

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie  
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(kommissarischer Direktor: Prof. Dr. P. Presek)



**Einfluß einer  $\beta_1$ -Blockade auf die Barorezeptorsensitivität bei jungen und gesunden  
Probanden**

Dissertation  
Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Fridtjof Wöllenweber  
geboren am 18. Januar 1967

in Halle/Saale

Gutachter: Prof. Dr. Presek  
Prof. Dr. Radke  
Prof. Dr. Dhein (Leipzig)

Datum der Verteidigung: 06.11.2003

**urn:nbn:de:gbv:3-000005886**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000005886>]

Ziel der Arbeit war es, den Einfluß einer chronischen und akuten  $\beta_1$ -Adrenorezeptor-Blockade mit Bisoprolol, als auch die Phase nach Absetzen, auf die Barorezeptorsensitivität und die kardiovaskulären Verhältnisse zu untersuchen.

Hierzu wurden 10 junge, gesunde männliche Probanden im chronischen Versuch über 21 Tage mit jeweils einmal 10mg Bisoprolol pro Tag behandelt. Im Akutversuch erhielten sie 10mg Bisoprolol nur am Versuchstag. Versuchstage waren zum Erheben der Ausgangswerte, am 21. Tag der chronischen Einnahme von Bisoprolol und 4 darauffolgende Tage der Absetzphase, sowie ein Tag der akuten Einnahme im Mindestabstand von 2 Wochen zu den übrigen Versuchstagen. Die Probanden erhielten eine kontinuierliche Phenylephrininfusion in steigender Dosierung. (0,1; 0,2; 0,5; 0,75  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  über jeweils 15 Minuten).

Gemessen wurden die Herzkreilaufparameter Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck, Schlagvolumen, Herzminutenvolumen, totaler peripherer Widerstand, die systolischen Zeitintervalle PEP (isovolumetrische Anspannungsphase) und Qs2c (elektromechanische Systolendauer), die Plasmakatecholamine und der Bisoprololspiegel. Die Barorezeptorsensitivität wurde als linearer Anstieg des Herzfrequenzintervalls gegenüber dem durch Phenylephrin provozierten systolischen Blutdruckanstieg bestimmt.

Die BRS war unter chronischer  $\beta_1$ -Blockade signifikant vermindert, stieg in der Absetzphase wieder an. Die Minderung der BRS nach akuter Einnahme erreichte kein Signifikanzniveau. Die Herzfrequenz war unter chronischer  $\beta_1$ -Blockade signifikant vermindert. Es wurde gezeigt, dass im bradykarden Grenzbereich ein signifikanter Zusammenhang zwischen BRS und initialem RR-Intervall besteht, der exponentiellen Charakter hat. Unter chronischer  $\beta_1$ -Blockade nahm die Qs2c und das SV signifikant zu, im Akutversuch nur die Qs2c. Am 2. und 3. Tag nach Absetzen der chronischen  $\beta_1$ -Blockade kam es zur signifikanten Verkürzung der PEP. Die Plasmaspiegel von Noradrenalin waren sowohl unter chronischer als auch akuter  $\beta_1$ -Blockade signifikant erhöht. Der Plasmaspiegel von Bisoprolol folgte nach Absetzen einer Auswaschcharakteristik mit einer HWZ von 11,1 Stunden.

Die chronische  $\beta_1$ -Blockade mit Bisoprolol bei jungen gesunden Probanden führt in Abhängigkeit von der Ausgangsfrequenz zu einer Abnahme der Barorezeptorsensitivität. Ein Reboundphänomen der Herzkreislaufverhältnisse nach Absetzen der chronischen  $\beta_1$ -Blockade mit Bisoprolol war nicht nachweisbar.

Wöllenweber, Fridtjof: Einfluß einer  $\beta_1$ -Blockade auf die Barorezeptorsensitivität bei jungen und gesunden Probanden

Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 49 Seiten, 2002

<b>Inhalt</b>	<b>Seite</b>
1 Einführung	1
1.1 Barorezeptorsensitivität (BRS)	1
1.2 Fragestellung / Hypothese	3
2 Methode	5
2.1 Probanden	5
2.2 Studiendesign	5
2.3 Studienablauf	6
2.4 Abbruchkriterien / Nebenwirkungen	7
2.5 Studienbedingungen	8
2.5.1 Studienprotokoll Phenylephrin: Untersuchung der BRS	8
2.6 Medikamente	8
2.6.1 Bisoprolol	8
2.6.2 Phenylephrin	9
2.7 Messparameter	10
2.7.1 Blutdruck	10
2.7.2 Herzfrequenz	10
2.7.3 Impedanzkardiographie und Systolische Zeitintervalle	11
2.7.4 Gemessene Parameter	13
2.7.5 Errechnete Parameter	14
2.7.6 Laboruntersuchungen	15
2.7.7 Barorezeptorsensitivität	15
2.8 Statistik	16
3 Ergebnisse	17
3.1 Phenylephrin	17
3.1.1 Systolischer und diastolischer Blutdruck	17
3.1.2 Herzfrequenz	19
3.1.3 Schlagvolumen	20
3.1.4 Herzminutenvolumen	21
3.1.5 Totaler peripherer Widerstand	22
3.1.6 Systolische Zeitintervalle	23
3.1.7 Zusammenfassung Phenylephrin	25
3.2 Barorezeptorsensitivität	26

3.2.1	BRS in Abhängigkeit vom Ausgangsblutdruck und der Ausgangsfrequenz	28
3.3	Laboruntersuchungen	29
3.3.1	Bisoprololplasma Spiegel	29
3.3.2	Plasmakatecholamine	30
4	Diskussion	31
4.1	Barorezeptorsensitivität	31
4.2	Zusammenfassung	38
5	Literaturverzeichnis	39
6	Thesen	49

## Verzeichnis der Abkürzungen

β-Blocker	Beta-Adrenozeptorantagonisten
BRS	Barorezeptorensensitivität
DBP	diastolischer arterieller Druck
EKG	Elektrokardiogramm
HMV	Herzminutenvolumen
HR	Herzfrequenz
LVET	linksventrikuläre Austreibungszeit
MAP	mittlerer arterieller Druck
min	Minuten
M-Rezeptoren	muskarinerge Rezeptoren
MW	Mittelwert
PCA	Plasmakatecholamine
PCO <sub>2</sub>	Partialdruck des Kohlendioxid
PE	Phenylephrin
PEP	isovolumetrische Anspannungsphase
pH	negativ dekadische Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
PKG	Phonokardiogramm
PO <sub>2</sub>	Patialdruck des Sauerstoff
Qs <sub>2</sub>	elektromechanische Annspannungs- und Austreibungszeit
Qs <sub>2c</sub>	frequenzkorrigierte Qs <sub>2</sub>
RR-Intervall	Herzfrequenzintervall
SBP	systolischer arterieller Druck
SEM	mittlerer Fehler des Mittelwertes
STI	systolische Zeitintervalle
SV	Schlagvolumen
TPR	totaler peripherer Widerstand
Z	Impedanz

## 1. Einführung

### 1.1 Barorezeptorsensitivität

Die ersten Erkenntnisse über die Reflexregulation des Kreislaufes machten Cyon und Ludwig 1866, die bei der Stimulation des zentralen Endes des "Aortic depressor nerve" von Hasen eine Reflexbradykardie und Hypotension auslösten (Cyon & Ludwig 1866). Seitdem sind viele Untersuchungen über arterielle Barorezeptoren, Baroreflexe und deren zentrale Organisation gemacht worden (Heyman 1958, Brown 1980, Korner et al. 1971, Korner et al. 1979, Eckberg et al. 1992, Dampney et al. 1981, Reis et al. 1984).

Der kardiovaskuläre Reflexbogen ist ein System aus verschiedenen sensorischen Rezeptoren in Geweben und Organen, welche mechanische (Dehnungs-, Verformungs- und Druckrezeptoren), physikochemische (Temperatur, Veränderung der Kationen) und biochemische oder metabolische ( $PO_2$ ,  $PCO_2$ , pH, Bradykinin etc.) Störungen kontrolliert und im Sinne der Aufrechterhaltung einer physiologischen Homöostase über das autonome Nervensystem und endogene Hormone beeinflusst. Die mechanischen Barorezeptoren der Aorta, des Karotissinus und die kardiopulmonalen Barorezeptoren sind die am besten untersuchten. Es konnte nachgewiesen werden, dass das Zusammenspiel der verschiedenen Barorezeptoren keine Summation der Einzeleffekte, sondern Ergebnis additiver, inhibitorischer und modulierender Faktoren ist (Guo et al. 1982).

Der Anstieg des systolischen Blutdruckes führt durch Aktivierung des Parasympathikus des Herzens zur Abnahme der Herzfrequenz (Ford et al. 1994, Kirchheim et al. 1976, Kollai et al. 1994), während die Senkung des Blutdruckes zu einem sympathisch vermittelten Frequenzanstieges führt (Pelizzer et al. 1996).

Es wurde eine Möglichkeit entwickelt, das Reflexverhalten zu quantifizieren und damit vergleichbar zu machen (Smyth et al. 1969, Korner et al. 1974). Prinzip der Bestimmung der Barorezeptorsensitivität (BRS) ist die Veränderung des Herzfrequenzintervalls (RR-Intervall) auf einen mit Vasokonstriktoren (wie Phenylephrin oder Angiotensin) provozierten Blutdruckanstieg oder einer durch Nitroprussid oder Nitroglycerin verursachten Blutdrucksenkung. Zwischen der Veränderung des Blutdrucks und der Veränderung des Herzfrequenzintervalls besteht in den physiologischen Grenzen eine lineare Beziehung, deren Anstieg die BRS widerspiegelt (Smyth et al. 1969).

Durch verschiedene physiologische, pathologische und medikamentöse Einflüsse kann die Sensitivität der Barorezeptoren verändert werden.

Es ist bekannt, dass ein chronisch erhöhter Sympathikotonus, wie er bei älteren Patienten (Poller et al. 1997), hypertensiven oder herzinsuffizienten Patienten vorliegt, zu einer Minderung der BRS führt (Takeshita et al. 1975, Eckberg et al. 1979). Bei der Beurteilung einer Herzinsuffizienz oder in der Postinfarktphase korreliert die BRS mit der Überlebensrate und kann prognostische Informationen liefern (Mortara et al. 1997, Hohnloser et al. 1994).

Bei hochtrainierten Probanden (niedriger Sympathikotonus, hoher Vagotonus) ist im Gegensatz zu Probanden mit normaler Fitness die BRS ebenfalls signifikant vermindert (Shi et al. 1993). Weiterhin fällt auf, dass es bei Patienten mit erhöhtem Sympathikotonus (Hypertonus oder körperlicher Anstrengung) unter  $\beta$ -Blockade zu einem deutlichen Anstieg der BRS kommt (Pickering et al. 1972, Takeshita et al. 1978, Pousset et al. 1996).

Es konnte gezeigt werden, dass es unter chronischer  $\beta$ -Blockade bei jungen und gesunden Probanden zu einer Abnahme der BRS kommt (Belz et al. 1988, Kingwell et al. 1992), während die einmalige orale oder intravenöse Applikation von  $\beta$ -Blockern keinen Einfluss oder eine Erhöhung der BRS zur Folge haben (Pickering et al. 1972, Takeshita et al. 1978).

Die Befunde lassen vermuten, dass es bei einer hohen chronischen sympathischen Aktivität zu einer Minderung des für das Herz-Kreislaufsystem protektiven Baroreflexes kommt, der durch eine  $\beta$ -adrenerge Blockade angehoben werden kann. Dieses sogenannte Barorezeptor-Resetting bedeutet, dass eine pathologisch veränderte Reflexaktivität im feedback-System des Baroreflexes auf physiologische Werte zurückgestellt wird.

Demgegenüber ist bei bereits niedrigem Sympathotonus und hohem Parasympathotonus die BRS erhöht, wie zum Beispiel während des Schlafens (Smyth et al. 1969, Bristow et al. 1969). Im extremen vagotonen Zustand wie zum Beispiel bei hochtrainierten Sportlern oder der  $\beta$ -Blockade junger und gesunder Probanden, gekennzeichnet durch eine bestehende Bradykardie (Kenney 1985, Seals et al. 1989, Smith et al. 1988) scheint die BRS jedoch wiederum vermindert (Shi et al. 1993, Kingwell et al. 1992, Belz et al. 1988).

Es ist bekannt, dass die chronisch Einnahme eines  $\beta_1$ -Blockers zu einer Sensibilisierung von kardialen  $\beta_2$ -Rezeptoren (Hall et al. 1991, 1993; Frishman et al. 1987), zu einer up-Regulation von  $\beta_1$ -Rezeptoren (Brodde et al. 1990) und zu einer Desensibilisierung kardialer  $M_2$ -

Rezeptoren führt (Motomura et al. 1990). Die veränderte Ansprechbarkeit der Rezeptoren des vegetativen Nervensystems (Sympathikus/Parasympathikus) kann beim plötzlichen Absetzen einer chronischen  $\beta$ -Blockade eine mögliche Ursache für ein Reboundphänomen mit überschießender Kreislaufreaktion sein, indem sympathische Stimuli auf freiwerdende vermehrte und sensibilisierte  $\beta$ -Rezeptoren stoßen. Besonders alte und kardial belastete Patienten mit erniedrigter BRS als kardiovaskulären Gegenregulationsmechanismus sind beim plötzlichen Absetzen chronisch eingenommener  $\beta$ -Blocker durch hypertensive Krisen, tachykarde Herzrhythmusstörungen und dadurch verursachte Myokardischämien gefährdet (Hall et al. 1988, Prichard et al. 1983, Walden et al. 1988).

Ziel unserer Studie war zu untersuchen, welchen Einfluss der langwirksame  $\beta_1$ -Blocker Bisoprolol zum einen nach chronischer und zum anderen nach einmaliger oraler Einnahme auf die BRS von jungen und gesunden Probanden hat. Weiter untersuchten wir die Veränderung der BRS nach dem plötzlichen Absetzen der chronischen  $\beta_1$ -Blockade mit Bisoprolol über 4 Tage. Zur Einschätzung kardiovaskulärer Reaktionen auf eine Phenylephrininfusion an den einzelnen Untersuchungstagen wurden neben den Kreislaufparametern Blutdruck und Herzfrequenz mittels Impedanzkardiographie das Herzminutenvolumen (HMV), das Schlagvolumen (SV) und der totale periphere Widerstand (TPR) ermittelt. Zur Beurteilung der Inotropie wurden die systolischen Zeitintervalle - PEP und die Qs2c bestimmt.

## 1.2 Fragestellung / Hypothese

Die chronische  $\beta_1$ -Blockade führt zu einem Überwiegen des Vagotonus, was der Zunahme der vagalen Baroreflexantwort entsprechen könnte. Zu untersuchen war, ob das Überwiegen des Vagotonus bei jungen und gesunden Probanden noch einen Einfluss auf die BRS hat und inwieweit eine Abhängigkeit von Ausgangsherzfrequenz und Ausgangsblutdruck besteht.

Das plötzliche Absetzen eines chronisch eingenommen  $\beta$ -Blockers könnte durch vermehrte  $\beta_1$ -, sensibilisierte  $\beta_2$ -Adrenozeptoren und desensibilisierte  $M_2$ -Rezeptoren zu überschießenden Kreislaufreaktionen führen. Wir untersuchten den Einfluss der veränderten



Rezeptorenansprechbarkeit auf die Kreislaufverhältnisse und die BRS bei jungen und gesunden Probanden in der Phase von 4 Tagen nach dem abrupten Absetzen des langwirksamen  $\beta_1$ -Adrenorezeptorenblockers Bisoprolol.

## 2. Methode

### 2.1 Probanden

An der vorliegenden Studie nahmen 10 männliche junge gesunde Probanden teil. Das Durchschnittsalter betrug  $25,92 \pm 0,67$  Jahre, das mittlere Gewicht betrug  $76,15 \pm 2,28$  kg und die mittlere Körpergröße  $178,6 \pm 1,53$  cm (MW  $\pm$  SEM).

Es erfolgte eine umfangreiche Anamneseerhebung, eine klinische Untersuchung, eine beidseitige Blutdruckmessung, eine EKG-Ableitung und die Abnahme relevanter Laborparameter um organische Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen und Erkrankungen des pulmonalen- und kardiovaskulären Systems auszuschließen. Keiner der Probanden nahm zum Zeitpunkt der Studie Medikamente oder Drogen ein. Alle Probanden waren Nichtraucher und betrieben keinen Leistungssport.

Alle Probanden wurden ausführlich über Ziel und Durchführung der Studie informiert. Speziell wurden die Probanden über mögliche Risiken und mit der Studie verbundene Belastungen aufgeklärt. Von jedem Probanden wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt und darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und ein Abbruch der Teilnahme daran zu jedem Zeitpunkt und ohne Angabe von Gründen möglich wäre.

Zu Beginn der Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg vor.

### 2.2 Studiendesign

Die Untersuchungen wurden in einem klimatisierten Raum ( $22^{\circ}\text{C}$ ) in liegender Position durchgeführt. Sie erfolgten an 7 Tagen im Kreislauflabor. Am 1. Messtag erfolgte die Erhebung der Ausgangswerte vor Einnahme von Bisoprolol. Nach einem Zeitablaufschema wurde jeder Proband dazu angehalten, das Medikament Bisoprolol 10mg (Concor<sup>®</sup> 10) täglich 6.<sup>00</sup> Uhr über 21 Tage einzunehmen. Ab dem letzten Tag der Einnahme folgten 5 Messtage hintereinander, die den Zustand der chronischen  $\beta_1$ -Blockade und 4 Tage der Absetzungsphase charakterisierten. Ein siebenter Messtag wurde nach der einmaligen

morgentlichen Medikamenteneinnahme von 10 mg Bisoprolol mit einem Mindestabstand von 2 Wochen zu den übrigen Messtagen durchgeführt. (Abb.1)

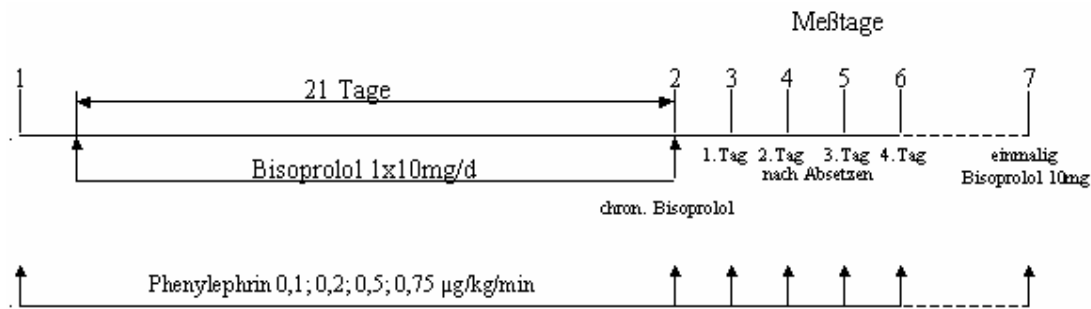


Abb.1: Schema des Studienablaufes

### 2.3 Studienablauf

Die Probanden erschienen an jedem Messtag 7<sup>00</sup> Uhr nüchtern im Kreislauflabor. Es wurde das aktuelle Körpergewicht bestimmt. Zur Ableitung der Impedanz wurden 4 Elektrodenbänder, 2 um den Hals und 2 um den Thorax in Höhe des Xiphoids im Abstand von jeweils 1-2 cm angelegt und mit dem Impedanzverstärker verbunden. Das EKG wurde als Extremitätenableitung nach Goldberger angelegt. Das Phonokardiogramm wurde zwischen 4. und 5. Rippe links parasternal aufgesetzt. Zur Aufzeichnung der Carotispulskurve wurde ein Druckwandler zu den einzelnen Messungen im lateralen Halsbereich hinter dem M. sternocleidomastoideus aufgesetzt. Nach dem Legen von 2 Braunülen in den rechten und linken Unterarm folgte eine mindestens halbstündige Ruhephase in liegender Position. (Abb.2)

Im Anschluss erfolgte eine Untersuchung mit einer Dopamininfusion, die zu einer anderen Studie gehört.

Es folgte eine mindestens 1-stündige Pause, in welcher die Probanden 1-2 Becher Wasser trinken und kurz aufstehen durften. Vor Beginn der folgenden Infusion von Phenylephrin (PE) lag wiederum eine mindestens halbstündige Ruhephase in liegender Position. Es folgte ein Phenylephrininfusion nach standardisiertem Protokoll. Ende des Messtages war gegen 13<sup>00</sup> Uhr. Die Probanden wurden nach Normalisierung der Herzkreislaufparameter in subjektivem Wohlbefinden entlassen.

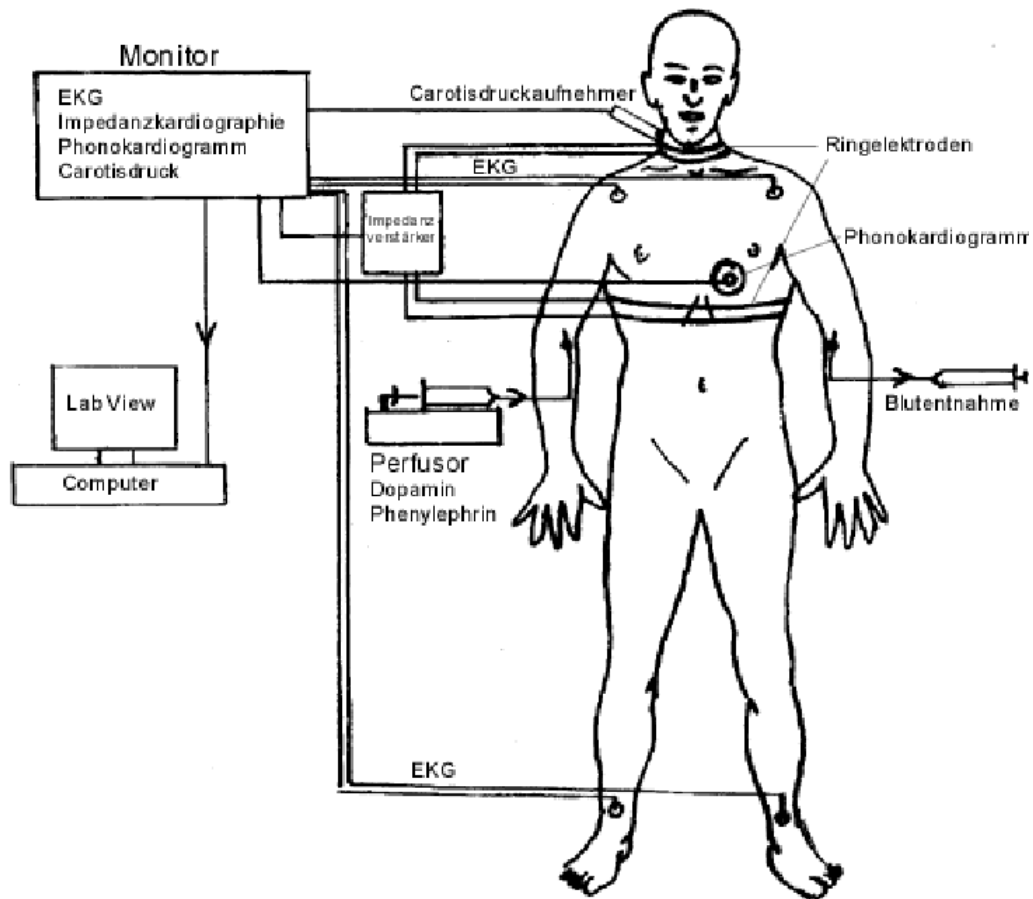


Abb.2: Schema des Versuchsaufbaus

## 2.4 Abbruchkriterien / Nebenwirkungen

Vor Beginn der Studie wurden definierte Abbruchkriterien festgelegt:

- Anstieg der Herzfrequenz über 150 /min
- Abfall der Herzfrequenz unter 36 /min
- Pathologische EKG-Veränderungen
- Anstieg des systolischen Blutdruck um mehr als 50 mmHg bzw. über 160 mmHg
- Anstieg der diastolischen Blutdruckes um mehr als 30 mmHg bzw. über 110 mmHg

In einzelnen Fällen war ein Abbruch der Messung in der höchsten Phenylephrindosis wegen Bradykardien <36/min notwendig.

Unter der Phenylephrininfusion gaben die Probanden ein dosisabhängiges Kribbeln in den Extremitäten und im Stirnbereich an, was jedoch nicht zum Abbruch der Messung führte und nach Infusionsende sofort verschwand.

## **2.5 Studienbedingungen**

### **2.5.1 Studienprotokoll Phenylephrin: Untersuchung der BRS**

Vor Infusionsbeginn von Phenylephrin wurde Blut zur Bestimmung des Hämatokrit und des Bisoprololplasmaspiegels abgenommen. Der Plasmaspiegel der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin wurden vor und nach Beendigung der Infusion abgenommen.

Phenylephrin (PE) wurde in 4 Dosisstufen (0,1; 0,2; 0,5; 0,75 µg/kg/min) für jeweils 15 Minuten infundiert. Vor Beginn der Infusion und am Ende jeder Dosisstufe wurde der Blutdruck 5 mal hintereinander gemessen, 20 RR-Intervalle abgeleitet und eine synchrone Messung der Impedanz und STI in Verbindung mit EKG, Impedanzkardiogramm, Phonokardiogramm und Carotispulskurve zum einen computergesteuert, zum anderen über die Kurvenaufzeichnung auf Papier durchgeführt.

## **2.6 Medikamente**

### **2.6.1 Bisoprolol**

In der vorliegenden Studie wurde Bisoprolol 10 mg/d oral verwendet. Bisoprolol ist dosisabhängig ein fast vollständig  $\beta_1$  - selektiver Antagonist ohne ISA (Brodde 1997; Lancaster & Sorkin 1988; Wellstein et al. 1987, 1988). Dabei wird Bisoprolol nach oraler Einnahme fast vollständig resorbiert und besitzt einen sehr kleinen first pass Effekt. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei 90% (Leopold & Kutz 1997) und die Halbwertszeit liegt bei 8,7-12,1 Stunden für gesunde Probanden (Payton et al. 1987, Hayes et al. 1987, Kirch et al. 1987). Es konnte gezeigt werden, dass durch die am Herzen vorherrschenden  $\beta_1$ -Rezeptoren, die kardialen Wirkungen durch  $\beta_1$ -selektive Antagonisten bedeutend sind,

während Wirkungen auf periphere Arterien und Venen gering sind (Chang et al. 1988; Cruickhank & Prichard 1994). In verschiedenen Untersuchungen zur  $\beta_2$ -Wirkung an gesunden Probanden und Patienten mit Asthma bronchiale oder COPD wurde gezeigt, dass Bisoprolol in höherer Dosierung (20-40 mg) eine Reduktion des FEV<sub>1</sub> und der VC auslöst (Tattersfield et al. 1984, Dorow & Tönnemann 1984, Lammers et al. 1984), während Charterjee et al. (1986) keine Veränderung der Lungenfunktion bei der Behandlung von Asthmatikern mit 10 und 20 mg Bisoprolol fanden (im Gegensatz zu 100 mg Atenolol). In der von uns verwendeten Dosis (10 mg/d Bisoprolol) über 2 Wochen Behandlung fanden Brodde et al. (1988) bei jungen gesunden Probanden keine Wirkung auf eine isoprenalininduzierte Noradrenalinfreisetzung und Senkung des DBP, während eine Behandlung mit 3x25 mg eines  $\beta_2$  – selektiven Antagonisten (ICI 118551) Noradrenalinfreisetzung und DBP-Veränderung blockierte, jedoch kein Effekt auf SBP und durch Fahrradergometrie ( $\beta_1$ -Stimulation) ausgelöste Tachykardie hatte. Im Lipidstoffwechsel fand sich für die Behandlung mit Bisoprolol keine Veränderung für HDL-Cholesterol im Gegensatz zu Atenolol und Propranolol, während der Einfluss auf Serum-Lipide unterschiedlich angegeben wurden - keine Veränderung (Frithz & Weiner 1987), signifikanter Anstieg in den ersten 2 Jahren (Fogari et al. 1990).

### 2.6.2 Phenylephrin

Phenylephrin ist ein potenter Vasokonstriktor ( $\alpha_1 > \alpha_2$  Adrenozeptor-Agonist). Dabei besitzt Phenylephrin kaum kardiale Eigeneffekte beim Menschen (Sullebarger et al. 1990). Wir verwendeten die kontinuierliche Applikation lt. Studienprotokoll zur Anhebung des systolischen und diastolischen Blutdruckes durch Vasokonstriktion.

(Neo-Synephrine<sup>®</sup> Sanofi Winthrop Pharmaceuticals; USA)

## 2.7 Messparameter

Zielkriterien unserer Studie waren die Ermittlung der BRS durch Phenylephrininfusion. Als Nebenkriterien wurden die Herzkreislaufparameter Blutdruck, Herzfrequenz, systolische Zeitintervalle, SV, HVM, TPR und Plasmakatecholamine ermittelt.

Im Folgenden sollen die gemessenen Parameter einzeln erläutert werden.

### 2.7.1 Blutdruck

Die Messung des systolischen (SBP) und diastolischen (DBP) Blutdruckes erfolgte nach Riva-Rocci im festgelegten Zeitschema mit einem Quecksilbermanometer (DIPLOMAT Presamter).

Zur statistischen Auswertung wurde jeweils der Mittelwert aus 5 gemessenen Beträgen gebildet.

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) wurde nach der Formel

$MAP = DBP + 0,43 \times (SBP - DBP)$  errechnet.

### 2.7.2 Herzfrequenz (HR)

Die Ermittlung der Herzfrequenz erfolgte durch die EKG-Ableitung und der computergestützten Aufnahme und Vermessung von 20 aufeinanderfolgenden RR-Intervallen. (Elektrokardiograph BIOSET 8000; Hörmann Medizintechnik Zwönitz; Computerprogramm LabView 4.0 ZMG Uni Halle-Wittenberg)

Erbel und Belz zeigten, dass zur exakten Ermittlung der Herzfrequenz und der Minimierung einer respirationsbedingten Arrhythmie, die Ableitung von mindestens 20 Herzzyklen notwendig ist (Erbel et al. 1977).

### 2.7.3 Impedanzkardiographie und systolische Zeitintervalle (STI)

Die Impedanzkardiographie stellt eine noninvasive Untersuchungsmethode zur Berechnung der Kreislaufparameter wie HMV, Schlagvolumen, Ejektionsfraktion und Herzindex dar (Goldstein et al. 1986, Kubicek et al. 1969, Miller & Horvarth 1978, Mohapatra 1981, White et al. 1990). Dabei wurden gute Übereinstimmungen mit anderen Messmethoden, wie dem Fickschen Prinzip, bei Patienten ohne und mit verschiedenen Herzfehlern und unter Belastungsbedingungen gefunden (Knapp 1976).

Bereits 1932 wurde über die Möglichkeit berichtet, die Herztätigkeit als Impedanzänderung darzustellen, wenn der Thorax als eine Dielektrikum in ein hochfrequentes Wechselstromfeld gebracht wurde (Atzler & Lehmann 1932). Nyboer et al. berechneten aus der Impedanzänderung erstmals das Herzminutenvolumen (Nyboer et al. 1940) deren Formel sie aber erst 1959 veröffentlichten (Nyboer 1959).

Gemessen wird die Impedanz zwischen je zwei zirkulären Elektrodenbändern, einmal um den Hals, zum anderen um den Thorax in Höhe des Xiphoids. An die jeweils äußeren Elektroden wird ein physiologisch unbedenkliches hochfrequentes Wechselstromfeld angelegt. Über die inneren Elektroden wird aus dem Spannungsabfall innerhalb des Messsegmentes die mittlere Thoraximpedanz  $Z_0$  und die Impedanzänderung  $dZ$  während der Herzaktion abgeleitet, verstärkt und digital vom Impedanzkardiographen angezeigt.

Das Messprinzip nimmt den Thorax als leitenden homogenen Zylinder an, bei dem ein Widerstandswechsel eine Volumenänderung zugeordnet werden kann. Man geht davon aus, dass die in der Systole registrierte Verminderung der thorakalen Grundimpedanz zum großen Teil auf den Auswurf des Schlagvolumens aus dem linken Ventrikel in die ascendierende Aorta zurückgeführt werden kann. Ausgehend von der Widerstandsformel  $R_0 = \varrho * L / A_0$  kommt man nach Umstellung und Differentiation zur Formel für das Schlagvolumen  $SV = \varrho * L^2 / Z_0^2 * (dZ/dt)_{\max} * T$  (Kubicek et al. 1966,1969; Knapp 1976), welche heute am weitesten verbreitet und validiert ist. (Woltjer et al. 1996, 1997; Pickett & Buell 1992, Miles & Gotshall 1989, Sherwood et al 1990, van der Meer et al. 1996, Lamberts et al. 1984, Mohapatra et al. 1981).

Dabei ist  $\varrho$  der spezifische Widerstand des Blutes bei 100 kHz in Ohm-Zentimeter, L der Abstand der beiden inneren Elektrodenbänder in cm,  $Z_0$  entspricht der mittleren Körperimpedanz zwischen den Messelektroden in Ohm und T entspricht der Austreibungszeit aus dem Herzen in Sekunden.



Die transthorakale Impedanz ( $Z_t$ ) setzt sich dabei aus drei Bestandteilen zusammen.

$Z_0$  - die grundsätzliche Thorax-Impedanz, die die elektrischen Gegebenheiten der Thoraxgewebes ausmacht (Gewebe, Luft, Flüssigkeit)

$Z_r$  - die respiratorisch induzierten Veränderungen der Impedanz

$Z_h$  - die kardial induzierten Veränderungen der Impedanz.

Da  $Z_0$  im gemessenen Zeitraum konstant bleibt sind  $Z_r$  und  $Z_h$  für die ausschlaggebende Impedanzänderung verantwortlich. Aus der anteilmäßig viel häufigeren Aktivität des Herzens ist die gemessene Impedanzänderung hauptsächlich kardial verursacht. (Bogaard et al. 1997)

In der vorliegenden Studie wurde die Impedanz in Apnoe aufgezeichnet, was die respiratorische Beeinflussung der Impedanz minimieren dürfte.

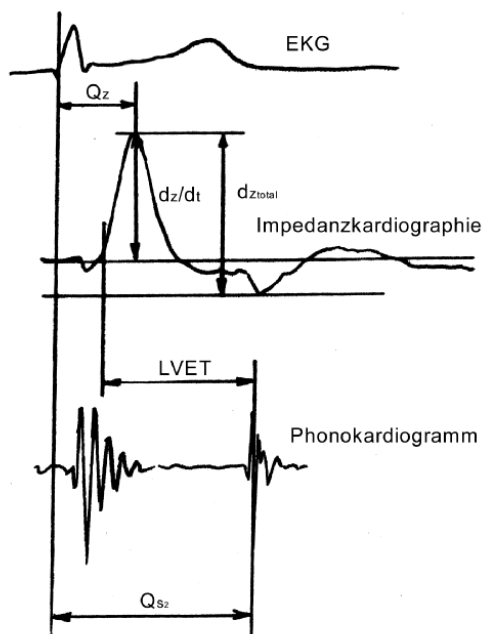


Abb.3: Kurven der parallelen Aufzeichnung von EKG, Impedanzkardiographie und Phonokardiogramm zur Ermittlung der systolischen Zeitintervalle und Herzzeitvolumina

Die Bestimmung der systolische Zeitintervalle ist eine anerkannte, nicht invasive Methode zur Charakterisierung der linksventrikulären Kontraktilität (Weissler et al. 1969,1972; Nakamura et al. 1983, Lewis et al. 1977). Durch die parallele Ableitung des EKG (Extremitätenableitung nach Goldberger), des Phonokardiogramm, des Impedanzkardiogramm und der Carotispulskurve (Abb.3) lässt sich eine zeitliche Beziehung zwischen der elektrischen und mechanischen Herzaktion darstellen (Franetzki et al. 1974; Li et al. 1993; Löllgen 1995). Gemessen wurden jeweils 5 Herzaktionen, da eine weitere Erhöhung der Anzahl keine Steigerung der Messgenauigkeit erbringt (Erbel et al. 1977).

Die transthorakale Impedanz wurde mit dem Kardiodynograph der Firma Diefenbach gemessen. Die in die Berechnungsformel einfließenden Werte wie Körpergröße und Körpergewicht wurden vorher gemessen. Die Körperoberfläche wurde nach der Formel

$\text{Körperoberfläche} = \text{Körpergröße}^{0,725} \times \text{Körpergewicht}^{0,425} \times 7,184 \times 10^{-3}$  berechnet.

Die Bestimmung des Hämatokrit erfolgte mit der ersten Blutabnahme. Als Abstand der Ringelektroden wurde das Mittel des Abstandes der inneren Elektroden (Metallband), gemessen über Brust und Rücken, verwendet.

An die beiden äußeren Elektroden wurde ein elektrisches Hochfrequenzfeld mit 0,4 mA und 40 MHz angeschlossen, die Impedanz über die beiden inneren Elektroden abgeleitet. Das Phonokardiogramm wurde im 4. ICR links parasternal plaziert, das EKG nach einer Extremitätenableitung nach Goldberger abgeleitet. Der Carotispuls wurde jeweils zu den Messungen mit einem Pulsaufnehmer registriert. (Abb.2) Alle o.g. Ableitungen wurden mit jeweils einem Kanal parallel aufgenommen, verstärkt, differenziert und mit einem Papiervorschub von 100mm/sec aufgezeichnet. (Bioset 3000 Hörmann Medizintechnik Zwönitz) (Abb.3) Die Messung erfolgte jeweils in expiratorischer Atemruhelage (Erbel et al. 1977, Venitz et al. 1984).

In einem Forschungsvorhaben der Abteilung ZMG der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg über die Anwendung computergesteuerter Datenverarbeitung wurden die aufgenommenen Daten (Impedanz, EKG, Phono, Carotispuls) über ein in der virtuellen Programmiersprache LabView 4.0 erstellten Programm auf einem handelsüblichen PC aufgenommen, verarbeitet und berechnet.

#### 2.7.4 Gemessene Parameter

1. QZ- Intervall in ms: Beginn mit Q im EKG bis zum maximalen Ausschlag der Impedanzkurve
2.  $dZ/dt$  in cm: Differenzierung der Impedanz nach der Zeit, - Abstand der maximalen Amplitude der Impedanzkurve von der Nulllinie
3. total Z in cm: Abstand zwischen maximalem positiven und maximalem negativen Ausschlag der Impedanzkurve

4.  $QS_2$  in ms: entspricht der elektromechanischen Anspannungs- und Austreibungszeit – Beginn mit Q im EKG bis zur ersten hochfrequenten Schwingung des 2. Herztones im PKG
5. LVET in ms: entspricht der linksventrikulären Austreibungszeit – Beginn des Steilanstieges bis zur ersten Inzisur in der Carotispulskurve
6. RR-Intervall in ms: zu jedem ausgemessenen Komplex wurde das ihm folgende RR-Intervall des EKG für die Frequenzkorrektur der  $QS_2$  angegeben

### 2.7.5 Errechnete Parameter

1. PEP in ms: Pre-Ejektion Period – entspricht der isovolumetrischen Anspannungsphase  
Berechnung:  $PEP = QS_2 - LVET$  (ms)  
(Li & Belz 1993, Schäfers et al. 1994, Weissler et al. 1987)
2.  $QS_{2c}$  in ms: aufgrund der starken Frequenzabhängigkeit der  $QS_2$  wurde dieser Parameter nach der Formel  $QS_{2c} = QS_2 + (1,22 \times QS_2)$  frequenzkorrigiert als  $QS_{2c}$  angegeben.
3. Schlagvolumen (SV-stroke volume):  
Berechnung:  $SV = \vartheta \cdot (L/Z_0)^2 \cdot dZ/dt \cdot LVET$  (ml)  
 $\vartheta$  - spezifischer Blutwiderstand, berechnet nach  $\vartheta = 53,2 \cdot e^{(0,022 \cdot HK)}$   
HK – Hämatokrit  
L – Mittel des Abstands zwischen beiden inneren Elektroden  
 $Z_0$  – Grundimpedanz  
(Venitz & Lücker 1984, Geddes & Sadler 1973, Jany 1986)
4. Herzminutenvolumen (CO – cardiac output)  
Berechnung:  $CO = SV \cdot HR / 1000$  (l/min)  
 $HR = 60000 / RR$
5. Totaler peripherer Widerstand (TPR – total peripher resistance)  
Berechnung:  $TPR = MAP / CO$  ( $Pa \cdot sec \cdot cm^{-3}$ )

### 2.7.6 Laboruntersuchung

1. Hämotokrit – zur Berechnung des Schlagvolumens

Alle folgenden Blutproben wurden bei 4°C für 10 min bei 2000 U/min zentrifugiert (Beckendorf-Zentrifuge K23D), abpipettiert und eingefroren zur späteren Analyse.

2. Bisoprololspiegel im Plasma
3. Katecholamine im Plasma (Adrenalin, Noradrenalin): Abgenommen wurden 5ml Venenblut in EDTA-Röhrchen mit dem Zusatz von 40µl 0,3M Glutathion zur Stabilisierung. In ununterbrochener Kühlkette wurden die Proben nach Zentrifugation abpipettiert und bei –80°C eingefroren. Die Bestimmung erfolgte später mit Hilfe der am Institut für Pharmakologie und Toxikologie schon länger etablierten Methode der flourometrischen Detektion (Daul et al. 1995). In Anlehnung an Boos et al. (Boos et al. 1988) wurden die Plasmakatecholamine mit Hilfe eines Katecholamin-Analysators (Merck, Darmstadt, Deutschland) bestimmt, der eine vollautomatische Spurenanalytik über eine Direktinjektion des Plasmas ermöglicht.

### 2.7.7 Barorezeptorsensitivität (BRS)

Die BRS spiegelt den Zustand der Barorezeptoren wider, auf eine Veränderung der Kreislaufverhältnisse zu reagieren. Die BRS kann als sympathische oder parasympathische Reaktion bestimmt werden. Wir nutzten in unserer Untersuchung den parasympathisch vermittelten Baroreflex als Reaktion auf einen Blutdruckanstieg. Der durch Phenyephrin provozierte Blutdruckanstieg löst eine reflexbedingte Abnahme der Herzfrequenz aus. Zur Bestimmung der BRS wird der SBP gegen die Herzfrequenz angegeben als RR-Intervall in ms (60000/HR) aufgetragen. Es besteht eine lineare Regression zwischen dem SBP und dem RR-Intervall, dessen Anstieg die BRS charakterisiert (Smyth et al. 1969).

## 2.8 Statistik

Alle Daten der einzelnen Messtage sind als Mittelwert (MW)  $\pm$  SEM (mittlerer Fehler des Mittelwertes) von 10 Probanden angegeben.

Zur Untersuchung der BRS wurden in jeder Dosisstufe von Phenylephrin 20 RR-Intervalle und 5 Messungen des Blutdruckes bestimmt und ein Mittelwert gebildet. Die BRS wurde als Steigung der linearen Regression von RR-Intervall versus SBP ermittelt.

Die einzelnen Parameter wurden statistisch mit den Werten vor Einnahme von Bisoprolol und unter der chronischen Einnahme von Bisoprolol verglichen. Zur Untersuchung der Signifikanz betrachteten wir die Daten zunächst mit ANOVA und sodann mit dem nonparametrischen Test nach Wilcoxon. Als signifikant wurde ein p-Wert von  $< 0,05$  angenommen. In allen Darstellungen sind Signifikanzen gegenüber Werten vor Einnahme von Bisoprolol mit \* und gegenüber der chronischen Einnahme mit # markiert.

Die Daten zur Abhängigkeit der BRS vom initialen RR-Intervall bzw. initialem SBP wurden zunächst mit einer multiplen Korrelation nach Pearson mit Bonferroni Korrektur betrachtet. Es wurden eine lineare Regression gerechnet zwischen BRS und initialem RR-Intervall und BRS und initialem SBP für die Datensätze vor der Einnahme von Bisoprolol und unter der chronischen Einnahme von Bisoprolol. Paarweise Vergleiche wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Test gerechnet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Phenylephrin PE

##### 3.1.1 Systolischer und diastolischer Blutdruck

Der systolische Blutdruck fiel in den Ausgangswerten vor PE-Infusion unter chronischer  $\beta_1$ -Blockade mit Bisoprolol leicht (nicht signifikant  $p=0,16$ ) ab, stieg nach Absetzen des  $\beta$ -Blockers wieder an und erreichte am 4.Tag nach Absetzen die Ausgangswerte. Die einmalige Bisoprololgabe führte zu einem signifikanten Abfall ( $p=0,04$ ) des systolischen Blutdruckes. (Abb.4)

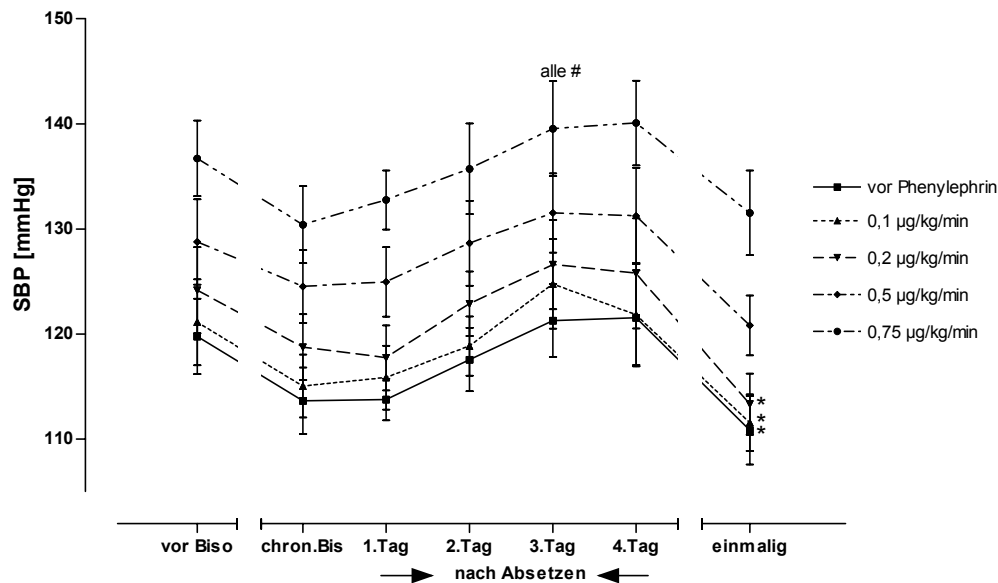


Abb.4: systolischer Blutdruck an den einzelnen Messtagen unter PE-Infusion (signifikant  $p<0,05$  \* vs. vor Bisoprololbehandlung; # vs. chronischer Bisoprololbehandlung)

Der diastolische Blutdruck fiel unter chronischer  $\beta$ -Blockade leicht ab, mit signifikantem Minimum ( $p=0,037$ ) am 1. Tag nach Absetzen und kehrte an den folgenden Tagen auf Ausgangswerte zurück. Die einmalige Bisoprololgabe hatte keinen Einfluss auf den diastolischen Blutdruck.

Phenylephrin wurde zum Zweck der Anhebung des Blutdruckes in unserer Studie verwendet. Dabei wurde bei  $0,75 \mu\text{g/kg/min}$  Phenylephrin der systolische Blutdruck um

18,23±0,85mmHg (MW±SEM) und der diastolische Blutdruck um 11,91±0,88mmHg (MW±SEM) angehoben. Einen signifikanten Unterschied der Phenylephrinwirkung an den einzelnen Messtagen gab es nicht. (Abb.5)

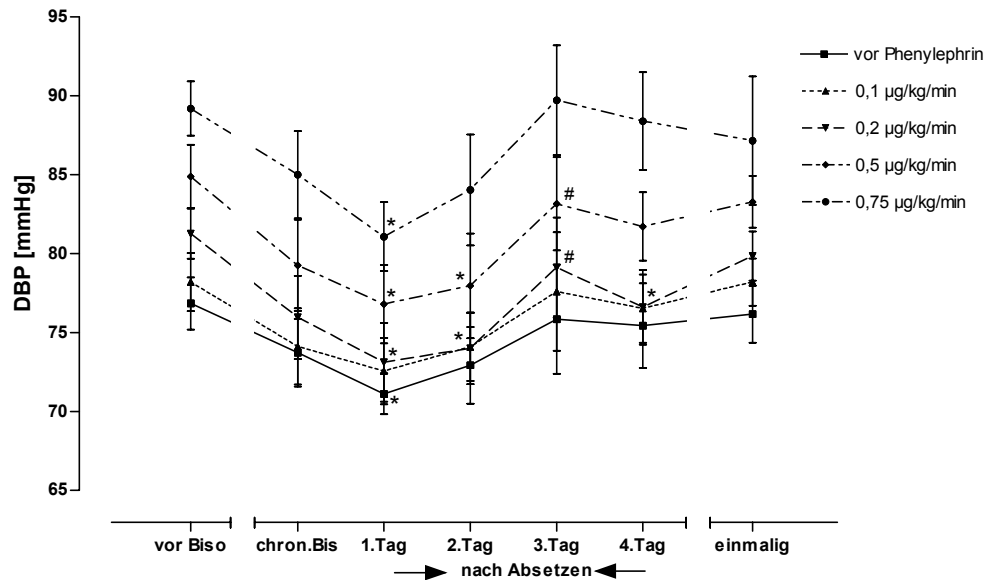


Abb.5: diastolischer Blutdruck an den einzelnen Messtagen unter PE-Infusion (signifikant  $p < 0,05$  \* vs. vor Bisoprololbehandlung; # vs. chronischer Bisoprololbehandlung)

### 3.1.2 Herzfrequenz

Unter chronischer  $\beta_1$ -Blockade kam es erwartungsgemäß zu einem signifikanten Abfall der Herzfrequenz ( $p=0,002$ ), der am 1. Tag nach Absetzen noch signifikant war ( $p=0,006$ ) und in den Folgetagen auf Ausgangswerte vor Bisoprolol schrittweise anstieg. Unter einmaliger Gabe von Bisoprolol lag die Herzfrequenz im allgemeinen unter den jeweiligen Ausgangswerten vor Bisoprolol (Signifikanz  $p<0,05$  für 0,1; 0,2; 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  PE). Der Nullwert in Abwesenheit von PE lag nach einmaliger Gabe zwar niedriger als der Ausgangswert, jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p=0,13$ ).

Die Infusion von Phenylephrin bewirkte mit Anstieg des Blutdruckes eine reflexbedingte Abnahme der Herzfrequenz. In unserer Untersuchung war die Frequenzabnahme (delta-Werte) unter PE bei der chronischen Applikation von Bisoprolol ( $p=0,002$ ) und am 1. Tag nach Absetzen ( $p=0,004$ ) signifikant geringer. Bei der einmaligen Bisoprololgabe schien der Frequenzabfall ebenfalls geringer, war jedoch statistisch nicht signifikant ( $p=0,19$ ). (Abb.6)

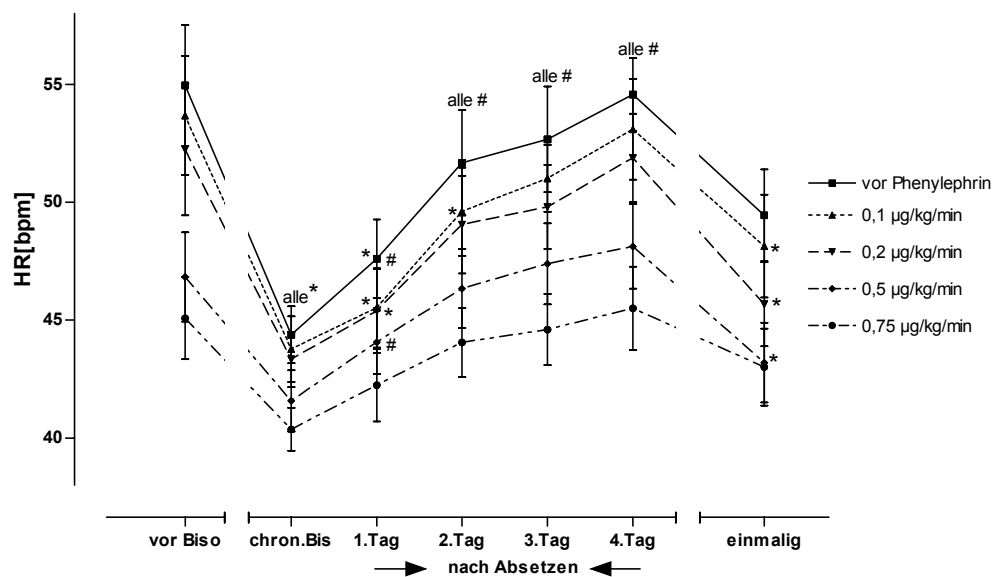


Abb.6: Herzfrequenz an den einzelnen Messtagen unter PE-Infusion (signifikant  $p<0,05$  \* vs. vor Bisoprololbehandlung; # vs. chronischer Bisoprololbehandlung)



### 3.1.3 Schlagvolumen SV

Unter chronischer  $\beta_1$ -Blockade mit Bisoprolol kam es zu einem Anstieg des SV, der bis zum 2.Tag nach Absetzen von Bisoprolol signifikant erhöht blieb (chronisch Bisoprolol  $p=0,014$ ; 1.Tag  $p=0,002$ ; 2. Tag  $p=0,014$ ) und dann auf Ausgangswerte zurückkehrte. Die einmalige Gabe von Bisoprolol hatte in unserer Untersuchung keinen Einfluss auf das Schlagvolumen. Die Infusion von Phenylephrin führte an allen Messtagen kaum zu Veränderungen des SV. (Abb.7)

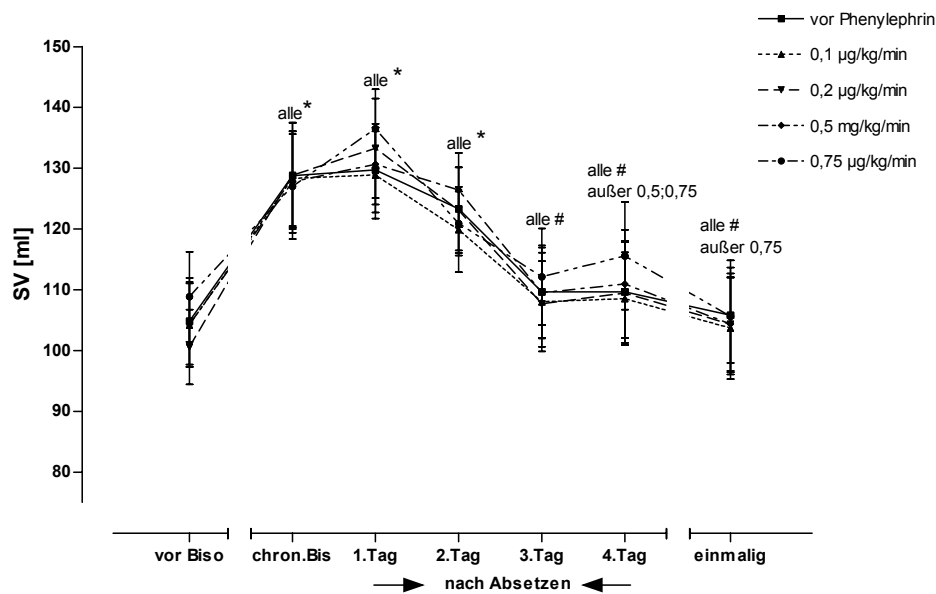


Abb.7: Schlagvolumen an den einzelnen Messtagen unter PE-Infusion (signifikant  $p<0,05$  \* vs. vor Bisoprololbehandlung; # vs. chronischer Bisoprololbehandlung)

### 3.1.4 Herzminutenvolumen HMV

Das HMV folgte als errechneter Parameter den Veränderungen aus SV und Frequenz. Am 1. und 2.Tag nach Absetzen von Bisoprolol lag das HMV im allgemeinen über den Werten vor Bisoprololbehandlung (Signifikanz  $p < 0,05$  für  $0,5 \mu\text{g/kg/min}$  PE). Bei der einmaligen Bisoprololgabe lag das HMV eher unter den Ausgangswerten vor Bisoprolol (Signifikanz  $p = 0,04$  unter  $0,75 \mu\text{g/kg/min}$  PE). Die Nullwerte vor PE-Infusion waren an den verschiedenen Messtagen statistisch nicht signifikant verschieden.

Die Phenylephrininfusion bei  $0,75 \mu\text{g/kg/min}$  bewirkt einen Abfall des HMV um  $0,75 \pm 0,07$  l/min (MW $\pm$ SEM). Für diesen Effekt gab es keine Unterschiede an den verschiedenen Messtagen. (Abb.8)

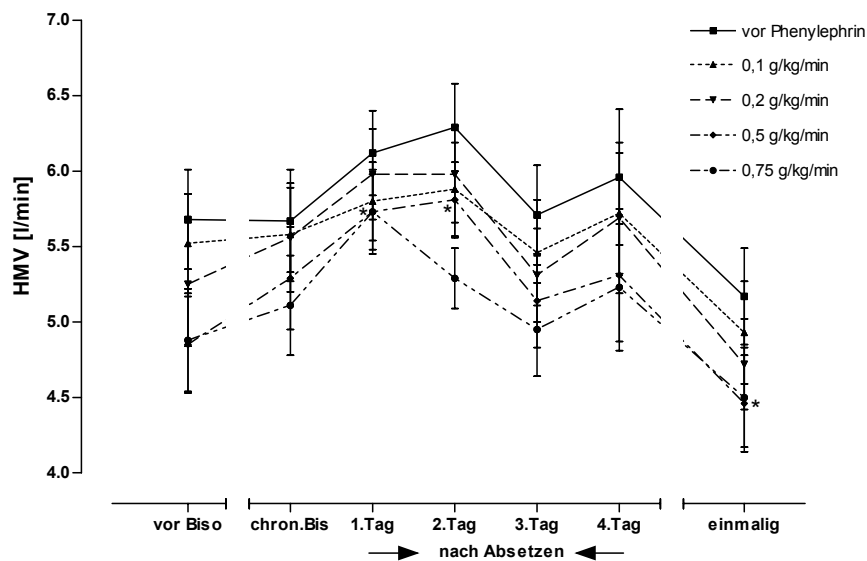


Abb.8: Herzminutenvolumen an den einzelnen Messtagen unter PE-Infusion (signifikant  $p < 0,05$  \* vs. vor Bisoprololbehandlung; # vs. chronischer Bisoprololbehandlung)

### 3.1.5 Totaler peripherer Widerstand TPR

Am 1. und 2. Tag nach Absetzen von Bisoprolol kam es allgemein zur Abnahme des peripheren Widerstandes, wobei für einige Dosisstufen von PE Signifikanz ( $p < 0,05$ ) bestand. Für die Nullwerte vor PE-Infusion bestand am 1. Tag nach Absetzen von Bisoprolol eine signifikante Abnahme der TPR ( $p = 0,037$ ). Am 3. Tag nach Absetzen wurden wieder Ausgangswerte erreicht. Phenylephrin bewirkte die beabsichtigte Blutdruckerhöhung über einen vasokonstriktorisches Effekt. Dieser Effekt war an allen Messtagen gleich stark ausgeprägt und ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Versuchstagen. (Abb.9)

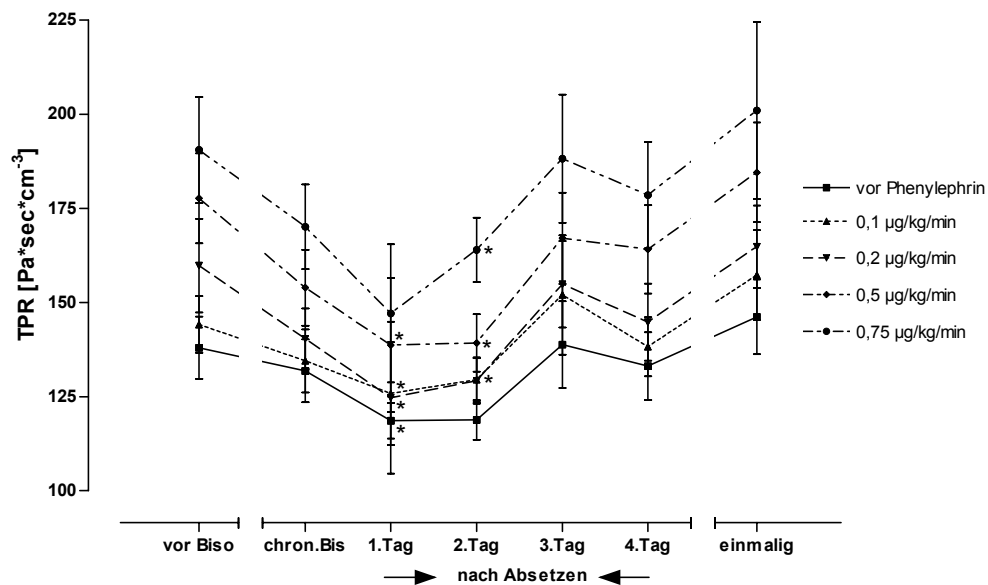


Abb.9: totaler peripherer Widerstand an den einzelnen Messtagen unter PE-Infusion (signifikant  $p < 0,05$  \* vs. vor Bisoprololbehandlung; # vs. chronischer Bisoprololbehandlung)

### 3.1.6 Systolische Zeitintervalle STI

Die elektromechanischen Systolendauer  $Qs_{2c}$  war im allgemeinen unter chronischer  $\beta_1$ -Blockade mit Bisoprolol, an allen Tagen nach Absetzen der Medikation und nach einmaliger Gabe von Bisoprolol verlängert. Für einige Dosisstufen von PE bestand Signifikanz gegenüber den Ausgangswerten vor Bisoprololbehandlung. Darüber hinaus waren die Werte vor PE-Infusion für die  $Qs_{2c}$  unter chronischer Bisoprololgabe, am 1., 2. und 3.Tag nach Absetzen signifikant verlängert (chronisch Bisoprolol  $p=0,002$ ; 1.Tag  $p=0,004$ ; 2.Tag  $p=0,037$ ; 3.Tag  $p=0,02$ ). Unter niedrig dosierter Phenylephrininfusion ( $0,1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  und gelegentlich  $0,2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) kam es zu einer minimalen Verkürzung der  $Qs_{2c}$ , mit steigender Dosierung ( $0,5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  und  $0,75\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) zu einer deutlichen Verlängerung der  $Qs_{2c}$ . Sowohl unter chronischer, als auch unter einmaliger Gabe von Bisoprolol ist dieser Effekt vermindert, jedoch nur unter der einmaligen Gabe signifikant (chronisch Bisoprolol  $p=0,065$ , einmalig  $p=0,04$ ). (Abb.10)

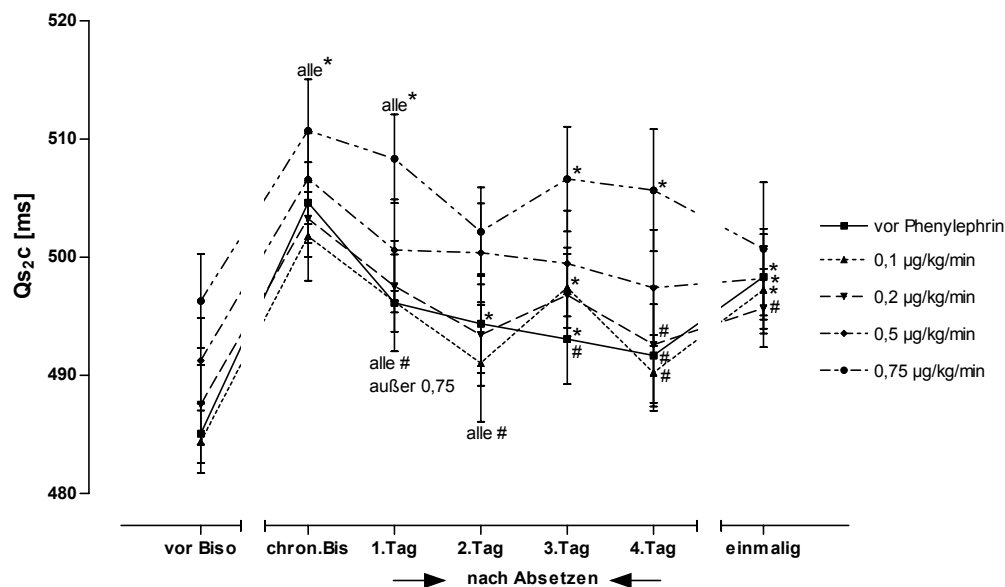


Abb.10: frequenzkorrigierte elektromechanische Anspannungs- und Austreibungszeit ( $Qs_{2c}$ ) an den einzelnen Messtagen unter PE-Infusion (signifikant  $p<0,05$  \* vs. vor Bisoprololbehandlung; # vs. chronischer Bisoprololbehandlung)

Nach Absetzen der  $\beta_1$ -Blockade kam es in unserer Untersuchung im allgemeinen zu einer Verkürzung der PEP, für die in den Nullwerten vor PE-Infusion am 2. und 3. Tag nach

Absetzen Signifikanz bestand (1.Tag  $p=0,065$ , 2.Tag  $p=0,002$ , 3.Tag  $p=0,01$ ). Unter chronischer Bisoprololgabe war die PEP unverändert und nach einmaliger Gabe gegenüber den Ausgangswerten vor Bisoprolol verlängert, ohne Signifikanzniveau zu erreichen. Die PE-Infusion führte an allen Messtagen zu keiner relevanten Veränderung der PEP. (Abb.11)

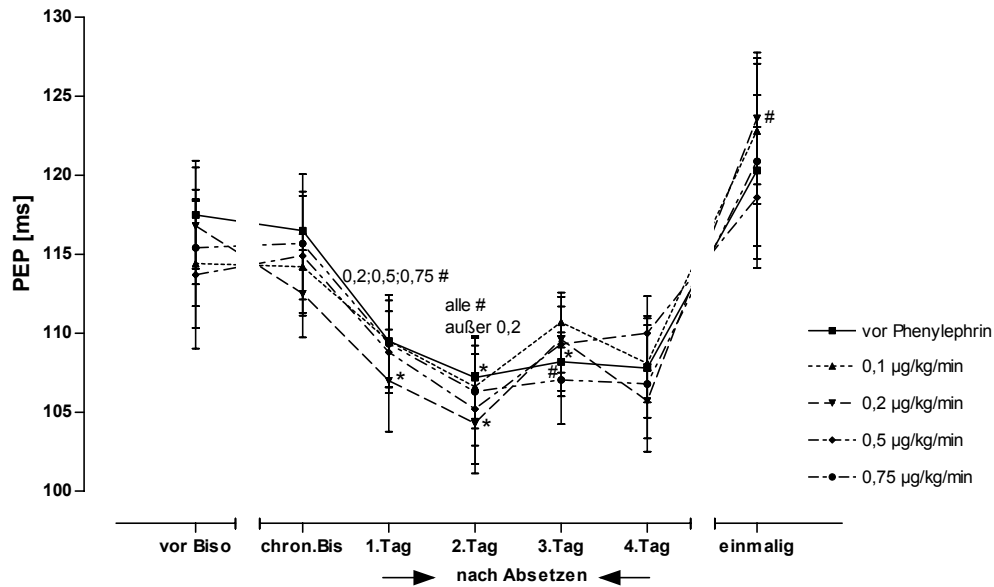


Abb.11: isovolumetrische Anspannungsphase (PEP) an den einzelnen Messtagen unter PE-Infusion (signifikant  $p<0,05$  \* vs. vor Bisoprololbehandlung; # vs. chronischer Bisoprololbehandlung)

### 3.1.7 Zusammenfassung Phenylephrin

Bei dem Vergleich der Nullwerte vor PE-Infusion mit den Ausgangswerten vor Bisoprololgabe kam es sowohl unter chronischer, als auch unter einmaliger Bisoprololapplikation zur Abnahme des systolischen Blutdruck, die jedoch nur für die einmalige Gabe signifikant war.(Abb.4) Der diastolische Blutdruck fiel ebenfalls ab und erreichte am 1. Tag nach Absetzen der chronischen  $\beta_1$ -Blockade ein signifikantes Minimum, während die einmalige Bisoprololgabe keinen Einfluss auf den diastolischen Blutdruck hatte.(Abb.5) Der Abfall der Herzfrequenz war unter der chronischen Bisoprololgabe (signifikant  $p < 0,002$ ) deutlich größer als unter einmaliger Gabe (nicht signifikant).(Abb.6) Das Schlagvolumen nahm unter chronischer  $\beta_1$ -Blockade zu und blieb bis zum 2. Tag nach Absetzen signifikant erhöht, die einmalige Gabe hatte dagegen keinen Einfluss.(Abb.7) Die TPR nahm entgegengesetzt ab mit einem signifikanten Minimum am 1. Tag nach Absetzen.(Abb.9) Die  $Q_{s2c}$  war unter chronischer Bisoprololgabe deutlich mehr verlängert als unter einmaliger Gabe (beides signifikant) und blieb auch bis zum 3. Tag nach Absetzen signifikant erhöht.(Abb.10) Nach Absetzen der chronischen  $\beta_1$ -Blockade kam es zur Verkürzung der PEP mit Signifikanz am 2. und 3. Tag.(Abb.11)

In unserer Studie wurde Phenylephrin in einer steigender Dosierung (0; 0,1; 0,2; 0,5; 0,75  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  PE) für jeweils 15 min zur Anhebung des Blutdruckes verwendet. Dabei wurde bei 0,75  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Phenylephrin der systolische Blutdruck um  $18,23 \pm 0,85 \text{ mmHg}$  (MW $\pm$ SEM) und der diastolische Blutdruck um  $11,91 \pm 0,88 \text{ mmHg}$  (MW $\pm$ SEM) angehoben.

Dieser Effekt war an allen Messtagen unverändert. Die durch die PE-Infusion reflexbedingte Herzfrequenzabnahme war unter chronischer Bisoprololgabe und am 1. Tag nach Absetzen signifikant vermindert, während die einmalige Bisoprololgabe einen geringeren nicht signifikanten Effekt hatte. Die Verlängerung der  $Q_{s2c}$  unter der Applikation von Phenylephrin war sowohl unter chronischer, als auch unter einmaliger Bisoprololgabe vermindert, jedoch nur für die einmalige Gabe signifikant. Für die weiteren untersuchten Parameter fanden sich keine relevante Veränderungen während der Phenylephrin-Infusion an den verschiedenen Messtagen.

### 3.2 Barorezeptorsensitivität BRS

Die Barorezeptorsensitivität ist charakterisiert durch den reflexbedingten Abfall der Herzfrequenz durch einen provozierten Blutdruckanstieg. Als Maß dient die lineare Regression des RR-Intervalls (60000/HR) auf den zugehörigen systolischen Blutdruck.

In unserer Untersuchung kam es unter der chronischen Applikation von Bisoprolol zur signifikanten Verminderung der BRS ( $p=0,004$ ). Nur bei einem Probanden (Prob. 4) fand sich unter chronischer Bisoprololgabe ein Anstieg der BRS. In den Tagen nach Absetzen der  $\beta_1$ -Blockade stiegen die Werte der BRS bis zum Tag 4 nach Absetzen an, lagen jedoch im Allgemeinen deutlich unter den Werten vor der Bisoprololgabe, wobei Signifikanz für den 2. Tag ( $p=0,014$ ) und 3.Tag ( $p=0,004$ ) nach Absetzen bestand.

Die Werte der BRS nach einmaliger Applikation von Bisoprolol führte im Vergleich zu den Werten ohne Bisoprolol bei 7 Probanden zum Abfall und bei 2 Probanden zum Anstieg der BRS. Ein Proband (Prob.7) war aus technischen Gründen nicht auswertbar. Signifikanz im Vergleich zu Werten vor Bisoprolol bestanden nicht.(Tab.1)

BRS	vor Biso	chron.Biso	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	einmalig
			nach Absetzen				
Prob.1	11,65	6,58	9,57	3,31	9,90	8,49	9,88
Prob.2	10,28	5,70	3,78	5,34	8,95	7,48	7,47
Prob.3	14,36	8,83	10,91	13,02	7,82	24,96	20,81
Prob.4	6,69	10,24	4,23	8,07	8,00	5,67	4,64
Prob.5	26,85	5,38	9,43	9,73	13,73	8,92	15,03
Prob.6	11,64	6,32	4,53	8,62	9,33	11,90	13,05
Prob.7	16,33	4,18	5,88	16,66	14,41	20,49	10,58
Prob.8	18,22	8,07	32,02	12,72	12,61	10,42	n.d.
Prob.9	16,93	5,57	5,96	5,81	2,78	7,60	3,50
Prob.10	15,09	10,71	6,30	6,46	7,28	6,75	6,55
MW	14,80	7,16	9,26	8,97	9,48	11,27	10,17
SD	5,48	2,20	8,36	4,12	3,45	6,38	5,49
SEM	1,73	0,69	2,64	1,30	1,09	2,02	1,83

Tab.1: BRS der einzelnen Probanden an den Untersuchungstagen, MW $\pm$ SEM

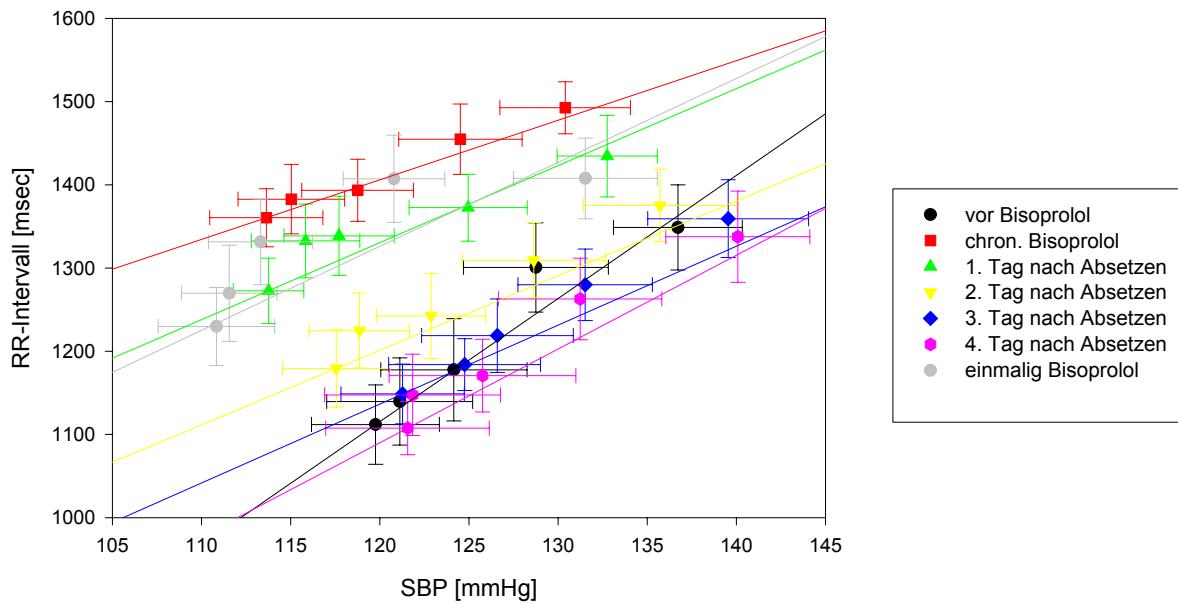


Abb.12: BRS als Anstieg der linearen Regression des Herzfrequenzintervalls auf den systolischen Blutdruck an den einzelnen Messtagen, MW±SEM

Bei der Betrachtung der Mittelwerte der Wertepaare (RR-Intervall/SBP) der jeweiligen Dosisstufen von Phenylephrin an den einzelnen Messtagen fand sich neben dem unterschiedlichen Anstieg der Regression eine Verschiebung der Wertepaare unter chronischer und einmaliger Bisoprololgabe und am 1. Tag nach Absetzen zu deutlich niedrigerer Herzfrequenz (größerem RR-Intervall) und niedrigerem SBP. Aus diesem Grund untersuchten wir die Abhängigkeit der BRS in Bezug auf die Ausgangsfrequenz und den Ausgangsblutdruck.(Abb.12)



### 3.2.1 BRS in Abhängigkeit vom Ausgangsblutdruck und der Ausgangsfrequenz

Die multiple Korrelation nach Pearson zeigte nach Bonferoni-Korrektur eine schwache Signifikanz zwischen BRS und initialem RR-Intervall ( $p=0,07$ ), dagegen fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen BRS und initialem SBP ( $p=0,1$ ). Multiple ANOVA zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Bisoprololbehandlung und der BRS ( $p<0,01$ ). Die lineare Regression zwischen dem initialen RR-Intervall und der BRS vor und unter chronischer Bisoprololgabe ergab einen mit  $p=0,018$  signifikanten Zusammenhang. (Abb.13 rechts) Die lineare Regression zwischen initialem SBP und der BRS vor und unter chronischer Bisoprololgabe war mit  $p=0,58$  nicht signifikant.

Eine Analyse der Mittelwerte der initialen RR-Intervalle und der dazugehörigen BRS ergab eher einen exponentiellen Zusammenhang, wenn die Werte, die nach Absetzen des Bisoprolol erhalten wurden, mit hinzugenommen wurden. ( $\chi^2 = 2,19$ ) (Abb.13 links)

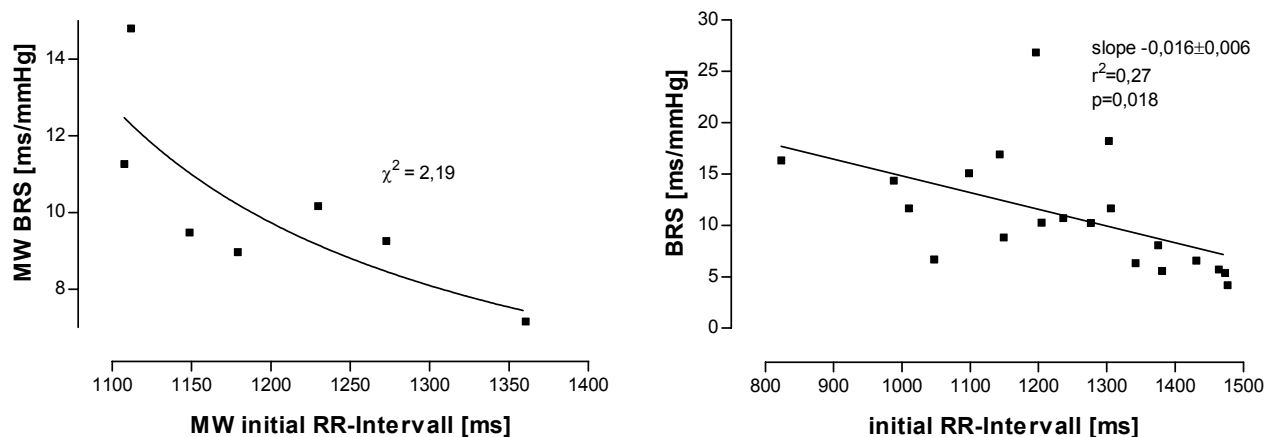


Abb.13: Abhängigkeit der BRS von der initialen Herzfrequenz (Herzfrequenzintervalls)

### 3.3 Laboruntersuchungen

#### 3.3.1 Bisoprololplasmaspiegel

Die Applikation von 10 mg Bisoprolol/24h zeigte in der chronischen Einnahme einen Plasmaspiegel von  $48,76 \pm 3,17$  ng/ml. Nach Absetzen des Bisoprolol folgt die Elimination einer Auswaschcharakteristik und war am 4.Tag nach Absetzen  $2,71 \pm 0,64$  ng/ml. Die Eliminationshalbwertszeit in der Absetzphase von Bisoprolol in unserer Studie betrug  $11,1 \pm 0,38$  Stunden. Nach der einmaligen Applikation von 10 mg Bisoprolol war der Plasmaspiegel mit  $42,72 \pm 4,74$  ng/ml diskret niedriger als die chronische Einnahme. (Abb.14)

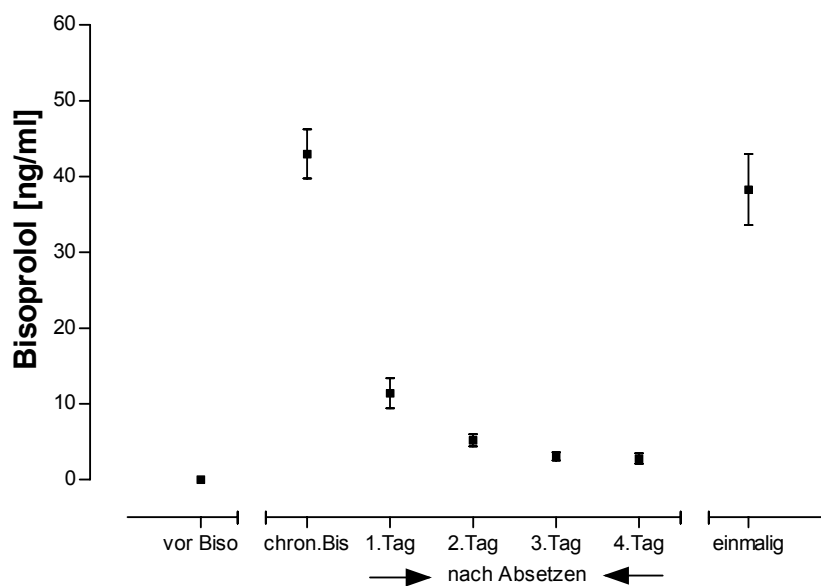


Abb.14: Bisoprololplasmaspiegel an den einzelnen Messtagen

### 3.3.2 Plasmakatecholamine PCA

Die Bestimmung der Plasmakatecholamine erfolgte vor und nach der Phenylephrininfusion an jedem einzelnen Messtag. Die Plasmakonzentration von Adrenalin war zum überwiegenden Teil unterhalb der technischen Bestimmungsgrenze und damit nicht auswertbar.

Die Plasmaspiegel für Noradrenalin vor der Infusionen von PE waren sowohl unter chronischer-, als auch unter einmaliger Gabe von Bisoprolol signifikant erhöht (chronisch Bisoprolol  $p=0,02$ , einmalig Bisoprolol  $p=0,002$ ). Die PCA-Werte nach PE-Infusion lagen im allgemeinen über denen vor Bisoprololgabe. Signikanz ( $p<0,05$ ) bestand dabei für den 1., 3. und 4.Tag nach Absetzen und die einmalige Gabe von Bisoprolol.

Unter Phenylephrin kam es an allen Messtagen zum Abfall des Plasmanoradrenalinspiegel um durchschnittlich  $79,53\pm 6,81$  ng/ml. Statistisch signifikante Unterschiede der Wirkung (delta-Werte) der PE-Infusion auf die PCA zwischen den einzelnen Messtagen waren nicht zu sehen. (Abb.15)

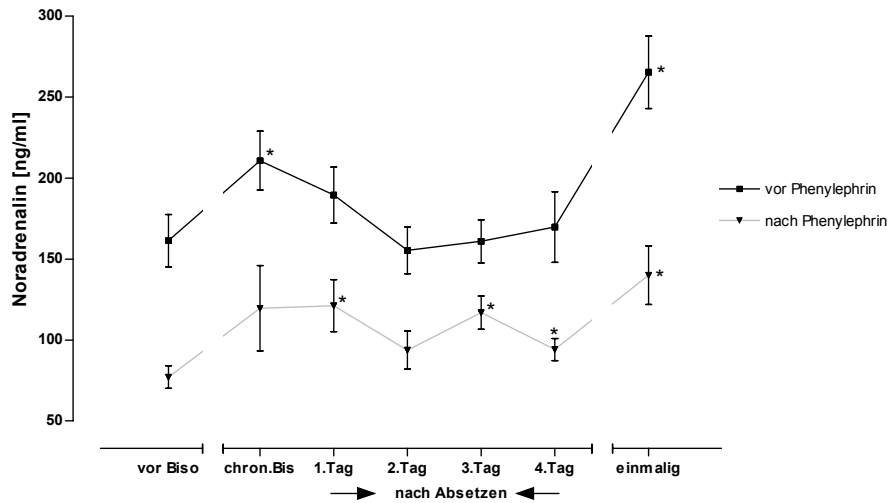


Abb.15: Noradrenalinplasmaspiegel an den einzelnen Messtagen vor und nach PE-Infusion (signifikant  $p<0,05$  \* vs. vor Bisoprololbehandlung; # vs. chronischer Bisoprololbehandlung)

## 4. Diskussion

### 4.1 Barorezeptorsensitivität

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass die chronische Einnahme des selektiven  $\beta_1$ -Blockers Bisoprolol bei jungen und gesunden Probanden zu einer signifikanten Abnahme der BRS von  $14,8 \pm 1,73$  auf  $7,16 \pm 0,69$  (MW $\pm$ SEM) führt.(Tab.1) Bei 9 von 10 Probanden fand sich eine Abnahme, bei einem Probanden eine Zunahme der BRS unter chronischer Bisoprololgabe. Nach Absetzen der chronischen Einnahme von Bisoprolol stieg die BRS innerhalb von 4 Tagen wieder an, blieb jedoch im Vergleich zu den Ausgangswerten vor Einnahme mit  $11,27 \pm 2,02$  (MW $\pm$ SEM) am 4.Tag nach Absetzen erniedrigt. Es fanden sich unter Phenylephrin-Infusion keine signifikanten Unterschiede im systolischen Blutdruck und der Blutdruckanstieg war an allen Messtagen vergleichbar.(Abb.4) Auffällig war eine erhebliche Verminderung der Herzfrequenz von  $54,95/\text{min} \pm 2,58$  vor der Einnahme von Bisoprolol auf  $44,38/\text{min} \pm 1,21$  unter chronischer Einnahme (MW $\pm$ SEM), die nach Absetzen des Medikamentes innerhalb von 4 Tagen zum Ausgangswert zurückkehrte.(Abb.6)

Die einmalige Applikation von Bisoprolol führte insgesamt zu einer Abnahme der BRS ohne statistisches Signifikanzniveau zu erreichen. Bei 7 von 10 Probanden fand sich eine Abnahme der BRS, bei 2 Probanden war die BRS höher als die Ausgangswerte vor Bisoprolol. Bei einem Probanden war die Messung aus technischen Gründen nicht verwertbar.(Tab.1)

Die Messung der BRS über den vagal vermittelten Reflexbogen (Herzfrequenzminderung auf einen provozierten Blutdruckanstieg) wird in der experimentellen Pharmakologie als „golden standard“ verwendet (Ford et al. 1994, Kirchheim et al. 1976, Kollai et al. 1994, Belz et al. 1988). Gute Korrelation dazu wurden auch bei der Verwendung von Vasodilatoren zur Charakterisierung der BRS durch den sympathischen Reflexbogens (Herzfrequenzanstieg auf einen provozierten Blutdruckabfall) beschrieben (Shi et al. 1993a, Pellizer et al. 1996). Vor allem in der klinischen Anwendung finden zunehmend noninvasive Verfahren zur Messung der spontanen BRS durch kontinuierliche Messverfahren (Finapres-Blutdruckmessung und kontinuierlich abgeleitetes EKG) Anwendung, die eine gute Korrelation zur parasympathisch vermittelten BRS-Bestimmung zeigten (Pellizer et al. 1996).

Die Homöostase des Kreislaufs wird durch ein Zusammenspiel von vagalen (parasympathischen) und sympathischen Einflüssen aufrecht erhalten. Wir untersuchten mit der Phenylephrinmethode die vagale Reflexantwort auf eine Barorezeptorstimulation. Die Dominanz des sympathischen oder parasympathischen Systems hat einen Einfluss auf die Sensitivität des Barorezeptorsystems.

Während vagotoner Phasen bzw. Phasen verminderter sympathischer Aktivität, wie Schlafen, ist die BRS im Vergleich zu wachen Probanden erhöht (Smyth 1969).

Im Gegensatz dazu führt eine zunehmende körperliche Belastung mit Erhöhung der sympathischen Aktivität zu einer Abnahme der BRS (Pickering 1972).

In zahlreichen Studien ist nachgewiesen, dass Patienten mit einem chronisch erhöhten Sympathikotonus infolge arterieller Hypertonie, nach durchgemachtem Myokardinfarkt oder chronischer Herzinsuffizienz eine deutlich verminderte BRS haben (Matsukawa et al. 1991, Bristow et al. 1969a, Alicandri et al. 1991, Watkins et al. 1996). Das Ausmaß der BRS-Minderung in der Postinfarktphase wird als prognostischer Faktor für die Risikoabschätzung benutzt, eine Kammertachykardie oder einen plötzlichen Herztod zu erleiden (Vanoli et al. 1994, Gill et al. 1991, Kleiger et al. 1987). (vgl. Tab.2)

Für Probanden mit ausgesprochen hohem Vagotonus infolge eines erhöhten Trainingszustandes (Kenney et al. 1985, Seals et al. 1989, Smith et al. 1988) wurde gezeigt, dass die BRS im Vergleich zu Probanden mit normaler Fitness deutlich erniedrigt ist (Shi et al. 1993). Gekennzeichnet war der ausgesprochene Vagotonus bei den durch Shi et al. (1993) untersuchten Probanden durch eine Ruhebradykardie von  $48,9 \pm 2,6$  /min (MW $\pm$ SEM), was unseren Ausgangswerten unter  $\beta_1$ -Blockade entspräche ( $44,38 \pm 1,21$  /min). Es wurde gezeigt, dass der aortale Baroreflex in der Vermittlung der reflexbedingten Herzfrequenzveränderung dominant gegenüber den in der Carotis lokalisierten Barorezeptoren ist (Smith et al. 2000). Auch bei der Untersuchung der sympathischen Baroreflexantwort durch eine mit Natrium-Nitroprusid vermittelte Hypotension zeigte die Gruppe der hochtrainierten (vagotonen) Probanden eine verminderte BRS gegenüber den Probanden mit normaler Fitness (Shi et al. 1993a). Das bedeutet, dass nicht nur eine minimale Herzfrequenz, vorgegeben durch die Automatie eines funktionierenden Sinusknotens, Limitation der Herzfrequenzveränderung ist, sondern die BRS-Abnahme für die ausgesprochen vagotone Kreislaufelage ein komplexes Geschehen darstellt. Dies könnte auf Veränderungen der Anzahl und Sensitivität kardialer  $\beta$ - und muskarinergere Rezeptoren beruhen.

Die medikamentöse Blockade des Sympathikus bzw. des Parasympathikus führen zu Veränderungen der BRS.

Die Blockade muskarinergere Rezeptoren durch Atropin führen zu einer drastischen Abnahme der BRS (Pickering et al. 1972, Alicandri et al. 1991, Casadei et al. 1992, Kollai et al. 1994), was für die Dominanz der vagalen Kontrolle der baroreflexbedingten Herzfrequenzveränderungen spricht.

Der Einfluss einer medikamentösen  $\beta$ -Blockade hingegen wird in vielen Untersuchungen unterschiedlich beschrieben. Eine  $\beta_1$  bzw.  $\beta_1$  und  $\beta_2$ -Blockade bei Normotonikern zeigte keine BRS-Veränderung (Daul et al. 1995, Alicandri et al. 1991), während es bei Probanden mit einem primär hohen Sympathikotonus nach  $\beta$ -Blockade zu einer Zunahme der BRS kam (Eckberg et al. 1976; La Rovere et al. 1990) was bei kardial belasteten Patienten ein protektiven Faktor darstellt (Pousset et al. 1996, Parati et al. 1994).

Bei der Untersuchung von  $\beta$ -Blockern mit und ohne ISA (Pindolol und Propranolol) fand sich für Propranolol mit Blockade der sympathischen Aktivität eine Zunahme der BRS, während Pindolol (mit intrinsischer sympathischer Aktivität) mit erhaltener sympathischer Aktivität keinen Einfluss auf die BRS hatte (Haberthür et al. 1999). Diese Ergebnisse scheinen zunächst im Widerspruch zu unserer Arbeit zu stehen, jedoch fand sich in den Untersuchungen eine deutlich höhere Ausgangsherzfrequenz (Placebo  $68 \pm 11$ ; Propranolol  $55 \pm 7$ ; Pindolol  $66 \pm 10$  MW $\pm$ SD) als in unserer Arbeit.

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen fanden Belz et al. bei jungen, gesunden Probanden nach chronischer  $\beta$ -Blockade ebenfalls eine Abnahme der BRS. Auffällig war auch hier die Bradykardie in den Ausgangswerten (Belz et al. 1988). Kingwell et al. (1992) fanden bei trainierten Probanden im Vergleich zu Probanden mit normaler Fitness keinen Unterschied der BRS, nach akuter  $\beta$ -Blockade (Propranolol 0,2mg/kg) war die BRS jedoch bei den trainierten Probanden signifikant vermindert. Kingwell et al. zeigten, dass zwischen Herzfrequenz und Blutdruck eher ein sigmoider Zusammenhang besteht. Im Bereich normaler physiologischer Kreislaufparameter folgt die BRS einem linearen Zusammenhang, während die maximalen Bereiche der vagalen und sympathischen Baroreflexantwort einen deutlich geringeren Einfluss auf die BRS haben und ein oberes und unteres Plateau zeigen.

Die Abnahme der BRS bei einem primär hohen Vagotonus, gekennzeichnet durch eine Bradykardie legt die Abhängigkeit der BRS von der Ausgangsfrequenz nahe (Shi et al. 1993).

BRS [RR-Int./SBP]	Patienten/Probanden	Methode	Referenz
14,8±1,73 (MW±SEM) 7,16±0,69 9,26±2,64 8,97±1,3 9,48±1,09 11,27±2,02 10,17±1,83	vor Bisoprolol Probanden chronisch Bisoprolol (10 mg/d) 1.Tag nach Absetzen 2.Tag nach Absetzen 3.Tag nach Absetzen 4.Tag nach Absetzen einmalig 10 mg Bisoprolol	Phenylephrin-Infusion 0,1; 0,2; 0,5; 0,75 µg/kg/min	Vorliegende Studie
16,0±2,0(MW±SEM) 9,1±0,8 4,9±0,7	Probanden Borderline-Hypertoniker Hypertoniker	Phenylephrin-Bolus	Takeshita et al. 1975
1,75±1,63 (MW±SD) 9,17±5,4	Post-Infarkt mit VT Post-Infarkt ohne VT	Phenylephrin-Bolus	Hohnloser et al. 1994
3,9±4,0 (MW±SD)	Chron.Herzinsuffizienz	Phenylephrin-Bolus	Mortara et al. 1997
11,5±1,5 (MW±SEM) 12,3±3,5 0,9±0,2 5,4±0,7 5,5±0,8 1,3±0,3	Normotoniker ~ + 0,15 mg/kg Propranolol ~~ + 0,03 mg/kg Atropin Essentielle Hypertoniker ~ + 0,15 mg/kg Propranolol ~~ + 0,03 mg/kg Atropin	Phenylephrin-Bolus	Alicandri et al. 1991
8,0±6,8 (MW±SD) 8,7±6,8 14,6±9,5	Normotoniker + Placebo (3 Tage) ~ + Pindolol (15 mg/d für 3 Tage) ~ + Propranolol (160 mg/d für 3 Tage)	Spectral-Analyse (beat to beat) (Robbe et al. 1987)	Haberthür et al. 1999
21,7±10,5 (MW±SD) 23,5±14,8 46,1±14,8 17,2±7,1 16,4±9,5	weibl.Probanden unselektiert weibl. Prob. mit Ausgangs-HF ~60/min männliche Probanden weibl. Probanden unselektiert männl. Probanden	Phenylephrin-Bolus Phenylephrin-Bolus Phenylephrin-Bolus Phenylephrin-Infusion Phenylephrin-Infusion	Abdel-Rahman et al. 1994  BRS als [RR-Int./MAP] angegeben
9,9±0,7 (MW±SEM) 22,5±1,8	Probanden Probanden (Methodenvergleich)	Phenylephrin-Infusion Phenylephrin-Bolus	Sullebarger et al. 1990
7,2±1,4 (MW±SEM) 21,1±3,2 21,0±3,4 16,4±1,6	Probanden Probanden ~ + 80 mg Propranolol ~ + 80 mg Propranolol	Methoxamin-Bolus ( $\alpha_1$ ) $\alpha$ -Methyl-Noradrenalin ( $\alpha_2$ ) Methoxamin-Bolus ( $\alpha_1$ ) $\alpha$ -Methyl-Noradrenalin ( $\alpha_2$ )	Deering et al. 1987
7,1±0,7 (MW±SEM) 0,94±0,01	Probanden nach 0,04mg/kg Atropin	Nitroglycerin-Bolus	Kollai et al. 1994

Tab.2: BRS-Vergleichswerte verschiedener Studien

In unserer Untersuchung zeigte sich, dass mit zunehmenden initialem RR-Intervall (abnehmender Herzfrequenz) die BRS abnimmt.(Abb.13) Der untersuchte Bereich lag dabei fast ausschließlich bei Herzfrequenzen  $<60/\text{min}$  (RR-Intervall  $>1000\text{ms}$ ). Dieser Zusammenhang deutet darauf hin, dass mit zunehmenden RR-Intervall über eine Baroreflexstimulation keine weitere RR-Intervall-Verlängerung zu erreichen ist. Begründet ist dies physiologisch in der Automatie eines gesunden Sinusknotens. Dies gilt jedoch nur für die hier untersuchten experimentellen Bedingungen, d.h. der graduellen Steigerung des SBP innerhalb definierter Grenzen und nicht für Maximalreize wie z.B. den Schlag auf den Carotissinus.

Da sich die Bestimmung der BRS in unserer Untersuchung in einem durch die Herzfrequenz limitierten Grenzbereich durchgeführt wurde, scheint es nahe zu liegen, bei einer solche Patientengruppe die BRS eher über den sympathischen Reflexbogen (mit Vasodilatoren) zu bestimmen, was unser Studienprotokoll jedoch nicht vorsah.

Die Phase nach dem abrupten Absetzen eines chronisch eingenommenen  $\beta$ -Blockers kann mit überschießenden Kreislaufreaktionen (Reboundphänomen) verbunden sein (Prichard et al. 1983, Walden et al. 1990). Unter der chronischen Behandlung mit  $\beta_1$ -Blockern kommt es zur selektiven up-Regulation von  $\beta_1$ -Rezeptoren und zur Sensibilisierung kardialer  $\beta_2$ -Rezeptoren. Periphere  $\beta_2$ -Rezeptoren werden dabei nicht sensibilisiert (Brodde 1990, Michel 1988, Hall 1993). Gleichzeitig werden kardiale  $M_2$ -Rezeptoren desensibilisiert (Motomura 1990). Dabei scheint das Reboundphänomen hauptsächlich über die sensibilisierten  $\beta_2$ -Rezeptoren des Herzens vermittelt zu sein (Hall et al. 1993, Walden et al. 1990). Die vermehrte Ansprechbarkeit sympathischer Rezeptoren bei gleichzeitigem Wegfall protektiver vagaler Mechanismen kann bei Patienten mit Angina pectoris, Myokardinfarkt, arteriellem Hypertonus nach plötzlichem Absetzen eines  $\beta$ -Blockers Grund für überschießende Kreislaufreaktionen mit der Gefahr von hypertensiven Krisen oder ventrikulärer Rhythmusstörungen sein (Prichard et al. 1983).

Nach Absetzen der chronischen Einnahme des Bisoprolol waren in unserer Studie weder beim Blutdruck noch bei der Herzfrequenz überschießende Kreislaufreaktionen zu sehen. Die BRS fiel zunächst von  $14,8 \pm 1,73$  vor Bisoprololgabe auf  $7,16 \pm 0,67$  (MW $\pm$ SEM) unter chronischer Bisoprololgabe, um nach Absetzen allmählich wieder anzusteigen auf  $11,27 \pm 2,02$  am 4. Tag.



Damit blieb sie jedoch gegenüber den Ausgangswerten vor Bisoprolol deutlich erniedrigt. Wir untersuchten an jedem Messtag und in jeder Dosisstufe von Phenylephrin mittels Impedanzkardiographie und der synchronen Aufzeichnung von EKG, Phonokardiogramm und Carotispulskurve die systolischen Zeitintervalle, PEP und Qs<sub>2c</sub> und die Parameter HMV, SV und TPR, sowie die PCA.

In unserer Untersuchung fand sich am 2. und 3. Tag nach Absetzen der chronischen  $\beta_1$ -Blockade in der Verkürzung der PEP ein Zeichen gesteigerter Inotropie infolge veränderter Rezeptorensensitivität. (Abb.11)

Unter der chronischen und einmaligen Bisoprololgabe war die PEP nicht verändert. Die Wirkung von Bisoprolol auf die Inotropie des linken Ventrikels wird unterschiedlich angegeben. Es wurde gezeigt, dass die chronische  $\beta_1$ -Blockade einen negativ inotropen Wirkung hatte (Cruikshank & Prichard 1994, De Gree et al. 1992), während die akute  $\beta_1$ -Blockade keinen Einfluss auf die Inotropie hatte (Esper et al. 1986).

Dabei scheint die potentiell negativ inotrope  $\beta_1$ -Blockade in unserer Untersuchung durch eine Erhöhung der endogenen PCA (Noradrenalin) kompensiert zu sein, wobei die PCA nach Absetzen von Bisoprolol auf Ausgangswerte zurückkehrte.

Der Plasmaspiegel von Noradrenalin wird häufig als Index für die sympathische Aktivität genutzt. Dabei beschreibt der Plasmaspiegel die endogene Ausschüttung von Noradrenalin aus den Nervenenden, die Wiederaufnahme und den Katabolismus der Amine. In unseren Untersuchungen kam es unter Phenylephrininfusion an allen Messtagen zu einem signifikanten Abfall des Plasmanoradrenalinspiegels im Sinne der Senkung der sympathischen Aktivität. Gleiche Erkenntnisse beschrieb Grossmann et al. (1982) für Phenylephrin, während eine Blutdrucksenkung durch Nitroprussid einen deutlichen Anstieg des Plasmanoradrenalins im Sinne der sympathischen Baroreflexantwort zeigte. Im Unterschied dazu hatte eine Untersuchung mit durch Druck und Entlastung im Bereich des Glomus caroticum (neck chamber- Technik) baroreflexinduzierten Veränderung der sympathischen Aktivität keinen Einfluss auf den Plasmanoradrenalinspiegel (Mancia et al. 1983).

Die elektromechanisch Systolendauer (Qs<sub>2c</sub>) war in unserer Untersuchung unter chronischer mehr als unter einmaliger Bisoprololgabe verlängert, blieb auch nach Absetzen der chronischen Behandlung im Vergleich zu den Ausgangswerten vor Bisoprolol verlängert. Der

Effekt der Verlängerung der  $Q_{s2c}$  unter PE-Infusion war unter chronischer und einmaliger Bisoprololgabe vermindert. (Abb.10)

Das Schlagvolumen nahm unter chronischer  $\beta_1$ -Blockade zu, blieb nach Absetzen noch 2 Tage erhöht und kehrte dann zu den Ausgangswerten zurück, während das HMV keine relevante Veränderung erfuhr. Dabei ist anzunehmen, dass das erhöhte Schlagvolumen kein Ausdruck erhöhter Inotropie (sympathischer Aktivität) ist, sondern der verlängerten Füllungszeit entsprechend der langen Diastole. Dies entspricht der bekannten und gewünschten Wirkung bei der Behandlung des insuffizienten oder ischämischen Herzens. Durch die verlängerte Diastole kommt es zur besseren Füllung des Herzens, zur verbesserten koronaren Perfusion, Minderung des  $O_2$ -Verbrauches, insgesamt zur Ökonomisierung der Herztätigkeit (Cruickhank 1997).

Die TPR war sowohl unter chronischer, als auch nach einmaliger  $\beta_1$ -Blockade unverändert, während die TPR am ersten Tag nach Absetzen signifikant vermindert und die Vasokonstriktion unter Phenylephrin abgeschwächt war. Ähnliche Befunde fanden Chang et al. (1988) und Asmar et al.(1991), während Bailliart et al. (1987) einen lokalen Unterschied zwischen oberer und unterer Extremität herausfand.

Eine mögliche Ursache für die geringe Herz-Kreislaufreaktionen in der Absetzphase eines chronisch eingenommenen  $\beta_1$ -Blockers in unserer Studie könnte die mit 8,7-12,1 Stunden bei gesunden Probanden (Payton et al. 1987, Hayes et al. 1987, Kirch et al. 1987) lange Eliminationshalbwertszeit von Bisoprolol sein, das heißt, dass blockierte  $\beta$ -Rezeptoren sehr langsam freigegeben werden (Leopold 1997). Diese Halbwertszeit konnte auch in der vorgelegten Studie mit  $11,1 \pm 0,38$  Stunden bestätigt werden.

## 4.2 Zusammenfassung

Bei jungen und gesunden Probanden führte eine chronische  $\beta_1$ -Blockade zu einer signifikanten Abnahme der BRS, die nach Absetzen langsam wieder anstieg, jedoch im Vergleich zu Ausgangswerten vor Bisoprolol-Einnahme erniedrigt blieb. Die einmalige Einnahme von Bisoprolol führte insgesamt zu einer leichten Abnahme der BRS ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Dabei konnte eine Abhängigkeit der BRS von der initialen Herzfrequenz dargestellt werden. Wir schließen daraus, dass bei einem primär hohen Vagotonus die Blockade des sympathoadrenergen Systems keine weitere Steigerung des vagalen Baroreflexes zur Folge hat.

## 5. Literatur

1. Abdel-Rahman ARA, Merrill RH, Wooles WR: Gender-related differences in the baroreceptor reflex control of heart rate in normotensive humans. *J Appl Physiol* 77 (1994) 606-613
2. Alicandri C, Boni E, Farielo R, Zaninelli A, Corda L, Valenti L, Borra E, Grassi V: Baroreceptor sensitivity in hypertension and vagal activity. *J Hypert* 9 (Suppl 6) (1991) 90-91
3. Asmar RG, Kerihuel JC, Girerd XJ, Safar ME: Effect of bisoprolol on blood pressure and arterial hemodynamics in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 68 (1991) 61-64
4. Atzler E, Lehmann G: Über ein neues Verfahren zur Darstellung der Herztätigkeit. *Arbeitsphysiologie* 6 (1932) 636-637
5. Bailliart O, Kedra AW, Bonnin P, Savin E, Martineaud JP: Effects of bisoprolol on local vascular resistance. *Eur Heart J* 8 (Suppl M) (1987) 87-93
6. Belz GG, Essig J, Kleinbloesem H, Hoogkamer JFW, Wiegand UW, Wellstein A: Interactions between cilazapril and propranolol in man; plasma drug concentrations, hormone and enzyme responses, haemodynamics, agonist dose effect curves and baroreceptor reflex. *Br J Clin Pharmacol* 26 (1988) 547-556
7. Bogaard HJ, Woltjer HH, Postmus PE, de Vries PM: Assessment of the haemodynamic response to exercise by means of electrical impedance cardiography: method, validation and clinical applications. *Physiol Meas* 18 (1997) 95-105
8. Boos KS, Wilmers B, Sauerbrey R, Schlimme E: On-line sample processing and analysis of diol compounds in biological fluids. *J Chromatogr* 456 (1988) 93-104
9. Bristow JD, Honour AJ, Pickering TG, Sleight P: Cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects. *Cardiovasc Res* 3 (1969) 476-485
10. Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW, Slight P, Smyth HS: Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation* 39 (1969a) 48-54
11. Brodde OE: The pharmacology of bisoprolol. *Rev Contemp Pharmacother* 8 (1997) 21-33
12. Brodde OE, Daul A, Michel MC: Subtype-selectiv modulation of human beta 1- and beta 2-adrenoceptor function by beta-adrenoceptor agonists and antagonists. *Clin Physiol Biochem* 8 (Suppl 2) (1990) 11-17

13. Brodde OE, Daul A, Wellstein A, Palm D, Michel MC, Beckeringh JJ: Differentiation of  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ - adrenoceptor-mediated effects in humans. *Am J Physiol* 254 (1988) H199-H206.
14. Brown AM: An update on baroreceptors. *Circ Res* 46 (1980) 1-10
15. Casadei B, Coats AJS, Conway J, Sleight P: Baroreflex control of stroke volume in man: an effect mediated by the vagus. *J Physiol* 448 (1992) 539-550
16. Chang PC, van Veen S, van der Krogt JA, Vermeij P, van Brummelen P:  $\beta_1$ -adrenoceptor selectivity of single oral doses of bisoprolol and atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 12 (1988) 317-322
17. Chatterjee SS: The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics. *J Cardiovasc Pharmacol* 8 (Suppl 11) (1986) S74-S77
18. Cruickshank JM: The current role of  $\beta$ -blockers in cardiovascular medicine. *Rev Contemp Pharmacother* 8 (1997) 1-19
19. Cruickshank JM, Prichard BNC: *Beta-blockers in clinical practice*, 2nd Edn., Churchill-Livingstone, Edingburgh, 1994, S. 355-367
20. Cyon E, Ludwig C: Die Reflexe eines der sensiblen Nerven des Herzens auf die motorischen der Blutgefäesse. *Berichte über die Verhandlungen der Königlich Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig* 18 (1866) 307-328
21. Dampney RAL: Functional organisation of central cardiovascular pathway. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 8 (1981) 241-259
22. Daul A, Elter-Schulz M, Poller U, Jockenhövel F, Pönicke K, Boomsma F, Man in't Veld AJ, Schäfers RF, Brodde OE : Dose-dependent separation of dopaminergic and adrenergic effects of epinine in healthy volunteers. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 352 (1995) 429-437
23. De Cree J, Van Nueten L, Geuken H, Verhagen H: Comparative cardiac haemodynamics of bisoprolol, celiprolol, carvedilol and nebivolol in normal volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res* 12 (1992) 159-163
24. Deering AH, Riddell JG, Shanks RG, Harron DWG: Baroreceptor function in man following peripheral  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenoceptor stimulation. *Eur J Clin Pharmacol* 33 (1987) 41-47

25. Dorow P, Tönnesmann U: Dose-response relationship of the  $\beta$ -adrenoceptor antagonist bisoprolol in patients with coronary heart disease and chronic obstructive bronchitis. *Eur J Clin Pharmacol* 27 (1984) 135-139
26. Eckberg D, Sleight P: Human baroreflexes in health and disease. In: Boyd C (Ed), *Monographs of the Physiological Society No.43*, Clarendon Press., Oxford, 1992, S. 570-578
27. Eckberg DL: Carotid baroreflex function in young men with borderline blood pressure elevation. *Circulation* 59 (1979) 632-636
28. Eckberg DL, Abboud FM, Mark AL: Modulation of carotid baroreflex responsiveness in man: effects of posture and propranolol. *J Appl Physiol* 41 (1976) 383-387
29. Erbel R, Belz GG: Untersuchung zur Meßmethode der systolischen Zeitintervalle. *Z Kardiol* 66 (1977) 433-435
30. Esper RJ, Esper RC, Burrieza OH, Menna J: Noninvasiv assessment of left ventricular performance after administration of bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 8 (Suppl 11) (1986) S87-S91
31. Fogari R, Zoppi A, Tettamanti F, Poletti L, Lazzari P, Pasotti C, Corradi L:  $\beta$ -blocker effects on plasma lipids in antihypertensive therapy: importance of the duration of treatment and the lipid status before treatment. *J Cardiovasc Pharmacol* 16 (Suppl 5) (1990) S76-S80
32. Ford GA, James OF: Effect of "autonomic blockade" on cardiac beta-adrenergic chronotropic responsiveness in healthy young, healthy elderly and endurance-trained elderly subjects. *Clin Sci* 87 (1994) 297-302
33. Franetzki M, Kresse H: Zwei neue Verfahren der Atemstrommessung. *Biomed Tech* 19 (1974) 66-68
34. Frishman WH: Beta-adrenergic blocker withdrawal. *Am J Cardiol* 59 (1987) F26-F32
35. Frithz G, Weiner L: Effects of bisoprolol on blood pressure, serum lipids and HDL-cholesterol in essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 32 (1987) 77-80
36. Geddes LA, Sadler C: The specific resistance of blood at body temperature. *Med Biol Eng* 11 (1973) 336-33

37. Gill JS, Farrell T, Baszko A, Ward DE, Camm AJ: RR variability and baroreflex sensitivity in patients with ventricular tachycardia associated with normal heart and patients with ischemic heart disease. *PACE* 14 (1991) 2016-2021
38. Goldstein DS, Cannon RO, Zimlichman R, Keiser HR: Clinical evaluation of impedance cardiography. *Clin Physiol* 6 (1986) 235-251
39. Grossman SH, Davis D, Gunnells JC, Shand DG: Plasma norepinephrine in the evaluation of baroreceptor function in humans. *Hypertension* 4 (1982) 566-571
40. Guo GB, Thames MD, Abboud FM: Differential baroreflex control of heart rate and vascular resistance in rabbits: relative role of carotid, aortic and cardiopulmonary baroreceptors. *Circ Res* 50 (1982) 554-565
41. Haberthür C, Schächinger H, Langewitz W, Ritz R: Effect of beta blockade with and without sympathomimetic activity (ISA) on sympathovagal balance and baroreflex sensitivity. *Clin Physiol* 19 (1999) 143-152
42. Hall JA, Ferro A, Dickerson JE, Brown MJ:  $\beta$  Adrenoreceptor subtype cross regulation in human heart. *Br Heart J* 69 (1993) 332-333
43. Hall JA, Petch MC, Brown MJ: In vivo demonstration of cardiac  $\beta_2$ -adrenoceptor sensitization by  $\beta_1$ -antagonist treatment. *Circ Res* 69 (1991) 959-964
44. Hayes PC, Jenkins D, Varianos P, Dagap K, Johnston A: Single oral dose pharmacokinetics of bisoprolol 10 mg in liver disease. *Eur Heart J* 8 (Suppl M) (1987) 23-29
45. Heyman C, Neil E: Reflexogenic areas of the cardiovascular system, Little, Brown, 1958, S.34-44
46. Hohnloser SH, Klingenheben T, van de Loo A, Hablawetz E, Just H, Schwartz PJ: Reflex versus tonic activity as a prognostic parameter in patients with sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Circulation* 89 (1994) 1068-1073
47. Jany HH: Bedeutung und Anwendung der Impedanzkardiographie zur Bestimmung hämodynamischer Parameter. Dissertation, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Medizinische Fakultät, 1986
48. Kenney WL: Parasympathetic control of resting heart rate: relationship to aerobic power. *Med Sci Sports Exerc* 17 (1985) 451-455
49. Kingwell BA, Dart AM, Jennings GL, Korner PI: Exercise training reduces the sympathetic component of the blood pressure-heart rate baroreflex in man. *Clin Sci* 82 (1992) 357-362

50. Kirch W, Rose I, Demers HG, Leopold G, Pabst J, Ohnhaus EE: Pharmacokinetics of bisoprolol during repeated oral administration to healthy volunteers and patients with kidney or liver disease. *Clin Pharmacokinet* 13 (1987) 110-117
51. Kirchheim H: Systemic arterial baroreceptor reflexes. *Physiol Rev* 56 (1976) 100-177
52. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 59 (1987) 256-262
53. Knapp E: Die Impedanzkardiographie. *Wiener Klinische Wochenschrift* 58 (Supp 1) (1976) 1-15
54. Kollai M, Jokkel G, Bonyhay I, Tomcsanyi J, Naszlady A: Relation between baroreflex sensitivity and cardiac vagal tone in humans. *Am J Physiol* 266 (1994) H21-H27
55. Korner PI: Integrativ neural cardiovascular control. *Physiol Rev* 51 (1971) 312-367
56. Korner PI: Central nervous control of autonomic cardiovascular function. In: Sperelakis N Berne RM (Eds) *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System*, American Physiological Society, Bethesda. 1979 S. 691-739
57. Korner PI, West MJ, Shaw J, Uther JB: 'Steady-state' properties of the baroreceptor-heart rate reflex in essential hypertension in man. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1 (1974) 65-76
58. Kubicek WG, Karnegis JN, Patterson RP, Witsoe DA, Mattson R: Development and evaluation of an impedance cardiac output system. *Aerospace Med* 37 (1966) 1208-1212
59. Kubicek WG, Witsoe DA, Patterson RP, From AHL: Development and evaluation of an impedance cardiographic system to measure cardiac output and other cardiac parameters. National Aeronautics and space Administration, USA CR 101965, 1969
60. La Rovere MT, Mortara A, Capomolla S, Cobelli F, Schwartz PJ: Autonomic reflexes and beta-blockade in post-MI patients. *Eur heart J* 11 (Suppl) (1990) 267-270
61. Lammers JWJ, Folgering HTM, van Herwaarden CLA: Ventilatory effects of beta<sub>1</sub>-receptor-selective blockade with bisoprolol and metoprolol in asthmatic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 27 (1984) 141-145



62. Lancaster SG, Sorkin EM: Bisoprolol, A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris. *Drugs* 36 (1988) 256-285
63. Leopold G, Kutz K: Bisoprolol: pharmacokinetic profile. *Rev Contemp Pharmacother* 8 (1997) 35-43
64. Lewis RP, Rittgers SE, Forester WF, Boudoulas H: A critical review of the systolic time intervals. *Circulation* 56 (1977) 146-158
65. Li Q, Belz GG: Systolic time intervals in clinical pharmacology. *Eur J Clin Pharmacol* 44 (1993) 415-421
66. Löllgen H: Kardiopulmonale Funktionsdiagnostik, 2.Edn., CIBA-GEIGY-Verlag, Wehr/Baden 1995 S.31-35
67. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Leonetti G, Parati G, Picotti GB, Ravazzani C, Zanchetti A: Plasma catecholamines do not invariably reflect sympathetically induced changes in blood pressure in man. *Clin Sci* 65 (1983) 227-235
68. Matsukawa T, Gotoh E, Hasegawa O, Shionoiri H, Tochikubo O, Ishii M: Reduced baroreflex changes in muscle sympathetic nerve activity during blood pressure elevation in essential hypertension. *J Hypert* 9 (1991) 537-542
69. Michel MC, Pingsmann A, Beckeringh JJ, Zerkowski HR, Doetsch N, Brodde OE: Selective regulation of  $\beta_1$ - and  $\beta_2$ -adrenoceptors in the human heart by chronic  $\beta$ -adrenoceptor antagonist treatment. *Br J Pharmacol* 94 (1988) 685-692
70. Miles DS, Gotshall RW: Impedance cardiography: noninvasive assessment of human central hemodynamics at rest and during exercise. *Exerc Sport Sci Rev* 17 (1989) 231-263
71. Miller JC, Horvarth SM: Impedance cardiography. *Psychophysiology* 15 (1978) 80-91
72. Mohapatra SN (Ed): Non-invasive cardiovascular monitoring by electrical impedance technique. Pitman medical., London, 1981
73. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Prpa A, Maestri R, Febo O, Pozzoli M, Opasich C, Tavazzi L: Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation* 96 (1997) 3450-3458

74. Motomura S, Deighton NM, Zerkowski HR, Doetsch N, Michel MC, Brodde OE: Chronic  $\beta_1$ -adrenoceptor antagonist treatment sensitizes  $\beta_2$ -adrenoceptors, but desensitizes  $M_2$ -muscarinic receptors in the human right atrium. *Br J Pharmacol* 101 (1990) 363-369
75. Nakamura Y, Wiegner AW, Gaasch WH, Bing OH: Systolic time intervals: assessment by isolated cardiac muscle studies. *J Am Coll Cardiol* 2 (1983) 973-978
76. Nyboer J: *Electrical impedance plethysmography*. Charles C. Thomas, Springfield 1959 S.243-253
77. Nyboer J, Bagno S, Barnett A, Halsey RH: Radiocardiograms - the electrical impedance changes of the heart in relation to electrocardiograms and heart sounds. *J Clin Invest* 19 (1940) 773 (abstract)
78. Parati G, Mutti E, Frattola A, Castiglioni P, di Rienzo M, Mancina G: Beta-adrenergic blocking treatment and 24-hour baroreflex sensitivity in essential hypertensive patients. *Hypertension* 23 (1994) 992-996
79. Payton CD, Fox JG, Pauleau NF, Boulton-Jones JM, Ioannides C, Johnston A, Thomas P: The single dose pharmacokinetics of bisoprolol (10 mg) in renal insufficiency: the clinical significance of balanced clearance. *Eur Heart J* 8 (Suppl M) (1987) 15-22
80. Pellizzer AM, Kamen PW, Jackman G, Brazzale D, Krum H: Non-invasive assessment of baroreflex sensitivity and relation to measures of heart rate variability in man. *Clin Exp Pharmacol* 23 (1996) 621-624
81. Pickering TG, Gribbin B, Petersen ES, Cunningham DJC, Sleight P: Effects of autonomic blockade on the baroreflex in man at rest and during exercise. *Circ Res* 30 (1972) 177-185
82. Pickett BR, Buell JC: Validity of cardiac output measurement by computer-averaged impedance cardiography, and comparison with simultaneous thermodilution determinations. *Am J Cardiol* 69 (1992) 1354-1358
83. Poller U, Nedelka G, Radke J, Poenicke K, Brodde OE: Age-dependent changes in cardiac muscarinic receptor function in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol* 29 (1997) 187-193
84. Pousset F, Copie X, Lechat P, Jaillon P, Boissel JP, Hetzel M, Fillett F, Remme W, Guize L, Le Heuzey JY: Effects of bisoprolol on heart rate variability in heart failure. *Am J Cardiol* 77 (1996) 612-617

85. Prichard BNC, Tomlinson B, Walden RJ, Bhattacharjee P: The beta-adrenergic blockade withdrawal phenomenon. *J Cardiovasc Pharmacol* 5 (Suppl 1) (1983) S56-S62
86. Reis DJ, Granata AR, Joh TH, Ross CA, Ruggiero DA, Park DH: Brain stem catecholamine mechanisms in tonic and reflex control of blood pressure. *Hypertension* 6 (Suppl II) (1984) II7 - II15
87. Schaefers RF, Adler S, Daul A, Zeitler G, Vogelsang M, Zerkowski HR, Brodde OE: Positiv inotropic effects of the  $\beta_2$ -adrenoreceptor agonists terbutaline in the human heart: effects of long-term  $\beta_1$ -adrenoceptor antagonist treatment. *J Am Coll Cardiol* 23 (1994) 1224-1233
88. Seals DR, Chase PB: Influence of physical training on heart rate variability and baroreflex circulatory control. *J Appl Physiol* 66 (1989) 1886-1895
89. Sherwood A, Allen MT, Fahrenberg J, Kelsey RM, Lovallo WR, van Doornen LJ: Methodological guidelines for impedance cardiography. *Psychophysiology* 27 (1990) 1-23
90. Shi X, Andresen JM, Potts JT, Foresman BH, Stern SA, Raven PB: Aortic baroreflex control of heart rate during hypertensive stimuli: Effect of fitness. *J Appl Physiol* 74 (1993) 1555-1562
91. Shi X, Crandall CG, Potts JT, Williamson JW, Foresman BH, Raven PB: A diminished aortic-cardiac reflex during hypotension in aerobically fit young men. *Med Sci Sports Exerc* 25 (1993a) 1024-1030
92. Smith ML, Hudson DL, Graitzer HM, Raven PB: Blood pressure regulation during cardiac autonomic blockade: effect of fitness. *J Appl Physiol* 65 (1988) 1789-1795
93. Smith SA, Querry RG, Fadel PJ, Welch-O'Connor RM, Olivencia-Yurvati A, Shi X, Raven PB: Differential baroreflex control of heart rate in sedentary and aerobically fit individuals. *Med Sci Sports Exerc* 32 (2000) 1419-1430
94. Smyth HS, Sleight P, Pickering GW: Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res* 24 (1969) 109-121
95. Sullebarger JT, Liang CS, Woolf PD, Willick AE, Richeson JF: Comparison of phenylephrine bolus and infusion methods in baroreflex measurements. *J Appl Physiol* 69 (1990) 962-967

96. Takeshita A, Tanaka S, Kuroiwa A, Nakamura M: Reduced baroreceptor sensitivity in borderline hypertension. *Circulation* 51 (1975) 738-742
97. Takeshita A, Tanaka S, Nakamura M: Effects of propranolol on baroreflex sensitivity in borderline hypertension. *Cardiovasc Res* 12 (1978) 148-151
98. Tattersfield AE, Cragg DJ, Bacon RJ: Assessment of  $\beta$ -adrenoceptor selectivity of a new  $\beta$ -adrenoceptor antagonist, bisoprolol, in man. *Br J Clin Pharmacol* 18 (1984) 343-347
99. van der Meer BJ, Woltjer HH, Sousman AM, Schreuder WO, Bulder ER, Huybregts MA, de Vries PM: Impedance cardiography. Importance of the equation and the electrode configuration. *Intensive Care Med* 22 (1996) 1120-1124
100. Vanoli E, Adamson PB: Baroreflex sensitivity: method, mechanisms, and prognostic value. *PACE* 17 (1994) 434-445
101. Venitz J, Lückner PW: Impedance cardiography - a reliable method for measuring cardiac function noninvasively. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 6 (1984) 339-346
102. Walden RJ, Tomlinson B, Graham B, Liu JB, Prichard BNC: Withdrawal phenomena after atenolol and bopindolol: haemodynamic responses in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 30 (1990) 657-658
103. Watkins LL, Grossman P, Sherwood A: Noninvasive assessment of baroreflex control in borderline hypertension. *Hypertension* 28 (1996) 238-243
104. Weissler AM: The systolic time intervals and risk stratification after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 9 (1987) 161-162
105. Weissler AM, Harris WS, Schoenfeld CD: Bedside techniques for evaluation of ventricular function in man. *Am J Cardiol* 23 (1969) 577-583
106. Weissler AM, Lewis RP, Leighton RF: The systolic time intervals as a measure of left ventricular performance in man. In: Goodwin JF, Yu PN (Eds) *Progress Cardiology*, Vol. 69/1, Lea & Febiger, Philadelphia, 1972, S. 155-183
107. Wellstein A, Belz GG, Palm D: Beta adrenoceptor subtype binding activity in plasma and beta blockade by propranolol and beta-1 selective bisoprolol in humans. Evaluation with Schild-Plots. *J Pharmacol Exp Ther* 246 (1988) 328-337
108. Wellstein A, Palm D, Belz GG, Butzer R, Polsak R, Pett B: Reduction of exercise tachycardia in man after propranolol, atenolol and bisoprolol in comparison to beta-adrenoceptor occupancy. *Eur Heart J* 8 (Suppl M) (1987) 3-8

109. White SW, Quail AW, de Leeuw PW, Traugott FM, Brown WJ, Porges WL, Cottee DB: Impedance cardiography for cardiac output measurement: an evaluation of accuracy and limitation. *Eur Heart J* 11 (Suppl I) (1990) 79-92
110. Woltjer HH, Bogaard HJ, de Vries PM: The technique of impedance cardiography. *Eur Heart J* 18 (1997) 1396-1403
111. Woltjer HH, Bogaard HJ, Scheffer GJ, van der Spoel HI, Huybregts MA, de Vries PM: Standardization of non-invasive impedance cardiography for assessment of stroke volume: comparison with thermodilution. *Br J Anaesth* 77 (1996) 748-752

## 6. Thesen

1. Die Barorezeptorsensitivität nimmt bei jungen, gesunden Probanden unter chronischer  $\beta_1$ -Blockade mit Bisoprolol ab.
2. Im bradykarden Grenzbereich ist die BRS abhängig von der initialen Herzfrequenz (Herzfrequenzintervalls) und folgt einem exponentiellen Zusammenhang.
3. Die nach Absetzen der chronischen  $\beta_1$ -Blockade mit Bisoprolol veränderte Ansprechbarkeit kardialer  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - und  $M_2$ -Rezeptoren verursacht kein Reboundphänomen kardiovasculärer Parameter.
4. Die chronische  $\beta_1$ -Blockade mit Bisoprolol führt zu einer stärkeren Herzfrequenzreduktion als die akute, wohingegen die akute  $\beta_1$ -Blockade einen stärkeren Blutdruckabfall bewirkt.
5. Sowohl die chronische- als auch die akute  $\beta_1$ -Blockade mit Bisoprolol führt zur Verlängerung der elektromechanischen Systolendauer.
6. Sowohl die chronische- als auch die akute  $\beta_1$ -Blockade mit Bisoprolol führt zur Zunahme des Noradrenalinplasmaspiegels.
7. Der Bisoprololplasmaspiegel folgt nach Absetzen einer Auswaschcharakteristik mit einer HWZ von 11,1 Stunden.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name Wöllenweber  
Vorname Fridtjof  
geb. am 18.01.1967  
Geburtsort Halle  
Familienstand verheiratet, 4 Kinder

### Schulbildung

9/73 bis 8/83 Grundschule Halle  
9/83 bis 8/85 Erweiterte Oberschule Halle  
Abitur 1985 mit Prädikat -Gut-

11/85 bis 5/87 Militärischer Grundwehrdienst bei der NVA als Sanitäter

### Studium

9/85 bis 11/85 Klinisches Vorpraktikum  
5/87 bis 7/87 Radiologische Universitätsklinik MLU Halle

9/87 bis 8/92 Humanmedizinisches Studium an der MLU Halle  
Staatsexamen mit Prädikat -Gut-

9/92 bis 9/93 Praktisches Jahr:  
Innere Medizin KKH Wettin  
Chirurgie chirurgische ITS Klinikum Kröllwitz MLU  
Pädiatrie Krankenhaus Martha Maria Halle

10/93 bis 3/95 AiP Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin der  
MLU Halle

4/95 bis 4/99 Facharztausbildung ebenda  
10.03.99 Facharzt für Anästhesie

3/98 bis 8/98 Doktorand bei Prof. Brodde am Institut für Pharmakologischen und  
Toxikologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

### Derzeitige Tätigkeit

Seit 5/99 Facharzt für Anästhesie an den BG-Kliniken Halle -  
Bergmannstrost  
Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Notfallmedizin

## **Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die darin angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Halle, den 01.12.2002

Fridtjof Wöllenweber



## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, dass ich außer der vorliegenden Arbeit keine weiteren Arbeiten zur Begutachtung als Dissertation A an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg oder an anderen Universitäten eingereicht habe.

Halle, den 01.12.2002

Fridtjof Wöllenweber

## **Danksagung**

Ich möchte Herrn Prof. Dr. rer. nat. O.-E. Brodde für die Vergabe des Promotionsthemas und Herrn Prof. Dr. med. J. Radke für die Möglichkeit der Durchführung der Studie im Kreislauflabor der Pharmakologie danken.

Ganz besonderen Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. S. Dhein, der mir mit Engagement und viel Verständnis bei der Erstellung und Bearbeitung des Themas geholfen hat.

Herzlichen Dank gilt auch Frau Dr. med. U. Poller, die maßgeblich an der Vorbereitung und Durchführung der Studie beteiligt war, sowie allen Mitarbeitern des Pharmakologischen Institutes, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.