

AUS DEM UNIVERSITÄTSKLINIKUM  
MÜNSTER

Medizinische Klinik und Poliklinik D

-Direktor: Prof. Dr. med Karl-Heinz Rahn-

SYMPATHISCHE NERVENAKTIVITÄT  
UND KREISLAUFREGULATION BEI  
CHRONISCHER NIERENINSUFFIZIENZ  
UND NACH ALLOGENER  
NIERENTRANSPLANTATION –  
AKUTEFFEKTE DER  
IMMUNSUPPRESSIVA CICLOSPORIN A  
UND TACROLIMUS

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Patrick Harms Harmelink

aus Unna

2003

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

**Dekan: Univ. Prof. Dr. med. H. Jürgens**

**1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Martin Hausberg, medizinische Klinik  
und Poliklinik D des UKM**

**2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Dirk Böcker, medizinische Klinik und  
Poliklinik C des UKM**

**Tag der mündlichen Prüfung: 15.08.2003**

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Medizinische Klinik und Poliklinik D

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med Karl-Heinz Rahn-

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Martin Hausberg, Medizinische Klinik und Poliklinik D

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Dirk Böcker, Medizinische Klinik und Poliklinik C

### ZUSAMMENFASSUNG

Sympathische Nervenaktivität und Kreislaufregulation bei chronischer Niereninsuffizienz und nach allogener Nierentransplantation – Akuteffekte der Immunsuppressiva Ciclosporin a und Tacrolimus

Patrick Harms Harmelink

Um zu klären, ob sich die sympathische Nervenaktivität (SNA) und der arterielle Blutdruck (RR) bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nach erfolgreicher Nierentransplantation normalisiert, und welche Akuteffekte Ciclosporin A (CSA) und Tacrolimus (FK 506) auf diese Faktoren besitzen, wurden drei Untersuchungsgruppen hinsichtlich SNA, RR und Herzfrequenz (HF) über einen Zeitraum von 30 Minuten vor, bis 2 Stunden nach Einnahme einer Standarddosis CSA oder FK 506 untersucht: Gruppe HD: 13 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, Gruppe NTP: 20 Patienten drei Monate nach erfolgreicher Nierentransplantation mit voller Transplantatfunktion, jeweils zehn unter immunsuppressiver Therapie mit CSA und zehn unter immunsuppressiver Therapie mit FK 506 und Gruppe KON: 12 gesunde Kontrollpersonen. Die SNA wurde durch ein Neurogramm aus dem Nervus peroneus, der Analyse der Herzfrequenzvariabilität und der Bestimmung des Plasmanoradrenalins gemessen.

Gruppe HD und NTP hatten einen signifikant höheren RR und signifikant höhere SNA und HF als Gruppe KON, unterschieden sich jedoch nicht signifikant in diesen Parametern untereinander. Sowohl CSA, als auch FK 506 verursachten bei allen Gruppen einen signifikanten RR-Anstieg innerhalb von zwei Stunden nach Einnahme. Eine Erhöhung der SNA und HF bewirkte nur CSA, und nur bei NTP und KON. FK 506 bewirkte neben der RR-Erhöhung nur bei der Gruppe NTP einen Effekt und sorgte hier sogar für einen signifikanten Abfall von SNA. Zumindest in den ersten drei Monaten nach Transplantation normalisieren sich die genannten Parameter nicht. Offensichtlich scheint nicht allein die Urämie und die Flüssigkeitsretention für die Hypertonie bei niereninsuffizienten Patienten verantwortlich zu sein. CSA, nicht aber FK 506 verursacht eine Sympathikusaktivierung, jedoch nur bei vorhandener Nierenfunktion. Der Mechanismus des Blutdruckanstiegs scheint sich nicht allein durch Aktivierung des Sympathikus zu erklären.

Tag der mündlichen Prüfung: 15.08.2003

*Für meine Eltern, für meine Frau*

## INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	4
2.	Methoden	7
2.1.	Messung der sympathischen Nervenaktivität.	7
2.1.1.	Messung der sympathischen Aktivität durch Ermittlung der Plasmanoradrenalin Spiegel.	8
2.1.2.	Intraneurale mikrographische Ableitung der postganglionären sympathischen Nervenaktivität.	9
2.1.3.	Spektralanalyse.	13
2.2.	Hämodynamische Messungen.	14
2.3.	Messung des Unterschenkelblutflusses durch venöse Okklusionsplethysmographie.	14
2.4.	Datenverarbeitung.	15
2.5.	Statistik	15
3.	Patientenauswahl	17
4.	Sympathische Nervenaktivität bei terminal niereninsuffizienten Patienten und nierentransplantierten Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen	22
5.	Akute neurozirkulatorische Effekte der Immunsuppressiva Ciclosporin und Tacrolimus bei Hämodialysepatienten, nierentransplantierten Patienten und gesunden Probanden.	34

5.1.	Akute neurozirkulatorische Wirkungen der Immunsuppressiva Ciclosporin A und Tacrolimus bei Patienten mit allogener Nierentransplantation.	37
5.2.	Akute neurozirkulatorische Wirkungen der Immunsuppressiva Ciclosporin A und Tacrolimus bei Patienten in Hämodialysebehandlung.	41
5.3.	Akute neurozirkulatorische Wirkungen der Immunsuppressiva Ciclosporin A und Tacrolimus bei gesunden Kontrollpersonen.	43
5.4.	Vergleich der Akuteffekte der Immunsuppressiva Ciclosporin A und Tacrolimus zwischen den einzelnen Gruppen.	45
6.	Diskussion	52
7.	Zusammenfassung	59
8.	Literaturverzeichnis	60
9.	Danksagung	68
10.	Lebenslauf	69

## *1. Einleitung*

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz weisen im Vergleich zum Normalkollektiv eine stark erhöhte Morbidität und Mortalität (10, 13, 23, 36) und eine Überaktivität des sympathischen Nervensystems (6,7) auf. Das sympathische Nervensystem steuert den arteriellen Blutdruck durch Regulation von Herzarbeit und Tonus mittlerer und kleiner Arterien (1). Andererseits kann es durch einen proliferativen Effekt auf glatte Gefäßmuskelzellen (4) und Herzmuskelzellen (40) zur Hypertrophie von Herz und Gefäßwand beitragen und so eine langfristige, irreversible Erhöhung des Blutdrucks bewirken (28). Die Hypertrophie der Gefäßwände mittlerer und kleinerer Arterien geht mit einer Verödung des Kapillarsystems in den Skelettmuskeln einher, was zu einer verstärkten Insulinresistenz führt, welche schließlich atherogene Auswirkungen hat und das sympathische Nervensystem zusätzlich aktiviert (15). Die erhöhte sympathische Nervenaktivität ist in der Lage, über eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zur Retention von NaCl und Wasser und damit zu einer weiteren Blutdruckerhöhung zu führen (17, 35).

Der negative Einfluß eines überaktiven sympathischen Systems auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität konnte bereits bei Patienten mit arterieller Hypertonie (14) und bei Patienten mit hochgradiger Herzinsuffizienz (20) belegt werden. Ebenso ist eine proarrhythmogene Wirkung eines chronisch aktivierten sympathischen Nervensystems (29) bekannt. Sein Beitrag zur Hypertension bei terminaler Niereninsuffizienz wurde durch Ligtenberg und Mitarbeiter belegt (22). Weiterhin konnte kürzlich gezeigt werden, dass eine erhöhte sympathische Nervenaktivität auch für die erhöhte kardiovaskuläre Mortalität von Dialysepatienten verantwortlich ist (49).



Eine mögliche Ursache für eine Erhöhung der Sympathikusaktivität bei terminaler Niereninsuffizienz ist die unzureichende Entgiftung durch die extrakorporalen Dialyseverfahren. Laut Recordati erregen Urämietoxine afferente sympathische Signale in den zerstörten Nieren, die wiederum reflektorisch die efferente sympathische Aktivität steigern und die sympathikusinhibitorische Wirkung von Barorezeptoren abschwächen (34). Damit wird der auf gesunde Nieren blutdrucksenkend wirkende Einfluß des erhöhten Blutvolumens bei Niereninsuffizienz antagonisiert. Auch das lokal durch renale Ischämie entstehende Adenosin soll diesen Effekt bewirken (18). Beobachtungen an Ratten durch Campese (5) und die Studien von Converse (7) am Menschen weisen auf eine Ursache in den geschädigten Organen selbst hin. Sie konnten belegen, dass Individuen, deren geschädigte Eigennieren entfernt wurden, im Gegensatz zu solchen mit verbliebener Eigenniere eine normale sympathische Nervenaktivität aufweisen. Recordati und Mitarbeiter konnten durch eine funktionelle beidseitige Nephrektomie am Rattenmodell ebenfalls herausfinden, dass auch gesunde Nieren eine wichtige supportive Rolle für den sympathischen Aktivitätszustand spielen.

Es stellt sich die Frage, ob sich durch eine erfolgreiche Nierentransplantation die sympathische Nervenaktivität normalisiert. Bei guter Transplantatfunktion wird zumindest die Auswirkung der Urämie auf das vegetative Nervensystem entfallen, ebenso die erhöhte Volumenbelastung durch die vermehrte Flüssigkeitsretention. Bei Patienten mit hochgradiger Herzinsuffizienz zeigte sich ein Zurückgehen der sympathischen Nervenaktivität nach Herztransplantation (37,38).

Bei erfolgter Transplantation kommt es hingegen jedoch oft zu einer Verstärkung einer arteriellen Hypertonie (24). Die calcineurinabhängigen Immunsuppressiva Ciclosporin und Tacrolimus, die üblicherweise zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen eingesetzt werden, können die Regulation des vegetativen Nervensystems ungünstig beeinflussen. Ciclosporin

(42) und möglicherweise auch Tacrolimus verursachen Störungen der endothelialen Funktion arterieller Gefäße. Beide Medikamente erhöhen bei Ratten den Blutdruck durch eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems (25). Dies sind jedoch Wirkungen bei akuter Gabe von sehr hohen Dosen, inwiefern es chronische Auswirkungen gibt, ist nicht bekannt. Es ist weiterhin nicht bekannt, ob und wie stark Ciclosporin und Tacrolimus eine exzitatorische Wirkung auf das sympathische Nervensystem bei Menschen, insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz und nach Nierentransplantation, ausüben.

Im folgenden soll überprüft werden, ob sich die sympathische Nervenaktivität bei Patienten mit chronischem Nierenversagen nach erfolgreicher allogener Nierentransplantation wieder normalisiert. Darüber hinaus werden auch die akuten Effekte von Ciclosporin A und Tacrolimus auf das sympathische Nervensystem untersucht.

Zur Untersuchung der Sympathikusaktivität bietet sich neben der Bestimmung der Plasmacatecholamine zunächst die Messung der 'Muscle sympathetic nerve activity' (MSNA) an: dabei kann die sympathische Nervenaktivität direkt an vegetativen Fasern des N. peroneus abgeleitet werden. Als weitere Methode dient in den hier dargelegten Untersuchungen die Powerspektralanalyse der Herzfrequenzvariabilität als Maß kardialer sympathischer und parasympathischer Aktivität.

Untersucht werden Dialysepatienten auf der Warteliste für eine allogene Nierentransplantation, nierentransplantierte Patienten mit stabiler Transplantatfunktion und eine Gruppe gesunder Kontrollpersonen.

## 2. Methoden

### 2.1. MESSUNG DER SYMPATHISCHEN NERVENAKTIVITÄT.

Zur Ermittlung der sympathischen Nervenaktivität dienen eine Reihe von Verfahren.

Bei der Messung des Plasmacatcheolamine kann eine Aussage über die globale Aktivität des sympathischen Nervensystems getroffen werden. Es ist jedoch weniger gut möglich, akute Effekte direkt nachzuweisen, da sich der Einfluß von Stoffwechselprozessen wie Abgabe, Metabolismus und Ausscheidung nicht trennen läßt, besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei alleiniger Erfassung der Noradrenalinnettofreisetzung lassen sich genauere Angaben machen (11). Dieses Verfahren ist aber invasiv und erfordert den Einsatz von radioaktiven Substanzen. Auch können nur Messungen im „steady state“ durchgeführt werden, es entgehen somit kurzfristige Aktivitätsschwankungen der Erfassung. Wenig invasiv und für den Patienten gut zu tolerieren ist die Messung der sympathischen Aktivität durch Mikroneurographie. Hierbei werden direkt postganglionäre sympathische Fasern, z.B. aus dem Nervus peroneus, abgeleitet. Denkbar ist jedoch eine Ableitung aus jedem oberflächlich gelegenen peripheren Nerven. Diese Methode hat sich schon bei anderen Studien bewährt (7,22).

Die Methode der Powerspektralanalyse der Herzfrequenzvariabilität als Maß kardialer sympathischer und parasympathischer Aktivität wurde ebenfalls durch eine Vielzahl von Studien in den vergangenen zwei Jahrzehnten validiert (43). Dabei werden niedrigfrequente Oszillationen der Herzfrequenz (des RR-Intervalls) und der Atemfrequenz mit Hilfe komplexer mathematischer Methoden quantifiziert und das niedrigfrequenteren, so genannte LF (=low frequency 0,04-0,15 Hz) Spektrum, vom etwas höherfrequenten, so genannten

HF (=high frequency 0,15-0,4 Hz) Spektrum, unterschieden. Bei stabiler Atmung und bei guter Übereinstimmung des Maximums der Atemfrequenzvariabilität mit dem HF-Maximum der RR-Intervallvariabilität, ist der HF-Anteil der RR-Intervallvariabilität ein Maß kardialer vagaler Aktivität (8) und der LF-Anteil der RR-Intervallvariabilität ein Maß kardialer sympathischer Modulation. Das Verhältnis der Anteile am Frequenzspektrum im LF- und im HF-Bereich gilt als Maß der kardialen sympathovagalen Balance(2, 27, 30, 32). Der Frequenzbereich von 0,02 bis 0,04 Hz wird auch als VLF (=very low frequency) bezeichnet. Auch er ist unter anderem ein Maß für eine parasympathische Modulation der Herzfrequenz. Ein modulierender Faktor hierfür ist u.a. das Renin-Angotensin-System(44). Insgesamt ist der VLF Anteil nicht sicher definiert und lässt sich keinem spezifischen physiologischen Prozess zuordnen. Daher sollte gerade bei Analysen von kurzen EKG-Aufnahmen von um oder unter fünf Minuten die VLF-Fraktion außer Betracht gelassen werden (43).

In dieser Studie wurde die sympathische Nervenaktivität durch Messung der Plasmacatecholamine, Mikroneurographie und Powerspektralanalyse der Herzfrequenzvariabilität ermittelt.

#### 2.1.1. MESSUNG DER SYMPATHISCHEN AKTIVITÄT DURCH ERMITTLUNG DER PLASMANORADRENALINSPIEGEL.

Die Blutentnahme erfolgte in Glutathion-haltigen Röhrchen. Innerhalb von 30 Minuten erfolgte die Verarbeitung der Proben. Nach Zentrifugation wurde das Plasma bei -80°C gelagert. Die Analyse erfolgte mittels HPLC mit einem elektrochemischen Verfahren, wobei ein Machery-Nagel ET 200/4 Nucleosil 100-5 C18 Säule (Machery-Nagel, Düren) und ein

Waters 460 Elektrochemischer Detektor (Waters GmbH, Eschborn) benutzt wurden. Die Detektionsgrenze lag bei 10 pg/ml für Noradrenalin.

### 2.1.2. INTRANEURALE MIKROGRAPHISCHE ABLEITUNG DER POSTGANGLIONÄREN SYMPATHISCHEN NERVENAKTIVITÄT.

Mikroneurographie bedeutet die Ableitung von Einzel- und Summenaktionspotentialen aus den vegetativen Anteilen perkutan zugänglicher Nerven. In diesem Falle wurde mit Hilfe von Wolfram-Mikroelektroden der Nervus peronaeus punktiert. Dazu wird dieser an seiner oberflächlichsten Position unterhalb des Fibulaköpchens aufgesucht. Um den Verlauf des Nerven besser bestimmen zu können, wird er zunächst mit einem Nervenstimulator von außen gereizt. Dazu bedient man sich einer Impulsspannung von 30-90 V bei einer Impulsdauer von 1 ms und einer Frequenz von 1 Hz. Durch diese exogene Stimulation kommt es zu einer unwillkürlichen Kontraktion der prätibialen Muskulatur oder der Peronaeusmuskeln. An der optimalen Stimulationsposition wird eine Wolfram Mikroelektrode eingeführt, wenige cm davon führt man eine Referenzelektrode ins Subkutangewebe ein. Abbildung 2.1 zeigt eine Mikroneurographieelektrode im Größenvergleich zu einer handelsüblichen Venenpunktionskanüle.

Durch weitere, erheblich schwächere Stimulation (3 V, 1 ms, 1 Hz) durch die Elektrode wird diese auf den Nervus peronaeus zubewegt. Bei ausreichender Nähe kommt es dann erneut zu unwillkürlichen Muskelkontraktionen und/oder Parästhesien im Unterschenkel- und Fußbereich. Man verändert die Position der Elektrode solange, bis die Parästhesien sistieren und es nur noch zu Muskelkontraktionen kommt. Ist dies gelungen, stimuliert die Elektrode nur noch efferente Fasern, die zur Muskulatur ziehen. Mit diesen Nervenfasern verlaufen

auch postganglionäre sympathische Fasern zu den Skelettmuskelgefäßen, deren Aktivität die sogenannte 'muscle sympathetic nerve activity' (MSNA) darstellt. Die MSNA beeinflusst den Tonus von Skelettmuskelgefäßen, welcher den peripheren Gefäßwiderstand maßgeblich beeinflusst.

Nachdem die korrekte Lage der Elektroden ermittelt wurde, wird die Stimulation beendet. Die abgeleiteten Signale werden mit einem Vorverstärker und mit Hilfe eines Datenverarbeitungsgerätes zur Analyse sympathischer Nervenaktivität um das 40000 - 99000fache verstärkt, gefiltert (0,7 bis 2,0 Hz) und integriert. Liegt die Elektrode richtig, bietet sich, charakteristisch für efferente postganglionäre sympathische Aktivität, das typische Bild von sogenannten sympathischen 'Bursts' im Neurogramm. Bei einem 'Burst' handelt es sich um einen Peak im integrierten Multifasersummenaktionspotential, der dadurch entsteht, dass entweder viele sympathische Nervenfasern gleichzeitig tätig sind oder einzelne Fasern die Frequenz ihrer Aktionspotentiale erhöhen. Abbildung 2.2 zeigt einen Ausschnitt aus einer simultanen Ableitung von EKG und Mikroneurographie bei einem gesunden Probanden.

Ein Beweis dafür, dass die aufgezeichneten Signale tatsächlich auf sympathischen Aktionspotentialen beruhen, ergibt sich aus drei Fakten: Eine Nervenblockade proximal der Ableitungsstelle führt zur Aufhebung des Signals - es handelt sich also um efferente Leitungen. Des Weiteren kommt es bei Ganglienblockade zu einer Aufhebung des Signals. Schließlich beträgt die Leitungsgeschwindigkeit der Signale ca. 1 m/sec, ist damit also typisch für postganglionäre, unmyelinisierte sympathische C-Fasern.

Im Neurogramm bieten sich folgende Charakteristika efferenter sympathischer Nervenaktivität zur Skelettmuskulatur: Während MSNA sogenannte 'Bursts' zeigt, also intermittierende und vor allem pulssynchrone Spitzen, die der Kontrolle durch arterielle und kardiopulmonale Barorezeptoren unterliegen, führt emotionale Reizung bei der Ableitung von efferenten Signalen zur Haut zu einem Aktivitätsanstieg. Dies bleibt bei der Ableitung

von Signalen zur Gefäßmuskulatur aus. Bei einem Valsalva Manöver zeigt MSNA ein typisches biphasisches Verhalten und einen progressiven Aktivitätsanstieg bei gehaltener Expiration.

Bei nur minimalster Invasivität dieser Methode bietet sie doch wesentlich genauere Aussagen als die Bestimmung der Plasmakatecholamine (45). Sie ist nur mit einem sehr geringen Risiko für den Probanden verbunden und hat ihre Aussagekraft mehrfach unter Beweis gestellt (3,9, 12).

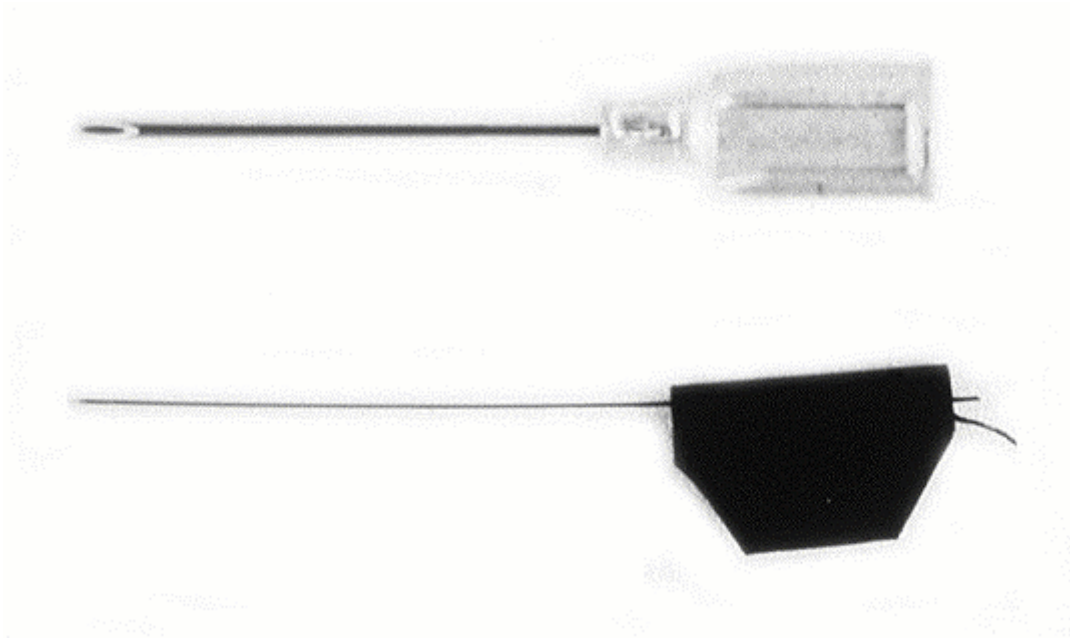


Abbildung 2.1 Eine Mikroneurographielektrode (unten) im Größenvergleich zu einer Venenpunktionskanüle (oben)

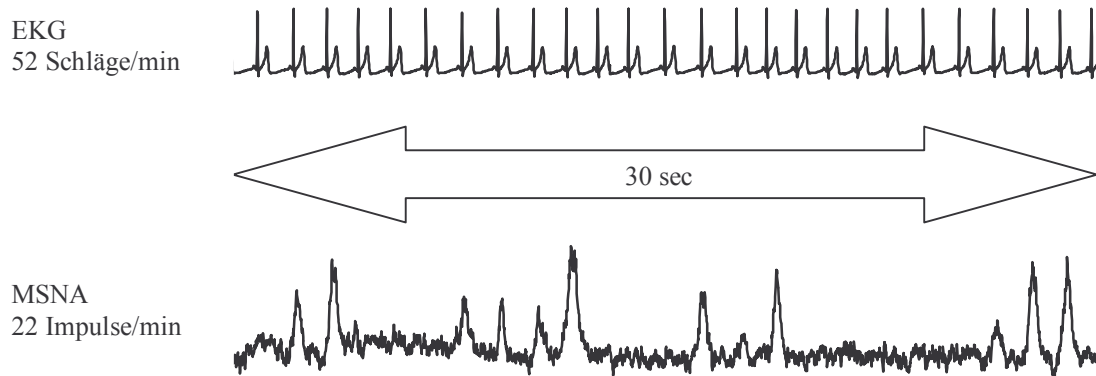


Abbildung 2.2 Simultane Aufzeichnungen von EKG (oben) und sympathischem Neurogramm des Nervus peroneus (unten) bei einer Kontrollperson über 30 Sekunden. Zu erkennen sind charakteristische Spitzen, die sog. 'Bursts', welche durch Zunahme der sympathischen Nervenaktivität entstehen.



### 2.1.3. SPEKTRALANALYSE.

Die Variabilität von Herz- und Atemfrequenz wird mit Hilfe einer Powerspektralanalyse untersucht. Dazu dient die Software Igor Pro von WaveMetrics Inc., Lake Oswego, Oregon, USA.

Nur stationäre Segmente des aufgezeichneten EKGs von 150 bis 300 Sekunden ohne Arrhythmien oder Artefakte werden Off-Line ausgewertet.

Zunächst wird ausgehend vom EKG ein RR-Intervall Tachogramm berechnet. Zu diesem entwickelt man dann ein Respirogramm, in dem die Atemexkursion mit dem Zeitpunkt der R-Zacken synchronisiert werden. Gemeinsam werden Respirogramm und Tachogramm dann gegen die Zeit interpoliert und anschließend einer diskreten Fourier Transformation mit einer spektralen Auflösung von 0,01 Hz unterzogen (Hann Spektralfenster). PSD (*Power Spectral Density*) Funktionen werden für das RR-Intervall Tachogramm und das Respirogramm entwickelt. Schließlich wird die Power im Gesamtspektrum (0,02 - 0,5 Hz) und die relative Kontribution im LF-Bereich (low frequency, 0,04 - 0,14 Hz) und im HF-Bereich (high frequency, 0,15 - 0,40 Hz) berechnet.

Unter der Voraussetzung, dass die Atmung der untersuchten Person stabil ist und eine gute Kohärenz zwischen den Maxima der Atemfrequenzvariabilität mit dem HF-Maximum der RR-Intervallvariabilität besteht, ist der HF-Anteil der RR-Intervallvariabilität ein Maß kardialer vagaler Modulation und der LF-Anteil ein Maß kardialer sympathischer Modulation. Also ergibt das Verhältnis der Power im LF- und HF-Bereich Auskunft über die kardiale sympathovagale Balance.

## 2.2. HÄMODYNAMISCHE MESSUNGEN.

Der Blutdruck wurde mit Hilfe eines automatischen Sphygmomanometers der Marke DINAMAP (Modell 1846 SX der Firma Critikon, Tampa, Florida, USA) gemessen. Dazu wird eine dem Armumfang entsprechende Blutdruckmanschette an dem zum Shunt (falls vorhanden) gegenüberliegenden Arm in Herzhöhe angebracht. Mit Hilfe des Gerätes wird kontinuierlich jede Minute der Blutdruck erfaßt. Der eigentliche Meßvorgang dauert jeweils ca. 45 Sekunden.

Zusätzlich wurde eine fortlaufende EKG-Ableitung mittels eines EKG-Monitors (Siemens Sicurest 402 mit Analog-Ausgang) durchgeführt.

Mit Hilfe eines UFI-Pneumotrace Dehnungsstreifens wurde die Atemexkursion der Patienten aufgezeichnet.

## 2.3. MESSUNG DES UNTERSCHENKELBLUTFLUSSES DURCH VENÖSE OKKLUSIONSPLETHYSMOGRAPHIE.

Mit Hilfe eines Luftplethysmographiesystems nach Siggard-Anderson wurde der Unterschenkelblutfluß bei den Probanden ermittelt. Dazu wird der Unterschenkel oberhalb des Herzniveaus fixiert. Am Oberschenkel wird eine Manschette angebracht, die alle 15 Sekunden für die Dauer von 7 Sekunden auf 50 mmHg aufgeblasen wird, um den venösen Rückstrom aus dem Unterschenkel zu blockieren. Um die während der Kompressionsphase in den Unterschenkel einfließende Blutmenge zu ermitteln, wird über diesem eine dem Umfang genau entsprechende Latexmanschette angebracht, welche an einem Manometer und an einem Druckwandlungssystem (Gould Instruments, Valley View, Ohio, USA) angeschlossen ist. Die sich ergebenden Druckänderungen können nach Kalibrierung des

Systems in Volumenänderungen umgerechnet werden. Bei Berücksichtigung der Zeitachse kann so der Blutfluß im ml pro Minute angegeben werden. Es werden fortlaufend jeweils 4 Messungen pro Minute durchgeführt und gemittelt. Der gewonnene Wert wird auf das Unterschenkelvolumen bezogen. Der Quotient von mittlerem arteriellen Druck (*MAD* – gemessen mit dem Sphygmomanometer) und Unterschenkelblutfluß ergibt den Unterschenkelgefäßwiderstand.

#### 2.4. DATENVERARBEITUNG.

Die während der Untersuchung gesammelten Signale (EKG, Plethysmogramm, Atemexkursion und sympathisches Neurogramm) werden mit Hilfe eines computergestützten Datenaquisitionssystems aufgezeichnet (MacLab 8/s, ADInstruments, Spechtbach, Deutschland, in Verbindung mit einem Power Macintosh 7200 Computer, Apple Computer Inc., Cupertino, USA). Dabei wird die Analog zu Digital Konvertierung online mit einer 1 kHz-Auflösung vorgenommen.

#### 2.5. STATISTIK

Die Gruppenvergleiche wurden mittels Varianzanalyse untersucht. Mit Hilfe des Fisher-Post-Hoc-Tests wurden die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen herausgestellt.

Bei der Untersuchung der Akutwirkungen der Immunsuppressiva wurden die Ausgangswerte vor Medikamentengabe gemittelt, ebenso die Werte aus jeder Messperiode. Hier wurde eine Varianzanalyse mit wiederholten Messungen benutzt. Unterschiede zwischen Gruppen und

Medikamenten wurden auch hier mit dem Fisher-Test untersucht. Statistische Signifikanz wurde ab einem  $p < 0,05$  angenommen. Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler angegeben.

### *3. Patientenauswahl*

Untersucht wurden drei Gruppen: Zum einen 13 Hämodialysepatienten, auf der Warteliste für eine allogene Nierentransplantation, des Weiteren 20 nierentransplantierte Patienten mit stabiler Organfunktion, 3 Monate nach Transplantation, davon je 10 unter immunsuppressiver Therapie mit Prograf (Ciclosporin A), Mycophenolat Mofetil und Prednisolon und 10 Patienten mit Sandimmun (FK 506), Mycophenolat Mofetil und Prednisolon. Die dritte Gruppe umfaßte 12 gesunde Kontrollpatienten.

Bei den Dialysepatienten und den Nierentransplantierten wurden die Gruppen so zusammengestellt, dass vergleichbare Zeiträume seit Auftreten der terminalen Niereninsuffizienz vorlagen und die zur Niereninsuffizienz führenden Grunderkrankungen ähnlich verteilt waren. So konnte ausgeschlossen werden, dass verschiedene Ausprägungen und Schweregrade unterschiedlicher Krankheiten miteinander verglichen wurden. Alle Hämodialysepatienten und nierentransplantierte Patienten verfügten zum Zeitpunkt der Untersuchung über ihre Eigenieren.

Ausschlußkriterien bei den Patienten waren koronare Herzkrankheit, Diabetes Mellitus, periphere arterielle Verschußkrankheit, Myokardinfarkt oder cerebrovaskulärer Insult in den letzten 6 Wochen vor Studienbeginn, Vorhofflimmern oder -flattern, Herzschrittmacher, häufige supraventrikuläre oder ventrikuläre Extrasystolen, Leberinsuffizienz und/oder portale Hypertension, instabile Transplantatnierenfunktion (Schwankung des Serumkreatinins um mehr als 0,5 mg/dl in den letzten 10 Tagen vor der Untersuchung) oder Serumkreatinin über 3 mg/dl, Alkohol- oder Drogenabusus, psychische Erkrankungen, Schwangerschaft oder Stillzeit, Alter unter 18 und über 70 Jahre.

Bei den Nierentransplantierten mit den verschiedenen immunsuppressiven Regimen waren Transplantatfunktion, gemessen an der Kreatininclearance, Dialysedauer vor Transplantation, Blutdruck, antihypertensive Medikation, Begleiterkrankungen und Begleitmedikation ähnlich. Die Dialysepatienten wurden in der Stufe T (transplantabel) auf der Warteliste für Nierentransplantation geführt und waren abgesehen, von der Nierenfunktion hinsichtlich der o.g. Parameter, mit den beiden Gruppen der nierentransplantierten Patienten vergleichbar.

Bei den Kontrollpersonen galten dieselben Ausschlußkriterien wie für die Patientengruppen. Keiner der gesunden Kontrollpersonen hatte erhöhte Blutdruckwerte oder nahm Medikamente ein. Die gesunden Kontrollpersonen waren jünger als die Patienten.

Tabelle 3.1 zeigt die Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz bei den Patientengruppen, Tabelle 3.2 listet die immunsuppressive und antihypertensive Therapie bei den Patienten auf. Die demographischen Daten der Gruppen sind in Tabelle 3.3 dargestellt.

	<b>HD</b>	<b>NTP-CSA</b>	<b>NTP-FK</b>
chron. Glomerulonephritis	6	5	7
chron. Pyelonephritis	-	-	-
chron. interst. Nephritis	-	0	1
Nephrosklerose	-	2	0
Hydronephrose	2	1	0
Zystennieren	3	2	1
Unbekannt	2	0	1

Tabelle 3.1 Aufgeführt sind die Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz bei den Dialysepatienten (HD), den mit Ciclosporin behandelten nierentransplantierten Patienten (NTP-CSA) und den mit Tacrolimus behandelten nierentransplantierten Patienten (NTP-FK).

	HD	NTP-CSA	NTP-FK
Prednisolon (mg/d)	-	10,2±0,3	11 ±0,8
Mycophenolat Mofetil (g/d)	-	1,4±0,2	1,0 ±0,3
Ciclosporin (mg/dl)	-	246 ±17	-
Tacrolimus (mg/dl)	-	-	8,0 ±0,9
α-Blocker	1	1	2
β-Blocker	7	6	7
Calcium-Antagonist	6	7	7
ACE-Inhibitor	3	5	3
Schleifendiuretikum	7	4	3
sonst. Antihypertensiva	0	0	0
kein Antihypertensivum	1	0	1

Tabelle 3.2 Aufgeführt sind die Dosen der Immunsuppressiva bei den nierentransplantierten Patienten unter immunsuppressiver Therapie mit Ciclosporin (NTP-CSA) und Tacrolimus (NTP-FK) und die Anzahl der Patienten der Gruppen HD und NTP, welche unterschiedliche Gruppen von Antihypertensiva erhielten.



	<b>KON</b>	<b>HD</b>	<b>NTP-CSA</b>	<b>NTP-FK</b>
	<b>(n=12)</b>	<b>(n=13)</b>		
Alter (Jahre)	37 ± 3	51 ± 3	51 ± 5	45 ± 3
Raucher/Nichtraucher	3/9	2/11	2/8	1/9
Männlich/weiblich	8/4	10/3	7/3	6/4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23 ± 1	25 ± 1	24 ± 1	24 ± 1
T seit term. NI (Monate)	-	30 ± 9	37 ± 7	40 ± 9
T seit NTP (Wochen)	-	-	9 ± 1	10 ± 1

Tabelle 3.3 Aufgeführt sind Alter, Geschlechtsverhältnis, Rauchgewohnheiten, Body Mass Indices und Zeitraum (T) seit Auftreten der terminalen Niereninsuffizienz, bzw. der Nierentransplantation bei den gesunden Kontrollen (KON), den Dialysepatienten (HD), den mit Ciclosporin behandelten nierentransplantierten Patienten (NTP-CSA) und den mit Tacrolimus behandelten nierentransplantierten Patienten (NTP-FK).

#### *4. Sympathische Nervenaktivität bei terminal niereninsuffizienten Patienten und nierentransplantierten Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen*

Bei dieser Untersuchung sollte überprüft werden, ob nach einer erfolgreichen Nierentransplantation ein Rückgang der erhöhten sympathischen Nervenaktivität auf normale Werte stattfindet. Dazu wurde diese bei terminal niereninsuffizienten Patienten, nierentransplantierten Patienten unter immunsuppressiver Therapie und gesunden Kontrollpersonen verglichen.

Die Messungen erfolgten morgens am liegenden Probanden, vor Einnahme jeglicher Medikation, bei den Dialysepatienten im haemodialysefreien Intervall. Nach 15 minütiger Entspannungsphase im Liegen wurden Blutentnahmen zur Ermittlung der Standardlaborparameter und des Plasmanoradrenalinpiegels durchgeführt. Bei den nierentransplantierten Patienten wurde die immunsuppressive Medikation seit mindestens 12 Stunden ausgesetzt. Die Patienten wurden instrumentiert für Messungen von Blutdruck, Herzfrequenz, Atemexkursion, Unterschenkelblutfluß und sympathische Nervenaktivität.

Nach einer weiteren Ruhepause von 15 Minuten erfolgte eine Messung über 20 Minuten, bei der EKG, sympathisches Neurogramm und Atemexkursion kontinuierlich aufgezeichnet wurden. Hingegen wurde die Messung von Blutdruck und Unterschenkelblutfluß nur während zweier Intervalle von jeweils 5 Minuten durchgeführt. Die Messung des Blutdruckes erfolgte während dieser Zeit minütlich.

Der Gruppenvergleich erfolgte mittels Varianzanalyse. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels Post-Hoc Tests (Fisher-LSD) ausgewertet. Ab  $p < 0,05$  wurde

statistische Signifikanz angenommen. Die Daten werden im Folgenden als Mittelwert $\pm$ Standardfehler angegeben.

*Vergleich der Laborparameter:* Das Hämoglobin war bei den gesunden Kontrollpersonen signifikant höher als bei Dialysepatienten und nierentransplantierten Patienten. Letztere zeigten die niedrigsten Werte.

Parathormon war bei den Dialysepatienten signifikant höher als bei den gesunden Kontrollen, jedoch nicht signifikant höher als bei den Patienten nach Nierentransplantation. Auch Phosphat war bei den Dialysepatienten signifikant höher als bei den Kontrollprobanden und beiden Gruppen der nierentransplantierten Patienten. Die mit Ciclosporin behandelten nierentransplantierten Patienten wiesen die niedrigste Phosphatkonzentration auf und unterschieden sich damit auch signifikant von den gesunden Kontrollen, nicht aber von den mit Tacrolimus behandelten Patienten nach Nierentransplantation. Auch Kalium war bei den Dialysepatienten signifikant höher als bei allen anderen Gruppen. Zwischen den gesunden Personen und den Nierentransplantierten unter Ciclosporin und Tacrolimus gab es keinen signifikanten Unterschied. Natrium, Calcium, Cholesterin, Triglyceride und Glucose unterschieden sich jedoch bei allen Gruppen nicht signifikant voneinander. Auch die relative HbA1-Konzentration war bei den Dialysepatienten gegenüber den anderen Gruppen signifikant erhöht, ohne dabei jedoch den laborspezifischen Referenzwert zu überschreiten, welcher bei 8,4% lag. Die mit Tacrolimus behandelten Patienten nach Nierentransplantation wiesen ebenfalls signifikant höhere Werte für die relative HbA1c-Konzentrationen auf als die gesunden Kontrollpersonen, nicht aber als die mit Ciclosporin A behandelten Nierentransplantierten.

Die Serumkonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin waren bei den Hämodialysepatienten signifikant höher als bei den gesunden Kontrollen und nach Nierentransplantation. Die Serum-Harnstoffkonzentrationen waren bei beiden Gruppen der Nierentransplantierten auch signifikant höher als bei den Kontrollen, jedoch noch im oberen Normbereich. Das Serumkreatinin war bei den gesunden Probanden und nierentransplantierten Patienten ähnlich.

Ein Vergleich aller zuvor genannter Laborwerte zwischen mit Tacrolimus und Ciclosporin eingestellten Patienten nach Nierentransplantation zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Gruppen. Die Laborparameter der untersuchten Gruppe sind in Tabelle 4.1 zusammengefasst. In Abbildung 4.1 sind Serum-Harnstoff-Stickstoffkonzentration und Serum-Kreatininkonzentration dargestellt.

*Vergleich der hämodynamischen Parameter:* Die Werte für systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruck sowie Herzfrequenz waren bei den Hämodialysepatienten und den nierentransplantierten Patienten signifikant höher als bei den gesunden Kontrollpatienten. Unter den Patientengruppen gab es keine signifikanten Unterschiede in diesen Parametern.

Der Unterschenkelblutfluß war bei den Dialysepatienten signifikant höher als bei den gesunden Probanden, auch die nierentransplantierten Patienten zeigten einen Trend zu höheren Werten als die Probanden. Hinsichtlich des Unterschenkelgefäßwiderstandes gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen.

Innerhalb der Gruppe der nierentransplantierten Patienten zeigten die mit Tacrolimus und Ciclosporin behandelten Patienten keinen Unterschied hinsichtlich dieser hämodynamischen Parameter. Tabelle 4.2 gibt Auskunft über die untersuchten hämodynamischen Parameter.

*Vergleich der sympathischen Nervenaktivität:* Die sympathische Nervenaktivität efferent zum Skelettmuskelgefäßbett, ausgedrückt als Impulsfrequenz, war bei den gesunden Probanden signifikant geringer als bei den Patienten nach Nierentransplantation und Dialysepatienten. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihrer MSNA. Beim Vergleich zwischen mit Tacrolimus und Ciclosporin behandelten nierentransplantierten Patienten fiel auf, dass die ersteren im Vergleich zu den letzteren eine niedrigere Nervenaktivität aufweisen, ohne dass jedoch der Unterschied signifikant war. Die Abbildung 4.2 gibt einen Überblick über die ermittelte sympathische Nervenaktivität efferent zum Skelettmuskelgefäßbett, gemessen als Impulse pro Minute im aus dem Nervus peroneus abgeleiteten Neurogramm.

Bei Betrachtung der sympathovagalen Balance, also des Quotienten LF/HF als Maß für das Verhältnis zwischen sympathischer und parasympathischer Aktivität, zeigten Hämodialysepatienten einen signifikant höheren Wert als die Kontrollpersonen und die Patienten nach Nierentransplantation. Dies gilt sowohl für die mit Tacrolimus, als auch mit Ciclosporin behandelten Patienten, welche sich untereinander nicht signifikant voneinander unterschieden. In Abbildung 4.3 ist die sympathovagale Balance der untersuchten Gruppen dargestellt. Bei Berücksichtigung der Summe der absoluten Werte von HF und LF zeigte sich für die Kontrollpersonen, im Gegensatz zu den anderen untersuchten Gruppen, eine signifikant höhere Gesamtpower. Siehe dazu Abbildung 4.4.

Bei der Untersuchung der PlasmanoradrenalinKonzentrationen lagen die Dialysepatienten und die nierentransplantierten Patienten signifikant höher als die Kontrollgruppe, ohne dass sich die Patientengruppen signifikant voneinander unterschieden. Eine Subgruppenanalyse innerhalb der nierentransplantierten Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied

zwischen mit Ciclosporin und Tacrolimus behandelten Patienten. Signifikant höhere PlasmanoradrenalinKonzentrationen fanden sich, im Vergleich zu den gesunden Probanden, in der CiclosporinGruppe, jedoch nur beinahe signifikant höhere Werte bei den mit Tacrolimus behandelten Nierentransplantierten im Vergleich zu den Kontrollen ( $p=0.067$  im Fisher-LSD-Test). Eine Übersicht ist in Abbildung 4.5 zu finden.

	KON	HD	NTP-CSA	NTP-FK
NA	139 ± 1	137 ± 1	140 ± 1 N	139 ± 2
K	4,2 ± 0,1*	5,0 ± 0,1	4,2 ± 0,1*	4,1 ± 0,1*
CA	2,4 ± 0,1	2,5 ± 0,1	2,5 ± 0,1	2,5 ± 0,1
PHO	3,6 ± 0,1*	5,7 ± 0,3	2,6 ± 0,2* <sup>#</sup>	3,2 ± 0,5*
PTH	36 ± 5*	172 ± 39	104 ± 33	97 ± 35
CHOL	222 ± 12	221 ± 9	219 ± 19	241 ± 27
TRIG	132 ± 25	147 ± 19	147 ± 31	192 ± 32
GLU	94 ± 5	94 ± 4	93 ± 3	88 ± 8
HbA <sub>1</sub> %	5,3 ± 0,2*	6,9 ± 0,1	5,7 ± 0,4*	6,0 ± 0,4* <sup>#</sup>
HB	14,0 ± 0,2	12,7 ± 0,4 <sup>#</sup>	11,9 ± 0,5 <sup>#</sup>	11,4 ± 0,7 <sup>#</sup>

Tabelle 4.1 Übersicht über die untersuchten Laborparameter bei gesunden Probanden (KON, n=12), bei mit Ciclosporin behandelten nierentransplantierten Patienten (NTP-CSA, n=10), bei mit Tacrolimus behandelten nierentransplantierten Patienten (NTP-FK, n=10) und bei Hämodialysepatienten (HD, n=13). \* p<0,05 vs. HD, # p<0,05 vs. KON

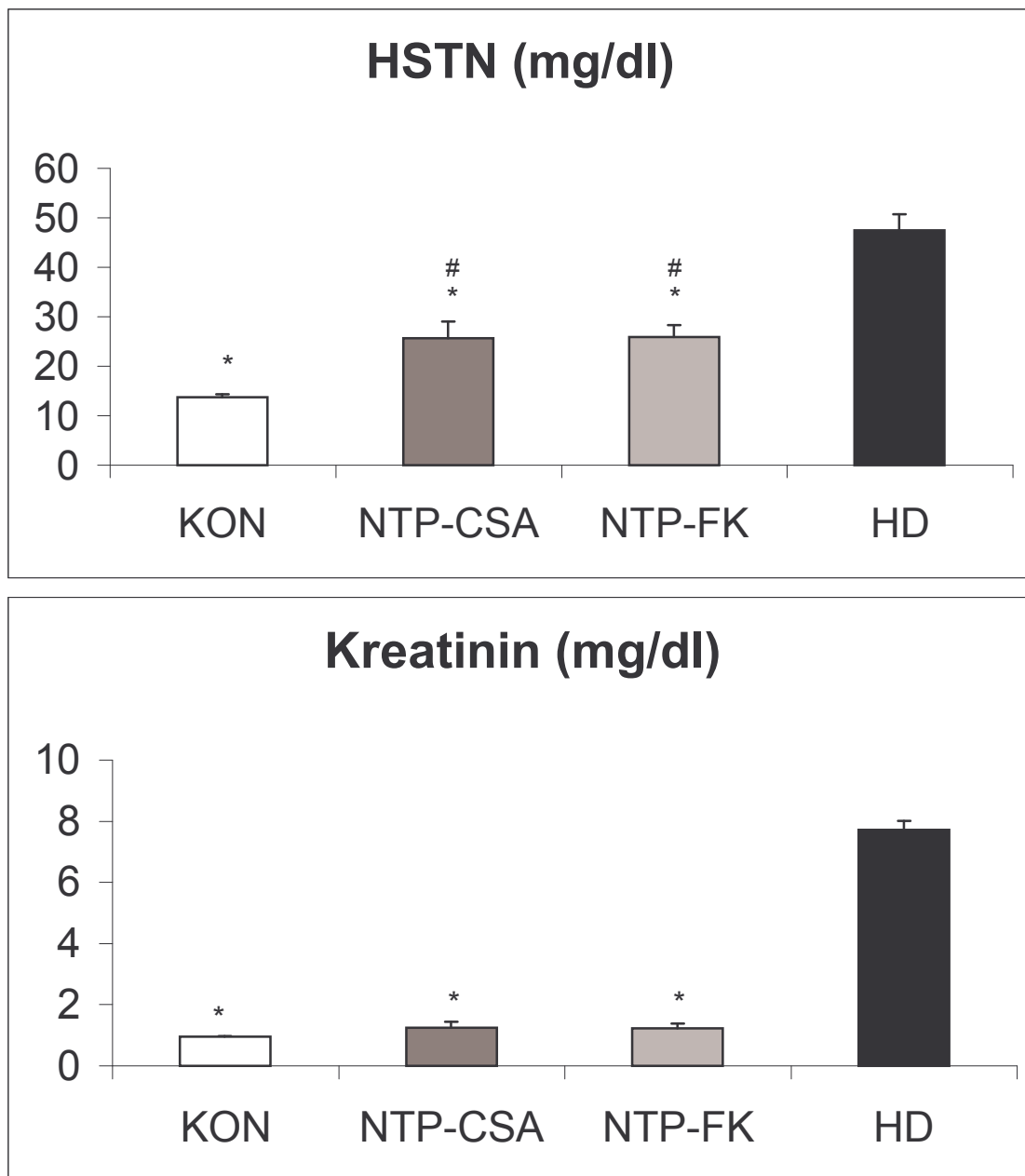


Abbildung 4.1 Dargestellt sind oben die Serumkonzentrationen von Harnstoff-Stickstoff und unten die Serumkreatininkonzentrationen bei gesunden Probanden (KON, n=12), bei mit Ciclosporin behandelten nierentransplantierten Patienten (NTP-CSA, n=10), bei mit Tacrolimus behandelten nierentransplantierten Patienten (NTP-FK, n=10) und bei Hämodialysepatienten (HD, n=13). \*  $p < 0,05$  vs. HD, #  $p < 0,05$  vs. KON



	<b>KON</b>	<b>HD</b>	<b>NTP-CSA</b>	<b>NTP-FK</b>
	<b>(n=12)</b>	<b>(n=13)</b>	<b>(n=10)</b>	<b>(n=10)</b>
<b>Blutdruck (mmHg)</b>				
systolisch	116±2	141±4*	149±5*	147±6*
diastolisch	65±1	84±2*	80±3*	83±3*
Mitteldruck	83±1	107±3*	106±4*	106±3*
<b>Herzfrequenz (/min)</b>				
	65±2	71±2*	73±3*	77±4*
<b>UBF (ml/min per 100 ml)</b>				
	2,2 ±0,1	2,7±0,2*	2,6±0,3	2,6±0,4
<b>UGW (a.E.)</b>				
	42±3	45±3	45±4	49±4

Tabelle 4.2: Dargestellt sind die hämodynamischen Parameter bei gesunden Probanden (KON, n=12), bei mit Ciclosporin behandelten nierentransplantierten Patienten (NTP-CSA, n=10), bei mit Tacrolimus behandelten nierentransplantierten Patienten (NTP-FK, n=10) und bei Hämodialysepatienten (HD, n=13). \* p<0,05 vs. KON.

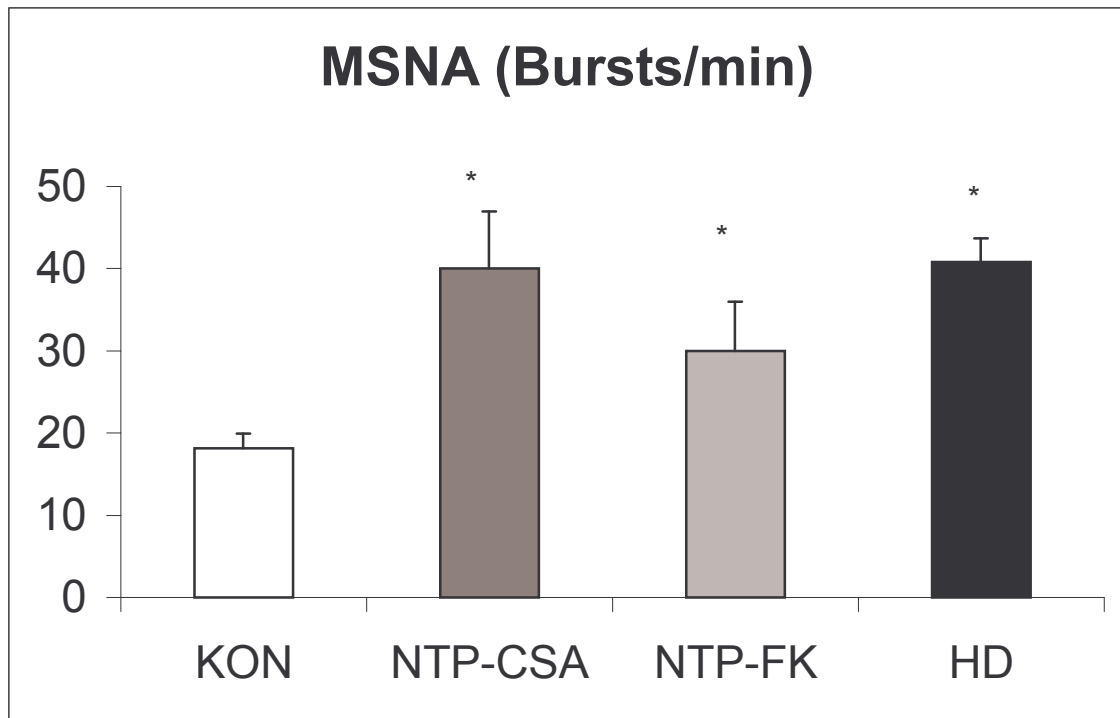


Abbildung 4.2 Dargestellt ist die sympathische Nervenaktivität efferent zum Skelettmuskelgefäßbett, gemessen als Bursts pro Minute im Neurogramm, bei gesunden Probanden (KON, n=12), bei mit Ciclosporin behandelten nierentransplantierten Patienten (NTP-CSA, n=10), bei mit Tacrolimus behandelten nierentransplantierten Patienten (NTP-FK, n=10) und bei Hämodialysepatienten (HD, n=13). \*  $p < 0,05$  vs. KON.

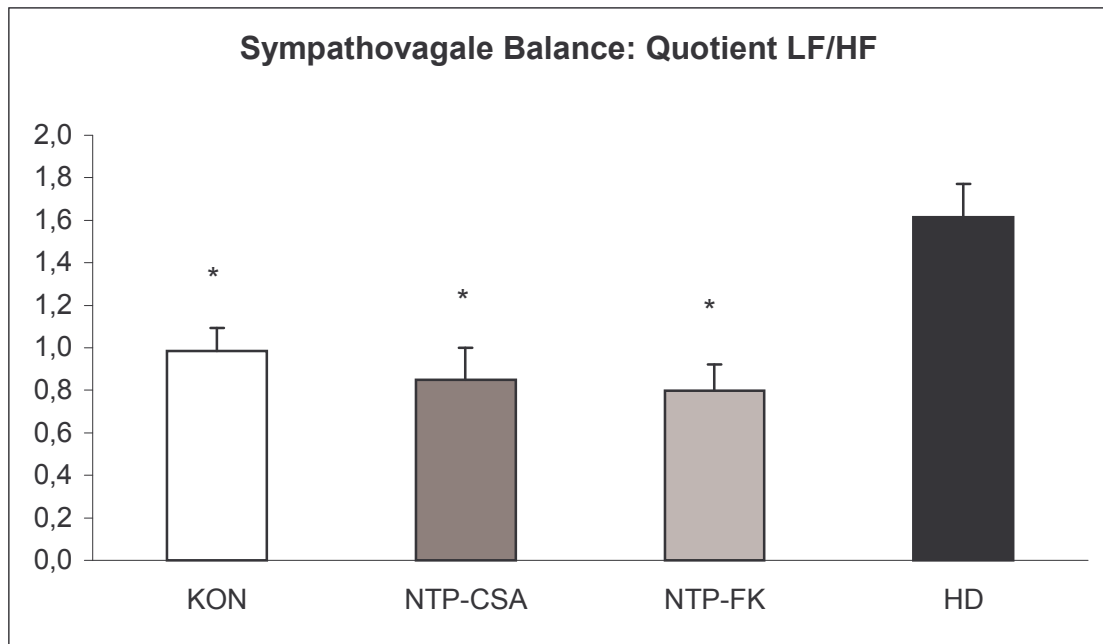


Abbildung 4.3 Dargestellt ist die sympathovagale Balance, ermittelt als Quotient LF/HF aus der Herzfrequenzvarianzanalyse, bei gesunden Probanden (KON, n=12), bei mit Ciclosporin behandelten nierentransplantierten Patienten (NTP-CSA, n=10), bei mit Tacrolimus behandelten nierentransplantierten Patienten (NTP-FK, n=10) und bei Hämodialysepatienten (HD, n=13). \*  $p < 0,05$  vs. HD.

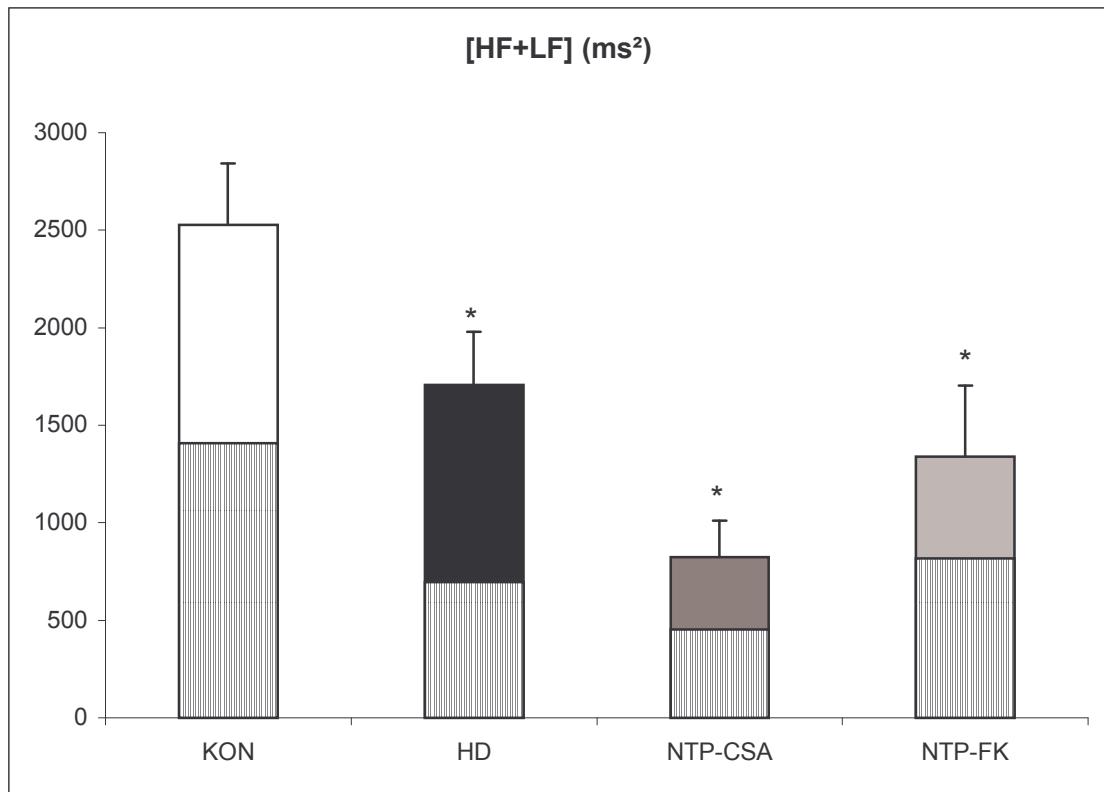


Abbildung 4.4 Dargestellt ist die Total Power abzüglich der VLF-Fraktion bei gesunden Probanden (KON, n=12), bei mit Ciclosporin behandelten nierentransplantierten Patienten (NTP-CSA, n=10), bei mit Tacrolimus behandelten nierentransplantierten Patienten (NTP-FK, n=10) und bei Hämodialysepatienten (HD, n=13). Zu sehen sind die Anteile des HF-Bereichs (schraffiert, unten) und des LF-Bereichs (oben) in absoluten Werten (ms<sup>2</sup>). \*p<0,05 für TP-VLF gegen KON.

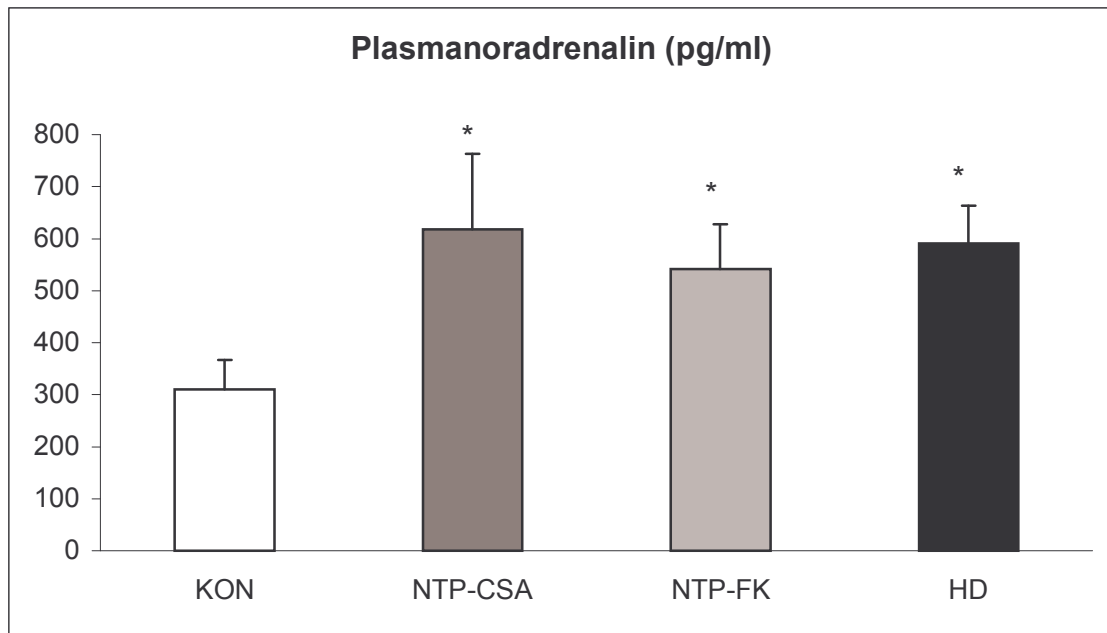


Abbildung 4.5 Dargestellt ist die sympathische Nervenaktivität, gemessen als Serumkonzentration von Plasmanoradrenalin, bei gesunden Probanden (KON, n=12), bei mit Ciclosporin behandelten nierentransplantierten Patienten (NTP-CSA, n=10), bei mit Tacrolimus behandelten nierentransplantierten Patienten (NTP-FK, n=10) und bei Hämodialysepatienten (HD, n=13). \*  $p < 0,05$  vs. KON.

*5. Akute neurozirkulatorische Effekte der  
Immunsuppressiva Ciclosporin und Tacrolimus bei  
Hämodialysepatienten, nierentransplantierten  
Patienten und gesunden Probanden.*

Bei diesen Untersuchungen sollte überprüft werden, wie die akuten Wirkungen der Immunsuppressiva Ciclosporin und Tacrolimus auf Blutdruck, Herzfrequenz, sympathische Nervenaktivität und Skelettmuskelblutfluß bei Dialysepatienten, nierentransplantierten Patienten und gesunden Kontrollpersonen sind. Es sollte untersucht werden, ob diese Medikamente unterschiedliche Effekte auf die oben genannten Parameter haben und ob diese Wirkungen bei den einzelnen Gruppen unterschiedlich ausgeprägt sind.

Zu dieser Untersuchung wurden dieselben Personen wie im Gruppenvergleich herangezogen. Die Untersuchung verlief zunächst wie im vorherigen Abschnitt beschrieben. Die Einnahme jeder immunsuppressiven oder sonstigen Medikation lag mindestens 12 Stunden zurück, die von Antihypertensiva sogar mindestens 36 Stunden. Die Untersuchungen fanden morgens zwischen 8 und 10 Uhr am nüchternen, liegenden Patienten statt, für Dialysepatienten stets an einem dialysefreien Tag. Die Untersuchungen verliefen zunächst im vollen Umfang wie im vorherigen Abschnitt geschildert.

Es folgte die orale Verabreichung eines Immunsuppressivums. Die nierentransplantierten Patienten erhielten die für sie übliche Dosis der Immunsuppressiva Ciclosporin oder Tacrolimus.

Hämodialysepatienten und Kontrollpatienten wurden jeweils zweimal im Abstand von mindestens vier Wochen untersucht. Bei einer Untersuchung erfolgte die orale Verabreichung von 2mg/kg Körpergewicht Ciclosporin, bei der anderen von 0,07mg/kg Körpergewicht Tacrolimus. Dies entspricht der durchschnittlichen Standarderhaltungsdosis

der nierentransplantierten Patienten. Tabelle 5.1 zeigt die verabreichten Dosen und die ermittelten Vollblutspiegel.

Es folgten an beiden Untersuchungstagen Messungen über 2 Stunden, wobei auch hier EKG, sympathisches Neurogramm und Atemexkursion kontinuierlich, Blutdruck und Unterschenkelblutfluß jedoch nur im Abstand von jeweils 15 Minuten für jeweils 5 Minuten gemessen wurden. Die Messung des Blutdruckes erfolgte in dieser Zeit minütlich, die des Unterschenkelblutflusses kontinuierlich.

Am Ende der Untersuchung erfolgte eine erneute Blutentnahme zur Bestimmung der Spiegel von Plasmacatecholaminen und des verabreichten Immunsuppressivums. Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen verabreichten Dosen der Immunsuppressiva oder den 2 Stunden nach Einnahme gemessenen Blutspiegeln.

Die Meßwerte vor Medikamenteneinnahme (siehe voriges Kapitel) wurden jeweils zu einem Ausgangswert gemittelt. Nach der Einnahme der Immunsuppressiva wurden die Werte aus jeder Meßperiode ebenfalls zu je einem Wert gemittelt. Die Medikamenteneffekte wurden mittels Varianzanalyse mit wiederholten Messungen überprüft, die Unterschiede zwischen den Gruppen und den Medikamenten wurden mittels Post-Hoc Test im paarweisen Vergleich untersucht. Vergleiche zwischen den Gruppen wurden mit Varianzanalyse und post-hoc Fisher-Test durchgeführt. Ab  $p < 0,05$  wurde statistische Signifikanz angenommen. Die Daten werden im Folgenden als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler angegeben.

	<b>KON</b>	<b>HD</b>	<b>NTP</b>
	<b>(n=12)</b>	<b>(n=13)</b>	<b>(n=20)</b>
Dosis CSA (mg/kg KG)	2,0±0,2	2,0±0,2	1,9±0,1
Dosis FK (mg/kg KG)	0,068±0,007	0,069±0,005	0,073±0,006
Vollblut-Talspiegel			
CSA (ng/ml)	-	-	114±13
FK (ng/ml)	-	-	7,9±0,9
Vollblutspiegel 2h nach Gabe			
CSA (ng/ml)	412±63	470±49	517±49
FK (ng/ml)	24,1±2,5	23,2±3,3	23,1±2,9

Tabelle 5.1 Dargestellt sind die verabreichten Dosierungen (in mg pro kg Körpergewicht) von Ciclosporin A (CSA) und Tacrolimus (FK) bei den gesunden Kontrollprobanden (KON), den Hämodialysepatienten (HD) und den Patienten nach allogener Nierentransplantation (NTP), die bei den nierentransplantierten Patienten ermittelten Vollbluttalspiegel der beiden Immunsuppressiva sowie die bei allen Gruppen gemessenen Spiegel 2 Stunden nach oraler Gabe.



## 5.1. AKUTE NEUROZIRKULATORISCHE WIRKUNGEN DER IMMUNSUPPRESSIVA CICLOSPORIN A UND TACROLIMUS BEI PATIENTEN MIT ALLOGENER NIERENTRANSPLANTATION.

Beide Medikamente führten zu einem signifikanten Anstieg von systolischem, diastolischem und mittlerem arteriellen Blutdruck. Ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz fand in dieser Gruppe nur unter Ciclosporin A statt. Weder Unterschenkelblutfluß noch Gefäßwiderstand änderten sich wesentlich. Ciclosporin alleine führte zu einem signifikanten Anstieg der sympathischen Nervenaktivität, gemessen als Bursts pro Minute im Neurogramm und als Verhältnis LF/HF in der Varianzanalyse der Herzfrequenz. Kein Medikament führte zu signifikanten Veränderungen der absoluten Größe von LF und HF. Eine statistisch relevante Veränderung der Plasmacatecholamine ergab sich unter beiden Medikamenten nicht. Tabelle 5.2 zeigt den gemessenen systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruck, die Herzfrequenz, den Unterschenkelblutfluß sowie den Unterschenkelgefäßwiderstand. Die sympathische Nervenaktivität ist in Tabelle 5.3 und Abbildung 5.1 dargestellt.

Einnahme CSA/FK	FK (n=10)		CSA (n=10)		P
	Vorher	Nachher	Vorher	Nachher	
SBD (mmHg)	147±6	153±7*	149±5	156±5*	>0,1
DBD (mmHg)	83±3	86±3*	80±3	85±3*	>0,1
MAD (mmHg)	106±3	113±3*	106±4	113±3*	>0,1
HF (bpm)	77±4	79±4	73±4	80±3*	0,054
UBF (ml/min per 100 ml)	2,6±0,4	2,7±0,4	2,6±0,3	2,9±0,5	>0,1
UGW (a.E.)	49±6	51±8	45±4	50±7	>0,1

Tabelle 5.2 Dargestellt ist der systolische (SBD), diastolische (DBD) und mittlere arterielle Blutdruck (MAD), die Herzfrequenz (HF), Unterschenkelblutfluß (UBF) sowie der Unterschenkelgefäßwiderstand (UGW) bei den mit Ciclosporin A (CSA) und Tacrolimus (FK) behandelten Patienten nach allogener Nierentransplantation, gemessen vor (Vorher) und 2 Stunden nach (Nachher) Einnahme von Ciclosporin A oder Tacrolimus. Die P-Werte sind angegeben für die Gruppen x Zeit – Interaktion der Varianzanalyse. \*p<0,05 2h nach versus vor Einnahme von Ciclosporin A und Tacrolimus.

Einnahme CSA/FK	FK (n=10)		CSA (n=10)		P
	Vorher	Nachher	Vorher	Nachher	
LF/HF	0,8±0,1	0,9±0,1	0,8±0,1	1,2±0,3*	>0,1
(LF+HF) ms <sup>2</sup>	1339±365	1830±678	823±189	601±115	>0,1
NE (ng/ml)	541±86	388±74	618±145	658±147	>0,1
MSNA					
Frequenz (Bursts/min)	30±6	33±7	40±7	46±6*	>0,1

Tabelle 5.3 Dargestellt ist der Quotient LF/HF, die Plasmakonzentration von Noradrenalin (NE) sowie die sympathische Nervenaktivität efferent zum Skelettmuskelgefäßbett (MSNA) gemessen als Impulse/min bei mit Ciclosporin a (CSA) und mit Tacrolimus (FK) behandelten nierentransplantierten Patienten vor und 2 Stunden nach Einnahme der Immunsuppressiva. Die P-Werte sind angegeben für die Gruppen x Zeit – Interaktion der Varianzanalyse. \*p<0,05 2h nach versus vor Einnahme von Ciclosporin A und Tacrolimus.

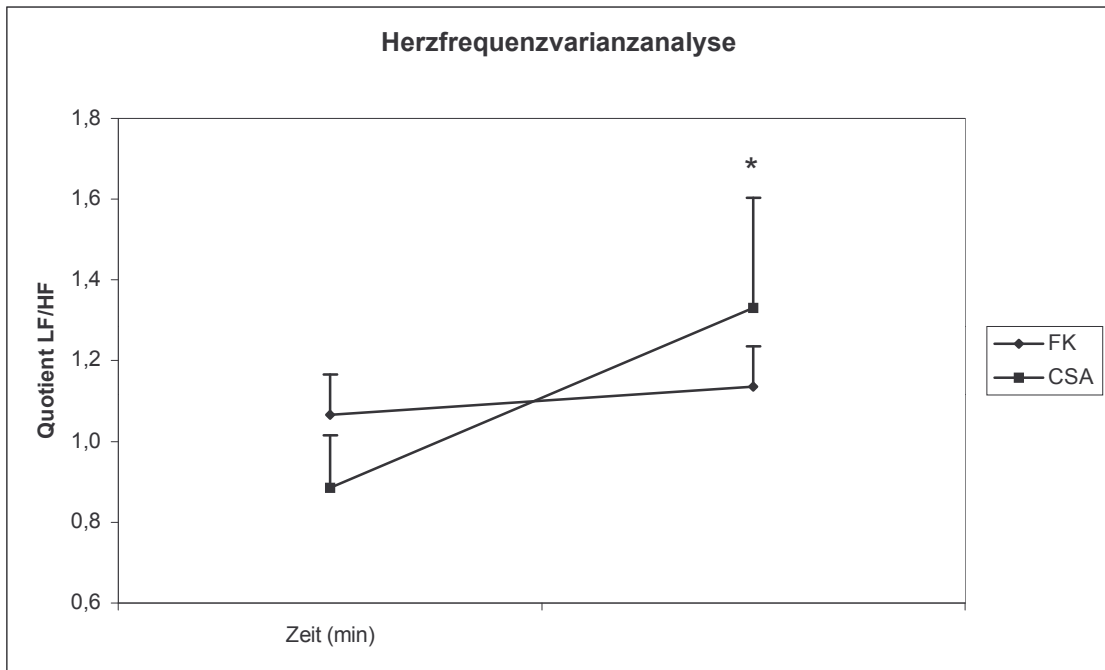
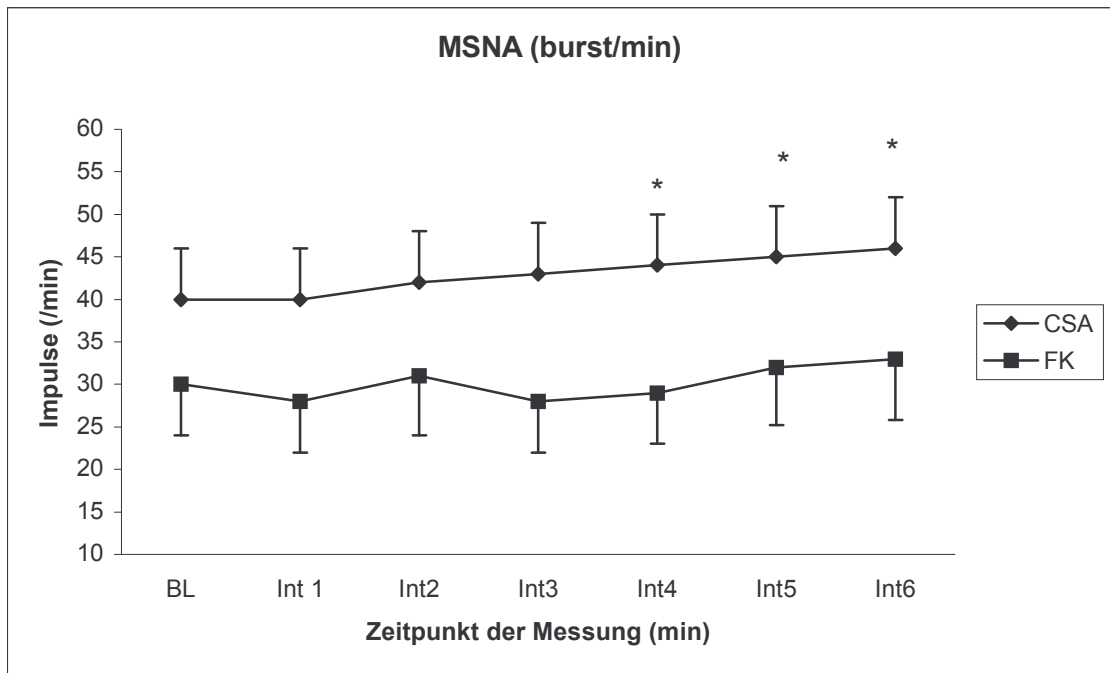


Abbildung 5.1 Verlauf der sympathischen Nervenaktivität (MSNA, oben), angegeben in Impulsen pro Minute, und der sympathovagalen Modulation, angegeben als Quotient LF/HF (unten) vor und während zwei Stunden nach Einnahme von Ciclosporina (CSA) und Tacrolimus (FK) bei den Patienten nach allogener Nierentransplantation (NTP). \* $p < 0,05$  nach versus vor Einnahme von Ciclosporin A und Tacrolimus.

## 5.2. AKUTE NEUROZIRKULATORISCHE WIRKUNGEN DER IMMUNSUPPRESSIVA CICLOSPORIN A UND TACROLIMUS BEI PATIENTEN IN HÄMODIALYSEBEHANDLUNG.

Auch hier wurde der arterielle Blutdruck durch die beide Medikamente signifikant erhöht. Hingegen gab es keine bedeutsamen Veränderungen bei Herzfrequenz, sympathischer Nervenaktivität, Unterschenkelblutfluß und Unterschenkelgefäßwiderstand. Die ermittelten Messwerte sind in Tabelle 5.4 zusammengestellt.

Einnahme von CSA/FK	FK		CSA		P
	Vorher	Nachher	Vorher	Nachher	
SBD (mmHg)	144±6	153±6*	139±6	144±6*	0.075
DBD (mmHg)	84±3	87±3*	83±3	87±3*	>0,1
MAD (mmHg)	110±6	112±4	104±3	110±4*	>0,1
HF (bpm)	73±3	74±4	69±3	70±3	>0,1
UBF (ml/min per 100 ml)	2,5±0,3	2,7±0,2	2,9±0,3	2,8±0,3	>0,1
UGW (a.E.)	48±4	46±4	42±5	46±4	>0,1
MSNA Freq (bursts/min)	40±4	39±4	42±4	42±4	>0,1
LF/HF	1,5±0,2	1,6±0,2	1,7±0,2	1,5±0,2	>0,1
[LF+HF]	1821±418	1466±354	1601±371	1353±227	>0,1
NE (ng/ml)	570±88	600±126	609±118	589±121	>0,1

Tabelle 5.4 Dargestellt ist der systolische (SBD), diastolische (DBD) und mittlere arterielle Blutdruck (MAD), die Herzfrequenz (HF), Unterschenkelblutfluß (UBF), der Unterschenkelgefäßwiderstand (UGW), die sympathische Nervenaktivität efferent zum Skelettmuskelgefäßbett (MSNA) gemessen als Impulse/min, der Quotient LF/HF, sowie die Plasmakonzentration von Noradrenalin (NE) bei den Hämodialysepatienten (n=13), gemessen vor (Vorher) und 2 Stunden nach (Nachher) Einnahme von Ciclosporin A oder Tacrolimus. Die P-Werte sind angegeben für die Gruppen x Zeit – Interaktion der Varianzanalyse. \*p<0,05 2h nach versus vor Einnahme von Ciclosporin A und Tacrolimus.

### 5.3. AKUTE NEUROZIRKULATORISCHE WIRKUNGEN DER IMMUNSUPPRESSIVA CICLOSPORIN A UND TACROLIMUS BEI GESUNDEN KONTROLLPERSONEN.

Auch bei den gesunden Kontrollpersonen ergaben sich durch beide Medikamente akute Erhöhungen des arteriellen Blutdrucks. Der Blutdruckanstieg war unter Ciclosporin stärker als unter Tacrolimus, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Ciclosporin erhöhte in dieser Gruppe auch Herzfrequenz und Unterschenkelgefäßwiderstand um signifikante Werte. Eine statistisch relevante Wirkung auf Unterschenkelgefäßwiderstand oder Herzfrequenz zeigte Tacrolimus nicht. Weder Ciclosporin, noch Tacrolimus bewirkten in dieser Gruppe signifikante Veränderungen beim Unterschenkelblutfluß.

Zusätzlich bewirkte Ciclosporin A eine signifikante Erhöhung der sympathischen Nervenaktivität efferent zum Skelettmuskelgefäßbett und einen Anstieg der LF/HF-Ratio. Tacrolimus hingegen senkte die sympathische Nervenaktivität im Neurogramm sogar statistisch signifikant. Es führt jedoch nicht zu einer Veränderung der Herzfrequenzvariabilität. Bei vergleichender Betrachtung der Herzfrequenzvariabilität sind die Wirkungen der Medikamente signifikant different. Eine signifikante Veränderung der Summe LF+HF ergab sich bei beiden Medikamenten nicht.

Ein signifikanter Einfluß auf die Plasmacatecholamine ließ sich weder bei Ciclosporin, noch bei Tacrolimus nachweisen. Siehe Tabelle 5.5 für eine Übersicht der ermittelten Parameter.

	FK		CSA		P
	Vorher	Nachher	Vorher	Nachher	
Einnahme von CSA/FK					
SBD (mmHg)	116±3	121±3*	115±4	123±3*	>0,1
DBD (mmHg)	66±2	68±2*	64±2	68±2*	>0,1
MAD (mmHg)	83±2	88±2*	83±2	88±2*	>0,1
HF (bpm)	64±2	67±3	65±3	70±2*	>0,1
UBF (ml/min per 100 ml)	2,3±0,2	2,1±0,2	2,0±0,2	2,0±0,3	>0,1
UGW (a.E.)	44±6	46±4	43±4	53±5*	>0,1
MSNA Freq (bursts/min)	18±2	14±2*#	18±3	22±2*	<0,05
LF/HF	1,1±0,2	1,1±0,1#	0,9±0,1	1,3±0,1*	0,007
NE (ng/ml)	249±27	288±30	382±121	380±161	>0,1

Tabelle 5.5 Dargestellt ist der syst. (SBD), diast. (DBD) und mittl. arterielle Blutdruck (MAD), die Herzfrequenz (HF), Unterschenkelblutfluß (UBF), der Unterschenkelgefäßwiderstand (UGW), die sympathische Nervenaktivität efferent zum Skelettmuskelgefäßbett (MSNA) gemessen als Impulse/min, der Quotient LF/HF, sowie die Plasmakonzentration von Noradrenalin (NE) bei den gesunden Kontrollprobanden (n=12), gemessen vor (Vorher) und 2 Stunden nach (Nachher) Einnahme von Ciclosporin A oder Tacrolimus. Die P-Werte sind angegeben für die Gruppen x Zeit – Interaktion der Varianzanalyse. \*p<0,05 2h nach versus vor Einnahme von Ciclosporin A und Tacrolimus, #p<0,05 für die Medikamenten x Zeit- Interaktion der Varianzanalyse.



#### 5.4. VERGLEICH DER AKUTEFFEKTE DER IMMUNSUPPRESSIVA CICLOSPORIN A UND TACROLIMUS ZWISCHEN DEN EINZELNEN GRUPPEN.

Es wurde überprüft, ob sich die Akutwirkungen der Medikamente auf die unterschiedlichen Gruppen voneinander unterscheiden. Dabei wurden systolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Unterschenkelgefäßwiderstand und sympathische Nervenaktivität untersucht.

Bei Betrachtung der Beeinflussung des Blutdrucks ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für Ciclosporin zwischen den einzelnen Gruppen. Das Medikament sorgte bei allen für einen ähnlichen Anstieg. Tacrolimus hingegen verursachte bei der Hämodialysegruppe den steilsten Anstieg des Blutdrucks. 2 Stunden nach Einnahme lag hier eine signifikant stärkere Erhöhung vor als bei den Kontrollen. Der Anstieg war auch deutlicher als bei den Nierentransplantierten, der Unterschied vermag jedoch keine Signifikanz zu erreichen. Bei letzteren war er nur etwas stärker als bei den Kontrollpersonen.

Ciclosporin A hat bei den Patienten nach Nierentransplantation und den Kontrollpersonen zu einer signifikant stärkeren Erhöhung der Herzfrequenz geführt als bei den Hämodialysepatienten. Hierbei erhöhte es die Frequenz bei den transplantierten Patienten noch stärker als bei den Kontrollen. Dieser Unterschied ist aber nur während einer Messung im Mittelteil der Untersuchung signifikant.

Für den Unterschenkelgefäßwiderstand ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Wirkungen von Ciclosporin und Tacrolimus zwischen den Untersuchungsgruppen.

Ciclosporin erhöhte sowohl bei den Kontrollen als auch den Nierentransplantierten akut die sympathische Nervenaktivität im Neurogramm stärker als bei der Hämodialysegruppe. Dieser Unterschied war zwischen den Patienten nach Nierentransplantation und den Dialysepatienten deutlicher: er verfehlte mit  $p=0,059$  knapp die Signifikanz. Das

Neurogramm wurde bei den Hämodialysepatienten durch die Gabe von Ciclosporin A im Vergleich zu den anderen Gruppen kaum beeinträchtigt. Es ließen sich jedoch keine relevanten statistischen Unterschiede in der Wirkung des Medikaments auf die Neurogramme der einzelnen Gruppen feststellen.

Während es bei Betrachtung der Herzfrequenzvarianzanalyse nach Gabe von Ciclosporin bei den Hämodialysepatienten eher zu einer Erniedrigung des LF/HF-Quotienten kam, stieg dieser sowohl bei den Kontrollen als auch den Patienten nach allogener Nierentransplantation deutlich an, so dass hier ein statistisch signifikanter Unterschied besteht.

Die akuten Wirkungen von Tacrolimus auf die sympathische Nervenaktivität unterschieden sich nicht signifikant zwischen den einzelnen Gruppen.

Die Wirkung beider Medikamente auf die Summe [LF+HF] unterschied sich bei den untersuchten Gruppen nicht signifikant voneinander.

Die Effekte der Medikamente auf den mittleren arteriellen Blutdruck zeigt Abbildung 5.2. In Abbildung 5.3 sind die Auswirkungen auf die Herzfrequenz dargestellt. Eine Zusammenstellung der Effekte auf den Unterschenkelgefäßwiderstand ist in der Abbildung 5.4 zu finden. Einflüsse auf die MSNA sind in der Abbildung 5.5 dargestellt, die auf die LF/HF-Ratio in 5.6.

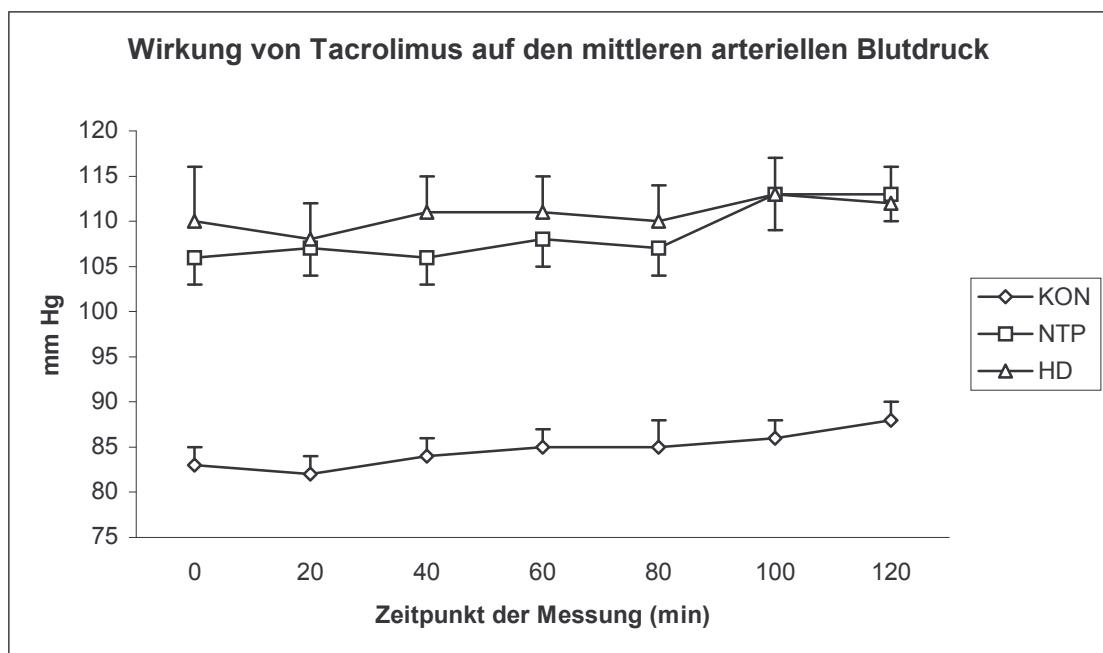
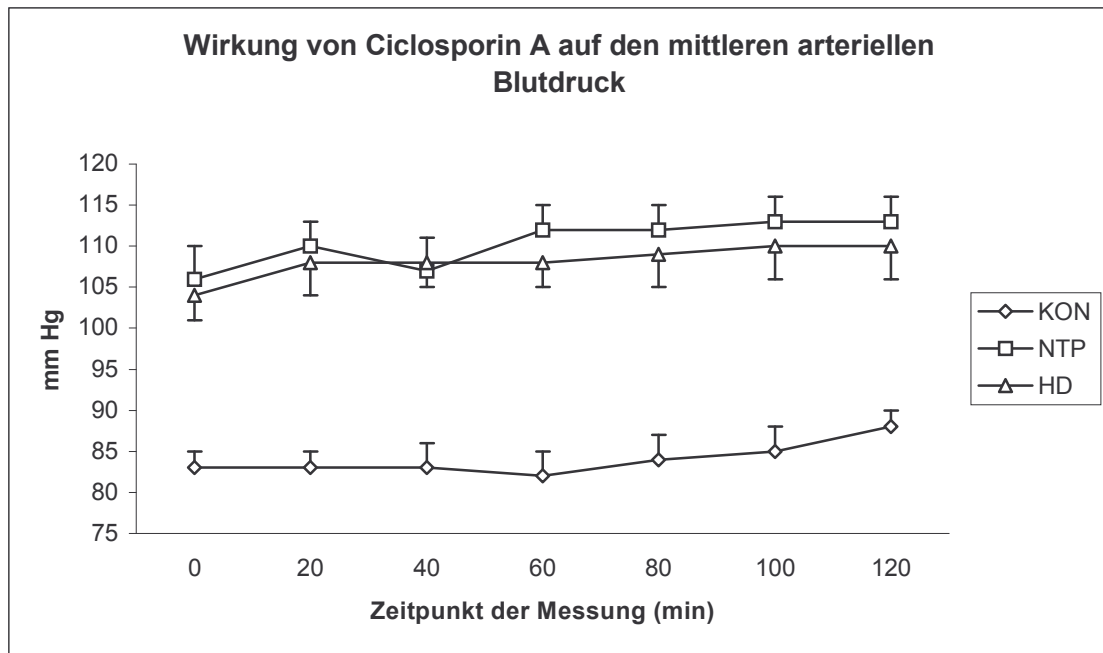


Abbildung 5.2: Angegeben ist der mittlere arterielle Blutdruck unter Einnahme von Ciclosporin A (oben) und Tacrolimus (unten,  $p < 0,05$  für die Zeit-Gruppen-Interaktion) während der Untersuchungsdauer bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (HD,  $n=13$ ), Patienten nach Nierentransplantation (NTP,  $n=10$ ) und gesunden Kontrollpersonen (KON,  $n=12$ ).

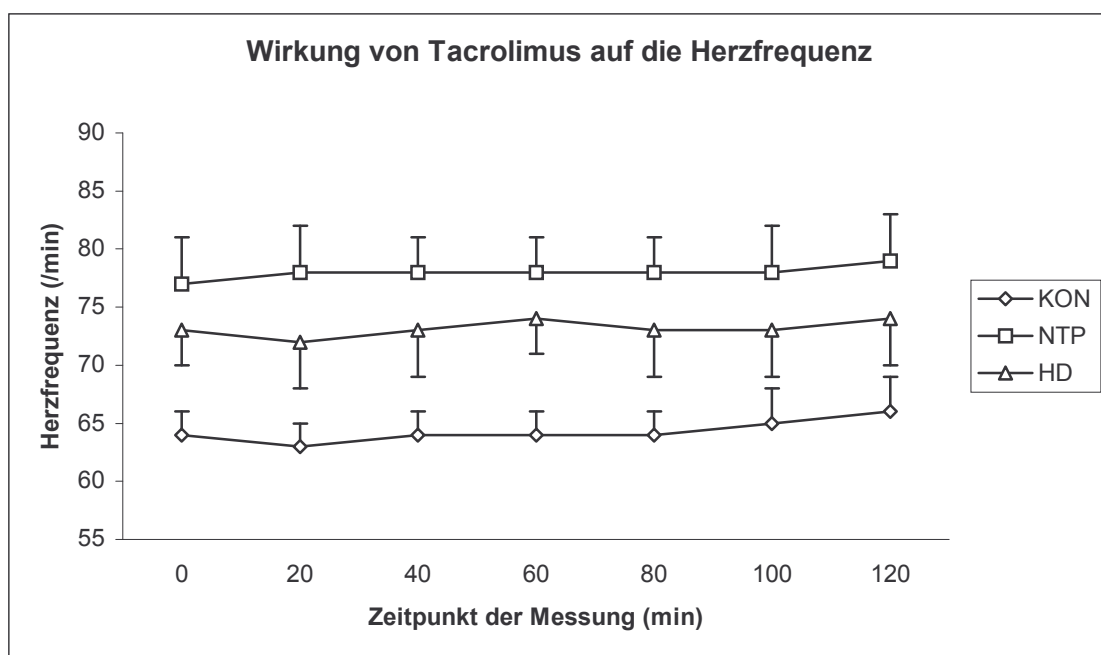
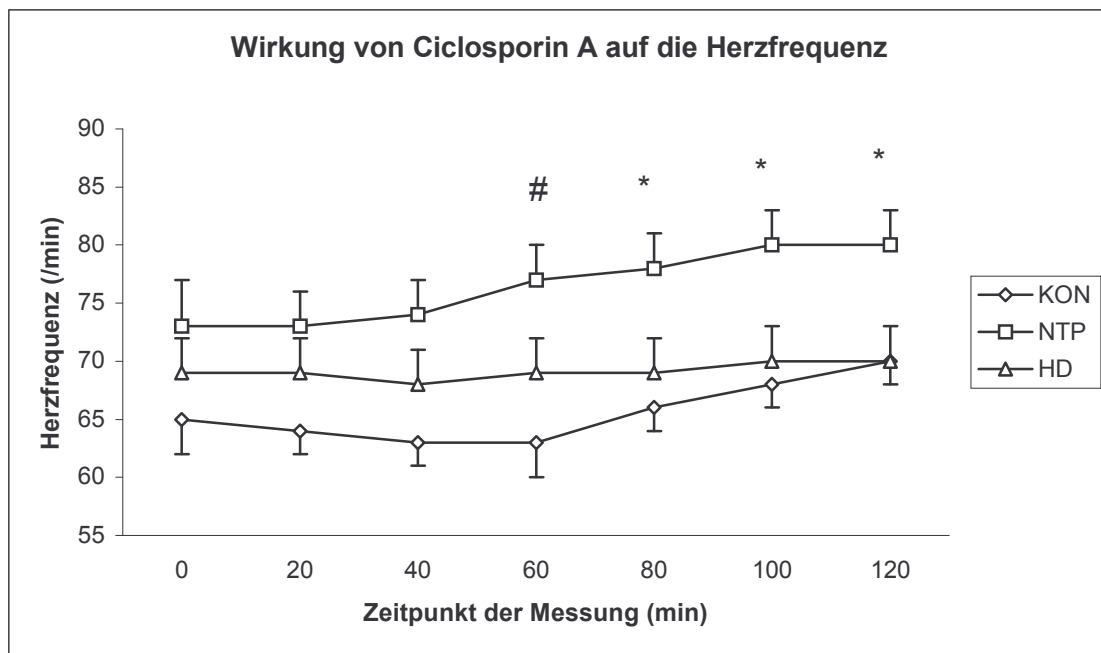


Abbildung 5.3: Angegeben ist die Herzfrequenz unter Einnahme von Ciclosporin A (oben,  $p < 0,05$  für Zeit-Gruppen-Interaktion) und Tacrolimus (unten) während der Untersuchungsdauer bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (HD,  $n=13$ ), Patienten nach Nierentransplantation (NTP,  $n=10$ ) und gesunden Kontrollpersonen (KON,  $n=12$ ).  
 $*p < 0,05$  versus HD,  $\#p < 0,05$  versus Kontrollen.

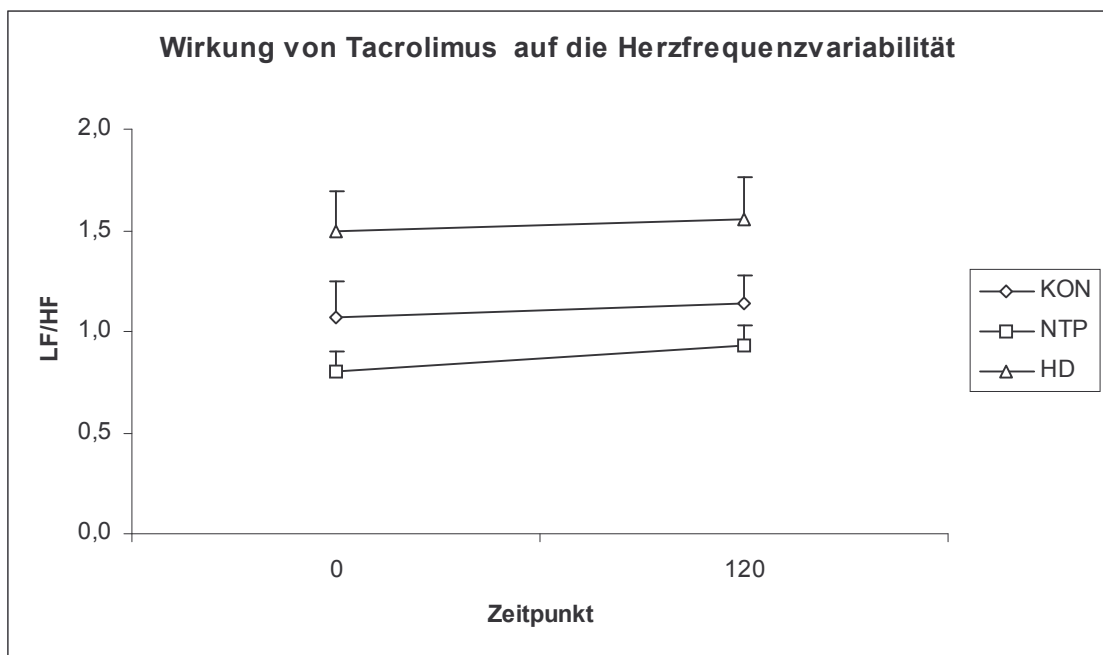
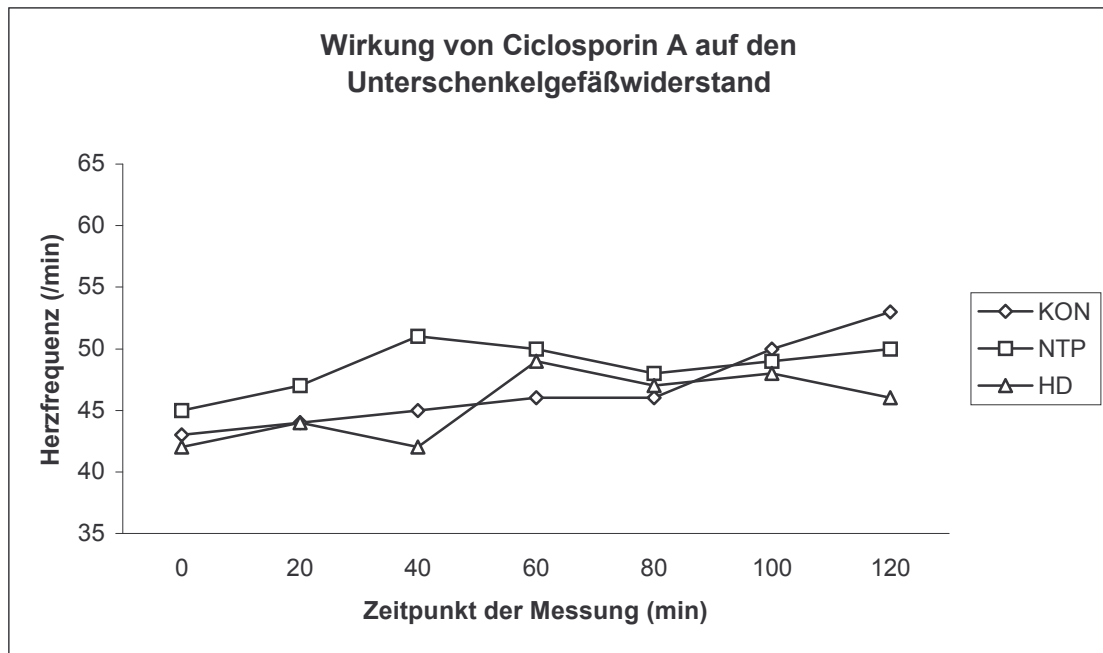


Abbildung 5.4: Angegeben ist die Wirkung von Ciclosporin A (oben) und Tacrolimus (unten) auf den Unterschenkelgefäßwiderstand (in arbiträren Einheiten) bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (HD, n=13), Patienten nach Nierentransplantation (NTP, n=10) und gesunden Kontrollpersonen (KON, n=12). Beide  $p > 0,1$  für Zeit-Gruppen-Interaktion.

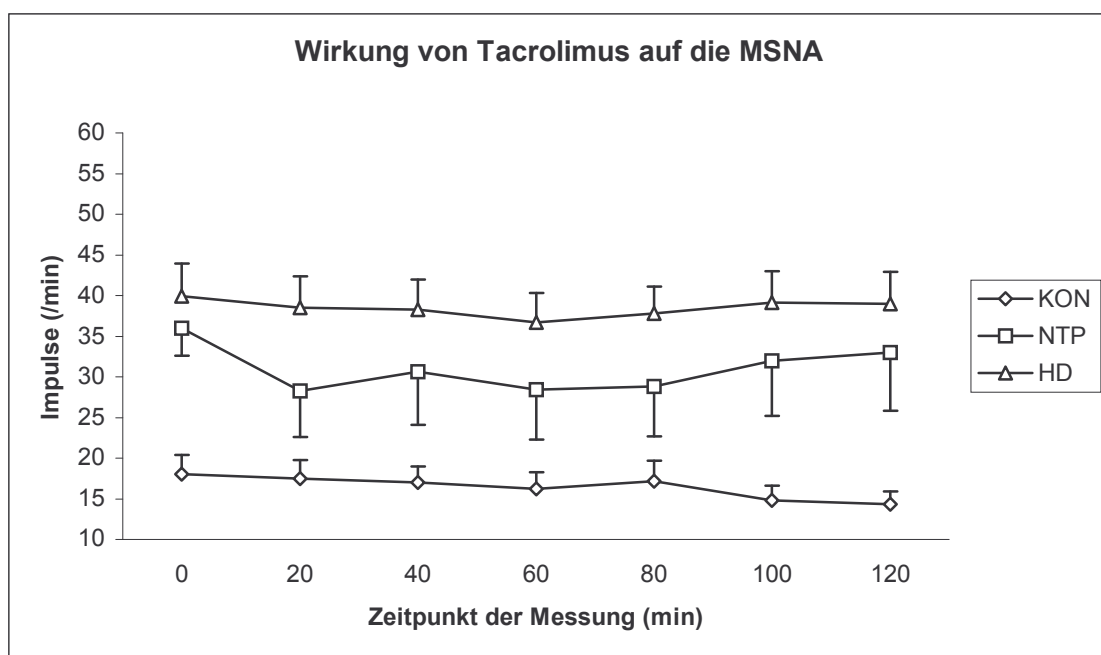
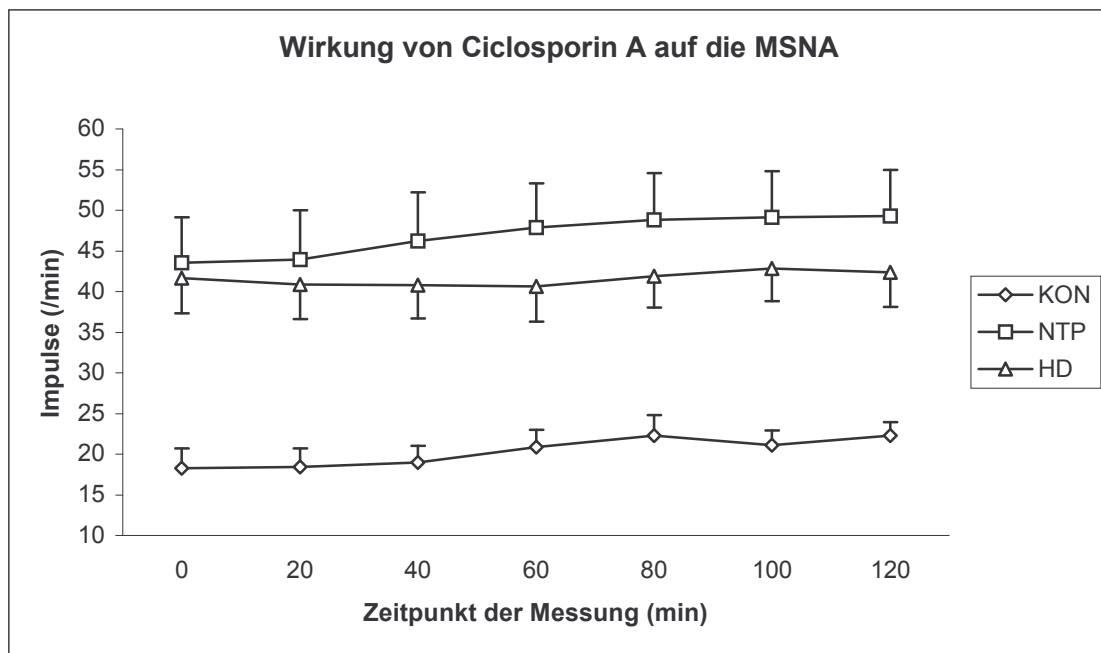


Abbildung 5.5: Angegeben ist die Wirkung von Ciclosporin A (oben) und Tacrolimus (unten) auf die MSNA bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (HD, n=13), Patienten nach Nierentransplantation (NTP, n=10) und gesunden Kontrollpersonen (KON, n=12). Beide  $p > 0,1$  für Zeit-Gruppen-Interaktion.

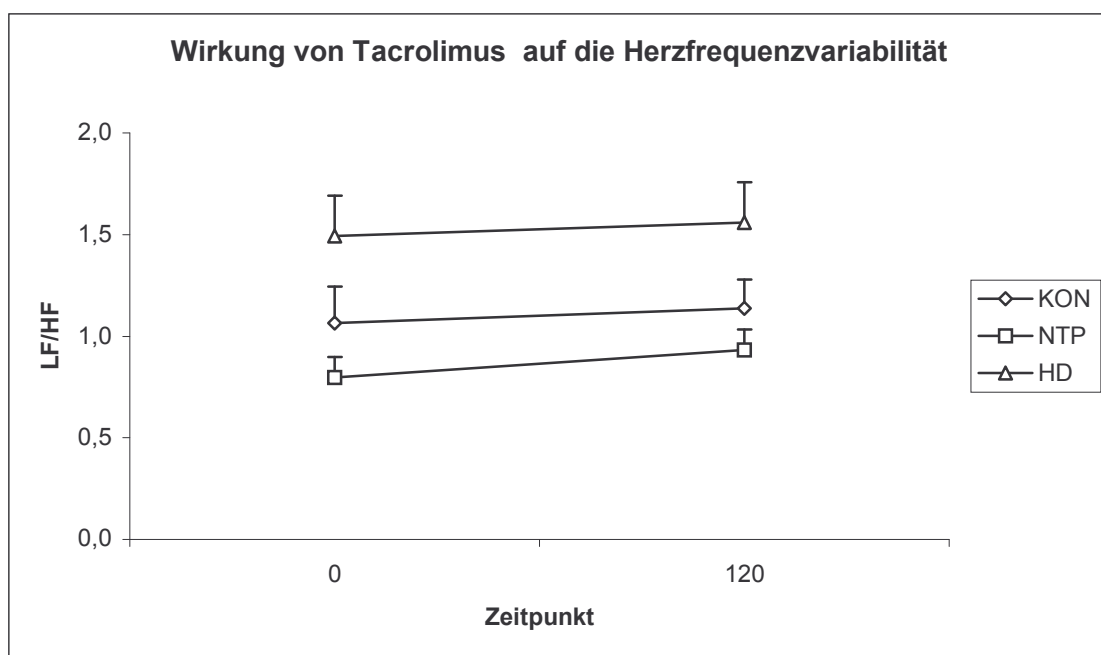
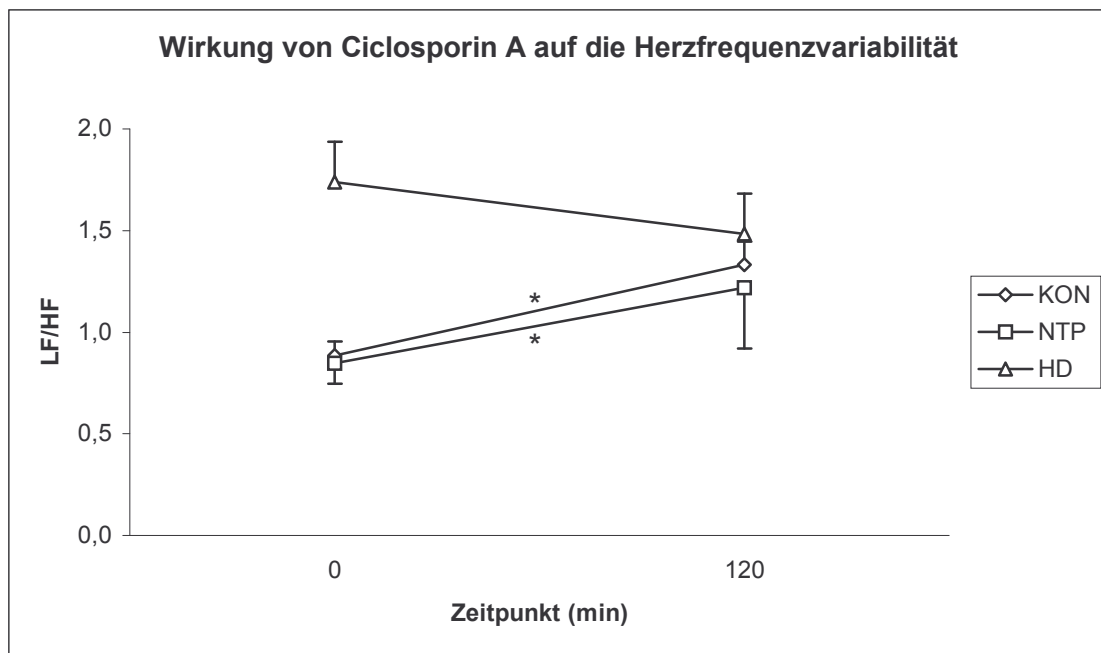


Abbildung 5.6: Angegeben ist die Wirkung von Ciclosporin A (oben) und Tacrolimus (unten,  $p > 0,1$  für Zeit-Gruppen-Interaktion) bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (HD,  $n=13$ ), Patienten nach Nierentransplantation (NTP,  $n=10$ ) und gesunden Kontrollpersonen (KON,  $n=12$ ) auf das Verhältnis LF/HF. \* $p < 0,05$  gegenüber HD.

## *6. Diskussion*

Mehrere Untersuchungen an Hämodialysepatienten (7), an Patienten mit Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention und am Tiermodell (5,46) haben bei chronischem Nierenversagen eine starke Erhöhung des Sympathikotonus gezeigt. Als mögliche Ursache für diesen Effekt werden sympathoexzitatorische Afferenzen in den geschädigten Nieren vermutet. Diese aktivieren Hirnareale im ZNS, die erregend auf das sympathische System wirken. Lokal durch Gewebsschädigung und Ischämie in den Nieren freigesetztes Adenosin kann in der Lage sein, afferente sympathische Nervenfasern in der Niere zu aktivieren und somit das sympathische Nervensystem zu erregen (18). Andere Untersuchungen ergaben Hinweise darauf, dass Stoffwechselprodukte, die sich durch die mangelnde Ausscheidungsfunktion der defekten Nieren im Körper anreichern, ebenfalls eine Aktivierung des sympathischen Systems fördern (34). Hier ist insbesondere Harnstoff als Beispiel zu nennen. Daher sollte in dieser Studie überprüft werden, ob sich nach Korrektur der Urämie bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz durch Transplantation einer funktionierenden Niere die Aktivität des sympathischen Nervensystems wieder normalisiert. Diese Untersuchung konnte nicht durch Vergleich derselben Patienten vor und nach Transplantation durchgeführt werden, da die Nierentransplantation nicht planbar ist und eine mittlere Wartezeit von derzeit ca. 5 Jahren auf ein Organ besteht. Daher wurde ein Gruppenvergleich von Patienten durchgeführt, die eine ähnliche Verteilung aller übrigen Einflussfaktoren aufwiesen.

Rundqvist beobachtete zumindest bei Patienten mit hochgradiger Herzinsuffizienz nach Herztransplantation einen raschen Rückgang der vor Transplantation erhöhten sympathischen Nervenaktivität (38).



In diesen Untersuchungen zeigte sich jedoch, dass die Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und auch die Patienten nach Nierentransplantation im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine signifikant erhöhte sympathische Nervenaktivität im Neurogramm und einen signifikant höheren Blutdruck hatten. Nierentransplantierte Patienten unterschieden sich nicht von Dialysepatienten hinsichtlich der sympathischen Nervenaktivität. Weiterhin spielte es keine wesentliche Rolle für die sympathische Nervenaktivität, ob die Patienten mit Ciclosporin A oder mit Tacrolimus behandelt wurden. Alle Transplantatempfänger hatten eine stabile Transplantatfunktion mit Retentionsparametern vergleichbar den der gesunden Probanden.

In der Analyse der Herzfrequenzvariabilität zeigten die Hämodialysepatienten einen signifikant höheren LF-Anteil als die Patienten mit Nierentransplantation und die gesunden Kontrollen. Die Gruppe der nierentransplantierten Patienten zeigte sogar eine etwas niedrigere relative LF-Fraktion als die Kontrollen, ohne dass die Differenz dabei statistisch relevant war. Während sich die Ergebnisse für die Hämodialysepatienten hier mit denen aus der mikroneurographischen Messung deckten, wiesen die Nierentransplantierten wesentlich niedrigere Werte auf als erwartet. Hierbei ist aber ein möglicher Einfluß der antihypertensiven Medikation zu berücksichtigen, die zwar zum Zeitraum der Untersuchung pausiert wurde, trotzdem aber diesen empfindlichen Parameter beeinflussen könnte und somit die Aussagekraft des Gruppenvergleichs einschränkt. Ein Einfluß von antihypertensiven Medikamenten auf die Herzfrequenzvarianzanalyse ist gesichert (33, 21). Weiterhin weist eine erhöhte LF/HF-Ratio lediglich auf eine gesteigerte kardiale sympathische Modulation hin. Die kardiale sympathische Modulation verhält sich allerdings nicht immer gleichsinnig zur kardialen sympathischen Aktivität. Insbesondere bei stark erhöhter kardialer sympathischer Nervenaktivität, wie bei hochgradiger Herzinsuffizienz,

wird ein Rückgang der Herzfrequenzvariabilität mit einem Rückgang der kardialen sympathischen und vagalen Modulation beobachtet. Hier ist die kardiale sympathische Modulation besonders stark betroffen, so dass der LF/HF-Quotient paradoxerweise abfällt. Verantwortlich dafür könnte eine verringerte baroreflexgesteuerte Beeinflussung sein(41). Bei Kontrollpatienten war die Summe aus LF- und HF- Anteilen signifikant höher. Dies könnte ein Ausdruck einer insgesamt höheren RR-Intervalvariabilität und damit eines insgesamt niedrigeren Sympathikotonus sein.

Sowohl Dialysepatienten als auch nierentransplantierte Patienten wiesen als weiteren Ausdruck einer erhöhten sympathischen Aktivität eine signifikant höhere NoradrenalinKonzentration im Plasma im Vergleich zu gesunden Patienten auf.

In dieser Untersuchung wurde gezeigt, dass sich zumindest in den ersten drei Monaten nach Nierentransplantation die sympathische Nervenaktivität und der arterielle Blutdruck trotz exzellenter Transplantatfunktion nicht normalisieren. Dies könnte eine Ursache für die nach erfolgreicher Transplantation weiter bestehende hohe Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen sein (16).

Converse zeigte, dass eine Entfernung der gestörten Eigennieren bei Hämodialysepatienten eine Normalisierung der erhöhten sympathischen Nervenaktivität bewirkt (7). Andere Studien an niereninsuffizienten Ratten zeigten, dass eine renale Denervation die erhöhte sympathische Nervenaktivität beseitigt und belegten damit eine Rolle der geschädigten Organe bei der Entstehung der erhöhten Sympathikusaktivität (5,46). Die vorliegenden Untersuchungen weisen darauf hin, dass nicht Urämietoxine, sondern andere Urämie-unabhängige Prozesse (z.B. Vernarbung der Eigennieren mit lokaler Ischämie und

Adenosinfreisetzung oder lokale Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems) zur Exzitation von renalen Affenzen und Aktivierung des sympathischen Nervensystems führen.

Möglicherweise tragen auch sympathikusstimulierende Effekte der Immunsuppressiva Ciclosporin A und Tacrolimus zu der erhöhten sympathischen Nervenaktivität und dem erhöhten Blutdruck bei Patienten mit allogener Nierentransplantation bei. Scherrer zeigte bei Patienten nach Herztransplantation und Patienten mit Myasthenia gravis unter immunsuppressiver Therapie mit Ciclosporin eine Vergesellschaftung von sympathischer neuraler Aktivierung und erhöhtem mittlerem arteriellen Blutdruck (39). Während sich bei Lyson (26) und Morgan (31) im Rattenmodell jeweils Hinweise auf sympathoexzitorische Eigenschaften dieser Medikamente finden, sprechen Untersuchungen von Rundqvist et al. (38) und Kaye et al. (19) an Herztransplantierten dagegen. Morgan stellte fest, dass sich der Effekt von Ciclosporin A durch die Gabe von zentralen Sympathikolytika aufheben ließ, während er durch ACE-Hemmung unbeeinflusst blieb. Hingegen besteht nach Kaye die Ursache eines durch Cyclosporin A vermittelten Blutdruckanstieges nur in einem konstriktorisches Effekt der Nierenarterie und ist daher kein neural vermittelter Effekt. Zhang und Mitarbeiter fanden bei Ratten Hinweise, dass sowohl Ciclosporin als auch Tacrolimus die calcineurinabhängige Übertragung an visceralen sensorischen Nervenendigungen stört (47). Eine besondere Rolle soll Synapsin, ein an der Steuerung von Neurotransmittern beteiligtes Phosphoprotein, spielen, welches einen Angriffspunkt für Ciclosporin A darstellen könnte (48).

In dieser Studie zeigte sich akut ein statistisch signifikanter blutdruckerhöhender Effekt sowohl von Tacrolimus als auch Ciclosporin A. Dieser Effekt trat bei allen untersuchten Individuen auf. Dabei war der Effekt durch Ciclosporin A etwas ausgeprägter. Ciclosporin

erhöhte akut den Unterschenkelgefäßwiderstand nur bei den Nierentransplantierten und den Kontrollen, was nur bei letzteren statistische Signifikanz erreichte.

Eine akute signifikante Steigerung der sympathischen Nervenaktivität, gemessen sowohl als MSNA, als auch als kardiale sympathovagale Balance, wurde nur bei nierentransplantierten Patienten und gesunden Probanden und nur unter Ciclosporin A festgestellt. Bei Vergleich der Wirkungen von Ciclosporin auf die einzelnen Gruppen fällt auf, dass dieses Medikament bei den Kontrollen und den nierentransplantierten Patienten stärker steigernd auf die sympathische Nervenaktivität und die Herzfrequenz wirkt als bei den Dialysepatienten. Der durch Ciclosporin verursachte stimulierende Effekt auf die sympathische Nervenaktivität war bei Kontrollpersonen und Patienten nach Nierentransplantation vergleichsweise gering. Auch die Herzfrequenz wurde bei den Nierentransplantierten und den Kontrollpersonen signifikant stärker gesteigert als bei den Dialysepatienten.

Während Ciclosporin bei Personen mit normaler Nierenfunktion, also transplantierten Patienten und Kontrollprobanden, akut eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems bewirkte, führte Tacrolimus bei den Patienten nach Nierentransplantation zu keiner signifikanten Steigerung der sympathischen Nervenaktivität efferent zum Skelettmuskelgefäßbett und der kardialen sympathischen Modulation. Bei den gesunden Probanden kam es sogar bei mikroneurographischer Messung zu einer signifikanten Abnahme der sympathischen Nervenaktivität. Die Power Spektralanalyse zeigte nach Gabe von Tacrolimus bei allen untersuchten Gruppen nur geringfügige, nicht signifikante, Veränderungen der kardialen sympathovagalen Balance. Bei terminal niereninsuffizienten Patienten zeigten weder Ciclosporin A noch Tacrolimus einen signifikanten Akuteffekt auf

die sympathische Nervenaktivität efferent zum Skelettmuskelgefäßbett und auf die kardiale sympathovagale Balance.

Ein Effekt auf die Plasmacatecholaminkonzentration ließ sich durch keines der Medikamente und in keiner der Gruppen feststellen.

Sowohl Ciclosporin als auch Tacrolimus bewirkten bei allen untersuchten Gruppen eine akute Erhöhung des arteriellen Blutdrucks. Allein Ciclosporin A verursacht nach den vorliegenden Ergebnissen eine Erhöhung der sympathischen Nervenaktivität. Dieser Effekt wurde nur bei gesunden Personen und Patienten nach Nierentransplantation beobachtet. Eine sympathikoexzitatorische Wirkung von Ciclosporin A könnte an eine normale Nierenfunktion gebunden sein. Möglicherweise interferieren Urämietoxine mit der Kapazität des Ciclosporin, eine akute Aktivierung des sympathischen Nervensystems zu bewirken. Weiterhin ist bei den Dialysepatienten und bei den nierentransplantierten Patienten zu bedenken, dass bereits unter Ausgangsbedingungen eine deutliche Aktivierung des sympathischen Nervensystems vorliegt, wie oben dargestellt wahrscheinlich durch die Aktivierung renaler Afferenzen in den geschädigten Eigennieren, so dass Ciclosporin nur noch einen vergleichsweise geringen Effekt hat.

Bei allen untersuchten Gruppen besteht eine Diskrepanz zwischen einer nur milden Aktivierung des sympathischen Nervensystems und einer signifikanten akuten Blutdruckerhöhung durch Ciclosporin. Durch Tacrolimus wurde eine akute signifikante Aktivierung des sympathischen Nervensystems in keiner Gruppe beobachtet, trotzdem jedoch ein signifikanter Anstieg des Blutdrucks.

Die akute Blutdrucksteigerung, induziert durch Calcineurininhibitoren, beruht in den untersuchten Dosen und den untersuchten Gruppen von Probanden, terminal niereninsuffizienten und nierentransplantierten Patienten also nur zum geringen Teil auf neuronalen Mechanismen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit relativieren also die

Ergebnisse von tierexperimentellen Arbeiten an Ratten, die auf die untersuchten Gruppen von Patienten mit renaler Pathologie nicht übertragbar sind. Im Rattenmodell wurde teilweise eine im Verhältnis doppelt so hohe Dosierung der Immunsuppressiva gewählt (47, 31) wie bei der Behandlung nierentransplantierte Patienten üblich ist.

## *7. Zusammenfassung*

Bei den Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz fand sich im Vergleich zu den gesunden Individuen eine erhöhte Aktivität der sympathischen Nervenaktivität, messbar als gesteigerte MSNA, erhöhte Plasmakatecholaminspiegel und erhöhter LF/HF-Ratio. Auch bei Patienten drei Monate nach allogener Nierentransplantation mit exzellenter Transplantatfunktion normalisierte sich die sympathische Nervenaktivität trotz Korrektur der Urämie nicht. Somit sind Urämietoxine nicht die Ursache für den gesteigerten Sympathikotonus bei niereninsuffizienten Patienten. Eher scheint die Erregung gestörter sympathische Afferenzen in geschädigten Nieren durch urämieunabhängige Vernarbungsprozesse eine Rolle zu spielen.

Die Immunsuppressiva Ciclosporin A und Tacrolimus verursachten bei allen untersuchten Patienten und Probanden akut eine Erhöhung des Blutdrucks. Ein akut sympathikusstimulierender Effekt ließ sich für Tacrolimus allerdings überhaupt nicht und für Ciclosporin nur mäßig nachweisen. Dieser Nachweis gelang nur bei Personen mit guter Nierenfunktion, d.h. gesunden Probanden und nierentransplantierten Patienten.

Auch die bei nierentransplantierten Patienten üblichen, vergleichsweise geringen Dosen von calcineurinabhängigen Immunsuppressiva bewirkten einen akuten Blutdruckanstieg. Dieser beruht jedoch nur zu einem vergleichsweise geringen Teil auf einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Diese Aussagen gelten zumindest für gesunde Probanden und für terminal niereninsuffiziente Dialysepatienten und nierentransplantierte Patienten.

## 8. *Literaturverzeichnis*

1. Abboud FM. The sympathetic system in hypertension. State-of-the-art review. *Hypertension* 4 (3 Pt 2): 208-25, 1982.
2. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science* (1981) 213: 220-222.
3. Anderson EA, Sinkey CA, Clary MP, Kempf JS, Mark AL. Survey of symptoms experienced after microneurographic recording. *Circulation* 80: II-291 Abstract, 1989.
4. Bruijns RH, van Kleef EM, Smits JF, De Mey JG, Daemen MJ. Effects of chemical sympathectomy on angiotensin II-induced neointimal growth in the balloon-injured rat carotid artery. *J Vasc Res* 35 (2): 124-33, 1998.
5. Campese VM, Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension* 25 (4 Pt 2): 878-82, 1995.
6. Converse RL, Jacobsen TN, Jost CM, Toto RD, Grayburn PA, Obregon TM, Fouad-Tarazi F, Victor RG. Paradoxical withdrawal of reflex vasoconstriction as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *J Clin Invest* 90 (5): 1657-65, 1992.



7. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, Victor RG. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 327 (27): 1912-8, 1992.
8. Eckberg DL. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *J Appl Physiol* (1983) 54: 961-966.
9. Eckberg DL, Wallin BG, Fagius J, Lundberg L, Torebjork HE. Prospective study of symptoms after human microneurography. *Acta Physiol Scand* 137: 567-9, 1989.
10. Eknoyan G. Cardiovascular mortality and morbidity in dialysis patients. *Miner Electrolyte Metab* 25 (1-2): 100-4, 1999.
11. Esler M. Clinical application of noradrenaline spillover methodology: delineation of regional human sympathetic nervous responses. *Pharmacol Toxicol* 73 (5): 243-53, 1993.
12. Fagius J, Wallin BG. Long-term variability and reproducibility of resting human muscle nerve sympathetic activity at rest, as reassessed after a decade. *Clin Auton Res* 3: 201-205, 1993.
13. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32 (5 Suppl 3): S112-9, 1998.

14. Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur Heart J* 19 Suppl F: F14-8, 1998.
15. Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, Tariq Shahab S, Andersson O. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens* 9 (11): 983-6, 1991.
16. Kasiske BL, Gijjarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Neph* (1996) 7:158-165.
17. Kassab S, Kato T, Wilkins FC, Chen R, Hall JE, Granger JP. Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity. *Hypertension* 25 (4 Pt 2): 893-7, 1995.
18. Katholi RE, Whitlow PL, Hageman GR, Woods WT. Intrarenal adenosine produces hypertension by activating the sympathetic nervous system via the renal nerves in the dog. *J Hypertens* 2 (4): 349-59, 1984.
19. Kaye D, Thompson J, Jennings G, Esler M. Cyclosporine therapy after cardiac transplantation causes hypertension and renal vasoconstriction without sympathetic activation. *Circulation* 88 (3): 1101-9, 1993.
20. Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 26 (5): 1257-63, 1995.

21. Kawano Y, Makino Y, Okuda N, Takishita S, Omae, T. Effects of diltiazem retard on ambulatory blood pressure and heart rate variability in patients with essential hypertension. *Blood Press Monit (England)*, Jun 2000, 5(3): 181-5.
22. Ligtenberg G, Blankestijn PJ, Oey PL, Klein IH, Dijkhorst-Oei LT, Boomsma F, Wieneke GH, van Huffelen AC, Koomans HA. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure [see comments]. *N Engl J Med* 340 (17): 1321-8, 1999.
23. Locatelli F, Del Vecchio L, Manzoni C. Morbidity and mortality on maintenance haemodialysis. *Nephron* 80 (4): 380-400, 1998.
24. Luke RG. Pathophysiology and treatment of posttransplant hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2 (2 Suppl 1): S37-44, 1991.
25. Lyson T, Ermel LD, Belshaw PJ, Alberg DG, Schreiber SL, Victor RG. Cyclosporine- and FK506-induced sympathetic activation correlates with calcineurin-mediated inhibition of T-cell signaling. *Circ Res* 73 (3): 596-602, 1993.
26. Lyson T, McMullan DM, Ermel LD, Morgan BJ, Victor RG. Mechanism of cyclosporine-induced sympathetic activation and acute hypertension in rats. *Hypertension* 23 (5): 667-75, 1994.

27. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* (1991) 84: 1482-1492
28. Mark AL. The sympathetic nervous system in hypertension: a potential long-term regulator of arterial pressure. *J Hypertens Suppl* 14 (5): S159-65, 1996.
29. Meredith IT, Broughton A, Jennings GL, Esler MD. Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 325 (9): 618-24, 1991.
30. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* (1994) 90: 1826-1831.
31. Morgan BJ, Lyson T, Scherrer U, Victor RG. Cyclosporine causes sympathetically mediated elevations in arterial pressure in rats. *Hypertension* 18 (4): 458-66, 1991.
32. Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension* (1995) 25:1276-1286.
33. Petretta M, Canonico V, Madrid A, Mickiewicz M, Spinelli L, Marciano F, Vetrano A, Signorini A, Bonaduce D. Comparison of verapamil versus felodipine on heart rate variability in hypertensive patients. *J Hypertens* 17 (5): 707-713.

34. Recordati G, Moss NG, Genovesi S, Rogenes P. Renal chemoreceptors. *J Auton Nerv Syst* 3 (2-4): 237-51, 1981.
35. Recordati G; Zorzoli F; Zanchetti A. Effects of a reversible 'nephrectomy' on renal sympathetic activity and blood pressure in the rat: evidence for an acute angiotensin-mediated hypertension. *J Hypertens* 18(9):1277-87.
36. Rostand SG, Brunzell JD, Cannon ROd, Victor RG. Cardiovascular complications in renal failure [editorial]. *J Am Soc Nephrol* 2 (6): 1053-62, 1991.
37. Rundqvist B, Casale R, Bergmann-Sverrisdottir Y, Friberg P, Mortara A, Elam M. Rapid fall in sympathetic nerve hyperactivity in patients with heart failure after cardiac transplantation. *J Card Fail* 3 (1): 21-6, 1997.
38. Rundqvist B, Elam M, Eisenhofer G, Friberg P. Normalization of total body and regional sympathetic hyperactivity in heart failure after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 15 (5): 516-26, 1996.
39. Scherrer U, Vissing SF, Morgan BJ, Rollins JA, Tindall RS, Ring S, Hanson P, Mohanty PK, Victor RG. Cyclosporine-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation [see comments]. *N Engl J Med* 323 (11): 693-9, 1990.
40. Simpson P. Norepinephrine-stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an alpha 1 adrenergic response. *J Clin Invest* 72 (2): 732-8, 1983.

41. Sleight P, La Rovere MT, Mortara A, Pinna G, Maestri R, Leuzzi S, Bianchini B, Tavazzi L, Bernadi L. Physiology and pathophysiology of heart rate and blood pressure variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain? *Clin Sci* (1995) 88: 103-109
42. Sudhir K, MacGregor JS, DeMarco T, De Groot CJ, Taylor RN, Chou TM, Yock PG, Chatterjee K. Cyclosporine impairs release of endothelium-derived relaxing factors in epicardial and resistance coronary arteries. *Circulation* 90 (6): 3018-23, 1994.
43. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Europ Heart J* (1996) 17: 354-381.
44. Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation* (1998) 98:547-555.
45. Wallin BG, Kunitomo MM, Sellgren J. Possible genetic influence on the strength of human muscle nerve sympathetic activity at rest. *Hypertension* 22 (3): 282-4, 1993.
46. Ye S, Ozgur B, Campese VM. Renal afferent impulses, the posterior hypothalamus, and hypertension in rats with chronic renal failure. *Kidney Int* 51 (3): 722-7, 1997.

47. Zhang W, Victor RG. Calcineurin inhibitors cause renal afferent activation in rats: a novel mechanism of cyclosporine-induced hypertension. *Am J Hypertens* (2000) 13 (9): 999-1004.
48. Zhang W, Li JL, Hosaka M, Janz R, Shelton JM, Albright GM, Richardson JA, Sudhoff, TC, Victor RG. Cyclosporine A-induced hypertension involves synapsin in renal sensory nerve endings. *Proc Natl Acad Sci USA* (2000) 97 (17): 9765-9770.
49. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 105:1354-9.

## *9. Danksagung*

Ich danke meinem Doktorvater, Priv. Doz. Dr. Martin Hausberg, für die maßgebliche Unterstützung bei dieser Arbeit, den vielen Anregungen und dem Crash-Kurs in Statistik. Unter so guten Bedingungen hätte ich ja schon viel früher damit fertig werden müssen!

Zu großem Dank bin ich auch all denen verpflichtet, die sich der, zugegeben schon etwas mühseligen, Untersuchungsprozedur unterzogen haben. Besonders erwähnen möchte ich dabei Annette Eissing-Beine, Iris Gockel, Kai Reinhart, Ingo Hessel und Kai Schulte, die sich ohne (längeres) Zögern zur Verfügung gestellt haben!

Mein Dank gilt auch meinen Eltern und meiner Frau, die mich erst durch dezente Hinweise und später durch konsequente Pflege meines schlechten Gewissens das Ziel im Auge behalten haben lassen.



## 10. Lebenslauf

25. September 1973 Geboren in Unna.  
Eltern: Monika Christiane Harmelink, geb. Schröder, \*05. Oktober 1939  
Konrad Friedrich Harmelink, \*05. November 1939
- 1980-84 Besuch der Hellweg-Grundschule in Bönen
- 1984-93 Besuch des Gymnasiums Hammonense, Hamm, Erwerb der Hochschulreife am 07.06.1993
- 1993-1994 Grundwehrdienst in Rheine, Westf. und Hamm, Westf.
- 1994 Verpflichtung als Zeitsoldat und Übernahme in die Laufbahn der Sanitätsoffiziere der Bundeswehr.
- Oktober 1994 Offiziersausbildung an der Sanitätsakademie der Bundeswehr in München
- Januar 1995 Krankenpflegepraktikum in der Inneren Abteilung des Bundeswehrkrankenhauses Hamm, Westf.
- April 1995 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin
- Oktober 1995 Wechsel an die Westfälische Wilhelms-Universität Münster
04. April 1997 Bestehen der Ärztlichen Vorprüfung
16. April 1998 Bestehen des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
10. April 2000 Bestehen des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung. Beginn des Praktischen Jahres. Absolvierung an der University of Pretoria, Südafrika, und am Universitätsklinikum Münster.
12. Juni 2001 Bestehen des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
22. Juni 2001 Erhalt der vorläufigen Approbation durch die Bezirksregierung Münster.
27. Juni 2001 Beginn der AiP-Phase im Bundeswehrkrankenhaus Hamburg, Abteilung für Chirurgie, ltd. Arzt Oberstarzt Dr. Gatzka
17. Mai 2002 Heirat Ute Mirian Balmaceda-Harmelink, geb. Balmaceda Schickentanz, \*30.09.1976

01. Juli 2002           Versetzung an das Bundeswehrkrankenhaus Bad Zwischenahn. Hier  
seitdem tätig in der Abteilung für Innere Medizin, ltd. Arzt Oberstarzt  
Dr. Meyer.

27. Dezember 2002    Erteilung der Vollapprobation durch die Bezirksregierung Münster

Hamburg, 19.01.2003

\_\_\_\_\_  
Patrick Harms Harmelink