

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 12

2 Literatur 13

2.1 Körperliche 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	Studientiere	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