

Aus der Medizinischen Klinik I
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Horst Lorenz Fehm

**Akute Veränderungen
des neurovegetativen Tonus´
bei intravenöser Molsidomin- oder
Nitroglycerin-Applikation**

**Randomisierte doppelblinde Crossover-Studie
mittels Herzfrequenzvariabilitäts-Analyse
und Plasma-Katecholaminbestimmung**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

Aus der Medizinischen Fakultät
vorgelegt von

Dr. rer. nat. Thomas Kibbel
aus Lübeck

Lübeck 2006

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hasib Djonlagic

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Hendrik Bonnemeier

Tag der mündlichen Prüfung: 26.1.2007

Zum Veröffentlichung genehmigt.

Lübeck, den 26.1.2007

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

- Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck -

Abstrakt

Einflüsse von NO-Donatoren auf die Herzfrequenzvariabilität (HRV) und auf Plasma-Katecholamin-Konzentrationen sind kaum beschrieben. Im Gegensatz zu Nitroglycerin (N) existieren für Molsidomin (M) bzw. SIN-1 keine Angaben. Die vorliegende Untersuchung befasst sich deshalb mit akut auftretenden HRV-Wirkungen von M im Vergleich zu N.

In einer randomisierten, doppelblinden Crossover-Studie untersuchten wir in einer internistischen Abteilung eines Universitätsklinikums 10 Patienten mit mildem Hypertonus (5 m / 5 w, 33-77 Jahre, 66-95 kg Körpergewicht). Alle Patienten erhielten im Liegen 4 Stunden lang sowohl M als auch N iv. an zwei aufeinander folgenden Tagen in vergleichbarer Dosierung von jeweils 2 mg/h. Bestimmt wurden Blutdruck, Herzfrequenz, HRV mittels *Cardioscan* (MTM Hünfelden) und Plasma-Katecholaminspiegel mittels HPLC. Die Auswertung erfolgte in Bezug auf die Ausgangswerte und im Vergleich der Wirkstoffe. Aufgrund der abweichenden Pharmakokinetik beider Wirkstoffe wurde die erste Infusionsstunde gesondert bewertet.

Wir fanden in den Stunden 2-4 der Infusion unter M einen geringeren Blutdruckabfall und einen geringeren Herzfrequenzanstieg als unter N. Dabei wurde die HRV unter N im Vergleich zu Ausgangswerten stärker supprimiert als unter M. Im direkten Wirkstoffvergleich zeigten sich bezogen auf die Ausgangswerte unter N signifikant niedrigere Werte in den HRV-Parametern, die die parasympathische Aktivität beschreiben (rMSSD: $p=0,030$, pNN50: $p=0,015$, HF-Power: $p=0,034$). Gegenüber dem nur leichten Anstieg der basal gemessenen Katecholaminkonzentrationen im Plasma unter M wurde unter N Signifikanzniveau erreicht (Noradrenalin: $p=0,004$, Adrenalin: $p=0,010$).

Die Ergebnisse lassen es vermuten, dass die parasympathisch vermittelte Modulation der Herzfrequenz unter M weniger beeinträchtigt wird als unter N. Dies könnte bei Patienten mit Angina pectoris und bei Patienten nach Herzinfarkt von Bedeutung sein, da diese Patienten typischerweise einen verminderten Vagotonus aufweisen.

Abstract

Influences of NO donors on heart rate variability (HRV) and on plasma concentrations of catecholamines are scarcely described. In contrary to nitroglycerin (N), no data regarding to molsidomine (M) or SIN-1 are existing. Therefore, the present investigation engaged in the acutely occurring HRV effects of M and N in comparison.

In a randomized observer-blind crossover study, 10 patients with mild hypertension (5 m / 5 f, 33-77 years, 66-95 kg body weight) were investigated in a medical department of an university clinic. All patients received in supine position either M or N intravenously in a comparable dose of 2 mg/h in both therapy arms over 4 hours on two successive days. Blood pressure, heart rate, HRV by *Cardioscan* (MTM Huenfelden) and catecholamine levels in plasma by HPLC were measured. The evaluation was performed in relation to basic values and with regard to specific agent effects in comparison as well. Because of different pharmacokinetics of M and N, the first hour of infusion was interpreted separately.

In the 2nd - 4th hour of infusion, we found a smaller blood pressure decrease and a smaller heart rate increase under M than under N. Likewise, HRV in relation to basic values was more suppressed by N than by M. In direct comparison of both agents, HRV parameters which are describing the parasympathetic activity were significantly more suppressed when N was used (rMSSD: $p=0.030$, pNN50: $p=0.015$, HF Power: $p=0.034$). In contrary to an only small increase of baseline catecholamine concentrations in plasma by M, level of significance was reached by N (noradrenaline: $p=0.004$, adrenaline: $p=0.010$).

The results suggest that the parasympathetic mediated modulation of heart rate would be less impaired by M than by N. This could be important in patients with angina pectoris and in patients after myocardial infarction because these patients are typically showing a reduced vagal tone.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abstrakt (deutsch)	3
Abstract (englisch)	4
Abkürzungsverzeichnis	9
1. Einleitung und Hintergrund	
1.1. Beeinträchtigung des kardialen autonomen Nervensystems bei koronarer Herzkrankheit	10
1.2. Wirkungen von Stickstoffmonoxid (NO) und NO-Donatoren	11
1.3. Wirkungsmechanismus von NO bzw. seiner Präkursoren	12
1.4. Hämodynamische Unterschiede von Nitroglycerin und Molsidomin	14
1.5. Klinische Bedeutung des Nitroglycerin und Molsidomin spezifischen Wirkungsprofils	16
1.6. Unterschiedliche NO-Generierung und Beeinflussung der Redox-Balance	18
1.7. Neurohumorale Gegenregulationen unter Nitroglycerin-Therapie	21
1.8. Physiologische Grundlagen der HRV im historischen Abgleich	21
1.9. Autonomes Nervensystem und seine vegetativen Funktionen	24
1.10. Herzfrequenzvariabilitätsanalyse zur prognostischen Einschätzung	26
1.11. Bekannte HRV-Befunde bei Angina pectoris und Veränderungen durch NO bzw. durch NO-Donatoren	26
1.12. Hypothesengenerierung	28
1.13. Zielsetzung der Studie	29
1.14. Begründung der Studie	30
1.15. Risikobeurteilung in Hinblick auf den zu erwartenden Nutzen	32
2. Patienten und Methodik	
2.1. Rekrutierung der Patienten	33
2.2. Patienten	33
2.3. Ausschlusskriterien	34
2.4. Studienabbruch	34
2.5. Studiendesign	34
2.6. Studienablauf	34
2.7. Randomisierung	35
2.8. Studienmedikation	35

	Seite
2.9. Dosierung und Zeitplan	36
2.10. Zielgrößen	38
2.11. Bekannte HRV-Befunde bei Angina pectoris und Veränderungen durch NO bzw. durch NO-Donatoren	38
2.12. Wirksamkeitsvariable der HRV	39
2.12.1. Zeitbereich der HRV (Statistische Berechnung)	40
2.12.2. Analyse im Frequenzbereich	40
2.13. Bestimmung der Plasma-Katecholamine	41
2.14. Messzeitpunkte der Katecholaminspiegel	41
2.15. Labordaten	41
2.16. Erfassung von Nebenwirkungen	41
2.17. Datenerhebung und Statistik	42
3. Ergebnisse	
3.1. Patientencharakteristika	43
3.2. Editierung der HRV-Befunde	43
3.3. Blutdruck, Herzfrequenz, Herzfrequenzvariabilität und Plasma- Katecholamine beider Anwendungen im Zeitverlauf (vor, während und nach der Infusion)	45
3.4. Akute Effekte auf Blutdruck, Herzfrequenz, Herzfrequenzvariabilität und Plasma-Katecholamin-Spiegel (1. Stunde der Infusion)	53
3.5.1. Einfluss auf Blutdruck, Herzfrequenz, Herzfrequenzvariabilität und Plasma-Katecholamine in den Infusionsstunden 2-4 im Vergleich zu Basiswerten	54
3.5.2. Bewertung der Veränderungen zur Basis innerhalb der Infusionstunden 2-4 im direkten Vergleich von Molsidomin und Nitroglycerin (absolute Veränderungen und Veränderungen in % zur Basis)	56
3.6. Veränderungen von Blutdruck, Herzfrequenz, HRV und Katecholaminen in der 2.-4. Infusionsstunde in Abhängigkeit von der Total Power vor Applikation	58
3.7. Normalisierung der Parameter nach Beendigung der Infusion	64
4. Diskussion	
4.1. Bedeutung des kardialen autonomen Nervensystems und der HRV-Analyse	65
4.2. Bedeutung des kardialen autonomen Nervensystems bei ischämischer kardialer Schädigung und bei NO-Substitution	66

	Seite
4.3. Differenzen verschiedener NO-Donatoren in der Beeinflussung des neurovegetativen Tonus´	67
4.4. Pharmakokinetische Unterschiede von Molsidomin und Nitroglycerin und ihre Auswirkungen auf die HRV	68
4.5. Unterschiede von Molsidomin und Nitroglycerin, die einer abweichenden Pharmakodynamik entsprechen würden	69
4.6. Arrhythmiehäufung bei beeinträchtigtem kardialen autonomen Nervensystem und nach Herzinfarkt	70
4.7. Kardioprotektive Bedeutung der parasympathischen Aktivität	71
4.8. Einsatz und Nutzen von organischen Nitraten bzw. NO-Donatoren	71
4.9. Herzfrequenzanstieg als prognostisch ungünstiger Faktor	73
4.10. Bewertung der hämodynamischen Parameter im Präparatevergleich	74
4.11. Katecholamin-Plasmakonzentrationen als Indikator von sympathischer Aktivität und als prognostischer Marker	74
4.12. Bewertung der festgestellten Differenzen zwischen Molsidomin und Nitroglycerin, die nicht einer abweichenden Pharmakokinetik zuzurechnen sind	77
4.13. Effekte von NO-Donatoren auf die sympathisch bzw. parasympathisch vermittelte Modulation	78
4.14. Verschiebung des sympathovagalen Gleichgewichts vor dem Literaturhintergrund	80
4.15. Mögliche abweichende Effekte von Nitroglycerin vs. Molsidomin auf die Endorgane	82
4.16. Übergreifende Bedeutung der HRV zur Risikostratifizierung	82
4.17. Bewertung der HRV-Veränderungen im Kontext literaturbekannter Befunde	83
4.18. Spezifische neurohumorale Auswirkungen	84
4.19. Aussagekraft der veränderten Katecholaminspiegel vor dem Hintergrund der festgestellten HRV-Befunde	86
4.20. Reflektorische Sympathikusaktivierung bei gleichzeitiger Reduzierung der vagalen Kontrolle auf der Basis der HRV-Analyse	87
4.21. Einfluss des Ausgangs-HRV-Niveaus auf substanzspezifische Veränderungen von Hämodynamik, HRV und Plasmakatecholamine	88
4.22. Mechanismen zur Erklärung	89
4.23. Limitationen	91

	Seite
4.24. Stellenwert der HRV-Analyse und der Katecholaminspiegelbestimmung	92
4.25. Perspektiven	93
5. Zusammenfassung	95
6. Literaturverzeichnis	96
Lebenslauf	117
Wissenschaftliche Beiträge	118
Danksagung	121

Abkürzungsverzeichnis

ANS	autonomes Nervensystem
EKG	Elektrokardiogramm
HF	High Frequency Power
HF _{norm}	HF x 100 / Total Power – VLF
HPLC	High pressure liquid chromatography
HRV	Heart rate variability
LF	Low Frequency Power
LF/HF	Quotient aus LF und HF
LF _{norm}	LF x 100 / Total Power - VLF
NO	Stickstoffmonoxid
pNN50	Anteil aufeinanderfolgender NN- bzw. RR-Intervalle in %, die mehr als 50 msec voneinander abweichen
rMSSD	Quadratwurzel des Mittelwerts der Summe der quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN- bzw. RR-Intervallen
ROS	reactive oxygen species
SD	Standardabweichung
SDNN	Standardabweichung aller NN- bzw. RR-Intervalle
VLF	Very Low Frequency Power

In den vergleichenden graphischen Darstellungen stehen die **blauen** Symbole für **Molsidomin** und die **roten** für **Nitroglycerin**.

1. Einleitung und Hintergrund

1.1. Beeinträchtigung des kardialen autonomen Nervensystems bei koronarer Herzkrankheit

Patienten mit koronarer Herzkrankheit leiden an der Verengung eines oder mehrerer Herzkranzgefäße. Dies äußert sich u.a. in dem Auftreten von thorakalen Schmerzen mit Angina im Brustbereich bei vermehrter Anstrengung oder aber bereits in Ruhe. In der medikamentösen Behandlung von Angina-pectoris-Beschwerden ist es das primäre Ziel, dem Patienten die Schmerzen zu nehmen, die ursächliche Ischämie möglichst schnell zu beheben und dabei die Herzfunktion abhängig vom aktuellen Bedarf aufrechtzuerhalten. Zu den charakteristischen Komplikationen der Angina pectoris, des Herzinfarktes wie auch der Herzinsuffizienz gehören u.a. sehr komplexe Störungen und Veränderungen der kardialen autonomen Funktion (*Frenneaux 2004*). Bei solchen Patienten wurden die Wirkungen einer medikamentösen Behandlung mit organischen Nitraten auf die autonome kardiale Funktion bislang ungenügend und bei Molsidomin trotz einer frequenten klinischen Anwendung überhaupt noch nicht untersucht.

In Bezug auf die Bedeutung des kardialen autonomen Nervensystems (ANS) ist es vom klinischen Standpunkt her wichtig zu wissen, welchen Einfluß eine antiischämische Therapie auf das kardiale autonome Nervensystem bzw. auf die Herzfrequenzvariabilität (HRV) ausübt. Durch die HRV-Analyse innerhalb einer bestimmten Behandlungszeit können wir medikamenteninduzierte HRV-Veränderungen verfolgen und den Einfluss auf das kardiale ANS erfassen.

Die klinische Bedeutung der HRV wird zunehmend gewürdigt, seitdem nachgewiesen wurde, dass die HRV-Analyse einen unabhängigen prädikativen Marker zur Mortalitätsabschätzung nach akutem Myokardinfarkt darstellt (*Wolf et al. 1978; Akselrod et al. 1981; Kleiger et al. 1987; Malik et al. 1989*). Deshalb werden zur Risikostratifizierung nach Herzinfarkt mehrere Parameter der HRV herangezogen: So steht z.B. eine SDNN < 50 msec für eine starke und eine SDNN < 100 msec für eine mittelgradige Einschränkung der HRV und damit der Funktion des kardialen ANS. In diesem Sinne weist eine verminderte HRV bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt auf ein vermehrtes Auftreten ventrikulärer Rhythmusstörungen sowie eines plötzlichen Herztods hin (*Kleiger et al. 1987; Magid et al. 1987; Farrell et al. 1991, Algra et al. 1993*). Daneben besitzen Patienten mit Linksherzinsuffizienz

unterschiedlicher Ätiologie in aller Regel ebenfalls eine verminderte HRV (*van Hoogenhuyze et al. 1991; van den Borne et al. 1997*).

Das autonome Nervensystem spielt eine generell bedeutende physiologische Rolle und ist bei kardiovaskulären Störungen und bei den verschiedensten pathologischen Veränderungen wie Diabetes mellitus beeinträchtigt (*Sztajzel 2004*). Diese Veränderungen lassen sich heute mittels HRV-Analysen nichtinvasiv bestimmen und erlauben damit eine prognostische Einschätzung. Es hat sich hier mehrfach gezeigt, dass eine autonome Imbalance, die mit einer sympathischen Aktivierung und einer parasympathischen Desaktivierung einhergeht, mit pathophysiologischen Veränderungen, dem Auftreten schwerwiegender arrhythmischer Ereignisse und dem plötzlichen Herztod mehr als nur assoziiert ist (*Lombardi et al. 1983; Schwartz et al. 1992; Nolan et al. 1998*). Wenngleich zwar derzeit nur gesichert ist, dass die HRV einen validen Surrogatparameter darstellt (*Routledge et al. 2002*), so ist es aber durchaus plausibel, dass eine hohe Modulationsfähigkeit, die auf die individuellen und akut erforderlichen Bedürfnisse ausgerichtet ist, mit hoher Funktionsfähigkeit zusammenhängt. Damit kann angenommen werden, dass eine vorhandene Variation der Herzfrequenz auf Sinusknotenebene kausal mit einer erhaltenen Gesundheit zusammenhängt. Die Analyse der autonomen Funktion mittels HRV kann deshalb auch im intensivmedizinischen Bereich zur fortlaufenden Überwachung eingesetzt werden (*Schmidt et al. 2001*).

Weil auch die verschiedensten Arzneistoffe bereits nachgewiesenermaßen zu einer Beeinflussung der HRV führen und parallel eine Verbesserung des Outcomes beobachtet wird, wenn die Beeinträchtigungen der HRV weniger stark ausgeprägt sind, kann angenommen werden, dass bei Kenntnis des wirkstoffspezifischen HRV-Potentials die individuelle Therapie besser angepasst werden (*Sueta und Hill 2003*) sowie eine adäquate Risikoabschätzung erfolgen kann (*Makikallio et al. 1999*).

1.2. Wirkungen von Stickstoffmonoxid (NO) und NO-Donatoren

Eine hohe Effektivität von Nitraten in der Behandlung bzw. Vermeidung eines Angina-pectoris-Anfalls ist seit mehr als 100 Jahren bekannt. So stellen diese Wirkstoffe bei Patienten mit stabiler und instabiler Angina pectoris wie auch in der akuten Hochdrucktherapie noch immer Mittel der Wahl dar und gehören unverändert zur Basistherapie (*Maxwell 1999; Ignarro et al. 2002; Hamm et al. 2004*), wenngleich die

physiologische bzw. pharmakologische Wirkung dieser Substanzen erst in letzter Zeit zunehmend bekannt wird, aber noch weit davon entfernt ist, vollständig verstanden zu sein (*Megson 2000*). So existieren offene Fragen und Probleme hinsichtlich der Nitrattoleranz, der endothelialen Funktionsstörung, der sympathischen Aktivierung und des Rebound-Phänomens, welche noch immer Gegenstand aktueller Diskussionen und intensiver Forschung sind (*Harris und Matthews 2004; Gori et al. 2005*). Die additive Wirkung von akuter Myokardischämie und Therapie mit NO-Donatoren auf die einzelnen Komponenten der HRV wurde bis jetzt kaum untersucht, obwohl eine Analyse der Herzfrequenzveränderungen bzw. der Herzfrequenzvariabilität (HRV) eine Beurteilung des Status und der Funktion des kardialen autonomen Nervensystems zulässt.

1980 wurde parallel hierzu erstmals eine endogen gebildete Substanz erwähnt, die eine Acetylcholin vermittelte Vasodilatation auslöst. Zunächst als „Endothelium-derived relaxing factor“ (EDRF) bezeichnet (*Furchgott und Zadadzki 1980*), erwies es sich in der Folgezeit, dass es sich dabei um im Endothel gebildetes Stickstoffmonoxid (NO) handelt (*Ignarro et al. 1987; Palmer et al. 1987*). Ist aber das Gefäßendothel geschädigt, so entfällt diese physiologische Funktion und macht es verständlich, dass es im atherosklerotisch veränderten Gefäßgebiet zu Gefäßspasmen und thorakalen Schmerzen kommen kann, die durch die Gabe von NO-Donatoren gebessert oder verhindert werden.

Die Wirkung von NO besteht in einer Erweiterung von Blutgefäßen über eine Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase (*Hönicka und Gerzer 1997*). Besonders effektiv findet dies in den Venen und in den Koronararterien statt. Die Folge davon ist eine Verminderung der Vorlast und eine Verbesserung der Versorgung des Herzens mit Sauerstoff (*Bertrand et al. 2002*). Bei Bedarf führt dies unter Substitution zur Abnahme und im Idealfall zum Verschwinden der Beschwerden.

1.3. Wirkungsmechanismus von NO bzw. seiner Präkursoren

Endothelial gebildetes oder extern zugeführtes NO diffundiert zu den glatten Gefäßmuskelzellen und reagiert dort mit endogenen Thiolen zu Nitrosothiolen, die ihrerseits die lösliche Guanylatcyclase aktivieren. Diese wiederum katalysiert die Bildung von cyclischem Guanylylmonophosphat (cGMP) aus Guanylyltriposphat (GTP). cGMP bewirkt dann über mehrere Zwischenschritte wie die Aktivierung einer cGMP abhängigen Proteinkinase I (cGK-I) ein Absinken der intrazellulären Calciumionen-Konzentration und

dadurch eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur (*Lincoln et al. 2001; Kleschyov et al. 2003*) (s. Abb. 1).

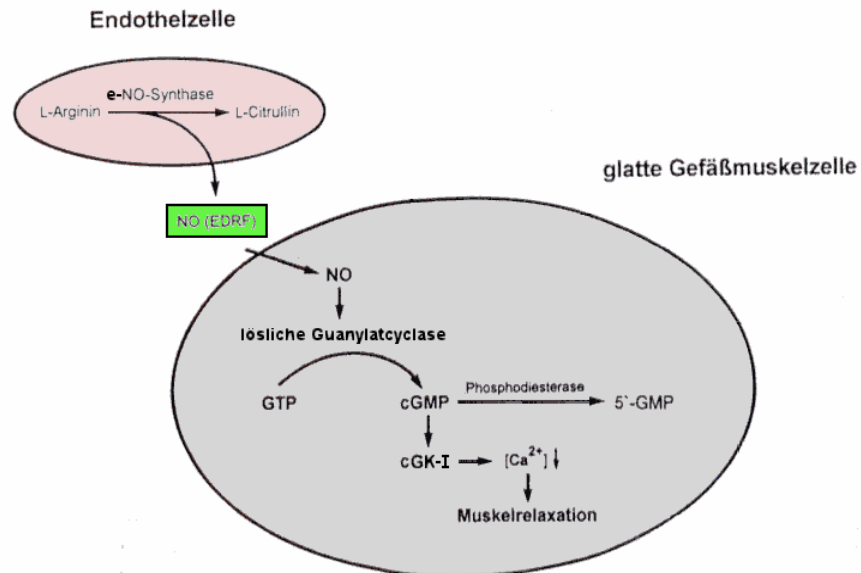


Abb. 1: endotheliale Bildung und Wirkungskaskade von NO

Unter der Vorstellung dieser Wirkungskaskade wäre es anzunehmen, dass es unerheblich ist, ob das NO endogen aus L-Arginin gebildet oder aus exogen zugeführten NO-Donatoren freigesetzt wird. Dennoch sind die Therapieeffekte unterschiedlich (*Schächinger und Zeiher 1997; Agvald et al. 2001*). Auch wenn es heute als sicher gilt, dass alle „Nitrovasodilatoren“ über eine Freisetzung von Stickstoffmonoxid wirksam werden, indem sie endothelunabhängig den myokardialen Blutfluss verbessern und den myokardialen Sauerstoffverbrauch senken (*Megson IL 2000; Yamamoto und Bing 2000; Tuteja et al. 2004*), zeigen sie doch grundlegende Unterschiede hinsichtlich ihrer hämodynamischen Wirkungen, Biotransformation, Pharmakokinetik und Toleranzentwicklung (*Dassier et al. 1985; Djonlagic et al. 1994; Fung 2004*).

Es gibt demzufolge Hinweise, dass die positiven Effekte der einzelnen NO-Donatoren indikationsabhängig zu bewerten sind. Nach elektiver koronarer Stent-Implantation hatte der routinemäßige Einsatz von Nitroglycerin das Auftreten einer Myokardnekrose verringert (*Kurz et al. 2000*). Demzufolge ist der Nutzen der einzelnen Substanzen davon abhängig, ob sie in der Akuttherapie oder in der Dauertherapie verwandt werden (*Abrams 1995*). Über die Effektivität von SIN-1 in diesem Zusammenhang ist nichts bekannt.

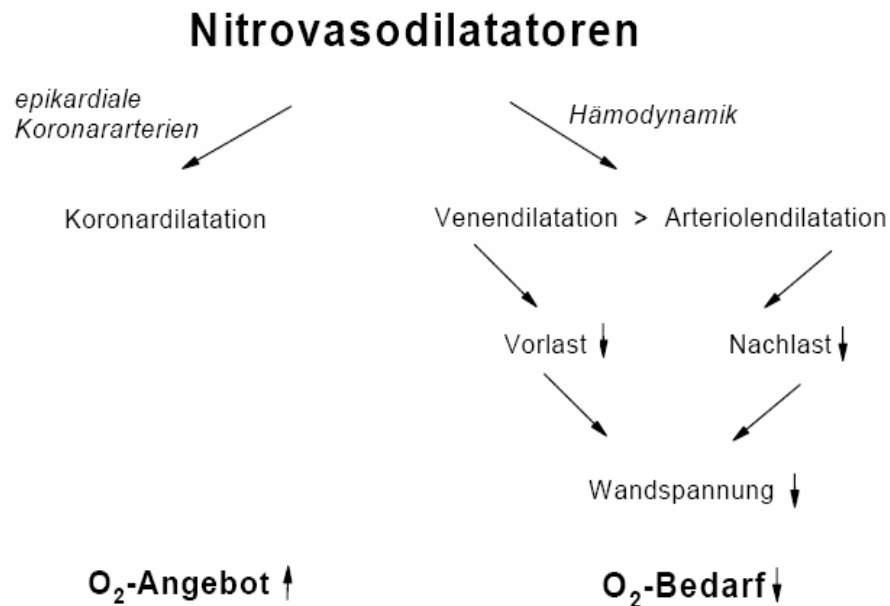


Abb. 2a : Wirkungskaskade der Nitrovasodilatoren (Schächinger und Zeiher 1997)

Die antiischämischen Wirkungen der NO-Donatoren (s. Abb. 2a) beruhen einerseits auf einem dilatierenden Effekt auf die epikardialen und die Kollateralgefäße und andererseits auf einer hämodynamischen Wirkung, wodurch der myokardiale Sauerstoffverbrauch reduziert wird. Damit scheinen die Wirkungen von NO-Donatoren auf das Fördervolumen des rechten und linken Ventrikels sowie die Wirkungen auf die Druckverhältnisse im großen und kleinen Blutkreislauf nicht einheitlich zu sein.

1.4. Hämodynamische Unterschiede von Nitroglycerin und Molsidomin

Während, wie oben bereits gesagt, organische Nitrate wie Nitroglycerin, Isosorbid-2,5-dinitrat, Isosorbid-5-mononitrat und Pentaerithrityltetranitrat sehr lange zu den wichtigsten Arzneistoffen in der akuten und präventiven Behandlung der Myokardischämie gehören, stellt Molsidomin bzw. dessen aktiver Metabolit SIN-1 erst seit ca. 20 Jahren in Europa eine zusätzliche Therapieoption dar (Parker und Parker 1998). Für eine Akuttherapie stehen zur Erreichung einer schnellen therapeutischen Plasmakonzentration als intravenöse Applikationsformen Nitroglycerin, Molsidomin bzw. SIN-1 und in Einzelfällen Nitroprussid-Natrium zur Verfügung (Dendorfer 1996).

Wenngleich Molsidomin als Sydnominin ein den klassischen Nitraten gegenüber insgesamt ähnliches Wirkungsprofil aufweist, so wirkt Molsidomin im Vergleich zu Nitroglycerin selektiver auf die venösen Kapazitätsgefäße (Venentonus) sowie auf die pulmonalarteriellen Gefäße, jedoch im Gegensatz zu organischen Nitraten weniger auf Koronargefäße und Arteriolen (s. Abb. 2b) (*Schächinger und Zeiher 1997; Förstermann U 1996*), wodurch überwiegend die Vorlast und nur in einem geringen Ausmaß die Nachlast gesenkt werden (*Dendorfer 1996*). Dabei sind eine Abnahme des peripheren Widerstands sowie eine Neigung zur Hypotension unter Molsidomin-Therapie weniger ausgeprägt als unter einer Nitroglycerin-Therapie (*Dassier et al. 1985*).

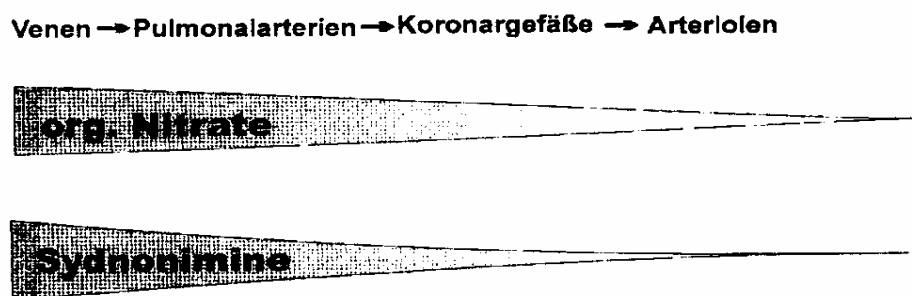


Abb. 2b : Hämodynamisches Profil von organischen Nitraten und Sydnomininen
(*Schächinger und Zeiher 1997*)

Neben einer ausgeprägten Toleranzentwicklung bei Nitroglycerin (*Hinz und Schröder 1998; Münzel et al. 1995*) sind außerdem noch andere, nicht nur auf die Gefäße beschränkte Einflüsse klinisch relevant, welche ebenfalls spezifischerweise unterschiedlich stark ausgeprägt sein können. Hier ist vor allem die Veränderung der Plättchenaggregation zu nennen (*Gerzer et al. 1988; Dendorfer 1996*). Der augenblickliche Kenntnisstand lässt es zudem erwarten, dass Nitroglycerin zu bedeutenden Veränderungen der mitochondrialen Atmung und des Sauerstoffverbrauchs führt (*Parker 2004*).

Im Vergleich zu Nitroglycerin tritt allerdings bei Molsidomin die Wirkung wegen der relativ langsamen hepatischen Biotransformation zu SIN-1 nicht so schnell ein, so dass Molsidomin in oraler Applikation zur Kupierung von akuten Angina-pectoris-Anfällen nicht geeignet ist. Es hat aber eine sehr gute vorbeugende Wirkung, die länger anhält als bei Nitroglycerin. Wegen weitaus geringerer bis fehlender Toleranzentwicklung kann Molsidomin in den Nitratpausen zur Überbrückung eingesetzt werden (*Rudolph und Dirschinger 1991; Störck et al. 1994; Münzel et al. 1995*), wenn eine Behandlung mit lang wirkenden Nitraten erforderlich ist. Über

alles gesehen zeichnet sich Molsidomin durch relative Kreislaufneutralität bei anhaltender Wirksamkeit aus (*Dassier et al. 1985; Chevalier und Lancelin 1991; Djonlagic et al. 1994*). Weiterhin ist die Thrombozytenaggregation unter Einsatz von Molsidomin nach einer Untersuchung von Frey et al. (1991) signifikant geringer, auch wenn Patienten z.B. mit Nitroglycerin vorbehandelt waren (*Frey et al. 1991*).

1.5. Klinische Bedeutung des Nitroglycerin und Molsidomin spezifischen Wirkungsprofils

Antiaggregative und antiarrhythmische Wirkungen von Molsidomin konnten in vergangenen Zeiten tierexperimentell nachgewiesen werden. Diese früheren Ergebnisse weisen bereits darauf hin, dass unter Betrachtung des gesamten Wirkspektrums therapeutische Unterschiede bestehen könnten (*Martorana et al. 1983 und 1984*). In diesem Zusammenhang wird in mehreren Beiträgen von einer Verbesserung des Prostacyclin/Thromboxan-Equilibriums unter Molsidomin bzw. SIN-1 berichtet, was im Resultat zu einer höheren antithrombotischen Aktivität führt (*Poincelot und Russo-Marie 1983; Darius et al. 1984; Oetliker et al. 1987; Gerzer R, et al. 1989; Salvemini et al. 1996*). Gleichzeitig hatte sich im Tierversuch in der Reperusionsphase nach Ischämie gezeigt, dass die Inzidenz von Kammerflimmern unter Molsidomin verringert war (*Nitz und Martorana 1985*). Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass NO und Prostacyclin im Rahmen einer Kaskade integrierter zellulärer und molekularer Ereignisse zur Prävention myokardial ischämischer Insulte beitragen (*Rossoni et al. 2006*).

Interessanterweise hat sich weiterhin gezeigt, dass bei der NO-Genese von Molsidomin bzw. SIN-1 ebenfalls sog. reaktive Sauerstoffspezies (ROS) freigesetzt werden (*Feelisch et al. 1989; Freeman 1994*). Diese Verbindungen wie das Superoxidanion (O_2^-) und Peroxynitrit ($ONOO^-$) bewirken eine Thrombozytenaggregation bzw. verringern einen NO bedingten antiaggregatorischen Effekt. Anders als therapeutisch gewünscht, ist es außerdem zu erwarten, dass Peroxynitrit aufgrund seiner vasokonstringierenden Wirkung (*Elliott et al. 1998*) gegenteilige Effekte auslöst (*Warnholtz et al. 2002*).

Substanzspezifische Eigenschaften in der neurohumoralen Gegenregulation gelten somit als eine Ursache für die Toleranzentwicklung, die aber noch nicht hinsichtlich möglicher Einflüsse auf die HRV untersucht worden sind. In diesem Zusammenhang ist der Verdacht zu erwähnen, dass neurohumorale Gegenregulationen bei Molsidomin ausgeprägter sein könnten als bei organischen Nitraten (*Dendorfer 1996*).

Bei einer akuten wie chronischen Anwendung von Nitroglycerin verringerte sich der reflektorische inhibitorische Parasympathikus-Tonus bzw. die vagal vermittelte Herzfrequenzmodulation (*Müller et al. 1996; Satoh et al. 1999; Gori et al. 2002*). Hieraus resultierte ein größerer relativer sympathischer Einfluss. Man muss davon ausgehen, dass dieser mit der HRV-Analyse und der Messung des Baroreflexes nachgewiesene Effekt bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit eine negative prognostische Bedeutung besitzt. Der Mangel an basaler parasympathischer Inhibition der kardialen sympathischen Aktivität könnte damit eine wichtige Rolle in der Pathogenese der kardialen relativen sympathischen Überaktivität spielen.

Aus den angesprochenen Aspekten ergibt sich die Hypothese, dass eine Einschränkung der inhibitorischen parasympathischen gegenregulatorischen Aktivität als mögliche Ursache für die sympathische Überfunktion bei einer kurzen intravenösen Gabe von Nitroglycerin bzw. Molsidomin sein könnte. Mit der Messung bestimmter Parameter der Herzfrequenzvariabilität lässt sich die parasympathische Genese der Modulation, die sich in der HF-Komponente, der rMSSD und der pNN50 widerspiegelt (s. S. 23-24), überhaupt erst erkennen.

Weitere Unterschiede bestehen nicht nur in einer abweichenden Kinetik, sondern auch aufgrund einer starken Lipophilie des Nitroglycerins. Hierdurch kann es initial zu einer rascheren Steigerung der Herzfrequenz und eines rascheren Blutdruckabfalls im Vergleich zu Molsidomin insbesondere bei intravenöser Verabreichung kommen (*Busmann et al. 1982; Hahn N 1988; Ma et al. 1994*). In klinischer Hinsicht sind mit dem stärker eintretenden Blutdruckabfall neurohumorale Gegenregulationen in Form von Reflextachykardien verbunden, die besonders zu Anfang der Infusion von enormer Bedeutung sind, weil sie den Sauerstoffverbrauch des Herzens erhöhen und somit die Ischämiegefahr wie die Neigung zu arrhythmischen Ereignissen steigern können (*Lombardi 1999; Adamson et al. 2004*). Eine hohe Herzfrequenz war bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit schon allein mit einer erhöhten Mortalität verbunden (*Palatini 2005; Diaz et al. 2005*). Auch die Gefahr für Kammerflimmern war im Tierversuch bei körperlicher Belastung erhöht (*Billman 2006*).

Gegenüber dieses für Nitroglycerin typischen abrupten Wirkungseintritts erfolgt das Einsetzen der Wirkung unter Molsidomin aufgrund der notwendigen hepatischen Bioaktivierung langsamer, milder und länger anhaltend (*Unger et al. 1991; Djonlagic et al. 1994; Honikel und Fehske 1994*). Eine Reflextachykardie wurde unter Molsidomin nur bei höherer Dosierung beobachtet (*Bassenge 1982*). Deshalb ist Molsidomin besonders geeignet, wenn eine Angina-pectoris-Prophylaxe erfolgen soll (*Majid 1980*).

Dieser positiv chronotrope Effekt von NO-Donatoren wird auch einer direkten und unabhängigen Wirkung mittels Stimulation von I_f -Kanälen zugeschrieben (*Hogan et al. 1999a* und *1999b*). Mit der schlagartigen Freisetzung von NO unter Nitroglycerin ist zudem ein starker Anstieg von Peroxynitritanionen verbunden (*Dikalov et al. 1997* und *1998*; *Hink et al. 2003*), was auch eine außerordentliche zelluläre Belastung infolge der Störung der antioxidativen/oxidativen Balance bedeutet (*Dröge 2002*; *Markovic et al. 2005*). Bei dem langsamer NO freisetzenden Molsidomin ist das Gleichgewicht von Bildung und Ausscheidung oxidierteter Intermediärprodukte dagegen weniger stark betroffen (*Kopff et al. 2004*).

1.6. Unterschiedliche NO-Generierung und Beeinflussung der Redox-Balance

Unabhängig von Wirkungseintritt und Wirkungsdauer besteht zwischen Nitroglycerin und Molsidomin noch ein wesentlicher Unterschied in der Generierung von NO. Bei Nitroglycerin erfolgt sie enzymatisch reduktiv über eine Bildung von Nitrit als Zwischenprodukt (*Chen et al. 2002*; *Sydow et al. 2004*; *Lundberg und Weitzberg 2005*). Die Oxidationsstufe des relevanten N verändert sich von +5 nach +2. Entscheidend ist, dass die Freisetzung von NO an das Vorhandensein von SH-Donatoren gebunden ist. Die Bedeutung der gleichzeitig entstehenden Superoxidionradikalen ist derzeit noch nicht vollständig geklärt (*Münzel et al. 1995*; *Markovic et al. 2005*).

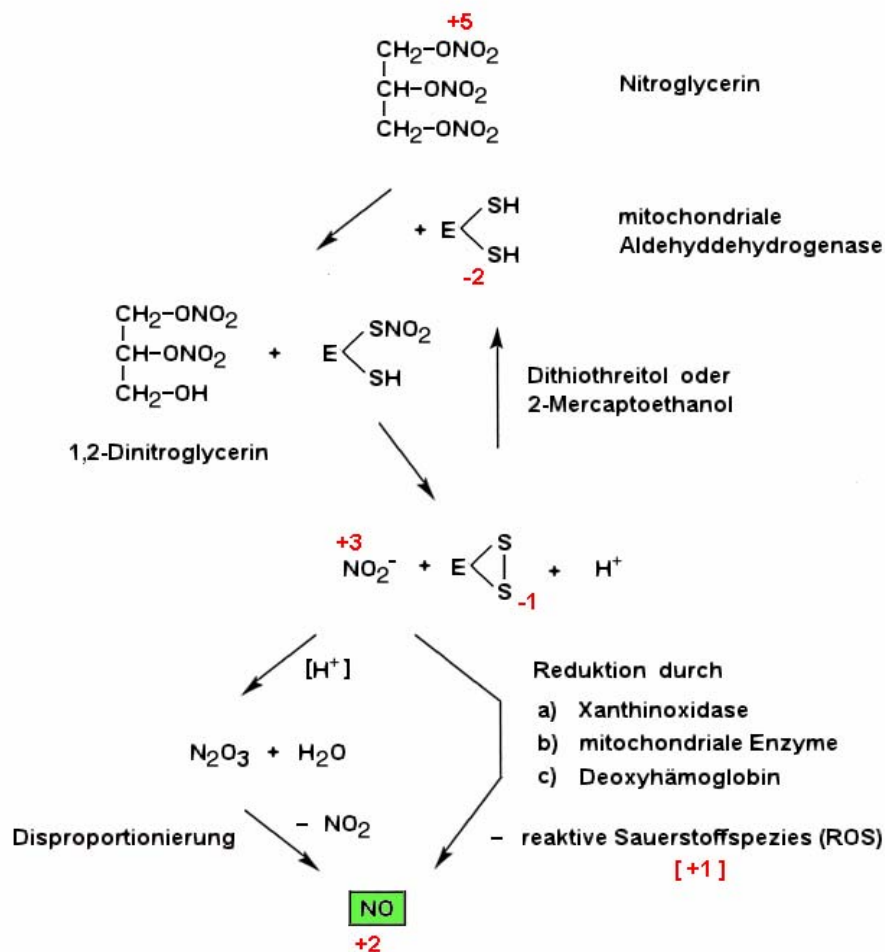


Abb. 3a : Biotransformation von NO aus Nitroglycerin mit Darstellung der relevanten Oxidationsstufen (rot)

Gegenüber Nitroglycerin erfolgt die Bioaktivierung von NO aus Molsidomin durch enzymatische Hydrolyse mit anschließender Decarboxylierung zu 3-Morpholino-Sydnominin (SIN-1). Dieses wiederum geht durch nichtenzymatische Ringöffnung in SIN-1A über, aus dem NO freigesetzt wird. Im Gegensatz zur NO-Bildung bei Nitraten sind hierzu weder SH-Gruppen noch Reduktasen oder andere Cofaktoren erforderlich (Sennesael et al. 1993; Riederer et al. 1995, Rosenkranz et al. 1996). Wenngleich die Bioaktivierung formal oxidativ erfolgt (Oxidationsstufe des NO generierenden N von ± 0 nach +2), werden Molsidomin wegen der Bildung von Peroxynitrit als Additionsprodukt von NO und O_2^- -Ionen auch oxidative Eigenschaften zugeschrieben (Kopff et al. 2004). Verkompliziert wird die Situation noch dadurch, dass gleichzeitig auf reduktivem Wege SIN-1C (Oxidationstufe des relevanten

N = -2) entsteht, mit dem eine protektive Wirkung in der Reoxygenierungsphase verbunden sein soll (Kmiec und Ochmanski 1998).

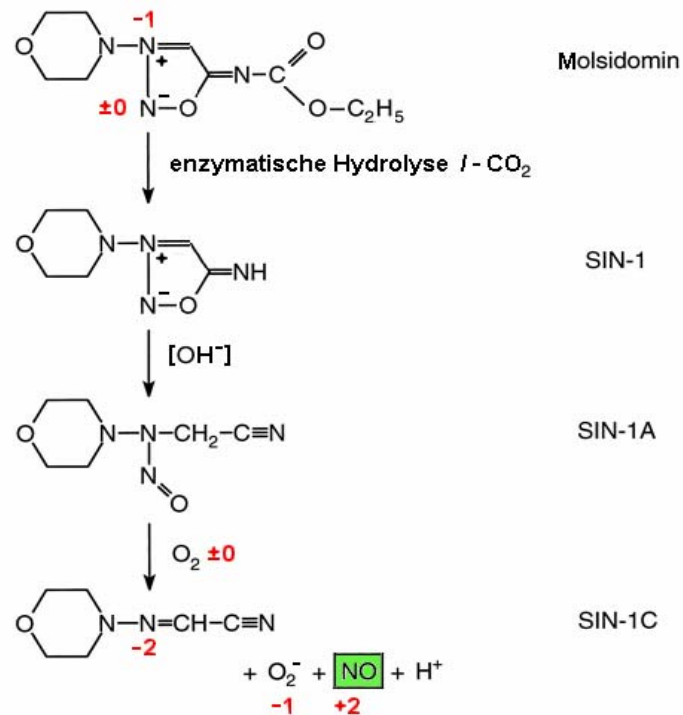


Abb. 3b : Biotransformation von NO aus Molsidomin mit Darstellung der relevanten Oxidationsstufen (rot)

Über alles gesehen ist aber die Verschiebung des Redox-Gleichgewichtes mit einer Begünstigung oxidierter Reaktionsprodukte bei Molsidomin weniger stark ausgeprägt als bei Nitroglycerin. Dieser Molsidomin spezifische Prozess wäre unter dem Gesichtspunkt der durch oxidativen Stress initiierten bzw. geförderten pathophysiologischen Veränderungen der arteriellen Gefäßwand mit der Folge drastischer Einschränkungen der Gefäßfunktion von Vorteil.

Die abweichende Freisetzung von NO wird oft auch für die unterschiedlichen Effekte auf verschiedene Gefäßgebiete und die Toleranzentwicklung verantwortlich gemacht (Harrison und Bates 1993). Außerdem konnten in der vergangenen Zeit antiaggregative und antiarrhythmische Wirkungen von Molsidomin tierexperimentell nachgewiesen werden (Martorana et al. 1983 und 1984).

1.7. Neurohumorale Gegenregulationen unter Nitroglycerin-Therapie

Mit dem oben genannten gehäuftten Auftreten von ReflEXTachykardien ist unter Nitroglycerin darüber hinaus einerseits eine deutliche Zunahme der adrenergen Aktivität (gemessen am Anstieg des Plasmaadrenalins und Noradrenalins) und andererseits eine Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (gemessen am Anstieg der Plasmareninaktivität und des Plasmaaldosterons) verbunden (*Ma und Long 1991a; Muiesan et al. 1992*). Unter Molsidomin waren diese Effekte nur gering ausgeprägt (*Bacher et al. 1983*). Studien zur objektivierbaren Bewertung der sympathischen Reflexantwort beruhen bisher meistens nur auf Messungen von systemischen Katecholamin-Konzentrationen.

Unter der Vorstellung, dass diese Messungen eine Einschätzung der sympathischen körperlichen Aktivierung liefern, muss allerdings beachtet werden, dass sie nicht notwendigerweise den Zustand des autonomen Nervensystems oder die sympathische Aktivierung im Endorgan reflektieren (*Hasking et al. 1986; Saul J et al. 1990; Kingwell et al. 1994*). Dennoch waren in einigen Untersuchungen erhöhte Katecholaminspiegel mit dem Auftreten von Arrhythmien (*Schwartz et al. 1992; Adamson et al. 2004*) und einer erhöhten Mortalität assoziiert (*Cohn et al. 1984; Benedict et al. 1996; Brunner-La Rocca et al. 2001*).

Im Gegensatz zu Beschreibungen der sympathischen Aktivität sind Veränderungen im parasympathischen Arm bislang weniger gut untersucht. Die Erfassung einer kardiovagalen Reflexantwort ist z.B. mittels Messung der Baroreflexsensitivität möglich (*La Rovere et al. 1998; Rudas et al. 1999*). Hierzu bedarf es aber pharmakologischer Interventionen und physischer Provokationen, die bei kritisch einzuschätzenden Patienten problematisch sein können. Schonender ist deshalb die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität (HRV), die auf der Basis eines Langzeit-EKGs im Liegen und sogar bei Intensivpatienten erfolgen kann (*Gang und Malik 2003*).

1.8. Physiologische Grundlagen der HRV im historischen Abgleich

Während eine Gleichförmigkeit der Herzfrequenz schon im 3. Jahrhundert n. Chr. in China von Shu-Ho (ca. 220) als prognostisch ungünstig herausgestellt wurde (*Wang Shu-Ho ca. 220*), findet sich in Europa erst 1733 von Hales der Einfluss der Atmung auf die Herzfrequenz beschrieben (*Hales 1733*). Demnach wird bei Inspiration die Herzschlagfolge leicht erhöht, während sie bei Expiration leicht erniedrigt wird. Dies physiologische

Zusammenspiel der „Sinusarrhythmie“ haben später Wenckebach und Winterberg 1927 als Indikator für ein gesundes Herz beschrieben (*Wenckebach und Winterberg 1927*). Demgegenüber steht der Begriff des „starren Pulses“ für eine geschädigte Herzfunktion (*Koepchen 1982*).

Für die differenzierende Beurteilung von sympathischen und parasympathischen Einflüssen auf die Modulation der Herzschlagfolge ist es nun wesentlich, dass die Regulationen über den Sympathikus und den Parasympathikus einerseits aufgrund spezifischer Neurotransmittereigenschaften (*Levy et al. 1993*) und andererseits aufgrund einer differierenden Myelinisierung der vermittelnden Nervenfasern unterschiedlich schnell erfolgen (*Esperer 1995*). So wird die Herzfrequenz erst nach einer gewissen Latenzzeit sympathisch beschleunigt, hält dafür aber länger an. Erste Untersuchungen zu zyklischen Veränderungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks finden sich 1865 von Traube beschrieben (*Traube 1865*). Eine Periodik von sympathisch determinierten Zyklen von 0,1 Hz wurde 1876 von Mayer gefunden (*Mayer 1876*). Demgegenüber erfolgt die parasympathische Regulation zum großen Teil schneller um die 0,25 Hz und atemsynchron (*Pagani et al. 1988; Munakata et al. 1999*). Eine absolute Abtrennung parasympathischer Einflüsse vom niederfrequenten Teil der HRV ist allerdings derzeit nicht möglich (*Pomeranz et al. 1985; Malliani et al. 1991; Öri et al. 1992*).

Grundlage für den Erhalt von Informationen über die sympathische und parasympathische Aktivität (*Akselrod et al. 1981*) liefert die neuronale Beeinflussung der intrinsischen Frequenz des Sinusknotens (*Jose und Collison 1970; Alboni et al. 1982*) auf der Basis der sich laufend mehr oder weniger verändernden Herzfrequenz (*Berntson et al. 1997*). Während früher wegen fehlender technischer Voraussetzungen eine detaillierte Berechnung nicht erfolgen konnte, ist es heute auf der Basis einer computergestützten EKG-Auswertung möglich, die komplexe Herzschlagfolge (s. Abb. 4) nach einzelnen sich periodisch verändernden Einflussgrößen zu analysieren.

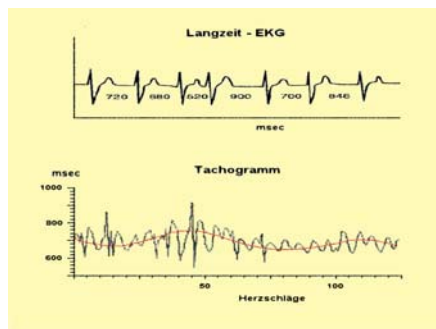


Abb. 4: Wenn die Intervalldauer aus dem Langzeit-EKG gegen die Herzschlagfolge aufgetragen wird, erhält man das sog. Tachogramm. Hier lassen sich schon auf den ersten Blick neben schnellen auch langsame Schwankungen erkennen (hier rot dargestellt).

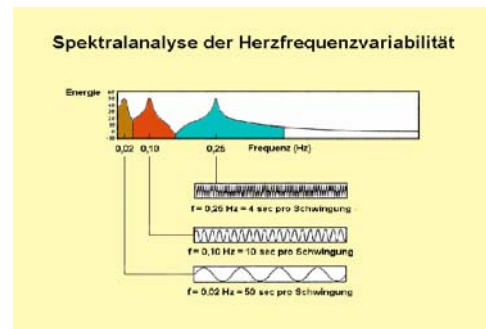


Abb. 5: Durch Fast-Fourier-Transformation oder Autoregression können die Veränderungen der Herzfrequenz auf einzelne Komponenten zurückgeführt werden.

Hier erlauben es schnelle Rechner, a) mittels statischer Verfahren die Stärke der Schwankungen über einen Zeitraum zu berechnen (Zeitdomäne) und b) nach Überführung in die entsprechenden Frequenzen bzw. Partialfrequenzen das Leistungsspektrum der Frequenzbänder (Frequenzdomäne) zu bestimmen (s. Abb. 5). Damit stellt die HRV-Analyse heute ein nichtinvasives Verfahren dar, mit dem der jeweilige Tonus bzw. die jeweilige Modulationsfähigkeit des kardialen ANS differenziert erfasst werden kann (s. Abb. 6).

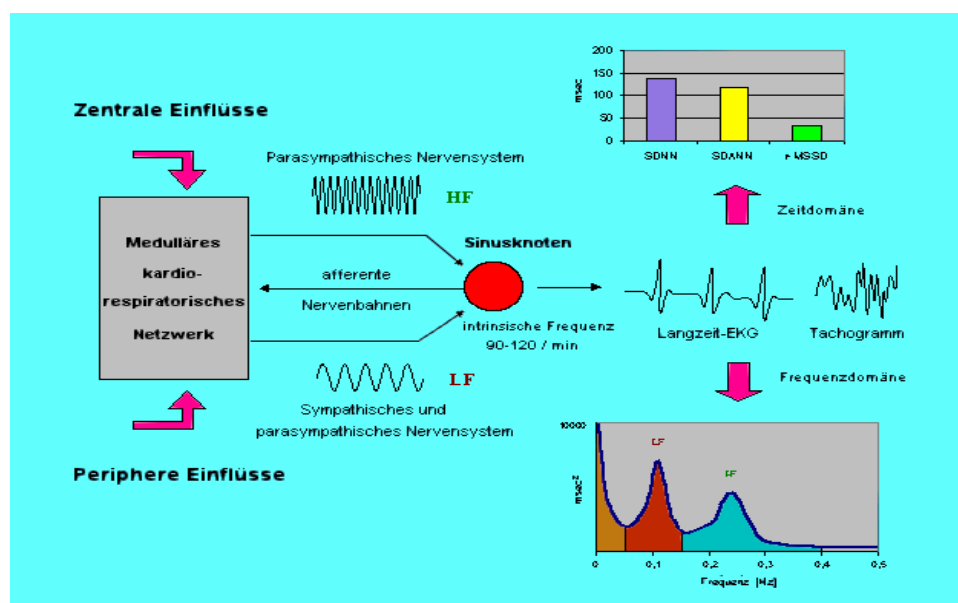


Abb. 6 : Vereinfachte Darstellung der Beeinflussung der intrinsischen Sinusknotenaktivität und der Analyse der HRV im Zeit- und im Frequenzbereich

Bei diesem nicht-invasiven Verfahren zur Beurteilung der Dynamik von autonomen neuronalen Funktionen bieten gerade die Parameter rMSSD und pNN50 in der Zeitdomäne und die HF-Power in der Frequenzdomäne eine valide quantifizierende Aussage über die parasympathische Genese der Herzfrequenzmodulation, d.h. über die aktuelle Vagus-Aktivität (*Task Force 1996; Stein und Kleiger 1999*). Auf dieser Basis kann auch das sympathovagale Gleichgewicht beurteilt werden. Dies wird beim Gesunden in Ruhe überwiegend durch eine Zu- bzw. Abnahme der Vagusaktivität hergestellt. Erst unter Belastung erfolgt zunehmend eine sympathische Anpassung (*Koepchen et al. 1981*).

Über alles gesehen wird die HRV durch verschiedene endogene und exogene Faktoren beeinflusst, die sich in einer mehr oder weniger konstanten Periodik und damit in dem Leistungsspektrum bestimmter Frequenzbereiche widerspiegeln. In der Beurteilung der individuellen Funktionsfähigkeit des autonomen Nervensystems stellt eine große Herzfrequenzvariabilität ein Zeichen hoher Anpassungsfähigkeit und Gesundheit dar. Eine reduzierte HRV lässt dementsprechend auf Störungen oder pathologische Zustände in der autonomen Funktionsfähigkeit schließen.

1.9. Autonomes Nervensystem und seine vegetativen Funktionen

Das autonome Nervensystem spielt eine zentrale Rolle in der Aufrechterhaltung der inneren Homöostase, indem es kardiovaskuläre, thermoregulatorische, gastrointestinale, urogenitale, exokrin-endokrine und pupillomotorische Funktionen reguliert (s. Abb. 7).

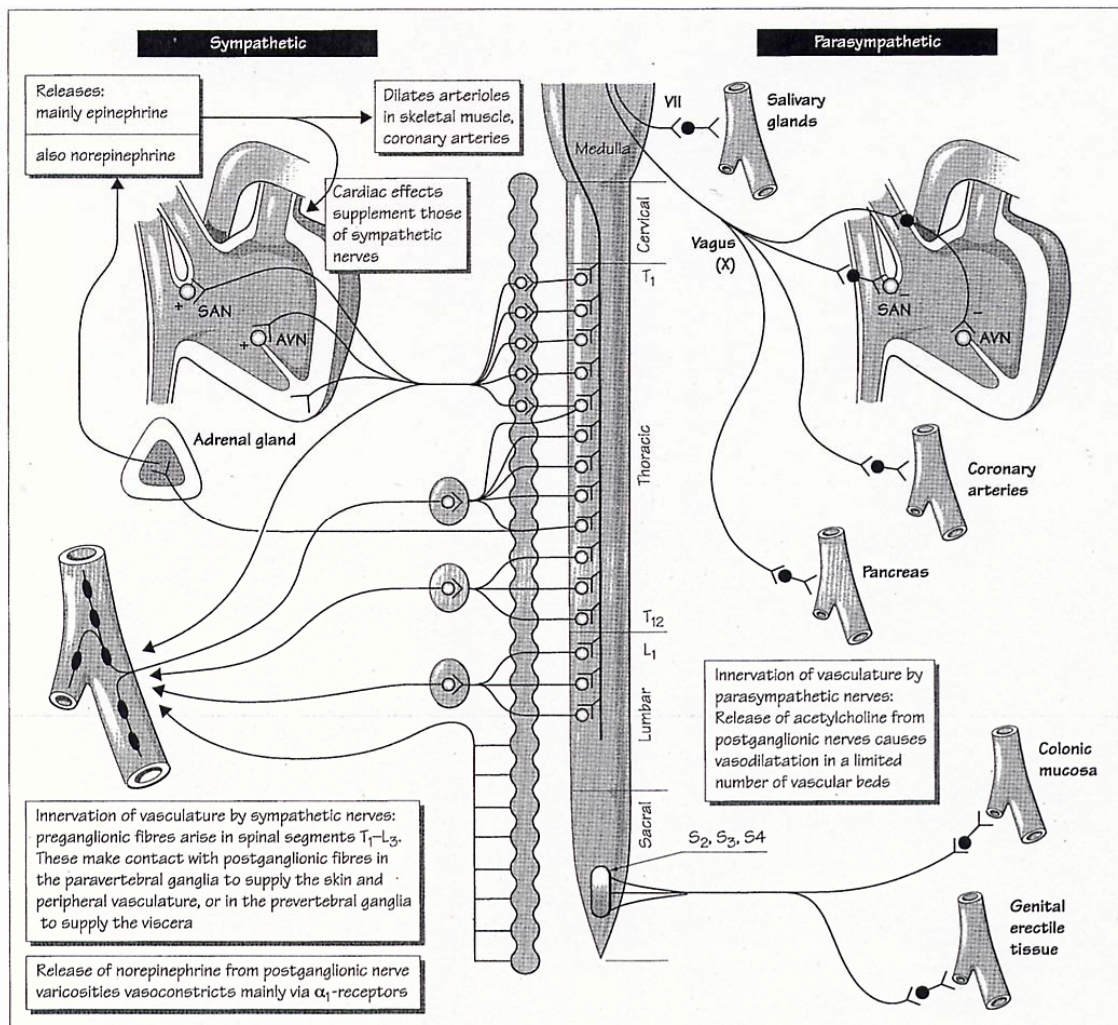


Abb. 7 : Autonome Kontrolle des kardiovaskulären Systems (Aaronson et al. 1999)

Die Modulation der sympathischen und parasympathischen Anteile kann mitunter verändert sein, besonders wenn Patienten mit kardialen Fehlfunktionen betroffen sind. Hierzu gehören auch kritischkranke Patienten, deren autonome Beeinträchtigung sich an der Auswirkung auf das Herz ablesen und für den gesamten Organismus hochrechnen lässt. Vor diesem Hintergrund stellt die Bestimmung der HRV ein Verfahren dar, mit dem der Schweregrad der Erkrankung und damit die Prognose schon frühzeitig und im Verlauf beurteilt werden können (Lanza et al. 1998; Manfrini et al. 2003; Neki et al. 2004). Hierdurch sollte es auch möglich sein, die Vorboten von lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen, die zu einem hohen Grad für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes verantwortlich sind, rechtzeitig zu erkennen.

1.10. Herzfrequenzvariabilitätsanalyse zur prognostischen Einschätzung

Aufgrund der oben geschilderten Befunde und Überlegungen wird es seit 20 Jahren zunehmend anerkannt, dass die Messung der HRV gute prognostische Einschätzungen ermöglicht. Im Sinne einer eingeschränkten Anpassungsfähigkeit an die alltäglichen Erfordernisse steigt mit einer reduzierten HRV das Risiko für den Patienten, an einem plötzlichen Herztod zu versterben (*Kleiger et al. 1987; Magid et al. 1987*). In der Einschätzung des möglichen Eintretens arrhythmischer Ereignisse und Tod nach Herzinfarkt wies die HRV sogar einen besseren Vorhersagewert auf als die linksventrikuläre Auswurfraction (*Odemuyiwa et al. 1991*). Die Validität der prognostischen Bewertung der HRV-Analyse ist aber nicht nur auf Zustände nach kardialer Schädigung (*Kleiger et al. 1987; Rich et al. 1988; Stein et al. 1993*) beschränkt, sondern kann darüber hinaus auf physiologische Reserven (*Tsuji et al. 1994; Dekker et al. 1997; Huikuri et al. 1998*) und weitere gesundheitliche Beeinträchtigungen wie Diabetes mellitus (*Pagani et al. 1988; Malpas und Maling 1990*) und arteriellen Hypertonus (*Guzetti et al. 1988; Akselrod et al. 1997; Mussalo et al. 2001; Takase et al. 2005*) ausgedehnt werden.

1.11. Bekannte HRV-Befunde bei Angina pectoris und Veränderungen durch NO bzw. durch NO-Donatoren

Man darf insgesamt davon ausgehen, dass eine reduzierte HRV eine prädiktive Bedeutung für die Versterbenswahrscheinlichkeit insgesamt hat. In diesem Zusammenhang war auch bei Patienten mit stabiler Angina pectoris eine erniedrigte HRV mit einer gesteigerten Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Komplikationen verbunden (*Negrusz-Kawecka und Zysko 1999; Forslund et al. 2002*). Bei Patienten mit varianter Angina pectoris wird auf eine Depression der kardialen vagalen Kontrolle und eine sympathische Prädominanz hingewiesen, besonders beim gehäuftem Auftreten von Koronarspasmen (*Meloni et al. 1992; Tsuchiya et al. 1996*). Während bei der erstgenannten Patientengruppe mit stabiler Angina pectoris die Katecholaminspiegel und die sympathische Prädominanz (hohe LF/HF-Ratio) keinen prädiktiven Wert zeigten, war die LF/HF-Ratio bei der letztgenannten und im Vergleich schwerer beeinträchtigten Patientengruppe sehr wohl von negativ prognostischer Bedeutung.

Hinzu kommt noch, dass bei Patienten sowohl mit instabiler Angina pectoris als auch mit Herzinsuffizienz als auch mit Herzinfarkt besonders die Parameter erniedrigt waren, die für

eine parasympathische Modulation der Herzfrequenz stehen (*Airaksinen et al. 1987; Saul et al. 1988; Binkley et al. 1991; Huang et al. 1995*). Gerade aber diese Parameter wurden in vorangegangenen Studien im Großen und Ganzen unter akuter Nitroglycerin-Therapie gesenkt (*Müller et al. 1996; Gori et al. 2002, Nomura et al. 2004*).

Angaben zu den eher sympathisch determinierten Markern sind weniger einheitlich bis widersprüchlich oder es existieren nur relative Angaben (LF_{norm} , HF_{norm}). In jedem Fall resultiert aber ein größerer relativer sympathischer Einfluss (*Pagani et al. 1986; Rimoldi et al. 1990; Cloarec-Blanchard et al. 1997*). Weiterhin wurden unter einer chronischen transdermalen Applikation keine signifikanten HRV-Veränderungen gesehen (*Buch et al. 2004*). Diese unterschiedlich erzielten Ergebnisse können nur teilweise auf methodische Abweichungen im Rechenalgorithmus und in der Definition der Frequenzbereichsgrenzen zurückgeführt werden.

Gegenüber Nitroglycerin als NO-Donator sind die Ergebnisse zu NO in direkter Bewertung anders gerichtet. So existieren Hinweise, dass unter NO eher eine parasympathische Aktivierung oder eine sympathische Desaktivierung zu erwarten ist (*Chowdhary und Townend 1999; Paterson 2001*). Was die HRV angeht, hatten sich aber keine relevanten Veränderungen unter NO ergeben (*Tanaka und Nishikawa 2004*). In einer anderen tierexperimentellen Untersuchung hatte ein Inhibitor der neuronalen Freisetzung zu einer Herzfrequenzsteigerung und zu einer HRV-Unterdrückung geführt (*Markos et al. 2001*).

Unter der Vorstellung einer vermehrten Sympathikusaktivität unter Nitroglycerin als NO-Donator wurden parallel zu einer parasympathischen Minderung auch höhere Noradrenalin- und Adrenalin-Plasmaspiegel gemessen (*Sato et al. 1999*). So kann ebenfalls angenommen werden, dass über α -adrenerge Rezeptoren prä- und/oder postganglionärer Nervenendigungen ein inhibitorischer Effekt auf die vagale Kontrollfunktion ausgeübt wird (*Miyamoto et al. 2003*).

Über alles gesehen ist davon auszugehen, dass die mit der HRV-Analyse nachgewiesene Reduktion der vagal vermittelten Modulation der Herzfrequenz bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit einen negativ prognostischen Wert besitzt. Der Mangel an basaler parasympathischer Inhibition der sympathischen Aktivität könnte eine wichtige Rolle in der Pathogenese der kardialen relativen sympathischen Überaktivität spielen (*Gori et al. 2002*). In diesem Zusammenhang wird eine durch Nitroglycerin induzierte Reflextachykardie schon auf eine Verminderung des vagalen Tonus zurückgeführt, was relativ gesehen eine sympathische Aktivierung zur Folge hat (*Thames und Kontos 1970*).

Ebenso wurden eine höhere sympathische und eine niedrigere parasympathische Aktivität vor dem Auftreten maligner und bei induzierbaren Arrhythmien beobachtet (*Malliani et al. 1994; Özdemir et al. 2003*). Umgekehrt wird die Arrhythmieschwelle bei stärkerer vagaler Funktion angehoben (*Schwartz et al. 1992; Behling et al. 2003*).

Bemerkenswerterweise bestehen zur entsprechenden Anwendung von Molsidomin keinerlei Informationen über den Einfluss auf das kardiale ANS mittels HRV-Registrierung. Deshalb war es das vorrangige Ziel, Kenntnisse zu Molsidomin-Wirkungen auf die HRV zu erhalten und gleichzeitig die Bewertung vor dem Hintergrund der HRV-Veränderungen unter Nitroglycerin in vergleichbarer Dosierung im Crossover-Verfahren vergleichend vorzunehmen. Wir gingen davon aus, dass unsere Untersuchungen ein Beitrag zu noch nicht bekannten Zusammenhängen zwischen den NO-Donatoren Molsidomin/Nitroglycerin und dem kardialen autonomen Nervensystem liefern würden. Es sollten Kenntnisse erworben werden, die über die Informationen hinausgehen, die aus Plasma-Katecholaminkonzentrationen und hämodynamischen Parametern allein gewonnen werden können.

1.12. Hypothesengenerierung

Aus den angesprochenen Aspekten ergibt sich die Hypothese, dass eine Einschränkung der inhibitorischen parasympathischen, gegenregulatorischen Aktivität als mögliche Ursache für die sympathische Überfunktion bei einer kurzen intravenösen Gabe von Nitroglycerin bzw. Molsidomin unterschiedlich ausgeprägt sein könnte. Wenngleich dem freigesetzten NO die eigentliche Wirkung zukommen mag, war nicht auszuschließen, dass unterschiedliche Substrate der NO-Synthese auch unterschiedliche Reaktionsprodukte liefern würden, die das kardiale ANS möglicherweise spezifisch beeinflussen und dass diese Einflüsse ggf. mittels HRV-Analyse sowie mit Hilfe der freigesetzten Katecholamine quantifizierbar sein würden.

Damit bestand die Annahme, dass sich neuro-humorale Gegenregulationen bei intravenöser Gabe von Molsidomin und Nitroglycerin nicht nur durch Blutdruck- und Herzfrequenz-Veränderungen zu erkennen geben würden, sondern dass mittels HRV-Analyse noch weitere differente Steuerungen am Endorgan, d.h. am Sinusknoten des Herzens sichtbar würden. Die Analyse der Veränderung der HRV unter akuter parenteraler Gabe von NO-Donatoren sollte uns ergänzende Informationen und Beweise über eine Beteiligung der sympathischen und parasympathischen neuronalen Steuerung am Zielorgan Herz liefern. Neue Erkenntnisse von Nitroglycerin im Vergleich zu Molsidomin über direkte Effekte auf die

autonome nervöse Systemsteuerung des Herzens, also auf der Sinusknotenebene, würden folglich unser bestehendes Wissen über das kardiale ANS unter Nitroglycerin vs. Molsidomin deutlicher erweitern, als dies mittels Plasma-Katecholaminkonzentrationen-Messungen möglich ist.

Diese weiterreichenden Erkenntnisse über die Effekte von Molsidomin im Vergleich zu denen von Nitroglycerin auf die autonome nervöse Systemsteuerung des Herzens würde das Verständnis über die bekannten hämodynamischen Effekte auf die Herzfrequenz erweitern, da sich über die Messung bestimmter Parameter der Herzfrequenzvariabilität die Genese der Herzfrequenz-Modulation zuordnen lässt (*Task Force 1996; Stein und Kleiger 1999*). Wie bereits oben geschildert, führen einige Autoren die über die HRV-Analyse oder eine Baroreflex-Untersuchung festgestellte sog. kardiale relative sympathische Überaktivität auf einen Mangel an parasympathischer Inhibition der kardialen sympathischen Aktivität zurück (*Gori et al. 2002*).

Aus den angesprochenen Aspekten ergibt sich die Hypothese, dass nicht nur eine überwiegende primäre Sympathikusaktivierung, sondern auch eine Einschränkung der inhibitorischen parasympathischen gegenregulatorischen Aktivität als mögliche Ursache für eine vermeintliche „sympathische Überfunktion“ bei einer kurzen intravenösen Gabe von Nitroglycerin bzw. Molsidomin vorliegen könnte. Die Bedeutung substanzspezifischer Unterschiede zwischen Molsidomin und Nitroglycerin, wie sie in der Toleranzentwicklung und Biotransformation gegeben sind, ist hinsichtlich einer differierenden Aktivität des kardialen ANS bis heute noch unbekannt. Derartige Abweichungen könnten mittels Messung bestimmter HRV-Parameter aufgezeigt werden.

1.13. Zielsetzung der Studie

Primäres Ziel der Studie war es deshalb, den Einfluss von Molsidomin auf die Herzfrequenzvariabilität und die Mobilisierung der Katecholamine in Form einer doppelblinden Crossover Versuchsanordnung im Vergleich zu Nitroglycerin eingehender zu untersuchen und gegenüberzustellen. Vor dem Hintergrund der teilweise bekannten Wirkungen von Nitroglycerin auf die HRV bzw. auf die Katecholamin-Plasmaspiegel sind die vergleichenden Messungen unter Molsidomin zu bewerten.

Das sekundäre Ziel unserer Arbeit war es, die HRV-Analyse als zusätzliches Kontrollinstrument der Therapie und zur Vermeidung von Nebenwirkungen zu bewerten und

sie nach einer kritischen Würdigung in Zukunft häufiger anzuwenden. Die Resultate unserer Studie auf der Basis der HRV-Analyse und der Plasma-Katecholamine könnten dann für Patienten mit koronarer Herzkrankheit bzw. Myokardinfarkt, die mit NO-Donatoren zu behandeln sind, von Nutzen sein.

1.14. Begründung der Studie

Da NO-Donatoren wie sehr viele Arzneistoffe ihre Wirkung entweder gewollt auf das autonome Nervensystem entfalten oder ihre Nebenwirkungen ungewollt in Kauf genommen werden müssen, sollte mit der Bestimmung der HRV das Potenzial von möglichen Beeinträchtigungen des kardialen autonomen Nervensystems erfasst und so die kardiovaskuläre Arzneimittelsicherheit verbessert werden können. Vorteile könnten auch damit verbunden sein, dass eine individuelle Risikoeinschätzung, Arzneistoffauswahl und Dosisanpassung sich zukünftig am gegenwärtigen, d.h. aktuellen Zustand des Patienten orientieren wird.

Die Wirkung von NO als ein wichtiger Mediator beschränkt sich außerdem nicht nur auf das Gebiet des Gefäßendothels, sondern erstreckt sich auch auf andere Organe und ihre Funktionen wie homöostatische Regulationsaufgaben, Signalübertragung im Nervensystem oder Thrombozytenfunktion. Deshalb kann angenommen werden, dass noch weitere Wirkungsunterschiede zwischen organischen Nitraten und Molsidomin existieren, die bis jetzt nicht bekannt sind. Vergleichende Untersuchungen von NO-Donatoren mit unterschiedlicher Biotransformation im Hinblick auf einen ungleichen Einfluss auf das kardiale ANS liegen nicht vor.

Viele Studien haben zeigen können, dass bei Patienten mit Myokardischämie und nach Myokardinfarkt eine gehemmte autonome Herzfunktion mit einer nachteiligen Prognose verbunden ist (*Gerritsen et al. 2001*). Auf eine mögliche Gewichtung sowie eine Einflussnahme unterschiedlicher Biotransformationswege zu NO, was mit einer unterschiedlichen Aktivität und mit unterschiedlichen Reaktionen des kardialen ANS verbunden sein könnte, wurde bis jetzt wenig geachtet. Heute können wir die Wirkung auf die neurovegetative Steuerung der Kreislaufregulation (Sympathikus/ Parasympathikus) objektiv mittels HRV-Analyse oder mittels Baroreflexsensitivität ermitteln und auf diese Weise Diskrepanzen zwischen der langsamen Molsidomin- und der schnellen Nitroglycerin-Wirkung aufdecken. Diese spiegeln sich u.a. in einer unterschiedlichen Gegenregulation wider.

Während in der Langzeit-Anwendung Nitroglycerin als transdermales therapeutisches System (Pflaster) bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht zu einer relevanten Zunahme der HRV im vagalen Bereich geführt hatte (*Buch et al. 2004*), haben andere Untersuchungen gezeigt, dass NO die vagale Herzmodulation sogar vergrößern kann (*Chowdhary et al. 2000*). Generell scheint eine parasympathische Aktivierung zudem erstens vom Ausgangszustand des ANS und zweitens von der NO-Dosierung selbst abhängig zu sein (*Chowdhary et al. 2002*). Unter sublingualer Nitroglycerin-Gabe war eine geringere HRV vor Applikation demgegenüber mit einer geringeren HRV-Reduktion verbunden (*Stankus und Alonderis 2001*).

Auch diesen teils widersprüchlichen Angaben galt unser Interesse. Um eine eventuelle Abhängigkeit der bestimmten physiologischen und HRV-Parameter sowie die Plasma-Konzentrationen der Katecholamine vom jeweiligen globalen Funktionszustand des kardialen autonomen Nervensystems zu erkennen, wurden die jeweiligen Veränderungen zur aktuellen Total-Power-Basis (3h vor Infusionsbeginn) in Beziehung gesetzt. Es ist davon auszugehen, dass initial höhere Total-Power-Werte, die eher den Normwerten von Gesunden entsprechen, für eine bessere Funktionsfähigkeit des kardialen autonomen Nervensystems sprechen.

Die unterschiedliche Toleranzentwicklung der NO-Donatoren, könnte ebenso einen unterschiedlich starken Einfluss auf die Aktivität des kardialen ANS haben. In diesem Zusammenhang existieren nicht nur Hinweise aus experimentellen, sondern auch aus klinischen Studien, die es erwarten lassen, dass das autonome Nervensystem bei der Toleranzentwicklung miteinbezogen ist und bei verschiedenen NO-Donatoren eine unterschiedlich starke Rolle spielt (*Ma et al. 1999; Gori et al. 2002; Gori und Parker 2002*).

Auffälligerweise wurde bis heute die sympathische Aktivität extensiv untersucht, dahingegen wurde der parasympathischen Aktivität eine nicht so große Aufmerksamkeit entgegengebracht (*Nolan et al. 1992; Nolan et al. 1998; Jackson et al. 2000*). Aus den angesprochenen Aspekten ergibt sich die Hypothese, dass nicht nur eine überwiegende primäre Sympathikusaktivierung, sondern auch eine Einschränkung der inhibitorischen parasympathischen gegenregulatorischen Aktivität als mögliche Ursache für eine vermeintliche „sympathische Überfunktion“ bei einer kurzen intravenösen Gabe von Nitroglycerin bzw. Molsidomin vorliegen könnte.

Unter der Annahme, dass eine relative kardiale sympathische Überaktivität auf einen Mangel an parasympathischer Inhibition und nicht auf eine primäre sympathische Überaktivität zurückzuführen ist (*Gori et al. 2002*), ist es denkbar, dass bei der kurzen intravenösen Gabe von Nitroglycerin bzw. Molsidomin eine Einschränkung der inhibitorischen parasympathischen gegenregulatorischen Aktivität die Ursache für die vermeintliche sympathische Überfunktion darstellt. Dies könnte eine wichtige Rolle in der Pathogenese der relativen kardialen sympathischen Überaktivität spielen.

In Ergänzung haben wir mit Hilfe der Plasma-Katecholamin-Konzentrationen versucht, die neurohumorale Gegenregulation zu quantifizieren. Während die Messungen der Katecholamine eine Einschätzung der sympathischen körperlichen Aktivierung liefern, reflektieren sie jedoch nicht notwendigerweise den Zustand oder Aktivität des ANS im Endorgan selbst, z.B. im Herz (*Hasking et al. 1986; Kingwell et al. 1994; Vaz et al. 1997; Saul et al. 1991*). Da die Plasma-Katecholamine somit nur eingeschränkt zu bewerten sind, befasst sich diese Arbeit vorrangig mit der besonderen Bedeutung der parasympathischen Aktivität, die mittels HRV-Analyse erfasst werden kann. Die Bedeutung solcher substanzspezifischen Unterschiede, wie sie sich aufgrund der Toleranzentwicklung und der Biotransformation ergeben, ist bis heute noch unbekannt.

1.15 Risikobeurteilung in Hinblick auf den zu erwartenden Nutzen

Hinsichtlich einer Risikoabschätzung vor Durchführung der Studie muss bei der Therapie mit organischen Nitraten oder Molsidomin berücksichtigt werden, dass es zu für den Patienten unangenehmen Erscheinungen wie Nausea, Schwindel und Kopfschmerzen kommen kann. Außerdem darf nicht unerwähnt bleiben, dass es im Tierversuch bei Ratten unter lebenslanger Fütterung mit Molsidomin in 200-500facher Höhe der therapeutischen Dosierung zu Tumoren der Nasenschleimhaut gekommen war (*Takayama 1975*). Da aber ausführliche Untersuchungen und toxikologische Gutachten ergeben haben, dass Molsidomin und seine Metaboliten keinen Einfluss auf die Erbsubstanz haben und die tierexperimentellen Befunde wahrscheinlich auf eine massive systemische hämodynamische Wirkung zurückzuführen sind (*Klaus 1986; Miltenburger 1986*), ergaben sich im Rahmen der Studiendurchführung gegenüber den sonst kliniküblichen Therapieverfahren für den Patienten keine zusätzlichen gravierenden Belastungen und keine limitierenden zusätzlichen Gefährdungen.

2. Patienten und Methodik

2.1. Rekrutierung der Patienten

Zunächst wurde von der lokalen Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck das erforderliche positive Votum (AZ 98-079 vom 13.7.1998) eingeholt. Die Planung, Durchführung und Qualitätssicherung erfolgten nach den Grundregeln, wie sie in den Arzneimittelprüfrichtlinien, der Deklaration von Helsinki, den „Good Clinical Practice – International Conference of Harmonization“ (GCP-ICH)- Richtlinien, der Medizinischen Geräte-Verordnung und der Datenschutzverordnung vorgegeben sind. Vor Aufnahme in die Prüfung wurden alle Patienten über Ziele, Risiken und Studienablauf sowie über Wirkungen und mögliche Nebenwirkungen von Molsidomin und Nitroglycerin umfassend informiert. Ihre freiwillige Teilnahme dokumentierten sie vor Untersuchungsbeginn durch eine schriftliche Einverständniserklärung. Die Teilnehmer wurden dann zufällig nach einem Randomisierungsschlüssel auf die alternativen Prüfzeiträume verteilt.

2.2. Patienten

An der randomisierten, doppelblinden Crossover-Studie nahmen insgesamt 10 Patienten (5 Männer und 5 Frauen, 33-77 Jahre, 66-95 kg Körpergewicht) teil, die 8 Tage stationär zu Abklärung einer milden Hypertonie (*Linß 2003; World Health Organization 1999*) aufgenommen waren. Der systolische Blutdruck (Mittelwert dreier Messungen am Vormittag) betrug ein Tag vor Beginn der Studie 127-164 mmHg und der diastolische 85-94 mmHg. Die untersuchten Personen erhielten 3 Tage vor der Untersuchung keinerlei Medikation und waren klinisch ohne Beschwerden. Nach Anamnese und körperlicher Untersuchung wurde zur Sicherheit am Tag vor der Untersuchung ein 24h-EKG mit HRV-Analyse angefertigt, um den neurovegetativen Grundtonus des kardialen Systems zu quantifizieren und evtl. Arrhythmien auszuschließen.

2.3. Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren: akuter Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Schrittmachertherapie, bekannte Überempfindlichkeiten, fortgeschrittene Niereninsuffizienz, starke Leberfunktionsstörungen, Lebenserwartung <1 Jahr, Diabetes mellitus, zerebrale Funktions-

einschränkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, pathologische Laborwerte (ab 2fach oberhalb des Referenzbereichs), Drogenabusus sowie die Einnahme weiterer Medikamente (therapeutische sowie weitere Prüfpräparate).

2.4. Studienabbruch

Vor Beginn der Studie wurden definierte Abbruchkriterien festgelegt: Ein Studienabbruch war vorgesehen bei massivem Blutdruckabfall (<95 mm Hg systolisch oder <60 mm Hg diastolisch), bei einem Herzfrequenzanstieg $>120/\text{min}$ und bei einem Herzfrequenzabfall $<40/\text{min}$ sowie beim Auftreten massiver Kopfschmerzen, bei Herzrhythmusstörungen oder anderen schwerwiegenden Zwischenfällen.

2.5. Studiendesign

Die Studie wurde monozentrisch, randomisiert, doppelblind und im Crossover-Verfahren durchgeführt, um die Wirkung einer 4h-Kurzinfusion von Molsidomin und Nitroglycerin auf die HRV und die Plasmakatecholamine an 10 Person zu vergleichen. Die Studie wurde im Crossover-Verfahren und nicht in Parallelgruppen durchgeführt, um evtl. arzneistoffspezifische unterschiedliche Effekte am ehesten zu erkennen.

2.6. Studienablauf

Die an 10 Patienten durchgeführte Studie bestand aus zwei Prüfperioden im einfachen Crossover-Verfahren. Die Reihenfolge der zu prüfenden Studienmedikation wurde zufällig zugeordnet. Die Pause zwischen den Prüfperioden dauerte 16 bzw. 20 Stunden. In den beiden Prüfperioden wurden über 24 h Blutdruck und Puls ermittelt sowie ein EKG bzw. HRV abgeleitet. Außerdem wurden die Plasmaspiegel von Noradrenalin und Adrenalin bestimmt. Durch Crossover wurde sichergestellt, dass sich beide Studienarme abgesehen von der individuellen Tagesvariation nur in dem Parameter Arzneistoff unterschieden. In diesem Sinne wurde während der Infusion streng auf eine Konstanzhaltung der experimentellen Variablen geachtet. Nachfolgende Darstellung gibt das Konzept der Crossover-Studie schematisch wieder.

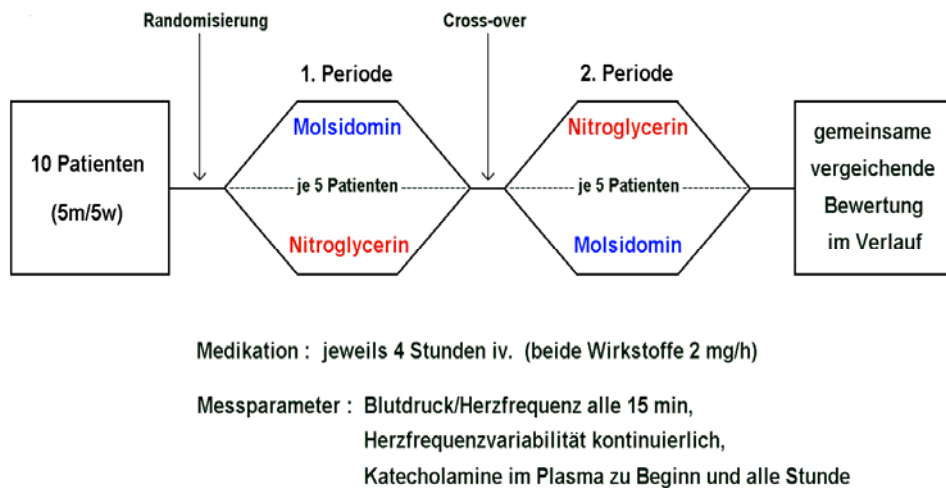


Abb. 8 : Flussdiagramm zum Ablauf der Studie

2.7. Randomisierung

Die Randomisierung erfolgte nach einem professionellen Randomisierungsschlüssel. Hierbei erhielt der Prüfer eine entsprechende Anzahl verschlossener Briefumschläge mit fortlaufender Nummerierung. Die Zuteilung der Medikation erfolgt strikt in der Reihenfolge der fortlaufenden Nummernserie entsprechend dem Randomisierungsplan.

Die Patienten wurden hinsichtlich der zu beginnenden Behandlung in der Reihenfolge ihres Eintritts in die Studie nummeriert. Die Randomisierung der zwei Medikationen erfolgte im Verhältnis 1:1. Als zweite Behandlung erhielten diejenigen Patienten, die zuerst mit Molsidomin therapiert wurden, Nitroglycerin und diejenigen, die zuerst mit Nitroglycerin therapiert wurden, Molsidomin.

2.8. Studienmedikation

Jede Periode der Crossover-Untersuchung (s. Abb. 8) war gekennzeichnet durch

1. einen Beobachtungszeitraum unter Ruhebedingungen (4 Stunden vor Studienbeginn: 8.00-12.00)
2. den Zeitraum der Infusionsphase von Molsidomin oder Nitroglycerin 2mg/h (4 Stunden: 12.00-16.00) und

3. einen Nachbeobachtungszeitraum (16 Stunden: 16.00-8.00).

Während der Infusionsphase erhielten die Patienten an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je eines der Prüfpräparate – Molsidomin (Corvaton®) oder Nitroglycerin (Nitro-Pohl®) –, wobei die Reihenfolge durch den Randomisierungsschlüssel festgelegt wurde. Die peripher-venösen Zugänge (Braunüle, B. Braun Melsungen AG), jeweils 1 am linken und 1 am rechten Unterarm wegen der Infusion und getrennter Blutentnahmen, wurden bei allen Patienten um 8.00 gelegt. Zu festgelegten einheitlichen Zeiten (12.00 nach einem leichten Mittagessen um 11.00) wurden die Medikamente über eine Dauer von jeweils 4 Stunden infundiert. Die Infusionen erfolgten über einen Infusiomaten mit 2 ml/h und in Form einer Infusionlösung, die in 50ml 50 mg Arzneistoff enthielt. Hierzu wurden 25 Amp. a' 2 mg Corvaton mit NaCl 0,9% auf 50 ml verdünnt. Nitro-Pohl wurde als Fertiglösung eingesetzt. Die iv. Applikation erfolgte immer unter Verwendung einer lichtgeschützten Perfusorspritze und einer Infusionsleitung aus Polyethylen, um Wirkstoffschwankungen infolge von variierenden Arzneistoff-Adhäsionen zu vermeiden (*Crouthamel 1978; Tracy et al. 1989*). Die Durchführung erfolgte gemäß Prüfplan am liegenden Patienten. Die Washout-Phase betrug in allen Fällen mindestens 16 h. Um den doppelblinden Charakter der Studie zu gewährleisten, erfolgte die Bereitstellung der Perfusoren durch eine dritte, nicht an der Studie beteiligte Person.

2.9. Dosierung und Zeitplan

Die Dosierung orientierte sich zum einen an der Arbeit von Foucher-Lavergne et al. (1993), die eine mittlere Infusionsgeschwindigkeit von SIN-1 von 1 mg/h bei KHK-Patienten empfohlen hatten (*Foucher-Lavergne et al. 1993*). Zum anderen wurden auch weitere Arbeiten mitberücksichtigt, die sich mit der speziellen Pharmakokinetik und Dosierung von Molsidomin beschäftigt haben (*Wagner et al. 1991; Himbert et al. 1992; Rosenkranz et al. 1996; Streel et al. 1998*).

Nach einer Untersuchung von Münzel et al. (1994) wurde durch Molsidomin wie auch durch Nitroglycerin intravenös in einer Dosierung von 0,5 µg/kg und min eine maximale Dilatation der Koronarien erreicht (*Münzel et al. 1994*). Dies würde bei einem Körpergewicht von 65kg ca. einer Dosierung von 2mg/h entsprechen. Auch konnte durch weitere Studien nachgewiesen werden, dass beide Therapeutika trotz erheblicher Unterschiede der Plasmahalbwertszeiten (2 min bei Nitroglycerin vs. 1,5 h bei Molsidomin) (*Kmiec und Ochmanski 1998; Kirsten et al. 1998*) klinisch gesehen als weitgehend

dosiswirkungsäquivalent anzusehen sind (*Hiroe et al. 1981; Honikel und Fehske 1994; Störk et al. 1994*). Demzufolge wurde in der vorliegenden Untersuchung eine äquivalente Dosierung von 2mg/h in beiden Gruppen angenommen und festgelegt. Daneben wurde ein Mindestkörpergewicht von 65kg festgelegt. Auf eine Dosisanpassung an ein höheres Körpergewicht wurde vor dem Hintergrund eines Crossover-Designs verzichtet. Patienten mit einem Körpergewicht über 95kg wurden aber ausgeschlossen.

Während des gesamten Studienablaufs erfolgte eine kontinuierliche 24h-Langzeit-EKG-Aufzeichnung und eine automatische serielle Blutdruck-/Pulsmessung alle 15 min mit dem Gerät SureSignsC1 der Fa. Philips am liegenden Patienten. In der Vorphase (3h vor Infusion, 9.00-12.00) wie auch während der Infusion und nach der Infusion (bis 8 h danach) wurden im Liegen über die gesamte Zeit Blutdruck und Puls gemessen. In Anlehnung an die 3h-Bewertung der HRV im „User selectable“-Fenster errechneten wir ggf. die entsprechenden Mittelwerte. Die 3h-Werte vor Infusion wurden in Analogie zur HRV als Basiswert definiert und dienten zum Nachweis von eingetretenen Veränderungen.

Die Auswertung von hämodynamischen (Blutdruck und Puls) und der HRV-Parameter sowie die der Plasma-Katecholamin-Spiegel erfolgte zur Bestimmung der Akutwirkung

a) einstundenweise (Verlaufsbeschreibung)

1. während der 4h-Infusion: 12.00-13.00, 13.00-14.00, 14.00-15.00, 15.00-16.00
2. nach Infusion: 16.00-17.00, 20.00-21.00

b) dreistundenweise (Minimierung von intraindividuellen 1h-Schwankungen)

3. 3h vor Infusion
4. während der 2.-4. Stunde der Infusion (3h)

Hierfür benutzten wir die besondere Möglichkeit des Systems *Cardiocan* der Fa. MPM, ein Ein- bzw. Dreistundenintervall zu bewerten.

Nach Infusion des ersten Medikaments und einer Washout-Phase von 20h wurde am nächsten Tag der Studienplan für das zweite Medikament wiederholt. Die Bewertungen erfolgten unter pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Betrachtungen.

2.10. Zielgrößen

Primäre Ziele der Studie waren somit die Bestimmungen für eine 4 Stunden andauernde intravenöse Gabe:

1. Bestimmung der Effekte von Molsidomin und Nitroglycerin auf Blutdruck und Herzfrequenz, um einen Literaturabgleich vorzunehmen
2. Evaluierung der Effekte von Molsidomin und Nitroglycerin auf die Herzfrequenzvariabilität während einer 4-Stunden-Infusion
3. Messung der Veränderungen der Noradrenalin- und Adrenalin-konzentrationen im Plasma

Weiterhin sollten die obigen Veränderungen zu den jeweiligen Basiswerten im Vergleich Molsidomin vs. Nitroglycerin bewertet werden, und zwar

1. hinsichtlich der absoluten Differenzen und
2. relativ, d.h. bezogen auf die Basiswerte und
3. in Abhängigkeit von der Total Power vor Infusion.

2.11. Herzfrequenzvariabilitäts-Registrierung und Auswertung

Die Erstellung des Langzeit-EKGs und die HRV-Registrierung erfolgte mit dem System *Cardioscan* (MTM Hünfelden). Für die Aufzeichnung der 24h-Langzeit-Elektrokardiogramme und der HRV wurde bei den untersuchten Patienten ein Dreikanal-Digital-10MB-Flash-Memory-Recorder eingesetzt. Zur Rekrutierung der Rohdaten benutzten wir die Ableitung des Standard-EKGs, in der sich die zugrunde zulegende R-Zacken am größten darstellten (Methode der maximalen Derivation). Gewöhnlich war es die Ableitung II nach Einthoven. Die analogen EKG-Daten wurden über einen Analog-Digital-Wandler mit einer Abtastrate von 256 Hz digitalisiert und einer zentralen Rechneinheit für die Analyse zur Verfügung gestellt. Die Amplitudenresolution für die analog-digitale Konversion betrug 12 bits. Die so aufgearbeiteten Signale wurden gespeichert.

Die Auswertungen erfolgten standardisiert auf der Basis von 5-min-Intervallen. Die Filterung der RR-Intervalle, die Elimination von Artefakten und Ektopieschlägen wurde mit Hilfe der vorgegebenen Fehleralgorithmen durchgeführt. Hierbei wurden die RR-Intervalle, die mehr als

63% kürzer oder mehr als 175% länger als das vorhergehende RR-Intervall waren, unter der Annahme eines vorliegenden arrhythmischen Ereignisses bzw. eines Artefakts von der Analyse ausgeschlossen (Zuanetti et al. 1991). Um Schwankungen im niederfrequenten Bereich, d.h. langfristige Veränderungen ausreichend sicher beurteilen zu können, war die Aufnahmedauer über 10mal länger als die Dauer der Wellenlänge der niedrigsten Frequenz. Damit entsprechen die technischen Anforderungen bzgl. Aufnahme- und Analysendauer den Empfehlungen der Task Force der europäischen Gesellschaft von Kardiologie (ESC) und der nordamerikanischen Gesellschaft des Schrittmacher und der Elektrophysiologie (NASPE) (Task Force 1996; Rinoli und Porges 1997; Friesen et al. 1990).

Die Messungen der HRV mit dem System *Cardioscan* ermöglichen auf der Basis von 5-min-Messintervallen über eine frequenzabhängige HRV-Spektralanalyse Bewertungen über 24h, a) bezogen auf den Wach- und Schlafzustand und b) für einen beliebigen Zeitraum von 1 bis 24 h vorzunehmen. Automatisch werden zudem c) die Stunden mit minimaler und maximaler Aktivität editiert. Wir benutzten für unsere Berechnungen den beliebig definierbaren Messzeitraum („user selectable“ Fenster) von 1h und von 3h. Der Vorteil der benutzerdefinierten Zeitperioden liegt in der Möglichkeit der HRV-Auswertung nach jeweils vorliegender pharmakokinetischer (1. Infusionsstunde) und pharmakodynamischer Fragestellung (2.-4. Infusionsstunde).

Um eine eventuelle Abhängigkeit der bestimmten physiologischen und der HRV-Parameter sowie der Plasmakonzentrationen der Katecholamine vom jeweiligen globalen Funktionszustand des kardialen autonomen Nervensystems vor Infusion aufzuzeigen, wurden die Veränderungen zur Basis als Funktion von der aktuell vor Infusionsbeginn erhobenen 3h-Total Power vorgenommen.

2.12. Wirksamkeitsvariable der HRV

Nach den Empfehlungen der Guidelines der Task Force 1996 wurden folgende Parameter der Zeit- und Frequenzdomäne (Task Force 1996) analysiert:

2.12.1. Zeitbereich der HRV (Statistische Berechnung)

SDNN = Standardabweichung aller NN-Intervalle (Normbereich: 141 ± 39 msec). Die SDNN integriert kurz- und langfristige Schwankungen der Herzfrequenz und spiegelt als übergeordneter Parameter der allgemeinen Herzfrequenzvariabilität den autonomen Tonus insgesamt wider.

rMSSD = Quadratwurzel des Mittelwerts der Summe der quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen (Normbereich: 27 ± 12 msec). Die rMSSD ist ein Hochpassfilter mit überwiegend kardialer Vagusaktivität.

pNN50 = Zahl benachbarter NN-Intervalle mit einer Differenz von mehr als 50 msec / Zahl aller NN-Intervalle $\times 100$ (Normbereich: 9 ± 7). Die pNN50 errechnet die Anzahl bzw. den Prozentsatz der Differenzen sukzessiver NN-Intervalle von mehr als 50msec. Der Parameter ist sensitiv für instantane Frequenzsprünge und eignet sich als Messwert der passageren Aktivität des Parasympathikus.

2.12.2. Analyse im Frequenzbereich

Zusätzlich erfolgte eine spektrale Aufgliederung der HRV in verschiedene Frequenzbereiche mittels der Fast Fourier Transformation. Die Ergebnisse wurden graphisch in Form eines typischen Powerspektrums für die bestimmte ausgewählte Zeiträume dargestellt.

Das Leistungsspektrum umfasst im Einzelnen folgende Bereiche:

Total Power (TP) = Energiedichte im Frequenzspektrum 0,003 – 0,4 Hz (3466 ± 1018 msec²).

Low Frequency (LF) = Energiedichte im Spektrum 0,04 – 0,15 Hz (Normbereich: 1170 ± 416 msec²).

High Frequency (HF) = Energiedichte im Spektrum 0,15 – 0,4 Hz (Normbereich: 975 ± 203 msec²).

LF/HF = Verhältnis von LF zu HF (Normbereich: 1,5-2).

Die Total Power drückt die Größe der Energie der gesamten HRV aus. Hierbei reflektiert die Hochfrequenzenergie den parasympathischen Tonus und die Niederfrequenzenergie sympathische wie vagale Aktivitäten. Die Gesamtenergie und fraktionierte spektrale Dichte werden in den absoluten Maßeinheiten (msec^2) ausgedrückt. In unserer Studie wurde auch die Veränderung des LF/HF-Quotienten als Surrogatparameter der Nitrat- vs. Molsidomin-Wirkung herangezogen (*Massin und von Bernuth 1997*).

2.13. Bestimmung der Plasma-Katecholamine

Zur weiteren Evaluierung autonomer Funktionen erfolgte zusätzlich eine Bestimmung der Katecholamine im Plasma (*Karas et al. 2005*). Die Bestimmung von Noradrenalin und Adrenalin wurde mittels High-Pressure-Liquid-Chromatography (HPLC) (*Raasch et al. 2002 und 2003*) im Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Universität zu Lübeck durchgeführt.

2.14. Messzeitpunkte der Katecholaminspiegel

Die Blutentnahmen zur Katecholaminmessungen erfolgten zur besseren Bewertung in logischer Konsequenz zur 1h-HRV-Messung jeweils zur halben Stunde (10.30, 12.30, 13.30, 14.30, 15.30, 16.30, 20.30). In Anlehnung an die 3h-Bewertung der HRV errechneten wir die entsprechenden Mittelwerte. Alle Blutentnahmen zur Plasmakatecholaminbestimmung erfolgten nur aus dem dafür vorgesehenen Katheter. Das Blut wurde in einer Lithium-Heparin-Monovette (Sarstedt Nümbrecht) aufgezogen und innerhalb der nächsten 15 Minuten im Labor aufgearbeitet. Hierzu wurde die Probe bei 3.000 rpm und 4 °C für fünf Minuten zentrifugiert (Megafuge 1.0 /RS Heraeus Instruments). Danach wurde das Plasma in zwei Eppendorf-Tubes zu je ca. 0,5 ml verteilt.

2.15. Labordaten

Die Routine-Laborwerte wurden vor und nach Durchführung der Studie erhoben. Die Bewertung erfolgte unter Zugrundelegung von definierten, klinisch relevanten Änderungsbereichen sowie unter Berücksichtigung von Normalwertlisten und von zentrumspezifischen Normbereichen.

2.16. Erfassung von Nebenwirkungen

Wir konnten initial und kurz anhaltend bei 5 Patienten unter Nitroglycerin und bei 2 Patienten unter Molsidomin leichte Kopfschmerzen registrieren, ohne dass dies jedoch einen Behandlungsabbruch nach sich zog.

2.17. Datenerhebung und Statistik

Wegen der unterschiedlichen Kinetik von Molsidomin und Nitroglycerin – Wirkungseintritt bei Molsidomin nach ca. 30 min (*Ewdokimov et al. 1981; Busmann et al. 1982*) und bei Nitroglycerin praktisch sofort (*Djonlagic et al. 1994; Schächinger und Zeiher 1997; Kirsten et al. 1998*) – wurden die in der ersten Infusionsstunde ermittelten Daten getrennt ausgewertet und wirkstoffbezogen gegenübergestellt. Um dann einen Vergleich der Wirkstoffe zu erhalten, der einem abweichenden pharmakodynamischen Effekt zugeschrieben werden könnte, erfolgte die wirkstoffbezogene Bewertung der Daten für die Stunden 2-4, und zwar a) zunächst gegenüber den vor der Infusion ermittelten Basiswerten (ebenfalls drei Stunden). Daraufhin wurden b) die Veränderungen zur Basis vergleichend bewertet und diese wiederum c) auf die Basiswerte in % vergleichend bewertet, um den Einfluss einer unterschiedlichen Ausgangssituation weitgehend mit zu berücksichtigen.

Zur Beschreibung der Ergebnisse sind die Mittelwerte und ihre Standardabweichungen für alle Patienten angegeben. Mit dem t-Test für abhängige Stichproben wurde untersucht, inwieweit Veränderungen der Parameter zwischen Molsidomin und Nitroglycerin aufgetreten waren. Die Unterschiede, bei denen ein p-Wert kleiner als 0,05 (maximale Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha=5\%$) ermittelt wurde, sind als signifikant zu bezeichnen. Alle p-Werte geben in ihrer Abweichung von dem Niveau 0,05 an, wie das Ergebnis tendentiell vergleichend zu bewerten ist. Um die Richtung und die Intensität der Parameteränderung besser zu erkennen, wurden die Ergebnisse zum Teil graphisch dargestellt. Es erfolgte zudem ein Vergleich der akuten Effekte von Molsidomin und Nitroglycerin

- a) im Vergleich zu Basiswerten und
- b) im Wirkstoffvergleich (absolut und in Relation zu Basiswerten) und
- c) in Abhängigkeit von der Total Power vor Infusion.

Die Auswertung der Patientendaten erfolgte deskriptiv mittels statistischer. Berechnungen von Mittelwert, Standardabweichung und Median. Der Gruppenvergleich erfolgte für alle Parameter bei gegebener Normalverteilung mit dem t-Test für verbundene Stichproben unter Benutzung des Statistikpakets SPSS 12.0 für Windows. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte a) tabellarisch (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung), b) graphisch in Form von Boxplots (Mediane, 25%-Quartile und Maxima bzw. Minima) und c) als Balkendiagramm die Abweichung von der Basis in % (Mittelwert und Standardabweichung). Für die graphischen Darstellungen wurde das Programm SigmaPlot 8.0 benutzt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika

Alle Patientendaten konnten wie geplant bis zum Abschluss der Studie ausgewertet werden. Die Patienten waren ab 3 Tage vor der Untersuchung ohne Medikation und hatten zu Beginn wie während der Untersuchung keine limitierenden Beschwerden. Sie können demzufolge als homogene Gruppe angesehen werden. Die demographischen Daten und Charakteristika der untersuchten Patienten sind in Tab. 1 zusammengefasst.

Geschlecht	5 m / 5 f
Alter	33 – 77 Jahre
Körpergewicht	66 – 95 kg
systolischer Blutdruck 1 Tag vor Therapie	127 – 164 mmHg
diastolischer Blutdruck 1 Tag vor Therapie	85 – 94 mmHg
Herzfrequenz 1 Tag vor Therapie	63 – 88 / min

Tab. 1 : Patientencharakteristika vor Studienbeginn

3.2. Editierung der HRV-Befunde

Nachfolgende Darstellungen (Abb. 9a und 9b) zeigen exemplarisch den typischen zeitlichen Verlauf von Herzfrequenz und HRV in der Zeitdomäne innerhalb von 24 h. Ausgewählt wurde der Patient mit der Total Power vor Beginn der Infusion, der dem Median am nächsten

kam. Tendenziell wäre eine raschere Wirkung auf die HRV unter Nitroglycerin und eine länger anhaltendere unter Molsidomin interpretierbar. Allgemeine Schlüsse auf der Basis nur eines Doppelbefundes sind aber wegen individueller Tagesschwankungen nicht möglich.

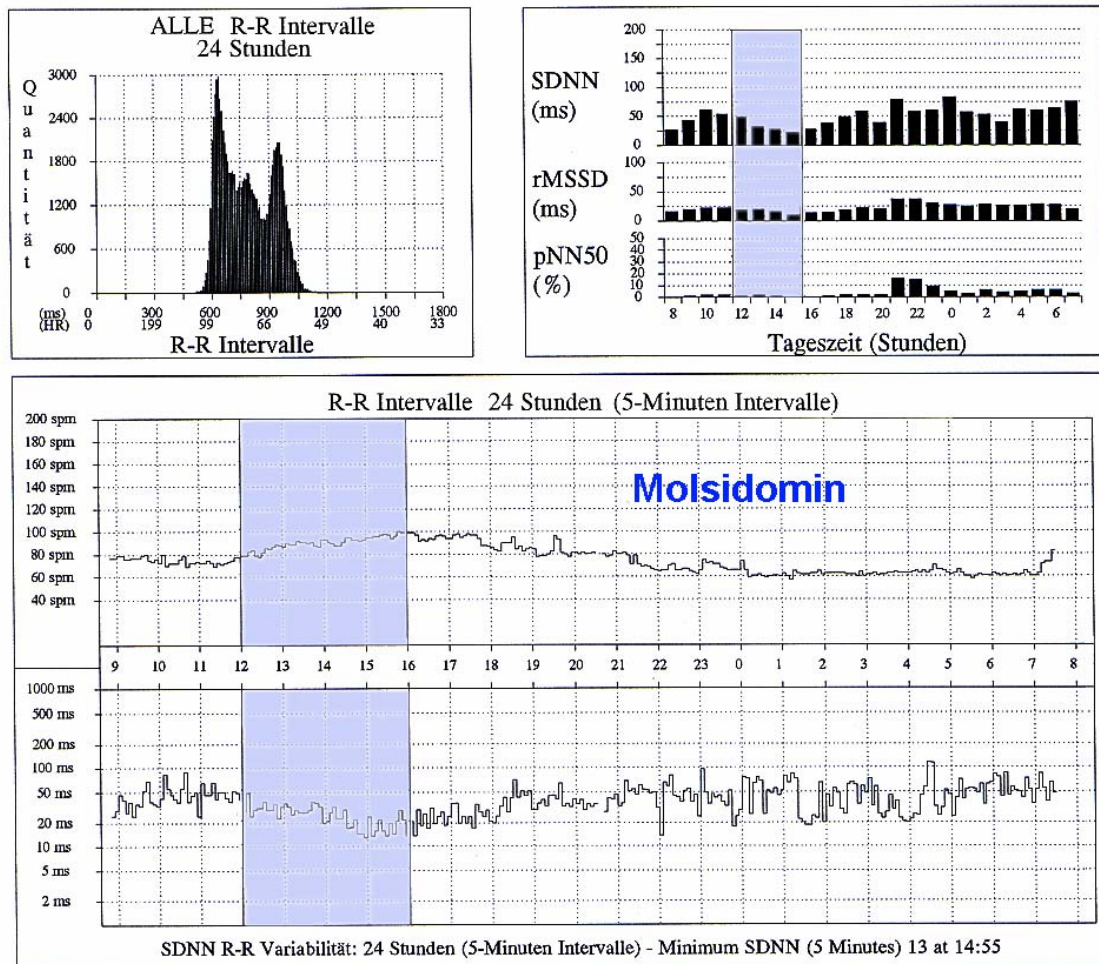


Abb. 9a : Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität unter Molsidomin im Überblick in 24 h.

Blau dargestellt sind die 4h-Zeiträume der Infusion.

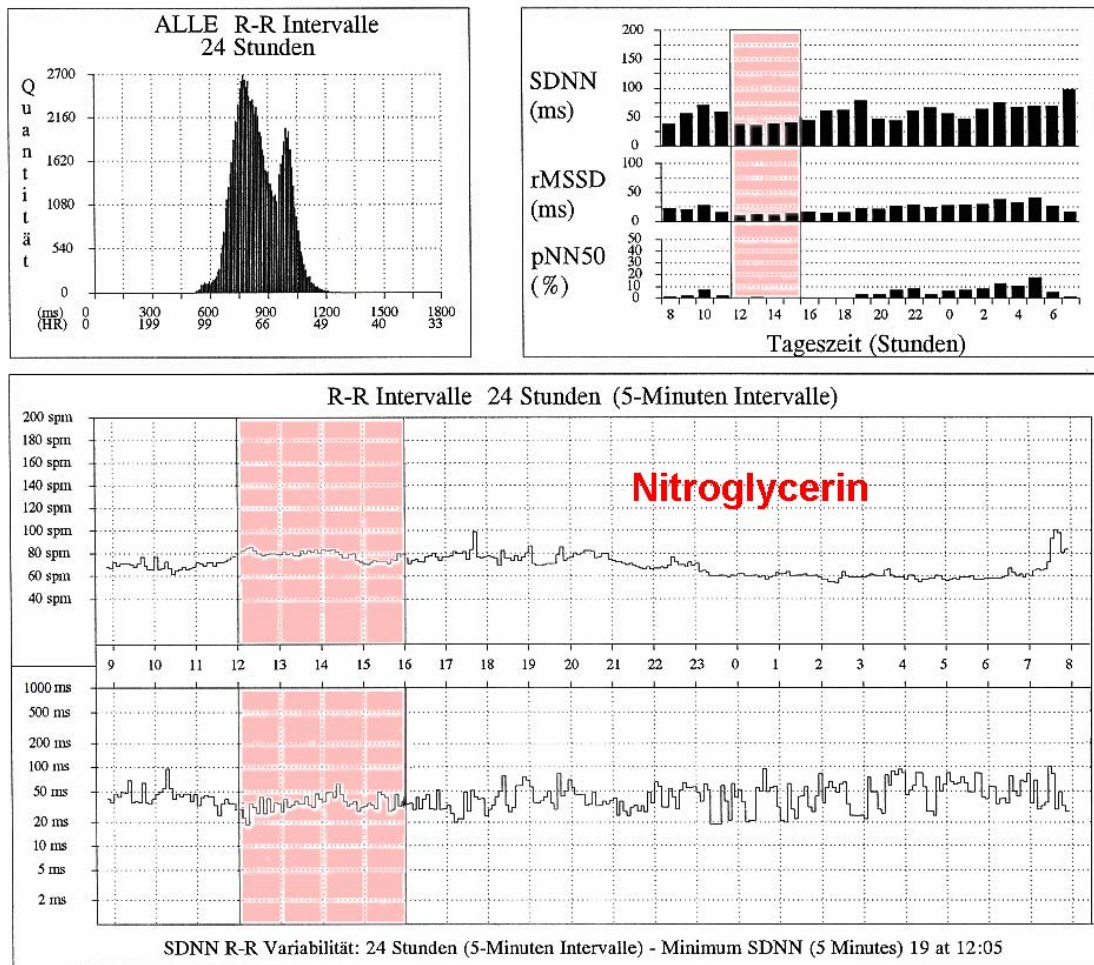


Abb. 9b : Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität unter Nitroglycerin im Überblick in 24 h. **Rot** dargestellt sind die 4h-Zeiträume der Infusion.

3.3. Blutdruck, Herzfrequenz, Herzfrequenzvariabilität und Plasma-Katecholamine beider Anwendungen im Zeitverlauf (vor, während und nach der Infusion)

Die Entwicklungen von Blutdruck, Herzfrequenz, Herzfrequenzvariabilität und der Katecholaminkonzentration im Plasma in den vier Stunden der Infusion und danach sind beispielhaft in den Abbildungen 10a-g wiedergegeben (Median und 25%-Quartile als Boxplot-Darstellung).

systolischer Blutdruck [mm Hg]

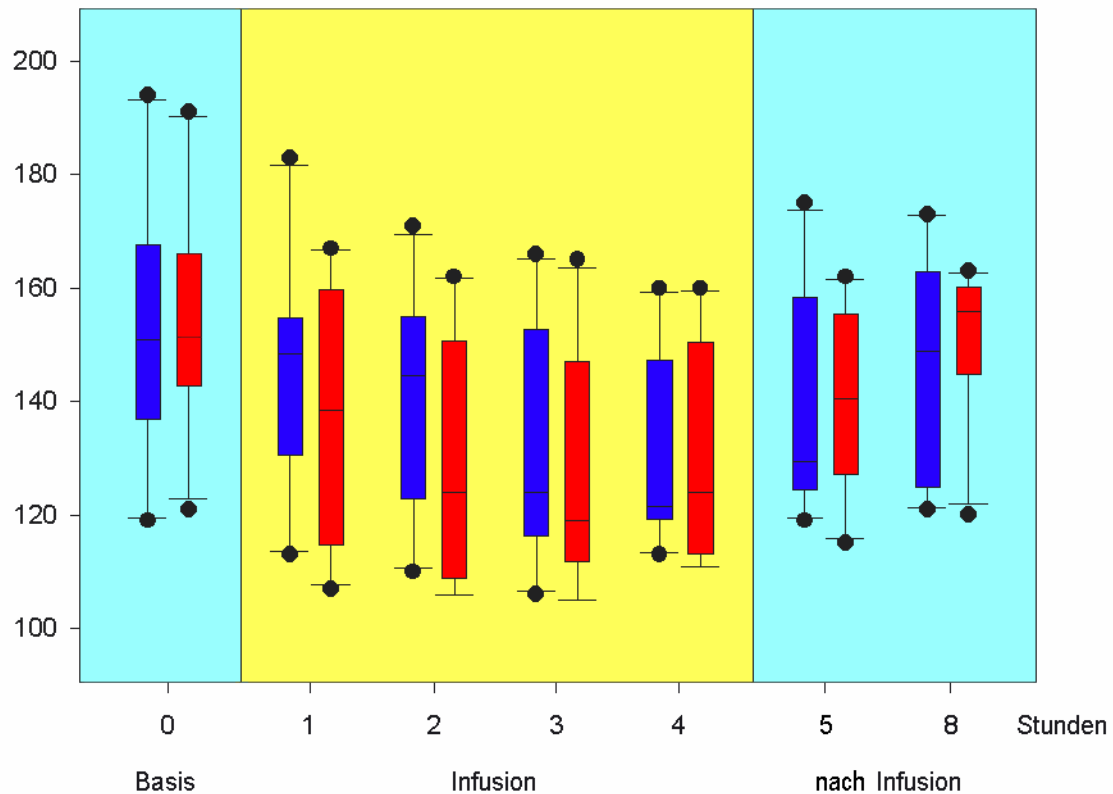


Abb. 10a : Entwicklung des systolischen Blutdrucks während der Infusion und nach Infusionsende (**Molsidomin** vs. **Nitroglycerin**)

Die Abb. 10 a zeigt, dass der systolische Blutdruck unter Nitroglycerin in der ersten Stunde der Infusion stärker abnimmt als unter Molsidomin. Während nach einer Stunde unter Nitroglycerin ein stabiles Plateau erreicht wird, wird ein vergleichbarer Blutdruck unter Molsidomin erst ab der 3. Infusionsstunde erreicht. Nach Beendigung der Infusion wird der Ausgangswert unter Nitroglycerin schneller als unter Molsidomin erreicht.

Herzfrequenz [1/min]

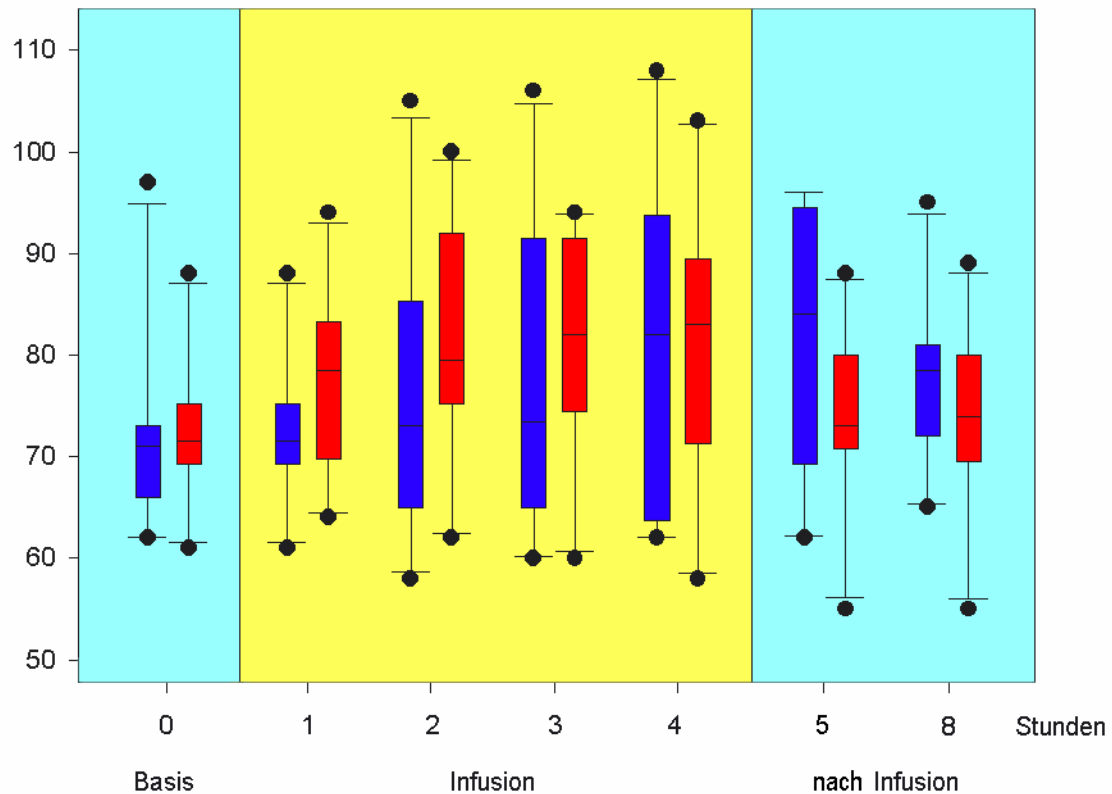


Abb. 10b : Entwicklung der Herzfrequenz während der Infusion und nach Infusionsende

Abb. 10 b zeigt den literaturbekannten starken Anstieg der Herzfrequenz unter Nitroglycerin. Die Herzfrequenz nimmt ab der 2. Infusionsstunde allerdings nicht mehr merklich zu. Demgegenüber ist der Herzfrequenzanstieg unter Molsidomin zwar weniger ausgeprägt, jedoch nur bei weniger als der Hälfte der Patienten. Auch zeigt die Abbildung, dass die Rückkehr zum Ausgangsniveau bei Nitroglycerin nach Abstellen der Infusion quasi sofort erfolgt, unter Molsidomin aber retardiert.

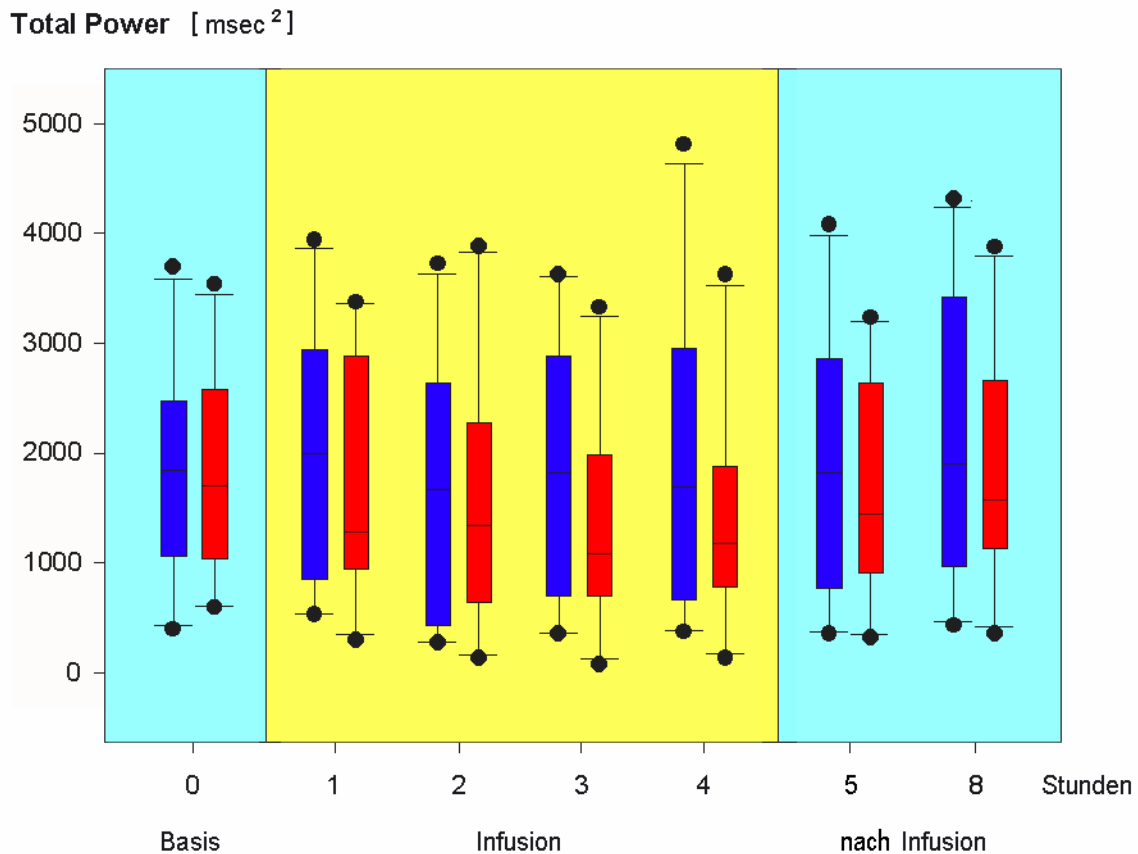


Abb. 10c : Entwicklung der Total Power während der Infusion und nach Infusionsende

Die Total Power zeigte sich unter Molsidomin nahezu unverändert. Demgegenüber waren die Werte bei Nitroglycerin-Anwendung von der ersten Infusionsstunde an tendenziell zunehmend erniedrigt. Nach Infusionsende waren diese Unterschiede zwischen den Wirkstoffen nicht mehr feststellbar.

LF-Power [msec²]

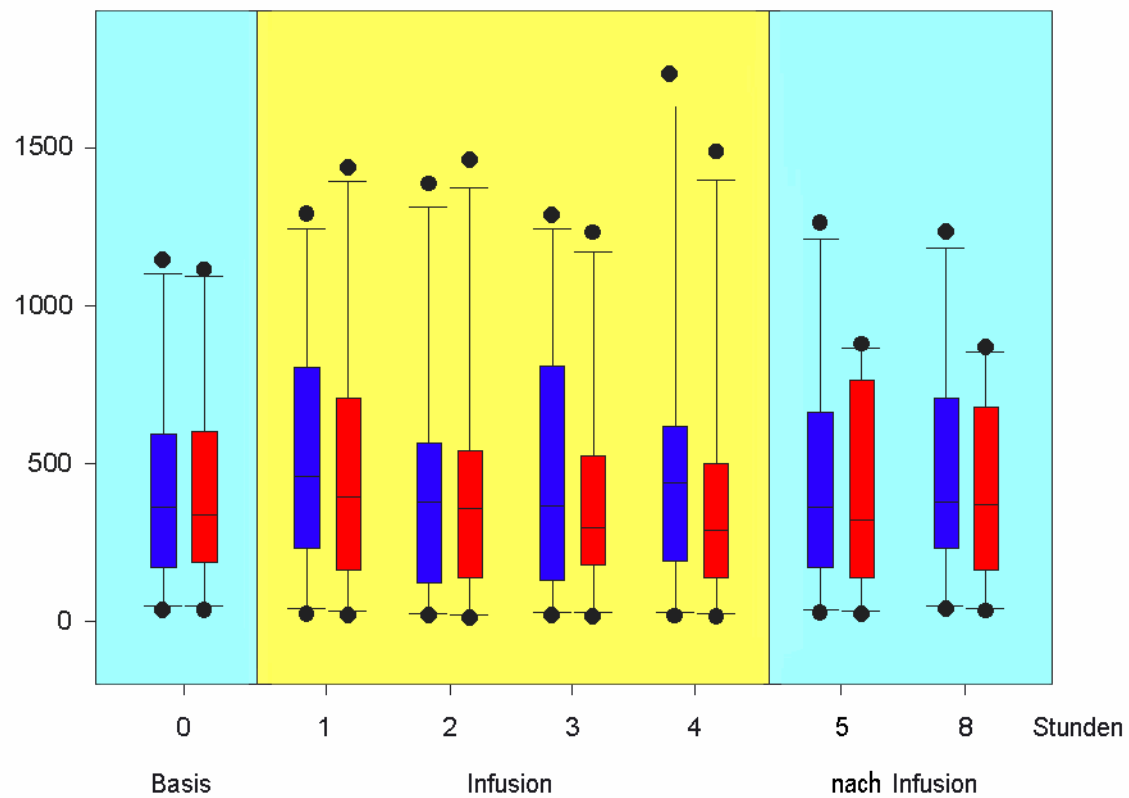


Abb. 10d : Entwicklung der LF-Power während der Infusion und nach Infusionsende

Die LF-Power war unter beiden Anwendungen in der ersten Stunde geringfügig erhöht. In der Tendenz nahm die LF-Power unter Molsidomin ab der 2. Infusionsstunde noch weiter geringfügig zu, während sie unter Nitroglycerin wieder geringfügig abnahm.

HF-Power [msec²]

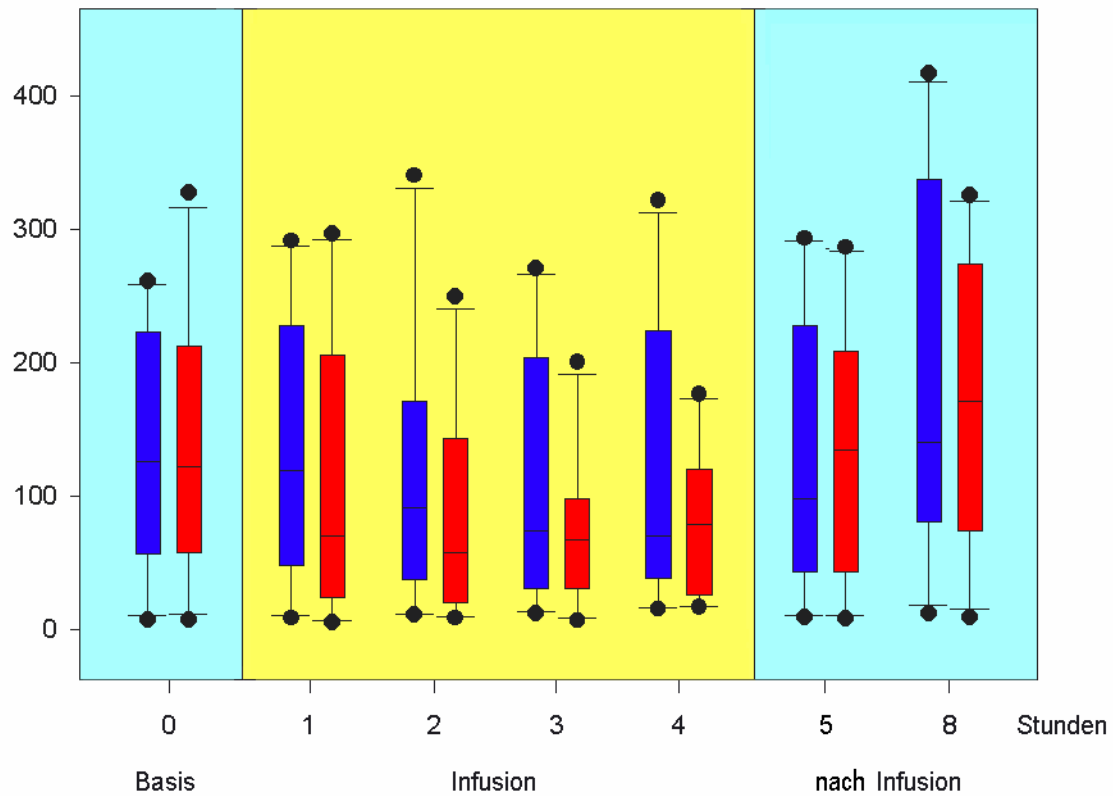


Abb. 10e : Entwicklung der HF-Power während der Infusion und nach Infusionsende

In der HF-Power zeigte sich unter Molsidomin nur eine geringe Verringerung im Verlauf der Infusion. Demgegenüber waren die Werte unter Nitroglycerin von der 1. bis zur 4. Infusionsstunde unterdrückt. Nach Beendigung der Infusion normalisierten sich die Werte innerhalb kürzester Zeit. Unter Molsidomin wurden 4 Stunden nach Infusionsende geringfügig höhere Werte festgestellt.

Noradrenalin im Plasma [pg/ml]

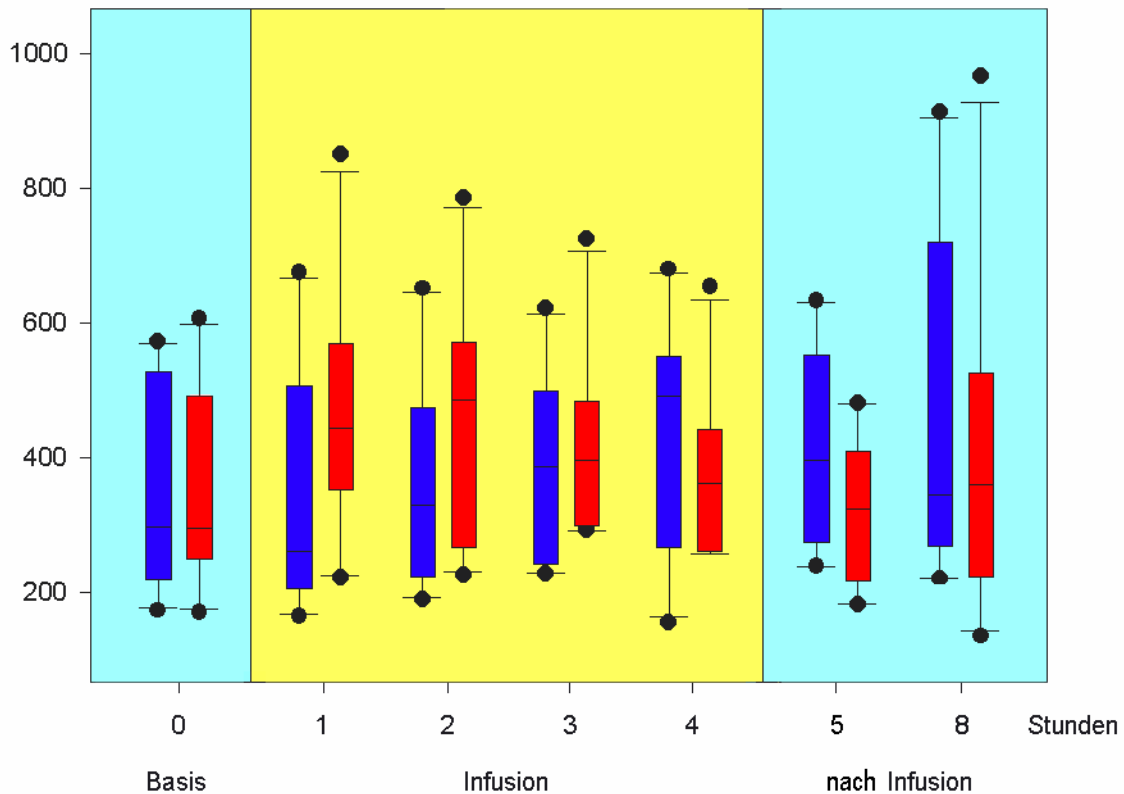


Abb. 10f : Entwicklung der Noradrenalin-Plasmakonzentration während der Infusion und nach Infusionsende

Die Noradrenalin-Plasmaspiegel zeigten sich unter Nitroglycerin besonders in den ersten 2 Infusionsstunden deutlich erhöht. Demgegenüber waren die Spiegel bei Molsidomin-Anwendung zu Beginn der Infusion unverändert, mit zunehmender Infusionsdauer stiegen sie jedoch an und überstiegen sogar in der 4. Infusionsstunde die der Nitroglycerin-Gruppe. Nach Beendigung der Infusion war die Rückführung bei Molsidomin retardiert und bis nach 4 Stunden tendenziell erhöht, bei Nitroglycerin wurden hingegen sofort nach Abstellen der Infusion fast die Konzentrationen wie vor der Infusion gemessen.

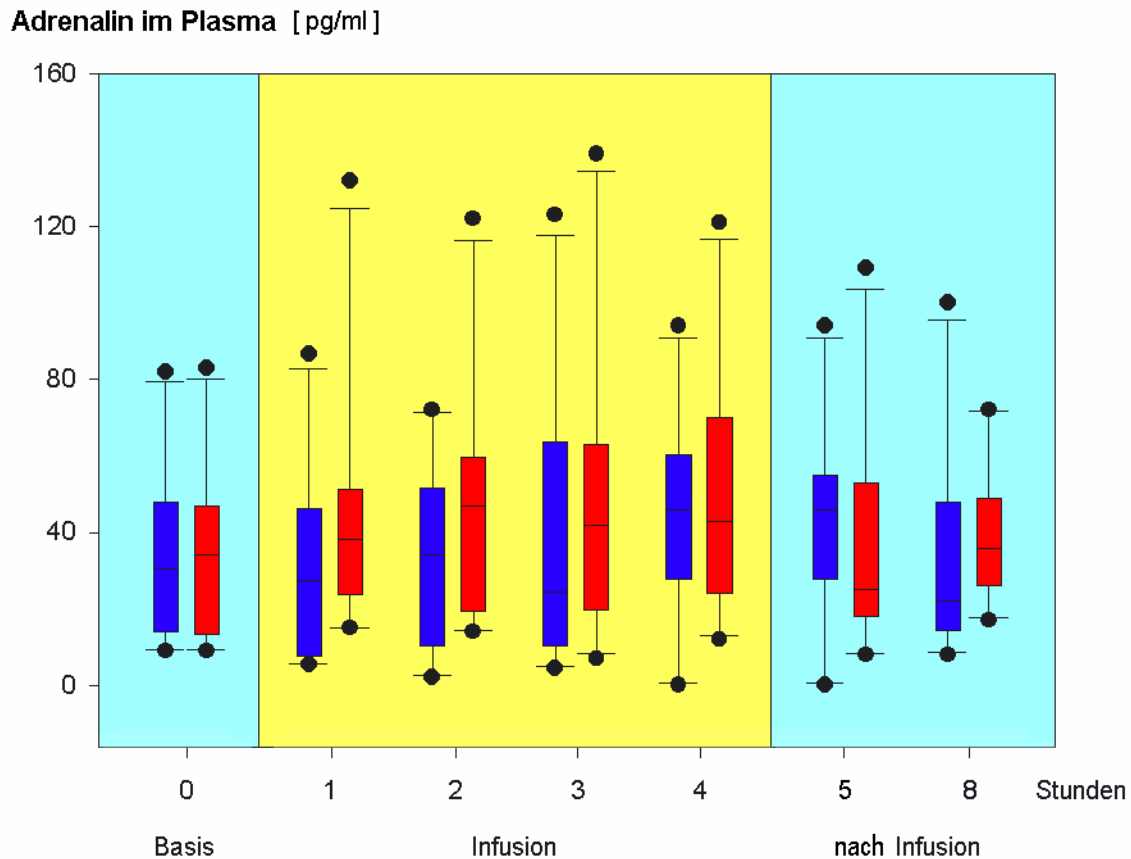


Abb. 10g : Entwicklung der Adrenalin-Plasmakonzentration während der Infusion und nach Infusionsende

Die Adrenalinspiegel entwickelten sich in beiden Anwendungen hin zu höheren Werten. Dieser Effekt trat unter Nitroglycerin rascher ein und war ebenfalls stärker ausgeprägt. Nach Abstellen der Infusion wurden in beiden Fällen rasch wieder die Vorinfusionswerte erreicht.

Über alles gesehen zeigen die Abb. 10 a-g, dass die Veränderungen der Messparameter unter Nitroglycerin 1. abrupter eintraten als unter Molsidomin. Besonders ausgeprägt waren die Unterschiede 2. in den Bereichen, die für eine vagale Aktivität stehen. Die Katecholamine wurden 3. unter Nitroglycerin insgesamt stärker erhöht als unter Molsidomin. Nach Ende der Infusion zeigte sich 4. die Entwicklung zu Basiswerten unter Molsidomin verzögert.

3.4. Akute Effekte auf Blutdruck, Herzfrequenz, Herzfrequenzvariabilität und Plasma-Katecholamin-Spiegel (1. Stunde der Infusion)

Die Abb. 11 zeigt die Dynamik der physiologischen und der HRV-Parameter in der ersten Stunde der Infusion. Der Abfall z.B. des systolischen Blutdrucks betrug gegenüber den Basiswerten unter Nitroglycerin 11% und unter Molsidomin nur 5%. Die Herzfrequenz war demgegenüber bei liegenden Patienten unter Molsidomin nahezu unverändert, unter Nitroglycerin aber im Mittel um 7% gegenüber der Basis erhöht.

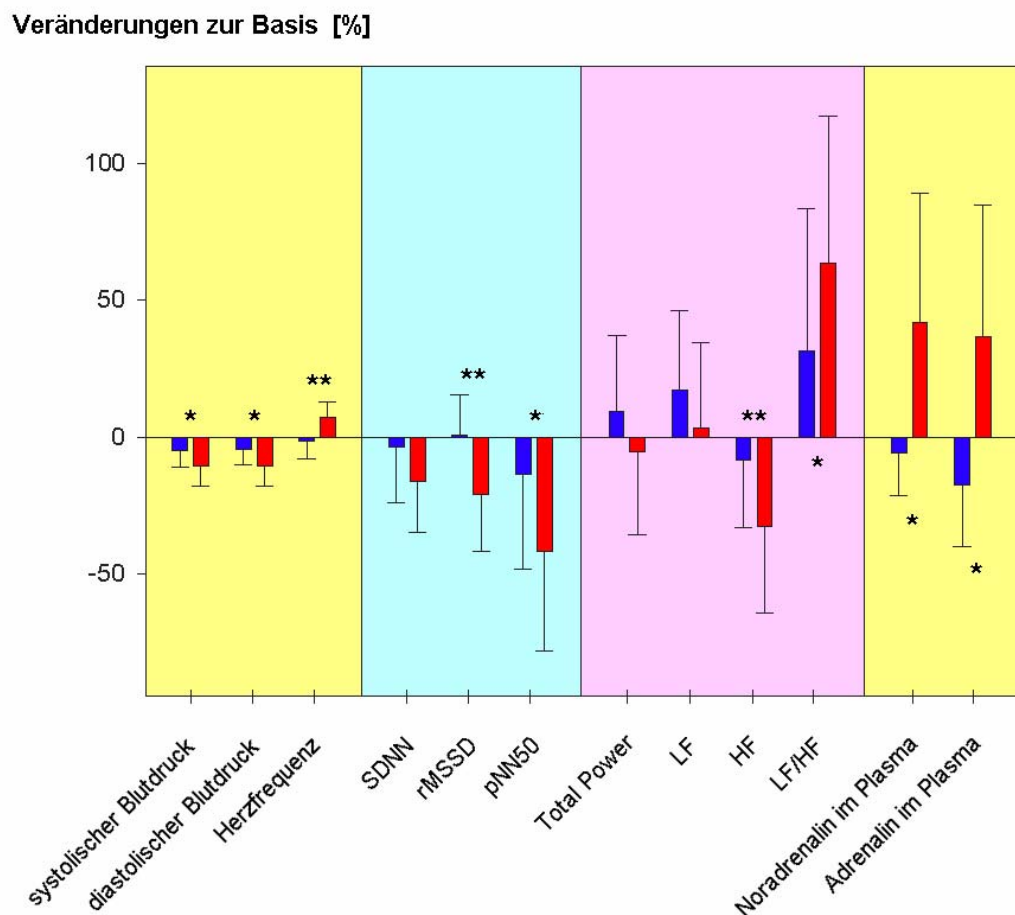


Abb. 11 : Veränderungen von Blutdruck, Herzfrequenz, HRV-Parametern und Katecholaminen im Plasma während der 1. Infusionsstunde in Bezug zu Basiswerten (**Molsidomin** vs. **Nitroglycerin**, Mittelwerte $\pm$ SD, t-Test für verbundene Stichproben mit einem Signifikanzniveau von $p^* < 0,05$ und $p^{**} < 0,01$)

Aus der Abb. 11 ist weiterhin ersichtlich, dass sich auch die HRV-Parameter der Zeitdomäne unter dem Einfluss einer Molsidomin- bzw. Nitroglycerin-Therapie unterschiedlich entwickelt haben. So war die SDNN bei Molsidomin im Mittel um 4% reduziert und die rMSSD nicht verändert. Demgegenüber war die SDNN bei Nitroglycerin um 16% und die rMSSD um 21% gegenüber den Basiswerten reduziert. Entsprechende Ergebnisse zeigten sich auch in der Frequenzdomäne. So zeigte sich die Total Power unter Molsidomin um 10% erhöht und unter Nitroglycerin um 5% erniedrigt. Die HF-Power wurde unter Molsidomin um 8% und unter Nitroglycerin um 33% erniedrigt. Die sympathovagale Balance wurde unter Nitroglycerin im Vergleich zu Ausgangswerten stärker zur sympathischen Seite verschoben: Molsidomin +32% vs. Nitroglycerin +64%. Was die Katecholaminkonzentrationen im Plasma angeht, beobachteten wir bei Molsidomin einen geringen Abfall und bei Nitroglycerin einen deutlichen Anstieg: Noradrenalin -6% und Adrenalin -18% unter Molsidomin vs. Noradrenalin +42% und Adrenalin +37% unter Nitroglycerin.

Alle diese genannten Veränderungen in der ersten Infusionsstunde lassen sich als summarische Aktivität der Regulationssysteme aufgrund unterschiedlicher pharmakokinetischer Eigenschaften und deren Auswirkungen auf Blutdruck, Herzfrequenz, Herzfrequenzvariabilität und Katecholaminspiegel (neurohumorale Gegenregulation am Anfang der Infusion) erklären. Eventuell vorhandene pharmakodynamische Unterschiede auf die HRV können während der Initialphase der Infusion nicht zugeordnet werden.

3.5.1. Einfluss auf Blutdruck, Herzfrequenz, Herzfrequenzvariabilität und Plasma-Katecholamine in den Infusionsstunden 2-4 im Vergleich zu Basiswerten

Um derartige Effekte einer spezifischen Kinetik weitgehend zu eliminieren, müssen die Daten der ersten Infusionsstunde bei einer solchen Beurteilung unberücksichtigt bleiben. Um kurzzeitige Effekte während der Untersuchung zu minimieren und somit eine stabilere Bewertungsgrundlage zu erhalten, wählten wir ein dreistündiges Untersuchungsintervall (2.-4. Infusionsstunde). Zum Vergleich zogen wir die Werte der drei Stunden vor Infusion heran. In Hinblick auf diese Basiswerte wurden folgende substanzspezifischen Entwicklungen festgestellt:

	Molsidomin			Nitroglycerin		
	vor Infusion (-3h)	während Infusion (2.-4. h)	p	vor Infusion (-3h)	während Infusion (2.-4. h)	p
RR systolisch [mmHg]	154 ± 23	135 ± 18	< 0,001	155 ± 21	129 ± 19	< 0,001
RR diastolisch [mmHg]	85 ± 11	76 ± 11	0,005	85 ± 11	72 ± 10	0,002
Herzfrequenz [bpm]	72 ± 10	78 ± 15	0,081	73 ± 57	81 ± 12	0,003
SDNN [msec]	70 ± 18	56 ± 17	0,007	71 ± 18	53 ± 13	0,005
rMSSD [msec]	21 ± 7	20 ± 7	> 0,5	21 ± 7	17 ± 5	0,065
pNN50 [%]	3,5 ± 3,0	2,9 ± 3,4	> 0,1	3,5 ± 3,0	1,2 ± 1,7	0,031
Total Power [msec ²]	1817 ± 1002	1816 ± 1229	> 0,5	1827 ± 933	1446 ± 1058	> 0,1
LF [msec ²]	430 ± 328	461 ± 416	0,5	427 ± 337	402 ± 391	> 0,5
HF [msec ²]	136 ± 86	112 ± 99	> 0,1	138 ± 95	80 ± 61	0,026
LF/HF	3,5 ± 1,0	4,3 ± 2,0	0,093	3,4 ± 1,1	4,9 ± 1,7	0,033
Noradrenalin [pg/ml]	341 ± 149	393 ± 143	0,054	345 ± 143	420 ± 141	0,004
Adrenalin [pg/ml]	34 ± 22	39 ± 28	> 0,1	35 ± 22	50 ± 33	0,010

Tab. 2 : Veränderungen von Blutdruck, Herzfrequenz, HRV und Katecholaminen im Plasma in der 2.-4. Infusionsstunde im Vergleich zur 3h-Basis (Mittelwerte ± SD, t-Test für verbundene Stichproben, Signifikanz bei $p < 0.05$)

Hierdurch wird zum einen nachgewiesen, dass die Patienten vor Applikation von Molsidomin und Nitroglycerin in den bestimmten Parametern vergleichbar waren. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass systolischer und diastolischer Blutdruck in beiden Anwendungen im Verlauf der 2.-4. Stunde der Infusion sanken. Gleichzeitig stieg die Herzfrequenz an. Diese Effekte waren unter Nitroglycerin ausgeprägter als unter Molsidomin. In der Zeitdomäne wurde die SDNN bei beiden Anwendungen signifikant verringert. Hinsichtlich der Parameter, die für eine parasympathische Aktivität stehen (rMSSD, pNN50), war die Unterdrückung unter Nitroglycerin stärker als unter Molsidomin. Signifikanzniveau wurde im Vergleich zu Ausgangswerten allerdings nur in der pNN50 bei Nitroglycerin-Applikation erreicht. In der Frequenzdomäne waren ebenfalls gerade die Parameter unter Nitroglycerin signifikant vermindert bzw. angestiegen, die mit einer parasympathischen Desaktivierung erklärt werden können (HF-Power-Abfall und LF/HF-Anstieg). Parallel hierzu stiegen die Katecholamine unter Molsidomin und Nitroglycerin an. Signifikanzniveau wurde aber nur unter Nitroglycerin-Anwendung erreicht.

Insgesamt ist hervorzuheben, dass aufgrund der angegebenen p-Werte, die alle unter Nitroglycerin kleiner als unter Molsidomin ermittelt wurden, von einer stärkeren Unterdrückung der HRV unter Nitroglycerin ausgegangen werden kann. Besonders trifft dies auf die Parameter zu, die für eine parasympathisch vermittelte Modulation stehen: $p_{rMSSD} > 0,05$ bzw. p_{pNN50} und $p_{HF-Power} > 0,01$ unter Molsidomin vs. $p_{rMSSD} \leq 0,065$, $p_{pNN50} = 0,031$ und $p_{HF-Power} = 0,026$ unter Nitroglycerin. Dementsprechend war der Abfall des Blutdrucks und der Anstieg der Herzfrequenz unter Nitroglycerin stärker ausgeprägt als unter Molsidomin. Auch die Katecholaminspiegelanstiege erreichten unter Nitroglycerin Signifikanzniveau ($p < 0,05$), während dies unter Molsidomin nicht der Fall war.

3.5.2. Bewertung der Veränderungen zur Basis innerhalb der Infusionstunden 2-4 im direkten Vergleich von Molsidomin und Nitroglycerin (absolute Veränderungen und Veränderungen in % zur Basis)

Veränderungen zu Basiswerten in der zweiten bis vierten Infusionsstunde können als Ausdruck substanzspezifischer pharmakodynamischer Veränderungen auf Blutdruck, Herzfrequenz, Herzfrequenzvariabilität und Katecholaminspiegel verstanden werden. Um eine mögliche unterschiedliche Auswirkung auf die HRV hervorzuheben, die einer substanzspezifischen Eigenschaft zuzuschreiben wäre, wurde ein direkter Vergleich der Veränderungen zu Basiswerten vorgenommen. Um zudem den Einfluss des individuellen HRV-Status vor Infusion mitzubetrachten, wurden die Veränderungen noch in Relation zu Basiswerten gesetzt. Die Veränderungen im Wirkstoffvergleich sind in Tab. 3 dargestellt.

	Veränderungen absolut			Veränderungen in % zur Basis		
	Molsi- domin	Nitro- glycerin	p	Molsi- domin	Nitro- glycerin	p
RR systolisch [mmHg]	-16 ± 9	-23 ± 11	0,037	-10 ± 5	-15 ± 7	0,022
RR diastolisch [mmHg]	-7 ± 5	-12 ± 8	> 0,1	-9 ± 6	-14 ± 9	0,093
Herzfrequenz [bpm]	+4 ± 8	+8 ± 6	> 0,1	+ 6 ± 11	+11 ± 8	0,1
SDNN [msec]	-14 ± 12	-18 ± 15	> 0,1	-20 ± 18	-24 ± 18	> 0,1
rMSSD [msec]	-1 ± 4	-4 ± 6	0,071	-1 ± 29	-14 ± 31	0,030
pNN50 [%]	-0,6 ± 1,6	-2,3 ± 3,0	0,058	-4 ± 63	-25 ± 90	0,015
Total Power [msec ²]	-1 ± 451	-380 ± 961	0,047	-4 ± 33	-21 ± 44	0,059
LF [msec ²]	+39 ± 130	-25 ± 191	0,1	0 ± 32	-12 ± 37	> 0,1
HF [msec ²]	-24 ± 50	-58 ± 69	0,089	-16 ± 40	-33 ± 36	0,034
LF/HF	+0,9 ± 1,9	+1,5 ± 1,9	0,094	+28 ± 45	+51 ± 48	0,043
Noradrenalin [pg/ml]	+52 ± 73	+76 ± 62	> 0,1	+20 ± 26	+27 ± 24	> 0,1
Adrenalin [pg/ml]	+4 ± 8	+15 ± 14	0,017	+6 ± 35	+53 ± 48	0,035

Tab. 3 : Veränderungen zur 3h-Basis von Blutdruck, Herzfrequenz, HRV und Katecholaminen im Plasma in der 2.-4. Infusionsstunde (Molsidomin vs. Nitroglycerin, Mittelwerte ± SD, t-Test für verbundene Stichproben, Signifikanz bei $p < 0,05$)

Die Behandlungen von Molsidomin und Nitroglycerin unterscheiden sich quantitativ. Es wurden in den Parametern Blutdruck und Herzfrequenz unter Nitroglycerin ein größerer Blutdruckabfall und ein größerer Herzfrequenzanstieg als unter Molsidomin gefunden. Signifikanzniveau wurde aber nur im systolischen Blutdruck gesichert (–10 % bei Molsidomin vs. –15 % bei Nitroglycerin). Interessanterweise fanden wir zwischen Molsidomin und Nitroglycerin weitere signifikante Unterschiede in den Parametern rMSSD, pNN50, HF-Power und LF/HF, wenn eine relative Berechnung in % zur Basis erfolgt. Die ersten drei Parameter waren unter Molsidomin geringer supprimiert und die LF/HF geringer erhöht als unter Nitroglycerin ($p = 0,015$ bis $0,043$, s. Tab. 3). Allen Parametern ist gemeinsam, dass sie als Ausdruck einer stärkeren parasympathischen Unterdrückung durch Nitroglycerin aufgefasst werden können. Weiterhin zeigte sich die Total Power im direkten Vergleich der Wirkstoffe unter Nitroglycerin supprimiert ($p = 0,047$). Die gleichzeitige Messung der Katecholaminspiegel unter Molsidomin wie auch unter Nitroglycerin ergab während der Infusionsstunden 2-4 höhere Anstiege für Nitroglycerin. Signifikanzniveau im Vergleich

wurde aber nur bei Adrenalin erreicht. Auf einen möglichen zweiphasigen Verlauf der Noradrenalin Spiegel ist bereits oben hingewiesen worden (s. Abb. 10 f, S. 52).

3.6. Veränderungen von Blutdruck, Herzfrequenz, HRV und Katecholaminen in der 2.-4. Infusionsstunde in Abhängigkeit von der Total Power vor Applikation

Die Abb. 12 a – f zeigen exemplarisch die Abhängigkeit bestimmter physiologischer Parameter, der HRV-Parameter sowie der Plasmakonzentrationen der Katecholamine vom jeweiligen globalen Funktionszustand des kardialen autonomen Nervensystems im Trend auf. Als differenzierender Marker diente die aktuelle 3h-Total-Power vor Infusion.

Im Ergebnis kann festgehalten werden, dass sich der festgestellte Blutdruckabfall unter Nitroglycerin im Trend stärker ausgewirkt hat, wenn die Total Power als global beschreibender HRV-Parameter geringer ausgeprägt war. Unter Molsidomin waren die Blutdrucksenkungen weitgehend unabhängig von der basalen HRV (s. Abb. 12 a).

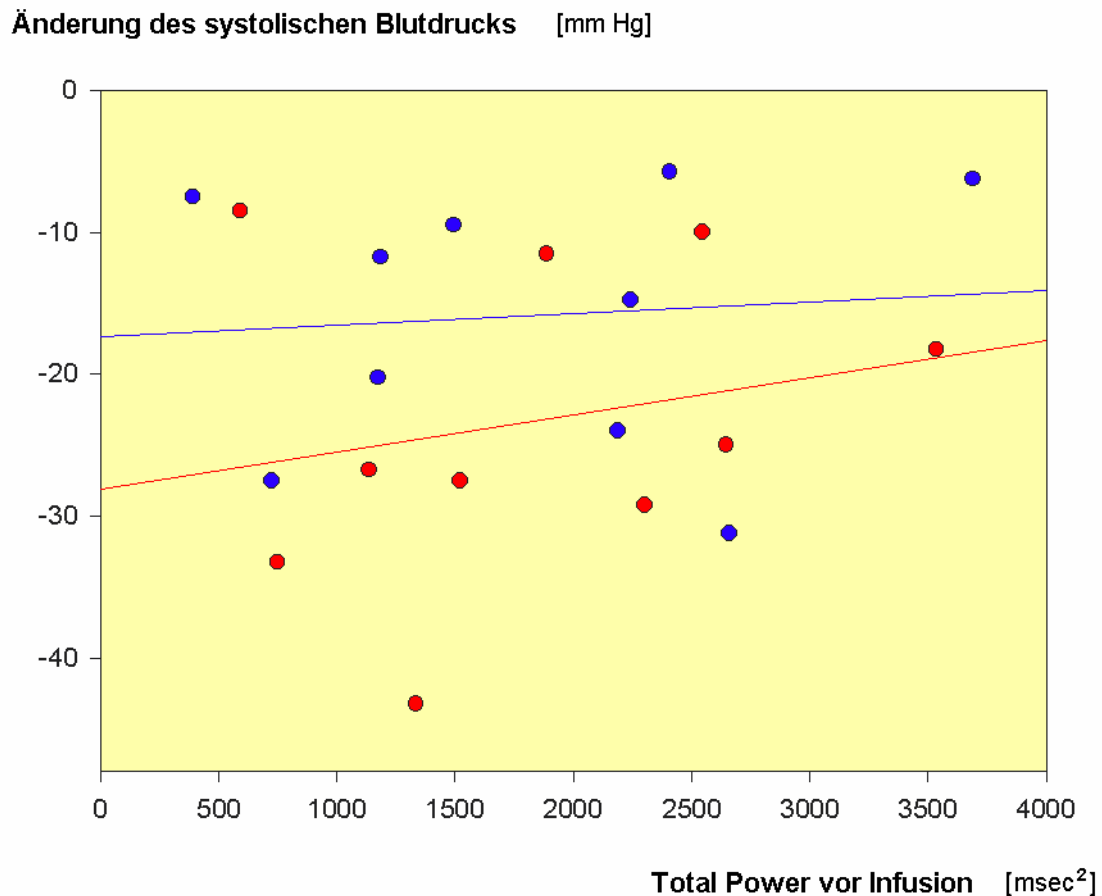


Abb. 12a : Änderung des systolischen Blutdrucks in der 2.-4. Infusionsstunde im Vergleich zum Basiswert in Abhängigkeit von der basalen Total Power (**Molsidomin** vs. **Nitroglycerin**)

Was die Herzfrequenzänderung in Bezug auf die basale Total Power angeht, fiel vorrangig auf, dass die Herzfrequenz dann weitgehend unbeeinflusst blieb, wenn Molsidomin bei hoher initialer Total Power eingesetzt wurde. Ein deutlicher Herzfrequenzanstieg zeigte sich unter Nitroglycerin generell, d.h. unabhängig von der intialen Total Power, und unter Molsidomin bei geringer Total Power (s. Abb. 12 b).

Änderung der Herzfrequenz [1/min]

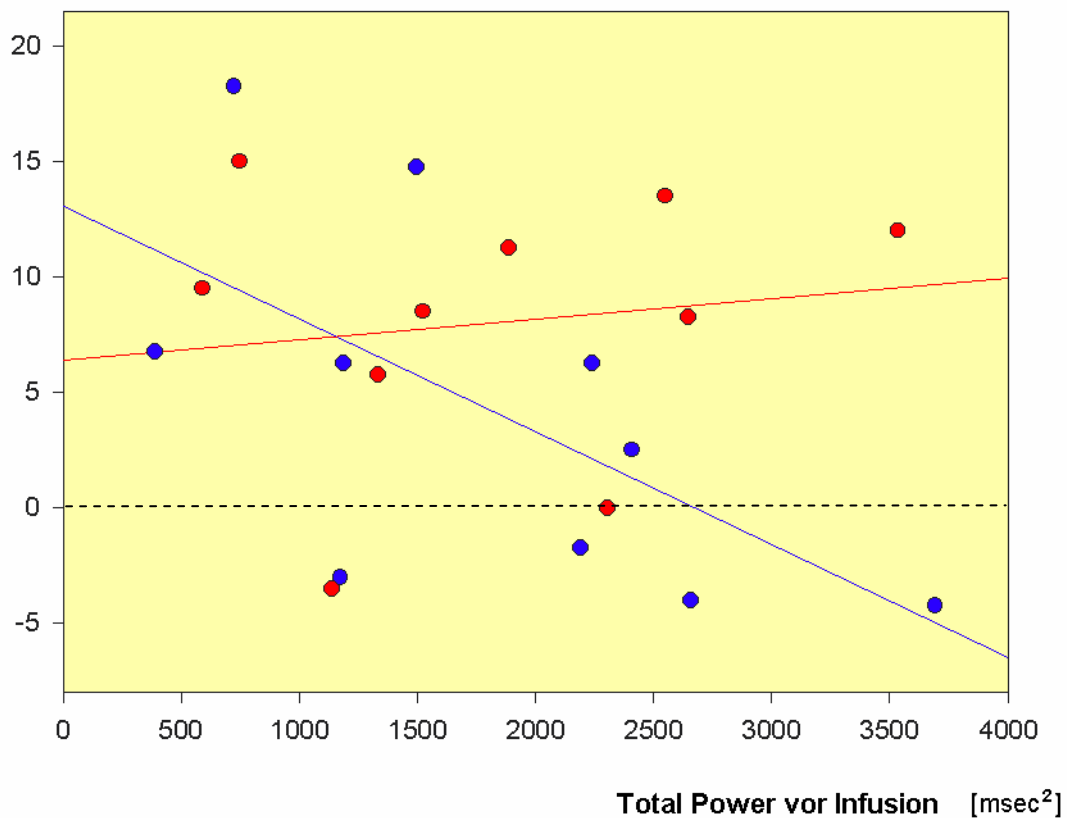


Abb. 12b : Änderung der Herzfrequenz in der 2.-4. Infusionsstunde im Vergleich zum Basiswert in Abhängigkeit von der basalen Total Power

In Übereinstimmung zur festgestellten Herzfrequenzreduktion unter Molsidomin bei hoher Basis-Power zeigten sich die HRV-Parameter, die für eine funktionelle parasymphatische Modulationsfähigkeit stehen (HF-Power, rMSSD und pNN50), auch im Vergleich zu Nitroglycerin erhöht. Bei niedriger Basis-Power ließen sich keine wesentlichen Differenzen erkennen (s. Abb. 12 c und d).

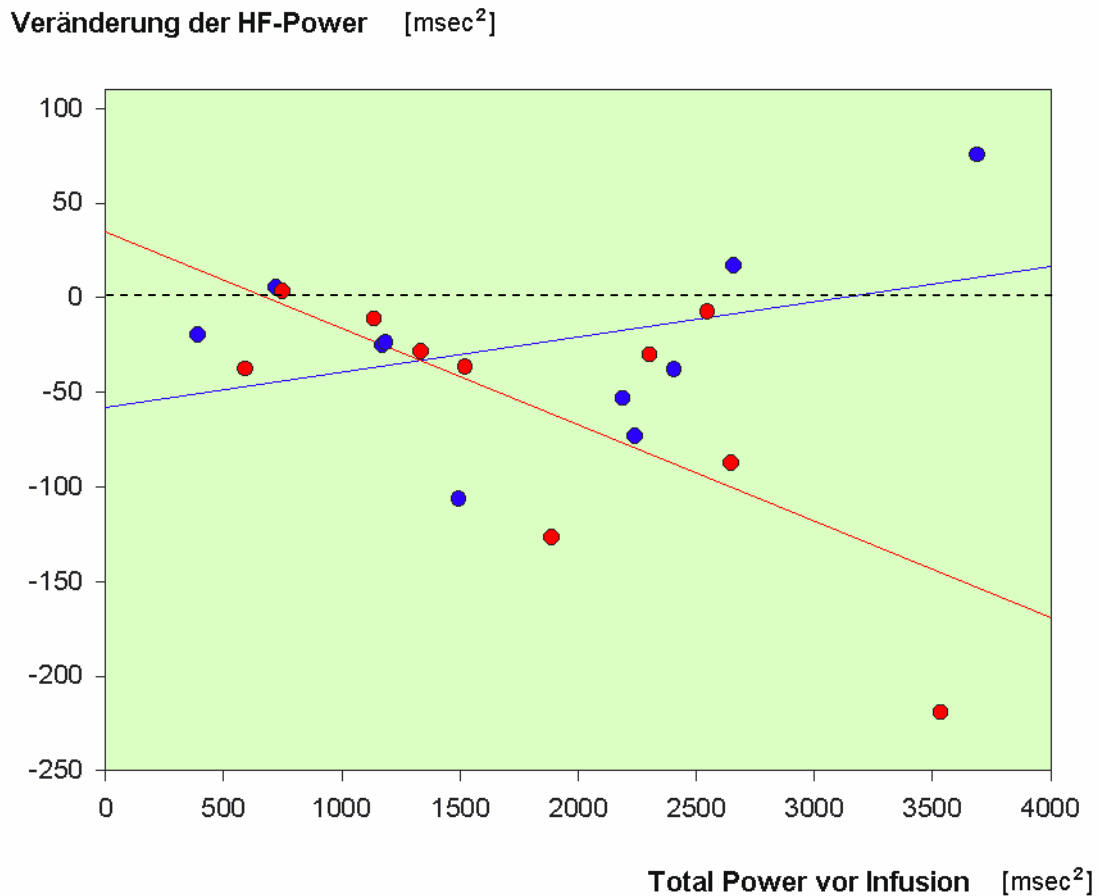


Abb. 12c : Änderung der HF Power in der 2.-4. Infusionsstunde im Vergleich zum Basiswert in Abhängigkeit von der basalen Total Power

Veränderung der rMSSD [msec]

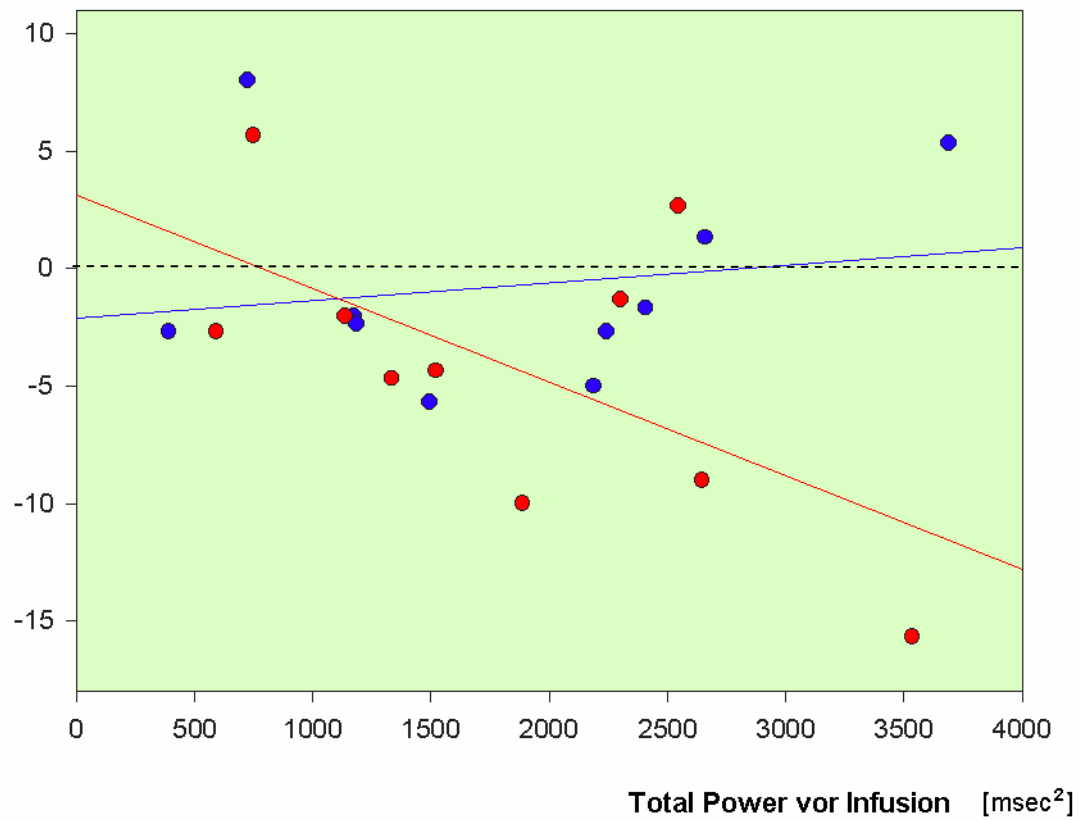


Abb. 12d : Änderung der rMSSD in der 2.-4. Infusionsstunde im Vergleich zum Basiswert in Abhängigkeit von der basalen Total Power

Die LF-Power als derjenige HRV-Parameter, der sowohl sympathisch als parasympathisch determiniert ist, zeigte sich unter Molsidomin bei höherer Basal-Power auch tendenziell erhöht und unter Nitroglycerin bei den gleichen Patienten tendenziell erniedrigt. Bei niedriger initialer Total Power ergaben sich keine Unterschiede (s. Abb. 12 e).

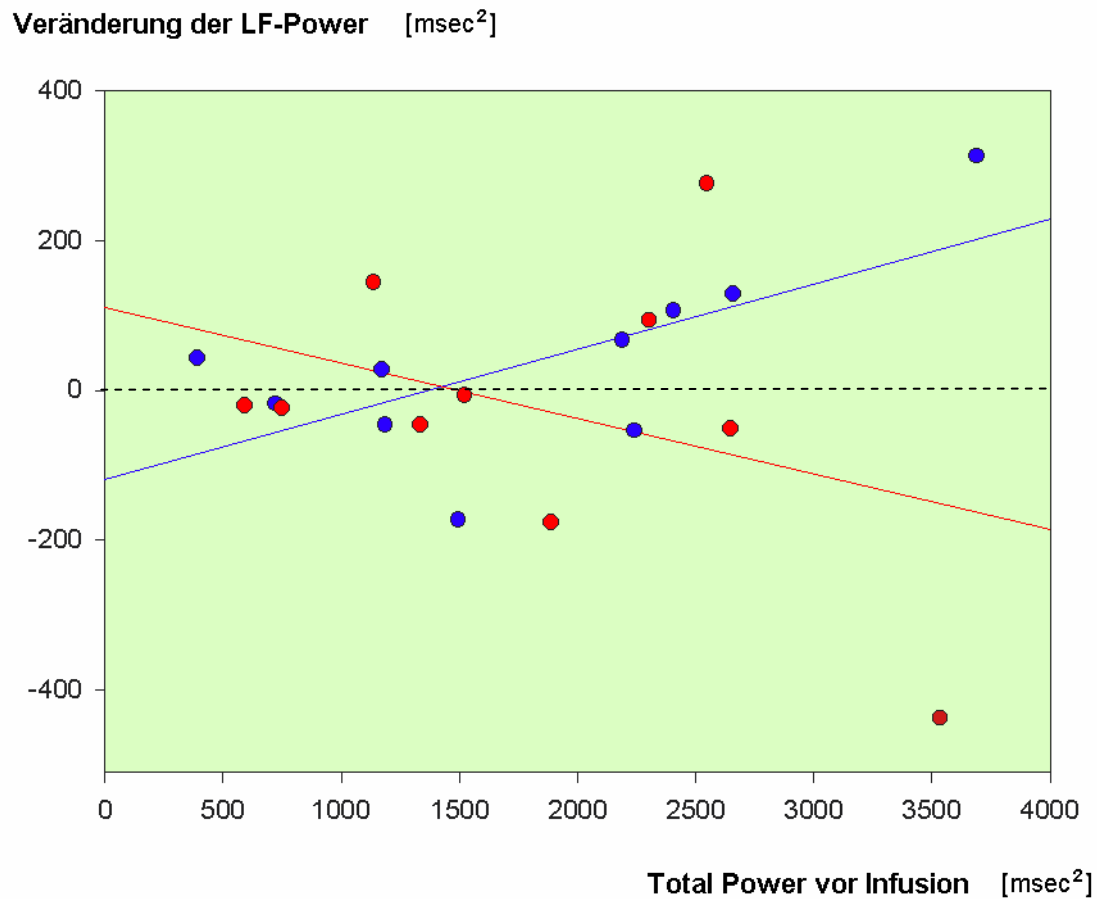


Abb. 12e : Änderung der LF Power in der 2.-4. Infusionsstunde im Vergleich zum Basiswert in Abhängigkeit von der basalen Total Power

Gegenüber den obigen, nur bei höherer Basal-Power festgestellten Substanzunterschieden waren die Plasma-Noradrenalin-Spiegel im Sinne einer neurohumoralen Gegenregulation tendenziell eher mehr erhöht, wenn die Patienten mit niedriger Basal-Power Nitroglycerin erhalten hatten. Die Streuung der gemessenen Änderungen war allerdings bei beiden Anwendungen äußerst hoch (s. Abb. 12 f).

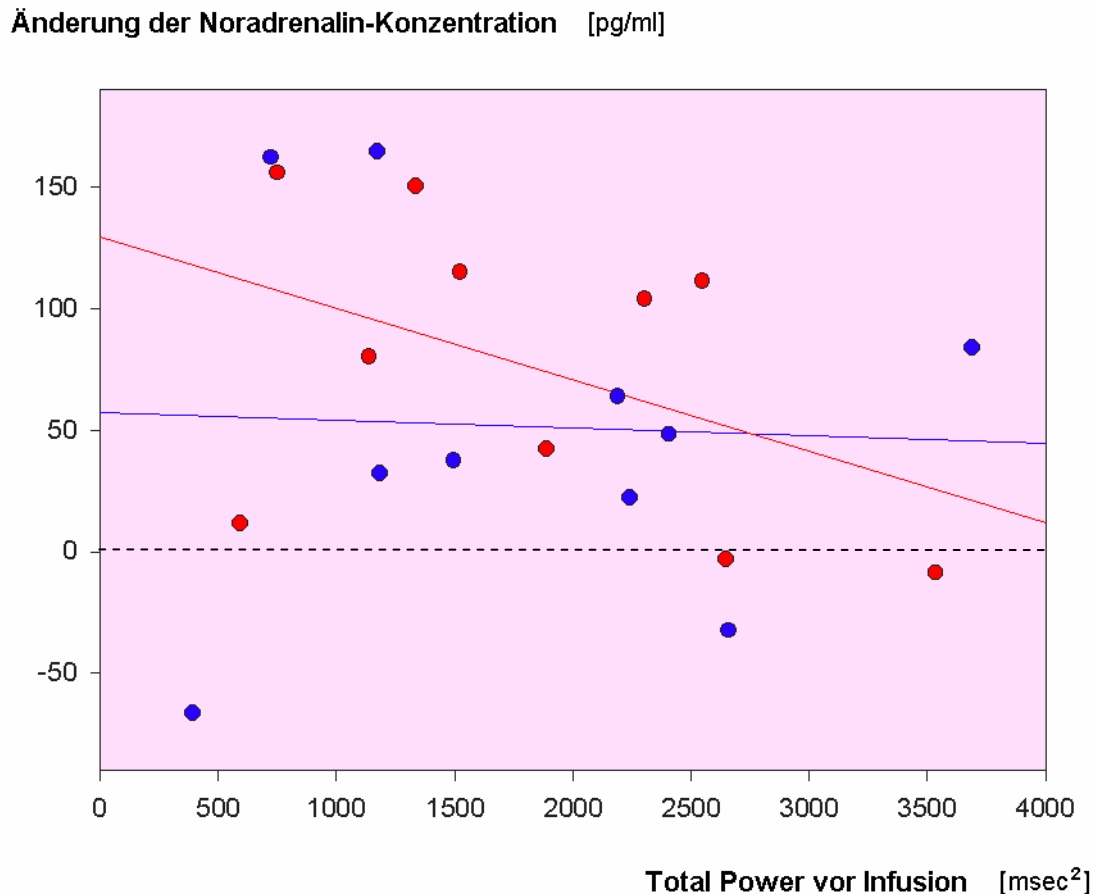


Abb. 12f : Änderung der Noradrenalin-Plasmakonzentrationen in der 2.-4. Infusionsstunde im Vergleich zum Basiswert in Abhängigkeit von der basalen Total Power

3.7. Normalisierung der Parameter nach Beendigung der Infusion

Die Messung der Hämodynamik und die Bestimmung der HRV-Parameter erfolgte jeweils bis zu 16 bzw. 20 h nach Beendigung der Infusion (s. Abb. 8, S. 35). In Übereinstimmung mit den bekannten pharmakologischen Eigenschaften beider Substanzen hat sich gezeigt, dass sich die einzelnen Parameter nach Absetzen der Nitroglycerin-Gabe im zeitlichen Verlauf schneller normalisierten als nach Molsidomin-Gabe (s. Abb. 10 a - 10 g, S. 46-52). Im

Gegensatz zu Blutdruck und Herzfrequenz zeigten die HRV-Parameter und die Katecholaminspiegel kein so eindeutiges, einheitliches Bild. Die HRV-Veränderungen gingen bei Nitroglycerin nach Beendigung der Infusion bald zurück. Im Gegensatz dazu wurden bei Molsidomin Werte, die dem Ausgangsniveau entsprechen, erst nach einigen Stunden wieder erreicht. Die Entwicklung beinhaltete hier Tendenzen, die teilweise sogar oberhalb der Ausgangswerte lagen (HF-Power und Noradrenalinspiegel, besonders bei Molsidomin gegenüber Nitroglycerin gemessen nach 8h).

4. Diskussion

4.1. Bedeutung des kardialen autonomen Nervensystems und der HRV-Analyse

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass das kardiale autonome Nervensystem nicht nur bei kardialen Erkrankungen, sondern auch bei der medikamentösen Therapie eine bedeutsame Rolle spielt und in Mitleidenschaft gezogen sein kann. So kommt dem kardialen autonomen Nervensystems in der Behandlung z.B. der Herzinsuffizienz bzw. der koronaren Herzkrankheit mit NO-Donatoren eine große Bedeutung zu.

Diese Erkenntnis hat in der letzten Zeit zu einem erhöhten Interesse an der Auswertung des autonomen Tonus' unter Zuhilfenahme der HRV geführt. Auch ist eine abnorme HRV als Manifestation der kardialen autonomen Dysfunktion bei Angina pectoris und Herzinfarkt mit verschiedenen Methoden und Techniken wiederholt beschrieben worden (*Bigger et al. 1988; Kleiger et al. 1987; Casolo et al. 1992; Wolf et al. 1978; Tsuji et al. 1996; Lombardi et al. 1992*). Hier ist die Bedeutung der HRV als unabhängiger Parameter für das Herzkreislaufisiko durch zahlreiche Publikationen belegt (*Maestri et al. 1997; Task Force 1996*). Mittels dieser nichtinvasiven Bestimmung lässt sich der sympathovagale Tonus' in Ausmaß und Balance als Wechselspiel der beiden Teilsysteme bestimmen. Die individuelle Funktionalität kann mittels HRV am Patienten experimentell durch Änderungen physiologischer Zustände wie Sitzen oder Stehen, aber auch durch pharmakologische Provokationen – wie in dieser Studie – bestimmt werden.

Trotz der häufigen Anwendung von Nitroglycerin und Molsidomin als exogene NO-Donatoren in der klinischen Routine sind die akuten Effekte auf die autonome Kontrolle des Herzens und auf die HRV in Zusammenhang mit einer kontinuierlichen Infusion noch nicht eingehend untersucht worden. Deshalb haben wir die frequenzmodulierenden Effekte dieser exogen

zugeführten NO-Donatoren mittels HRV-Analyse bei gleichzeitiger Bestimmung der Plasma-Katecholamin-Spiegel in einer kontrollierten doppelblinden Crossover-Studie untersucht.

4.2. Bedeutung des kardialen autonomen Nervensystems bei ischämischer kardialer Schädigung und bei NO-Substitution

Es hatte sich gezeigt, dass die HRV bei Patienten mit Herzinfarkt stärker supprimiert war als bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (*Casolo et al. 1992*). Die beobachteten Veränderungen während eines Myokardinfarktes waren gekennzeichnet durch eine vagale Reduktion und/oder eine sympathische Aktivierung (*Manfrini et al. 2003*). In ähnlicher Weise war mit einer sympathischen Prädominanz bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und/oder Herzinsuffizienz ein vermehrtes Auftreten maligner Arrhythmien verbunden (*Osterziel et al. 1995; Osaka et al. 1996; La Rovere et al. 1998*). Demzufolge ist es erklärlich, dass sowohl im Tierversuch als auch in der Behandlung einer Herzinsuffizienz eine vagale Stimulation vor ventrikulären Herzrhythmusstörungen schützte (*Vanoli et al. 1991; Behling et al. 2003*) und β -Blocker ebenso positive Effekte gezeigt haben (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II 1999; Du et al. 1999; Lane et al. 2003; Frenneaux 2004*).

Organische Nitrate gehören seit mehr als hundert Jahren zur Therapie der Angina pectoris und damit der koronaren Herzkrankheit. Sie bewirken eine Vasodilatation, die vor allem das venöse System und die Lungengefäße betrifft. Dadurch, dass ein Teil des Blutes in die Gefäße des Niederdrucksystems umverteilt wird (venöses Pooling), fließt weniger Blut zum Herzen (Vorlastreduktion). Dementsprechend nimmt der Füllungsdruck der Ventrikel ab, was eine Abnahme der systolischen Wandspannung der Ventrikel zur Folge hat. Gleichzeitig tritt bei der Therapie als häufigste Nebenwirkung ein Kopfschmerz auf. Desweiteren kommt es zur orthostatischen Dysregulation und Reflextachykardie infolge einer sympathischen Aktivierung. Diese Problematik ist bei der Anwendung von Nitroglycerin stärker ausgeprägt als unter Molsidomin (*Dassier et al. 1985; Kaiser et al. 1983*).

Andererseits ist es aber bemerkenswert, dass Nitroglycerin in chronischer Anwendung zu einer Unterdrückung der Baroreflexantwort, zu einer Reduktion des vagalen Tonus', zu einer sympathischen Prädominanz und zu einer Beeinträchtigung der endothelialen Vasodilatation geführt hat (*Meloni et al. 1992; Tsuchiya et al. 1996; Gori et al. 2004*). Dies könnte die negativ prognostische Bedeutung bei Patienten mit Angina pectoris, Herzinsuffizienz und Herzinfarkt, die für sich genommen schon eine verringerte HRV mit sympathischem

Übergewicht aufweisen (*Airaksinen et al. 1987; Porter et al. 1990; Wennerblom et al. 2000a; Hayano et al. 2001*), noch verstärken.

4.3. Differenzen verschiedener NO-Donatoren in der Beeinflussung des neurovegetativen Tonus

Aufgrund ihres gemeinsamen Wirkprinzips sind Molsidomin und Nitroglycerin qualitativ in gleicher Weise in der Lage, den gebildeten Endothel-derived relaxing factor (EDRF), d.h. NO zu ersetzen. Wie man weiß, existieren trotz des gemeinsamen Wirkansatzes dennoch spezifische Unterschiede. Dies betrifft vor allem die Wirkung im zeitlichen Verlauf aufgrund einer abweichenden Lipidlöslichkeit und des pharmakokinetischen Verhaltens. Tatsächlich fanden wir in der akuten Frühphase innerhalb einer Stunde der Infusion, dass die HRV unter Nitroglycerin im Gegensatz zu Molsidomin signifikant vermindert ist. Diese Diskrepanz ist aber nur teilweise auf Unterschiede in der Freisetzung von NO zurückzuführen.

Im Vergleich zu den organischen Nitraten wirkt Molsidomin stärker auf den Venentonus, die Pulmonalarteriolen und Arteriolen $<100\ \mu\text{m}$, in denen ein Mangel an Sulfhydrylgruppen vorliegt. Daneben wird noch die Thrombozytenfunktion in Richtung einer Aggregationsreduktion beeinflusst (*Arkonac et al. 1996; Bassenge E 1991; Jung et al. 2003*). Auch ist es anzunehmen, dass der Effekt der NO-Donatoren Molsidomin und Nitroglycerin sich nicht nur auf die Funktion des Endothels und die Regulation des Gefäßtonus beschränkt, sondern auch andere Kreislaufregulationen und besonders die Funktion des autonomen Nervensystems mitbeeinflusst. In der Tat sprechen die Ergebnisse unserer Untersuchung für die Annahme, dass die akut eingesetzten exogenen NO-Donatoren die Aktivität des kardialen ANS beeinflussen und die HRV reduzieren.

NO als ein potenter Modulator von Herz- und Gefäßregulationen und seine Rolle in der kardialen autonomen Steuerung werden in der letzten Zeit zunehmend diskutiert (*Danson und Paterson 2005*). Es gibt bislang aber nur vergleichsweise wenige Studien, die sich einem möglichen Einfluss von NO-Donatoren auf die HRV gewidmet haben. Trotz dieser Erkenntnisse und einer weiteren Entwicklung in der klinischen Anwendung der HRV besteht bisher eine Lücke in dem Bereich der Überwachung des kardialen autonomen Nervensystems bei der Therapie mit NO-Donatoren.

Unser Einsatz der HRV-Analyse beruht darauf, dass sie sich in den letzten Jahren zu einem wesentlichen klinischen Parameter bei Patienten mit Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Diabetes

mellitus oder mit Multiorganversagen etabliert hat. Eine pathologisch reduzierte HRV nach einem Myokardinfarkt lässt auf erhöhte Mortalitätsgefahr des Patienten schließen (*Maestri et al. 1997*). Obgleich die Verwendung der HRV-Analyse bei kardialen Erkrankungen sehr breit ist, wurde die pharmakologische Wirksamkeit von NO-Donatoren auf verschiedene HRV-Parameter und Regelkreise noch nicht ausreichend empirisch untersucht.

4.4. Pharmakokinetische Unterschiede von Molsidomin und Nitroglycerin und ihre Auswirkungen auf die HRV

Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Pharmakokinetik von Molsidomin und Nitroglycerin (*Meinertz et al. 1985*) und dank der bei dem benutzten System *Cardioscan* vorhandenen Möglichkeit, eine beliebige Zeitperiode ≥ 1 h auswählen zu können, haben wir die erste Phase (1 h) und die folgende Phase der Infusion (2-4 h) getrennt und vergleichend untersucht.

Die SDNN als Indikator für eine erhöhte Mortalität nach Myokardinfarkt (*Nolan et al. 1998*) war in der ersten Stunde im Vergleich zu Ausgangswerten nur in der Nitroglycerin-Gruppe erniedrigt ($-16 \pm 19\%$, $p=0,042$). Bei Molsidomin war die SDNN-Senkung weniger ausgeprägt ($-4 \pm 21\%$) und unter Signifikanzniveau. Im Vergleich der beiden Substanzen wurde in der ersten Stunde in der SDNN aber kein signifikanter Unterschied mehr erreicht (s. Abb. 11, S. 53).

Demgegenüber wurden die Veränderungen gegenüber der Basis bei der rMSSD, pNN50 und HF-Power unter Nitroglycerin signifikant niedriger festgestellt ($p=0,003$ bis $0,042$). Die Abnahme dieser HRV-Anteile entspricht im Wesentlichen der Abnahme des vagal vermittelten Einflusses. Daraus resultierte ein ebenso signifikant größerer Anstieg des LF/HF-Quotienten unter Nitroglycerin. Aufgrund der unterschiedlichen Pharmakokinetik und des damit verbundenen schnelleren Wirkungseintritts von Nitroglycerin ist es zu erklären, dass unter Nitroglycerin eine frühzeitig stärkere Verschiebung der sympathovagalen Balance zur sympathischen Seite erfolgt als unter Molsidomin (% zur Basis: $p=0,032$). Interessanterweise fanden auch Malliani et al. bereits 1991 bei Hunden nach Nitroglycerin-Infusion experimentell eine drastische Reduktion der RR-Varianz mit einem Abfall der HF-Power bei sympathischer Prädominanz (*Malliani et al. 1991*).

4.5. Unterschiede von Molsidomin und Nitroglycerin, die einer abweichenden Pharmakodynamik entsprechen würden

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der ersten Infusionsstunde, die mit einer abweichenden Pharmakokinetik vereinbar sind, fanden wir unter Nitroglycerin auch in der 2.-4. Infusionsstunde eine anhaltende deutliche HRV-Reduktion. Der Vergleich der beiden Substanzen ergab einen unterschiedlichen, aber qualitativ gleichgerichteten Effekt auf die HRV. Eine Abnahme im Vergleich zu Ausgangswerten z.B. in der SDNN fand bei beiden Substanzen in der ersten Phase einer Dauerinfusion statt, die Ausprägung war unter Nitroglycerin graduell höher (-24% vs. -20% bei Molsidomin). In der Frequenzdomäne, d.h. in der Total Power war das Ergebnis prinzipiell gleich (-21% bei Nitroglycerin vs. -4% bei Molsidomin, s. Tab. 3, S. 59). Hervorzuheben ist, dass Molsidomin besonders die HRV-Parameter signifikant weniger als Nitroglycerin verringerte, die für eine parasympathische Aktivität stehen. In keinem Fall fanden wir eine Zunahme der HRV.

Für uns war überraschend, dass sich ein klarer unterschiedlicher Effekt von Nitroglycerin vs. Molsidomin hinsichtlich der rMSSD, der pNN50 und der HF-Power auch in der 2.-4. Infusionsstunde zeigte. Alle drei Parameter waren bei beiden Substanzen im Vergleich zu den Ausgangswerten reduziert, unter Nitroglycerin jedoch stärker (-1 bis -16 % bei Molsidomin vs. -14 bis -33% bei Nitroglycerin). So zeigte die Messung der Herzfrequenzvariabilität – sowohl der statistischen (SDNN, rMSSD, pNN50) als auch der spektralen Parameter (TP, LF, HF) – unter Nitroglycerin nicht nur in der ersten Infusionsstunde, sondern auch in der 2.-4. Infusionsstunde eine signifikant stärkere Verminderung der HRV als Molsidomin, und dies besonders in der Kurzzeitanalyse.

Vor dem Hintergrund der bereits erwähnten günstigen klinischen Wirkungen der NO-Donatoren bei koronarer Herzkrankheit, die für sich genommen schon mit einer verringerten HRV assoziiert ist, stellt somit der Nachweis, dass Nitroglycerin als organisches Nitrat alle Parameter der HRV – im Zeitgebiet und im Frequenzgebiet und besonders die Marker der vagalen Aktivität – innerhalb einer vierstündigen Infusion verringert, das Hauptergebnis dieser Arbeit dar. Diese Effekte waren unter Molsidomin in literaturvergleichbarer Dosierung geringer ausgeprägt. Hier ist zu hervorzuheben, dass nach Myokardinfarkt gerade diese Anteile der HRV gewöhnlich unterdrückt sind, was zu einer nicht gewünschten sympathischen Prädominanz führt (Casolo et al. 1992) und mit einer erhöhten Inzidenz arrhythmischer Ereignisse assoziiert ist.

4.6. Arrhythmiehäufung bei beeinträchtigtem kardialen autonomen Nervensystem und nach Herzinfarkt

Veränderungen der sympathischen und vagalen Innervation können bekannterweise zur Entwicklung von Arrhythmien und in der Folge zum plötzlichen Herztod führen (*Olgin et al. 1998; Cao et al. 2000; Liu et al. 2003; Rubart und Zipes 2005*). Jede Änderung des neuronalen Einflusses auf das Herz kann elektrophysiologisch instabile Zustände auslösen, welche das Entstehen lebensbedrohlicher Arrhythmien begünstigt. Grundlage für die auftretende Instabilität kann z.B. eine Unterbrechung der afferenten oder efferenten neuronalen Transmission nach Myokardinfarkt sein. Hier spielen bestimmte Bereiche der sympathischen Überempfindlichkeit eine entscheidende Rolle (*Schwartz und Zipes 1999*).

Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen sind besonders in der ersten Phase des akuten Herzinfarkts häufig Ursache eines plötzlichen Herztodes. Solche schwerwiegenden Komplikationen wurden hauptsächlich dann beschrieben, wenn keine Hypotonie und kein Herzversagen auftraten. Ein Kammerflimmern entstand so in 3 bis 5% der Herzinfarktpatienten, wobei diese Komplikationen am häufigsten in den ersten 4 Stunden nach Infarkt gesehen wurden (*Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group 1995*). Hingegen ist das Auftreten von Kammerflimmern nach 24 Stunden eher selten. Dennoch ist die Mortalität gesteigert, wenn die Patienten derartige Komplikationen durchmachen (*Berger et al. 1993; Behar et al. 1990*). Daneben war Kammerflimmern auch dann mit einer gesteigerten Mortalität assoziiert, wenn Hypotension und Herzversagen auftraten. Demzufolge sollten nicht nur die Herzrhythmusstörung, sondern ebenfalls die hämodynamischen Fehlfunktionen kausal mitbehandelt werden.

Ventrikuläre Tachyarrhythmien sind zudem für die meisten Fälle von plötzlichem Herztod verantwortlich, welche auf ein akutes koronarthrombothisches Ereignis zurückzuführen sind (*Mehta et al. 1997*). Außerdem ist eine Ischämie dann mehr mit Arrhythmien belastet, wenn bereits ein Myokardinfarkt vorangegangen ist (*Furukawa et al. 1991*). Andererseits konnte tierexperimentell gezeigt werden, dass NO vor ventrikulärer Fibrillation zu schützen vermag (*Pabla und Curtis 1995*). In einer anderen Untersuchung hatte aber die Verwendung von NO-Donatoren nach Myokardinfarkt keine Veränderung der Arrhythmie-Inzidenz gezeigt (*Barnes und Coker 1995*). Hier muss berücksichtigt werden, dass die Arrhythmogenese nach akutem Koronarsyndrom in drei Phasen unterteilt werden kann (*Mehta et al. 1997*). Am gefährlichsten ist die dritte Phase (nach 90 min), in der eine irreversible Zellschädigung auftritt. Eine Reperfusion hat hier keinen Einfluss mehr auf das Ausmaß der Zellschädigung.

In der Phase der Reperfusion hatten selbst NO-Donatoren wie Nitroglycerin oder SIN-1 die Inzidenz von Herzrhythmusstörungen erhöht (*Bilinska et al. 1996*). Diese Störungen traten nicht auf, wenn SIN-1, das in Frankreich bereits im Handel ist (*Jost et al. 1998*), im Sinne eines Preconditionings bereits 5 Minuten vor dem ischämischen Zustands appliziert wurde.

4.7. Kardioprotektive Bedeutung der parasympathischen Aktivität

Eine direkte Bedeutung des Anstiegs des sympathischen und der Reduktion der vagalen Aktivität auf das Herz, insbesondere hinsichtlich des Auftretens von Herzrhythmusstörungen, wurde bereits mehrfach beschrieben (*Lown und Verrier 1976; Rabinowitz et al. 1976; Lombardi et al. 1983; Schwartz et al. 1992*). Auffälligerweise wird aber bis heute die sympathische Aktivität extensiv untersucht, dahingegen wird der parasympathischen Aktivität eine nicht so große Aufmerksamkeit entgegengebracht (*Nolan et al. 1992 und 1998; Jackson et al. 2000*).

Die Abschwächung der parasympathischen Aktivität hatte in einer Untersuchung von Manfrini (2003) ein häufigeres Auftreten pectanginöser Beschwerden zur Folge. Die Bestimmung der Reduktion der parasympathischen Anteile des kardialen ANS wurde durch die Messung und Analyse der HRV ermöglicht. Manfrini fand bei besonders gefährdeten Patienten eine pNN50 <3%. Unsere Ergebnisse müssen vor diesem Hintergrund bewertet werden (*Manfrini et al. 2003*).

4.8. Einsatz und Nutzen von organischen Nitraten bzw. NO-Donatoren

Nitrate werden in der Behandlung der instabilen Angina pectoris und bei Myokardinfarkt trotz des Fehlens eines nachgewiesenen Benefits und eindeutiger Daten über eine Reduktion der Mortalität eingesetzt (*Thadani und Opie 1994*). Trotz aller evidenten Therapieeffekte ist daneben die Rolle des Stickstoffmonoxids bis heute immer noch nicht vollständig geklärt. Man ist sich keineswegs sicher, ob und unter welchen Umständen die myokardiale Funktion verbessert oder verschlechtert wird (*Cotton et al. 2002*). In diesem Sinne hatte auch eine retrospektive Untersuchung zu einer möglichen Beziehung zwischen einer begleitenden medikamentösen Therapie und der HRV bei Patienten mit plötzlichem Herztod für die Nitrat-Gruppe kein signifikantes Ergebnis gebracht (*Cowan et al. 1993*).

Als elementarer Nachteil der Nitrattherapie wird eine sog. Reflextachykardie im Rahmen der Aktivierung neurohumoraler Systeme angesehen. Der exakte Mechanismus für die Reflextachykardie ist jedoch bislang nicht vollständig geklärt worden (*Imhof et al. 1980; McGregor 1983; Parker et al. 1991; Abrams J 1992*). Dabei stellt die Herzfrequenz für sich einen starken Prädiktor von Mortalität bei Angina pectoris und bei koronarer Herzkrankheit dar (*Habib G 2001; Reunanen et al. 2000; Singh 2004; Abrams und Frishman 2003*). So gesehen ist eine mitbeeinflusste Modulation der Herzfrequenz aufgrund der parenteralen Therapie mit Nitraten bzw. Molsidomin bei diesen Patienten von großer Wichtigkeit. In diesem Sinne wirkt sich eine reflektorische oder medikamenten-induzierte Tachykardie bei Patienten mit Angina pectoris doppelt ungünstig aus: Zum einen steigt der myokardiale Sauerstoffverbrauch frequenzbedingt an, zum anderen vermindert sich das Sauerstoffangebot, weil die Diastole (Koronardurchblutung) relativ zur Dauer des gesamten Kontraktionszyklus verkürzt wird. Die positiven hämodynamischen bzw. analgetischen Wirkungen von Nitroglycerin können hierdurch vermindert werden (*Tamargo Menendez und Delpon 1997*).

Dementsprechend haben zwei große kontrollierte Studien keine bedeutende Verringerung der Sterblichkeit gezeigt (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico 1994; ISIS-4 Collaborative group 1995*). Hier muss allerdings beachtet werden, dass die untersuchten Patienten in der GISSI-3-Studie nach einer intravenösen Gabe von Nitroglycerin über 24 h im Weiteren eine kontinuierliche transdermale Gabe über 6 Wochen erhalten hatten. In der ISIS-4-Studie wurde die 5-Wochen-Mortalität von oralem Isosorbidmononitrat ermittelt. 54% aller Patienten hatten allerdings auch hier initial Nitroglycerin intravenös erhalten. Deshalb müssen die Ergebnisse unter Vorbehalt gesehen werden und sie eröffnen verschiedene Interpretationen. In Hinsicht auf die Frühmortalität nach Herzinfarkt hatte eine Metaanalyse von 7 randomisierten Studien für den akuten Einsatz von intravenösem Nitroglycerin eine signifikante Mortalitätssenkung ergeben (12% vs. 20,5%, $p < 0,001$) (*NN 1999*). Der größte Effekt hatte sich nach einer Woche gezeigt, wenn der Blutdruck um 10-15% gesenkt wurde. Zu einem ähnlichem Ergebnis waren auch Yusuf et al. (1988) gekommen (*Yusuf et al. 1988*).

Auch in einer Studie zur Bewertung von Molsidomin (48 h intravenös und 12 Tage peroral) hatten 39% der Herzinfarkt-Patienten initial Nitroglycerin intravenös erhalten. Auch hier konnte nach 35 Tagen kein nennenswerter Benefit für Molsidomin gesehen werden (*European Study of Prevention of Infarction with molsidomine (ESPRIM) Group 1994*). In einer anderen Studie hingegen wurde bei 303 Patienten gegenüber Placebo eine 45%ige Senkung der Krankenhausmortalität (n.s.) festgestellt (*Beaufils et al. 1988*).

Obwohl die Modulation des kardialen autonomen Nervensystems bei kardialen Erkrankungen prognostisch relevant ist, sind dennoch die Kenntnisse über den Einfluss von NO bzw. seiner Donatoren auf das ANS sehr bescheiden (*Chowdhary et al. 2000*). Trotz des möglichen Zusammenhangs einer Arrhythmie neigung mit einer reduzierten HRV sind bis zum jetzigen Zeitpunkt die Effekte von Molsidomin auf die HRV nicht untersucht worden.

Vor dem Hintergrund, dass einerseits ein Überlebensvorteil durch den initialen Einsatz von NO-Donatoren wahrscheinlich, aber letztendlich nicht nachgewiesen ist, andererseits es nicht vertretbar ist, den Patienten aus Gründen eines Erkenntnisgewinns Nitropräparate vorzuenthalten, haben wir die unterschiedlichen akuten Auswirkungen der NO-Donatoren Molsidomin und Nitroglycerin auf die einzelnen Bereiche des kardialen autonomen Nervensystems innerhalb der ersten 4 h der Therapie, in denen die Arrhythmiegefahr am größten ist (*Kowey et al. 1995*), vergleichend untersucht. Um die zu erwartende reflektorische Antwort darüber hinaus noch besser beurteilen zu können, haben wir zusätzlich die Plasma-Katecholamin-Spiegel bestimmt.

4.9. Herzfrequenzanstieg als prognostisch ungünstiger Faktor

In unserer Untersuchung ergab sich innerhalb der ersten Stunde der Infusion bei Nitroglycerin ein signifikanter Herzfrequenzanstieg, während sich die Herzfrequenz unter Molsidomin nur minimal änderte. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass eine Reflextachykardie unter Molsidomin von einigen Autoren nur bei höherer Dosierung beobachtet wurde (*Bassenge E 1982*). Dieser chronotrope Effekt unter Nitroglycerin könnte auch einer direkten Wirkung ohne Beteiligung des ANS zugeschrieben werden (*Hogan et al. 1999a*).

Die Ergebnisse aus der ersten Stunde zeigten, dass neurohumorale Gegenregulationen bei intravenöser Gabe von Molsidomin und Nitroglycerin nicht nur durch Plasma-Katecholamin-Spiegel sowie durch Blutdruck- und Herzfrequenz-Veränderungen zu erkennen waren, sondern dass auch noch weitere differente Steuerungen der Herzfrequenz am Wirkungsort mittels HRV-Analyse sichtbar wurden. Die kurzzeitige akute Untersuchung zeigte bei Patienten mit milder Hypertonie, dass es bei einer vergleichbaren Dosis von 2mg/h Nitroglycerin und Molsidomin bei Nitroglycerin parallel zur HRV-Minderung rascher zu einer Änderung der hämodynamischen Parameter kommt. In klinischer Hinsicht sind diese unterschiedlichen neurohumoralen Gegenregulationsmechanismen (Reflextachykardie nach

Blutdruckabfall) besonders zu Anfang der Infusion bei Angina pectoris von enormer Bedeutung (*Lombardi F 1999; Adamson et al. 2004*).

Die Blutdruckregulation erfolgt über neurale und humorale Kontrollsysteme. Entsprechend dem Abfall des Blutdrucks und entsprechend dem Anstieg der Herzfrequenz in beiden Gruppen (Nitroglycerin > Molsidomin) stiegen auch die Plasmaspiegel von Noradrenalin und Adrenalin während des Therapieverlaufs in beiden Gruppen an. Die Katecholamin-Spiegel waren in der Nitroglycerin-Gruppe während der Infusionsstunden 2-4 mehr als unter Molsidomin und im Gegensatz zu Molsidomin signifikant angestiegen ($p_{\text{Noradrenalin}}=0,010$ bzw. $p_{\text{Adrenalin}}=0,004$). Interessanterweise konnten wir bei der Betrachtung des Blutdrucks im Verlauf besonders unter Nitroglycerin einen relativ stabilen niedrigen systolischen Blutdruck beobachten (s. Abb. 10a, S. 46).

4.10. Bewertung der hämodynamischen Parameter im Präparatevergleich

Unter Nitroglycerin wurden in der hämodynamischen Untersuchung die Ergebnisse von Curfman et al. (1983) im Wesentlichen bestätigt (*Curfman et al. 1983*). Es wurde der systolische Blutdruck stärker gesenkt als der diastolische (*Babalís et al. 1982*). Im Präparatevergleich zeigte sich in der ersten Infusionsstunde aufgrund spezifischer pharmakokinetischer Eigenschaften erwartungsgemäß eine stärkere Hypotension (*Chevalier und Lancelin 1991*) und eine stärkere Tachykardie (*Dassier et al. 1985*) bei Nitroglycerin-Anwendung. Damit zeigte sich eine sofortige kardiale Reflexantwort des autonomen Nervensystems nach intravenöser Nitroglycerin-Gabe (*Chevalier und Lancelin 1991*), die mit einer deutlichen HRV-Reduktion verbunden war. Damit kann festgehalten werden, dass Nitroglycerin sich nicht nur durch einen rascheren Wirkungseintritt auszeichnet, sondern auch zu einer rascheren und stärkeren HRV-Reduktion führt.

4.11. Katecholamin-Plasmakonzentrationen als Indikator von sympathischer Aktivität und als prognostischer Marker

Das Herz wird wie andere Organe sympathisch innerviert und kann aus dem Blutstrom rasch Noradrenalin extrahieren. Daneben konnte tierexperimentell gezeigt werden, dass das Herz selbst in der Lage ist, an den sympathischen Nervenendigungen ca. 90% des vorhandenen Noradrenalins zu synthetisieren. Auf dieser Basis kann angenommen werden, dass das Herz als endokrine Drüse in der Lage ist, durch die Freisetzung von Noradrenalin die erforderliche

Kreislauffunktion in Anpassung an die sich verändernden metabolischen Erfordernisse aufrechtzuerhalten. So gelangt in Folge der sympathischen Aktivität Noradrenalin aus den Nervenendigungen in den allgemeinen Blutkreislauf (Spillover) und verändert die Konzentration im Plasma. Damit kann die Noradrenalin Konzentrationsänderung als grober Marker der vorherrschenden sympathischen Aktivität herangezogen werden.

Weil zudem die arterielle Noradrenalin Konzentration bei Herzversagen deutlich ansteigt, können zirkulierende Katecholamine für eine gewisse Zeit eine besondere Rolle in der Aufrechterhaltung kontraktile Funktionen spielen. Dennoch ist eine solche Unterstützung mit zunehmenden Herzversagen und ansteigender Abhängigkeit von der sympathischen Aktivität immer weniger suffizient. Je mehr sich die kardialen Noradrenalin Speicher entleert haben, desto mehr entwickelt sich ein relatives Defizit sympathischer Funktionen, was wiederum die kontraktile Funktion beeinträchtigt (*Braunwald 1981*). Demzufolge existieren Hinweise, dass eine inverse Korrelation zwischen der venösen Plasma-Noradrenalin Konzentration und der Prognose bei Herzinsuffizienz besteht (*Cohn et al. 1984; Francis et al. 1990; Vantrimport et al. 1998*). Auch waren die Noradrenalin Spiegel dann besonders hoch, wenn ventrikuläre Herzrhythmusstörungen auftraten (*Meredith et al. 1991a*).

Ein Anstieg von Noradrenalin und im geringen Ausmaß auch von Adrenalin kann als Marker der neuroendokrinen Aktivierung angesehen werden. Der Plasma-Noradrenalin Spiegel kann damit als Maß für die Aktivierung des peripheren sympathischen Nervensystems herangezogen werden. Hierbei ist die Noradrenalin Konzentration schon bei leichter Herzinsuffizienz erhöht (*Benedict 1996*) und korreliert eng mit der mittels Mikroneurographie gemessenen Sympathikusaktivität (*Kienzle et al. 1992*). In den verschiedensten Studien hat sich die Noradrenalin Konzentration im Plasma als unabhängiger prognostischer Wert der Herzinsuffizienz herausgestellt (*Francis et al. 1984; Rector et al. 1987*). Dies ist der Fall, obwohl der Mechanismus der Aktivierung des Noradrenalins nicht eindeutig geklärt und viele gleichzeitig zu beobachtende Veränderungen beschrieben worden sind. Sowohl durch den reduzierten Abbau von Katecholaminen in der Peripherie (*Hasking et al. 1986*), durch eine erhöhte Produktion im Nebennierenmark (*Mann und Cooper 1989*) als auch durch einen stetigen Abtransport des Noradrenalins aus dem synaptischen Spalt (Spillover) kommt es zu erhöhten Plasmakonzentrationen.

Bemerkenswerterweise konnten aber Kingwell et al. (1994) keine direkte Korrelation zwischen einer erniedrigten LF-Power und einem erhöhten kardialen Noradrenalin-Spillover finden (*Kingwell et al. 1994*). Ähnliches galt auch für den Zusammenhang von sympathischer

Aktivierung, ausgedrückt in einem Herzfrequenzanstieg, in erhöhten Katecholamin-Plasmaspiegeln und in den HRV-Parametern, die für eine hauptsächlich sympathisch vermittelte Modulation stehen (*Galinier et al. 2000*).

Ob auch die AdrenalinKonzentration bei schwerer Herzinsuffizienz erhöht ist, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Die CONSENSUS-Studie (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) (*Swedberg et al. 1990*) fand erhöhte Adrenalinwerte bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA IV und konnte diesen Werten auch eine schwache prognostische Bedeutung zuschreiben. Die NoradrenalinKonzentration im Plasma stellt aber den entscheidenden Wert bei Patienten mit Herzinsuffizienz dar. Dies legt die Vermutung nahe, daß die erhöhten Katecholaminspiegel den verbindenden Faktor darstellen, indem sie eine Frequenzerhöhung und eine Reduktion der Herzfrequenzvariabilität bewirken. Hierzu ist die LF-Power nur bedingt geeignet, da sie ebenfalls stark parasympathisch beeinflusst wird (*Kleiger et al. 1987 und 1991*).

Erwähnt werden muss auch noch, dass bei Patienten mit stabiler Angina pectoris auf der Basis der Katecholaminplasmaspiegeln im Gegensatz zu den HRV-Daten keine prognostische Aussage möglich war (*Forslund et al. (2002)*). Dies betraf ebenfalls die sympathovagale Balance (LF/HF). Hier war allerdings der prognostische Wert dann wieder gegeben, wenn schwerer kranke Patienten mit varianter Angina betroffen waren (*Tsuchiya et al. 1996*).

Wie bereits vor der Durchführung der Studie bekannt war, führt Nitroglycerin einerseits zu einer deutlichen Zunahme der adrenergen Aktivität (gemessen am Anstieg des Plasmaadrenalins und Noradrenalins), andererseits zu einer Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (gemessen am Anstieg der Plasma-Reninaktivität und des Plasma-Aldosterons) (*Muiesan et al. 1992*). Eine vergleichende Untersuchung von Noradrenalin und Adrenalin im Plasma nach intravenöser Gabe von Molsidomin und Nitroglycerin wurde – wie auch eine vergleichende HRV-Untersuchung – aber bis jetzt nicht durchgeführt. Wir konnten in dieser Hinsicht mit unserer Untersuchung einen unterschiedlichen Einfluss von Molsidomin und Nitroglycerin bei Patienten ohne Infarkt auf die HRV sowie die Katecholaminplasmaspiegel aufzeigen. Unsere Ergebnisse weisen auf eine fortschreitende Abnahme der parasympathischen Aktivität innerhalb der ersten 4h der Infusion hin, wobei die sympathische Modulation, gemessen an der Höhe der Katecholaminspiegel, einen nicht immer kontinuierlichen und signifikanten Anstieg zeigte. Während dies unter Nitroglycerin vornehmlich in den ersten 2 h der Infusion der Fall war (*Ma und Long JP 1991b*), zeigte sich unter Molsidomin ein später einsetzender und milderer

Noradrenalin-Anstieg. Auch legen es einige Studien nahe, dass organische Nitrate zu einer relativen Zunahme des sympathischen Einflusses führen, die mit einer parallelen Abnahme an parasympathischer Aktivität einhergeht (Zanzinger et al. 1998 und 1999; Gori et al. 2002).

4.12. Bewertung der festgestellten Differenzen zwischen Molsidomin und Nitroglycerin, die nicht einer abweichenden Pharmakokinetik zuzurechnen sind

Hervorzuheben ist, dass die Blutdrucksenkung bei Nitroglycerin im Präparatevergleich auch in dem Bereich, in dem die verzögerte spezifische Biotransformation von Molsidomin keine wesentliche Rolle mehr spielt (2.-4. Infusionsstunde), immer noch ausgeprägter war (systolisch 15 vs. 10%, $p=0,022$). Gleichzeitig war auch die reflektorische Herzfrequenzsteigerung mit 11% gegenüber 6% im Trend ausgeprägter ($p=0,1$). Hinsichtlich der HRV-Veränderungen ist aufgrund der Ergebnisse der Studie festzuhalten, dass sich die HRV bei beiden Wirkstoffen in Bezug auf die Ausgangswerte in ähnlicher Weise entwickelt hat. Besonders die SDNN als genereller Parameter zeigte in beiden Anwendungen eine deutliche Suppression. Signifikante Unterschiede in der Anwendung Molsidomin vs. Nitroglycerin fanden sich allerdings in den Parametern rMSSD, pNN50 und HF-Power (s. Tab. 2 und 3, S. 55 und 57). Alle drei Parameter, die für eine parasympathische Aktivität stehen, wurden in dem Molsidomin-Behandlungsarm höher gefunden ($p=0,015-0,034$). Demzufolge war der sympathovagale Balance mit $p=0,043$ unter Nitroglycerin mehr zur sympathischen Gewichtung verschoben.

Was die Noradrenalin Spiegel angeht, so wurden zwischen den Wirkstoffen insgesamt, d.h. für den Zeitraum der 2.-4. Infusionsstunde, keine signifikanten Unterschiede gesehen, wenngleich die Spiegel zu Beginn der Therapie unter Nitroglycerin tendenziell höher und zu Ende der Infusion unter Molsidomin höher gemessen wurden. Demgegenüber war die Adrenalin Konzentration im Plasma unter Nitroglycerin vs. Molsidomin in Bezug auf Ausgangswerte generell erhöht ($p=0,035$).

Molsidomin mit nicht-enzymatischer NO-Freisetzung und langsameren Wirkungseintritt führte damit trotz des für beide Substanzen anzunehmenden gemeinsamen Wirkprinzips (Chowdhary und Townend 1999) zu einer deutlich geringeren HRV Reduktion, insbesondere im Hochfrequenzbereich der Spektralanalyse. Die gemessenen HRV Änderungen unter Molsidomin und Nitroglycerin dürften als Ausdruck einer Nettobilanz zwischen Sympathikus- und Parasympathikus-Aktivität am Endorgan von Bedeutung sein. In dieser Hinsicht

existieren tierexperimentelle Befunde, dass NO eine gewichtige Rolle in der Modulation der kardialen autonomen Kontrolle spielt. Kürzlich veröffentlichte Daten zu humanen Daten zeigten in diesem Zusammenhang, dass eine chronische Gabe von Nitroglycerin bei Patienten mit Herzinsuffizienz kein Ansteigen der parasympathischen Aktivität bewirkt (*Buch et al. 2004*). Andere Untersuchungen berichten von einer Suppression der vagal determinierten Parameter unter Nitroglycerin, und zwar sowohl bei chronischer (*Gori et al. 2002*) als auch bei akuter Anwendung (*Müller et al. 1996; Satoh et al. 1999*). Von wieder anderen Autoren wird berichtet, dass NO auf der Ebene des autonomen Nervensystems eine Inhibition des zentralen sympathischen Outflows bewirkt, welche durch die Baroreflexfunktion moduliert wird (*Schwarz et al. 1995; Owlya et al. 1997*).

4.13. Effekte von NO-Donatoren auf die sympathisch bzw. parasympathisch vermittelte Modulation

Frühere Studien mit pharmakologischen Interventionen zeigten bei Hunden und bei Menschen, dass die Hochfrequenzbestandteile (0,15-0,5 Hz) der physiologischen Pulsvariationen hauptsächlich durch das parasympathische Nervensystem bestimmt werden, während die Bestandteile der niedrigfrequenten Anteile (0,05-0,15 Hz) sowohl durch sympathische als auch durch parasympathische Einflüsse moduliert werden (*Pagani et al. 1993; Malik und Camm 1993; Casadei et al. 1995; Ando et al. 1997*).

Hierdurch bedingt existieren in der Literatur zum Teil widersprüchliche Angaben zur Zuordnung der verschiedenen Frequenzbereiche auf die Anteile des autonomen Tonus'. Dieses betrifft vor allen Dingen die Beeinflussung des LF-Bereiches. In der vorliegenden Untersuchung konnten wir zwischen der Noradrenalkonzentration und der LF-Power demzufolge auch keine engen Zusammenhänge feststellen. Im Gruppenvergleich war allerdings mit dem stärkeren Anstieg der Katecholamine unter Nitroglycerin gleichzeitig ein stärkerer Anstieg des LF/HF-Quotienten verbunden. Demzufolge scheint eine Verschiebung der sympathovagalen Balance mit einer Steigerung der Katecholaminkonzentration verbunden zu sein.

Interessanterweise wurde in einer Studie von Wennerblom et al. (1998) unter einem Nitrat weder ein Anstieg noch eine Reduktion der HRV gezeigt. Demhingegen wurde unter einem β -Blocker eine relative Reduktion der sympathischen bei gleichzeitigem Anstieg der parasympathischen Komponente festgestellt (*Wennerblom et al. 1998*). In anderen

Untersuchungen wurde diese Konstellation mit einem verbesserten Outcome in Verbindung gebracht (*Lampert et al. 2003; Carpeggiani et al. 2005*).

Bekanntermaßen können β -Blocker die parasympathische Aktivität augmentieren und ein sympathisches Übergewicht verringern. Dies ist mit einer Mortalitätssenkung verbunden. (*Teo et al. 1993; Kennedy et al. 1994; Boutitie et al. 1999*). In Anbetracht unserer Ergebnisse, die unter Nitroglycerin auf eine Beeinträchtigung besonders parasympathischer Anteile schließen lassen, und des bevorzugten Einsatzes von Nitroglycerin bei Angina pectoris und akutem Koronarsyndrom ist es nicht überraschend, dass ein mortalitätssenkender Effekt von Nitraten – insbesondere bei Langzeitanwendung – nicht gefunden wurde (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico 1994; ISIS-4 Collaborative group 1995*).

Pharmakologisch wurde der Einfluss von Nitroglycerin, Diltiazem und Metoprolol in oraler Applikation mittels Herzfrequenzvariabilität untersucht, um einen individuellen Arzneimittel Effekt auf das kardiale autonome Nervensystem zu bestimmen und dies klinisch auszunutzen (*Müller et al. 1996; Satoh et al. 1999*). Zu Molsidomin bzw. SIN-1, welche NO nicht-enzymatisch freisetzen, bestehen bislang keinerlei Informationen über den Einfluss auf das kardiale autonome Nervensystem mittels HRV-Registrierung.

Auch in der vorliegenden Untersuchung wurde die HRV bei Nitroglycerin-Anwendung global niedriger gefunden (SDNN und Total Power). Der Unterschied liegt zwar nur auf dem Niveau einer 10%igen Irrtumswahrscheinlichkeit ($p=0,1$) und ist nach den methodischen Vorgaben nicht signifikant, zeigt jedoch einen deutlichen Trend. Dass gegenüber der Erwartung der LF-Power-Bereich unter Molsidomin höher als unter Nitroglycerin festgestellt wurde, kann mit der dualen Wirkung (vorwiegend sympathisch, aber auch parasympathisch vermittelt) erklärt werden. (*Akselrod 1995; Notarius und Floras 2001*).

Demgegenüber besteht darüber Konsens, dass die HF-Komponente fast vollständig durch das parasympathische System vermittelt wird (*Saul et al. 1984; Pomeranz et al. 1985; Pagani et al. 1986; Malliani et al. 1991*). Auch die Zeit-Domänen-Parameter, die überwiegend die vagale Aktivität reflektieren (*Ewing et al. 1984; Bigger et al. 1989*), verhielten sich ähnlich wie die HF-Power. Der Grund der relativ gesteigerten sympathischen Aktivierung (Anstieg des LF/HF-Quotienten) unter Nitroglycerin könnte der sein, dass unter Nitroglycerin der parasympathische Einfluss stärker als unter Molsidomin unterdrückt wird.

Anhaltspunkte dafür, dass das kardiale autonome Nervensystem eine relevante Rolle im Sinne eine Gegenregulation spielen könnte, z.B. durch eine schnelle Abnahme eines vagalen Tonus begleitet von einer Zunahme der sympathischen Aktivität, findet man sehr früh in der Literatur (*Federici et al. 1980*). Damit sind Ergebnisse vereinbar, die gezeigt haben, dass die parasympathisch vermittelte Modulation frühzeitiger und viel schneller erfolgt als die sympathisch vermittelte (*Pagani et al. 1988; Munakata et al. 1999*).

In diesem Sinne führt eine Abnahme des vagalen Tonus' auch zu einer relativen Zunahme der sympathischen Aktivität, was sich auch in einem Frequenzanstieg manifestiert. Die offenkundige Reduktion der hochfrequenten Komponenten HF-Power, rMSSD und pNN50, die als Marker der tonischen kardialen Vagusaktivität angesehen werden, lassen sich auch mit den experimentellen Ergebnissen von *Federici et al. (1980)* vereinbaren und begründen. Sie konnten schon durch schnell intravenös verabreichtes Nitroglyzerin in Tierversuchen eine rapide und kurze Hemmung des vagalen Tonus' induzieren, welche dann eine ReflEXTACHYKARDIE zur Folge hatte (*Federici et al. 1980*).

Die Wirkung bestimmter NO-Donatoren könnte somit die parasympathische Aktivität nach Herzinfarkt noch weiter verschlechtern und im Gefolge die Prognose negativ beeinflussen. Im Gegensatz zu Nitroglycerin liegen über der Wirkung von Molsidomin bzw. SIN-1 auf das autonome Nervensystem bisher keine Informationen vor. Auch hinsichtlich einer möglichen Mortalitätssenkung gibt es keine zuverlässigen Daten. Lediglich zwei Studien liegen vor: eine große Studie, in der die Patienten sowohl in der Molsidomin- als auch in der Kontrollgruppe teilweise akut mit Nitroglycerin anbehandelt waren (*European Study of Prevention of Infarction with molsidomine (ESPRIM) Group 1994*), und eine sehr kleine Studie mit 45 Patienten, die eine 33%ige, aber insignifikante Mortalitätsenkung unter Molsidomin ergeben hatte (*Beaufils et al. 1988*). Somit steht der Nachweis eines direkten Einflusses von Molsidomin bzw. Nitroglycerin auf die autonome Funktion des Endorgans sowie einer indirekten Wirkung auf das autonome Nervensystem immer noch aus. Beides ist klinisch relevant, jedoch noch immer unklar.

4.14. Verschiebung des sympathovagalen Gleichgewichts vor dem Literaturhintergrund

Die verringerte HRV – unter Nitroglycerin mehr als unter Molsidomin unter der vorgegebenen intravenösen Dosierung und dem vorgegebenen Zeitintervall – reflektiert eine Verschiebung der sympathovagalen Balance in Richtung Sympathikus mit einem entsprechenden Abfall

des Vagotonus. Es ist denkbar, dass für den frühzeitigen Herzfrequenzanstieg v.a. unter Nitroglycerin nicht allein eine allgemeine sympathoadrenerge Reaktion, sondern auch eine Abnahme des vagalen Tonus' auftritt, die zu einer relativen Zunahme der sympathischen Aktivität, d.h. zu einem LF/HF-Anstieg führt, was ebenfalls in einem Frequenzanstieg zum Ausdruck kommt. Die offenkundige Reduktion der hochfrequenten Komponenten HF-Power, rMSSD und pNN50 sind mit den experimentellen Ergebnissen von Federici et al (1980) gut vereinbar. Wie bereits oben genannt konnten sie durch schnell intravenös verabreichtes Nitroglycerin tierexperimentell eine rapide und kurze Hemmung des vagalen Tonus' induzieren, welche dann eine Reflextachykardie zur Folge hatte (*Federici et al. 1980*).

Während Nitroglycerin in der Langzeit-Anwendung als transdermales therapeutisches System (Pflaster) bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht zu einer bedeutenden Zunahme der HRV im vagalen Bereich geführt hatte (*Buch et al. 2004*), haben andere Untersuchungen gezeigt, dass exogen zugeführtes und endogen gebildetes NO die vagale Herzmodulation sogar vergrößern kann (*Chowdhary et al. 2000 und 2002*). Hingegen spricht die Tatsache, dass wir während der Infusion eine Reduktion der HF-Power, der rMSSD sowie der pNN50, die grundsätzlich die parasympathische Genese der Modulation widerspiegeln, feststellen konnten, für eine vermutlich arzneistoffspezifische Unterdrückung der parasympathischen Modulation (*Task Force 1996; Stein und Kleiger 1999*).

Der Mangel an basaler parasympathischer Hemmung könnte bei einer erhöhten sympathischen Aktivität in der Pathogenese von Herzrhythmusstörungen eine bedeutsame Rolle spielen (*Azevedo und Parker 1999*). Auch hatten die Patienten mit unkomplizierter Angina pectoris, die verstarben, eine reduzierte HRV. Wennerbloom et al. (2000) fanden bei diesen Patienten eine Verringerung der vagalen Aktivität bei normaler LF-Power (*Wennerblom et al. 2000b*).

Wegen uneinheitlicher Methoden und apparativer Ausstattung sowie wenig standardisierter Untersuchungsbedingungen und abweichender Patientenkollektive ist es durchaus erklärlich, dass es zu keinen einheitlichen Ergebnissen gekommen ist. Außerdem scheint eine parasympathische Aktivierung generell erstens vom Ausgangszustand des ANS und zweitens von der NO-Dosierung selbst abhängig zu sein (*Chowdhary et al. 2002*). Einige Studien legen es hingegen nahe, dass organische Nitrate zu einer relativen Zunahme der sympathischen Aktivität führen, die mit einer parallelen Abnahme an parasympathischer Aktivität verbunden ist (*Zanzinger et al. 1998 und 1999; Gori et al. 2004; Ma und Long 1993*). Somit sind die nun festgestellten Ergebnisse sicherlich einer spezifischen Pharmakodynamik zuzuschreiben.

Die festgestellten Differenzen werfen auch die Frage auf, ob die unterschiedlichen Effekte auf die HRV zumindest zum Teil durch die abweichende Biotransformation von NO aus Nitroglycerin bzw. Molsidomin erklärbar sein könnten (abweichende Kinetik und Freisetzung von NO) (*Spreux-Varoquaux O et al. 1995*). Beide Substanzen unterscheiden sich auch deutlich in der Toleranzenwicklung, was im Zusammenhang mit einem verminderten Effekt von Molsidomin auf parasymphathische Anteile der HRV stehen könnte. Experimentelle und klinische Studien liefern in dieser Hinsicht Hinweise, dass das ANS eine bedeutende Rolle in der Toleranzenwicklung spielt (*Gori et al. 2002*).

4.15. Mögliche abweichende Effekte von Nitroglycerin vs. Molsidomin auf die Endorgane

Die Ergebnisse unserer Untersuchung bestätigen generell die Rolle des exogen zugeführten NOs in der Regulation der kardiovaskulären autonomen Kontrolle und deuten auf eine Beteiligung des kardialen autonomen Nervensystems im Rahmen einer Therapie mit NO-Donatoren hin (*Chowdhary und Townend 1999; Chowdhary et al. 2000; Danson und Paterson 2005*).

Wenngleich die NO-Donatoren Nitroglycerin und Molsidomin grundsätzlich ein ähnliches Wirkprofil bei Angina pectoris haben (*Große-Heitmeyer 1994*), so zeigen sie doch quantitative Differenzen hinsichtlich des Effekts auf das HRV-Profil. Aus klinischen und prognostischen Gründen kann es wichtig sein, wie die oft akut eingesetzten Therapeutika Molsidomin und Nitroglycerin sich auf die einzelnen Komponenten der HRV auswirken.

4.16. Übergreifende Bedeutung der HRV zur Risikostratifizierung

Das Ausmaß der HRV wird bekannterweise als prognostischer Marker bei einer Vielzahl von Erkrankungen und Zustandserfassungen angesehen, z.B. in der Pränataldiagnostik, der Kardiologie, der Diabetologie, der Endokrinologie, der Neurologie, der Sportmedizin und in der Schlafmedizin (*Esperer 1992; Levy und Schwarz 1994; Nolan et al. 1998; Narkiewicz und Somers 1999*). Die Herzfrequenzvariabilität kann aber auch durch zahlreiche Medikamente pharmakologisch beeinflusst werden, so dass spezifische Auswirkungen auf das Herz über die Messung der Herzfrequenzvariabilität qualifiziert und quantifiziert werden können (*van Ravenswaaij-Arts et al. 1993*). Mit Hilfe der HRV-Analyse ergeben sich somit

zusätzliche Auskünfte auf funktioneller Ebene über eine mögliche Störung der reflektorischen (phasischen) sympathischen oder parasympathischen Aktivität am Herzen.

Während die hämodynamischen Effekte von Molsidomin bzw. SIN-1 im Vergleich zu Nitroglycerin schon Gegenstand von Untersuchungen waren (*Seifart et al. 1985; Arkonac et al. 1996*), liegen Kenntnisse dieser Substanzen zu Effekten auf die HRV bisher nicht vor. Die Änderung der zeitlichen Fluktuationen zwischen den einzelnen Herzschlägen während einer Infusion von Molsidomin bzw Nitroglycerin weisen auf eine aktive Beeinflussung der Aktivität des Sinusknotens durch verschiedene kardiovaskuläre Kontrollmechanismen hin. Durch charakteristische quantitativ messbare Veränderungen, insbesondere der HF-Power, der rMSSD und der pNN50 als Marker der tonischen kardialen Vagusaktivität, lassen sich aktuelle Aussagen zum spezifischen Einfluss der Substanzen herleiten.

Aus der Zusammenstellung der Ergebnisse unserer Untersuchungen lässt sich sagen, dass sowohl Nitroglycerin als auch Molsidomin während einer intravenösen 4-Stunden-Gabe einen Einfluss auf das kardiale autonome Nervensystem ausüben. Beide Substanzen verursachen eine Abnahme der HRV vorwiegend in den parasympathisch determinierten Parametern (*Goldberger et al. 2006*), wobei dies unter Nitroglycerin signifikant stärker als unter Molsidomin zu beobachten war. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte es sein, dass Nitroglycerin als lipophile Substanz schnell Zellenmembranen passiert (*Ma et al. 1994; Ashina et al. 2000*). Tierversuche weisen demzufolge auf einen direkten Effekt von Nitroglycerin auf das Zentralnervensystem hin (*Ma und Long 1992; Ma et al. 2003*).

4.17. Bewertung der HRV-Veränderungen im Kontext literaturbekannter Befunde

Unsere Erkenntnisse bei akuter intravenöser Gabe von Nitroglycerin stimmen im Großen und Ganzen mit den Ergebnissen von Müller et al. (1996), Cloarec-Blanchard et al. (1997) und Nomura et al. (2004) überein (*Müller et al. 1996; Cloarec-Blanchard et al. 1997; Nomura et al. 2004*). Wir fanden weiter bei Molsidomin wegen des verzögerten Wirkungseintritts einen etwas später einsetzenden Frequenzanstieg, der im Vergleich zu Nitroglycerin milder ausgeprägt war (s. Abb. 10 b, S. 47). Während die NO vermittelte Wirkung unter intravenöser Gabe von Nitroglycerin praktisch sofort eintritt, wird der maximale Effekt auf verschiedene Gefäßabschnitte bei Molsidomin erst nach 30 bis 60 Minuten und ohne SH-Gruppenbeteiligung beobachtet (*Himbert et al. 1992*).

Die schnellere und stärkere reflektorische Antwort nach Nitroglycerin-Gabe könnte in Zusammenhang mit einer substanzspezifischen Eigenschaft innerhalb der Gruppe der NO-Donatoren stehen. Die NO-Freisetzung aus organischen Nitraten ist ein metabolischer Prozess, der die Beteiligung bestimmter Kofaktoren erfordert und wahrscheinlich die Funktion des kardialen ANS in diesen Prozess miteinbezieht. Molsidomin bzw. sein aktiver Metabolit SIN-1 setzen in wäßriger Lösung spontan NO frei, steigern die cGMP-Synthese im glattmuskulären Gewebe und sind darüber hinaus in der Lage, die "zellfreie", aus Gefäßmuskeln isolierte Guanylatcyclase zu aktivieren (*Arnold et al. 1977; Böhme et al. 1984; Feelisch und Noack 1987*). Das kardiale ANS scheint bei Sydnominen in diesen Prozess aber nicht so stark wie bei Nitroglycerin involviert zu sein. Wir konnten dies so in der vorliegenden Crossover-Studie mit Molsidomin und Nitroglycerin in äquivalenter Dosierung im Effekt auf die Herzfrequenz und die HRV zeigen.

Hier wiesen die entsprechenden HRV-Variablen bei der stündlichen Messung unter Nitroglycerin in Ruhe eine stärkere und abrupter eintretende Reduktion als unter Molsidomin auf. Besonders ausgeprägt war dieser Unterschied in den Parametern der kurzfristigen Schlag-zu-Schlag-Variabilität, die für eine parasympathisch vermittelte Modulation stehen (rMSSD, pNN50, HF-Power). Zu betonen ist, dass wir keinerlei Hinweise auf eine Steigerung des Parasympathikotonus fanden, weder unter Nitroglycerin noch unter Molsidomin. Dieser Effekt war sowohl in der ersten Infusionstunde als auch in den folgenden drei Infusionsstunden feststellbar. Damit können die festgestellten Effekte nicht allein auf eine langsame Biotransformation zu SIN-1 und eine verzögerte Freisetzung von NO unter Molsidomin zurückgeführt werden. Die Unterschiede im zweiten Abschnitt der Infusion müssen spezifischen Substanzeigenschaften zugeschrieben werden.

In der Erholungsphase, d.h. nach der Absetzen der Infusion fanden wir bei Nitroglycerin eine früher einsetzende Normalisierung der HRV-Parameter. Dies steht im Einklang mit früheren vergleichenden Ergebnissen, die unter Molsidomin einerseits über einen langsameren Wirkungseintritt und andererseits über eine länger anhaltende Wirkung berichtet haben (*Dassier et al. 1985; Chevalier und Lancelin 1991; Djonlagic et al. 1994*).

4.18. Spezifische neurohumorale Auswirkungen

Seit Langem ist bekannt, dass Nitroglycerin zu einer neurohumoralen Reaktion führt, was mit einer Vasodilatation induzierten Katecholamin- und Reninfreisetzung verbunden ist (*Colucci et al. 1981*). Der Grund und der Mechanismus der Katecholamin-Erhöhung sowie deren

Bedeutung werden in verschiedenen Arbeitskreisen kontrovers diskutiert und sind noch nicht eindeutig geklärt. Die Höhe der Noradrenalin-Konzentration wird dennoch zur Prognose bei Herzinsuffizienz benutzt, auch nach einer medikamentösen Behandlung (*Cohn et al. 1984; Cohn 1995*). Damit gibt uns die Bestimmung der Plasma-Katecholaminspiegel im Gegensatz zur HRV-Analyse Aufschluss über die sympathische Aktivität insgesamt (*Chang et al. 1994*).

Die sympathikotone Aktivität des Nitroglycerins beruht hier auf einer zentralen wie peripheren nervösen Stimulation sowie zum Teil auf einer in-vitro nachgewiesenen Katecholaminfreisetzung im Myokard (*Ma et al. 1994*). In einer Untersuchung von *Satoh et al. (1999)* konnte auch gezeigt werden, dass bei gesunden Probanden unter Kurzzeit-Nitroglycerin nicht nur die bekannten Effekte auf Blutdruck und Herzfrequenz auftraten, sondern auch ein Anstieg der Plasmaspiegel von Noradrenalin und Adrenalin. Daneben zeigte sich in der HRV-Analyse, dass Nitroglycerin Veränderungen harmonischer Bestandteile im Sinne eines Anstieg der Sympathikus und eines Abfall der Parasympathikus repräsentierenden Aktivitäten zeigte (*Satoh et al. 1999*). Aufgrund der regional unterschiedlichen Regulation der Sympathikusaktivität kann jedoch von der Konzentration der Plasmakatecholamine nicht zweifelsfrei auf die Sympathikusaktivität des kardialen ANS des Herzens geschlossen werden (*Haass und Richardt 1999*). Aus diesem Grunde haben wir die neurohumoralen Veränderungen parallel zur HRV-Analyse mit der Bestimmung der freigesetzten Katecholamine vorgenommen. Bei beiden Substanzen konnte eine systemische Wirkung nachgewiesen werden.

Die rasche Zunahme der Katecholaminspiegel in der ersten Infusionsstunde bei Nitroglycerin im Gegensatz zu Molsidomin (s. Abb. 11, S. 54) kann, wie bereits gesagt, durch die verzögerte Biotransformation von Molsidomin erklärt werden. Aber auch in der 2.-4. Infusionsstunde waren die Katecholamine unter Molsidomin geringer als unter Nitroglycerin (s. Tab. 2 und 3, S. 55 und 57). Während die Signifikanzniveaus im Vergleich zu den Ausgangswerten in Bezug auf Noradrenalin unterschiedlich waren ($p_{\text{Nitroglycerin}} < p_{\text{Molsidomin}}$), konnte aber im direkten Vergleich der Veränderungen über die ausgewählten 3 h keine Signifikanz zwischen Molsidomin und Nitroglycerin mehr festgestellt werden. Aus der Abb. 10f (s. S. 51) ist zu schließen, dass bei Molsidomin mit zunehmender Infusionsdauer die Noradrenalin-Spiegel zunehmen und sie in der 4. Stunde sogar die der Nitroglycerin-Anwendungen graduell übersteigen.

Dies ist vereinbar mit dem vergleichsweise zu Nitroglycerin länger anhaltenden Effekt bei Molsidomin (s. Abb. 9 a vs. 9 b, S. 44 und 45). Dieser progressiv gegenläufige Effekt war bei Adrenalin im Plasma nicht festzustellen. Hier fanden wir einen kontinuierlichen Anstieg, der

sich signifikant unterschied. Bei Molsidomin betrug er bezogen auf die 3-Stunden-Mittelwerte 6% und bei Nitroglycerin 53%.

4.19. Aussagekraft der veränderten Katecholaminspiegel vor dem Hintergrund der festgestellten HRV-Befunde

Es ist bereits bekannt, dass Nitroglycerin nach transdermaler Nitroglycerin-Applikation sowohl zu einer deutlichen Zunahme der adrenergen Aktivität (gemessen am Anstieg des Plasmaadrenalins und Noradrenalins) als auch zu einer Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (gemessen am Anstieg der Plasmareninaktivität und des Plasmaaldosterons) führt (*Muiesan et al. 1992*). Unter oraler Molsidomin-Gabe waren diese Effekte demgegenüber nur gering ausgeprägt (*Bacher et al. 1983*).

Für die höheren Katecholaminspiegel unter Nitroglycerin könnte teilweise eine erhöhte Synthese von Noradrenalin verantwortlich sein (*Ma und Long 1991a*). Unger et al. (1994) fanden bei einer vergleichenden Untersuchung zwischen Molsidomin und Isosorbitdinitrat im Gegensatz zu Nitraten übereinstimmend mit unseren Ergebnissen keine signifikante Zunahme der Katecholamine unter Molsidomin. Sie führten dies auf eine mögliche direkte Wirkung von Molsidomin auf die Stimulation der cyclischen Guanylatcyclase und auf unterschiedliche Biotransformationswege zurück (*Unger et al. 1994*).

Adrenalin und Noradrenalin erwiesen sich aber im zeitlichen Verlauf als sehr variable Parameter, so dass zu den gemessenen HRV-Ergebnissen keine klare Korrelation festgestellt werden konnte. Eine Erklärung hierfür könnte in den verschiedenen Kombinationen der vagalen und sympathischen Aktivierung liegen, die für unterschiedliche Individuen charakteristisch sind. Die fehlende Korrelation könnte ebenfalls darauf zurückzuführen sein, dass unsere Messungen am liegenden Patienten stattgefunden haben. So fanden auch Tygesen et al. (2001) bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Liegen keine Korrelation von LF-Power und kardialen Noradrenalin-Spillover. Im Gegensatz hierzu fanden die Autoren eine Korrelation zwischen beiden Parametern bei stehenden Patienten (*Tygesen et al. 2001*). Insofern war es nicht unbedingt überraschend, dass in der vorliegenden Untersuchung zwischen der Noradrenalkonzentration und der LF-Power bzw. der LF/HF-Power keine Korrelationen festgestellt werden konnten.

Unser Ergebnis, dass zwischen den HRV-Parametern und den Plasmakatecholaminen keine enge Beziehung bestehen dürfte, wird auch durch eine Untersuchung von Forslund et. al.

(2002) unterstützt, die bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt einen unterschiedlichen prognostischen Wert von HRV und Katecholaminspiegeln fanden (*Forslund et al. 2002*). Auch ist bekannt, dass die Bestimmung der Plasma-Katecholaminkonzentration nur eine unselektive Größe darstellt, die nicht notwendigerweise mit der sympathischen oder parasympathischen Aktivität in einem bestimmten Organ korreliert (*Anderson et al. 1987; Meredith et al. 1991b; Vissing et al. 1994*).

Dennoch konnten wir mit unserer Untersuchung auch bei Patienten ohne Herzinfarkt und ohne Herzinsuffizienz den Einfluss von Molsidomin bzw. Nitroglycerin auf die Katecholamin-Plasmaspiegel aufzeigen. Parallel zu unseren Ergebnissen aus der HRV-Analyse, die auf eine fortschreitende Abnahme der parasympathischen Aktivität hinweisen, fanden wir ebenfalls Einflüsse auf die sympathische Modulation. Hier zeigte sich gemessen an der Höhe des Katecholaminspiegels im Plasma ein Anstieg, der jedoch nicht immer kontinuierlich war (*Ma und Long 1991b*).

4.20 Reflektorische Sympathikusaktivierung bei gleichzeitiger Reduzierung der vagalen Kontrolle auf der Basis der HRV-Analyse

Die Ergebnisse klinischer Studien zum Effekt von Nitroglycerin auf die autonome Reflexantwort beruhen meistens auf Messungen von systemischen Katecholamin-Konzentrationen. Nitroglycerin führte hier einerseits zu einer deutlichen Zunahme der adrenergen Aktivität und andererseits zu einer Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (*Muiesan et al. 1992*). In dieser Hinsicht gelang es uns mit Hilfe der Bestimmung der freigesetzten Katecholamine eine systematische Wirkung nicht nur nach Nitroglycerin, sondern auch nach Molsidomin-Gabe zu quantifizieren. Spezifische Einflüsse auf die vegetative Homöostase konnten differenziert herausgearbeitet werden.

Es ist aber zu beachten, dass die Plasma-Katecholaminkonzentration nur eine relativ unselektive Größe darstellt, die nicht notwendigerweise mit der sympathischen Aktivität zu einem bestimmten Organ korreliert (*Anderson et al. 1987; Meredith et al. 1991b; Vissing et al. 1994*). Demgegenüber liefern unsere Ergebnisse der HRV Analyse deutliche Hinweise auf einen Verlust der vagalen Kontrolle der Herzfrequenz durch NO-Donatoren in dem von uns gewählten Beobachtungsraum, und zwar wesentlich stärker unter Nitroglycerin als unter Molsidomin. Die rasche Zunahme der Katecholaminspiegel nach Applikationsbeginn von Nitroglycerin und später auch von Molsidomin spricht für eine mögliche systemische sympathoadrenerge Beteiligung im Rahmen einer Kompensation.

Mehrere Studien haben zeigen können, dass ein chronisches Herzversagen mit einem Anstieg von sympathischer und einem Abfall von parasympathischer Aktivität verbunden ist (*Porter et al. 1990; Binkley et al. 1991*). Deshalb ist es von großer Bedeutung zu wissen, welchen Einfluss die akute Medikation von NO-Donatoren auf die kardiale autonome Funktion bei solchen Patienten ausübt. Unsere Studie unterstützt die Annahme, dass exogene NO-Donatoren in der Lage sind, sowohl einen direkten Einfluss am Sinusknoten selbst auszuüben (*Musialek et al. 1997*) als auch über einen Einfluss auf die Aktivität des autonomen Nervensystems am Endorgan Effekte zu erzielen (*Buch et al. 2004*). Diese Effekte einer sublingualen Nitroglycerin-Gabe auf die HRV waren in einer vorangegangenen Untersuchung zudem abhängig vom Ausgangs-HRV-Niveau (*Stankus und Alonderis 2001*).

4.21. Einfluss des Ausgangs-HRV-Niveaus auf substanzspezifische Veränderungen von Hämodynamik, HRV und Plasmakatecholamine

Wie bereits Stankus und Alonderis (2001) beschrieben haben, waren die HRV-Minderungen unter Nitroglycerin dann ausgeprägter, wenn die Ausgangswerte höher gemessen wurden (s. Abb. 12 a–f, S. 58-63). Im Gegensatz dazu zeigten sich die Herzfrequenzänderungen selbst weniger stark von der Basis-HRV beeinflusst (*Stankus und Alonderis 2001*). Unsere Untersuchung stimmte mit diesen Ergebnissen im Grundsatz überein. Anders stellte sich das Ergebnis allerdings dar, wenn Molsidomin zum Einsatz kam. Hier war die Herzfrequenz dann vergleichsweise weniger angestiegen bzw. stellte sich unwesentlich verändert dar, wenn die Total Power als Indikator einer globalen Funktionsfähigkeit vor Infusion weniger beeinträchtigt war. Die HRV-Veränderungen waren in diesem Fall unter Molsidomin weniger gravierend, hingegen waren sie unter Nitroglycerin vor allem in den Parametern, die für eine parasympathische Aktivität stehen, stärker supprimiert. Diese unterschiedlichen Effekte konnten allerdings bei niedriger Basis-HRV nicht gefunden werden.

Anderes galt für die Noradrenalin-Plasmaspiegel. Hier waren die Veränderungen im Sinne einer vermehrten Freisetzung unter Nitroglycerin bei Patienten dann mehr verändert, wenn die Basis-HRV vermindert war. Bei Molsidomin zeigten sich die Noradrenalinmesswerte insgesamt nicht von der Basis-HRV abhängig verändert. Es darf allerdings nicht übersehen werden, dass eine erhebliche interindividuelle Streuung vorlag. Das festgestellte Ergebnis würde dann dafür sprechen, dass bei Nitroglycerin und niedriger autonomer Aktivität eher eine humorale Gegenregulation und bei Molsidomin und hoher autonomer Aktivität eher eine neuronale Modulation erfolgt. Weiterhin zeigt sich die neuronale Regulation unter Molsidomin

gerade bei den Patienten weniger stark unterdrückt als unter Nitroglycerin, wenn die Patienten noch über eine höhere Basis-HRV, d.h. über ein noch funktionsfähiges autonomes Nervensystem verfügten.

Vor dem Hintergrund, dass eine retrospektive Untersuchung zu einer möglichen Beziehung zwischen einer begleitenden Nitrat-Therapie bezüglich der HRV bei Patienten mit plötzlichem Tod kein signifikantes Ergebnis gebracht hatte (*Cowan et al. 1993*), ist es möglich, dass unterschiedliche Subgruppen von Patienten von der einen Therapie mehr profitieren als von der anderen. Aufgrund unserer Ergebnisse ist es nicht ausgeschlossen, dass eine Subgruppenanalyse zu weiterführenden Differenzierungen führen würde.

4.22. Mechanismen zur Erklärung

Die Ergebnisse haben die Frage aufgeworfen, ob und inwieweit NO-Donatoren für sich genommen die kardiale autonome Dysfunktion nach Herzinfarkt verbessern oder vielleicht sogar verschlechtern können. Hiermit verbunden gilt es nach Mechanismen zu suchen, die für die unterschiedlichen HRV-Veränderungen verantwortlich sein könnten.

Die Wirkungen von NO-Donatoren auf die Sinusknotenfrequenz sind am isolierten Vorhofpräparat biphasisch. Bei niedriger Konzentration von Stickstoffmonoxid steigt die Herzfrequenz, hingegen bei hohen Konzentrationen nimmt sie ab (*Ahlner et al. 1991*). Dieser Effekt beruht zum Teil auf einem Einfluss auf den Schrittmacherkanal I_f über die lösliche Guanylatcyclyase bzw. cGMP (*Musialek et al. 1997; Hu et al. 1997*).

Die unterschiedlichen Effekte auf die HRV sind wahrscheinlich auch als Folge eines unterschiedlichen Metabolismus und der Wirksamkeit der jeweiligen Reaktanden und deren Wirkdauer anzusehen. Beide Präparate unterscheiden sich nämlich weniger in ihrer Wirkstärke (Hämodynamik), sondern mehr durch ihre Wirkdauer und Toleranzentwicklung als Folge eines unterschiedlichen Metabolismus und der Wirksamkeit der jeweiligen Metaboliten (*Abrams 1987; Silber 1990; Yousif et al. 1991*).

Die rasche Zunahme der Katecholaminspiegel nach Applikationsbeginn von Nitroglycerin und später auch bei Molsidomin spricht für eine mögliche systemische sympathikotone Beteiligung in den Kompensationsmechanismen. Mehrere Studien haben in diesem Zusammenhang zeigen können, dass ein chronisches Herzversagen mit einem Anstieg von

sympathischer und einem Abfall von parasympathischer Aktivität verbunden ist (*Porter et al. 1990; Binkley et al. 1991*).

Bei der therapeutischen Verwendung der Nitrate bei Angina pectoris ist NO zwar als aktiv wirksamer Mediator anzusehen, unterschiedliche Möglichkeiten der biochemischen Freisetzung von NO bergen aber auch verschiedene pharmakologische Aktivitäten in sich und stehen wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Beeinflussung des kardialen autonomen Nervensystems. Die Schritte und Art der NO-Freisetzung variieren – wie bereits beschrieben – von Substanz zu Substanz. So setzt z.B. Molsidomin NO aus dem wirksamen Metaboliten SIN-1 über eine radikalische Abspaltung frei (*Schrammel et al. 1998*) (s. Abb. 3b, S. 20). Die organischen Nitrate wie Nitroglycerin brauchen hingegen sulfhydrylgruppenhaltige Verbindungen in der Zelle, um NO freisetzen zu können. Ab dem Schritt der NO-Freisetzung wirken Nitrate und endothel-freigesetztes dann NO identisch (s. Abb. 3a, S. 19).

Zur berücksichtigen ist allerdings, dass die NO-Generierung bei Molsidomin formal über einen oxidativen Prozess und bei Nitroglycerin über einen reduktiven Prozess verläuft. Dies führt zu einer Verschiebung des Redoxgleichgewichts des Substrats (*Dröge 2002; Markovic et al. 2005*). In diesem Zusammenhang werden den reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) signalgebende Funktionen auf zellulärer Ebene zugeschrieben (*Kojda und Harrison 1999*). Peroxynitrit führt außerdem zu einer Koronardilatation. Daneben werden reaktive Sauerstoffspezies für eine generelle und dauerhafte Zellschädigung verantwortlich gemacht (*Villa et al. 1994*). In diesem Zusammenhang wird es aber von Bedeutung sein, dass unter Nitroglycerin reduktive Reserven verbraucht werden und somit in jedem Fall ein höherer oxidativer Stress resultiert (*Kopff et al. 2004*). Diese unterschiedlichen biochemischen NO-Generierungen bergen damit auch verschiedene pharmakologische Aktivitäten in sich, die in Zusammenhang mit einer Beeinflussung des kardialen autonomen Nervensystems stehen dürften.

Die hierbei entstehenden reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) sind bioaktive Moleküle, die über ein oder mehrere freie Elektronen verfügen. Eine übermäßige Produktion, die die endogene antioxidative Kapazität übersteigt, führt zu einer deletären Oxidation biologisch wichtiger Substanzen und wird als oxidativer Stress bezeichnet. Als Quellen von ROS kommen im Organismus verschiedene Stoffwechselprozesse wie die mitochondriale Phosphorylierung (*Chance et al. 1979; Shigenaga et al. 1994*), der Abbau von Xenobiotika und Autoimmunprozesse in Frage (*Shackelford et al. 2000*). Daneben entstehen ROS aber u.a. auch durch enzymatische Reaktionen wie der Xanthin-Oxidase, der NADH/NADPH-

Oxidase und der Myeloperoxidase (*Gori und Parker 2002*). In der Pathogenese der Atherosklerose sind diese ROS von zentraler Bedeutung. Wird das Endothel durch sie akut oder chronisch geschädigt und in seiner Funktion beeinträchtigt, fördert dies Vasokonstriktion, Thrombozytenaktivierung und Koagulation. Von besonderer Bedeutung ist hier die reduzierte Produktion und Bioaktivität von NO sowie eine vermehrte Freisetzung vasokonstringierender Substanzen wie Endothelin, Angiotensin und Thromboxan.

Auch dem Funktionszustand des Gefäßendothels wird eine grundlegende Bedeutung in der Modulierung des vaskulären Tonus' zugeschrieben. Hier tragen NO und Prostacyclin auf der vasodilatatorischen Seite sowie Thromboxan, Endothelin und Superoxidanionen auf der vasokonstriktorischen Seite zur Balance bzw. Imbalance des Gefäßtonus' bei (*Tanaka et al. 2004*). Erhöhte Thromboxan-Konzentrationen können somit als Komponente, die zu einer verstärkten arteriellen Vasokonstriktion führt, angenommen werden. In relativer Hinsicht bestehen hier evidente Unterschiede zwischen Molsidomin und Nitroglycerin, so dass auch hiermit unterschiedliche hämodynamische Wirkungen besonders bei chronischer Anwendung erklärt werden können.

Die Toleranzentwicklung unter Nitroglycerin könnte auch mit dem antiaggregatorischen Effekt assoziiert sein und deshalb eine besondere Bedeutung in der Behandlung akuter Koronarsyndrome besitzen. Hier ist zu nennen, dass Peroxynititionen in der Lage sind, die Prostacyclin-Synthase zu inhibieren (*Bachschmid et al. 2005*).

Unter der Vorstellung, dass NO im Konzert mit Prostacyclin eine funktionelle Einheit bildet (*Tanaka et al. 2004*), könnte auch die unterschiedliche Auswirkung von Molsidomin und Nitroglycerin auf die prothrombotische Aktivität wichtig sein. Ob das Ungleichgewicht von Thromboxan und Prostacyclin und gleichzeitiger Vagusinaktivität bei unterschiedlichen NO-Danatoren ähnlich bedeutsam ist wie bei Cyclooxygenase-2-Hemmern (*Wacker et al. 2006*), kann derzeit nur spekuliert werden.

4.23. Limitationen

Die Ergebnisse dieser als Pilotstudie zu bewertenden Untersuchung basieren auf einer kleinen Patientenzahl und sind nicht auf einen harten Endpunkt ausgerichtet. Es wurden nicht die Plasmakonzentration der Medikation bzw. von NO und die Konzentrationen von Thromboxan oder Prostacyclin gemessen. Wir gingen aufgrund der Literaturangaben von einer Dosisäquivalenz von Molsidomin und Nitroglycerin (jeweils 2 mg/h) aus. Außerdem

beschränkt sich die Aussage der Studie auf die ersten 4h der Applikation. Eine Extrapolation darüber hinaus ist aufgrund der vorliegenden Daten nicht möglich. Welche tatsächliche Auswirkung beide Substanzen auf die HRV bei einer langfristigen Anwendung haben, muss durch weitere Studien untersucht werden.

Die Studie ist als zweiarmige Studie angelegt, um Unterschiede zu erkennen, die auf die jeweils eingesetzte Substanz im Vergleich zurückgeführt werden können. Eine Bewertung in Beziehung zu Ausgangswerten ist nur bedingt möglich, da auf einen dritten Placeboarm verzichtet wurde (*Joannides et al. 2005*). Unsere Ergebnisse dürfen außerdem nur unter dem Aspekt einer vorhandenen Variabilität in der Medikamentenwirkung (Pharmakokinetik und Pharmakodynamik) gedeutet werden.

Methodisch wäre sicherlich auch eine Verbesserung noch dadurch zu erreichen, wenn ergänzend spezifischere Darstellungen gefunden würden, mit denen sympathische und parasympathische Modulationen parallel und getrennt zu registrieren sind (*Zhong et al. 2004*).

4.24. Stellenwert der HRV-Analyse und der Katecholaminspiegelbestimmung

Nitroglycerin und Molsidomin lösen wegen ihres unmittelbaren bzw. verzögert eintretenden Wirkungseintritts eine unterschiedliche neurovegetative Antwort aus, was bislang noch nicht objektiviert werden konnte. Diese spezifischen Effekte von NO-Donatoren sollten bei der Therapie von Patienten mit Angina pectoris sowie mit akutem Koronarsyndrom in Zukunft mitberücksichtigt werden. Die HRV-Analyse könnte damit zumindest als hämodynamischer Surrogat-Parameter Verwendung finden (*Routledge et al. 2002*). Um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Medikamenten bei einzelnen Patienten präziser vorherzusagen zu können, sollte die HRV sowohl in der pharmazeutischen Forschung als auch bei der individuellen Verschreibung eines Medikamentes Anwendung finden.

Der Vorteil der HRV gegenüber einer alleinigen Messung von Blutdruck und Puls liegt vor allem darin, dass man neben der mittleren Herzfrequenz noch differenzierende Informationen sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht erhalten kann. Somit können wir auf diesem Wege „versteckte“ Inhalte der autonomen kardialen Modulation entschlüsseln, die in Form von RR-Variationen der mittleren Herzfrequenz vorhanden sind und bisher nur wenig Beachtung fanden.

Vor dem Hintergrund, dass eine Unterdrückung der Baroreflexantwort, eine Reduktion des vagalen Tonus, eine sympathischen Prädominanz oder eine Beeinträchtigung der endothelialen Vasodilatation bei Patienten mit Angina pectoris, Herzinsuffizienz oder Herzinfarkt, die für sich genommen schon eine verringerte HRV mit sympathischem Übergewicht aufweisen (*Airaksinen et al. 1987; Porter et al. 1990; Wennerblom et al. 2000a; Hayano et al. 2001*), negativ prognostische Bedeutung besitzen (*Meloni et al. 1992; Tsuchiya et al. 1996; Gori et al. 2002; Gori et al. 2004*), könnte die Analyse der HRV zur Risikostratifizierung beitragen und in der Verlaufskontrolle der Arzneimitteltherapie wichtige Hinweise liefern (*Weber et al. 1999*).

Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HRV) könnte unter Infusion von Nitroglycerin oder Molsidomin unterschiedliche substanzspezifische Niveaus der Aktivitäten des kardialen autonomen Nervensystems entdecken lassen und somit wahrscheinlich auch prädiktive Zeichen für ein gutes oder schlechtes Ansprechen der Therapie liefern. Die Ergebnisse einer akuten Anwendung von Molsidomin bzw. Nitroglycerin lassen sich aber nicht zwangsläufig auf Langzeitanwendungen übertragen. Hier sind gesonderte Langzeit-Studien erforderlich.

Über alles gesehen zeigt die Studie, dass die HRV-Analyse als Instrument zum Therapiemonitoring und Risikovermeidung benutzt werden kann. Eine verringerte Herzfrequenzvariabilität ist ein Zeichen für die Instabilität des autonomen Nervensystems, die Herzfrequenz zu kontrollieren. Damit ist die Herzfrequenzvariabilitätsanalyse geeignet, besonders gefährdete Patienten zu erkennen.

4.25. Perspektiven

Ventrikuläre Arrhythmien treten typischerweise in den ersten Minuten bis Stunden nach einem akuten Herzinfarkt auf und stellen einen bedeutenden Grund für eine erhöhte Mortalität dar (*Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group 1995*). Hier kann es als sicher gelten, dass bei schwerer koronarer Herzkrankheit und nach Myokardinfarkt stumme ischämische Episoden, maligne ventrikuläre Arrhythmien und plötzlicher Herztod miteinander korrelieren. Daher kann eine parallel zur antiischämischen Therapie durchgeführte Holter-EKG-Kontrolle zur Risikobeurteilung und zur Behandlungseffektivität beitragen. In Erweiterung der üblichen Monitorings könnte die HRV-Analyse als Risikomarker für einen plötzlichen Herztod schon vor dem Auftreten maligner Arrhythmien dienen (*La Rovere et al. 2001*).

Die Ergebnisse der Studie sprechen für einen hohen potenziellen Wert, der in den routinemäßig abgeleiteten EKG-Daten verborgen ist. Mittels HRV können auf nichtinvasivem Wege zusätzliche klinische Informationen erhalten werden, so dass die Analyse der HRV als ein Indikator für die aktuell vorhandene und damit relevante Funktion des kardialen autonomen Nervensystems dienen kann. Die HRV Analyse bietet uns damit auch die Möglichkeit, den Effekt von Arzneimitteln auf das kardiale autonome Nervensystem sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten nichtinvasiv zu erfassen und so die Therapie zu optimieren, besonders unter Beachtung des individuellen Ausgangsstatus' des Patienten (*Copie und LeHeuzey 2004; Zuanetti et al. 1991; Stein et al. 1994; Kleiger et al. 2005*).

Das autonome Nervensystem spielt eine zentrale Rolle in der Aufrechterhaltung der inneren Homöostase, indem es kardiovaskuläre, thermoregulatorische, gastrointestinale, urogenitale, endo-/exokrine und pupillomotorische Funktionen reguliert. Wenngleich es keine Krankheit und keine pharmakologische Intervention gibt, bei der nicht die vegetative Innervation mitbeteiligt wäre, liegen nur für einige Medikamente Untersuchungen zu deren Einfluss auf die HRV vor. Es werden allerdings zunehmend mehr (*Behling et al. 2003; Androne et al. 2003; Chiladakis et al. 2004; Menezes et al. 2004; Manzella et al. 2004; Bullinga et al. 2005; Chern et al. 2006*). Für Hypertoniker mit hohem Risiko wird die HRV neuerdings als primärer Outcome-Parameter genannt (*Pfizer Canada 2006*). Die Effekte auf die HRV können bei Kenntnis des HRV-Wirkungsprofils dann später zu diagnostischen Zwecken und zur Verlaufskontrolle der Therapie benutzt werden. Es ist zu erwarten, dass durch die Anwendung der HRV-Analyse eine neue Perspektive in der klinischen Praxis eröffnet wird (*van Ravenswaaij et al. 1993*).

Weiterhin können wir aufgrund der Literaturkenntnisse davon ausgehen, dass die HRV als unabhängiger Ausdruck der Funktionsfähigkeit des autonomen Nervensystems mit der Mortalität assoziiert ist. Unter dieser Annahme sollten mögliche Risiken schon nichtinvasiv frühzeitig durch Veränderungen der HRV als Ausdruck einer aktuell relevanten Summe aller genetischen und konditionellen Einzelkomponenten vor dem fatalen Ereignis erkennbar werden. Eine pharmakologische Therapie könnte demzufolge bei entsprechender HRV-Konstellation noch vor einem drohenden Todesereignis verändert werden, und in Studien könnten in Zukunft möglicherweise therapeutische Regime (z.B. in der Diabetes- und in der antihypertensiven Therapie) hinsichtlich ihrer kardiovaskulären Auswirkungen schon ohne langjährige Mortalitätserhebungen, d.h. innerhalb von wesentlich kürzeren Zeiträumen bewertet werden. Auch könnte die HRV-Analyse ergänzend in der Aufklärung von pathophysiologischen Vorgängen und pharmakologischen Wechselwirkungen von Bedeutung sein.

5. Zusammenfassung

Gegenstand dieser Studie war es, anhand von Herzfrequenzvariabilitäts-Parametern und Katecholamin-Plasmaspiegeln die Veränderungen des kardialen autonomen Nervensystems unter Anwendung zweier verschiedener exogener NO-Donatoren am gleichen Patientengut (10 Patienten mit milder Hypertonie) zu charakterisieren. Unsere randomisierte Studie hat bei einer akuten intravenösen Verabreichung von Molsidomin und Nitroglycerin (Infusionsdauer 4 h) in klinisch äquivalenter Dosierung (jeweils 2mg/h) nicht nur gezeigt, dass Blutdruck und Herzfrequenz wie bekannt beeinflusst werden, sondern dass ebenfalls eine HRV-Reduktion induziert wird. Wir fanden darüber hinaus, dass beide NO-Donatoren mit unterschiedlicher Toleranzentwicklung und unterschiedlicher NO-Freisetzung auch einen unterschiedlich starken Einfluss auf die Aktivität des kardialen autonomen Nervensystems ausüben.

Trotz des allgemein akzeptierten gleichen Wirkprinzips beider Substanzen zeigte sich eine signifikant größere Einschränkung der HRV in der Kurzzeitanalyse unter Nitroglycerin. Die vermehrte Reduktion der HF-Komponente, der rMSSD und der pNN50, die alle grundsätzlich die parasympathische Genese der Modulation widerspiegeln, spricht für eine größere spezifische Unterdrückung der parasympathischen Modulation, wenn Nitroglycerin eingesetzt wird. Die gleichzeitige Bestimmung der Plasma-Katecholamin-Spiegel zeigte, dass der frequenzmodulierende Einfluss durch eine systemische adrenerge Reaktion begleitet wird. Dieser Effekt war unter Molsidomin geringer ausgeprägt.

Die unterschiedlich starke Änderung der Regulation der Sinusknoten-Frequenz durch die intravenöse Gabe der eingesetzten NO-Donatoren weist darauf hin, dass das kardiale autonome Nervensystem in spezifischer Weise unterschiedlich stark beeinflusst wird. Die vorliegende Studie gibt auch Hinweise, dass die HRV-Veränderungen unter den eingesetzten exogenen NO-Donatoren abhängig vom jeweiligen HRV-Grundzustand, d.h. abhängig vom Funktionszustand des kardialen autonomen Nervensystems vor der Therapie sind.

Unsere Hypothese einer unterschiedlichen Aktivierung kompensatorischer autonomer Reflexe nach perenteraler Gabe von Molsidomin und Nitroglycerin konnte damit bestätigt werden. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine Therapie mit Nitroglycerin oder Molsidomin trotz des bisher beschriebenen gleichen NO-Effekts zu nicht zu vernachlässigenden Unterschieden bezüglich ihrer Wirkung auf die Herzfrequenzvariabilität bzw. auf neurohumoral induzierte Vorgänge führt.

6. Literaturverzeichnis

- Aaronson PI, Ward JPT, Wiener CM, Schulman SP, Gill JS: Autonomic control of the cardiovascular system. In: *The Cardiovascular System at a Glance*, Blackwell Science, 58-9 (1999)
- Abrams J: Glyceryl trinitrate (nitroglycerin) and the organic nitrates. Choosing the method of administration. *Drugs* 34, 391–403 (1987)
- Abrams J: Mechanisms of action of the organic nitrates in the treatment of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 70, 30B–42B (1992)
- Abrams J: The role of nitrates in coronary heart disease. *Arch Intern Med* 155, 357-64 (1995)
- Abrams J, Frishman WH. The organic nitrates and nitroprusside. In: Frishman WH, Sonnenblick EH, Sica DA (eds.) *Cardiovascular Pharmacotherapies*. McGraw-Hill New York 2nd edn, 203–14 (2003)
- Adamson PB, Suarez J, Ellis E, Kanaly T, Vanoli E: Ephedrine increases ventricular arrhythmias in conscious dogs after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 44, 1675-8 (2004)
- Agvald P, Adding C, Artlich A, Persson MG, Gustafsson LE: Mechanisms of nitric oxide generation from nitroglycerin and endogenous sources during hypoxia in vivo. *Br J Pharmacol* 135, 373-82 (2001)
- Ahlner J, Andersson RGG, Torfgard K, Axelsson KL: Organic nitrate esters: Clinical use and mechanisms of actions. *Pharmacol Rev* 43, 351–423 (1991)
- Airaksinen KE, Ikameimo MJ, Linnaluoto MK, Niemela M, Takkunen JT: Impaired vagal heart rate control in coronary artery disease. *Br Heart J* 58, 592-7 (1987)
- Akselrod S: Components of heart rate variability. In: Malik M, Camm AJ (eds) *Heart Rate Variability*. Armonk Futura New York, 119–26 (1995)
- Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ: Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213, 220-2 (1981)
- Akselrod S, Oz O, Grinberg M, Keselbrener L: Autonomic response to change of posture among normal and mild-hypertensive adults: investigated by time-dependent spectral analysis. *J Auton Nerv System* 64, 33-43 (1997)
- Alboni P, Malacarne C, Pedroni P, Masoni A, Narula OS: Electrophysiology of normal sinus node with and without autonomic blockade. *Circulation* 65, 1236-42 (1982)
- Algra A, Tijssen J, Roelandt J, Pool J, Lubsen J: Heart rate variability from 24 hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 88, 180-5 (1993)
- Anderson EA, Wallin BG, Mark AL: Dissociation of sympathetic nerve activity in arm and leg muscle during mental stress. *Hypertension* 9, III 114-9, (1987)
- Ando S, Dajani HR, Floras J: Frequency domain characteristics of muscle sympathetic nerve activity in heart failure and healthy humans. *Am J Physiol* 273, R205–12 (1997)
- Androne AS, Hryniewicz K, Goldsmith R, Arwady A, Katz SD: Acetylcholinesterase inhibition with pyridostigmine improves heart rate recovery after maximal exercise in patients with chronic heart failure. *Heart* 89, 854-8 (2003)

- Arkonac BM, Kersten JR, Wynsen JC, Nijhawan N, Warltier DC: Differential hemodynamic effects of the nitric oxide donor pirsidomine in comparison to SIN-1, nitroprusside and nitroglycerin. *Pharmacology* 52, 92-100 (1996)
- Arnold WP, Mittal CK, Katsuki S, Murad F: Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3':5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations. *Proc Natl Acad Sci USA* 74, 3203-7 (1977)
- Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J: Nitric oxide-induced headache in patients with chronic tension-type headache. *Brain* 123, 1830-7 (2000)
- Azevedo ER, Parker JD: Parasympathetic control of cardiac sympathetic activity: normal ventricular function versus congestive heart failure *Circulation* 100, 274-9 (1999)
- Babalys D, Levy B, Azancot I, Georgiopoulos G, Beauflis P, Slama R: Effect of nitroglycerin and N-ethoxycarbonyl-3-morpholinomethylsydnominine on the walls of large arteries. *Arch Mal Coeur Vaiss* 75, 677-86 (1982)
- Bacher S, Kraupp O, Stanek B, Raberger G: The effect of repeated intravenous and oral doses of molsidomine (N-carboxy-3-morpholino-sydnominine-ethylester) on plasma renin activity and plasma catecholamine levels in conscious dogs. *Basic Res Cardiol* 78, 193-202 (1983)
- Bachschmid M, Schildknecht S, Ullrich V: Redox regulation of vascular prostanoid synthesis by the nitric oxide-superoxide system. *Biochem Biophys Res Commun* 338, 536-42 (2005)
- Barnes CS, Coker SJ: Failure of nitric oxide donors to alter arrhythmias induced by acute myocardial ischaemia or reperfusion in anaesthetized rats. *Br J Pharmacol* 114, 349-56 (1995)
- Bassenge E: Pharmacological basis of therapy with molsidomine. *Herz* 7, 296-306 (1982)
- Bassenge E: Antiplatelet effects of endothelium-derived relaxing factor and nitric oxide donors. *Eur Heart J* 12 (Suppl E), 12-15 (1991)
- Beauflis P, Kolsky H, Haiat R, Castaigne A, Slama R: The influence of molsidomine on infarct size: an acute post-infarction study with 303 patients. *Cardiovascular Drug Ther* 2, 127-32 (1988)
- Behar S, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E: Prognosis of acute myocardial infarction complicated by primary ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 66, 1208-11 (1990)
- Behling A, Moraes RS, Rohde LE, Ferlin EL, Nobrega AC, Ribeiro JP: Cholinergic stimulation with pyridostigmine reduces ventricular arrhythmia and enhances heart rate variability in heart failure. *Am Heart J* 146, 494-500 (2003)
- Benedict CR, Shelton B, Johnstone DE, Francis G, Greenberg B, Konstam M, Probstfield JL, Yusuf S: Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 94, 690-7 (1996)
- Berger PB, Ruocco NA, Ryan TJ, Frederick MM, Podrid PJ: Incidence and prognostic significance of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in the absence of hypotension or heart failure in acute myocardial infarction treated with recombinant tissue-type plasminogen activator: results from the TIMI II trial. *J Am Coll Cardiol* 22, 1773-9 (1993)
- Berntson GG, Bigger JT Jr, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, van der Molen MW: Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 34, 623-48 (1997)

- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, de Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W: Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 23, 1809-40 (2002)
- Bigger JT, Kleiger RE, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Miller JP: Components of HRV measured during healing acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 61, 208-15 (1988)
- Bigger JT jr, Albrecht P, Steinman RC, Rolnitzky LM, Fleiss JL, Cohen RJ: Comparison of time- and frequency domainbased measures of cardiac parasympathetic activity in Holter recording during myocardial infarction. *Am J Cardiol* 64, 536-8 (1989)
- Bilinska M, Maczewski M, Beresewicz A: Donors of nitric oxide mimic effects of effects of ischaemic preconditioning on reperfusion induced arrhythmias in isolated rat heart. *Mol Cell Biochem* 160-1, 265-71 (1996)
- Billman GE: Heart rate response to the onset of exercise: evidence for enhanced cardiac sympathetic activity in animals susceptible to ventricular fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: H429-35 (2006)
- Binkley PF, Nunziata E, Haas GJ, Nelson SD, Cody RJ: Parasympathetic withdrawal is an integral component of autonomic imbalance in congestive heart failure: demonstration in human subjects and verification in a paced canine model of ventricular failure. *J Am Coll Cardiol* 18, 464-72 (1991)
- Böhme E, Grossmann G, Herz J, Mülsch A, Spies C, Schultz G: Regulation of cyclic GMP formation by soluble guanylate cyclase: stimulation by NO-containing compounds. *Adv Cyclic Nucleotide Protein Phosphorylation Res* 17, 259-66 (1984)
- Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ, Camm AJ, Cairns JA, Julian DG, Gent M, Janse MJ, Dorian P, Frangin G: Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. *Circulation* 99, 2268-75 (1999)
- Braunwald E: Heart failure: pathophysiology and treatment. *Am Heart J* 102, 486-90 (1981)
- Brunner-La Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, Kaye DM: Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur Heart J* 22, 1136-43 (2001)
- Buch AN, Chowdhary S, Coote JH, Townend JN: Effects of nitroglycerin treatment on cardiac autonomic control in heart failure. *Clin Auton Res* 14, 9-14 (2004)
- Bullinga JR, Alharethi R, Schram MS, Bristow MR, Gilbert EM: Changes in heart rate variability are correlated to hemodynamic improvement with chronic carvedilol therapy in heart failure. *J Card Fail* 11, 693-9 (2005)
- Bussmann WD, Neidl K, Kaltenbach M: Effect of molsidomine on hemodynamics and myocardial ischemia in patients with acute myocardial infarction. *Klin Wochenschr* 60, 77-85 (1982)
- Cao JM, Chen LS, KenKnight BH, Ohara T, Lee MH, Tsai J, Lai WW, Karagueuzian HS, Wolf PL, Fishbein MC, Chen PS: Nerve sprouting and sudden cardiac death. *Circ Res* 86, 816-21 (2000)
- Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 353, 9-13 (1999)
- Carpeggiani C, Emdin M, Bonaguidi F, Landi P, Michelassi C, Trivella MG, Macerata A, L'Abbate A: Personality traits and heart rate variability predict long-term cardiac mortality after myocardial infarction. *Eur Heart J* 26, 1612-7 (2005)

- Casadei B, Cochrane S, Johnston J, Conway J, Sleight P: Pitfalls in the interpretation of spectral analysis of the heart rate variability during exercise in humans. *Acta Physiol Scand* 153, 125–31 (1995)
- Casolo GC, Stroder P, Signorini C, Calzolari F, Zucchini M, Balli E, Sulla A, Lazzerini S: Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 85, 2073-9 (1992)
- Chance B, Sies H, Boveris A: Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev* 59, 527-605 (1979)
- Chang PC, Kriek E, van Brummelen P: Sympathetic activity and presynaptic adrenoceptor function in patients with longstanding essential hypertension. *J Hypertens* 12, 179-190 (1994)
- Chen Z, Zhang J, Stamler JS: Identification of the enzymatic mechanism of nitroglycerin bioactivation. *Proc Natl Acad Sci USA* 99, 8306-11 (2002)
- Chern CM, Hsu HY, Hu HH, Chen YY, Hsu LC, Chao AC: Effects of Atenolol and Losartan on baroreflex sensitivity and heart rate variability in uncomplicated essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 47, 169-74 (2006)
- Chevalier B, Lancelin B: Hemodynamic response to intracoronary injection of a vasodilator during coronary angiography. A randomized comparative study of trinitrin and lisinopril. *Arch Mal Coeur Vaiss* 84, 1345-51 (1991)
- Chiladakis JA, Georgiopoulou E, Alexopoulos D: Autonomic effects of nebivolol versus atenolol in healthy subjects. *Cardiovasc Drugs Ther* 18, 469-73 (2004)
- Chowdhary S, Townend JN: Role of nitric oxide in the regulation of cardiovascular autonomic control. *Clin Sci (Lond)* 97, 5-17 (1999)
- Chowdhary S, Vaile JC, Fletcher J, Ross HF, Coote JH, Townend JN: Nitric oxide and cardiac autonomic control in humans. *Hypertension* 36, 264-9 (2000)
- Chowdhary S, Ng GA, Nuttall SL, Coote JH, Ross HF, Townend JN: Nitric oxide and cardiac parasympathetic control in human heart failure. *Clin Sci (Lond)* 102, 397-402 (2002)
- Cloarec-Blanchard L, Funck-Brentano C, Lipski M, Jaillon P, Macquin-Mavier I: Repeatability of spectral components of short-term blood pressure and heart rate variability during acute sympathetic activation in healthy young male subjects. *Clinical Science* 93, 21-8 (1997)
- Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 311, 819-23 (1984)
- Cohn JN: Plasma norepinephrine and mortality. *Clin Cardiol* 18 (3 Suppl I), I9-12 (1995)
- Colucci WS, Williams GH, Alexander RE, Braunwald E: Mechanisms and implications of vasodilator tolerance in the treatment of congestive heart failure. *Am J Med*, 71, 89-99 (1981)
- Copie X, LeHeuzey JY: Effect of Drugs. In: Malik M, Camm AJ (eds.) *Dynamic Electrocardiography*. Blackwell Future Elsford New York, 83-89 (2004)
- Cotton JM, Kearney MT, Shah AM: Nitric oxide and myocardial function in heart failure: friend or foe? *Heart* 88, 564-6 (2002)
- Cowan MJ, Pike K, Burr RL, Cain KC, Narayanan SB: Description of time- and frequency- domain-based measures of heart rate variability in individuals taking antiarrhythmics, beta blockers,

- calcium channel blockers, and/or antihypertensive drugs after sudden cardiac arrest. *J Electrocardiol* 26 (Suppl), 1-13 (1993)
- Crouthamel WG, Dorsch B, Shangraw R: Loss of nitroglycerin from plastic intravenous bags. *N Engl J Med* 299, 262 (1978)
- Curfman GD, Heinsimer JA, Lozner EC, Fung HL: Intravenous nitroglycerin in the treatment of spontaneous angina pectoris: a prospective, randomized trial. *Circulation* 67, 276-82 (1983)
- Danson EJ, Paterson DJ: Cardiac Neurobiology of Nitric Oxide Synthases. *Ann N Y Acad Sci* 1047, 183–196 (2005)
- Darius H, Ahland B, Rucker W, Klaus W, Peskar BA, Schror K: The effects of molsidomine and its metabolite SIN-1 on coronary vessel tone, platelet aggregation, and eicosanoid formation in vitro – inhibition of 12-HPETE biosynthesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 6, 115-21 (1984)
- Dassier P, Blanlocil Y, Pinaud M, Bodin D, Vandeville B: Hypotension induced by molsidomine or nitroglycerin. *Can Anesthesiol* 33, 109-13 (1985)
- Dekker JM, Schouten EG, Kloowijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D: Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. *Am J Epidemiol* 145, 899-908 (1997)
- Dendorfer A: Pharmakologie der Nitrate und anderer NO-Donatoren. *Herz* 21, 38-49 (1996)
- Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC: Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 26, 967-74 (2005)
- Dikalov S, Skatchkov M, Fink B, Bassenge E: Quantification of superoxide radicals and peroxynitrite in vascular cells using oxidation of sterically hindered hydroxylamines and electron spin resonance. *Nitric Oxide* 1, 423-31 (1997)
- Dikalov S, Fink B, Skatchkov M, Sommer C, Bassenge E: Formation of reactive oxygen species in various vascular cells during glyceryltrinitrate metabolism. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 3, 51-62 (1998)
- Djonlagic H, Funke K, Nitsche K, Kreymann G, Lipke M, Fuchs M: Molsidomin-Dauerinfusion beim akuten Herzinfarkt, Vergleich mit einer Nitroglycerin-Infusion. *Med Klin* 89 (Suppl II), 10-6 (1994)
- Dröge W: Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 82, 47-95 (2002)
- Du XJ, Cox HS, Dart AM, Esler MD: Sympathetic activation triggers ventricular arrhythmias in rat with chronic infarction and failure. *Cardiovasc Res* 43, 919-29 (1999)
- Elliott SJ, Lacey DJ, Chilian WM, Brzezinska AK: Peroxynitrite is a contractile agonist of cerebral artery smooth muscle cells. *Am J Physiol* 275, H1585-91 (1998)
- Esperer HD: Die Herzfrequenzvariabilität, ein neuer Parameter für die nichtinvasive Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt und arrhythmogener Synkope. *Herzschr Elektrophys* 3, 1-16 (1992)
- Esperer HD: Physiologische Grundlagen und pathophysiologische Aspekte der Herzfrequenzvariabilität beim Menschen. *Herzschr Elektrophys* 5 (Suppl 2), 1-10 (1995)
- European Study of Prevention of Infarction with molsidomine (ESPRIM) Group: The ESPRIM trial: short-term treatment of acute myocardial infarction with molsidomine. *Lancet* 344, 91–7 (1994)

- Ewdokimov WW, Kulikova AG, Tebloev KI, Meluzov KL, Morozov BN, Zimin JW: Erfahrungen mit Molsidomin in der Behandlung des akuten Myokardinfarktes. *Med Klin* 76 (Sonderheft), 744-5 (1981)
- Ewing DJ, Neilson JMM, Travis PO: New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. *Br Heart J* 52, 396-402 (1984)
- Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett ED, Ward DE, Camm AJ: Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 18, 687-97 (1991)
- Federici A, Rizzo A, Spai S, Spai C: Role of the vagus nerve in reflex tachycardia evoked by arterial hypotension in the non-anesthetized dog *Boll Soc Ital Biol Sper* 56,1812-6 (1980)
- Feelisch M, Noack EA: Correlation between nitric oxide formation during degradation of organic nitrates and activation of guanylate cyclase. *Eur J Pharmacol* 139, 19-30 (1987)
- Feelisch M, Ostrowski J, Noack E: On the mechanism of NO release from sydnonimines. *J Cardiovasc Pharmacol* 14 (Suppl 11), S13-S22 (1989)
- Forslund L, Björkander I, Ericson M, Held C, Kahan T, Rehnqvist N, Hjemdahl P: Prognostic implications of autonomic function assessed by analysis of catecholamines and heart rate variability in stable angina pectoris. *Heart* 87, 415-22 (2002)
- Förstermann U: Pharmakologie des kardiovaskulären Systems: die Blutgefäße, Behandlung von Hypertonie und Hypotonie. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie Spektrum Heidelberg Berlin Oxford* 7. Aufl., 407-35 (1996)
- Foucher-Lavergne A, Kolsky H, Spreux-Varoquaux O, Delonca J, Beaufils P: Hemodynamics, tolerability, and pharmacokinetics of linsidomine (SIN-1) infusion during the acute phase of uncomplicated myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 22, 779-84 (1993)
- Francis GS; Goldsmith SR; Pierpont G; Cohn JN: Free and conjugated plasma catecholamines in patients with congestive heart failure. *J Lab Clin Med* 103, 393-8 (1984)
- Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, Kubo SH, Rudin-Toretsky E, Yusuf S: Comparison of neuroendocrine activation in patients with and without congestive heart failure: a substudy of the studies on left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 82, 1724-9 (1990)
- Freeman B: Free radical chemistry of nitric oxide: Looking at the dark side. *Chest* 105, 79S-83S (1994)
- Frenneaux MP: Autonomic changes in patients with heart failure and in post-myocardial infarction patients. *Heart* 90,1248-55 (2004)
- Frey AW, Haider M, Rosch R, Drummer C, Gerzer R, Theisen K: Effect of molsidomine on thrombozyte aggregation in unstable angina pectoris after parenteral administration of nitroglycerin. *Z Kardiol* 80 (Suppl 5), 55-7 (1991)
- Friesen GM, Jannett TC, Jadallah MA, Yates SL, Quint SR, Nagle HT: A comparison of the noise sensitivity of nine QRS detection algorithms. *IEEE Trans Biomed Eng* 37, 85-98 (1990)

- Fung HL: Biochemical mechanism of nitroglycerin action and tolerance: is this old mystery solved? *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 44, 67-85 (2004)
- Furchgott RF, Zadadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288, 373-6 (1980)
- Furukawa T, Moroe K, Mayrovitz HN, Sampsel R, Furukawa N, Myerburg RJ: Arrhythmogenic effects of graded coronary blood flow reductions superimposed on prior myocardial infarction in dogs. *Circulation* 84, 368-77 (1991)
- Galinier M, Pathak A, Fourcade J, Androdias C, Curnier D, Varnous S, Boveda S, Massabau P, Fauvel M, Senard JM, Bounhoure JP: Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 21, 475-82 (2000)
- Gang YI, Malik M: Heart rate variability analysis in general medicine. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* 3, 34-40 (2003)
- Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, Heethaar RM, Stehouwer CD: Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease. *Diabetes Care* 24, 1793-98 (2001)
- Gerzer R, Karrenbrock B, Siess W, Heim JM: Direct comparison of the effects of nitroprusside, SIN-1 and various nitrates on platelet aggregation and soluble guanylate cyclase activity. *Thromb Res* 52, 11-21 (1988)
- Gerzer R, Drummer C, Karrenbrock B, Heim JM: Inhibition of platelet activating factor-induced platelet aggregation by molsidomine, SIN-1, and nitrates in vitro and ex vivo. *J Cardiovasc Pharmacol* 14 (Suppl 11): S115-9 (1989)
- Goldberger JJ, Le FK, Lahiri M, Kannankeril PJ, Ng J, Kadish AH: Assessment of parasympathetic reactivation after exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290, H2446-52 (2006)
- Gori T, Parker JD: The puzzle of nitrate tolerance. Pieces smaller than we thought? *Circulation* 106, 2404-8 (2002)
- Gori T, Floras JS, Parker JD: Effects of nitroglycerin treatment on baroreflex sensitivity and short-term heart rate variability in humans. *J Am Coll Cardiol* 40, 2000-5 (2002)
- Gori T, Harvey P, Floras JS, Parker JD: Continuous therapy with nitroglycerin impairs endothelium-dependent vasodilatation but does not cause tolerance in conductance arteries: a human in vivo study. *J Cardiovasc Pharmacol* 44, 601-6 (2004)
- Gori T, Fineschi M, Parker JD, Forconi S: Current perspectives. Therapy with organic nitrates: newer ideas, more controversies. *Ital Heart J* 6, 541-8 (2005)
- Große-Heitmeyer W: Molsidomin intravenös bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Med Klin* 89 (Suppl II), 62-63 (1994)
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico: GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 343, 1115-22 (1994)
- Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A: Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens* 6, 711-7 (1988)

- Haass M, Richardt G: Sympathische Aktivität bei koronarer Herzkrankheit. In: Griebenow R, Gülker H, Dominiak O, Piper HM (Hrsg.): Autonomes Nervensystem und Koronare Herzkrankheit, Novartis Pharma GmbH, 88-111 (1999)
- Habib G: Is heart rate a risk factor in the general population? *Dialogues Cardiovasc Med* 2001; 6: 25–31 (2001)
- Hales S: Haemostatics In: Innys W, Manby R (Hrsg.) *Statistical essays* Vol. 2, London (1733)
- Hahn N: The influence of molsidomine on myocardial ischemia and ventricular dynamics an in-vivo study in anesthetized dogs by means of computer tomography. *Basic Res Cardiol* 83, 238-49 (1988),
- Hamm CW, Arntz HR, Bode C, Giannitsis E, Katus H, Leebson B, Nordt T, Neumann EJ, Tebbe U, Zahn R: Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. *Z Kardiol* 93, 72–90 (2004)
- Harris KF, Matthews KA: Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: a model for the development of cardiovascular disease. *Psychosom Med* 66, 153-64 (2004)
- Harrison DG, Bates JN: The nitrovasodilators. New ideas about old drugs. *Circulation* 87, 1461-7 (1993)
- Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Korner PI: Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: Evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation* 73, 615–21 (1986)
- Hayano JI, Mukai S, Fukuta H, Sakata S, Ohte N, Kimura G: Postural response of low-frequency component of heart rate variability is an increased risk for mortality in patients with coronary artery disease. *Chest* 120, 1942-52 (2001)
- Himbert D, Spreux-Varoquaux O, Jaeger P, Himbert C, Cohen-Solal A, Advenier C: Acute hemodynamic effects of SIN-1 and isosorbide dinitrate in stable left ventricular failure: a comparative double-blind, cross-over study. *Ann Cardiol Angeiol* 41, 455-62 (1992)
- Hink U, Oelze M, Kolb P, Bachschmid M, Zou MH, Daiber A, Mollnau H, August M, Baldus S, Tsilimingas N, Walter U, Ullrich V, Munzel T: Role for peroxynitrite in the inhibition of prostacyclin synthase in nitrate tolerance. *J Am Coll Cardiol* 42, 1826-34 (2003)
- Hinz B, Schröder H: Nitrate tolerance is specific for nitric esters and its recovery requires an intact protein synthesis. *Biochem Biophys Res Commun* 252, 232-5 (1998)
- Hiroe M, Sekiguchi M, Hirosoawa K, Shibata J: Hemodynamic Assessment in the medical treatment of acute myocardial infarction: The effects of various vasodilators and catecholamines. *Jap Circulat J* 45: 591-622 (1981)
- Hogan N, Casadei B, Paterson DJ: Nitric oxide donors can increase heart rate independent of autonomic activation. *J Appl Physiol* 87, 97-103 (1999a)
- Hogan N, Kardos A, Paterson DJ, Casadei B: Effect of exogenous nitric oxide on baroreflex function in humans. *Am J Physiol* 277, H221-7 (1999b)
- Hönicka M, Gerzer R: Lösliche Guanylylzyklasen. Schlüsselenzyme zum therapeutischen Einsatz des Prinzips NO. *Internist* 38, 427-37 (1997)

- Honikel HJ, Fehske W: Hämodynamische Effekte bei der Dauerinfusion von Molsidomin und Nitraten und oraler Folgemedikation in der Therapie des akuten Myokardinfarkts. *Med Klin* 89 (Suppl II), 17-20 (1994)
- Hu H.; Chiamvimonvat N, Yamagishi T, Marban E: Direct inhibition of expressed cardiac L-type Ca^{2+} channels by S-nitrosothiol nitric oxide donors. *Circ. Res.* 81, 742 – 52 (1997)
- Huang J, Sopher SM, Leatham E, Redwood S, Camm AJ, Kaski JC: Heart rate variability depression in patients with unstable angina. *Am Heart J* 130, 772-9 (1995)
- Huikuri HV, Mäkilä TH, Airaksinen KEJ, Seppänen T, Puukka P, Rähkä IJ, Sourander LB: Power-law relationship of heart rate variability as a predictor of mortality in the elderly. *Circulation* 97, 2031-6 (1998)
- Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS: Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacological and chemical properties that are identical to those for nitric oxide radical. *Circ Res* 61, 866-79 (1987)
- Ignarro LJ, Napoli C, Loscalzo J: Nitric oxide donors and cardiovascular agents modulating the bioactivity of nitric oxide. *Circ Res* 90, 21-8 (2002)
- Imhof PR, Ott B, Frankhauser P, Chu LC, Hodler J: Difference in nitroglycerin dose-response in the venous and arterial beds. *Eur J Clin Pharmacol* 18, 455–60 (1980)
- Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group: Randomized, double-blind comparison of intravenous amiodarone and bretylium in the treatment of patients with recurrent, hemodynamically destabilizing ventricular tachycardia or fibrillation. *Circulation* 92, 3255-63 (1995)
- ISIS-4 Collaborative group: ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium in 58,000 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 345, 669–85 (1995)
- Jackson, G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GYH: ABC of heart failure Pathophysiology. *BMJ* 320, 167-70 (2000)
- Joannides R, Moore N, Iacob M, Compagnon P, Lerebours G, Menard JF, Thuillez C: Comparative effects of ivabradine, a selective heart rate-lowering agent, and propranolol on systemic and cardiac haemodynamics at rest and during exercise. *Br J Clin Pharmacol* 61, 127-37 (2005)
- Jose AD, Collison D: The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc Res* 4, 160-7 (1970)
- Jost S, Nolte CW, Sturm M, Hausleiter J, Hausmann D: How to standardize vasomotor tone in serial studies based on quantitation of coronary dimensions? *Int J Card Imaging* 14, 357-72 (1998)
- Jung F, Mrowietz C, Seyfert UT, Grewe R, Franke RP: Influence of the direct NO-donor SIN-1 on the interaction between platelets and stainless steel stents under dynamic conditions. *Clin Hemorheol Microcirc* 28, 189-99 (2003)
- Kaiser H, Sold G, Schrader J, Kreuzer H: Toleranzentwicklung und periphere hämodynamische Wirkungen von Molsidomin. In: Kober G, Kaltenbach M (Hrsg.) Nitrate und Nitrattoleranz in der Behandlung der koronaren Herzerkrankung. Steinkopff Darmstadt, 99-106 (1983)
- Karas M, Lacourciere Y, LeBlanc AR, Nadeau R, Dube B, Florescu M, Lamarre-Cliche M, Poirier L, Larochelle P, de Champlain J: Effect of the renin-angiotensin system or calcium channel blockade

- on the circadian variation of heart rate variability, blood pressure and circulating catecholamines in hypertensive patients. *J Hypertens* 23, 1251-60 (2005)
- Kennedy HL, Brooks MM, Barker AH, Bergstrand R, Huther ML, Beanlands DS, Bigger JT, Goldstein S: Beta-blocker therapy in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *Am J Cardiol* 74, 674-80 (1994)
- Kienzle MG, Furguson DW, Birkett CL, Myers GA, Berg WJ, Mariano DJ: Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 69, 761-7 (1992)
- Kingwell BA, Thompson JM, Kaye DM, McPherson GA, Jennings GL, Esler MD: Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation* 90, 234-40 (1994)
- Kirsten R, Nelson K, Kirsten D, Heintz B: Clinical pharmacokinetics of vasodilators. Part II. *Clin Pharmacokinet* 35: 9-36 (1998)
- Klaus W: Zur Problematik der Risikobewertung von Arzneimitteln: Der Fall Molsidomin. *Med Klin* 81, 62-3 (1986)
- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT jr, Moss AJ: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 59: 256-62 (1987)
- Kleiger RE; Bigger JT; Bosner-MS; Chung MK; Cook JR; Rolnitzky LM; Steinman R, Fleiss JL: Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am. J. Cardiol.* 68, 626-30 (1991)
- Kleiger RE, Stein PK, Thomas Bigger JT jr: Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 10: 88-101 (2005)
- Kleschyov AL, Oelze M, Daiber A, Huang Y, Mollnau H, Schulz E, Sydow K, Fichtlscherer B, Mülsch A, Münzel T: Does nitric oxide mediate the vasodilator activity of nitroglycerin? *Circ Res* 93, e104-12 (2003)
- Kmiec M, Ochmanski W: Molsidomine: importance in treatment of circulation disorders. *Przegl Lek* 55, 532-6 (1998)
- Koepchen HP, Klüssendorf, D, Sommer D: Neurophysiological background of central neural-vascular-respiratory coordination: basic remarks and experimental approach. *J Auton Nervous System* 3, 335-68 (1981)
- Koepchen HP: Zentralnervöse und reflektorische Steuerung der Herzfrequenz. In: Brisse B, Bender F (Hrsg.) *Autonome Innervation des Herzens*. Steinkopff Verlag Darmstadt: 66-85 (1982)
- Kojda G, Harrison DG: Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc Res* 43, 562-71 (1999)
- Kopff M, Kowalczyk E, Kopff A: Influence of selected cardiological drugs on oxidative stress. *Pol J Pharmacol* 56, 265-9 (2004)
- Kowey PR, Levine JH, Herre JM, Pacifico A, Lindsay BD, Plumb VJ, Janosik DL, Kopelman HA, Scheinman MM: Randomized, double-blind comparison of intravenous amiodarone and bretylium in the treatment of patients with recurrent hemodynamically destabilizing ventricular tachycardia of

- fibrillation. The Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group. *Circulation* 92, 3255-63 (1995)
- Kurz DJ, Naegeli B, Bertel O: A double-blind, randomized study of the effect of immediate intravenous nitroglycerin on the incidence of postprocedural chest pain and minor myocardial necrosis after elective coronary stenting. *Am Heart J* 139, 35-43 (2000)
- Lampert R, Ickovics JR, Viscoli CJ, Horwitz RI, Lee FA: Effects of propranolol on recovery of heart rate variability following acute myocardial infarction and relation to outcome in the Beta-Blocker Heart Attack Trial. *Am J Cardiol* 91, 137-42 (2003)
- Lane RE, Cowie MR, Chow AWC: Prediction and prevention of sudden cardiac death in heart failure. *Heart* 91, 674-80 (2003)
- Lanza GA, Guido V, Galeazzi MM, Mustilli M, Natali R, Ierardi C, Milici C, Burzotto F, Pasceri V, Tomassini F, Lupi A, Maseri A: Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 82, 1323-8 (1998)
- La Rovere MT, Bigger JT jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ: Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 351, 478-84 (1998)
- La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, Bigger JT jr, Camm AJ, Schwartz PJ: Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 103, 2072-7 (2001)
- Levy MN, Yang T, Wallick DW: Assessment of beat-to-beat control of heart rate by the autonomic nervous system: molecular biology technique are necessary, but not sufficient. *J Cardiovasc Electrophysiol* 4, 183-93 (1993)
- Levy MN, Schwarz PJ: *Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications. Baroreflexes in Health and Disease.* Futura Publishing Armonk (1994)
- Lincoln TM, Dey N, Sellak H: Invited review: cGMP-dependent protein kinase signaling mechanisms in smooth muscle: from the regulation of tone to gene expression. *J Appl Physiol* 91, 1421-30 (2001)
- Linß G: Therapie der chronischen arteriellen Hypertonie und die Rolle der Betablocker. *J Hypertonie* 7, 11-18 (2003)
- Liu YB, Wu CC, Lu LS, Su MJ, Lin CW, Lin SF, Chen LS, Fishbein MC, Chen PS, Lee YT: Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling, and increased vulnerability to ventricular fibrillation in hypercholesterolemic rabbits. *Circ Res* 30, 1145-52 (2003)
- Lombardi F, Verrier RL, Lown B: Relationship between sympathetic neural activity, coronary dynamics, and vulnerability to ventricular fibrillation during myocardial ischemia and reperfusion. *Am Heart J* 105: 958-65 (1983)
- Lombardi F, Sandrone G, Mortara A, La Rovere MT, Colombo E, Guzzetti S, Malliani A: Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction. *Am Heart J* 123, 1521-9 (1992)
- Lombardi F: Heart rate variability: A contribution to a better understanding of the clinical role of heart rate. *Eur Heart J* 20 (Suppl H), H44-H51 (1999)
- Lown B, Verrier RL: Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 294, 1165-70 (1976)

- Lundberg JO, Weitzberg E: NO generation from nitrite and its role in vascular control. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25, 915-22 (2005)
- Ma SX, Long JP: Effects of nitroglycerin on release, synthesis and metabolism of norepinephrine and activation of tyrosine hydroxylase in guinea-pigs. *Eur J Pharmacol* 199, 27-3 (1991a)
- Ma SX, Long JP: Positive chronotropic and inotropic responses to release of norepinephrine from sympathetic nerve terminals produced by nitroglycerin in atria. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 309, 125-36 (1991b)
- Ma S, Long JP: Central noradrenergic activity and the cardiovascular effects of nitroglycerin and amyl nitrate. *J Cardiovasc Pharmacol* 20, 826-36 (1992)
- Ma S, Long JP: Hypotensive and bradycardiac responses to reflex sympathetic inhibition produced by nitroglycerin in rats with sinoaortic deafferentation. *J Cardiovasc Pharmacol* 21, 136-43 (1993)
- Ma SX, Ignarro LJ, Byrns R, Li XY: Increased nitric oxide concentrations in posterior hypothalamus and central sympathetic function on nitrate tolerance following subcutaneous nitroglycerin. *Nitric Oxide* 3, 153-61 (1999)
- Ma SX, Ji A, Pandjaitan M, Ojije G: Enhanced nitric oxide release/synthesis in the posterior hypothalamus during nitroglycerin tolerance in rats. *Eur J Pharmacol* 472, 179-87 (2003)
- Ma SX, Schmid PG jr, Long JP: Noradrenergic mechanism and the cardiovascular actions of nitroglycerin. *Life Sci* 55, 1595-603 (1994)
- Maestri R, Mantica M, Binda A, Perlini S, Vanoli E: Influence of residual ischemia on heart rate variability after myocardial infarction. *Eur Heart J* 18, 78-83 (1997)
- Magid GJ, Magid NM, Myers G, Barnett PS, Schaad JW, Weiss JS, Lesch M, Singer DH: Heart rate variability and sudden death secondary to coronary artery disease during ambulatory electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol* 60, 86-9 (1987)
- Majid PA, DeFeyer PJ, Van der Wall EE, Wardeh R, Roos JP: Molsidomine in the treatment of patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 302, 1-6 (1980)
- Makikallio TH, Koistinen J, Jordaens L, Tulppo MP, Wood N, Golosarsky B, Peng CK, Goldberger AL, Huikuri HV: Heart rate dynamics before spontaneous onset of ventricular fibrillation in patients with healed myocardial infarcts. *Am J Cardiol* 83, 880-4 (1999)
- Malik M, Camm J: Components of heart rate variability — what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 72, 821-2 (1993)
- Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ: Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J* 10, 1060-74 (1989)
- Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S: Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 84, 428-92 (1991)
- Malliani A, Lombardi F, Pagani M, Cerutti S: Power spectral analysis of cardiovascular variability in patients at risk for sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 5, 274-86 (1994)
- Malpas SC, Maling TJB: Heart rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 39, 1177-81 (1990)
- Manfrini O, Pizzi C, Trere D, Fontana F, Bugiardini R: Parasympathetic failure and risk of subsequent coronary events in unstable angina and in non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 24, 1560-6 (2003)

- Mann DL, Cooper G^{4th}: Neurohumoral activation in congestive heart failure: a double-edged sword? Clin Cardiol 12, 485-90 (1989)
- Manzella D, Grella R, Esposito K, Giugliano D, Barbagallo M, Paolisso G: Blood pressure and cardiac autonomic nervous system in obese type 2 diabetes patients: effect of metformin administration. Am J Hypertens 17, 223-7 (2004)
- Markos F, Snow HM, Kidd C, Conlon K: Inhibition of neuronal nitric oxide reduces heart rate variability in anaesthetised dog. Exp Physiol 86, 539-41 (2001)
- Markovic SD, Ognjanovic BI, Stajn AS, Zikic RV, Saicic ZS, Radojicic RM, Spasic MB: The effects of nitroglycerine on the redox status of rat erythrocytes and reticulocytes. Physiol Res. 2005, 54: 473-5 (2005)
- Martorana PA, Mogilev AM, Kettenbach B, Nitz RE: Effect of molsidomine on spontaneous ventricular fibrillation following myocardial ischemia and reperfusion in the dog. Adv Myocardiol 4, 605-13 (1983)
- Martorana PA, Kettenbach B, Gobel H, Nitz RE: Comparison of the effects of molsidomine, nitroglycerin and isosorbide dinitrate on experimentally induced coronary artery thrombosis in the dog. Basic Res Cardiol 79, 503-12 (1984)
- Massin M, von Bernuth G: Normal Ranges of heart rate variability during infancy and childhood. Pediatr Cardiol 18, 297-302 (1997)
- Mayer S: Studien zur Physiologie des Herzens und der Blutgefäße. 5. Abhandlung: Über spontane Blutdruckschwankungen. Sber Akad Wiss Wien. 3. Abt 74, 281-307 (1876)
- Maxwell S: Emergency management of acute myocardial infarction. Br J Clin Pharmacol 48, 284-98 (1999)
- McGregor M: Pathogenesis of angina pectoris and role of nitrates in relief of myocardial ischemia. Am J Med 74(Suppl), 21-2 (1983)
- Megson IL: Nitric oxide donor drugs. Drugs Fut 25, 701-15 (2000)
- Mehta D, Curwin J, Gomes JA, Fuster V: Sudden death in coronary artery disease. Acute ischemia versus myocardial substrate. Circulation 96, 3215-23 (1997)
- Meinertz T, Brandstatter A, Trenk D, Jahnchen E, Ostrowski J, Gartner W: Relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics of molsidomine and its metabolites in humans. Am Heart J. 109, 644-8 (1985)
- Meloni C, Carandente O, Bonetti F, Ferrario F, Carandente F, Chierchia SL: An analysis of the variability in the heart rate in relation to the presence of transient ischemia and to its physiopathological mechanism. Cardiologia 37, 35-41 (1992)
- Menezes Ada S jr, Moreira HG, Daher MT: Analysis of heart rate variability in hypertensive patients before and after treatment with angiotensin II-converting enzyme inhibitors. Arq Bras Cardiol 83, 169-72 (2004)
- Meredith IT, Broughton A, Jennings GI, Esler MD: Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. N Engl J Med 325, 618-24 (1991a)

- Meredith IT, Friberg P, Jennings GL, Dewar EM, Fazio VA, Lambert GW, Esler MD: Exercise training lowers resting renal but not cardiac sympathetic activity in humans. *Hypertension* 18: 575-82, (1991b)
- Miltnerberger HG: Gutachten der TU Darmstadt (1986)
- Miyamoto T, Kawada T, Takaki H, Inagaki M, Yanagiya Y, Jin Y, Sugimachi M, Sunagawa K: High plasma norepinephrine attenuates the dynamic heart rate response to vagal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284, H2412-8 (2003)
- Muiesan ML, Agabiti-Rosei E, Romanelli G, Beschi M, Castellano M, Cefis M, Cerri B, Pollavini G, Muiesan G: Transdermal nitroglycerin efficacy in patients with chronic stable angina pectoris as related to sympathetic and renin-angiotensin-aldosterone activity. *Eur Heart J* 13, 15-21 (1992)
- Müller C, Dambacher M, Roskamm H, Frey AW: Pharmacological effects of antianginal drugs on heart rate variability (HRV) and blood pressure variability (BPV) in patients with coronary artery disease (CAD). *Clin Sci (Lond)* 91 (Suppl), 75-7 (1996)
- Munakata M, Aihara A, Imai Y, Noshiro T, Ito S, Yoshinaga K: Altered sympathetic and vagal modulations of the cardiovascular system in patients with pheochromocytoma: their relations to orthostatic hypotension. *Am J Hypertens* 12, 572-80 (1999)
- Münzel T, Kurz S, Heitzer T, Luhmann C, Just H: Auswirkungen einer intravenösen Gabe von Nitroglycerin bzw. SIN-1 oder Molsidomin auf den Epikardarteriendurchmesser bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit. *Med Klin* 89 (Suppl II), 38-41 (1994)
- Münzel T, Sayegh H, Freeman BA, Tarpey MM, Harrison DG: Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance. A novel mechanism underlying tolerance and cross-tolerance. *J Clin Invest* 95, 187-94 (1995)
- Musialek P, Lei M, Brown HF, Paterson DJ, Casadei B: Nitric oxide can increase heart rate by stimulating the hyperpolarization-activated inward current, I_f . *Circ Res* 81, 60-68 (1997)
- Mussalo H, Vanninen E, Ikaheimo R, Laitinen T, Laakso M, Lansimies E: Heart rate variability and its determinants in patients with severe or mild essential hypertension. *Clin Physiol* 21, 594-604 (2001)
- Narkiewicz K, Somers VK: Interactive effect of heart rate and muscle sympathetic nerve activity on blood pressure. *Circulation* 100, 2514-8 (1999)
- Negrusz-Kawecka M, Zysko D: Studies of arrhythmia incidence and heart rate variability in patients with stable angina pectoris. *Pol Arch Med Wewn* 101, 15-22 (1999)
- Neki NS, Singh RB, Rastogi SS: How brain influences neuro-cardiovascular dysfunction. *J Assoc Physicians India* 52, 223-30 (2004)
- Nitz RE, Martorana PA: The activity of molsidomine in experimental models of ischemic cardiac disease. *Am Heart J* 109, 631-6 (1985)
- Nomura M, Uehara K, Harada K, Uemura E, Iga A, Kawano T, Nishikado A, Saito K, Nakaya Y, Ito S: Impairment of gastrointestinal motility by nitrate administration: evaluation based on electrogastrographic changes and autonomic nerve activity. *Aliment Pharmacol Ther* 20 (Suppl 1), 118-24 (2004)
- NN: Nitrate bei koronarer Herzkrankheit: Mehr Perfusion, weniger Sauerstoffverbrauch. *MMW Letter Nitrate* (1999)

- Nolan J, Flapan AD, Capewell S, MacDonald TM, Neilson JM, Ewing DJ: Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. *British Heart Journal* 67, 482-5 (1992)
- Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, Baig W, Flapan AD, Cowley A, Prescott RJ, Neilson JM, Fox KA: Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure. Results of the United Kingdom Heart failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-Heart). *Circulation* 98, 1510-6 (1998)
- Notarius CF, Floras JS: Limitations of the use of spectral analysis of heart rate variability for the estimation of cardiac sympathetic activity in heart failure. *Europace* 3, 29-38 (2001)
- Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Poloniecki J, Camm J: Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 68, 434-9 (1991)
- Oetliker O, Luthy C, Perisic M, Pfaffli D, Siegrist M: Influence of molsidomine, SIN-1 and nitroglycerin on the metabolism of prostaglandins by human fibroblasts. *Pathol Biol (Paris)* 35, 247-50 (1987)
- Olgin JE, Sih HJ, Hanish S, Jayachandran JV, Wu J, Zheng QH, Winkle W, Mulholland GK, Zipes DP, Hutchins G: Heterogeneous atrial denervation creates substrate for sustained atrial fibrillation. *Circulation* 98, 2608-14 (1998)
- Öri Z, Monir G, Weiss J, Sayhouni X, Singer DH: Heart rate variability. Frequency domain analysis. *Amb Electrocardiol* 10, 499-533 (1992)
- Osaka M, Saitoh H, Sasabe N, Atarashi H, Katoh T, Hayakawa H, Cohen RJ: Changes in autonomic activity preceding onset of nonsustained ventricular tachycardia. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 1, 3-11 (1996)
- Osterziel KJ, Hanlein D, Willenbrock R, Eichhorn C, Luft F, Dietz R: Baroreflex sensitivity and cardiovascular mortality in patients with mild to moderate heart failure. *Br Heart J* 73, 517-22 (1995)
- Owlya R, Vollenweider L, Trueb L, Sartori C, Lepori M, Nicod P, Scherrer U: Cardiovascular and sympathetic effects of nitric oxide inhibition at rest and during static exercise in humans. *Circulation* 96, 3897-903 (1997)
- Özdemir O, Soylu M, Demir AD, Topaloglu S, Alyan O, Geyik B, Kutuk E: Increased sympathetic nervous system activity as cause of exercise-induced ventricular tachycardia in patients with normal coronary arteries. *Tex Heart Inst J* 30, 100-4 (2003)
- Pabla R, Curtis MJ: Effects of NO modulation on cardiac arrhythmias in the rat isolated heart. *Circ Res* 77, 984-92 (1995)
- Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan F, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiet M, Baselli G, Cerutti S, Malliani A: Power spectral analysis heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 59, 178-93 (1986)
- Pagani M, Malfatto G, Pierini S, Casati R, Masu AM, Poli M, Guzzetti S, Lombardi F, Cerutti S, Malliani A: Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv System* 23, 143-53 (1988)

- Pagani M, Lombardi F, Malliani A: Heart rate variability: disagreement on the markers of sympathetic and parasympathetic activities. *J Am Coll Cardiol* 22, 951–3 (1993)
- Palatini P: Heart rate: a strong predictor of mortality in subjects with coronary artery disease. *Eur Heart J* 26, 943-5 (2005)
- Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327, 524-6 (1987)
- Parker JD: Nitrate tolerance, oxidative stress, and mitochondrial function: another worrisome chapter on the effects of organic nitrates. *J Clin Invest* 113, 352-4 (2004)
- Parker JD, Parker JO: Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* 338, 520-31 (1998)
- Parker JD, Farrell B, Fenton T, Cohan M; Parker JO: Counter-regulatory responses to continuous and intermittent therapy with nitroglycerin. *Circulation* 84, 2336-2 (1991)
- Paterson DJ: Nitric oxide and the autonomic regulation of cardiac excitability. *Exp Physiol* 86, 1-12 (2001)
- Pfizer Canada: High-dose quinalapril versus low-dose quinalapril plus amlodipine in the treatment of high-risk hypertensive patients, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00313547 (2006)
- Poincelot B, Russo-Marie F: Cellular mechanism of action of molsidomine: Bioinduction of prostacyclin. *Ann Cardiol Angeiol* 32, 535-7 (1983)
- Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H: Assessment of autonomic functions in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 248, H151-3 (1985)
- Porter TR, Eckberg DL, Fritsch JM, Rea RF, Beightol LA, Schmedtje JF, Mohanty PK: Autonomic pathophysiology in heart failure patients. Sympathetic-cholinergic interrelations. *J Clin Invest* 85, 1362-71 (1990)
- Rabinowitz SH, Verrier RL, Lown B: Muscarinic effects of vagosympathetic trunk stimulation on the repetitive extrasystole (RE) threshold. *Circulation* 53, 622-7 (1976)
- Raasch W, Schäfer U, Qadri F, Dominiak P: Agmatine, an endogenous ligand at imidazoline binding sites, does not antagonize the clonidine-mediated blood pressure reaction. *Br J Pharmacol* 135, 663-72 (2002)
- Raasch W, Jungbluth B, Schäfer U, Häuser W, Dominiak P: Modification of noradrenaline release in pithed spontaneously hypertensive rats by I1-binding sites in addition to α 2-adrenoreceptors. *J Pharmacol Exp Ther* 304, 1063-71 (2003)
- Rector TS; Olivari MT; Levine TB; Francis GS; Cohn JN: Predicting survival for an individual with congestive heart failure using the plasma norepinephrine concentration. *Am. Heart J.* 114, 148-52 (1987)
- Reunanen A, Karjalainen J, Ristola P, Heliovaara M, Knekt P, Aromaa A: Heart rate and mortality. *J Intern Med* 247, 231–9 (2000)
- Rich MW, Saini JS, Kleiger RE, Carney RM, teVelde A, Freedland KE: Correlation of heart rate variability with clinical and angiographic variables and late mortality after coronary angiography. *Am J Cardiol* 62, 714-7 (1988)

- Riederer S, Schellenberger C, Duchstein HJ: Release of Nitric Oxide (NO) from SIN-1 (3-Morpholino-sydnominine) in the presence of model compounds for cytochrome P-450. *Endothelium* 3 (Suppl), 67 (1995)
- Rimoldi O, Pierini S, Ferrari A, Cerutti S, Pagani M, Maliani A: Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol* 258, H967-76 (1990)
- Rinoli T, Porges SW: Inferential and descriptive influences on measures of respiratory sinus arrhythmia: sampling rate, R-wave trigger accuracy, and variance estimates. *Psychophysiology* 34, 613-21 (1997)
- Rosenkranz B, Winkelmann BR, Parnham MJ: Clinical pharmacokinetics of molsidomine. *Clin Pharmacokinet* 30, 372-84 (1996)
- Rossoni G, Manfredi B, de Gennaro Colonna V, Brini AT, Polvani G, Clement MG, Berti F: Nitric oxide and prostacyclin pathways: An integrated mechanism that limits myocardial infarction progression in anaesthetized rats. *Pharmacol Res* 53, 359-66 (2006)
- Routledge HC, Chowdhary S, Townend JN: Heart rate variability – a therapeutic target? *J Clin Pharm Ther* 27, 85-92 (2002)
- Rubart M, Zipes DP: Genesis of Cardiac Arrhythmias: Electrophysiological Considerations. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (eds.): *Braunwald's Heart Disease – A Textbook of Cardiovascular Medicine* 7th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 653-87 (2005)
- Rudas L, Crossman AA, Morillo CA, Halliwill JR, Tahvanainen KU, Kuusela TA, Eckberg DL: Human sympathetic and vagal baroreflex responses to sequential nitroprusside and phenylephrine. *Am J Physiol* 276, H1691-8 (1999)
- Rudolph W, Dirschinger J: Clinical comparison of nitrates and sydnominines. *Eur Heart J* 12 (Suppl E), 33-41 (1991)
- Salvemini D, Currie MG, Mollace V: Nitric oxide-mediated cyclooxygenase activation. A key event in the antiplatelet effects of nitrovasodilators. *J Clin Invest* 97, 2562-8 (1996)
- Satoh K, Koh J, Kosaka Y: Effects of nitroglycerin on fractal features of short-term heart rate and blood pressure variability. *J Anest* 13, 71-6 (1999)
- Saul JP, Rea RF, Berger RD, Eckberg DL, Cohen RJ: Spectral analysis of peroneal nerve sympathetic activity and heart rate in man. *Computers in Cardiology* 13, 423-6 (1984)
- Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ: Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate analysis. *Am J Cardiol* 61, 1292-9 (1988)
- Saul JP, Rea R, Eckberg DL, Berger RD, Cohen RJ: Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. *Am J Physiol* 258, H713–21 (1990)
- Saul JP, Berger RD, Albrecht P, Stein SP, Chen H, Cohen RJ: Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. *Am J Physiol* 261, H1231–45 (1991)
- Schächinger V, Zeiher AM: NO in der Therapie der Angina pectoris: Nitrate oder Molsidomin? *Internist* 38, 438-47 (1997)
- Schmidt HB, Werdan K, Müller-Werdan U: Autonomic dysfunction in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 7, 314-22 (2001)

- Schrammel A, Pfeiffer S, Schmidt K, Koesling D, Mayer B: Activation of Soluble Guanylyl Cyclase by the Nitrovasodilator 3-Morpholiniosydnonimine Involves Formation of S-Nitrosoglutathione. *Molecular Pharmacology* 54, 207-12 (1998)
- Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E: Autonomic nervous system and sudden cardiac death: experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 85 (Suppl I), I77-91 (1992)
- Schwartz PJ, Zipes DP: Autonomic modulation of cardiac arrhythmias. In Zipes DP, Jalife J (eds.): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside* 3rd edition, Philadelphia, WB Saunders, 300-14 (1999)
- Schwarz P, Diem R, Dun NJ, Forstermann U: Endogenous and exogenous nitric oxide inhibits norepinephrine release from rat heart sympathetic nerves. *Circ Res* 77, 841-8 (1995)
- Seifart N, Neidl K, Kaltenbach M, Bussmann WD: Hemodynamic effects of molsidomine in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 109, 708-12 (1985)
- Sennesael J, Verbeelen D, Degre S, Unger P, Stolar JC, Ostrowski J, von Hattingberg HM, Gaertner W: Pharmacokinetics of linsidomine (SIN 1) after single and multiple intravenous short infusions in patients with renal insufficiency. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 31, 533-41 (1993)
- Shackelford RE, Kaufmann WK, Paules RS: Oxidative stress and cell cycle checkpoint function. *Free Radic Biol Med* 28, 1387-404 (2000)
- Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN: Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91, 10771-8 (1994)
- Silber S: Nitrates: why and how should they be used today? Current status of the clinical usefulness of nitroglycerin, isosorbide dinitrate and isosorbide-5-mononitrate. *Eur J Clin Pharmacol* 38 (Suppl 1), 35-51 (1990)
- Singh BN. Impact of heart rate on cardiovascular disorders: focus on chronic stable angina. In: Fox K, (ed.) *Selective and Specific I_f Channel Inhibition in Cardiology*. Science Press London, 25-36 (2004)
- Spreux-Varoquaux O, Ulmer B, Cordonnier P, Forestier A, Pays M, Ducreuzet C, Advenier: Pharmacokinetics of molsidomine and its active metabolite, SIN-1 (or linsidomine) in the elderly. *Fundam Clin Pharmacol* 5, 49-56 (1991)
- Stankus A, Alonderis A: Analysis of heart rate variability changes during nitroglycerine test. First Virtual Congress of Heart Rate Variability Sept. 10, 2001 and Nov. 10, 2001; albstan@ktl.mii.it (2001)
- Stein KM, Borer JS, Hochreiter C, Okin PM, Herrold EM, Devereux RB, Kligfield P: Prognostic value and physiologic correlates of heart rate variability in chronic severe mitral regurgitation. *Circulation* 88, 127-35 (1993)
- Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM: Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994; 127, 1376-81 (1994)
- Stein PK, Kleiger RE: Insights from the study of heart rate variability. *Annu Rev Med* 50, 249-61 (1999)

- Störck T, Möckel M, Danne O, Müller R, Eichstädt H, Hochrein H: Intravenöse Molsidomin-Gabe bei Herzinsuffizienz, Teil II: Vergleich mit Nitroglycerin und Wirkung bei Nitrattoleranz. *Med Klin* 89 (Suppl II), 50-3 (1994)
- Streel B, Ceccato A, Peerboom C, Zimmer C, Sibenaler R, Maes P: Determination of molsidomine and its active metabolite in human plasma using liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection. *J Chromatogr A* 819, 113-23 (1998)
- Sueta CA, Hill C: Heart rate variability in chronic heart failure: Target for therapy? *Am Heart J* 146, 385-7 (2003)
- Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Snapinn S: Effects of enalapril and neuroendocrine activation on prognosis in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 66, 40D-44D (1990)
- Sydow K, Daiber A, Oelze M, Chen Z, August M, Wendt M, Ullrich V, Mulsch A, Schulz E, Keaney JF jr, Stamler JS, Munzel T: Central role of mitochondrial aldehyde dehydrogenase and reactive oxygen species in nitroglycerin tolerance and cross-tolerance. *J Clin Invest* 113, 482-9 (2004)
- Sztajzel J: Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 134, 514-22 (2004)
- Takase B, Abe Y, Nagata M, Matsui T, Hattori H, Ohsuzu F, Ishihara M, Kurita A: Effect of betaxolol hydrochloride on heart rate variability indices during exercise stress testing in patients with hypertension. *Biomed Pharmacother* 59 (Suppl 1), S158-62 (2005)
- Takayama S: Carcinogenicity of molsidomine and nitroglycerin in rats. *Pharmacometrics* 9, 217-28 (1975)
- Tamargo Menendez J, Delpon E: Pharmacology of nitrates. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 46, 380-90 (1997)
- Tanaka M, Nishikawa T: Effects of nitrous oxide on baroreflex gain and heart rate variability. *Acta Anaesthesiol Scand* 48, 1163-7 (2004)
- Tanaka KA, Szlam F, Katori N, Tsuda A, Levy JH: In vitro effects of antihypertensive drugs on thromboxane agonist (U46619)-induced vasoconstriction in human internal mammary artery. *Br J Anaesth* 93, 257-62 (2004)
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 17, 354-81; *Circulation* 93, 1043-65 (1996)
- Teo KK, Yusuf S, Furberg CD: Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 270, 1589-95 (1993)
- Thadani U, Opie LH: Nitrate for unstable angina. *Cardiovasc Drugs* 8, 719-26 (1994)
- Thames MD, Kontos HA: Mechanisms of baroreceptor-induced changes in heart rate. *Am J Physiol* 218, 251-6 (1970)
- Tracy TS, Bowman L, Black CD: Nitroglycerin delivery through a polyethylene-lined intravenous administration set. *Am J Hosp Pharm* 46, 2031-5 (1989)
- Traube L: Über periodische Tätigkeitsänderungen des vasomotorischen und des Hemmungs-Nervensystems. *Centrbl Med Wiss* 56, 880 (1865)
- Tsuchiya T, Okumura K, Yasue H, Kugiyama K, Ogawa H: Heart period variability in patients with variant angina. *Am J Cardiol* 77, 932-6 (1996)

- Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D: Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 90, 878-883 (1994)
- Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D: Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 94, 2850-5 (1996)
- Tuteja N, Chandra M, Tuteja R, Misra MK: Nitric Oxide as a Unique Bioactive Signaling Messenger in Physiology and Pathophysiology. *J Biomed Biotechnol* 2004, 227-37 (2004)
- Tygesen H, Rundqvist B, Waagstein F, Wennerblom B: Heart rate variability measurement correlates with cardiac norepinephrine spillover in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 87, 1308-11 (2001)
- Unger P, Leone A, Staroukine M, Degré S, Berkenboom G: Hemodynamic response to molsidomine in patients with ischemic cardiomyopathy tolerant to isosorbide dinitrate. *J Cardiovasc Pharmacol* 18, 888-894 (1991)
- Unger P, Vachier JL, de Canniere D, Staroukine M, Berkenboom G: Comparison of the hemodynamic responses to molsidomine and isosorbide dinitrate in congestive heart failure. *Am Heart J* 128, 557-63 (1994)
- van den Borne P, Montano N, Pagani M, Oren R, Somers VK: Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation* 95, 1449-54 (1997)
- van Hoogenhuyze D, Weinstein N, Martin GJ, Weiss JS, Schaad JW, Sahyouni N, Fintel D, Remme WJ, Singer DH: Reproducibility and relation to mean heart rate of heart rate variability in normal subjects and in patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 68, 1668-76 (1991)
- van Ravenswaaij-Arts CMA, Kollée LAA, Hopmann JCW, Stoelinga GBA, van Geijn HP: Heart Rate Variability. *Ann Intern Med* 118, 436-47 (1993)
- Vanoli E, de Ferrari GM, Stramba-Badiale M, Hull SS jr, Foreman RD, Schwartz PJ: Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res* 68, 1471-81 (1991)
- Vantrimpont P, Rouleau JL, Ciampi A, Harel F, de Champlain J, Bichet D, Moya LA, Pfeffer M: Two-year time course and significance of neurohormonal activation in the survival and ventricular enlargement (SAVE) study. *Eur Heart J* 19, 1552-63 (1998)
- Vaz M, Jennings G, Turner A, Cox H, Lambert G, Esler M: Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation* 96, 3423-9 (1997)
- Villa LM, Salas E, Darley-Usmar VM, Radomski MV, Moncada S: Peroxynitrite induces both vasodilatation and impaired vascular relaxation in the isolated perfused rat heart. *Proc Natl Acad Sci USA* 91, 12383-7 (1994)
- Vissing SF, Scherrer U, Victor RG: Increase of sympathetic discharge to skeletal muscle but not to skin during mild lower body negative pressure in humans. *J Physiol* 481, 233-41 (1994)
- Wacker MJ, Best SR, Kosloski LM, Stachura CJ, Smoot RL, Porter CB, Orr JA: Thromboxane A₂-induced arrhythmias in the anesthetized rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290, H1353-61 (2006)

- Wagner F, Gohlke-Bärwolf C, Trenk D, Jähnchen E, Roskamm H: Differences in the ischaemic effects of molsidomine and isosorbide nitrate (ISDN) during acute and short-term administration in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 12, 994-9 (1991),
- Wang Shu-Ho: *The Pulse Classic: Translation of the Mai Jing*, Blue Poppy Press 2000 (ca. 220)
- Warnholtz A, Mollnau H, Heitzer T, Kontush A, Moller-Bertram T, Lavall D, Giaid A, Beisiedel U, Marklund SL, Walter U, Meinertz T, Münzel T: Adverse effects of nitroglycerin treatment on endothelial function, vascular nitrotyrosine levels and cGMP-dependent protein kinase activity in hyperlipidemic Watanabe rabbits. *J Am Coll Cardiol* 40, 1356-63 (2002)
- Weber F, Schneider H, von Arnim T, Urbaszek W for the TIBBS Investigators Group: Heart rate variability and ischaemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris. Influence of drug therapy and prognostic value. *Eur Heart J* 20, 38-50 (1999)
- Wenckebach KF, Winterberg H: *Die unregelmäßige Herztätigkeit*. Engelmann Verlag Leipzig (1927)
- Wennerblom B, Lurje L, Westberg S, Johansson M, Lomsky M, Vahisalo R, Hjalmarson A: Effects on heart rate variability of isosorbide-5-mononitrate and metoprolol in patients with recent onset of angina pectoris. *Cardiology* 89, 87-93 (1998)
- Wennerblom B, Lurje L, Tygesen H, Vahisalo R, Hjalmarson A: Patients with uncomplicated coronary artery disease have reduced heart rate variability mainly affecting vagal tone. *Heart* 83, 290-4 (2000a)
- Wennerblom B, Lurje L, Solem J, Tygesen H, Uden M, Vahisalo R, Hjalmarson A: Reduced heart rate variability in ischemic heart disease is only partially caused by ischemia. *Cardiology* 94, 146-51 (2000b)
- Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG (1978) Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 2, 52-3 (1978)
- World Health Organization - International Society of Hypertension: Guidelines for the Management of Hypertension - Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 17, 151-8 (1999)
- Yamamoto T, Bing RJ: Nitric oxide donors. *Proc Soc Exp Biol Med* 225, 200-6 (2000)
- Yousif MH, Yousif F, Thulesius O Effect of the molsidomine metabolite SIN-1 on coronary arteries and peripheral vessels of sheep with special reference to tolerance and endothelium. *Cardiovasc Drugs Ther* 5, 769-73 (1991)
- Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R: Effects of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of randomized trials. *Lancet* 1988 ii, 1088-92 (1988)
- Zanzinger J, Czachurski J, Seller H: Impaired modulation of sympathetic excitability by nitric oxide after long-term administration of organic nitrates in pigs. *Circulation* 97, 2352-8 (1998)
- Zanzinger J, Bassenge E, Zanzinger J: Role of nitric oxide in the neural control of cardiovascular function. *Cardiovasc Res* 43, 639-49 (1999)
- Zhong Y, Wang H, Ju KH, Jan KM, Chon KH: Nonlinear analysis of the separate contributions of autonomic nervous system to heart rate variability dynamic modes. *IEEE Trans Biomed Eng* 51, 255-62 (2004)
- Zuanetti G, Latini R, Neilson JM, Schwartz PJ, Ewing DJ. Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (ADEG): Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: effect of antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol* 17, 604-12 (1991)

Lebenslauf

Geburtsdatum : 4. August 1956
 Geburtsort : Lübeck
 Grundschule : Otto-Anthes-Volksschule in Lübeck April 1963 – November 1966
 Gymnasium : Johanneum zu Lübeck Dezember 1966 – Mai 1975
 Grundwehrdienst : Juli 1975 - September 1976
 Pharmaziestudium : Christian-Albrechts-Universität Kiel WS 1976 - SS 1980
 Pharmaziepraktikum : August 1980 - Juli 1981
 Approbation als Apotheker : 21. August 1981
 Promotion in pharmazeutischer Chemie / wissenschaftlicher Assistent : Pharmazeutisches Institut der Universität Hamburg WS 1981 - WS 1986, Dissertation „Zur Kenntnis organischer Phosphorverbindungen mit potentiellen germiziden Wirkungen“ unter der Leitung von Prof. Dr. phil. nat. N. Kreutzkamp / Praktikumsbetreuung pharmazeutische Analytik
 Weiterbildung Klinische Pharmazie : Apotheke der Medizinischen Universität zu Lübeck 1.8.1986 - 30.6.1990, Leiter Dr. F. Schmidt
 Medizinstudium / PJ : Medizinische Universität zu Lübeck SS 1990 bis SS 1998
 Klinisch pharmakologische Studien : LAFAA GmbH Bad Schwartau, Leitung Prof. Dr. med. H.-U. Schulz 1.8.1994 - 30.9.1996
 AIP : Universitätsklinikum Lübeck, Med. Klinik I, Stat. 11a unter der Leitung von Prof. Dr. med. H. Djonlagic 1.6.1998 – 31.12.1999 (internistische Intensivmedizin und klinische Forschung)
 Voll-Approbation als Arzt : 1.1.2000
 Klinisch pharmakologische Studien : seit Januar 2000 (EKG/Herzfrequenzvariabilität und Arzneistoffe, Pharmakoökonomie, multizentrische Phase-III Studien) am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, seit August 2003 mit der LAFAA GmbH Bad Schwartau (pharmakokinetische Phase-I-Studien und GLP-lizenzierte Arzneimittelanalytik), von Juli 2005 bis Oktober 2006 mit der trials+more GmbH Kiel Lübeck (multizentrische Phase-II- und Phase-III-Studien)
 Prüfarzt §40 AMG seit 1.6.2000
 Fachkunde Rettungsdienst 12.9.2006

Wissenschaftliche Beiträge

- 1.) Sufke S, Kibbel T, Struck J, Dodt C, Djonlagic H: Schnellere Erholung des kardialen sympathovagalen Tonus nach Analgosedierung mit Sufentanil im Vergleich zu Fentanyl. *Intensivmed* 36, 588-9 (1999)
- 2.) Sufke S, Kibbel T, Struck J, Dodt C, Djonlagic H: Rapid recovery of cardiac autonomic function after analgesia with Sufentanil vs. Fentanyl. *Intensive Care Med* 25 (Suppl 1), 66 (1999)
- 3.) Kibbel T, Taubert G, Sufke S, Dodt C, Djonlagic H: Die Bewertung der Effizienz der antibiotischen Therapie mittels CRP-Dynamik und TISS-Verlauf auf der internistischen Intensivstation. *Intensivmed* 37, 416 (2000)
- 4.) Djonlagic H, Sufke S, Kibbel T, Weitz G, Franken L, Schütt M, Dodt C: Prolongierte Funktionseinschränkungen des kardialen autonomen Nervensystems (Herzfrequenzvariabilität) nach toxischem Schocksyndrom. *Intensivmed* 37, 427-8 (2000)
- 5.) Sufke S, Kibbel T, Jonasson I, Dodt C, Djonlagic H: Erholung des kardialen sympathovagalen Tonus nach Analgosedierung mit Sufentanil/Midazolam vs. Sufentanil/ Propofol. *Intensivmed* 37, 428-9 (2000)
- 6.) Sufke S, Killermann DP, Kibbel T, Kurowski V, Dodt C, Djonlagic H: Vergleichende Untersuchung des kardialen neurovegetativen Tonus unter Nitroglycerin- oder Molsidomin-Infusion mittels Analyse der Herzfrequenzvariabilität. *Intensivmed* 38, 359 (2001)
- 7.) Kibbel T, Sufke S, Djonlagic H, Dodt C: Bewertung der Antibiotikatherapie bei nosokomialen Pseudomonas-Infektionen mittels Skalierung des CRP-Verlaufs. *Intensivmed* 38, 362-3 (2001)
- 8.) Kibbel T, Schürer M, Schulz HU: Pyritinol und seine pharmakodynamisch aktiven Metaboliten als potenzielle Wirkstoffe bei Alzheimer-Demenz. *Akt Neurol* 28, 142-3 (2001)
- 9.) Kibbel T, Sufke S, Djonlagic H, Dodt C: Die Bewertung der antibiotischen Therapie mittels CRP-Dynamik und TISS-Verlauf am Beispiel Ciprofloxacin/ Levofloxacin. *Intensivmed* 39; 389 (2002)
- 10.) Kibbel T, Sufke S, Dodt C, Djonlagic H: Zur Effektivität von Ampicillin/ Sulbactam auf der internistischen Intensivstation in Abhängigkeit vom Krankheitsschweregrad. *Intensivmed* 39, 390 (2002)
- 11.) Kibbel T, Sufke S, Dodt C, Djonlagic H: Männer benötigten häufiger eine internistische Intensivtherapie aufgrund bakterieller Infektionen als Frauen. *Intensivmed* 39 (Suppl 1), 36 (2002)
- 12.) Kibbel T, Djonlagic H, Fiedler S, Sufke S, Dodt C: Prolonged reversible depression of vagal tone in patients with acute ethanol intoxication. Symposium "Current Aspects in Basic and Clinical Electrophysiology", Berlin January 24-25, 2003
- 13.) Kibbel T, Djonlagic H, Taubert G, Sufke S, Dodt C: Effizienzbewertung der antibiotischen Therapie mittels Kombination von CRP-Dynamik und TISS-Verlauf auf der internistischen Intensivstation – Welche Bedeutung hat der Erregernachweis? *Intensivmed* 40, 42-9 (2003)
- 14.) Kibbel T, Sufke S, Djonlagic H, Dodt C: Outcome nach Antibiotikawechsel wegen initial ineffektiver Behandlung. *Medizinische Klinik* 98 (Suppl 1), 168 (2003)
- 15.) Kibbel T, Sufke S, Djonlagic H, Dodt C: Prognostische Bedeutung des Erregernachweises bei internistischen Intensivpatienten. *Medizinische Klinik* 98 (Suppl 1), 169 (2003)

- 16.) Sűfke S, Kibbel T, Lewejohann J, Djonlagic H, Dodt C: Prolongierte Beeinträchtigung des kardialen autonomen Nervensystems nach Blitzschlag/ Hochspannungsunfall – Untersuchung mittels Herzfrequenzvariabilität. *Medizinische Klinik* 98 (Suppl 1), 171 (2003)
- 17.) Kibbel T, Sűfke S, Dodt C, Djonlagic H: Ist in der empirischen antibiotischen Behandlung kritisch Kranker eine Monotherapie einer Kombinationstherapie generell gleichwertig? *Intensivmed* 40, 433-4 (2003)
- 18.) Kibbel T, Sűfke S, Dodt C, Djonlagic H: Zur Risikoeinschätzung während der kalkulierten antiinfektiösen Therapie von schweren Pneumonien mittels Ceftriaxon vs. Imipenem/Cilastatin. *Intensivmed* 40, 434 (2003)
- 19.) Linder R, Djonlagic H, Sűfke S, Kibbel T, Dodt C: Künstliche neuronale Netze als weiterführende prognostische Modelle in der Intensivmedizin. *Intensivmed* 40, 448-9 (2003)
- 20.) Kibbel T, Djonlagic H, Fiedler S, Sűfke S, Dodt C: Verlängerte reversible Unterdrückung des vagalen Tonus bei Patienten mit akuter Ethanol-Intoxikation. Kurzvortrag auf der Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Würzburg vom 8.-11.10.2003
- 21.) Sűfke S, Djonlagic H, Dodt C, Kibbel T: Der Erregernachweis als Indikator von antibiotischer Ineffizienz auf einer internistischen Intensivstation. Kurzvortrag auf der Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Würzburg vom 8.-11.10.2003
- 22.) Kibbel T, Sűfke S, Dodt C, Djonlagic H: Depression of heart rate variability in patients with acute hyperglycemia. *Int J Clin Pharmacol Ther* 41, 552 (2003)
- 23.) Kibbel T, Sűfke S, Dodt C, Djonlagic H: Prolonged reversible depression of heart rate variability after intoxication with tricyclic antidepressants. *Int J Clin Pharmacol Ther* 41, 552 (2003)
- 24.) Kibbel T: Antibiotikatherapie auf der Intensivstation - Geschlechtsspezifische Risikounterschiede bei schweren bakteriellen Infektionen. Vortrag auf der 36. Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin und der Österreichischen Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin, 16.-19. Juni 2004 in Essen
- 25.) Kibbel T: Monitoring und Bewertung der Antibiotikatherapie auf der Intensivstation - Parameter zur Effizienzbestimmung. Vortrag auf der 36. Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin und der Österreichischen Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin, 16.-19. Juni 2004 in Essen
- 26.) Kibbel T, Sűfke S, Fröhlich A, Dodt C, Djonlagic H: Ampicillin/Sulbactam in comparison with ceftriaxon for pneumonia in a medical ICU. World Conference on Dosing of Antinfectives, Nürnberg September 9-11, 2004
- 27.) Kibbel T, Sűfke S, Dodt C, Djonlagic H: Gender specific incidence and mortality of severe bacterial infections and adjustment to age and normal population. World Conference on Dosing of Antiinfectives, Nürnberg September 9-11, 2004
- 28.) Kibbel T, Sűfke S, Dodt C, Djonlagic H: Gender specific differences in body weight and QT interval between survivors and nonsurvivors of severe bacterial infections. World Conference on Dosing of Antinfectives, Nürnberg September 9-11, 2004
- 29.) Kibbel T, Sűfke S, Dodt C, Djonlagic H: Extended ECG analysis in addition to serum level evaluations in intoxications with tricyclic antidepressants. Jahrestagung/Joint Meeting der

Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft; der Österreichischen Pharmazeutischen Gesellschaft und der Czech Pharmaceutical Society in Regensburg vom 6.-9.10.2004

- 30.) Kibbel T, Killermann DP, Süfke S, Raasch W, Dominiak P, Kurowski V, Djonlagic H: Autonomic tone variation in intravenous short term therapy with nitroglycerin and molsidomine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 42: 616. Freier Kurzvortrag auf dem 6. Jahreskongress für Klinische Pharmakologie in Stuttgart vom 4.-6.11.2004
- 31.) Djonlagic I, Kibbel T, Süfke S, Djonlagic H: Hypercapnia produced progressive AV nodal (A-H interval) conduction delays and non-propagated concealed depolarisation (NPCD) in the His bundle area. World Congress of Cardiology, Barcelona September 2-6, 2006
- 32.) Djonlagic I, Djonlagic H, Kibbel T, Süfke S, Dodt C: Heart rate variability reveals risk of arrhythmias after intoxication with antidepressants. *Intensive Care Med*, November 16, 2006

Danksagung

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Hasib Djonlagic für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die unermüdliche Unterstützung bei der Durchführung und Abfassung der wissenschaftlichen Arbeit bedanken. Durch sein stetiges Suchen nach weiterführenden Ideen hat er es außerordentlich verstanden, mich zu motivieren und mich für das äußerst spannende Themengebiet der internistischen Intensivmedizin zu interessieren.

Außerdem gilt den Kollegen Dr. med. Sven Sufke und Dirk P. Killermann mein besonderer Dank für ihre tatkräftige Hilfe bei der Patientenbetreuung und Datenerhebung. Herrn Dr. rer. nat. Rolf Grewe (jetzt Fa. Sanofi-Aventis) danke ich für die freundliche Unterstützung in der Planungsphase der Studie. Desweiteren danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Walter Raasch und Mitarbeitern für die in dem Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie der Universität zu Lübeck durchgeführten Plasma-Katecholaminbestimmungen. Ebenso danke ich den Mitarbeitern des Instituts für Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck für die Hilfe bei der Planung der Studie und der statistischen Auswertung der Daten.

Zum Schluss möchte ich noch den glücklichen Umstand erwähnen, dass mit Herrn Priv.-Doz. Dr. med. H. Bonnemeier ein Zweitgutachter zur Verfügung stand, der sich erst kürzlich im Themenbereich der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse habilitiert hat. Auch bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Bonnemeier bedanke ich mich herzlich.