

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	12
2 Literatur.....	13
2.1 Körpereiche Belastung	13
2.2 Endothelin	13
2.2.1 Struktur, Synthese und Abbau von Endothelin.....	13
2.2.2 Endothelin Rezeptoren und deren vermittelte Effekte.....	15
2.2.3 Endothelin in ausgewählten pathophysiologischen Geschehen	16
2.2.4 Endothelin unter Belastung	17
2.3 Endogene Herzglykoside.....	18
2.3.1 Digoxin und endogene Herzglykoside.....	18
2.3.2 Synthese von endogenen Herzglykosiden.....	18
2.3.3 Endogene Herzglykoside bei körperlicher Belastung.....	19
2.3.4 Wirkung endogenen Digoxins im Vergleich mit Ouabain	19
2.3.5 Zusammenhang zwischen Ouabain und Endothelin	20
2.4 Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin	20
2.4.1 Synthese von Adrenalin und Noradrenalin.....	20
2.4.2 Adrenerge Rezeptoren.....	21
2.4.3 Noradrenalin und Adrenalin unter Belastung	22
2.5 Betablocker	22
2.5.1 Atenolol.....	23
2.5.2 Bisoprolol	23
2.5.3 Betablocker und Endothelin	23
2.5.4 Betablocker und Glykoside	24
2.6 Angiotensin-converting Enzym Hemmer	24
2.6.1 Renin-Angiotensin-Aldosteron System	24
2.6.2 Wirkung von Angiotensin II	25
2.6.3 Wirkung von Aldosteron	25
2.6.4 Wirkung von Angiotensin-converting Enzym Hemmern	26
2.6.5 Benazepril.....	26

2.6.6	Angiotensin-converting Enzym Hemmer und Endothelin	27
2.6.7	Angiotensin-converting Enzym Hemmer und Glykoside	27
3	Eigene Untersuchungen.....	28
3.1	Material und Methoden.....	28
3.1.1	Studiendesign	28
3.1.2	Allgemeiner Studienablauf	29
3.1.2.1	Studentiere	29
3.1.2.2	Körperliche Belastung auf dem Laufband.....	31
3.1.2.3	Einschluss- und Ausschlusskriterien der Studie	34
3.1.2.4	Randomisierung und Verblindung	35
3.1.2.5	Unerwünschte Ereignisse.....	35
3.1.2.6	Eingesetzte Testsubstanzen	35
3.1.2.6.1	Bisoprolol	36
3.1.2.6.2	Atenolol	37
3.1.2.6.3	Benazepril	38
3.1.2.6.4	Applikation.....	39
3.1.3	Detaillierter Studienablauf.....	40
3.1.3.1	Einschlussuntersuchung.....	40
3.1.3.2	Tägliche Beobachtungen.....	40
3.1.3.3	Bestimmung des Körpergewichtes	40
3.1.3.4	Verträglichkeit der eingesetzten Testsubstanzen	41
3.1.3.5	Klinische Untersuchung.....	41
3.1.3.6	Hämatologie und klinisch – chemische Blutuntersuchung.....	41
3.1.3.7	Blutdruckmessung	42
3.1.3.8	Radiographie des Thorax	42
3.1.3.9	Elektrokardiogramm	43
3.1.3.10	Echokardiographie	43
3.1.3.11	24-Stunden-Elektrokardiogramm.....	44
3.1.3.12	Bestimmung endogener Substanzen	45
3.1.3.12.1	Entnahme der Blutproben	45

3.1.3.12.2 Aufbereitung der Blutproben	45
3.1.3.12.3 Analyse der Blutproben	46
3.1.3.13 Untersuchungszeitpunkte während der Behandlungsphasen.....	47
3.1.4 Statistische Datenanalyse.....	49
3.2 Ergebnisse	51
3.2.1 Studieneinschluss und -ausschluss	51
3.2.2 Körperliche Belastung auf dem Laufband	51
3.2.3 Behandlung mit den Testsubstanzen.....	51
3.2.4 Klinischer Ablauf	52
3.2.4.1 Tägliche Beobachtungen.....	52
3.2.4.2 Körpergewichte	52
3.2.4.3 Verträglichkeit der eingesetzten Testsubstanzen	54
3.2.4.4 Klinische Untersuchung.....	54
3.2.4.5 Hämatologie und klinisch – chemische Blutuntersuchung.....	55
3.2.4.6 Blutdruckmessung.....	56
3.2.4.7 Radiographie des Thorax	59
3.2.4.8 Elektrokardiogramm	60
3.2.4.9 Echokardiographie	63
3.2.4.10 24-Stunden-Elektrokardiogramm.....	71
3.2.4.11 Endogene Substanzen	74
4 Diskussion.....	78
4.1 Studieneinschluss und –ausschluss	78
4.2 Körperliche Belastung auf dem Laufband.....	78
4.3 Auswahl und Dosis der Studienmedikamente	79
4.4 Behandlung mit den Testsubstanzen	79
4.5 Tägliche Beobachtungen	79
4.6 Körpergewichte	80
4.7 Verträglichkeit der eingesetzten Testsubstanzen	80
4.8 Hämatologie und klinisch – chemische Blutuntersuchung.....	81
4.9 Blutdruckmessung	83

4.10	Radiographie des Thorax	84
4.11	Elektrokardiogramm	84
4.12	Echokardiographie	85
4.13	24-Stunden-Elektrokardiogramm	86
4.14	Endogene Substanzen	87
4.14.1	Adrenalin und Noradrenalin	87
4.14.2	Endotheline und Digoxin	88
4.15	Schlussfolgerung	91
5	Zusammenfassung	92
6	Summary	94
7	Literaturverzeichnis	96
8	Anhang	106
	Anhang 1 Sicherheitsdatenblatt Bisoprolol	106
	Anhang 2 Packungsbeilage und Herstellungsbeschreibung Atenolol	110
	Anhang 3 Packungsbeilage Fortekor	116
	Anhang 4 Tatsächliche Behandlungsdosierungen	118
	Anhang 5 Hämatologie und klinische Chemie	121
	Anhang 6 Blutdruckmessungen	124
	Anhang 7 Radiographie des Thorax	127
	Anhang 8 Elektrokardiogramm	130
	Anhang 9 Echokardiographie	133
	Anhang 10 24-Stunden-Elektrokardiogramm	136
	Anhang 11 Endothelin-1, big Endothelin-1 und Digoxin	139
	Anhang 12 Adrenalin und Noradrenalin	145
	Anhang 13 Tierversuchsgenehmigung	148
9	Danksagung	149
10	Erklärung	150