

Aus der Medizinischen Klinik I  
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. H. Lehnert

**Einfluss selektiver Blockade von Angiotensin II Rezeptoren  
auf die muskuläre sympathische Nervenaktivität  
bei Menschen mit primärer Hypertonie**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

Vorgelegt von  
Philip Martin Muck  
aus Lübeck

Lübeck 2008

Lübeck 2008

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

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Dendorfer

Tag der mündlichen Prüfung: 25.03.2009

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 25.03.2009

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Das sympathische Nervensystem (SNS) und seine Funktion in der Kreislaufregulation</b>	<b>3</b>
1.1.1	Kreislaufregulationszentren	3
1.1.2	Sympathische Bahnen	4
1.1.3	Katecholamine als Vermittler sympathischer Nervenaktivität	4
1.1.4	Sympathikuswirkung auf das Herz	5
1.1.5	Sympathische Regulation der Gefäßweite	5
1.1.6	Der Barorezeptorreflex	5
<b>1.2</b>	<b>Methoden zur Messung der Aktivität des SNS</b>	<b>7</b>
1.2.1	Erfassung der Effektororganantwort	7
<b>1.3</b>	<b>Mikroneurographie sympathischer Nervenaktivität</b>	<b>8</b>
1.3.1	Methodik	8
1.3.2	Muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSNA)	9
<b>1.4</b>	<b>Exzitatorische Stimuli der MSNA</b>	<b>10</b>
1.4.1	Low body negative pressure (LBNP) Versuch	10
1.4.2	Eiswassertest	10
<b>1.5</b>	<b>Das Renin-Angiotensin-System (RAS)</b>	<b>11</b>
1.5.1	Funktionen des „renalen RAS“	11
1.5.2	Einfluss von Angiotensin II auf das SNS	11
<b>1.6</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>PROBANDEN UND METHODEN</b>	<b>14</b>
<b>2.1</b>	<b>Probanden</b>	<b>14</b>

<b>2.2</b>	<b>Studien-Medikamenteneinnahme</b>	<b>16</b>
<b>2.3</b>	<b>Versuchsaufbau</b>	<b>17</b>
2.3.1	Vorbereitung der Probanden	17
2.3.2	Erfassung von EKG, Blutdruck und Atmungskurve	17
<b>2.4</b>	<b>Messung der MSNA und Signalaufzeichnung</b>	<b>18</b>
2.4.1	Lokalisation des Verlaufes des Nervus peroneus superficialis	18
2.4.2	Ableitung der MSNA über Mikroelektroden	18
2.4.3	Signalaufbereitung und simultane Aufzeichnung von MSNA, EKG, Blutdruck und Atmung	20
<b>2.5</b>	<b>Ablauf eines Untersuchungstages</b>	<b>21</b>
<b>2.6</b>	<b>Exzitatorische Stimuli der MSNA</b>	<b>22</b>
2.6.1	Lower body negative pressure (LBNP) Versuch	22
2.6.2	Eiswassertest	22
<b>2.7</b>	<b>Bestimmung der Blutparameter</b>	<b>23</b>
2.7.1	Blutentnahmen	23
2.7.2	Messung der Plasmakonzentrationen von Angiotensin II und Renin	24
<b>2.8</b>	<b>Datenanalyse und Statistik</b>	<b>25</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>26</b>
<b>3.1</b>	<b>Einfluss von Valsartan und Amlodipin auf den Blutkreislauf, das RAS und die MSNA</b>	<b>26</b>
3.1.1	Blutdruck	26
3.1.2	Herzfrequenz	28
3.1.3	Renin und Angiotensin II	29
3.1.4	Muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSNA)	30

<b>3.2</b>	<b>Effekte von Valsartan und Amlodipin unter Sympathoexzitation</b>	<b>32</b>
3.2.1	Blutdruck	32
3.2.2	Herzfrequenz	33
3.2.3	Renin und Angiotensin II	34
3.2.4	Muskuläre sympathische Nervenaktivität	35
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>38</b>
<b>4.1</b>	<b>Einfluss von Amlodipin und Valsartan auf das kardiovaskuläre System und die MSNA unter Ruhebedingungen</b>	<b>39</b>
<b>4.2</b>	<b>Effekte der Studienmedikation auf die Blutdruckregulation und die MSNA während sympathoexzitatorischer Tests</b>	<b>42</b>
<b>4.3</b>	<b>Wirkung von selektiver Blockade der Angiotensin II - Rezeptoren und sympathoexzitatorischer Manöver auf das RAS</b>	<b>44</b>
<b>4.4</b>	<b>Klinische Bedeutung</b>	<b>45</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>46</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>48</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG</b>	<b>54</b>
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>58</b>
<b>9</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>59</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-Konvertase-Enzym (angiotensin-converting enzyme)
ANG	Angiotensin
ANOVA	analysis of variance
AT <sub>1</sub>	Angiotensin II – Rezeptor Subtyp 1
EKG	Elektrokardiogramm
HS	Herzschläge
LBNP	Low Body Negativ Pressure
MSNA	muskuläre sympathische Nervenaktivität
NNM	Nebennierenmark
NTS	Nucleus tractus solitarii
RAS	Renin-Angiotensin-System
SEM	Standardfehler der Mittelwerte (standard error of mean)
SNS	sympathisches Nervensystem
SSNA	sympathische Hautnervenaktivität (skin sympathetic nerve activity)
Tab.	Tabelle
vs	versus

# 1 EINLEITUNG

Das sympathische Nervensystem (SNS) und das Renin-Angiotensin-System (RAS) spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation des Blutdruckes und könnten maßgeblich an der Entstehung der primären arteriellen Hypertonie beteiligt sein.

Beide Systeme arbeiten nicht unabhängig voneinander. Angiotensin (ANG) II wirkt in unterschiedlichen Ebenen stimulierend auf das SNS. So steigert es die zentralnervöse sympathische Aktivität, erregt sympathische Ganglien und das Nebennierenmark und unterstützt die Signalübertragung an sympathischen Nervenendigungen. Umgekehrt führt eine Stimulation der renalen sympathischen Innervierung direkt über  $\beta_1$ -Adrenozeptoren zu einer Steigerung der Reninsekretion und damit zur Aktivierung des RAS.

Neue Studien weisen darauf hin, dass eine gesteigerte Aktivität des RAS die sympathische Nervenaktivität des Muskelgefäßbettes erregen und somit eine Hypertonie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz verursachen (Ligtenberg et al., 1999). Folglich konnten diese Patienten erfolgreich mit Hemmung des Angiotensin-Konvertase-Enzyms (angiotensin-converting enzyme, ACE) (Ligtenberg et al., 1999) oder ANG II-Rezeptorblockade behandelt werden (Klein et al., 2000).

Ob eine gestörte Interaktion des RAS und des SNS auch für die Entstehung der primären Hypertonie verantwortlich ist, ist derzeit weitestgehend ungeklärt, zumal die periphere Aktivität des RAS bei diesen Patienten nicht eindeutig erhöht ist (Kaplan, 1977). Möglicherweise spielt hier der zentralnervöse Einfluss des ANG II auf das SNS die entscheidende Rolle: Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass ANG II die Baroreflexzentren der Medulla oblongata direkt beeinflusst (Averill et al., 2000). Dagegen hemmte die zentralnervöse Blockade von ANG II Rezeptoren bei Tieren die gegenregulatorischen Antworten von Herzfrequenz und sympathischer Nervenaktivität und führte so zur Senkung des Blutdruckes (Heesch et al., 1996; Xu et al., 1997; Gaudet et al., 2000).

Demzufolge könnte die primäre Hypertonie auf ein Überwiegen von medullärem ANG II zurückzuführen sein, dass den Sollwert des Baroreflexes auf einen höheren Blutdrucklevel setzt. Unter dieser Annahme senkt die ACE Hemmung den Sollwert des Blutdruckregelkreises wieder auf ein niedrigeres Niveau bei Menschen mit primärer

Hypertonie (Grassi et al., 1998) und mit chronischer Niereninsuffizienz (Ligtenberg et al., 1999).

Allerdings wirken ACE-Hemmer nicht ausschließlich auf das RAS, sondern vermindern z.B. auch die Freisetzung von Bradykinin (Erdos, 1977). Dieser Effekt scheint für die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern entscheidend zu sein (Gainer et al., 1998). Außerdem ist bekannt, dass Bradykinin eine zentralnervöse Wirkung auf die sympathische Nervenaktivität hat (Quadri et al., 1999). Daher bleibt der spezifische Einfluss von ANG II auf das zentrale SNS bei Menschen mit primärer Hypertonie unklar.

Die vorliegende Arbeit untersucht daher den Einfluss des hochselektiven ANG II-Rezeptorblockers Valsartan auf das SNS mittels Aufzeichnung der muskulären sympathischen Nervenaktivität (MSNA) sowie hämodynamischer Parameter (Herzfrequenz, Blutdruck) und auf das RAS mittels Plasmaspiegelbestimmungen (Renin, ANG II).

Um den direkten zentralnervösen Effekt der ANG II-Rezeptorblockade von dem indirekten peripheren vasodilatatorischen, und damit blutdrucksenkenden, Einfluss auf das SNS differenzieren zu können, werden die Ergebnisse mit dem Effekt von Amlodipin verglichen, das den totalen peripheren Gefäßwiderstand durch direkte Vasodilatation senkt (Abernethy et al., 1999).



## **1.1 Das sympathische Nervensystem (SNS) und seine Funktion in der Kreislaufregulation**

Das vegetative Nervensystem wird zentralnervös gesteuert und dient der neuronalen Kontrolle der Homöostase, um dem Körper eine adäquate Reaktion auf die unterschiedlichsten Lebenssituationen zu ermöglichen. Da diese Prozesse weitestgehend unbewusst ablaufen, wird es auch als das autonome Nervensystem bezeichnet. Man unterteilt es in das meist antagonistisch wirkende sympathische und parasympathische Nervensystem. Während das SNS den Organismus grob umschrieben in Alarmbereitschaft im Sinne einer Angriffs-, Flucht-, Verteidigungsreaktion versetzt, vermittelt der Parasympathikus den Erholungszustand und die Verdauung.

Da das SNS eine direkte und blutdrucksteigernde Wirkung auf das kardiovaskuläre System hat und sofort auf eine spontane Änderung des systemischen Blutdruckes zu reagieren vermag, nimmt es eine zentrale Rolle bei der Pathogenese der primären Hypertonie ein.

### **1.1.1 Kreislaufregulationszentren**

Mehrere Populationen kreislaufregulierender Neurone liegen in der *Formatio reticularis* der *Medulla oblongata* und den bulbären Abschnitten der *Pons*. Sie halten unter Ruhebedingungen einen konstanten Blutdruck aufrecht.

Die tonische Aktivität der sympathischen präganglionären Neurone im Seitenhorn des Rückenmarks geht von Neuronen der rostralen venterolateralen *Medulla oblongata* aus, die an der Steuerung der Hämodynamik beteiligt sind. Diese werden wiederum durch einen polysynaptischen Weg durch Neurone im *Nucleus tractus solitarii* (NTS) inhibiert. Die anderen Afferenzen aktivieren die Neurone der rostralen venterolateralen *Medulla*. Hierzu zählen spinale Afferenzen von Mechanorezeptoren, Nozizeptoren, arteriellen Chemorezeptoren sowie Zuströme aus den benachbarten medullären respiratorischen Neuronen und aus höheren Arealen des zentralen Nervensystems.

Der Hypothalamus beeinflusst ständig die Aktivität der medullären kreislaufsteuernden Nervenzellen. Zusätzlich vermittelt er komplexe vegetative Allgemeinreaktionen im Sinne der genannten Angriffs-, Flucht-, Verteidigungsreaktion. Die Integration dieser Programme erfolgt vermutlich im limbischen System.

Schließlich finden sich zahlreiche kortikale Areale von denen bei Reizung Reaktionen des kardiovaskulären Systems ausgelöst werden können. So kann bei Stimulation der motorischen Rindengebiete eine Durchblutungssteigerung des entsprechenden somatisch innervierten Muskels auftreten. Diese Form der vegetativen Mitinnervation wird auch als Erwartungs- oder Startreaktion bezeichnet.

### **1.1.2 Sympathische Bahnen**

Die kreislaufregulierenden Neurone der rostralen venterolateralen Medulla oblongata erreichen über den Tractus intermediolateralis des Rückenmarks die sympathischen präganglionären Neurone, deren Zellkörper in der intermediären Zone des thorakolumbalen Rückenmarks liegen. Ihre myelinisierten Axone verlassen das Rückenmark über die Vorderwurzeln und die Rami communicantes albi. Von dort aus ziehen sie zu den bilateralen paravertebralen Ganglien und zu den unpaaren prävertebralen Bauchganglien. Die paravertebralen Ganglien erstrecken sich beidseits der Wirbelsäule als Grenzstränge von der Hirnbasis bis zum Os sacrum. Hier werden die Signale auf die postganglionären sympathischen Neurone synaptisch umgeschaltet. Der Neurotransmitter ist Acetylcholin. Die unmyelinisierten postganglionären Axone ziehen aus dem Grenzstrang einerseits über Rami communicantes grisei zu den Effektororganen (z.B. das Muskelgefäßbett) des Rumpfes und der Extremitäten, andererseits über bestimmte Nerven zu den Organen im Kopfbereich sowie im Brust-, Bauch- und Beckenraum. Von den Bauchganglien aus erreichen die Fasern die Bauch- und Beckenorgane über Nervenplexus oder spezielle Nerven.

### **1.1.3 Katecholamine als Vermittler sympathischer Nervenaktivität**

Noradrenalin dient nicht nur als Neurotransmitter sympathischer postganglionärer Neurone auf die Effektororgane.

Die Zellen des Nebennierenmarks (NNM) entsprechen entwicklungsgeschichtlich den sympathischen postganglionären Neuronen. Beide entstehen aus den Sympathikoblasten der Neuralleiste. Somit kann das Nebennierenmark als sympathisches Ganglion angesehen werden. Es wird folglich direkt durch präganglionäre Neurone innerviert. Der Transmitter ist auch hier Acetylcholin, der postsynaptisch zur Freisetzung von Adrenalin sowie Noradrenalin im Verhältnis 4:1 in die Blutbahn führt. Sympathische Signale werden direkt in hormonelle Aktivität umgesetzt.

Diese Katecholamine vermitteln ihre Wirkung an ihren Zielorganen über spezielle Rezeptoren, den Adrenozeptoren.

#### **1.1.4 Sympathikuswirkung auf das Herz**

Die Innervierung des Herzens durch den Sympathikus geht vom thorakalen Rückenmark aus. Die präganglionären Axone ziehen überwiegend zum Ganglion stellatum. Von dort aus ziehen die postganglionären Fasern über die Nervi cardiaci zum Sinusknoten des Herzens. Die präsynaptische Ausschüttung von Noradrenalin führt zu einem Anstieg der Herzfrequenz.

Im Blut zirkulierendes Adrenalin aus dem NNM bewirkt über die kardialen  $\beta_1$ -Adrenozeptoren die Erhöhung der Herzfrequenz, die Kontraktilitätssteigerung des Myokards sowie die schnellere Überleitung im Reizleitungssystem des Herzens.

#### **1.1.5 Sympathische Regulation der Gefäßweite**

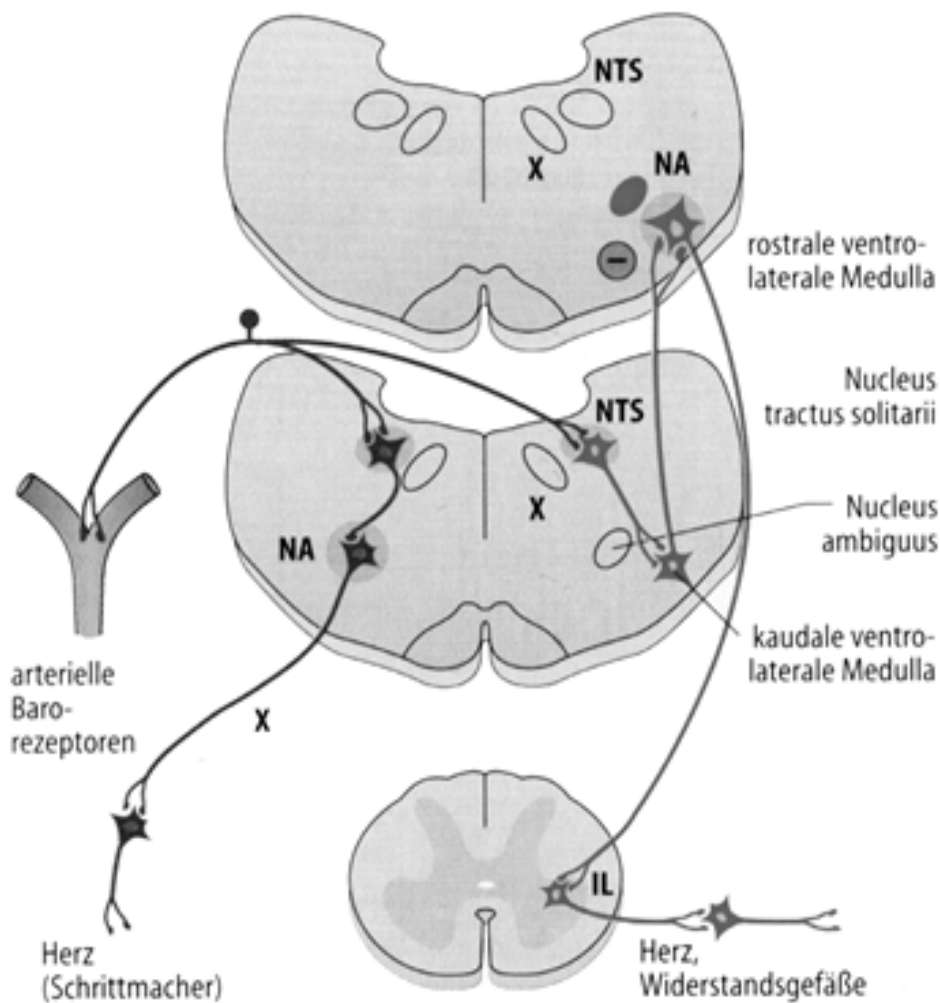
Auch die Regulation des vaskulären Systems durch das SNS geschieht auf zweierlei Weise: durch direkte Innervation und mittels humoraler Katecholamine.

Die postganglionären Axone enden in der Gefäßwand und setzen mit einer Ruheentladungsfrequenz von etwa zwei Impulsen pro Sekunde Noradrenalin als Transmitter frei. Dies führt über adrenerge  $\alpha_1$ -Rezeptoren zur Vasokonstriktion.

Im systemischem Kreislauf befindliches Adrenalin aus dem NNM führt in geringer Konzentration aufgrund seiner hohen Affinität zu  $\beta_2$ -Rezeptoren zu einer Vasodilatation. Erst in höheren Konzentrationen wirkt es wie Noradrenalin über  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren gefäßverengend.

#### **1.1.6 Der Barorezeptorreflex**

Die Steuerung des Blutdruckes durch das SNS unterliegt einem Regelkreis. Als Sensoren fungieren arterielle Pressorezeptoren im Sinus caroticus und im Aortenbogen. Sie senden ihre Signale über den Nervus glossopharyngeus zum NTS in der Medulla oblongata. Die NTS-Neurone projizieren zu Interneuronen in der kaudalen ventrolateralen Medulla. Die Interneurone hemmen wiederum das Kreislaufzentrum in der rostralen ventrolateralen Medulla, das zu den präganglionären Neuronen des Rückenmarks projiziert. Der inhibierende Transmitter ist  $\gamma$ -amino-Buttersäure.



**Abb. 1:** Die Bahnen des Barorezeptorreflexes. IL, Nucleus intermediolateralis; NA, Nucleus ambiguus; X, Nucleus dorsalis nervi vagi; NTS, Nucleus tractus solitarii. Nach Guyenet, 1990.

Vom Rückenmark aus gelangen die Impulse über den bereits beschriebenen Weg zum Sinusknoten des Herzens und zum Gefäßmuskelbett. Parallel werden parasymphatische Neurone des Nervus vagus im Nucleus ambiguus über polysynaptische Wege mitinnerviert (siehe Abb.1).

So kann innerhalb kurzer Zeit die Herzfrequenz und der periphere Widerstand verändert werden, um den Blutdruck rasch an die jeweiligen Erfordernisse anzupassen.

## **1.2 Methoden zur Messung der Aktivität des SNS**

Die Quantifizierung der sympathischen Nervenaktivität des Menschen wird dadurch erschwert, dass dessen Neurone sich überwiegend einer direkten Untersuchung entziehen. Daher bedient man sich oftmals indirekter Messverfahren.

### **1.2.1 Erfassung der Effektororganantwort**

Die Änderung der Herzfrequenz oder der Hautleitfähigkeit sind Beispiele zur indirekten Messung der Aktivität des SNS. Diese Verfahren zeigen leider entscheidende Nachteile. Sie bieten einerseits meist eine geringe intraindividuelle Reproduzierbarkeit der Messergebnisse, andererseits besteht keine sichere Korrelation zu verschiedenen Stimulationsmanövern sowie zur direkt mikroneurographisch abgeleiteten sympathischen Nervenaktivität. Dies liegt nicht zuletzt daran, dass die Effektororgane zusätzlich durch andere Mechanismen, wie Parasympathikus und Hormone, beeinflusst werden.

Die Herzratenvariabilität, d.h. die Erfassung zyklischer Schwankungen der Herzfrequenz mittels Spektralanalyse und Zuordnung zu bestimmten Frequenzbändern, ist eine nicht invasive Methode zur Bestimmung sympathischer Effekte auf das Herz. Allerdings lässt sie keine direkten Rückschlüsse auf die Aktivität sympathischer Nerven zu, da in mehreren klinischen Studien keine verlässliche Korrelation zwischen Herzratenvariabilität und der kardialen Noradrenalinfreisetzung nachgewiesen werden konnte (Grassi et al., 1999)

### **1.3 Mikroneurographie sympathischer Nervenaktivität**

Die Mikroneurographie beim Menschen etablierte sich in den 70er Jahren. Die Messung der elektrischen Impulse postganglionärer sympathischer C-Fasern in peripheren Nervenfaszikeln gilt heute als die spezifischste Methode zur Bestimmung der sympathischen Nervenaktivität zum Muskelgefäßbett.

#### **1.3.1 Methodik**

Eine haarfeine Wolframelektrode wird in einen oberflächlich gelegenen peripheren Nerven (N. peroneus superficialis, N. medianus, N. radialis) eingestochen und in der Nähe eines Bündels der unmyelinisierten sympathischen Fasern platziert. Die hierüber abgeleiteten Signale entsprechen nach geeigneter Filterung und Verstärkung den Summenpotentialen sympathischer C-Fasern, den so genannten Bursts. Zahl und Amplitude dieser Bursts spiegeln sehr zuverlässig die zum Zielorgan gerichtete sympathische Nervenaktivität wieder. Dass die Inzidenz dieser Bursts tatsächlich die sympathische Innervation widerspiegelt, konnte durch Ganglionblockade proximal (keine Bursts messbar) und Leitungsblockade distal (Burstinzidenz unverändert) der Ableitelektrode sicher nachgewiesen werden (Valbo et al., 1979)

Mit diesem Verfahren lässt sich die muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSNA) (Valbo et al., 1979) und die kutane sympathische Nervenaktivität (skin sympathetic nerve activity, SSNA) (Delius et al., 1972) ableiten.

Die SSNA vermittelt sowohl vasokonstriktorische und sudomotorische Signale als vermutlich auch vasodilatatorische und pilomotorische Impulse zur Haut und zum Subkutangewebe. Ihre Bursts unterliegen einer hohen Variabilität bezüglich Frequenz und Amplitude. Die Inzidenz ist durch äußere Stimuli wie z.B. Berührung der Haut, Erschrecken oder mentalem Stress deutlich zu beeinflussen (Delius et al., 1972; Valbo et al., 1979; Wallin et al., 1988). Die SSNA ist unabhängig vom Herzzyklus und wird durch Blutdruckveränderungen nicht beeinflusst.

### **1.3.2 Muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSNA)**

Die MSNA steuert den Tonus des Muskelgefäßbettes, nimmt somit großen Einfluss auf den totalen peripheren Widerstand und ist folglich ein wesentlicher Faktor bei der Regulierung des systemischen Blutdruckes (Wallin et al., 1988). Die mikroneurographische Messung der MSNA gilt somit als die derzeit genaueste Methode zur Erfassung der sympathischen Blutdruckregulation beim Menschen. Intraindividuell ist sie über lange Zeit sehr gut reproduzierbar, so dass beispielsweise pharmakologische Effekte auf das SNS gut untersucht werden können (Hornyak et al., 1991; Sundlof et al., 1977; Fagius et al., 1993).

Die MSNA zeigt interindividuelle Unterschiede, so z.B. bei Alter, Geschlecht und Körpergewicht: Im Alter und mit zunehmendem Gewicht steigt die MSNA, bei Frauen ist sie unter Ruhebedingungen niedriger als bei Männer (Ettinger et al., 1998; Matsukawa et al., 1998; Godbjörnsdottir et al., 1996).

Die Burstfrequenz korreliert interindividuell jedoch nicht mit der Höhe des Blutdruckes. So konnte gezeigt werden, dass die basale MSNA des Hypertonikers gleich der des Gesunden ist (Godbjörnsdottir et al., 1996).

## **1.4 Exzitatorische Stimuli der MSNA**

### **1.4.1 Low body negative pressure (LBNP) Versuch**

Da ein Orthostaseversuch während der mikroneurographischen Aufzeichnung beim Aufstehen des Probanden zwangsläufig zu einer Dislokation der Ableitelektrode führen würde, bedient man sich anderer Verfahren, um die Orthostase zu simulieren. Beim LBNP Test liegt die Person abwärts der Hüften in einer luftdichten Kammer, in der ein Unterdruck von 15 mmHg erzeugt wird. Wie beim Orthostaseversuch versackt das Blut anfangs in den Beinen und führt über einen Blutdruckabfall und die Stimulation der Barorezeptoren zur Erhöhung der MSNA.

### **1.4.2 Eiswassertest**

Das Eintauchen der Hand bis zum Handgelenk in Eiswasser (4°C) führt bei gesunden Personen über die Stimulation kutaner Kälterezeptoren nicht nur zu vermehrter MSNA (Fagius, 1989) sondern auch zu einer Steigerung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und des Noradrenalinspiegels im Plasma (Viktor et al., 1987). Gegen Ende bewirkt ein lokaler Kälteschmerz zusätzlich die Stimulation der sympathischen Aktivität.



## **1.5 Das Renin-Angiotensin-System (RAS)**

### **1.5.1 Funktionen des „renalen RAS“**

Ursprünglich wurde angenommen, das RAS werde ausschließlich durch die Renin-Synthese und -Freisetzung des juxtaglomerulären Apparates der Nieren aktiviert. Dieses proteolytische Enzym spaltet von Angiotensinogen, das in der Leber produziert und in das Blut sezerniert wird, das Dekapeptid Angiotensin (ANG) I ab. Das Angiotensin-Konversionsenzym (angiotensin-converting enzyme, ACE), das an der Gefäßendothel der Nieren lokalisiert ist, wandelt ANG I in das stark vasokonstriktorisch wirksame Oktapeptid ANG II um.

Im Blut zirkulierendes ANG II führt durch unterschiedliche Mechanismen zur Blutdrucksteigerung: Durch die vasokonstriktorische Eigenschaft erhöht es den totalen peripheren Widerstand und durch eine Stimulation der Sekretion von Aldosteron und Adiuretin steigt die renale Wasserrückresorption und damit das Blutvolumen.

### **1.5.2 Einfluss von Angiotensin II auf das SNS**

Zusätzlich zu dem „renalen RAS“ gibt es in vielen Organen, wie z.B. Gehirn, Testes, Herz oder Gefäße, ein lokales Renin-Angiotensin-System das alle notwendigen Komponenten zur Synthese von Angiotensin II enthält und als extrarenales RAS bezeichnet wird.

Es konnte gezeigt werden, dass dem Angiotensin (ANG) II verschiedene Angriffspunkte zur Verfügung stehen, um Einfluss auf das SNS zu nehmen. So steigert es über vegetativen Zentren die sympathische Aktivität, erregt sympathische Ganglien und das Nebennierenmark (Mancia et al., 1995) und hemmt die Wiederaufnahme des Noradrenalins aus den peripheren Synapsen und unterstützt somit die Signalübertragung an sympathischen Nervenendigungen (Majewski et al., 1984).

In Tierversuchen wurde deutlich, dass ANG II die Baroreflexzentren der Medulla oblongata direkt stimuliert (Averill et al., 2000). Dagegen hemmte die zentralnervöse Blockade von ANG II-Rezeptoren bei Tieren die gegenregulatorischen Antworten von Herzfrequenz und sympathischer Nervenaktivität und führte so zur Senkung des Blutdruckes (Heesch et al., 1996; Xu et al., 1997; Gaudet et al., 2000).

Auch beim Menschen konnte gezeigt werden, dass die Aktivität sympathischer Bahnen, die am Barorezeptorreflex beteiligt sind, durch den Einfluss von ANG II auf zentrale Kreislaufregulationszentren gesteigert ist (Reid, 1992).

## 1.6 Fragestellung

- Erzielen die beiden Antihypertensiva Amlodipin und Valsartan in dem hier gewählten Protokoll eine adäquate Blutdrucksenkung auf gleichem Niveau ?
- Welche unterschiedlichen Effekte hat die Studienmedikation auf die Herzfrequenz, den Blutdruck, die muskelsympathische Nervenaktivität (MSNA) und das Renin-Angiotensin-System (RAS) ?
- Wie verändern sich die Hämodynamik, die MSNA und das RAS bei Stimulation des sympathischen Nervensystems unter der Wirkung der jeweiligen Medikation ?
- Wie sind die differenten Effekte der Arzneisubstanzen auf ihre Wirkungsmechanismen zurückzuführen ?
- Lassen sich aus diesen gewonnenen Erkenntnissen Rückschlüsse auf die Pathogenese der primären Hypertonie ziehen ?

## 2 PROBANDEN UND METHODEN

### 2.1 Probanden

In dieser Studie wurde versucht, an 27 Probanden im Nervus peroneus superficialis die muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSNA) des Gefäßbettes intraneural abzuleiten. Eine verwertbare Ableitung an jeweils allen drei Versuchstagen konnte schließlich bei 18 der Probanden erzielt werden. Dies waren 6 Frauen und 12 Männern im Alter von 46 bis 68 Jahren mit einem Body-mass-index von 20,8 bis 33,3 kg/m<sup>2</sup>. Das genaue Probandenprofil ist aus Tabelle 1 ersichtlich.

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

**Tab. 1:** Profil der 18 Probanden mit primärer Hypertonie  
(Mittelwert ± SEM)

Die Probanden wurden durch Anzeigen in einer lokalen Tageszeitung („Lübecker Nachrichten“) geworben. Die in Frage kommenden Personen unterzogen sich einer ausführlichen Anamnese sowie einer gründlichen klinischen und laborchemischen Untersuchung. Nach folgenden Gesichtspunkten erfolgte die Auswahl der Teilnehmer:

Einschlusskriterien:

- Beide Geschlechter waren zugelassen.
- Alter von 45 bis 70 Jahren
- Bestehen einer pharmakologisch unbehandelten milden bis mäßiggradigen Hypertonie (diastolischer Blutdruck 90-110 mmHg, in mindestens drei voneinander unabhängigen Messungen) oder

- Vorliegen einer bekannten Hypertonie, die mit Bluthochdruckmedikamenten, jedoch nicht mehr als zwei Substanzen, seit mehr als sechs Monaten behandelt wird.
- Unterschrift der Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

- Schwere oder möglicherweise die Versuchsergebnisse beeinflussende Krankheiten, sowie Lebensumstände (im Einzelnen aufgeführt im Anhang 1)
- Schwere Hypertonie (diastolischer Blutdruck >110 mmHg, in drei voneinander unabhängigen Messungen oder bekannte Hypertonie, die mit mehr als zwei Bluthochdruckmedikamenten behandelt wurde.
- Rauchen
- Regelmäßige Medikamenteneinnahme außer der Antihypertensiva
- Vorab als unkooperativ anzusehende Probanden, was die Einhaltung des Versuchsprotokolls anging.
- An der Durchführung der Studie beteiligte Personen

Die Aufklärung der Probanden erfolgte sowohl in mündlicher als auch in schriftlicher Form und wurde durch ihre Unterschrift anerkannt.

Die Studie ist zuvor von der Ethikkommission der Medizinischen Universität zu Lübeck als ethisch unbedenklich beurteilt worden (Aktenzeichen 98-007).

## 2.2 Studien-Medikamenteneinnahme

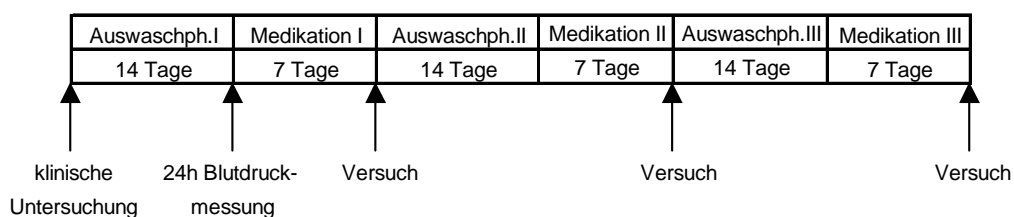
Die Studie folgt einem doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten, cross-over, single center Protokoll.

Sie begann für jeden Probanden, der bereits regelmäßig Antihypertensiva eingenommen hatte, mit einer 14-tägigen Auswaschphase, in der er diese Medikamente pausierte. Anschließend wurde der Blutdruck über 24 Stunden gemessen. Für Teilnehmer, die zuvor noch nicht Antihypertensiva eingenommen hatten, entfiel diese Auswaschphase. Darauf folgten die drei Zyklen der Studienmedikamenteneinnahme, jeweils von einer Auswaschphase von einander getrennt. Die Medikamentenzyklen dauerten 7 Tage an, die Auswaschphasen 14 Tage. Am siebten und letzten Tag der jeweiligen Medikamenteneinnahme fand ein Versuchstag statt (siehe Abb.2).

Die drei Substanzen, die hierbei zum Einsatz kamen, waren Valsartan 80 mg/Tag, Amlodipin 5 mg/Tag und ein Placebo. Die Tabletten sollten immer nach dem Frühstück eingenommen werden und am Untersuchungstag ca. 120 Minuten vor Versuchsbeginn (also zwischen 9:00 und 10:00 Uhr).

Die Reihenfolge der Medikamente war zufällig und den Probanden sowie den Untersuchern unbekannt.

Die Randomisierung, der Medikamente und die Aufrechterhaltung des Doppelblindstatus unterlag hierbei der Novartis Pharma AG.



**Abb. 2:** Zeittafel Medikamenteneinnahme

## **2.3 Versuchsaufbau**

### **2.3.1 Vorbereitung der Probanden**

Die Teilnehmer wurden bei ihrem Eintreffen im Labor zunächst zur Toilette gebeten, da eine lange strikte Liegezeit den Harndrang fördern und das sympathische Nervensystem ungewollt stimulieren würde oder sogar zum Versuchsabbruch zwingen könnte.

Dann wurden die Probanden darum gebeten, sich bis auf die Unterwäsche zu entkleiden. Sie legten sich mit dem Rücken auf das Untersuchungsbett, das Becken und die Beine steckten bis über die Hüfte in der Unterdruckkammer (siehe 2.6.1.). Die Arme kamen zu beiden Seiten der Kammer zu liegen. Das Bein, an dem die MSNA-Ableitung erfolgte, wurde auf eine für diesen Zweck zugeschnittene Schaumstoffschiene gelegt, das andere mit einer Knierolle und einem Abstützkissen versehen und bequem daneben platziert.

Es wurde sehr darauf geachtet, dass der Versuchsraum für den jeweiligen Probanden angenehm temperiert war und er in einer möglichst angenehmen Position lag, um die Versuchszeit so komfortabel wie möglich zu gestalten.

In einer Ellenbeuge wurde eine Venenverweilkanüle (Venflon<sup>®</sup> 2, 18G, 80 ml/min) in eine Cubitalvene eingebracht. Bei dieser Gelegenheit fand über einen Drei-Wege-Hahn (Discofix<sup>®</sup>, B.Braun) die erste Blutentnahme statt.

### **2.3.2 Erfassung von EKG, Blutdruck und Atmungskurve**

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

Die Atemexkursionen wurden auf Höhe der unteren Thoraxapertur mittels elastischem Gurt und über einen Druckwandler (Pneumobelt, Nihon Kohden, Tokyo, Japan) kontinuierlich registriert.

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

## **2.4 Messung der MSNA und Signalaufzeichnung**

### **2.4.1 Lokalisation des Verlaufes des Nervus peroneus superficialis**

Um den Verlauf des Nervus peroneus superficialis unterhalb des Fibulaköpfchens darzustellen, wurde dieser durch 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. Die Stellen auf der Haut, die bei perkutaner Stimulation die stärksten Kontraktionen der Muskulatur hervorriefen, wurden mit einem Stift markiert. Die Verbindungslinie der Punkte beschrieb den Verlauf des Nerven unter der Haut.

### **2.4.2 Ableitung der MSNA 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 schwedischer Handarbeit gefertigt worden waren. Die Elektroden waren mit einem isolierenden Lack überzogen, der nur die Spitze freiließ. Das stumpfe Ende der Elektroden ging in ein Verbindungskabel über, das in einem Verstärkersystem endete. An jeder Elektrode war am stumpfen Ende ein Papierfähnchen festgeklebt, um die Handhabung bei der Positionierung zu vereinfachen.

Zur Messung der MSNA wurde eine Ableitelektrode und eine Referenzelektrode verwendet. Dabei war die Impedanz der Ableitelektrode höher als die der Referenzelektrode. Die Elektroden wurden nach jedem Versuch unter dem Mikroskop auf Mängel untersucht, anschließend einzeln verpackt und sterilisiert.

Die Referenzelektrode wurde im subkutanen Fettgewebe ungefähr 2 cm oberhalb des markierten Ableitpunktes inseriert. Die Ableitelektrode wurde dann in den markierten Nerven geschoben. 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 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 gefunden war, wurde mittels minimaler Lageänderungen versucht, die Elektrode in der Nähe sympathischer Nervenfasern zu platzieren. Dabei wurde die Position der Elektrodespitze im Nervenfaszikel durch Reizung der intramuskulären Dehnungsrezeptoren (Klopfen auf die Muskelbäuche) kontinuierlich überprüft.

Die MSNA unterscheidet sich deutlich von der kutanen sympathischen Nervenaktivität (skin sympathetic nerve activity, SSNA). Die MSNA ist im Gegensatz zur SSNA rhythmisch an den Herzzyklus gekoppelt, gegen Erschrecken unempfindlich und durch inspiratorische Apnoe stimulierbar.

Eine Ableitung wurde daher aufgrund folgender Kriterien als qualitativ geeignet angesehen:

- sichere Lage im Nervenfaszikel, durch Reizung der Dehnungsrezeptoren bestätigt
- kein Nachweis sensorischer Afferenzen bei sorgfältiger Testung durch Streichbewegungen auf der Haut
- keine Steigerung der abgeleiteten Nervenaktivität durch Erschrecken des Probanden
- Sympathoexzitation der MSNA durch inspiratorische Apnoe
- ein Verhältnis der Burstamplituden zum Hintergrundrauschen von mindestens 3:1

Auf der Suche nach einer guten Ableitungsqualität wurde darauf geachtet, sich mit der Elektrode nicht länger als 45 Minuten intraneural zu bewegen, um das Risiko einer länger bestehenden Irritation zu minimieren. Aus diesem Grund wurde bei jedem Versuchstag das jeweils andere Bein untersucht. Die Erholungsphase des Nerven beträgt also mindestens 6 Wochen.

### **2.4.3 Signalaufbereitung und simultane Aufzeichnung von MSNA, EKG, Blutdruck und 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. Durch die Aufbereitung mittels einer resistance-capacity Einheit (RC-network) wurden die Amplituden diskriminiert und das Signal mit einer Zeitkonstante von 0,1 sec integriert. So erfolgte die Darstellung des sympathischen Summenpotentials als mittlere Spannungsschwankung.

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

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

## 2.5 Ablauf eines Untersuchungstages

Nach der Lagerung des Probanden wurde die erste Blutprobe entnommen und die Nervenlektrode für eine gute Ableitung platziert. Dann wurde die analoge und die digitale Aufzeichnung von MSNA, EKG, Blutdruck- und Atmungskurve gestartet.

In den folgenden 5 Minuten wurde der arterielle Blutdruck dreimal am rechten Arm gemessen, um ihn später mit dem photoplethysmographisch ermittelten vergleichen zu können.

Mittels inspiratorischer Apnoe wurde die Qualität der Ableitung und die Stimulationsfähigkeit der abgeleiteten Aktivität überprüft.

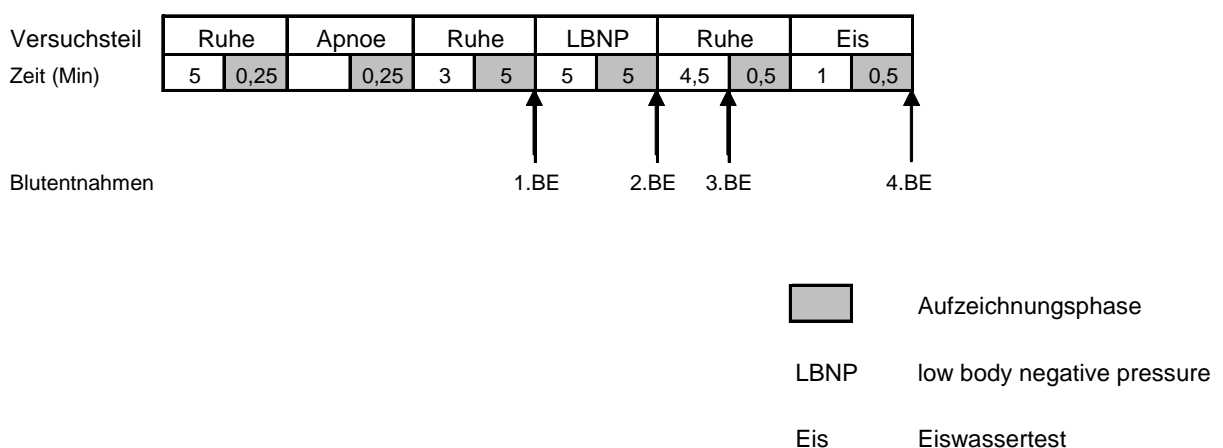
Nun folgten die ersten 5 Minuten Aufzeichnungsphase der Versuchsparameter unter Ruhebedingungen.

Im Anschluss senkten wir den Druck in der Unterkörperdruckkammer für 10 Minuten.

In der zweiten Hälfte diese Versuches wurden die Daten wiederum aufgezeichnet und analysiert.

Während einer 5 Minuten-Pause wurden die letzten 30 Sekunden zur Aufzeichnung einer Ruhephase vor dem nächsten Test genutzt. Der Eiswassertest dauerte 90 Sekunden. Die Parameter wurden in den letzten 30 Sekunden mitgeschnitten.

Der genaue Ablauf geht aus der Abbildung 3 und dem Versuchsprotokoll (Anhang 2) hervor.



**Abb. 3:** Ablauf der Ruhe-, Stimulations- und Aufzeichnungsphasen eines Versuchstages

## **2.6 Exzitatorische Stimuli der MSNA**

### **2.6.1 Lower body negative pressure (LBNP) Versuch**

Um den Unterkörper des Probanden einem Unterdruck auszusetzen, war es erforderlich, dass er sich mit Becken und Beinen in der LBNP-Kammer befand, die in der Werkstatt der Medizinischen Universität zu Lübeck gefertigt worden war.

Sie bestand aus Holz und hat die Maße: Länge 120 cm, Breite 51 cm und Höhe 49 cm. Alle Kanten waren mit Silikon oder Gummiprofilen abgedichtet.

Die ovale (30 x 42 cm) Einstiegsöffnung wurde mit einer Plastikfolie und einem Gummischlauch luftdicht um den Bauch des Probanden verschlossen. Beide Seitenteile der LBNP-Kammer konnten getrennt voneinander geöffnet werden, um das Legen der MSNA-Ableitelektroden zu ermöglichen. An einer runden Öffnung wurde ein handelsüblicher Staubsauger (Model S271i air clean, Miele Electronic) mit regulierbarer Saugleistung angeschlossen, ein Barosensor (MPX5100 Series, Motorola, Phoenix, U.S.A.) diente zur Kontrolle des Unterdruckniveaus.

Nach Einschalten des Staubsaugers wurde der so entstehende Unterdruck auf ein Niveau von -15 mmHg eingestellt und während der gesamten Dauer (10 Minuten) des Testes auf diesem Niveau gehalten.

Mit diesem Versuch sollte die sympathisch vermittelte Gegenregulation auf einen orthostatischen Reiz hin untersucht werden.

Zur späteren Auswertung kamen hierbei die 5 Minuten Ruhemessung vor Beginn und die letzten 5 Minuten während des LBNP-Versuchs.

### **2.6.2 Eiswassertest**

Der dritte Test 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).

Zur Auswertung kamen die letzten 30 Sekunden der zuvor stattgefundenen Ruhemessung und die letzten 30 Sekunden des Eiswassertestes.

## 2.7 Bestimmung der Blutparameter

### 2.7.1 Blutentnahmen

Den Teilnehmern wurde an jedem Versuchstag insgesamt fünfmal Blut entnommen. Die erste Blutentnahme, direkt nach der korrekten Lagerung des Probanden, wurde wie auch die vier folgenden Entnahmen über eine Venenverweilkanüle (Venflon<sup>®</sup>2, 18G, 80 ml/min), aus einer der Ellenbeugen entnommen.

Bei der ersten Blutentnahme, die sich von den anderen 4 unterschied, wurden folgende Proben entnommen:

- Sarstedt Monovette<sup>®</sup>, rot, 2,7 ml, EDTA - K
- Sarstedt Monovette<sup>®</sup>, gelb, 2,6 ml, Fluoride
- Sarstedt Monovette<sup>®</sup>, braun, 7,5 ml, Serum-Gel

Das EDTA-Blut wurde zur Anfertigung eines großen Blutbildes verwendet, das Fluorid-Blut für die Bestimmung des Glukose Wertes benutzt. Aus dem Serum-Gel wurden der Gehalt an Na, K, Ca, Cl, GOT, GPT, alkalischer Phosphatase, Creatininkinase, Lactatdehydrogenase, Harnsäure, Harnstoff, Creatinin sowie Bilirubin gesamt bestimmt, um an jedem Untersuchungstag eine Aussage über den Gesundheitszustand des Probanden zu erlangen.

Die Röhrrchen wurden im Anschluss an die Entnahme so rasch wie möglich in die entsprechenden Labore gebracht.

Bei den nun folgenden vier Blutentnahmen wurden jeweils diese Proben entnommen:

- Sarstedt Monovette<sup>®</sup>, rot, 9 ml, EDTA -KE
- Sarstedt Monovette<sup>®</sup>, rot, 9 ml, EDTA -KE, mit Bestatin
- Discardit<sup>™</sup> II, 10 ml, Vollblut, Einwegspritze

Die eine EDTA - Sarstedt Monovette<sup>®</sup> wurde kurz vor der Blutentnahme mit 100 µl einer 0,1 µmol Bestatinlösung versetzt. Bestatin ist eine Aminopeptidase und wirkt hier als Angiotensinase-Inhibitor. Somit wurde der Abbau bzw. präziser formuliert die Transformation von ANG II in ANG III nach der Blutentnahme unterdrückt, um

genauere und reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen. 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 5ml in einen Vacutainer (Blood collection tube, Amersham International plc, Amersham, UK) und in eine Sarstedt Monovette<sup>®</sup> (weiß, 9ml, Serum) umgefüllt. Diese Behälter wurden anschließend auf gleiche Weise zentrifugiert und wie auch die anderen in einem Kühlschrank bei 5° C bis zum Ende des Untersuchungstages gelagert.

Der Überstand des EDTA - Blutes mit Bestatin und der des Vacutainers wurden am Ende der Untersuchung in je ein 5 ml fassendes Röhrchen abpipettiert und bis zur Bestimmung von Angiotensin II 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 1,5 ml fassende Reaktionsgefäße (Eppendorf) abpipettiert und zur späteren Bestimmung der Renin Werte bei -80° C eingefroren.

### **2.7.2 Messung der Plasmakonzentrationen von Angiotensin II und Renin**

Für die Bestimmung der Plasma - Angiotensin II - Konzentrationen wurden 1,2 ml des vorbehandelten Plasmas (siehe 2.7.1) 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 verbliebenden Peptide mit 1 ml Methanol herausgelöst. Diese Fraktion wurde lyophilisiert und mittels eines Radioimmunassays (rabbit polyclonal anti-Ang II, Peninsula, Belmont, CA, USA) analysiert nach (Dehdorfer et al., 1997). Die Intra- und Interassaykoeffizienten betragen 9% und 11%. Die Sensitivität lag bei 0,3 pg.

Für die Plasmareninkonzentrationen wurde ein Radioimmunoassay (Renin III Generation, Sanofi Diagnostics Pasteur, Marnes-La-Coquette, Frankreich) verwendet. Die Intra- und Interassaykoeffizienten lagen unter 4,6% und 14,6%. Die Nachweißgrenze unterschritt 2 pg/ml.

## 2.8 Datenanalyse und Statistik

Die Ableitungen von EKG, Blutdruck und muskelsympathischer Nervenaktivität (MSNA) wurden digitalisiert und auf einem Personal-Computer aufgezeichnet. Diese Daten wurden mittels einer speziell entwickelten Software (TAP, T. Karlsson, Göteborg, Schweden) ausgewertet. Die MSNA-Bursts wurden mit Hilfe der Software manuell markiert. Dabei wurden die Bursts in die Analyse eingeschlossen, die über eine mindestens dreifache Amplitude des Grundrauschens verfügten. Artefakte wurden aufgrund der Anstiegssteilheit des Signals identifiziert und von der Analyse ausgeschlossen. Die weitere Auswertung vollzog das Programm automatisiert. Es lieferte insbesondere die Herzfrequenz, den Blutdruck, die Burstfrequenz (bursts/min) sowie die Burstinzidenz (Bursts / 100 Herzschläge) der MSNA separat für jeden ausgewählten Beobachtungszeitraum.

Für die MSNA wurden folgende Aufzeichnungszeiträume ausgewertet: 1. Eine 5-minütige Ruhephase vor Beginn des Low Body Negative Pressure (LBNP)-Tests; 2. die letzten 5 Minuten des LBNP-Tests; 3. die letzten 30 Sekunden des Eiswassertests.

Die Ruhe-MSNA eines jeden Versuchstages wurde als 100% festgelegt, relative Abweichungen der folgenden Messdaten, die prozentual angegeben sind, beziehen sich somit auf diesen Ausgangswert.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels einer ANOVA (**analysis of variance**, SPSS für Windows 11.0.1, SPSS Inc., Chicago, USA) mit den Faktoren Behandlung (Placebo versus Valsartan versus Amlodipin) sowie mit dem Messwiederholungsfaktor Zeit und dem Faktor Manöver (Ruhe vs LBNP vs Eiswassertest). Zeigte die overall Analyse signifikante Ergebnisse erfolgte eine post hoc Analyse. Ein nach Greenhouse-Geisser korrigierter p-Wert  $<0,05$  wurde als signifikant angesehen.

Die Daten werden als Mittelwert  $\pm$  SEM wiedergegeben.

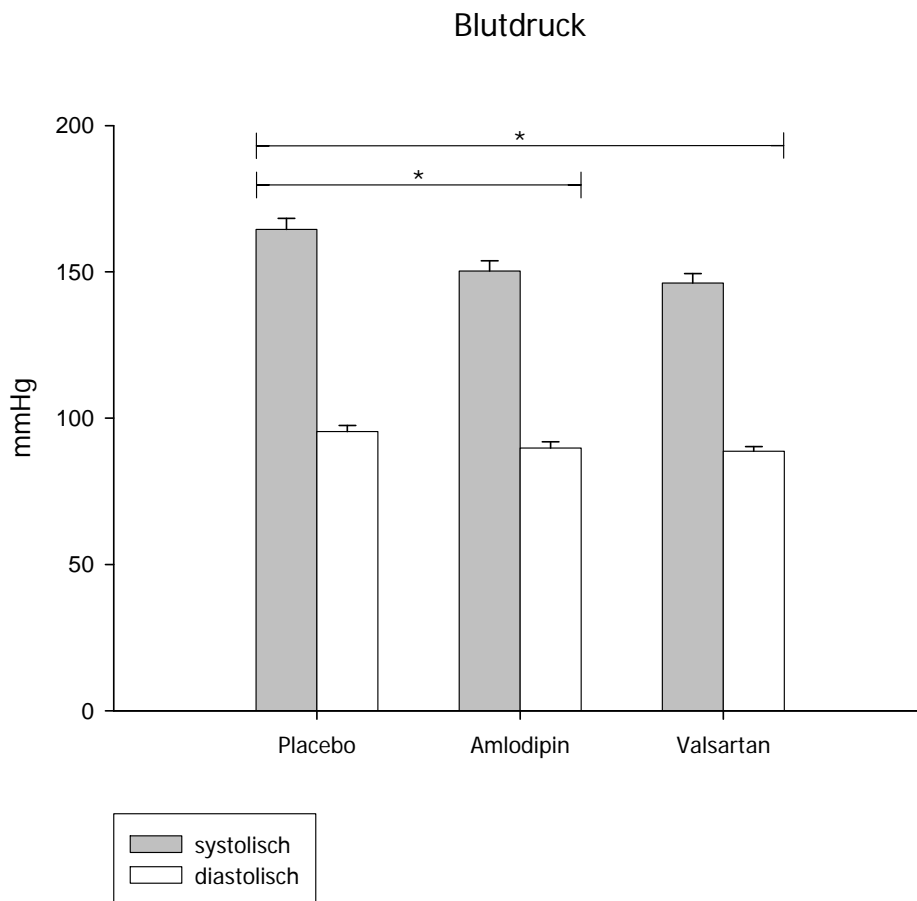
### **3 ERGEBNISSE**

#### **3.1 Einfluss von Valsartan und Amlodipin auf den Blutkreislauf, das RAS und die MSNA**

##### **3.1.1 Blutdruck**

Wie schon durch die Einschlusskriterien verlangt, zeigten alle Probanden eine milde bis mittelgradige Hypertonie vor der Studien-Medikamenteneinnahme. Auch nach Placeboeinnahme waren die Blutdruckwerte mit systolisch  $164,5 \pm 3,8$  mmHg und diastolisch  $95,4 \pm 2,1$  mmHg (Mittelwert  $\pm$  SEM) weiterhin über der Norm. Wie zu erwarten senkten beide Antihypertensiva den oszillometrisch gemessenen Blutdruck gegenüber Placebo signifikant: Unter Amlodipin lag der Druck systolisch bei  $150,3 \pm 3,5$  mmHg / diastolisch bei  $89,8 \pm 2,1$  mmHg ( $p < 0,05$ ) und unter Valsartan systolisch bei  $146,2 \pm 3,2$  mmHg / diastolisch bei  $88,7 \pm 1,6$  mmHg ( $p < 0,05$ ). Zwischen den beiden Substanzen ergab sich kein signifikanter Unterschied in ihrer antihypertensiven Wirkung (siehe Abb. 4).



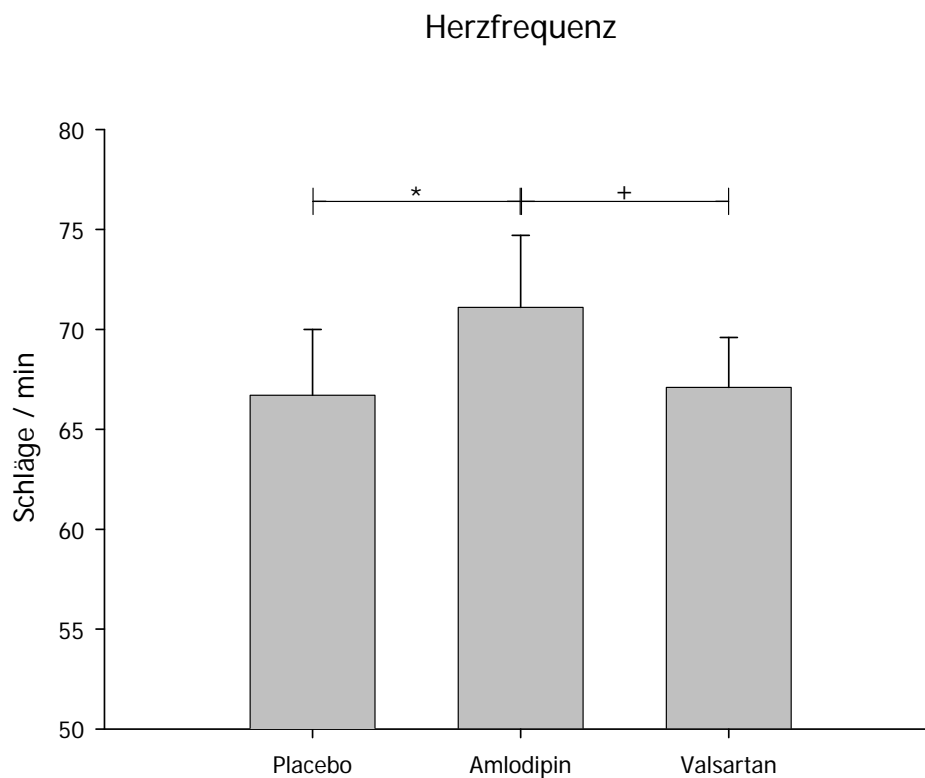


**Abb. 4:** Mittelwerte +/- SEM des systolischen und diastolischen Blutdruckes nach Applikation von Amlodipin bzw. Valsartan bzw. Placebo für 7 Tage bei 18 Probanden mit mittelgradiger Hypertonie im Ruhezustand.

Amlodipin vs Placebo und Valsartan vs Placebo: \* $p < 0,05$  (systolisch und diastolisch)

### 3.1.2 Herzfrequenz

Unter Amlodipineinnahme lag die Herzfrequenz mit  $71,1 \pm 3,6$  Schlägen/min signifikant höher gegenüber Placebo mit  $66,7 \pm 3,3$  Schlägen/min ( $p < 0,005$ ) und gegenüber Valsartan mit  $67,1 \pm 2,5$  Schlägen/min ( $p < 0,05$ ). Valsartan hingegen führte nicht zu einer signifikanten Beschleunigung des Herzschlages gegenüber Placebo (siehe Abb. 5).



**Abb. 5:** Mittelwerte +/- SEM der Herzfrequenz nach Applikation von Amlodipin bzw. Valsartan bzw. Placebo für 7 Tage bei 18 Probanden mit mittelgradiger Hypertonie im Ruhezustand.

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

### 3.1.3 Renin und Angiotensin II

Die Angiotensin (ANG) II - Rezeptorblockade durch Valsartan bewirkte einen signifikanten Anstieg der Renin- und ANG II – Plasmaspiegel. Unter Placebo sowie Amlodipin konnte dieser Effekt nicht beobachtet werden.

Das Signifikanzniveau für Renin lag unter Valsartan gegenüber den anderen beiden Gruppen jeweils bei  $p < 0,005$ , für ANG II gegenüber Placebo bei  $p < 0,005$  und gegenüber Amlodipin bei  $p < 0,05$ .

Die Absolutwerte sind aus Tabelle 2 und Abbildung 6 ersichtlich.

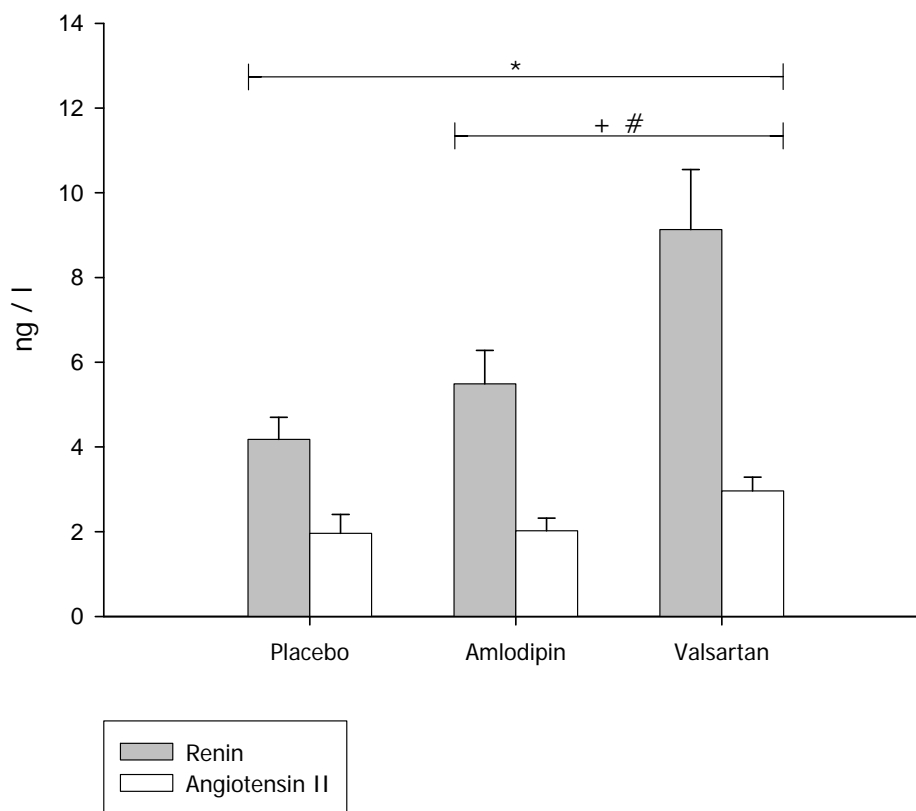
	Placebo	Amlodipin	Valsartan
Renin (ng/l)	4,18 ± 0,52	5,49 ± 0,79 <sup>++</sup>	9,13 ± 1,42 <sup>**</sup>
Angiotensin II (ng/l)	1,96 ± 0,45	2,02 ± 0,3 <sup>+</sup>	2,96 ± 0,33 <sup>**</sup>

**Tab. 2:** Mittelwerte +/- SEM der Plasmaspiegel von Renin und Angiotensin II nach Applikation von Amlodipin bzw. Valsartan bzw. Placebo.

Valsartan vs Placebo: <sup>\*\*</sup> $p < 0,005$

Valsartan vs Amlodipin: <sup>+</sup> $p < 0,05$ , <sup>++</sup> $p < 0,005$

## Renin-Angiotensin-System



**Abb. 6:** Mittelwerte  $\pm$  SEM der Plasmaspiegel von Renin und Angiotensin II nach Applikation von Amlodipin bzw. Valsartan bzw. Placebo für 7 Tage bei 18 Probanden mit mittelgradiger Hypertonie im Ruhezustand.

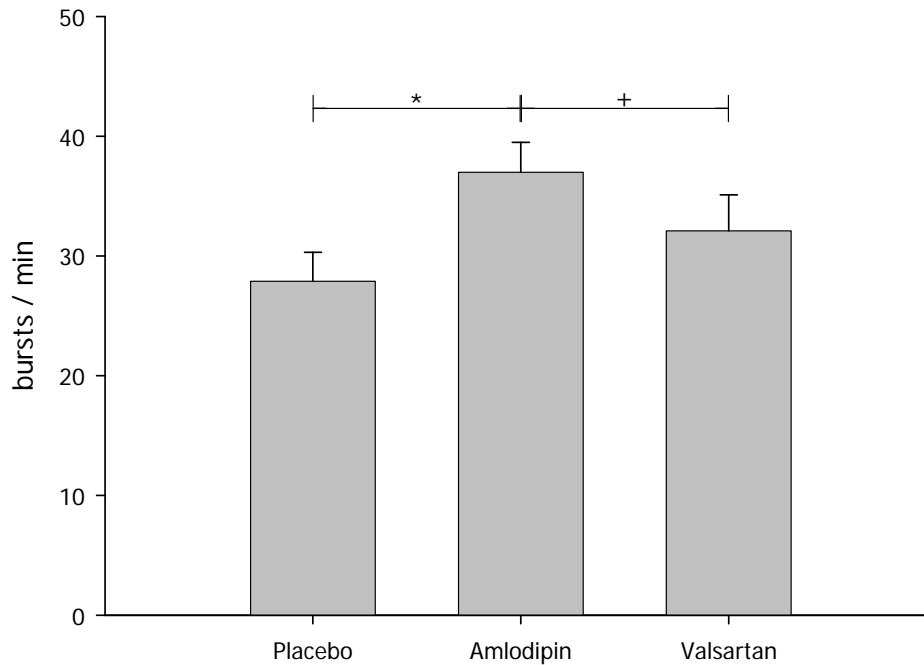
Valsartan vs Placebo: \* $p < 0,005$  (Renin und ANG II)

Valsartan vs Amlodipin: # $p < 0,005$  (Renin), + $p < 0,05$  (ANG II)

### 3.1.4 Muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSNA)

Unter der Medikation von Amlodipin lag die Burstfrequenz bei  $37,0 \pm 2,5$  bursts/min und damit signifikant höher gegenüber beiden anderen Studien-Medikationen. Nach Placebogabe betrug sie  $27,9 \pm 2,4$  bursts/min ( $p < 0,001$ ) und nach Valsartan  $32,1 \pm 3,0$  bursts/min ( $p < 0,05$ ). Die beiden Letztgenannten zeigten untereinander keine statistisch relevante Differenz (Abb. 7).

## Muskuläre sympathische Nervenaktivität Burstfrequenz



**Abb. 7:** Mittelwerte  $\pm$  SEM der Burstfrequenz der muskulären sympathischen Nervenaktivität nach 7-tägiger Gabe von Amlodipin bzw. Valsartan bzw. Placebo bei 18 Probanden mit mittelgradiger Hypertonie im Ruhezustand.

Amlodipin vs Placebo: \* $p < 0,001$ , Amlodipin vs Valsartan: + $p < 0,05$

Damit unterschieden sich die Ergebnisse bezüglich Burstfrequenz und –inzidenz (Anzahl der Bursts pro 100 Herzschläge) ein wenig:

Auch in der Amlodipinphase war die Burstinzidenz mit  $53,7 \pm 4,4$  Bursts / 100 Herzschlägen signifikant erhöht, allerdings nur im Vergleich zum Placebo ( $42,8 \pm 3,7$  Bursts / 100 Herzschlägen,  $p < 0,01$ ). Gegenüber Valsartan ( $48,8 \pm 4,9$  Bursts / 100 Herzschlägen) bestand kein signifikanter Unterschied.

## 3.2 Effekte von Valsartan und Amlodipin unter Sympathoexzitation

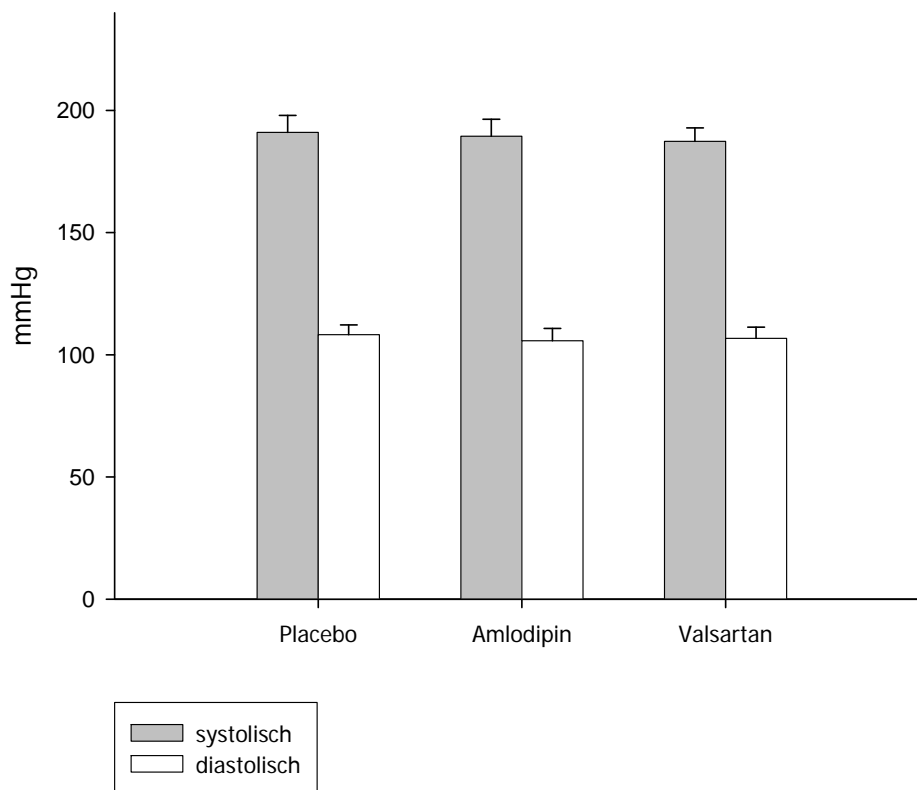
### 3.2.1 Blutdruck

Während des Eiswassertests waren sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck gegenüber den Ruhebedingungen deutlich erhöht. Zwischen den Medikamentengruppen aber ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der absoluten Druckwerte (siehe Tab. 3 und Abb. 8) unter dieser Sympathoexzitation.

Blutdruck (mmHg)	Placebo	Amlodipin	Valsartan
systolisch	191,0 ± 7,0	189,4 ± 7,0	187,3 ± 5,5
diastolisch	108,2 ± 4,0	105,8 ± 5,0	106,7 ± 4,6

**Tab. 3:** Mittelwerte +/- SEM der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte nach Einnahme von Amlodipin bzw. Valsartan bzw. Placebo während des Eiswassertests.

## Blutdruck



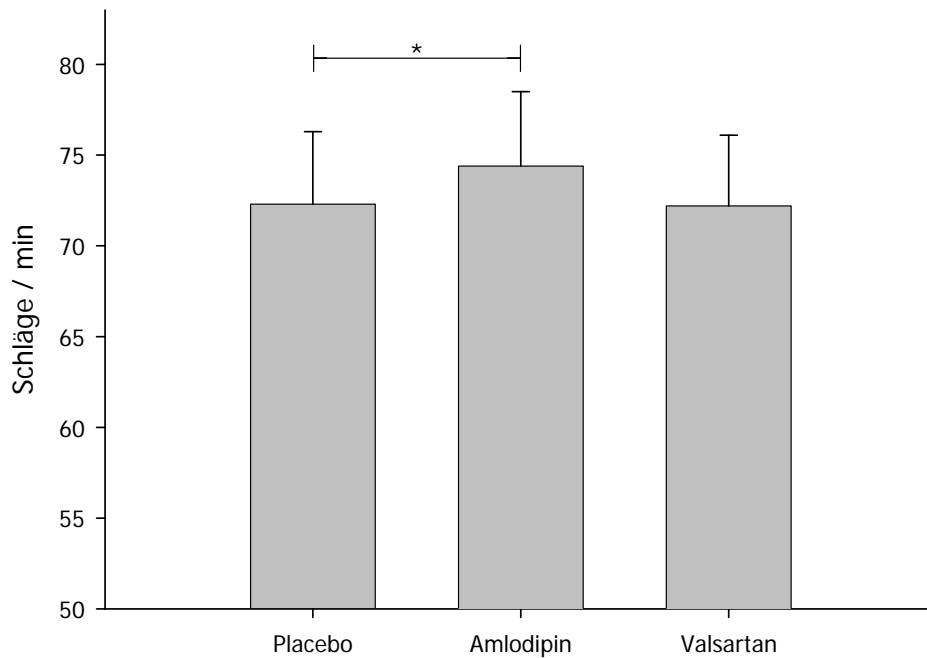
**Abb. 8:** Mittelwerte  $\pm$  SEM des systolischen und diastolischen Blutdruckes nach Applikation von Amlodipin bzw. Valsartan bzw. Placebo für 7 Tage bei 18 Probanden mit mittelgradiger Hypertonie während des Eiswassertests.

Der LBNP-Versuch bewirkte keinen Anstieg des Blutdruckes. Die Änderungen des Blutdruckes (systolisch/diastolisch) betragen: Placebo  $1,1 \pm 1,7 / 4,6 \pm 1,3$  % ; Amlodipin  $3,7 \pm 1,7 / 6,7 \pm 1,4$  % ; Valsartan  $3,1 \pm 1,4 / 3,9 \pm 1,3$  %.

### 3.2.2 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz steigerte sich im Eiswassertest in allen drei Medikationsgruppen deutlich gegenüber den Ruhebedingungen. Im Vergleich waren die Absolutwerte bei Amlodipin ( $74,4 \pm 4,1$  Schläge/min) wie schon vor der Stimulation signifikant höher ( $p < 0,05$ ) als bei Placebo ( $72,3 \pm 4,0$  Schläge/min). Valsartan ( $72,2 \pm 3,9$  Schläge/min) zeigte keine statistischen Differenzen gegenüber Amlodipin bzw. Placebo (siehe Abb. 9).

## Herzfrequenz



**Abb. 9:** Mittelwerte +/- SEM der Herzfrequenz nach Applikation von Amlodipin bzw. Valsartan bzw. Placebo für 7 Tage bei 18 Probanden mit mittelgradiger Hypertonie während des Eiswassertests.

Amlodipin gegen Placebo: \* $p < 0,05$

Die Orthostase-Simulation hatte wie schon auf den Blutdruck keinen nachweisbaren Effekt auf die Herzfrequenz. Die Frequenz steigerte sich relativ um  $3,0 \pm 1,1$  % bei Placebo,  $1,6 \pm 1,0$  % bei Amlodipin und  $1,5 \pm 1,3$  % bei Valsartan.

### 3.2.3 Renin und Angiotensin II

Unter Ruhebedingungen zeigte sich wie zuvor beschrieben ein signifikanter Anstieg der Renin- und ANG II – Spiegel nach Valsartaneinnahme gegenüber Placebo und Amlodipin. Sowohl während des LBNP-Versuchs, wie auch beim Eiswassertest blieb dieser Unterschied bestehen. Gegenüber den Ruhebedingungen stiegen die Renin- und ANG II – Spiegel nicht signifikant an. Sämtliche Werte sind in Tabelle 4 zusammengefasst.



	Placebo	Amlodipin	Valsartan
<b>Ruhebedingungen</b>			
Renin (ng/l)	4,18 ± 0,52	5,49 ± 0,79 <sup>++</sup>	9,13 ± 1,42 <sup>**</sup>
Angiotensin II (ng/l)	1,96 ± 0,45	2,02 ± 0,30 <sup>+</sup>	2,96 ± 0,33 <sup>**</sup>
<b>Eiswassertest</b>			
Renin (ng/l)	4,08 ± 0,49	5,44 ± 0,70 <sup>++</sup>	9,18 ± 1,52 <sup>**</sup>
Angiotensin II (ng/l)	2,02 ± 0,43	2,21 ± 0,28 <sup>+</sup>	3,31 ± 0,51 <sup>**</sup>
<b>LBNP-Versuch</b>			
Renin (ng/l)	4,27 ± 0,51	5,52 ± 0,78 <sup>++</sup>	9,68 ± 1,51 <sup>**</sup>
Angiotensin II (ng/l)	2,21 ± 0,43	2,41 ± 0,29 <sup>++</sup>	3,53 ± 0,43 <sup>**</sup>

**Tab. 4:** Mittelwerte +/- SEM der Plasmaspiegel von Renin und Angiotensin II nach Applikation von Amlodipin bzw. Valsartan bzw. Placebo für 7 Tage bei 18 Probanden mit mittelgradiger Hypertonie unter Ruhebedingungen und unter Sympathoexzitation.

Amlodipin vs Valsartan: <sup>+</sup>p<0,05 , <sup>++</sup>p<0,005

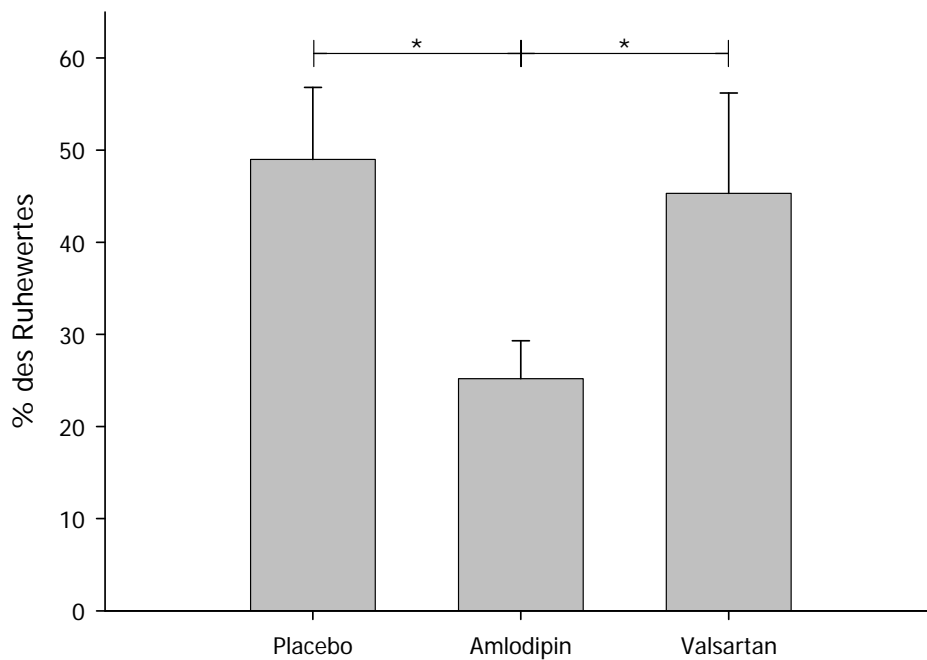
Valsartan vs Placebo: <sup>\*\*</sup>p<0,005

### 3.2.4 Muskuläre sympathische Nervenaktivität

Der Eiswassertest steigerte die Burstfrequenz in allen drei Behandlungsphasen signifikant. Die absoluten Änderung ergaben für Placebo  $17,5 \pm 3,2$  bursts/min, Amlodipin  $14,6 \pm 3,2$  bursts/min und Valsartan  $17,6 \pm 3,3$  bursts/min, ohne statistisch relevante Unterschiede zwischen den Pharmaka.

Bezogen auf die Absolutwerte, lag die Burstfrequenz unter Amlodipin mit  $53,1 \pm 3,3$  bursts/min während des Eiswassertestes signifikant über der Burstfrequenz nach Placeboeinnahme ( $44,5 \pm 4,3$  bursts/min, p<0,05). Der Unterschied zu Valsartan ( $51,9 \pm 3,9$  bursts/min) war während der Eiswasserexposition nicht mehr signifikant.

### Relative Änderung der Burstfrequenz bei LBNP



**Abb. 10:** Mittelwerte +/- SEM der relativen Änderung der Burstfrequenz nach Applikation von Amlodipin bzw. Valsartan bzw. Placebo für 7 Tage bei 18 Probanden mit mittelgradiger Hypertonie während der letzten 5 von 10 min. Unterkörper-Unterdruck von -15 mmHg.

Amlodipin vs Placebo und Amlodipin vs Valsartan: \* $p < 0,05$

Im LBNP-Versuch waren sowohl die Burstfrequenz als auch die Burstinzidenz gegenüber der vorherigen Ruhephase unabhängig von der Studienmedikation signifikant gesteigert. Die Absolutwerte der MSNA-Parameter wichen unter den verschiedenen Behandlungsgruppen nicht statistisch voneinander ab (siehe Tab. 5). Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Amlodipin bereits unter Ruhebedingungen eine signifikante Steigerung der MSNA aufwies, waren die absoluten und relativen Änderungen der Burstfrequenz und -inzidenz unter Amlodipin signifikant niedriger (siehe Tab. 5 und Abb.10).

	<b>Placebo</b>	<b>Amlodipin</b>	<b>Valsartan</b>
<b>Absolute Werte</b>			
Burstfrequenz (bursts/min)	39.1 ± 2.9	45.2 ± 2.8	42.7 ± 2.9
Burstinzidenz (bursts/100 HS)	60.1 ± 5.1	65.5 ± 4.4	63.9 ± 4.8
<b>Absolute Änderung</b>			
Burstfrequenz (bursts/min)	11.9 ± 1.6	8.1 ± 1.1*	10.6 ± 1.6 <sup>+</sup>
Burstinzidenz (bursts/100 HS)	17.6 ± 2.8	10.6 ± 1.6**	15.0 ± 0.5 <sup>+</sup>
<b>Relative Änderung</b>			
Burstfrequenz (%)	49.0 ± 7.8	25.2 ± 4.1*	45.3 ± 10.9 <sup>+</sup>
Burstinzidenz (%)	44.0 ± 7.3	23.3 ± 4.4	42.7 ± 9.8

**Tab. 5:** Mittelwerte +/- SEM der MSNA-Parameter unter Applikation von -15 mmHg auf die untere Körperhälfte nach Applikation von Amlodipin bzw. Valsartan bzw. Placebo für 7 Tage bei 18 Probanden mit mittelgradiger Hypertonie.

Amlodipin vs Placebo: \*p<0,05 , \*\*p<0,01

Amlodipin vs Valsartan: <sup>+</sup>p<0,05

## 4 DISKUSSION

Diese Studie wurde dahin gehend konzipiert, die Wirkungen einer selektiven Blockade von Angiotensin (ANG) II – Rezeptoren auf den Blutkreislauf und deren regulierenden Systeme wie das sympathische Nervensystem (SNS) und das Renin-Angiotensin-System (RAS) bei Menschen mit einer primären Hypertonie zu untersuchen. Um die ANG II – Rezeptoren zu blockieren, wurde das Sartan Valsartan verwendet, ein AT<sub>1</sub>-Antagonist, der den Angiotensin II - Rezeptor Subtyp 1 spezifisch hemmt. Um zu differenzieren, ob die beobachteten Effekte auf die spezifische AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade oder auf die dadurch verursachte Blutdrucksenkung zurückzuführen ist, wurde Valsartan mit dem peripher wirkenden Dihydroperidin Amlodipin (Abernethy et al., 1999) verglichen. Unspezifische Effekte der Medikamenteneinnahme wurden durch Placebokontrollen ausgeschlossen.

Zusätzlich wurden sympathoexzitatorische Manöver durchgeführt, um herauszufinden, wie die Stimulierbarkeit der Nervenaktivität zum Muskelgefäßbett durch die Antihypertensiva, insbesondere durch die ANG II – Rezeptorblockade, beeinflusst wird. Die verwendeten sympathoexzitatorischen Tests sind gut etabliert und ihre Mechanismen weitestgehend bekannt.

Neben den zahlreichen Versuchsparametern leiteten wir die sympathische Nervenaktivität des Muskelgefäßbettes direkt im Nervus peroneus superficialis ab. Diese Methode ist als hochselektives Messverfahren zur Bestimmung eines Astes des SNS anerkannt (Valbo et al., 1979). So waren wir in der Lage, die Wirkungen der Antihypertensiva und der stimulativen Tests auf das SNS spezifisch zu untersuchen, da indirekte Parameter der SNS-Aktivität wie z.B. die Herzfrequenz, die Herzfrequenzvariabilität oder der Blutdruck durch viele andere Mechanismen mit beeinflusst werden (Grassi et al., 1999).

#### **4.1 Einfluss von Amlodipin und Valsartan auf das kardiovaskuläre System und die MSNA unter Ruhebedingungen**

Unter Ruhebedingungen hält der Barorezeptorreflex den Blutdruck in einem konstanten Bereich aufrecht, der als Sollwert dieses Regelkreises angesehen wird. Störungen des Blutdruckes bewirken gegenregulatorische Veränderungen der sympathischen und parasympathischen Signale zum Herzen sowie der MSNA (Eckberg et al., 1992). So bewirkt eine kurzfristige Senkung des Blutdrucks durch die Gabe von Nitroprussidnatrium eine Steigerung der Herzfrequenz und der MSNA während eine kurzfristige Steigerung durch die Gabe von Phenylephrin eine Senkung von Herzfrequenz und MSNA bewirkt (Smyth et al., 1969; Rudas et al., 2000). Diese Studien konnten zeigen, dass die Veränderung von MSNA und kardialer autonomer Aktivität mit Anpassung der Herzfrequenz gegenregulatorische Mechanismen zur Erhaltung des erwünschten Blutdrucks auf den vorgegebenen Sollwert darstellen (Mancia et al., 1995).

In unserer Studie wurde der Blutdruck durch zwei unterschiedlich wirkende Antihypertensiva in randomisierter Reihenfolge bei jeweils den gleichen Probanden gesenkt. Dieses Studiendesign eröffnet die Möglichkeit, die verschiedenen Effekte auf den Sollwert des Barorezeptorreflexes den unterschiedlichen Wirkungen von Amlodipin und Valsartan zuzuordnen.

Unter der antihypertensiven Therapie mit Amlodipin 5 mg/Tag einerseits und Valsartan 80 mg/Tag andererseits gelang in dieser Studie eine signifikante Blutdrucksenkung gegenüber Placebo auf das gleiche Niveau. Dass dieses angestrebte Ziel tatsächlich erreicht wurde, ist für die Ergebnisse von großer Bedeutung. Nur so können die beobachteten Effekte der Substanzen auf ihre direkte Arzneiwirkung und nicht auf ein unterschiedliches Blutdruckniveau zurückgeführt werden.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem ANG II – Rezeptorblocker Valsartan und dem Calciumkanal-Antagonisten Amlodipin sowohl auf die Herzfrequenz als auch auf die sympathische Nervenaktivität des Muskelgefäßbettes (MSNA) bei den Probanden mit primärer Hypertonie: Amlodipin bewirkte eine signifikante Steigerung der Herzfrequenz und der MSNA verglichen mit Placebo und

Valsartan. Das bedeutet, dass Amlodipin über die periphere blutdrucksenkende Wirkung die Aktivität des SNS zum Herzen und dem Muskelgefäßbett steigert, Valsartan aber nicht. Dies ist höchstwahrscheinlich auf einen differentiellen Effekt der Substanzen auf den Barorezeptorreflex zurückzuführen.

Interessanterweise gab es keinen Unterschied unter Ruhebedingungen in der Burstinzidenz zwischen Amlodipin und Valsartan, wie es bei der Burstfrequenz der Fall war. Die Burstinzidenz vereint die Arzneiwirkungen auf die Herzfrequenz und die MSNA. Die Herzfrequenz wird nicht ausschließlich durch sympathische Einflüsse bestimmt, sondern auch durch parasympathische Aktivität, die wiederum anderen Einflüssen folgt. Unter diesem Hintergrund ist es nicht verwunderlich, dass die Burstinzidenz unter Sympathoexzitation größeren Schwankungen unterliegt als die Burstfrequenz (Burke et al., 1977). Somit ist die Burstfrequenz als zuverlässigeres Maß zur Bewertung der MSNA in dieser Studie anzusehen.

Die stimulierende Wirkung von Amlodipin auf die Herzfrequenz und die MSNA kann durch eine über den Barorezeptorreflex gesteuerte Steigerung der sympathischen Signale zum Herzen und zum Muskelgefäßbett erklärt werden (Abernethy et al., 1999; Lindqvist et al., 1994). Die Erhöhung der Burstfrequenz nach der Einnahme von Amlodipin korrelierte signifikant mit der Steigerung der Herzfrequenz bei den Probanden. Dies lässt vermuten, dass die Aktivierung beider sympathischer Anteile durch einen koordinierten Mechanismus ausgelöst wird, der durch den Blutdruckabfall selbst und eine konsekutive Gegenregulation ausgelöst wird. Die Koexistenz von Blutdrucksenkung und Gegenregulation bedeutet, dass die 7-tägige Einnahme von Amlodipin nicht zu einer Verschiebung des Blutdrucksollwertes zu niedrigeren Blutdruckwerten führte.

In wenigen Studien wurde berichtet, dass Amlodipin keinen stimulierenden Einfluss auf das SNS habe (Minami et al., 1998; Sasaguri et al., 1997; Hamada et al., 1998). Diese Ergebnisse werden kontrovers diskutiert, seitdem andere Studien eine Stimulation der sympathischen Aktivität durch Amlodipin zeigten, gemessen an einer Erhöhung der Noradrenalinpiegel (Spence et al., 2000) und der Herzfrequenz (de Champlain et al., 1998), bei Personen mit primärer Hypertonie.

Unsere Studie bediente sich der hochspezifischen mikroneurographischen Messung der MSNA und konnte ebenfalls einen deutlichen Anstieg der MSNA zeigen, nach einer Behandlung mit Amlodipin über 7 Tage. Gleichmaßen reagierten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Hypertonie mit einer Steigerung der MSNA nach Amlodipineinnahme in einer Studie von Ligtenberg et al. (1999). Möglicherweise ist der Abstand der Messung der sympathischen Nervenaktivität nach der Medikamenteneinnahme ebenso wichtig wie die Länge der Amlodipingabe vor Messung der sympathischen Funktionen. In unserem Experiment haben die Probanden die Medikation am Morgen vor der Untersuchung eingenommen und man konnte zur Zeit unserer Messungen von einer maximalen Wirkung des Medikamentes ausgehen. Auf der anderen Seite ist es möglich, dass eine Einnahme des Antihypertensivums über mehrere Wochen zu einer adaptiven Senkung des Sollwertes führt, die in unserem Protokoll mit einer 7-tägigen Vorbehandlung noch nicht vorlag.

Im Gegensatz zu Amlodipin erhöhte Valsartan weder die Herzfrequenz noch die MSNA signifikant, obwohl es den Blutdruck in gleichem Maße senkte. Folglich erniedrigt die ANG II - Rezeptorblockade nicht nur den Blutdruck peripher sondern verändert auch die Beziehung zwischen Blutdruck und sympathischer Aktivität, denn sonst hätte auch Valsartan eine signifikante Erhöhung der MSNA oder der Herzfrequenz verursacht. Das bedeutet, dass Valsartan nicht nur den Blutdruck senkt, sondern auch den Sollwert, der bei der primären Hypertonie erhöht ist (Grassi et al., 1998), wieder in Richtung Normalwert korrigiert. Dies ist auf Basis tierexperimenteller Voruntersuchungen am ehesten durch eine zentralnervöse Wirkung der Angiotensinblockade zu erklären. Tierexperimente, die eine direkte zentralnervöse Applikation von Substanzen erlauben, die das RAS in vegetativen Zentren beeinflussen, haben gezeigt, dass ANG II eine Schlüsselrolle bei der Regulation der, durch den Baroreflex gesteuerten, sympathischen Aktivität spielt (Reid et al., 1992; Heesch et al., 1996; Rongen et al., 1998).

Die Tatsache, dass in unserer Studie eine Angiotensinblockade den Blutdrucksollwert bei primärer Hypertonie zu normalisieren vermag, könnte im Umkehrschluss ein Hinweis darauf sein, dass bei der primären Hypertonie eine verstärkte zentralnervöse Angiotensinwirkung für die Verschiebung des Sollwerts auf ein höheres Niveau verantwortlich ist.

#### **4.2 Effekte der Studienmedikation auf die Blutdruckregulation und die MSNA während sympathoexzitatorischer Tests**

Der Eiswassertest bewirkte eine erhebliche Sympathoexzitation. Folglich waren die Blutdruckwerte in allen drei Behandlungsgruppen deutlich erhöht und zeigten untereinander keine relevanten Differenzen. Bemerkenswert ist, dass die Herzfrequenz unter dieser starken Stimulation, wie schon in Ruhebedingungen, unter Amlodipinbehandlung gegenüber Placebo und Valsartan signifikant erhöht blieb. Somit konnte der durch den Calciumantagonisten aktivierte Barorezeptorreflex noch einen zusätzlichen frequenzsteigernden Effekt aufrecht erhalten, sofern der Mechanismus der Sympathoexzitation nicht primär durch eine Aktivierung von Volumen- oder Pressorezeptoren mediiert wurde.

Gleiches galt im Eiswassertest für die MSNA (lediglich der Unterschied zwischen Amlodipin und Valsartan war nicht mehr signifikant).

Im LBNP-Versuch, der eine Sympathoexzitation durch kardiale Volumenrezeptoren hervorruft, hingegen konnte keine signifikante Steigerung der Herzfrequenz und des Blutdruckes gegenüber den Ruhebedingungen festgestellt werden. Der LBNP-Versuch simuliert eine orthostatische Störung des Blutkreislaufes, die, über den Barorezeptorreflex vermittelt, augenblicklich kompensiert wird. Ein konstanter Blutdruck während dieses Versuches ist somit zu erwarten gewesen. Anzumerken bleibt, dass auch die Stimulation des Barorezeptorreflexes durch Amlodipin keine deutliche Einschränkung der akuten Blutdruckregulation nach sich zog.

Eine sympathoexzitatorische Wirkung von Amlodipin wurde unter Ruhebedingungen beobachtet, nicht jedoch während der Stimulation des SNS durch eine hämodynamische Irritation. Obwohl diese Substanz in der Ruhephase die MSNA deutlich gegenüber Placebo und Valsartan erhöhte, verschwand dieser Unterschied in der Phase der Sympathoexzitation, verursacht durch die Hemmung der Pressorezeptoren beim LBNP-Versuch: Hier fand sich keine statistische Differenz bezüglich MSNA-Niveau und Herzfrequenz zwischen den Behandlungsgruppen. Folglich war die Erhöhung der MSNA unter Amlodipin beim LBNP-Versuch signifikant niedriger als bei den Vergleichsgruppen. Diese Beobachtung ist beim Eiswassertest nicht gesehen worden, der den hemmenden Einfluss auf den Barorezeptorreflex unabhängig von der Aktivität



der Pressorezeptoren aufhebt (Victor et al., 1987; Fagius et al., 1989). Diesen Erkenntnissen zu Folge kann angenommen werden, dass die baroreflexvermittelte Sympathoexzitation durch Amlodipin unter Ruhebedingungen, nur noch eine geringere Steigerung der MSNA durch eine zusätzliche Stimulation des Barorezeptorreflexes in unserem LBNP-Versuch zuließ. Dieses System scheint unter der Wirkung des Amlodipins in seiner Aktivierbarkeit begrenzt zu sein. Dass sich unter der Medikation von Valsartan die MSNA von einem niedrigen Niveau unter Ruhebedingungen auf ein hohes Niveau nach Stimulation des Barorezeptorreflexes steigern ließ, spricht abermals dafür, dass der ANG II - Rezeptorblocker seine blutdrucksenkende Wirkung über die Verminderung des Sollwertes im Blutdruckregelkreis erzielt.

Diese Beobachtungen könnten erklären, warum Grassi et al. (1999) keinen Einfluss von Amlodipin auf die MSNA bei Patienten mit Herzinsuffizienz gefunden haben. Dieses Patientenkollektiv ist durch eine erhöhte sympathische Aktivität aufgrund des Herzleidens charakterisiert (Leimbach et al., 1986).

### **4.3 Wirkung von selektiver Blockade der Angiotensin II - Rezeptoren und sympathoexzitatorischer Manöver auf das RAS**

Die Blockade der ANG II – Rezeptoren durch Valsartan führte zu einem signifikanten Anstieg der Plasmaspiegel von Renin und ANG II gegenüber Placebo und Amlodipin. Der Grund dafür liegt bei dem Wegfall der negativen Rückkopplung im RAS: Die Hemmung der ANG II – Rezeptoren bewirkt eine vermehrte Ausschüttung von Renin aus den juxtaglomerulären Zellen der Nieren. Folglich kommt es zu einer vermehrten Bildung von ANG II, welches jedoch durch die blockierten Rezeptoren seine Wirkung verfehlt.

Durch die sympathoexzitatorischen Manöver kam es zu keiner nachweisbaren Veränderung der Plasmaspiegel in der jeweiligen Behandlungsgruppe. Es ist bekannt, dass eine gesteigerte sympathische Nervenaktivität durch Innervation der juxtaglomerulären Zellen zu einer Ausschüttung von Renin führen kann (Hackenthal, 1997). Dieser Effekt scheint aber in der akuten Blutdruckregulation keine messbare Rolle zu spielen und von der bei uns festgestellten Sympathoexzitation zum Muskelgefäßbett kann nicht direkt auf eine Exzitation sympathischer Nerven zu den Nieren geschlossen werden.

#### **4.4 Klinische Bedeutung**

Bei der Interpretation der Arzneiwirkungen auf den Barorezeptorreflex in dieser Studie bleibt festzuhalten, dass auch periphere Wirkungen von Valsartan auf die kardiale und/oder vaskuläre Funktion zu dem positiven Effekt auf die Barorezeptorreflexregulation beitragen könnten. Patienten mit lang bestehender Hypertonie entwickeln eine Linksherzhypertrophie, die bekannt für einen Anstieg der MSNA (Greenwood et al., 2001) und für eine veränderte Barorezeptorreflexfunktion ist (Izzo et al., 1999). Da ANG II eine Schlüsselsubstanz in der Entstehung von Herzhypertrophie und diastolischer Dysfunktion (Baker et al., 1992) ist, könnte seine Blockade zur Normalisierung der Barorezeptorreflexfunktion nach nur einer Woche Behandlung mit Valsartan beitragen.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Einfluss des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) auf das sympathische Nervensystem (SNS) und insbesondere auf den Barorezeptorreflex bei Patienten mit einer moderaten primären Hypertonie.

In die Studie wurden 18 primäre Hypertoniker aber ansonsten gesunde Probanden eingeschlossen. Das Design basierte auf einem doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten, cross-over, single center Protokoll. Jeder der Probanden erhielt in zufälliger Reihenfolge nacheinander den Calciumantagonisten Amlodipin, den Angiotensin II – Rezeptorblocker Valsartan sowie Placebo für jeweils 7 Tage. Zwischen den einwöchigen Einnahmen der drei Substanzen wurde jeweils eine 14-tägige Medikamentenpause eingelegt.

Am 7. Tag eines jeweiligen Behandlungszyklus wurden der Blutdruck, die Herzfrequenz, die sympathische Nervenaktivität des Muskelgefäßbettes (MSNA) sowie die Plasmaspiegel von Renin und Angiotensin (ANG) II zunächst unter Ruhebedingungen gemessen. Zusätzlich wurden die Probanden zwei sympathoexzitatorischen Tests unterzogen: Zum einen hielten sie eine Hand für 90 sec in 4°C kaltes Eiswasser (Eiswassertest) und zum anderen wurde ihr Unterkörper einem Unterdruck von -15 mmHg für 10 min ausgesetzt (LBNP-Versuch). Auch während dieser Manöver wurden Blutdruck, Herzfrequenz und MSNA ermittelt.

Beide Antihypertensiva senkten den systolischen und diastolischen Blutdruck gegenüber Placebo signifikant auf das gleiche Niveau. Nur die Blockade der ANG II – Rezeptoren erhöhte die Plasmaspiegel von Renin und ANG II, die durchgeführten sympathoexzitatorischen Tests hatten auf diese Hormone keinen zusätzlichen Einfluss.

Während Valsartan unter Ruhebedingungen die Herzfrequenz nicht beeinflusste, war sie unter Amlodipin signifikant gesteigert. Dies korrelierte mit dem Verhalten der MSNA in der Ruhephase: Nur Amlodipin steigerte die MSNA gegenüber Placebo und Valsartan mit statistischer Relevanz. Während des LBNP-Versuches hingegen fiel die absolute Steigerung der MSNA unter Amlodipin deutlich geringer aus als unter Placebo und Valsartan. In der Phase der LBNP induzierten Sympathoexzitation stieg die MSNA in allen drei Behandlungsbedingungen auf das gleiche Niveau.

In Zusammenschau der Ergebnisse zeigt sich, dass unter der Therapie des Calciumantagonisten durch seine periphere Kreislaufwirkung die MSNA deutlich gesteigert wird. Der hoch regulierte Sollwert des Barorezeptorreflexes ist hierfür maßgeblich. Durch zusätzliche hämodynamische Irritationen lässt sich die MSNA unter Amlodipin nur noch in geringem Maße steigern. Der Regelkreis stößt an seine oberen Grenzen.

Die selektive Blockade des ANG II – Rezeptors hingegen verringert nicht nur den Blutdruck, sie senkt auch durch zentrale Wirkung den Sollwert des Barorezeptorreflexes auf ein physiologisches Niveau. Daher bleiben reflektorische Antworten wie eine Steigerung der Herzfrequenz oder der MSNA aus.

All diese Erkenntnisse sprechen dafür, dass Angiotensin II eine wichtige Rolle für die Entstehung der primären Hypertonie spielt, indem es einen steigernden Einfluss auf den Sollwert des Barorezeptorreflexes ausübt.

Damit zeigt die Studie, dass die zwei untersuchten Antihypertensiva Amlodipin und Valsartan eine sehr unterschiedliche Wirkung auf die sympathische Nervenaktivität aufweisen. Amlodipin führt zu einer Sympathoexzitation unter Ruhebedingungen, die bei weiterer Exzitation durch den Eiswassertest erhalten bleibt, bei der Entlastung von Volumenrezeptoren aber verschwindet. Der AT<sub>1</sub>-Antagonist bewirkt demgegenüber keine Sympathoexzitation bei gleicher Blutdrucksenkung.

Das Fehlen einer kompensatorischen Steigerung der MSNA und der Herzfrequenz kann als Ausdruck des spezifischen Wirkmechanismus der Substanz verstanden werden: Sie bewirkt eine Verschiebung des gewünschten Sollwerts in den Bereich niedrigerer Blutdruckwerte. Im Umkehrschluss kann vermutet werden, dass die Verschiebung des Sollwertes zu höheren Blutdruckwerten bei primären Hypertonikern auf einer durch spezifische Medikamente zu blockierenden Angiotensinwirkung beruht.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1999; **341**:1447-1457.

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

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

Burke D, Sundlof G, Wallin G. Postural effects on muscle nerve sympathetic activity in man. *J Physiol (Lond)* 1977; **272**:399-414.

de Champlain J, Karas M, Nguyen P, Cartier P, Wistaff R, Toal CB, Nadeau R, Larochelle P. Different effects of nifedipine and amlodipine on circulating catecholamine levels in essential hypertensive patients. [corrected and republished with original paging, article originally printed in *J Hypertens* 1998 Sep;16(9):357-69]. *J Hypertens* 1998; **16**:1357-1369.

Delius W, Hagbarth KE, Hongell A, Wallin BG. Maneuvers affecting sympathetic outflow in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand* 1972; **84**:82-96.

Dendorfer A, Wellhoner P, Braun A, Roscher AA, Dominiak P. Synthesis of kininogen and degradation of bradykinin by PC12 cells. *Br J Pharmacol* 1997 Dec; **122**(8):1585-92.

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

Erdos EG. The angiotensin I converting enzyme. *Fed Proc* 1977; **36**:1760-1765.

Ettinger SM, Silber DH, Gray KS, Smith MB, Yang QX, Kunselman AR, Sinoway LI. Effects of the ovarian cycle on sympathetic neural outflow during static exercise. *J.Appl.Physiol.* 1998; **85**:2075-2081.

Fagius J, Karhuvaara S, Sundlöf G. The cold pressure test: effects on sympathetic nerve activity in human muscle and skin nerve fascicles. *Acta Physiol. Scand.* 1989; **137**:325-334.

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.* 1993; **3**:201-205.

Gainer JV, Morrow JD, Loveland A, King DJ, Brown NJ. Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med* 1998; **339**:1285-1292.

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

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

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

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

Grassi G, Spaziani D, Seravalle G, Bertinieri G, Dell'Oro R, Cuspidi C, Mancia G. Effects of amlodipine on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in heart failure. *Hypertension* 1999; **33**:671-675.

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* 1998; **16**:1789-1796.

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

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

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* 1998; **16**:111-118.

Heesch CM, Crandall ME, Turbek JA. Converting enzyme inhibitors cause pressure-independent resetting of baroreflex control of sympathetic outflow. *Am J Physiol* 1996; **270**:R728-737.

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

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

Kaplan NM. Renin profiles. The unfulfilled promises. *JAMA* 1977; **238**:611-613.

Klein HHT, Oey PL, Ligtenberg G, Koomans HA, Blankestijn PJ. Enalapril and losartan are equally effective in reducing sympathetic hyperactivity in chronic renal failure. *J Hypertens* 2000; **18** (suppl.2):S89.



Leimbach WN, Jr., Wallin BG, Victor RG, Aylward PE, Sundlof G, Mark AL. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation* 1986; **73**:913-919.

Ligtenberg G, Blankestijn PJ, Oey PL, Klein IH, Dijkhorst-Oei LT, Boomsma F, et al. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1999; **340**:1321-1328.

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

Majewski HI, Hedler L, Schurr C, Starke K. Modulation of noradrenalin release in pithed rat: role of angiotensin II. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; **6**:888-896.

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

Mancia G, Grassi G. Baroreceptor control of the circulation in man. An update. *Clin Exp Hypertens* 1995; **17**:387-397.

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.* 1998; **275**:R1600-R1604.

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* 1998; **25**:572-576.

Nussberger J, Brunner DB, Waeber B, Brunner HR. Plasma angiotensins under sustained converting enzyme inhibition with enalapril in normal humans. *J Hypertens Suppl* 1985 Dec;**3 Suppl 3**:S269-70

Qadri F, Baurle L, Hauser W, Rascher W, Dominiak P. Centrally bradykinin B2-receptor-induced hypertensive and positive chronotropic effects are mediated via activation of the sympathetic nervous system. *J Hypertens* 1999; **17**:1265-1271.

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

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

Rudas L, Crossman AA, Morillo CA, Halliwill JA, Tahvanainen KUO, Kuusel TA, Eckberg DL. Human symopathetic and vagal baroreflex responses to sequential nitroprusside and phenylephrine. *Am J Physiol* 2000; **276**:H1691-1698.

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* 1997; **53**:197-201.

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

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

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

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

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

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

## 7 ANHANG

### Anhang 1: Ausschlusskriterien

- mögliche Schwangerschaft sowie stillende Mutter
- bekannter Herzfehler oder Herzsymptomatik innerhalb der letzten 6 Monate
- AV-Block II. oder III. Grades
- Zeichen eines Myokardinfarktes oder eines cerebrovaskulären Insultes innerhalb der letzten 3 Monate
- Angina pectoris Beschwerden
- klinisch relevante Arrhythmien
- klinisch relevante Herzklappenfehler
- Zeichen eines malignen Hypertonus
- Zeichen einer hypertensiven Enzephalopathie
- Keith Wegener Grad III oder IV (hypertensive Retinopathie)
- sekundärer Hypertonus (z.B. Hyperaldosteronismus, Phäochromozytom, Nierenarterienstenose)
- wiederholtes Überschreiten der 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 (nüchtern Blutzuckerwerte 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)
- Bestehen einer lebensbedrohlichen Erkrankung
- Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten 2 Jahre

**Anhang 2:**

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 <sup>+</sup> & 2. Braunüle	
	Beginn Clamp (60 Min.)	
	VII. BE (6) mit K <sup>+</sup> (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 <sup>+</sup>	
	RR Messung & Fina Press kalibr.	RR:..... P:.....
		RR:..... P:.....
		RR:..... P:.....
	Fina-Press	RR:.....
	Computeraufzeichnung Ende	
	Ende HRV-Messung	HRV-Uhr :.....

## **8 DANKSAGUNG**

Zum Ende möchte ich mich ganz besonders bei meinem Doktorvater Professor Dr. med. Christoph Dodt herzlich für meine Teilnahme an dieser wunderbaren Studie und für das Ermöglichen dieser wissenschaftlichen Arbeit bedanken. Stets stand er bei Problemen mit Rat und Tat beiseite. Besonders hat mir die enge Zusammenarbeit während des experimentellen Teils der Studie viel Freude bereitet. Darüber hinaus habe ich in meiner weiteren medizinischen Ausbildung von seinem exzellenten klinischen Wissen profitieren können.

Weiter möchte ich bei meiner Frau Jessi und meinen Söhnen Niklas und Jonah für die Entbehrungen, die mit der wissenschaftlichen Arbeit verbunden waren, um Verständnis bitten und mich für ihre Geduld und die geschaffenen Freiräume bedanken.

Besonders viel Dank gebührt meinen Eltern, die mich während meines ganzen Studiums sehr großzügig unterstützt haben.

Zudem bedanke ich mich bei Dr. med. Jan Struck und Dr. med. Daniel Trübger für die vielen Stunden guter Teamarbeit.

Zum Schluss möchte ich noch die vielen freiwilligen Probanden dankend erwähnen, ohne die eine solche Forschungsarbeit nicht möglich gewesen wäre.



## 9 LEBENS LAUF

### **Persönliche Daten**

Name: Muck  
Vorname: Philip Martin  
Geburtsdatum/-ort: 22.01.1971 Lübeck  
Nationalität: Deutsch  
Familienstand: Verheiratet

### **Schulbildung**

1977-1981 Kalanderschule, Lübeck  
1981-1991 Johanneum zu Lübeck  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

### **Zivildienst**

1991-1992 Johanniter-Unfallhilfe, Lübeck  
Ausbildung zum Rettungssanitäter

### **Hochschulbildung**

1992-1993 Universität Hamburg  
Studium der Physik  
1993-2001 Medizinische Universität zu Lübeck  
Studium der Humanmedizin  
1994 Physikum  
1996 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
2000 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
2001 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### **Arzt im Praktikum**

2001-2003 Medizinische Universität zu Lübeck  
Medizinische Klinik I

**Assistenzarzt**

Seit 2003

Medizinische Universität zu Lübeck

Medizinische Klinik I