

Aus der Medizinischen Klinik I
der Universität zu Lübeck
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. T. Wagner

**Einfluss der antihypertensiven Therapie mit Valsartan oder Amlodipin auf
die Aktivierung der muskulären sympathischen Nervenaktivität durch einen
hyperinsulinämen euglykämischen Clamp bei primären Hypertonikern**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

Vorgelegt von
Daniel Sebastian Trübger
aus Hamburg

Lübeck 2007

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. C. Dodt

2. Berichterstatter / Berichterstatterin: Prof. Dr. med. J. Potratz

Tag der mündlichen Prüfung: 24.09.2007

Zum Druck genehmigt, Lübeck, den 24.09.2007

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Funktioneller Aufbau des autonomen Nervensystems (ANS)	3
1.1.1	Lokalisation des ANS	3
1.1.2	Neurotransmitter des ANS	4
1.1.3	Katecholaminwirkung auf das kardiovaskuläre System	5
1.1.4	Auswirkung der sympathischen Innervation auf den Blutdruck	6
1.2	Aufbau des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS)	8
1.2.1	Aktivierung des RAAS	9
1.2.2	Angiotensin-II in der Blutdruckregulation	9
1.3	Methoden zur Messung der sympathischen Nervenaktivität	10
1.3.1	Erfassung der Funktionsänderung von Effektororganen – Herzratenvariabilität	10
1.3.2	Katecholaminkonzentration im Blut	10
1.3.3	Mikroneurographie	11
1.4	Stimulation muskulärer sympathischer Nervenaktivität	13
1.4.1	Hyperinsulinämer euglykämischer Clamp	14
1.5	Antihypertensiva	14
1.5.1	Amlodipin	14
1.5.2	Valsartan	15
1.6	Fragestellung	16
2	Methoden	17
2.1	Probanden	17
2.2	Medikamenteneinnahme	18

2.3	Versuchsablauf	19
2.3.1	Vorbereitung der Probanden	19
2.3.2	Monitoring von EKG, Atmungskurve, Blutdruck und HRV	19
2.3.3	Lokalisation des Verlaufes des N. peroneus superficialis	19
2.3.4	Ableitung der MSA über Mikroelektroden	20
2.3.5	Signalaufbereitung und simultane Aufzeichnung von MSA, EKG, Blutdruck, Atmung	21
2.3.6	Ablauf der Untersuchungstage	22
2.4	Exzitatorische Stimulation der MSA	23
2.4.1	Inspiratorische Apnoe, LBNP und Eiwassertest	23
2.4.2	Hyperinsulämischer euglykämischer Clamp	24
2.5	Bestimmung der Blutparameter	26
2.5.1	Blutentnahmen	26
2.5.2	Messung der Plasmakonzentrationen von Angiotensin II, Katecholaminen und Renin	28
2.6	Datenzusammenfassung und Statistik	29
3	Ergebnisse	30
3.1	Anthropometrische Daten des Probandenkollektivs	30
3.2	Auswirkungen von Amlodipin und Valsartan auf den Blutdruck	30
3.3	Auswirkungen von Amlodipin und Valsartan auf die Herzfrequenz	32
3.4	Plasmakonzentration von Angiotensin-II, Renin, Noradrenalin und Adrenalin	33
3.5	Muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSA)	36
4	Diskussion	39
4.1	Der Barorezeptorreflex	39

4.2	Auswirkungen der Antihypertensiva auf die kardiovaskulären Parameter in Ruhe	40
4.2.1	Amlodipin	40
4.2.2	Valsartan	41
4.3	Wirkung von Amlodipin und Valsartan auf die kardiovaskulären Parameter unter Hyperinsulinämie	42
4.4	Plasmakonzentration von Angiotensin-II, Renin, Noradrenalin und Adrenalin	43
4.5	Mögliche Limitationen der Studie	46
5	Zusammenfassung	47
6	Literaturverzeichnis	49
7	Anhang	59
8	Danksagung	63
9	Lebenslauf	64

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Konvertase-Enzym (angiotensin-converting enzyme)
ACh	Acetylcholin
ANG-II	Angiotensin-II
ANS	Autonomes Nervensystem
bzw.	beziehungsweise
LBNP	Lower Body Negativ Pressure
MSA	Muskuläre sympathische Nervenaktivität
MW	Mittelwert
Nn.	Nervi
NNM	Nebennierenmark
NNR	Nebennierenrinde
n.s.	nicht signifikant
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem
SEM	Standardfehler der Mittelwerte (standard error of mean)
SNS	Sympathisches Nervensystem
SSA	Sympathische Hautnervenaktivität (skin sympathetic activity)
vs	versus
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Die Blutdruckregulation unterliegt einer Vielzahl von Einflüssen und Regulationsmechanismen. Untrennbar mit der Blutdruckregulation verbunden sind das sympathische Nervensystem und das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem (RAAS), welche auch untereinander Abhängigkeiten in ihrer Wirkweise zeigen. So steigert das Effektorpeptid Angiotensin II (ANG-II) zentralnervös die sympathische Aktivität, erregt sympathische Ganglien und das Nebennierenmark [Majewski et al., 1984, Kumagai und Reid, 1994, Contreras et al., 2003].

Die renale sympathische Innervation steigert im Gegenzug auf direktem Weg die Reninsekretion [Weber et al., 1983, Bornstein und Chrousos, 1999]. Daher liegt die Vermutung nahe, dass Veränderungen dieser beiden Regelkreise und ihrer Interaktion eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des primären Hypertonus spielen [Paul, 2000].

Dass eine erhöhte sympathische Nervenaktivität des Muskelgefäßbettes bei verschiedenen sekundären Hypertonieformen beteiligt ist, wurde wiederholt gezeigt [Converse et al., 1992; Matsukawa et al., 1993; Johansson et al., 1999]. Studien weisen darauf hin, dass durch eine gesteigerte Aktivität des RAAS die sympathische Nervenaktivität des Muskelgefäßbettes erregt wird und somit eine Hypertonie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz verursacht werden kann [Ligtenberg et al., 1999].

Bei diesen Patienten ist eine Therapie mit Angiotensin-Konvertase-Enzym (ACE)-Hemmern oder Angiotensin-II (ANG-II) -Antagonisten Erfolg versprechend, da diese Substanzen einer gesteigerten Aktivität des RAAS entgegenwirken und gleichzeitig die Aktivität der muskulären sympathischen Aktivität reduzieren [Ligtenberg et al., 1999; Klein et al., 2003].

Eine Schlüsselrolle bei der Entstehung des primären Hypertonus könnte der zentralnervöse Einfluss von Angiotensin-II (ANG-II) spielen. Bei Tieren führte eine Hemmung der ANG-II Wirkung durch Blockade zentralnervöser Rezeptoren zur Senkung von Herzfrequenz, Blutdruck und sympathischer Nervenaktivität [Heesch et al., 1996; Xu und Brooks, 1997; Averill und Diz, 2000; Gaudet et al., 2000].

Unter der Annahme, dass ANG-II zentralnervös eine Sollwertverschiebung der Blutdruckregulation zu höheren Werten bewirkt, scheinen ACE-Hemmer auch über

eine Rückverschiebung auf ein physiologisches Niveau bei Patienten mit primärem Hypertonus blutdrucksenkend zu wirken [Grassi et al., 1998a]. Schließlich wird auch die periphere vasokonstriktorische Wirkung des Angiotensin-II durch diese Substanzen gesenkt [Karow und Lang-Roth, 2004].

Des Weiteren hat Angiotensin II einen Einfluss auf die mit einem primären Hypertonus oft vergesellschaftete Insulinresistenz. In Studien konnte gezeigt werden, dass Angiotensin II – sofern keine diabetische Stoffwechsellaage vorliegt – die Insulinsensibilität im Muskelgewebe steigert [Juan et al., 2005] und die Sekretion von Insulin erhöht [Gletsu et al., 2005].

Die Inzidenz des Diabetes mellitus Typ II bei Patienten mit Hypertonus kann durch den Einsatz von Angiotensin-II-Antagonisten gesenkt werden [Scheen, 2004]. Als ursächlich hierfür wird eine verminderte Aktivität des RAAS angesehen. Es gibt Hinweise, dass dieser Effekt sowohl über hämodynamische Prozesse zu erklären ist als auch über eine direkte Beeinflussung des Glukosetransportes in die Zellen und eine Abnahme der Insulinresistenz [Jandeleit-Dahm et al., 2005].

In der folgenden Arbeit soll bei primären Hypertonikern die Wirkung des ANG-II-Rezeptorblockers Valsartan und des Calciumkanalblockers Amlodipin auf das sympathische Nervensystem während der Stimulation durch einen hyperinsulinämen euglykämischen Clamp untersucht werden. Dabei werden unter Aufrechterhaltung des Blutglukosespiegels hohe Dosen von Insulin verabreicht. Hierbei kommt es u. a. zu einer Steigerung der sympathischen Nervenaktivität.

1.1 Funktioneller Aufbau des autonomen Nervensystems (ANS)

Das autonome Nervensystem (ANS) innerviert exokrine und endokrine Drüsen, die Parenchymzellen der verschiedenen Organsysteme und die glatte Muskulatur der Eingeweide und Gefäße und steuert deren Funktion unwillkürlich.

Zu den wichtigsten Funktionen, zählt die Regulation der extrazellulären Flüssigkeit in Volumen und Zusammensetzung, die Steuerung der Verteilung des Blutstromes, die Aufrechterhaltung der Gewebepерfusion und die Regulation des Blutdruckes.

Das ANS ist in einen sympathischen (SNS) und einen parasympathischen Anteil unterteilt. Die vegetativen Neurone sind in Ganglien außerhalb des Zentralnervensystems lokalisiert. Diese vegetativen Ganglien unterliegen der Steuerung übergeordneter zentraler Neurone. In den autonomen Zentren des zentralen Nervensystems werden afferente Signale verarbeitet und entsprechende Impulse an den Sympathikus bzw. Parasympathikus abgegeben, so dass die Homöostase des Gesamtorganismus aufrechterhalten werden kann.

Bei einer Stimulation des sympathischen bzw. des parasympathischen Anteils des ANS kommt es physiologischerweise zu einer gegensätzlichen Beeinflussung von Organfunktionen, z. B. der Darmperistaltik, der Herzfrequenz oder des Blutdruckes. Eine solche reziproke Steuerung ermöglicht eine sehr differenzierte Modulation der Funktion der Effektororgane [Landsberg und Young, 1999].

1.1.1 Lokalisation des ANS

Die präganglionären Fasern des parasympathischen Anteils des ANS treten mit dem III., VII., IX., und X. Hirnnerven sowie dem 2. und 3. Sakralnerven aus dem Zentralnervensystem aus. Die Umschaltung auf das zweite Neuron erfolgt in diesem Fall in organnahen Ganglien mit kurzen postganglionären Axonen [Schiebler et al., 1995a].

Demgegenüber entspringen die präganglionären Fasern des SNS in intermedio-lateralen Neuronen des thorakolumbalen Rückenmarkes und verlassen das zentrale Nervensystem zwischen dem ersten Thorakalsegment und dem zweiten Lumbalsegment. Die Umschaltung auf das zweite Neuron erfolgt organfern in den paravertebralen Grenzstrangganglien (Abb.1).

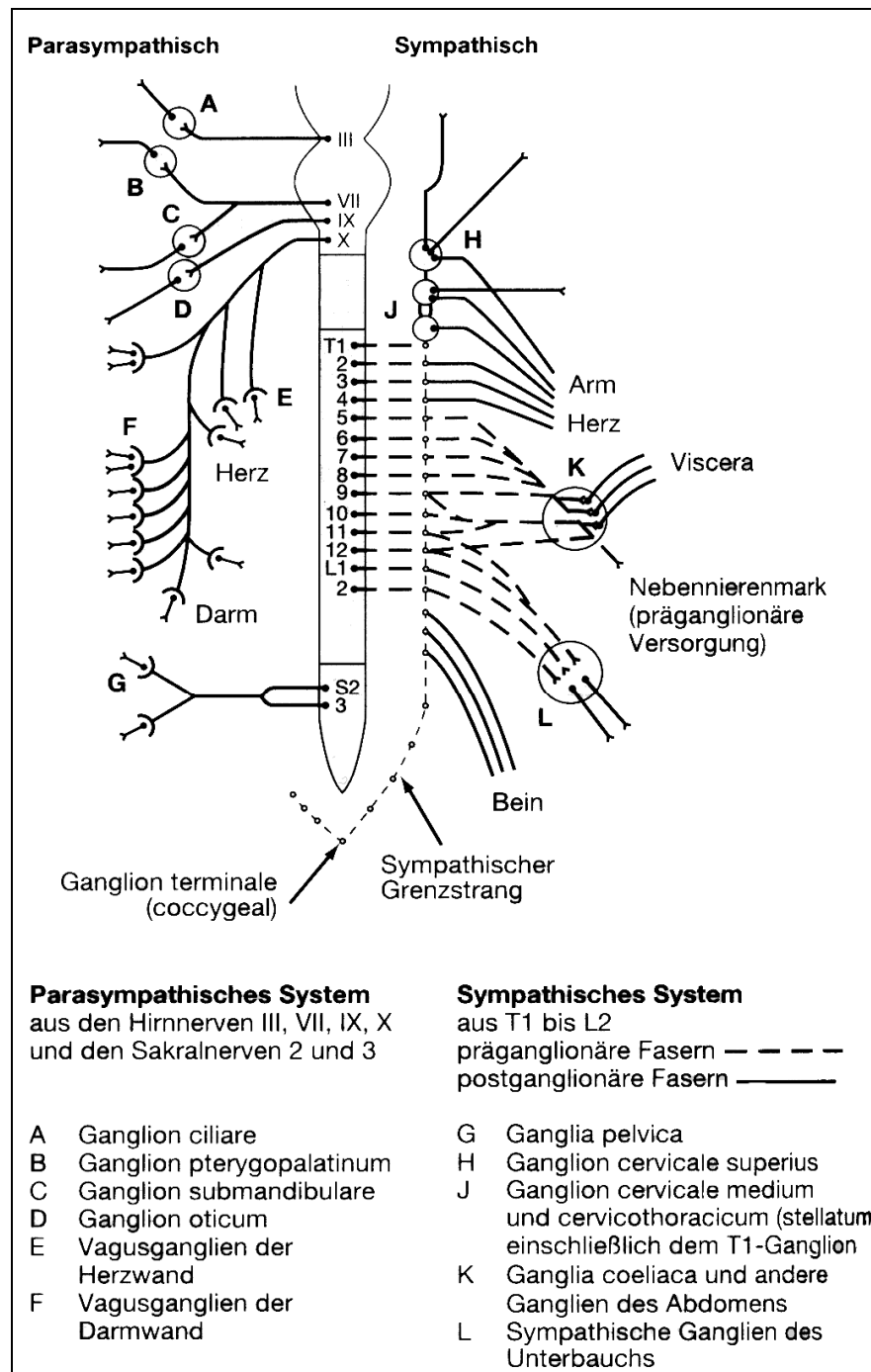


Abb.1: Schematische Darstellung des vegetativen Nervensystems [nach Moskowitz, 1977]

1.1.2 Neurotransmitter des ANS

Die Signalübertragung zwischen den prä- und postganglionären Neuronen des ANS geschieht durch Freisetzung des spezifischen Neurotransmitters Acetylcholin (ACh) in den synaptischen Spalt. Innerhalb des parasympathischen Nerven-

systems erfolgt die weitere Übertragung der Signale auf das entsprechende Effektororgan ebenfalls über die Freisetzung von ACh.

Im sympathischen Nervensystem (SNS) hingegen erfolgt die Weiterleitung der Signale vom postganglionären Axon auf die Effektororgane über Noradrenalin. Eine Ausnahme bilden die sympathisch innervierten ekkrinen Schweißdrüsen, deren Signaltransduktion über ACh erfolgt.

Eine Sonderstellung nimmt das Nebennierenmark (NNM) ein, welches entwicklungsgeschichtlich aus ektodermalen Zellen der Neuralleiste entsteht und in seiner Gesamtheit als postganglionäres Neuron angesehen werden kann [Landsberg und Young, 1999]. Auf sympathische Innervation hin setzt das Nebennierenmark aus spezialisierten A-Zellen Adrenalin und aus N-Zellen Noradrenalin in den Blutkreislauf frei. Die so frei zirkulierenden Katecholamine aktivieren ihre Effektororgane über spezielle Adrenozeptoren.

1.1.3 Katecholaminwirkung auf das kardiovaskuläre System

Frei zirkulierende Katecholamine vermitteln über spezielle Rezeptoren unterschiedliche Wirkungen an unterschiedlichen Organsystemen. Man unterscheidet α 1-, α 2-, β 1-, β 2- und β 3-Rezeptoren. Die verschiedenen Rezeptoren am Gefäßbett reagieren nicht nur auf frei zirkulierende Katecholamine, sondern auch auf die Freisetzung von Noradrenalin aus den postganglionären Fasern des SNS. Diese enden in den Gefäßwänden und geben dort lokal ihre Neurotransmitter frei.

Auf das subkutane, splanchnische und renale Gefäßbett wirken sowohl Adrenalin als auch Noradrenalin in etwa gleich stark über α 1- und α 2-Rezeptoren vasokonstriktorisch. Das Gefäßsystem der Skelettmuskulatur hingegen besitzt außer den vasokonstriktorisches α -Rezeptoren auch β -Rezeptoren, die auf geringste Mengen von zirkulierendem Adrenalin reagieren und den Blutstrom in der Skelettmuskulatur erhöhen. Höhere Konzentrationen hingegen bewirken durch Innervation der α -Rezeptoren eine Vasokonstriktion.

Die Wirkungen der Katecholamine auf das Herz werden durch β 1-Rezeptoren vermittelt. Bei Stimulation der β 1-Rezeptoren kommt es zu einer Steigerung der Herzfrequenz, einer Zunahme der Erregungsleitung und der Kontraktilität des Myokards. Auch die Ejektionsfraktion des Herzens wird gesteigert, da

Katecholamine eine Venokonstriktion bewirken und damit den venösen Rückstrom zum Herzen erhöhen [Landsberg und Young, 1999]. Die Innervation des Herzens über das SNS erfolgt über die überwiegend im Ganglion stellatum auf das zweite Neuron umgeschalteten Nervi (Nn.) cardiaci. Diese bilden außerhalb des Herzbeutels zwischen Aorta und Truncus pulmonalis mit den präganglionären, parasympathischen Fasern des ANS den Plexus cardiacus, in dem die parasympathischen Anteile in den Ganglia cardiaca auf das zweite Neuron umgeschaltet werden [Schiebler et al., 1995b].

Die Endaufzweigung des ANS verläuft gemeinsam. Die Nervenfasern folgen den Herzkranzgefäßen, welche mit innerviert werden und strahlen vor allem in die Arbeitsmuskulatur, den AV-Knoten und den Sinusknoten ein.

1.1.4 Auswirkung der sympathischen Innervation auf den Blutdruck

Zur Aufrechterhaltung eines konstanten Blutdruckes ist ein Gleichgewicht zwischen dem Aktivitätszustand des sympathischen und parasympathischen Anteils des ANS notwendig. Wird diese Homöostase durch externe oder interne Einflüsse wie z. B. Verringerung des intravasalen Volumens, körperliche Anstrengung, Kälteexposition oder Nahrungsaufnahme gestört, erfolgt eine Gegenregulation durch das autonome Nervensystem.

Bei Absinken des mittleren arteriellen Blutdruckes reagieren zunächst die Pressorezeptoren im Sinus caroticus und am Aortenbogen. Eine Abnahme der afferenten inhibitorischen Signale, die im vasomotorischen Zentrum der Medulla oblongata verarbeitet werden [Landsberg und Young, 1999] führt reaktiv zu einer Erhöhung der sympathischen Aktivität.

Durch Suppression vagaler parasympathischer Aktivität und Exzitation kardialer sympathischer Aktivität wird die Herzfrequenz beschleunigt und die Ejektionsfraktion des Herzens erhöht. Gleichzeitig erfolgt über sympathische Efferenzen zum Gefäßbett eine Konstriktion arterieller und venöser Gefäße. Des Weiteren erfolgt über die sympathische Innervation der Nieren eine Steigerung der Natriumrückresorption mit sekundärer Wasserretention und Erhöhung des venösen Rückstromes zum Herzen.

Diese Mechanismen führen in ihrem Zusammenwirken zu einem Anstieg des Herzminutenvolumens, des peripheren Gefäßwiderstandes und einer Volumenretention. Hierdurch wird der arterielle Blutdruck erhöht (Abb. 2).

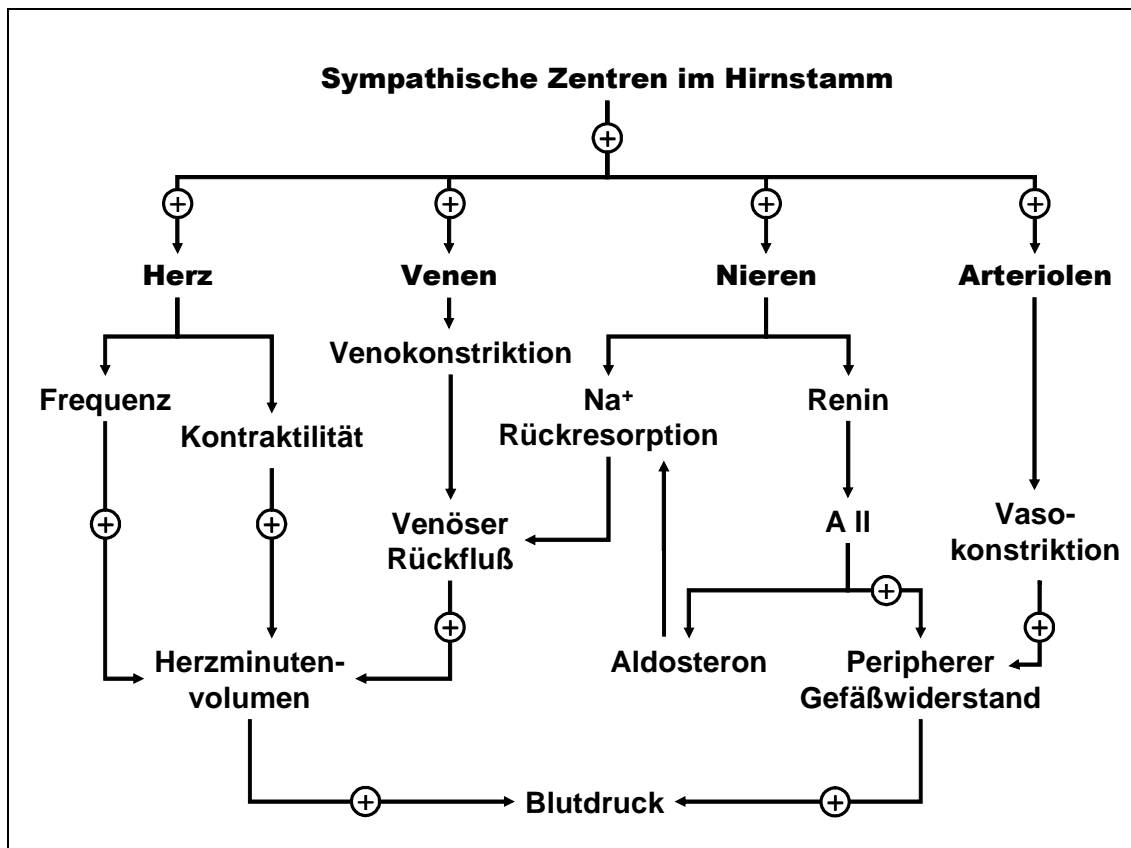


Abb. 2: Sympathoneuronale Einflüsse auf den Blutdruck. Aktivierte sympathische Efferenzen (+) erhöhen den Blutdruck durch Wirkung auf das Herz, die Venen, Nieren und Arteriolen. Das Endergebnis dieser sympathischen Stimulation ist ein Anstieg sowohl des Herzminutenvolumens als auch des peripheren Gefäßwiderstandes. A II: Angiotensin II, [Young und Landsberg, 1981]

Bei ausgeprägter Hypotonie wird das NNM ebenfalls aktiviert und die freigesetzten Katecholamine verstärken den Sympathikotonus. Eine gesteigerte sympathische Aktivität kann über diese Mechanismen prinzipiell einen direkten Einfluss auf die Pathogenese des primären arteriellen Hypertonus haben [Landsberg und Young, 1999].

1.2 Aufbau des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS)

Das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem (RAAS) ist ein weiteres wichtiges Effektorsystem der Blutdruckregulation. Ausgangspunkt dieses Regelkreises bildet die Aspartylprotease Renin, welche in den juxtaglomerären Zellen der Niere synthetisiert und gespeichert wird. Sie bildet bei Freisetzung in den Blutkreislauf aus dem Glykoprotein Angiotensinogen, welches seinerseits in der Leber synthetisiert und ausgeschüttet wird, das Dekapeptid Angiotensin (ANG) I. Durch weitere Abspaltung eines Dipeptides erfolgt die Umwandlung zum Effektor des Systems, dem Oktapeptid Angiotensin II. Katalysiert wird diese Reaktion durch das Angiotensin-konversionsenzym (ACE). Das ACE kommt hauptsächlich als Exoenzym an der Plasmaseite von Endothelzellen der Lunge vor und nur in geringen Konzentrationen in gelöster Form (Abb. 3).

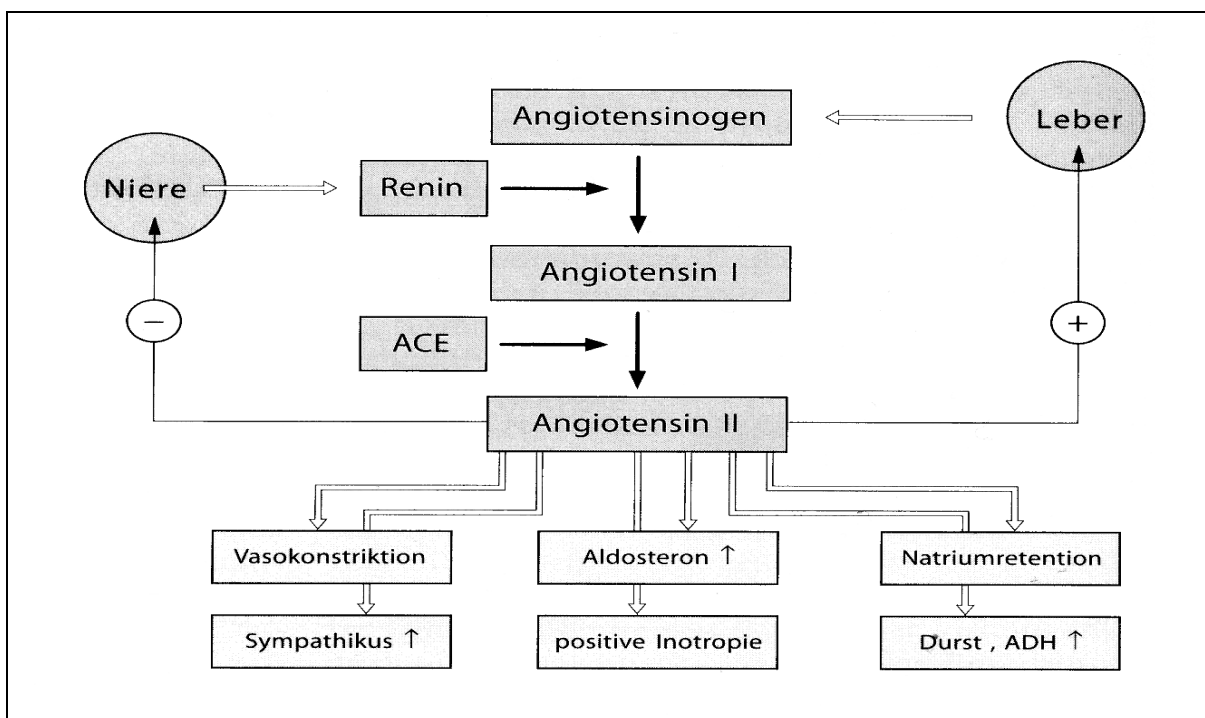


Abb. 3: Funktionsschema des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems [Hackenthal, 1997]

Neben den oben beschriebenen systemischen RAAS wurde in verschiedenen Organen wie Herz, Nebenniere, Uterus, Ovarien und ZNS eine lokale Synthese

von Komponenten des RAAS gefunden. Die funktionelle Bedeutung dieses als extrarenales RAAS bezeichneten Systems ist Gegenstand aktueller Forschung [Hackenthal, 1997]. Neuere Studien geben allerdings Hinweise auf ein Zusammenwirken der Aktivität des lokalen RAAS und der Inzidenz von Diabetes mellitus Typ II bei prädispositionierten Patienten [Jandeleit-Dahm et al., 2005].

1.2.1 Aktivierung des RAAS

Eine Beeinflussung der Aktivität des RAAS erfolgt in erster Linie über die Modulation der Sekretionsrate des Renins. Stimulatoren sind die Sympathikusaktivität, welche über β -Adrenozeptoren an juxtaglomerulären Zellen vermittelt wird, ein Abfall der tubulären NaCl-Beladung der Niere, Salz- und Volumenverlust des Organismus und ein Abfall des arteriellen Blutdruckes an Drucksensoren der afferenten Arteriolen [Hackenthal, 1997].

1.2.2 Angiotensin-II in der Blutdruckregulation

Angiotensin-II als Effektorpeptid des RAAS bewirkt auf verschiedenen Wegen eine Blutdrucksteigerung. Es wirkt direkt vasokonstriktorisch über Aktivierung der Phospholipase C. Es stimuliert die Aldosteronsynthese und seine Sekretion in der Nebennierenrinde (NNR) und bewirkt direkt eine Natriumrückresorption an den Nierentubuli. Außerdem wirkt es am Herzen positiv inotrop und stimuliert das Trinkverhalten (Abb. 3). ANG-II beeinflusst die Aktivität des Sympathikus durch Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin in periphere Synapsen, was eine Unterstützung der Signalübertragung zur Folge hat [Majewski et al., 1984]. Ferner konnte gezeigt werden, dass Angiotensin-II über vegetative Zentren die sympathische Nervenaktivität steigert, sympathische Ganglien erregt und das NNM stimuliert [Mancia et al., 1995].

1.3 Methoden zur Messung der sympathischen Nervenaktivität

1.3.1 Erfassung der Funktionsänderung von Effektororganen – Herzfrequenzvariabilität

Die Mehrzahl der Methoden zur Erfassung der sympathischen Nervenaktivität eines Individuums beruhen auf der Messung der Reaktionen von Effektororganen. Hierzu zählen unter anderem die Messung der Schweißsekretion, des arteriellen Blutdruckes und der Herzfrequenzvariabilität.

Die Herzfrequenz unterliegt zyklischen Schwankungen, die durch verschiedene autonome Einflüsse bedingt sind und mit Hilfe der Spektralanalyse zwei unterschiedlichen Frequenzbändern zugeordnet werden können. Es handelt sich hier im Einzelnen um einen Niedrigfrequenzbereich, welcher hauptsächlich die sympathische Innervation widerspiegeln soll, und einen Hochfrequenzbereich, der ein Maß für die vagalen Einflüsse darstellt. Diese nicht invasive, leicht durchzuführende Methode korreliert jedoch nicht immer mit der kardialen Noradrenalin-Kinetik [Grassi und Esler, 1999].

Spezifische Stimuli des kardialen Sympathikus zeigten häufig nicht die entsprechenden Veränderungen im Niedrigfrequenzband. Die Aussagekraft der Herzfrequenzvariabilität über eine spezifische kardiale Sympathikuswirkung ist daher eingeschränkt [Eckberg, 1997].

Nachteil aller Methoden zur Bestimmung sympathischer Aktivität anhand von Funktionsänderungen der Effektororgane ist die Tatsache, dass diese Effektororgane auch anderen Regulationsmechanismen unterliegen. Sie werden z. B. durch Schwankungen im Hormonspiegel und durch die parasympathische Innervation beeinflusst, so dass sich, wie an der Herzfrequenzvariabilität beschrieben, der Anteil der sympathischen Aktivierung an der Änderung der Funktion der Effektororgane nicht eindeutig verifizieren lässt.

1.3.2 Katecholaminkonzentration im Blut

Der Nutzen der Konzentrationsbestimmung von Katecholaminen im Blut zur Abschätzung der sympathischen Aktivität ist begrenzt. Zum einen tritt nur ein geringer Anteil des sympathischen Neurotransmitters Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt in die Blutbahn über, zum anderen wird Noradrenalin durch

verschiedene Wiederaufnahmemechanismen aus dem synaptischen Spalt entfernt [Wallin und Fagius, 1988]. Eine weitere Verminderung der Plasmakonzentration ist durch die Metabolisierung von Noradrenalin in Lunge und Leber verursacht.

Die Bildung von Adrenalin erfolgt hauptsächlich in den adrenomedullären Zellen des Nebennierenmarks, wohingegen der größte Anteil des im Blut zirkulierenden Noradrenalins nervalen Ursprungs ist [Wuttke, 1990].

Da das SNS verschiedene Organsysteme unabhängig voneinander innerviert, bedingt dies den unterschiedlichen Umsatz von Noradrenalin in den verschiedenen Stromgebieten [Esler et al., 1984]. Eine Bestimmung der Plasmakonzentration von Adrenalin und Noradrenalin im venösen Blut kann daher nur zur Abschätzung des globalen Aktivierungszustands des sympathischen Nervensystems herangezogen werden. Eine Aussage über den Beitrag der sympathischen Innervation einzelner Organsysteme am Gesamtpool der venösen Katecholaminkonzentration ist nicht möglich [Wallin et al., 1993].

Eine spezifischere Methode ist die Bestimmung des regionalen Noradrenalin-Umsatzes. Diese kann ausschließlich an Organen mit einer definierten Durchblutung erfolgen. Hierfür werden die Noradrenalinkonzentrationen in den zuführenden Gefäßen und im venösen Rückstrom bestimmt.

Um ein Maß für die Wiederaufnahmekapazität von Noradrenalin im synaptischen Spalt eines Patienten zu erhalten werden außerdem die Konzentrationsunterschiede von appliziertem, radioaktiv markiertem Noradrenalin bestimmt. Eine solch invasive und nur mit einem erheblichen apparativen Aufwand durchzuführende Methode ist daher in ihrer Anwendbarkeit begrenzt und durch die Verabreichung radioaktiver Substanzen in Deutschland nicht durchführbar.

1.3.3 Mikroneurographie

Die mikroneurographische Ableitung stellt derzeit die Methode mit der höchsten Spezifität zur Messung der sympathischen Nervenaktivität dar und wurde erstmals 1968 von Hagbarth und Vallbo durchgeführt [Hagbarth und Vallbo, 1968]. Bei dieser Methode wird eine 0.2 mm durchmessende Wolframelektrode in einen peripheren Nerven eingestochen und dort in die unmittelbare Nähe der nicht myelinisierten C-Fasern gebracht, die die sympathischen Impulse zu den Effektororganen weiterleiten.

Nach wiederholter Verstärkung und Filterung der elektrischen Entladungen erhält man auf diese Weise Summenpotentiale „Bursts“, deren Anzahl und Amplituden die sympathische Innervation eines Zielorganes verlässlich quantifizieren.

Den Beweis, dass diese Bursts sympathischer Nervenaktivität entsprechen, erbrachten Valbo et al.. Sie stellten fest, dass die Bursts bei einer Blockade des proximalen Ganglions ausblieben und die Burstfrequenz bei einer Leitungsblockade distal der Ableitungselektrode unverändert blieb [Valbo et al., 1979].

Ein weiterer Hinweis dafür, dass es sich bei den Bursts um sympathische Nervenaktivität handelt, ist, dass ihre Fortleitungsgeschwindigkeit mit der Nervenleitgeschwindigkeit der unmyelinisierten C-Fasern des SNS übereinstimmt.

Die Qualität der Ableitung ist wesentlich von der Lagebeziehung der Wolframelektrode zu den sympathischen Nervenfasern abhängig. Um eine Positionsänderung der filigranen Elektrode zu vermeiden, ist es nötig, dass der Proband so ruhig wie möglich liegt und untersuchungsbedingte Manipulationen auf ein Minimum reduziert werden. Aus diesem Grund sind Untersuchungen über einen Tage andauernden Zeitraum derzeit nicht möglich.

Man unterscheidet die mikroneurographischen Ableitungen nach dem Innervationsgebiet der Nervenfasern in die muskuläre sympathische Aktivität (MSA) und die kutane sympathische Aktivität (skin sympathetic activity oder SSA). Die Impulse der SSA geben ein Bild über die sympathische Innervation von Schweißdrüsen, subkutanem Gewebe und der Muskulatur der Haarbälge wieder [Hagbarth et al., 1993].

Die MSA gibt Aufschluss über den Aktivitätszustand der sympathischen Neurone zum Muskelgefäßbett. Da der muskuläre Tonus der Arteriolen den peripheren totalen Gefäßwiderstand zum Großteil bestimmt, ist die MSA eine wichtige Stellgröße in der Blutdruckregulation [Wallin und Fagius, 1988].

Die MSA wird bei der Änderung des Blutdrucks über den Barorezeptorreflex gesteuert. Dabei erhöhen die Barorezeptoren von Aortenbogen und Carotissinus die Impulsrate ihrer Afferenzen bei Zunahme der Gefäßwanddehnung. Nach Signalverarbeitung in der Medulla oblongata führt dies zur Abnahme der sympathischen Innervation des Herzens und des Muskelgefäßbettes und damit zum Blutdruckabfall. Veränderungen der MSA werden bei der Regulation über den Barorezeptorreflex überwiegend durch den diastolischen Blutdruck beeinflusst.

Dem systolischen und mittleren Blutdruck wird nur eine geringe Rolle zugesprochen [Wallin, 1989]. Aufgrund der unterschiedlichen basalen Burstfrequenz verschiedener Individuen kann man allerdings keine Rückschlüsse auf ihren arteriellen Blutdruck ziehen [Gudbjörnsdottir et al., 1996].

Die MSA ist interindividuell stark unterschiedlich und weist eine Variationsbreite von 10 bis 90 Bursts pro 100 Herzschläge auf [Sundlof und Wallin, 1977]. Intraindividuell ist sie aber über einen langen Zeitraum reproduzierbar [Fagius und Wallin, 1983]. Dies ermöglicht die Untersuchung von pharmakologischen Effekten, die erst nach Tagen der Einnahme eintreten [Sundlof und Wallin, 1977; Hornyak et al., 1991; Fagius und Wallin, 1993].

Weitere Einflussgrößen auf die MSA sind Geschlecht und Alter, wobei Frauen unter Ruhebedingungen eine niedrigere MSA haben [Ng et al., 1993; Matsukawa et al., 1998]. Auch das Körpergewicht [Spraul et al., 1993] und hormonelle Schwankungen beeinflussen die MSA [Dodt et al., 1998].

Die sympathische Innervation verschiedener Effektororgane ist sehr differenziert und regionalisiert reguliert, sodass die Ableitung der MSA keine direkten Rückschlüsse auf den Aktivitätszustand sympathischer Efferenzen zu anderen Organen erlaubt. Es zeigte sich aber, dass die MSA mit der sympathischen Aktivität von Herz und Niere korreliert, wodurch anhand der MSA Aussagen über den die Blutdruckregulation betreffenden Teil des Sympathikus getroffen werden können [Wallin et al., 1992; Wallin et al., 1996].

1.4 Stimulation muskulärer sympathischer Nervenaktivität

Die MSA zeigt sehr dynamische Anpassungen an die jeweiligen Erfordernisse und die Erfassung dieser Reagibilität auf verschiedene Stimulationsmanöver ist ein wichtiger Bestandteil der Untersuchung sympathischer Funktionen. Verschiedene standardisierte Stimulationsmanöver wurden in der Studie eingesetzt, von denen in dieser Arbeit nur die Ergebnisse des euglykämischen hyperinsulinämen Clamps berichtet werden.

1.4.1 Hyperinsulinämer euglykämischer Clamp

Diese Stimulationsmethode beinhaltet die Infusion von hohen Dosen Insulin unter gleichzeitiger Kontrolle der Blutglukose, die durch Glukoseinfusion konstant gehalten wird. Solche Stimuli werden sowohl euglykämisch als auch hypoglykämisch durchgeführt, um einen steigernden Effekt auf die MSA auszulösen. Der Anstieg der MSA ist unter euglykämischen Bedingungen nicht so ausgeprägt wie unter hypoglykämischen, verändert aber weder die SSA noch den arteriellen Blutdruck [Fagius, 2003].

Der Mechanismus, über den Insulin die MSA steigert, ist noch nicht hinreichend geklärt. Eine gegenregulatorische Antwort des Barorezeptorreflexes, ausgelöst durch den vasodilatatorischen Effekt von Insulin, kann zumindest nicht alleinverantwortlich sein.

Untersuchungen zeigten, dass während der Stimulation mit intravenös appliziertem Insulin bei unverändertem Blutdruck zunächst ein Ansteigen der MSA deutlich vor der Durchblutungssteigerung eintritt [Spraul et al., 1996]. Eine Eindeutige Zuordnung zu zentralnervösen Regelkreisen über die Insulin eine Steigerung der MSA bewirkt, konnte bisher noch nicht erfolgen. Allerdings ist aus Tierversuchen bekannt, dass die zentralnervöse Applikation von Insulin die sympathische Aktivität am Muskelgefäßbett steigern kann [Muntzel et al., 1995].

1.5 Antihypertensiva

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit steht die Frage, ob die Blockade des Angiotensinrezeptors mit einem AT1-Rezeptorantagonist zu einer Veränderung der basalen und aktivierten MSA führt. Da differenziert werden sollte, ob die angenommenen Effekte spezifisch für eine AT1-Blockade sind, wurde der AT1-Blocker Valsartan mit einem anderen annähernd equipotenten Antihypertensivum ohne bekannte zentralnervöse Wirkung, dem Calciumantagonisten Amlodipin, verglichen.

1.5.1 Amlodipin

Die Klasse der Calciumkanalblocker wird in verschiedene Unterklassen eingeteilt, die über unterschiedliche Bindungsstellen an Calciumkanälen wirken. Hauptangriffsort sind hier die langsamen L – Typ (long lasting) Kanäle, die

ubiquitär an der gesamten Muskulatur vorkommen. Die Subtypen der Calciumkanälen wie N – Typ (neuronal), T – Typ (transient) und P – Typ (Purkinje) werden von den heute üblichen Kanalblockern nicht beeinträchtigt [Oberdisse,1997].

Die hauptsächlich verwendeten Calciumkanalblocker sind Benzothiazepine mit Diltiazem als Prototyp, Phenylalkylamine mit Verapamil als Prototyp und Dihydropyridine mit Nifedipin als Prototyp.

Bei dem in der Studie verwendeten Wirkstoff Amlodipin handelt es sich um einen Calciumkanalblocker aus der Klasse der Dihydropyridine, der unter dem Handelsnamen Norvasc[®] zur Verfügung steht. Diese Substanz kann aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften zu ihrer Bindungsstelle am Calciumkanal diffundieren und stabilisiert dort einen inaktiven Zustand. Diese Wirkweise ist von dem umgebenen Membranpotential abhängig, was erklärt, warum Dihydropyridine vor allem auf die Gefäßmuskulatur wirken [Abernethy und Schwarz, 1999] und sowohl Herzmuskulatur als auch Skelettmuskulatur unbeeinträchtigt lassen [Oberdisse, 1997].

1.5.2 Valsartan

Valsartan gehört zu der Wirkstoffklasse der Angiotensin–II–Antagonisten wie z. B. Lorsatan. Valsartan ist derzeit unter den Handelsnamen Diovan[®] und Provas[®] verfügbar. Der Wirkmechanismus beruht auf einer kompetitiven Verdrängung von Angiotensin-II am AT₁–Rezeptor und antagonisiert dadurch fast alle kardio-vaskulären Wirkungen von Angiotensin-II.

Eine antihypertensive Wirkung tritt daher über die Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes, die Hemmung der Aldosteronsekretion und eventuell die Senkung des Sympathikotonus ein (Abb.2 und Abb.3).

1.6 Fragestellung

Das sympathische Nervensystem ist ein wichtiger Faktor in der Blutdruckregulation, und eine gesteigerte Aktivität der muskulären sympathischen Nervenaktivität wird als ein wichtiger pathogenetischer Faktor in der Entwicklung der arteriellen Hypertonie angesehen. Von pathogenetischer Bedeutung sind weiterhin unter anderem die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS) sowie eine Insulinresistenz; zwei Faktoren, die ihrerseits eine veränderte bzw. gesteigerte sympathoneuronale Aktivität zum Gefäßbett verursachen könnten. Außerdem erscheint prinzipiell möglich, dass eine Aktivierung des RAAS auch eine Bedeutung für die insulininduzierte Sympathoexzitation hat.

Die vorliegende Arbeit untersucht, ob die insulininduzierte Aktivierung der muskulären sympathischen Aktivität durch eine selektive Blockade der Ang-II-Rezeptoren mittels Valsartan bei primär hypertensiven Probanden beeinflusst wird. Dazu wurde bei 18 Probanden in einem randomisierten, dreiarmligen, placebokontrollierten Doppelblindversuch die Wirkung von Valsartan auf die Insulinaktivierung der MSA untersucht. Um mögliche Effekte der Angiotensinblockade zuordnen zu können, wurde neben der Placebobedingung auch eine Kontrollbedingung mitgeführt, die in der Therapie mit einem bzgl. der Blutdrucksenkung äquipotenten Calciumantagonisten (Amlodipin) bestand.

Die Hypothese war, dass eine Angiotensinblockade mit Valsartan zu einer verminderten Aktivierung der sympathoneuronalen oder sympathomedullären Aktivierung in der Hyperinsulinämie führt. Demgegenüber vermuteten wir eine primäre Sympathoexzitation durch Amlodipin und wollten untersuchen, ob dieser Effekt auch noch nach einer weiteren Aktivierung des sympathischen Systems durch eine Hyperinsulinämie bestehen bleibt. Neben der mikroneurographisch erfassten MSA wurden außerdem humorale Parameter (Katecholamine im Plasma, Angiotensin, Renin) und kardiovaskuläre Parameter (Herzfrequenz und Blutdruck) bestimmt.

2 Methoden

2.1 Probanden

Im Rahmen dieser Studie wurde bei 18 Patienten mit primärem Hypertonus die Wirkung des Angiotensin-II-Rezeptorblockers Valsartan auf die sympathische Nervenaktivität untersucht. Die Probanden meldeten sich auf eine Anzeige in den „Lübecker Nachrichten“, die wir zur Suche geeigneter Probanden aufgegeben hatten, nachdem das Studienprotokoll von der Ethikkommission des Lübecker Universitätsklinikums als unbedenklich erklärt wurde (Aktenzeichen 98-007). Bei den in Frage kommenden Personen wurde eine ausführliche Anamnese erhoben und klinische sowie verschiedene laborchemische Untersuchungen durchgeführt. Nach folgenden Gesichtspunkten erfolgte die Auswahl der Teilnehmer:

Einschlußkriterien:

- Zulassung beider Geschlechter
- Alter von 45 bis 70 Jahren
- Milde bis mäßiggradige Hypertonie (diastolischer Blutdruck 90-110 mmHg, in mindestens einer von drei voneinander unabhängigen Messungen)

oder

- Einnahme von maximal zwei unterschiedlichen Antihypertensiva seit mindestens sechs Monaten
- Unterzeichnete Einverständniserklärung

Ausschlußkriterien:

- schwere oder möglicherweise die Versuchsergebnisse beeinflussende Erkrankungen und Lebensumstände (im Einzelnen aufgeführt im Anhang)
- Nikotinabusus
- an der Durchführung der Studie beteiligte Personen

Es erfolgte eine Aufklärung der Probanden sowohl in mündlicher als auch in schriftlicher Form, in der auf eventuelle Risiken und Folgen hingewiesen wurde. Die Probanden willigten per Unterschrift in die Studienteilnahme ein.

2.2 Medikamenteneinnahme

Die Studie folgte einem doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten, cross-over, single center Protokoll.

Die Studie begann für jeden Probanden, der bereits regelmäßig Antihypertensiva eingenommen hatte, mit einer 14-tägigen Auswaschphase, in der er diese Medikation absetzte. Anschließend wurde er einer 24-Stunden-Blutdruckmessung unterzogen. Bei Probanden, die noch nicht regelmäßig Antihypertensiva einnahmen, entfiel diese Auswaschphase.

Es folgten drei Zyklen einer Medikamenteneinnahme. Die drei Stoffe, die hierbei zum Einsatz kamen, waren jeweils 80 mg/d Valsartan, 5 mg/d Amlodipin sowie ein Placebo. In jedem dieser Zyklen wurde eines der Medikamente mindestens sieben Tage hintereinander eingenommen. Die Substanzen wurden immer nach dem Frühstück eingenommen, am Untersuchungstag ca. 120 Minuten vor Versuchsbeginn. Die Randomisierung der Medikamente und die Aufrechterhaltung des Doppelblindstatus unterlagen hierbei der Novartis Pharma AG.

An die Substanzeinnahme schloss sich eine Auswaschphase von mindestens 14 Tagen Dauer an. Am letzten Tag der Einnahme der Studienmedikamente fand jeweils ein Versuchstag statt, an dem die Messung der MSA und verschiedener anderer Parameter durchgeführt wurde (Abb.4).

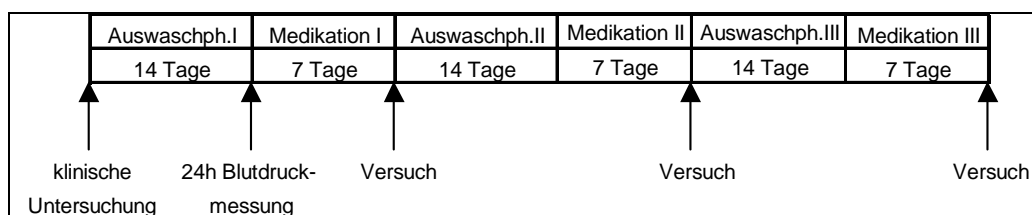


Abb. 4: Zeittafel zur Medikamenteneinnahme

2.3 Versuchsablauf

2.3.1 Vorbereitung der Probanden

Die Probanden gaben nach ihrem Eintreffen im Versuchsraum zunächst eine Urinprobe ab. Des Weiteren wurden sie gebeten, sich bis auf die Unterwäsche zu entkleiden. Die Lagerung auf dem Untersuchungsbett fand in Rückenlage statt, die Beine bis über die Hüfte in einer LBNP-Box. Der Oberkörper wurde auf Wunsch in eine erhöhte Position gebracht. Die Arme kamen zu beiden Seiten der LBNP-Box zu liegen. Das Bein, an welchem die Ableitung der MSA erfolgen sollte, wurde auf eine für diesen Zweck zurechtgeschnittene Schaumstoffschiene gelegt.

Es wurde darauf geachtet, dass der Raum für den jeweiligen Probanden angenehm temperiert war, und der Proband in einer möglichst angenehmen Position lag, um die mehrstündige Liegezeit so komfortabel wie möglich zu gestalten.

In eine Cubitalvene wurde eine Venenverweilkanüle (Venflon[®]2, 18G, 80 ml/min) eingebracht. Die Blutentnahmen wurden über einen Drei-Wege-Hahn (Discofix[®], B.Braun) durchgeführt.

2.3.2 Monitoring von EKG, Atmungskurve, Blutdruck und HRV

Das EKG wurde über zwei selbstklebende Einmalelektroden abgeleitet, welche thorakal in Herzachse fixiert wurden.

Die Registrierung der Atemexkursionen erfolgte auf Höhe der unteren Thoraxapertur durch einen elastischen Gurt und einen Druckwandler (Pneumobelt, Nihon Kohden, Tokyo, Japan).

Der Blutdruck wurde über eine pneumatische Fingermanschette, die um das Mittelglied des linken Mittelfingers gelegt wurde, photoplethysmographisch erfasst und durchgehend aufgezeichnet (Finapres, Ohmeda 2300, BOC Health care, Colorado, USA).

2.3.3 Lokalisation des Verlaufes des N. peroneus superficialis

Um den Verlauf des N. peroneus superficialis unterhalb des Fibulaköpfchens darzustellen, wurde dieser durch eine perkutane, elektrische Stimulation gereizt (Model S48 Stimulator, Grass Instrument Company, Quincy, USA und Model SIU

8 T Stimulus Isolation Unit, Grass Instrument Company, W. Warwick, USA). Hierfür wurde eine Spannung von 40 bis 70 Volt, eine Frequenz von 1 Hz und eine Dauer von 0,01 ms pro Reiz verwendet.

Auf den Hautbereichen, bei denen durch perkutane Stimulation die größten kontraktorischen Effekte der entsprechenden Muskulatur hervorgerufen wurden, wurde eine Markierung mit einem Stift angebracht. Die Verbindungslinie der Markierungen wurde als ungefähre Verlauf des Nerven unter der Haut angesehen.

2.3.4 Ableitung der MSA über Mikroelektroden

Bei den Elektroden, die zur Ableitung der sympathischen Nervenaktivität benutzt wurden, handelte es sich um Wolframnadeln von 0,2 mm Dicke und einer geätzten Spitze von wenigen Mikrometern Durchmesser, welche eigens zu diesem Zweck in Handarbeit in Schweden (Göteborgs Universitetssjukhuset Sahlgrenska, Klinisk Neurofysiologi, Göteborg, Sverige) gefertigt wurden.

Die Elektroden waren mit einem isolierenden Lack überzogen, der nur die Spitze freiließ, so dass eine Ableitung von elektrischen Signalen nur dort möglich war. Das stumpfe Ende der Elektroden ging in ein Verbindungskabel über, das in einem Verstärkersystem endete. Weiterhin war an den Elektroden ein Papierföhnchen befestigt, mit dem die Handhabung bei der Positionierung vereinfacht wurde.

Zur Messung der MSA wurden jeweils eine Ableitelektrode und eine Referenzelektrode verwendet. Die Referenzelektrode wurde im subkutanen Fettgewebe ungefähr 2 cm oberhalb Ableitpunktes inseriert. Die Ableitelektrode wurde danach in den markierten Nerven eingestochen. Unter gleichzeitiger Stimulation mit einer Spannung von 3 bis 4,5 Volt, einer Frequenz von 1 Hz und einer Reizdauer von 0,01 ms wurde die Elektrode vorgeschoben, bis eine unwillkürliche Muskelkontraktion der Zehenstrecker, des M. tibialis anterior oder der Peronealmuskulatur erfolgte oder bis der Proband Parästhesien angab.

Bei der genaueren Positionierung der Nadel wurde darauf geachtet, dass die unwillkürlichen Muskelkontraktionen bereits bei einer Spannung von 1,5 Volt auftraten und die Probanden keine Parästhesien mehr verspürten.

Sobald auf diese Weise eine gute, intraneurale Position der Elektrode erreicht war, wurde mittels minimaler Lageänderungen versucht, die Elektrode in der Nähe sympathischer Nervenfasern zu positionieren. Um die Lage der Elektrode im Nervenfaszikel kontinuierlich zu überprüfen, wurden die intramuskulären Dehnungsrezeptoren regelmäßig durch Klopfen auf die Muskulatur gereizt. Die MSA ist im Gegensatz zur Hautinnervation (SSA) an den Herzrhythmus gekoppelt, durch eine inspiratorische Apnoe stimulierbar und gegen Erschrecken unempfindlich. Diese Charakteristika wurden wiederholt getestet, um eine ungewollte Ableitung der SSA zu vermeiden und die MSA eindeutig zu verifizieren.

Eine Ableitung wurde daher bei Vorliegen folgender Kriterien als qualitativ geeignet angesehen:

1. sichere Lage im Nervenfaszikel, durch Reizung der Dehnungsrezeptoren bestätigt
2. kein Nachweis sensorischer Afferenzen bei sorgfältiger Testung durch Streichbewegungen auf der Haut
3. Sympathoexzitation durch inspiratorische Apnoe
4. ein Verhältnis der Burstamplitude zum Hintergrundrauschen von mindestens 3:1
5. keine Sympathoexzitation durch Erschrecken

Bei der Suche nach einer adäquaten Ableitungsqualität wurde darauf geachtet, die Elektrode nicht länger als 45 Minuten intraneural zu bewegen, um das Risiko einer dauerhaften Irritation zu vermeiden. Aus demselben Grund fand die Nervenableitung an zwei aufeinander folgenden Versuchstagen nie am selben Bein statt. Die Erholungsphase des Nerven betrug also mindestens 6 Wochen.

2.3.5 Signalaufbereitung und simultane Aufzeichnung von MSA, EKG, Blutdruck, Atmung

Die über die Elektroden abgeleiteten Entladungen postganglionärer sympathischer Nervenfasern wurden zunächst 50.000-fach verstärkt. Durch Bandpassfilterung (700-2000 Hz) wurde das Signal aus dem Hintergrundrauschen extrahiert. Nach

Aufbereitung durch eine Resistance-Capacity Einheit (RC-network) mit einer Zeitkonstante von 0,1 s erfolgte die Darstellung des sympathischen Summenpotentials als mittlere Spannungsschwankung (Abb.5).

Diese Signale wurden simultan mit EKG, Blutdruck- und Atmungskurve mit einer Abtastgeschwindigkeit von 200 Hz digitalisiert (CED, Electronic Design 1401 plus, Science Park, Cambridge, England) und auf einem PC gespeichert.

Die analoge Aufzeichnung von MSA, EKG, Blutdruck- und Atmungskurve erfolgte über einen EEG-Schreiber (EEG-4418G, Nihon Kohden, Tokyo, Japan). Dies ermöglichte eine direkte Beurteilung der Ableitungsqualität, so dass innerhalb der Versuche eine bestmögliche Vergleichbarkeit erreicht werden konnte. Außerdem erleichterte die analoge Mitschrift die spätere Auswertung am Computer wesentlich.

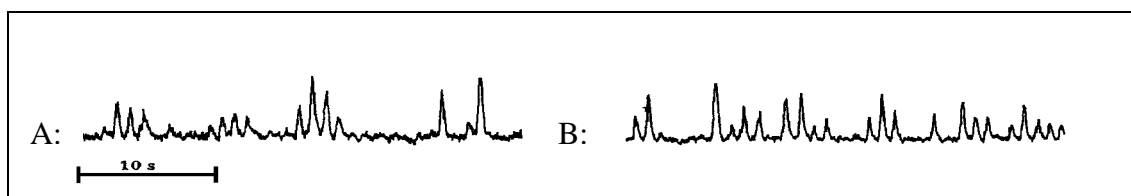


Abb. 5: Bursts der muskulären sympathischen Nervenaktivität nach Aufbereitung und digitaler Verstärkung der Signale vor (A) und während (B) sympathischer Stimulation.

2.3.6 Ablauf der Untersuchungstage

Nach der Lagerung des Probanden erfolgte die Suche nach einer guten Ableitposition für die MSA-Elektrode. War diese erreicht, wurden die analoge und die digitale Aufzeichnung von MSA, EKG, Blutdruck- und Atmungskurve gestartet. In den darauf folgenden fünf Minuten wurde der arterielle Blutdruck dreimal am rechten Arm gemessen, um ihn später mit dem photoplethysmographisch gemessenen zu vergleichen.

Nun wurden verschiedene Versuchsteile durchgeführt, in denen die Probanden exzitatorischen Stimuli ausgesetzt wurden.

Der Reihenfolge nach wurde erst ein Apnoe-Versuch durchgeführt und daran anschließend Unterdruck auf die untere Körperhälfte der Probanden ausgeübt (LBNP). Nach einem Eiswassertest erfolgte der hyperinsulinäme euglykämische Clamp.

Die Aufzeichnung der Versuchsparameter erfolgte jeweils direkt vor den Stimuli, um eine Vergleichsreferenz (baseline) zu erhalten, und in den letzten Sekunden oder Minuten der Versuchsteile. Zur Bestimmung der Plasmakonzentration von ANG-II, Renin, Noradrenalin und Adrenalin wurden zu festgesetzten Zeitpunkten Blutentnahmen über die Venenverweilkanüle durchgeführt (Abb.6). Am Ende jedes Untersuchungstages wurde eine weitere Blutdruckmessung mit der Armmanchette durchgeführt.

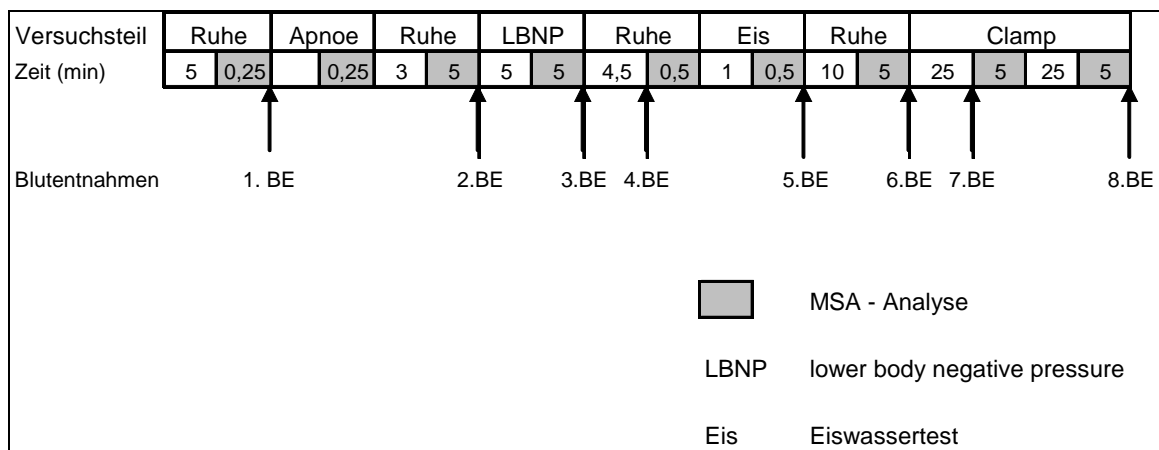


Abb. 6: Zeitlicher Ablauf eines Versuchstages

2.4 Exzitatorische Stimulation der MSA

2.4.1 Inspiratorische Apnoe, LBNP und Eiwassertest

Die ersten drei Versuche und deren Ergebnisse sind Teil einer weiteren Dissertation und werden im Detail dort erläutert.

Der Apnoezustand steigert die muskuläre sympathische Aktivität initial durch Stimulation der Gefäßdehnungsrezeptoren und gegen Ende der Apnoe durch zunehmende Aktivierung der Chemorezeptoren infolge Hyperkapnie und Hypoxie [Vallbo et al., 1979].

Mit Hilfe der Unterdruckkammer des LBNP-Versuches wurde die sympathisch vermittelte Gegenregulation auf einen orthostatischen Reiz hin untersucht.

Der dritte Versuch bestand darin, eine Hand vollständig für 90 Sekunden in ca. 4°C kaltes Eiswasser zu halten. Dieser Reiz steigert die muskuläre sympathische Aktivität erheblich [Victor et al., 1987], hat aber wie auch die vorgenannten

Versuche keinen lang anhaltenden Effekt auf die MSA-Aktivierung. Eine Beeinflussung der Ergebnisse des folgenden hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp ist somit nicht zu erwarten.

2.4.2 Hyperinsulämischer euglykämischer Clamp

Zum Ende eines jeden Untersuchungstages wurden die Probanden einem hyperinsulämischen euglykämischen Clamp unterzogen. In diesem Untersuchungsteil wurde Altinsulin nach festgelegten Infusionsraten bei simultaner Plasmaglukosebestimmung intravenös injiziert.

Zur Aufrechterhaltung eines physiologischen Blutzuckerspiegels wurde mit Glukoselösung gegenreguliert.

Für beide Infusionen wurde ein Venenverweilkatheter (Venflon®2, 18G, 80 ml/min) mit Dreiwegehahn (Discofix®, B.Braun) in einer Ellenbeuge platziert, am Handrücken des jeweils anderen Armes wurde ein venöser Katheter (Venflon®2, 20G, 54 ml/min) zur Blutentnahme für die Plasmaglukosebestimmung eingebracht. Das Infusat wurde mit einer Spritzenpumpe (Model 711-1G, IVAC Cooperation, San Diego, California, USA) und den dazugehörigen Infusionssystemen verabreicht. Insgesamt wurden 25 ml Infusat mit einer Konzentration von 13,5 mE Insulin/kg ml aus Normal-Alt-Insulin (H-Insulin Hoechst®, Frankfurt am Main, 40 IE/ml) und NaCl 0,9% bereitet.

Um vergleichbare Plasmainsulinkonzentrationen zu erzielen erfolgte die Berechnung der individuell benötigten Insulinmenge unter der Berücksichtigung des Körpergewichtes nach der Formel in Abb.7.

$$Insulin(E) = \frac{Insulinkonzntration(13,5 \frac{mE}{kg \times ml}) \times Infusatmenge(25ml) \times Probandengewicht(kg)}{1000 \frac{mE}{E}}$$

Abb. 7: Formel zur Berechnung der individuell benötigten Insulinmenge

Zur schnellen Anhebung der Plasmakonzentration wurde der Extrazellulärraum mittels eines Initialbolus mit fallenden Infusionsraten aufgefüllt. Es folgte die

Insulingabe mit konstanten Infusionsraten [Bratusch-Marrain, 1984], wie in Tab.1 ersichtlich.

Zeit (min)	mE/kg x min (Insulin)	ml/h (Infusat)
0-2	3,75	16,66
2-4	3,375	15,0
4-6	3,0	13,33
6-8	2,25	10,0
8-60	1,5	6,66

Tab. 1: Infusionschema des Insulins während des Clamps nach [Bratusch-Marrain, 1984]

Zur korrekten Quantifizierung der Plasmaglukose musste arterielles oder arterialisiertes Blut entnommen werden, da Insulin die arterio-venöse Differenz des Plasmaglukosespiegels erhöht. Zu niedrige venöse Plasmaglukosewerte hätten zu falsch hohen Glucoseinfusionsraten somit zur Hyperglykämie und damit eventuell zu einer unbeabsichtigten endogenen Sekretion von Insulin geführt [Ferrannini und Mari, 1998].

Um einen arteriellen Zugang zu vermeiden, wurde die Hand des Probanden in eine Heizdecke (Temperatur ca. 60°C, Typ P5, BC) eingeschlagen. Dadurch öffnen sich arterio - venöse Kurzschlussgefäße, und es konnte arterialisiertes Blut aus dem Handrücken entnommen werden. Der Erfolg der Arterialisierung ließ sich durch Blutgasanalysen bestätigen.

Die Blutentnahmen, ca. 0,5 ml pro Probe, erfolgten einmal vor und dann alle fünf Minuten während des Clamps. Sie wurden umgehend zentrifugiert (Microfuge, Beckman Instruments, Brea, California, USA), der Blutzuckerspiegel mit Hilfe eines Glukoseanalyseautomatens (Glucose Analyzer 2, Beckman Instruments, Brea, California, USA) gemessen und diese Ergebnisse protokolliert.

Zur Regulierung des Blutzuckerspiegels wurden 500 ml Glukose 20% mit 40 mval Kalium versetzt, um einer insulininduzierten Hypokalämie vorzubeugen. Zur Titrierung wurde eine volumetrische Infusionspumpe (Model 561-MGG, IVAC

Coperation, San Diego, California, USA) mit originalen Infusionssystemen benutzt, die 4 Minuten nach Beginn der Insulingabe gestartet wurde.

Am jeweils ersten Versuchstag eines Probanden legten wir eine anfängliche basale Glukoserate von 3,75 mg Glukose / kg x min zu Grunde (Abb. 8).

$$Glucose\ rate(ml / h) = \frac{3,75 \frac{mg}{kg \times min} \times 60 \frac{min}{h} \times Probandengewicht(kg)}{200 \frac{mg}{ml}}$$

Abb. 8: Formel zur Berechnung der basalen Glucoseinfusionsrate.

Die Infusionsrate wurde im weiteren Verlauf den Tendenzen der vorherigen Plasmaglukosemessungen angepasst, mit dem Ziel den Blutzuckerspiegel bei 100 g/dl \pm 10% zu halten. Bei zu hohen Glukosekonzentrationen bzw. zu schnellem Anstieg wurde die Infusionsrate reduziert, bei zu geringen Werten, bzw. zu schnellem Sinken, wurde sie erhöht. Da Insulintoleranz und folglich die Glukoseutilisation der Probanden untereinander differierten, kann hier kein allgemeingültiges Konzept beschrieben werden, nach dem die Infusionsraten mit Glukose erfolgten. Am jeweils 2. bzw. 3. Untersuchungstag eines Probanden diente das Protokoll des vorherigen Clamps als wichtigster Anhaltspunkt für den individuellen Glukosebedarf.

Nach Ende des Versuches liefen die Glukoseinfusion sowie die Plasmaglukosekontrolle weiter, um die Probanden letztlich mit einem stabilen Blutzuckerspiegel entlassen zu können.

2.5 Bestimmung der Blutparameter

2.5.1 Blutentnahmen

Es wurden insgesamt acht Blutentnahmen durchgeführt. Die erste Blutentnahme, die direkt nach der korrekten Lagerung stattfand, wurde wie auch die folgenden fünf Blutentnahmen über eine Venenverweilkanüle (Venflon[®]2, 18G, 80 ml/min), aus einer der Ellenbeugen entnommen. Die letzten beiden Blutentnahmen wurden

während des hyperinsulinämischen euglykämischen Clamps aus einem Venenkatheter im Handrücken entnommen, da über den anderen Zugang die Glucose- und Insulinlösung infundiert wurden.

Bei der ersten Blutentnahme, die sich von den anderen sieben unterschied, wurde zur Dokumentation eines gleich bleibenden Gesundheitszustandes der Probanden ein Routinelabor bestimmt, was folgende Werte umfasste: Blutglucose, Blutbild, Na, K, Ca, Cl, GOT, GPT, alkalischer Phosphatase, Creatininkinase, Lactatdehydrogenase, Harnsäure und Harnstoff.

Bei den nun folgenden sieben Blutentnahmen wurden jeweils folgende Proben entnommen:

- Sarstedt Monovette[®], rot, 9 ml, EDTA -KE
- Sarstedt Monovette[®], rot, 9 ml, EDTA -KE, mit Bestatin
- Discardit[™] II, 10 ml, Vollblut, Einwegspritze

Eine EDTA - Sarstedt Monovette[®] wurde kurz vor der Blutentnahme mit 100 µl einer 0,1 µmol Bestatinlösung versetzt. Bestatin ist ein Angiotensinogeninhibitor, und sollte auf diese Weise den zersetzenden Prozess des Angiotensinogen auf Angiotensin verlangsamen.

Das EDTA - Blut, mit und ohne Bestatin, wurde nach der Entnahme möglichst rasch bei 4000 Umdrehungen und einer Temperatur von 5° C, 4,5 Minuten lang zentrifugiert (Labofuge 400R, Heraeus Instruments, Hanau). Die 10 ml Vollblut wurden zu je 5 ml in einen Vacutainer (Blood collection tube, Amersham International plc, Amersham, UK) und in eine Sarstedt Monovette[®] (weiß, 9ml, Serum) umgefüllt. Diese Behältnisse wurden anschließend auf gleiche Weise zentrifugiert und wie auch die anderen in einem Kühlschrank bei 5° C bis zum Ende der Untersuchung gelagert.

Der Überstand des EDTA - Blutes mit Bestatin und der des Vacutainers wurden am Ende der Untersuchung in je ein 5 ml fassendes Röhrchen abgefüllt und bis zur Bestimmung der Angiotensin- und Katecholaminkonzentrationen bei -80° C eingefroren.

Der Überstand des EDTA - Blutes ohne Bestatin und der des Serums wurden am Ende der Untersuchung zu je gleichen Teilen in fünf 1,5 ml fassende Reaktionsgefäße (Eppendorf) gefüllt und zur späteren Bestimmung der Plasmakonzentration von Renin bei -80°C eingefroren.

Bei der sechsten, siebten und achten Blutentnahme wurde ferner jeweils eine weitere Sarstedt Monovette® (orange, 2 ml, Blutgas) entnommen. Diese diente der Kontrolle des Kaliumspiegels während des hyperinsulämischen euglykämischen Clamps.

Während des hyperinsulämischen euglykämischen Clamps wurden zahlreiche Blutglukosebestimmungen durchgeführt.

2.5.2 Messung der Plasmakonzentrationen von Angiotensin-II, Katecholaminen und Renin

Für die Bestimmung der Plasmaangiotensin-II-Konzentrationen wurden 1,2 ml des mit Bestatin vorbehandelten Plasmas mit 100 mg Phenylsilylsilicat (Isolute PH, International Sorbent Technology, Mid Glamorgan, U.K.) adsorbiert [Nussberger et al., 1985]. Das Sorbens wurde mit 1 ml Wasser gewaschen und die verbleibenden Peptide mit 1 ml Methanol herausgelöst. Diese Fraktion wurde lyophilisiert und mittels eines Radioimmunassays (rabbit polyclonal anti-Ang-II, Peninsula, Belmont, CA, USA) analysiert. Die Intra- und Interassaykoeffizienten betragen 9% und 11%. Die Sensitivität liegt bei 0.3 pg.

Die Plasmakatecholamine Adrenalin (Referenzbereich: 30-85 ng/l) und Noradrenalin (Referenzbereich: 185-275 ng/l) wurden mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC-System, Waters Corporation, Milford, Massachusetts, USA) quantifiziert. Die Interassaykoeffizienten und die Sensitivität für Adrenalin betragen 5,6% und 6,2 ng/l, für Noradrenalin 6,1% und 6,0 ng/l.

Für die Plasmareninkonzentrationen wurde ein Radioimmunoassay (Renin III Generation, Sanofi Diagnostics Pasteur, Marnes-La-Coquette, Frankreich) verwendet. Die Intra- und Interassaykoeffizienten liegen unter 4,6% und 14,6%. Die Nachweisgrenze unterschreitet 2 ng/l.

2.6 Datenzusammenfassung und Statistik

Die Analyse der Ableitung erfolgte mit der Unterstützung eines für diesen Zweck angefertigten Computerprogramms (TAP, T. Karlsson, Göteborgs Universitetssjukhuset Sahlgrenska, Klinisk Neurofysiologi, Göteborg, Sverige), das neben der Quantifizierung der MSA auch die automatische Analyse der Herzfrequenz und des Blutdrucks in einem gegebenen Zeitfenster erlaubt. Die MSA bursts wurden visuell identifiziert und in die Analyse eingeschlossen, wenn ihre Amplitude mindestens das Dreifache des Grundrauschens des Ausgangssignals betrug.

Es wurden folgende Perioden ausgewertet:

1. Eine 5-minütige Ruhephase vor Beginn des LBNP
2. Die letzten 5 Minuten der 60-minütigen Phase des euglykämischen hyperinsulinämischen Clamps

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels einer ANOVA (SPSS für Windows 11.0.1, SPSS Inc., Chicago, USA) mit den Faktoren Behandlung (Placebo versus Valsartan versus Amlodipin) sowie dem Messwiederholungsfaktor Zeit. Zeigte die overall Analyse signifikante Ergebnisse, wurde ein post hoc Test durchgeführt. Ein nach Greenhouse-Geisser korrigierter p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant angesehen. Die Daten werden in der Arbeit als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Anthropometrische Daten des Probandenkollektivs

Von 27 Personen, die die oben angegebenen Kriterien erfüllten, konnte bei insgesamt 18 eine adäquate Ableitung der sympathischen Nervenaktivität im Nervus peroneus superficialis an allen drei Versuchstagen durchgeführt werden. Es handelte sich um sechs Frauen und zwölf Männer. Das Alter der Probanden lag zwischen 46,0 und 68,1 Jahren (mittleres Alter $56,4 \pm 7,1$ Jahre), der body mass index reichte von 20,8 bis 33,3 kg/m^2 (mittlerer Index $27,3 \pm 3,3 \text{ kg/m}^2$). Einzelheiten über das Probandenprofil sind aus Tab. 2 ersichtlich.

Geschlecht (M / F)	12 / 6		
Alter (Jahre)	56	±	1.74
Gewicht (kg)	82.6	±	2.9
Body mass index (kg/m^2)	27.2	±	0.8
Waist-to-hip ratio	0.9	±	0.01

Tab. 2: Anthropometrische Daten von 18 Probanden mit primärem Hypertonus (MW \pm SEM)

3.2 Auswirkungen von Amlodipin und Valsartan auf den Blutdruck

Bei den Probanden unserer Studie wurde unter der Einnahme des Placebo-präparates ein oszillometrisch gemessener systolischer Blutdruck von $173,1 \pm 5,0$ mmHg (Mittelwert \pm Standardfehler der Mittelwerte, SEM) und ein diastolischen Blutdruck von $96,8 \pm 2,1$ mmHg festgestellt. Der mittlere Blutdruck betrug $121,3 \pm 2,8$ mmHg. Damit bestand bei allen 18 Probanden ein moderater Hypertonus. Amlodipin senkte den Blutdruck signifikant auf systolisch $159,9 \pm 4,4$ mmHg und diastolisch $90,6 \pm 3,3$ mmHg ($p < 0,05$ Amlodipin vs Placebo). Valsartan senkte

den Blutdruck signifikant auf systolisch $153,4 \pm 3,8$ mmHg und diastolisch $88,7 \pm 2,8$ mmHg ($p < 0,005$ bzw. $p < 0,05$ für Valsartan vs Placebo).

Die antihypertensive Wirkung der beiden Medikamente Amlodipin und Valsartan wies untereinander keinen signifikanten Unterschied auf. Beide Substanzen senkten den Blutdruck auf annähernd das gleiche Niveau (Tab.3 und Abb.9).

Der hyperinsulinäme euglykämische Clamp führte zu keiner signifikanten Blutdruckänderung. Die relativen Änderungen zu den Baseline-Werten (systolisch / diastolisch) betragen unter Placebogabe $2,1 \pm 2,4 / 1,9 \pm 1,9$ %, unter Gabe von Amlodipin $2,2 \pm 2,4 / 3,1 \pm 2,1$ % und unter Gabe von Valsartan $1,6 \pm 2,4 / 1,4 \pm 2,1$ % (n.s.).

	Placebo			Amlodipin			Valsartan		
Unter Ruhebedingungen									
systolischer Blutdruck	173,1	±	5,0	159,9	±	4,4*	153,4	±	3,8 ⁺⁺⁺
mittlerer Blutdruck	121,3	±	2,8	113,0	±	3,4*	109,5	±	2,7 ⁺⁺⁺
diastolischer Blutdruck	96,8	±	2,1	90,6	±	3,3	88,7	±	2,8 ⁺
Hyperinsulinämer euglykämischer Clamp									
systolischer Blutdruck	171,0	±	6,0	155,1	±	3,5	149,3	±	4,6 ⁺
mittlerer Blutdruck	118,8	±	3,7	113,1	±	3,3	108,6	±	3,6
diastolischer Blutdruck	95,5	±	3,2	93,2	±	3,6	88,6	±	3,5

Tab. 3: Oszillometrisch gemessene Blutdruckwerte unter Ruhebedingungen und während eines hyperinsulinämen euglykämischen Clamps nach Einnahme von Amlodipin oder Valsartan oder Placebo für jeweils sieben Tage bei 18 Probanden mit moderatem primärem Hypertonus; Mittelwerte \pm SEM

Amlodipin vs Placebo: * $p < 0,05$; Valsartan vs Placebo: ⁺ $p < 0,05$, ⁺⁺⁺ $p < 0,005$

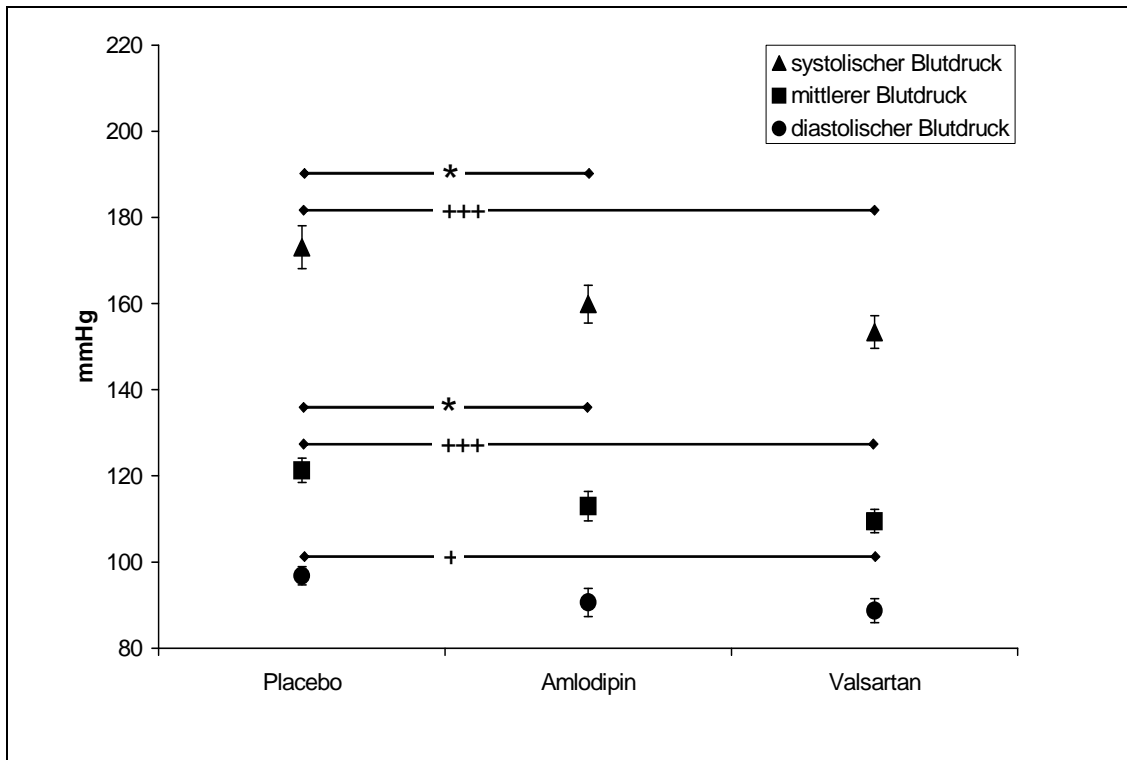


Abb. 9: Graphische Darstellung der oszillometrisch gemessenen Blutdruckwerte unter Ruhebedingungen nach Einnahme von Amlodipin oder Valsartan oder Placebo für jeweils sieben Tage bei 18 Probanden mit moderatem primärem Hypertonus; Mittelwerte \pm SEM. Amlodipin vs Placebo: * $p < 0,05$; Valsartan vs Placebo: + $p < 0,05$, +++ $p < 0,005$

3.3 Auswirkungen von Amlodipin und Valsartan auf die Herzfrequenz

Unter Ruhebedingungen führte die Einnahme von Amlodipin – verglichen mit der Einnahme von Valsartan ($p < 0,05$) bzw. des Placebos ($p < 0,01$) – zu einer signifikanten Steigerung der Herzfrequenz bei den Probanden. Die Herzfrequenz bei der Aufzeichnung unter Ruhebedingungen betrug bei Placeboeinnahme $66,7 \pm 3,3$ Schläge/min, bei Einnahme von Valsartan $67,1 \pm 2,5$ Schläge/min und unter der Einnahme von Amlodipin $71,1 \pm 3,6$ Schläge/min. Eine Steigerung der Herzfrequenz durch Valsartan im Vergleich zur Einnahme eines Placebos wurde nicht beobachtet.

Während des hyperinsulinämen euglykämischen Clamps zeigte sich bei allen drei Substanzen eine signifikant erhöhte Herzfrequenz. Die signifikante Steigerung der Herzfrequenz durch Amlodipin im Vergleich zu Valsartan ($p < 0,005$) bzw. des Placebos ($p < 0,005$) blieb bestehen (Abb.10).

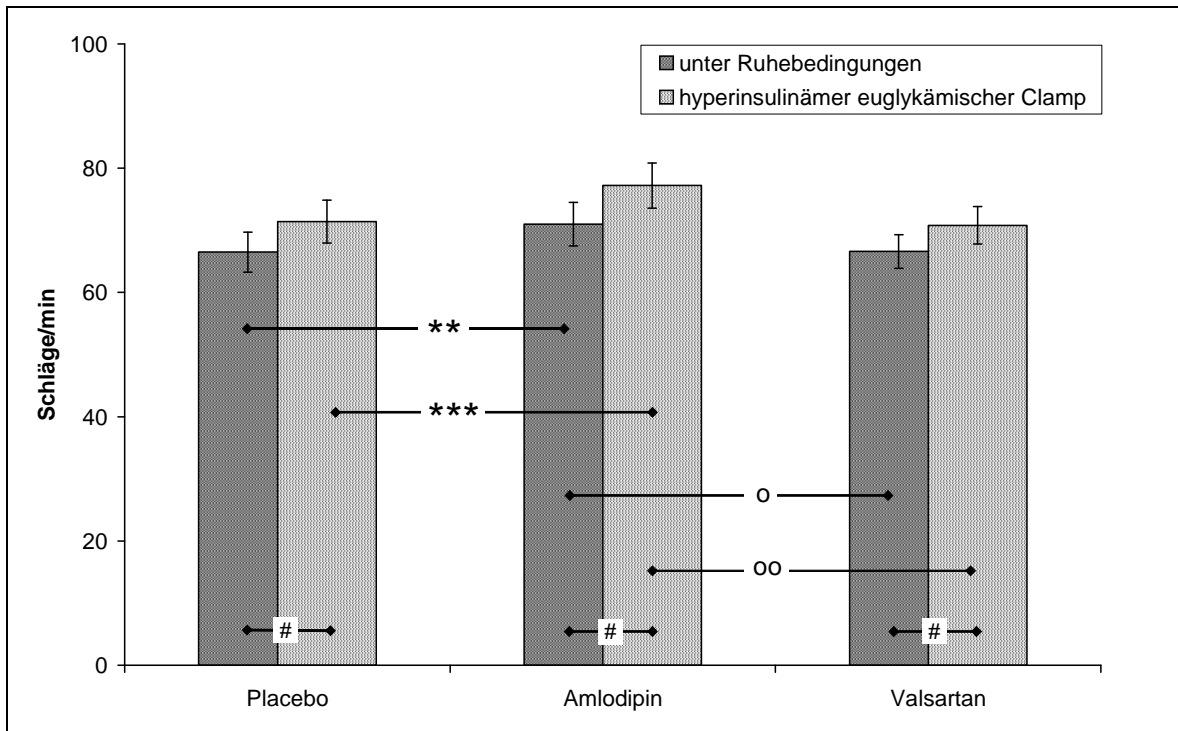


Abb. 10: Herzfrequenz unter Ruhebedingungen und während Stimulation durch hyperinsulinämen euglykämischen Clamp nach Einnahme von Amlodipin oder Valsartan oder Placebo für jeweils sieben Tage bei 18 Probanden mit moderatem primärem Hypertonus; Daten als Mittelwerte \pm SEM.

Amlodipin vs Placebo: ** $p < 0,01$, *** $p < 0,005$; Amlodipin vs Valsartan: ° $p < 0,05$, °° $p < 0,005$; Baseline vs Clamp: # $p < 0,05$

3.4 Plasmakonzentration von Angiotensin-II, Renin, Noradrenalin und Adrenalin

Unter der Gabe von Valsartan stellten wir einen gegenüber Amlodipin ($p < 0,005$) bzw. Placebo ($p < 0,005$) signifikanten Anstieg der Plasmaspiegel von Renin und Angiotensin-II fest. Zwischen Amlodipin und dem Placebo traten keine signifikanten Unterschiede auf.

Die Plasmakonzentration von Noradrenalin stieg unter der Therapie mit Amlodipin im Vergleich zur Placeboeinnahme signifikant an ($p < 0,01$). Unter der Gabe von Valsartan kam es zu keiner statistisch signifikanten Konzentrationserhöhung von Noradrenalin unter Ruhebedingungen. Ein signifikanter Anstieg wurde erst unter Stimulation der MSA beobachtet ($p < 0,05$). Dieser Anstieg war jedoch verglichen mit dem unter der Gabe von Amlodipin gering (Tab.4, Abb.11 und Abb.12).

	Placebo			Amlodipin			Valsartan		
Unter Ruhebedingungen									
Renin (ng/l)	4,2	±	0,5	5,5	±	0,5 ^{oo}	9,1	±	1,4 ⁺⁺
Angiotensin-II (ng/l)	2,0	±	0,4	2,0	±	0,3 ^o	3,0	±	0,3 ⁺⁺
Noradrenalin (ng/l)	47,5	±	3,6	63,4	±	5,2 ^{oo}	54,6	±	4,8 ⁺
Adrenalin (ng/l)	25,5	±	3,4	42,2	±	9,9	32,6	±	5,3
Hyperinsulinämer euglykämischer Clamp									
Renin (ng/l)	5,1	±	0,6	6,2	±	0,8 ^{oo}	11,1	±	1,9 ⁺⁺
Angiotensin-II (ng/l)	3,3	±	1,0	3,5	±	0,4 ^o	5,2	±	1,2 ⁺
Noradrenalin (ng/l)	54,3	±	4,2	67,5	±	5,2 ^{***}	62,4	±	5,5 ⁺
Adrenalin (ng/l)	69,0	±	10,1 [□]	66,7	±	9,3 [□]	50,5	±	4,9 ^{o+□}

Tab.4: Plasmakonzentrationsbestimmungen von Renin, Angiotensin-II und Noradrenalin nach Einnahme von Amlodipin und Valsartan gegen ein Placebo für jeweils sieben Tage bei 18 Probanden mit moderatem primärem Hypertonus; Daten als Mittelwerte ± SEM
Amlodipin vs Placebo: ** p < 0,01, *** p < 0,005; Valsartan vs Placebo: + p < 0,05, ++ p < 0,005; Amlodipin vs Valsartan: ° p < 0,05, °° p < 0,005; Baseline vs Clamp: #p < 0,05

Die Plasmakonzentration von Adrenalin änderte sich unter Ruhebedingungen bei keinem der Präparate signifikant. Während des hyperinsulinämen euglykämischen Clamp zeigte sich unter der Behandlung mit allen drei Substanzen ein signifikanter Plasmakonzentrationsanstieg (p < 0,005), welcher unter Valsartan signifikant geringer war als bei der Behandlung mit dem Placebo oder Amlodipin (p < 0,05).

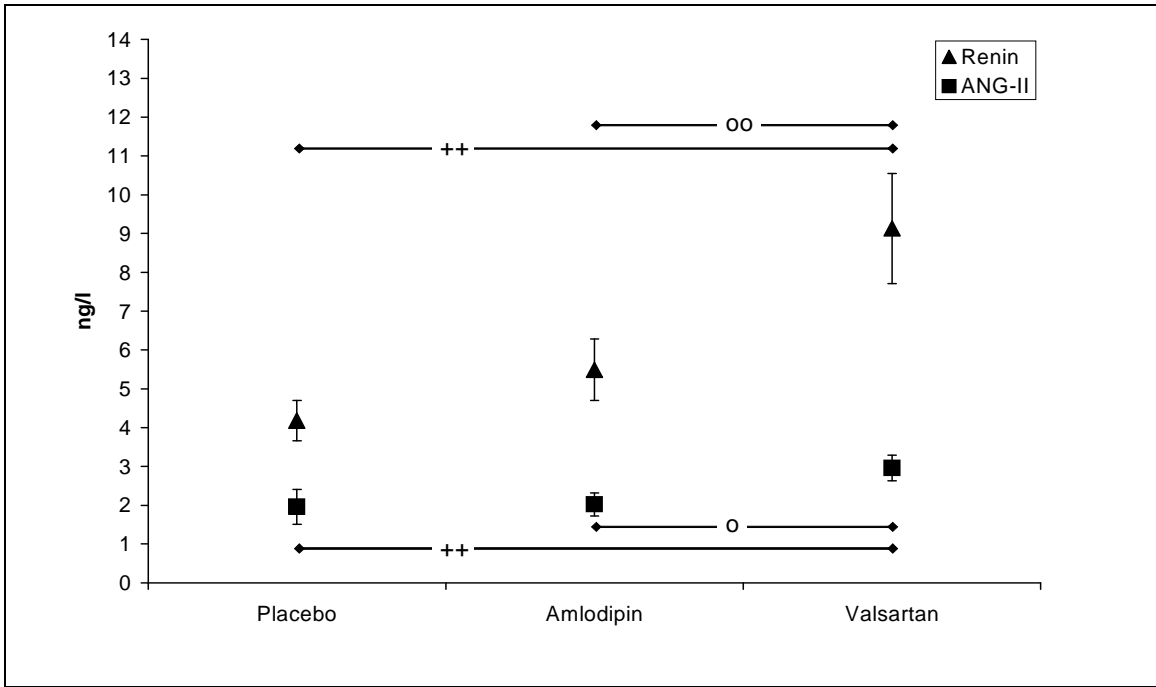


Abb. 11: Plasmakonzentrationsbestimmungen von Renin und Angiotensin-II nach Einnahme von Amlodipin und Valsartan gegen ein Placebo für jeweils sieben Tage bei 18 Probanden mit moderatem primärem Hypertonus; Daten als Mittelwerte \pm SEM
 Valsartan vs Placebo: $^{++}$ $p < 0,005$; Amlodipin vs Valsartan: $^{\circ}$ $p < 0,05$, $^{\circ\circ}$ $p < 0,005$

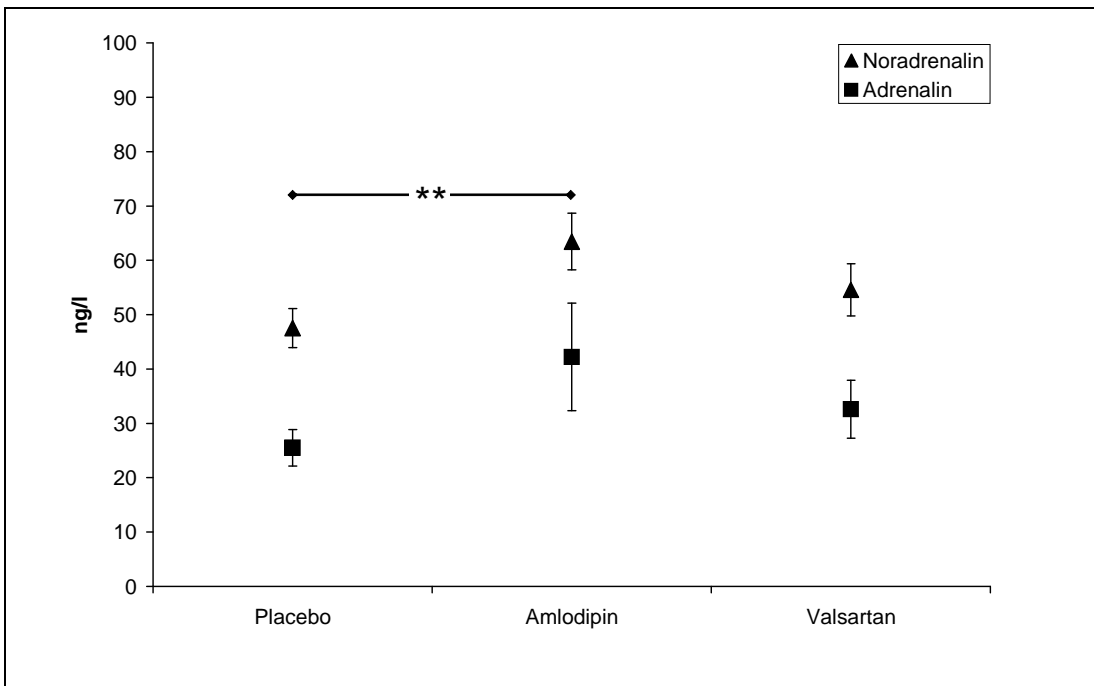


Abb. 12: Plasmakonzentrationsbestimmungen von Noradrenalin und Adrenalin nach Einnahme von Amlodipin und Valsartan gegen ein Placebo für jeweils sieben Tage bei 18 Probanden mit moderatem primärem Hypertonus; Daten als Mittelwerte \pm SEM
 Amlodipin vs Placebo: ** $p < 0,01$

3.5 Muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSA)

Nach der Gabe von Amlodipin über einen Zeitraum von sieben Tagen war die Burst-Frequenz unter Ruhebedingungen mit $37,0 \pm 2,5$ Bursts/min signifikant gegenüber Valsartan ($p < 0,05$) und dem Placebo ($p < 0,01$) erhöht. Nach Gabe von Valsartan über den gleichen Zeitraum betrug die Burst-Frequenz $32,1 \pm 3,0$ Bursts/min, und nach Placeboeinnahme $27,9 \pm 2,4$ Bursts/min. Das verwendete Placebo und Valsartan unterschieden sich in ihrer Wirkung auf die MSA statistisch nicht relevant (Abb.13 und Tab.5).

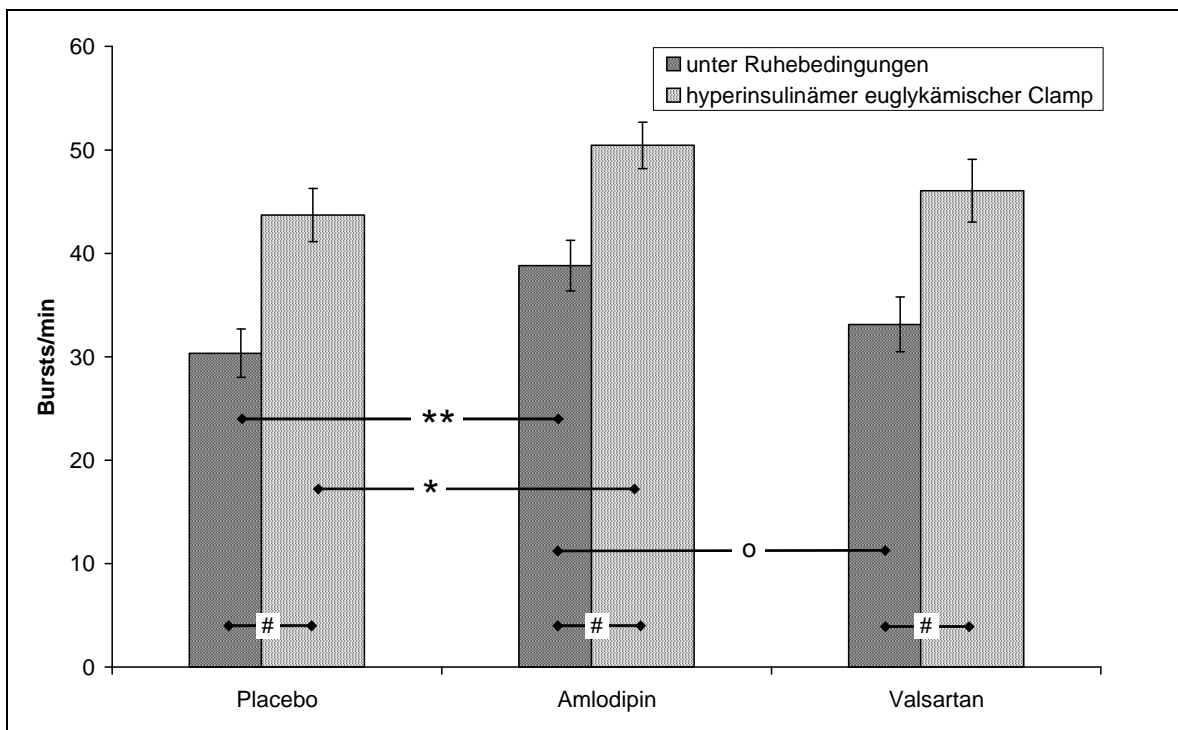


Abb. 13: Muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSA) unter Ruhebedingungen nach Einnahme von Amlodipin oder Valsartan oder Placebo für jeweils sieben Tage bei 18 Probanden mit moderatem primärem Hypertonus; Mittelwerte \pm SEM
Amlodipin vs Placebo: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, Amlodipin vs Valsartan: ° $p < 0,05$; Baseline vs Clamp: # $p < 0,005$

Die Burst-Inzidenz unter Ruhebedingungen war nach Gabe von Amlodipin mit $56,6 \pm 4,4$ Bursts/100HS (Bursts pro 100 Herzschläge) nur verglichen mit dem Placebo signifikant erhöht. Nach der Einnahme von Valsartan betrug die Burst-Inzidenz $50,7 \pm 4,3$ Bursts/100HS, nach Verwendung des Placebos $46,8 \pm 3,8$

Bursts/100HS. Auch bei Betrachtung der Burst-Inzidenz zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Auswirkungen des Placebos und Valsartan auf die MSA der untersuchten Probanden (Tab.5).

	Placebo			Amlodipin			Valsartan		
Unter Ruhebedingungen									
Burst-Frequenz (Bursts/min)	27,9	±	2,4	37,0	±	2,5 ^{***+}	32,1	±	2,5
Burst-Inzidenz (Bursts/100 HS)	46,8	±	3,7	56,7	±	4,4 [*]	50,7	±	4,3
Während Clamp-Versuch									
Burst-Frequenz (Bursts/min)	43,7	±	2,6 [#]	50,4	±	2,2 ^{##}	46,1	±	3,0 [#]
Burst-Inzidenz (Bursts/100 HS)	63,0	±	4,3 [#]	67,2	±	3,8 [#]	65,9	±	4,1 [#]
Absolute Änderung									
Burst-Frequenz (Bursts/min)	12,6	±	1,8	11,6	±	1,7 [*]	13,4	±	1,6
Burst-Inzidenz (Bursts/100 HS)	14,9	±	2,9	10,5	±	2,1	15,6	±	2,1
Relative Änderung									
Burst-Frequenz in %	45,9	±	7,6	36,3	±	7,9	49,1	±	10,6
Burst-Inzidenz in %	35,4	±	7,0	25,3	±	7,1	40,1	±	10,9

Tab. 5: Muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSA) unter Ruhebedingungen und während Stimulation durch hyperinsulinämen euglykämischen Clamp nach Einnahme von Amlodipin und Valsartan gegen ein Placebo für jeweils sieben Tage bei 18 Probanden mit moderatem primärem Hypertonus; Daten als Mittelwerte ± SEM
Amlodipin vs Placebo: * p < 0,05, ** p < 0,01; Amlodipin vs Valsartan: + p < 0,05; Baseline vs Clamp: # p < 0,005

In allen Behandlungsbedingungen führte der euglykämische hyperinsulinäme Clamp zu einer signifikanten Steigerung der muskulären sympathischen Nervenaktivität (p < 0,005). Nach der Gabe von Amlodipin war die Burst-Frequenz mit 50,4 ± 2,2 Bursts/min signifikant gegenüber Valsartan (p < 0,05) erhöht. Nach Gabe von Valsartan betrug die Burst-Frequenz 46,1 ± 3,0 Bursts/min, und nach

Placeboeinnahme $43,7 \pm 2,6$ Bursts/min. Das verwendete Placebo und Valsartan unterschieden sich in ihrer Wirkung auf die MSA statistisch nicht relevant (Abb.13 und Tab.5).

Während der Stimulation der MSA durch hyperinsulinämen euglykämischen Clamp zeigte sich nach der Gabe von Amlodipin ein signifikanter Anstieg der Burst-Frequenz im Vergleich zur Placebogabe. Ein Unterschied zum Placebo wurde bei der Gabe von Valsartan nicht festgestellt. Es wurden keine statistisch relevanten Unterschiede bei dem Vergleich der Burst-Frequenz unter Valsartan und dem Placebo, und beim Vergleichen der Burst-Inzidenz während Stimulation der MSA gefunden (Tab 5).

Bei dem Vergleich von Burst-Frequenz und Burst-Inzidenz unter Ruhebedingungen und unter Stimulation der MSA durch hyperinsulinämen euglykämischen Clamp zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der drei Substanzen in Bezug auf die absolute Änderung beider MSA-Parameter.

Die relative Änderung zeigte zwar einen deutlich geringeren Anstieg der Burst-Frequenz und Burst-Inzidenz durch die Stimulation der MSA nach der Gabe von Amlodipin, signifikant war dies gegenüber den Vergleichsgruppen allerdings nicht (Tab.5).

4 Diskussion

Beim Vergleich der beiden Wirksubstanzen Amlodipin und Valsartan zeigten diese in der verwendeten Dosierung keinen signifikanten Unterschied in ihrer antihypertensiven Wirkung und senkten den Blutdruck unter Ruhebedingungen auf das gleiche Niveau.

Signifikante Unterschiede zwischen dem Calciumkanalblocker Amlodipin und dem Angiotensin-II-Rezeptorblocker Valsartan zeigten sich in Hinblick auf die Aktivierung des sympathischen Nervensystems (MSA, Katecholamin-konzentration im Plasma) und die Herzfrequenz sowohl unter Ruhebedingungen, als auch unter Hyperinsulinämie.

Unter Ruhebedingungen wird der Sollwert des Barorezeptorreflexes durch selektive Blockade der Angiotensin-II-Rezeptoren durch Valsartan bei Probanden mit primärer Hypertonie normalisiert [Struck et al., 2002]. Durch eine euglykämische Hyperinsulinämie, die bei Amlodipin zu einer geringeren Exzitation der MSA führt, ist dieser Effekt der Angiotensinblockade nicht mehr zu erkennen.

4.1 Der Barorezeptorreflex

Der Barorezeptorreflex hält unter Ruhebedingungen den Blutdruck auf einem konstanten Niveau (Sollwert) aufrecht. Bei über Pressorezeptoren vermittelter Störung dieses Regelkreises kommt es zu einer entsprechenden Gegenregulation, die durch den Sympathikus bzw. Parasympathikus vermittelt wird. Diese Gegenregulationsmechanismen spiegeln sich in Veränderungen der MSA und der Herzfrequenz wieder [Eckberg und Sleight, 1992].

Dass die Änderung der Herzfrequenz und der MSA gegenregulatorische Antworten des Barorezeptorreflexes auf Änderungen des Blutdruckes sind, konnte durch Studien bewiesen werden [Mancia et al., 1995].

Zur Untersuchung des Barorezeptorreflexes wurden häufig kurzwirksame Substanzen wie Nitroprussidnatrium oder Phenylephrin eingesetzt, um so den Blutdruck pharmakologisch noch innerhalb der laufenden Untersuchung zu beeinflussen. Eine bei solchen Untersuchungen weit verbreitete Methode zur

quantitativen Bestimmung von sympathischer Nervenaktivität sind die Aufzeichnung von MSA und Herzfrequenz [Smyth et al., 1969; Rudas et al.; 1999]. In unserer Studie wurden demgegenüber die Auswirkungen von zwei langwirksamen Antihypertensiva in Hinblick auf ihre Auswirkungen am Barorezeptorreflex und dessen Sollwert bei Probanden mit primärem Hypertonus untersucht. Die Diskussion dieser Ergebnisse ist Gegenstand einer anderen Doktorarbeit. Im Fokus meiner Arbeit stehen die Modifikation der Effekte einer euglykämischen Hyperinsulinämie durch Valsartan bzw. Amlodipin.

4.2 Auswirkungen der Antihypertensiva auf die kardiovaskulären Parameter in Ruhe

4.2.1 Amlodipin

Die stimulierende Wirkung von Amlodipin auf die Herzfrequenz und die MSA kann durch eine über den Barorezeptorreflex gesteuerte Steigerung der sympathischen Signale zum Herzen und zum Muskelgefäßbett erklärt werden [Lindquist et al., 1994; Abernethy und Schwartz, 1999]. Amlodipin senkt über die Blockade von Calciumkanälen in der Gefäßmuskulatur den peripheren Widerstand und bewirkt so einen Blutdruckabfall. Gegenregulatorisch bewirkt der Barorezeptorreflex einen Anstieg der sympathischen Innervation des Herzens und des Muskelgefäßbettes. Dieser Effekt ist besonders bei schnell anflutenden Substanzen der Dihydropyridingruppe häufig und schränkt ihre therapeutische Verwertbarkeit ein. Bei den vorgestellten Untersuchungen zeigte sich, dass auch eine durch Amlodipin induzierte Blutdrucksenkung mit einer signifikanten Steigerung der MSA und der Herzfrequenz einherging. Es handelt sich hierbei wahrscheinlich um eine über den Barorezeptorreflex vermittelte gegenregulatorische Antwort auf den Blutdruckabfall.

Über einen sympathoexzitatorischen Effekt von Amlodipin besteht momentan keine Einigkeit. In verschiedenen Studien wird der stimulierende Einfluss von Amlodipin auf das sympathische Nervensystem bezweifelt [Sasaguri et al., 1997; Hamada et al., 1998; Minami et al., 1998] und eine fehlende Sympathoexzitation wird als ein Argument für den bevorzugten Einsatz des Amlodipin angeführt. In neueren Untersuchungen konnte unter der Behandlung mit Amlodipin eine Erhöhung von Noradrenalin und Herzfrequenz nachgewiesen werden. Dies spricht

für einen aktivierenden Einfluss von Amlodipin auf das sympathische Nervensystem [de Champlain et al., 1998; Spence et al.; 2000]. In der vorliegenden Arbeit bedienten wir uns neben der Herzfrequenzmessung der hochspezifischen Methode der mikroneurographischen Ableitung, in der wir unter Amlodipingabe ebenfalls einen signifikanten Anstieg der sympathischen Erregung im Muskelgefäßbett feststellten. Ein solcher Effekt auf die MSA ist auch bei Personen mit sekundärem Hypertonus bei chronischer Niereninsuffizienz beschrieben worden [Ligtenberg et al., 1999].

Die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich einer Sympathoexzitation in den verschiedenen Studien können einerseits durch einen unterschiedlich langen Behandlungszeitraum mit Amlodipin bedingt sein. Das könnte bedeuten, dass nach einer längeren Behandlungsphase initial vorhandene sympathoexzitatorische Effekte des Amlodipin abnehmen. Andererseits erscheint es möglich, dass auch der Zeitpunkt der Einnahme der Substanz vor der Bestimmung der Wirkungen auf das sympathische System eine Rolle spielt. In unserer Studie wurde der Calciumblocker zwei Stunden vor Versuchsbeginn eingenommen, sodass durch dieses Studiendesign Akuteffekte des Calciumantagonisten auf die MSA erfasst wurden. Ein weiterer Grund für die Diskrepanz der Studien könnte in der unterschiedlichen Sensitivität der Methoden liegen, mit denen der Aktivitätszustand des sympathischen Nervensystems beurteilt wurde.

4.2.2 Valsartan

Im Zusammenspiel der Regelkreise, welche Einfluss auf den Barorezeptorreflex nehmen, spielt Angiotensin-II eine besondere Rolle. In tierexperimentellen Studien, in denen Substanzen zentralnervös verabreicht wurden, die das RAAS beeinflussen, konnte gezeigt werden, dass ANG-II an dem Zusammenwirken von Barorezeptorreflex und sympathischer Erregung maßgeblich beteiligt ist [Reid, 1992; Heesch et al., 1996; Rongen et al., 1998]. Grassi und Mitarbeiter zeigten, dass sich bei Menschen mit primärem Hypertonus über ANG-II vermittelt eine Verschiebung des Sollwertes des Barorezeptorreflexes zu höheren Blutdruckwerten erzielen ließ [Grassi et al., 1998b].

Im direkten Vergleich zeigte sich unter Ruhebedingungen bei dem selektiven ANG-II-Rezeptorblocker Valsartan gegenüber Amlodipin kein sympatho-

exitatorischer Effekt – bei gleicher antihypertensiver Wirkung der beiden Substanzen. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Valsartan und dem Placebo in Bezug auf die Änderung der Herzfrequenz und MSA.

Daraus wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass Valsartan nicht nur im peripheren Gefäßbett den Blutdruck senkt, sondern auch über vegetative Zentren Einfluss auf den Barorezeptorreflex nimmt. Durch Verschiebung des Sollwertes zu niedrigeren Blutdruckwerten bleibt der reflektorische Effekt einer gesteigerten sympathischen Aktivität nach Blutdrucksenkung durch Valsartan aus, der bei der Behandlung mit Amlodipin einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz und der MSA bewirkte [Struck et al., 2002].

4.3 Wirkung von Amlodipin und Valsartan auf die kardiovaskulären Parameter unter Hyperinsulinämie

Die Hyperinsulinämie steigerte die MSA signifikant in allen drei Behandlungsbedingungen, ohne dass die Absolutwerte der MSA sich am Ende der Hyperinsulinämie unterschieden. Der Blutdruck war nicht verändert und die Herzfrequenz wurde wie die MSA in allen drei Bedingungen erhöht.

Patienten mit primärer Hypertonie weisen eine erhöhte Insulinresistenz auf, was kompensatorisch zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Insulin führt [Heise et al., 1998, Tian et al., 2000]. Von ACE-Hemmern und ANG-II-Rezeptorblockern hingegen ist bekannt, dass sie die Insulinsensibilität von Hypertonikern erhöhen, was in dieser Studie nicht erneut untersucht worden ist [Moan et al., 1994, Patiag et al., 2000]. Dementsprechend hätte es sein können, dass die Valsartanbehandlung die Insulinwirkung verstärkt haben könnte und so eine ausgeprägtere insulininduzierte Sympathoexzitation hervorruft. Eine signifikant höhere Sympathoexzitation gegenüber dem Behandlungsabschnitt mit Amlodipin oder einem Placebo blieb unter Valsartan aber aus. Daraus lässt sich schließen, dass in dem gegebenen experimentellen Setting Valsartan nicht zu einer Verstärkung der Effekte des Insulins auf die Gefäßmuskulatur führt. Die Tatsache, dass die Sympathoexzitation durch Insulin zwischen Placebo und Valsartan ebenfalls nicht unterschiedlich war, schließt aus, dass das Angiotensin in der Sympathoexzitation durch Insulin eine wichtige pathogenetische Rolle spielt.

Unter Stimulation des sympathischen Nervensystems durch hyperinsulinämen euglykämischen Clamp traten die unterschiedlichen Effekte der Medikamente weniger deutlich hervor. Lediglich die Herzfrequenz lag unter der Gabe von Amlodipin verglichen mit der Gabe von Valsartan oder des Placebos höher. Demgegenüber war die Aktivierung der MSA unter Amlodipin etwas geringer ausgeprägt als unter den beiden anderen Substanzen, sodass die unter Ruhe beobachtete Exzitation der MSA unter Amlodipin während der Hyperinsulinämie nicht nachweisbar war. Möglicherweise lässt sich dieser Befund dadurch erklären, dass die vasodilatatorische Wirkung der hohen Insulinkonzentration die unterschiedlichen Effekte der Antihypertensiva auf den peripheren Widerstand nivelliert.

4.4 Plasmakonzentration von Angiotensin-II, Renin, Noradrenalin und Adrenalin

Diese Studie zeigte einen signifikanten Anstieg der Plasmakonzentrationen von Angiotensin-II und Renin unter der Gabe von Valsartan im Vergleich mit Amlodipin bzw. einem Placebo, der auch durch den hyperinsulinämen euglykämischen Clamp unbeeinflusst blieb.

Da Valsartan eine umfassende kompetitive Blockade der ANG-II-Rezeptoren bewirkt, kann es zum Ausfall der negativen Rückkopplungsmechanismen von ANG-II kommen. Daher kann es in der Niere zu einer vermehrten Renin-freisetzung aus juxtaglomerulären Zellen und daraus resultierend zu einer vermehrten Bildung von ANG-II kommen. Da die übrigen Wirkmechanismen von ANG-II jedoch ebenfalls gehemmt werden, hat diese reaktive Bildung von ANG-II nur eine geringe Auswirkung auf die antihypertensive Wirkung von ANG-II-Rezeptorblockern.

Eine vermehrte Ausschüttung von Renin kann auch auf eine gesteigerte Aktivität des SNS und ihrer Innervation von juxtaglomerulären Zellen zurückzuführen sein [Hackenthal, 1997]. Die nachweisbare Steigerung der sympathischen Aktivität im Muskelgefäßbett und die Steigerung der NoradrenalinKonzentration durch Amlodipin gingen jedoch nicht mit einer signifikant erhöhten Freisetzung von Renin und konsekutiv von Angiotensin einher.

Bei den Katecholaminen war unter Ruhebedingungen nur nach der Einnahme von Amlodipin eine signifikante Steigerung der Plasmakonzentration von Noradrenalin im Vergleich zur Placebobedingung zu beobachten. Valsartan hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Noradrenalkonzentration und beide Antihypertensiva waren unter Ruhebedingungen ohne Effekt auf die sympathomedulläre Aktivität.

Auch in der Phase der Hyperinsulinämie steigerte Amlodipin die Plasmakonzentration von Noradrenalin signifikant im Vergleich zur Placeboeinnahme, während die geringere Erhöhung des Katecholamins nach Valsartan nicht zu signifikanten Unterschieden gegenüber der Placeboeinnahme oder der Amlodipineinnahme führte.

Die Plasmakonzentrationen von Adrenalin wurden durch die Bedingungen des hyperinsulinämischen euglykämischen Clamps in allen drei Behandlungsintervallen signifikant gesteigert. Dieser Anstieg wurde durch die Einnahme des ANG II Blockers signifikant reduziert und zwar sowohl im Vergleich zu Amlodipin als auch im Vergleich zu der Placebobedingung.

Das bedeutet, dass Valsartan nur einen geringen direkten Einfluss auf die noradrenerge Neurotransmission der postsynaptischen sympathischen Nerven hat, so wie es auch aus der Ableitung der MSA zu schließen war. Dort war die MSA nicht verändert, was bei erniedrigtem Blutdruck für einen verschobenen Sollwert des Barorezeptorreflexes spricht. Die Bestimmung von Noradrenalin im venösen Blut erlaubt allerdings nur die Abschätzung des globalen Aktivierungszustand des sympathischen Nervensystems [Wallin et al., 1993], zu der verschiedene Äste des sympathischen Systems, die zu unterschiedlichen Organen ziehen, beitragen. Deswegen ist es auch nicht möglich aus dem Verhältnis des Noradrenalins zum gleichzeitig gemessenen Blutdruck Rückschlüsse auf die Barorezeptorfunktion zu schließen. Die Tatsache, dass die MSA unter Amlodipin nach der Hyperinsulinämie von der der anderen Substanzen nicht mehr unterschiedlich war, aber die Noradrenalinspiegel weiterhin erhöht, könnte darauf hinweisen, dass andere Bereiche der Katecholaminausschüttung wie z.B. das Splanchnikusgebiet auch unter diesen Bedingungen durch das Dihydropyridinderivat stärker angeregt werden als durch Valsartan.

Die Hyperinsulinämie der Studie wurde unter konstanten Blutzuckerwerten durchgeführt. Insulin hat somit auch in Abwesenheit hypoglykämischer Umstände

einen stimulierenden Einfluss auf die Adrenalinfreisetzung. Valsartan zeigte zu den Vergleichskollektiven einen signifikant geringeren Anstieg der Plasmakonzentration für Adrenalin bei Patienten mit primärer Hypertonie. Dies ist ein sehr interessanter Befund, der darauf hinweist, dass die Angiotensinblockade über ihren Effekt auf den Barorezeptorreflex hinaus auch direkt inhibitorisch auf den sympathomedullären Schenkel des sympathischen Systems wirken kann.

Unsere Ergebnisse für Valsartan werden unterstützt durch die Daten von Studien, welche den stimulierenden Effekt von Angiotensin II auf intrazerebrale sympathische Zentren und die periphere sympathomedulläre Aktivität untersuchten [Saavedra, 1992; Reid, 1992; Brasch et al., 1993]. Sowohl bei Untersuchungen an gesunden Probanden als auch im Tiermodell wurde gezeigt, dass ANG-II Rezeptorblocker einen durch Hypoglykämie induzierten gegenregulatorischen Anstieg der Katecholaminsekretion vermindern [Bumpus et al., 1980; Deiningner et al., 2001].

Jezova und Mitarbeiter zeigten, dass im Tiermodell verabreichte ANG-II Rezeptorblocker in die Ventrikelräume des Gehirns zu einem verminderten Anstieg der Plasmakonzentration von Adrenalin unter Stimulationstests führten [Jezova et al., 1998].

Dies lässt den Schluss zu, dass Angiotensin II zentrale stimulierende Effekte auf die stressinduzierte sympathomedulläre Aktivität hat, welche durch ANG-II Rezeptorblocker antagonisiert werden können.

Diese Eigenschaft könnten bei der Behandlung sekundärer Folgen eines primären Hypertonus von Bedeutung sein, da Patienten mit lang bestehendem Hypertonus eine Linksherzhypertrophie entwickeln, die mit einer gestörten Funktion des Barorezeptorreflexes und einer gesteigerten MSA einhergeht [Izzo und Taylor, 1999; Greenwood et al., 2001]. Ob die Linksherzhypertrophie durch ein Zurücksetzen des Sollwertes des Barorezeptorreflexes bei gleichzeitiger Normalisierung des Blutdruckes vermieden werden kann, ist zurzeit noch nicht belegt.

Baker und Mitarbeiter wiesen nach, dass ANG-II eine Schlüsselsubstanz in der Entstehung der Herzhypertrophie und diastolischer Dysfunktionen darstellt [Baker et al., 1992]. Aufgrund der selektiven Blockade von ANG-II-Rezeptoren durch Valsartan ist es möglich, dass solche Folgeerkrankungen durch eine rechtzeitige Therapie mit dieser Substanz vermieden werden können.

4.5 Mögliche Limitationen der Studie

Die Geschlechterverteilung des Probandenkollektivs war mit sechs Frauen und zwölf Männern unausgeglichen. Die MSA ist zwar von dem Geschlecht abhängig, da aber die Wirkungen von Amlodipin, Valsartan und eines Placebos bei jeder unserer Versuchspersonen intraindividuell untersucht worden ist hatte dies keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie [Ng et al., 1993; Matsukawa et al., 1998].

In einer Studie von Fagius und Wallin wiesen diese nach, dass die basale MSA mit zunehmendem Alter zwar geringfügig ansteigt, aber auch nach durchschnittlich zwölf Jahren noch bei den einzelnen Personen reproduzierbar ist [Fagius und Wallin, 1993]. Demzufolge ist der Altersanstieg der MSA bei unserem Beobachtungszeitraum einzelner Probanden von sechs bis sieben Wochen zu vernachlässigen.

Verschiedene Personen weisen bei der Aufzeichnung der muskulären sympathischen Aktivität stark unterschiedliche Ruhefrequenzen von 10 bis 90 Bursts pro 100 Herzschläge auf [Sundlof und Wallin, 1977]. Bei der Beobachtung der MSA einzelner Personen, ist diese jedoch über einen längeren Zeitraum reproduzierbar [Fagius und Wallin, 1983] und ohne Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse.

Bei dieser Untersuchung waren dem hyperinsulinämen euglykämischen Clamp weitere Stimulationstests vorangestellt. Der Reihenfolge nach führten wir einen Apnoe Versuch durch, ließen Unterdruck auf die untere Körperhälfte der Probanden wirken um orthostatische Gegenregulation zu provozieren und führten einen Eiswassertest durch. Diese Versuchsteile steigerten die MSA nur kurzfristig und waren in einem zeitlichen Abstand zum hyperinsulinämen Clamp durchgeführt worden, der eine Beeinflussung unwahrscheinlich macht.

Die Medikamenteneinnahme sollte von den Probanden täglich zur selben Uhrzeit erfolgen und an den Untersuchungstagen etwa 120 min vor dem verabredeten Termin. Da dieser Teil des Studienablaufes nicht kontrolliert werden konnte, sind einzelne Abweichungen möglich.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Studie wurde bei 18 Personen mit primärem Hypertonus die Wirkung des Angiotensin-II-Rezeptorblockers Valsartan auf die sympathische Nervenaktivität untersucht und mit der Wirkung von Amlodipin und eines Placebos unter Ruhebedingungen und während Hyperinsulinämie verglichen. Es wurden zudem die Änderungen der Herzfrequenz und der Plasmakonzentrationen von ANG-II, Renin, Noradrenalin und Adrenalin beobachtet.

Die Hyperinsulinämie führte zu einer äquivalenten Sympathoexzitation der MSA unter beiden Antihypertensiva, die sich nicht von der Placebobedingung unterschied. Das bedeutet, dass Angiotensin-II in der insulininduzierten Sympathoexzitation der postsynaptischen sympathischen Neurone keinen spezifischen Einfluss ausübt. Damit ist die insulininduzierte Sympathoexzitation postsynaptischer sympathischer Neurone von Angiotensin unabhängig.

Dem gegenüber ist die sympathomedulläre Aktivierung durch eine Hyperinsulinämie unter ANG-II-Blockade reduziert. Das zeigt, dass Valsartan tatsächlich für einen spezifischen Ast des sympathischen Systems bei Hypertonikern eine inhibitorische Wirkung entfaltet. Dies könnte auch pathophysiologische Bedeutung haben, was durch weitere klinische Studien untersucht werden sollte.

Der Calciumantagonist Amlodipin hat unter Ruhebedingungen einen sympathoexzitatorischen Einfluss auf postsynaptische sympathische Neurone, da sich eine erhöhte MSA, eine beschleunigte Herzfrequenz und erhöhte NoradrenalinKonzentrationen im Vergleich zu dem Angiotensin-II-Blocker Valsartan äußerte. Diese Unterschiede nivellierten sich mit Ausnahme der Herzfrequenz während der Hyperinsulinämie. Das bedeutet, dass die insulininduzierte Vasodilatation die Effekte der Calciumkanalblockade überspielt. Man kann spekulieren dass die Sympathoexzitation durch Calciumantagonisten in der Hyperinsulinämie keine so bedeutende Rolle spielt.

Somit konnte meine Studie an primären Hypertonikern zeigen, dass die zwei häufig in der Behandlung der Hypertonie eingesetzten Antihypertensiva Valsartan und Amlodipin unterschiedliche Effekte auf verschiedene Äste des sympathischen

Nervensystems unter Ruhebedingungen und unter einer Hyperinsulinämie aufweisen. Insbesondere die sympathomedulläre Hemmung durch Valsartan während der Hyperinsulinämie könnte einen substanzspezifischen Vorteil dieses Pharmakons in der Hypertonietherapie bedeuten.

6 Literaturverzeichnis

Abernethy DR, Schwarz JB: Calcium – antagonist drugs. N Eng J Med 341, 1447 – 1457 (1999)

Averill DB, Diz DI: Angiotensin peptides and baroreflex control of sympathetic outflow: Pathways and mechanisms of the medulla oblongata. Brain Res Bull 51, 119 – 128 (2000)

Baker KM, Booz GW, Dostal DE: Cardiac action of angiotensin II: Role of an intracardiac renin-angiotensin-system. Annu Rev Physiol 54, 227 - 241 (1992)

Bornstein SR, Chrousos GP: Adrenocorticotropin (ACTH) – and non – ACTH – mediated regulation of the adrenal cortex: neural and immune inputs. J Clin Endocrinol Metab 84, 1729 – 1736 (1999)

Brasch H, Sieroslowski L, Dominiak P: Angiotensin II increases norepinephrine release from atria by acting on angiotensin subtype 1 receptors. Hypertension 22, 699 – 704 (1993)

Bratusch – Marrain PR: Die euglykämische Insulin- und hyperglykämische Clamp – Technik. Infusionstherapie 11, 4 – 10 (1984)

Bumpus MF, Feuerstein G, Gutman Y, Khosla MC: Renin – angiotensin mediation of adrenal catecholamine secretion induced by hypoglycaemia in the cat. Br J Pharmacol 69, 201 – 205 (1980)

Contreras F, de la Parte MA, Cabrera J, Ospino N, Israili ZH, Velasco M: Role of angiotensin II AT1 receptor blockers in the treatment of arterial hypertension. Am J Ther 10, 401 – 408 (2003)

Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Foud-Tarazi F, Victor RG: Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 327, 1912 – 1918 (1992)

de Champlain J, Karas M, Nguyen P, Cartier P, Wistaff R, Toal CB, Nadeau R, Laroche P: Different effects of nifedipine and amlodipine on circulating catecholamine levels in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 16, 1357 – 1369 (1998)

Deininger E, Oltmanns KM, Wellhoener P, Fruehwald-Schultes B, Kern W, Heuer B, Dominiak P, Born J, Fehm HL, Peters A: Losartan attenuates symptomatic and hormonal responses to hypoglycaemia in humans. *Clin Pharmacol Ther* 70, 362 – 369 (2001)

Dotz C, Wallin BG, Fehm HL, Elam M: The stress hormone Adrenocorticotropin enhances sympathetic outflow to the muscle vascular bed in humans. *J Hypertens* 16, 195 – 201 (1998)

Eckberg DL, Sleight P: Human baroreflexes in health and disease. Clarendon Press Oxford, 327 – 345 (1992)

Eckberg DL: Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation* 96, 3224 – 3232 (1997)

Esler M, Jennings G, Korner P, Blombery P, Sacharias N, Leonard P: Measurement of total and organ-specific norepinephrine kinetics in humans. *Am J Physiol* 247, (Endocrinol. Metab 10) E21 – E28 (1984)

Fagius J, Wallin BG: Microneurographic evidence of excessive sympathetic outflow in the Guillain – Barre – Syndrom. *Brain* 106, 589 – 600 (1983)

Fagius J, Wallin BG: Long-term variability and reproducibility of resting human muscle nerve sympathetic activity at rest, as reassessed after a decade. *Clin Auton Res* 3, 201-205 (1993)

Fagius J: Sympathetic nerve activity in metabolic control – some basic concepts. *Acta Physiol Scand* 177, 337 – 343 (2003)

Ferrannini E, Mari A: How to measure insulin sensitivity. *Hypertension* 16, 895 – 906 (1998)

Gaudet E, Goodwin SJ, Head GA: Effects of central infusion of ANG-II and losartan on the cardiac baroreflex in rabbits. *Am J Physiol* 278, H558 - 566 (2000)

Gletsu N, Doan TN, Cole J, Sutliff RL, Bernstein KE: Angiotensin II-induced hypertension in mice caused an increase in insulin secretion. *Vascul Pharmacol* 42, 83 – 92 (2005)

Grassi G, Turri C, Dell'Oro R, Stella ML, Bolla GB, Mancia G: Effect of chronic angiotensin converting enzyme inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of the circulation in essential hypertension. *J Hypertens* 16, 1789 – 1796 (1998a)

Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G: Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 31, 68 – 72 (1998b)

Grassi G, Esler M: How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens* 17, 719 – 734 (1999)

Greenwood JP, Scott EM, Stoker JB, Mary DA: Hypertensive left ventricular hypertrophy: relation to peripheral sympathetic drive. *J Am Coll Cardiol* 38, 1711 - 1717 (2001)

Gudbjörnsdóttir S, Lönnroth P, Bergmann S, Wallin BG, Elam M: Sympathetic nerve activity and insulin in obese normotensive and hypertensive men. *Hypertension* 27, 276-280 (1996)

Hackenthal E: Antihypertensiva. In: Oberdisse E, Hackenthal E, Kuschinsky K: Pharmakologie und Toxikologie. 1. Aufl., 351 – 371, Springer, Berlin (1997)

Hagbarth KE, Vallbo AB: Pulse and respiratory grouping of sympathetic impulses in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand* 74, 96 – 108 (1968)

Hagbarth KE, Torebjörk HE, Wallin BG: Microelectrode explorations of human peripheral nerve. In: Dyck PJ, Thomas PK: *Peripheral neuropathy*. 3. Aufl., Band 1, 658 – 671, Saunders WB Co, Philadelphia (1993)

Hamada T, Watanabe M, Kaneda T, Ohtahara A, Kinugawa T, Hisatome I, Fujimoto Y, Yoshida A, Shigemasa C: Evaluation of changes in sympathetic nerve activity and heart rate in essential hypertensive patients induced by amlodipine and nifedipine. *J Hypertens* 16, 111 – 118 (1998)

Heesch CM, Crandall ME, Turbek JA: Converting enzyme inhibitors cause pressure-independent resetting of baroreflex control of sympathetic outflow. *Am J Physiol* 270, R 728 – 737 (1996)

Heise T, Magnusson K, Heinemann L, Sawicki PT: Insulin resistance and the effect of insulin on blood pressure in essential hypertension. *Hypertension* 32, 243 – 248 (1998)

Hornyak M, Cejnar M, Elam M, Matousek M, Wallin BG: Sympathetic nerve activity during sleep in man. *Brain* 114, 1281 – 1295 (1991)

Izzo JL jr, Taylor AA: The sympathetic nervous system and baroreflexes in hypertension and hypotension. *Curr Hypertens Rep* 1, 254 - 263 (1999)

Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CM, Johnston CI, Cooper ME: Why blockade of the rennin – angiotensin system reduces the incidence of new – onset diabetes. *J Hypertens* 23, 463 – 473 (2005)

Jezova D, Ochedalski T, Kiss A, Aguilera G: Brain angiotensin II modulates sympathoadrenal and hypothalamic pituitary adrenocortical activation during stress. *J Neuroendocrinol* 10, 67 – 72 (1998)

Johansson M, Elam M, Rundqvist B, Eisenhofer G, Herlitz H, Lambert G, Friberg P: Increased sympathetic nerve activity in renovascular hypertension. *Circulation* 99, 2537 – 2542 (1999)

Juan CC, Chien Y, Wu LY, Yang WM, Chang CL, Lai YH, Ho PH, Kwok CF, Ho LT: Angiotensin II enhances insulin sensitivity in vitro and in vivo. *Endocrinology* 146, 2246 – 2254 (2005)

Karow T, Lang-Roth R: ACE-Hemmer. In: Karow T, Lang-Roth R: *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 12. Aufl., 2. Kap., 98 – 107, Thomas Karow, Pulheim, Deutschland (2004)

Klein IH, Ligtenberg G, Oey PL, Koomans HA, Blankestijn PJ: Enalapril and losartan reduce sympathetic hyperactivity in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 14, 425 – 430, (2003)

Kumagai K, Reid IA: Angiotensin II exerts differential actions on renal nerve activity and heart rate. *Hypertension* 24, 451 – 456 (1994)

Landsberg L, Young JB: Physiologie und Pharmakologie des vegetativen Nervensystems. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JB, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL: *Harrisons Innere Medizin*. 14. Aufl., Bd. 1, Teil 4, 512 – 526, Mc Graw – Hill International, Berkshire, England (1999)

Ligtenberg G, Blankestijn PJ, Oey PL, Klein IH, Dijkhorst-Oei LT, Boomsma F, Wieneke GH, van Huffelen AC, Koomans HA: Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 340, 1321 – 1328 (1999)

Lindqvist M, Kahan T, Melcher A, Hjemdahl P: Acute and chronic calcium antagonist treatment elevates sympathetic activity in primary hypertension. *Hypertension* 24, 287 - 296 (1994)

Majewski H, Hedler L, Schurr C, Starke K: Modulation of noradrenaline release in the pithed rabbit: a role for angiotensin II. *J Cardiovasc Pharmacol* 6, 888-896 (1984)

Mancia G, Saino A, Grassi G: Interactions between the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system. In: Laragh J, Brenner B: *Hypertension - Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 1. Aufl., 399 – 407, Raven Press, New York (1995)

Matsukawa T, Mano T, Gotoh E, Ishii M: Elevated sympathetic nerve activity in patients with accelerated essential hypertension. *J Clin Invest* 92, 25 – 28 (1993)

Matsukawa T, Sugiyama Y, Watanabe T, Kobayashi F, Mano T: Gender difference in age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Am J Physiol* 275, R1600 - R1604 (1998)

Minami J, Ishimitsu T, Kawano Y, Matsuoka H: Effects of amlodipine and nifedipine retard on autonomic nerve activity in hypertensive patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 25, 572 – 576 (1998)

Moan A, Risanger T, Eide I, Kjeldsen SE: The effect of angiotensin II receptor blockade on insulin sensitivity and sympathetic nervous system activity in primary hypertension. *Blood Press* 3, 185 – 188 (1994)

Moskowitz M: Diseases of the autonomic nervous system. *Clin Endocrinol Metab* 6, 77 (1977)

Muntzel MS, Anderson EA, Johnson AK, Mark AL: Mechanisms of insulin action on sympathetic nerve activity. *Clin Exp Hypertens* 17, 39 – 50 (1995)

Ng AV, Callister R, Johnson DG, Seals DR: Age and gender influence muscle nerve activity at rest in healthy humans. *Hypertension* 21, 498 – 503 (1993)

Oberdisse E: Pharmaka mit Wirkung auf den glatten Muskel. In: Oberdisse E, Hackenthal E, Kuschinsky K: *Pharmakologie und Toxikologie*. 1. Aufl., 269 – 279, Springer, Berlin (1997)

Patiag D, Qu X, Gray S, Idris I, Wilkes M, Seale JP, Donnelly R: Possible interactions between angiotensin II and insulin: effects on glucose and lipid metabolism in vivo and in vitro. *J Endocrinol* 167, 525 – 531 (2000)

Paul M: Das Renin – Angiotensin – System als Grundlage für Hypertonie und koronare Herzkrankheit – Rolle genetischer Faktoren. *Zschr f Kardiologie* 89, Nummer 4, 264 – 268 (2000)

Reid IA: Interactions between ANG-II, sympathetic nervous system and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am J Physiol* 262, E763 – E778 (1992)

Rongen GA, Brooks SC, Ando S, Dajani HR, Abramson BL, Floras JS: Neural and hypotensive effects of angiotensin II receptor blockade. *Hypertension* 31, 378 – 383 (1998)

Rudas L, Crossman AA, Morillo CA, Halliwill JA, Tahvanainen KUO, Kuusel TA, Eckberg DL: Human sympathetic and vagal baroreflex responses to sequential nitroprusside and phenylephrine. *Am J Physiol* 276, H1691 – 1698 (1999)

Saavedra JM: Brain and pituitary angiotensin. *Endocr Rev* 13, 329 – 380 (1992)

Sasaguri M, Matsumoto N, Noda K, Koga M, Kinoshita A, Ideishi M, Arakawa K: Amlodipine lowers blood pressure without increasing sympathetic activity or activating the renin-angiotensin system in patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 53, 197 – 201 (1997)

Scheen AJ: Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin – Angiotensin system. *Drugs* 64, 2537 – 2565 (2004)

Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K: Vegetatives Nervensystem. In: Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K: *Anatomie*. 5. Aufl., 197 – 203, Springer, Berlin (1995a)

Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K: Organe des Kreislaufs. In: Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K: *Anatomie*. 5. Aufl., 520 – 522, Springer, Berlin (1995b)

Smyth HS, Sleight P, Pickering GW: Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res* 24, 109 - 121 (1969)

Spence JD, Munoz C, Huff MW, Tokmakjian S: Effect of amlodipine on hemodynamic and endocrine responses to mental stress. *Am J Hypertens* 13, 518 – 522 (2000)

Spraul M, Ravussin E, Fontvieille AM, Rising R, Larson DE, Anderson EA: Reduced sympathetic nervous activity: a potential mechanism predisposing to body weight gain. *J Clin Invest* 92, 1730 – 1735 (1993)

Spraul M, Ravussin E, Baron AD: Lack of relationship between muscle sympathetic nerve activity and skeletal muscle vasodilation in response to insulin infusion. *Diabetologia* 39, 91 – 96 (1996)

Struck J, Muck P, Trübger D, Handrock R, Weidinger G, Dendorfer A, Dodt C: Effects of selective angiotensin II receptor blockade on sympathetic nerve activity in primary hypertensive subjects. *J Hypertens* 20, 1143 – 149 (2002)

Sundlof G, Wallin BG: The variability of muscle nerve sympathetic activity in resting recumbent man. *J Physiol London* 272, 383 – 397 (1977)

Tian H, Ma A, Li C, Cheng M, Bai L, Liu H: Correlative factors of insulin resistance in essential hypertension. *Hypertens Res* 23, 265 – 270 (2000)

Vallbo AB, Hagbarth KE, Torebjork HE, Wallin BG: Somatosensory, proprioceptive and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol Rev* 59, 919 – 957 (1979)

Victor RG, Leimbach WN, Seals DR, Wallin BG, Mark AL: Effects of the cold pressure test on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension* 9, 429 – 436 (1987)

Wallin BG, Fagius J: Peripheral sympathetic neural activation in conscious humans. *Ann Rev Physiol* 50, 565 – 576 (1988)

Wallin BG: Intraneural recording of normal and abnormal sympathetic activity in man. In: Bannister R: *Autonomic Failure*. 2. Aufl., 177 – 184, Medical Publications, Oxford (1989)

Wallin BG, Esler M, Dorward P, Eisenhofer G, Ferrier C, Westerman R, Jennings G: Simultaneous measurements of cardiac noradrenaline spillover and sympathetic outflow to skeletal muscle in humans. *J Physiol London* 453, 45 – 58 (1992)

Wallin BG, Kunimoto MM, Sellgren J: Possible genetic influence on the strength of human muscle nerve sympathetic activity at rest. *Hypertension* 22, 282 – 284 (1993)

Wallin BG, Thompson JM, Jennings GL, Esler MD: Renal noradrenaline spillover correlates with muscle sympathetic activity in human. *J Physiol London* 491, 881 – 887 (1996)

Weber F, Brodde OE, Anlauf M, Bock KD: Subclassification of human beta – adrenergic receptors mediating renin release. *Clin Exp Hypertens A* 5, 225 – 238 (1983)

Wuttke W: Endokrinologie – Die Hormone des Nebennierenmarks. In Schmidt RF, Thews G: *Physiologie des Menschen*. 24.Aufl., Kap.17.8, 418 – 420 (1990)

Xu L, Brooks VL: Sodium intake, angiotensin II receptor blockade, and baroreflex function in conscious rats. *Hypertension* 29, 450 - 457 (1997)

Young JB, Landsberg L: Effect of concomitant fasting and cold exposure on sympathoadrenal activity in rats. *Am J Physiol* 30, 421 – 424 (1981)

7 Anhang

Ausschlusskriterien:

- mögliche Schwangerschaft sowie Stillzeit
- bekannter Herzfehler oder Herzsymptomatik innerhalb der letzten 6 Monate
- AV-Block II. oder III. Grades
- Zeichen eines Myokardinfarktes oder eines zerebrovaskulären Insultes innerhalb der letzten 3 Monate
- Angina-pectoris-Beschwerden
- klinisch relevante Arrhythmien
- Zeichen eines malignen Hypertonus
- Zeichen einer hypertensiven Enzephalopathie
- Keith Wegener Grad III oder IV (hypertensive Retinopathie)
- sekundärer Hypertonus (z.B. Hyperaldosteronismus, Phäochromozytom, Nierenarterienstenose)
- wiederholte pathologische Laborparameter GOT und GPT
- Zeichen einer hepatischen Enzephalopathie
- Ösophagusvarizen oder portocavaler Shunt
- Dialyse, deutliche Erhöhung des Serumcreatinins, nephrotisches Syndrom oder Hypokaliämie (unter 3,5 mmol/l)
- unzureichend eingestellter Diabetes mellitus (Nüchternblutzuckerwerte über 200 mg/dl)
- Polyneuropathie, Peroneusparese, Faszikulationen der untersuchten Muskeln
- Gastrointestinale Erkrankungen wie Gastro- und Duodenalulzera innerhalb der letzten 3 Monate
- Zustand nach Operationen am Gastrointestinaltrakt
- Erkrankungen, die die Medikamentenaufnahme beeinflussen können
- Klinisch relevante Allergien (inklusive Asthma, Medikamentenallergien)
- Autoimmunkrankheiten (z.B. Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis, Glomerulonephritis)
- Unverträglichkeit der in der Studie verabreichten Stoffe

- maligne neoplastische Erkrankungen innerhalb der letzten 5 Jahre, wie Leukämie, Lymphom (Ausnahme: Basaliom)
- Alkohol- oder Drogenmißbrauch innerhalb der letzten 2 Jahre

Hauptprotokoll

Datum :

Probandeninitialien - Nummer - Tag (A-C) :

Geburtstag :

Durchmesser Taille : cm Hüfte : cm

Zeit	Ereignis	Ergebnis / Bemerkung
nach Versuchsuhr		
		MSA (re./li.):.....
	I. BE	
	Start HRV-Messung	HRV-Uhr:.....
	Start Computeraufzeichnung	
	RR Messung & Fina-Press kalibr.	RR:..... P:.....
		RR:..... P:.....
		RR:..... P:.....
	Fina-Press	RR:.....
	Insp. Apneu	Dauer :..... (Min.:Sek.)
	Beginn Ruhephase (3 Min.)	
	Beginn baseline Messung (5 Min.)	
	Ende	
	II. BE (1)	
	Beginn LBNP (insges. 10 Min.)	
	Beginn Messung (letzten 5 Min.)	
	Ende	
	III. BE (2)	
	Beginn Ruhephase (3 Min.)	
	Ende	
	IV. BE (3)	
	Beginn Baseline (2 Min.)	
	Ende	

Proband :

Zeit	Ereignis	Ergebnis / Bemerkung
	Beginn cold pressure	
	(insg. 1,5 Min./ Messung letzte 30 Sek.)	
	Ende	
	V. BE (4)	
	Ruhephase (10 Min.)	
	Ende	
	Beginn baseline Messung (5 Min.)	
	Ende	
	VI. BE (5) mit K^+ & 2. Braunüle	
	Beginn Clamp (60 Min.)	
	VII. BE (6) mit K^+ (nach 25 Min.)	
	Beginn 1. Messung	
	(nach 30 Min./ 5 Min. lang)	
	Ende	
	Beginn 2. Messung	
	(nach 55 Min./ 5 Min. lang)	
	Ende - Clamp	
	8. BE (VII) mit K^+	
	RR Messung & Fina Press kalibr.	RR:..... P:.....
		RR:..... P:.....
		RR:..... P:.....
	Fina-Press	RR:.....
	Computeraufzeichnung Ende	
	Ende HRV-Messung	HRV-Uhr :.....

8 Danksagung

Zum Abschluss meiner Arbeit möchte ich mich bei meinem Doktorvater Professor Dr. med. C. Dodt herzlich für das Thema meiner Doktorarbeit und für das Ermöglichen dieser Arbeit bedanken.

Ein weiterer Dank gebührt an dieser Stelle meiner Frau Anne und meinen Kindern Ronja, Erik und Linda, die mir die Zeit und die notwendige Unterstützung gaben, sowie der gesamten Familie aus selbigem Grund.

Außerdem möchte ich mich bei Jan Struck und Philip Muck für Ihre tatkräftige Hilfe bedanken. Die gemeinsamen Tage im Labor werden mir immer im Gedächtnis bleiben.

Ich bedanke mich ganz herzlich bei allen Probanden, die geduldig an dieser Studie teilgenommen haben.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name	Daniel Sebastian Trübger
Geburtsdatum	22. August 1972 in Hamburg
Familienstand	verheiratet mit der Ärztin Dr. med. Anne Trübger
Kinder	Ronja geb. 03. August 2000 Erik geb. 25. April 2003 Linda geb. 01. Mai 2006

Schulbesuche:

1979 – 1983	Grundschule Bad Schwartau
1983 – 1989	Realschule Bad Schwartau
1989 – 1992	Kreisberufsschule, Eutin
Juni 1992	Allgemeine Hochschulreife

Studium:

Oktober 1994 – November 2001	Studium an der Medizinischen Universität zu Lübeck
September 1996	Physikum
April 1998	1. Staatsexamen
März 2000	2. Staatsexamen
August 2000 – Juli 2001	Praktisches Jahr
November 2001	3. Staatsexamen
Oktober 2002 – März 2006	Studium der Zahnmedizin an der Universität Hamburg
März 2006	Staatsexamen Zahnmedizin
Seit Januar 2002	Tätig als Assistenzarzt in der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig - Holstein, Campus Lübeck

Lübeck, den 31. Januar 2007

Daniel Trübger