

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

**Einfluss von Valsartan und von Metoprolol auf die  
Endothelfunktion und die Distensibilität großer  
Arterien bei Patienten mit essentieller Hypertonie**

*INAUGURAL - DISSERTATION*

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms – Universität Münster

vorgelegt von

**Briefs, Hans-Joachim**

aus Meyerich, jetzt Welper

2007

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Volker Arolt  
1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Markus Kosch  
2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. M. Gaubitz

Tag der mündlichen Prüfung: 02.05.2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Medizinische Klinik und Poliklinik D  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. H.-J. Pavenstädt -  
Referent: Priv.-Doz. Dr. M. Kosch  
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. M. Gaubitz

### Zusammenfassung

## **Einfluss von Valsartan und von Metoprolol auf die Endothelfunktion und die Distensibilität großer Arterien bei Patienten mit essentieller Hypertonie**

**Briefs, Hans-Joachim**

In der vorliegenden randomisierten und kontrollierten Studie wurde die Wirkung einer dreimonatigen Therapie des AT-1-Rezeptorantagonisten Valsartan ( Val ) und des Betablockers Metoprolol ( Met ) auf die endothelabhängige Vasodilatation der Arteria brachialis und auf die funktionellen Gefäßwandeigenschaften großer Arterien untersucht. Insgesamt 68 Patienten ( 37 männliche und 31 weibliche Probanden mit einem Durchschnittsalter von  $46 \pm 6$  Jahren ) erhielten Valsartan in einer Dosierung von 80 – 160 mg / Tag oder Metoprolol in einer Dosierung von 50 – 100 mg / Tag. Wurde der Zielblutdruck von weniger als 140 / 90 mm HG nicht erreicht, erhielten sie zusätzlich 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Vor und nach dreimonatiger Therapie wurden mittels gepulster Doppleruntersuchung die endothelabhängige und die endothelunabhängige, nitroglycerinbedingte Gefäßdilatation in der Arteria brachialis und die Distensibilität sowie die aortale Pulswellengeschwindigkeit der Arteria carotis communis und der Arteria brachialis gemessen.

52 Patienten wurden per Protokoll in die Analyse aufgenommen. Die Blutdruckwerte waren in beiden Probandengruppen vergleichbar und zeigten behandlungsbedingt einen vergleichbaren Blutdruckabfall. Die flussabhängige Vasodilatation wurde durch die Behandlung von Valsartan im Vergleich zu Metoprolol nicht signifikant beeinflusst ( Val:  $0.26 \text{ mm} \pm 0.44 \text{ mm}$  versus Met  $0.45 \text{ mm} \pm 0.36 \text{ mm}$ , n.s. ). Ebenso wurden der Distensibilitätskoeffizient ( DC ) der Arteria carotis ( Val:  $12.5 ( 10^{-3} \text{ kPa} ) \pm 7.5 ( 10^{-3} \text{ kPa} )$  versus Met  $13.3 ( 10^{-3} \text{ kPa} ) \pm 6.2 ( 10^{-3} \text{ kPa} )$ , n.s. ) und die aortale Pulswellengeschwindigkeit ( Val:  $10.3 \text{ m/sec} \pm 1.5 \text{ m/sec}$ , versus Met  $10.4 \text{ m/sec} \pm 1.5 \text{ m/sec}$ , n.s. ) nicht signifikant verändert.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Endothelfunktion, die Distensibilität sowie die aortale Pulswellengeschwindigkeit der Arteria carotis und der Arteria brachialis durch die Behandlung mit Valsartan im Vergleich zu Metoprolol nicht unterschiedlich beeinflusst werden. Dies spricht dafür, dass die Therapie mit dem AT-1-Rezeptorantagonisten Valsartan über drei Monate keine signifikanten, blutdruckunabhängigen Effekte auf die funktionellen Gefäßwandeigenschaften ausübt.

Tag der mündliche Prüfung: 02.05.2007



**für meine Frau**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. Bedeutung der Windkesselfunktion</b>	<b>4</b>
<b>3. Bedeutung der Endothelfunktion</b>	<b>13</b>
<b>4. Pathologie der Windkesselfunktion</b>	<b>17</b>
4.1 Hypertonie	17
4.2 Arteriosklerose	18
4.3 Atherosklerose	19
4.4 Alterungsprozess der Gefäßwand	19
4.5 Terminale Niereninsuffizienz	20
4.6 Hyperparathyreoidismus	22
<b>5. Pathologie der Endothelfunktion</b>	<b>23</b>
5.1 Hypercholesterinämie	24
5.2 Diabetes mellitus	24
5.2.1. Typ – 1 – Diabetes	25
5.2.2. Typ – 2 – Diabetes	25
5.3 Nikotinabusus	26
5.4 Hypertonie	28
<b>6. Bedeutung der antihypertensiven Therapie für die Gefäßwandeigenschaften großer Arterien</b>	<b>31</b>
6.1 Allgemeine Grundsätze	
6.2 ACE-Hemmstoffe und AT-1-Rezeptorenantagonisten	31
6.3 Betablocker	32
6.4 Diuretika	33
6.5 Calciumantagonisten	33

<b>7. Einfluss von Betablockern auf die Gefäßwandeigenschaften großer Arterien</b>	<b>35</b>
<b>8. Einfluss von Valsartan auf die Gefäßwandeigenschaften großer Arterien</b>	<b>38</b>
<b>9. Fragestellung der Studie</b>	<b>42</b>
<b>10. Patienten und Methodik</b>	<b>43</b>
10.1 Patienten	43
10.2 Methodik	48
10.2.1. Messung der Endothelfunktion	51
10.2.2. Cold-Pressure-Test	55
<b>11. Ergebnisse</b>	<b>56</b>
<b>12. Diskussion der Ergebnisse</b>	<b>63</b>
<b>13. Literaturverzeichnis</b>	<b>70</b>
<b>14. Danksagung</b>	<b>83</b>

# 1. Einleitung

Veränderungen der Gefäßwand als Hypertoniefolge sind seit Jahrzehnten bekannt. Die arterielle Hypertonie führt bereits in frühen Stadien zu funktionellen und strukturellen Veränderungen des arteriellen Systems, die die kardiovaskuläre Funktion wesentlich beeinflussen können.

Ergebnisse früherer Hypertoniestudien stützen das hämodynamische Konzept, dass ein erhöhter Gefäßwiderstand entsprechend dem Ohm'schen Gesetz für die Entwicklung der Hypertonie verantwortlich ist. Im Mittelpunkt der wissenschaftlichen Diskussion standen daher vorwiegend Untersuchungen zu Veränderungen der kleinen Gefäße und der Bedeutung des erhöhten peripheren Gefäßwiderstandes.

Seit einigen Jahren ist jedoch deutlich geworden, dass für die Hypertonie auch die Funktion und die Struktur großer Arterien von wichtiger Bedeutung ist. Durch Verbesserung der Ultraschallverfahren ist es möglich geworden, nicht-invasiv die Funktion und die Struktur großer Arterien in vivo zu untersuchen. Mit Hilfe dieser Ultraschallverfahren konnte gezeigt werden, dass funktionelle und strukturelle Veränderungen auch großer Arterien ein charakteristisches Merkmal der arteriellen Hypertonie darstellen. Durch neuere mehrkanalige, gepulste Dopplersysteme konnte eine Verminderung der arteriellen Distensibilität als Indikator einer gestörten Windkesselfunktion bei chronischer Hypertonie gezeigt werden, die zu einem systolischen Blutdruckanstieg und damit auch zur

Hypertonieentwicklung beiträgt. Außerdem konnte mit Hilfe dieser modernen Dopplersysteme eine verminderte flußabhängige Vasodilatation großer Arterien nachgewiesen werden, die auf eine reduzierte Endothelfunktion der großen Arterien bei Patienten mit Hypertonie hinweist und als Frühindikator einer beginnenden Arteriosklerose gesehen wird. Durch Verwendung des hochauflösenden B- Mode Ultraschalls lassen sich in frühen Krankheitsstadien der Hypertonie auch Strukturveränderungen der großen Arterien nachweisen, die mit Veränderungen der Windkesselfunktion in Beziehung stehen. Die Veränderung von Struktur und Funktion der großen Arterien muß als Folge einer chronischen Hypertonie gesehen werden, jedoch können diese Veränderungen auch für die Fixierung der Hypertonie mitverantwortlich sein.

Durch eine antihypertensive Therapie wird die hohe kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität von Patienten mit chronischer Hypertonie reduziert und die Lebenserwartung verlängert. Eine medikamentöse Therapie soll im Frühstadium der Hypertonie zu einer Druckentlastung des arteriellen Systems führen. Außerdem sollen strukturelle Umbauvorgänge des Herz – Kreislauf – Systems günstig beeinflusst werden. In den letzten Jahren ist deutlich geworden, dass verschiedene Antihypertensiva unabhängig vom Ausmaß der Blutdrucksenkung organprotektive Wirkungen entfalten können. Antihypertensiva scheinen vom Wirkmechanismus abhängig direkte Effekte auf die Gefäßwandfunktion und Gefäßwandstruktur großer Arterien aufzuweisen, die für die Verminderung des kardiovaskulären Risikos verantwortlich sein könnten.

Es stellt sich die Frage, ob und inwieweit sich strukturelle und hämodynamisch- funktionelle, pathologische Veränderungen großer Arterien durch eine medikamentöse Therapie mit verschiedenen Klassen von Antihypertensiva möglicherweise unterschiedlich beeinflussen lassen. Hiermit verbunden ist die Hypothese einer vom Wirkmechanismus abhängigen Überlegenheit bestimmter Antihypertensiva bei der Behandlung funktioneller und struktureller Gefäßwandeigenschaften.

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob eine antihypertensive Therapie mit einem AT – 1 – Rezeptorantagonisten im Vergleich zur Behandlung mit einem Beta– Blocker die Gefäßwandeigenschaften der großen Arterien unterschiedlich beeinflusst. Ein möglicher Unterschied in der Wirkung auf die Gefäßwandfunktion könnte eine eventuelle differentialtherapeutische Bedeutung haben. Bei Patienten mit essentieller Hypertonie sollte der Effekt des AT – 1 – Rezeptorantagonisten Valsartan und des Beta – Blockers Metoprolol auf die Endothelfunktion sowie der lokalen Compliance der Arteria brachialis und der Arteria carotis communis untersucht werden. Bei 52 Patienten mit milder essentieller Hypertonie wurden deshalb in einer doppelblinden, randomisierten Untersuchung vor und nach einer dreimonatigen antihypertensiven Therapie mit Valsartan und mit Metoprolol die Distensibilität der Arteria carotis communis, die Pulswellengeschwindigkeit der Aorta sowie die flussabhängige Vasodilatation der Arteria brachialis bestimmt.

## **2. Bedeutung der Windkesselfunktion**

Dem arteriellen System obliegt die Funktion, eine ausreichende und gleichmäßige Perfusion aller Körpergewebe zu gewährleisten. Dazu ist es von wichtiger Bedeutung, dass der diskontinuierliche Blutfluss aus der Aorta in einen gleichmäßig strömenden Blutfluss in den kleineren und kleinen Arterien übergeht. Diese Umwandlung ist abhängig von der arteriellen Compliance bzw. der Windkesselfunktion der großen Arterien.

Die Windkesselfunktion entspricht einem Energiespeicher, der die bei der Systole gespeicherte potentielle Energie in der Diastole wiederum in kinetische Energie umwandelt. Dabei ist die Effizienz der Windkesselfunktion in entscheidender Weise von den viskoelastischen Eigenschaften der Gefäßwand abhängig. Die viskoelastischen Eigenschaften der Gefäßwand bestimmen die Amplitude, die Fortpflanzung und die Reflexion der Pulswelle entlang der Arterienwand.

Die Gefäßwandelastizität kann durch die arterielle Compliance charakterisiert werden. Die Volumenänderung des Gefäßes wird dabei zur Druckänderung in Beziehung gesetzt.

$$\frac{\Delta V \text{ ml}}{\Delta P \text{ PA}} = \text{arterielle Compliance} \quad (\Delta V = \text{Volumenänderung}) \quad (\Delta P = \text{Druckänderung})$$

Die Volumenänderung während eines Herzzyklus kommt in erster Linie durch eine Durchmesseränderung und nur zu einem geringen Teil durch eine Längenzunahme des Gefäßes zustande. [ Dobrin,1978 ]. Bei normotonomem Blutdruck besteht eine lineare Beziehung zwischen Druck und Volumen. Bei steigendem Blutdruck nimmt die arterielle Compliance in nichtlinearer Weise ab [ Barenbrock et.al.,1995 / Hausberg et.al.,2000 ].

Für die Gefäßwanddehnbarkeit spielt die Gefäßwandstruktur eine wichtige Rolle. Die großen Arterien haben einen hohen Anteil elastischer Fasern, der zur Peripherie hin abnimmt, während der Anteil muskulärer Fasern zur Peripherie hin ansteigt. Aufgrund des hohen Anteils von elastischen Fasern bei den großen Arterien wird die Windkesselfunktion der großen Arterien von dieser Gefäßwandstruktur wesentlich bestimmt. Im physiologischen Druckbereich wird die Gefäßwanddehnbarkeit durch die Elastizität dieser Fasern bestimmt, erst bei sehr hohen Druckbereichen wird die Dehnungsfähigkeit durch die Wirkung der kollagenen Fasern limitiert. Somit haben die kollagenen Fasern auch eine Schutzfunktion, eine Überdehnung der elastischen Fasern zu verhindern. Der Aufbau der Gefäßwandstruktur in den großen Arterien ist somit der Windkesselfunktion angepasst, erst in der Peripherie überwiegt der muskuläre Anteil und damit die Bedeutung des Gefäßtonus für die Gefäßfunktion. Die Volumenänderung in Abhängigkeit



von der Druckänderung wird von der Dehnungsfähigkeit der Gefäßwand bestimmt.

Die Gefäßdehnbarkeit ist für die Pulscontur durch Beeinflussung der Pulswellengeschwindigkeit verantwortlich. Die reflektierten Pulswellen überlagern die emittierte Pulswelle und führen durch die Überlagerung zu einer Druckaugmentation ( siehe Abbildung 1, Seite 10 ). Bei normaler Pulswellengeschwindigkeit erreicht die reflektierte Pulswelle das Herz in der frühen Diastole und führt hierdurch zu einer Augmentation bzw. Drucküberhöhung in der Diastole und somit zu einer Verminderung des Druckabfalls während der Herzrelaxation. Dadurch kommt es zu einem punktgenauen Zusammenwirken der Gefäßfunktion und der Ventrikelfunktion. Es resultiert daraus eine optimale diastolische Gefäßperfusion. Die Druckaugmentation ist physiologisch sinnvoll, da der kontinuierliche koronare Blutfluss insbesondere von der frühen diastolischen Drucksituation abhängt und damit die Koppelung zwischen Diastole und Systole einen günstigen synergistischen Effekt bedeutet.

Dieser physiologische Zusammenhang findet auch in der Evolution ihren Ausdruck. Bei Säugetieren mit großer Körperhöhe, wie zum Beispiel der Giraffe, besteht eine lange Distanz zwischen der Aorta und der Körperperipherie. Sinnvollerweise ist die Pulsfrequenz sehr niedrig, damit die Koppelung zwischen Wellenemission und reflektierter Welle so gestaltet ist, dass die reflektierte Welle die Aorta in der Frühdiastole trifft. Anders verhält es sich bei kleinen Tieren: hier ist die Pulsfrequenz wegen der nur kurzen Distanz zwischen Herz und Körperperipherie hoch.

Die Gefäßwandfunktion bzw. die Gefäßwandelastizität kann durch den Begriff der arteriellen Compliance charakterisiert werden. Da die arterielle Compliance in vivo schwierig zu bestimmen ist, dient als Parameter der arteriellen Compliance die Distensibilität. Die Distensibilität ist ein Parameter der lokalen Gefäßwandelastizität. Die zwei Faktoren Blutdruckamplitude und Durchmesseränderung liefern dabei die Grundlage für die Gefäßwandbewegung. Die Durchmesseränderung bezieht sich somit auf die Änderung im Querschnitt und ist ein zweidimensionaler Parameter, der aber als Schätzgröße für die Compliance an einer punktuellen Stelle einer Arterie dienen kann.

$$DC = \frac{2 \Delta d}{d \Delta p}$$

$d$  = enddiastolisches Gefäß (MM)

$\Delta d$  = Gefäßdurchmesseränderung ( $\mu\text{m}$ )

$\Delta p$  = Blutdruckamplitude (kPa)

Die Pulswellengeschwindigkeit, die relativ einfach durch die Registrierung der Pulscurve an zwei verschiedenen Messpunkten bestimmt werden kann, ist umgekehrt proportional zur Gefäßwandelastizität.

Die Pulswellengeschwindigkeit (PWG) ist die Geschwindigkeit, mit der eine von der Herzkontraktion stimulierte Pulswelle durch das Gefäßsystem geleitet wird und ist somit ein Indikator für die

Windkesselfunktion. Dabei steigt die maximale Pulswellengeschwindigkeit an, wenn die Wandspannung der Gefäßwand zunimmt.

Die Fortleitungsgeschwindigkeit der Pulswelle hängt dabei nicht nur von der Elastizität der Gefäßwand ab, sondern auch vom Verhältnis Wanddicke zu Gefäßradius und vom mittleren Blutdruck. Die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes ist demgegenüber nicht der entscheidende Faktor.

Die Pulswellengeschwindigkeit steigt mit zunehmendem Alter wegen der altersbedingten abnehmenden Gefäßwandelastizität an ( siehe Tabelle 2. 1, Seite 9 ).

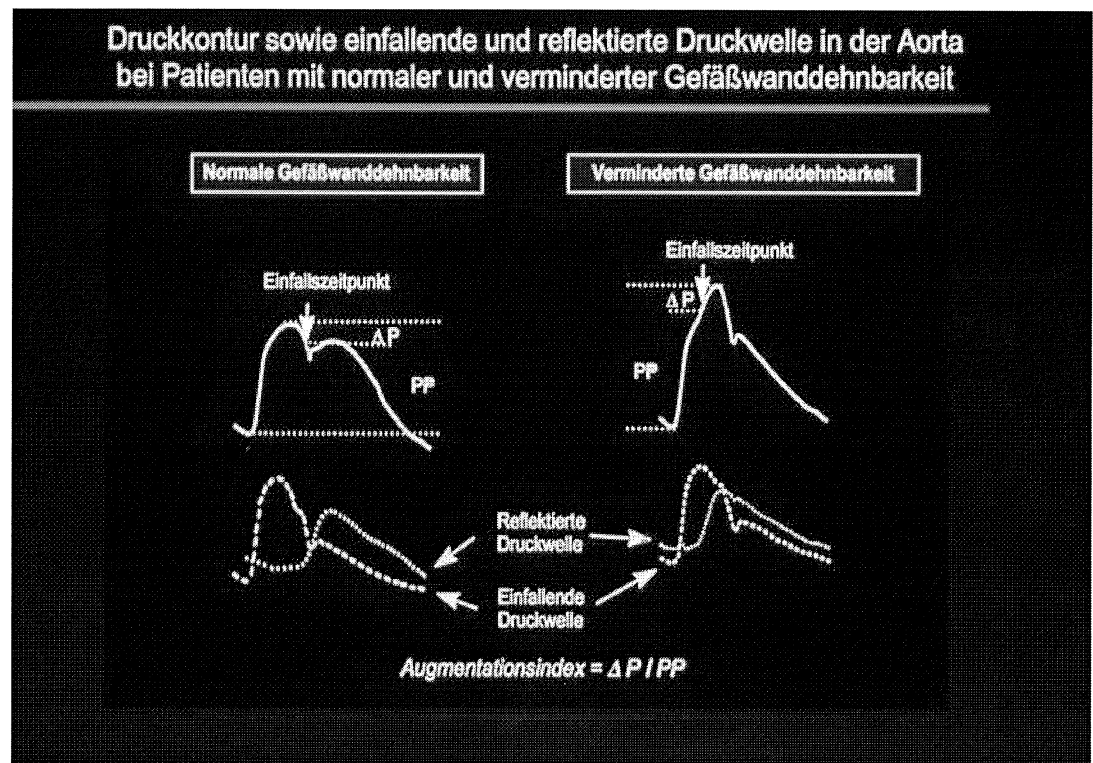
Tabelle 2.1

*Beziehung zwischen Pulswellen-Geschwindigkeit und Aorten-Elastizität [nach KEELE and Neil, in Samson Wright`s Applied Physiology, 1965]*

Alter (Jahre)	mittlere Pulswellen- Geschwindigkeit (m/sec)	Aorten- Elastizität ( % Zunahme des Gefäß- volumens pro mm Hg arteriellen Druckanstieg )
5	5.2	0.47
20	6.2	0.33
40	7.	0.24
70	8.3	0.18

Die Druckkontur sowie einfallende und reflektierte Druckwelle in der Aorta bei normaler und reduzierter Gefäßwanddehnbarkeit sind in der folgenden Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1



An der Pulscurve ist durch die Auswurfleistung des Herzens und die Dehnbarkeit der großen Arterien unter Normalbedingungen beim Gesunden ein steil ansteigender (anakroter) und ein langsamer abfallender (katakroter) Druckverlauf zu unterscheiden. Die Pulscurve von Aorta und herznahen Arterien weist im absteigenden Schenkel eine kleine negative Druckschwankung ( „Incisur“ – mit dem Schluss der Aortenklappen zusammenhängend ) auf. Die periphere Pulscurve zeigt eine deutliche „dikrote Erhebung“ im absteigenden

Schenkel ( durch Reflexion bedingte stehende Welle ). Die Amplitude der Pulswelle ( Pulsdruck ) nimmt von zentral nach peripher zuerst zu ( Aorta z.B. 120/80 = 40 mmHg; Arteria femoralis im weiteren Verlauf z.B. 140/75 = 65 mmHg), wobei jedoch der mittlere Blutdruck nur mäßig abfällt. In den Arteriolen nehmen Pulsdruck und mittlerer Blutdruck dann steil ab und in den Kapillaren ist typischerweise kein Puls mehr nachweisbar. Physiologischerweise kommt es bei normaler Elastizität der Gefäßwand zu einer Pulswellengeschwindigkeit, die ihr Maximum in der Systole hat und so die Windkesselfunktion der großen Arterien unterstützt.

Durch die Windkesselfunktion wird Energie gespeichert, so dass eine genaue Abstimmung zwischen Herzrhythmus, Auswurfvolumen und Herzleistung erfolgen kann. Durch die Elastizität der Gefäßwand wird ein Teil der in der Systole entstehenden Energie in Parietalspannung umgewandelt. Im Verlauf der Diastole wird dann diese Energie zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks angewendet.

Eine Störung der elastischen Gefäßwandeigenschaften, bzw. der arteriellen Compliance bedeutet erhebliche hämodynamische Folgen. Eine Abnahme der arteriellen Compliance bedingt einen Anstieg des systolischen und Abfall des diastolischen Blutdrucks, das heißt die Blutdruckamplitude vergrößert sich. Die Höhe der Blutdruckamplitude ist dabei von der einfallenden reflektierten Pulswelle abhängig. Die Amplitude der einfallenden Pulswelle hängt direkt von dem ventrikulären Auswurf und der arteriellen Compliance ab. Der Einfluss der reflektierten

Pulswelle auf die Blutdruckamplitude wird durch die Intensität der Wellenreflektion und der Pulswellengeschwindigkeit bestimmt. Sie ist im Normalfall so niedrig, dass die reflektierte Welle die diastolische Phase der Pulswelle überlagert. Bei Abnahme der arteriellen Compliance steigt die Pulswellengeschwindigkeit, so dass die reflektierte Pulswelle das Herz vor dem Ende der Systole erreicht. Es kommt dadurch zu einer Augmentation des systolischen Blutdrucks, während demgegenüber der diastolische Blutdruck abnimmt, was zu einer Reduzierung der koronaren Durchblutung führen kann. Die Zunahme der Blutdruckamplitude hat zudem eine vergrößerte, pulsative Belastung zur Folge. Die hämodynamischen Auswirkungen der vergrößerten Blutdruckamplitude führen deshalb zu einer Afterloaderhöhung, die mit einer linksventrikulären Hypertrophie einhergehen kann.

Den Zusammenhang zwischen einer Erhöhung der Blutdruckamplitude und der Zunahme des kardiovaskulären Risikos konnte in einer epidemilogischen Studie von Darne et. al. deutlich nachgewiesen werden [ Darne et. al., 1989 ].

### **3. Bedeutung der Endothelfunktion**

Die Funktion des arteriellen Systems ist durch die strukturelle Integrität des Gefäßsystems, im wesentlichen durch die Funktion des Endothels, sowie durch die elastischen Eigenschaften der Arterienwand bedingt. Das Endothel, das als Barriere zwischen dem Blutstrom und den glatten Gefäßmuskelzellen liegt, spielt eine entscheidende Rolle in der Regulation des Vasomotorentonus.

Da das Endothel eine permanente Verbindung zwischen dem Blut und den anderen Körperorganen darstellt, ist es ständig den Veränderungen humoraler Faktoren, Entzündungsmediatoren und als Mechanorezeptor auch physiologischen Scherkräften ausgesetzt. Die Freisetzung oder Aktivierung von Vasodilatoren, Vasokonstriktoren oder auch Wachstumshormonen durch das Endothel hat einen unmittelbaren Einfluss auf Wachstum und Verteilung der Zellen sowie auch der extrazellulären Matrix. Seine Funktion als Sensor und gleichzeitig als Mediator bei diesem Mechanismen spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung des vaskulären Umbaus („Remodeling“).

Die vom Endothel produzierten Substanzen haben sowohl vasokonstriktorische als auch vasodilatatorische Eigenschaften. Die Vasokonstriktion wird im wesentlichen neben Angiotensin II auch von Endothelinen bewirkt [ Lüscher et. al., 1992], während die Vasodilatation durch Prostaglandine und insbesondere durch Stickoxid hervorgerufen wird. Hierbei ist das Stickstoffmonoxid (NO), auch „endothelium derived relaxing factor“ genannt, der



wichtigste Mediator. Die Produktion und Freisetzung finden in der Endothelzelle durch die Stickstoffsynthetase statt, welche unter anderem durch Scherkräfte – bedingt durch den Blutfluss im Gefäß – stimuliert wird. Beim gesunden Menschen bilden die Endothelzellen an die jeweilige Blutdrucksituation angepasst NO ( Vasodilatator ), um den entsprechenden physiologischen Tonus der Gefäßwand zu regulieren( positives Feedback). Es handelt sich damit um einen adaptativen Mechanismus, der die optimale Wandspannung des Gefäßes aufrecht erhält.

Eine gestörte Endothelfunktion geht den Strukturveränderungen der Gefäßwand voraus und kann verschiedene Gründe haben. Einerseits wegen der verminderten oder fehlenden Produktion vasodilatatorischer Substanzen, andererseits aber auch durch eine abgeschwächte oder fehlende Wirkung vasodilatatorischer Substanzen [ Matucci – Cerinic et. al., 1990 ].

Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass Patienten mit einer gestörten koronaren Endothelfunktion, prospektiv auch ein höheres Risiko aufweisen, eine Arteriosklerose zu entwickeln. Diese Untersuchungen sprechen dafür, dass die Endothelfunktionsstörungen den Strukturveränderungen vorausgehen und einen prädiktiven Wert für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen haben.

Die Störung der endothelialen Funktion bedingt eine Zunahme der Anzahl von Endothelzellen und eine Änderung ihrer Zellmorphologie. Die Zellen schoppen an und wölben sich in das Lumen der Gefäße vor. Der Verbund der Endothelzellen zeigt Unterbrechungen seiner Kontinuität und durch erhöhte Permeabilität infiltrieren Makromoleküle, die ihrerseits wiederum

die Gleichmäßigkeit der Endothelauskleidung der Gefäßwand schädigen. Eine verstärkte Thrombozytenaggregation und Adhäsion von Leukozyten sind weitere zu beobachtende Phänomene im Rahmen dieses pathologischen Prozesses. In kleinkalibrigen Arterien kommt es durch Hyperplasie frühzeitig zu einer Zunahme glatter Muskelzellen, während es in großkalibrigen Arterien durch Hypertrophie länger dauert, bis sich eine Zunahme der muskulären Elemente der Gefäßwand einstellt.

Abgesehen vom zellulären Remodeling kommt es auch zu Veränderungen der extrazellulären Matrix. Eine Zunahme des Kollagengehaltes der Gefäßwand – sowohl relativ als auch absolut – wurde beschrieben [ Berry et. al., 1976 ]. Der absolute Elastingehalt hingegen bleibt konstant [ Wiener et. al., 1976 ].

Die Konsequenzen dieser morphologischen Veränderungen sind eine Hypertrophie der Arterienwand, eine Zunahme des Wand-Lumen-Verhältnisses und eine Zunahme des arteriellen Gefäßwiderstandes. Die histologische Veränderung der Gefäßwand entsteht, wie oben bereits geschildert, durch Hyperplasie und Hypertrophie glatter Muskelzellen sowie durch eine vermehrte Kollagen-Biosynthese. Es bilden sich übereinanderliegende Schichten, die Zwiebelringen ähneln. Vermutlich kommt es unter dem Einfluss eines zunehmenden Wand-Lumen-Verhältnisses auch zu einer vermehrten Ansprechbarkeit der Gefäßwand auf Vasokonstriktoren. Diese gesteigerte Vasokonstriktion kann zu einer Erhaltung der Hypertonie trotz normaler Spiegel zirkulierender vasoaktiver Hormone beitragen.

Die Störung der endothelialen Funktion ist für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen von erheblicher Bedeutung. Durch Untersuchung der Endothelfunktion gelingt es, das kardiovaskuläre Risiko eines Patienten besser einzuschätzen. Andererseits ist es dadurch auch möglich, Gefäßwandveränderungen bei verschiedenen Erkrankungen in frühen Stadien zu erfassen.

Moderne Ultraschallverfahren sind in der Lage, die flussabhängige Vasodilatation als einen Parameter der Endothelfunktion zu messen. Die Durchführung der Methode wird im Kapitel 10.2.1., Seite 51, näher erläutert.

## 4. Pathologie der Windkesselfunktion

Abgesehen von der gestörten Endothelfunktion haben auch Störungen der mechanischen Wandeigenschaften großer und mittelgroßer Arterien wesentlichen Anteil an den funktionellen Veränderungen des Gefäßsystems.

Bei Druckerhöhung im arteriellen System stellt sich zunächst ein adaptiver Mechanismus mit Remodeling und Hypertrophie der Muskulatur der Gefäßwand ein. Dieser Mechanismus wirkt zunächst der Überdehnung der elastischen Fasern entgegen und verschiebt die Spannung der elastischen Fasern wieder in den Normbereich [Safar et. al., 1995]. Auf diese Weise wird eine Störung der Windkesselfunktion verhindert. Deshalb ist trotz der kurvilinearen Beziehung zwischen Dehnbarkeit der Gefäßwand und ansteigendem Blutdruck im Frühstadium der Blutdruckerhöhung keine Reduzierung der Windkesselfunktion und keine Änderung der arteriellen Compliance festzustellen [Schimmler, 1965].

### 4.1 Hypertonie

Wenn in weiterer Folge der Blutdruck erhöht bleibt, kommt es durch eine Fragmentierung elastischer Fasern zu einer Verminderung der Gefäßwandelastizität und der Windkesselfunktion. Blacher et. al., konnten diese Verschlechterung der Gefäßwandeigenschaften in Form einer Abnahme der elastischen Fasern bei Zunahme kollagener Fasern experimentell im Rahmen von Messungen an der Arteria carotis nachweisen [Blacher et. al., 1999].

Die durch längerfristig bestehende Blutdruckerhöhung verminderte Elastizität der großen Arterien führt zu einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit und somit zu einer frühen Reflexion der einfallenden Pulsquelle, so dass die reflektierte Pulsquelle noch während der Systole am Herzen eintrifft. Daraus resultieren eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks bei einer Minderung des diastolischen Blutdrucks und damit eine Erhöhung des Pulsdruckes. Dies wiederum hat eine Nachlaststeigerung zur Folge und begünstigt die linksventrikuläre Hypertrophie [ Lartaud – Idjonadiene et. al., 1999 / O'Rourke, 1995 ] und führt zu einer Verminderung der subendokardialen Blutversorgung während der Diastole [ Ohtsuka et. al., 1994 / Watanabe et. al., 1993 ]. Aus diesen Folgeveränderungen wird deutlich, dass eine verminderte Gefäßwandelastizität der großen Gefäße nachteilige Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Funktion haben kann und eine wichtige Ursache kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität sein dürfte.

#### 4.2 Arteriosklerose

Eine weitere bedeutsame Ursache, die eine Störung der Windkesselfunktion nach sich zieht, ist die *Arteriosklerose*. Dabei handelt es sich um einen typischerweise altersabhängigen, degenerativen Vorgang, der primär in der Gefäßwandmedia abläuft. Es kommt zu einer Zunahme des kollagenen Bindegewebes und zu einer Reduzierung der funktionell intakten Faserstrukturen. Die Gefäßmedia besteht aus lamellären Einheiten, in denen glatte Gefäßmuskelzellen netzartig von einem Geflecht aus elastischen Fasern umgeben sind. Als

Bindeglied zwischen diesen lamellären Einheiten dienen kollagene Fasern. Bei niedrigen Druckwerten bestimmen die elastischen Fasern die Gefäßdehnbarkeit, bei hohen Druckwerten sind die kollagenen Fasern zunehmend ausschlaggebend für die mechanischen Gefäßwandeigenschaften, wobei die kollagenen Fasern die Gefäßwandausdehnung limitieren und damit die Windkesselfunktion der Gefäßwand beeinträchtigen.

#### 4.3 Atherosklerose

Bei der *Atherosklerose* handelt es sich demgegenüber um eine fokale Gefäßwandläsion, die von der Intima ausgeht und mit zunehmender Progression zu einer lokalen Gefäßwandokklusion führen kann. Die Folgen können zum Beispiel eine ischämische Herzerkrankung, eine periphere Verschlusskrankheit oder ein apoplektischer Insult sein [ Kasiske et. al., 1996 / London et. al., 1997 ].

Der Prozess von Arteriosklerose und Atherosklerose läuft häufig parallel zueinander ab. Beide Vorgänge lassen sich bei der Gefäßwandalterung nachweisen.

#### 4.4 Alterungsprozess der Gefäßwand

Der physiologische *Alterungsprozess* geht mit einem strukturellen Umbau der Gefäßwandmedia einher. Dabei kommt es zu einer Zunahme des kollagenen Bindegewebes und zu einer Abnahme funktionell intakter elastischer Fasern. Dies ist meistens mit einer Verbreiterung des durch Ultraschalltechniken erfassbaren Intima-Media-Komplexes verbunden [ Virmani et. al., 1991 ]. Bei arterieller Hypertonie und auch bei

Niereninsuffizienz kommt es zu einer Beschleunigung dieses oben genannten physiologischen Alterungsprozesses der arteriellen Gefäßwand [ Barenbrock et. al., 2000 ].

#### 4.5 Terminale Niereninsuffizienz

Bei *terminaler Niereninsuffizienz* kommt es durch Gefäßdilataion und einer erhöhten Intima-Media-Dicke zu einer Verschlechterung der Windkesselfunktion.

Hämodialysepatienten und Patienten nach einer Nierentransplantation zeigen im Vergleich zu gesunden Probanden einen erhöhten enddiastolischen Gefäßdurchmesser, eine erhöhte Intima-Media-Dicke und eine verminderte Distensibilität großer Arterien. Barenbrock et. al. konnten in einer Untersuchung nachweisen, dass eine niedrige Distensibilität der Arteria carotis communis bei nierentransplantierten Patienten mit einer höheren kardiovaskulären Morbidität einhergeht und ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung von kardiovaskulären Ereignissen ist [ Barenbrock et. al., 2002 ].

Die hämodynamischen Folgen einer gestörten Windkesselfunktion können die höhere kardiovaskuläre Morbidität der nierentransplantierten Patienten erklären. Eine hämodynamische Folge der gestörten Windkesselfunktion bzw. der verminderten arteriellen Distensibilität ist das frühe Eintreffen reflektierter Pulswellen in der Aorta als Folge einer erhöhten Pulwellengeschwindigkeit [ London et. al., 1997 ]. Das frühe Eintreffen der reflektierten Pulswelle führt zu einer Verschiebung der reflektierten Welle von der Diastole in die Systole mit konsekutiven Anstieg des systolischen Blutdrucks

auf Kosten des diastolischen Blutdrucks, der abfällt. Der altersabhängige Anstieg der Blutdruckamplitude tritt daher bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz im Vergleich zu gesunden Patienten in früheren Lebensjahren auf. Häufig wird bei terminaler Niereninsuffizienz ein Anstieg der Blutdruckamplitude bereits in der vierten Lebensdekade beobachtet [ London, 1994 ]. Die hämodynamischen Folgen der gestörten Windkesselfunktion gehen mit der Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie einher. Untersuchungen konnten zeigen, dass zwischen der linksventrikulären Masse und der Windkesselfunktion bei Dialysepatienten eine signifikante Korrelation besteht [ Marchais et. al., 1993 / O'Rourke, 1995 ]. Beobachtet wurde eine direkte Beziehung zwischen der aortalen Distensibilität und der linksventrikulären Masse, die unabhängig von der Blutdruckhöhe war [ London et. al., 1997 ]. Zudem konnte gezeigt werden, dass das frühe Eintreffen reflektierter Pulswellen ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie ist [ Marchais et. al., 1993 ]. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist die linksventrikuläre Hypertrophie die häufigste Herzerkrankung und ein Prädiktor für Todesfälle durch Herzversagen [ Parfrey et. al., 1990 ]. Als Folge der gestörten Windkesselfunktion wird außerdem eine Beeinträchtigung des koronaren Blutflusses beobachtet. Untersuchungen konnten zeigen, dass eine Verminderung der aortalen Elastizität mit einem Abfall des subendokardialen Blutflusses einhergeht, obwohl der mittlere koronare Blutfluss dabei nicht vermindert ist. Zudem konnte gezeigt werden, dass eine chronische Störung der Windkesselfunktion die Ischämie neigung des Myokards deutlich



erhöht [ Watanabe et. al., 1993 ]. Myocardiale Ischämien und Veränderungen der subendokardialen Perfusion werden bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz häufig beobachtet.

Zusammengefasst kann konstatiert werden, dass die Verschlechterung der Windkesselfunktion ein wichtiger Kofaktor für die kardiovaskuläre Morbidität bei terminaler Niereninsuffizienz darstellt [ Hausberg et. al., 2000 ].

#### 4.6 Hyperparathyreodismus

Ein *Hyperparathyreoidismus* wird bei chronisch nierenkranken Patienten häufig festgestellt und kann abgesehen von strukturellen auch zu funktionellen Gefäßwandveränderungen beitragen. Hausberg et. al. konnten in einer Untersuchung belegen, dass bei nierentransplantierten Patienten mit leichtem Hyperparathyreoidismus eine Einschränkung der mechanischen Wandeigenschaften in der Arteria carotis communis festzustellen war und die flussabhängige Vasodilatation der Arteria brachialis reduziert war [ Hausberg et. al., 2000 ].

## 5. Pathologie der Endothelfunktion

Das Endothel hat aufgrund seiner exponierten Lage zwischen strömendem Blut und der abluminal gelegenen Gefäßmuskulatur eine wesentliche Bedeutung für funktionelle und strukturelle Veränderungen der arteriellen Gefäßwand.

Die Störung der Endothelfunktion ist dadurch gekennzeichnet, dass endothelabhängige, vasodilatierende Substanzen, wie das durch Scherkräfte am Endothel freigesetzte Stickstoffoxid (NO), nicht ausreichend gebildet werden oder in ihrer Wirkung abgeschwächt sind.

Ein anderer Aspekt sind trophische Effekte auf das Wachstum und die Migration glatter Gefäßmuskelzellen. Dieser Effekt wird zum Beispiel von Platelet Derived Growth Factor (PDGF) vermittelt, der in den Endothelzellen kleiner Widerstandsgefäße produziert wird. Ebenfalls einen wachstumsfördernden Effekt auf glatte Muskelzellen besitzt das vom Endothel freigesetzte Endothelin.

Die Störung des Gleichgewichts zwischen wachstumsfördernden und wachstumshemmenden Faktoren kann über exogene, metabolische oder genetische Faktoren zu pathologischem Wachstum, Migration und Apoptose glatter Gefäßmuskelzellen sowie Expression extrazellulärer Matrix wie Kollagen führen und damit die Endothelfunktion nachteilig beeinflussen.

Wie oben angedeutet können auch eine Reihe metabolischer Faktoren die endotheliale Funktion beeinträchtigen.

## 5.1 Hypercholesterinämie

Neuere Untersuchungen zeigen, dass das Low Density Lipoprotein ( LDL ) eine Reihe von Wirkungen auf glatte Gefäßmuskelzellen besitzt. In vitro konnte bei Ratten eine stimulierende Wirkung auf die Zellteilung nachgewiesen werden [ Sachinidis et. al., 1990 ]. Ferner wurde gezeigt, dass LDL Wachstumsgene wie das „Early Growth Response Gene“ in glatten Gefäßmuskelzellen exprimieren kann. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass LDL in Endothelzellen die Bildung z. B. des Platelet Derived Growth Factor ( PDGF ) fördert.

Es ist somit davon auszugehen, dass die Hypercholesterinämie mit einem erhöhten LDL - Anteil bereits in frühen Krankheitsphasen auch funktionelle Veränderungen induziert, die offenbar den durch die Cholesterinerhöhung induzierten arteriosklerotisch bedingten Gefäßstrukturveränderungen vorausgehen. Selbst bei an sich klinisch gesunden Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie konnten derartige Störungen der Endothelfunktion nachgewiesen werden [ Celermajer et. al., 1992 / Sorensen et. al., 1994 ].

## 5.2 Diabetes mellitus

Auch der Diabetes mellitus kann eine Störung der Endothelfunktion hervorrufen . Eine Hyperglykämie kann die Proteinkinase C in endothelialen Zellen aktivieren und könnte somit an der vermehrten Expression von vasoaktiven und wachstumsfördernden endothelialen Faktoren beteiligt sein.

### 5.2.1 Typ-1-Diabetes

Verschiedene Studien zur Störung der endothelialen Dysfunktion bei *Typ-1-Diabetes* kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Einerseits wird eine Reduktion des vasoaktiven Stickstoffmonoxid [ Calver et. al., 1992 ] beschrieben, andere Autoren stellen eine Zunahme von Stickstoffmonoxid fest. [ Chowienczyk et.al., 1993 ] .

### 5.2.2 Typ-2-Diabetes

Die Endothelfunktion beim *Typ-2-Diabetiker* ist Gegenstand intensiver Untersuchungen gewesen. Übereinstimmend zeigten verschiedene Autoren eine Abnahme der Gefäßwanddilataion als Antwort auf endothelabhängige Faktoren [ Zoelk et. al., 1998 / Engelmeier et. al. 1985 / Gilbert et. al. 1990 ]. Andererseits ergaben einige Studien eine reduzierte Antwort auf endothelunabhängige Stimuli [ Blacher et. al., 1999 / Parfrey et. al., 1990 / Deacon et. al., 1966 / Barenbrock et. al., 1998 ]. Die bis heute verfügbaren Daten legen jedenfalls nahe, dass die Abnahme der NO-Aktivität durch eine Reduzierung der NO-Produktion entsteht.

Es konnte gezeigt werden, dass es beim Typ-2-Diabetes zu einer Zunahme von freien Radikalen mit einer Störung der Endothelfunktion kommt. Umgekehrt belegen Studien, dass Antioxidantien unter experimentellen Bedingungen die Endothelfunktion verbessern

[ Gilbert et. al., 1990 / Blacher et. al. ,1998 ].

Ein weiterer wichtiger Faktor beim Typ-2-Diabetiker ist außerdem das LDL, ein Peroxidaseprodukt, welches das

Endothel schädigt und möglicherweise atherogene Aktivität besitzt.

Beim Typ-2- Diabetiker wird eine verstärkte Produktion von oxidiertem LDL beobachtet, das für ungünstige Effekte, wie zum Beispiel Endothelfunktionsstörung, Vasokonstriktion der Blutgefäße oder proliferative Effekte an glatten Muskelzellen verantwortlich gemacht wird [ Mengden et. al., 1999 ].

London et. al. wiesen in Übereinstimmung damit nach, dass oxidiertes LDL die endothelabhängige Vasodilatation der Blutgefäße mehr einschränkt als das natürliche LDL [ London et. al., 1991 ].

In der Beurteilung dieser Untersuchungen erscheint der Einfluss des Typ-1-Diabetes und des Typ-2-Diabetes auf die Endothelfunktion unterschiedlich zu sein. Um den unterschiedlichen Einfluss auf die Gefäßwandfunktion zu beurteilen, bedarf es weiterer Untersuchungen.

### 5.3 Zigarettenrauch

Zahlreiche Untersuchungen belegen den negativen Einfluss von Nikotin auf die Funktion der Blutgefäße und insbesondere auf die Endothelfunktion von Blutgefäßen.

Endothelzellen, die Tabakrauch ausgesetzt sind, zeigen eine Störung der Gefäßmembranarchitektur. Die Thrombozyten- und Leukozytenaktivität ist herabgesetzt. Nachteilige Effekte zeigen sich in einer Zunahme der Lipide und daraus resultierender Verstärkung der Atherosklerose. Außerdem nimmt die Insulinresistenz zu, der Blutdruck ab.

Zigarettenrauch enthält eine komplexe Mischung verschiedener chemischer Produkte, unter anderem auch eine hohe Konzentration freier Radikale. Sie schädigen die Endothelzellen auf direktem und indirektem Wege durch Stickstoff. Verschiedenen Studien zeigen dabei eine dosisabhängige, endothelabhängige Vasodilatation in peripheren Gefäßen und Herzkranzgefäßen von Rauchern [ Zeiher et. al., 1995 / Woo et. al., 1997 / Celermajer et. al., 1993 ]. Auch Kim et. al. konnten bei chronischen Rauchern pathologische Auswirkungen auf die Endothelfunktion feststellen, die sich in einer Blutdruckzunahme, Pulsfrequenzerhöhung und Vergrößerung der Pulswellengeschwindigkeit in der Arteria brachialis manifestierten [ Kim et. al., 2005].

Darüber hinaus konnte eine Arbeitsgruppe um Celermajer zeigen, dass auch Passivrauchen zu einer Störung der Endothelfunktion selbst bei gesunden, jungen Nichtrauchern führt. Er wies nach, dass Passivrauchen mit einer

– dosisabhängigen – Reduzierung der endothelabhängigen Gefäßwanddilatation verbunden ist und dadurch ein erhöhtes Risiko in der Genese von Herzerkrankungen darstellt [ Celermajer et. al., 1996 ].

Zusammengefasst muss konstatiert werden, dass Zigarettenrauch über eine Verschlechterung der Endothelfunktion ein kritischer Schritt in der Entwicklung der Atherosklerose und ihrer Komplikationen ist und einen erheblichen Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt [ Celermajer et. al., 1996 ].

#### 5.4 Hypertonie

Die essentielle Hypertonie stellt ein polygenetisch vererbtes Krankheitsbild dar, bei dem pathophysiologisch eine Vielzahl von Faktoren für die Störung der Endothelfunktion bei hypertensiven Patienten verantwortlich ist. Depressorische Substanzen, wie zum Beispiel Kinine, Prostaglandine und Stickstoffmonoxid ( NO = EDRF ) sind daran beteiligt. Aber auch pressorisch wirksame Substanzen wie Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark, Endothelin, sowie die Aktivität des sympathischen Nervensystems wirken ungünstig.

Von allen neurohumoralen Systemen ist das Renin-Angiotensin-System am besten untersucht.

Die Effekte von Angiotensin-II auf glatte Gefäßmuskelzellen werden im wesentlichen über Angiotensin-II-Rezeptoren vom Typ 1 ( AT1) vermittelt. Der Mechanismus der Wachstum- und /

oder proliferationstimulierenden Wirkung vasoaktiver Substanzen in Gefäß- und Herzmuskelzellen ist zumindest teilweise geklärt. Neben der Induktion von Wachstumsgenen scheinen auch intrazelluläre Effekte wichtig zu sein. Eine klinisch relevante wachstumsstimulierende Wirkung von Angiotensin-II auf die glatte Gefäßmuskulatur wird auch durch histologische Befunde unterstützt. So ist zum Beispiel im umgebenden Gewebe eines Renin-sezernierenden Tumors eine Mediahypertrophie der Gefäße beschrieben worden, die mit Abstand vom Tumor abnimmt [ Lindop et. al., 1986 ]. Hier kann spekuliert werden, dass die hohe Reninaktivität im Umfeld des Tumors auch die Angiotensin-II-Konzentrationen steigert, die kausal für die Störung der Endothelfunktion und konsekutive Mediaverdickung verantwortlich ist.

In-vitro-Untersuchungen an glatten Gefäßmuskelzellen haben darüber hinaus gezeigt, dass Angiotensin-II die Synthese von extrazellulären Matrixproteinen, zum Beispiel Kollagen, stimuliert. Demzufolge könnte Angiotensin nicht nur über eine Störung der Endothelfunktion die Struktur der Gefäßwand negativ beeinflussen, sondern auch über eine Veränderung im Interstitium.



Die endotheliale Dysfunktion unterstreicht die Bedeutung der Hypertonie für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.

## **6. Bedeutung der antihypertensiven Therapie für die Gefäßwandeigenschaften großer Arterien**

### 6.1 Allgemeine Grundsätze

Die antihypertensive Therapie bei Patienten mit chronischer Blutdruckerhöhung kann die vaskuläre Morbidität und Mortalität reduzieren. Die Blutdrucksenkung wird durch eine Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes und / oder durch eine Minderung der kardialen Auswurfleistung und somit durch eine Senkung der arteriellen Füllung hervorgerufen. Die kurzfristige Blutdrucksenkung unter vasodilatorischer Therapie kommt dabei durch eine Tonusabnahme der glatten Gefäßmuskulatur zustande [ Mengden et. al., 1999 ].

Darüber hinaus belegen zahlreiche In-vitro-Untersuchungen und experimentelle Modelle, dass Antihypertensiva noch weitere direkte, organprotektive Effekte haben, die über die alleinige Drucksenkung hinausgehen.

### 6.2 ACE – Hemmstoffe und AT-1-Rezeptorantagonisten

Angiotensin-II ist einer der stärksten endogenen Vasokonstriktoren und spielt über diese blutdrucksteigende Wirkung eine überragende Rolle für die Kreislaufregulation. Ferner stellt Angiotensin-II einen wichtigen Wachstumsfaktor für Proliferationsvorgänge des Bindegewebes sowie der glatten und Herzmuskelzellen einschließlich der Gewebezellen der Nieren dar. Es kann somit Ausgangspunkt oder zumindest Katalysator

für schwerwiegende morphologische Proliferationsvorgänge im Bereich des Herzens, der Gefäße und der Nieren sein.

ACE-Hemmer führen nicht nur zu einer Verminderung der Angiotensin-II-Bildung, sondern auch zu einer Retention von Bradykinin und damit zu einer Beeinflussung des Gefäßendothels im Sinne einer Vasodilatation .

AT-1-Rezeptorantagonisten können deshalb zusätzlich zur Blutdrucksenkung auch strukturelle Herz- und Gefäßveränderungen beeinflussen, indem sie adaptive und proliferative Veränderungen der Gefäßwand beeinflussen. So gibt es beispielsweise zahlreiche Hinweise, dass es unter einer Valsartanmedikation nicht nur wegen einer Besserung der Gefäßwandeigenschaften zu einer Herzfunktionsverbesserung kommt, sondern möglicherweise auch durch eine verbesserte Windkesselfunktion [ Schrader et. al., 2003 ].

### 6.3 Betablocker

Der therapeutische Nutzen der Betablocker in der Behandlung der Hypertonie ist seit Jahrzehnten durch große Untersuchungen belegt. Die Wirkung der Betablocker ergibt sich aus der Blutdrucksenkung, die auf eine Reduktion der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens zurückgeführt werden kann. Parallel dazu kommt es zu einer Reduktion des Sauerstoffbedarfs am Herzen durch eine Senkung der Inotropie und der Schlagfrequenz. Diese substanzspezifische Wirkung ist vermutlich für die günstigen Effekte auf die kardiovaskuläre Morbidität verantwortlich.

Weitere gesicherte Indikationen ergeben sich durch ihre antitachykarde und antiarrhythmogene Wirkung.

#### 6.4 Diuretika

Seit vielen Jahren sind auch Diuretika fest in der Behandlung der Hypertonie etabliert. Diuretika wirken über eine vermehrte Ausscheidung von Flüssigkeit und Kochsalz blutdrucksenkend, was zu einer Verminderung des Plasma- und Herzzeitvolumens führt. Während zu Beginn der Behandlung eine leichte, periphere Widerstandserhöhung nachweisbar ist, sinkt diese in der zweiten, chronischen Phase der Behandlung deutlich ab. Für die Vasodilatation der Gefäße verantwortlich ist dabei eine verminderte Ansprechbarkeit der glatten Gefäßmuskulatur auf vasokonstriktorische Reize, wie zum Beispiel auf Noradrenalin oder Angiotensin-II. Begrenzend für den antihypertensiven Erfolg ist die durch Diuretika ausgelöste sekundäre Aktivierung des sympathischen Nervensystem und RAS.

#### 6.5 Calciumantagonisten

Die Substanzklasse der Calciumantagonisten ist durch eine große Heterogenität im Vergleich zu anderen antihypertensiven Stoffklassen gekennzeichnet.

Allen Calciumantagonisten gemeinsam ist die Senkung des peripheren Widerstandes über eine arterioläre Weitstellung und damit eine Beseitigung der peripheren Vasokonstriktion.

Calciumantagonisten führen zu einer Perfusionsverbesserung von Organen, besonders des Herzens und der Nieren.

Durch die verschiedenen Wirkmechanismen und die unterschiedlichen Effekte der verschiedenen Antihypertensiva auf die kardiovaskuläre Funktion und kardiovaskuläre Struktur kann spekuliert werden, dass Antihypertensiva unterschiedliche

organprotektive Effekte aufweisen, die deshalb auch die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Hypertonie auf unterschiedlichen Wegen beeinflussen.

## **7. Einfluss von Betablockern auf die Gefäßwandeigenschaften großer Arterien**

Während die endotheliale Dysfunktion zur Pathophysiologie der Bluthochdruckkrankung und ihrer Komplikationen beiträgt, ist die Behandlung dieser Veränderung ein attraktiver Weg, die Entwicklung der Atherosklerose und anderer Störungen der Endothelfunktion zu reduzieren oder zu beseitigen. Das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen könnte dadurch gesenkt werden.

Puddu et. al. konnten in einer Studie den günstigen Effekt der beiden Betablocker Carvedilol und Nebivolol auf die endothelvermittelte Vasodilatation von Gefäßen nachweisen [ Puddu et. al., 2004 ]. Van Bortel et. al. stellten in einer Untersuchung fest, dass nicht nur ACE-Hemmer und Calciumantagonisten, sondern insbesondere auch Betablocker einen günstigen Einfluss auf die Gefäßwandeigenschaften und die Verbesserung der arteriellen Compliance und Distensibilität besitzen [ v. Bortel et. al., 1995 ].

Demgegenüber stellten Barenbrock et. al. in einer randomisierten Untersuchung an vierzig Patienten mit essentieller Hypertonie bei einer Therapie mit dem ACE-Hemmer Lisinopril eine Zunahme der Gefäßwanddehnbarkeit der Arteria carotis communis fest, während dieser Effekt beim Betablocker Metoprolol nicht nachgewiesen werden konnte [ Barenbrock et. al., 1994 / 5 ]. Auch Levenson et. al. sowie Schachter zeigten in ihren Untersuchungen, dass der Betablocker Metoprolol die

mechanischen Gefäßwandeigenschaften großer Arterien nicht wesentlich beeinflusste [ Levenson et. al., 1987 / Schachter, 1991 ].

Der Einfluss der antihypertensiven Therapie auf die mechanischen Gefäßwandeigenschaften ist möglicherweise von dem Ausmaß vorher bestehender funktioneller und struktureller Gefäßwandveränderungen abhängig. Weitere Untersuchungen sind in dieser Hinsicht erforderlich.

Die Auswirkungen von Metoprolol auf Stoffwechselveränderungen untersuchten Holtzmann et. al. und kamen zu dem Ergebnis, dass Betablocker auf Cholesterin, HDL- und LDL-Fraktion stoffwechselneutral wirkten. Allerdings war eine Erhöhung der Triglyceridwerte zu verzeichnen [ Holtzmann et. al., 1987 ]. In einer weiteren Studie belegten Minushkina et. al. den günstigen Effekt einer Metoprolol-Langzeitbehandlung, der zu einer Reduzierung der Atherosklerose beitrug [ Minushkina et. al., 2003 ].

Verschiedene klinische Studien belegen unabhängig voneinander die günstige Wirkung auf die Morbidität und Mortalität bei Herzerkrankungen. So konnte an 1011 Patienten im Alter zwischen 60 und 89 Jahren bei Zustand nach Infarkt durch die Medikation mit Metoprolol die Mortalität um 76 % gesenkt werden [ Park et. al., 1995 ]. Eine Metaanalyse randomisierter Studien bei der Verwendung von Betablockern beim akuten Myocardinfarkt ergab eine Risikoreduzierung um 12 %

gegenüber Patienten ohne Betablockermedikation [ Danchin et. al., 1998 ].

In einer weiteren Studie an 50 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie ergab die zusätzliche Medikation mit 25 mg bis 100 mg Metoprolol zu einer Standardtherapie durch eine Drucksenkung und damit bedingte Verbesserung der Gefäßwandeigenschaften eine deutliche Abnahme der Hospitalisation, eine Verbesserung der Herzfunktion und der Auswurffraktion [ Fisher et. al., 1994 ].

Auch Yokota konnte in einer Langzeitbeobachtung an 19 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie eine Verbesserung der Gefäßwandeigenschaften feststellen. Unter einer Metoprololbehandlung zeigte sich in den Aufzeichnungen im 24-Stunden-EKG eine signifikante Abnahme von ventrikulären Extrasystolen [ Yokota et. al., 1991 ].

Die Auswirkung einer Betablockade mit Propranolol ( 80 mg ) oder Pindolol ( 15 mg ) bei gesunden Rauchern wurde von Girerd et. al. untersucht. Gezeigt wurde, dass die Betablockade eine Störung der Endothelfunktion nicht verhindern konnte [ Girerd et. al., 1988 ].

Zusammengefasst beurteilen die hier genannten Autoren die günstige Wirkung der Betablocker auf die Morbidität kardiovaskulärer Erkrankungen. Über eine Blutdrucksenkung und durch die Reduktion wachstumsstimulierender Substanzen, wie zum Beispiel Angiotensin-II, werden Linksherz- und Gefäßwandhypertrophie im Sinne einer Regression günstig beeinflusst [ Scholze et. al., 1999 ].



## **8. Einfluss von Valsartan auf die Gefäßwandeigenschaften großer Arterien**

Angiotensin-II hat eine wesentliche Bedeutung für die pathophysiologischen Veränderungen im Herz-Kreislaufsystem bei Hypertonie. Nachteilige Auswirkungen, wie zum Beispiel Vasokonstriktion oder proliferative Effekte, können über eine Blockade des Angiotensin-II-Rezeptors reduziert werden.

Bauer et. al. beschrieben bereits 1995 in einer Studie die positiven Effekte von AT-I-Rezeptorantagonisten und empfahlen eine breite Anwendung für die Behandlung der Hypertonie [ Bauer et. al., 1995 ].

Eine tierexperimentelle Arbeit von de-las-Heras zeigte 1999 den positiven Effekt auf die Endothelfunktion und auf die Gefäßwandstrukturveränderungen in der Aorta atherosklerotischer Kaninchen. Unter einer Valsartanbehandlung fielen Intimaveränderungen geringer aus. Neben einem antihypertensiven Effekt konnte damit auch ein weiterer protektiver Effekt im Sinne einer Reduzierung von Gefäßwandveränderungen nachgewiesen werden [ de-las-Heras et. al., 1999 ]. Den Effekt auf die Endothelfunktion durch NO-Verfügbarkeit stellten Klingbeil et. al. dar. 60 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 53 Jahren erhielten zur Hypertoniebehandlung randomisiert 80 mg Valsartan täglich versus Placebo. Nachweislich wurden die

NO-Produktion und die NO-Wirkung unabhängig von der Blutdrucksenkung verbessert [ Klingbeil et. al., 2003 ].

Eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit ist bekanntermaßen ein Risikofaktor für die Entwicklung der Hypertonie. Agata et. al. zeigten in einer Studie über sechs Monate, dass AT-1-Blocker nicht nur die Pulswellengeschwindigkeit reduzierten, sondern dass auch gefäßproliferative Gefäßveränderungen abnahmen. Als Ursache dafür wurde die von ihnen festgestellte Zunahme von Adiponectin im Serum angenommen, das einen antiatherosklerotischen Effekt besitzt [ Agata et. al., 2004 ].

Auch Munakata et. al. zeigten in einer Studie an 41 mit Valsartan behandelten Patienten mit einem Durchschnittsalter von 54 Jahren eine Senkung der Pulswellengeschwindigkeit und eine Blutdrucksenkung. Zusätzlich verzeichneten sie aber auch, dass das durch Angiotensin-II vermittelte Wachstum in der Gefäßwand durch Valsartan reduziert wurde [ Munakata et. al., 2004 ].

Bei Patienten mit essentieller Hypertonie stellt die linksventrikuläre Hypertrophie einen wichtigen Prädiktor der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität dar. Im Tierexperiment an Ratten konnten Flesch et. al. bereits 1997 – wie auch Zolk et. al. – nachweisen, dass die Behandlung mit einem AT-1-Rezeptorblocker die Entstehung einer Myokardhypertrophie verhinderte [ Flesch et. al., 1997 / Zolk et. al., 1998 ].

Thürmann et. al. zeigten in einer Studie an 58 unbehandelten Hypertonikern, dass bei vergleichbarer Blutdrucksenkung von

Atenolol und Valsartan in der Valsartangruppe eine deutlich stärkere Regression der linksventrikulären Hypertrophie zu verzeichnen war. Sie folgerten aus den Ergebnissen, dass die proliferative Wirkung von Angiotensin-II auf das Myokard durch den AT-1-Blocker unterbunden wurde, also durch einen von der Blutdrucksenkung unabhängigen Effekt [Thürmann et al., 1998]. Noch deutlicher waren die Ergebnisse der Val-HeFT-Studie an über fünftausend Patienten. Es konnte nachgewiesen werden, dass die tägliche Gabe von 160 mg Valsartan die linksventrikuläre Auswurffraktion und die NYHA-Klasse verbesserte. Außerdem nahm die linksventrikuläre Hypertrophie ab, Hospitalisierungen waren seltener und die Lebensqualität verbesserte sich [Cohn, 2001 / Baruch et al., 2004 / Croom et al., 2004 / Tan et al., 2004].

In der VALIANT-Studie (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial) wurden 14808 Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion (Ejectionfraction um 35%) nach Myokardinfarkt entweder mit dem AT-I-Blocker Valsartan, dem ACE-Hemmer Captopril oder mit einer Kombination aus Valsartan und Captopril behandelt [Pfeffer et al., 2000]. Den Studienergebnissen zufolge ist Valsartan (bis zu 2 x 160 mg pro Tag) hinsichtlich der Wirksamkeit äquivalent mit dem optimal dosierten ACE-Hemmer (3 x 50 mg pro Tag).

Die Ergebnisse der VALIANT-Studie zeigten bei adäquater Valsartandosis (2 x 160 mg pro Tag), dass der AT-I-Blocker genau so gut wirkt wie eine optimale ACE-Hemmer Therapie. Die Wirksamkeit wird nicht verbessert, wenn zum hochdosierten

ACE-Hemmer zusätzlich Valsartan appliziert wird. Desweiteren zeigte die Studie, dass AT-I-Blocker nicht nur bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wirksam sind [ Pfeffer et. al., 2003], sondern auch bei Patienten mit Schlaganfall organprotektiv wirken [ Schrader et. al., 2003 ].

## 9. Fragestellung der Studie

In der vorliegenden, randomisierten Doppelblindstudie über einen dreimonatigen Zeitraum sollten die Substanzen Metoprolol und Valsartan bezüglich des Effektes auf die mechanische Gefäßwandfunktion und die Endothelfunktion verglichen werden. Es wurde die Hypothese geprüft, dass bei gleicher blutdrucksenkender Wirkung unterschiedliche blutdruckunabhängige Effekte auf die Gefäßwandfunktion und die Endothelfunktion vorhanden sein könnten.

Bei durch Randomisierung erreichten statistisch gleichen Voraussetzungen in der Metoprolol-Gruppe ( n = 33 ) und der Valsartan-Gruppe ( n = 35 ) sollte die Frage beantwortet werden, ob die Distensibilität und der enddiastolische Durchmesser der Arteria carotis durch Metoprolol und Valsartan unterschiedlich beeinflusst werden. Außerdem sollte die Frage geklärt werden, ob sich durch Behandlung mit Valsartan und mit Metoprolol Unterschiede in der Beeinflussung der flussabhängigen Vasodilatation bei den beiden Substanzen zeigen. Der Studie liegt die Hypothese zugrunde, dass Valsartan einen günstigeren Einfluss auf die Gefäßwandeigenschaften und die Endothelfunktion hat und damit prospektiv wirkungsvoller wäre als Metoprolol.

## 10. Patienten und Methodik

### 10.1 Patienten

Die Patienten wurden in der niedergelassenen Praxis rekrutiert. In die Studie wurden 68 Patienten im Alter zwischen 35 und 55 Jahren aufgenommen. Eine essentielle Hypertonie wurde angenommen, wenn aufgrund der Anamnese und der klinischen Untersuchung keine Hinweise für eine renoparenchymatöse oder endokrine Ursache bestanden. Zum Ausschluss sekundärer Hypertonieformen wurden die von der deutschen Hochdruckliga empfohlenen Basisuntersuchungen durchgeführt. Bei auffälligen Befunden im Rahmen der Basisuntersuchungen wurden weitere Diagnoseschritte unternommen. Dazu gehörte die Bestimmung der Aldosteronaktivität und die Katecholaminausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin ( Adrenalin, Noradrenalin, Metanephrin und Normetanephrin). Bei Hinweisen auf eine Nierenarterienstenose wurde zunächst eine duplexsonographische Untersuchung der Nierenarterien durchgeführt, bei nichtbeurteilbaren Nierenarterien erfolgte eine MR-Angiographie und in Einzelfällen eine intraarterielle DSA der Nierenarterien. Bei den in die Studie aufgenommenen Patienten bestanden aufgrund der Diagnostik keine Hinweise für eine sekundäre Hypertonie.

Ausgeschlossen von dieser Studie waren Patienten mit folgenden Kriterien:

- Hypercholesterinämie ( LDL über 175mg/dl )
- Triglyceridwerte über 300 mg/dl
- Raucher oder ehemalige Raucher von mehr als einem nikotinfreiem Jahr
- nachgewiesene Arteriosklerose
- Hyperkaliämie
- EKG – Veränderungen
- Herzinsuffizienz
- Herzinfarkt in der Anamnese
- Bradykardie mit einer Pulsrate von weniger als 50 Schlägen pro Minute
- chronische gastrointestinale Erkrankungen
- Magen- und/oder Duodenalulcera in den vorangegangenen drei Monaten
- hepatische Erkrankungen und einer konsekutiven Erhöhung der führenden Parameter GOT, GPT und GGT von mehr als 200% über dem Normalwert
- Bilirubinerhöhung
- Kreatininerhöhung von mehr als 150% über dem Normalwert
- Diabetes mellitus in der Anamnese
- Asthma bronchiale in der Vorgeschichte
- Nierenerkrankung in der Vorgeschichte
- Erkrankung des hämatologischen Formenkreises in der Anamnese

Eine gleichzeitige Medikation mit folgenden Medikamenten war ausgeschlossen:

- Antidepressiva
- Neuroleptika
- Antikonvulsiva
- Theophyllin
- MAO-Hemmer
- nichtsteroidale Antirheumatica
- langwirksame Nitrate
- Sympatholytika
- Parasympatholytika

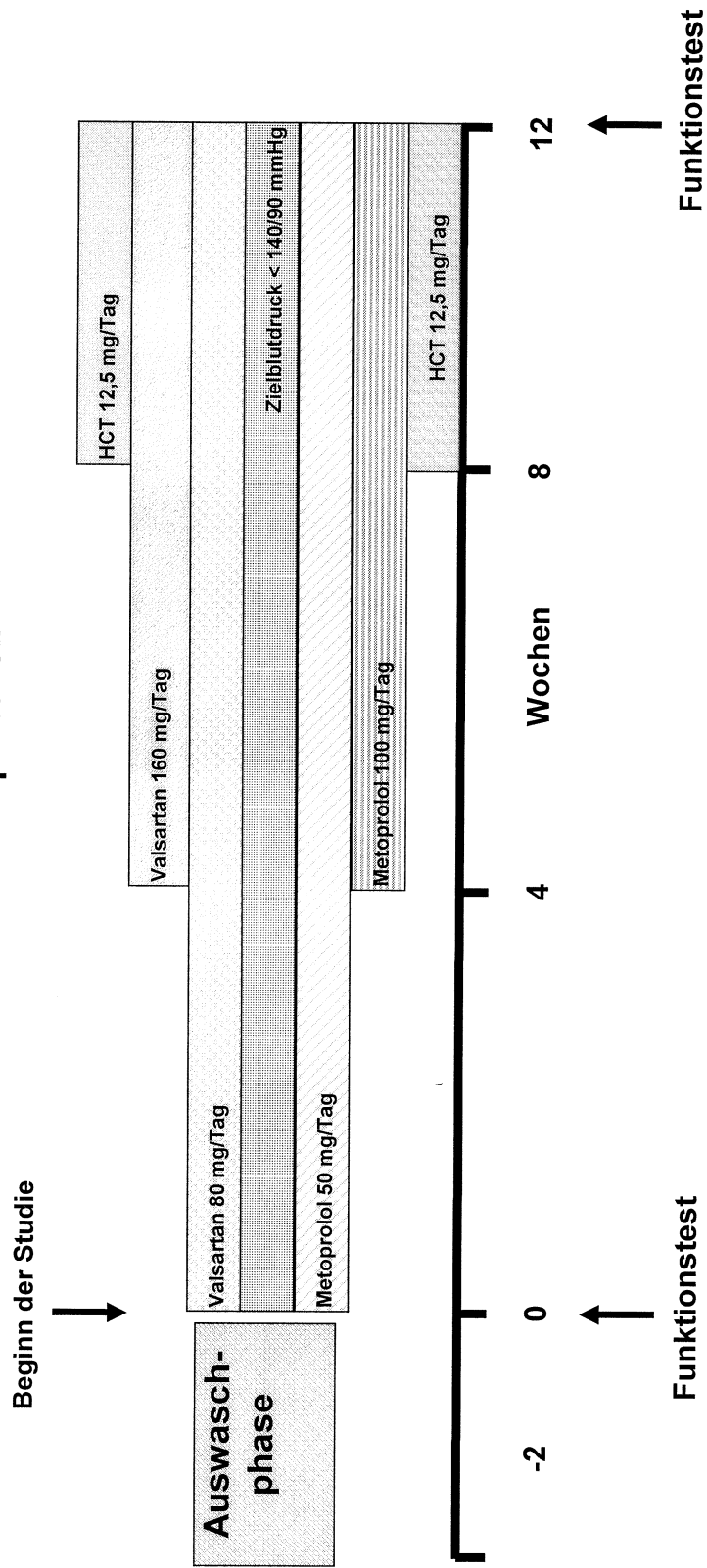
Als Hypertonie wurden Blutdruckwerte von diastolisch 90 mmHg oder darüber definiert. Patienten mit einem diastolischen Wert über 110 mmHg wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Die Blutdruckmessung erfolgte sphygmomanometrisch nach Riva-Rocci. Dazu wurde die Blutdruckmanschette dem jeweiligen Oberarmumfang entsprechend angepasst. Die Messungen erfolgten morgens zwischen 8 Uhr und 10 Uhr im Sitzen nach einer Entspannungsphase von mindesten zehn Minuten. 68 Hypertoniker ( 37 männliche und 31 weibliche Probanden ) mit einem Durchschnittsalter von  $46 \pm 6$  Lebensjahren wurden schließlich in die randomierte Studie eingeschlossen. Da einige Patienten bereits mit Antihypertensiva vorbehandelt waren, wurde die antihypertensive Therapie für mindestens zwei



Wochen abgesetzt. Nach dieser zweiwöchigen Auswaschphase wurde den Patienten 80 mg Valsartan oder 50 mg Metoprolol verabreicht. Das Behandlungsprotokoll ist in Abbildung 2 auf Seite 47 dargestellt. Wurde nach einer vierwöchigen Therapie keine ausreichende Blutdrucksenkung erzielt, erfolgte eine Verdoppelung der jeweiligen Medikamentengabe. Wurde dann nach weiteren vier Wochen der Zielblutdruck von weniger als 140/ 90 mmHg nicht erreicht, erhielten die Probanden zusätzlich 12,5 mg Hydrochlorothiazid ( HCT ) pro Tag. Die Untersuchung klinischer Parameter und der Gefäßwandeigenschaften wurde nach der zweiwöchigen Auswaschphase und nach dreimonatiger Therapie mit Valsartan und Metoprolol ermittelt.

Abb. 2

### Studienprotokoll



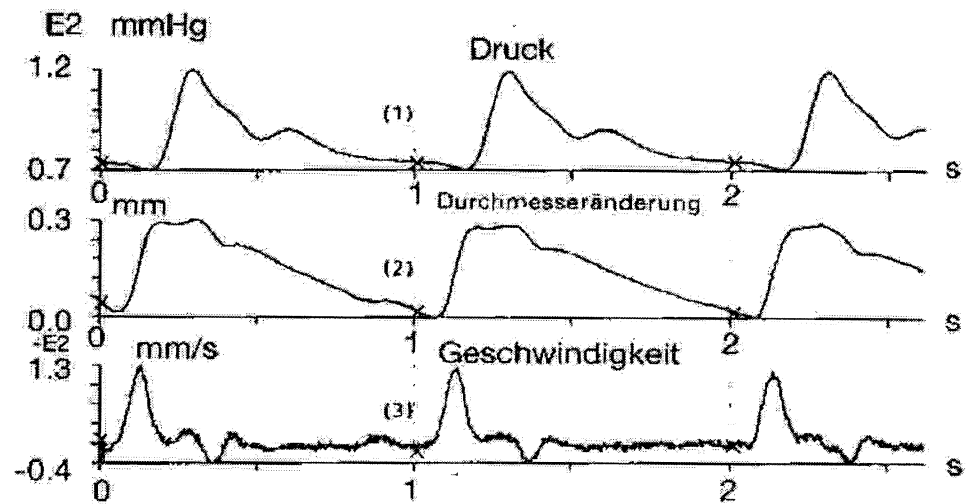
## 10.2 Methodik

### **Bestimmung der mechanischen Gefäßwandeigenschaften großer Arterien**

Mit Hilfe der Compliance, die als Quotient aus Volumen und Druckänderung innerhalb der Arterie definiert ist, kann die Elastizität des arteriellen Systems definiert werden. Als ein indirekter Parameter der Gefäßwandelastizität kann die Pulswellengeschwindigkeit bestimmt werden. Durch neuere mehrkanalige, gepulste Doppler-Systeme kann auch die systolisch-diastolische Gefäßwandbewegung großer Arterien registriert und aus der Beziehung zwischen Druckmessänderung und Blutdruckamplitude die lokale Gefäßwandelastizität ermittelt werden [ Barenbrock et. al., 2002 ]

( Abbildung 3, Seite 49 ).

Abbildung 3



Zeitabhängige Registrierung von Blutdruck [ 1 ] (mmHg), Gefäßdurchmesseränderung [ 2 ] ( $\mu\text{m}$ ) und Geschwindigkeit der Gefäßwandbewegung [ 3 ] (mm/s) der A. carotis communis.

Die Bestimmung der arteriellen Distensibilität erfolgt durch Doppleranalyse der pulssynchronen Gefäßwandbewegungen. Dazu wird das Gefäß im M-Mode dargestellt.

Aus dem RF-Signal des M-Mode-Echos wird in einem Computer eine Doppler-Analyse innerhalb von Datenfenstern durchgeführt, die sich im Bereich der vorderen und hinteren Gefäßwand befinden. Im Gegensatz zur konventionellen Dopplersonographie wird das Dopplersignal der Gefäßwand verarbeitet. Die Geschwindigkeit der Gefäßwandbewegung ist im Vergleich zur Blutströmungsgeschwindigkeit relativ langsam, so dass eine niedrigere Repetitionsfrequenz verwendet werden muss. Die

Gefäßwandbewegung kann als zeitabhängige Kurve aufgezeichnet werden. Neben dem enddiastolischen Gefäßdurchmesser wird die Durchmesseränderung bestimmt, die sich aus der Differenz von maximalem systolischen Gefäßdurchmesser und enddiastolischen Gefäßdurchmesser ergibt. Parallel zur Registrierung der Gefäßwandbewegung wird der Blutdruck aufgezeichnet. Verwendet werden kann die Finger-Lichtplethysmographie, alternativ kann der Blutdruck durch eine automatische, oszillometrische Blutdruckmessung ( z.B. Dinamap ) bestimmt werden. Als wichtige Größe kann der Distensibilitätskoeffizient nach der folgenden Formel errechnet werden:

$$DC = \frac{2 \Delta d}{d \Delta p} \quad ( 10^{-3} / kPa )$$

$d$  = enddiastolischer Gefäßdurchmesser

$\Delta d$  = Gefäßdurchmesseränderung (  $\mu m$  )

$\Delta p$  = Blutdruckamplitude (  $kPa$  )

Die Untersuchung der gesamten Gefäßwandparameter ist gut reproduzierbar. In Untersuchungen (  $n = 15$  ) lag der Variationskoeffizient des enddiastolischen Gefäßdurchmessers bei 3,4 %, der relativen Gefäßdurchmesseränderung bei 7,4 % und des Distensibilitätskoeffizienten bei 10,8 % [ Barenbrock et. al., 1994 / 6 ].

### 10.2.1 Messung der Endothelfunktion

Die Untersuchung der Endothelfunktion ermöglicht, Veränderungen der Gefäßwandfunktion zu erfassen und das kardiovaskuläre Risiko eines Patienten bei verschiedenen Erkrankungen abzuschätzen.

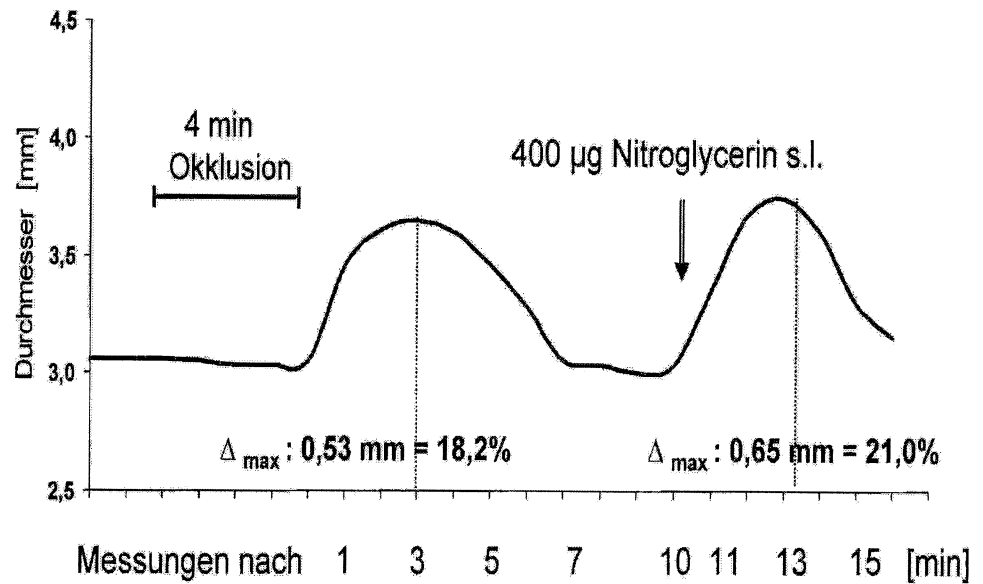
Als ein Parameter der Endothelfunktion kann die flussabhängige Vasodilatation bestimmt werden. Sie ist durch moderne Ultraschallverfahren nicht-invasiv messbar und wurde standardisiert nach dem folgenden Protokoll gemessen .

Der Blutdruck der rechten Arteria brachialis wurde nach einer fünfzehnminütigen Ruhepause in entspannter liegender Körperposition mittels eines automatischen Sphygomanometers ( Criton Dinamap Model 1.846 SX, Tampa, USA ) gemessen. Anschließend wurde die Arteria brachialis des rechten Armes 2 – 6 cm oberhalb des Ellenbogengelenkes mittels eines 7,5 MHz Linearscanners, der an einem Toshiba Sonolayer aSS-270 A ( Toshiba, Deutschland ) angeschlossen ist, im Longitudialschnitt im B- und M-Mode dargestellt. Der Gefäßdurchmesser wurde mittels eines gepulsten Dopplersystems bestimmt.

Niederfrequente Dopplersignale, die ihren Ursprung im Probenvolumen an der vorderen und hinteren Gefäßwand haben, wurden verarbeitet. Die Lagen der Probenvolumina wurden entsprechend der Wandverschiebung laufend angepasst. Durch EKG-Triggerung wurde der enddiastolische Durchmesser der Arteria brachialis gemessen. Nach zwei Ausgangsmessungen des

enddiastolischen Durchmessers der Arteria brachialis wurde anschließend eine Blutdruckmanschette am proximalen Unterarm vier Minuten lang auf 300 mmHg aufgepumpt, so dass der Blutfluss zur Arteria brachialis unterbrochen wurde. Während der letzten Minute der Stauung und in definierten Zeitabständen von 1, 3, 5, 7 und 10 Minuten nach Lösen der Blutdruckmanschette erfolgten weitere Messungen des enddiastolischen Durchmessers der Arteria brachialis. Der Blutfluss wurde zu Beginn und während der ersten 15 Sekunden der reaktiven Hyperämie mittels gepulsten Doppler gemessen. 11 Minuten nach Ablassen der Luft aus der Manschette wurden 400 µg Glycerintrinitrat appliziert und nach 1, 3 und 5 Minuten weitere Messungen an der Arteria brachialis durchgeführt. Die flussvermittelte Gefäßerweiterung wurde als maximale absolute und relative Zunahme des enddiastolischen Durchmessers der Arteria brachialis während der reaktiven Hyperämie berechnet. Die Zunahme des Gefäßdurchmessers resultiert aus einer Vasodilatation des Gefäßes aufgrund einer Vergrößerung des Blutflusses und einer scherkraftvermittelten NO-Freisetzung. Die durch Glycerintrinitrat vermittelte endothelunabhängige Vasodilatation wird entsprechend als maximale und relative Zunahme des enddiastolischen Durchmessers der Arteria brachialis nach sublingualer Gabe von Glycerintrinitrat berechnet (Abbildung 4, Seite 53 ).

**Abbildung 4:**  
**Flussabhängige Vasodilatation und Dilatation nach**  
**Nitroglycerin bei einer gesunden Kontrollperson**

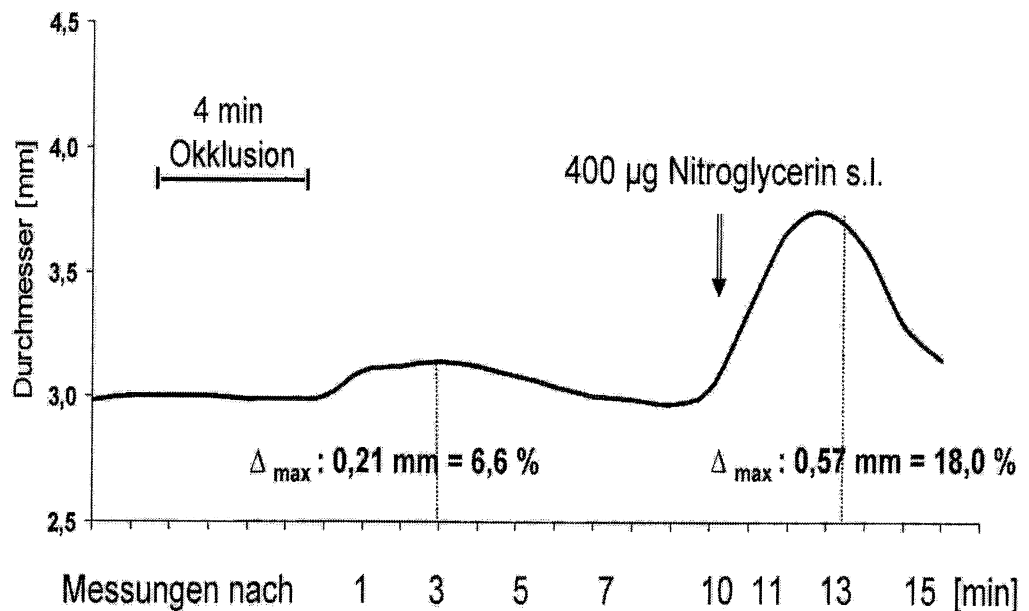


In Abbildung 4 ist die flussabhängige Vasodilatation und die Dilatation nach Gabe von Nitroglycerin bei einer gesunden Person dargestellt.

Nach einer vierminütigen Okklusion beträgt die Zunahme des enddiastolischen Gefäßdurchmessers 0,53 mm oder relativ 18,2 %. Der Anstieg ist vergleichbar mit der nitroinduzierten Vasodilatation, die 0,65 mm oder relativ 21,0 % beträgt.



**Abbildung 5:**  
**Flussabhängige Vasodilatation und Dilatation nach Nitroglycerin bei einer Patientin mit gestörter Endothelfunktion**



In Abbildung 5 ist die flussabhängige Vasodilatation und die Dilatation des Gefäßdurchmessers nach Gabe von Nitroglycerin bei einer Patientin mit gestörter Endothelfunktion bei Niereninsuffizienz dargestellt.

Die Zunahme des Gefäßdurchmessers nach vierminütiger Okklusion beträgt 0,21 mm oder relativ 6,6 % und vergrößert sich nach Applikation von 400µg Nitroglycerin auf 0,57 mm oder relativ 18%.

Man erkennt in diesem Beispiel, dass die flussabhängige Vasodilatation deutlich vermindert ist. Durch Nitroglyceringabe lässt sich dagegen ein regelrechter Anstieg des enddiastolischen Gefäßdurchmessers beobachten.

### 10.2.2. Cold-Pressure-Test

Zur Beurteilung des Einflusses des Sympathicus auf die Gefäßwandeigenschaften der Arteria carotis unter Valsartan und Metoprolol wurde ein Cold-Pressure-Test durchgeführt. Hierzu wurde die rechte Hand für zwei Minuten in Eiswasser getaucht. Unmittelbar nach diesem Stresstest wurde dann die Distensibilität der Arteria carotis gemessen ( siehe Tabelle 11.3, Seite 60 ).

# 11. Ergebnisse

**Tabelle 11.1**

## Patientencharakteristika

In der Tabelle 11.1 sind die klinischen und laborchemischen Parameter der mit Metoprolol ( Met / n = 33) und mit Valsartan ( Val / n = 35) behandelten Patienten vor Beginn der Studie dargestellt.

	Valsartan (n=35)	Metoprolol (n=33)	p
Alter (Jahre)	45.4±5	46.2±6	n.s.
Body mass index ( kg / m <sup>2</sup> )	29.0±5	28.2±5	n.s.
Geschlecht (männl./weibl.)	18/17	19/14	n.s.
Hypertoniedauer in Monaten	31±32	33±34	n.s.
vorherige antihypertensive Medikation: ACE-Hemmer	2	2	n.s.
vorherige antihypertensive Medikation: Calciumantag.	1	1	n.s.
vorherige antihypertensive Medikation: β-Blocker	3	6	n.s.
vorherige antihypertensive Medikation: Diuretika	2	1	n.s.
Systolischer Blutdruck (mmHg)	149.2±13.2	152.9±16.7	n.s.
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	97.5±7.0	98.5±7.0	n.s.
Herzfrequenz (Schläge/Minute)	75.4±14.4	73.1±10.2	n.s.
Kreatinin (µmol/l)	92.1±24.4	86.8±14.2	n.s.
Cholesterin (mmol/l)	5.65±1.04	5.54±0.95	n.s.
LDL-Cholesterin (mmol/)	3.20±0.94	3.11±0.90	n.s.
Triglyceride (mmol/l)	1.72±1.01	1.61±0.94	n.s.

Die Valsartangruppe umfasste 35 Personen, davon 18 männliche und 17 weibliche Probanden. Die mit Metoprolol behandelte Gruppe umfasste 33 Personen, von den 19 männliche und 14 weibliche Probanden waren.

Das durchschnittliche Lebensalter lag bei der Valsartangruppe bei 45 Lebensjahren und in der Metoprololgruppe bei 46 Jahren. Der Body-mass-Index war in der Valsartangruppe und in der Metoprololgruppe nahezu indentisch.

Die durchschnittliche Hypertoniedauer betrug in der Valsartangruppe 31 Monate. Acht Probanden waren in dieser zurückliegenden Zeit antihypertensiv behandelt worden. Zwei Personen hatten einen ACE-Hemmer erhalten, eine Person einen Ca-Antagonisten, drei Personen hatten einen Betablocker bekommen und zwei Personen waren mit einem Diuretikum vorbehandelt worden.

In der Metoprololgruppe betrug die durchschnittliche Hypertoniedauer 33 Monate. Zehn dieser Personen waren in der Vergangenheit medikamentös antihypertensiv behandelt worden. Davon wurden zwei Personen mit einem ACE-Hemmer, eine Person mit einem Calciumantagonisten, sechs Personen mit einem anderen Betablocker und eine Person diuretisch behandelt.

Der Blutdruck betrug in der Valsartangruppe im Mittel 149 / 97 mmHg bei einem durchschnittlichen Puls von 75 Schlägen pro Minute. In der Metoprololgruppe betrug die Werte im Schnitt 152 / 98 mmHg, die Pulsfrequenz lag im Mittel bei 73 Schlägen pro Minute.

Die Stoffwechselfparameter für beide Gruppen zeigten statistisch keine signifikanten Unterschiede:

Das Kreatinin lag in der Valsartangruppe bei 92,1  $\mu\text{mol/l}$ , in der Metoprololgruppe bei 86,8  $\mu\text{mol/l}$ . Das Cholesterin zeigte in der Valsartangruppe eine Höhe von 5,65 mmol/l, während es in der Metoprololgruppe einen Wert von 5,54 mmol/l ergab. Der Triglyceridwert erreichte im Mittel in der Valsartangruppe 1,72 mmol/l und in der Metoprololgruppe 1,61 mmol/l. Die LDL-Cholesterinfraktion lag in der Valsartangruppe bei 3,20 mmol/l und in der Metoprololgruppe bei 3,11 mmol/l.

Zusammengefasst kann festgestellt werden, dass als Ergebnis der erfolgten Randomisierung die klinischen und laborchemischen Parameter in beiden Gruppen vor Beginn der Therapie vergleichbar waren.

**Tabelle 11.2**

**Einfluss der antihypertensiven Therapie auf Blutdruck und Gefäßparameter**

In der Tabelle 11.2 sind die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte sowie die Herzfrequenz vor und nach einer dreimonatigen Therapie mit Valsartan und Metoprolol dargestellt.

In die Auswertung sind nur die Patienten eingegangen, die nach Protokoll über die gesamte Studiendauer behandelt wurden.

	Valsartan-Ausgangswert ( Val ) (n=25)	Valsartan-nach drei Monaten (n=25)	Metoprolol-Ausgangswert ( Met ) (n=27)	Metoprolol-nach drei Monaten ( n = 27 )	Gruppenvergleich P
Systolischer Blutdruck (mmHg)	147.0±12.8	130.6±12.6 p<0,05 vor vs. nach Therapie (gepaarter t-Test)	152.5±16.8	136.4±17.6 p<0,05 vor vs. nach Therapie (gepaarter t-Test)	n.s.
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	97.7± 6.8	85.1±10.2 p<0,05 vor vs. nach Therapie (gepaarter t-Test)	99.0±5.8	86.9±8.6 p<0,05 vor vs. nach Therapie (gepaarter t-Test)	n.s.
Pulsfrequenz (Schläge/Minute)	75.0±13.3 n.s.	72.1±13.6	72.6±10.2	68.0±10.6 n.s.	n.s.

Der Blutdruck zeigte in der mit Valsartan behandelten Gruppe einen signifikanten Abfall von 147 / 97 mmHg auf 130 / 85 mmHg, während in der mit Metoprolol behandelten Gruppe der Blutdruck von 152 / 99 mmHg auf 136 / 86 mmHg abfiel.

Wie zu erwarten zeigte sich ein Abfall der Pulsfrequenz in der mit Metoprolol behandelten Gruppe, der in der mit Valsartan behandelten Gruppe geringer war.

### Tabelle 11.3

Der Einfluss auf die Gefäßwandeigenschaften ist in Tabelle 11.3 dargestellt

	Valsartan-Ausgangswert (n=25)	Valsartan nach drei Monaten (n=25)	Metoprolol-Ausgangswert (n=27)	Metoprolol nach drei Monaten (n = 27)	Gruppenvergleich  P
A. carotis Durchmesser (mm)	7.57±0.87	7.50±0.83	7.51±0.83	7.59±0.94	n.s.
A.carotis-DC vor CPT ( 10 <sup>-3</sup> / k Pa )	14.7±5.0	14.5±4.9	14.9±4.6	17.6±7.0	n.s.
A.carotis-DC nach CPT ( 10 <sup>-3</sup> / k Pa )	13.5±5.9	13.5±5.5	13.6±5.3	14.9±6.0	n.s.

Weder der gruppeninterne Vergleich vor vs. nach Therapie noch der Gruppenvergleich zeigte signifikante Unterschiede.

DC = Distensibilitätskoeffizient

CPT = Cold Pressure Test

Der Durchmesser der Arteria carotis wurde weder durch die Metoprololtherapie noch durch die Valsartantherapie signifikant beeinflusst.

Die Distensibilität der A. carotis communis zeigte nach dem dreimonatigen Zeitraum mit Valsartan keine Änderung. Im Gegensatz dazu zeigte in der mit Metoprolol behandelten Gruppe der Durchmesser einen leichten Anstieg, der jedoch im Vergleich zu der mit Valsartan behandelten Gruppe statistisch nicht signifikant verschieden war.

Die Durchmesseränderung der Arteria-brachialis Werte in der Valsartantherapiegruppe und der Metoprololtherapiegruppe nach Durchführung des Cold-pressure-Tests bestätigten diesen Trend.

**Tabelle 11.4**

Der Einfluss der Behandlung auf die Endothelfunktion bzw. auf die flussabhängige Vasodilatation ist in Tabelle 11.4 dargestellt

	Valsartan ( Val ) vor der Behandlung ( n = 25 )	nach 3 Monaten ( n = 25 )	Metoprolol ( Met ) vor der Behandlung ( n = 27 )	nach 3 Monaten ( n = 27 )
Anstieg arterieller Mitteldruck bei CPT ( mm Hg )	9.9 ± 7.9	12.2 ± 5.0	8.3 ± 7.4	12.2 ± 8.4
A.brachialis- Durchmesser (mm)	4.41 ± 0.80	4.41 ± 0.78	4.08 ± 0.61	4.06 ± 0.72
A.brachialis-DC ( 10 <sup>-3</sup> k Pa )	10.5 ± 4.1	12.5 ± 7.5	12.7 ± 6.7	13.3 ± 6.2
Mittlere flussvermittelte Gefäßerweiterung ( mm )	0.13 ± 0.48	0.26 ± 0.44 p<0,05 vor vs. nach Therapie (gepaarter t-Test)	0.17 ± 0.36	0.45 ± 0.36 p<0,05 vor vs. nach Therapie (gepaarter t-Test)
Nitroglycerin bedingte Gefäßerweiterung ( mm )	1.16 ± 0.34	0.97 ± 0.30	0.96 ± 0.26	1.01 ± 0.34
Aortale Pulswellen- geschwindigkeit ( m / sec )	10.9 ± 1.9	10.3 ± 1.5	11.0 ± 2.2	10.4 ± 1.5

DC = Distensibilitätskoeffizient

CPT = Cold Pressure Test



Weder in der mit Valsartan behandelten Gruppe noch in der mit Metoprolol behandelten Gruppe zeigte sich durch die Therapie eine signifikante Änderung des enddiastolischen Durchmessers der Arteria brachialis. Die flussabhängige Vasodilatation stieg in beiden Gruppen: in der mit Valsartan behandelten Gruppe von 0,13 mm auf 0,26 mm und in der mit Metoprolol behandelten Gruppe von 0,17 mm auf 0,45 mm . Es zeigte sich somit tendenziell in beiden Gruppen ein Anstieg der flussabhängigen Vasodilatation. Die nitroglyzerinbedingte Gefäßerweiterung zeigte dagegen keine signifikante Änderung. Das spricht dafür, dass sich die Endothelfunktion unter der Therapie in beiden Gruppen verbessert. Diese Änderung war in beiden Gruppen signifikant, im Gruppenvergleich zwischen der mit Metoprolol und Valsartan behandelten Gruppen zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede. Die Daten sprechen dafür, dass die beiden Therapien keinen unterschiedlichen Einfluss auf die Endothelfunktion haben, sondern dass die Verbesserung der Endothelfunktion Ausdruck der Blutdrucksenkung per se ist.

Die aortale Pulswellengeschwindigkeit ist ebenfalls in Tabelle 11.4 dargestellt. Sie änderte sich im Verlauf nicht signifikant. So zeigte sich in der mit Valsartan behandelten Gruppe keine Änderung, dies war auch in der mit Metoprolol behandelten Gruppe der Fall und die Pulswellengeschwindigkeit zwischen beiden Gruppen zeigte sowohl bei Beginn der Untersuchung wie auch nach drei Monaten keinen signifikanten Unterschied.

## 12. Diskussion der Ergebnisse

Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass bei Patienten mit Hypertonie die Endothelfunktion und die Distensibilität großer Arterien wesentlich gestört ist. Diese Veränderungen tragen zum hohen Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen bei.

Aufgrund der Bedeutung der Gefäßwandveränderungen für die Morbidität der Hypertonie ist es von Interesse, ob sich Gefäßwandveränderungen unter einer antihypertensiven Therapie bessern und ob diese Besserung für die Senkung des kardiovaskulären Risikos und die kardiovaskuläre Morbidität mitverantwortlich ist.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, den Einfluss einer Valsartanmedikation im Vergleich zu einer Metoprololmedikation auf die Endothelfunktion und die Distensibilität der Arteria carotis zu untersuchen.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigten keinen signifikanten Unterschied des Effektes auf die Endothelfunktion der untersuchten Gefäße bei Applikation von Metoprolol oder Valsartan.

Die Verbesserung der Endothelfunktion unter der antihypertensiven Therapie in beiden Gruppen war nicht verschieden und lässt sich mit der Blutdrucksenkung selbst erklären.

Im Gegensatz zu unseren Daten weisen Untersuchungen anderer Autoren auf eine deutliche Verbesserung der Endothelfunktion kleiner und großer Arterien unter einer Valsartanmedikation hin.

Diese Daten ließen die Hypothese zu, dass die nachteiligen, vasokonstriktorisches Angiotensin-II-Effekte auf die Endothelfunktion durch die Therapie reduziert werden können. Die Medikation mit Valsartan könnte so zur Vorbeugung der Atherogenese und der Plaqueinstabilität in den Gefäßen beitragen [ Schiffrin et. al., 2002 / Seeger et .al., 2001 ].

Auch Park et. al. konnten in einer Studie zeigen, dass AT-1-Rezeptorantagonisten durch eine Zunahme der Gefäßwandelastizität die Endothelfunktion in kleinen Arterien verbessern können. Hier war allerdings Losartan und nicht Valsartan verwendet worden, außerdem könnte dieser Unterschied im Vergleich zu unserer Untersuchung teilweise durch unterschiedliche Effekte in unterschiedlichen Gefäßregionen zu erklären sein [ Park et. al., 2000 ].

In einer weiteren Kurzzeitstudie konnte der Nachweis einer Zunahme der endothelabhängigen Vasodilatation für eine Medikation mit Irbesartan bestätigt werden [ von zur Mühlen et. al., 2001 ].

In unserer Studie zeigte die flussabhängige Vasodilatation als ein Parameter der Endothelfunktion in der mit Valsartan behandelten Gruppe keinen signifikanten Unterschied zu der in der Gruppe mit Metoprolol behandelten Patienten. Es waren in beiden Gruppen Effekte im Sinne einer Verbesserung der Endothelfunktion der Arteria brachialis gemessen als flussvermittelte Vasodilatation festzustellen. Sie waren aber für beide gleich und wurden auf die Blutdrucksenkung per se zurückgeführt.

Die Ergebnisse unserer Studie stehen in Übereinstimmung mit dem von Klingbeil et. al. ermittelten Daten. Nach einer sechswöchigen Valsartanbehandlung im Vergleich zu Placebo und HCT stellten sie keine positiven Effekte auf die Endothelfunktion fest. Allerdings beobachteten sie eine Zunahme der NO – Produktion und Freisetzung, die von einer Verbesserung der Vasokonstriktion als Reaktion auf eine intraarterielle Infusion von NG – Monomethyl – L – Arginin begleitet war. Dieser Effekt war unabhängig vom Blutdruckverhalten [ Klingbeil et. al., 2003 / Kosch et. al., 2005 ].

Auch Anderson et. al. konnten in ihrer Studie keine Verbesserung der flussvermittelten Vasodilatation in der Arteria brachialis durch eine Therapie mit Valsartan feststellen [ Anderson et. al., 2000 ].

Eine Erklärung der Diskrepanz der Ergebnisse zwischen Studien anderer Autoren und unserer Studie könnte in der Medikamentenwirksamkeit in verschiedenen untersuchten Gefäßregionen liegen. Während ACE-Hemmer zu einer endothelabhängigen Gefäßerweiterung in den Herzkranzarterien und den Nierenarterien führen, ist derselbe Effekt in der Arteria brachialis bei hypertensiven Patienten nicht gesichert [ Antony et. al., 1996 / Taddei et. al., 1998 / Kiowski et. al., 1996 ].

Dieselbe Situation scheint für AT-1-Rezeptorantagonisten zuzutreffen. Allerdings wurde bisher lediglich eine in-vitro-Studie veröffentlicht, in der nachgewiesen wurde, dass AT-1-Rezeptorantagonisten im Vergleich zu Betablockern die endothelabhängige Vasodilatation von Biopsien kleiner

Blutgefäße in der Glutäalmuskulatur verbesserten [ Schiffrin et. al., 2000 ].

Es ist vorstellbar, dass günstige Effekte der AT-1-Rezeptorantagonisten auf die Gefäßwandfunktion von der jeweiligen untersuchten Gefäßregion der Probanden abhängen. Eine dreimonatige Therapie mit Valsartan führte in unserer Studie nicht zu einer signifikant unterschiedlichen Beeinflussung der elastischen Gefäßwandeigenschaften im Vergleich zu mit Metoprolol behandelten Patienten.

Auch nach einer Sympathikusstimulation mittels des Cold-pressure-Tests wurden keine Unterschiede der Distensibilität der Arteria carotis communis und der Arteria brachialis bei mit Valsartan und Metoprolol behandelten Patienten festgestellt. Der Cold-pressure-Test ermittelt durch Sympathikusstimulation die Reagibilität der Gefäßwandfunktion großer Arterien ( vgl. Seite 60 ). In der vorliegenden Untersuchung wurde deshalb der Einfluss einer Sympathikusstimulation auf die Distensibilität unter einer Therapie mit Valsartan im Vergleich zu Metoprolol untersucht. Die Distensibilität der Arteria carotis zeigte in der mit Valsartan behandelten Probandengruppe auch nach einer dreimonatigen Therapie keine Änderung.

Im Vergleich dazu ließ sich in der mit Metoprolol behandelten Gruppe ein leichter , aber nicht signifikanter Anstieg des Durchmessers nach drei Monaten Behandlung registrieren. Dass sich in unserer Studie mittels des Cold-pressure-Tests kein unterschiedlicher Effekt der Therapien nachweisen ließ, spricht dafür, dass die Sympathikus – induzierten Veränderungen der Gefäßwandeigenschaften weder durch eine Therapie mit

Valsartan noch durch eine Therapie mit Metoprolol modifiziert werden. Dieser fehlende Effekt ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass der Zeitraum der Untersuchung zu kurz war oder die Probanden keine gravierenden Gefäßwandveränderungen aufwiesen ( vgl. Tabelle 11.4, Seite 61 ).

Die Behandlung mit Valsartan führte im Vergleich zu der Behandlung mit Metoprolol zu keiner Änderung der Distensibilität sowohl der muskulären Arteria brachialis als auch der elastischen Arteria carotis.

Auch der endodiastolische Durchmesser der Arteria brachialis änderte sich nicht, weder unter einer Valsartanmedikation noch unter der Metoprololmedikation ( vgl. Tabelle 11.4, Seite 61 ).

Studien von Rehmann et .al., Nakamura et. al. und auch von Takami et. al. zeigen, dass unter einer Valsartanmedikation die Pulswellengeschwindigkeit unabhängig von der Blutdrucksenkung reduziert wurde [ Rehman et. al., 2002 / Nakamura et. al., 2005 / Takami et. al., 2003 ].

Demgegenüber konnte in unserer Studie kein derartiger Effekt nachgewiesen werden.

Eine Reihe von Ursachen können den fehlenden Effekt des AT-1-Rezeptorantagonisten Valsartan auf die Gefäßwandfunktion in unserer Studie erklären.

Bei den Patienten in unserer Untersuchung handelt es sich um ein relativ gering risikobehaftetes Patientenkollektiv. Die Patienten waren relativ jung ( vgl. Tabelle 11.1, Seite 56 ) und hatten nur gering ausgeprägte pathologische Gefäßwandveränderungen, so

dass aufgrund dieser fehlenden Gefäßwandalterationen möglicherweise unter der Therapie nur geringe Effekte auftraten.

Erhöhte Cholesterinwerte stellen ein wichtigen Faktor in der Entwicklung von Strukturveränderungen und funktionellen Störungen der Gefäßwand dar. In der vorliegenden Studie hatten die Probanden weitgehend normale Cholesterinwerte.

Im Gegensatz dazu zeigen die Ergebnisse der Langzeitstudien von Schiffrin et. al. und Prasad et. al. mit dem AT-1-Blocker Losartan bei Patienten mit Gefäßwandveränderungen durch Atherosklerose und Hypercholesterinämie eine Verbesserung der endothelabhängigen Vasodilatation [ Schiffrin et. al., 2000 / Prasad et. al., 2000 ].

Abgesehen von der chronischen Blutdruckerhöhung waren bei unseren Probanden insgesamt nur relativ wenige kardiovaskuläre Risikofaktoren vorhanden. Möglicherweise wäre ein positiver Effekt auf die Gefäßwandfunktion bei bereits langfristig bestehender Hypertonie mit ausgeprägten Strukturveränderungen von arteriellen Gefäßen eher nachweisbar.

Die Behandlungsdauer über einen Zeitraum von lediglich zwölf Wochen stellt ebenfalls eine Limitation der Studie dar und könnte zu kurz gewesen sein, um bereits eindeutige Verbesserungen der Gefäßwandfunktion nachweisen zu können. In anderen Studien mit Candesartan und Losartan, die sich über einen zwölfmonatigen Zeitraum erstreckten, konnte eine Verbesserung der Acetylcholin bedingten Vasodilatation festgestellt werden

[ Ghiadoni et. al., 2000 / Schiffrin et. al., 2000 ].

Eine weitere mögliche Limitation der vorliegenden Studie könnte in der eher niedrigen Tagesdosis von lediglich 80 mg Valsartan gelegen haben. Diese Dosierung könnte zu gering gewesen sein, um etwaige Verbesserungen der Gefäßwandfunktion nach einer dreimonatigen Medikationsphase feststellen zu können. In anderen, vergleichbaren Studien waren Dosierungen zwischen 160 und 320 mg Valsartan verabreicht worden und hatten zu einer nachhaltigen Blutdrucksenkung und Nachlastsenkung geführt [ Pfeffer et. al., 2003 ].

Zusammengefasst zeigen die Daten der vorliegenden Studie, dass eine kurzzeitige Behandlung mit dem AT-1-Rezeptorantagonisten Valsartan im Vergleich zum Betablocker Metoprolol eine vergleichbare Blutdrucksenkung bewirkt und einen ebenfalls vergleichbaren Effekt auf die Gefäßwandfunktion großer Arterien bei jungen Probanden mit milder, essentieller Hypertonie besitzt.



## 13. Literaturnachweis

- [ 1 ] Agata J, Nagahara D, Kinoshita S, Takagawa Y, Moniwa N, Yosida D, Ura N, Shimamoto K:  
**Angiotensin-II receptor blocker prevents increased arterial stiffness in patients with essential hypertension**  
Circ. J. 2004; 68 ( 12 ) : 1194 – 1198
- [ 2 ] Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F:  
**Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin-II-antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilatation in patients with coronary disease ( BANFF Study )**  
J Am Coll Cardiol 2000; 35: 60 – 66
- [ 3 ] Antony I, Lerebours G, Nitenberg A:  
**Angiotensin-converting enzyme inhibition restores flow-dependent and cold pressure test induced dilations in coronary arteries of hypertensive patients**  
Circulation 1996; 94: 3115 - 3122
- [ 4 ] Barenbrock M, Spieker C, Laske V, Baumgart P, Rahn K-H, Zideck W:  
**Einfluss der Hämodialyse auf die lokale Gefäßwandelastizität der Arteria carotis communis**  
Perfusion 10 / 92 / 5. Jahrgang, 1992: 307 - 310
- [ 5 ] Barenbrock M, Spieker C, Welling U, Hoeks APG, Zidek W, Rahn K.-H:  
**Einfluss der antihypertensiven Therapie mit Lisinopril und mit Metoprolol auf die arterielle Compliance essentieller Hypertoniker**  
Nieren- und Hochdruckkrankheiten Jahrgang 23, Nr. 4 / 1994; 185 – 187
- [ 6 ] Barenbrock M, Spieker C, Laske V, Heidenreich St, Hohage H, Bachmann J, Hoeks APG, Rahn K.-H:  
**Studies of the vessel wall in hemodialysis patients**  
Kidney Int. 45, 1994; 1397 - 1400

- [ 7 ] Barenbrock M, Spieker C, Suwalek B, Witta J, Zidek W, Rahn K.-H.:  
**Strukturelle und funktionelle Veränderungen der großen Arterien bei Patienten mit arterieller Hypertonie**  
Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Jahrgang 24,  
Nr. 11 / 1995; 621 - 624
- [ 8 ] Barenbrock M, Hausberg M, Kosch M, Kisters K, Rahn K.- H.:  
**Beziehung zwischen Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel und flussvermittelter Gefäßerweiterung der A. brachialis bei Patienten nach Nierentransplantation**  
Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Jahrgang 27,  
Nr. 12 / 1998; 515 – 521
- [ 9 ] Barenbrock M, Kosch M, Jöster E, Kisters K, Rahn K.-H., Hausberg M:  
**Einfluss der gestörten Windkesselfunktion des arteriellen Systems auf die kardiovaskuläre Morbidität von Patienten nach Nierentransplantation**  
Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Jahrgang 31,  
Nr. 12 / 2002; 553 – 560
- [10] Baruch L, Glazer R D, Aknay N, Vanhaecke J, Heywood J T, Anand J, Krum H, Hester A, Cohn J N,  
**Morbidity, mortality, physiological and functional parameters in elderly and non-elderly patients in the Valsartan Heart Failure trial ( VAL –HeFT )**  
Am Heart J. 2004; 148 ( 6 ) 951 -957
- [11] Bauer J H, Reams G P,  
**The angiotensin II type 1 receptor antagonists. A new Class of antihypertensive drugs:**  
Arch Intern Med 1995; 155 ( 13 ): 1361 – 1368
- [12] Berry C L, Greenwald S E:  
**Effects of hypertension on the static mechanical properties and chemical composition of the rat aorta**  
Cardiovasc Res. 1976 ; 10 ( 4 ) 437 – 451

- [13] Blacher J, Pannier B, Guerin A P, Marchais, S J, Safar M E, London G M:  
**Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease**  
J. of Hypertension 1998; 32: 570 – 574
- [14] Blacher J, London G M , Safar M E:  
**Influence of age and end-stage renal disease on the stiffness of carotid wall material in hypertension**  
J. of Hypertension 1999; 17, 237 – 244
- [15] Calver A, Collier J, Vallance P:  
**Inhibition and stimulation of nitric oxide synthesis in the human forearm arterial bed of patients with insulin-dependent diabetes**  
J Clin Invest 1992; 90: 2548 – 2554
- [16] Celermajer D S, Sorensen K E, Googh V M:  
Spiegelhalter, D. J.; Miller, O. I.; Sullivan, I. D.; Deanfield, J. E.:  
**Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis**  
Lancet 340 ( 8828 ) 1992; 1111 - 1115
- [17] Celermajer D S, Sorensen K E, Georgakopoulos D, Bull C , Thomas O, Robinson J:  
**Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilatation in healthy young adults**  
Circulation 1993; 88: 2149 -2155
- [18] Celermajer D S, Adams M R, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A, Deanfield J:  
**Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults**  
New England Journal 1996; 150 -154
- [19] Chowienczyk P J, Cockcroft J R, Ritter J M:  
**Differential inhibition by monomethyl-L-arginine of vasodilator effects of atetylcholin and methacholine in human forearm vasculature**  
British Journal Pharmacol 1993; 110: 736 -738

- [20] Cohn J N, Tognoni G:  
**A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure**  
N England J Med 345, 2001; 1667 - 1675
- [21] Croom K E, Keating G M :  
**Valsartan: a review of its use in patients with heart failure and / or left ventricular systolic dysfunction after myocardial infarction**  
Am J Cardiovasc Drugs 2004; 4 ( 6 ) 395 – 404
- [22] Danchin N, Angioi M, Preiss J P, Jacquemin L, Houriez P :  
**Betablocker therapy in acute myocardial infarction**  
Arch Mal Coeur Vaiss. 1998; 91 Spec No 2: 43 – 47
- [23] Darne B, Girerd X, Safar M E; Cambien F, Guize L:  
**Pulsatile versus steady component of blood pressure, a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality**  
Hypertension 13, 1989; 392 - 400
- [24] Deacon S P, Barnett D :  
**Comparison of atenolol and propranolol during insulin-induced hypoglycaemia**  
Br Med J 2, 1966; 272 - 273
- [25] Dobrin P B :  
**Mechanical properties in arteries**  
Physiol. Review 58 ( 2 ), 1978; 397 - 460
- [26] Engelmeier R S, O'Connell J B, Walsh R, Rad N, Scanton P J, Gunnar R M :  
**Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial**  
Circulation 72, 1985; 536 - 546
- [27] Fisher M L, Gottlieb S S, Plotnik G D, Greenberg N L, Patten R D, Bennett S K, Hamilton B P:  
**Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: a randomized trial**  
Am Coll Cardiol. 1994; 15, 23 ( 4 ) 943 – 950

- [28] Flesch M, Schiffer F, Zolk O, Pinto Y, Stasch J P, Knorr A, Ettlbruck S, Böhm M :  
**Angiotensin receptor antagonism and angiotensin converting enzyme inhibition improve diastolic dysfunction and Ca-ATPase expression in the sarcoplasmic reticulum in hypertensive cardiomyopathy**  
J. of Hypertension 15, 1997; 1001 - 1009
- [29] Ghiadoni L, Virdis A, Magagna A, Taddei S, Salvetti A:  
**Effect of the angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension**  
Hypertension 2000; 35: 501 - 506
- [30] Gilbert M, Anderson J L, Deitchman D, Yanowitz F G, O'Connell J B, Renlund D G, Bartholomew M, Mealey P C, Larrabee P, Bristow M R :  
**Long term betablocker-vasodilatory therapy improves cardiac function in idiopathic dilated cardiomyopathy: A double-blind, randomized study of bucindolol versus placebo**  
Am. J. Med. 88, 1990; 223 - 229
- [31] Girerd X, Brunel P, Laurent S, Pannier B, Isnard R, Safar M :  
**Effects of beta-blockers on hemodynamics of the forearm after tobacco-stimulation**  
Arch Mal Coeur Vaiss. 1988; 81 Spec. No.: 133 – 136
- [32] Hausberg M, Kisters K, Kosch M, Barenbrock M :  
**Gefäßveränderungen bei Niereninsuffizienz**  
Medizinische Klinik ( Nr. 5 ) 2000; 95, 279 – 285
- [33] de las Heras N, Aragoncillo P, Maeso R, Vazquez-Perez S, Navarro-Cid J, De Gasparo M, Mann J, Ruilope L, Cachofeiro V, Lahera L:  
**AT-1-Receptor antagonism reduces endothelial dysfunction and intimal thickening in atherosclerotic rabbits**  
Scientific Contributions 1999; 1 - 13

- [34] Holtzmann E, Rosenthal T, Goldbourt U, Segal P:  
**Do betablockers alter lipids and what are the consequences ?**  
 J. Cardiovasc Pharmacol. 1987; 10 Suppl 2: 86 – 92;  
 discussion 93
- [35] Kasiske B L, Guijarro Z A, Massy M R,  
 Wiederkehr J Ma :  
**Cardiovascular disease after renal transplantation**  
 J. Am. Soc. Nephrol. 7, 1996; 158 - 165
- [36] Kim J W, Park C G, Hong S G, Park S M,  
 Rha S W, Seo H S, Oh D J, Rho Y . M:  
**Acute and chronic effects of cigarette smoking on arterial stiffness**  
 Blood Press 2005; 14: 80 – 85
- [37] Kiowski W, Lindner L, Nuesch R, Martina B:  
**Effect of cilazapril on vascular structure and function in essential hypertension**  
 Hypertension 1996; 27: 371 - 376
- [38] Klingbeil A U, John S, Schneider M P, Jacobi J,  
 Handrock R, Schmieder R E:  
**Effect of AT-1-Receptor blockade on endothelial function in essential hypertension**  
 Am J Hypertens. 2003; 16 ( 2 ): 123 -128
- [39] Kosch M, Barenbrock M, Holland V, Handrock R,  
 Rahn K-H, Hausberg M:  
**Einfluss einer Therapie mittels Valsartan vs. Metoprolol auf die funktionellen Gefäßwandeigenschaften bei Patienten mit arterieller Hypertonie**  
 110. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden April 2004, Medizinische Klinik 2004;  
 99 - 125
- [40] Lartaud-Idjonadiene I, Lompre A M, Kieffer P,  
 Colas T, Atkinson J:  
**Cardiac consequences of prolonged exposure to an Isolated increase in aortic stiffness**  
 Hypertension 1999; 34; 63 – 69

- [41] Levenson J, Le Quan Sang K H, Devynck M A, Gitel R, Simon A:  
**The role of antihypertensive drugs in counteracting adverse influence on large arteries**  
Am Heart J, 114, 1987; 992 - 997
- [42] Lindop G M, Lever A F:  
**Anatomy of the renin-angiotensin system in the normal and pathological kidney**  
Histopathology 1986; 10: 335 – 362
- [43] London GM:  
**Increased arterial stiffness in end-stage renal failure: why is it of interest to the clinical nephrologist.** Nephrol. Dial. Transplant. 9, 1994; 1709 - 1712
- [44] London G M, Drueke T B:  
**Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure**  
Kidney Int. 5, 1997; 1678 - 1695
- [45] London G M, Sylvain S J, Safar M E, Genest A F, Guerin A P, Metivier F, Chedid K, London A M:  
**Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure**  
Kidney Int. 37, 1991; 137 - 142
- [46] Lüscher T F, Boulanger C M, Dohi Y, Yang Z H:  
**Endothelium derived contracting factors**  
Hypertension 19, 1992; 117 - 130
- [47] Marchais S J, Guerin A P, Pannier B M, Levy B, Safar M E, London G M:  
**Wave reflections and cardiac hypertrophy in chronic urämia**  
Hypertension 22, 1993; 876 - 883
- [48] Matucci-Cerinic M, Pietrini U, Marabini S:  
**Local venomotor response to intravenous infusion of substance P and glyceryltrinitrate in systemic sclerosis**  
Clin. Exp. Rheumatol 8; 1990; 561 - 565

- [49] Mengden T, Douven C, Vetter H, Düsing R:  
**Evidence for structural alterations in resistance arteries of patients with severe congestive heart failure**  
J Vasc. Res. 1999; 36 ( 3 ) : 229 - 234
- [50] Minushkina L O, Sidorenko B A:  
**Metoprolol in the treatment of essential hypertension**  
Kardiologiia 2003; 43 ( 11 ) 102 – 105
- [51] Munakata M, Nagasaki A, Nunokawa T, Sakuma T, Kato H, Yoshinaga K, Toyota T:  
**Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients**  
Am J Hypertens 2004; 17 ( 11 Pt 1 ): 1050 – 1055
- [52] von zur Mühlen B, Kahan T, Hagg A:  
**Treatment with irbesartan or atenolol improves endothelial function in essential hypertension**  
J. of Hypertension 2001; 19: 1813 – 1818
- [53] Nakamura T, Fujii S, Hoshino J, Saito Y, Mizuno H, Kurabayashi M:  
**Selective angiotensin receptor antagonism with valsartan decreases arterial stiffness independently of blood pressure lowering in hypertensive patients**  
Hypertens Res. 2005; 28 ( 12 ): 937 – 943
- [54] Ohtsuka S, Kakihana M, Watanabe H, Sugishita Y:  
**Chronically decreased aortic distensibility causes deterioration of coronary perfusion during increased left ventricular contraction**  
J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1406 – 1414
- [55] O'Rourke M:  
**Mechanical principles in arterial disease**  
Hypertension 26, 1995; 2 - 9
- [56] Parfrey P S, Harnett J D, Griffith S M, Taylor R, Hand J, King A:  
**The clinical course of left ventricular hypertrophie in dialysis patients**



Nephron, 1990; 114 - 120

- [57] Park K C, Forman D E, Wei J Y:  
**Utility of beta-blockade treatment for older postinfarctation patients**  
Geriatr. Soc. 1995; 43 ( 7 ) 751 – 755
- [58] Park J B, Intengan H D, Schiffrin E L:  
**Reduction of resistance artery stiffness by treatment with the AT – 1- receptor antagonist losartan in essential hypertension**  
J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2000; 1: 40 - 45
- [59] Pfeffer M A, McMurray J, Leizorowicz A, Maggioni A P, Rouleau J L, van de Werf F, Henis M, Neuhart E, Gallo P, Edwards S, Sellers M A, Velazquez E, Califf R:  
**Valsartan in acute myocardial infarction trial ( VALIANT ): rationale and design**  
Am Heart J 2000; 140 ( 5 ): 727 – 750
- [60] Pfeffer M A, McMurray J J, Velazquez E J, Rouleau J L, Kober L, Maggioni A P, Solomon S D, Swedberg K, van de Werf F, White H, Leimberger J. D, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers M A, Califf R M:  
**Valsartan in acute myocardial infarction trial investigators.**  
**Valsartan, Captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both**  
N Engl J. Med. 2003; 13: 349 ( 20 ): 1893 – 1906
- [61] Prasad A, Tupas-Habib T, Schenke W H, Mincemoyer R, Panza J A, Waclawin M A, Ellahham S, Quyyumi A A:  
**Acute and chronic angiotensin – 1 – receptor antagonism reverses endothelial dysfunction in atherosclerosis**  
Circulation 2000; 101: 2349 – 2354
- [62] Puddu P, Puddu G M, Cravero E, Muscari A:  
**Different effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction**  
Acta Cardiol 2004; 59 ( 5 ) 555 – 564

- [63] Rehmann A, Rahmann A R, Rasool A H:  
**Effect of angiotensin II on pulse wave velocity in humans is mediated through angiotensin II type 1 ( AT ( 1 ) ) receptors**  
 J Hum Hypertens. 2002; 16: 261 - 266
- [64] Sachinidis A, Mengden T, Locher R, Brunner C, Vetter W:  
**Novel cellular activities for low density lipoprotein in vascular smooth muscle cells**  
 Hypertension 1990; 15: 704 -711
- [65] Safar M E, Frohlich E D:  
**The arterial system in hypertension. A prospective view.**  
 Hypertension 1995; 26 ( 1 ) 10 -14
- [66] Schachter; M.:  
**Drug-induced modification of vascular structure, effects of antihypertensive drugs**  
 Am Heart J 122 , 1991; 316 - 323
- [67] Schiffrin E L, Park J B, Intengan H D, Touyz R T:  
**Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan**  
 Circulation 2000; 101: 1653 – 1659
- [68] Schiffrin E L :  
**Beyond blood pressure: the endothelium and atherosclerotic progression**  
 Am J Hypertens. 2002; 15 ( 10 Ptz ): 115 - 122
- [69] Schimmler Wilhelm:  
**Untersuchungen zu Elastizitätsproblemen der Aorta**  
 Archiv für Kreislaufforschung, Band 47, Heft 3 – 4, 1965

- [70] Scholze J, Bönner G, Dominiak P G, Girndt J, Grote L, Held C, Hiepe F, Klaus D, Kromer E P, Kutkuhn B, Linss G, Middeke M, Motz W, Predel H G, Rascher W, Reimann H J, Schmaizl G, Schmieder R E, Schulte K L, Trenkwalder P, Wedler B, Wicklmayr M, Wirth A, Zidek W:  
**Hypertonie – Risikokonstellationen und Begleiterkrankungen**  
2. Auflage 1999; Blackwell Verlag, Berlin
- [71] Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, Einhaupl K, Diener H C, Dominiak P:  
**Acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors study group**  
**The ACCESS Study: evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors**  
Stroke 2003 ; 34 ( 7 ): 1699 – 1703
- [72] Seeger H, Lippert C, Wallwiener D, Mueck A O:  
**Valsartan and candesartan can inhibit deteriorating effects of angiotensin II on coronary endothelial function**  
J Renin Angiotensin Aldosterone System 2001; 2: 141 - 143
- [73] Sorensen K E, Celermajer D S, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge D J, Deanfield J E:  
**Impairment of endothelium-dependent dilatation is an early event in children with familial hypercholesteinaemia and is related to the lipoprotein ( a ) level**  
J Clin Invest 1994; 93: 50 – 55
- [74] Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Mattei P, Salvetti A:  
**Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelium-dependent vasodilatation in essential hypertensive patients**  
J. of Hypertension 1998; 16: 447 – 456
- [75] Takami T, Shigemasa M:  
**Efficacy of various antihypertensive agents as evaluated by indices of vascular stiffness in elderly hypertensive patients**

- [76] Tan L B, Schlosshan D, Williams S G:  
**The benefits of valsartan in the treatment of heart failure: results from ValHeFt**  
Int J Clin Pract. 2004; 58 ( 2 ) 184 -191
- [77] Thürmann P, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N:  
**Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension**  
Circulation 1998; 98: 2037 – 2042
- [78] Van Bortel L M, Kool M J, Spek J J:  
**Disparate effects of antihypertensive drugs on large artery distensibility and compliance in hypertension**  
Am J Cardiol 1995; 24, 76 ( 15 ): 46 E – 49 E
- [79] Virmani R, Avolio A P, Mergner W J:  
**Effect of aging on aortic morphology in population with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and chinese communities**  
Am J Pathol 1991; 139. 1119 – 1129
- [80] Watanabe H, Ohtsuka S, Kakihana M, Sugishita Y:  
**Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance**  
J Am Coll Cardiol. 21, 1993; 1497 - 1506
- [81] Wiener J, Loud A V, Giacomelli F, Anversa P:  
**Morphometric analysis of hypertension-induced hypertrophy of rat thoracic aorta**  
Am J Pathol 1977; 88 ( 3 ): 619 – 633
- [82] Woo K S, Robinson J T, Chook P, Adams M R, Yip G, Mai Z J:  
**Differences in the effect of cigarette smoking on the endothelial function in Chinese and White adults**  
Ann Intern Med 1997; 127: 372 – 375

- [83] Yokota Y, Nomura H, Kawai H, Tsumura Y, Takenchi Y, Kurozumi H, Takavada A, Fukuzaki H:  
**Effects of long-term beta-blockade ( metoprolol ) therapy in patients with dilated cardiomyopathy**  
Jpn. Circ. J. 1991; 55 ( 4 ) : 343 – 355
- [84] Zeiher A M, Schachinger V, Minners J:  
**Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilatator function**  
Circulation 1995; 92: 1094 – 1100
- [85] Zoelk O, Flesch M, Schnabel P, Teismann A C, Pinto Y M, van Gilst W H, Paul M, Böhm M:  
**Effects of quinapril, losartan and hydralacine on cardiac hypertrophy and beta-adrenergic neurofeector mechanism in transgenic ( m REN 2 ) 27 rats**  
Br J Pharmacol 123, 1998; 405 - 412

## 14. Danksagung

Im Besonderen bedanken möchte ich mich bei Herrn Privatdozenten Dr. med. Markus Kosch für die Anregung im Rahmen der dargestellten Studie diese Arbeit zu verfassen. Durch die Rekrutierung und Betreuung der Patienten in der niedergelassenen Praxis hat Herr Privatdozent Dr. med. Kosch es mir ermöglicht, Einblicke in die wissenschaftliche Tätigkeit auch außerhalb der praktischen Tätigkeit zu bekommen.

Ich danke ihm daher ausdrücklich für die Überlassung des Themas.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Frau, Dr. med. – univ. Anita Briefs, die mich in jeder Weise unterstützt hat und die unvermeidlichen Belastungen und Einschränkungen mit mir geteilt hat.

Ein weiterer großer Dank gilt auch Frau Gabriele Krisch, die die schreibtechnische Arbeit akribisch und mit viel Geduld erledigt hat.