

**Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Medizinische Klinik und Poliklinik D  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Pavenstädt**

**Progressionshemmung chronischer Nephropathien  
durch antihypertensive Therapie  
unter besonderer Berücksichtigung  
der Barorezeptorsensitivität und Endothelfunktion**

**INAUGURAL-DISSERTATION  
zur  
Erlangung des doctor medicinae  
  
der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster**

**vorgelegt von Baumeier, Andrea  
aus Münster  
2007**

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Professor Dr. med. V. Arolt

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. M. Schaefer
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. phil. S. Evers

Tag der mündlichen Prüfung: 08.06.20007

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Medizinische Klinik und Poliklinik D  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Pavenstädt

Referent: Prof. Dr. med. R. M. Schaefer  
Koreferent: Prof. Dr. med. Dr. phil. S. Evers

## ZUSAMMENFASSUNG

Progressionshemmung chronischer Nephropathien durch antihypertensive Therapie  
unter besonderer Berücksichtigung  
der Barorezeptorsensitivität und Endothelfunktion

Andrea Baumeier

Chronische Nierenerkrankungen führen unbehandelt zu einer terminalen Niereninsuffizienz. Eine Progressionshemmung kann nur durch eine strenge Kontrolle von Blutdruck und Proteinurie erreicht werden. Zu den wichtigsten Behandlungsansätzen gehört die Hemmung Angiotensin II-vermittelter Mechanismen. Ziel dieser Studie war es, eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) mit verschiedenen Monotherapien zu vergleichen.

Zehn Patienten mit primärer Nephropathie oder Transplantatnephropathie wurden jeweils vier Wochen mit dem Calciumantagonisten Amlodipin (A), dem ACE-Inhibitor Enalapril (B) und kombiniert mit Enalapril und dem AT1-Blocker Candesartan (C) behandelt. Wir untersuchten antihypertensive und antiproteinurische Effekte sowie Veränderungen der Baroreflex-vermittelten Kreislaufregulation und der Gefäßendothelfunktion.

Der niedrigste Blutdruck wurde mit 137/87mmHg in Phase C erreicht, jedoch ohne signifikanten Unterschied zu den Monotherapien. Die Proteinurie war mit 4,52g/d unter Amlodipin am höchsten. Unter Enalapril zeigte sich eine klinisch bedeutsame, nicht signifikante Reduktion auf 3,0g/d, unter der Kombinationstherapie sogar auf 2,93g/d. Die Kaliumkonzentration blieb trotz signifikanter Anstiege in Phase B und C normwertig (4,6mmol/l bzw. 4,9mmol/l). Die Kreatininkonzentration sank von 1,98mg/dl (A) auf 1,85mg/dl (B) und 1,62mg/dl (C); die Kreatinin-Clearance lag konstant bei 60-65ml/min. Die Baroreflexsensitivität war in allen Phasen vergleichbar. Asynchrone Reaktionsmuster zeigten aber eine relevante Beeinträchtigung der Baroreflex-medierten Kreislaufhomöostase an. Störungen der Endothelfunktion manifestierten sich bei allen Patienten mit hohen inter- und intraindividuellen Schwankungen.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die duale RAS-Blockade additive antihypertensive und antiproteinurische Wirkung besitzt und ihr progressionsverzögernder Effekt den Monotherapien mit Amlodipin oder Enalapril überlegen ist. ACE-Hemmer und AT1-Blocker sind eine sichere Kombination in der Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz sowohl bei primären chronischen Nephropathien als auch bei der Transplantatnephropathie. Chronisch niereninsuffiziente Patienten weisen messbare Störungen der autonomen Blutdruckkontrolle und der Endothelfunktion auf.

Tag der mündlichen Prüfung: 08.06.2007

## **Meinen Eltern**

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>1</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>4</b>
<b>1.1.1 Renale Hypertonie und chronische Niereninsuffizienz</b>	<b>4</b>
1.1.1 Sekundäre renale Hypertonie	4
1.1.2 Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz	5
1.1.3 Progressionsmechanismen	6
1.1.4 Progressionshemmung	9
<b>1.2 Barorezeptorreflex</b>	<b>14</b>
1.2.1 Funktionelle Anatomie	14
1.2.2 Physiologische Funktionen	15
1.2.3 Einflussfaktoren und pathophysiologische Aspekte	16
<b>1.3 Mikrozirkulation</b>	<b>17</b>
1.3.1 Funktionelle Anatomie der terminalen Strombahn	17
1.3.2 Hämodynamik und physiologische Funktionen	17
1.3.3 Lokale Durchblutungsregulation	18
1.3.4 Reaktive Hyperämie	19
<b>1.4 Ziel der vorliegenden Studie</b>	<b>20</b>
<b>2. Experimenteller Teil</b>	<b>21</b>
<b>2.1 Probanden</b>	<b>21</b>
2.1.1 Diagnosen und demographische Charakteristika	21
2.1.2 Immunsuppression	22
<b>2.2 Studienprotokoll</b>	<b>23</b>
2.2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien	23
2.2.2 Versuchsdurchführung	23
2.2.3 Laborbestimmungen	26
<b>2.3 Verfahren zur Bestimmung der Barorezeptorsensitivität (BRS)</b>	<b>28</b>
2.3.1 Spontane Blutdruckschwankungen	28
2.3.2 Finapres <sup>®</sup> -Methode	29

2.3.3	Computergestützte Analyse der sympatho-vagalen Blutdruckregulation	30
2.3.3.1	Sequenzanalyse	30
2.3.3.2	Spektralanalyse	31
<b>2.4</b>	<b>Verfahren zur Bestimmung der kutanen Mikrozirkulation</b>	<b>32</b>
2.4.1	Laser-Doppler-Flussmessung (Laser-Doppler-Flow®)	32
2.4.2.	Kapillardurchblutung in Ruhe	32
2.4.3	Vasodilatationsfähigkeit der Hautkapillaren	33
<b>2.5</b>	<b>Statistische Analyse</b>	<b>34</b>
2.5.1	Deskriptive Analyse	34
2.5.2	Student t-Test	34
2.5.3	Regressionsanalyse	34
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>35</b>
<b>3.1</b>	<b>Klinische und laborchemische Werte</b>	<b>35</b>
3.1.1	Ausgangswerte	35
3.1.2	Arterielle Hypertonie	36
3.1.3	Body-Mass-Index	38
3.1.4	Laborergebnisse	38
<b>3.2</b>	<b>Finapres®-Blutdruckmonitoring</b>	<b>44</b>
3.2.1	Sequenzanalyse	44
3.2.1.1	Blutdruck und Herzfrequenz	44
3.2.1.2	Druck- und Frequenzvariabilität	44
3.2.2	Four-beat-Sequenzen und Baroreflexsensitivität	46
3.2.3	Spektralanalyse	47
3.2.3.1	Mayer-Waves im Blutdruckspektrum	47
3.2.3.2	Mayer-Waves im Frequenzspektrum	47
<b>3.3</b>	<b>Laser-Doppler-Flussmessung</b>	<b>48</b>
3.3.1	Kapillardurchblutung in Ruhe und Ischämie	48
3.3.2	Reaktive Hyperämie	48
3.3.2.1	Höhe der reaktiven Hyperämie	49
3.3.2.2	Geschwindigkeit und Dauer der reaktiven Hyperämie	51

<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>52</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>65</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>67</b>
<b>7.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>76</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>78</b>
<b>9.</b>	<b>Anhang</b>	<b>I</b>
<b>9.1</b>	<b>Tabellen</b>	<b>I</b>
<b>9.2</b>	<b>Abbildungen</b>	<b>VI</b>
<b>9.3</b>	<b>Abkürzungen</b>	<b>VIII</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1 Renale Hypertonie und chronische Niereninsuffizienz**

Die arterielle Hypertonie spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese kardio- und zerebrovaskulärer Erkrankungen sowie in der Entstehung chronischer Nephropathien. Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie beträgt in Deutschland bei den 24-64jährigen Männern 39,3% respektive 24,8% bei Frauen. Die Häufigkeit der arteriellen Hypertonie steigt mit zunehmendem Alter; ab dem 50. Lebensjahr ist fast jeder Zweite in der Bevölkerung hyperten [25]. Der demographische Wandel der westlichen Industrienationen und eine begleitende Atheromatose der arteriellen Gefäße sind darüber hinaus die beiden wichtigsten Faktoren, die zu einem signifikanten Anstieg der Prävalenz der renalen Hypertonie geführt haben [39]. Auch der weltweite Anstieg von Diabetes mellitus führt zu einer Zunahme chronischer Nierenerkrankungen. Beide Erkrankungen, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus, sind die entscheidenden Ursachen einer konstanten Zunahme der Prävalenz und Inzidenz der chronischen Niereninsuffizienz in den beiden letzten Jahrzehnten [69, 90]. Die Häufigkeit der primären Nephropathien zeigt in den letzten Jahren dagegen keine signifikante Änderung. Chronische Nephropathien verlaufen unabhängig von der Ätiologie progredient und führen zu einer terminalen dialysepflichtigen Niereninsuffizienz.

#### **1.1.1 Sekundäre renale Hypertonie**

Bei etwa 8-10% der erwachsenen Patienten mit einer arteriellen Hypertonie kann eine spezifische Ursache der Erkrankung identifiziert werden. Bis auf seltene endokrinologische Erkrankungen oder beispielsweise die ebenfalls seltene Aortenisthmusstenose ist in fast allen Fällen einer sekundären Hypertonie eine renale Ursache erkennbar. Hierzu zählen die Nierenarterienstenose, die parenchymatösen Nierenerkrankungen und Nierentumoren. Die häufigste Form der sekundären

Hypertonie ist die renovaskuläre Hypertonie. Dabei liegt in 90% der Fälle eine atherosklerotische, zumeist einseitige Nierenarterienstenose vor, die fast ausschließlich mit einem höheren Lebensalter assoziiert ist. Die zweithäufigste Ursache einer Nierenarterienstenose ist die fibromuskuläre Dysplasie, die insgesamt jedoch nur etwa 10% der renalen Gefäßstenosen verursacht. Sie tritt vorwiegend bei jüngeren Patienten im Alter von 15-50 Jahren auf und betrifft Frauen häufiger als Männer [81]. Die renoparenchymatösen Erkrankungen sind insgesamt die zweithäufigste Ursache einer sekundären renalen Hypertonie. Die zugrunde liegenden Erkrankungen sind die Glomerulonephritiden, die interstitiellen Nephritiden und polyzystische Nieren sowie andere seltene Formen der Nephropathie.

### **1.1.2 Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz**

Die chronische Niereninsuffizienz bezeichnet eine irreversibel eingeschränkte Fähigkeit der Niere, harnpflichtige Substanzen auszuschcheiden und den Elektrolyt-, Wasser- und Säure-Basen-Haushalt anzupassen. Sie geht mit einer pathologischen renalen Hämodynamik und gesteigerten Eiweißausscheidung einher und verläuft unbehandelt progredient, selbst wenn die ursprüngliche Erkrankung ausgeheilt ist. Das früheste Stadium einer Proteinurie ist die Mikroalbuminurie (30-300mg/24h); eine Makroalbuminurie liegt bei mehr als 300mg/24h vor [7]. Eine Mikroalbuminurie geht einer sekundären Blutdruckerhöhung häufig voraus. Sie ist Zeichen einer endothelialen Dysfunktion und Prädiktor eines erhöhten kardiovaskulären Risikos [9].

In Deutschland entwickeln jährlich etwa 15.000 Patienten ein terminales Nierenversagen. Die Inzidenz lag 2003 mit 186 pro Million Einwohner in Deutschland über der mittleren europäischen Inzidenzrate von 135 pro Million Einwohner pro Jahr [55]. Das durchschnittliche Alter der Neuerkrankten stieg in den Jahren 1997 bis 2003 von 63 auf 69 Jahre. Als Ursache eines dialysepflichtigen terminalen Nierenversagens wurde bei 36% der Patienten ein Diabetes mellitus diagnostiziert, in 90% der Fälle lag dabei ein Typ-2-Diabetes vor. Zwar ist das Risiko der Nephropathie beim Typ-1- und Typ-2-Diabetes gleich hoch; epidemiologische Daten zeigen jedoch einen konstanten Anstieg des Typ-2-Diabetes mellitus (1955 lag der Anteil der Diabetiker noch bei 21%

der Neuerkrankten dialysepflichtigen Patienten), so dass die diabetische Nephropathie insgesamt die häufigste chronische Nierenerkrankung darstellt. Die vaskuläre Nephropathie – ebenfalls eine Erkrankung des Alters – ist derzeit bei Beginn einer Nierenersatztherapie mit 20% die zweithäufigste Diagnose; 1995 verursachte sie erst 12% der Erstdialysen. Die Glomerulonephritis und die interstitielle Nephritis nahmen im Jahr 2003 mit 14% respektive 8% seit 1995 anteilmäßig kontinuierlich ab [12]. Eine weitere Ursache der terminalen Niereninsuffizienz ist die Transplantatnephropathie. Sie ist durch immunologische und nicht-immunologische Faktoren bedingt und führt zu einem fortschreitenden Verlust der Transplantatfunktion. Die Funktionsdauer einer transplantierten Niere ist begrenzt, so dass viele Transplantierte nach Jahren erneut wieder dialysepflichtig werden.

### **1.1.3 Progressionsmechanismen**

Chronische Nierenerkrankungen verlaufen unbehandelt langsam progredient. Die initiale Erkrankung führt zu einem kritischen Untergang von Nephronen. In den verbliebenen Nephronen finden kompensatorische Anpassungsvorgänge statt, die die Nierenfunktion aufrechterhalten [18]. Bei diesen Vorgängen spielt die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) eine zentrale Rolle.

Angiotensin II induziert kompensatorische Wachstumsprozesse in den Nephronen und führt zu einer glomerulären und tubulären Hypertrophie. Am Glomerulum bewirkt Angiotensin II eine Vasokonstriktion der afferenten *und* efferenten Arteriole; jedoch ist dieser Effekt am Vas efferens stärker ausgeprägt, so dass ein erhöhter intraglomerulärer Druck entsteht, der zur Hyperfiltration beiträgt [92]. Dieser initial sinnvolle Mechanismus ist jedoch dauerhaft schädigend: Die Angiotensin II-induzierte gesteigerte glomeruläre Hämodynamik und strukturelle Veränderungen der Filtrationsbarriere aus Podozyten, Basalmembran und Kapillarendothel führen zu einem vermehrten Durchtritt von Albumin und höhermolekularen Serumproteinen in das Ultrafiltrat [70]. Eine persistierende Hypertonie und Proteinurie sowie das komplexe Zusammenspiel der RAS-vermittelten Mechanismen, die im Weiteren noch genauer erläutert werden, zerstören schließlich auch die verbliebenen gesunden Nephrone und führen zu einem

fortschreitenden Verlust der Nierenfunktion. Im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz sind die Organe unabhängig von der primären Krankheitsätiologie pathomorphologisch durch Glomerulosklerose, tubulointerstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie gekennzeichnet [43].

### **Hypertonie und Proteinurie**

Arterielle Hypertonie und Proteinurie sind die beiden wichtigsten Faktoren für das Fortschreiten von Nierenerkrankungen und in ihrem Schädigungsmechanismus additiv [46, 76]. Die arterielle Hypertonie verstärkt den Filtrationsdruck und führt zu einer Schädigung der Filtrationsbarriere, so dass die Proteinurie steigt. Eine niedrige (0,5 bis 2g/Tag), mittlere (2 bis 4g/Tag) oder hohe (>4g/Tag) Proteinurie geht mit einem unterschiedlichen Risiko einer späteren Dialysepflichtigkeit einher: Lag der Anteil dialysepflichtiger Patienten bei niedriger Proteinurie nach 4,5 Jahren bei 10%, so lag er bei hoher Proteinurie hingegen bei 70% [74]. Die Proteinurie ist ein unabhängiger Risikofaktor und beschleunigt den progressiven Verlust der Nierenfunktion. Sie ist selbst direkt tubulotoxisch: Die im Ultrafiltrat enthaltenen höhermolekularen Proteine werden von den Tubulusepithelien durch Endozytose wieder aufgenommen und intrazellulär gespeichert. Dies führt zur Expression von Angiotensin II und Aktivierung des RAS sowie zur Freisetzung chemotaktischer und profibrotischer Substanzen (z.B. Endothelin und Zytokine). Diese Faktoren vermitteln Entzündungsreaktionen und lösen eine tubulointerstitielle Fibrose aus, die mit dem Nierenfunktionsverlust möglicherweise besser korreliert als die glomerulären Läsionen [1, 76].

Neben bekannten Schädigungsfaktoren wie Diabetes mellitus, Hypertonie und zirkulierenden Immunkomplexen wird auch eine Regulation der glomerulären Permeabilität durch das autonome Nervensystem diskutiert, die ihr strukturelles Korrelat in mit adrenergen Rezeptoren besetzten glomerulären Podozyten haben könnte. Glomeruläre Nephropathien gehen mit einer vermehrten Ausscheidung von Albumin, Transferrin und in fortgeschrittenen Stadien auch hochmolekularer Proteine wie IgG und  $\alpha$ 2-Makroglobulin einher. Tubulopathien sind durch eine vermehrte Ausscheidung kleinmolekularer Proteine wie  $\alpha$ 1-Mikroglobulin gekennzeichnet. Chronische primäre

Glomerulonephritiden und Transplantatnieren mit einer Gesamtproteinurie von 1,5 bis 3g/24h weisen zumeist bereits im Teststreifen eine deutliche Albuminurie auf und sind durch ein nicht-selektives Harnproteinmuster gekennzeichnet. Eine hohe und persistierende  $\alpha$ 1-Mikroglobulinurie ist mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion assoziiert und kann darüber hinaus Hinweis auf eine Ciclosporin-Toxizität sein [31].

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

Das Renin-Angiotensin-System (RAS) spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese des chronisch progredienten Nierenversagens. Renin ist ein proteinspaltendes Enzym, das vorwiegend im juxtaglomerulären Apparat der Niere gebildet wird. Renin bewirkt eine Spaltung von Angiotensinogen, ein in der Leber gebildetes Glykopeptid. Es entsteht Angiotensin I, ein Dekapeptid. Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE), das in hoher Konzentration in der Lunge vorliegt, spaltet von Angiotensin I zwei Aminosäuren ab, wodurch das hochaktive Angiotensin II entsteht. Angiotensin II ist die stärkste vasokonstriktorische Substanz des Organismus. Ihre wichtigste Funktion ist die konstante Aufrechterhaltung des extrazellulären Volumens und des Blutdrucks. Angiotensin II induziert die Freisetzung von Aldosteron, das über eine Natrium- und Wasserretention ebenfalls eine Blutdruckerhöhung bewirkt.

Angiotensin II wirkt am Vas afferens und Vas efferens des Glomerulums vasokonstriktorisch und verursacht einen Anstieg des renalen, insbesondere des intraglomerulären Gefäßwiderstandes, wodurch ein Abfall des renalen Plasmaflusses (RPF) entsteht. Es kommt zu einem erhöhten Filtrationsdruck in den glomerulären Kapillaren. Trotz der Angiotensin II-induzierten Abnahme des RPF bleibt die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) somit konstant [89]. Angiotensin II besitzt neben den hämodynamischen Wirkungen auch wachstumsstimulierende, proinflammatorische und profibrotische Eigenschaften und kann eine glomeruläre und tubuläre Entzündung induzieren [92]. Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Angiotensin II wesentlich an den adaptiven Wachstumsvorgängen der Nephrone beteiligt ist, die nach initialer Schädigung proliferieren und hypertrophieren und später das Stadium der Glomerulosklerose erreichen [54]. Angiotensin II stimuliert die Expression bestimmter

Zytokine und aktiviert weitere proinflammatorische Faktoren [94]. Angiotensin II kann eine Apoptose renaler Zellen induzieren. Tubuläre Atrophie ist, wie bereits erwähnt, ein pathomorphologisches Zeichen der terminalen Nierenerkrankung. Genetisch veränderte Ren-2-Ratten, die Renin und Angiotensin II überexprimieren, weisen als besonderes Merkmal eine Apoptose tubulärer Zellen auf [40].

Diese Angiotensin II-vermittelten Vorgänge halten somit zwar zunächst die renalen Funktionen aufrecht, sie sind aber selbst wesentliche Ursache einer späteren fortschreitenden funktionellen und strukturellen Zerstörung der Niere [93].

#### **1.1.4 Progressionshemmung**

Der fortschreitende Funktionsverlust chronischer Nierenerkrankungen kann durch eine medikamentöse Therapie verlangsamt und aufgehalten werden. Die entscheidenden Faktoren einer effektiven Progressionshemmung sind eine konsequente Senkung des Blutdrucks und der Proteinurie durch eine Blockade des Renin-Angiotensin-Systems.

Eine aktuelle Meta-Analyse zeigte, dass ein Zielblutdruck von 139/85mmHg gegenüber 144/87mmHg mit einer signifikanten Progressionsverzögerung einer nicht-diabetischen Niereninsuffizienz einherging [37]. ACE-Hemmer waren im Vergleich zu  $\beta$ -Blockern und Calciumantagonisten besser geeignet, eine progrediente Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate zu verlangsamen [3, 95]. Für Calciumantagonisten ist eine antiproteinurische Wirkung in klinischen Studien nicht sicher belegt. In der REIN-Studie wiesen die Patienten, die einen Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (Amlodipin) erhalten hatten, eine größere Proteinurie und eine raschere Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate auf als diejenigen, die mit einem ACE-Hemmer behandelt worden waren [73].

Inzwischen liegen zahlreiche Studien vor, die zeigen konnten, dass eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems durch Gabe eines ACE-Inhibitors oder Angiotensin-1 (AT1)-Rezeptorantagonisten die Progression chronischer Nierenerkrankungen verlangsamen kann, und dass dieser Effekt unabhängig von der blutdrucksenkenden Wirkung besteht [29, 73, 98]. Diese beiden Substanzklassen verfügen über nephroprotektive Eigenschaften, die auf ihrer antiproteinurischen Wirkung beruhen.

Eine Meta-Analyse mit 1860 Patienten zeigte, dass insbesondere die Patienten von einer ACE-Hemmung profitierten, die zu Beginn der Therapie eine hohe Proteinurie aufwiesen [38]. Die REIN-Follow-up-Studie belegte darüber hinaus, dass unter langjähriger ACE-Hemmertherapie die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) stabil blieb und sich bei einigen Patienten sogar verbesserte. Dies bedeutet, dass durch eine effektive Hemmung des RAS mittels ACE-Inhibitoren sowohl eine Progressionsverlangsamung als auch eine Remission und Regression einer chronischen Nephropathie erzielt werden kann. Für AT1-Rezeptorblocker sind nephroprotektive Effekte zwar insgesamt weniger gut belegt als für die ACE-Inhibitoren. Dennoch konnten mehrere placebo-kontrollierte Studien eine blutdruckunabhängige Progressionsverlangsamung für AT1-Rezeptorblocker bei Typ 2-Diabetikern belegen [19, 47, 64]. Beiden Substanzen ist somit eine krankheitsmodulierende Wirkung zuzuschreiben.

Von Bedeutung ist auch der Zeitpunkt des Therapiebeginns: Ein frühzeitiger Therapiebeginn ermöglicht eine Stabilisierung der GFR. Die Ergebnisse der REIN-Studie zeigten, dass auch und insbesondere Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz und einer stark erniedrigten GFR (10-30ml/min) von einer ACE-Hemmer-Therapie profitieren [75]. Obwohl Hyperkaliämie und Kreatininanstieg unter Gabe eines ACE-Inhibitors oder AT1-Rezeptorblockers häufige klinisch relevante Nebenwirkungen sind, muss eine bestehende ACE-Hemmer- oder AT1-Blocker-Therapie nicht zwangsläufig beendet werden. Andere Ursachen einer Hyperkaliämie sollten bedacht werden, um diesen Patienten eine nephroprotektive und lebensverlängernde Therapie nicht vorzuenthalten.

Zusammenfassend zeigt die Studienlage, dass alle Patienten mit einer chronischen Nephropathie, die unabhängig von der Ätiologie der Nierenerkrankung durch einen progredienten Nierenfunktionsverlust gefährdet sind, von einer frühzeitigen und langfristigen medikamentösen RAS-Blockade durch ACE-Hemmer profitieren, und dass ein nephroprotektiver Effekt bei diabetischer Nephropathie auch für AT1-Blocker gut belegt ist. Beide Substanzen sind anderen Antihypertensiva in der Reduktion einer Proteinurie überlegen. Eine strikte Blutdrucksenkung auf  $<130/80$ mmHg ist unverzichtbar, bei Patienten mit einer Proteinurie  $>1$ g/24h sogar auf  $<125/75$ mmHg.

## **Calcium-Kanal-Antagonisten**

Calciumantagonisten aus der Gruppe der Dihydropyridine (Nifedipin, Amlodipin) führen über eine Blockade der spannungsabhängigen Calciumkanäle zu einem verminderten Einstrom von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen in die glatte Gefäßmuskulatur. Dies bewirkt eine Dilatation der Arteriolen und eine effektive Senkung des systemischen Blutdrucks. Am glomerulären Vas afferens bewirken Dihydropyridine eine Vasodilatation. Zwischen den Dihydropyridinen und den Calciumkanalblockern vom Verapamil- und Diltiazem-Typ sind ausgeprägte Unterschiede beschrieben: Experimentelle Daten weisen den Nicht-Dihydropyridinen bei diabetischer Nephropathie eine renoprotektive Wirkung zu, da sie die Proteinurie reduzieren und die glomeruläre Schrankenfunktion verbessern konnten [11]. Den Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ (z.B. Amlodipin) werden gegenteilige Effekte auf die Autoregulation der Niere zugeschrieben: Sie bewirkten im Tiermodell höhergradige renale Läsionen als bei unbehandelten Tieren [30].

## **ACE-Inhibitoren**

Diese Substanzen sind Hemmstoffe des Angiotensin-Converting-Enzyms, einer Peptidyl-Dipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II katalysiert. Die ACE-Hemmung bewirkt eine Abnahme der vasokonstriktorischen Substanz Angiotensin II im Plasma. Wichtige Angiotensin II-vermittelte Effekte – direkte periphere und renale Vasokonstriktion, gesteigerte Aldosteronsekretion, verzögerter Abbau von Bradykinin und trophische Wirkung auf das Myokard – werden durch ACE-Hemmer unterbunden. ACE-Inhibitoren führen zu einer dosisabhängigen Senkung des arteriellen Blutdrucks und steigern den renalen Blutfluss (RPF).

## **AT1-Rezeptorantagonisten**

AT1-Blocker werden als Sartane bezeichnet und sind Angiotensin II-Antagonisten. Sartane besitzen eine hohe Rezeptorselektivität und binden kompetitiv an den AT1-

Rezeptor, ohne selbst agonistische Aktivität zu entfalten. Sie unterbinden somit wichtige physiologische Wirkungen von Angiotensin II. Dosisabhängig kommt es im Plasma zu einer Abnahme der Aldosteronspiegel und zu einem Anstieg der Angiotensin II-, Angiotensin I- und Renin-Konzentrationen. AT1-Rezeptorantagonisten bewirken eine Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes und führen so zu einer Senkung des arteriellen Blutdrucks. AT1-Rezeptorblocker steigern den renalen Blutfluss. Eine Wirkung auf das Angiotensin-Converting-Enzym und Bradykinin besteht nicht.

Die Wirkungen von Angiotensin II werden über membranständige Rezeptoren vermittelt, von denen bisher zwei Subtypen (AT1-Rezeptor und AT2-Rezeptor) identifiziert sind. Die Hauptwirkungen von Angiotensin II wie Vasokonstriktion und profibrotische Effekte werden in der Niere über die AT1-Rezeptoren vermittelt [92]. Hingegen ist die Rolle des AT2-Rezeptor-Subtyps weniger gut charakterisiert. Experimentelle Daten weisen dem AT2-Rezeptor eine wesentliche Bedeutung bei der Hemmung des Zellwachstums, jedoch auch bei der Induktion von Apoptose und proinflammatorischen Zytokinen zu [78]. Diese noch nicht vollständig geklärten AT2-Rezeptor-vermittelten Mechanismen sind klinisch durchaus von Bedeutung, da in Gegenwart einer medikamentösen AT1-Blockade erhöhte Konzentrationen von Angiotensin II an nicht blockierte AT2-Rezeptoren binden können.

### **Die duale Renin-Angiotensin-Blockade**

Das Konzept der doppelten RAS-Blockade durch kombinierte Gabe von ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorantagonisten beruht auf pathophysiologischen Überlegungen, dass Angiotensin II auch lokal unter Umgehung von ACE gebildet werden kann (sogenannte non-ACE-pathways). In-vitro-Studien demonstrierten mehrfach, dass Angiotensin II ACE-unabhängig in Geweben von Herz, Gefäßwänden und Niere entsteht. Bei gesunden Probanden wurde der Anteil der ACE-unabhängigen Angiotensin II-Umwandlung auf 30-40% berechnet, unter sehr salzhaltiger Ernährung – wie sie bei den meisten Menschen der Industrieländer besteht – sogar auf 60-70% [34]. Immunhistochemische Studien wiesen bei diabetischer Nephropathie eine erhöhte Aktivität von Chymase nach, ein alternatives Angiotensin II-bildendes Enzym [45].

Dass eine kombinierte Blockade des Renin-Angiotensin-Systems additive antihypertensive und nephroprotektive Effekte entfaltet, zeigten nun mehrere Studien. Bei normotensiven Patienten mit IgA-Nephropathie zeigte sich unter kombinierter Therapie eine größere Reduktion der Proteinurie als unter der jeweiligen Monotherapie [79]. Die COOPERATE-Studie belegte bei nicht-diabetischer Nephropathie eine signifikant bessere Progressionshemmung unter maximal dosierter kombinierter Therapie als unter maximaler Monotherapie [60]; die Blutdrucksenkung war in der Kombination effektiver als unter Monotherapie und die Anwendung war sicher.

### **Transplantatnephropathie**

Die chronische Transplantatnephropathie führt zu einem langsam fortschreitenden Verlust der Transplantatfunktion und kann eine erneute Dialysetherapie erfordern. Die Häufigkeit einer chronischen, bioptisch nachweisbaren Transplantatnephropathie beträgt 2 Jahre nach Transplantation 67% [97]. Die unverzichtbare dauerhafte immunsuppressive Therapie mit Ciclosporin (CsA) geht mit einer hohen Nephrotoxizität einher und führt zu systemischer und intrarenaler Vasokonstriktion. Calciumantagonisten werden seit vielen Jahren eingesetzt, um über eine Vasodilatation der afferenten Arteriole den erhöhten intraglomerulären Druck zu senken. Sie verbessern die intrarenale Hämodynamik, senken den systemischen Blutdruck und sind bei diesen Patienten somit nephroprotektiv [68]. Auch ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten senken einen erhöhten Blutdruck nach Nierentransplantation effektiv und sicher. Ob ihre progressionshemmenden Effekte auf die chronische Transplantatnephropathie übertragbar sind, ist nur in wenigen Studien untersucht worden [33]. Dennoch sind sowohl für ACE-Inhibitoren als auch für AT1-Antagonisten antiproteinurische Effekte in der Behandlung der Transplantatnephropathie beschrieben. Eine retrospektive Studie belegte eine geringere Inzidenz und langsamere Progressionsrate für beide Substanzen in Monotherapie sowie einen signifikanten Vorteil in den Endpunkten Transplantatversagen oder Tod [97].

## 1.2 Barorezeptorreflex

### 1.2.1 Funktionelle Anatomie

Barorezeptoren oder Pressorezeptoren sind druckempfindliche Sensoren, die als Teil eines physiologischen Regelkreises darauf spezialisiert sind, einen mechanischen Reiz in einen elektrischen Impuls umzuwandeln und an das zentrale Nervensystem zu vermitteln. Die höchste Dichte dieser sinnesphysiologischen Rezeptoren findet sich in der Gefäßwand des Sinus caroticus und im Aortenbogen [67].

Barorezeptoren sind Teil des vagalen Systems und leiten ihre Impulse aus dem Sinus caroticus über den R. sinus carotici, ein Ast des N. glossopharyngeus, und weiter über afferente Bahnen des N. glossopharyngeus zum Nucleus tractus solitarii im Hirnstamm. Die Impulse aus den im Arcus aortae lokalisierten Rezeptoren gelangen über Afferenzen des N. vagus zum Nucleus tractus solitarii, einem gemeinsamen Kerngebiet des IX. und X. Hirnnerven. Hier enden auch viszero-sensible afferente Fasern, die Impulse aus den Chemorezeptoren des Glomus caroticum leiten und Informationen über den O<sub>2</sub>- und CO<sub>2</sub>-Gehalt des Blutes weitergeben. Der kaudale Anteil dieses Kerngebietes steht in Verbindung mit dem Nucleus dorsalis n. vagi und retikulären Kerngebieten in der Medulla oblongata. Efferente Verbindungen des medullären Kreislaufzentrums führen zum Ncl. dorsalis n. vagi und über retikulospinale Bahnen ins Seitenhorn des Thorakalmarks und vermitteln adäquate parasymphatische respektive sympathische Kreislaufreaktionen. Auf diese Weise sind die zuvor beschriebenen Kerngebiete in Reflexbögen eingebunden, die kardiovaskuläre, respiratorische und andere vegetative Funktionen kurzfristig regeln und kontrollieren [8, 23].

Die Barorezeptoren selber erzeugen ab einer Blutdruckschwelle von 60mmHg im Sinus caroticus respektive 30mmHg im Aortenbogen eine Grundaktivität. Adäquater Reiz für die Erregung der Rezeptoren ist eine passive Dehnung der Gefäßwand, die bei einer Erhöhung der Blutdruckamplitude entsteht und zu einem Anstieg des transmuralen Druckes führt. Dabei registrieren die Sensoren nicht nur die absolute Änderung des Blutdruckes, sondern auch die Geschwindigkeit der Druckänderung. Dies ist möglich,

da die Barorezeptoren Proportional-Differential (PD)-Fühler sind: Eine sprunghafte Änderung des Druckes wird mit einer überschießenden Entladungsfrequenz kodiert.

### 1.2.2 Physiologische Funktionen

Barorezeptoren sind Teil eines funktionellen Regelkreises zur kurzfristigen Aufrechterhaltung und Korrektur der Blutdruckhomöostase. Eine Druckerhöhung führt zu einem Anstieg der Impulsfrequenz in den Barorezeptoren und wird im Hirnstamm mit einer parasymphatischen Reaktion beantwortet: Über efferente Impulse des N. vagus wird eine Verminderung der Herzaktivität mit negativ chronotroper und negativ inotroper Wirkung vermittelt. Das Resultat ist eine Blutdrucksenkung. Gleichzeitig wirken hemmende Efferenzen auf sympathische Vasokonstriktorneurone und auf das Pressorzentrum der Medulla oblongata, das vor allem von den lateralen Anteilen der Formatio reticularis gebildet wird [8]. Hierüber wird der periphere Gefäßwiderstand reduziert und eine Senkung des Blutdruckes und der Herzaktivität erzielt.

Eine entgegengesetzte Reaktion tritt bei einem Druckabfall auf: Eine verminderte Erregung der Barorezeptoren führt zu einer Hemmung vagaler Efferenzen am Herzen, gleichzeitig wird über kardiale Rezeptoren und vasokonstriktorische Neurone eine sympathische Reizantwort vermittelt. Ein Anstieg der Herzaktivität und des Blutdruckes sind die Folge [82].

Diese physiologische Funktion der Barorezeptoren, der sogenannte Barorezeptorreflex (BRR), besitzt im Bereich systolischer Drücke von 80-120mmHg die höchste Effektivität. Bei höheren (>120mmHg) oder niedrigeren systolischen Drücken (<80mmHg) kommt es zu keiner weiteren Änderung der Impulsfrequenz, d.h. in diesem Bereich arbeiten die Barorezeptoren weniger effizient. Blutdruckabhängig senden die Barorezeptoren kontinuierlich Impulse; die Frequenz der Impulse weist druckabhängig einen sigmoidalen Verlauf auf und zeigt eine lineare Beziehung zu den kardialen Parametern Chronotropie und Inotropie. Konstante Blutdruckwerte sind somit von einer konstanten Rezeptoraktivität begleitet [16].

### 1.2.3 Einflussfaktoren und pathophysiologische Aspekte

Die über Barorezeptoren vermittelte Kreislaufregulation kann auf verschiedenen neuroanatomischen und physiologischen Ebenen primär unterbrochen oder beeinträchtigt werden. Eine Vielzahl akuter oder chronischer Erkrankungen, die auf metabolische, vaskuläre oder andere Ursachen zurückzuführen sind, geht zudem mit einer sekundären funktionellen Beeinträchtigung der Barorezeptoren einher.

Ein abnormes Antwortverhalten der Sensoren kann beispielsweise Ursache vasovagaler Synkopen sein. Auch Alter, Geschlecht und hormonelle Schwankungen beeinflussen die Aktivität der Barorezeptoren. Zahlreiche Untersuchungen beschreiben eine endogene zirkadiane Rhythmik der Blutdruckregulation [56]. Auch ein Zusammenhang zwischen exogenen Noxen (z.B. Nikotin, medikamentöse Immunsuppression) und einer abgeschwächten Baroreflexsensitivität ist belegt. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und akute Schlaganfälle gehen ebenfalls mit einer eingeschränkten Funktion der barorezeptorvermittelten Kreislaufregulation einher [42, 71]. Tierexperimentelle und klinische Studien zeigten eine veränderte Baroreflexmodulation bei essentieller und sekundärer Hypertonie [22].

Atherosklerotisch veränderte Gefäße weisen eine verminderte druckabhängige Dehnbarkeit auf; trotz intakter Barorezeptoren wird kein afferenter Impuls generiert, die neuronale Blutdruckkontrolle entgleist. Tierexperimentell wurde nach Inaktivierung der afferenten Neurone im Sinus caroticus eine starke Zunahme der Druckschwankungen beobachtet [15]. Chronisch erhöhte Blutdruckwerte führen zu einem sog. Resetting, d.h. die Barorezeptoren unterliegen einer Adaptation an geänderte Druckverhältnisse. Dies bewirkt eine verminderte Empfindlichkeit des Barorezeptorreflexes und somit eine beeinträchtigte Blutdruckhomöostase.

In der vorliegenden Studie sollen insbesondere die Einflüsse einer chronischen Niereninsuffizienz und einer (sekundären) arteriellen Hypertonie auf die Aktivität der Barorezeptoren und ihre kreislaufregulierende Funktion untersucht werden.

## **1.3 Mikrozirkulation**

### **1.3.1 Funktionelle Anatomie der terminalen Strombahn**

Der Austausch von Atemgasen, Nährstoffen und Stoffwechselmetaboliten zwischen dem intravasalen Kompartiment und dem Gewebe, der eine entscheidende Aufgabe des Kreislaufsystems darstellt, erfolgt in der terminalen Strombahn. Funktionell fasst der Begriff der Endstrombahn die Arteriolen, die arteriellen und venösen Kapillaren, die Venolen sowie die terminalen Lymphgefäße mit ein. Insbesondere tragen die terminalen Arterien und Arteriolen als Widerstandsgefäße eine herausragende hämodynamische Bedeutung. Angepasst an die spezifischen Organsysteme weisen die Gefäße der Mikrozirkulation eine charakteristische anatomisch-histologische Architektur auf.

Arteriolen, die als Verzweigung aus den kleinsten Arterien hervorgehen, bilden die Endstrecke der arteriellen Strombahn. Sie besitzen einen typischen Gefäßwandaufbau aus Intima, Media und Adventitia und erreichen einen inneren Durchmesser zwischen 40 und 100µm. In den terminalen Arteriolen verliert sich die *Elastica interna*, so dass als Grenzschicht zwischen Endothel und glatter Muskulatur nur noch die Basalmembran liegt. Diese aus Glykoproteinen aufgebaute, semipermeable Membran stellt die wesentliche Barriere für den Stofftransport dar und besitzt wegen ihrer Dehnbarkeit eine entscheidende Funktion in der kapillären Blutdruckregulation. Die echten Kapillaren besitzen je nach Durchblutung einen Durchmesser zwischen 5 und 15µm. In Herz- und Skelettmuskulatur finden sich sog. Kapillaren vom kontinuierlichen Typ, die als Besonderheit sog. *tight junctions* aufweisen, die als interzelluläre Verbindungsleisten die Kapillarendothelzellen verbinden und die Membranpermeabilität bestimmen [84].

### **1.3.2 Hämodynamik und physiologische Funktionen**

Für die Strömung des Blutes im Gefäßsystem gelten die Gesetzmäßigkeiten der Hämodynamik. Danach ist die Stromstärke des Blutes durch den Quotienten aus der Druckdifferenz zwischen dem mittleren Druck im arteriellen und im venösen Schenkel

des Gefäßsystems und dem totalen peripheren Strömungswiderstand (TPR) charakterisiert. Nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz ist der Strömungswiderstand direkt proportional zur Viskosität der strömenden Flüssigkeit und zur Länge des Gefäßes sowie umgekehrt proportional zur 4. Potenz des Radius. Auch wenn diese Gesetzmäßigkeit auf die Strömung des Blutes nur eingeschränkt anwendbar ist, so erklärt es doch, warum der Strömungswiderstand hauptsächlich in den terminalen Arterien und den Arteriolen lokalisiert ist. Die terminalen Arterien und Arteriolen sind in ihrer Gesamtheit zu 45-50% am totalen peripheren Widerstand beteiligt. Die Kapillaren tragen zu etwa 25-30% und die Venolen zu ca. 3-4% zum TPR bei. Durch aktive Vasokonstriktion und Vasodilatation der arteriellen Widerstandsgefäße variiert der periphere Strömungswiderstand erheblich und bestimmt die Durchströmung des nachgeschalteten Kapillarnetzes.

Für den Stoff- und Flüssigkeitsaustausch im Kapillarbereich spielen die Diffusion sowie die hydrostatischen und kolloidosmotischen Drücke in den Gefäßen und im Interstitium eine entscheidende Rolle. Die Kapillaren sind aufgrund ihrer geringen mittleren Strömungsgeschwindigkeit von ca. 0,03cm/sec, einer effektiven Austauschfläche von insgesamt ca. 300m<sup>2</sup> und einer geringen Wanddicke hierfür besonders geeignet. Lipidlösliche Stoffe einschließlich der Atemgase O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> können transzellulär diffundieren und nutzen somit die gesamte Kapillarendothelfläche zum Stoffaustausch. Wasser und wasserlösliche Stoffe diffundieren dagegen nur über Poren und Interzellularspalten [84].

### **1.3.3 Lokale Durchblutungsregulation**

Die aktive Spannung, die in einem Gefäßsegment von der glatten Muskulatur aufgebaut wird, bezeichnet man als Gefäßtonus. Dieser basale Ruhetonus gewährleistet, dass eine gewisse Vasokonstriktion permanent vorhanden ist. Er wird durch vasokonstriktorisch wirksame Impulse sympathisch-adrenerger Nervenfasern verstärkt. Gefäßgebiete mit stark wechselnden Durchblutungsanforderungen wie die Skelettmuskulatur und die Haut weisen einen relativ hohen sympathischen Ruhetonus auf. Ein Anstieg der Entladungsfrequenz sympathischer Nervenfasern löst in dem entsprechenden

Stromgebiet eine Konstriktion der terminalen Arteriolen aus und bewirkt eine Abnahme der Durchblutung. Vasodilatation wird unter anderem über parasymphatische cholinerge Fasern und durch eine Absenkung der Aktivität der sympatho-konstriktorischen Fasern ausgelöst und stellt einen wesentlichen Teil des Barorezeptorreflexes dar.

Weitere Faktoren, die den Tonus peripherer Gefäße lokal beeinflussen, sind Metabolite (z.B.  $O_2$ ,  $CO_2$ ,  $H^+$ ,  $K^+$ ), Gewebeshormone mit parakrinen Effekten (z.B. Histamin, Bradykinin, Prostaglandine, Thromboxane), zirkulierende Hormone (z.B. Adrenalin, Noradrenalin, Renin, Angiotensin II, ANP, ADH) und insbesondere endotheliale Mechanismen, die durch Metabolisierung und Freisetzung vasoaktiver Substanzen wie Stickstoffmonoxid (NO) oder Endothelin von großer Bedeutung sind [84, 86].

#### **1.3.4 Reaktive Hyperämie**

In allen Geweben lässt sich durch eine vorübergehende Unterbrechung der Blutzufuhr eine reaktive, d.h. postischämische Hyperämie auslösen. Das Maximum dieser reaktiven Durchblutungssteigerung ist ebenso wie die Dauer dieser Reaktion abhängig von der Stoffwechselaktivität des betroffenen Gewebes und von der Dauer der Ischämie. Die reaktive Hyperämie wird durch zahlreiche myogene, metabolische und endotheliale Faktoren vermittelt. Während der Unterbrechung der Durchblutung kommt es zu einem Verlust der myogenen Tonuserhöhung mit vasokonstriktorischer Wirkung, so dass nach Wiedereröffnen der Strombahn eine Dilatation der Gefäße resultiert. Dieser Mechanismus spielt vorwiegend bei kürzeren Ischämien unter 30sec Dauer eine Rolle. Bei längeren Ischämiezeiten sind zudem eine Akkumulation vasoaktiver Substanzen und ein Abfall des Sauerstoffpartialdruckes zu berücksichtigen. Nach Wiedereröffnen des zuführenden Gefäßes kommt es zusätzlich zu einer Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) aus dem Endothel, das die myogen-metabolisch induzierte Vasodilatation erheblich verstärkt. Umgekehrt kann eine Hemmung der NO-Bildung zu einer mehr als 50%igen Reduktion eines reaktiv erhöhten Blutvolumens führen.

#### **1.4 Ziel der vorliegenden Studie**

Aus den genannten Überlegungen zur dualen RAS-Blockade leitet sich auch der wissenschaftliche Ansatz der vorliegenden klinisch-experimentellen Studie her: Wir untersuchten, ob eine bestehende Proteinurie durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorantagonisten stärker reduziert werden kann als durch Monotherapie mit ACE-Hemmern oder Calcium-Kanal-Blockern. Weitere Studienziele waren, welche Unterschiede sich in der antihypertensiven Wirkung zeigten und inwiefern sich diese Effekte bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und bei Patienten mit chronischer Transplantatnephropathie unterschieden. Zusätzlich untersuchten wir, ob die Funktionen der autonomen Kreislaufregulation durch die verschiedenen antihypertensiven Therapieregimes beeinflusst wurden und ob sich hierunter Auswirkungen auf die Funktionen des Gefäßendothels zeigten.

## **2. Experimenteller Teil**

### **2.1 Probanden**

An der vorliegenden klinisch-experimentellen Studie nahmen zehn Patienten und Patientinnen teil, darunter sieben männliche und drei weibliche Probanden. Alle gaben nach vorheriger Information ihr Einverständnis zur freiwilligen Studienteilnahme.

#### **2.1.1 Diagnosen und demographische Charakteristika**

Unter den zehn Probanden fanden sich zu einem Teil Patienten (vier Männer und eine Frau), die wegen einer terminalen Niereninsuffizienz eine allogene Nierentransplantation erhalten hatten. Diese Patienten werden im Weiteren als Gruppe 1 bezeichnet. Die folgenden histologisch gesicherten Formen einer chronischen Glomerulonephritis führten bei den Patienten dieser Subgruppe zur Transplantation: Ein Patient (Nr.1) litt an einer nicht weiter differenzierten chronischen Glomerulonephritis, eine Patientin (Nr.2) war an einer mesangio-proliferativen Glomerulonephritis erkrankt, ein anderer Patient (Nr.3) hatte eine Schrumpfniere und bei zwei weiteren Patienten (Nr.4 und 5) bestand eine fokal-sklerosierende Glomerulonephritis. Bei einem Patienten (Nr.1) bestand zusätzlich eine histologisch gesicherte membrano-proliferative Glomerulonephritis der Transplantatniere, ein anderer Patient (Nr.4) hatte eine allogene Zweittransplantation der Niere erhalten. Der Zeitpunkt der Organtransplantation lag zwischen acht und fünf Jahren vor dem Beginn der Datenerhebung dieser klinischen Studie.

Der andere Teil der Probanden (Patienten Nr. 6-10), die im Weiteren als Gruppe 2 bezeichnet werden, setzte sich aus drei Männern und zwei Frauen zusammen, bei denen aufgrund einer primären chronischen Nierenerkrankung eine kompensierte Niereninsuffizienz bestand; eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz bestand bei keinem der Probanden dieser Subgruppe. Ein Patient (Nr.6) war an einer fokal-

segmentalen glomerulären Sklerose erkrankt, bei einer Patientin (Nr.7) bestand eine fokal-sklerosierende Glomerulonephritis, ein anderer Patient (Nr. 8) litt an einer Minimal-change-Glomerulonephritis, bei einer weiteren Patientin (Nr. 9) waren eine Schrumpfniere und Nierenzysten diagnostiziert worden und bei einem anderen Patienten (Nr.10) fand sich eine membranöse Glomerulonephritis. Bei allen Patienten bis auf eine (Patientin Nr. 9) waren eine Nierenpunktion und histologische Untersuchung zur Diagnosesicherung erfolgt. Ein Diabetes mellitus lag bei keinem der Patienten vor.

Die Probanden waren insgesamt im Mittel 39,5 Jahre alt ( $SD \pm 14,9$ ; range 21-68); hierbei lag das mittlere Alter der fünf nierentransplantierten Patienten mit 32,2 Jahren deutlich unter dem Alter der anderen Probanden, die im Mittel 46,6 Jahre alt waren. Der Body-Mass-Index betrug im Mittel 24,6 ( $SD \pm 3,0$ ; range 20,7-30,7) ohne relevante Unterschiede der beiden Subgruppen.

### **2.1.2 Immunsuppression**

Bei acht von zehn Probanden bestand zum Zeitpunkt des Studienbeginns eine medikamentöse immunsuppressive Behandlung, die während der Studie unverändert fortgeführt wurde. Dabei erhielten alle nierentransplantierten Patienten (Gruppe 1) Prednisolon in einer mittleren Dosierung von 10,5mg/d (range 5-25mg/d). Die weitere immunsuppressive Therapie bestand bei vier der fünf transplantierten Patienten (alle außer Nr. 3) aus Ciclosporin in einer mittleren Dosierung von 120mg/d (range 75-225mg/d). Bei einem dieser vier Patienten (Nr. 4) bestand zusätzlich eine Therapie mit Mycophenolatmofetil 1000mg/d. Der Patient Nr. 3 erhielt als einziger eine kombinierte Behandlung mit Tacrolimus 3000mg/d und Mycophenolatmofetil 500mg/d.

In der Subgruppe der primär nierenkranken Patienten (Gruppe 2) erhielten drei der fünf Probanden (Nr. 6, 8 und 10) eine immunsuppressive Behandlung. Die Therapie bestand dabei jeweils aus Ciclosporin in einer mittleren Dosierung von 250mg/d (range 225-275mg/d) und Prednisolon in einer mittleren Dosierung von 6,5mg/d (range 2,5-20mg/d). Tacrolimus oder Mycophenolatmofetil wurde keinem dieser Patienten verabreicht.

## **2.2 Studienprotokoll**

### **2.2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien**

Die Erstellung des Patientenkollektivs unterlag den folgenden klinischen und diagnostischen Kriterien:

- 1) Bei allen Patienten sollte eine chronische Nierenerkrankung vorliegen. Dabei sollte es sich entweder um nierentransplantierte Patienten oder um Patienten mit einer primär chronischen Glomerulonephritis oder einer anderen bioptisch gesicherten chronischen Nephropathie handeln, die pathogenetisch nicht primär hypertensiv und nicht primär diabetisch bedingt ist.
- 2) Laborchemisch sollten eine Niereninsuffizienz im Stadium II-III mit chronischer Proteinurie  $>1\text{g/d}$  und
- 3) klinisch eine sekundäre renale Hypertonie bestehen.
- 4) Ein Diabetes mellitus galt als ausschließendes Kriterium.
- 5) Eine Dialysepflicht durfte nicht bestehen.

### **2.2.2 Versuchsdurchführung**

Die Messungen fanden vormittags in der Medizinischen Poliklinik (Medizinische Klinik D) des Universitätsklinikums Münster statt. Der Beobachtungszeitraum jedes einzelnen Patienten umfasste drei Monate.

Jeder Patient wurde über einen Zeitraum von jeweils vier Wochen mit drei verschiedenen antihypertensiven Mono- oder Kombinationstherapien (A-C) behandelt. Die sequentielle Abfolge der Medikamentenphasen A-C war für alle Probanden identisch. Nach schrittweiser Reduktion der vorbestehenden individuellen blutdrucksenkenden Therapie (4-5tägige Wash-out-Phase) erhielten die Patienten in der Phase A den Calciumantagonisten Amlodipin (Norvasc®). Nach vier Wochen erfolgte mit Beginn der Phase B eine direkte Umstellung auf den Angiotensin-Converting-

Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) Enalapril (Xanef®). In der abschließenden Phase C erhielten die Patienten nun vier Wochen lang eine kombinierte Behandlung mit dem ACE-Hemmer Enalapril (Xanef®) und dem AT1-Rezeptorantagonisten Candesartan (Blopess®).

Nach dem oben erläuterten Protokoll erfolgte die erste Messung am letzten Tag der Wash-out-Phase (Ausgangswert). Im Weiteren waren für jeden der zehn Patienten pro Medikamentenphase zwei Messungen im Abstand von je zwei Wochen vorgesehen. Dabei fand die erste der beiden Messungen nach zwei Wochen statt, also in der Mitte einer Medikamentenphase; die zweite Messung erfolgte nach vier Wochen, also zum Ende einer Medikamentenphase. Insgesamt durchliefen die Probanden sieben Messungen.

Die folgenden Parameter wurden bei jeder Messung bestimmt:

- a) Systolischer und diastolischer Blutdruck
- b) Serumkonzentrationen von Kalium, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Gesamteiweiß und Cholesterin
- c) Kreatinin-Clearance
- d) Kreatinin im Urin, Gesamtprotein und Proteindifferenzierung (Albumin, IgG,  $\alpha$ 1-Mikroglobulin und  $\alpha$ 2-Makroglobulin) im 24-Stunden-Sammelurin
- e) Body-Mass-Index

Bei der 1., 3., 5. und 7. Messung (Ausgangswert und Ende der jeweiligen Medikamentenphase) wurden zusätzlich folgende Daten erhoben:

- f) Kardiale Barorezeptorfunktion mittels Finapres®
- g) Kutane Mikrozirkulation mittels Laser-Doppler-Flow®

## **Medikamente**

Amlodipin (Norvasc®) ist ein Calciumantagonist aus der Gruppe der Dihydropyridine (Nifedipin-Typ). Es besitzt eine Bioverfügbarkeit von 60-65%, die Halbwertszeit liegt bei 35-50 Stunden. Für die Substanz wird eine einmalige Gabe von 5-10mg pro Tag

empfohlen. In der vorliegenden Studie wurde Amlodipin in Phase A in einer mittleren Dosierung von 12,5mg pro Tag ( $SD \pm 5,1\text{mg/d}$ ; range 5-20mg) verabreicht.

Enalapril (Xanef®) ist ein Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyms. Enalapril besitzt eine Bioverfügbarkeit von 60% und eine effektive Akkumulationshalbwertszeit von 11 Stunden. Die Substanz wird als Einzeldosis oder auf zwei Gaben verteilt gegeben. Als Tagesdosis werden 5-40mg empfohlen. Die mittlere Tagesdosis lag in der Phase B dieser Studie bei 13,5mg ( $SD \pm 11,4\text{mg/d}$ ; range 2,5-40mg); in Phase C erhielten die Probanden im Mittel 10,2mg ( $SD \pm 5\text{mg}$ ; range 2,5-20mg) pro Tag.

Candesartan (Blopress®) ist ein Angiotensin II-Antagonist und wirkt selektiv am AT1-Rezeptor. Es hat eine absolute Bioverfügbarkeit von 14% und eine Halbwertszeit von 9 Stunden. Für das Medikament wird eine Einnahme von 8-16mg einmal täglich empfohlen. In der vorliegenden Studie betrug die mittlere Tagesdosierung in Phase C 12mg ( $SD \pm 4,6\text{mg}$ ; range 4-16mg).

### **Blutdruckmessungen**

Die Patienten erschienen vormittags nüchtern zu den Studienterminen, d.h. auch die morgendliche Blutdruckmedikation war an diesen Tagen wie vereinbart noch nicht eingenommen worden.

Die Messung des arteriellen systolischen und diastolischen Blutdruckes erfolgte manuell nach der Riva-Rocci-Methode. Hierzu wurde den Probanden eine handelsübliche Gummimanschette um den rechten Oberarm gelegt und über ein Manometer durch Aufpumpen ein suprasystolischer Druck erzeugt. Durch Auskultation des Korotkow-Tones über der Arteria cubitalis wurden der systolische und diastolische Blutdruck ermittelt. Bei allen Patienten erfolgte die Messung des Blutdruckes im Sitzen und im Liegen. Nachdem sich die Probanden 10 Minuten in der sitzenden bzw. liegenden Position befunden hatten, wurden jeweils dreimal im Abstand von je drei Minuten der systolische und der diastolische Blutdruck gemessen. Aus allen sechs Einzelmessungen eines Patienten wurde für den jeweiligen Studientag ein Mittelwert errechnet.

### 2.2.3 Laborbestimmungen

Alle Laboruntersuchungen erfolgten im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Münster. An jedem der sieben Messtage erfolgte eine Blutabnahme zur Bestimmung von Kalium, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Gesamteiweiß und Cholesterin im Serum. Zusätzlich brachten die Patienten zu jeder Messung zwei Urinproben aus 24-Stunden-Urin mit, der vom Morgen des Vortages bis zum Morgen des Messtages gesammelt worden war.

**Kalium** wurde mittels ionenselektiver Elektrode (ISE) bestimmt. Die Messelektrode enthält ein für Kalium hochselektives Ionophor (Referenzwert: 3,5-4,8mmol/l).

**Kreatinin** wurde im Serum im enzymatischen Farbttest nach der Phenol-Aminophenazon (PAP)-Methode gemessen (Referenzwert: <0,9mg/dl). Im Urin wurde Kreatinin (Referenzwert: 25-125mmol/24h) mittels eines photometrischen Farbttests nach der kinetischen Messmethode bestimmt: Bei der Jaffé-Reaktion bilden Kreatinin und Pikrinsäure einen orangeroten Farbkomplex.

Zur Bestimmung von **Harnstoff** wurde der Urease-GLDH-UV-Test eingesetzt. Der Referenzwert liegt bei <24mg/dl.

Die **Harnsäurekonzentration** wurde nach dem Urikase-PAP-Verfahren ermittelt (Referenzwert: 2,3-6,1mg/dl).

Das **Gesamteiweiß** im Serum (Referenzwert: 6,6-8,3g/dl) wurde nach der Biuret-Methode bestimmt, bei der nach Anlagerung von Cu(II)-Ionen an die Peptidbindungen bei alkalischem pH-Wert die Intensität der entstehenden Violettfärbung mit der Proteinkonzentration korreliert.

Die Ermittlung des **Gesamtcholesterins** erfolgte vollenzymatisch nach dem Cholesterin-Oxidase-PAP-Verfahren (Referenzwert: <195mg/dl).

Die **Kreatinin-Clearance (C)** wurde nach folgender Formel berechnet:  $C \text{ (ml/min)} = \frac{\text{Urinkreatinin (mg/dl)} \cdot \text{Urinvolumen in 24h (ml)}}{\text{Serumkreatinin (mg/dl)} \cdot \text{Zeit (min)}}$ . Der Referenzbereich beträgt für 40jährige Männer >100ml/min, für gleichaltrige Frauen >85ml/min.

### **Proteinuriedifferenzierung**

Der **Totalproteingehalt** im Urin wurde turbidimetrisch nach der Trichloressigsäure (TCA)-Methode bestimmt. Bei der Turbidimetrie werden einer antigenhaltigen Probe korrespondierende Antikörper zugegeben, so dass Immunkomplexe entstehen. Photometrisch wird die Änderung der Lichtabsorption gemessen, die eine quantitative Proteinbestimmung ermöglicht (Referenzwert: <0,15g/24h; Nachweisgrenze: 110mg/l). Die Messung von **Albumin** (Referenzwert: <30mg/24h; Nachweisgrenze: 8,5mg/l), **IgG** (Referenzwert: <15mg/24h; Nachweisgrenze: 3,65mg/l),  **$\alpha$ 1-Mikroglobulin** (Referenzwert: <20mg/24h; Nachweisgrenze: 4,94mg/l) und  **$\alpha$ 2-Makroglobulin** (Referenzwert: <10mg/24h; Nachweisgrenze: 2,56mg/l) im Urin erfolgte nephelometrisch. Bei der Nephelometrie wird Licht einer definierten Wellenlänge bei Einfall in eine Suspension an den Partikeln seitlich gestreut (Tyndall-Effekt). Die Streulichtintensität gibt Aufschluss über die molekulare Größe der Proteine.

## 2.3 Verfahren zur Bestimmung der Barorezeptorsensitivität

Barorezeptoren vermitteln als Teil eines komplexen Regelkreises sympathische und parasympathische Kreislaufreaktionen, die eine kurzfristige Anpassung an geänderte Blutdrücke darstellen. Diese physiologische Reizantwort wird als Barorezeptorreflex (BRR) bezeichnet. Eine Erhöhung des Blutdruckes führt dabei zu einer reflektorischen Bradykardie, d.h. das Intervall zwischen zwei Herzschlägen verlängert sich. Entsprechend wird ein Absinken des Druckes mit einer erhöhten Herzfrequenz beantwortet und führt zu einem verkürzten Pulsintervall. Auf eine Druckänderung ( $\Delta\text{mmHg}$ ) folgt also eine gleichsinnige Änderung des Pulsintervalles ( $\Delta\text{msec}$ ). Diese hämodynamischen Veränderungen ( $\Delta\text{msec}/\Delta\text{mmHg}$ ) sind ein quantitatives Maß für die Intaktheit des Barorezeptorreflexes und werden als Barorezeptorsensitivität (BRS) bezeichnet.

### 2.3.1 Spontane Blutdruckschwankungen

In der Mitte des 19. Jahrhunderts gelang es dem Physiologen C. Ludwig, respiratorisch bedingte Blutdruckschwankungen zu registrieren und aufzuzeichnen. 1865 beschrieb L. Traube niedrigfrequente rhythmische Oszillationen des Blutdruckes in sedierten und relaxierten Tieren, die nach Beendigung der artefiziellen Beatmung persistierten. Auch die Arbeiten von K. E. Hering bestätigten die Kenntnis zirkulatorischer Phänomene, die sich über mehrere Atemzyklen erstreckten und mit einer Veränderung des Vasomotorentonus einhergingen. 1876 beschrieb S. Mayer einen Wellentyp, der sich in seiner Frequenz von den bisher bekannten respirationssynchronen Oszillationen unterschied. Diese später als Mayer-Waves beschriebenen langsamen, spontanen Schwankungen des Blutdruckes und der Herzfrequenz treten mit einer Periodizität von 6-10/min auf und umfassen niedrige Frequenzen von 0,066 bis 0,128Hz. Im Gegensatz zu den von L. Traube und K. E. Hering beschriebenen Oszillationen weisen sie keine Synchronizität zu respiratorischen periodischen Mustern auf und stellen eine eigene phänomenologische Entität dar.

### 2.3.2 Finapres<sup>®</sup>-Methode

Die Finapres<sup>®</sup> (FINger Arterial PRESsure)-Messgeräte erlauben eine nicht-invasive kontinuierliche Registrierung der Blutdruckparameter am Finger und ermöglichen zugleich über ein spezielles Aufzeichnungsverfahren (beat-to-beat-Messung) eine Analyse der spontanen Variabilität der Herz-Kreislaufaktionen.

Das Verfahren basiert auf der von J. Penaz entwickelten Volumenkonstanzmethode und den sog. Physiological-Kriterien (Physiologische Kalibrierungskriterien) zur Nivellierung des transmuralen Fingerarteriendruckes. Dabei wird über einen Infrarot-plethysmographen in der Cuffmanschette das Arterienvolumen eines Fingers gemessen. Ein elektropneumatisches System bewirkt einen automatischen Druckabgleich, so dass das Arterienvolumen konstant bleibt. Durch die Registrierung des jeweiligen Cuffdruckes wird indirekt auch der arterielle Blutdruck erfasst. Der mittels Finapres<sup>®</sup> gemessene Druck liegt ca. 10-15mmHg unter intraarteriell ermittelten Werten, korreliert dabei aber zuverlässig mit den Ergebnissen der invasiven Ableitung [21, 91]. Die Validität der Methode ist in Ruhe und während Provokationsmethoden (Valsalva-Manöver, Orthostase) gesichert [36, 62].

Da die Druck- und Frequenzparameter raschen Änderungen unterliegen, muss das Messgerät eine hochfrequente Registrierung und elektropneumatische Adaptation leisten. Das in der vorliegenden Studie eingesetzte Finapres<sup>®</sup>-Gerät (FINAPRES Device 2300, Fa. Ohmeda) zeichnet mit einer Servofrequenz von 40 bis 60Hz auf. Zur Messapparatur gehören neben speziellen Fingermanschetten (Cuffs) ein Pneumatograph und ein Patientenmodul mit einem Druckwandler (AD-Wandler Typ DI229, Fa. Dataq), der die analogen Daten in eine computerlesbare Form konvertiert und die Werte für den systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruck sowie die Herzfrequenz aufzeichnet. Über eine zweite Schnittstelle (RS-232-Interface) wurden die Daten digitalisiert und über einen zweiten Computer erfasst, so dass eine kombinierte Sequenz- und Spektralanalyse möglich war.

In der vorliegenden Studie erfolgte die sog. beat-to-beat-Aufzeichnung über einen Messzeitraum von mindestens 30 Minuten. Auf eine ruhige Atmosphäre während der Ableitungszeit wurde geachtet. Das Patientenmodul wurde an der nicht-dominanten Hand angelegt und in Herzhöhe gehalten.

### 2.3.3 Computergestützte Analyse der sympatho-vagalen Blutdruckregulation

#### 2.3.3.1 Sequenzanalyse

Die Sequenzanalyse beruht auf der Annahme, dass das spontane Auftreten mehrerer aufeinander folgender Herzaktionen, die durch eine gegensinnige Veränderung von Blutdruck und Herzfrequenz charakterisiert sind, eine sinnvolle physiologische Kreislaufreaktion darstellt und die Aktivität des Barorezeptorreflexes widerspiegelt. In beat-to-beat-Messreihen wird jede einzelne Herzaktion dahingehend analysiert, ob im Vergleich zum vorhergehenden Herzschlag eine Veränderung vorliegt, die einer sympathischen oder parasympathischen Kreislaufregulation entspricht.

Die Sequenzen werden nach einem von U. Gerhardt [26] in Anlehnung an G. Parati [63] entwickelten Algorithmus ausgewertet, der eine computergestützte Bestimmung der Baroreflexsensitivität ermöglicht. Dieses Sequenzanalyseprogramm ermittelt die Zahl der Baroreflex-medierten Sequenzen aus drei oder mehr Herzaktionen und errechnet die Baroreflexsensitivität (BRS) anhand der linearen Regressionsanalyse und der durchschnittlichen Steigung der Regressionsgeraden. Gleichzeitig differenziert der Algorithmus zwischen sympathischen und parasympathischen Sequenzarten: Nimmt der systolische Blutdruck (SBP) von einer Herzaktion zur nächsten um mindestens 1mmHg zu und nimmt gleichzeitig das Pulsintervall (PI) um mindestens 4msec zu, so liegt eine +PI/+SBP-Sequenz vor, die auf einer parasympathischen Frequenzsenkung als Reaktion auf einen Druckanstieg beruht; eine Blutdrucksenkung ist die Folge. Nimmt dagegen der systolische Blutdruck von einer Herzaktion zur nächsten um mindestens 1mmHg ab und nimmt gleichzeitig das Pulsintervall um mindestens 4msec ab, so liegt eine -PI/-SBP-Sequenz vor, die durch eine sympathische Frequenzsteigerung als Reaktion auf einen Druckabfall bedingt ist; es kommt zu einer Blutdrucksteigerung. Die Validität der Methode ist in zahlreichen Studien belegt [27] und ermöglicht eine zuverlässige Erfassung der spontanen Variabilität neuronal modulierter Herz-Kreislaufaktionen.

### 2.3.3.2 Spektralanalyse

Ein weiteres computergestütztes analytisches Verfahren zur Beurteilung spontaner Blutdruck- oder Frequenzoszillationen ist die Spektralanalyse. Die Spektralanalyse oder Fourieranalyse erfolgt – im Gegensatz zur beat-to-beat-Messung der Sequenzanalyse – aus einer äquidistanten Messreihe (Messintervall hier: 200msec), d.h. die Druck- und Frequenzkurven werden kontinuierlich registriert. Die bereits zuvor beschriebenen Mayer-Waves, die die spontanen periodischen Blutdruckschwankungen in der Frequenzregion um 0,1Hz (0,066-0,128Hz) bezeichnen, werden mit dem Fast Fourier Transform Algorithm (FFT) in eine Summe aus Sinusschwankungen zerlegt.

Dabei wird aus den Einzelfrequenzen, die der kontinuierlichen Druckkurve zugrunde liegen, ein sogenanntes „Power Density Spectrum“ (PDS) erstellt. Die „Power“ der Einzelfrequenzen wird als Quadrat der Schwingungsamplitude gegen die zugehörigen Frequenzen aufgetragen; dies ermöglicht eine rechnerische Aussage über den quantitativen Anteil einer einzelnen Frequenz an der Gesamtkurve. In der vorliegenden Studie wurde ein kommerzielles Fourieranalyseprogramm genutzt, das das PDS der Einzelfrequenzen direkt aus der intervall- und geschwindigkeitsgenormten Ursprungskurve kalkuliert. Bei einer Registrierung mit einer Frequenzrate von 5Hz und einem Intervall von 250msec wird dem Fourierspektrum viermal pro Sekunde ein Signal zugeführt. Als Software wurden die Programme Windaq/200 und Windaq/Playback der Firma WINDAQ Instruments eingesetzt.

Um eine möglichst hohe Validität der fourieranalytischen Methode zu gewährleisten, ist eine möglichst hohe Stationarität, d.h. eine exakte Konstanz der statistischen Parameter und des Frequenzmusters, anzustreben [65]. Eine vollständige Stationarität ist jedoch allenfalls annähernd realisierbar. In der vorliegenden Studie wurden die Versuchsbedingungen über den gesamten Zeitraum möglichst konstant gehalten, indem die Versuchspersonen zu absoluter Ruhe und möglichst geringer Bewegung angehalten wurden. Trotz der Störanfälligkeit ist der Fast Fourier Algorithm ein verbreitetes und anerkanntes Verfahren zur Betrachtung spontaner Herz-Kreislauf-Schwankungen [17].

## **2.4 Verfahren zur Bestimmung der kutanen Mikrozirkulation**

### **2.4.1 Laser-Doppler-Flussmessung (Laser-Doppler-Flow®)**

Die Laser-Doppler-Flussmessung (LDF) ist ein Verfahren zur Bestimmung der kapillären Blutzellgeschwindigkeit. Als Lichtquelle dient eine Laserdiode, die eine parallele Lichtstrahlung der Wellenlänge 780nm emittiert. Der Laserstrahl erreicht einen Durchmesser von 250 bis 800 $\mu$ m und wird bei seinem Durchtritt durch die Haut isotrop in alle Richtungen gestreut. Es entsteht ein halbkugeliges Messvolumen von etwa 1mm Durchmesser, das somit mehrere der 8 bis 35 $\mu$ m durchmessenden kapillären Gefäße gleichzeitig erfasst. Ein Teil des Laserlichtes wird an sich bewegenden Erythrozyten reflektiert, ein Teil an den Gefäßwänden. Während der Teil des Lichtes, der ausschließlich an den Gefäßwänden reflektiert wird, in seiner Frequenz nicht verändert wird, enthält der Teil des reflektierten Lichtes, welcher an den Erythrozyten reflektiert wurde, durch den sog. Dopplershift neu entstandene Frequenzen. Das reflektierte Licht wird aufgenommen und in einen Photostrom umgewandelt. Die Bestimmung der Blutzellgeschwindigkeit erfolgt mit Hilfe einer Frequenzanalyse des Photostroms.

Die Laser-Doppler-Flussmessung wurde mit einem single-point Laser-Doppler, Typ MSP 100 der Firma Oxford Optronix®, durchgeführt. Das Gerät besteht aus einer Lasersonde, die über ein Glasfibrerkabel mit dem Blutflussmesser und einem Stromwandler verbunden ist. Die Sonde wurde an der palmaren Endphalanx des dritten Fingers der nicht-dominanten Hand angelegt und durch leichten Druck auf der Unterlage fixiert. Die Lasersignale wurden mit einer sample rate von 50Hz erfasst, von dem Stromwandler umgewandelt und digitalisiert. Die Berechnung der Blutflussdaten erfolgte mittels der Software Chart, Version 3.4.

### **2.4.2 Kapillardurchblutung in Ruhe**

Die mittlere kapilläre Blutflussgeschwindigkeit in Ruhe (baseline) wurde in der vorliegenden Studie über 2 Minuten abgeleitet, nachdem sich die Pat. über 15 Minuten

an die Untersuchungsbedingungen akklimatisiert hatten. Zahlreiche wissenschaftliche Messreihen zeigten eine hohe intra- und interindividuelle Varianz der Geschwindigkeiten [88]. Auch in unmittelbar benachbarten Kapillaren kann ein asynchroner Fluss mit unterschiedlichen kapillären Blutflussgeschwindigkeiten gemessen werden. Kapillaren mit unterschiedlichen Kapillardurchmessern zeigen verschiedene Geschwindigkeitsprofile, wobei die Geschwindigkeit mit zunehmendem Durchmesser abnimmt.

### **2.4.3 Vasodilatationsfähigkeit der Hautkapillaren**

Wird durch suprasystolische Stauung eine vollständige Gefäßokklusion induziert, so kommt es nach Wiedereröffnen der Gefäßstrombahn reaktiv zu einer gesteigerten kapillären Durchblutung. Die Bestimmung der maximalen postokklusiven kapillären Blutzellgeschwindigkeit (peak flow) und das Zeitintervall zwischen dem Öffnen der suprasystolischen Stauung und dem Erreichen der Maximalwerte sind wichtige Parameter zur Beurteilung der Vasodilatationsfähigkeit der Hautgefäße. Die kapilläre Vasodilatation ist von einem intakten Kapillarendothel abhängig.

In der vorliegenden Messreihe wurde nach Registrierung der Ruhedurchblutung eine Blutdruckmanschette auf suprasystolische Werte aufgepumpt und die arterielle Blutzufuhr des Unterarms unterbrochen. Nach 2 Minuten wurde der Druck der Blutdruckmanschette innerhalb einer Sekunde auf Null gesenkt und die Kapillardurchblutung in den dilatierten Gefäßen für weitere 10 Minuten gemessen.

## **2.5 Statistische Analyse**

Die statistische Analyse wurde mit dem Programm Excel, Version Office 2003 (Fa. Microsoft) berechnet und tabellarisch oder graphisch dargestellt. Folgende Verfahren kamen bei der Beschreibung der Daten zur Anwendung:

### **2.5.1 Deskriptive Analyse**

Als zentrales Lagemaß wurde der Mittelwert (mean) angegeben. Als Variabilitätsmaß wurde die Standardabweichung (SD) als Wurzel aus der Varianz berechnet. Bei ausgewählten Parametern wurde zusätzlich die Spannweite (range) angegeben.

### **2.5.2 Student t-Test**

Zum Vergleich stetiger Merkmale zweier Gruppen wurde der Student t-Test für verbundene Stichproben und zweiseitige Fragestellung eingesetzt. Eine statistische Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  festgelegt.

### **2.5.3 Regressionsanalyse**

Zur Berechnung des statistischen Zusammenhanges von Parametern wurde eine bivariate Regressionsanalyse durchgeführt. Diese ist Teil des von U. Gerhardt entwickelten computergestützten Algorithmus zur Sequenzanalyse.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Klinische und laborchemische Werte

##### 3.1.1 Ausgangswerte

Zum Zeitpunkt des Studienbeginns lag der **arterielle Blutdruck** im Mittel bei 140/87mmHg (SD  $\pm$  17/6mmHg; range 123-182/77-100mmHg). Im Vergleich der beiden Subgruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Der **Body-Mass-Index** lag initial insgesamt bei 24,6kg/m<sup>2</sup> (SD  $\pm$  3,0kg/m<sup>2</sup>; range 20,7-30,7kg/m<sup>2</sup>), relevante Unterschiede der Gruppen 1 und 2 zeigten sich nicht.

Die **Serumkaliumkonzentration** betrug im Mittel aller Patienten 4,3mmol/l (SD  $\pm$  0,5mmol/l; range 3,3-5,3mmol/l). Bei den nierentransplantierten Probanden zeigte sich eine mittlere Kaliumkonzentration von 3,98mmol/l (SD  $\pm$  0,37; range 3,3-4,3mmol/l). Der mittlere Kaliumwert der Patienten mit einer primär chronischen Nierenerkrankung lag bei 4,62mmol/l (SD  $\pm$  0,4mmol/l; range 4,1-5,3mmol/l) und war damit im Vergleich zu der erstgenannten Subgruppe bei Studienbeginn signifikant erhöht (p=0,0451).

Die Konzentration des **Serumkreatinins** erreichte im Mittel 1,73mg/dl (SD  $\pm$  0,75mg/dl; range 1,1-3,8mg/dl). Es zeigten sich geringe, nicht signifikante Unterschiede der Subgruppen.

Zu Beginn der Studie fand sich insgesamt eine mittlere **Kreatinin-Clearance** von 57,72ml/min (SD  $\pm$  23,7ml/min; range 14,1-92,1ml/min). Hier zeigte sich ein Unterschied zwischen den Subgruppen, der jedoch nicht signifikant war: Die mittlere Kreatinin-Clearance der nierentransplantierten Patienten errechnete sich mit 49,18ml/min (SD  $\pm$  21,1ml/min; range 14,1-74,3ml/min). In der Gruppe der primär chronisch niereninsuffizienten Patienten ergab sich ein mittlerer Wert von 68,40ml/min (SD  $\pm$  22,4ml/min; range 43,7-92,1ml/min).

Die **Proteinurie** betrug initial im Mittel aller Patienten 2,97g/d (SD  $\pm$  3,27g/d; range 0,52-11,34g/d). In der Subgruppe der nierentransplantierten Patienten betrug die Eiweissausscheidung im 24-Stunden-Urin im Mittel 1,82g/d (SD  $\pm$  1,81g/d; range 0,52-

4,98g/d). Die mittlere Proteinurie der primär chronisch nierenkranken Patienten lag mit 4,13g/d (SD  $\pm$  4,49g/d; range 0,74-11,34g/d) deutlich höher und zeigte eine höhere Spannweite, war aber im Vergleich zum vorgenannten Wert nicht signifikant erhöht.

Die **Harnstoffkonzentration** im Serum betrug zu Beginn der Studie im Mittel aller Patienten 33,0mg/dl (SD  $\pm$  10,37mg/dl; range 16-56mg/dl). Dabei bestand kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Im Vergleich der **Harnsäurekonzentration** im Serum fand sich in der Gruppe der primär chronisch niereninsuffizienten Patienten dagegen ein signifikant höherer Wert (p=0,0149) als in der Gruppe der Nierentransplantierten: Bei den erstgenannten Patienten lag die mittlere Harnsäurekonzentration bei 7,24mg/dl (SD  $\pm$  0,77mg/dl; range 5,9-8mg/dl), bei den transplantierten Probanden bei 5,6mg/dl (SD  $\pm$  0,73mg/dl; range 4,4-6,3mg/dl). Im Mittel aller Patienten betrug die Konzentration der Harnsäure im Serum 6,42mg/dl (SD  $\pm$  1,11mg/dl; range 4,4-8mg/dl).

Der **Eiweißgehalt** im Serum erreichte initial insgesamt einen mittleren Wert von 6,59g/l (SD  $\pm$  0,83g/l; range 4,3-7,2g/l). Im Vergleich der beiden Subgruppen zeigten sich keine klinisch oder statistisch relevanten Unterschiede.

Zu Beginn der Studie fand sich im Mittel aller Patienten ein **Cholesteringehalt** von 233,4 mg/dl im Serum. Auch hier war der Unterschied der mittleren Ausgangswerte für die beiden Patientengruppen ohne statistische Bedeutung.

(Die Tabelle 1 im Anhang zeigt eine Übersicht der Ausgangswerte).

### 3.1.2 Arterielle Hypertonie

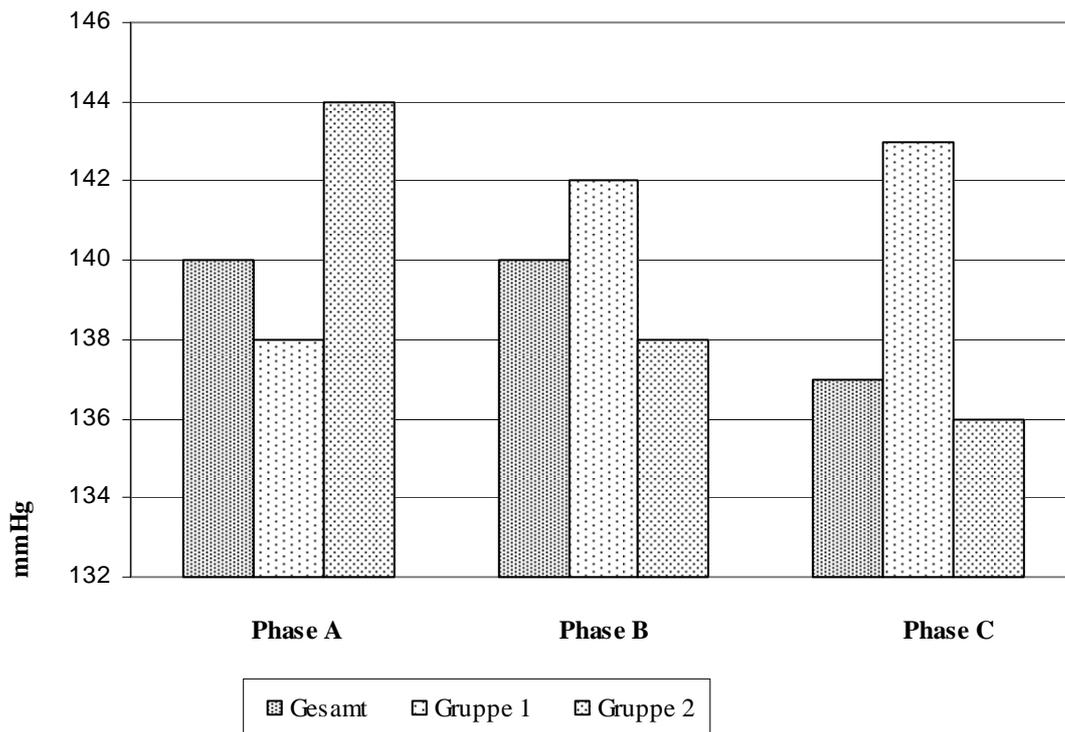
Unter der Einnahme von Amlodipin (Phase A) lag der arterielle Blutdruck im Mittel aller Patienten bei 140/90mmHg (SD  $\pm$  11/8mmHg). Bei den nierentransplantierten Patienten (Gruppe 1) erreichte der Blutdruck in dieser Phase mit 138/90mmHg (SD  $\pm$  13/8mmHg) den niedrigsten Wert, bei den Patienten mit einer primär chronischen Nierenerkrankung (Gruppe 2) wurde dagegen mit 144/89mmHg (SD  $\pm$  7/7mmHg) der höchste Wert ermittelt.

Unter Monotherapie mit Enalapril (Phase B) betrug der Blutdruck insgesamt nahezu unverändert zu Phase A nun 140/91mmHg (SD  $\pm$  18/10mmHg). In der Betrachtung der

Subgruppen zeigte sich, dass die Transplantierten im Vergleich zu Phase A einen geringen Blutdruckanstieg auf 142/93mmHg (SD  $\pm$  13/9mmHg) entwickelten. Die Patienten der Gruppe 2 zeigten dagegen eine deutliche, jedoch nicht signifikante Reduktion des Blutdruckes auf 138/89mmHg (SD  $\pm$  21/11mmHg).

Unter der kombinierten Gabe von Enalapril und Candesartan (Phase C) zeigte sich im Gesamtmittel eine Reduktion des Blutdruckes auf 137/87mmHg (SD  $\pm$  15/8mmHg), die jedoch ohne statistische Signifikanz war. Auch in der Gruppe der nicht transplantierten Patienten wurde hier mit 136/86mmHg (SD  $\pm$  17/8mmHg) der niedrigste Wert erzielt, der sich statistisch ebenfalls nicht signifikant von den vorangegangenen Messwerten unterschied. Bei den Transplantierten setzte sich der gegenläufige Trend fort: Hier lagen die Blutdruckwerte mit 143/93mmHg (SD  $\pm$  1/7mmHg) geringfügig höher als in Phase B und damit insgesamt am höchsten (siehe Abb. 1).

**Abbildung 1: Systolischer Blutdruck**



*Abb. 1: Die Abbildung zeigt den mittleren systolischen Blutdruck in mmHg in den verschiedenen Phasen A (Amlodipin), B (Enalapril) und C (Enalapril und Candesartan). Innerhalb der drei Medikamentenphasen A-C wird der systolische Blutdruck jeweils in der Auswertung aller Patienten (Gesamt), innerhalb der Gruppe 1 (nierentransplantierte Patienten) und innerhalb der Gruppe 2 (nicht-transplantierte Patienten mit einer primär chronischen Nierenerkrankung) dargestellt.*

### 3.1.3 Body-Mass-Index

Im Verlauf der Studie zeigten sich unter wechselnder medikamentöser Behandlung keine relevanten Änderungen des **Body-Mass-Indexes** (BMI). Unter Einnahme von Amlodipin errechnete sich im Mittel aller Patienten ein BMI von 24,9kg/m<sup>2</sup> (SD ± 3,8kg/m<sup>2</sup>), unter Enalapriltherapie von 24,5kg/m<sup>2</sup> (SD ± 3,4kg/m<sup>2</sup>) und unter der Kombinationstherapie (Phase C) von 24,5kg/m<sup>2</sup> (SD ± 3,0kg/m<sup>2</sup>). Relevante Unterschiede zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 zeigten sich nicht. Insgesamt lag der errechnete BMI in allen drei Phasen im oberen Normbereich (20-25kg/m<sup>2</sup> für Männer respektive 19-24kg/m<sup>2</sup> für Frauen).

### 3.1.4 Laborergebnisse

In Phase A lag der mittlere **Kaliumwert** insgesamt bei 4,1mmol/l (SD ± 0,38mmol/l). In Phase B wurden deutlich höhere Konzentrationen von 4,6mmol/l (SD ± 0,48mmol/l) gemessen. Dieser Kaliumanstieg unter Enalapril gegenüber Amlodipin war statistisch hochsignifikant (p=0,005). Unter der Kombinationstherapie eines ACE-Hemmers mit einem AT1-Rezeptorantagonisten wurde ein weiterer Anstieg der Kaliumkonzentration auf 4,9mmol/l (SD ± 0,46mmol/l) beobachtet. Auch diese Konzentrationsänderung war gegenüber Amlodipin statistisch hochsignifikant (p=0,0002). Dabei zeigte sich bei den Transplantierten (Gruppe 1) ein ebenfalls hochsignifikanter Anstieg von 3,9mmol/l in Phase A auf 5,2mmol/l in Phase C (p=0,00002); in dieser Gruppe war auch der Kaliumanstieg von Phase A auf Phase B (p=0,0263) sowie von Phase B auf Phase C (p=0,036) statistisch signifikant. In der Gruppe 2 zeigte sich unter Gabe eines ACE-Hemmers im Vergleich zu Amlodipin ein deutlicher, dabei nicht signifikanter Kaliumanstieg von 4,0mmol/l auf 4,8mmol/l, jedoch kein weiterer Anstieg unter zusätzlicher Einnahme von Candesartan in Phase C.

Die **Kreatinin-Werte** im Serum zeigten im Mittel aller Patienten im Verlauf der Medikamentenphasen A-C leicht fallende Konzentrationen. Unter der Einnahme von Amlodipin lag die Kreatininkonzentration bei 1,98mg/dl (SD ± 1,06mg/dl), unter

Monotherapie mit Enalapril bei 1,85mg/dl (SD  $\pm$  0,99mg/dl) und unter der Kombinationstherapie mit Enalapril und Candesartan bei 1,62mg/dl (SD  $\pm$  0,40mg/dl). Dieser Trend, der statistisch jedoch nicht signifikant war, ließ sich auch in der Analyse der Subgruppen beobachten: In den Phasen A, B und C betragen die Kreatininkonzentrationen bei den transplantierten Patienten respektive 2,28mg/dl, 2,17mg/dl und 1,83mg/dl. Bei den Patienten der Gruppe 2 wurden entsprechend 2,0mg/dl, 1,52mg/dl und 1,55mg/dl gemessen (siehe Tab. 2).

**Tabelle 2:** Kalium und Kreatinin im Serum

		CA	ACE	ACE + AT1
		SD	SD	SD
<b>Kalium</b> mmol/l	<b>alle</b>	<b>4,1</b> $\pm$ 0,38	<b>4,6</b> ** <sup>1)</sup> $\pm$ 0,48	<b>4,9</b> ** <sup>2)</sup> $\pm$ 0,46
	<b>Gruppe 1</b>	<b>3,9</b> $\pm$ 0,21	<b>4,4</b> * <sup>3)</sup> $\pm$ 0,5	<b>5,2</b> ** <sup>2)</sup> , * <sup>4)</sup> $\pm$ 0,22
	<b>Gruppe 2</b>	<b>4,0</b> $\pm$ 0,41	<b>4,8</b> $\pm$ 0,34	<b>4,8</b> $\pm$ 0,48
<b>Kreatinin</b> mg/dl	<b>alle</b>	<b>1,98</b> $\pm$ 1,06	<b>1,85</b> $\pm$ 0,99	<b>1,62</b> $\pm$ 0,40
	<b>Gruppe 1</b>	<b>2,28</b> $\pm$ 1,3	<b>2,17</b> $\pm$ 1,24	<b>1,83</b> $\pm$ 0,14
	<b>Gruppe 2</b>	<b>2,0</b> $\pm$ 0,28	<b>1,52</b> $\pm$ 0,44	<b>1,55</b> $\pm$ 0,43

- 1) \*\*  $p < 0,01$  Amlodipin vs. Enalapril
- 2) \*\*  $p < 0,01$  Amlodipin vs. Enalapril + Candesartan
- 3) \*  $p < 0,05$  Amlodipin vs. Enalapril
- 4) \*  $p < 0,05$  Enalapril vs. Enalapril + Candesartan

Tab. 2: Die Daten zeigen jeweils den Mittelwert an. SD bezeichnet die Standardabweichung ( $\pm$  SD). Die Abkürzungen bedeuten: CA, Calciumantagonist (Amlodipin). ACE, ACE-Inhibitor (Enalapril). ACE + AT1, ACE-Inhibitor und AT1-Rezeptor-Blocker (Enalapril und Candesartan). alle, Auswertung aller Patienten. Gruppe 1, Nierentransplantierte. Gruppe 2, primär chronisch Nierenkranke.

Die **Kreatinin-Clearance** schwankte unter variierender medikamentöser Therapie nur geringfügig. Sie betrug unter Amlodipingabe insgesamt 60,9ml/min (SD  $\pm$  25,4ml/min). In Phase B und C wurden gering ansteigende Werte von 64,5ml/min (SD  $\pm$  21,4ml/min) respektive 65,9ml/min (SD  $\pm$  18,6ml/min) erreicht. In der Subgruppenanalyse zeigten sich zwar weder in der Gruppe 1 noch in der Gruppe 2 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Medikamentenphasen. Dennoch war in der Gruppe der Transplantierten ein leichter Trend zu beobachten, der der Tendenz der Gesamtanalyse genau entgegengesetzt war: Im Verlauf der Phasen A bis C kam es bei den transplantierten Patienten zu einer geringen Abnahme der Kreatinin-Clearance von 60,8ml/min auf 58,45ml/min und weiter auf 53,6ml/min (siehe Abb. 2).

**Abbildung 2: Kreatinin-Clearance**

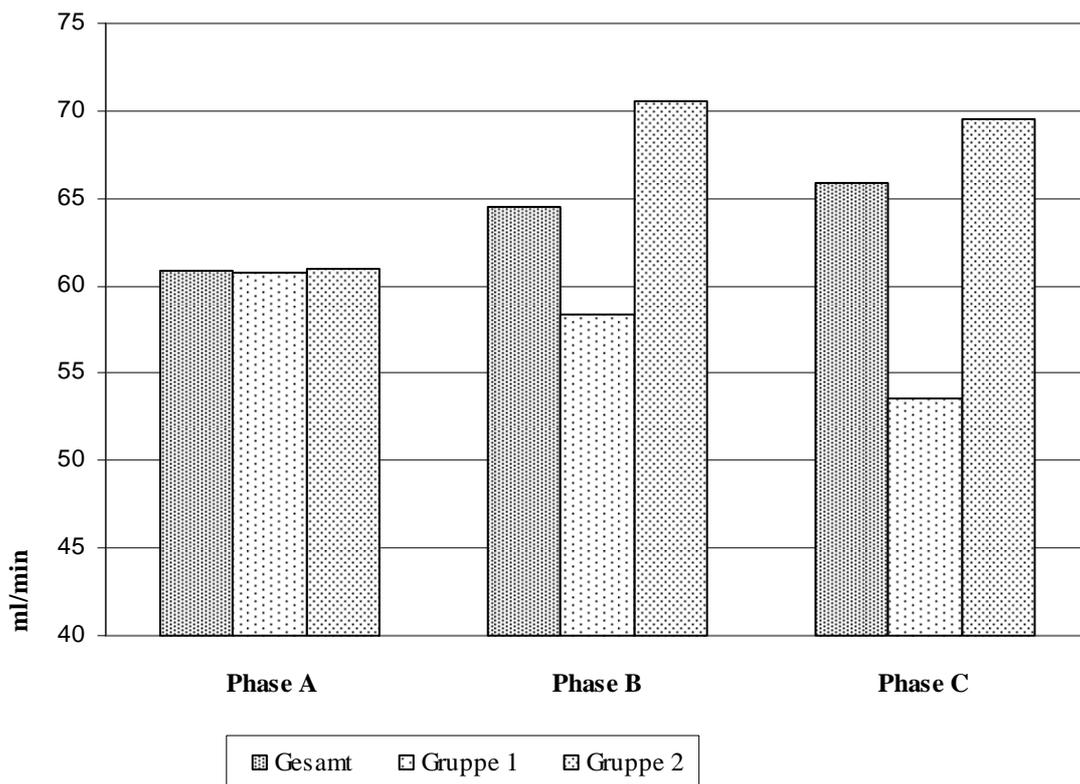


Abb. 2: Die Abbildung zeigt die mittlere Kreatinin-Clearance in ml/min in den verschiedenen Phasen A (Amlodipin), B (Enalapril) und C (Enalapril und Candesartan). Innerhalb der drei Medikamentenphasen A-C wird die Kreatinin-Clearance jeweils in der Auswertung aller Patienten (Gesamt), innerhalb der Gruppe 1 (nierentransplantierte Patienten) und innerhalb der Gruppe 2 (nicht-transplantierte Patienten mit einer primär chronischen Nierenerkrankung) dargestellt.

Die Auswertung der **Proteinurie** ergab einen Trend ohne statistische Signifikanz. Unter Amlodipin betrug die mittlere Eiweißausscheidung im 24-Stunden-Urin aller untersuchten Patienten 4,52g (SD  $\pm$  3,85g). Sie sank unter Enalapril auf 3,0g (SD  $\pm$  2,78g), unter kombinierter Behandlung mit Enalapril und Candesartan sogar auf 2,93g (SD  $\pm$  2,59g). Besondere Beachtung gilt auch hier der Subgruppenanalyse: Auch hier war die Proteinurie unter Amlodipin am höchsten (in Gruppe 1 3,84g (SD  $\pm$  3,04g) respektive 5,0g (SD  $\pm$  4,56g) in Gruppe 2). In Phase B und C zeigten sich klinisch relevante, statistisch nicht signifikante Unterschiede: In Gruppe 1 fiel die Eiweißausscheidung unter Enalapril im Vergleich zu Amlodipin auf 2,56g (SD  $\pm$  1,66g), betrug in Phase C jedoch 3,29g (SD  $\pm$  1,86g). In Gruppe 2 zeigte sich ein kontinuierlicher Abwärtstrend, der noch deutlicher war als in der Gesamtanalyse: In Phase B sank die Proteinurie im Vergleich zu Phase A von 5,0g auf 3,44g (SD  $\pm$  3,51g). In Phase C wurde mit 2,81g (SD  $\pm$  2,78g) der niedrigste Wert erreicht (siehe Abb. 3).

**Abbildung 3: Proteinurie**

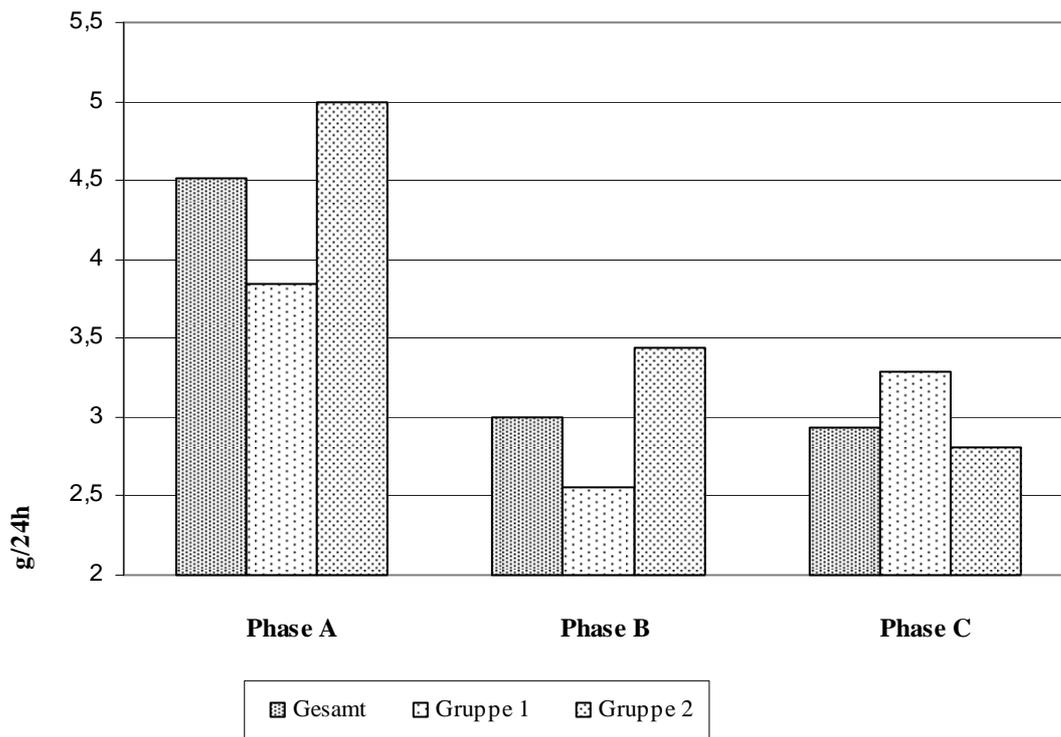


Abb. 3: Die Abbildung zeigt die Proteinurie in g/24h in den verschiedenen Phasen A (Amlodipin), B (Enalapril) und C (Enalapril und Candesartan). Innerhalb der drei Medikamentenphasen A-C wird die Proteinurie jeweils in der Auswertung aller Patienten (Gesamt), innerhalb der Gruppe 1 (nierentransplantierte Patienten) und innerhalb der Gruppe 2 (nicht-transplantierte Patienten mit einer primär chronischen Nierenerkrankung) dargestellt.

Die elektrophoretische Bestimmung der **Proteinfraktionen** im Urin umfasste die Markerproteine  $\alpha$ 2-Makroglobulin, IgG, Albumin und  $\alpha$ 1-Mikroglobulin. Für alle Proteinfraktionen im Urin fiel eine hohe interindividuelle Schwankungsbreite auf.

Die Konzentrationen von  **$\alpha$ 2-Makroglobulin** lagen in allen drei Medikamentenphasen bei allen bis auf zwei Probanden unterhalb der laborinternen Nachweisgrenze von 2,61mg/l. Der höchste gemessene Einzelwert betrug 4,55mg/l bei einem transplantierten Patienten unter Einnahme von Enalapril.

Die mittlere **IgG-Proteinurie** (Nachweisgrenze 3,65mg/l) lag im Mittel aller Probanden in Phase A bei 33,1mg/l (SD  $\pm$  27,4mg/l) und fiel unter Enalapril deutlich auf 21,44mg/l (SD  $\pm$  12,7mg/l) ab. In Phase C zeigte sich nochmals eine leichte Reduktion auf 20,68mg/l (SD  $\pm$  14,12mg/l). In der Subgruppenanalyse bestätigte sich dieser Trend: In Gruppe 1 fiel die IgG-Ausscheidung von 39,1mg/l (SD  $\pm$  34,62mg/l) unter Amlodipin auf 24,3mg/l (SD  $\pm$  13,25mg/l) unter Enalapril; in Gruppe 2 betrug die IgG-Ausscheidung entsprechend 28,37mg/l (SD  $\pm$  18,49mg/l) respektive 18,05mg/l (SD  $\pm$  11,07mg/l). Während in Gruppe 1 in Phase C ein leichter Anstieg auf 34,2mg/l (SD  $\pm$  7,27mg/l) zu verzeichnen war, fiel die IgG-Proteinurie in Gruppe 2 weiter ab auf 14,88mg/l (SD  $\pm$  12,26mg/l).

Die obere Bestimmungsgrenze einer **Albuminurie** lag laborintern bei 1420mg/l und wurde in vier Einzelmessungen überschritten. Die niedrigsten mittleren Werte wurden mit 316mg/l (SD  $\pm$  267mg/l) unter der Monotherapie mit Enalapril erzielt, insbesondere wurde in Gruppe 1 ein mittlerer Wert von 232mg/l (SD  $\pm$  181mg/l) erreicht. In Phase A betrug die Albuminausscheidung insgesamt 607mg/l (SD  $\pm$  537mg/l), in Phase C 547mg/l (SD  $\pm$  444mg/l).

Die  **$\alpha$ 1-Mikroglobulinurie** fiel im Verlauf der Phasen A bis C kontinuierlich ab. In Phase A lag sie im Mittel aller Patienten bei 17,38mg/l (SD  $\pm$  5,36mg/l) und fiel in Phase B auf 14,11mg/l (SD  $\pm$  14,76mg/l) ab. In Phase C erreichte der Wert 8,33mg/l (SD  $\pm$  2,42mg/l) und war damit statistisch hochsignifikant ( $p=0,003$ ) gegenüber Phase A erniedrigt. Dieser signifikante Unterschied zwischen Phase A und C bestand auch innerhalb der beiden Gruppen ( $p=0,0218$  in Gruppe 1 respektive  $p=0,018$  in Gruppe 2). Dabei war in Gruppe 2 auch der Unterschied zwischen Phase A und B signifikant ( $p=0,0373$ ).

(Die Tab. 3 und die Abb. 4 im Anhang zeigen die genannten Werte.)

Die **Harnstoff-Konzentrationen** im Serum lagen im Mittel aller Patienten in allen drei Medikamentenphasen geringfügig über dem Referenzbereich ( $< 24$  mg/dl). Unter Gabe von Amlodipin betrug der mittlere Wert 36mg/dl ( $SD \pm 16$ mg/dl), unter Enalapril 33mg/dl ( $SD \pm 11$ mg/dl). Unter der kombinierten Behandlung mit Enalapril und Candesartan errechnete sich eine mittlere Konzentration von 39mg/dl ( $SD \pm 13$ mg/dl). Im Vergleich der Subgruppen fielen keine relevanten Unterschiede auf. Die höchste Harnstoffkonzentration wurde in Phase C bei den nierentransplantierten Patienten mit 47mg/dl ( $SD \pm 8$ mg/dl) erreicht.

Die **Harnsäurekonzentration** betrug in der Gesamtauswertung in Phase A 6,6mg/dl ( $SD \pm 1,8$ mg/dl), unter der Gabe von Enalapril fast unverändert 6,5mg/dl ( $SD \pm 1,3$ mg/dl). Unter kombinierter Gabe von Enalapril und Candesartan stieg der Wert auf 7,4mg/dl ( $SD \pm 1,3$ mg/dl) an. In der Subgruppenanalyse fiel auf, dass bei den Patienten der Gruppe 2 sämtliche Werte oberhalb des Referenzbereiches lagen und in den Phasen A bis C einen geringfügigen, stetigen Anstieg aufwiesen. Die mittleren Harnsäurekonzentrationen der nierentransplantierten Patienten lagen im Normbereich.

Die Bestimmung der **Serumeiweißkonzentration** ergab weder in der Gesamt- noch in der Subgruppenanalyse wesentliche Änderungen für die drei Medikamentenphasen. Sie lag in Phase A bei 6,8g/dl ( $SD \pm 1,0$ g/dl). Unter Enalapril fiel die Eiweißkonzentration auf 6,3g/dl ( $SD \pm 0,9$ g/dl). Unter Einnahme von Enalapril und Candesartan betrug sie 6,1g/dl ( $SD \pm 0,9$ g/dl). Nur die Eiweißkonzentration der Transplantierten lag in Phase A mit 7,2g/dl ( $SD \pm 0,7$ g/dl) geringfügig oberhalb des Referenzbereiches.

Die **Gesamtcholesterinkonzentration** lag in allen Phasen über dem Referenzbereich von 200mg/dl. Der niedrigste Wert wurde mit 237mg/dl ( $SD \pm 105$ mg/dl) unter Gabe von Amlodipin erreicht. Unter Enalapril erhöhte sich die Cholesterinkonzentration auf 254mg/dl ( $SD \pm 143$ mg/dl) und stieg in Phase C weiter auf 265mg/dl ( $SD \pm 122$ mg/dl). Dieser Trend, der statistisch keine Signifikanz besaß, zeigte sich auch in der Einzelauswertung der Gruppe 1. Bei den chronisch niereninsuffizienten Patienten der Gruppe 2 lagen alle mittleren Werte über 260mg/dl ohne ausgeprägte Unterschiede zwischen den einzelnen Medikamentenphasen. Auffällig waren hier jedoch hohe interindividuelle Schwankungen.

(Die Tab. 4 im Anhang zeigt die genannten Werte.)

## **3.2 Finapres®-Blutdruckmonitoring**

### **3.2.1 Sequenzanalyse**

#### **3.2.1.1 Blutdruck und Herzfrequenz**

Die mit der Finapres®-Methode aufgezeichneten Blutdruckwerte liegen, wie zuvor erläutert, im Mittel 10-15mmHg unter den manuell ermittelten Parametern und werden daher nicht zur Wirksamkeitsbeurteilung der antihypertensiven Medikation herangezogen, sondern dienen der Verlaufsbeurteilung und dem gruppeninternen Vergleich. Die Blutdruckwerte zeigten in der Auswertung aller Patienten in den Phasen A bis C keine relevanten Änderungen. Im Vergleich der Subgruppen zeigte sich in Phase C jedoch ein signifikant ( $p=0,015$ ) niedrigerer systolischer Blutdruck bei den primär chronisch Nierenkranken der Gruppe 2 (mean 106mmHg; SD  $\pm$  9mmHg) als bei den Transplantierten der Gruppe 1 (mean 124mmHg; SD  $\pm$  4mmHg) (siehe Tabelle 5). Die Herzfrequenz war im Mittel aller Patienten in Phase A und B nahezu unverändert. Dagegen zeigten sich signifikante Unterschiede in Phase C: Die gemessene Herzfrequenz betrug 63bpm (SD  $\pm$  8bpm) und war sowohl im Vergleich zu Phase A ( $p=0,0228$ ) als auch zu Phase B ( $p=0,0246$ ) signifikant niedriger. In Gruppe 2 war die Herzfrequenz unter Kombinationstherapie mit Enalapril und Candesartan (mean 64bpm; SD  $\pm$  9bpm) signifikant niedriger ( $p=0,0274$ ) als unter Monotherapie mit Amlodipin (mean 74bpm; SD  $\pm$  2bpm) (siehe Abb. 5 im Anhang).

#### **3.2.1.2 Druck- und Frequenzvariabilität**

Als Variabilität wird die jeweilige Standardabweichung von Blutdruck und Herzfrequenz bezeichnet. Die Berechnung der Variabilitäten von Blutdruck und Herzfrequenz aus den beat-to-beat-Messreihen erfolgte über einen programminternen Algorithmus.

Auffällig ist die im Vergleich zu Phase A geringere Druckvariabilität und somit geringere Streuung der spontanen Blutdruckschwankungen in Phase B und Phase C. In der Subgruppenanalyse zeigte sich für die Transplantierten ein asynchroner Trend: Sie zeigten die geringste Variabilität in Phase B und nahezu identische Werte in A und C. In Gruppe 2 zeigte sich eine kontinuierliche Abnahme der Druckvariabilität im Verlauf der Phasen A bis C. Statistische Signifikanzen wurden nicht erreicht. Die Herzfrequenzvariabilität zeigte in allen Studienphasen im Mittel aller Probanden ähnliche Werte. Die Herzfrequenzvariabilität war in der Gruppe der Transplantierten konstant niedriger als in Gruppe 2, zeigte also geringere spontane Schwankungen (siehe Tab. 5).

**Tabelle 5:** Blutdruck, Herzfrequenz, Druckvariabilität und Frequenzvariabilität

	<b>Blutdruck</b>	<b>Herzfrequenz</b>	<b>Druckvariabilität</b>	<b>Frequenzvariabilität</b>
	<b>mmHg</b> SD mittels Finapres	<b>bpm</b> SD	<b>AU</b> SD	<b>AU</b> SD
<b>CA alle</b>	<b>114</b> ± 22	<b>72</b> ± 11	<b>18,48</b> ± 13,78	<b>9,64</b> ± 6,75
<b>ACE alle</b>	<b>110</b> ± 13	<b>71</b> ± 9	<b>12,84</b> ± 8,47	<b>11,38</b> ± 10,42
<b>ACE + AT 1 alle</b>	<b>111</b> ± 11	<b>63*<sup>1,2)</sup></b> ± 8	<b>12,61</b> ± 6,70	<b>11,63</b> ± 8,73
<b>Gruppe 1</b>	<b>124</b> ± 4			
<b>Gruppe 2</b>	<b>106*<sup>3)</sup></b> ± 9			

1) \*  $p < 0,05$  Enalapril vs. Enalapril + Candesartan

2) \*  $p < 0,05$  Amlodipin vs. Enalapril + Candesartan

3) \*  $p < 0,05$  Gruppe 1 vs. Gruppe 2

Tab. 5: Die Daten zeigen jeweils den Mittelwert an. SD bezeichnet die Standardabweichung ( $\pm$  SD). Die Abkürzungen bedeuten: CA, Calciumantagonist (Amlodipin). ACE, ACE-Inhibitor (Enalapril). ACE + AT1, ACE-Inhibitor und AT1-Rezeptor-Blocker (Enalapril und Candesartan). alle, Auswertung aller Patienten. Gruppe 1, Nierentransplantierte. Gruppe 2, primär chronisch Nierenkranke.

### 3.2.2 Four-beat-Sequenzen und Baroreflexsensitivität

Die Anzahl der (+PI/+SBP)- und der (-PI/-SBP)-Sequenzen stieg im Verlauf der Phasen A bis C geringfügig an (siehe Tab. 6 im Anhang). Auch die mittels der Regressionsanalyse berechnete Baroreflexsensitivität (BRS) ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede. Aufgrund ausgeprägter inter- und intraindividuelle Schwankungen wurden einzelne Werte eliminiert. Die mittlere BRS der +PI/+SBP-Sequenzen lag im Gesamtmittel in Phase A bei 14,06msec/mmHg (SD  $\pm$  3,18msec/mmHg), in Phase B bei 12,86msec/mmHg (SD  $\pm$  4,99msec/mmHg). In Phase C wurde der höchste Wert von 14,21msec/mmHg (SD  $\pm$  5,44msec/mmHg) erreicht. Die mittlere BRS der -PI/-SBP-Sequenzen war inter- und intraindividuell insgesamt homogener ausgeprägt. Unter Amlodipin war die BRS mit 11,56msec/mmHg (SD  $\pm$  2,47msec/mmHg) am niedrigsten, unter Enalapril mit 13,98msec/mmHg (SD  $\pm$  3,77msec/mmHg) am höchsten. In Phase C lag sie bei 13,66msec/mmHg (SD  $\pm$  3,54msec/mmHg) (siehe Abb. 6).

Abbildung 6: Baroreflexsensitivität

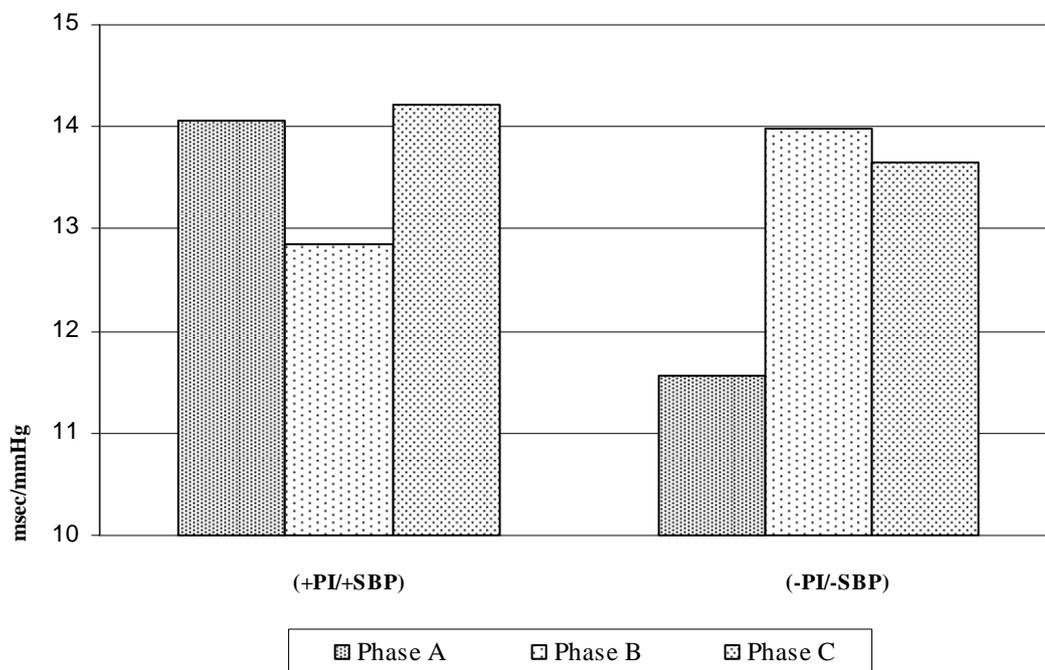


Abb. 6: Die Abbildung zeigt die Baroreflexsensitivität in msec/mmHg in den verschiedenen Phasen A (Amlodipin), B (Enalapril) und C (Enalapril und Candesartan) im Mittel aller Patienten. Die Darstellung erfolgt getrennt für die (+PI/+SBP)- und die (-PI/-SBP)-Sequenzen.

### **3.2.3 Spektralanalyse**

#### **3.2.3.1 Mayer-Waves im Blutdruckspektrum**

Die Schwingungsamplituden der Frequenzen 0,078Hz, 0,098Hz und 0,117Hz im Power Density Spectrum (PDS) des Blutdruckes lagen in allen drei Frequenzbändern unter der Einnahme von Amlodipin am höchsten. In Phase B zeigte sich eine geringfügige Reduktion der Amplitude, die in Phase C unter Einnahme von Enalapril und Candesartan erneut geringfügig abnahm. Dieser Verlauf war gleichermaßen in den einzelnen Subgruppen zu beobachten. In Phase B waren die Amplituden im Frequenzband von 0,098Hz bei den primär chronisch nierenkranken Patienten signifikant ( $p=0,0495$ ) niedriger als bei den transplantierten Patienten und betrugen 48,22dB (SD  $\pm$  2,38dB) versus 51,10dB (SD  $\pm$  1,32dB) (siehe Tab. 7.a im Anhang).

#### **3.2.3.2 Mayer-Waves im Herzfrequenzspektrum**

Die Schwingungsamplituden der Frequenzen 0,078Hz, 0,098Hz und 0,117Hz zeigten im Power Density Spectrum der Herzfrequenz sehr geringe Unterschiede. Im Frequenzband 0,078Hz war die Amplitude in Phase B am höchsten, in den Frequenzbändern 0,098Hz und 0,117Hz war sie in Phase A am höchsten. Signifikante Unterschiede bestanden weder im Vergleich der Phasen A bis C noch in der Gegenüberstellung der Subgruppen (siehe Tab. 7.b im Anhang).

### **3.3 Laser-Doppler-Flussmessung**

#### **3.3.1 Kapillardurchblutung in Ruhe und Ischämie**

Die Ruhedurchblutung wies zwar weder im Vergleich der Medikamentenphasen A bis C noch im Vergleich der Subgruppen statistisch signifikante Änderungen auf, in der genaueren Betrachtung der Perfusionswerte lässt sich jedoch ein Trend erkennen: Die Ruhedurchblutung war in Phase B und in Phase C deutlich höher als in Phase A ( $p=0,0795$  bzw.  $p=0,0615$ ). Dabei waren die Spannweiten hoch, aber in den Phasen A bis C vergleichbar (Phase A: range 173-451; Phase B: range 123-680; Phase C: range 203-671).

Die Unterschiede in der Restperfusion nach Unterbindung der arteriellen Durchblutung (Ischämiephase) waren im Vergleich der Phasen A bis C sowie im Vergleich der transplantierten gegenüber den nicht transplantierten Probanden ohne statistische Bedeutung. Die Spannweiten waren vergleichbar und lagen in Phase A bei 41-168, in Phase B bei 76-192 und in Phase C bei 96-178.

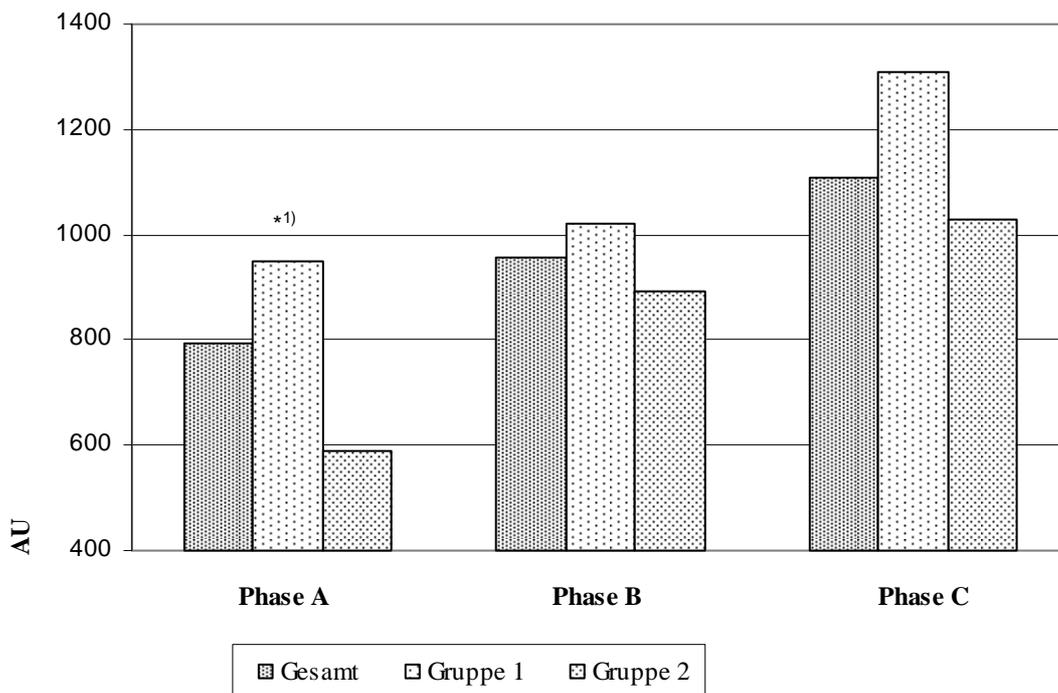
#### **3.3.2 Reaktive Hyperämie**

Die reaktive Hyperämie umfasst den Anstieg der kapillären Hautdurchblutung nach Öffnen eines zweiminütigen arteriellen Blutstaus. In der vorliegenden Studie wurde die Perfusion während einer 10minütigen Postokklusionsphase registriert. Wichtige Kennwerte waren dabei die quantitative Bestimmung der maximalen reaktiven Hyperämie ( $rH_{max} = \text{peak flow}$ ), die Hyperperfusion der Plateauphase ( $rH_{plateau}$ ) und die reaktive Hyperämie eine Minute nach Öffnen der Okklusion ( $rH_{minute 1}$ ). Daneben wurden quantitativ die Differenzen zwischen Baseline und Ischämie ( $\Delta Base/Isch$ ) sowie zwischen Ischämie und maximaler Hyperämie ( $\Delta Isch/rH_{max}$ ) bestimmt. Der zeitliche Verlauf und die Geschwindigkeit der reaktiven Hyperämie waren ebenso von Interesse. Als Kennwerte wurden die Zeit bis zum Erreichen des peak flow nach Entstauung ( $t_{max}$ ) und die Dauer der Plateauphase ( $t_{plateau}$ ) gemessen.

### 3.3.2.1 Höhe der reaktiven Hyperämie

Die Hyperämie zum Zeitpunkt der ersten Minute (rH minute 1) nach Gefäßwiedereröffnung zeigte im Mittel keine relevanten Differenzen in den Phasen A bis C bzw. im Vergleich der Gruppen 1 und 2. Auffällig waren große Unterschiede in der Spannweite, die auf eine hohe intraindividuelle Schwankungsbreite hinwiesen: In Phase A betrug sie 263-480, in Phase B 138-1149 und in Phase C 231-1304. Der peak flow nach Entstauung (rH max) war in der Gesamtauswertung in Phase C am höchsten. Die Spannweiten waren wiederum sehr hoch. In der Subgruppenanalyse war rH max unter Gabe von Amlodipin (Phase A) in Gruppe 1 mit 948,18 (SD ± 144,54) signifikant höher ( $p < 0,05$ ) als in Gruppe 2 mit 589,77 (SD ± 126,97).

**Abbildung 7: Maximale reaktive Hyperämie**

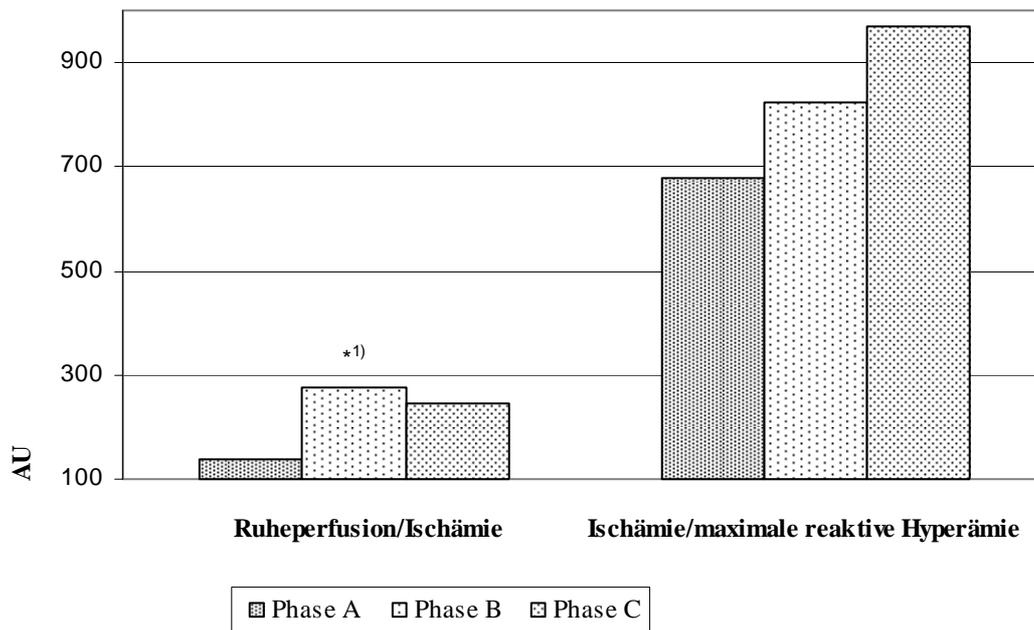


1) \*  $p < 0,05$  Gruppe 1 vs. Gruppe 2 unter Gabe von Amlodipin (Phase A)

Abb. 7: Die Abbildung zeigt die maximale reaktive Hyperämie in arbitrary units (AU) in den verschiedenen Phasen A (Amlodipin), B (Enalapril) und C (Enalapril und Candesartan). Innerhalb der drei Medikamentenphasen A-C wird die maximale reaktive Hyperämie jeweils in der Auswertung aller Patienten (Gesamt), innerhalb der Gruppe 1 (nierentransplantierte Patienten) und innerhalb der Gruppe 2 (nicht-transplantierte Patienten mit einer primär chronischen Nierenerkrankung) dargestellt.

Einen ähnlichen Verlauf zeigte die Höhe der Plateauphase (rH plateau): In Phase C waren die Werte wieder am höchsten, aber ohne statistische Signifikanz im Vergleich zu A und B. Die Spannweiten waren hier geringer ausgeprägt und zwischen den beiden Gruppen vergleichbar. Insgesamt lag rH plateau in Gruppe 1 etwas höher als in Gruppe 2 (siehe Tabelle 8.a im Anhang). Die Differenz zwischen der Ruheperfusion und der Restperfusion unter Ischämiebedingungen ( $\Delta$ Base/Isch) war im Mittel aller Probanden unter Enalapril mit 275,75 (SD  $\pm$  146,66) signifikant höher ( $p=0,0379$ ) als unter Amlodipin mit 136,85 (SD  $\pm$  82,02). Die Subgruppenanalyse erbrachte keine relevanten Unterschiede. Die Differenz der Restperfusion unter Ischämiebedingungen und der maximalen reaktiven Hyperämie ( $\Delta$ Isch/rH max) unterschied sich in den Phasen A bis C in der Gesamtauswertung nicht relevant (siehe Abb. 8). Im Vergleich der Subgruppen war der Perfusionsunterschied unter Amlodipin in Gruppe 1 mit 840,64 (SD  $\pm$  166,36) signifikant ( $p=0,0398$ ) höher als in Gruppe 2 mit 463,43 (SD  $\pm$  128,31).

**Abbildung 8: Perfusionsunterschiede**



1) \*  $p < 0,05$  Amlodipin vs. Enalapril in der Differenz von Ruheperfusion und Ischämie

Abb. 8: Die Abbildung zeigt die Perfusionsunterschiede in arbitrary units (AU) in den verschiedenen Phasen A (Amlodipin), B (Enalapril) und C (Enalapril und Candesartan) im Mittel aller Patienten. Dargestellt sind die Differenzen von Ruheperfusion und Ischämie ( $\Delta$ Base/Isch) sowie von Ischämie und maximaler reaktiver Hyperämie ( $\Delta$ Isch/rH max).

### 3.3.2.2 Geschwindigkeit und Dauer der reaktiven Hyperämie

Die Zeit bis zum Erreichen des peak flow ( $t_{max}$ ) war unter der Kombinationstherapie mit Enalapril und Candesartan am kürzesten und betrug in der Gesamtanalyse 2,36sec ( $SD \pm 1,49sec$ ). In Phase A wurde das Maximum der reaktiven Hyperämie nach 4,32sec ( $SD \pm 3,55sec$ ) erreicht, in Phase B nach 3,85sec ( $SD \pm 2,32sec$ ). Signifikante Unterschiede bestanden nicht. Insgesamt wiesen die primär chronisch Nierenkranken jedoch kürzere Zeiten auf. Die Spannweiten betragen in Phase A 0,75-12,2sec, in Phase B 0,35-7,3sec und in Phase C 1,1-5,3sec.

Die Dauer der Plateauphase ( $t_{plateau}$ ) im Verlauf der reaktiven Hyperämie war ebenfalls ohne signifikante Unterschiede zwischen den Phasen A bis C sowie zwischen den Gruppen 1 und 2. Sie war mit 22,82sec ( $SD \pm 14,29sec$ ) in Phase B mit geringem Unterschied am längsten. Die Spannweiten betragen in Phase A 5,4-60sec., in Phase B 2,95-43,7sec. und in Phase C 2,2-45sec (siehe Tabelle 8.b im Anhang).

## 4. Diskussion

Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung sind durch einen progredienten Verlust der renalen Funktion gefährdet. Eine konsequente Reduktion von Proteinurie und Blutdruck und eine effektive Blockade des Renin-Angiotensin-Systems durch eine adäquate medikamentöse Therapie ermöglichen eine Progressionshemmung einer bestehenden Nephropathie. Eine besondere Situation liegt bei der Transplantatnephropathie vor, bei der neben immunologischen Faktoren vor allem Effekte immunsuppressiver Substanzen mit der Nierenfunktion interferieren. Auch einige primäre Nephropathien, die bei der Hälfte der in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten zu einer chronischen Niereninsuffizienz führten, erfordern eine intermittierende oder dauerhafte Immunsuppression.

Ziel dieser Dissertation ist es, neue wissenschaftliche Erkenntnisse über mögliche synergistische Effekte einer kombinierten RAS-Blockade zu gewinnen und ihre pathogenetische Bedeutung in der Progressionshemmung chronischer Nierenerkrankungen mit etablierten Monotherapien zu vergleichen. Die hohe Morbidität dieser Patienten erfordert zudem eine besondere Berücksichtigung des erhöhten Risikos, kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln. Eine eingeschränkte Funktion der Barorezeptoren, die physiologischerweise Druckschwankungen abpuffern und exzessive Druckfluktuationen verhindern, und Veränderungen des Gefäßendothels, das bei Gesunden eine intakte lokale Gefäßreaktion gewährleistet, beeinträchtigen wichtige hämodynamische Regulationsmechanismen. In dieser Studie wurde die Barorezeptorsensitivität bei 10 Patienten sequenzanalytisch unter Einnahme verschiedener Antihypertensiva ermittelt. Die ergänzende Spektralanalyse der sog. Mayer-Waves ermöglicht eine Aussage über die neuronale Modulation des vegetativen Nervensystems. Die gekoppelte Laser-Doppler-Flussmessung der kutanen Mikrozirkulation ist darüber hinaus ein anerkanntes Verfahren zur Beurteilung endothelialer Störungen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die kombinierte Therapie mit Enalapril und Candesartan den Monotherapien mit Enalapril oder Amlodipin in der blutdrucksenkenden Wirkung insgesamt leicht überlegen ist. Dieser Trend war bei den primär chronisch nierenkranken Patienten sogar deutlicher als in der Gesamtauswertung, jedoch in beiden Fällen nicht signifikant. Dabei war bei diesen Patienten (Gruppe 2) die Blutdruckdifferenz zwischen einer Monotherapie mit dem Calciumantagonisten Amlodipin und dem effektiveren ACE-Hemmer Enalapril größer als die Differenz zwischen der ACE-Hemmer-Monotherapie und der kombinierten RAS-Blockade (siehe Abb. 1). Diese Ergebnisse belegen, dass eine RAS-Blockade an sich bereits zu einer überlegenen Blutdrucksenkung führt. Das Renin-Angiotensin-System muss somit bei Patienten mit chronischer Nephropathie eine zentrale Rolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung einer sekundären renalen Hypertonie spielen [76]. Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung weisen ein chronisch aktiviertes RAS auf und profitieren nur unzureichend von antihypertensiven Substanzen, die diesen Mechanismus nicht durchbrechen [72]. Sehr wohl ist zwar auch für Calciumantagonisten eine effektive Blutdrucksenkung bei essentieller wie auch sekundärer Hypertonie belegt: Durch Vasodilatation der Arteriolen wirken sie einem chronisch erhöhten renovaskulären Widerstand entgegen [77]. In der Betrachtung der antihypertensiven Wirksamkeit bei chronischen Nephropathien weist die aktuelle Studienlage einer kombinierten medikamentösen RAS-Blockade jedoch eine höhere Evidenz zu: Mehrere Studien belegen, dass auch eine niedrig dosierte Kombinationstherapie den jeweiligen Monotherapien überlegen ist und eine erhöhte Dosierung der Monotherapien einer Standardkombination in der antihypertensiven Wirkung unterlegen bleibt [41, 80]. Diese wissenschaftlichen Ergebnisse stimmen mit den Werten der hier untersuchten Patienten, die jeweils mittlere Dosierungen erhielten, überein und sollten bei der medikamentösen Behandlung der primären chronischen Nephropathie stärker berücksichtigt werden.

Die Pathomechanismen, die bei chronischen Nierenerkrankungen zu einer arteriellen Hypertonie führen, sind bei verschiedenen Krankheitsentitäten prinzipiell identisch. Überraschenderweise zeigten die transplantierten Patienten im Vergleich zu den nicht transplantierten chronisch Nierenkranken jedoch eine genau gegenläufige Entwicklung

der Blutdruckparameter unter der in der Studie eingesetzten antihypertensiven Behandlung: Sie erzielten den niedrigsten Blutdruck unter Monotherapie mit einem Calciumantagonisten und wiesen unter kombinierter Gabe eines ACE-Hemmers und eines AT1-Rezeptorantagonisten den höchsten Blutdruck auf. Zwar waren diese Unterschiede gering und die Zahl der Probanden klein. Dennoch hat vermutlich ein anderer, zusätzlicher Faktor zu den divergenten Ergebnissen geführt: die Ciclosporin (CsA)-assoziierte Nephropathie. Die Mechanismen der CsA-Nephrotoxizität beruhen auf direkt toxischen und komplexen humoralen Mechanismen und induzieren eine systemische Hypertonie und intraglomeruläre Vasokonstriktion [97]. Calciumkanalblocker können in den frühen Jahren nach Transplantation diese Nebenwirkung der Calcineurininhibitoren aufgrund ihrer vasodilatatorischen Wirkung am glomerulären Vas afferens mildern und sind daher Medikamente der ersten Wahl. Dies ist eine mögliche Erklärung für die in dieser Patientengruppe beobachtete effizientere Drucksenkung durch Calciumantagonisten im Vergleich zu den anderen Substanzen. Dennoch unterstreichen experimentelle Studienergebnisse, die eine Stimulation des sympathischen Nervensystems, eine Erhöhung von Angiotensin-II-Rezeptoren, eine gesteigerte lokale Aktivität des RAS und eine Abnahme vasodilatatorischer Mediatoren bei der CsA-Nephropathie nachwiesen [32, 97], die besondere therapeutische Bedeutung der ACE-Inhibitoren und AT1-Rezeptorblocker auch bei dieser Form der Nierenerkrankung. Diese beiden Substanzen wurden in der Vergangenheit sehr zurückhaltend bei Nierentransplantierten eingesetzt, da bei einer einzelnen funktionierenden Niere eine Hyperkaliämie und weitere Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) befürchtet wurden. Eine randomisierte Studie zeigte jedoch für Perindopril eine mit Amlodipin vergleichbare antihypertensive Wirksamkeit ohne nachteilige Effekte auf die renale Hämodynamik [85]. In einer dreijährigen retrospektiven Beobachtungsstudie bei Nierentransplantierten führten sowohl ACE-Inhibitoren als auch AT1-Blocker zu einer signifikanten Senkung des arteriellen Mitteldruckes [87]. Zusammenfassend demonstriert die Studienlage eine hohe Effektivität der RAS-Blockade in der Behandlung der sekundären Hypertonie bei Transplantatnephropathie. Sie widerlegt somit die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung, die sich auf eine geringe Probandenzahl stützt und eine weniger effektive Blutdrucksenkung zeigt.

Die Kaliumkonzentration im Serum stieg unter Einnahme eines ACE-Hemmers bzw. unter kombinierter Therapie mit einem AT1-Rezeptorantagonisten erwartungsgemäß an. Sie ist durch eine eingeschränkte Autoregulation der renalen Hämodynamik bei chronisch geschädigten Nieren bedingt und bei der Transplantatnephropathie besonders ausgeprägt. Dies erklärt, warum der Kaliumanstieg zwischen der Gabe eines Calciumkanalblockers (CCB) und eines ACE-Hemmers bei den transplantierten Patienten statistisch signifikant, unter der Kombinationstherapie im Vergleich zur CCB-Monotherapie sogar hochsignifikant war, bei den nicht transplantierten Patienten jedoch milder ausfiel bzw. unter der Kombinationstherapie im Vergleich zur ACE-Inhibitor-Monotherapie eine konstante Kaliumkonzentration zu verzeichnen war. Eine gefürchtete Hyperkaliämie ist, wie bereits erwähnt, in der klinischen Praxis ein häufiges Argument, Transplantierte nicht mit Inhibitoren des RAS zu behandeln. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen jedoch, dass die Kaliumkonzentrationen sämtlich im Bereich hochnormaler Werte lagen (der maximale Einzelwert lag in Phase C bei 5,6mmol/l) und die Therapie sicher ist. Zahlreiche Studien belegen die Anwendungssicherheit für diabetische und nicht-diabetische Nephropathien und insbesondere für die gefährdete Gruppe der transplantierten Patienten [60, 73, 87]. Andere potentielle Ursachen einer Hyperkaliämie, z.B. eine Komedikation mit kaliumsparenden Diuretika und eine forcierte Diuresetherapie, sollten bedacht werden, bevor eine medikamentöse RAS-Blockade initiiert oder vorzeitig beendet wird.

Die Serumkreatininkonzentrationen waren insgesamt und in beiden Subgruppen unter Einnahme eines RAS-Inhibitors unerwartet niedriger als unter CCB-Therapie. Dabei lagen die Kreatininkonzentrationen unter der Kombinationstherapie sogar noch geringfügig unterhalb der Werte während der ACE-Hemmertherapie. Die Kreatinin-Clearance blieb in allen Phasen der Studie nahezu unverändert und entsprach mit 60-65ml/min dem unteren Grenzbereich einer chronischen Niereninsuffizienz im Stadium 2 (GFR 60-89ml/min). Damit wies keiner der Probanden unter der Behandlung mit ACE-Hemmern und/oder AT1-Rezeptorantagonisten während der Studienbehandlung eine Progredienz der chronischen Niereninsuffizienz auf. Bei den Patienten mit einer primären Nephropathie (Gruppe 2) korrelierten die geringfügig besseren GFR-Werte unter Einnahme eines RAS-Inhibitors mit einer effizienteren Blutdrucksenkung in

diesen Medikamentenphasen. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Kombinationstherapie mit ACE-Inhibitoren und AT1-Blockern keine nachteiligen Effekte auf die renale Hämodynamik aufweist und ihre überlegene antihypertensive Wirkung eine Normalisierung der Filtrationsparameter ermöglicht. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind vor dem Hintergrund eines relativ kurzen Beobachtungszeitraumes von vier Wochen pro Medikamentenphase und einer geringen Probandenzahl (n=10) zu bewerten. In den vergangenen Jahren wurden jedoch mehrere Studienergebnisse publiziert – darunter die COOPERATE-Studie –, die sowohl bei primären nicht-diabetischen Nephropathien als auch bei der Transplantatnephropathie eine Progressionsverzögerung durch eine kombinierte medikamentöse RAS-Blockade ohne relevante nachteilige Effekte belegen konnten und die Akzeptanz dieser Behandlung stärkten [51, 60, 87].

Die Überlegenheit einer RAS-Blockade wird auch in der Betrachtung antiproteinurischer Effekte in der vorliegenden klinischen Studie offensichtlich: Unter Einnahme eines ACE-Inhibitors sank die Proteinurie im Vergleich zur CCB-Behandlung bereits deutlich ab, durch kombinierte Therapie gelang insgesamt eine zusätzliche Reduktion der Eiweißausscheidung. Dieser Effekt war bei den beiden Subgruppen unterschiedlich ausgeprägt: Die Patienten mit einer primären Nephropathie wiesen unter kombinierter Therapie eine zusätzliche Abnahme der Proteinurie im Vergleich zur ACE-Hemmer-Monotherapie auf, die zudem noch stärker ausgeprägt war als in der Gesamtauswertung, aber dennoch ohne statistische Signifikanz blieb. Die Transplantierten verzeichneten nach einer effektiven Reduktion der Proteinurie durch ACE-Hemmer im Vergleich zur CCB-Monotherapie dann unter der kombinierten RAS-Blockade einen geringen Anstieg der Eiweißausscheidung. Die vorliegende Arbeit zeigt auch, dass eine Monotherapie mit einem Calciumkanalblocker, hier mit dem Dihydropyridin Amlodipin, nachteilige Effekte auf eine vorbestehende Proteinurie hat: Beide Subgruppen wiesen unter Amlodipinbehandlung einen Anstieg der Eiweißausscheidung im Vergleich zu den Ausgangswerten auf. Eine Zunahme der Proteinurie und damit eine beschleunigte Progression ist für Calciumantagonisten bei diabetischer und nicht-diabetischer Nephropathie mehrfach beschrieben [10, 72]. In der Behandlung chronischer Nierenerkrankungen sind sie dennoch nicht vollständig zu

ersetzen, da die Mehrzahl der Patienten drei bis vier antihypertensive Medikamente benötigt, um eine effektive Blutdrucksenkung zu erreichen. Wegen der hohen intrinsischen Toxizität erhöhter Harnproteine ist die Bedeutung einer effektiven Reduktion der Proteinurie kaum zu überschätzen. Das Risiko, ein terminales Organversagen zu entwickeln, korreliert vor allen anderen Faktoren mit dem Ausmaß der Proteinurie: In der COOPERATE-Studie entwickelten unter kombinierter RAS-Inhibition 11% der Patienten ein terminales Nierenversagen, unter den jeweiligen Monotherapien dagegen je 23% der Patienten [60].

Die hohe Effektivität einer dualen Renin-Angiotensin-Blockade zur Reduktion einer bestehenden Proteinurie ist auch in den hier vorliegenden Studienergebnissen eindrücklich belegt: Die antiproteinurischen Effekte überstiegen die antihypertensive Wirkung weitaus und verdeutlichen, dass die Senkung der Eiweißausscheidung auf einer substanzimmanenten Eigenschaft der RAS-Inhibitoren basiert. Darüber hinaus zeigt die Auswertung der Proteinuriedifferenzierung unter der Kombinationstherapie eine geringe Reduktion von IgG, ein Marker einer unselektiven glomerulären Proteinurie, und eine in allen Subgruppen signifikante Senkung der tubulären  $\alpha$ 1-Mikroglobulin-Ausscheidung. Diese Ergebnisse korrelieren mit den Ergebnissen der Gesamteiweißausscheidung und belegen, dass IgG und  $\alpha$ 1-Mikroglobulin Surrogatmarker einer antiproteinurischen Therapie sind.

Eine aktuelle Studie bei Patienten mit einer primären Glomerulonephritis zeigte, dass erstens eine niedrig dosierte kombinierte RAS-Blockade eine Proteinurie besser reduzierte als die 2fache Dosierung der Monosubstanzen, dass zweitens dieser Effekt blutdruckunabhängig bestand und dass darüber hinaus Patienten mit einer fortgeschrittenen Proteinurie von  $>2\text{g}/24\text{h}$  besonders profitierten und eine signifikant stärkere Senkung der Eiweißausscheidung unter der Kombinationstherapie aufwiesen als Patienten mit einer geringeren Proteinurie [80]. In der vorliegenden Studie gelang bei einem Patienten mit einer primären Nephropathie eine Reduktion der Eiweißausscheidung von  $13,99\text{g}/24\text{h}$  unter CCB-Therapie auf  $9,17\text{g}/24\text{h}$  unter ACE-Hemmer-Therapie respektive  $7,02\text{g}/24\text{h}$  unter Kombination mit einem AT1-Blocker. Trotz der bereits erwähnten signifikanten Ergebnisse unter niedrig dosierter Kombinationstherapie [80] zeigt eine kritische Betrachtung der Studienlage, dass die Ergebnisse hinsichtlich der Dosierungen uneindeutig sind: Eine kombinierte Therapie in

Standarddosierungen war einer um 50% erhöhten ACE-Inhibitor-Monotherapie in der antiproteinurischen und antihypertensiven Wirkung zwar überlegen [41]; in einer anderen Studie war dagegen eine maximal dosierte ACE-Hemmer-Monotherapie in der Reduktion der Proteinurie effektiver als eine Kombinationstherapie [2].

Zusammenfassend zeigen mehrere wissenschaftliche Publikationen in Übereinstimmung mit der vorliegenden Studie, dass eine kombinierte RAS-Blockade eine additive, blutdruckunabhängige, antiproteinurische Wirkung besitzt und den jeweiligen Monotherapien in mittlerer Dosierung in der Progressionshemmung überlegen ist. Die fehlende Signifikanz der hier erzielten Ergebnisse ist durch ein kleines und inhomogenes Patientenkollektiv bedingt. Auch zeigt sich im individuellen Vergleich ein sehr unterschiedliches Ansprechen auf die jeweilige Medikation. Weitere Studien sind sinnvoll und notwendig, um maximal dosierte Monotherapien mit einem ACE-Inhibitor oder einem AT1-Rezeptorblocker untereinander und mit kombinierten Standarddosierungen zu vergleichen.

Ein weiterer Aspekt sollte in der Diskussion der vorliegenden Studie nicht unberücksichtigt bleiben: Eine effektive Proteinuriederuktion erfordert eine möglichst vollständige Blockade des aktivierten Renin-Angiotensin-Systems, die durch eine isolierte Blockade des Angiotensin-Converting-Enzyms nicht gegeben ist. Die Bedeutung einer ACE-unabhängigen Generierung von Angiotensin II (sog. Non-ACE-Pathways) wird möglicherweise unterschätzt [34]: Experimentelle Studien zeigten, dass bei Gesunden mindestens 40% des Angiotensin I über Non-ACE-Pathways zu Angiotensin II umgewandelt wird, während die Angiotensin II-Bildung nahezu vollständig Renin-abhängig ist, also mit einer Aktivierung des RAS einhergeht [35]. Den AT1-Rezeptorantagonisten wird daher ein größeres Potential zugesprochen, das Renin-Angiotensin-System zu blockieren. Die genauen Mechanismen der alternativen Angiotensin II-Entstehung sind derzeit noch nicht vollständig geklärt; weitere Erkenntnisse könnten in Zukunft ergänzende therapeutische Optionen eröffnen. Experimentelle Studien zeigten eine zentrale Rolle des Wachstumsfaktors TGF- $\beta$  in der Pathogenese profibrotischer Prozesse, die durch Angiotensin II stimuliert werden. Tierexperimentell gelang es, bei Ratten mit diabetischer Nephropathie durch Anti-TGF- $\beta$ -Antikörper als Add-on-Therapie zu einem ACE-Inhibitor eine Progression

aufzuhalten [14]. Der selektive Aldosteron-Blocker Epleron konnte in Kombination mit einem ACE-Hemmer bei Patienten mit Typ 2-Diabetes die Mikroalbuminurie effektiver reduzieren als jede Substanz allein, jedoch führte eine Hyperkaliämie zu einer signifikanten Rate von Studienabbrüchen [24].

Angesichts der weltweit steigenden Inzidenz chronischer Nierenerkrankungen sind neue Behandlungsstrategien von großem Interesse. Optimale Dosierungen müssen ermittelt werden und individuelle Unterschiede im Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlungsform bedacht werden. Unverzichtbar ist ein multimodales Therapiekonzept, das das hohe kardiovaskuläre Risiko der niereninsuffizienten Patienten berücksichtigt und eine konsequente medikamentöse Behandlung der Begleiterkrankungen gewährleistet.

Die kritische Betrachtung der mit Finapres® ermittelten baroreflexinduzierten Kreislaufaktionen zeigt, dass die Interpretation der Daten durch zwei Faktoren erheblich erschwert ist: Die Werte weisen interindividuell eine hohe Schwankungsbreite auf, was aufgrund der geringen Probandenzahl dieser Studie unter statistischen Aspekten erwartungsgemäß zu Verfälschungen der Ergebnisse führen und Trends über- oder unterschätzen kann. Diese Einschränkung wird prinzipiell dadurch relativiert, dass die Variabilität der Werte im gesamten Probandenkollektiv und in allen Medikamentenphasen entsprechend einer statistischen Normalverteilung ausgeprägt sein müsste – dann führt die Berechnung des Mittelwertes zu validen Ergebnissen. Problematisch sind hier jedoch zusätzlich hohe intraindividuelle Unterschiede, die allgemeingültige Aussagen zum Wert der Ergebnisse nur bedingt zulassen. Daher wurden extreme Werte in einigen Fällen eliminiert.

Die Sequenz- und die Spektralanalyse besitzen eine hohe Sensitivität, Alterationen der autonomen Kreislaufregulation aufzudecken. Die Messungen der vorliegenden Studie zeigen, dass unter der Kombinationstherapie die Herzfrequenz im Vergleich zu beiden Monotherapien signifikant erniedrigt war ( $p_{CCB}=0,0228$  respektive  $p_{ACE-I}=0,0246$ ). Die Herzfrequenzvariabilität als Maß der spontanen Streuung war dabei konstant, die Blutdruckvariabilität dagegen erniedrigt. Sowohl die Anzahl der parasympathischen +PI/+SBP-Sequenzen als auch die Zahl der sympathischen –PI/–SBP-Sequenzen, die ein Maß für die Aktivität des Barorezeptors sind, waren insgesamt unter der

Kombinationstherapie geringfügig höher; einzige Ausnahme waren die parasympathisch vermittelten Sequenzen der Transplantierten, die unter der Kombinationstherapie die niedrigste Anzahl baroreflexvermittelter Kreislaufaktionen aufwiesen. Die Beurteilung der wichtigen Baroreflexsensitivität (BRS), die ein quantitatives Maß für die Intaktheit des Barorezeptorreflexes (BRR) darstellt und den vagalen Anteil des vegetativen Nervensystems repräsentiert, beruht aus den bereits genannten Gründen auf revidierten Ergebnissen. Die BRS wird durch die lineare Regression der Pulsintervalländerung ( $\Delta$ msec) und der Blutdruckänderung ( $\Delta$ mmHg) dargestellt und für jede Sequenzart (+PI/+SBP oder -PI/-SBP) getrennt berechnet. In allen Medikamentenphasen zeigte sich nun für beide Sequenzarten eine homogene Baroreflexsensitivität ohne relevante Unterschiede in den Subgruppen. Die in der Gesamtanalyse signifikante Senkung der Herzfrequenz weist auf ein Überwiegen parasympathischer Regulationsmechanismen in der Phase der kombinierten Behandlung hin. Die gesteigerte Anzahl baroreflex-induzierter Sequenzen beider Qualitäten ist dagegen Ausdruck einer generell gesteigerten Baroreflexaktivität und zeigt ein Gleichgewicht des sympathischen und parasympathischen Anteils an.

Die Subgruppenanalyse erbringt interessante, aber konträre Details: Auch in der Finapres®-Messung besteht bei den transplantierten Patienten – analog zu den Blutdruckmessungen mit der standardisierten Druckmanschette – unter der Kombinationstherapie ein Anstieg des Blutdruckes. Gleichzeitig generieren die Transplantierten – wiederum gegen den Trend der Gesamtauswertung – in dieser Phase die geringste Anzahl an parasympathisch vermittelten +PI/+SBP-Sequenzen, was auf ein Defizit der Baroreflexaktivität hindeuten könnte und, den Algorithmus baroreflexmedierter Sequenzen voraussetzend, mit einer fehlenden parasympathischen Herzfrequenzsenkung korrelieren müsste: Tatsächlich weisen die Transplantierten in dieser Phase der Studie jedoch die niedrigste Herzfrequenz auf, so dass weder ein manifestes vagales Defizit vorliegt, noch die Annahme einer zugrunde liegenden barorezeptorgesteuerten Modulation überzeugend ist. Auch bei den primär chronisch niereninsuffizienten Patienten stimmen die beobachteten Effekte der Kombinationstherapie auf Blutdruck und Herzfrequenz nicht mit den erwarteten Algorithmen einer barorezeptorgesteuerten Regulation überein: Zwar korreliert bei diesen Patienten eine Blutdruckreduktion unter kombinierter Therapie mit einer

erhöhten Zahl sympathischer  $-PI/-SBP$ -Sequenzen, gleichzeitig ist aber in höherem Ausmaß ein Anstieg parasympathischer  $+PI/+SBP$ -Sequenzen zu verzeichnen, die wiederum mit einer sinnvollen Reduktion der Herzfrequenz einhergehen.

Die Spektralanalyse der Mayer-Waves fällt in der vorliegenden Arbeit durch äußerst konstante Ergebnisse in allen Medikamentenphasen auf. Die Spektral- oder Fourieranalyse, die eine Variabilitätsanalyse im Frequenzbereich um 0,1Hz darstellt, spezifiziert die sequenzanalytischen, auf der Berechnung der Standarddeviation basierenden Ergebnisse und wird von einigen Autoren unverzichtbar zur Verifizierung der Sequenzanalyse gefordert [52]. Mayer-Waves sind spontane Oszillationen des Blutdruckes und der Herzfrequenz, die einer sympathischen neuronalen Modulation unterliegen. Trotz der unterschiedlichen hämodynamischen Effekte der hier eingesetzten medikamentösen Therapien bleiben die sympathisch modulierten langsamen Oszillationen in der Fourieranalyse – anders als in der Sequenzanalyse – unbeeinflusst und lassen eine intakte Steuerung des vegetativen Nervensystems vermuten.

In der Zusammenschau der Studienergebnisse ist ersichtlich, dass Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz messbare Störungen der autonomen Kreislaufregulation aufweisen, die durch die asynchronen Reaktionsmuster in der Sequenzanalyse reflektiert werden. Eine Polarisierung dieser Funktionsstörungen in Richtung einer vorwiegend parasympathischen oder überwiegend sympathischen Dysregulation oder Hinweise auf eine Eskalation oder Normalisierung unter der einen oder anderen Medikation sind aus den hier erhobenen Daten nicht abzuleiten. Dies ist durch ein kleines und inhomogenes Patientenkollektiv hinreichend erklärt und schränkt die methodische Validität nicht ein. Der Zusammenhang zwischen einer gestörten Frequenz- und Blutdruckvariabilität und einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität ist für zahlreiche Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und chronische Niereninsuffizienz mit hoher Evidenz belegt [20, 44, 49]. Die experimentelle physiologische Forschung konnte in den letzten Jahren zeigen, dass die baroreflexgesteuerte Kontrolle des Blutdruckes nicht nur in der kurzfristigen Blutdruckhomöostase eine zentrale Rolle spielt, sondern auch in der langfristigen Kreislaufregulation bedeutsam ist: Die arterielle Hypertonie wird durch eine erhöhte sympathische Aktivität aufrechterhalten, insbesondere infolge gesteigerter renaler

sympathoexzitatorischer Effekte, die durch Angiotensin II induziert werden [49]. Die renale sympathische neuronale Aktivität (RSNA) weist jedoch – anders als der Barorezeptorreflex bei chronischer Hypertonie – kein sog. Resetting, also keine Adaptation auf [13]. Die Adaptation der Barorezeptoren an chronisch erhöhte Druckwerte und die nahezu unveränderten langfristigen Blutdruckwerte nach experimenteller Denervierung der Barorezeptorafferenzen waren bisher die wichtigsten Argumente, den Barorezeptoren eine Rolle in der Langzeitregulation des Blutdruckes abzuspochen. Aktuelle Studien, die die zentrale Verschaltung der baroreflexgesteuerten Kreislaufmodulation im Nucleus tractus solitarius und in der kaudalen ventrolateralen Medulla immunhistochemisch untersuchten, konnten zeigen, dass der Baroreflex eine Suppression der renalen sympathischen neuronalen Aktivität bewirkt und entscheidend zu einer langfristigen kompensatorischen Reduktion des arteriellen Blutdruckes beiträgt [50]. Die gegenteiligen langfristigen Effekte des Baroreflexes und von Angiotensin II auf die renale sympathische Aktivität führen zu der Hypothese, dass die Barorezeptordysfunktion und ein aktiviertes RAS die wichtigsten pathophysiologischen Mechanismen sind, die die erhöhte sympathische Aktivierung bei arterieller Hypertonie unterhalten [48]. In der Interpretation messbarer Veränderungen der Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen darf jedoch nicht unberücksichtigt bleiben, dass andere nicht-autonome Faktoren die kardiovaskuläre Variabilität beeinflussen, die durch die Sequenz- und Fourieranalyse nicht erfasst werden. Vor diesem Hintergrund stehen die Ergebnisse dieser Studie keineswegs in einem Gegensatz zu dem traditionellen Verständnis baroreflexgesteuerter Kreislaufregulation. Sie belegen, dass der arterielle Barorezeptorreflex nur einer von zahlreichen neuronalen, hormonellen und intrinsischen Mechanismen der Blutdruckhomöostase ist.

In der Bewertung der mittels Laser-Doppler-Flow® (LDF) ermittelten kutanen Mikrozirkulation sind wie bei den Baroreflexmessungen die hohen inter- und intraindividuellen Schwankungen potentielle Störfaktoren. Dieses Phänomen ist in der wissenschaftlichen Literatur bekannt; mehrere Untersuchungen belegen dennoch eine gute Reproduzierbarkeit der Perfusionsdaten [83]. Es ist zu vermuten, dass die hohen inter- und insbesondere die intraindividuellen Schwankungen der kutanen Mikrozirkulation *per se* Ausdruck einer gestörten endothelialen Funktion sind. Nahezu

alle vaskuläre Risikofaktoren und kardiovaskuläre Erkrankungen sowie die chronische Niereninsuffizienz gehen mit einer endothelialen Funktionsstörung einher [59]; auch ein Zusammenhang mit hormonellen Schwankungen und immunsuppressiven Medikamenten ist mehrfach belegt [5, 28]. Einige Aspekte der vorliegenden Studienergebnisse sollen daher gesondert betrachtet werden: Die maximale reaktive Hyperämie (rH max) war insgesamt und in beiden Subgruppen in Phase B und C höher als in Phase A, jedoch ohne signifikante Unterschiede. Die nicht transplantierten Patienten wiesen insgesamt kürzere Zeiten bis zum Erreichen der maximalen reaktiven Hyperämie (t max) auf; dies könnte auf eine bessere kurzfristige Reagibilität des Gefäßendothels hinweisen. Die Perfusionswerte waren in der Ruhe- und in der Ischämiephase im Gruppenvergleich sehr ähnlich; die Differenz zwischen der Ruhe- und der Ischämieperfusion ( $\Delta$ Base/Isch) war im Medikamentenvergleich dagegen in Phase B (Enalapril) signifikant ( $p=0,0379$ ) höher als in Phase A (Amlodipin). Diese unter Enalaprilgabe erzielte höhere Perfusionsdifferenz  $\Delta$ Base/Isch kann Ausdruck einer medikamentös bedingten regenerierten Endothelfunktion sein. Die verkürzte Plateauphase der reaktiven Hyperämie (t plateau), die im Gruppenvergleich bei den Transplantierten auffiel, weist auf einen erhöhten vaskulären Widerstand hin und reflektiert ein höheres Maß endothelialer Störungen in dieser Patientengruppe.

Zahlreiche wissenschaftliche Studien haben in den vergangenen Jahren die komplexen endokrinen Funktionen des vaskulären Endothels identifiziert und die herausragende Rolle in der Regulation des Gefäßtonus demonstriert. Endotheliale Dysfunktion ist ein frühes Stadium der Atherosklerose und durch eine reduzierte Produktion des direkten Vasodilatators Stickstoffmonoxid (NO) charakterisiert. NO besitzt antiproliferative und antithrombogene Eigenschaften und inhibiert Endothelin, ein Vasokonstriktor, der ebenfalls im Gefäßendothel synthetisiert wird. Erhöhter oxidativer Stress, Akkumulation endogener NO-Inhibitoren und Oxidation ungesättigter Fettsäuren sind weitere Faktoren, die die Endothelschädigung aufrechterhalten. Experimentelle Studien nutzen diese Erkenntnisse, um die Mechanismen der endothelialen Dysfunktion medikamentös zu unterbinden, beispielsweise durch Gabe von Antioxidantien, Statinen und des Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Bosentan. Auch Calciumantagonisten besitzen einen antioxidativen Effekt und erhöhen die Bioverfügbarkeit von NO. ACE-Hemmer entfalten inhibitorische Wirkung auf die Freisetzung von Superoxiden, den

Abbau des vasodilatatorischen Bradykinins und die Endothelinfreisetzung, die durch Angiotensin II stimuliert wird [6, 59]. Aktuelle Studien untersuchten die Effekte verschiedener antihypertensiver Medikamente auf die Endothelfunktion systematisch: Patienten mit koronarer Herzkrankheit, Hypertonie und nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus zeigten unter der Behandlung mit einem ACE-Inhibitor eine verbesserte endothelabhängige Vasodilatation [53, 58, 61]. In der BANFF-Studie war die Wirksamkeit des ACE-Hemmers Quinapril auf das Endothel bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit an das DD-Allel des ACE-Genotyps gebunden; AT1-Rezeptorantagonisten, Calciumkanalblocker und Enalapril beeinflussten die Endothelfunktion dagegen nicht [4]. Auch in der Gruppe der Calciumantagonisten fanden sich Hinweise auf substanzspezifische Unterschiede: Verapamil und Isradipin (ein Dihydropyridin), nicht jedoch Nifedipin (ebenfalls ein Dihydropyridin) führten zu einer verbesserten endothelabhängigen Vasodilatation [57, 58, 66]. Eine aktuelle Studie bei hypertensiven Patienten konnte auch für AT1-Blocker eine Verbesserung der endothelialen Dysfunktion nachweisen [96].

Die Ergebnisse dieser wissenschaftlichen Arbeiten belegen die Wirksamkeit ausgewählter antihypertensiver Medikamente in der funktionellen Verbesserung eines vorgeschädigten Gefäßendothels. Eine eindeutige Präferenz einer bestimmten Substanz ist derzeit noch nicht möglich. Weitere Studien sind sinnvoll, um medikamentöse Effekte auf die Endotheldysfunktion zu präzisieren und von primär antihypertensiven Effekten abzugrenzen.

## 5. Zusammenfassung

Chronische Nephropathien führen unbehandelt zu einem fortschreitenden Verlust der Nierenfunktion und gehen mit einem hohen Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen einher. Eine effektive Progressionshemmung kann nur durch eine konsequente Senkung des Blutdruckes und der Proteinurie erreicht werden. Ziel der vorliegenden Dissertation war es, verschiedene antihypertensive Therapieregimes in ihren Effekten auf eine bestehende Proteinurie sowie eine sekundäre arterielle Hypertonie zu vergleichen und unterschiedliche Wirkungen bei Patienten mit primärer chronischer Nephropathie und Transplantatnephropathie zu untersuchen. Dabei wurden besonders die Funktionen der autonomen Kreislaufregulation und des Gefäßendothels berücksichtigt.

Es konnte gezeigt werden, dass die kombinierte Gabe des ACE-Inhibitors Enalapril und des AT1-Rezeptorantagonisten Candesartan in der Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz additive antihypertensive und antiproteinurische Wirkung besitzt. Die progressionsverzögernden Effekte der Kombinationstherapie waren einer Monotherapie mit Enalapril oder mit dem Calciumkanalblocker Amlodipin überlegen. Obwohl die pathophysiologischen Veränderungen einer chronischen Nephropathie im fortgeschrittenen Stadium im Wesentlichen unabhängig von der Ätiologie der Erkrankung sind, konnte in dieser Arbeit demonstriert werden, dass zwischen den primären chronischen Nephropathien und der Transplantatnephropathie klinische und therapeutisch relevante Unterschiede bestehen. Die Vorteile der dualen RAS-Blockade waren bei Patienten mit einer primären chronischen Nephropathie besonders offensichtlich. Dagegen profitierten mit Ciclosporin behandelte Nierentransplantierte von der Gabe eines Calciumantagonisten. Die Studienergebnisse belegen, dass ACE-Hemmer und AT1-Blocker eine sichere Kombination in der Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz sind. Unter der Kombinationstherapie gelangen eine Reduktion des Serumkreatinins und eine Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate, die renale Hämodynamik normalisierte sich somit. Trotz statistisch signifikanter Kaliumanstiege unter der ACE-Hemmer-Monotherapie und der kombinierten RAS-Blockade blieben die Kaliumkonzentrationen innerhalb des Normbereiches.

Im experimentellen Teil der Arbeit wurden die Barorezeptorsensitivität und die Endothelfunktion untersucht. Die Variabilität der sympatho-vagalen Frequenz- und Blutdruckregulation wurde mit dem Finapres®-Gerät in beat-to-beat-Messungen sowie in kontinuierlichen Registrierungen ermittelt. Unter der Kombinationstherapie bestand insgesamt eine gesteigerte Baroreflexaktivität mit äquivalenten Anteilen parasympathischer +PI/+SBP-Sequenzen und sympathischer –PI/–SBP-Sequenzen. Die in dieser Phase signifikante Reduktion der Herzfrequenz war somit nicht durch eine eingeschränkte Sympathikusaktivierung erklärbar. Die transplantierten Patienten wiesen unter der kombinierten Behandlung einen Blutdruckanstieg und eine Senkung der parasympathischen +PI/+SBP-Sequenzen auf; ein vagales Defizit der Barorezeptoraktivität konnte in der Spektralanalyse jedoch nicht nachgewiesen werden. Die Ergebnisse zeigen somit, dass Patienten mit einer chronischen Nephropathie messbare Störungen der autonomen Blutdruckkontrolle aufweisen, die in asynchronen Veränderungen der Herzfrequenz und des Blutdruckes bestehen und eine Beeinträchtigung der baroreflexvermittelten Kreislaufregulation darstellen.

In den Messungen der kutanen Mikrozirkulation, die wir mit dem Laser-Doppler-Flow®-Gerät durchführten, waren bei allen Patienten Störungen der reaktiven, ischämieinduzierten Hyperperfusion nachweisbar, die sich mit hohen inter- und intraindividuellen Schwankungen manifestierten. Unter Gabe des ACE-Hemmers Enalapril sowie unter kombinierter Behandlung mit Enalapril und dem AT1-Rezeptorantagonisten Candesartan zeigte sich eine höhere maximale reaktive Hyperämie, die auf eine verbesserte Vasodilatationsfähigkeit des Endothels hinweist. Die nicht transplantierten Patienten wiesen in allen Therapieregimes kürzere Zeiten bis zum Erreichen der maximalen reaktiven Hyperämie auf und besaßen damit eine schnellere Reagibilität des Gefäßendothels. Bei den Patienten mit einer Transplantatnephropathie fielen verkürzte Plateauphasen der reaktiven Hyperämie auf, die vermutlich durch einen erhöhten vaskulären Widerstand bedingt sind und ein höheres Maß endothelialer Störungen in dieser Patientengruppe widerspiegeln.

## 6. Literaturverzeichnis

1. **Abbate M, Zoja C, Corna D, Capitanio M, Bertani T, and Remuzzi G.** In progressive nephropathies, overload of tubular cells with filtered proteins translates glomerular permeability dysfunction into cellular signals of interstitial inflammation. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1213-1224.
2. **Agarwal R.** Add-on angiotensin receptor blockade with maximized ACE inhibition. *Kidney Int* 2001; 59: 2282-2289.
3. **Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al.** Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *Jama* 2001; 285: 2719-2728.
4. **Anderson GH, Jr., Blakeman N, and Streeten DH.** The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens* 1994; 12: 609-615.
5. **Andreassen AK, Gullestad L, Holm T, Simonsen S, and Kvernebo K.** Endothelium-dependent vasodilation of the skin microcirculation in heart transplant recipients. *Clin Transplant* 1998; 12: 324-332.
6. **Annuk M, Zilmer M, and Fellstrom B.** Endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress in chronic renal failure: impact on cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl* 2003: S50-53.
7. **American Diabetes Association.** Diabetic nephropathy. Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2004; 26: Suppl. 1: S80-S82.
8. **Bähr M, Frotscher, M.** Duus' Neurologisch-topische Diagnostik. Thieme 2003, 8. Auflage: 123-127, 195-203, 215.
9. **Baigent C, Burbury K, and Wheeler D.** Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000; 356: 147-152.
10. **Bakris GL.** Renal effects of calcium antagonists in diabetes mellitus. An overview of studies in animal models and in humans. *Am J Hypertens* 1991; 4: 487S-493S.

11. **Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, and McMahon FG.** Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 54: 1283-1289.
12. **Bardehle D.** Nierenersatztherapie (Dialyse) 1997-2003: Nordrhein-Westfalen im Bundesvergleich. *Landesinstitut für den Öffentlichen Gesundheitsdienst. Ministerium für Gesundheit, Soziales, Frauen und Familie des Landes NRW:* 2005.
13. **Barrett CJ, and Malpas SC.** Problems, possibilities, and pitfalls in studying the arterial baroreflexes' influence over long-term control of blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R837-845.
14. **Benigni A, Zoja C, Corna D, Zatelli C, Conti S, Campana M, et al.** Add-on anti-TGF-beta antibody to ACE inhibitor arrests progressive diabetic nephropathy in the rat. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1816-1824.
15. **Bertinieri G, Di Rienzo M, Cavallazzi A, Ferrari AU, Pedotti A, and Mancina G.** Evaluation of baroreceptor reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats. *Am J Physiol* 1988; 254: H377-383.
16. **Bertinieri G, Di Rienzo heM, Cavallazzi A, Ferrari AU et al.** A new approach to analysis of the arterial baroreflex. *J Hypertens* 1985; 3: S79-81.
17. **Bracewell RN.** The Fourier transform. *Sci Am* 1989; 260: 86-89, 92-85.
18. **Brenner BM.** Remission of renal disease: recounting the challenge, acquiring the goal. *J Clin Invest* 2002; 110: 1753-1758.
19. **Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al.** Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
20. **Casolo GC, Stroder P, Sulla A, Chelucci A, Freni A, and Zeraushek M.** Heart rate variability and functional severity of congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Eur Heart J* 1995; 16: 360-367.
21. **Castaneda R, Sanchez R, Suarez M, and Davila A.** The relationship between the mean arterial blood pressure values obtained with the Penaz non invasive method and those obtained with the invasive intraarterial. *Arch Invest Med (Mex)* 1989; 20: 363-367.
22. **Cat Genova G, Veglio F, Rabbia F, Milan A, Grosso T, and Chiandussi L.** Baroreflex sensitivity in secondary hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001; 23: 89-99.

23. **Chapleau MW HG, Sharma RV, Wachtel RE, Cunningham JT et al.** Mechanisms of baroreceptor activation. *Clin Exp Hypert* 1995; 17: 10-13.
24. **Codreanu I, Perico N, and Remuzzi G.** Dual blockade of the renin-angiotensin system: the ultimate treatment for renal protection? *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 Suppl 1: S34-38.
25. **Gasse C, Hense HW, Stieber J, Doring A, Liese AD, and Keil U.** Assessing hypertension management in the community: trends of prevalence, detection, treatment, and control of hypertension in the MONICA Project, Augsburg 1984-1995. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 27-36.
26. **Gerhardt U.** Kardiovaskuläre Effekte wichtiger Immunsuppressiva unter besonderer Berücksichtigung der Barorezeptorfunktion. *Dissertation der Medizinischen Fakultät der WWU Münster* 1999.
27. **Gerhardt U, Hans U, and Hohage H.** Influence of smoking on baroreceptor function: 24 h measurements. *J Hypertens* 1999; 17: 941-946.
28. **Gerhardt U, Hillebrand U, Mehrens T, and Hohage H.** Impact of estradiol blood concentrations on skin capillary Laser Doppler flow in premenopausal women. *Int J Cardiol* 2000; 75: 59-64.
29. **The GISEN Group.** Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349: 1857-1863.
30. **Griffin KA, Picken MM, and Bidani AK.** Deleterious effects of calcium channel blockade on pressure transmission and glomerular injury in rat remnant kidneys. *J Clin Invest* 1995; 96: 793-800.
31. **Guder WG, and Hofmann W.** Differentiation of proteinuria and haematuria by single protein analysis in urine. *Clin Biochem* 1993; 26: 277-282.
32. **Haug C, Grill C, Schmid-Kotsas A, Gruenert A, and Jehle PM.** Endothelin release by rabbit proximal tubule cells: modulatory effects of cyclosporine A, tacrolimus, HGF and EGF. *Kidney Int* 1998; 54: 1626-1636.
33. **Hausberg M, Kosch M, Hohage H, Suwelack B, Barenbrock M, and Rahn KH.** Antihypertensive treatment in renal transplant patients - is there a role for ACE inhibitors? *Ann Transplant* 2001; 6: 31-37.

34. **Hollenberg NK.** AT(1)-receptor blockade and the kidney: importance of non-ACE pathways in health and disease. *J Hum Hypertens* 2002; 16 Suppl 3: S59-63.
35. **Hollenberg NK, Fisher ND, and Price DA.** Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension* 1998; 32: 387-392.
36. **Imholz BP, van Montfrans GA, Settels JJ, van der Hoeven GM, Karemaker JM, and Wieling W.** Continuous non-invasive blood pressure monitoring: reliability of Finapres device during the Valsalva manoeuvre. *Cardiovasc Res* 1988; 22: 390-397.
37. **Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al.** Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
38. **Jafar TH, Schmid, C.H., Stark, P.C. et al.** The optimal level of blood pressure and urine protein excretion for the prevention of progression of chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 63A-64A (abstr.).
39. **Januszewicz W, Chodakowska J, and Styczynski G.** Secondary hypertension in the elderly. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 603-606.
40. **Kelly DJ, Cox AJ, Tolcos M, Cooper ME, Wilkinson-Berka JL, and Gilbert RE.** Attenuation of tubular apoptosis by blockade of the renin-angiotensin system in diabetic Ren-2 rats. *Kidney Int* 2002; 61: 31-39.
41. **Kincaid-Smith P, Fairley KF, and Packham D.** Dual blockade of the renin-angiotensin system compared with a 50% increase in the dose of angiotensin-converting enzyme inhibitor: effects on proteinuria and blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2272-2274.
42. **Kirchheim HR, Just A, and Ehmke H.** Physiology and pathophysiology of baroreceptor function and neuro-hormonal abnormalities in heart failure. *Basic Res Cardiol* 1998; 93 Suppl 1: 1-22.
43. **Klahr S, Schreiner G, and Ichikawa I.** The progression of renal disease. *N Engl J Med* 1988; 318: 1657-1666.
44. **La Rovere MT, Bigger JT Jr., Marcus FI, Mortara A, and Schwartz PJ.** Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351: 478-484.

45. **Lansang MC, Stevanovic R, Price DA, Laffel LM, and Hollenberg NK.** ACE and non-ACE pathways in the renal vascular response to RAS interruption in type 1 diabetes mellitus. *Kidney Int* 2005; 67: 1033-1037.
46. **Levey AS.** Clinical practice. Nondiabetic kidney disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 1505-1511.
47. **Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al.** Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
48. **Lohmeier TE.** The sympathetic nervous system and long-term blood pressure regulation. *Am J Hypertens* 2001; 14: 147S-154S.
49. **Lohmeier TE, Hildebrandt DA, Warren S, May PJ, and Cunningham JT.** Recent insights into the interactions between the baroreflex and the kidneys in hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R828-836.
50. **Lohmeier TE, Lohmeier JR, Warren S, May PJ, and Cunningham JT.** Sustained activation of the central baroreceptor pathway in angiotensin hypertension. *Hypertension* 2002; 39: 550-556.
51. **Luno J, Barrio V, Goicoechea MA, Gonzalez C, De Vinuesa SG, Gomez F, et al.** Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system in primary proteinuric nephropathies. *Kidney Int* 2002; 62 Suppl 82: 47-52.
52. **Malpas SC.** Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H6-20.
53. **Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, et al.** Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94: 258-265.
54. **Matsusaka T. HJ, Ichikawa I.** Angiotensin in progressive renal diseases: theory and practice. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2025-2043.
55. **Meguid El Nahas A, and Bello AK.** Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005; 365: 331-340.
56. **Millar-Craig MW, Bishop CN, and Raftery EB.** Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1978; 1: 795-797.

57. **Millgard J, Hagg A, Sarabi M, and Lind L.** Captopril, but not nifedipine, improves endothelium-dependent vasodilation in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 511-516.
58. **Millgard J, and Lind L.** Divergent effects of different antihypertensive drugs on endothelium-dependent vasodilation in the human forearm. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32: 406-412.
59. **Morris ST, and Jardine AG.** The vascular endothelium in chronic renal failure. *J Nephrol* 2000; 13: 96-105.
60. **Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, and Ideura T.** Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-124.
61. **O'Driscoll G, Green D, Maiorana A, Stanton K, Colreavy F, and Taylor R.** Improvement in endothelial function by angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1506-1511.
62. **Parati G, Casadei R, Groppelli A, Di Rienzo M, and Mancia G.** Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hypertension* 1989; 13: 647-655.
63. **Parati G, Castiglioni P, Di Rienzo M, Omboni S, Pedotti A, and Mancia G.** Sequential spectral analysis of 24-hour blood pressure and pulse interval in humans. *Hypertension* 1990; 16: 414-421.
64. **Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, and Arner P.** The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
65. **Penáz J.** Mayer waves: History and Methodology. *Automedica* 1978; 2: 135-141.
66. **Perticone F, Ceravolo R, Maio R, Ventura G, Iacopino S, Cuda G, et al.** Calcium antagonist isradipine improves abnormal endothelium-dependent vasodilation in never treated hypertensive patients. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 299-306.
67. **Pschyrembel.** Klinisches Wörterbuch. *de Gruyter* 1998; 258. Auflage: 120-121, 211-212, 428, 797, 1023, 1289.

68. **Rahn KH, Barenbrock M, Fritschka E, Heinecke A, Lippert J, Schroeder K, et al.** Effect of nitrendipine on renal function in renal-transplant patients treated with cyclosporin: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 1415-1420.
69. **The URDS.** The United States Renal Data System Annual Data Report 1999. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S1-162.
70. **Remuzzi G, and Bertani T.** Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1448-1456.
71. **Robinson TG, James M, Youde J, Panerai R, and Potter J.** Cardiac baroreceptor sensitivity is impaired after acute stroke. *Stroke* 1997; 28: 1671-1676.
72. **Ruggenti P, Perna A, Benini R, and Remuzzi G.** Effects of dihydropyridine calcium channel blockers, angiotensin-converting enzyme inhibition, and blood pressure control on chronic, nondiabetic nephropathies. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2096-2101.
73. **Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, and Remuzzi G.** Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 1998; 352: 1252-1256.
74. **Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, and Remuzzi G.** Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. "Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia" (GISEN). *Kidney Int* 1998; 53: 1209-1216.
75. **Ruggenti P, Perna A, and Remuzzi G.** ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: when to start and why possibly never to stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. Ramipril Efficacy in Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2832-2837.
76. **Ruggenti P, Schieppati A, and Remuzzi G.** Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001; 357: 1601-1608.
77. **Ruilope LM, Lahera V, Rodicio JL, and Carlos Romero J.** Are renal hemodynamics a key factor in the development and maintenance of arterial hypertension in humans? *Hypertension* 1994; 23: 3-9.
78. **Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Blanco J, and Egido J.** Systemic infusion of angiotensin II into normal rats activates nuclear factor-kappaB and

- AP-1 in the kidney: role of AT(1) and AT(2) receptors. *Am J Pathol* 2001; 158: 1743-1756.
79. **Russo D, Minutolo R, Pisani A, Esposito R, Signoriello G, Andreucci M, et al.** Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 18-25.
80. **Rutkowski P, Tylicki L, Renke M, Korejwo G, Zdrojewski Z, and Rutkowski B.** Low-dose dual blockade of the renin-angiotensin system in patients with primary glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 260-268.
81. **Safian RD, and Textor SC.** Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 431-442.
82. **Sanders JS, Mark AL, and Ferguson DW.** Importance of aortic baroreflex in regulation of sympathetic responses during hypotension. Evidence from direct sympathetic nerve recordings in humans. *Circulation* 1989; 79: 83-92.
83. **Schabauer AM, and Rooke TW.** Cutaneous laser Doppler flowmetry: applications and findings. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 564-574.
84. **Schmidt RF, and Thews G.** Physiologie des Menschen. *Springer* 1995; 26. Auflage: 331, 514-519, 535-536.
85. **Sennesael J, Lamote J, Violet I, Tasse S, and Verbeelen D.** Comparison of perindopril and amlodipine in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Hypertension* 1995; 26: 436-444.
86. **Silbernagl S, and Despopoulos A.** Taschenatlas der Physiologie. *Thieme* 1991; 4. überarbeitete Auflage: 156-159.
87. **Stigant CE, Cohen J, Vivera M, and Zaltzman JS.** ACE inhibitors and angiotensin II antagonists in renal transplantation: an analysis of safety and efficacy. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 58-63.
88. **Stucker M, Baier V, Reuther T, Hoffmann K, Kellam K, and Altmeyer P.** Capillary blood cell velocity in human skin capillaries located perpendicularly to the skin surface: measured by a new laser Doppler anemometer. *Microvasc Res* 1996; 52: 188-192.
89. **Toke A. MT.** Hemodynamic effects of angiotensin II in the kidney. *Contrib Nephrol.* 2001; 135: 34-46.
90. **Valderrabano F, Berthoux FC, Jones EH, and Mehls O.** Report on management of renal failure in Europe, XXV, 1994 end stage renal disease and

- dialysis report. The EDTA-ERA Registry. European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 Suppl 1: 2-21.
91. **Wesseling KH, Settels JJ, van der Hoeven GM, Nijboer JA, Butijn MW, and Dorlas JC.** Effects of peripheral vasoconstriction on the measurement of blood pressure in a finger. *Cardiovasc Res* 1985; 19: 139-145.
92. **Wolf G, Butzmann U, and Wenzel UO.** The renin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology. *Nephron Physiology* 2003; 93: 3-13.
93. **Wolf G, and Neilson EG.** Cellular biology of tubulointerstitial growth. *Curr Top Pathol* 1995; 88: 69-97.
94. **Wolf G, Ziyadeh FN, Thaïss F, Tomaszewski J, Caron RJ, Wenzel U, et al.** Angiotensin II stimulates expression of the chemokine RANTES in rat glomerular endothelial cells. Role of the angiotensin type 2 receptor. *J Clin Invest* 1997; 100: 1047-1058.
95. **Wright JT Jr., Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al.** Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *Jama* 2002; 288: 2421-2431.
96. **Yavuz D, Koc M, Toprak A, Akpınar I, Velioglu A, Deyneli O, et al.** Effects of ACE inhibition and AT1-receptor antagonism on endothelial function and insulin sensitivity in essential hypertensive patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2003; 4: 197-203.
97. **Zhang R, Leslie B, Boudreaux JP, Frey D, and Reisin E.** Hypertension after kidney transplantation: impact, pathogenesis and therapy. *Am J Med Sci* 2003; 325: 202-208.
98. **Zoccali C, Valvo E, Russo D, Panichi V, and Zuccala A.** Antiproteinuric effect of Losartan in patients with chronic renal diseases. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 234-235.

## **7. Lebenslauf**



## 8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Probanden und Probandinnen bedanken, die durch ihr Interesse an der medizinisch-wissenschaftlichen Entwicklung diese Studie ermöglicht haben. Ihre Bereitschaft, Zeit und Mühe in die vorliegende Arbeit zu investieren, ist bemerkenswert.

Ganz herzlich danke ich Frau Dr. med Viola Malyar und Herrn Dr. med. Ulf Gerhardt, die mir in der Einarbeitung, Versuchsdurchführung und technischen Auswertung der Barorezeptor- und Mikrozirkulationsmessungen mit Rat und Tat zur Seite standen.

Mein ganz besonderer Dank gilt jedoch Herrn Dr. med. Fritz Matzkies für seine engagierte und motivierende Betreuung. Die zahlreichen wissenschaftlichen Anregungen und unermüdlichen Diskussionen waren eine wertvolle und unerlässliche Unterstützung in der Erstellung dieser Arbeit.

Herrn Univ.-Professor Dr. R. M. Schaefer danke ich ganz besonders für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas.

## 9. Anhang

### 9.1 Tabellen

**Tabelle 1:** Ausgangswerte

		alle	Gruppe 1	Gruppe 2
		SD	SD	SD
<b>Blutdruck</b>	mmHg	<b>140/87</b> ± 16/7	<b>139/87</b> ± 11/7	<b>142/88</b> ± 21/8
<b>BMI</b>	kg/m <sup>2</sup>	<b>24,6</b> ± 3,0	<b>24,7</b> ± 3,2	<b>24,6</b> ± 2,6
<b>Kalium</b>	mmol/l	<b>4,3</b> ± 0,5	<b>3,98</b> ± 0,37	<b>4,62<sup>*1)</sup></b> ± 0,4
<b>Kreatinin</b>	mg/dl	<b>1,73</b> ± 0,75	<b>1,93</b> ± 0,95	<b>1,52</b> ± 0,37
<b>Kreatinin-Clearance</b>	ml/min	<b>57,72</b> ± 23,71	<b>49,18</b> ± 21,09	<b>68,4</b> ± 22,43
<b>Proteinurie</b>	g/24h	<b>2,97</b> ± 3,27	<b>1,81</b> ± 1,62	<b>4,13</b> ± 4,02
<b>Harnstoff</b>	mg/dl	<b>33,0</b> ± 10,37	<b>34,6</b> ± 11,52	<b>31,4</b> ± 8,8
<b>Harnsäure</b>	mg/dl	<b>6,42</b> ± 1,11	<b>5,6</b> ± 0,73	<b>7,24<sup>*2)</sup></b> ± 0,77
<b>Serumeiweiß</b>	g/l	<b>6,59</b> ± 0,83	<b>6,94</b> ± 0,22	<b>6,24</b> ± 1,04
<b>Cholesterin</b>	mg/dl	<b>233,4</b> ± 91,9	<b>227,6</b> ± 72,8	<b>239,2</b> ± 107,3

1) \*  $p < 0,05$  Gruppe 1 (Transplantierte) vs. Gruppe 2 (primär chronisch Nierenkranke)

2) \*  $p < 0,05$  Gruppe 1 (Transplantierte) vs. Gruppe 2 (primär chronisch Nierenkranke)

Tab. 1: Die Daten zeigen jeweils den Mittelwert an. SD bezeichnet die Standardabweichung ( $\pm$  SD). Die Abkürzungen bedeuten: CA, Calciumantagonist (Amlodipin). ACE, ACE-Inhibitor (Enalapril). ACE + ATI, ACE-Inhibitor und ATI-Rezeptor-Blocker (Enalapril und Candesartan). alle, Auswertung aller Patienten. Gruppe 1, Nierentransplantierte. Gruppe 2, primär chronisch Nierenkranke.

**Tabelle 3:** Proteinuriedifferenzierung in der Gesamtauswertung

	<b>α2-MU</b>		<b>IgG</b>		<b>Albumin</b>		<b>α1-MU</b>	
	mg/l	SD	mg/l	SD	mg/l	SD	mg/l	SD
<b>CA</b>	<b>2,87</b>	± 0,26	<b>33,1</b>	± 27,4	<b>607</b>	± 537,72	<b>17,38</b>	± 5,36
<b>ACE</b>	<b>3,75</b>	± 0,8	<b>21,44</b>	± 12,69	<b>316</b>	± 267,01	<b>14,11</b>	± 14,76
<b>ACE + AT 1</b>	<b>2,87</b>	± 0,26	<b>20,68</b>	± 14,12	<b>547</b>	± 44,5	<b>8,33*</b>	± 2,42

\*  $p < 0,05$  Amlodipin vs. Enalapril + Candesartan

Tab. 3: Die Daten zeigen jeweils den Mittelwert an. SD bezeichnet die Standardabweichung (± SD). Die Abkürzungen bedeuten: CA, Calciumantagonist (Amlodipin). ACE, ACE-Inhibitor (Enalapril). ACE + AT1, ACE-Inhibitor und AT1-Rezeptor-Blocker (Enalapril und Candesartan). α2-MU, alpha-2-Makroglobulin. IgG, Immunglobulin G. α1-MU, alpha-1-Mikroglobulin.

**Tabelle 4:** Harnstoff, Harnsäure, Eiweiß und Cholesterin im Serum (Gesamt)

	<b>Harnstoff</b>		<b>Harnsäure</b>		<b>Eiweiß</b>		<b>Cholesterin</b>	
	mg/dl	SD	mg/dl	SD	g/l	SD	mg/dl	SD
<b>CA</b>	<b>36</b>	± 16,02	<b>6,6</b>	± 1,77	<b>6,8</b>	± 1,01	<b>237</b>	± 104,84
<b>ACE</b>	<b>33</b>	± 10,83	<b>6,5</b>	± 1,28	<b>6,3</b>	± 0,91	<b>254</b>	± 142,94
<b>ACE + AT 1</b>	<b>39</b>	± 12,56	<b>7,4</b>	± 1,29	<b>6,1</b>	± 0,88	<b>265</b>	± 122,18

Tab. 4: Die Daten zeigen jeweils den Mittelwert an. SD bezeichnet die Standardabweichung (± SD). Die Abkürzungen bedeuten: CA, Calciumantagonist (Amlodipin). ACE, ACE-Inhibitor (Enalapril). ACE + AT1, ACE-Inhibitor und AT1-Rezeptor-Blocker (Enalapril und Candesartan).

**Tabelle 6.** Vergleich der Sequenzen aus mehr als 3 Schlägen (Gesamt)

	(+PI/+SBP)		(-PI/-SBP)	
	n	SD	n	SD
<b>CA</b>	<b>4,5</b>	± 2,69	<b>3,4</b>	± 2,06
<b>ACE</b>	<b>5,6</b>	± 5,12	<b>4,71</b>	± 2,19
<b>ACE + AT 1</b>	<b>7</b>	± 3,96	<b>5,8</b>	± 3,49

*Tab. 6: Die Daten zeigen jeweils den Mittelwert an. SD bezeichnet die Standardabweichung ( $\pm$  SD). Die Abkürzungen bedeuten: CA, Calciumantagonist (Amlodipin). ACE, ACE-Inhibitor (Enalapril). ACE + AT1, ACE-Inhibitor und AT1-Rezeptor-Blocker (Enalapril und Candesartan). (+PI/+SBP) und (-PI/-SBP), Sequenzen aus mehr als 3 Schlägen.*

**Tabelle 7.a:** Mayer-Waves im Fourierspektrum des Blutdruckes (Gesamt)

	<b>0,078</b>		<b>0,098</b>		<b>0,117</b>	
	dB	SD	dB	SD	dB	SD
<b>CA</b>	<b>53,14</b>	± 1,88	<b>50,52</b>	± 1,78	<b>49,25</b>	± 1,83
<b>ACE</b>	<b>52,09</b>	± 2,95	<b>49,79</b>	± 2,38	<b>48,22</b>	± 2,36
<b>ACE + AT 1</b>	<b>51,35</b>	± 2,36	<b>48,90</b>	± 1,64	<b>47,90</b>	± 1,26

**Tabelle 7.b:** Mayer-Waves im Fourierspektrum der Herzfrequenz (Gesamt)

	<b>0,078</b>		<b>0,098</b>		<b>0,117</b>	
	dB	SD	dB	SD	dB	SD
<b>CA</b>	<b>51,17</b>	± 1,78	<b>48,67</b>	± 1,80	<b>47,33</b>	± 1,65
<b>ACE</b>	<b>51,48</b>	± 1,61	<b>48,40</b>	± 2,28	<b>47,10</b>	± 2,06
<b>ACE + AT 1</b>	<b>50,15</b>	± 0,85	<b>47,71</b>	± 0,91	<b>46,34</b>	± 0,65

*Tab. 7.a und 7.b: Die Daten zeigen jeweils den Mittelwert an. SD bezeichnet die Standardabweichung (± SD). Die Abkürzungen bedeuten: CA, Calciumantagonist (Amlodipin). ACE, ACE-Inhibitor (Enalapril). ACE + AT1, ACE-Inhibitor und AT1-Rezeptor-Blocker (Enalapril und Candesartan).*

**Tabelle 8.a:** Höhe der reaktiven Hyperämie (Gesamt)

	Baseline		Ischämie		rH minute 1		rH max	
	AU	SD	AU	SD	AU	SD	AU	SD
<b>CA</b>	<b>271,69</b>	± 83,27	<b>115,59</b>	± 39,59	<b>378,66</b>	± 82,08	<b>794,57</b>	± 224,29
<b>ACE</b>	<b>407,92</b>	± 165,94	<b>132,17</b>	± 31,17	<b>512,32</b>	± 298,37	<b>956,53</b>	± 451,49
<b>ACE + AT 1</b>	<b>418,39</b>	± 153,06	<b>138,08</b>	± 23,11	<b>626,56</b>	± 340,08	<b>1109,00</b>	± 469,84

*rH= reaktive Hyperämie nach 2minütiger Ischämie*

*rH minute 1= reaktive Hyperämie 1 Minute nach Beendigung der Ischämie*

*rH max. = maximaler absoluter Wert der reaktiven Hyperämie*

**Tabelle 8.b:** Geschwindigkeit der reaktiven Hyperämie (Gesamt)

	t max		t plateau	
	sec	SD	sec	SD
<b>CA</b>	<b>4,32</b>	± 3,55	<b>21,27</b>	± 18,71
<b>ACE</b>	<b>3,85</b>	± 2,32	<b>22,82</b>	± 14,29
<b>ACE + AT 1</b>	<b>2,35</b>	± 1,49	<b>16,71</b>	± 17,97

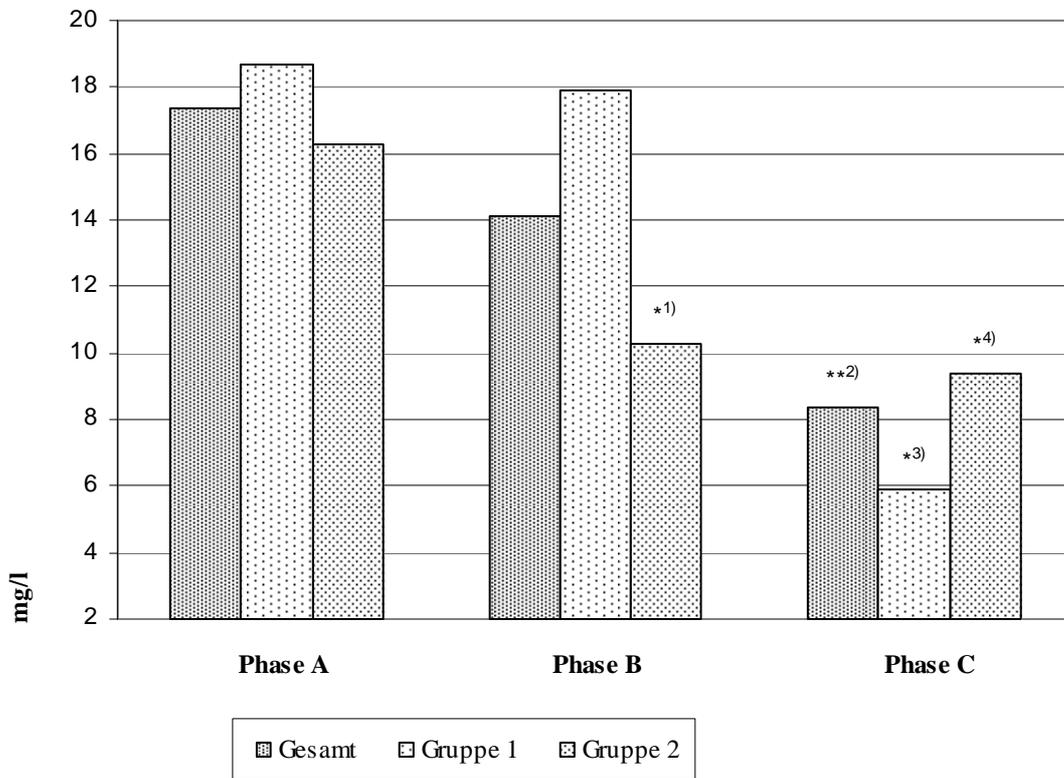
*t max. = Zeit bis zum Erreichen von rH max in sec*

*t plateau = Dauer des Plateaus der reaktiven Hyperämie in sec*

*Tab. 8.a und 8.b: Die Daten zeigen jeweils den Mittelwert an. SD bezeichnet die Standardabweichung (± SD). Die Abkürzungen bedeuten: CA, Calciumantagonist (Amlodipin). ACE, ACE-Inhibitor (Enalapril). ACE + AT1, ACE-Inhibitor und AT1-Rezeptor-Blocker (Enalapril und Candesartan).*

## 9.2 Abbildungen

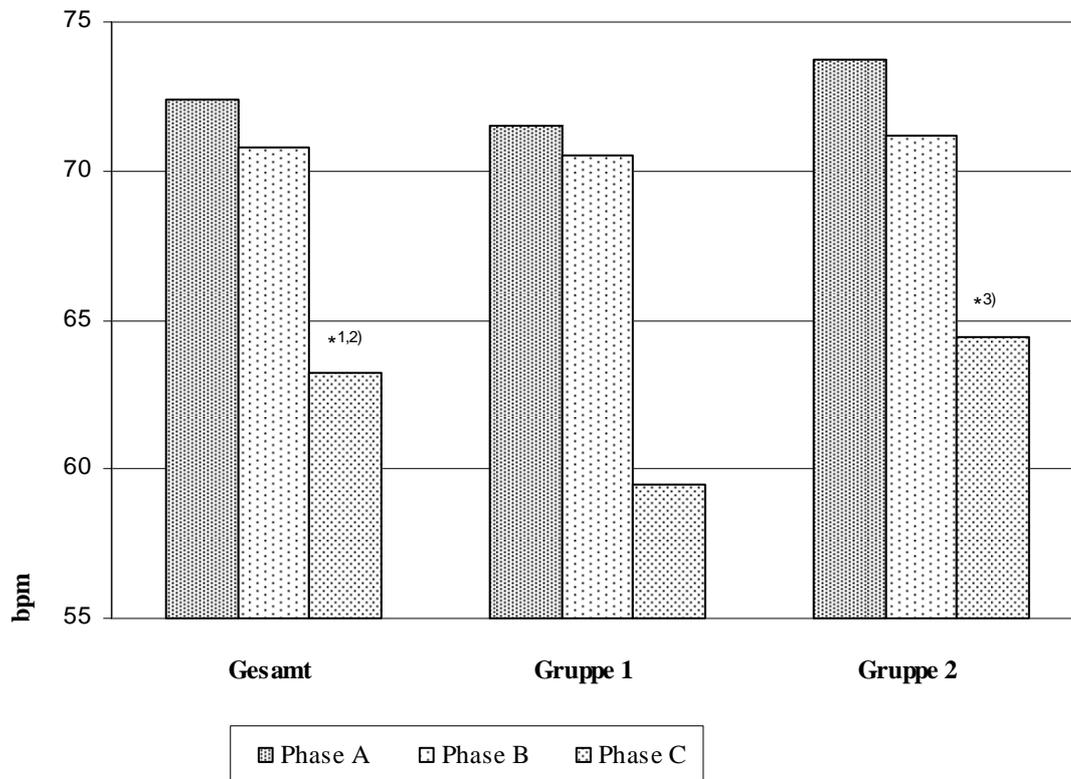
**Abbildung 4:  $\alpha$ 1-Mikroglobulinurie**



- 1) \*  $p < 0,05$  Amlodipin vs. Enalapril innerhalb der Gruppe 2
- 2) \*\*  $p < 0,01$  Amlodipin vs. Enalapril + Candesartan im Gesamtvergleich
- 3) \*  $p < 0,05$  Amlodipin vs. Enalapril + Candesartan innerhalb der Gruppe 1
- 4) \*  $p < 0,05$  Amlodipin vs. Enalapril + Candesartan innerhalb der Gruppe 2

Abb. 4: Die Abbildung zeigt die  $\alpha$ 1-Mikroglobulinurie in mg/l in den verschiedenen Phasen A (Amlodipin), B (Enalapril) und C (Enalapril und Candesartan). Innerhalb der drei Medikamentenphasen A-C wird die  $\alpha$ 1-Mikroglobulinurie jeweils in der Auswertung aller Patienten (Gesamt), innerhalb der Gruppe 1 (nierentransplantierte Patienten) und innerhalb der Gruppe 2 (nicht-transplantierte Patienten mit einer primär chronischen Nierenerkrankung) dargestellt.

**Abbildung 5: Herzfrequenz in der Sequenzanalyse**



- 1) \*  $p < 0,05$  Amlodipin vs. Enalapril + Candesartan in der Gesamtauswertung
- 2) \*  $p < 0,05$  Enalapril vs. Enalapril + Candesartan in der Gesamtauswertung
- 3) \*  $p < 0,05$  Amlodipin vs. Enalapril + Candesartan in Gruppe 2

Abb. 5: Die Abbildung zeigt die Herzfrequenz in der Sequenzanalyse in Schlägen pro Minute (beats per minute, bpm) im Vergleich aller Patienten (Gesamt), der Gruppe 1 (nierentransplantierte Patienten) und der Gruppe 2 (nicht-transplantierte Patienten mit einer primär chronischen Nierenerkrankung). Innerhalb der Patientengruppen wird die Herzfrequenz jeweils in den verschiedenen Phasen A (Amlodipin), B (Enalapril) und C (Enalapril und Candesartan) dargestellt.

### 9.3 Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ACE-I	ACE-Inhibitor, ACE-Hemmer
ADH	antidiuretisches Hormon (Vasopressin)
ANP	atriales natriuretisches Peptid
AT1-Rezeptor	Angiotensin 1-Rezeptor (Subtyp)
AT2-Rezeptor	Angiotensin 2-Rezeptor (Subtyp)
AU	willkürlich bestimmte Einheit (arbitrary unit)
$\alpha$ 1-Mikroglobulin	alpha-1-Mikroglobulin
$\alpha$ 2-Makroglobulin	alpha-2 Makroglobulin
Base	Ruhedurchblutung
BMI	Body-Mass-Index
bpm	Herzschläge pro Minute (beats per minute)
BRS	Barorezeptorsensitivität, Baroreflexsensitivität
BRR	Barorezeptorreflex
$\beta$ -Blocker	Betablocker
C	Kreatinin-Clearance
$\text{Ca}^{2+}$	Calcium
CCB	Calciumantagonist (calcium channel blocker)
cm	Zentimeter
$\text{CO}_2$	Kohlendioxid
CsA	Ciclosporin A
Cu(II)	Kupfer
d	Tag
d.h.	das heißt
dl	Deziliter

$\Delta$ Base/Isch	Differenz zwischen Ruhe- und Ischämieperfusion
$\Delta$ Isch/rH max	Differenz zwischen Ischämieperfusion und maximaler reaktiver Hyperämie
$\Delta$ mmHg	Änderung des Blutdruckes
$\Delta$ msec	Änderung des Pulsintervalls
Fa.	Firma
FFT	Fast Fourier Transform Algorithm
g	Gramm
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
Gruppe 1	Patienten mit einer chronischen Transplantatnephropathie
Gruppe 2	Patienten mit einer primären chronischen Nephropathie
h	Stunde
H <sup>+</sup>	Wasserstoff
Hz	Hertz
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
Isch	Restperfusion in der Ischämiephase
ISE	ionenselektive Elektrode
K <sup>+</sup>	Kalium
l	Liter
LDF	Laser-Doppler-Flussmessung, Laser-Doppler-Flow®
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
msec	Millisekunden
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
μm	Mikrometer
N.	Nervus
n.	nervi

Ncl.	Nucleus
nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid
Nr.	Nummer
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
PAP	Phenol-Aminophenazon
Pat.	Patienten
PD-Fühler	Proportional-Differential-Fühler
PDS	Power Density Spectrum
pH	Potenz und Maß für Wasserstoffionenkonzentration
Phase A	Therapie mit Amlodipin
Phase B	Therapie mit Enalapril
Phase C	Therapie mit Enalapril und Candesartan
PI	Pulsintervall
R.	Ramus
range	Spannweite
RAS	Renin-Angiotensin-System
rH	reaktive Hyperämie post occlusionem
rH max	Höhe der maximalen reaktiven Hyperämie
rH minute 1	Höhe der reaktiven Hyperämie eine Minute post occlusionem
rH plateau	Höhe der reaktiven Hyperämie in der Plateauphase
RPF	renaler Plasmafluss
RSNA	renale sympathische neuronale Aktivität
SBP	systolischer Blutdruck (systolic blood pressure)
SD	Standardabweichung
sec	Sekunde
sog.	sogenannt
t	Zeit
t max	Zeit bis zum Erreichen der maximalen reaktiven Hyperämie
t plateau	Dauer der Plateauphase der reaktiven Hyperämie

Tab.	Tabelle
TCA	Trichloressigsäure
TGF	transforming growth factor, Wachstumsfaktor
TPR	totaler peripherer Strömungswiderstand
UV	Ultraviolettlicht
z.B.	zum Beispiel