,1	60
10	73	weiblich	Ramipril	10,0 aHT, NIDDM, Hypercholesterinämie		7,0	4,75	14,4	10	40,5	85,3	30,3	35,5	353	272	33	0,66	0,0	60
11	65	weiblich	Ramipril	10,0 aHT		4,9	3,60	12,2	11	34,5	95,7	33,9	35,4	192	-/-	-/-	0,65	1,3	60
12	67	weiblich	Ramipril	10,0 aHT		8,1	5,31	15,0	12	43,6	92,1	28,2	34,4	238	357	30	0,64	0,9	60
13	73	männlich	Ramipril	5,0 aHT, Arrhythmien		8,1	5,12	15,3	13	47,6	92,9	29,9	32,2	483	291	20	0,79	0,1	60
14	86	männlich	Ramipril	10,0 aHT, Bronchitis, Tachyarrhythmie		8,9	5,41	14,7	14	45,9	84,9	27,2	32,0	235	362	30	0,89	0,0	60
15	43	männlich	Ramipril	5,0 aHT, Adipositas, OSAS		6,5	6,00	16,2	15	46,8	78,0	27,0	34,0	243	253	32	0,98	0,0	60
17	52	weiblich	Ramipril	10,0 aHT, latente Hypothyreose		8,3	4,29	13,5	17	40,8	95,2	31,5	33,1	353	236	35	0,73	-/-	60
18	54	männlich	Ramipril	5,0 aHT, Prostataadenom		6,8	5,07	15,8	18	45,8	90,4	31,2	34,5	213	264	44	1,09	-/-	60
20	56	männlich	Ramipril	5,0 aHT		4,9	5,37	15,0	20	46,5	86,5	27,9	32,3	324	69	21	0,81	0,9	60
21	47	weiblich	Ramipril	5,0 aHT, Hypocholesterinämie		6,5	5,06	14,8	21	44,5	88,0	29,2	33,2	290	337	33	0,83	0,5	60
22	72	weiblich	Ramipril	2,5 aHT		5,0	4,48	14,9	22	43,0	96,0	33,3	34,6	299	-/-	28	0,85	0,7	60
Mittelwert						6,57	4,93	14,66	11,32	43,57	88,65	29,86	33,67	291,84	271,76	32,44	0,82	0,42	59,95
Standardabweichung						1,47	0,52	1,04	6,22	3,45	5,06	1,93	1,36	78,91	68,26	10,46	0,13	0,46	0,22

Tab. 8-1

Laborwerte

Versuch	Prostaglandin V1 [pg/ml]	Prostaglandin V2 [pg/ml]	Prostaglandin V3 [pg/ml]	ACE V1 [U/l]	ACE V2 [U/l]	ACE V3 [U/l]	Thromboxan V1 [pg/ml]	Thromboxan V2 [pg/ml]	Thromboxan V3 [pg/ml]
1	12,54	16,23	10,22	46	3	10	0,70	708,25	6,95
2	8,32	14,06	10,29	31	11	20	2676,42	1048,60	1840,89
4	14,48	14,52	20,52	14	7	4	7,76	2,63	7,33
5	8,20	37,03	49,46	75	4	4	34,18	412,02	2648,22
6	64,00	23,37	20,92	24	8	20	1349,72	-/-	2,26
7	17,39	35,27	37,20	7	7	7	361,59	1224,16	6358,96
8	10,35	10,26	4,76	27	6	4	569,30	1057,63	375,54
9	19,03	38,46	58,64	61	4	5	101,78	1,53	5847,34
10	17,75	27,13	31,76	34	10	13	2626,10	2275,81	6756,57
11	77,74	72,10	107,97	67	5	9	4,47	284,59	6,72
12	38,53	37,64	51,56	5	7	6	117,05	6126,09	8787,76
13	48,30	42,29	28,75	41	5	37	3403,87	681,39	12674,14
14	7,20	8,20	14,11	7	5	8	-/-	2,42	5102,84
15	47,14	51,34	25,03	27	9	8	2941,25	225,68	437,27
17	4,47	13,54	10,59	26	3	6	19169,61	2950,65	1,51
18	94,15	55,63	41,53	39	10	12	40002,07	6319,35	233,36
20	59,72	22,49	23,90	37	16	7	3830,91	472,71	-/-
21	17,47	95,54	26,65	44	9	6	-/-	1635,67	169,03
22	35,30	19,85	29,53	35	41	8	52,06	346,92	11838,52

Tab. 8-2 Messwerte Prostaglandin, ACE und Thromboxan

Gruppe	N	Quartilen	Leukozyten [tsd/jul]	CRP [mg/dl]	Prostaglandin V1 [pg/ml]	Prostaglandin V2 [pg/ml]	Prostaglandin V3 [pg/ml]	ACE V1 [U/l]	ACE V2 [U/l]	ACE V3 [U/l]	Thromboxan V1 [pg/ml]	Thromboxan V2 [pg/ml]	Thromboxan V3 [pg/ml]
Gesamt	19	50% Quartile	6,50	0,30	17,75	27,13	26,65	34,00	7,00	8,00	569,30	694,82	1139,08
		25% Quartile	5,35	0,00	11,45	15,37	17,31	25,00	5,00	6,00	52,06	300,17	47,75
		75% Quartile	7,55	0,90	47,72	40,38	39,37	42,50	9,50	11,00	2941,25	1532,79	6231,05
Männer	8	50% Quartile	6,05	0,00	13,51	15,37	17,31	29,00	8,00	8,00	2676,42	590,48	375,54
		25% Quartile	5,48	0,00	9,84	13,11	10,28	23,75	5,75	6,25	288,53	169,92	120,34
		75% Quartile	6,68	0,30	50,28	29,70	24,18	37,50	10,25	10,50	3386,08	1050,86	1139,08
Frauen	11	50% Quartile	6,90	0,60	19,03	37,03	31,76	35,00	7,00	7,00	239,32	952,77	5847,34
		25% Quartile	5,15	0,03	17,43	25,25	27,70	25,00	4,50	6,00	64,49	363,20	87,87
		75% Quartile	8,10	1,05	43,42	40,38	50,51	52,50	8,50	11,00	2307,01	2115,78	7772,17
Ramipril 2,5	3	50% Quartile	5,30	0,30	35,30	19,85	20,92	27,00	8,00	8,00	569,30	702,28	375,54
		25% Quartile	5,15	0,15	22,82	15,06	12,84	25,50	7,00	6,00	310,68	524,60	188,90
		75% Quartile	5,45	0,50	49,65	21,61	25,22	31,00	24,50	14,00	959,51	879,95	6107,03
Ramipril 5	7	50% Quartile	6,50	0,20	47,14	42,29	25,03	37,00	9,00	8,00	3172,56	681,39	335,32
		25% Quartile	5,95	0,03	15,97	18,51	22,21	29,00	8,00	6,50	2742,63	349,19	185,11
		75% Quartile	6,65	0,45	54,01	53,48	27,70	40,00	10,50	16,00	3724,15	1342,14	1489,99
Ramipril 10	9	50% Quartile	7,00	0,45	17,39	35,27	37,20	34,00	5,00	7,00	109,41	708,25	5102,84
		25% Quartile	5,50	0,00	8,20	16,23	14,11	7,00	4,00	6,00	26,75	284,59	6,95
		75% Quartile	8,30	1,10	19,03	37,64	51,56	61,00	7,00	9,00	927,72	2275,81	6358,96

Tab. 8-3

Quartilenberechnung

Gruppe	N	Quartilen	Prostaglandin V1 [%]	Prostaglandin V2 [%]	Prostaglandin V3 [%]	ACE V1 [%]	ACE V2 [%]	ACE V3 [%]	Thromboxan V1 [%]	Thromboxan V2 [%]	Thromboxan V3 [%]
Gesamt	19	50% Quartile	24,82%	37,93%	37,25%	69,39%	14,29%	16,33%	23,69%	28,91%	47,40%
		25% Quartile	25,93%	34,84%	39,23%	69,44%	13,89%	16,67%	13,02%	75,05%	11,94%
		75% Quartile	37,44%	31,68%	30,89%	67,46%	15,08%	17,46%	27,48%	14,32%	58,21%
Männer	8	50% Quartile	29,24%	33,28%	37,47%	64,44%	17,78%	17,78%	73,48%	16,21%	10,31%
		25% Quartile	29,62%	39,45%	30,93%	66,43%	16,08%	17,48%	49,85%	29,36%	20,79%
		75% Quartile	48,27%	28,51%	23,22%	64,38%	17,60%	18,03%	60,73%	18,85%	20,43%
Frauen	11	50% Quartile	21,67%	42,16%	36,17%	71,43%	14,29%	14,29%	3,40%	13,53%	83,07%
		25% Quartile	24,77%	35,88%	39,35%	70,42%	12,68%	16,90%	12,51%	70,45%	17,04%
		75% Quartile	32,33%	30,06%	37,61%	72,92%	11,81%	15,28%	18,92%	17,35%	63,73%
Ramipril 2.5	3	50% Quartile	46,40%	26,10%	27,50%	62,79%	18,60%	18,60%	34,56%	42,64%	22,80%
		25% Quartile	45,00%	29,68%	25,32%	66,23%	18,18%	15,58%	30,33%	51,22%	18,44%
		75% Quartile	51,46%	22,40%	26,14%	44,60%	35,25%	20,14%	12,07%	11,07%	76,85%
Ramipril 5	7	50% Quartile	41,18%	36,95%	21,87%	68,52%	16,67%	14,81%	75,73%	16,27%	8,00%
		25% Quartile	28,18%	32,65%	39,18%	66,67%	18,39%	14,94%	83,69%	10,66%	5,65%
		75% Quartile	39,95%	39,56%	20,49%	60,15%	15,79%	24,06%	56,80%	20,47%	22,73%
Ramipril 10	9	50% Quartile	19,35%	39,25%	41,40%	73,91%	10,87%	15,22%	1,85%	11,96%	86,19%
		25% Quartile	21,28%	42,11%	36,61%	41,18%	23,53%	35,29%	8,41%	89,41%	2,18%
		75% Quartile	17,58%	34,78%	47,64%	79,22%	9,09%	11,69%	9,70%	23,80%	66,50%

Tab. 8-4 Prozentuale Darstellung der Quartilenverteilung

9 Danksagung

Mein herzlicher Dank geht an Herrn Prof. Dr. Murat Bas für die Überlassung des Themas. Seine wissenschaftliche Expertise auf diesem Thema war mir eine große Hilfe und ein sicherer Rückhalt bei der Erstellung der Arbeit.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Dr. Ulrich Strassen, der mich mit viel persönlichem Engagement während der gesamten Doktorarbeit unterstützte. Seine inhaltlichen Anregungen, aber vor allem die regelmäßige Strukturierung der Arbeit haben maßgeblich zur Erstellung der Promotion beigetragen.

Ein ganz besonders herzlicher Dank gilt auch meiner Schwester Frau Priv.-Doz. Dr. Katharina Storck, die mich ebenso während der gesamten Promotion fachlich und seelisch unterstützte. Sie stand mir über viele Jahre mit stets freundlichen, bestimmten und aufmunternden Worten zur Seite.

Nach vielen Jahren intensiver Arbeit möchte ich mich auch ganz besonders bei meinem Ehemann Herrn Dr. Dr. Kilian Kreuzer bedanken, der mich die ganzen Jahre über kontinuierlich unterstützte, die Arbeit formatierte und mir das Thema durch Anregungen und Ratschläge veranschaulichte und erleichterte.

Danken möchte ich auch Herrn Univ.-Prof. Dr. H. Bier, Direktor der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Klinikums rechts der Isar, für die Möglichkeit der Durchführung der Arbeit und die Auswertung der Daten.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern Frau Ilse Diebolder-Hauber und Herrn Dr. Peter Hauber bedanken. Sie waren mir stets eine seelische und moralische Unterstützung. Ihre Unterstützung in allen Lebenslagen durch liebevolle Fürsorge und finanzielle Zuwendungen haben mir das Studium und die vorliegende Promotion erst ermöglicht.