

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

**DISSERTATION**

Veränderungen der Somatotrophen Achse bei  
Dilatativer Kardiomyopathie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katja Stehr

aus Hamburg

Gutachter: 1. Prof Dr. med K.J. Osterziel  
2. Prof. Dr. med. H. Gülker  
3. Prof. Dr. med. S. Felix

Datum der Promotion: 27.03.2009

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Zielsetzung der Arbeit	5
1.1	Einteilung der Kardiomyopathien (KMP)	5
1.1.1	Epidemiologie der DCM	6
1.1.2	Genetik der DCM	6
1.2	Pathophysiologie und Klinik der DCM	8
1.2.1	Beteiligung hormoneller Systeme an der DCM	12
1.3	Komponenten und Regulierung des GH/IGF1-Systems	15
1.3.1	Einfluss des GH-Systems auf das kardiovaskuläre System	18
1.3.1.1	GH-Überschuss	18
1.3.1.2	GH-Mangel	19
1.3.2	Studien zum Einfluss des GH-Systems auf das Herz	20
1.4	Zielsetzung der Arbeit	28
2	Material und Methoden	29
2.1	Patienten	29
2.2	Untersuchungsprotokoll	29
2.3	Bestimmung der hormonellen Parameter	30
2.3.1	Testprinzip	31
2.3.1.1	Konventioneller RIA: Prinzip	31
2.3.1.2	Markierung	32
2.3.1.3	Der Antikörper	32
2.3.1.4	Ansatz und Inkubation	33
2.3.1.5	Trennmethoden	33
2.3.1.6	Messung, Standardkurve	33
2.4	IGFBP-3 Messung (ELISA)	34
2.4.1	Prinzip des kompetitiven ELISA-Verfahrens	34
2.5	Statistik	35

3	Ergebnisse	36
3.1	Klinische Charakterisierung der DCM Patienten	36
3.2	GH/IGF-System	36
3.3	GH/IGF-System und Korrelationen auf die kardiale Funktion	39
4	Diskussion	42
4.1	Veränderungen im GH-System bei DCM Patienten	42
4.2	Mögliche Ursachen für die unterschiedlichen Studienergebnisse	43
4.3	Zusammenhang zwischen den Ergebnissen dieser Arbeit und der kardialen Funktion bei CHI Patienten	44
4.4	Wie kommt es zu der späteren Erniedrigung des IGF-1	48
4.5	Bezug zur Klinik	50
5	Zusammenfassung	53
6	Abkürzungen	54
7	Literaturverzeichnis	55
8	Danksagungen	90
9	Erklärung	91
10	Lebenslauf	92

## **1. Einleitung und Zielsetzung der Arbeit**

### **1.1 Einteilung der Kardiomyopathien (KMP)**

Als Kardiomyopathien werden Erkrankungen des Herzmuskels bezeichnet, die mit einer kardialen Dysfunktion assoziiert sind.

Nach der WHO werden sie entsprechend ihrer Pathophysiologie in vier Hauptgruppen gegliedert [220]

- Hypertrophe KMP
- Dilatative KMP
- Restriktive KMP
- Arrhythmogene rechtsventrikuläre KMP

Des Weiteren werden unklassifizierte und spezifische KMP unterschieden.

Die unklassifizierten KMP beinhalten einige wenige Fälle, die in keine der genannten Gruppen passen, z.B. Fibroelastose, systolische Dysfunktion mit minimaler Dilatation etc.

Die spezifischen KMP beinhalten Herzmuskelerkrankungen, die mit spezifischen kardialen oder systemischen Erkrankungen einhergehen und meist als dilatative Form verlaufen:

- Ischämische KMP
- Valvuläre KMP
- Hypertensive KMP
- Inflammatorische KMP
- Metabolische KMP
- KMP bei Systemerkrankungen (Kollagenosen)
- KMP bei Muskulärer Dystrophie
- KMP bei Neuromuskulären Erkrankungen
- Toxische KMP
- Peripartale KMP

Es werden weiterhin primäre, sekundäre und idiopathische Formen einer KMP unterschieden.

Zu den sekundären Kardiomyopathien gehören die oben genannten spezifischen Formen, da die Herzmuskelbeeinträchtigung durch die chronischen pathophysiologischen Bedingungen ausgelöst wird.

Die primären Formen werden oft durch genetisch bedingte Veränderungen des Herzmuskels verursacht.

Bei den idiopathischen KMP ist die Ursache nicht bekannt.

Im Rahmen dieser Arbeit betrachten wir die idiopathische Dilatative Cardiomyopathie (DCM), die durch eine Dilatation und Funktionseinschränkung des linken bzw. beider Ventrikel charakterisiert ist.

### **1.1.1 Epidemiologie der DCM**

Die Prävalenz der DCM beträgt 36 auf 100 000 Einwohner [2, 3, 4] und die jährliche Inzidenz liegt bei 8/100 000 [2, 5]. Damit stellt die DCM die häufigste Form der Kardiomyopathien dar.

Diese Zahlen stammen aus einer amerikanischen Pathologiestudie und sind sicherlich nicht als endgültig zu werten. Die tatsächliche Prävalenz dürfte höher liegen, da viele asymptomatische Patienten durch derartige Studien nicht erfasst werden.

Die Diagnose wird meist zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr gestellt, meist erst bei fortgeschrittener Symptomatik. Das männliche Geschlecht ist leicht bevorzugt.

Die Mortalität dieser Erkrankung ist sehr hoch, die 1-Jahres-Mortalitätsrate beträgt bei symptomatischen Patienten ca. 20-30%, die 5-Jahres-Rate ca. 50% [1].

### **1.1.2 Genetik der DCM**

Mit Hilfe von vorangegangenen Untersuchungen anderer Forschungsgruppen wurde bereits deutlich, dass eine familiäre Häufung der DCM besteht [4,11,12,13,14, 230, 231, 221].

1981 wurde in einer retrospektiven Studie der Mayo Klinik der familiäre Anteil bei der DCM auf 2% geschätzt. Andere Gruppen haben in prospektiven Untersuchungen einen genetisch bedingten Anteil von 20 bis 30% aller Fälle nachweisen können [16, 230]. Die Schwierigkeit zu entscheiden, ob eine DCM genetisch bedingt ist oder nicht, besteht

darin, dass man meistens nur die Familienanamnese als Grundlage hat. Bisher sind keine Unterschiede zwischen familiärer und nicht-familiärer Form hinsichtlich der Histopathologie bekannt. Bei einigen Fällen handelt es sich wahrscheinlich um Neumutationen [10], so dass auch die Familienanamnese nicht weiter hilft. Das Wissen über die genetische Genese hat sich in den letzten Jahren rapide weiterentwickelt und heutzutage können bereits einige Erbgänge unterschieden werden. Hauptsächlich liegen autosomal-dominante Erbgänge vor und es sind Strukturproteine des Zytoskeletts bzw. Sarkomers betroffen[230].

Protein	Gen	Chromosom	Lokalisation	Funktion	Erbgang
β-Myosin-Schwerkette	MYH7	14q11	Sarkomer	Muskelkontraktion	Autosomal-dominant
Lamin A/C	LMNA	1q22	Zellkernmembran	Genexpression und Zellkernstabilität	Autosomal-dominant
Troponin T	TNNT2	1q32	Sarkomer	Muskelkontraktion	Autosomal-dominant
Alpha-Actinin 2	ACTN 2	1q43	Z-Scheibe	Interaktion mit Titin und Actin	Autosomal-dominant
Alpha-Myosin-Schwerkette	MYH6	14q11	Sarkomer	Muskelkontraktion	Autosomal-dominant
Alpha-tropomyosin	TPM1	15q22	Sarkomer	Muskelkontraktion	Autosomal-dominant
ATP-sensitiver Kaliumkanal	ABCC9	12p12	Zellmembran	Regulatorische Untereinheit des Kaliumkanals Kir6.2	Autosomal-dominant
Kardiales alpha Actin	ACTC	15q14	Sarkomer	Muskelkontraktion	Autosomal-dominant
Kardialer Natriumkanal 5A	SCN5A	3p22	Zellmembran	Alpha-Untereinheit des Natriumkanals Nav1.5	Autosomal-dominant
Cypher/ZASP	LDB3	10q23	Zytoskelett	Aufbau und Anordnung von Membranproteinen	Autosomal-dominant
Delta-Sarkoglykan	SGCD	15q33	Zytoskelett	Transduktion der kontraktile Kraft	Autosomal-dominant
Desmin	DES	2q35	Zytoskelett	Transduktion der kontraktile Kraft	Autosomal-dominant
Eye absent homolog 4	EYA4	6q23	Zellkern	Transkriptionsfaktor für Myogenese	Autosomal-dominant

Metavinculin	VCL	10q22	Zell-Zell-kontakt	Verankerung von F-Actin an der Plasmamembran	Autosomal-dominant
Muscle LIM protein	CSRP3	11q15	Z-Scheibe	Spannungssensor	Autosomal-dominant
Myosin-binding Protein C	MYBPC3	11p11	Sarkomer	Muskelkontraktion	Autosomal-dominant
Phospholamban	PLN	6q22	Sarkoplasmatisches Retikulum	Regulation der Kalziumhomöostase	Autosomal-dominant
Telethonin/Titin-cap	TCAP	17q12	Z-Scheibe	Sarkomeraufbau	Autosomal-dominant
Titin	TTN	2q31	Sarkomer	Funktion als elastisches Element	Autosomal-dominant
Troponin C	TNNC1	3p21	Sarkomer	Muskelkontraktion	Autosomal-dominant
Desmoplakin	DSP	6q24	Desmosom	Zell-Zell-Verbindung	Autosomal-dominant
Troponin I	TNNI3	19q13	Sarkomer	Muskelkontraktion	Autosomal-dominant
Dystrophin	DMD	Xq21	Zytoskelett	Kraftübertragung	X-chromosomal-dominant
Tafazzin	TAZ/G4.5	Xq28	Mitochondrien	Unbekannt	X-chromosomal-dominant

*Tabelle 1: DCM Krankheitsgene [230]*

## **1.2. Pathophysiologie und Klinik der DCM**

Der auf längere Sicht nicht mit dem Leben vereinbarende limitierende Faktor bei der DCM ist die enorme Dilatation der Ventrikel verbunden mit einer progredienten Abnahme der kardialen Leistung.

Die Dilatation führt im Laufe der Zeit, entsprechend dem Gesetz von Laplace, aufgrund der erhöhten systolischen Wandspannung zur Kontraktionsinsuffizienz des Herzmuskels.

Laplace Gesetz :

$$\sigma = (p \times r) / 2 h$$

( $\sigma$  = Wandspannung,  $p$  = Druck,  $r$  = Radius des Ventrikels,  $h$  = Wanddicke des Ventrikels).

Zu Beginn der Erkrankung greifen noch kardiale und periphere Kompensationsmechanismen, wie beispielsweise die Sympathikusaktivierung, die zum einen durch eine Steigerung der Herzfrequenz bzw. der Kontraktionskraft zu einer relativen Erhöhung des Schlagvolumens und zum anderen über eine Vasokonstriktion zu einem ausreichenden arteriellen Mitteldruck führt.

Das Ziel der Kompensation hat auch die Aktivierung des Renin-Angiotensin- Systems. Es führt über eine gesteigerte Aldosteronbildung zu einer Salz- Wasser- Retention und somit zu einer Volumenerhöhung. Durch diese Erhöhung der Vorlast wird eine günstigere Druck/Volumen Belastung der Ventrikel erreicht (Frank Starling- Mechanismus) und es kommt ebenfalls zu einem gesteigerten Schlagvolumen. Weiterhin ist die vermehrte Bildung von Angiotensin- II initial förderlich für eine Hypertrophie des Myokards. [8, 18, 117, 223, 224, 225, 226, 227]

Die Langzeiteffekte dieser Kompensationsmechanismen sind jedoch negativ. Sie führen zu einer Downregulation der Adrenorezeptoren, zu einer Erhöhung des Sauerstoffverbrauches, zu einer kontinuierlichen Erhöhung der Nachlast, zu Arrhythmien sowie zu Lungenstauung und peripheren Ödemen. Ferner kommt es zu einer vermehrten Kollagensynthese und gesteigerter Apoptoserate der Myozyten. Das Kollagen verursacht eine interstitielle und perivaskuläre Fibrose und somit eine Zunahme der Kammersteifigkeit. Das Absterben der Myozyten schmälert weiter die Kontraktionskraft des Herzens [8].

Mikroskopisch zeigen sich bei der DCM eine Hypertrophie und Degeneration von Myozyten, eine interstitielle Fibrose und gelegentlich Lymphozyteninfiltrate [219].

Eine klinische Manifestation zeigt sich erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung und ist abhängig von der Myokardinsuffizienz. Das Hauptsymptom ist die belastungsabhängige Dyspnoe. Die Patienten leiden, darüber hinaus an thorakalem Engegefühl, präkordialen Schmerzen, , Ödemen und Nykturie sowie Herzrhythmusstörungen bis hin zu Synkopen und plötzlichem Herztod. Die funktionelle Funktion wird klinisch entsprechend der New-York-Heart-Association (NYHA)-Klassifikation eingeteilt:

<b>Klinischer Schweregrad der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA)</b>	
Grad 1	objektiv nachweisbare Herzkrankheit ohne Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit
Grad 2	leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit Dyspnoe bei stärkeren Graden der Belastung, je nach kardialer Grundkrankheit Dyspnoe, Herzschmerz oder Palpitationen
Grad 3	stärkere Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. In Ruhe keine Beschwerden, bei leichter Belastung Dyspnoe, Angina pectoris in Abhängigkeit der kardialen Grundkrankheit
Grad 4	Symptome erheblicher kardialer Leistungseinschränkung in Ruhe oder bei geringster Belastung in Form von Ödemen, Angina pectoris, Dyspnoe

*Tabelle 2: NYHA-Klassifikation der CHI [240]*

Bei der klinischen Untersuchung zeigen sich oft periphere Ödeme, Rasselgeräusche über der Lunge, ein kardialer Galopprrhythmus mit 3. und 4. Herzton sowie meso- und holosystolische Geräusche als Ausdruck einer Mitral- und/oder Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Die Diagnose erfolgt hauptsächlich echokardiographisch. Charakteristische Kennzeichen sind hierbei der vergrößerte Durchmesser des linken (LVEDD) bzw. beider Ventrikel sowie eine globale Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF).

Die Diagnosestellung erfolgt beim Vorliegen folgender Parameter:

- 1.) EF <45% und/oder FS <25%
- 2.) LVEDD <117% des postulierten Wertes

Zusätzlich zeigt sich im Röntgen-Thorax eine Kardiomegalie, evt. mit pulmonaler Stauung; und im Elektrokardiogramm können Sinustachykardien, Tachyarrhythmien bei Vorhofflimmern, Überleitungsstörungen (AV-Blockierungen, Schenkelblockierungen), überdrehter Linkstyp und Erregungsrückbildungsstörungen sowie ventrikuläre Extrasystolen bis hin zu anhaltenden ventrikulären Tachykardien und Kammerflimmern auftreten.

Die Therapie der DCM ist bis zum heutigen Zeitpunkt nur symptomatisch. Das Ziel ist es, die Progression der Erkrankung aufzuhalten, die Mortalität zu senken und die Lebensqualität zu verbessern, indem Symptome und Beschwerden gelindert werden. Als Todesursachen treten oft ein plötzlicher Herztod oder eine kardiale Dekompensation auf [9, 7, 2].

Die Verbesserung der Lebensqualität kann sich im Übergang in eine bessere Stufe der NYHA- Klassifikation zeigen oder objektiv gesehen an einer verbesserten zentralen und peripheren Hämodynamik. Es deutet bisher einiges darauf hin, dass die durch Arrhythmien bedingte Mortalität gut mit Betablockern, Aldosteronantagonisten oder mit einer ICD- Implantation zu senken ist.

Die pharmakologische Therapie besteht im Wesentlichen aus einer Kombination von verschiedenen Standardmedikamenten der Herzinsuffizienztherapie [18, 222]

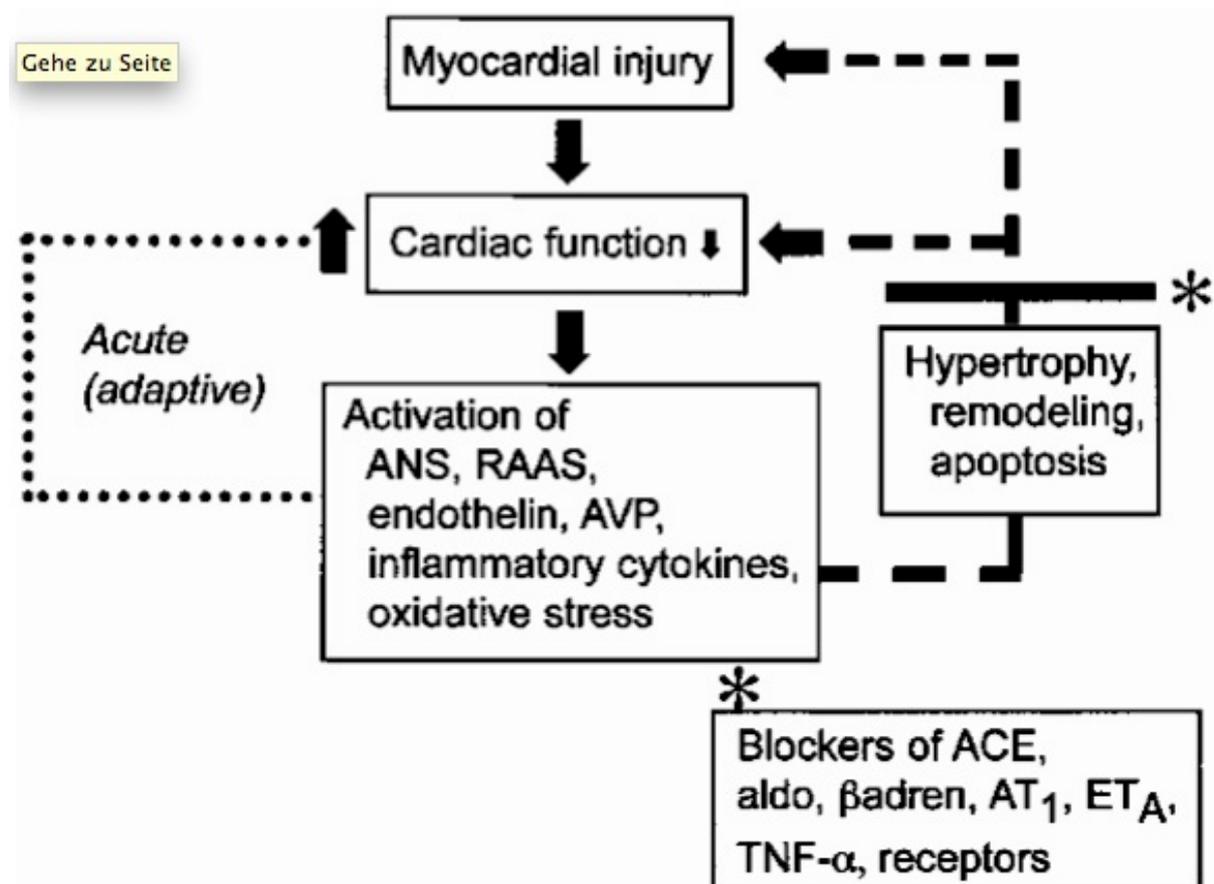
- (1) ACE- Hemmer zur signifikanten Verbesserung der klinischen Symptomatik und der Prognose durch Vasodilatation aufgrund von erniedrigtem Angiotensin-II und erhöhtem Bradykininspiegel. Der Auswurfwiderstand für die Ventrikel wird dadurch gesenkt und das Schlagvolumen erhöht. Außerdem wird die Aldosteronproduktion gehemmt, was zu einer gesteigerten Natriuresis und Wasserausscheidung führt. Ferner werden sympathische Impulse gehemmt und es kommt zu einer Minderung der Noradrenalinfreisetzung. Zusätzlich haben die ACE-Hemmer einen positiven Effekt auf das Remodeling, d.h. die Fibrosierung des Myokards.
- (2) Diuretika zur Senkung der Vorlast
- (3) Betablocker zur langfristigen Therapie. Langfristig verbessern sie die energetische Situation des Myokards durch eine Senkung der Herzfrequenz. Die Kammerfunktion verbessert sich und es wird eine Verringerung der systolischen und enddiastolischen Kammerdurchmesser erreicht. Das Risiko für einen plötzlichen Herztod wird signifikant vermindert.
- (4) Herzglykoside werden meist nur noch bei Patienten mit Vorhofflimmern oder –flattern zur Frequenzregularisierung eingesetzt. Sie kommen auch als zusätzliche Medikation bei schwerer symptomatischer Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus zur Symptombesserung in Betracht.
- (5) Antikoagulation bei Vorhofflimmern, -flattern, um das Thrombembolierisiko zu senken

(6) Aldosteronantagonisten wie Spironolacton und Eplerenon werden eingesetzt, die die Fibrosierung und den plötzlichen Herztod verringern.

(7) Als ultima ratio die Herztransplantation

### 1.2.1 Beteiligung hormoneller Systeme an der DCM

Die folgende Abbildung verdeutlicht, dass in der Entwicklung eines chronischen Herzversagens die neurohumeralen Systeme, insbesondere das adrenerge System und das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) sowie vasoaktive Peptide und Zytokine, eine wichtige Rolle spielen.



bb. 3 aus [215]: Circulus vitiosus zwischen Myokardschaden, humoralem System und myokardialer Dysfunktion

Wenn sich initial nach einer myokardialen Schädigung die ersten Anzeichen für ein erniedrigtes Schlagvolumen oder erhöhten Wandstress zeigen, werden diese Systeme zunächst aktiviert, um diesen Zustand zu kompensieren und einen ausreichenden Blutdruck für die coronare und cerebrale Perfusion aufrecht zu erhalten. Die Volumenerhöhung über das Angiotensin und Aldosteron führt über den Starling Mechanismus zu besserer Hämodynamik.

Die persistierende Aktivierung dieser Systeme führt jedoch zu einer Dekompensation des beanspruchten Ventrikels [262, 263, 264, 265]. Über den adrenergen Stimulus steigen die Nachlast sowie die Herzfrequenz, was einen erhöhten Sauerstoffbedarf bzw. –verbrauch mit sich bringt. Die hierdurch induzierte Ischämie verursacht einen weiteren Myozytenschaden. Zusätzlich führt eine Induktion der Expression fetaler Gene unter anderem zu Veränderungen der intrazellulären Kalziumkonzentrationen sowie zu einer gesteigerten Apoptose [215].

Die chronische beta-adrenerge Stimulation führt außerdem zu einer Expression von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- alpha, Interleukin- 1 und Interleukin- 6 (IL-1 und IL-6), die ebenfalls eine Abnahme der kardialen Kontraktilität und eine Ventrikeldilatation bewirken.

Das Herz versucht nun, durch Downregulation der Beta-1- Rezeptoren, diesen Stimulus zu vermindern; aber dadurch werden über bestimmte Signalwege Veränderungen im Kalziumhaushalt in Kauf genommen, die zu einer verminderten Myozytenkontraktion bzw. -relaxation führen [215].

Durch die Aktivierung des RAAS kommt es zu einer Erhöhung des Angiotensin II, einem Vasokonstriktor, der zu einem Anstieg der Nachlast führt sowie die Hypertrophie und Apoptose der Myozyten, eine interstitielle Fibrose, kardiales und vaskuläres Remodeling und die Aldosteronproduktion verursacht. Aldosteron verstärkt das Remodeling. Somit kommt es zu einer Ventrikel- und Gefäßsteifheit, die die Ventrikel- bzw. Gefäßfüllung stark beeinträchtigt.

Erhöhte Aldosteronkonzentrationen sind ein prädiktiver Wert für eine schlechte Prognose bei chronischer Herzinsuffizienz (CHI) [205]

Ein weiteres Hormon, das in diesem Zusammenspiel eine Rolle übernimmt, ist das im Hypothalamus gebildete Arginin Vasopressin (AVP), das bei erhöhten Angiotensin II- oder Noradrenalinkonzentrationen aus der Hypophyse freigesetzt wird. Es bewirkt eine

Vasokonstriktion sowie eine Wasserretention und somit eine Verdünnungshyponatriämie.

Durch die genannten Signalmoleküle (AVP, Angiotensin II, IL-1, Noradrenalin) wird die Endothelinproduktion stimuliert, das zu einer Konstriktion glatter Muskelzellen führt. Das vaskuläre Endothel produziert zwar auch den potenten Vasodilatator Stickstoffmonoxid (Nitric Oxide (NO)), aber es kann aufgrund der vielen vasokonstriktiven Einflüsse bei CHI nicht ausreichend gegenregulatorisch wirken.

Die genannten proinflammatorischen Zytokine wie TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  sind bei Patienten mit Herzinsuffizienz erhöht. TNF- $\alpha$  wird als Reaktion auf eine Volumenbelastung gebildet und bewirkt systemische und lokale inflammatorische Reaktionen, Kachexie, Muskelatrophie, myokardiale Zellproliferation und Apoptose. Es aktiviert Transkriptionsfaktoren und Enzyme und induziert eine Reihe an Genen, wie auch das fetale Genprogramm [215].

Das vasodilatatorische Peptid, Atrialer Natriuretischer Faktor (ANF), ist ebenfalls erhöht bei CHI und wird aufgrund von dilatierten Atrien und Ventrikeln, über dort gelegene Barorezeptoren, gebildet. Es hat jedoch im Gegensatz zu den zuvor genannten Substanzen einen positiven Effekt

Es verursacht über bestimmte Rezeptoren an den glatten Gefäßmuskelzellen und an den Nieren eine Vasodilatation, eine vermehrte Natriumausscheidung und eine reduzierte Sekretion von Renin und Aldosteron. Die Wirkung ist jedoch ebenso wie die von NO nicht ausreichend ausgeprägt und kann somit den Einfluß des vasokonstriktori-schen Systems nicht ausgleichen.

Mit Hilfe dieser Erkenntnisse über die neurohumorale Verschaltung bei CHI haben sich schon wichtige Therapieerkenntnisse entwickelt. Die ACE-Hemmer, Betablocker und Aldosteronantagonisten sind wie bereits oben erwähnt Standardpräparate bei CHI; und es lassen sich für die Zukunft neue Ansätze ableiten wie z.B. Vasopeptidaseinhibitoren, TNF- $\alpha$  Rezeptorblocker (in Studien allerdings zunächst ohne Effekt), Rezeptorblocker für AVP und Endothelin [215, 21, 218].

Ein weiteres wichtiges Hormonsystem im Zusammenhang mit chronischer Herzinsuffizienz ist die somatotrophe Achse mit dem Wachstumshormon (Growth Hormone = GH) und seinen Mediatoren wie IGF-1 und IGF-2. In den letzten Jahren gewann das GH/IGF-1 System zunehmende Bedeutung, da sich Störungen in diesem hormonellen System bei CHI zeigten und sich Hinweise auf eine Therapieoption mit GH/IGF-1 ergaben.

### **1.3 Komponenten und Regulierung des GH/IGF-1 Systems**

Das Wachstumshormon ist ein Polypeptid aus 191 Aminosäuren, das aus dem Hypophysenvorderlappen sezerniert wird. Seine Sekretion erfolgt pulsatil, vor allem nachts. Innerhalb weniger Minuten kann eine Änderung des Plasma- GH- Spiegels um den Faktor 10 stattfinden. Der Plasma- Wachstumshormonspiegel beim Erwachsenen beträgt zwischen 1-5ng/ml. Der Wert ist allerdings stark von einigen Faktoren, wie anderen Hormonen (z.B. Schilddrüsenhormone, Kortikoide), Adipositas, Mangelernährung, Fasten, Diabetes mellitus, Hypo- und Hyperglykämie, Erhöhung freier Fettsäuren oder Aminosäuren) oder auch Stress, abhängig [228].

Die Regulation erfolgt durch das stimulierende GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone) und das inhibierende STH (Somatostatin) aus dem Hypothalamus. Die negativen Feedbackmechanismen erfolgen durch GH selbst, IGF-1 und IGF-2 (siehe Abbildung 5).

Das limbische System mit seinem Schlaf- Wach- Rhythmus ist ebenfalls an der Regulierung der GHRH- Sekretion beteiligt. Tiefer Schlaf führt zu einem Anstieg des STH- Spiegels.

Nach neuesten Erkenntnissen gibt es einen weiteren Regulator für die GH- Sekretion, das Ghrelin [241, 242].

Gebunden wird das GH an ein Bindungsprotein (GHBP), dessen biochemischer Aufbau der gleiche ist wie die extramembranäre Domäne des GH- Rezeptors. Daher wird angenommen, dass die GHBP- Serumkonzentration den GH- Rezeptorstatus der Leber widerspiegelt.

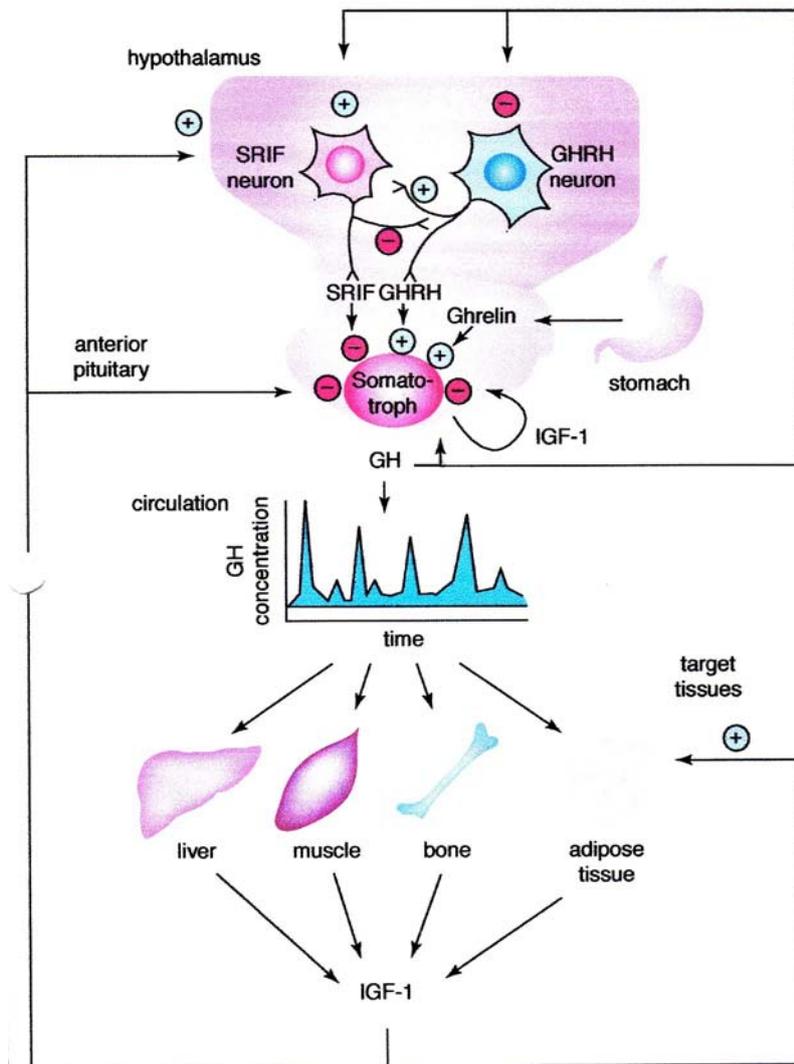


Abb. 5: Regulation der GH/IGF-1 Achse [228]

Das Wachstumshormon beeinflusst viele Systeme im Körper [59, 60, 62, 63, 64, 65]. Zusammenfassend kann man sagen, dass es anabol, lipolytisch und diabetogen wirkt [61, 62, 63, 64, 65].

Das Wachstumshormon besitzt direkte und indirekte Wirkungen.

Die direkten Wirkungen zielen auf extrahepatische periphere Gewebe, wie Fettgewebe, Herz, Muskel und Knochen, die ebenfalls hochaffine GH- Rezeptoren besitzen [80, 81].

Das GH wirkt lipolytisch auf Adipozyten, erhöht die Aminosäureaufnahme und Stick-

stoffretention des Muskels und wirkt direkt stimulierend auf den Knochen zur weiteren Zelldifferenzierung.

Die indirekte Wirkung erfolgt über die sogenannten Somatomedine IGF-1 und IGF-2, die sowohl in der Leber als auch in peripheren Geweben gebildet werden. Sie werden an Trägereiwisse gebunden, die IGF- Bindungsproteine 1 bis 6 (IGFBP), von denen das IGFBP-3 das bedeutenste ist, da es den größten Teil des IGF-1, ca. 95%, in der Zirkulation bindet und somit als Speicher dient. Durch die Bindung werden die akuten metabolischen Effekte des IGF-1 verhindert und die Halbwertszeit verlängert. Die Bindung erfolgt in einem ternären Komplex zusammen mit dem ALS (Acid-labile-subunit). Dieser kann die Zirkulation schlecht verlassen, um ins Gewebe zu diffundieren. Hierfür sind zunächst Veränderungen an den Bindungsproteinen durch Proteolyse, Phosphorylierung und Bindung an Zelloberflächen notwendig. Die Konzentration des IGFBP-3 ist abhängig vom Alter, dem Ernährungsstatus und dem hormonellen Milieu. Das GH ist das wichtigste regulierende Hormon, bei GH- Überschuss wie Akromegalie liegen hohe Konzentrationen vor, bei GH-Mangel niedrige. Parallel wird auch ALS hoch bzw. runterreguliert.

Mattsson et al haben in ihrer Arbeit von 2008 Referenzwerte für IGF-1, IGFBP-2 und IGFBP-3 erstellt, indem sie 427 gesunde Individuen untersucht haben. Mithilfe dieser Werte können in Zukunft pathologische Abweichungen in der IGF-IGFBP Achse erkannt und eine mögliche Therapie mit IGF-1 bzw GH sicherer gestaltet werden [300].

Das IGFBP-2 stammt aus Hepatozyten und wird ebenfalls durch GH reguliert, allerdings invers. Bei GH- Mangel liegen hohe IGFBP-2 Konzentrationen vor und umgekehrt. Ein weiterer Stimulator für das IGFBP-2 ist IGF-1. IGFBP-2 hat zwar eine höhere Affinität zu IGF-2, bindet aber auch IGF-1. Das Bindungsprotein kann im Falle eines Überschusses an freiem IGF-1 als Reservoir dienen.

Thyroxin führt ebenfalls zu einem leichten Anstieg an IGFBP-2; Glukokortikoide haben kaum einen Effekt [195, 246].

Im Gewebe liegt IGF-1 überwiegend in binären Komplexen aus IGF-1 und IGFBP-1 oder -2 vor. Diese wirken entweder inhibierend oder stimulierend auf die IGF-1 Wirkung. Diese Komplexe können auch besser die Zirkulation verlassen. [195].

Die Bindung von IGF-1 an seinen Rezeptor, der übrigens dem Insulinrezeptor sehr ähnlich ist, bewirkt intrazellulär über die Tyrosinkinasedomäne des Rezeptors die Aktivierung der Adenylatzyklase. Über die Erhöhung des Botenstoffes zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) und noch weitere, komplizierte Signalkaskaden kommt es letzten Endes zu folgenden zellulären Antworten [229]:

- Regulation von Genexpression
- Stimulation der Myogenese
- Inhibition von Apoptose
- Zellzyklusaktivierung
- Immunsystemaktivierung
- adrenale Steroidgenese
- Sexualhormonproduktion

### **1.3.1 Einfluss des GH-Systems auf das kardiovaskuläre System**

Die Wirkungen von GH/IGF-1 lassen sich anhand der Krankheitsbilder Akromegalie (GH-Überschuss) und GH- Mangel (GHD) nachvollziehen. Hier zeigt sich auch ein Einfluss der somatotrophen Achse auf die Morphologie und Funktion des kardiovaskulären Systems. Dieser ist größer als bisher angenommen.

#### **1.3.1.1 GH- Überschuss**

Die Akromegalie ist gekennzeichnet durch erhöhte GH- und IGF-1 Konzentrationen im Serum, meist verursacht durch Hypophysenadenome.

Um die chronischen Effekte eines GH- Überschusses zu evaluieren, wurden viele Tiermodelle entwickelt, wie z.B. Ratten mit GH sezernierenden Tumoren.

Es zeigte sich die anabole Wirkung des GH mit einer Erhöhung des Körpergewichts, einer Volumenerhöhung über die natriumretinierende GH- Wirkung und eine Splancho-megalie.

Eine wichtige Beobachtung waren Veränderungen der kardialen Funktionen.

Es zeigte sich zunächst eine Zunahme der Muskelmasse und die Entwicklung eines „hyperkinetischen Herzens“, im Verlauf fiel jedoch eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität in Form von KHK, ventrikulären Herzrhythmusstörungen, arterieller Hypertonie und Herzinsuffizienz auf. Der GH- Exzess hat negative Wirkungen auf das vaskuläre System in Form von Remodeling der Arterien [282, 283]. Es liegt zunächst nur eine diastolische Funktionseinschränkung vor, aber im Laufe der Zeit entwickelt sich ebenfalls eine Abnahme der systolischen Funktion. Histologisch finden sich ein erhöhter Kollagengehalt und eine interstitielle Fibrose [185, 280].

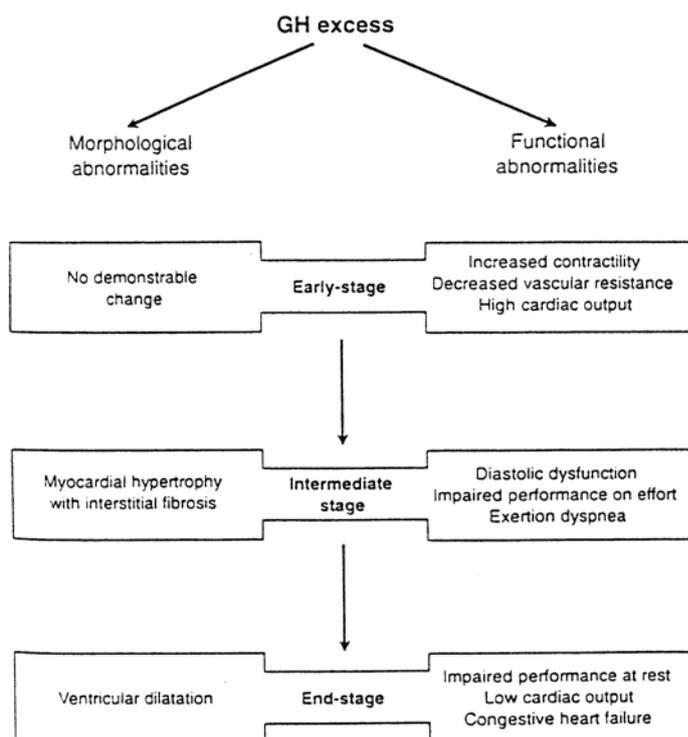


Abb. 7 aus [75]: Entwicklung der kardialen Dysfunktion bei Akromegalie

### 1.3.1.2 GH- Mangel

Ein GH- Defizit (GHD) führt zu verschiedenen klinischen Auswirkungen, abhängig vom Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns. Kindlicher GH- Mangel äußert sich in Kleinwuchs mit normalen Körperproportionen.

Ein GH- Mangel, der sich im Erwachsenenalter manifestiert, ist assoziiert mit extremer Adipositas, reduzierter Muskelmasse, reduzierter Körperflüssigkeit und verminderter Belastungsfähigkeit mit subjektiver Müdigkeit und Schwäche.

Auch hier liegt eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität vor, evt. in Folge von Herzinsuffizienz und Arteriosklerose [74, 76]. Ein Risikofaktor ist auch das veränderte Lipidprofil bei GH- Mangel mit erhöhten LDL- und Triglyceridwerten und verminderter Konzentration an HDL.

Die GHD Patienten bieten ebenso kardiale Abnormalitäten, aber eher im Sinne eines „hypokinetischen Herzsyndroms“ mit reduzierter Ventrikelmasse, eingeschränkter Pumpfunktion und verminderter Herzfrequenz, vor allem, wenn der GH- Mangel im Kindesalter begann [29, 25, 28].

Bei der Therapie der GHD Patienten mit rekombinantem Wachstumshormon (rhGH) zeigten sich auch Verbesserungen der kardialen Funktionen [75, 191, 192, 193, 194], so dass zusammenfassend gesagt werden kann:

- 1) GH- Mangel ist verantwortlich für ein reduziertes Herzmuskelwachstum
- 2) Die myokardiale Funktion ist aufgrund einer reduzierten Myokardmasse oder eines direkten GH- Effektes auf die Kontraktilität eingeschränkt und
- 3) GH- Mangel wirkt über indirekte Mechanismen wie z.B. Veränderungen im Schilddrüsenhormonhaushalt und Katecholamine (erhöhte adrenerge Aktivität) [204] auf das Herz

Eine weitere Beobachtung bei GHD Patienten ist die Tatsache, dass die NO- Konzentrationen vermindert sind [35]. Somit wird über eine Vasokonstriktion und der resultierenden Erhöhung der Nachlast die Entwicklung der Herzinsuffizienz zusätzlich gefördert.

### **1.3.2 Studien zum Einfluss des GH-Systems auf das Herz**

In den letzten Jahren wurden zahlreiche *in vitro*-, *in vivo*- und Tierexperimente sowie auch Untersuchungen an gesunden und herzinsuffizienten Menschen durchgeführt, um weitere Erkenntnisse zum Einfluss des GH-Systems auf das Herz zu sammeln.

Es konnte bereits 1989 von Mathews et al [48] an Ratten gezeigt werden, dass das GH-Rezeptor-Gen vermehrt im Myokard exprimiert wird. Ebenso exprimieren Ratten-Kardiomyozyten IGF-1 Rezeptoren [80, 248]. Auch menschliche Kardiomyozyten besitzen IGF-1 Rezeptoren, und ihre Anzahl ist hochreguliert bei myokardialer Hypertrophie [73].

Cittadini et al zeigten [46], dass eine 4-wöchige Gabe von GH und IGF-1 bzw. die Kombination aus beiden bei gesunden Ratten zu einer kardialen Hypertrophie ohne Fibrose und einer verbesserten Herzfunktion führte.

Die Studie von Isgaard et al [131] zeigte, dass die Gabe von rhGH bei hypophysenektomierten Ratten die Konzentrationen an IGF-1 mRNA im Herz- und Skelettmuskel steigerte.

IGF-1 induziert an isolierten Ratten-Kardiomyozyten eine Hypertrophiereaktion mit Zunahme der Zellgröße und muskelspezifischer Proteine sowie einer Verbesserung der Kontraktilität [136, 203, 134, 8).

Modesti et al [66] zeigten mit ihrer Studie an Schweinen, dass eine Drucküberlastungshypertrophie initial zu einer Hochregulierung von IGF-1 mRNA führt. Im weiteren Verlauf der Belastung fallen die Konzentrationen jedoch wieder ab und es kommt zur Herzinsuffizienz. Diese Daten wurden von Hansen et al an Ratten bestätigt. Diese Zunahme an IGF-1 mRNA in Rattenkardiomyozyten wurde auch bei renaler Hypertonie beobachtet [191] und ebenso bei Volumenbelastung [253].

Ob die hypertrophe Wirkung am Herzen IGF-1 abhängig ist oder ob GH direkt am Herzen wirkt, wurde von Schnabel et al [81] untersucht. Sie inkubierten Ratten-Kardiomyozyten mit einem IGF-1 Analog vor, so dass das IGF-1 nicht mehr wirken konnte. Die Hypertrophie trat dennoch ein. Somit sprechen diese Daten für eine IGF-1 unabhängige GH- Wirkung. Die Studie von Lu et al 2001 [211], ebenfalls an Rattenkardiomyozyten, zeigte wiederum, dass es sowohl direkt GH vermittelte Effekte am Herzen gibt, als auch IGF-1 abhängige.

Die Untersuchung von Klein et al am Tiermodell zeigte jedoch auch die direkte IGF-1 Wirkung am Herzen und wird unterstützt von Duerr et al, durch die Beobachtung, dass IGF-1 Gabe zu einer Hypertrophie bei gesunden Ratten führt [135, 247].

Ebensperger et al [133] beleuchteten in ihrer Studie die Frage, ob die IGF-1 Veränderungen bei Ventrikelhypertrophie vor oder nach der Entwicklung eines Hypertonus auftreten und ob das zirkulierende oder lokale IGF-1 für die Hypertrophie verantwortlich ist. Es wurden Ratten an den Nierenarterien operiert, so dass ein Goldblattmodell entstand. Es zeigte sich, dass die lokale IGF-1- und mRNA- Konzentration im Ventrikel in den ersten Wochen nach der OP anstiegen. Es scheint eine gesteigerte Genexpression stattzufinden. Das lokal gebildete IGF-1 wirkt vermutlich in einer autokrinen/parakrinen Weise hypertrophierend. Die Konzentration des zirkulierenden IGF-1 veränderte sich hingegen nicht.

Welch et al zeigten in ihrer Studie mit transgenen Mäusen [113], dass IGF-1 positiv auf eine bestehende DCM wirkt. Es wurde zunächst durch Überexpression von Tropomodulin ein DCM- Mausmodell (TOT) geschaffen, das der humanen DCM sehr gleicht. Dann wurde diese TOT- Maus mit einer Maus gekreuzt, die in ihren Kardiomyozyten IGF-1 überexprimiert. Somit entstand die TIGFO-Maus. In diesem TIGFO- Modell zeigte sich nun, dass das ventrikuläre Remodeling, das in der TOT- Maus sichtbar war, aufgehoben wurde und dass die Myozytenhypertrophie und der Zelltod verhindert wurden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich eine verbesserte Herzfunktion etablierte.

Es wurde weiterhin in verschiedenen Tiermodellen gezeigt [200, 197], dass die Gabe von GH und/oder IGF-1 positive Effekte auf das ventrikuläre Remodelling nach akutem Myokardinfarkt hat. Jayasankar et al [214] zeigten im Rattenmodell zusätzlich, dass insbesondere die lokale Gabe von GH via Gentransfer (intramyokardiale Gabe eines Adenovirus, das für GH codiert) positive Effekte auf diese Umbauprozesse hat.

1988 wurde erstmalig von Thuesen et al an herzgesunden Freiwilligen [82] die Gabe von rhGH getestet. Es kam zu einer Zunahme der fraktionierten Verkürzung des linken Ventrikels sowie der Verkürzung zirkumferenter Muskelfasern und zu einer Zunahme der Herzfrequenz. Auch die Gabe von IGF-1 an gesunde Probanden führte zur Zunahme von Schlagvolumen, Herzfrequenz und Herzminutenvolumen [83, 86].

Die vasoaktiven Wirkungen des IGF-1 zeigten sich ebenfalls in einer Studie an Gesunden. Nach intraarterieller Gabe besserte sich die Vorderarmdurchblutung signifikant [89, 90].

Palmieri et al führten 2007 eine randomisierte, doppelblinde Studie an 22 CHI Patienten durch. Sie therapierten die Patienten 3 Monate lang mit 4 U subkutanem GH bzw. Placebo und führten Spirometrien sowie Belastungs-EKGs vor und nach Behandlung durch. Es zeigten sich eine gesteigerte IGF-1 Serumkonzentration, eine verbesserte NYHA Klasse, gesteigerte Belastungsdauer sowie erhöhtes Schlagvolumen und Sauerstoffausschöpfung bei den Patienten, die mit GH therapiert wurden.

Auch diese Studie führt Hinweise auf, wie GH als Therapieoption möglicherweise CHI Patienten helfen könnte [305].

Aufgrund dieser vielen Studien an Tiermodellen oder kardial gesunden Personen, die positive GH/IGF-1 Wirkungen aufs Herz zeigten und der Beobachtung, dass GHD-Patienten auf GH-Gabe mit einer Verbesserung ihrer kardialen Situation reagierten [84, 76], wurde postuliert, dass das GH/IGF-System auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz verändert ist und dass eine GH-Substitutionstherapie nützlich sein könnte.

Um diese Idee weiter zu verfolgen, wurde zunächst die gegenseitige Wechselbeziehung zwischen der somatotrophen Achse und einer Herzinsuffizienz näher untersucht. Auf der einen Seite beeinflusst das GH/IGF-1 System die Morphologie und Funktion des Herzens, andererseits scheint die CHI ihrerseits das hormonelle System zu verändern [57, 58, 290].

Die bestehenden Daten sind kontrovers.

Giustina et al untersuchten 12 Patienten mit schwerer CHI infolge dilatativer KMP und beobachteten eine verminderte spontane GH-Sekretion [31], aber keine Korrelation zwischen der GH-Sekretion und hämodynamischen Größen. Allerdings beobachteten sie in einer weiteren Studie eine positive Korrelation zwischen IGF-1 und dem Cardiac Index und eine negative Korrelation zwischen IGF-1 und dem pulmonalen Druck [139].

Anand et al [37] hingegen fanden erhöhte GH-Konzentrationen bei unbehandelten CHI-Patienten.

Broglio et al beschreiben in ihrer Untersuchung an normalgewichtigen idiopathischen und ischämischen DCM Patienten mit schwer eingeschränkter Ventrikelfunktion [144, 213] reduzierte IGF-1 Serumspiegel im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.

Die durchschnittliche GH- Serumkonzentrationen unterschieden sich hier jedoch nicht, auch die IGFBP-3 Konzentrationen waren gleich. Die Patienten reagierten auf die Gabe von rhGH mit einem Anstieg der IGF-1 Konzentration. Dies lässt darauf schließen, dass die periphere GH- Sensitivität intakt ist. Die Antwort auf GHRH bei den Patienten ist vermindert, die Reaktion auf Hexarelin (ein GHRH- Analogon) normal, der GH- Pool ist nicht vermindert. Somit zeigten sich in dieser Studie Veränderungen in der GH/IGF-1 Achse bei DCM Patienten. Es konnten jedoch innerhalb der DCM- Gruppe keine Korrelationen zwischen IGF-1 Werten und der Schwere der Erkrankung oder zur kardialen Funktion gefunden werden. Broglio et al führten eine weitere Studie durch, um herauszufinden, warum die Antwort auf GHRH bei den Patienten vermindert ist. Die Hypothese lautete, dass die inhibierende Wirkung des STH zu stark sei [137, 138] und dass eine Veränderung der Neurotransmitter eintritt, die z.B. über eine verminderte parasymphatische Aktivität zu einer verminderten GH Sekretion bei CHI führt [186].

Sie untersuchten infolgedessen die GH- Antwort der DCM Patienten auf die Gabe von GHRH + Arginin, das die STH Freisetzung aus dem Hypothalamus inhibiert [213]. Es zeigte sich aber weiterhin eine deutlich verminderte Reaktion bei den DCM Patienten auf diese Kombinationsgabe. Somit lässt sich die These der STH Hyperaktivität nicht bestätigen.

Die Untersucher stellten alternative Erklärungshypothesen auf. Es könnte sein, dass das GH bei den Patienten trotz normaler Konzentrationen eine verminderte Bioaktivität aufweist (Rudman et al 1980), oder es liegt ein iatrogenetischer Effekt durch die Standardmedikamente wie Digoxin, Furosemid, ACE-Hemmer vor [144, 145, 213]. In vitro konnte gezeigt werden, dass erhöhte Angiotensinkonzentrationen den IGF-1 Spiegel senken [254]. Anwar et al analysierten die Serumspiegel des gesamten und freien IGF-1 sowie des IGFBP-3 bei CHI Patienten und gesunden Kontrollpersonen. Zusätzlich untersuchten sie den Effekt der medikamentösen Therapie. Es zeigte sich eine Verminderung des gesamten IGF-1 bei den Patienten, jedoch weniger stark ausgeprägt unter ACE-Hemmertherapie. Das Nitrat Molsidomin hingegen zeigte einen negativen Einfluss auf die IGF-1 Werte. Bei den Patienten fanden sich erniedrigte Serumspiegel für IGFBP-3, aber deutlich erhöhte Werte für das freie IGF-1. Es zeigten sich keine Korrelationen zwischen den gemessenen Parametern und der kardialen Funktion [179]. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu anderen Studien. Broglio et al. berichteten über erniedrigte Konzentrationen des Gesamt-IGF-1 und keine Veränderungen im IGFBP-3 bei

terminal herzinsuffizienten Patienten [144]. Osterziel et al. zeigten bei DCM Patienten [32], dass die Konzentrationen des Gesamt IGF-1 mit der systolischen Funktion positiv korrelierten.

Die Autoren Anwar et al. postulieren hier erneut den inhibierenden Einfluss von erhöhten Angiotensin-II Konzentrationen auf das zirkulierende IGF-1, denn unter ACE- Hemmertherapie ließ sich die Verminderung aufheben. Diese Beobachtung wird von Corbalian et al an CHI- Patienten und in Tiermodellen [254] unterstützt [33, 180].

Zu der Frage, warum IGFBP-3 reduziert und das freie IGF-1 vermehrt sind, äußern die Autoren folgende Hypothese:

Der ternäre Komplex aus IGF-1/IGFBP-3/ALS kann die Blutbahn nicht verlassen und dient als Reservoir für IGF-1. Die Verminderung an IGFBP-3 führt nun proportional gesehen zu einem größeren Anteil an freiem IGF-1, als Kompensationsmechanismus zum reduzierten Gesamt IGF-1.

Zusätzlich könnten die Gewebekonzentration an IGF-1, bzw. die Bindungskapazitäten in der Peripherie, für IGF-1 vermindert sein. Dies würde zu einer kompensatorischen Hochregulation des freien IGF-1 führen.

Osterziel et al fanden in ihren Studien an DCM Patienten (KHK) reduzierte IGF-1 und IGFBP-3 Serumkonzentrationen und eine verminderte GH- Exkretion im Urin. Diese Befunde wiesen auf eine verminderte GH Sekretion oder Sensitivität hin. Um die GH Sekretionsaktivität zu beurteilen, müssen jedoch die Serumkonzentrationen über 24h im 20min Takt gemessen werden. Die Urinmessung reicht nicht aus, um hierüber eine Aussage zu fällen. Eine verminderte GH Sensitivität ließ sich ausschließen, da die Patienten auf die GH Gabe mit einem Anstieg der IGF-1 und IGFBP-3 Werte reagierten.

Die Daten zu der potentiell verminderten GH Sekretion gehen mit denen von Giustina konform. Broglio et al fanden ebenso wie Osterziel et al die verminderten IGF-1 Konzentrationen. Im Gegensatz zu Broglio et al konnten letztere aber Korrelationen zwischen IGF-1 und hämodynamischen Parametern aufstellen. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen einer Verschlechterung der kardialen Funktion und einer Abnahme der IGF-1 Serumspiegel [32, 38].

Auch eine Analyse innerhalb der Framingham Studie zeigt einen Zusammenhang zwischen den IGF-1 Konzentrationen und der Herzfunktion. Die Autoren konnten bei kardial gesunden älteren Personen darstellen, dass ein hoher IGF-1 Serumwert mit einem verminderten Risiko, an einer Herzinsuffizienz zu erkranken, einhergeht [70].

Eine der neuesten Hypothesen zur Veränderung des GH-Systems bei Herzinsuffizienz wurde von Anker et al aufgestellt. Sie beleuchteten die Verbindung zwischen den hormonellen Veränderungen bei CHI und der kardialen Kachexie. Es wurde deutlich, dass bei kachektischen Patienten im Vergleich zu nicht-kachektischen Personen niedrigere IGF-1 Serumspiegel trotz erhöhter GH-Konzentrationen vorliegen. Die Autoren zogen den Schluss, dass bei CHI eine periphere, kardiale GH- Resistenz bestehe. Darauf würden die erhöhten GH- Konzentrationen bei den kachektischen Patienten ohne begleitende Erhöhung der IGF-1 Werte hinweisen [39, 40, 121, 122, 123].

Es folgten viele Studien zur Gabe von rekombinantem humanen GH (rhGH) bei CHI Patienten, die zu widersprüchlichen Ergebnissen führten. Einige berichteten positive Wirkungen, andere negative. Die Studien mit den positiven Ergebnissen wurden in kleinen Kollektiven und nicht doppel-blind durchgeführt. Da nur die doppel-blind, randomisierten, plazebo-kontrollierten Studien den Goldstandard für eine Untersuchung zur Therapie darstellen, sind die Ergebnisse der nicht doppel-blinden Studien kritisch zu bewerten.

Die kleineren Studien sind folgende vier Studien:

Cuneo et al 1989 [102], Frustaci et al 1996 [249], Fazio et al [52] und Meyers et al.

Es wurden Patienten untersucht, die einen gesicherten GH- Mangel haben und unter einer Herzinsuffizienz leiden. Diese Patienten profitierten von einer GH/IGF-1 Therapie. Allerdings ist über die Langzeitsicherheit der rhGH-Therapie noch nichts bekannt, speziell über die Möglichkeit einer Onkogenese [252]

Letztendlich gibt es bis dato nur 4 doppel-blinde, plazebo-kontrollierte, randomisierte Studien zur Wirkung von rhGH bei CHI Patienten. Osterziel et al [250] zeigten in ihrer Untersuchung an 50 DCM Patienten, dass die linksventrikuläre Masse nach 12 wöchiger GH- Therapie zunahm, im Gegensatz zur Plazebogruppe, aber es traten keine Verbesserungen in der NYHA- Klasse, der LVEF, oder dem 6-Minuten-Belastungstest auf. Die Befunde wurden per Magnetresonanztomografie und Rechtsherzkatheter gewonnen.

Die zweite Studie wurde von Isgaard et al durchgeführt [119]. Sie behandelten 22 Patienten, die an ischämischer oder nicht-ischämischer DCM litten, 3 Monate lang mit rhGH

bzw. Placebo. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Herzfunktion oder der Belastungstoleranz.

Smit et al berichteten Ähnliches [251]. Diese Gruppe behandelte 10 Patienten entweder mit rhGH oder Placebo über 6 Monate. Auch hier zeigten sich keine Verbesserungen der LVEF, der linksventrikulären Masse oder der linksventrikulären Diameter.

2002 kam von Acevedo et al [216] noch eine weitere randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie hinzu. Es wurden 19 Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (EF<30%) 8 Wochen lang mit rekombinantem GH bzw. Placebo behandelt. Es zeigten sich signifikante Zunahmen von IGF-1 und IGFBP-3 unter der GH-Gabe, allerdings keine signifikante Verbesserung der EF oder Belastungsintensität oder Veränderung des neurohumeralen Status. Es werden hier verschiedene Punkte als Erklärungsversuch angeführt, u.a. die Dauer der Behandlung, die Gruppengröße und die GH-Dosis.

Wie in den Studien von Osterziel et al deutlich wurde, und diese These wird ebenfalls von Anker et al unterstützt, könnte es spezielle Subgruppen der CHI Patienten geben, die von einer rhGH Therapie profitieren. Osterziel et al konnten in ihrer Untersuchung zeigen, dass diejenigen Patienten durch die rhGH- Therapie hämodynamische Verbesserungen erzielten, deren IGF-1 Anstieg über 80ng/l lag. Patienten mit einem niedrigeren IGF-1 Anstieg nach rhGH Behandlung litten dagegen an einer schweren CHI.

Isgaard et al. zeigten einen Anstieg an IGF-1 und IGFBP-3 nach rhGH- Therapie, aber keine hämodynamischen Verbesserungen. Das Fehlen dieser Effekte könnte unter anderem an der kleineren Probandenzahl liegen. Außerdem waren alle Patienten mit hohen ACE-Hemmerdosen vortherapiert, was den hämodynamischen Effekt durch das rhGH abschwächen könnte. Eine weitere Verbesserung war vielleicht gar nicht mehr möglich. Allerdings waren die Patienten bei Osterziel ebenfalls optimal vortherapiert, evt. ist die Erklärung also eher darin zu suchen, dass bei Isgaard et al Patienten mit ischämischer DCM und bei Osterziel Patienten mit idiopathischer DCM untersucht wurden. Auf die Relevanz der Ätiologie der DCM wurde auch an anderer Stelle hingewiesen [119, 54, 55, 114, 190]. Es bleibt weiterhin zu klären, welche Dosis notwendig ist und auf welche Art und Weise die Gabe erfolgen sollte, pulsatil oder kontinuierlich [114].

Anker et al wiesen in ihren Studien darauf hin, dass es Patientensubgruppen zu geben scheint, die GH resistent sind. Diese Patienten weisen hohe GH- und niedrige IGF-1,

IGFBP-3 sowie GHBP- Konzentrationen auf. Eine Ursache für diese GH- Resistenz könnte ein Mangel an GH- Rezeptoren sein. Diese Patienten profitieren nicht von einer rhGH- Therapie. Der beste prädiktive Wert war die GHBP- Konzentration. Bisherige Daten deuten darauf hin, dass diese den zellulären GH- Rezeptorstatus widerspiegelt.

Es zeigte sich, dass vor allem kachektische CHI- Patienten eine GH- Resistenz aufweisen. Ca. 60-70% der kachektischen Patienten und 20-30% der nichtkachektischen Patienten weisen Anzeichen für eine GH-Resistenz auf. Diese GH-Resistenz könnte laut Cicoira und Anker vielleicht mit intermittierender Gabe, höheren Dosen oder kombinierter Verabreichung von GH und IGF-1 überwunden werden [291]

Die Verbindung zwischen hohen GH- und niedrigen IGF-1 Spiegeln und der Kachexie liegt in der gesteigerten neuroendokrinen Aktivität und dem hohen Muskelkatabolismus, sowie erhöhter Apoptoserate [36, 39, 40, 121, 122, 123].

#### **1.4 Zielsetzung der Arbeit**

Wie oben erwähnt, gibt es die experimentell nachgewiesenen positiven kardialen Effekte des GH (verbesserte myokardiale Kontraktilität, Zunahme der LV- Masse, Verminderung des Remodeling nach Herzinfarkt, verbesserte hämodynamische Parameter und Verbesserung der Belastungstoleranz). Die vorangegangenen Untersuchungen zu den Veränderungen des GH/IGF-Systems bei Patienten mit Herzinsuffizienz sowie die GH-Substitutionsstudien zeigten aber auch widersprüchliche Ergebnisse. Dies könnte zum Teil daran gelegen haben, dass bei diesen Studien nur kleine inhomogene Patientengruppen mit dazu noch unterschiedlicher Ätiologie der CHI untersucht wurden.

Wir untersuchten daher nur Patienten mit idiopathischer DCM, um ein einheitliches Patientenkollektiv zu haben und verglichen sie mit einer in Alter und BMI passenden Gruppe kardial gesunder Kontrollpersonen.

Wir suchten nach Unterschieden in den Serumspiegeln der Faktoren IGF-1, IGFBP-3 und IGFBP-2 zwischen Kranken und Gesunden und überprüften einen möglichen Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patienten**

32 Patienten mit DCM, die alle Einschlusskriterien erfüllten, wurden in dieser Arbeit charakterisiert und untersucht. Die Einschlusskriterien waren: 1) Idiopathische DCM (in der Einleitung definiert) 2) EF<45% gemessen per Echokardiographie 3) Optimierte und stabile medikamentöse Therapie mit ACE- Hemmern, Nitraten, Betablockern und Digitalis. Ausschlusskriterien waren: Vorrangegangene Myokarditiden, signifikante Klappenfehler, stattgehabte chirurgische Eingriffe am Herzen oder Hirn, Schwangerschaft, bekannter Alkohol- oder Drogenabusus, maligne Grunderkrankung, fortgeschrittene Niereninsuffizienz oder Lebererkrankung sowie bekannte KHK. Diabetes mellitus galt nicht als Ausschlusskriterium. Alle Patienten wurden aus der Herzthoraxambulanz des UKE Hamburg rekrutiert, waren zum Zeitpunkt der Untersuchung in einem stabilen kardialen Zustand und haben ihre schriftliche Einverständniserklärung abgegeben.

Diese Patienten wurden mit 32 kardial gesunden, in Alter, BMI und Geschlecht entsprechenden, Kontrollpersonen gemacht. Diese Personen stammen aus dem Kontrollpersonen- Pool der Charite Berlin (Kardiologie, Prof. Osterziel). Bei diesen Patienten wurden ein arterieller Hypertonus, Symptome einer Herzinsuffizienz sowie andere chronische Erkrankungen ausgeschlossen. Die Routine-Laborparameter befanden sich innerhalb der Normbereiche.

### **2.2 Untersuchungsprotokoll**

Nach Anamnese (Inhalt s. unten), körperlicher Untersuchung und Routinelabor wurden mittels standardisierter apparativer Diagnostik wie Ruhe- EKG, 24h- Blutdruckmessung, Echokardiographie und Herzkatheter andere kardiale Erkrankungen wie arterieller Hypertonus, KHK oder Herzklappenvitien ausgeschlossen. Auch ein Kreatinin >2mg/dl, stark erhöhte Leberwerte oder pathologische Schilddrüsenwerte führten zum Ausschluss der Patienten, da diese Organsysteme Einfluss auf die somatotrophe Achse haben.

Im nächsten Schritt wurde den Patienten im UKE Hamburg einmalig morgens im nüchternen Zustand Blut aus der V. antecubitalis für die Bestimmung der Serum- Konzentrationen von IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2 und IGFBP-3 entnommen. Die GH- Konzentration wurde nicht erhoben, da eine einmalige Messung nicht ausreichend ist (zir-

kadianer Rhythmus, siehe Einleitung). Die Blutproben wurden sofort verarbeitet und das Serum bei  $-80^{\circ}\text{C}$  gelagert.

### **2.3 Bestimmung der hormonellen Parameter**

Die Bestimmungen der hormonellen Parameter erfolgten nach einheitlichem Protokoll im Labor von Herrn Prof. Ranke in Tübingen (Eberhard-Karls-Universität, Pädiatrische Endokrinologie). Hier wurden für die Bestimmungen verschiedene Kits der Firma Mediasyst bzw. eigens entwickelte Verfahren verwendet.

Die IGF-1-, IGF-2- und IGFBP-2 Konzentrationen wurden mittels Radioimmunassay bestimmt. Die IGFBP-3 und IGFBP-1 Konzentration mittels ELISA [104 bis 112].

Der klassische Radioimmunassay (RIA) wurde von Berson und Yalow Anfang der 60er Jahre entwickelt [288] und in den letzten Jahren von anderen Gruppen in vielfacher Weise modifiziert.

Die Schwierigkeit der IGF-1 Messung resultiert aus der Interferenz zwischen dem IGF-1 und seinen Bindungsproteinen. Die direkte Bestimmung in unbehandelten Proben würde zu falschen Ergebnissen führen, da nur ein Teil des IGF-1 für die Messung zur Verfügung steht. Daher wurden verschiedene Verfahren entwickelt, um vor der eigentlichen Messung IGF-1 von seinen Bindungsproteinen abzutrennen: a) Ausschlusschromatografie unter sauren Bedingungen, b) Festphasenextraktion und c) Säure-Alkohol-Extraktion [270, 271, 272, 273]. Letzteres Verfahren ist das am weitesten verbreitete, hat jedoch auch Nachteile, da sich nur eine Ausbeute von ca. 70% des gebundenen IGF-1 ergibt. Außerdem führt die Extraktion zu einer Vorverdünnung der Proben und somit zu einer verminderten Sensitivität des Assays. Es verbleiben weiterhin IGFBPs in der Probe, die den Ablauf des Assays beeinflussen können.

Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, wurde ein IGFBP- blockierter RIA entwickelt, der im Labor Ranke verwendet wird.

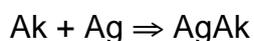
### **2.3.1 Testprinzip:**

Um IGF-1 von den IGF-BPs zu dissoziieren, müssen die Proben in einem sauren Puffer verdünnt werden. Die verdünnten Proben werden dann in die Teströhrchen pipettiert. Das IGF-1 Antiserum ist in einem Puffer verdünnt, der einen Überschuss an IGF-2 enthält und der in der Lage ist, die sauren Proben zu neutralisieren. Nachdem die IGF-1-Antikörperlösung die Probe neutralisiert hat, besetzt das in hohem Überschuss vorhandene IGF-2 die IGF- Bindungsstellen der Bindungsproteine. Dies erlaubt die problemlose Messung des nun freien IGF-1. Bei diesem Verfahren werden also nicht die IGF-BP-Moleküle per se entfernt, sondern lediglich deren Funktion und damit ihre Interferenz im Assay neutralisiert. Wegen der extrem niedrigen Kreuzreaktivität des IGF-1-Antiserums mit IGF-2 stört der hohe Überschuss an IGF-2 die Interaktion des ersten Antikörpers mit IGF-1 oder IGF-1-Tracer nicht. Im weiteren Verlauf wird der Assay wie ein konventioneller RIA unter Verwendung eines zweiten Antikörpers für die Trennung von gebundenem und freiem Tracer fortgeführt.

### **2.3.3.1 Konventioneller RIA: Prinzip**

Der Radioimmunoassay ist eine Technik, bei der ein radioaktiv markierter Stoff mit dem entsprechenden nichtmarkierten Stoff um Bindungsstellen an dem Rezeptor konkurriert. Es handelt sich beim RIA um eine rein immunochemische Reaktion zwischen einem Antikörper (Rezeptor) und einem Antigen (markiert oder unmarkiert).

Die zugrunde liegende Reaktion kann schematisch wie folgt dargestellt werden:



+

Ag

↓↑

AgAk

Hierbei stellt Ak den Antikörper und Ag bzw Ag\* das unmarkierte, bzw. markierte, Antigen dar. Messgrößen sind die *markierten* Komponenten, die nach Erreichen des Reaktionsgleichgewichts getrennt werden müssen.

Man fügt in einem ersten Schritt dem Gemisch aus Antikörper und markiertem Antigen definierte ansteigende Mengen von „kaltem“ unmarkiertem Antigen zu. Der Verlauf der Aktivität von  $AkAg^*$  liefert eine sogenannte Standardkurve.

Wenn dann in den Messproben das unmarkierte Antigen durch z.B. Serum ersetzt wird, kann durch Vergleich des Ergebnisses mit der Standardkurve die entsprechende Menge Antigen im Serum ermittelt werden.

Der RIA hat sich vor allem als sehr wichtige und ausserordentlich empfindliche klinische Hormonbestimmungsmethode etabliert. Er kann jedoch auch zum Nachweis aller anderen Stoffe mit antigenem Charakter verwendet werden.

Technisch sind für die Entwicklung eines RIAs drei Schritte wichtig:

- 1) Markierung des Antigens mit hoher spezifischer Aktivität
- 2) Herstellung eines spezifischen Antikörpers
- 3) Trennung des freien vom gebundenen Antigen

### **2.3.1.2 Markierung**

Kriterien

- 1) Hohe spezifische Aktivität
- 2) Geringe Veränderung des Antigens durch das Label
- 3) Einfachheit der Methode (Strahlenbelastung, Kontamination)

### **2.3.1.3 Der Antikörper**

Der Antikörper wird produziert in Tieren, die mit Antigen gespritzt werden. Große Peptide erzeugen selbst Antikörper (immunogene Proteine), kleine Peptide müssen häufig an Trägerproteine (z.B. Rinderserumalbumin) gekoppelt werden. Im letzteren Fall enthält das Antiserum zwar Antikörper gegen das Antigen und den Träger, im Assay ist das jedoch nicht störend, da nur markiertes Ag vorhanden ist.

Sehr wichtig ist eine hohe Spezifität des Antikörpers, d.h. der betreffende Antikörper soll ausser dem benutzten kein anderes Antigen binden (keine „cross reactions“). Um dies auszutesten, sind meist aufwendige Versuche notwendig, bei denen die Verdrängung des Antigens durch die möglichen Substanzen gemessen wird.

Die Konzentration des Antikörpers im Antiserum wird durch eine Titrationskurve ermittelt. Zu einer bestimmten Menge von markiertem Antigen gibt man in steigender Verdünnung Antiserum. Als Arbeitsverdünnung nimmt man den Wert, bei dem die Bindung etwa 50% des maximalen Wertes beträgt (höchste Empfindlichkeit). Man spricht z.B. von einem Titer 1:200000, d.h. das aus dem immunisierten Tier gewonnene Antiserum kann so stark vor dem Einsatz im RIA verdünnt werden.

#### **2.3.1.4 Ansatz und Inkubation**

Die Bedingungen für den Ansatz und für die Inkubationszeiten bis zum Erreichen des Reaktionsgleichgewichts werden meist empirisch gefunden.

Dabei spielen folgende Faktoren eine Rolle:

Puffervolumen, pH-Wert, Zusätze wie Salze, Proteine, Bakteriengifte etc.

Die Inkubationszeiten variieren von Stunden bis zu mehreren Tagen, die Inkubationstemperaturen zwischen 4°C und 37°C. Oft kann sogar die Reihenfolge der Pipettierschritte wichtig sein.

#### **2.3.1.5 Trennmethode**

Getrennt werden soll gebundenes Antigen (Komplex) von freiem Antigen. Da der Komplex viel schwerer ist, kann man grundsätzlich jede molekulargewichtstrennende Methode verwenden:

z.B. Gel-Chromatographie, Elektrophorese, Dünnschichtchromatographie etc.

Sinnvoll sind jedoch nur technisch einfache Methoden, da i.a. pro RIA mindestens einige Dutzend Ansätze zu trennen sind.

#### **2.3.1.6 Messung, Standardkurve**

Messgröße ist die gebundene Aktivität, die sowohl direkt aus der Messung der radioaktiven Komplexe („bound“), als auch aus der Messung der freien Aktivität („free“) bei Kenntnis der eingesetzten counts („total“) gewonnen werden kann.

Von der Zahlstatistik aus ist es sinnvoll, „free“ oder „bound“ zu messen, je nachdem, welches mehr Aktivität hat

Jedoch sind die Änderungen in den counts am größten in der Fraktion mit der kleineren Aktivität.

Dieser IGFBP blockierte IGF-1 RIA besitzt eine hohe Spezifität und Sensitivität. Seine Kreuzreaktion mit IGF-2 liegt unter 0.05%, und er hat eine Empfindlichkeit von 0.02ng/ml.

Für die IGF-2 Messung gelten die gleichen Voraussetzungen wie für die IGF-1 Messung; der Assay hat eine Kreuzreaktivität von 0.05% mit IGF-1 und eine Sensitivität von 0.1ng/ml.

## **2.4 IGFBP-3 Messung (ELISA)**

Die Bestimmung des IGFBP-3 erfolgte über den Mediagnost IGFBP-3 ELISA (Enzyme-Linked Immunsorbent Assay).

Hierbei wird ein hochspezifischer Antikörper für IGFBP-3 verwendet, der nicht von IGF-1 oder IGF-2 beeinflusst wird und ebenfalls keine Kreuzreaktivität zu IGFBP-1 oder IGFBP-2 zeigt. Die Testsensitivität wird mit 0.6ng/ml als sehr hoch angegeben [274].

### **2.4.1 Prinzip des kompetitiven ELISA- Verfahrens:**

Vom Prinzip her ist das ELISA Verfahren mit dem Verfahren des kompetitiven Radioimmunoassays zu vergleichen (siehe oben), aber der Antigen- Tracer enthält anstelle der radioaktiven Markierung ein Markerenzym (Peroxidase, alkalische Phosphatase oder Beta- Galaktosidase).

Die ELISA Verfahren werden in Röhrchen oder auf Mikrotiterplatten durchgeführt. Der Antikörper ist fest gebunden.

Die Bestimmung des IGFBP-2 wurde mittels eines RIA durchgeführt, der speziell im Labor Ranke entwickelt wurde. [276, 277, 278]. Für diesen RadiolimmunAssay wurde eine spezielle Sequenz des hIGFBP-2, nämlich hIGFBP-2(176-190) als Antigen gewählt. Es wurde ein polyklonales Serum gegen diese Sequenz aus weißen Neuseeland Kaninchen gewonnen und als markiertes Antigen fungierte jodiertes hIGFBP-2. Es gab keine Kreuzreaktivität gegenüber IGFBP-1 oder IGFBP-3.

Die IGFBP-1 Konzentration wurde ebenfalls mit einem ELISA ermittelt. Bei diesem Test lag eine Sensitivität von 0.4microgramm/l vor, und es wurde keine Kreuzreaktivität mit IGFBP-2,-3,-4,-5, oder -6 beobachtet. [279].

## **2.5 Statistik**

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit Winstat sowie StatView 4.5 von der Firma SAS Institute, USA.

Da Laborwerte nicht normalverteilt sind, haben wir nicht- parametrische Methoden verwendet.

Wir stellten die Werte demnach als Median mit 25. und 75. Perzentile dar.

Als signifikant haben wir  $p < 0.05$  definiert.

Zum Vergleich der beiden Gruppen Patienten und Kontrollen haben wir folgende Methoden verwendet:

- Mann-Whitney-Test für kontinuierliche Variablen wie Grösse, Gewicht, BMI, Alter, IGF-1, IGFBP-2, IGFBP-3 und die ratio IGF-1/IGFBP-3
- Chi-Quadrat-Test für kategorische Variablen wie die Häufigkeit von Diabetes

Für den Vergleich der IGF-1 Konzentrationen zwischen verschiedenen Altersgruppen haben wir die ANOVA-Analyse verwendet (Analysis of Variance).

Als weitere Methode kam noch der Spearman-Rang-Korrelationskoeffizient zum Einsatz, mit dessen Hilfe wir die Korrelation zwischen Laborparametern und Echokardiographiedaten untersuchten.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Klinische Charakterisierung der DCM Patienten**

Wir untersuchten 32 DCM Patienten, bei denen die Diagnose gesichert und eine koronare Herzerkrankung per Koronarangiographie ausgeschlossen war. Wir verglichen diese Patienten mit 32 kardial gesunden, in Alter und BMI gematchten Probanden (Kontrollgruppe).

NYHA- Klasse	3 (2/3)
Ejektionsfraktion	30 (24/38)
LVEDD	67 (60/69)mm
LAD	42 (38/47)mm
IVS	10 (9/11)mm
Herzfrequenz	73 (67/83)/min
Blutdruck	120/80 (110/70 / 130/80)mmHg

*Tabelle 3: in Median (25./75. Perzentile)*

Die Daten veranschaulichen das fortgeschrittene Stadium der Herzinsuffizienz bei unseren Patienten. Sie sind jedoch alle stabil mit ACE-Hemmern, Betablockern, Diuretika und z.T. mit Digitalis medikamentös eingestellt.

Im Falle eines Diabetes mellitus (D.m.) wurde die orale antidiabetische- bzw. Insulintherapie durchgeführt, 9% der Patienten waren an einem D.m. erkrankt.

#### **3.2 GH/ IGF- System**

<b>Variable</b>	<b>DCM</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>P</b>
Alter (Jahre)	60 (56-63)	60 (56-62)	n.s.
BMI	26 (24-27)	25 (24-27)	n.s.
Größe (cm)	175(172-180)	175 (171-179)	n.s.
Gewicht (kg)	79 (74-85)	80 (73-88) kg	n.s.
IGF-1 (ng/l)	142 (105-160)	116 (94-133)	0.0333
IGFBP-2 (ng/l)	298 (215-536)	361 (274-510)	n.s.
IGFBP-3 (ng/l)	3287 (2815-3816)	2928 (2657-3584)	n.s.
IGF-1/IGFBP-3	0.041(0.033-0.048)	0.038(0.030-0.043)	n.s.

*Tabelle 4: Deskriptive Statistik getrennt nach Gruppen inklusive gemessene Hormonparameter, Median (25.-75. Perzentile)*

Es gibt keinen signifikanten Unterschied bezüglich Alter, Größe, Gewicht und BMI zwischen DCM und Kontrollen.

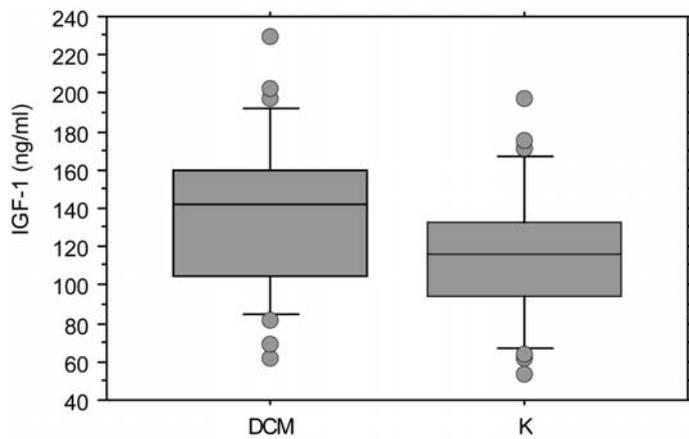
Für die Faktoren des GH/IGF-Systems zeigt sich lediglich für das IGF-1 ein signifikanter Unterschied ( $p=0.0333$ ) zwischen DCM und Kontrollen.

Legende zu den Boxplots: Box: 25.-75. Perzentile

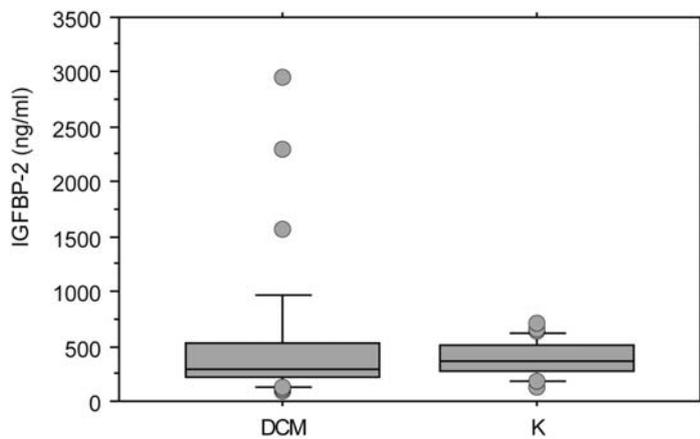
Linie in der Box: Median

Senkrechte Linien an der Box, Whiskers: 5.-95. Perzentile

Einzelne Punkte: Extremwerte



*Abb. 10: IGF-1 Konzentration bei DCM Patienten und Kontrollen*



*Abb. 11: IGFBP-2 Konzentration bei DCM Patienten und Kontrollen*

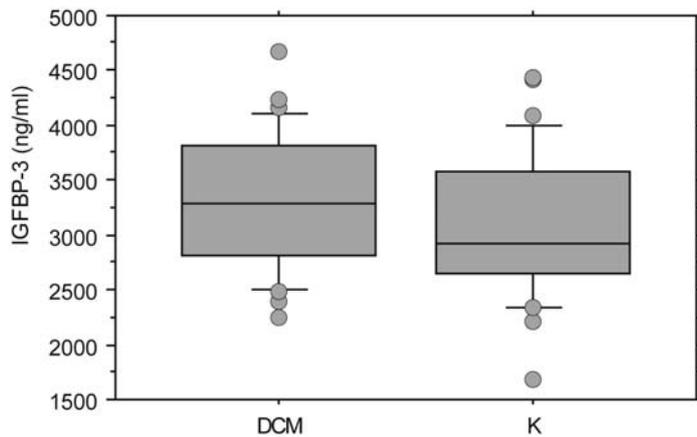


Abb. 12: IGFBP-3 Konzentration bei DCM Patienten und Kontrollen

Bei gesunden Menschen sinken die IGF-1 Werte im Alter. Wir haben überprüft, ob das auch für Patienten mit DCM zutrifft. Daher untersuchten wir die Serumspiegel getrennt nach einem Alter unter, bzw., über 60 Jahren.

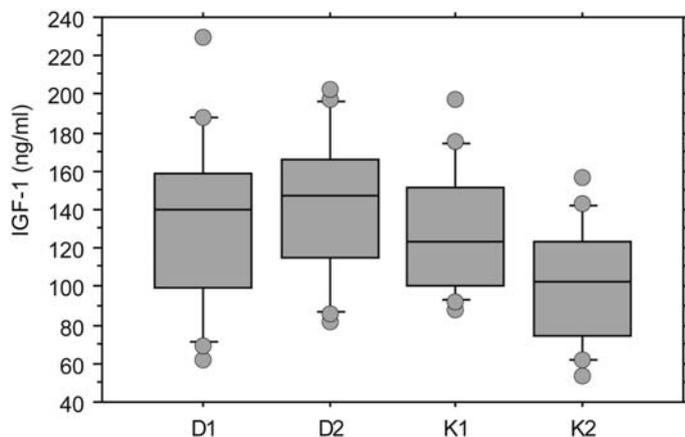


Abb. 13: D1=DCM<60 Jahre, D2=DCM>60 Jahre, K1= Kontrolle<60 Jahre, K2=Kontrolle>60 Jahre

Die Daten zeigen, dass bei den DCM- Patienten ein Anstieg mit dem Alter zu sehen ist und die über 60-jährigen einen signifikant höheren IGF-1 Serumspiegel aufweisen als die Kontrollen (Mann-Whitney-Test D2/K2  $p=0.044$ ).

In der Literatur [40, 39, 121] wird der Quotient IGF-1/BP-3 als Indikator für das freie, biologisch wirksame IGF-1 verwendet. In unseren Berechnungen zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied ( $p=0.14$ ) zwischen Patienten und Kontrollen.

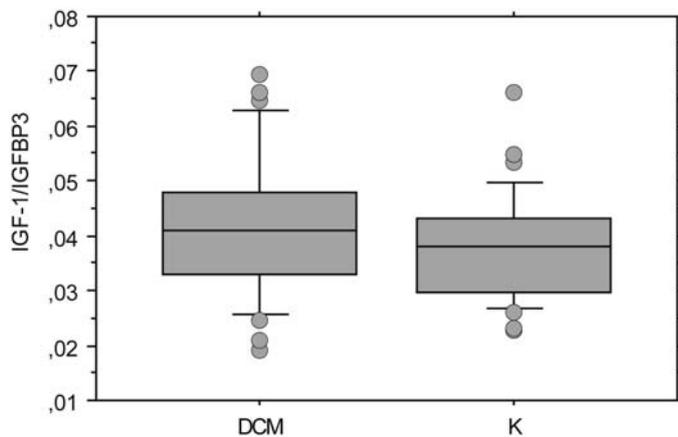


Abb. 14: IGF-1/IGFBP-3 Konzentration bei DCM Patienten und Kontrollen

### **3.3 GH/IGF- System und Korrelationen auf die kardiale Funktion**

Es wurde weiterhin untersucht, ob sich Korrelationen zwischen den Faktoren des GH/IGF-Systems und der kardialen Funktion (also der Schwere der Erkrankung) bei den DCM Patienten zeigen.

Der Vergleich der NYHA- Gruppen mittels Mann-Whitney-Test zeigte zunächst einmal keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der IGF-1 Serumkonzentrationen in den verschiedenen NYHA- Klassen.

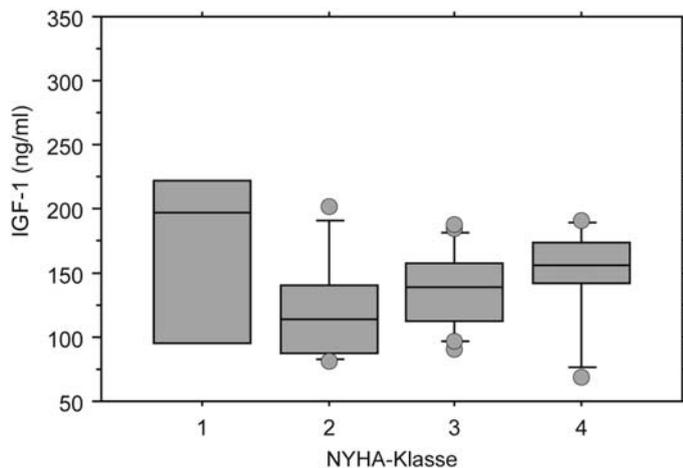


Abb.15: IGF-1 Konzentration der DCM Patienten nach NYHA Klasse getrennt

Die Spearman Rang Korrelationsberechnungen ergaben innerhalb der DCM Patienten folgende Ergebnisse:

	LVEDD	LVEF	LVEDS	LAD	IVS
IGF-1	<b>p=0.015</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
IGF-2	<b>p= 0.048</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
IGFBP-1	n.s.	n.s.	n.s.	<b>p=0.042</b>	n.s.
IGFBP-2	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
IGFBP-3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
IGF-1/-BP-3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

s= signifikant  
n.s.= nicht signifikant

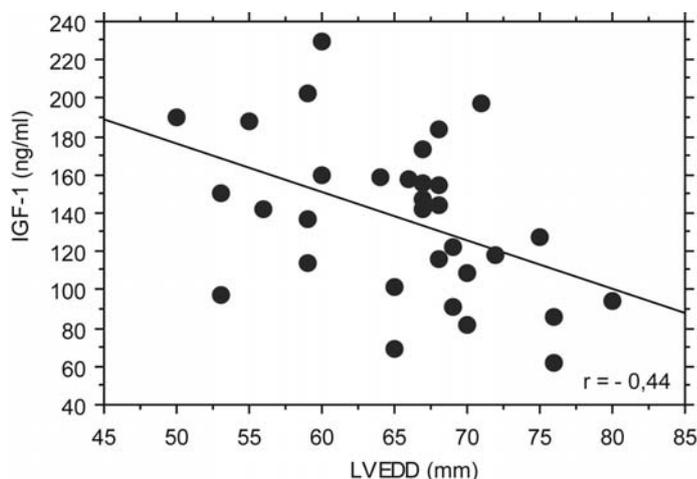
*Tabelle 5: Korrelationen zwischen klinischen und humoralen Parametern*

Zwischen IGF-1 und LVEDD zeigte sich eine signifikante negative Korrelation ( $p=0.015$ ,  $z= -2.42$ ), d.h. mit steigendem LVEDD (also steigender Ventrikeldilatation) sanken die IGF-1 Konzentrationen.

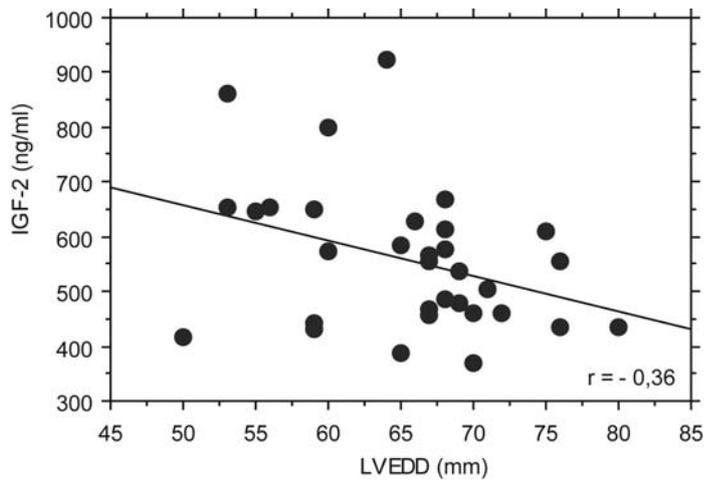
Ebenso verhält es sich bei IGF-2. Es zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zu LVEDD ( $p= 0.0477$ ,  $z= -1.98$ ).

Zwischen IGFBP-1 und LAD liegt eine signifikante positive Korrelation vor ( $p= 0.042$ ,  $z= 2.029$ ), mit steigender Vorhofdilatation steigt die IGFBP-1 Konzentration.

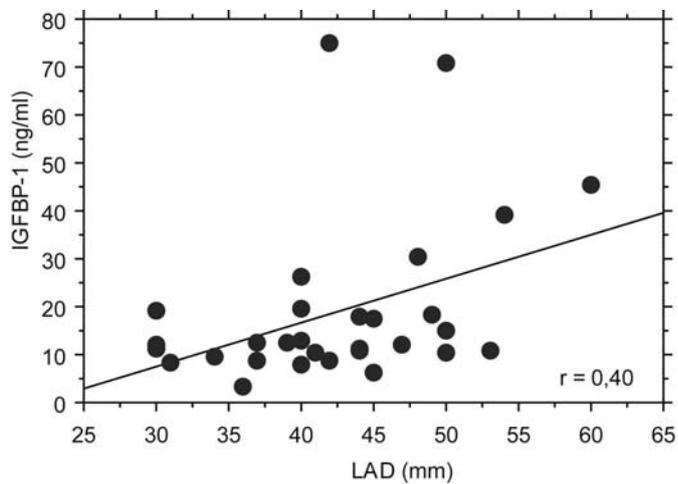
Zu weiteren klinischen Faktoren ließen sich keine Korrelationen finden.



*Abb. 16: Korrelation zwischen IGF-1 und LVEDD*



*Abb. 17: Korrelation zwischen IGF-2 und LVEDD*



*Abb. 18: Korrelation zwischen IGFBP-1 und LAD*

Ein Diabetes mellitus beeinflusst die somatotrophe Achse [111], aber es zeigten sich bei den DCM Patienten mit, bzw., ohne Diabetes mellitus keine signifikanten Unterschiede für die Serumspiegel der Faktoren des GH- Systems ( $p > 0.05$ ).

## **4. Diskussion**

Diese Arbeit sollte einen weiteren Beitrag zu dem Thema „Veränderungen im GH-System bei Patienten mit Dilatativer Kardiomyopathie“ liefern. Die Beziehung zwischen dem somatotrophen System und der dilatativen Kardiomyopathie ist sehr komplex und trotz vieler Studien bis zum heutigen Tage nicht vollständig geklärt.

### **4.1 Veränderungen im GH-System bei DCM Patienten**

Wir konnten bei den DCM Patienten einen signifikant höheren IGF-1 Serumspiegel im Vergleich zu den Kontrollen messen. Außerdem zeigten die DCM Patienten eine negative Korrelation von IGF-1 zum LVEDD und damit zur Ventrikeldilatation.

Hervorzuheben ist hier die Tatsache, dass die IGF-1 Konzentrationen bei den DCM Patienten über 60 Jahre höher waren als bei den jüngereren Patienten, im Gegensatz zu den sonst zu beobachtenden fallenden IGF-1 Spiegel im Alter bei Gesunden.

Es gibt nur einige weitere Studien zu den GH-Veränderungen bei herzinsuffizienten Menschen. Die Studien von Panagiotis et al 2002 [175], Osterziel et al 2000 [32, 38], Broglio et al [144], Anwar et al [179], Anker et al [39, 40] sowie Tsai et al [182] und Barton et al [183] zeigten nicht immer niedrigere IGF-1 Spiegel bei den herzinsuffizienten Patienten verglichen mit Kontrollpersonen.

Anker konnte in seinen Studien zeigen, dass bei den normalgewichtigen herzinsuffizienten Patienten kein Unterschied in der IGF-1 Konzentration vorliegt, es zeigte sich lediglich bei den kachektischen Personen ein niedrigerer Spiegel.

Hambrecht et al wiesen in ihrer Studie 2002 darauf hin [132], dass die Serumkonzentrationen an IGF-1 bei CHI nicht reduziert sind, jedoch aber die lokalen Spiegel im Skelettmuskel.

Auf den Unterschied zwischen IGF-1-Serumkonzentration und lokaler myokardialer IGF-1 Konzentration weisen auch Hassfeld et al 2007 [289] sowie Serneri et al 1999 [67] hin. Sie beobachteten niedrige lokale IGF-1 Konzentrationen bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz.

Eine weitere Studie neben unserer Arbeit beschrieb höhere IGF-1 Spiegel bei den Patienten, Lee et al 1999 [176]. Allerdings lag die erhöhte Konzentration direkt nach einem akuten Myokardinfarkt vor und fiel im Verlauf ab. Am Tag 1 nach Infarkt wie-

sen die Patienten einen Gesamt IGF-1 Wert von 280.8ng auf, die Kontrollgruppe 207ng. Hier lag allerdings keine Signifikanz vor, am ehesten aufgrund der limitierten Patientenzahl. Die freien Serum IGF-1 Werte am Tag 1 wiesen eine signifikante Erhöhung bei den Pat. auf, am ehesten aufgrund eines sinkenden IGFBP-1.

Im weiteren Verlauf fielen die Gesamt IGF-1 Werte an Tag 2 und 3 bei den Pat ab, um jedoch dann wieder anzusteigen und sich den Kontrollgruppen-Werten anzunähern.

Es konnte gezeigt werden, dass höhere Gesamt IGF-1 Werte an Tag 2 und 3 mit weniger Ventrikeldilatation und besserer EF an Tag 7 einhergehen. Ausserdem konnte beobachtet werden, dass ein niedriger IGF-1 Wert direkt nach Infarkt ein schlechtes Outcome zufolge hatte.

#### **4.2 Mögliche Ursachen für die obengenannten unterschiedlichen Studienergebnisse**

Es stellt sich somit die Frage, warum es zu diesen unterschiedlichen Ergebnissen kommt.

Ein wichtiger Faktor ist die Genese der CHI, die sich in den oben genannten Arbeiten unterschied. Es gab Patientengruppen, deren CHI ischämisch induziert war, wie bei den Studien von Osterziel [38] und Lee [176], auf Grund von angeborenen Herzfehlern [182, 183] oder aber idiopathisch wie bei Panagiotis [175] oder Osterziel [32].

In der Studie von Broglio [144] wurden Patienten mit ischämischer und idiopathischer DCM gemischt.

Weiterhin ist die Ausprägung der CHI entscheidend, darauf weist Osterziel in seinen Studien hin [32, 38], in denen er eine negative Korrelation zwischen IGF-1 und LVEDD beobachtete.

Auch der Ernährungsstatus der Patienten spielt eine große Rolle. Es ist bekannt, dass Unternährung die GH- und IGF-1 Sekretion vermindert [284, 285, 286].

Anker machte in seinen Studien ebenfalls deutlich, dass vor allem kachektische CHI Patienten bei beobachteter hoher GH-Konzentration eine Verminderung des IGF-1 aufweisen, und vermutet daher eine Wachstumshormonresistenz [39, 40, 121, 141].

Dafür spricht auch, dass sich bei gesichertem Wachstumshormonmangel im Verlauf nachweislich eine CHI entwickelt [287].

Ein weiterer Punkt, der die Konzentrationen der hormonellen Parameter beeinflussen kann, ist die Behandlung mit ACE- Hemmern. Bei Anwar et al wiesen die mit ACE- Hemmern behandelten Patienten eine höhere IGF-1 Konzentration auf, als diejenigen ohne ACE- Hemmer Therapie [179].

Letztlich ist sicherlich auch der Verlauf der Erkrankung zu beachten. Lee et al [176] zeigten in ihrer Studie an Patienten mit akutem Myokardinfarkt zunächst einen Anstieg an IGF-1, im Verlauf jedoch eine Reduktion, evt. verursacht durch Cytokine oder eine schlechte Leberperfusion. Es konnte beobachtet werden, dass ein niedriger IGF-1 Wert zu Beginn mit einer schlechten Prognose korrelierte.

In unserer Arbeit untersuchten wir CHI Patienten mit einheitlicher Ätiologie, fortgeschrittenem Alter, gutem Ernährungszustand, standardisierter Medikation inklusive ACE- Hemmer und verglichen sie mit gesunden Kontrollpersonen, die in Alter und BMI entsprachen, um eine grundlegende Aussage zu den Veränderungen im GH/IGF-1 System machen zu können.

Basierend auf den vorausgegangenen Studien könnte die Therapie mit ACE- Hemmern in Verbindung mit einer erhaltenen GH-Sensitivität sowie die homogene Patientengruppe dazu geführt haben, dass unsere Patienten höhere IGF-1 Plasmaspiegel aufwiesen als die Kontrollgruppe.

#### **4.3 Zusammenhang zwischen den Ergebnissen dieser Arbeit und der kardialen Funktion bei CHI Patienten**

Es gibt Studien, die nahe legen, dass die IGF-1 Spiegel bei fortgeschrittener CHI eher niedrig sind [32, 175, 67] bzw. niedrigere IGF-1 Spiegel im Alter die Entwicklung einer CHI fördern [70].

Auch in unserem Patienten-Kollektiv liegt eine signifikante Korrelation zwischen Zunahme der Dilatation und somit Verschlechterung der Erkrankung und niedrigeren IGF-1 Konzentrationen vor.

Man könnte die Hypothese aufstellen, dass es zu Beginn der Erkrankung zu einem Kompensationsversuch mittels gesteigerter IGF-1 Produktion kommt, der im Verlauf

versagt. Hierzu passt die Beobachtung, dass die IGF-1 Konzentrationen bei der gematchten gesunden Normalpopulation niedriger sind.

Es gibt keine klinischen, aber tierexperimentelle Studien, die diese Hypothese unterstützen.

Modesti et al zeigten in ihrer Studie an Schweinen [66], was auf der humoralen Wachstumsfaktoren-Ebene (Angiotensin II = AT-II, Endothelin-I = ET-1 und IGF-1) bei akuten hämodynamischen Veränderungen (Druck- und Volumenbelastung) geschieht. Es zeigte sich, dass eine akute myokardiale Produktionssteigerung der humoralen Faktoren eintritt, um die Kontraktilität aufrecht zu erhalten. Im Verlauf fallen die Spiegel von IGF-1 und ET-1 jedoch mit steigender endsystolischer Wandspannung und es resultiert eine Herzinsuffizienz, die AT-II Konzentration hingegen bleibt hoch.

Die Beobachtung, dass die AT-II Spiegel bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz deutlich erhöht sind, wird von der Gruppe um Serneri et al unterstützt. Sie untersuchten die AT-II Spiegel im Myokard von 76 CHI Patienten, verglichen sie mit 15 Kontrollpersonen und beobachteten eine positive Korrelation zum endsystolischen Wandstress. Sie stellten ebenso fest, dass AT-II bei herzinsuffizienten Myozyten keine ET-1 und IGF-1 Produktion induziert [34].

Die gleiche Gruppe beobachtete bei Patienten mit einem Aortenklappenfehler (Stenose oder Insuffizienz), dass IGF-1 und ET-1 eine wichtige Rolle bei der Entwicklung einer initialen kardialen Adaptation zur Kompensation spielen [67]. Die kardiale Kontraktilität korrelierte positiv mit der Produktion dieser Wachstumsfaktoren.

Im Verlauf fielen die IGF-1 und ET-1 Spiegel, die AT-II Konzentration stieg und die kardiale Kontraktilität sank, die endsystolische Wandspannung nahm zu und es entwickelte sich eine nicht mehr zu kompensierende Hypertrophie, letztlich entstand eine Herzinsuffizienz.

Das erhöhte AT-II bei fortgeschrittener CHI scheint die IGF-1 Konzentration zu senken. Diese Annahme lässt sich aus der Studie um Brink et al [180] ableiten. Sie haben in ihrer Tierstudie gezeigt, dass AT-II Infusionen die hepatische IGF-1 Produktion sowie das zirkulierende IGF-1 absenken.

Palmieri et al führten eine Studie am Rattenmodell zur Regulation von TNF-alpha, Interleukin 6 und IGF-1 bei mechanischem Stress des Myokards durch [68]. Es zeigte

sich zunächst ein Anstieg aller drei Faktoren, um eine kardiale Adaptation zu erreichen. IL-6 und IGF-1 wirkten hierbei protektiv durch das Verhindern der Apoptose von Myokardzellen. TNF-alpha besaß initial in physiologischer Konzentration ebenfalls einen zytoprotektiven Effekt, im Verlauf stieg der Spiegel jedoch weiter und somit traten unphysiologische Effekte auf: Die Apoptoserate und Fibrose nahmen zu. Es kam zu einer Verminderung der intrazellulären Kalziumkonzentration und letztendlich zur kardialen Dekompensation.

Fan et al [181] beobachteten am Rattenmodell, dass TNF-alpha Infusionen zu reduzierten myokardialen IGF-1 Spiegeln führten, diese Beobachtung passt somit auch zu der Hypothese, dass die IGF-1 Spiegel im Verlauf der CHI fallen.

Dass IGF-1 positiv auf das Myokard wirkt, konnte bereits in diversen Studien nachgewiesen werden, sowohl in den Studien an CHI Patienten von Donath et al [53, 86, 88], wobei nach einer Gabe von rekombinantem IGF-1 eine Steigerung des kardialen Index und des Schlagvolumens sowie eine Verminderung des vaskulären Widerstandes beobachtet werden konnte. Weiterhin konnte ein Nutzen hinsichtlich metabolischer Effekte nachgewiesen werden (besseres Lipidprofil, erhöhte Insulinsensitivität, verminderte Insulinkonzentrationen) [255, 256, 257, 258, 259].

Freestone et al zeigten in ihrer Studie an isolierten adulten Kardiomyozyten [118] einen positiven inotropen Effekt des IGF-1 auf den Herzmuskel, in Folge eines erhöhten intrazellulären Kalziumgehaltes. Auch Vetter et al haben 1988 diese Beobachtung in neonatalen Kardiomyozyten gezeigt [87].

Lee et al zeigten die Effekte einer 3-4 wöchigen IGF-1 Therapie an DCM Hunden, verglichen mit unbehandelten DCM Hunden. Es waren ein besseres kardiales Output, ein besseres Schlagvolumen, ein niedrigerer LV-endsystolischer Druck, ein niedrigerer pulmonaler Wedge-Druck und ein verminderter peripherer Gesamtwiderstand in der mit IGF-1 behandelten Gruppe zu beobachten [91].

Studien von Cittadini et al [46] und Duerr et al [247] zeigten ähnliche Beobachtungen und die Studie um Welch et al an transgenen Mäusen [113] führt sehr deutlich auf, dass IGF-1 in bestimmten Fällen den Progress einer Kardiomyopathie aufhalten kann, indem es die Produktion von freien Radikalen vermindert und somit auch we-

niger AT-II gebildet wird. Es wurde zunächst durch Überexpression von Tropomodulin ein DCM- Mausmodell (TOT) geschaffen, das der humanen DCM sehr gleicht. Dann wurde diese TOT- Maus mit einer Maus gekreuzt, die in ihren Kardiomyozyten IGF-1 überexprimiert. Somit entstand die TIGFO-Maus.

Bei einer kardialen IGF-1-Überexpression zeigte sich, dass das ventrikuläre Remodeling, das im CMP-Mausmodell sichtbar war, aufgehoben wurde und dass die Myozytenhypertrophie und der Zelltod verhindert wurden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich eine verbesserte Herzfunktion etablierte.

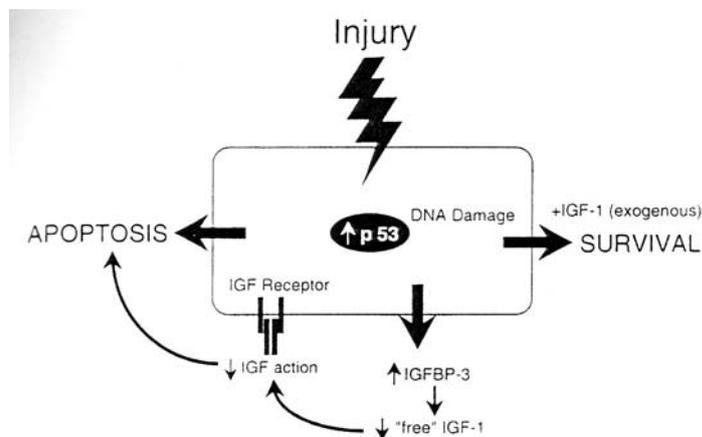


Abb. 8 [65]: IGF-1 und Apoptose

Es wurde weiterhin in verschiedenen Tiermodellen gezeigt [200, 197], dass die Gabe von GH und/oder IGF-1 positive Effekte auf das ventrikuläre Remodeling nach akutem Myokardinfarkt hat. Jayasankar et al [214] zeigten im Rattenmodell zusätzlich, dass insbesondere die lokale Gabe von GH via Gentransfer (intramyokardiale Gabe eines Adenovirus, das für GH codiert) positive Effekte auf diese Umbauprozesse hat. Hassfeld et al weisen in ihrer Studie auf den Unterschied zwischen systemischer und lokaler myokardialer IGF-1 Konzentration hin. Sie konnten zeigen, dass bei den überlebenden Patienten ihrer Studie eine erhöhte systemische IGF-1 Konzentration vorliegt. Die Patienten hingegen, die verstorben waren, wiesen die gleiche systemische Konzentration auf wie die gesunden Kontrollpersonen. Die Autoren postulieren, dass hier ein Kompensationsversuch vorliegt, indem IGFBP-3 vermehrt proteolysiert wird und es zu einem Shift zu dem binären Komplex aus IGFBP-2 und IGF-1 kommt, der

die Diffusion von IGF-1 aus der Zirkulation ins lokale Gewebe fördert. Wenn dieser Kompensationsversuch nicht greift, kann es zu gesteigertem Kardiomyozytenabbau führen [289].

#### **4.4 Wie kommt es zu der späteren Erniedrigung des IGF-1**

Es gibt verschiedene Hypothesen, wie es zu der allmählichen Erniedrigung der IGF-1 Konzentration bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz kommt. Ähnlich dem sympathischen Nervensystem (SNS) kann es zu einer Rezeptordownregulation der GH-Rezeptoren an der Leber kommen, so dass weniger hepatisches IGF-1 gebildet wird [43].

Osterziel führt in seiner Arbeit [38] die Möglichkeit einer verminderten GH-Sekretion an, die zu erniedrigter IGF-1 Konzentration führt. Sie beobachteten signifikant niedrigere GH-Konzentrationen im Urin bei CHI-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen.

Die Annahme einer verminderten GH-Sekretion wird durch die Giustina-Studie unterstützt [31], in der bei Patienten mit schwerer DCM (EF<20%) eine erniedrigte nächtliche GH-Sekretion nachgewiesen wurde.

Auch die Möglichkeit einer verminderten GH-Sensitivität wurde ins Auge gefasst.

In einer Studie mit rekombinantem GH zeigte sich, dass die IGF-1 Antwort auf die Gabe von rhGH signifikant abhängig von der LV- Dysfunktion war. Allerdings traten nach 8 Tagen auch GH-Nebenwirkungen auf, so dass systemisch eine Sensitivität bestehen muss.

Broglio weist in seiner Studie [145] ebenfalls auf Veränderungen in der GH/IGF-1 Achse bei DCM hin. Auch wenn sich in dieser Arbeit zeigen ließ, dass die periphere GH-Sensitivität bei normal ernährten Patienten intakt ist und dass die nächtliche GH-Sekretion bei Patienten und Kontrollen gleich hoch ist, beobachtete er, dass die somatotrophe Antwort auf die Gabe von GHRH bei Patienten vermindert ist. Die Ursache hierfür ist unklar.

Osterziel weist auf die Tatsache hin, dass ein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Herzinsuffizienz und der GH-Sekretion besteht, da sowohl er, als auch Giustina, eine positive Korrelation zwischen IGF-1 und Cardiac

Index bzw. IGF-1 und EF und eine negative Korrelation zwischen IGF-1 und LVEDD gefunden haben.

GH Sekretion und Sensitivität des somatotrophen Systems nehmen also wahrscheinlich mit Verschlechterung der systolischen Funktion ab.

Auch in der hier vorliegenden Arbeit konnten sinkende IGF-1 Konzentrationen bei zunehmender Ventrikeldilatation beobachtet werden. Das Fortschreiten der Herzinsuffizienz ist mit einer verstärkten sympathischen Aktivität verbunden [208]. Es tritt eine vermehrte zentrale sympathische Ausschüttung auf [260] und führt zu einer Aktivität des paraventrikulären Nucleus und des Nucleus coeruleus im Hypothalamus [261]. Die Stimulation dieser Nuclei kann zu einer erhöhten Freisetzung von Somatostatin führen, das wiederum die GH- Sekretion blockiert [188, 189]. Somit kommt es zu einer verminderten GH-Antwort auf GHRH bei DCM Patienten, im Vergleich zur Hexarelingabe.

Weitere Annahmen sind eine verminderte GH Bioaktivität und eine GH Resistenz. Beides führt ebenfalls zu sinkenden IGF-1 Spiegeln.

Rudman et al haben 1980 die Überlegung aufgestellt, dass das sezernierte GH vielleicht eine verminderte Bioaktivität haben könnte und es somit zu den erniedrigten IGF-1 Konzentrationen kommt.

Anker et al stellen die Hypothese einer GH-Resistenz auf. Er beobachtete in seinen Studien, dass vor allem kachektische DCM Patienten hohe GH-Serumspiegel, geringe IGF-1 Konzentrationen und ein schlechtes Ansprechen auf die exogene GH-Gabe aufweisen.

Diese Beobachtung ist für die Zukunft extrem wichtig, da die Option, GH bzw IGF-1 als Therapie bei CHI Patienten zu verwenden, weiterhin besteht und verfolgt wird.

#### **4.5 Bezug zur Klinik**

Wenn der Weg einer neuen Therapieoption bei DCM bzw. CHI mit GH/IGF-1 weiter verfolgt werden soll, wären für die Zukunft Untersuchungen wünschenswert, die die Aktivität des somatotrophen Systems und die systemischen und lokalen Hormonkonzentrationen bei DCM-Patienten im Verlauf der Erkrankung erfassen.

Anhand solcher Messungen könnte deutlich werden, wie sich die GH/IGF-1 Achse zu Beginn und im Fortschreiten der Erkrankung verändert. Bisher wurden z.B. von der Arbeitsgruppe um Greet Van der Berghe Beobachtungen bei kritisch Kranken in der akuten und chronischen Phase hinsichtlich der Wachstumshormonparameter dokumentiert [43]. In der akuten Phase war die GH-Freisetzung erhöht, aber es konnte eine periphere GH-Resistenz mit Verminderung der GH-Rezeptoren beobachtet werden, a.e. verursacht durch TNF-alpha und Interleukine.

In der chronischen Phase zeigte sich die GH-Freisetzung reduziert und in Folge dessen ebenfalls niedrige Konzentrationen an IGF-1, BP-3 und ALS, auch wenn die GH-Sensitivität wieder intakt war. Der Grund liegt a.e. in einer reduzierten hypothalamischen Stimulation. Ob eine verminderte GH-Sensitivität vorliegt, könnte mit dem IGF Generation Test erfasst werden. Bei diesem Test wird die vorübergehende Konzentrationszunahme von IGF-1 und IGFBP-3 nach GH-Gabe gemessen. Eine verminderte GH-Sensitivität liegt vor, wenn IGF-1 weniger als 15ng/ml und IGFBP-3 weniger als 400ng/ml ansteigen [294]. Leider ist dieser Test bisher nicht standardisiert hinsichtlich der GH-Dosis und der Probengewinnung bzw. der Intervalle.

Zu empfehlen wären in Zukunft auch Stimulationstests mit GHRH oder mit Ghrelin. Ghrelin ist ein endogenes Peptid aus 28 Aminosäuren, das in vielen Geweben, hauptsächlich im Magen, gebildet wird. Es ist ein STH- Antagonist und fördert die GH- Ausschüttung, nicht die GH- Synthese, aus den somatotrophen Zellen der Hypophyse [243]. Die Sekretion des Ghrelins erfolgt über lokale und zentrale Stimuli. Die genauen Wege sind noch unklar. Ghrelin erhöht unter anderem die Nahrungsaufnahme und sorgt für eine erhöhte „Bodymasse“, speziell des Fettgewebes, und senkt den Energieverbrauch [244]. Während Fastenperioden steigt die Plasmakonzentration an Ghrelin. Nach Nahrungsaufnahme sinkt sie.

Ghrelin scheint über das Neuropeptid Y (NPY) zu wirken, welches die Schlüsselrolle für die Energiehomöostase des Körpers einnimmt [245]. Es zeigten sich in Untersuchungen an Ratten und an menschlichen Freiwilligen nach intravenöser Gabe ein

Blutdruckabfall, eine Zunahme des Cardiac Index und eine Zunahme des Pulsvolumens [212].

Des Weiteren wären GH-Messungen über 24h, Trennung der Patienten nach Kachexie oder Normalgewicht, direkte Messungen des freien IGF-1 und nicht nur über den Quotienten aus IGF-1 und IGFBP-3 [266], ebenso wie Messungen der ALS-Konzentration [187] wünschenswert .

Optimal wären Messungen der lokalen IGF-1 Konzentrationen im Myokardgewebe mit Hilfe von Biopsien, denn Hambrecht, Schulze et al 2002 haben in einer Studie gezeigt [132], dass es Unterschiede hinsichtlich der systemischen und lokalen Hormonkonzentrationen gibt.

Sie zeigten bei herzinsuffizienten Patienten, dass die lokale Konzentration an IGF-1 im Musculus vastus lateralis deutlich reduziert ist, gleichzeitig aber keine signifikanten systemischen Veränderungen zu beobachten waren. Weiterhin konnte eine Korrelation zwischen lokaler IGF-1-Expression und Muskelfibrillenumfang gezeigt werden. Wenig lokales IGF-1 führte zu einem Verlust an Muskelfibrillen bei den Patienten. Die lokale IGF-1-Rezeptor-Konzentration war hochreguliert.

Dieser Ansatz wurde gewählt, da ein beachtlicher Teil des wirkenden IGF-1 eben auch lokal produziert wird und dann parakrin wirkt, nicht nur endokrin über das GH. Somit ist es ein Regulator für die Muskelhypertrophie bzw. Atrophie. Obwohl die Ergebnisse an einem quergestreiften Skelettmuskel gewonnen wurden, könnte der Herzmuskel auch ähnlich reagieren wie der Skelettmuskel. Auch Ebensperger, Avedo et al zeigten in ihrer Studie an Ratten [133], dass sich die lokalen Hormonkonzentrationen während der Entwicklung einer Hypertrophie auf Grund eines arteriellen Hypertonus im linken Ventrikel verändern, während es systemisch nicht zu messen ist. Serner et al unterstützen diese Hypothese mit ihrer Studie 1999 [67].

Auch die Gewebefähigkeit für IGF-1 spielt eine Rolle und sollte mithilfe der IGF-1 Rezeptoren gemessen werden. Denn, wenn die Gewebefähigkeit für IGF-1 bei chronischer Herzinsuffizienz tatsächlich erniedrigt ist, würde auch die Gabe von rhGH zur gewünschten Erhöhung von IGF-1 keinen Fortschritt bringen [180, 190].

Viele Fragen zur Bedeutung der somatotrophen Achse bei Herzinsuffizienz sind noch nicht geklärt. Möglicherweise könnten sich in Zukunft aber durchaus therapeutische Ansätze über eine lokale kardiale Stimulation des GH und /oder des IGF-1 Rezeptors ergeben..

## **5. Zusammenfassung**

Diese Arbeit liefert einen Überblick über die derzeitige Wissens- bzw. Studienlage des somatotrophen Systems bei chronischer Herzinsuffizienz.

Wir haben ein homogenes Kollektiv von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie untersucht und mit alters- und BMI-gematchten Kontrollpersonen verglichen.

Der Spiegel von IGF-1 im Plasma war bei den Patienten signifikant höher als bei den Kontrollpersonen. Experimentelle Daten anderer Arbeitsgruppen zeigen Änderungen der IGF-1 Spiegel im Verlauf der Erkrankung. Daraus lässt sich folgern, dass zu Beginn der Erkrankung ansteigende IGF-1 Konzentrationen vorliegen, die im Verlauf der progredienten Einschränkung der kardialen Funktion sinken. Der IGF-1 Mangel führt zu einer gesteigerten Apoptose und einer Progression der myokardialen Dysfunktion.

Der erhöhte IGF-1 Spiegel bei unseren DCM Patienten resultiert wahrscheinlich aus einer Kombination von endogener Kompensation und der ACE-Hemmertherapie mit konsekutiv niedrigen Angiotensin II Spiegeln. Wir konnten in unserer Arbeit darüber hinaus zeigen, dass eine negative Korrelation zwischen IGF-1 Konzentration und LVEDD bei idiopathischer DCM besteht. Die Aktivität des somatotrophen Systems sinkt also mit fortschreitender dilatativer Kardiomyopathie.

Aufgrund teilweise widersprüchlicher Studienergebnisse ist die genaue Bedeutung des somatotrophen Systems für die Entwicklung und Progression der dilatativen Kardiomyopathie immer noch nicht komplett geklärt. Weitere Studien sind notwendig, um die lokale kardiale Funktion von IGF-1 und GH im Verlauf der DCM zu erfassen und daraus möglicherweise eine neue Therapieoption zu entwickeln.

## **6. Abkürzungen**

ACE	Angiotensin- Converting- Enzym
BMI	Body Mass Index
CHI	Chronische Herzinsuffizienz
EF	Ejection Fraction
GH	Growth Hormone (Wachstumshormon)
HMV	Herzminutenvolumen
IGF-1	Insulin-Like Growth Factor 1
IGF-2	Insulin-Like Growth Factor 2
IGFBP-1	Insulin-Like Growth Factor Bindungsprotein- 1
IGFBP-2	Insulin-Like Growth Factor Bindungsprotein- 2
IGFBP-3	Insulin-Like Growth Factor Bindungsprotein- 3
IVS	Interventrikuläres Septum
KMP	Kardiomyopathie
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
NYHA	New York Heart Association
r- hGH	rekombinantes humanes Wachstumshormon
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR	Blutdruck
SNS	Symphatisches Nervensystem
SV	Schlagvolumen

## **7. Literaturverzeichnis**

[1]

Wynne J, Braunwald E  
The cardiomyopathies and myocarditides  
In: Heart Disease, 4th Edition, Philadelphia, Saunders 1992:1394- 1450

[2]

Rakar S, Sinagra G, Linarda Di A et al.  
Epidemiology of dilated cardiomyopathy  
European Heart Journal 1997;18: 117- 123

[3]

Kortz TW, Spence MA  
Genetics of essential hypertension  
American Journal of Medicine 1994;8:77-84

[4]

Michels VV, Moll PP, Fletcher A et al.  
The frequency of familial dilatative cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilatative cardiomyopathy,  
New England Journal of Medicine 1992;326:77-82

[5]

Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ et al.  
Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy  
Circulation 1989;80:564-572

[6]

Felker MG, Thompson RE, Hare JM et al.  
Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy,  
New England Journal Of Medicine 2000;342:1077-84

[7]

Scheffold T, Osterziel KJ  
Netzwerk Myokardiale Erkrankungen  
Lahr/Baden 1999:25-35

[8]

Donath MY, Zapf J, Eppenberger-eberhardt M et al  
IGF-1 stimulates myofibril development and decreases smooth muscle alpha-actin of adult cardiomyocytes  
Proceedings of the National Academy of Science of the USA 1994;91:1686-90

- [9]  
Erdmann HH, Rieker BL  
Chronische Herzinsuffizienz  
Klinische Kardiologie, 4. Auflage 1980:55-65
- [10]  
Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ et al.  
Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies,  
European Heart Journal 1999;20:93-102
- [11]  
Grünig E, Tasman JA, Küherer F et al:  
Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy,  
JACC 1998;31:186-194
- [12]  
Baig MK, Goldamn J et al  
Familial DCM: cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may  
represent early disease,  
JACC 1998;31:195-201
- [13]  
Mestroni L, Miani D, Di Lenarda A et al  
Clinical and pathologic study of familial DCM  
Am J Cardiol 1990;65:1449-1453
- [14]  
Keeling PJ, Gang Y, Smith G et al.  
Familial DCM in the UK,  
British Heart Journal 1995;73:589-598
- [15]  
Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER et al.  
The natural history of idiopathic DCM  
Am J Cardiol 1981;47:525-531
- [16]  
Michels VV, Moll PP, Miller FA et al.  
The Frequency of Familial Dilated Cardiomyopathy in a Series of Patients with  
Idiopathic Dilated Cardiomyopathy.  
N Eng J Med 1992; 326:77-82
- [17]  
Perrot A., Ranke, MB, Dietz R et al.  
Growth hormone treatment in dilated cardiomyopathy  
J. Card. Surg. 2001;4:1-6

[18]

Osterziel KJ, Dietz R  
Aktueller Stand der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz  
Internist 2000;41:137-144

[19]

Aretz HAT, Billingham ME, Edwards WD et al.  
Myocarditis. A histopathologic definition and classification.  
Am J Cardiovasc Pathol 1987;3:122-130

[20]

Kandolf R  
Enteroviral Myocarditis and DCM  
Med Klein 1998;93:26-34

[21]

Kühl U, Pauschinger M  
Ätiopathogenetische Differenzierung der entzündlichen Cardiomyopathien.  
Der Internist 1997;38:120-126

[22]

Pauschinger M, Bowles NE, Fuente-Garcia FJ et al  
Detection of adenoviral genome in the myocardium of adult patients with idiopathic left ventricular dysfunction.  
Circulation 1999;99:1348-54

[23]

Braunwald E  
Harrisons Innere Medizin, McGraw-Hill  
15. Auflage 2001:1451-1462

[24]

Pauschinger M, Kühl U  
Detection of enteroviral RNA in endomyocardial biopsies in inflammatory CM and idiopathic DCM  
Z Kardio 1998;87:34-37

[25]

Dreifuss PM  
Wachstumshormon – ein pathogenetischer Faktor bei Chronisch- Kongestiver Herzinsuffizienz?  
Dtsch. Med. Wschr 1996;121:492-496

[26]

Sacca L, Fazio S  
Cardiac performance: growth hormone enters the Race  
Nature Medicine 1996;2:29-31

[27]

Dreifuss P

Die Therapie der Terminalen Dilatativen Kardiomyopathie mit Wachstumshormon  
Z Kardiol. 1998;87:425-435

[28]

Schnabel, P., Mies, F. et al

Hormontherapie bei Herzinsuffizienz: Wachstumshormon und Insulin-like Growth  
Factor-1

Z Kardiol 1999;88:1-9

[29]

Merola B, Cittadini A, Colao A et al.

Cardiac structural and functional abnormalities in adult patients with growth hormone  
deficiency

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1993;77:1658-1661

[30]

Jose VJ., Zechariah TU, George P et al.

Growth hormone therapy in patients with dilated cardiomyopathy: Preliminary  
observations of a pilot study

Indian Heart Journal 1999;51:183-185

[31]

Giustina A., Lorusso R, Borghetti V et al.

Impaired spontaneous growth hormone secretion in severe dilated cardiomyopathy

Am H J 1996;3:620-622

[32]

Osterziel KJ, Ranke MB

The somatotrophic system in patients with DCM: relation of insulin-like growth factor-1  
and its alterations during growth hormone therapy to cardiac function

Clin Endocrinology 2000;53:61-8

[33]

Corbalan R, Avecedo M, Godoy I et al.

Enalapril resores depressed circulatin insulin-like growth factor-1 in patients with CHF

J Card Fail 1998;4:115-119

[34]

Serteri N, Boddi M, Cecioni I et al.

Cardiac angiotensin II formation in the clinical course of heart failure and its relationship  
with left ventricular function

Circ Res 2001;88:961-968

[35]

Böger RH

Nitric oxide and the mediation of the hemodynamic effects of growth hormone in  
humans

J Endocrinol Invest 1999;22:75-81

[36]

Niebauer J, Pflaum CD, Clark AL et al.

Deficient Insulin- Like Growth Factor 1 in Chronic Heart Failure Predicts Altered Body Composition, Anabolic Deficiency, Cytokine and Neurohormonal Activation  
JACC 1998;32:393-397

[37]

Anand IA, Ferrari R, Kalra GS et al.

Edema of cardiac origin: studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure.  
Circulation 1998;80:299-305

[38]

Osterziel KJ, Blum WF, Stohrm O et al.

The severity of chronic heart failure due to coronary artery disease predicts the endocrine effects of short- term growth hormone administration  
The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2000;85:1533-1539

[39]

Anker SD, Volterrani M, Pflaum CD et al.

Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: implications for therapy with growth hormone  
JACC 2001;38:443-452

[40]

Cicoira M, Kalra PR, Anker SD

Growth hormone resistance in chronic heart failure and its therapeutic implications  
J Card Fail 2003;9:219-26

[41]

Bentham J, Rodriguez- Arnao J, Ross RJM et al.

Acquired growth hormone resistance in patients with hypercatabolism.  
Horm Res 1993;40:87-91

[42]

Ross, RJM, Chew SL

Acquired growth hormone resistance  
Eur J Endocrinol 1995;132:655-660

[43]

Van den Berghe G

Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness  
Eur J Endocrinol 2000;143:1-13

[44]

Van den Berghe G, De Zegher F, Baxter RC et al  
Neuroendocrinology of prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone secretagogues  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998;83:309-319

[45]

Frustaci A, Perrone GA, Gentiloni, N et al.  
Reversible dilated cardiomyopathy due to growth hormone deficiency.  
Am J Clin Pathol 1992;97:503-511

[46]

Cittadini A, Strömer H, Katz SE et al.  
Differential cardiac effects of growth hormone and Insulin-like growth factor-1 in the rat  
Circulation 1996;93:800-809

[47]

Grossman W  
Evaluation of systolic and diastolic function of the myocardium  
Cardiac catheterization, angiography and intervention  
Ed 4, Philadelphia, Pa/ London UK: Lea & Febiger 1991

[48]

Mathews LS, Engberg B, Norstedt G et al.  
Regulation of rat growth hormone receptor gene expression  
J Biol Chem 1989;17:9905-9910

[49]

Engelmann GL, Boehm KD, Hasek JF et al.  
Insulin-like growth factors and neonatal cardiomyocyte development: ventricular gene expression and membrane receptor variations in normotensive and hypertensive rats  
Mol Cell Endocrinol 1989;63:1-14

[50]

Xu X, Best PM  
Decreased transient outward potassium current in ventricular myocytes from acromegalic rats  
Am J Physiol 1991;260:H935-H942

[51]

Strömer H, Cittadini A, Douglas PS et al.  
Exogenously administered growth hormone and IGF-1 alter intracellular calcium handling and enhance cardiac performance  
Circ Res 1996;79:227-236

[52]

Fazio S., Sabatini D, Capaldo B et al.  
A preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy  
N Engl J Med 1996;335:809-814

[53]

Donath MY, Sütsch G, Yan XW et al.

Acute cardiovascular effects of insulin-like growth factor 1 in patients with chronic heart failure

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998;83:3177-3183

[54]

Volterrani M, Desenzani P, Lorusso R et al.

Haemodynamic effects of intravenous growth hormone in congestive heart failure

The Lancet 1997;348:1067-1068

[55]

Estrov Z, Meir R, Barak Y et al.

Human growth hormone and insulin-like growth factor-1 enhance the proliferation of human leukaemic cells.

J. Clin Oncol 1991;9:394-399

[56]

Shalet SM, Brennan BM, Reddingius RE

Growth hormone therapy and malignancy

Horm Res 1997;48:29-32

[57]

Dreifuss P

Growth hormone in cardiovascular medicine.

Cardiovasc Res. 1997;11:121-125

[58]

Dreifuss P

Growth hormone in chronic heart failure

Circulation 1997;9:78-84

[59]

Joergensen JOL, Pedersen SA

Beneficial effects of GH treatment in GH-deficient adults

Lancet 1989;1:1221-1225

[60]

Bengtsson BA, Brummer RJM

Body composition in acromegaly

Clin. Endocrinology 1992;30:58-62

[61]

Wüster C, zur Mühlen A, Ranke MB et al.

Das Syndrom des Wachstumshormonmangels beim Erwachsenen

Deutsches Ärzteblatt 1994;37:2402-2408

[62]

Dean JH, McTaggart TL

Growth hormone treatment in growth hormone deficient adults. Effects on muscle mass and strength

J Appl Physiol 1991;70:183-188

[63]

Job JC, Chicaud J

Le devenir long terme des nains hypophysaires traités par l'hormone de croissance  
Arch Fr Pediatr 1988;45: 35-38

[64]

Mc Gauley GA, Cuneo RC

Psychological well-being before and after growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency  
Horm Res 1990;33:75-78

[65]

Clark R

The somatogenic hormones and insulin-like growth factor-1: stimulators of lymphopoiesis and immune function  
Endocrine Reviews 1997;2:157-179

[66]

Modesti PA, Vanni S, Bertolozzi I et al.

Early sequence of cardiac adaptations and growth factor formation in pressure- and volume- overload hypertrophy  
Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000;279:H976-H985

[67]

Serneri GG, Modesti PA, Boddi M et al.

Cardiac growth factors in human hypertrophy relations with myocardial contractility and wall stress  
Circ Research 1999;85:57-67

[68]

Palmieri EA, Benincasa G, Di Rella F et al.

Differential expression of TNF-alpha, IL-6 and IGF-1 by graded mechanical stress in normal rat myocardium  
Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001;282:H926-H934

[69]

Kupfer JM, Rubin SA

Differential regulation of IGF-1 by GH and thyroid hormone in the heart of juvenile hypophysectomized rats  
Journal of Molecular and Cellular Cardiology 1992;24:631-639

[70]

Vasan RS, Sullivan LM, Sullivan LM et al.

Serum insulin-like growth factor I and risk for heart failure in elderly individuals without previous myocardial infarction: the Framingham Heart Study  
Ann Intern Med 2003;139:642-648

[71]

Ren J, Samson WK, Sowers JR et al.  
Insulin-like growth factor I as a cardiac hormone: physiological and pathophysiological implications in heart disease.  
J Moll Cell Cardiol 1991;31:2049-2061

[72]

Anversa P, Kajstura J, Cheng W et al.  
Insulin-like growth factor-1 and myocyte growth: the danger of a dogma part II. Induced myocardial growth, pathologic hypertrophy.  
Cardiovasc Res. 1996;32:484-495

[73]

Toyozaki T, Hiroe M, Hasumi M et al.  
Insulin-like growth factor I receptors in human cardiac myocytes and their relation to myocardial hypertrophy  
Jpn Circ J 2003;53:1120-1127

[74]

Rosen T, Bengtsson B  
Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism.  
Lancet 1990;336:285-288

[75]

Sacca L, Cittadini A, Fazio, S et al.  
Growth hormone and the heart  
Endocrine Reviews 1994;15:555-573

[76]

Rosen T, Johannsson G, Johannsson JO et al.  
Consequences of growth hormone deficiency in adults and the benefits and risks of recombinant human growth hormone treatment  
Horm Res 1995; 43:93-99

[77]

Fazio S, Cittadini A, Sabatini D et al.  
Growth hormone and heart performance  
European Heart Journal 1997;18:340-347

[78]

Fryburg DA, Gelfand PA, Barrett JG et al.  
GH acutely stimulates forearm muscle protein synthesis in normal humans  
Am J Physiol 1991;260:E499-E504

[79]

Fryburg DA  
IGF-1 exerts GH- and insulin-like actions on human muscle protein  
Am J Physiol 1994;267:E331-E336

[80]

Guse AH, Kiess W, Funk B et al.  
Identification and characterization of IGF receptors on adult rat cardiac myocytes:  
Linkage to inositol 1,4,5- triphosphate formation  
Endocrinology 1992;130:145-151

[81]

Schnabel P, Mies F  
IGF- 1 induced hypertrophy in cultured rat cardiomyocytes  
Eur Heart J 1998;19:95-101

[82]

Thuesen L, Christiansen JS, Sorensen KE et al.  
Increased myocardial contractility following growth hormone administration in normal  
man  
Danish Medical Bulletin 1988; 35:193-196

[83]

Russel- Jones D, Bates A, Umpleby AM et al.  
A comparison of the effects of IGF-1 and insulin on glucose metabolism, fat metabolism  
and the cardiovascular system in normal human volunteers.  
Eur J Clin Invest 1995;25:403-411

[84]

Caidahl K, Eden S, Bengtsson BA et al.  
Cardiovascular and renal effects of growth hormone  
Clinical Endocrinology 1994;40:393-400

[85]

Silverman BL, Friedlander JR  
Is growth hormone good for the heart?  
J Pediatr 1997;131:70-74

[86]

Donath MY, Jenni R, Brunner HP et al.  
Cardiovascular and metabolic effects of insulin-like growth factor I at rest and during  
exercise in humans  
Journal of clinical Endocrinology and Metabolism 1996;81:4089-4094

[87]

Vetter U, Kupferschmid C, Lang D et al.  
IGFs and insulin increase the contractility of neonatal rat cardiocytes in vitro  
Basic Res Cardiol 1988;83:647-654

[88]

Donath MY, Zapf J  
IGF-1: An attractive option for chronic heart failure?  
Drugs & Aging 1999;15:251-254

[89]

Osterziel KJ, Bode-Böger S, Strohm O et al.  
Role of nitric oxide in the vasodilator effect of recombinant human growth hormone in patients with dilated cardiomyopathy  
Cardiovascular Research 1999;9:447-453

[90]

Napoli R, Guardasole V, Matarazzo M et al.  
Growth hormone corrects vascular dysfunction in patients with chronic heart failure  
Journal of the American College of Cardiology 2002;39:90-95

[91]

Lee WL, Chen JW, Ting CT et al.  
Insulin-like growth factor I improves cardiovascular function and suppresses apoptosis of cardiomyocytes in dilated cardiomyopathy  
Endocrinology 1999;140:4831-4840

[92]

Harrington EA, Bennett MR, Fanidi A et al.  
C-myc-induced apoptosis in fibroblasts is inhibited by specific cytokines.  
EMBO J 1994;13:3286-3295

[93]

Sell C, Baserga R  
IGF-1 and IGF-1 Receptor prevent etoposide-induced apoptosis.  
Cancer Res. 1995;55:55-59

[94]

Resnicoff M, Burgaud JL, Rotman HL et al.  
Correlation between apoptosis, tumorigenesis, and levels of IGF- 1 receptors.  
Cancer Res 1995;55:3739-3741

[95]

Brömme H, Holtz M  
Apoptosis in heart. When and why?  
Mol Cell Biochem 1996;164:88-93

[96]

Elsässer B, Müller M, Strasser R et al.  
Hyberbating myocardium: Degeneration caused by apoptosis.  
Circulation 1995;12:I-186

[97]

Bing OHL  
Hypothesis. Apoptosis may be a mechanism for the transition to heart failure with chronic pressure overload  
J Moll Cell Cardiol 1994;26:943-948

[98]

Narula J, Haider N, Virmani R et al.

Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure  
N Engl J Med 1996;335:1182-1189

[99]

Narula J, Haider N  
Apoptosis in human explanted cardiomyopathic hearts suggests programmed progression of DCM  
Circulation 1995;92:1334-1337

[100]

Anand I, Chandrashekar Y, Ferrari R et al.  
GH in syndromes of chronic congestive heart failure  
Circulation 1992;86:1-668

[101]

Cuneo RC, Salomon F, Wilmschurst P et al.  
Cardiovascular effects of GH treatment in GH deficient adults  
Clin Science 1994;81:587-592

[102]

Cuneo RC, Wilmschurst P, Lowy C et al.  
Cardiac failure corresponding to GH  
Lancet 1989;333:838-839

[103]

Ueyama T, Ohkusa T, Yano M et al.  
Growth hormone preserves cardiac sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> release channels (ryanodine receptors) and enhances cardiac function in cardiomyopathic hamsters  
Cardiovascular Research 1998;3:64-73

[104]

Celniker AC, Chen AB, Wert RM et al.  
Variability in the quantitation of circulating growth hormone using commercial immunoassays  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1988;2:469-476

[105]

Shalet SM, Toogood A, Rahid A et al.  
The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults  
Endocrine Reviews 1998;19:203-223

[106]

Blum WF, Breier BH  
Radioimmunoassays for IGFs and IGFBPs  
Third International Symposium on Insulin- like Growth Factors  
Growth Regulation 2000;6:11-19

[107]

Korbonits M, Besser M  
Diagnosis of growth hormone deficiency in adults  
Horm Res 1996;46:174-182

[108]

Aimaretti G, Corneli G, Razorre S et al.  
Usefulness of IGF-1 assay for the diagnosis of GH deficiency in adults  
J. Endocrinol. Invest. 1998;21:506-511

[109]

Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K et al.  
A specific radioimmunoassay for the growth hormone (GH)- dependent somatomedin-binding protein: Its use for diagnosis of GH deficiency  
Journal of Endocrinology and Metabolism 1990;70:1292-1298

[110]

GH Research Society, Medical Department M, Aarhus Kommunehospital, DK- 8000  
Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH)  
Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research  
Society  
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2000;85:3990-3993

[111]

Ranke MB  
Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents  
3rd edition 2003  
Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg/ Leipzig

[112]

Baxter RC  
Insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins: Interactions with IGFs and intrinsic  
bioactivities  
Am J Physiol Endocrinol Metab 2000;278:E967-E976

[113]

Welch S, Plank D, Witt S et al.  
Cardiac- specific IGF-1 expression attenuates dilated cardiomyopathy in tropomodulin-  
overexpressing transgenic mice  
Circulation Research 2002;90:641-648

[114]

Volterrani M, Giustina A, Manelli F et al.  
Role of growth hormone in chronic heart failure: Therapeutic implications  
Ital Heart J 2000;1:732-738

[115]

Homes SJ, Shalet SM  
Which adults develop side-effects of growth hormone replacement?  
Clinical Endocrinology 1995;43:143-149

[116]

Jenkins RC, Ross RJM  
The growth hormone IGF-1 axis in DCM  
Clinical Endocrinology 1999;50:415-416

[117]

Capaldo B, Lembo G, Rendina V et al.  
Sympathetic deactivation by growth hormone treatment in patients with DCM  
European Heart Journal 1998;19:623-627

[118]

Freestone NS, Ribaric S, Mason WT et al.  
The effect of IGF- 1 on adult rat cardiac contractility  
Molecular and Cellular Biochemistry 1996;163/164:223-229

[119]

Isgaard J, Bergh CH, Caidahl M et al.  
A placebo-controlled study of growth hormone in patients with congestive heart failure  
European Heart Journal 1998;19:1704-1711

[120]

Ng TMH, Kenney JK, Munger MA et al.  
Growth hormone: a promising treatment for the failing heart?  
Pharmacotherapy 2000;20:1096-1106

[121]

Anker SD, Swan JW, Chua TP et al.  
Hormonal changes and catabolic/ anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia  
Circulation 1997;96:526-534

[122]

Chidsey CA, Harrison DC, Braunwald E et al.  
The augmentation of plasma norepinephrine Response to Exercise in patients with congestive heart failure  
N Engl J Med 1962;267:650-654

[123]

Orth DN, Kovacs WJ, DeBold, CR et al.  
The adrenal cortex  
In: Williams Textbook of Endocrinology  
Philadelphia, Pa: WB Saunders, 1992

[124]

Sklar C, Sarafoglou K Whittam E  
Efficacy of insulin-like growth factor binding-protein 3 in predicting the growth hormone response to provocative testing in children treated with cranial irradiation  
Acta Endocrinol 1993;3:511-515

[125]

Frystyk J, Skjaerbaek C, Dinesen B et al.  
Free insulin-like growth factors (IGF- 1 and IGF- 2) in human serum  
FEBS Lett 1994;348:185-191

[126]

Guler HP, Zapf J, Schmid C et al.  
Insulin-like growth factors-1 and -2 in healthy man. Estimations of half-lives and production rates.  
Acta Endocrinol 1989;121:753-758

[127]

Van Doorn J, Ringeling AM  
Plasma levels of insulin-like binding protein-2 in prepubertal short children and its diagnostic value in the evaluation of growth hormone deficiency  
Hormone Research 2001;55:147-154

[128]

Resnicoff M, Abraham D, Yutanawiboonchai W et al.  
The insulin-like growth factor receptor protects tumor cells from apoptosis in vivo.  
Cancer Res 1995;55:2463-2469

[129]

Swan JW, Anker SD, Walton C et al.  
Insulin resistance in chronic heart failure: Relationship to severity and etiology of heart failure.  
J Am Coll Cardiol 1997;30:527-532

[130]

Ross J. Jr.  
Growth hormone, cardiomyocyte contractile reserve, and heart failure  
Circulation 1999;99:15-7

[131]

Isgaard J, Nilsson A, Vikmann K et al.  
Growth hormone regulates the level of Insulin-like growth factor-1 mRNA in rat skeletal muscle  
Journal of Endocrinology 1989;120:107-112

[132]

Hambrecht R, Schulze PC, Gielen S et al.  
Reduction of insulin-like growth factor-1 expression in the skeletal muscle of noncachectic patients with chronic heart failure  
Journal of American College of Cardiology 2002;39:1175-1181

[133]

Ebensperger R Acevedo E, Melendez J et al.  
Selective increase in cardiac IGF- 1 in a rat model of ventricular hypertrophy  
Biochemical and Biophysical Research Communications 1998;243:20-24

[134]

Foncea R, Andersson MB, Ketterman A et al.  
Insulin-like-growth-factor 1 rapidly activates multiple signal transduction pathways in rat cardiomyocytes  
J Biol. Chem. 1997; 272:1915-24

[135]

Klein Y, Ojama, K  
Clinical review 36: Cardiovascular manifestations of endocrine disease  
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992;75:339-42

[136]

Fuller SJ, Mynett JR, Sudgen PH et al.  
Stimulation of cardiac protein synthesis by insulin-like growth factors.  
Biochem J. 1992;282:57-61

[137]

Arvat E, Bellone J, Procopio M et al.  
Neuroregulation of growth hormone secretion in man.  
Developmental Brain Dysfunction 1996;9:93-99

[138]

Ghigo E, Aimaretti G, Gianotti L et al.  
New approach to the diagnosis of GHD in adults  
European Journal of Endocrinology 1996;134:352-356

[139]

Giustina A, Volterrani M, Manelli F et al.  
Endocrine predictors of the acute hemodynamic effects of GH in chronic heart failure  
Am Heart J 1999;137:1035-1043

[140]

Musolino NRC, Malebranche B, Marino RJr et al.  
Evaluation of free insulin-like growth factor-1 measurement on the diagnosis and follow-up treatment of growth hormone-deficient adult patients  
Clinical Endocrinology 1999;50:441-449

[141]

Olivecrona HI, Hilding A, Ekström C et al.  
Acute and short-term effects of growth hormone on Insulin-like growth factors and their binding proteins: Serum levels and hepatic messenger ribonucleic acid responses in humans  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998;84:553-560

[142]

Tollet P, Enberg B, Mode A et al.  
Growth hormone (GH) regulation of cytochrome P-450IIC, IGF-1, and GH-receptor messenger RNA expression in primary rat hepatocytes; a hormonal interplay with insulin, IGF-1, and thyroid hormone.  
Mol Endocrinol 1990;4:1934-1942

[143]

Norstedt G, Möller C

Growth hormone induction of IGF-1 messenger RNA in primary cultures of rat liver cells.

J Endocrinol 1987;115:135-139

[144]

Broglio F, Fubini A, Morello M et al.

Activity of GH/IGF-1 axis in patients with dilated cardiomyopathy

Clinical Endocrinology 1999;50:417-430

[145]

Juul A, Bang P, Hertel NT et al.

Serum IGF-1 in 1030 healthy children, adolescents, and adults: Relation to age, sex, stage of puberty, testicular size and body mass index.

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1996;45:744-753

[146]

Baxter RC

Changes in the IGF- IGFBP axis in critical illness

Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2001;15:421-434

[147]

Le Roith D, Scavo L, Butler, A et al.

What is the role of circulating IGF- 1?

Trends in Endocrinology and Metabolism 2001;12:48-52

[148]

Jenkins RC, Ross RJM.

Acquired growth hormone resistance in catabolic states

Bailliere`s Clinical Endocrinology and Metabolism 1996;10:411-419

[149]

Laursen T, Flyvbjerg A, Jorgensen JO et al.

Stimulation of the 150-kilodalton IGFBP-3 ternary complex by continuous and pulsatile pattern of GH administration in GH-deficient patients

The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2000;85:4310-4314

[150]

Ross J Jr

Growth hormone, cardiomyocyte contractile reserve, and heart failure

Circulation 1999;99:1115-1117

[151]

Jonkman FAM, De jong G, Fioretti, PM et al.

Growth hormone in the treatment of heart failure?

European Heart Journal 1997;18:181-184

[152]

Juul A, Jorgensen JOL

Growth hormone in adults, physiological and clinical aspects  
Cambridge University Press 1996:54-57

[153]

Van den Berghe G, De Zegher F, Baxter RC et al.  
Neuroendocrinology of prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone secretagogues  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998;83:309-319

[154]

Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al.  
Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone-releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness  
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1999;84:1311-1323

[155]

Haider N, Narula J, Hajjar RJ et al.  
Apoptosis in human explanted cardiomyopathic hearts suggests programmed progression of DCM  
Circulation 1995;92:1-724,160

[156]

Sell C, Baserga R, Rubin R  
Insulin-like growth factor-1 and the IGF-1 receptor prevent etoposide-induced apoptosis.  
Cancer Res. 1995;55:2463-2469

[157]

Li Q, Baosheng L, Xiaowei W et al.  
Overexpression of IGF-1 in mice protects from myocyte death after infarction, attenuating ventricular dilatation, wall stress, and cardiac hypertrophy.  
J Clin Invest. 1997;100:1991-1999

[158]

Swan JW, Walton C, Godsland IF et al.  
Insulin resistance in chronic heart failure  
Eur Heart J 1994;15:1528-1532

[159]

O'Driscoll JG, Grenn DJ, Capaldo B et al.  
Treatment of end-stage cardiac failure with GH  
Lancet 1997;349:1068

[160]

Isgaard J, Carlsson L, Isaksson OGP et al.  
Pulsatile intravenous GH infusion to hypophysectomised rats increases IGF-1- mRNA more effectively than continuous GH infusion  
Endocrinology 1988;123:2605-2610

[161]

Guler HP, Zapf J

Short-term metabolic effects of recombinant human IGF-1 in healthy adults

N Engl J Med 1987;317:112-115

[162]

O`Sullivan U, Gluckmann PD, Breier BH et al.

IGF-1 in mice reduces weight loss during starvation

Endocrinol 1989;125:2793-2794

[163]

Loh E, Swain JL

GH for heart failure – cause for cautious optimism

N Engl J Med 1996;334:856-857

[164]

Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E et al.

Plasma IGF-1 and prostate cancer risk: A prospective study

Science 1998;278:563-566

[165]

Hankinson SE., Willett WC, Colditz GA et al.

Circulating concentrations of IGF-1 and risk of breast cancer

Lancet 1998;351:1393-1396

[166]

Freeman LM, Rush JE, Kehayias JJ et al.

Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure

Vet Intern Med 1998;12:440-448

[167]

Jin H, Yang R, Clark RG et al.

Beneficial effects of GH And IGF-1 in experimental heart failure in rats treated with chronic ACE inhibition.

Pharmacol 1995;26:420-425

[168]

Clemmons DR, Smith-Banks A, Underwood LE et al.

Reversal of diet-induced catabolism by infusion of recombinant IGF-1 in humans

J Clin Endocrinol Metab 1992;75:234-238

[169]

Jacob R, Barrett E, Plewe G et al.

Acute effects of IGF-1 on glucose and amino acid metabolism in the awake fasted rat

J Clin Invest 1989;83:1717-23

[170]

Strock LL, Singh H, Abdullah A et al.

The effect of IGF-1 on postburn hypermetabolism

Surgery 1990;180:161-164

[171]

Chien KR, Grace AA  
Molecular biology of cardiac hypertrophy and heart failure  
Molecular basis of cardiovascular disease  
Saunders 1998:211- 250

[172]

Ramachandran SV, Sullivan LM  
Heart failure in elderly individuals without a previous myocardial infarction: The Framingham Heart Study  
Ann Intern Med 2003;179:143-148

[173]

Doehner W, Pflaum CD, Rauchhaus M et al.  
Leptin, insulin sensitivity and growth hormone binding protein in chronic heart failure with and without cardiac cachexia  
European Journal of Endocrinology 2001;145:727-735

[174]

Riedel M, Höft B, Blum WF et al.  
Pulsatile growth hormone secretion in normal-weight and obese men; differential metabolic regulation during energy restriction.  
Metabolism 1995;44:125-131

[175]

Panagiotis KE, Anastasiou-Nana MI, Papapetrou, PD et al.  
Hormonal profile in patients with congestive heart failure  
International Journal of Cardiology 2003;87:179-183

[176]

Lee WL, Chen JW, Ting CT et al.  
Changes of the insulin-like growth factor I system during acute myocardial infarction: Implications on left ventricular remodeling  
The Journal of Endocrinology & Metabolism 1999;84:1575-1581

[177]

Le Roith D  
Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Insulin-like growth factors.  
N Engl J of Med 1997;336:633-639

[178]

Thissen JP, Verniers J  
Inhibition by interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha of the insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid response to growth hormone in rat hepatocyte primary culture.  
Endocrinology 1997;138:34-39

[179]

Anwar A, Gaspoz JM, Pampallon S et al.  
Effect of congestive heart failure on the insulin-like growth factor-I system  
The American Journal of Cardiology 2002;90:1402-1405

[180]

Brink M, Price SR, Chrast J et al.  
Angiotensin II induces skeletal muscle wasting through enhanced protein degradation and down-regulates autocrine insulin-like growth factor I.  
Endocrinology 2001;142:1489-1496

[181]

Fan J, Char, D, Bagby GJ et al.  
Regulation of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding proteins by tumor necrosis factor.  
Am J Physiol 1995;269:R1204-R1212

[182]

Tsai TS, Yu JM, Wu YL et al.  
Change of serum growth factors in Infants with isolated ventricular defect undergoing surgical repair  
Ann Thorac Surg 2002;73:1765-1769

[183]

Barton JS, Hindmarch PC, Preece MA et al.  
Serum insulin-like growth factor I in congenital heart disease.  
Arch Dis Child 1996;75:162-163

[184]

Brink M, Anwar A, Delafontaine P  
Neurohumeral factors in the development of catabolic/anabolic imbalance and cachexia  
International Journal of Cardiology 2002;85:111-121

[185]

Sacca L, Napoli R, Cittadini A  
Growth hormone, acromegaly and heart failure  
Clinical Endocrinology;2003:660-671

[186]

Guistina A, Veldhuis JD  
Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human  
Endocrine Reviews 1998;19:717-797

[187]

Boisclair YR, Rhoads RP, Ueki I et al.  
The acid-labile subunit (ALS) of the 150kDa IGF-binding protein complex: An important but forgotten component of the circulating system  
Journal of endocrinology 2001;71:63-70

[188]

Mounier F, Bluet-Pajot MT, Durand D et al.  
Alpha-1-noradrenergic inhibition of growth hormone secretion is mediated through the paraventricular hypothalamic nucleus in male rats.  
Neuroendocrinology 1994;59:29-34

[189]

Bertherat J, Bluet-Pajot MT, Epelbaum J et al.  
Neuroendocrine regulation of growth hormone.  
Eur J Endocrinol 1995;132:12-24

[190]

Volterrani M, Manelli F  
Role of growth hormone in chronic heart failure. Therapeutic implications.  
Drugs 2000;60:87-92

[191]

Wahlander H, Isgaard J, Jennische E et al.  
Left ventricular insulin-like growth factor I increases in early renal hypertension.  
Hypertension 1992;19:25-32

[192]

Cittadini A, Cuocolo A, Merola B et al.  
Impaired cardiac performance in growth hormone deficient adults and its improvement after growth hormone replacement  
Am J Physiol 1994;267:219-225

[193]

Markussis V, Beshyah SA, Fisher C et al.  
Detection of premature atherosclerosis by high-resolution ultrasonography in symptom-free hypopituitary adults.  
Lancet 1992;340:1188-1192

[194]

Cuneo RC, Salomon F, Watts GF et al.  
Growth hormone treatment improves serum lipids and lipoproteins in adults with growth hormone deficiency  
Metabolism 1993;42:1519-1523

[195]

Clemmons DR  
Insulin-like growth factor binding proteins and their role in controlling IGF actions  
Cytokine & Growth Factor Review 1997;8:45-62

[196]

Fryburg DA  
Insulin-like growth factor I exerts growth hormone- and insulin-like actions on human muscle protein.  
Am J Physiol 1994;267:132-138

[197]

Duerr RL, Huang S, Mialiakbar HR et al.  
Insulin-like growth factor I enhances ventricular hypertrophy and function during the onset of experimental cardiac failure.  
J Clin Invest 1995;95:619-627

[198]

Anversa P, Olivetti G, Meggs LG et al.  
Cardiac anatomy and ventricular loading after myocardial infarction  
Circulation 1993;87:22-27

[199]

Fazio S, Cittadini A, Biondi B et al.  
Cardiovascular effects of short-term growth hormone hypersecretion  
Journal Of Clinical Endocrinology and Metabolism 2000;85:179-182

[200]

Cittadini A, Grossman JD, Napoli R et al.  
Growth hormone attenuates early left ventricular remodeling and improves cardiac function in rats with large myocardial infarction  
Journal of the American College of Cardiology 1997;29:1109-1116

[201]

Cittadini A, Grossman JD, Strömer H et al.  
Importance of an intact growth hormone/insulin-like growth factor-I axis for normal postinfarction healing: Studies in dwarf rats  
Endocrinology 2001;142:332-338

[202]

Cittadini A, Berggren A, Longobardi S et al.  
Supraphysiological doses of GH induces rapid changes in cardiac morphology and function  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2002;87:1654-1659

[203]

Ito H, Hiroe M, Hirata Y et al.  
Insulin-like growth factor I induces hypertrophy with enhanced expression of muscle specific genes in cultured rat cardiomyocytes  
Circulation 1993;87:1715-1721

[204]

Sverrisdottier YB, Elam M, Herlitz H et al.  
Intense sympathetic nerve activity in adults with hypopituitarism and untreated growth hormone deficiency  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998;83:1881-1885

[205]

Swedberg K, Eneroth, P, Kjekshus J et al.  
Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality

Circulation 1990;82:1730-1736

[206]

Tajima M, Weinberg EO, Bartunek J et al.

Treatment with growth hormone enhances contractile reserve and intracellular calcium transients in myocytes from rats with postinfarction heart failure

Circulation 1999;99:127-134

[207]

Tanaka N, Ryoike T, Hongo M et al.

Effects of growth hormone and IGF-I on cardiac hypertrophy and gene expression in mice.

American Journal of Physiology 1998;275:H393-H399

[208]

Cohn JN, Levine TB, Olivari MT et al.

Plasma norepinephrin as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure

N Engl J Med 1984;311:819-823

[209]

Lee WH, Packer M

Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure

Circulation 1986;73:1134-1137

[210]

Shahi M, Beshyah SA

Myocardial dysfunction in treated adult hypopituitarism: A possible explanation for increased cardiovascular mortality

Br Heart J 1992;67:133-137

[211]

Lu C, Schwartzbauer G, Sperling MA et al.

Demonstration of direct effects of growth hormone on neonatal cardiomyocytes

The Journal of Biological Chemistry 2001;276:22892-22900

[212]

Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y et al.

Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure

Circulation 2004;110:3674-3679

[213]

Broglio F, Benso A, Gottero, C et al.

Patients with dilated cardiomyopathy show reduction of the somatotroph responsiveness to GHRH both alone and combined with arginine

European Journal of Endocrinology, 2000;142:157-163

[214]

Jayasankar V, Priolli TJ, Bish LT et al.  
Targeted overexpression of growth hormone by adenoviral gene transfer preserves myocardial function and ventricular geometry in ischemic cardiomyopathy  
Journal of Molecular and Cellular Cardiology 2004;36:531-538

[215]

Braunwald E, Bristow MR  
Congestive heart failure: fifty years of progress  
Circulation 2000;102:IV14-IV23

[216]

Acevedo M, Corbalan R, Chamorro G et al.  
Administration of growth hormone to patients with advanced cardiac heart failure: effects upon left ventricular function, exercise capacity, and neurohumeral status  
International Journal of Cardiology 2002;185-191

[217]

Iwanaga Y, Kihara Y, Vonedo T et al.  
Modulation of in vivo cardiac hypertrophy with insulin-like growth factor-1 and angiotensin-converting-enzyme inhibitor: Relationship between change in myosin isoform and progression of left ventricular dysfunction  
J Am Coll Cardiol 2000;36:635-642

[218]

DeLaughter MC, Taffet GE, Fiorotto ML et al.  
Local insulin-like growth factor I expression induces physiologic, then pathologic, cardiac hypertrophy in transgenic mice  
The FASEB J. 1999;13:1923-1929

[219]

December GW, Fuster V  
Idiopathic dilated cardiomyopathy  
New England Journal of Medicine 1994;331:1564-1575

[220]

American Heart Association, Inc.  
Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies  
Circulation 1996;93:841-842

[221]

Towbin JA, Bowles NE  
The failing heart  
Nature 2002;45:227-233

[222]

Hoppe UC, Bluhm M  
Leitlinien zur Therapie der Chronischen Herzinsuffizienz  
Deutsche Gesellschaft Für Kardiologie  
Herz-Und Kreislaufforschung e.V.

German Cardiac Society

[223]

Packer M, Lee WH, Kessler PD et al.

Role of neurohumeral mechanisms in determining the survival of patients with severe chronic heart failure

Circulation 1987;75:80-92

[224]

Packer M

Long-term strategies in the management of heart failure: Looking beyond ventricular function and symptoms

Am J Cardiol 1992;69:150G-4G

[225]

Kaye DM, Lefkovits J, Bergin P et al.

Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart.

J Am Coll Cardiol 1995;26:1257-1263

[226]

Eisenhofer G, Friberg P, Rundqvist B et al.

Cardiac sympathetic nerve function in congestive heart failure

Circulation 1996;93:1667-1676

[227]

Weber K, Brilla C, Janicki J et al.

Myocardial fibrosis: Functional significance and regulatory actors.

Cardiovasc Res 1993;71:341-348

[228]

Okada S, Kopchick JJ

Biological effects of growth hormone and its antagonist

Trends in Molecular Medicine 2001;7:126-132

[229]

Le Roith D, Bondy C, Yakar, S et al.

The somatomedin hypothesis

Endocrine Reviews 2001;22:53-74

[230]

Osterziel KJ, Hassfeld S, Geier C et al.

Familiäre Dilatative Cardiomyopathie

Herz 2005;30:529-534

[231]

Seidman JG, Seidmann C

The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms

Cell 2001;104:557-567

[232]

Takala J, Ruokonen E, Webster NR et al.  
Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill patients  
The New England Journal of Medicine 1999;341:785-792

[233]

Dean RG, Bach LA, Burrell LM  
Upregulation of cardiac Insulin-like growth factor I receptor by ACE inhibition after myocardial infarction: Potential role in remodeling  
The Journal of Histochemistry & Cytochemistry 2003;51:831-839

[234]

Anversa P  
Aging and longevity, the IGF-I enigma  
Circulation Res. 2005;97:418-426

[235]

Dreifuss P  
Therapie der Dilatativen Cardiomyopathie mit Wachstumshormon  
Zeitschrift für Kardiologie 2002;91:973-977

[236]

Jayasankar V, Bish LT, Pirollo TJ et al.  
Local myocardial overexpression of growth hormone attenuates postinfarction remodeling and preserves cardiac function  
Ann Thorac Surg 2004;77:2122-2129

[237]

Iwase M, Kanazawa H, Kato Y et al.  
Growth hormone-releasing peptide can improve left ventricular dysfunction and attenuate dilation in dilated cardiomyopathic hamsters  
Cardiovascular Res. 2004;61:30-38

[238]

Redaelli G, Malhotra A, Li B et al.  
Effects of constitutive overexpression of insulin-like growth factor-I on the mechanical characteristics and molecular properties of ventricular myocytes  
Circ. Res 1998;92:594-603

[239]

Meyers DE, Cuneo RC  
Controversies regarding the effects of growth hormone on the heart  
Mayo Clin Proc 2003;78:58-67

[240]

Kurowski V  
Herzinsuffizienz  
In: Renz-Polster H, Braun J. Basislehrbuch Innere Medizin  
Urban und Fischer Verlag 2001, 2. Auflage:78-84

[241]

Rosicka M, Kresek M, Jarkovska, MJ et al.  
Ghrelin- a new endogenous growth hormone secretagogue  
Physiol. Res. 2002;51:435-441

[242]

Kojima M, Hosoda H, Date Y et al.  
Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach  
Nature 1999;402:656-660

[243]

Takoya K, Ariyasu H.  
Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans  
J Clin Endocrinol. Metab 2000;85:265-270

[244]

Asakawa A, Inui A  
Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin  
Gastroenterology 2001;120:112-126

[245]

Nakazato M, Murakami N  
A role for ghrelin in the central regulation of feeding  
Nature 2001;409:98-102

[246]

Rajaram V, Baylink DJ, Mohan S et al.  
IGFBPs in serum and other biological fluids regulation and functions  
Endocrine Reviews 1997;5:801-381

[247]

Duerr RL, Huang S, Miraliakbar HR et al.  
IGF-1 enhances ventricular hypertrophy and function during the onset of experimental cardiac failure  
Journal of Clinical Investigation 1995;95:619-627

[248]

Sklar MM, Kiess W, et al.  
Developmental expression of the tissue IGF-2/mannose 6-phosphate receptor in the rat.  
Journal Biological Chemistry 1989;264:45-50

[249]

Frustaci A, Gentiloni N, Russo MA et al.  
GH in the treatment of DCM  
N Engl J Med 1996;335:672-673

[250]

Osterziel KJ, Strohm O, Schuler F et al.

Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of human recombinant GH in patients with chronic heart failure to DCM  
Lancet 1998;351:1233-1237

[251]

Smit JW, Janssen YJ, et al  
Six Months of Recombinant Human Gh Therapy in Patients With Ischemic Cardiac Failure Does Not Influence left Ventricular Functin and Mass.  
J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4638-43

[252]

Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA et al.  
Mortality and cancer incidence in acromegaly: A retrospective cohort study  
J Clin Endocrinol Metab 1998;83:2730-2734

[253]

Friberg P, Adams MA  
Right but not left ventricular IGF-1 and GH-receptor-levels increase after inductions of volume overload.  
Hypertension 1993;22:77-80

[254]

Brink M, Wellen J  
Angiotensin-II causes weight loss and decreases circulating IGF-1 in rats through a pressure-independent mechanism.  
J Clin Invest 1996;97:333-337

[255]

Guler HP, Schmid C  
Effects of recombinant IGF-1 on insulin secretion and renal function in normal human subjects  
Proc Natl acad Sci 1989;86:2868-72

[256]

Zenobi, P.D., Graf, S. et al  
Effects of IGF-1 on Glucose Tolerance, Insulin Levels and Insulin Secretion  
J Clin Invest 1992;89:1908-13

[257]

Hussain MA, Schmitz O  
IGF-1 stimulates lipid oxidation, reduces protein oxidation and enhances insulin sensitivity in humans  
J clin Invest 1993;92:66-71

[258]

Froesch ER, Hussain MA  
Recombinant human IGF-1: A therapeutic challenge for diabetes mellitus  
Diabetologia 1994;37:88.91

[259]

Zenobi PD, Holzmann P

Improvement of lipid profil in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by IGF-1

Diabetologia 1993;36:40-43

[260]

Leimbach WN, Wallin BG, Victor RG et al.

Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure

Circulation 1986;73:913-919

[261]

Patel KP, Zhang K

Neurohumeral activation in heart failure: Role of paraventricular nucleus

Clin Exp Pharmacol Physiol 1996; 23:722-726

[262]

Francis GS, Cohn JN, Johnson G et al.

Plasma norepinephrin, plasma renin activity, and congestive heart failure: Relations to survival and the effects of the therapy in V-HeFT II

Circulation 1993;87:VI40-VI48

[263]

Mann DL, Kent RL

Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiomyocyte.

Circulation 1992;85:130-135

[264]

Tan JJE, Pick R

Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II.

Circ Res 1991;61:151-157

[265]

Sigurdsson A, Swedberg K

The role of neurohormonal activation in chronic heart failure and post-myocardial infarction

Am Heart J 1996;132:344-350

[266]

Daughaday WH

Clinical Perspective

Free IGF-1 in disorder of IGFBP-3 complex formation

The Journal of Clin Endoc & Metab 2004;89:400-404

[267]

Kupfer SR, Underwood LE

Enhancement of the anabolic effects of GH and IGF-1 by use of agents simultaneously  
J Clin Invest 1993;91:144-150

[268]

Liebermann SA, Butterfield

Anabolic effects of recombinant IGF-1 in cachectic patients with the acquired  
immunodeficiency syndrome  
J Clin Endocrinol Metab 1994;78:412-415

[269]

Jenkins RC, Ross RJ

GH therapy for protein catabolism  
QJM 1996;89:99-103

[270]

Daughaday WH, Rotwein P

IGF-1 and IGF-2. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and  
tissue concentrations  
Endocr Rev 1989;10:68-91

[271]

Daughaday WH, Kapadia M, Maritz I

Serum somatomedin binding proteins: Physiologic significance and interference in  
radioligand assay  
J Lab Clin Med 1987;109:355-363

[272]

Breier BH, Gallaher BW, Gluckmann PD

Radioimmunoassay for IGF-1: solutions to some potential problems and pitfalls  
J Endocrinol 1991;128:347-357

[273]

Mediagnost Gesellschaft für Forschung und Herstellung von Diagnostika mbH  
IGF-1 RIA  
Product Code: IGF-R20

[274]

Mediagnost Gesellschaft für Forschung und Herstellung von Diagnostika mbH  
IGFBP-3 ELISA  
Product Code: IGF-E03

[275]

Hallbach J

Immunochemische Messmethoden  
In: Hallbach, J. Klinische Chemie für den Einstieg  
Thieme Verlag, 2. Auflage, 2001:56-73

[276]

Ranke MB, Maier KP  
Pilot study of elevated levels of IGFBP-2 as indicators of hepatocellular carcinoma  
Horm Res 2003;60:60-68

[277]

Schütt BS, Weber K, Elmlinger MW et al.  
Measuring IGF-1, IGFBP-2 and IGFBP-3 from dried blood spots on filter paper is not only practical but also reliable  
Growth Hormone & Research 2003;13:75-80

[278]

Blum WF, Horn N  
Clinical studies of IGFBP-2 by radioimmunoassay  
Growth Reg 1993;3:100-103

[279]

Rutanen EM, Kärkkäinen T, Stenman UH et al.  
Aging is associated with decreased suppression of IGFBP-1 by insulin  
J Clin of Endocrinol Metab 1993;5:1152-1155

[280]

Fazio S, Cittadini A  
Impaired cardiac performance is a distinct feature of uncomplicated acromegaly  
J Clin of Endocrinol Metab 1984;79:130-134

[281]

Li JT  
Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients  
Am Heart J 1980;100:340-345

[282]

Dilley RJ, Schwartz SM  
Vascular remodeling in the growth hormone transgenic mouse  
Circulation Research 1989;65:758-761

[283]

Schiavon F, Maffei P  
Morphologic studies of microcirculation in acromegaly by capillaroscopy  
J of Clin Endocrinol and Metab 1999;84:730-733

[284]

McWhirter JP, Ryan MF, Pennington CR  
An evaluation of IGF-1 as an indicator of nutritional status  
Clin Nutr 1995;14:74-80

[285]

Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE  
Nutritional regulation of the insulin-growth-factors  
Endocri Rev 1994;15:80-101

[286]

Clemmons DR, Underwood LE, Dickerson RN

Use of plasma somatomedin-c/IGF-1 measurements to monitor the response to nutritional repletion in malnourished patients

Am J Clin Nutr 1985;41:191-8

[287]

Cuneo RC, Salomon F, Wilmschurst P

Cardiovascular effects of growth hormone treatment in growth hormone deficient adults: Stimulation of the renin-angiotensin-system

Clin Sci (Lond) 1991;37:605-7

[288]

Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC

Biochemie und Pathobiochemie

8. Auflage 2007, Berlin

Springer Verlag

[289]

Hassfeld S, Eichhorn Ch, Stehr K et al

IGFBP-2 and IGFBP-3 are independent predictors of a poor prognosis in patients with DCM

Heart 2007;000:1-3

[290]

Dean R, Edmondson S, Burrell LM et al

Localization of the IGF-system in a rat model of heart failure induced by myocardial infarction

The Journal of Histochemistry & Cytochemistry 1999;47:649-659

[291]

Cicoira M, Kalra P, Anker S et al

Growth hormone resistance in chronic heart failure and its therapeutic implications

Journal of Cardiac Failure 2003;9:219-226

[292]

Ranke MB, Schweizer R, Lindberg A et al

Insulin-like growth factors as diagnostic tools in growth hormone deficiency during childhood and adolescence: The KIGS experience

Horm Res 2004;62:17-25

[293]

Reiter EO, Price DA, Wilton P et al

Effect of growth hormone (GH) treatment on the near final height of 1256 patients with idiopathic GH deficiency: Analysis of a large international database

The Journal of Endocrinology & Metabolism 2006;91:2047-2284

[294]

Ranke MB  
Defining insulin-like growth factor 1 deficiency  
Horm Res 2006;85:9-14

[295]

Kim SJ, Abdellatif M et al  
Chronic treatment with IGF-1 enhances myocyte contraction by upregulation of AktSERCA2a signaling pathway  
Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008;295(1):H130-5

[296]

Serose A, Prudhon B et al  
Administration of IGF-1 improves both structure and function of delta-sarcoglycan deficient cardiac muscle in the hamster  
Basc Res Cardiol 2005;100(2):161-170

[297]

Molon G, Adamo E et al  
Effects of cardiac resynchronization therapy on IGF-1 in patients with advanced heart failure  
J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2007;8(11):917-22

[298]

Yamaguchi H, Komamura K et al  
Impact of serum-IGF-1 on early prognosis in acute myocardial infarction  
Intern Med 2008;47(9):819-25

[299]

Mattsson A, Svensson D et al  
Multidimensional reference regions for IGF-1, IGFBP-2 and IGFBP-3 concentrations in serum of healthy adults  
Growth Horm IGF Res 2008;10 (Epub ahead of print)

[300]

Nygren A, Sunnegardh J et al  
Relative cardiac expression of growth hormone receptor and IGF-1 mRNA in congenital heart disease  
J Endocrinol Invest 2008;31(3):196-200

[301]

Serose A, Salmon A et al  
Short-term treatment using IGF-1 improves life expectancy of the delta-sarcoglycan deficient hamster  
J Gene Med 2006;8(8):1048-55

[302]

Colao A

The GH/IGF axis and the cardiovascular system: clinical implications

Clin Endocrinol (Oxf) 2008;6 (Epub ahead of print)

[303]

Abbas A, Grant PJ et al

Role of IGF-1 in glucose regulation and cardiovascular disease

Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008;6(8):1135-49

[304]

Fazio S, Palmieri ES et al

Effects of growth hormone on exercise capacity and cardiopulmonary performance in patients with chronic heart failure

J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(11):4218-23

## **8. Danksagung**

Diese Arbeit zog sich über eine lange Zeit hin und es gibt viele Menschen, die mir bei der Fertigstellung halfen!

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Osterziel für die Überlassung des Themas und die Betreuung der Arbeit bedanken.

Neben ihm auch unbedingt ein besonderes Dankeschön an Frau Dr. med. Sabine Hassfeld und Herrn Dipl. Ing. Andreas Perrot, die mir viele Male bei der Literaturbeschaffung und der Korrektur der Arbeit halfen! Besonders zu erwähnen sind auch Herr Professor Dr. med. Ranke und sein Laborteam in Tübingen, die mir zum Thema Diagnostik mit Literaturquellen halfen.

Ausserdem ist Frau Seidler zu erwähnen, die eine unendliche Geduld beim Vervielfältigen zeigte und meine Anmeldung im Promotionsbüro Berlin erledigte!

Und natürlich ein besonders grosses Dankeschön an Herrn Dr. med. Andreas Klinge aus Hamburg, der mich immer wieder ermunterte und mir bei so vielen formalen Fragen und Bearbeiten des Layouts half!

In den Anfängen waren auch Herr PD Dr. med. Nägele und die Station der Herz/Thoraxchirurgie des UKE Hamburgs beteiligt und halfen mir bei der Zusammenstellung der Patientenauswahl, der Aktenbereitstellung und der Blutentnahmen. Auch an sie vielen Dank!

Zu erwähnen sind insbesondere auch unsere Patienten und die Kontrollpersonen, die sich zur Verfügung gestellt haben. Ohne sie würde es diese Arbeit gar nicht geben.

Ebenso hatte ich viele Freunde und meine Familie, die meine Launen ertragen mussten und mir immer wieder Mut machten. Ohne diese Menschen hätte ich es nicht geschafft!

DANKE

## **9. Erklärung**

„Ich, Katja Stehr, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Veränderungen in der Somatotrophen Achse bei Dilatativer Cardiomyopathie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

## **10. Lebenslauf**

Aus Datenschutzgründen nicht veröffentlicht