

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Direktor: Prof. Dr. O.-E. Brodde

Untersuchungen zur Wirkung von Trapidil auf Handrückenvenen  
gesunder Probanden nach lokaler intravenöser und oraler Applikation

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

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

von Katrin Dannenberg  
geb. am 22.05.1967 in Halle

Gutachter:

1. Prof. Dr. Sziegoleit
2. Prof. Dr. Podhaisky
3. Prof. Dr. Belz (Wiesbaden)

Öffentliche Verteidigung: Halle, den 14.08.2003

**urn:nbn:de:gbv:3-000005582**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000005582>]

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Wirkung des Vasodilatators Trapidil (Rocornal®) auf oberflächliche Venen gesunder Probanden mittels der Handrückenvenencompliance-Technik. Die Teilstudie A umfaßte zwei Untersuchungen im einfachen Cross-over-Design, in denen Trapidil lokal intravenös infundiert wurde. Zuvor wurde die zu untersuchende Vene mittels dem Adrenozeptor-Agonisten Norepinephrin bzw. dem nichtadrenergen Vasokonstriktor Dinoprost verengt. Es kamen zwei verschiedene Präkonstriktoren zur Anwendung, um eine mögliche Beeinflussung von Adrenozeptoren auszuschließen. Die Teilstudie B bestand ebenfalls aus zwei Untersuchungen im einfachen Cross-over-Design, in denen der Einfluß einer therapieüblichen Einzeldosis von 200 mg Trapidil auf eine mit Norepinephrin verengte Handrückenvene im Vergleich zu Placebo untersucht wurde. Die Untersuchungen erfolgten an 10 gesunden männlichen Probanden. In beiden Untersuchungen der Teilstudie A wurden zunächst die Dosis-Wirkungs-Kurven für die venokonstriktorische Wirkung von Norepinephrin bzw. Dinoprost erfaßt. Für die venokonstriktorische Wirkung ergab sich bei beiden Präparaten eine eindeutige Dosisabhängigkeit. Mittels Computerauswertung der Dosis-Wirkungs-Kurven wurden mittlere ED50-Werte von 9,2 ng/min für Norepinephrin und 239,3 ng/min für Dinoprost ermittelt. Die Dosen, die eine Venokonstriktion von etwa 80% bewirkten, lagen bei Norepinephrin zwischen 11 und 1000 ng/min und bei Dinoprost zwischen 90 und 5600 ng/min. Die lokale Dauerinfusion dieser Dosen wurde mit der lokalen Infusion von Trapidil in ansteigenden Dosisstufen für einen bestimmten Zeitraum kombiniert. Hier ergab sich eine eindeutige Dosisabhängigkeit für die venodilatierende Wirkung von lokal intravenös infundiertem Trapidil. Die mittlere ED50 für die venodilatierende Wirkung von Trapidil betrug 49,7 µg/min bei Präkonstriktion mit Norepinephrin und 67,5 µg/min bei Präkonstriktion mit Dinoprost. Zwischen diesen ED50-Werten bestand im intraindividuellen Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Teilstudie B wurde vor sowie 1 h, 2 h, und 3 h nach der oralen Gabe von 200 mg Trapidil bzw. Placebo die Dosis-Wirkungs-Kurve des lokal intravenös infundiertem Norepinephrin ermittelt. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Teilstudie A bewirkte Trapidil hier eine geringfügige Verstärkung der Norepinephrinwirkung. Dieser placebokontrollierte Effekt äußerte sich in einer Linksverschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurve von Norepinephrin, einer Abnahme der ED50 von Norepinephrin und einer Wirkungszunahme der Norepinephrindosis, die vor der Applikation eine Venokonstriktion von 30% hervorrief. Außerdem war ein Anstieg der ED50 von Norepinephrin nach der Placebo-Gabe zu verzeichnen. Während der Untersuchungen wurde neben dem Venendurchmesser auch der Blutdruck, ein Elektrokardiogramm und die Hauttemperatur erfaßt, um Aussagen über mögliche Begleitwirkungen der Studienmedikation zu treffen. Hinsichtlich des diastolischen Blutdrucks, der Herzfrequenz, der PQ-Zeit, der QRS-Zeit, der QTc-Zeit und der Hauttemperatur waren diese unter der lokalen intravenösen Infusion höherer Dosen von Norepinephrin und Dinoprost gelegentlich festzustellen, aber klinisch unbedeutend. Als unerwünschte Nebenwirkungen traten nach lokaler intravenöser Infusion hoher Dosen von Trapidil und Dinoprost vorübergehend substanztypische Venenreizungen auf. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ergeben somit eine unterschiedliche Wirkung von Trapidil auf periphere Venen in Abhängigkeit von der Applikationsart. Bei der lokalen intravenösen Infusion war eine dosisabhängige venodilatierende Wirkung sowohl bei Präkonstriktion mit Norepinephrin als auch bei Präkonstriktion mit Dinoprost zu verzeichnen. Bei oraler Applikation einer therapieüblichen Dosis von Trapidil zeigte sich eine placebokontrollierte Zunahme der venokonstriktorischen Wirkung von Norepinephrin, möglicherweise bedingt durch eine reflektorische Konstriktion der untersuchten Handrückenvene nach Dilatation zentraler Stromgebiete.

Dannenberg, Katrin: Untersuchungen zur Wirkung von Trapidil auf Handrückenvenen gesunder Probanden nach lokaler intravenöser und oraler Applikation

Halle, Univ., Med. Fak., Diss., (82) Seiten, 2001

# Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Wirkungen von Trapidil	1
1.2	Aufgabenstellung	2
2	METHODIK	3
2.1	Probanden	3
2.2	Untersuchungsablauf	7
2.2.1	STUDIENDESIGN	7
2.2.2	VORGEHEN ZU BEGINN VON TEILSTUDIE A UND B	7
2.2.3	WEITERES VORGEHEN IN DER TEILSTUDIE A	8
2.2.4	WEITERES VORGEHEN IN DER TEILSTUDIE B	9
2.2.5	BEFUNDDOKUMENTATION	9
2.3	Prüfpräparate	9
2.4	Untersuchungsverfahren	10
2.4.1	VENENKOMPLIANCETECHNIK	10
2.4.2	REGISTRIERTE PARAMETER	11
2.4.3	AUSWERTUNG DES VENENDURCHMESSERS	11
2.4.4	ERFASSUNG VON NEBENWIRKUNGEN UND ÜBRIGE BEFUNDAUSWERTUNG	12
2.4.5	STATISTISCHE PRÜFUNG	13
3	ERGEBNISSE	13
3.1	Ergebnisse der Teilstudie A	13
3.1.1	PRÄKONSTRIKTION DER VENE DURCH NOREPINEPHRIN	13
3.1.2	VENODILATATION DURCH TRAPIDIL BEI PRÄKONSTRIKTION DURCH NOREPINEPHRIN	17
3.1.3	PRÄKONSTRIKTION DER VENE DURCH DINOPROST	20
3.1.4	VENODILATATION DURCH TRAPIDIL BEI PRÄKONSTRIKTION MIT DINOPROST	23
3.2	Ergebnisse der Teilstudie B	26
3.2.1	VENOKONSTRIKTION DURCH NOREPINEPHRIN VOR UND NACH DER ORALEN GABE VON PLACEBO	26
3.2.2	VENOKONSTRIKTION DURCH NOREPINEPHRIN VOR UND NACH DER ORALEN GABE VON TRAPIDIL	33
3.2.3	VERGLEICH DES EINFLUSSES VON PLACEBO UND TRAPIDIL AUF DIE VENOKONSTRIKTION DURCH NOREPINEPHRIN	41

3.3	Verhalten von Blutdruck, EKG-Parametern und Hauttemperatur in der Teilstudie A	51
3.3.1	BLUTDRUCK IN DER TEILSTUDIE A	51
3.3.2	EKG-PARAMETER IN DER TEILSTUDIE A	53
3.3.3	HAUTTEMPERATUR IN TEILSTUDIE A	55
3.4	Verhalten von Blutdruck, EKG-Parametern und Hauttemperatur in der Teilstudie B	57
3.4.1	BLUTDRUCK IN DER TEILSTUDIE B	57
3.4.2	EKG-PARAMETER IN DER TEILSTUDIE B	59
3.4.3	HAUTTEMPERATUR IN DER TEILSTUDIE B	63
3.5	Nebenwirkungen	65
3.5.1	NEBENWIRKUNGEN IN DER TEILSTUDIE A	65
3.5.2	NEBENWIRKUNGEN IN DER TEILSTUDIE B	66
<hr/>		
4	DISKUSSION	66
<hr/>		
4.1	Allgemeine Bemerkungen	66
4.2	Venodilatierende Wirkung von lokal intravenös verabreichtem Trapidil bei Präkonstriktion durch Norepinephrin	66
4.3	Venodilatierende Wirkung von lokal verabreichtem Trapidil bei Präkonstriktion durch Dinoprost	67
4.4	Einfluß einer oralen Einzeldosis von Trapidil auf die Venokonstriktion mit Norepinephrin	68
4.5	Begleiteffekte der Prüfmedikation	69
4.6	Schlußfolgerungen	71
<hr/>		
5	ZUSAMMENFASSUNG	71
<hr/>		
6	LITERATUR	74
<hr/>		
7	THESEN	80
<hr/>		

# Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALAT	Alaninaminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartataminotransferase
Billir.	Billirubin
BSR	Blutsenkungsreaktion
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
EKG	Elektrokardiogramm
Ery	Erythrozyten
ges.	gesamt
HF	Herzfrequenz
Leuko	Leukozyten
LVDT	linear variable differential transformer
MCH	Mittlerer Hämoglobingehalt der Erythrozyten
MCHC	Mittlere zelluläre Hämoglobinkonzentration
MCV	Mittleres Erythrozyten-Volumen
MW	Mittelwert
PDGF	platelet derived growth factor
PTCA	percutane transluminale koronare Angioplastie
QTc	Frequenzkorrigierte elektrische Systolendauer
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
Thrombo	Trombozyten

---

# 1 Einleitung

## 1.1 Wirkungen von Trapidil

Das Triazolopyrimidin-Derivat Trapidil (Rocornal®) wurde 1971 entwickelt und als Koronardilatator in die Therapie eingeführt (Füller et al. 1971, Dittrich et al. 1971). Es unterscheidet sich in der chemischen Struktur und im Wirkungsbild von anderen, früher therapieüblichen Koronardilatoren und findet nach wie vor Anwendung bei koronarer Herzkrankheit (Satho et al. 1980, Raubach et al. 1997, Aßmann et al. 1996, Kotake et al. 1993). Seit vielen Jahren ist Trapidil das meistverordnete Koronartherapeutikum Japans (Mest und Scholz 1992), wo es 1979 die Zulassung zur Therapie der koronaren Herzkrankheit erhielt. Seine vasodilatierende Wirkung ähnelt der der Nitrate (Noguchi et al. 1981, Noguchi et al. 1983). Nach der Markteinführung wurden zusätzliche, für die Behandlung der koronaren Herzkrankheit günstige Wirkeigenschaften der Substanz gefunden. Neuere Befunde sprechen dafür, daß Trapidil in der Restenoseprophylaxe nach percutaner transluminaler koronarer Angioplastie (PTCA) eines der wirksamsten Medikamente ist (Maresta et al. 1994, Antoni 1997, Lefkovits und Topol 1997, Silber und Dörr 1996, Okamoto et al. 1992, Dangas und Fuster 1996, Bönisch et al. 1998, Galassi et al. 1999).

Der Wirkmechanismus des Trapidil kommt über verschiedene Mechanismen zustande. Durch eine unspezifische Phosphodiesterasehemmung (Bethke et al. 1991, Lohr 1994) wird der Abbau von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) vermindert. Diese hemmende Wirkung ist konzentrationsabhängig. Über Änderung der intrazellulären Calciumkonzentration in glatten Gefäßmuskelzellen, Myokardzellen und Thrombozyten kommt es zur Vasodilatation (Mest und Thomas 1986), zu einer positiv inotropen Wirkung und zur Hemmung der Thrombozytenaggregation (Terres und Meinerts 1996). Hinzu kommt der Einfluß des Trapidil auf das Eicosanoid-System. Es hemmt die Synthese des vasokonstriktorischen und aggregationsauslösenden Thromboxan A<sub>2</sub> (Mentz et al. 1987, Mest 1990, Kirsten et al. 1998). Die Bildung des vasodilatierenden und aggregationshemmenden Prostacyclin wird angeregt (Mentz et al. 1987). Außerdem besitzt es die Eigenschaft, die Freisetzung des Wachstumsfaktors PDGF (platelet derived growth factor) aus den Thrombozyten zu vermindern (Onnishi et al. 1981, Hoshiya und Awazu 1998, Thürmann et al. 1997, Yamaguchi und Kumada 1998, Siegersteter et al. 1999, Futamura et al. 1999, Harder et al. 1996). Das kommt einer antiarteriosklerotischen Wirkung gleich. Trapidil ist dadurch z.B. in der Lage, bei Postinfarktpatienten die Häufigkeit des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse zu mindern (Yasue et al. 1999). Die durch Trapidil induzierte Vasodilatation betrifft am Herzen vorwiegend die extramural gelegenen, großen Koronararterien, so daß die Myokarddurchblutung ohne Steal-Effekt zunimmt. Koronarspasmen werden beseitigt. Zur antianginösen Wirksamkeit des Trapidil trägt auch die Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens (Di Donato et al. 1985) durch die Dilatation peripherer Stromgebiete bei. Außerdem werden der systemische und der pulmonale Gefäßwiderstand gesenkt (Koretsune et al. 1983, Bongrani et al. 1985, Di Donato et al. 1985, Schauer et al. 1991). Weitere Untersuchungen zur Wirkung von Trapidil auf

---

periphere Gefäße zeigten bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit positive Ergebnisse. So nehmen die Extremitätendurchblutung im Akutversuch (Hackel 1971) sowie die Gehleistung nach wiederholter Gabe (Voigt et al. 1990, Regenthal et al. 1991, Ernst 1991) zu. Unter der geringen intravenösen Tagesdosis von 100 mg nahm die Gehstrecke nicht zu (Tellkamp und Schneider 1974). Impedanzplethysmographische Untersuchungen ergaben eine Verbesserung der Beindurchblutung nach einer oralen Einzeldosis von 200 mg Trapidil (Sziegoleit et al. 1996).

Zur Wirkung von Trapidil auf periphere Venen gibt es bisher nur wenige Untersuchungen. Trapidil erweitert wie Glycerotrinitrat Venen im Unterarmbereich gesunder Probanden, was Noguchi et al. (1983) mit plethysmographischen Methoden feststellten. In-vitro-Untersuchungen zeigten eine stimulierende Wirkung von Trapidil auf die Bildung des Prostacyclin-Metaboliten 6-Keto-Prostaglandin  $F_{1\alpha}$  in menschlichen Nabelschnurvenen, ohne die des Thromboxan- $A_2$ -Metaboliten Thromboxan  $B_2$  zu beeinflussen (Nieder et al. 1995).

## 1.2 Aufgabenstellung

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel mittels Venencompliance-Technik, die eine klinisch-pharmakologische Standardmethode darstellt (Aellig 1994, Aellig 1990, Aellig 1985, Aellig 1981, Alradi und Carruthers 1985), die Wirkung von Trapidil an Handrückenvenen gesunder Probanden zu überprüfen.

Die eingesetzte Methode ermöglicht eine Untersuchung vasoaktiver Substanzen sowohl nach lokaler intravenöser, als auch nach systemischer oraler Applikation am Menschen in vivo. Um einen venodilatierenden Effekt feststellen zu können, muß zunächst eine Präkonstriktion der untersuchten Vene erfolgen.

In der Teilstudie A sollten deshalb zunächst der Adrenozeptor-Agonist Norepinephrin bzw. der nichtadrenerge Vasokonstriktor Dinoprost eine Präkonstriktion der zu untersuchenden Vene herbeiführen, um dann die Dosis-Wirkungs-Kurven für Trapidil bei lokaler intravenöser Infusion zu ermitteln.

Es sollten zwei unterschiedlich wirkende Vasokonstriktoren eingesetzt werden, um aus möglichen Befunddifferenzen Rückschlüsse auf das Zustandekommen einer venodilatierenden Wirkung von Trapidil ziehen zu können.

In der Teilstudie B sollte geprüft werden, ob Trapidil auch nach systemischer oraler Gabe einer therapieüblichen Dosis eine dilatierende Wirkung auf periphere Venen aufweist. Diese Untersuchung sollte im Doppelblindvergleich gegen Placebo vorgenommen werden, um mögliche Störfaktoren auszuschließen.

---

## 2 Methodik

### 2.1 Probanden

Die Probandenauswahl erfolgte nach folgenden Einschlusskriterien:

- Geschlecht männlich
- Alter 18 bis 30 Jahre
- Körpergewicht: Normalgewicht (Broca-Index +15% bis -20%)
- Klinisch gesund
- Vorliegen der unterschriebenen Einverständniserklärung

Zum Ausschluß von den Untersuchungen führte das Vorliegen von:

- Einer bekannten Arzneimittelallergie
- Bekannte kardiovaskuläre, hämatologische, koagulatorische, gastrointestinale, hepatische, renale, respiratorische, metabolische, hormonelle oder zentralnervöse Erkrankungen
- EKG-Abnormitäten
- Behandlung mit systemisch oder lokal wirkenden Arzneimitteln innerhalb zwei Wochen vor Studienbeginn
- Übermäßiger Alkoholgenuß
- Übermäßige Rauchgewohnheiten
- Einseitige Diätgewohnheiten (Vegetarier, unterkalorischer Kost)

Die Voruntersuchungen stützten sich auf eine ausführliche Anamneseerhebung, eine eingehende klinische Untersuchung und die Bestimmung paraklinischer Laborwerte. Im einzelnen wurde neben dem Alter, der Körpergröße und dem Körpergewicht der systolische und diastolische Blutdruck gemessen, ein EKG (12 Ableitungen: I, II, III, AVR, AVL, AVF sowie V1 bis V6) abgeleitet, sowie die Alaninaminotransferase (ALAT) Kalium, Kreatinin, Bilirubin ges. im Serum, ein kleines Blutbild und die Blutsenkungsgeschwindigkeit bestimmt. Die Laborwerte wurden im Zentrallabor des Institutes für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg nach Standardmethoden ermittelt. In die Untersuchungen wurden 10 gesunde männliche Probanden im Alter von 20 bis 30 Jahren (Durchschnittsalter 25,6 Jahre) aufgenommen. Anamnestisch und klinisch fanden sich keine Kontraindikationen. Die Laborwerte lagen weitestgehend im Normbereich. Gering von den Referenzbereichen abweichende Werte einiger Probanden wurden ebenso wie wenig erhöhte Werte des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks und geringfügig verminderte Werte der Herzfrequenz, die bei einigen Probanden bestanden, bei der Gesamtbewertung des

Gesundheitszustandes nicht berücksichtigt und die Probanden wurden als klinisch gesund betrachtet. Die Elektrokardiogramme zeigten einen unauffälligen Kurvenverlauf. Die jeweiligen einzelnen Untersuchungsergebnisse sind in den folgenden Tabellen zusammengefaßt:

Tabelle 1 Allgemeine Angaben

Proband	Alter (Jahre)	Körpergewicht (kg)	Körpergröße (cm)	Broca-Index (%)
01	27	63	167	- 6
02	23	91	194	- 3
03	27	85	189	- 4
04	25	75	181	- 7
05	20	80	178	+ 3
06	28	93	181	+ 15
07	28	75	187	- 14
08	27	78	178	0
09	30	85	178	+ 9
10	21	81	180	+ 1
Bereich	20 – 30	63 - 93	167-194	- 14 bis +15
Mittelwert	25,6	80,6	181,3	- 0,6

Tabelle 2 Blutdruck und Puls in der Voruntersuchung

Proband	Blutdruck mmHg systolisch rechts	Blutdruck mmHg diastolisch rechts	Puls Schläge/min
01	124	76	60
02	134	90	64
03	158	96	90
04	136	80	75
05	128	92	80
06	122	78	87
07	120	90	55
08	148	98	75
09	126	76	56
10	124	92	80
Bereich	120-158	76-98	55-90
Normalbereich <sup>1)</sup>	100-140	>90	60-100
SEM	3,91	2,67	4,01
Mittelwert	132,4	86,6	72,2

1) Herold 1991

Tabelle 3 Laborbefunde BSR und Hämatokrit in der Voruntersuchung

Proband	BSR 1 h	Hämatokrit l/l
01	7	0,41
02	2	0,42
03	2	0,45
04	1	0,49
05	2	0,44
06	5	0,45
07	4	0,44
08	1	0,48
09	1	0,42
10	2	0,42
Bereich	1-7	0,41-0,49
Normalbereich <sup>1)</sup>	0-20	0,41-0,53
SEM	0,63	0,01
Mittelwert	2,7	0,44

1) Thomas 1992

Tabelle 4 EKG-Parameter in der Voruntersuchung

Proband	PQ	QRS	HF	Kurvenverlauf
01	160	110	50	normal
02	200	110	65	normal
03	120	100	68	normal
04	140	110	75	normal
05	160	110	80	normal
06	140	100	85	normal
07	140	100	50	normal
08	140	100	75	normal
09	140	100	55	normal
10	140	110	70	normal
Bereich	120-200	100-110	50-85	
Normalbereich <sup>1)</sup>	120-200	80-110	60-100	
SEM	6,80	1,67	3,88	
Mittelwert	148	105	67,3	

1) Wehr 1988, Stobbe und Baumann 1996

Tabelle 5 Voruntersuchungen Laborbefunde Hämatologie und Klinische Chemie

Proband	Leuko (Gpt/l)	Ery (Tpt/l)	Hämoglobin (mmol/l)	MCV (fl)	MCH (fmol)	MCHC (mmol/l)	Thrombo (Gpt/l)	Kalium (mmol/l)	Creatinin (μmol/l)	Bilir. ges. (μmol/l)	ALAT (nmol/lxs)
01	4,2	4,71	8,7	86	1,85	21,4	207	4,4	83	7	299
02	4,3	4,84	8,6 <sup>1)</sup>	87	1,78	20,4	162	4,3	85	10	255
03	4,6	4,88	9,5	93	1,95	21,0	185	4,1	100	10	348
04	7,4	5,29	10,4	93	1,97	21,1	237	5,2	76	7	154
05	4,9	5,49	9,9	81 <sup>1)</sup>	1,80	22,4 <sup>1)</sup>	183	4,1	83	15	365
06	6,2	4,98	9,8	90	1,97	21,9	224	4,7	74	13	1083 <sup>1)</sup>
											615 (Wdhl)
07	5,6	4,95	9,3	89	1,88	21,0	314	4,3	89	15	408
08	4,0	5,39	9,9	89	1,84	20,6	254	4,2	97	21 <sup>1)</sup>	345
										16 (Wdhl)	
09	3,5 <sup>1)</sup>	4,45 <sup>1)</sup>	8,5 <sup>1)</sup>	94	1,91	20,4	229	4,9	78	3	224
10	4,2	4,98	9,2	85	1,85	21,9	149	3,8	87	9	516
Bereich	3,5-7,4	4,45-5,49	8,5-10,4	81-94	1,78-1,97	20,4-22,4	149-314	3,8-5,2	74-100	3-16	154-615
Normalbereich	3,8 - 9,8	4,6 - 6,2	8,7 - 11,2	85 - 95	1,6 - 2,0	19,9 - 22,3	140 - 440	3,6 - 5,5	< 102	< 17	<670
SEM	0,37	0,10	0,20	1,29	0,02	0,22	15,36	0,13	2,68	1,34	43,11
Mittelw.	4,9	5,00	9,4	88,7	1,88	21,2	212,7	4,4	85,2	10,5	352,9

<sup>1)</sup>siehe Normalbereich, Thomas 1992

Vor Beginn der Untersuchung wurden alle Probanden über Wirkungen und mögliche Nebenwirkungen von Trapidil, Norepinephrin und Dinoprost sowie den Versuchsablauf umfassend informiert. Ihre freiwillige Teilnahme dokumentierten sie vor Untersuchungsbeginn durch eine schriftliche Einverständniserklärung. Die Untersuchungen erfolgten in Übereinstimmung mit dem gültigen Recht, insbesondere wurden ethische Prinzipien beachtet. Von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg wurde ein positives Votum abgegeben.

## 2.2 Untersuchungsablauf

### 2.2.1 Studiendesign

Die an 10 gesunden Probanden durchgeführte Studie bestand aus den Teilstudien A und B, die jeweils zwei Prüfperioden im einfachen Cross-over-Design beinhalteten. Die Studienmedikation wurde zufällig zugeordnet. Die Pausen nach den Prüfperioden der Teilstudie A dauerten mindestens zwei Tage, die zwischen den Prüfperioden der Teilstudie B mindestens 7 Tage (Tabelle 6).

Tabelle 6 Zwischenraum zwischen den Untersuchungen

Proband	Tage zwischen 1. und 2. Untersuchung	Tage zwischen 2. und 3. Untersuchung	Tage zwischen 3. und 4. Untersuchung
01	5	2	69
02	34	62	8
03	9	51	7
04	5	26	11
05	4	8	7
06	6	26	18
07	26	7	61
08	6	93	13
09	20	91	28
10	2	4	8
Minimum	2	2	7
Maximum	35	93	69
Median	6	26	12

In der Teilstudie A wurde Trapidil lokal intravenös infundiert nach Präkonstriktion der zu untersuchenden Vene mit Norepinephrin bzw. Dinoprost. In der Teilstudie B erfolgte eine orale Applikation einer therapieüblichen Einzeldosis von Trapidil (200 mg) bzw. Placebo. Als Präkonstriktor fungierte Norepinephrin.

### 2.2.2 Vorgehen zu Beginn von Teilstudie A und B

Zu Beginn aller Prüfperioden kamen die Probanden gegen 7.00 Uhr nüchtern zur Untersuchung und nahmen zu jeweils gleichen Zeiten standardisierte Mahlzeiten (ein Weizenbrötchen mit Butter und Marmelade, sowie 150 ml Mineralwasser) ein. Am Vortag war ab 22.00 Uhr die Aufnahme von Nahrung, Alkohol und Koffein nicht mehr gestattet. Die Probanden begaben sich dann in Rückenlage und nahmen die Untersuchungsposition ein. Die Kanüle (Venenpunktionsbesteck-Venisystem Butterfly-25 Short) wurde in einer oberflächlichen Handrückenvene eingebracht. Während der folgenden 60-minütigen Eingewöhnungsphase wurde mittels Infusomat (Modell MCM 500-MC Medizintechnik GmbH) 0,9%-ige Natriumchloridlösung infundiert. Desweiteren wurde die Oberammanchette zur Erzeugung des Stauungsdrucks von 45 mmHg angelegt und der Wegaufnehmer des Venendruckmessers (Venograph VEG 91, Fa. Boucke & Co.) auf der

---

zu untersuchenden Vene positioniert. Der Arm wurde über Herzniveau auf einer entsprechenden Schiene gelagert. Nullage und Eichung des Venendruckmessers wurden kontrolliert. Am gegenüberliegenden Arm wurde die Blutdruckmeßmanschette (Standardsphygmomanometer- Blutdruckmeßgerät Mercurio 300) angebracht. Die EKG-Elektroden an den Extremitäten (blue sensor disposeable elektrodes) und der Hauttemperaturfühler (Mon-A-therm-skin-Hauttemperatursensor) am Arm, in der Nähe der zu untersuchenden Vene befestigt. Nach Ende dieses Geräteanschlusses wurden der Venendurchmesser, der Blutdruck, der Puls, das EKG und die Hauttemperatur registriert. Nach der 60-minütigen Liegezeit wurden dann nochmals 3 Ausgangswerte des Venendurchmessers (Staudruck von 45 mmHg jeweils 3 Minuten lang), des Blutdrucks (Messung nach Riva-Rocci-Korotkoff sphygmomanometrisch mit einer Meßgenauigkeit von 22 mmHg), der Hauttemperatur (Mon-a-therm Termistormonitor Modell 40/70) und des Pulses (Ablesen am EKG-Gerät) ermittelt sowie ein Elektrokardigramm (Standardableitungen I, II, III,AVR, AVL, AVF, V1 bis V6, 12-Kanal-EKG-Gerät Hellige Cardiognost EK 512 P) registriert.

### 2.2.3 Weiteres Vorgehen in der Teilstudie A

In einer der beiden Prüfperioden wurde Norepinephrin in unmittelbar aufeinanderfolgenden Dosisstufen mittels einer Spritzenpumpe (Modell 2001 Cardionava GmbH) lokal infundiert (0,2 ml/min). Die Verabreichung jeder Dosisstufe dauerte 5 Minuten, der Venendurchmesser wurde während der letzten 3 Minuten, in denen ein Staudruck von 45 mmHg bestand, registriert. Desweiteren wurden am Ende jeder Meßperiode Blutdruck, Hauttemperatur und Puls ermittelt sowie ein EKG abgeleitet. Nach einer von Proband zu Proband unterschiedlichen Zeitdauer, in der 0,9%ige Natriumchloridlösung infundiert wurde, um den Ausgangswert des Venendurchmessers zu erreichen, wurde diejenige Norepinephrindosis, die zu einer Venokonstriktion von etwa 80 % führte, dann als lokale Dauerinfusion verabreicht. Zusätzlich wurde Trapidil in Dosisstufen von 5 Minuten Dauer lokal infundiert (0,2 ml/ min). Der Venendurchmesser wurde wiederum während der letzten 3 Minuten unter Staudruck (45 mmHg) bestimmt, ebenso oben mehrfach erwähnte Kontrollparameter. Es sollten 5 Dosisstufen für Trapidil gefunden werden, die zu einer Dosis-Wirkungs-Kurve führten. Die Dosen von Norepinephrin und Trapidil waren nicht konstant. Sie wurden entsprechend den Erfahrungen aus den ersten Versuchsabläufen bei darauffolgenden Probanden geändert. Abschließend wurde 0,9%ige Natriumchloridlösung über einen Zeitraum von 60 Minuten lokal infundiert. In 10 minütigen Abständen wurden die zu kontrollierenden Untersuchungsparameter registriert. In der anderen Prüfperiode wurde Dinoprost statt Norepinephrin in bestimmten Dosisstufen lokal infundiert. Das übrige Vorgehen entsprach dem bei der Prüfperiode mit Norepinephrin.

## 2.2.4 Weiteres Vorgehen in der Teilstudie B

In beiden Prüfperioden wurde zunächst die Dosis-Wirkungskurve von Norepinephrin ermittelt. Dabei wurden die Ergebnisse aus Teilstudie A für die individuelle Dosis-Wirkungs-Beziehung berücksichtigt. Dann wurde bei laufender 0,9%iger Natriumchloridinfusion eine Kapsel mit 200 mg Trapidil bzw. Placebo zusammen mit 100 ml Mineralwasser oral verabreicht. Die Norepinephrintests (5 interindividuell unterschiedliche, ausgewählte Konzentrationen) wurden eine, zwei und drei Stunden nach der oralen Applikation wiederholt. Kontrollen der Überwachungsparameter erfolgten nach den Norepinephrintests und 0,5, 1,5 und 2,5 Stunden nach Einnahme der Prüfsubstanz. Zwischen der dreimaligen Verabreichung der zuvor ausgewählten Norepinephrindosen wurde 0,9%ige Natriumchloridlösung lokal infundiert.

In Teilstudie A wurden die Prüfpräparate offen verabreicht. In Teilstudie B wurde die Prüfmedikation unter Doppelblindbedingungen oral verabreicht. In die Studie wurden 10 Probanden einbezogen, die an sämtlichen Untersuchungen teilnahmen.

Die einzelnen Untersuchungen der gesamten Studie fanden im Zeitraum vom 24. Juni 1998 bis 06. November 1998 statt.

## 2.2.5 Befunddokumentation

Die Ergebnisse der Voruntersuchungen sowie die Untersuchungsabläufe in den Teilstudien A1, A2, B1 und B2 wurden in getrennten Protokollen notiert. In diese wurden auch die Werte von Herzfrequenz, systolischem und diastolischem Blutdruck und Hauttemperatur eingetragen. Venendurchmesser und Elektrokardiogramm wurden anhand der während des Versuches registrierten Papierstreifen ausgewertet.

## 2.3 Prüfpräparate

Für die Untersuchungen stand das Präparat Trapidil zur Verfügung. Für die i.v.-Applikation kam Rocornal®-Injektionslösung (Rentschler/UCB, Ampullen zu 2 ml mit 100 mg Trapidil) zum Einsatz. Diese wurde mit 0,9%iger Natriumchloridlösung in einer Verdünnungsreihe verdünnt und wie oben bereits beschrieben dem Probanden mittels einer Spritzenpumpe lokal infundiert. Für die orale Applikation wurden Rocornal®-Kapseln mit einem Wirkstoffgehalt von 200 mg (Rentschler/UCB) verwendet. Als Placebopräparat stand eine äußerlich identische, jedoch wirkstofffreie Kapsel, speziell von der Rodleben Pharma GmbH hergestellt, zur Verfügung.

---

Als Präkonstriktoren dienten Norepinephrin und Dinoprost. Norepinephrin fand sich als Arterenol®-Injektionslösung (Ampullen zu 1 ml mit 1 mg Norepinephrin) wiederum in Form einer Verdünnungsreihe verdünnt mit isotonischer Natriumchloridlösung und unter Zusatz von Ascorbinsäure (Ascorvit®-Injektionslösung, Ampullen zu 2 ml mit 100 mg Ascorbinsäure) als Antioxidans. Es wurde ebenfalls mittels einer Spritzenpumpe dem Probanden lokal infundiert. Die Verdünnungsreihe mit Dinoprost wurde aus Minprostin F 2α®-Infusionslösungskonzentrat (Ampullen zu 1 ml mit 5 mg Dinoprost) sowie isotonischer Natriumchloridlösung hergestellt und wiederum über eine Spritzenpumpe dem Probanden lokal in die zu untersuchende Handrückenvene infundiert. Während aller Prüfperioden wurden von allen Prüfpräparaten die jeweils gleichen Chargen verwendet.

## **2.4 Untersuchungsverfahren**

### **2.4.1 Venenkompliancetechnik**

Mit der von Aellig 1994 eingeführten Methode können arzneimittelbedingte Änderungen des Durchmessers einer Handrückenvene erfaßt werden. Dazu wurde ein Wegaufnehmer (LVDT- linear variable differential transformer; nach Schaevitz), der an einem Dreifuß befestigt war, auf die Vene aufgesetzt. Die Änderungen des Venendurchmessers waren dann als Änderungen der elektrische Spannung meßbar. Ein entsprechendes Meßsystem (Venograph VEG 91) der Firma Medizin-Elektronik Boucke und Co., Reutlingen lag vor. Die Handrückenvene mußte bestimmte Voraussetzungen erfüllen. Sie war dann für die Untersuchung geeignet, wenn sie in einem Segment von 2 bis 3 cm Länge keine Verzweigungen aufwies und nicht durch andere Venen über- oder unterkreuzt wurde. Während der Untersuchung nahm der Proband eine horizontale Lage ein. Der Unterarm wurde auf einer entsprechenden Schiene gelagert, so daß sich die Hand oberhalb des Herzniveaus befand. In dieser Position waren die Handrückenvenen vollständig entleert, was einem Venendurchmesser von Null bzw. einer Venokonstriktion von 100 % entspricht. Um den Oberarm wurde eine Manschette gelegt, die einen Staudruck von 45 mmHg erzeugte. Darunter wurde der Maximalwert des Venendurchmessers erreicht, der einer Venokonstriktion von 0 % entspricht. Sämtliche Registrierungen erfolgten unter diesem Staudruck. Änderungen des Venendurchmessers wurden in Prozent des Maximalwertes angegeben. Die Prüfpräparate wurden lokal über eine Butterflykanüle (25 G), deren Spitze ca. 10 mm distal vom Meßpunkt in der untersuchten Vene lag, infundiert. Vor und nach Verabreichung der vasoaktiven Substanzen wurde 0,9%ige Natriumchloridlösung gegeben, um die Kanüle offen zu halten. Es wurden Spritzenpumpen (Modell 2001) der Cardionova GmbH, Ratingen verwendet. Die Infusionsvolumina betragen 0,2 bzw. bei Doppelinfusion über Dreivegehahn 0,4 ml/min. Während des Untersuchungsablaufs wurde die Raumtemperatur mittels einer Klimaanlage konstant bei 22 Grad Celsius gehalten.

## 2.4.2 Registrierte Parameter

Neben dem Venendurchmesser wurden stets ein Elektrokardiogramm (Standardextremitätenableitungen, 6 Herzaktionen wurden aufgezeichnet), der Blutdruck (gemessen am freien Arm sphygmomanometrisch) und die Hauttemperatur (gemessen durch einen am untersuchten Handrücken aufgeklebten Thermistor) registriert. Die auf dem Elektrokardiographen ablesbare Herzfrequenz wurde notiert. Die Probanden befanden sich ständig unter ärztlicher Aufsicht. Auftretende subjektive und objektive Nebenwirkungen wurden protokolliert.

## 2.4.3 Auswertung des Venendurchmessers

Der Venendurchmesser wurde als Strecke zwischen der ohne Staudruck aufgenommenen Nulllinie und dem Meßniveau in der letzten Minute der Stauperiode auf dem Registrierpapierstreifen des Meßgerätes in Millimeter ausgemessen. Dies taten unabhängig voneinander zwei Untersucher. Die wenigen voneinander abweichenden Ergebnisse konnten durch einen dritten Untersucher vereinheitlicht werden. Die zu Beginn jedes Versuches registrierten drei Ausgangsmessungen wurden zu einem Ausgangswert gemittelt. Dieser wurde über die Geräteeichung auch in den tatsächlichen Venendurchmesser umgerechnet.

Das Maß der Venokonstriktion wurde als prozentuale Abnahme des Ausgangswertes wie folgt berechnet:

$$\text{Venokonstriktion}[\%] = \frac{A - B}{A} \cdot 100$$

A – Venendurchmesser unter lokaler Infusion von 0,9%iger Natriumchloridlösung (Kontrolle)

B – Venendurchmesser unter lokaler Infusion von Norepinephrin oder Dinoprost (Konstriktor)

(vgl. Abb. 1)

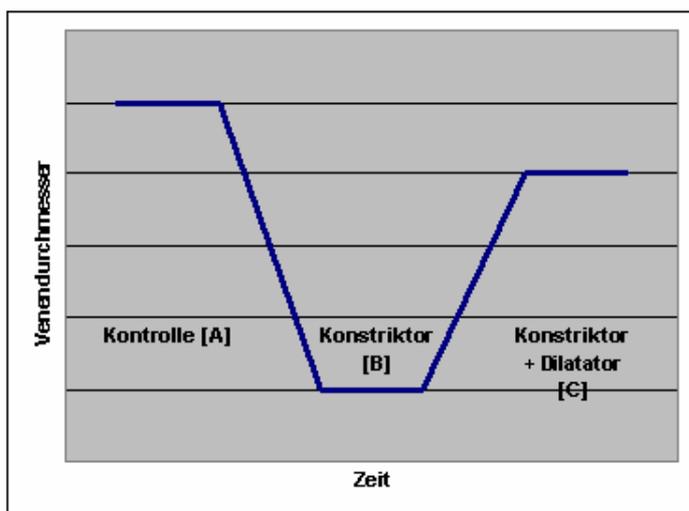
Das Maß der Venodilatation wurde in Anlehnung an Abiose et al. (1997) als prozentuale Abnahme der Präkonstriktion nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Venodilatation}[\%] = \frac{C - B}{A - B} \cdot 100$$

C – Venendurchmesser unter lokaler Infusion von Norepinephrin bzw. Dinoprost plus Trapidil

(Konstriktor + Dilatator), (vgl. Abb. 1)

Abbildung 1 Schema der Registrierung des Venendurchmessers



Mittels Computerauswertung der Dosis-Wirkungs-Kurven wurde für die venokonstriktorische Wirkung von Norepinephrin und Dinoprost sowie für die venodilatierende Wirkung von Trapidil die Dosis ermittelt, die 50% des individuellen Maximaleffektes hervorruft (ED 50). In der Teilstudie B wurde der Einfluß von Trapidil bzw. Placebo nach oraler Applikation auf die durch Norepinephrin präkonstringierte Vene ebenfalls mittels Computerauswertung der Dosis-Wirkungs-Kurven geprüft. Vor der oralen Verabreichung der Prüfsubstanzen wurden die Norepinephrindosen gesucht, die zu einer 30%igen und einer 60%igen Venokonstriktion führten. Nach der oralen Applikation wurde der venokonstriktorische Effekt dieser Dosen festgestellt. Außerdem wurden die ED50-Werte zum Vergleich zwischen Trapidil und Placebo herangezogen.

#### 2.4.4 Erfassung von Nebenwirkungen und übrige Befundauswertung

Bei der Auswertung der Ergebnisse der Voruntersuchungen stand der Vergleich der Einzelwerte mit den Normalwerten im Vordergrund. Die neben dem Venendurchmesser kontrollierten Untersuchungsparameter wurden auf mögliche Nebenwirkungen der verabreichten Medikamente untersucht und zu ausgewählten Zeitpunkten zusammengestellt. Die EKG-Parameter PQ-Zeit, QRS-Zeit und QTc-Zeit (frequenzkorrigierte QT-Zeit, Frequenzkorrektur nach Bazett 1920) wurden aus den Ausmessungen von 5 Herzaktionen in der Standardableitung II gemittelt.

## 2.4.5 Statistische Prüfung

Zur zusammenfassenden Beschreibung von Daten der Probandengruppe dienten vornehmlich Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes (SEM), außerdem Median, Minimalwert, Maximalwert und Konfidenzintervall. Bei den Ergebnissen betreffend der Venokonstriktion und Venodilatation wurden die entsprechenden Zahlen gerundet, so daß minimale Abweichungen beim Mittelwert und beim Standardfehler des Mittelwertes (SEM) vorkommen können. Mittelwertvergleiche erfolgten mit dem t-Test und dem Wilcoxon-Rangsummentest, wobei die Irrtumswahrscheinlichkeitsgrenze  $P=0,05$  galt. Folgende Computerprogramme fanden Anwendung: GraphPad Prism 3, Microsoft Excel und Microsoft Word.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Ergebnisse der Teilstudie A

#### 3.1.1 Präkonstriktion der Vene durch Norepinephrin

Den Probanden wurden mindestens vier bis höchstens neun Dosisstufen von Norepinephrin zur Ermittlung der individuellen Dosis-Wirkungs-Kurve verabreicht. Die Dosen lagen zwischen 0,7 und 2000 ng/min. Die untersuchte Vene befand sich bei drei Probanden an der linken und bei sieben Probanden an der rechten Hand. Die entsprechenden Daten gehen aus Tabelle 7 hervor.

Tabelle 7 Verwendete Dosisstufen von Norepinephrin (lokale intravenöse Infusion)

Prob.	Hand <sup>1)</sup>	Norepinephrin-Dosen [ng/min]												
01	R	0,7	2	7		20			60		180	540	1000	2000
02	R	0,7	2	7		20			60		180			
03	R			7		20			60		180	540		
04	R	0,7	2	7	11	20			60					
05	L	0,7	2	7		20			60		180	540		
06	L			7			35		60		180	540		
07	R	0,7	2	7		20			60					
08	R	0,7	2	7		20			60	120	180	540		
09	R	0,7	2	7		20			60	120	180			
10	L	0,7	2	7		20		45	60					
n		8	8	9	1	9	1	1	10	2	7	5	1	1

<sup>1)</sup>R=rechts, L=links

Nach lokaler Infusion o.g. Dosisstufen wurden die Dosen, die zu einer Venokonstriktion von 80% führten annähernd bestimmt. Sie lagen zwischen 11 und 1000 ng/min und gehen aus Tabelle 8 hervor.

Tabelle 8 Venokonstriktion von etwa 80% durch Norepinephrin

Proband	Norepinephrindosis [ng/min]
01	1000
02	20
03	540
04	11
05	540
06	540
07	20
08	120
09	120
10	45
Min.	11
Max.	1000
Med.	120

Der Ausgangswert des Venendurchmessers wurde auf dem Papierregistrierstreifen ausgemessen und dann auf die Vene umgerechnet. Die dosisabhängige prozentuale Verminderung entsprechend der Venokonstriktion durch Norepinephrin wurden ermittelt. Die Daten sind Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 9 Venokonstriktion durch Norepinephrin in den verwendeten Dosisstufen

Prob.	Ausgangswert des Venen- durchm. <sup>1)</sup>		Norepinephrindosis [ng/min]													
			0,7	2	7	11	20	35	45	60	120	180	540	1000	2000	
	Reg.	Vene	Venokonstriktion[%]													
01	65	1,63	2	2	6		9			18		26	37	54	55	
02	55	1,38	0	53	44		80			85		100				
03	52	1,30			27		25			54		46	85			
04	65	1,63	18	54	74	77	91			91						
05	41	1,03	5	5	24		44			66		66	78			
06	70	1,75						33		46		59	79			
07	40	1,00	25	43	68		80			80						
08	85	2,13	8	19	52		54			75	78	86	78			
09	45	1,13	7	22	51		2			69	80	89				
10	41	1,03	5	29	56		71		73	83						
MW	56	1,4	8,7	28,2	44,6		50,7			66,5		67,4	71,2			
SEM	5	0,1	3,1	7,1	7,3		10,9			6,9		9,9	8,7			
n	10	10	8	8	9	1	9	1	1	10	2	7	5	1	1	

<sup>1)</sup>Auf dem Registrierstreifen (Reg.) und umgerechnet auf die Vene

Abbildung 2 zeigt die mittlere Dosis-Wirkungs-Kurve für die Venokonstriktion bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin, Abbildung 3 die durch Computerauswertung angepaßte entsprechende Kurve. Für deren Erstellung fanden nur diejenigen Dosisstufen Berücksichtigung, die bei mindestens der Hälfte der Probanden eingesetzt worden waren. Die Norepinephrindosen 0,7/ 2/ 7/ 20/ 60/ 180/ 540 ng/min bewirkten eine mittlere Venokonstriktion von ca. 9/ 28/ 45/ 51/ 67/ 67/ 71%.

Abbildung 2 Mittlere Dosis-Wirkungs-Kurve für die Venokonstriktion bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin  
(Mittelwert +/- SEM, n in Klammern)

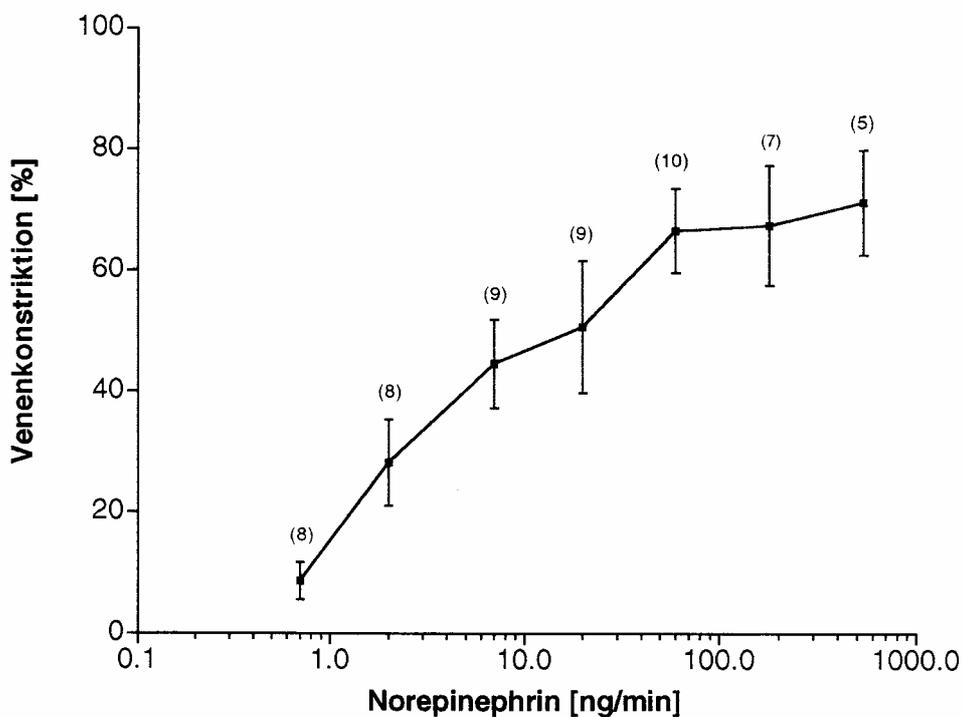
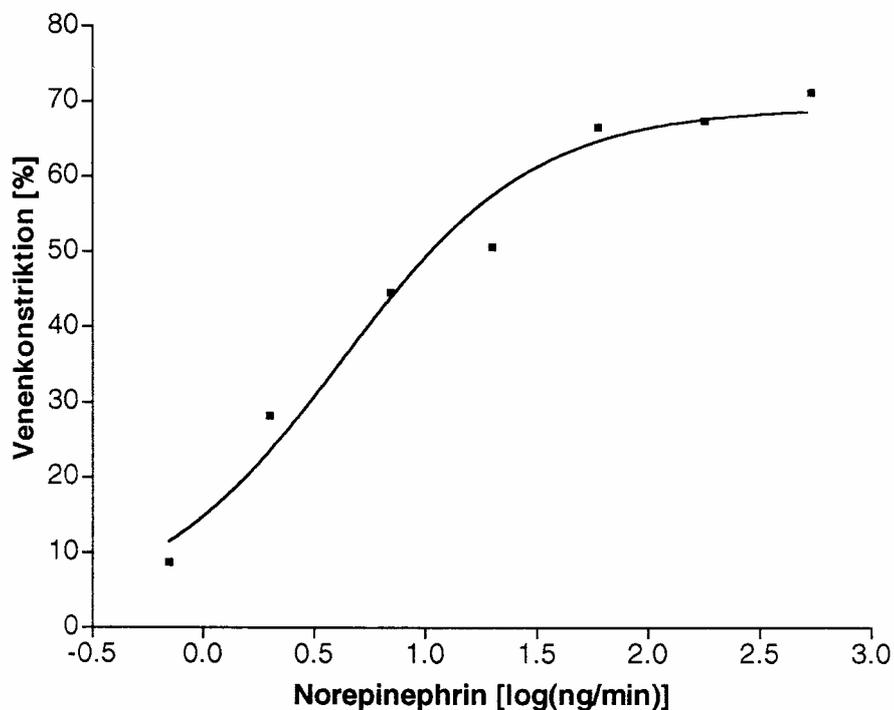


Abbildung 3 Durch Computerauswertung angepaßte mittlere Dosis-Wirkungs-Kurve für die Venokonstriktion bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin (n wie in Abbildung 2)



Aus Tabelle 10 geht die durch Computerauswertung der Dosis-Wirkungs-Kurven ermittelte Dosis von Norepinephrin hervor, die zu 50% der maximalen individuellen Venokonstriktion führte (ED50). Deren Ermittlung war bei acht von zehn Probanden möglich. Die mittlere ED50 von Norepinephrin bei lokaler intravenöser Infusion lag bei 9,2 ng/min (95%-Konfidenzintervall: 1,6 bis 52,7 ng/min).

Tabelle 10 Dosis von Norepinephrin, die zu 50% der max. individuellen Venokonstriktion führte (ED50)

Proband	Log ED50	ED50 [ng/min]
01	2,45	281,8
02	0,49	3,1
03	n.a. <sup>1)</sup>	
04	-0,02	1,0
05	1,16	14,5
06	2,19	154,9
07	0,30	2,0
08	0,75	5,6
09	n.a. <sup>1)</sup>	
10	0,38	2,4
n	8	8
Min.	-0,02	1,0
Max.	2,45	281,8
Median	0,62	4,2
Mittelwert	0,963	9,2
Unteres 95%-Konfidenzintervall	0,203	1,6
Oberes 95%-Konfidenzintervall	1,722	52,7

<sup>1)</sup>nicht auswertbar

### 3.1.2 Venodilatation durch Trapidil bei Präkonstriktion durch Norepinephrin

In Abhängigkeit von der venodilatierenden Wirkung wurden überwiegend die Dosisstufen 5, 10, 20, 50, 100, 200 und 400  $\mu\text{g}/\text{min}$  verwendet. Bei den Probanden 03, 04 und 06 waren höhere Dosen notwendig, um die vorherige Venokonstriktion durch Norepinephrin aufzuheben. Die entsprechenden Daten gehen aus Tabelle 11 hervor.

Tabelle 11 Verwendete Dosisstufen von Trapidil (lokale intravenöse Infusion) nach Präkonstriktion mit Norepinephrin

Proband	Trapidildosis [ $\mu\text{g}/\text{min}$ ]											
		5	10	20	50	100	200	400				
01		5	10	20	50	100	200	400				
02		5	10	20	50	100						
03	1		10			100				1000	2000	5000
04		5	10	20	50	100	200	400	800			
05		5	10	20	50	100	200	400				
06		5	10	20	50	100	200	400	800			
07		5	10	20	50	100	200	400				
08		5	10	20	50	100	200	400				
09		5	10	20	50	100	200	400				
10		5	10	20	50	100	200	400				
n	1	9	10	9	9	10	8	8	2	1	1	1

Aus Tabelle 12 geht die venodilatierende Wirkung von Trapidil bei lokaler Infusion nach vorheriger Konstriktion durch Norepinephrin hervor. Die Präkonstriktion mit Norepinephrin betrug durchschnittlich 76,6%. Die entsprechenden individuellen Dosierungen der Dauerinfusion sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 12 Venodilatation durch Trapidil in den verwendeten Dosisstufen nach Präkonstriktion mit Norepinephrin

Proband	Präkon. d. Norep. [%]	Trapidildosis [ $\mu\text{g}/\text{min}$ ]											
		1	5	10	20	50	100	200	400	800	1000	2000	5000
		Venodilatation [%]											
01	53		-20	-14	-9	14	9	29	34				
02	80		61	77	80	109	111						
03	80	2		2			23				27	41	73
04	76		20	44	32	60	64	68	66	66			
05	78		-25	-9	-6	28	66	78	84				
06	79		-5	-2	-7	5	25	31	35	56			
07	80		16	3	16	22	47	63	106				
08	78		6	11	20	26	55	58	58				
09	89		8	11	50	64	94	125	153				
10	73		-17	-3	0	20	40	47	60				
MW	76,6		4,9	12,0	19,4	38,7	53,4	62,2	74,5				
SEM	2,9		8,8	8,8	10,0	11,0	10,1	10,9	14,0				
n	10	1	9	10	9	9	10	8	8	2	1	1	1

Abbildung 4 zeigt die mittlere Dosis-Wirkungs-Kurve, Abbildung 5 beinhaltet die durch Computerauswertung angepaßte mittlere Dosis-Wirkungs-Kurve für die venodilatierende Wirkung von Trapidil nach Präkonstriktion mittels Norepinephrin. Diese Kurven basieren auf den Dosisstufen, die mindestens fünf Probanden verabreicht wurden. Die Trapidil-Dosen 5/10/20/50/100/200/400  $\mu\text{g}/\text{min}$  verursachten eine mittlere Venodilatation von ca. 5/12/19/39/53/62/74% nach Präkonstriktion durch Norepinephrin.

Abbildung 4 Mittlere Dosis-Wirkungs-Kurve für die Venodilatation bei lokaler intravenöser Gabe von Trapidil nach Präkonstriktion durch Norepinephrin (Mittelwert  $\pm$  SEM, n in Klammern)

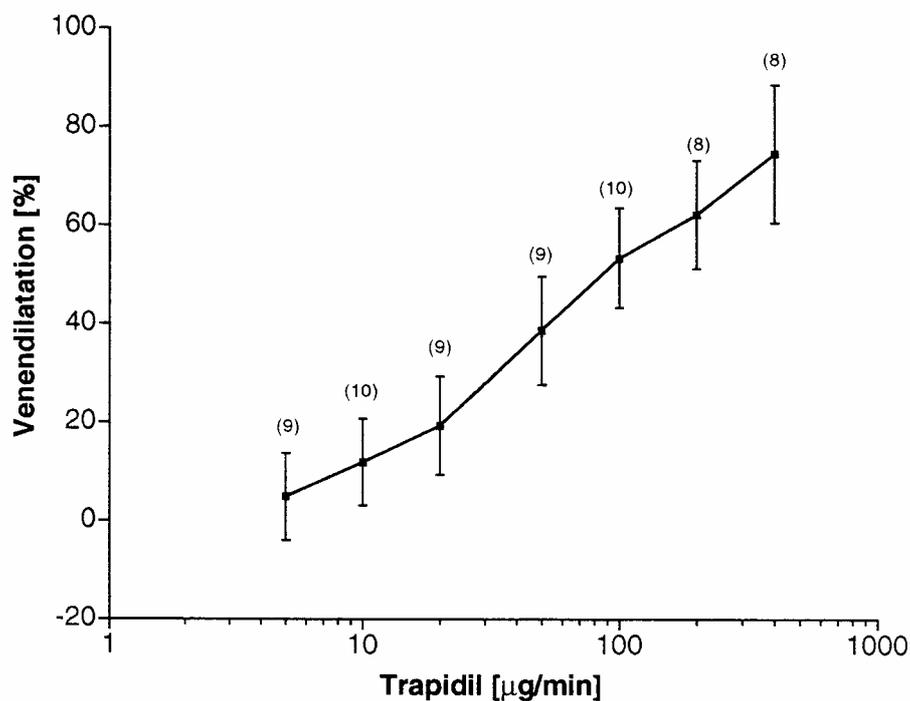
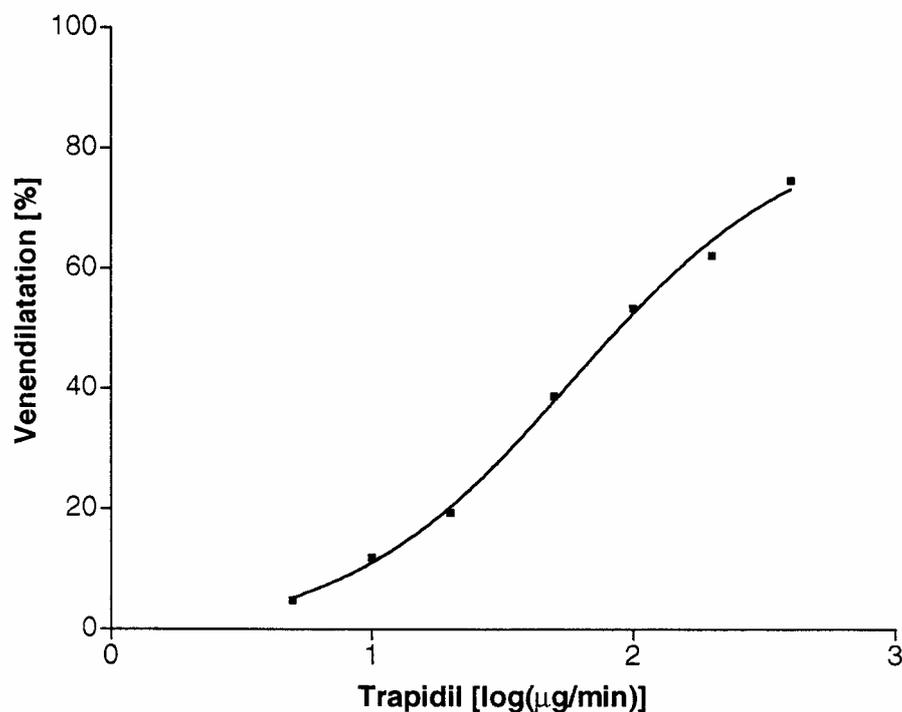


Abbildung 5 Durch Computerauswertung angepaßte mittlere Dosis-Wirkungs-Kurve für die Venodilatation bei lokaler intravenöser Gabe von Trapidil nach Präkonstriktion durch Norepinephrin (n wie in Abbildung 4)



Die durch Computerauswertung der Dosis-Wirkungs-Kurven ermittelte Dosis von Trapidil, die zu 50% der maximalen individuellen Venodilatation führte (ED50) geht aus Tabelle 13 hervor. Sie war bei 8 von 10 Probanden zu ermitteln und betrug durchschnittlich  $49,7 \mu\text{g}/\text{min}$  (95%-Konfidenzintervall:  $25,9$  bis  $95,9 \mu\text{g}/\text{min}$ ).

Tabelle 13 Dosis von Trapidil, die zu 50% der max. individuellen Venodilatation nach Präkonstriktion mit Norepinephrin führte (ED50)

Proband	Log ED50	ED50 [ng/min]
01	1,73	53,7
02	1,35	22,4
03	n.a. <sup>1)</sup>	
04	1,13	13,5
05	1,72	52,5
06	2,25	177,8
07	n.a. <sup>1)</sup>	
08	1,70	50,1
09	1,94	87,1
10	1,76	57,5
n	8	8
Min.	1,13	13,5
Max.	2,25	177,8
Median	1,725	53,1
Mittelwert	1,698	49,7
Unteres 95%-Konfidenzintervall	1,413	25,9
Oberes 95%-Konfidenzintervall	1,982	95,9

<sup>1)</sup>nicht auswertbar

### 3.1.3 Präkonstriktion der Vene durch Dinoprost

Aus Tabelle 14 gehen die verwendeten Dosisstufen von Dinoprost bei lokaler intravenöser Infusion hervor. Sie lagen zwischen 10 und 10000 ng/min. Am häufigsten wurden die Dosisstufen 50, 100, 200, 500, 1100, 2400 und 5600 ng/min verwendet. Die untersuchte Vene befand sich bei sechs Probanden an der rechten und bei vier Probanden an der linken Hand.

Tabelle 14 Verwendete Dosisstufen von Dinoprost (lokale intravenöse Infusion)

Proband	Hand <sup>1)</sup>	Dinoprost Dosen [ng/min]													
		10	20	50	100	200	300	500	700	1100	2400	5600	10000		
01	R														
02	R														
03	R														
04	L														
05	L														
06	L														
07	R														
08	R														
09	R														
10	L														
n		5	5	9	1	10	10	1	10	1	9	7	6	2	

<sup>1)</sup>R=rechts, L=links

Die annähernd bestimmten Dosen von Dinoprost, die zu einer Venokonstriktion von ca. 80% führten, lagen zwischen 90 und 5600 ng/min. Sie sind in Tabelle 15 enthalten.

Tabelle 15 Venokonstriktion von etwa 80% durch Dinoprost

Proband	Dinoprostdosis [ng/min]
01	5600
02	5600
03	300
04	5600
05	1100
06	700
07	1100
08	5600
09	90
10	5600
Min.	90
Max.	5600
Med.	3350

Tabelle 16 gibt eine Übersicht über Ergebnisse zur Venokonstriktion durch Dinoprost bei lokaler intravenöser Infusion. Sie enthält außerdem die Ausgangswerte des Venendurchmessers, zum einen ausgemessen auf dem Papierregistrierstreifen, zum anderen umgerechnet auf die Vene.

Abbildung 6 zeigt die mittlere Dosis-Wirkungs-Kurve für die Venokonstriktion bei lokaler intravenöser Infusion von Dinoprost, Abbildung 7 die durch Computerauswertung angepasste mittlere Dosis-Wirkungs-

Kurve. Diese beziehen sich auf Dosisstufen, die bei mindestens fünf Probanden angewendet wurden. Die Dosen 10/ 20/ 50 / 100/ 200/ 500/ 1100/ 2400/ 5600 ng/min führten zu einer mittleren Venokonstriktion von 24/ 33 / 23/ 33/ 42/ 55/ 64/ 60/ 65%.

Tabelle 16 Venokonstriktion durch Dinoprost in den verwendeten Dosisstufen

Prob.	Ausgangswert des Venendurchm. <sup>1)</sup>		Dinoprostdosis (ng/min)												
	Reg.	Vene	10	20	50	90	100	200	300	500	700	1100	2400	5600	10000
			Venokonstriktion[%]												
01	66	1,65	5	5	-3		3	8		6		17	32	48	52
02	36	0,90					28	39		39		53	56	72	
03	49	1,23					37	37	86	82		92	90		
04	63	1,58			-2		6	16		16		32	52	52	52
05	42	1,05	10	24	31		33	40		50		81			
06	65	1,63			28		35	54		77	82	88			
07	47	1,18	21	23	30		38	47		62		79	55	64	
08	77	1,93			29		23	42		57		73	77	82	
09	54	1,35	69	83	54	83	94	96		100					
10	42	1,05	14	29	38		36	45		64		60	60	74	
MW	54	1,36	23,6	32,7	22,7		33,4	42,3		55,3		63,6	60,2	65,4	
SEM	4,16	0,10	11,6	13,3	6,6		7,9	7,5		9,2		8,6	7,0	5,3	
n	10	10	5	5	9	1	10	10	1	10	1	9	7	6	2

<sup>1)</sup>Auf dem Registrierstreifen (Reg.) und umgerechnet auf die Vene

Abbildung 6 Mittlere Dosis-Wirkungs-Kurve für die Venokonstriktion bei lokaler intravenöser Infusion von Dinoprost (Mittelwert +/- SEM), n in Klammern)

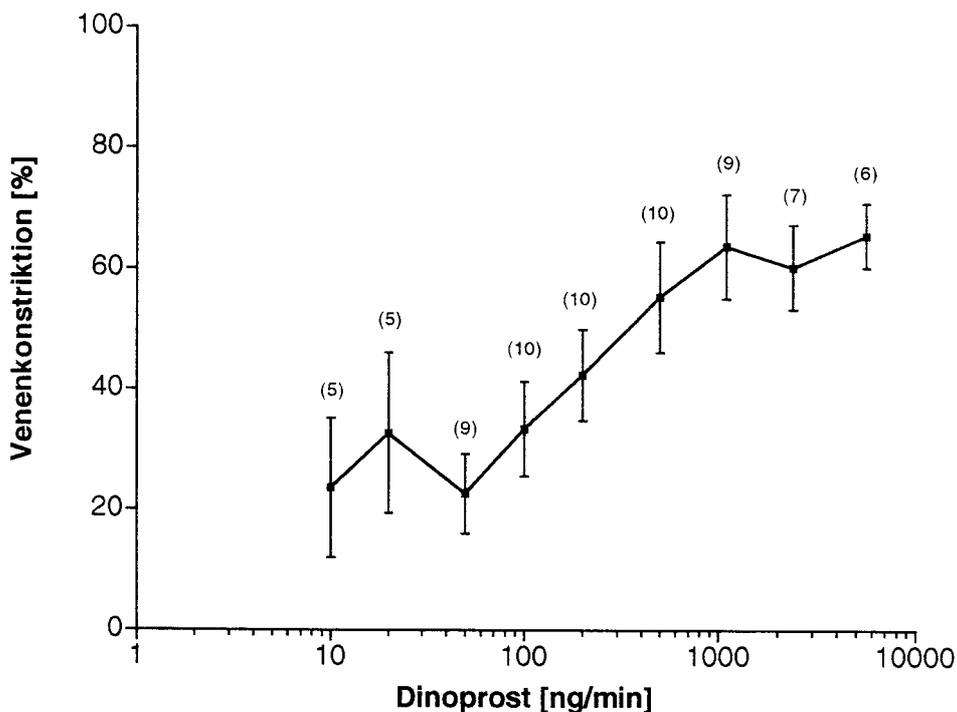
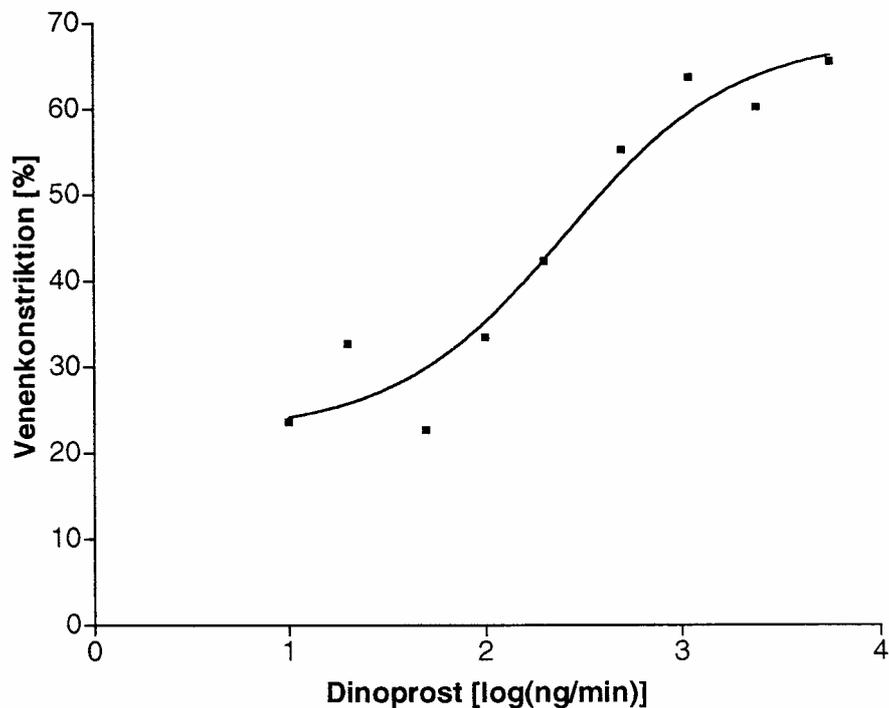


Abbildung 7 Durch Computerauswertung angepaßte mittlere Dosis-Wirkungs-Kurve für die Venokonstriktion bei lokaler intravenöser Infusion von Dinoprost (n wie in Abb. 6)



Die durch Computerauswertung der Dosis-Wirkungs-Kurven ermittelte ED50 für die venokonstriktorische Wirkung von Dinoprost geht aus Tabelle 17 hervor. Sie konnte bei 9 von 10 Probanden bestimmt werden und betrug durchschnittlich 239,3 ng/min (95%-Konfidenzintervall: 89,7 bis 636,8 ng/min).

Tabelle 17 Dosis von Dinoprost, die zu 50% der max. individuellen Venokonstriktion führte (ED50)

Proband	Log ED50	ED50 [ng/min]
01	3,54	3467,4
02	1,79	61,7
03	1,88	75,9
04	2,89	776,3
05	n.a. <sup>1)</sup>	
06	2,37	234,4
07	2,06	114,8
08	2,56	363,1
09	2,25	177,8
10	2,07	117,5
n	9	
Min.	1,79	61,7
Max.	3,54	3467,4
Median	2,25	177,8
Mittelwert	2,379	239,3
Unteres 95%-Konfidenzintervall	1,953	89,7
Oberes 95%-Konfidenzintervall	2,804	636,8

<sup>1)</sup>nicht auswertbar

### 3.1.4 Venodilatation durch Trapidil bei Präkonstriktion mit Dinoprost

Tabelle 18 zeigt die bei lokaler intravenöser Infusion verwendeten Dosisstufen von Trapidil nach Präkonstriktion durch Dinoprost. Am häufigsten kamen die Dosisstufen 5, 10, 20, 50, 100, 200 und 400 zum Einsatz. Bei den Probanden 03, 04 und 07 wurden auch höhere Dosen appliziert.

Tabelle 18 Verwendete Dosisstufen von Trapidil (lokale intravenöse Infusion) nach Präkonstriktion mit Dinoprost

Proband	Trapidildosis [ $\mu\text{g}/\text{min}$ ]									
01		5	10	20	50	100	200			
02			10		50	100	200	400		
03	1		10			100				1000
04			10		50	100	200	400	800	
05		5	10	20	50	100	200			
06			10	20	50	100	200	400		
07		5	10	20	50	100	200	400	800	
08			10		50	100	200	400		
09		5	10	20	50	100	200	400		
10		5	10	20	50	100	200			
n	1	5	10	6	9	10	9	6	2	1

Aus Tabelle 19 geht die venodilatierende Wirkung von Trapidil bei lokaler intravenöser Applikation und vorheriger Konstriktion durch Dinoprost hervor. Außerdem zeigt sie, daß die mittlere Venokonstriktion unter Dauerinfusion der in Tabelle 15 angegebenen Dinoprost-Dosen 74,0% betrug.

Abbildung 8 zeigt die mittlere Dosis-Wirkungs-Kurve für Trapidil. Zur Auswertung wurden nur die Dosisstufen verwendet, die mindestens fünf Probanden erhalten haben. Abbildung 9 beinhaltet die durch Computerauswertung angepaßte mittlere Dosis-Wirkungs-Kurve. Die Trapidil-Dosen 5/ 10/ 20/ 50/ 100/ 200/ 400  $\mu\text{g}/\text{min}$  bewirkten eine mittlere Venodilatation von ca. -7/ 1/ 1/ 29/ 41/ 71/ 76% nach Präkonstriktion mit Dinoprost.

Tabelle 19 Venodilatation durch Trapidil in den verwendeten Dosisstufen nach Präkonstriktion mit Dinoprost

Proband	Präkon. durch Dinopr. [%]	Trapidildosis [ $\mu\text{g}/\text{min}$ ]									
		1	5	10	20	50	100	200	400	800	1000
		Venodilatation [%]									
01	48		-22	-16	-56	13	16	103			
02	72			-8		15	81	100	92		
03	86	-7		-5			-7				
04	54			-3		30	42	39	64	67	
05	81		0	29	44	76	32	79			129
06	81			2	11	38	68	70	89		
07	79		5	8	14	24	24	57	57	76	
08	82			16		35	54	70	100		
09	83		-9	-18	-13	-13	-20	31	56		
10	74		-10	0	6	39	68	94			
MW	74,0		-7,0	0,6	1,0	25,6	40,8	71,4	76,2		
SEM	4,0		4,7	4,5	13,7	8,1	11,5	8,5	8,1		
n	10	1	5	10	6	9	10	9	6	2	1

Abbildung 8 Mittlere Dosis-Wirkungs-Kurve für die Venodilatation bei lokaler intravenöser Gabe von Trapidil nach Präkonstriktion durch Dinoprost (Mittelwert +/- SEM, n in Klammern)

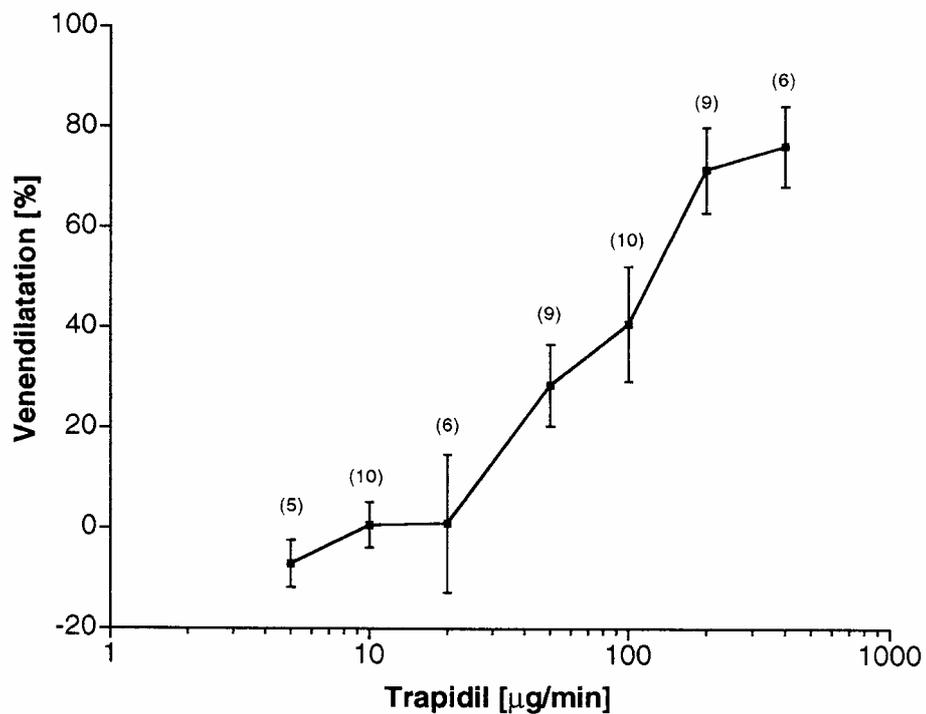
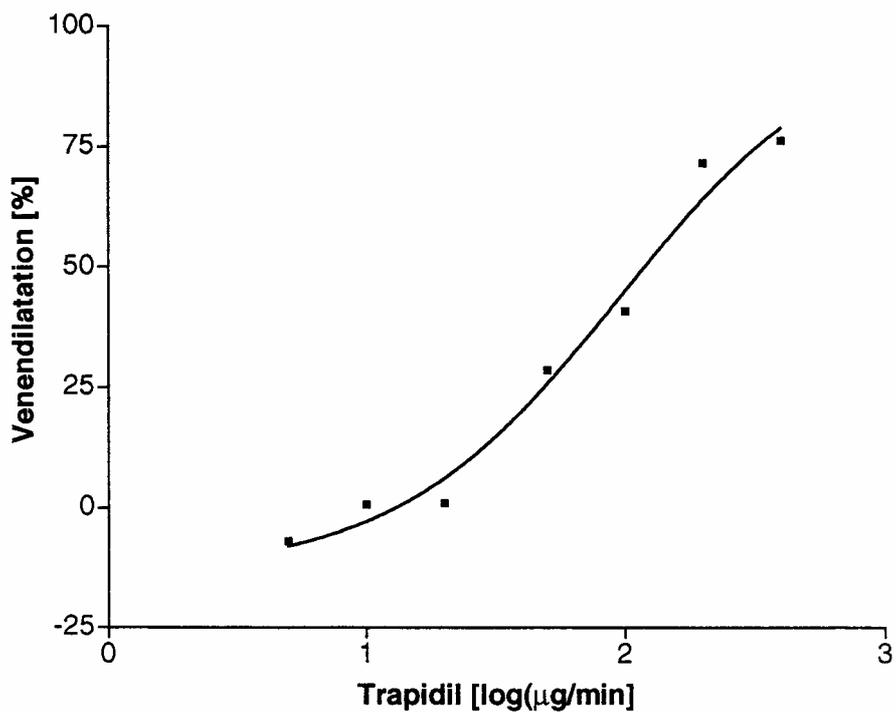


Abbildung 9 Durch Computerauswertung angepaßte mittlere Dosis-Wirkungs-Kurve für die Venodilatation bei lokaler intravenöser Gabe von Trapidil nach Präkonstriktion durch Dinoprost (n wie in Abbildung 8)



Eine ED50 für die venodilatierende Wirkung von Trapidil nach Präkonstriktion durch Dinoprost konnte bei 7 der 10 Probanden ermittelt werden und ist Tabelle 20 zu entnehmen. Ihr Mittelwert betrug 67,5 µg/min (95%-Konfidenzintervall: 22,0 bis 206,5 µg/min).

Tabelle 20 Dosis von Trapidil, die zu 50% der max. individuellen Venodilatation nach Präkonstriktion mit Dinoprost führte (ED50)

Proband	Log ED50	ED50 [ng/min]
01	n.a. <sup>1)</sup>	
02	1,80	63,1
03	n.a. <sup>1)</sup>	
04	1,72	52,5
05	0,83	6,8
06	1,70	50,1
07	2,32	208,9
08	2,43	269,2
09	n.a. <sup>1)</sup>	
10	2,00	100,0
n	7	
Min.	0,83	6,8
Max.	2,43	269,2
Median	1,80	63,1
Mittelwert	1,829	67,5
Unteres 95%-Konfidenzintervall	1,342	22,0
Oberes 95%-Konfidenzintervall	2,315	206,5

<sup>1)</sup>nicht auswertbar

Tabelle 21 zeigt einen intraindividuellen Vergleich der ED50-Werte von Trapidil nach Präkonstriktion mit Norepinephrin bzw. mit Dinoprost. Dieser war bei 6 Probanden möglich. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden.

Tabelle 21 Intraindividuelle Vergleich der auswertbaren ED50-Werte von Trapidil nach Präkonstriktion mit Norepinephrin oder Dinoprost

Proband	Präkonstriktion mit Norepinephrin		Präkonstriktion mit Dinoprost	
	Log ED50	ED50 [µg/min]	Log ED50	ED50 [µg/min]
01				
02	1,35	22,4	1,80	63,1
03				
04	1,13	13,5	1,72	52,5
05	1,72	52,5	0,83	6,8
06	2,25	177,8	1,70	50,1
07				
08	1,70	50,1	2,43	269,2
09				
10	1,76	57,5	2,00	100,0
n	6		6	
Min.	1,13	13,5	0,83	6,8
Max.	2,25	177,8	2,43	269,2
Median	1,710	51,3	1,760	57,5
Mittelwert	1,652	44,9	1,747 <sup>1)</sup>	55,8
Unteres 95%-Konfidenzintervall	1,248	17,7	1,196	15,7
Oberes 95%-Konfidenzintervall	2,055	113,5	2,297	198,2

<sup>1)</sup>P>0,05 gegenüber Präkonstriktion mit Norepinephrin

## 3.2 Ergebnisse der Teilstudie B

### 3.2.1 Venokonstriktion durch Norepinephrin vor und nach der oralen Gabe von Placebo

Tabelle 22 zeigt die vor der oralen Gabe von Placebo lokal intravenös infundierten Dosisstufen von Norepinephrin. Dabei befand sich die zu untersuchende Vene bei 4 Probanden an der rechten und bei 6 Probanden an der linken Hand.

Tabelle 22 Verwendete Dosisstufen von Norepinephrin (lokale intravenöse Infusion) vor der oralen Gabe von Placebo

Prob.	Hand <sup>1)</sup>	Norepinephrin-Dosen [ng/min]								
01	L				7	20	60	180	540	1000
02	R	0,7	2		7	20	60	180		
03	R	0,7	2		7	20	60			
04	L	0,7	2		7	20	60	180	540	
05	L	0,7	2		7	20	60	180	540	
06	L		2	4	7	20	60			
07	L	0,7	2		7	20	60	180		
08	R	0,7	2		7	20	60	180	540	
09	R	0,7	2		7	20	60	180	540	
10	L	0,7	2		7	20	60	180	540	
n		8	9	1	10	10	10	8	6	1

<sup>1)</sup>R=rechts, L=links

Die verwendeten Dosisstufen von Norepinephrin führten zu der in Tabelle 23 ersichtlichen Venokonstriktion. Der Ausgangswert des Venendurchmessers ist sowohl als auf dem Registrierpapierstreifen ausgemessener als auch auf die Vene umgerechneter Wert angegeben.

Tabelle 23 Venokonstriktion durch Norepinephrin in den verwendeten Dosisstufen vor der oralen Gabe von Placebo

Proband	Ausgangswert des Venendurchm. <sup>1)</sup>		Norepinephrindosis (ng/min)								
	Reg.	Vene	Venokonstriktion[%]								
			0,7	2	4	7	20	60	180	540	1000
01	60	1,50				23	42	57	53	63	77
02	63	1,58	1	36		52	38	51	92		
03	66	1,65	11	39		82	89	100			
04	76	1,90	11	16		25	48	57	71	74	
05	53	1,33	-1	22		30	39	54	79	81	
06	60	1,50		7	49	65	68	97			
07	52	1,30	14	31		45	58	64	94		
08	69	1,73	0	26		28	55	59	81	81	
09	68	1,70	1	9		26	44	62	72	84	
10	52	1,30	1	3		32	44	57	61	63	
MW	61,9	1,55	4,9	21,2		40,8	53,4	65,7	75,6	74,4	
SEM	2,55	0,06	2,1	4,4		6,3	5,4	5,6	5,0	3,8	
n	10	10	8	9	1	10	10	10	8	6	1

<sup>1)</sup>Auf dem Registrierstreifen (Reg.) und umgerechnet auf die Vene

In Tabelle 24 sind die eingesetzten Dosisstufen von Norepinephrin 1h, 2 h und 3 h nach oraler Gabe von Placebo zusammengestellt. Die darunter erreichte Venokonstriktion geht aus Tabelle 25, Tabelle 26 und Tabelle 27 hervor.

Tabelle 24 Verwendete Dosisstufen von Norepinephrin (lokale intravenöse Infusion) 1h, 2h, 3h nach der oralen Gabe von Placebo

1 Stunde nach Placebo								
Proband	Norepinephrindosis [ng/min]							
	0,7	2	4	7	20	60	180	540
1				X	X	X	X	X
2		X		X	X	X	X	
3	X	X		X	X	X		
4				X	X	X	X	X
5		X		X	X	X	X	
6		X	X	X	X	X		
7	X	X		X	X	X		
8		X		X	X	X	X	
9				X	X	X	X	X
10				X	X	X	X	X
n	2	6	1	10	10	10	7	4
2 Stunden nach Placebo								
Proband	Norepinephrindosis [ng/min]							
	0,7	2	4	7	20	60	180	540
1				X	X	X	X	X
2		X		X	X	X	X	
3	X	X		X	X	X		
4				X	X	X	X	X
5		X		X	X	X	X	
6		X	X	X	X	X		
7		X		X	X	X	X	
8				X	X	X	X	
9				X	X	X	X	X
10		X		X	X	X	X	X
n	1	6	1	10	10	10	8	4
3 Stunden nach Placebo								
Proband	Norepinephrindosis [ng/min]							
	0,7	2	4	7	20	60	180	540
1				X	X	X	X	X
2		X		X	X	X	X	
3	X	X		X	X	X		
4				X	X	X	X	X
5		X		X	X	X	X	
6		X	X	X	X	X		
7		X		X	X	X	X	
8		X		X	X	X	X	
9				X	X	X	X	X
10				X	X	X	X	X
n	1	6	1	10	10	10	8	4

Tabelle 25 Venokonstriktion durch Norepinephrin in den verwendeten Dosisstufen 1h nach der oralen Gabe von Placebo

Proband	Norepinephrindosis [ng/min]							
	0,7	2	4	7	20	60	180	540
	Venokonstriktion[%]							
01				68	57	77	85	83
02		31		22	54	60	86	
03	41	27		68	79	100		
04				16	54	55	6	67
05		15		13	37	51	68	
06		27	7	9	67	88		
07	-22	4		-1	27	43		
08		52		33	61	67	86	
09				25	34	41	63	94
10				34	50	61	65	71
MW		26,2		28,7	51,9	64,3	65,4	
SEM		6,6		7,4	5,0	6,1	10,7	
n	2	6	1	10	10	10	7	4

Tabelle 26 Venokonstriktion durch Norepinephrin in den verwendeten Dosisstufen 2h nach der oralen Gabe von Placebo

Proband	Norepinephrindosis [ng/min]							
	0,7	2	4	7	20	60	180	540
	Venokonstriktion[%]							
01				58	67	85	87	20
02		44		28	65	51	95	
03	29	32		68	82	100		
04				40	50	79	100	100
05		20		13	37	53	64	
06		5	14	49	75	92		
07		8		18	46	64	6	
08		33		38	54	86	83	
09				22	22	43	57	81
10				59	54	69	79	81
MW		23,9	13,8	39,3	55,2	72,0	71,4	
SEM		6,2		6,0	5,6	6,1	10,6	
n	1	6	1	10	10	10	8	4

Tabelle 27 Venokonstriktion durch Norepinephrin in den verwendeten Dosisstufen 3h nach der oralen Gabe von Placebo

Proband	Norepinephrindosis [ng/min]							
	0,7	2	4	7	20	60	180	540
	Venokonstriktion[%]							
01				48	50	67	75	77
02		27		51	79	94	97	
03	9	11		33	55	77		
04				72	57	95	100	100
05		20		28	37	54	60	
06		20	24	-1	68	100		
07		24		27	29	68	66	
08		38		35	59	71	84	
09				37	28	50	71	74
10				56	61	77	85	86
MW		23,2		38,6	52,4	75,2	79,6	
SEM		3,6		6,3	5,3	5,3	5,1	
n	1	6	1	10	10	10	8	4

Der zu allen vier Zeitpunkten erhaltenen mittleren Dosis-Wirkungs-Kurven (Abbildung 10) sowie der computergestützt angepaßten Form (Abbildung 11) liegen wiederum die Ergebnisse von mindestens 5 Probanden zugrunde.

Abbildung 10 Mittlere Dosis-Wirkungs-Kurven für die Venokonstriktion bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin vor sowie 1 h, 2 h und 3 h nach oraler Gabe von Placebo

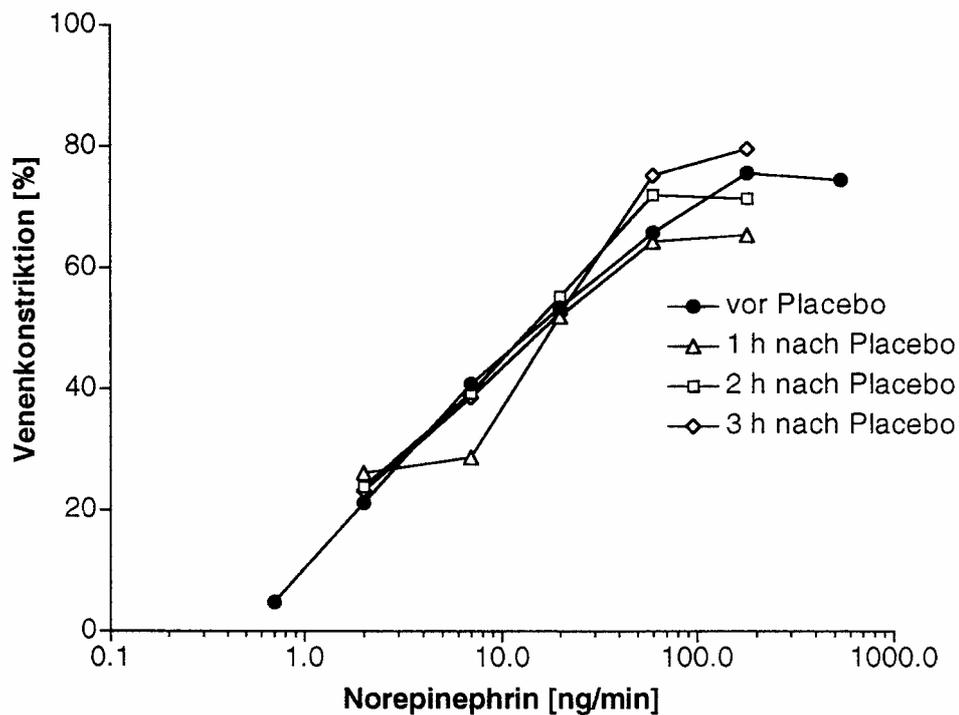
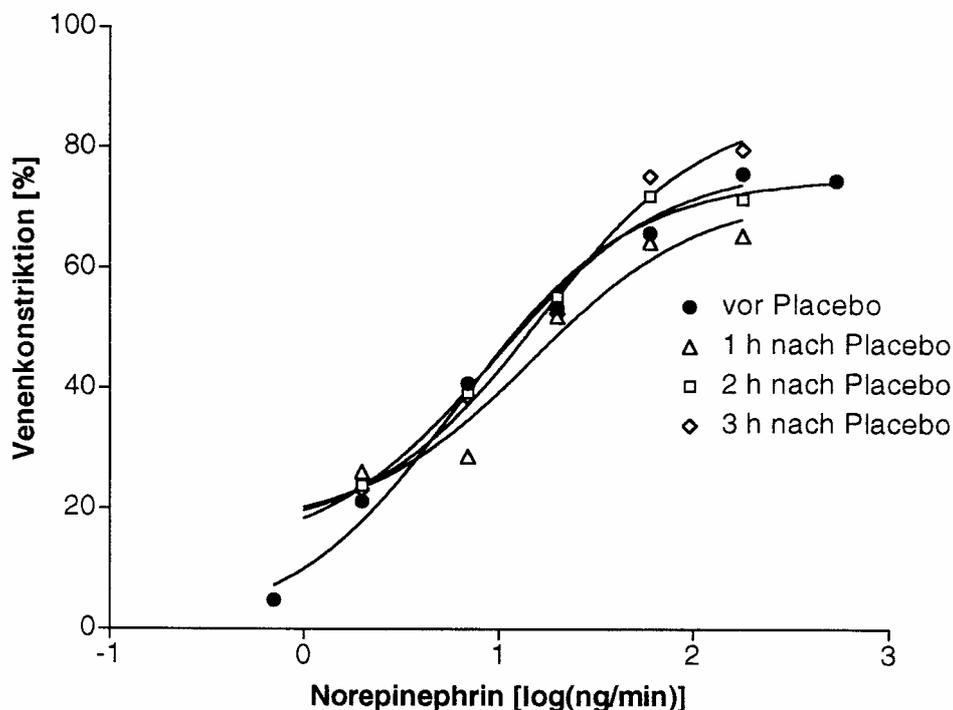


Abbildung 11 Durch Computerauswertung angepaßte mittlere Dosis-Wirkungs-Kurven für die Venokonstriktion bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin vor sowie 1 h, 2 h und 3 h nach oraler Gabe von Placebo



Eine ED<sub>50</sub> für die venokonstriktorische Wirkung von Norepinephrin ließ sich wie folgt ermitteln: Bei 8 Probanden vor der Placebo-Gabe (Tabelle 28) und bei 8, 6 und 10 Probanden 1 h, 2 h bzw. 3 h nach der Verabreichung von Placebo (Tabelle 29). Daraus ergaben sich folgende mittlere ED<sub>50</sub>-Werte in der gleichen zeitlichen Abfolge (Tabelle 28 und Tabelle 29): 12,1 ng/min (95%-Konfidenzintervall: 5,8 bis 25,1 ng/min), 32,4 ng/min (95%-Konfidenzintervall: 16,3 bis 64,3 ng/min), 21,3 ng/min (95%-Konfidenzintervall: 7,3 bis 61,9 ng/min) und 31,7 ng/min (95%-Konfidenzintervall: 19,2 bis 52,5 ng/min). Tabelle 30, Tabelle 31 und Tabelle 32 zeigen den intraindividuellen Vergleich der 1 h, 2 h und 3 h nach der oralen Gabe von Placebo gefundenen ED<sub>50</sub>-Werte mit denen vor der oralen Gabe ermittelten Ergebnissen (Wilcoxon-Rangsummentest). Der Vergleich war bei 6, 5 und 8 Probanden möglich. Dabei ließ sich 3 h nach der Placebogabe die Erhöhung der ED<sub>50</sub> statistisch sichern (Tabelle 29).

Tabelle 28 Dosis von Norepinephrin, die vor der oralen Gabe von Placebo zu 50% der max. individuellen Venokonstriktion führte (ED50)

Proband	Log ED50	ED50 [ng/min]
01	1,24	17,4
02	n.a. <sup>1)</sup>	
03	0,24	1,7
04	1,25	17,8
05	1,44	27,5
06	n.a. <sup>1)</sup>	
07	1,29	19,5
08	1,12	13,2
09	1,24	17,4
10	0,84	6,9
n	8	
Min.	0,24	1,7
Max.	1,44	27,5
Median	1,24	17,4
Mittelwert	1,081	12,1
Unteres 95%-Konfidenzintervall	0,763	5,8
Oberes 95%-Konfidenzintervall	1,400	25,1

<sup>1)</sup>nicht auswertbar

Tabelle 29 Dosen von Norepinephrin, die 1h, 2h und 3h nach der oralen Gabe von Placebo zu 50% der max. individuellen Venokonstriktion führte (ED50)

Proband	1 h nach Placebo		2 h nach Placebo		3 h nach Placebo	
	Log ED50	ED50 [ng/min]	Log ED50	ED50 [ng/min]	Log ED50	ED50 [ng/min]
01	1,84	69,2	n.a. <sup>1)</sup>		1,61	40,7
02	1,77	58,9	n.a. <sup>1)</sup>		0,85	7,1
03	1,07	11,7	0,85	7,1	1,21	16,2
04	n.a. <sup>1)</sup>		1,53	33,9	1,70	50,1
05	1,57	37,2	1,58	38,0	1,40	25,1
06	1,57	37,2	0,76	5,8	1,71	51,3
07	1,21	16,2	n.a. <sup>1)</sup>		1,60	39,8
08	1,99	97,7	1,36	22,9	1,50	31,6
09	n.a. <sup>1)</sup>		n.a. <sup>1)</sup>		1,96	91,2
10	1,07	11,7	1,89	77,6	1,49	30,9
n	8		6		10	
Min.	1,07	11,7	0,76	5,8	0,85	7,1
Max.	1,99	97,7	1,89	77,6	1,96	91,2
Median	1,57	37,2	1,45	28,2	1,55	35,5
Mittelwert	1,510	32,4	1,328	21,3	1,501	31,7
Unteres 95%-Konfidenzintervall	1,212	16,3	0,865	7,3	1,283	19,2
Oberes 95%-Konfidenzintervall	1,808	64,3	1,792	61,9	1,720	52,5

<sup>1)</sup>nicht auswertbar

Tabelle 30 Intraindividuelle Vergleich der auswertbaren ED50-Werte von Norepinephrin vor und 1h nach oraler Gabe von Placebo

Proband	vor Placebo		1 h nach Placebo	
	Log ED50	ED50 [ng/min]	Log ED50	ED50 [ng/min]
01	1,24	17,4	1,84	69,2
03	0,24	1,7	1,07	11,7
05	1,44	27,5	1,57	37,2
07	1,29	19,5	1,21	16,2
08	1,12	13,2	1,99	97,7
10	0,84	6,9	1,07	11,7
n	6		6	
Min.	0,24	1,7	1,07	11,7
Max.	1,44	27,5	1,99	97,7
Median	1,18	15,1	1,31	20,4
Mittelwert	1,027	10,6	1,457 <sup>1)</sup>	28,6
Unteres 95%- Konfidenzintervall	0,570	3,7	1,037	10,9
Oberes 95%- Konfidenzintervall	1,484	30,5	1,878	75,5

<sup>1)</sup>P>0,05 gegenüber vor Placebo

Tabelle 31 Intraindividuelle Vergleich der auswertbaren ED50-Werte von Norepinephrin vor und 2h nach oraler Gabe von Placebo

Proband	vor Placebo		2 h nach Placebo	
	Log ED50	ED50 [ng/min]	Log ED50	ED50 [ng/min]
03	0,24	1,7	0,85	7,1
04	1,25	17,8	1,53	33,9
05	1,44	27,5	1,58	38,0
08	1,12	13,2	1,36	22,9
10	0,84	6,9	1,89	77,6
n	5		5	
Min.	0,24	1,7	0,85	7,1
Max.	1,44	27,5	1,89	77,6
Median	1,12	13,2	1,53	33,9
Mittelwert	0,977	9,5	1,442 <sup>1)</sup>	27,5
Unteres 95%- Konfidenzintervall	0,397	2,5	0,967	9,3
Oberes 95%- Konfidenzintervall	1,556	36,0	1,918	82,8

<sup>1)</sup>P>0,05 gegenüber vor Placebo

Tabelle 32 Intraindividuelle Vergleich der auswertbaren ED50-Werte von Norepinephrin vor und 3 h nach oraler Gabe von Placebo

Proband	vor Placebo		3 h nach Placebo	
	Log ED50	ED50 [ng/min]	Log ED50	ED50 [ng/min]
01	1,24	17,4	1,61	40,7
03	0,24	1,7	1,21	16,2
04	1,25	17,8	1,70	50,1
05	1,44	27,5	1,40	25,1
07	1,29	19,5	1,60	39,8
08	1,12	13,2	1,50	31,6
09	1,24	17,4	1,96	91,2
10	0,84	6,9	1,49	30,9
n	8		8	
Min.	0,24	1,7	1,21	16,2
Max.	1,44	27,5	1,96	91,2
Median	1,24	17,4	1,55	35,5
Mittelwert	1,081	12,1	1,559 <sup>1)</sup>	36,2
Unteres 95%- Konfidenzintervall	0,763	5,8	1,374	23,7
Oberes 95%- Konfidenzintervall	1,400	25,1	1,743	55,3

<sup>1)</sup>P<0,02 gegenüber vor Placebo

### 3.2.2 Venokonstriktion durch Norepinephrin vor und nach der oralen Gabe von Trapidil

Aus Tabelle 33 gehen die Dosisstufen von Norepinephrin hervor, die den Probanden vor der oralen Gabe von Trapidil lokal intravenös infundiert wurden. Die untersuchte Vene befand sich bei 4 Probanden an der rechten und bei 6 Probanden an der linken Hand. Die durch diese Dosen bewirkte Venokonstriktion zeigt Tabelle 34. Auch hier, sind die Ausgangswerte als registrierte Ausschläge sowie als umgerechnete Werte auf den realen Venendurchmesser zu entnehmen. Tabelle 35 enthält die 1 h, 2 h und 3 h nach oraler Gabe von Trapidil verwendeten Dosisstufen von Norepinephrin. Die unter diesen Dosen erreichte Venokonstriktion geht aus Tabelle 36, Tabelle 37 und Tabelle 38 hervor.

Tabelle 33 Verwendete Dosisstufen von Norepinephrin (lokale intravenöse Infusion) vor der oralen Gabe von Trapidil

Proband	Hand <sup>1)</sup>	Norepinephrin-Dosen [ng/min]							
		0,7	2	7	20	40	60	180	540
01	L	0,7	2	7	20		60	180	540
02	R	0,7	2	7	20		60	180	
03	R	0,7	2	7	20		60		
04	L	0,7	2	7	20		60	180	540
05	L	0,7	2	7	20		60	180	
06	L		2	7	20	40	60	180	540
07	L	0,7	2	7	20	40	60		
08	R	0,7	2	7	20		60	180	540
09	R	0,7	2	7	20	40			
10	L	0,7	2	7	20		60	180	
n		9	10	10	10	3	9	7	4

<sup>1)</sup>R=rechts, L=links

Tabelle 34 Venokonstriktion durch Norepinephrin in den verwendeten Dosisstufen vor der oralen Gabe von Trapidil

Proband	Ausgangswert des Venendurchm. <sup>1)</sup>		Norepinephrin-Dosen (ng/min)							
	Reg.	Vene	0,7	2	7	20	40	60	180	540
			Venokonstriktion[%]							
01	55	1,38	12	23	32	40		73	78	87
02	57	1,43	9	25	40	51		25	79	
03	68	1,70	6	18	32	66		99		
04	60	1,50	-2	1	13	23		30	40	45
05	57	1,43	17	21	58	68		75	86	
06	59	1,48		12	2	24	70	65	88	100
07	81	2,03	11	22	39	54	45	90		
08	75	1,88	1	16	41	49	48	79	77	80
09	62	1,55	12	40	81	95				
10	51	1,28	6	24	43	57	100	69	82	
MW	63	1,57	8,0	20,1	38,2	52,7		67,0	75,8	
SEM	2,97	0,07	2,0	3,1	6,8	6,8		8,3	6,2	
n	10	10	9	10	10	10	3	9	7	4

<sup>1)</sup>Auf dem Registrierstreifen (Reg.) und umgerechnet auf die Vene

Tabelle 35 Verwendete Dosisstufen von Norepinephrin (lokale intravenöse Infusion) 1h, 2h, 3h nach der oralen Gabe von Trapidil

1 Stunde nach Trapidil								
Proband	Norepinephrindosis [ng/min]							
	0,7	2	7	20	40	60	180	540
1		X	X	X		X	X	
2		X	X	X		X	X	
3	X	X	X	X		X		
4			X	X		X	X	X
5		X	X	X		X	X	
6			X	X	X		X	X
7	X	X	X	X	X			
8		X	X	X		X	X	
9	X	X	X	X	X	X		
10		X	X	X		X	X	
n	3	8	10	10	3	8	7	2
2 Stunden nach Trapidil								
Proband	Norepinephrindosis [ng/min]							
	0,7	2	7	20	40	60	180	540
1		X	X	X		X	X	
2		X	X	X		X	X	
3	X	X	X	X		X		
4			X	X		X	X	X
5		X	X	X		X	X	
6		X	X	X	X		X	
7	X	X	X	X	X			
8		X	X	X		X	X	
9	X	X	X	X	X	X		
10		X	X	X		X		
n	3	9	10	10	3	8	6	
3 Stunden nach Trapidil								
Proband	Norepinephrindosis [ng/min]							
	0,7	2	7	20	40	60	180	540
1		X	X	X		X	X	
2		X	X	X		X	X	
3	X	X	X	X		X		
4			X	X		X	X	X
5		X	X	X		X	X	
6		X	X	X	X		X	
7	X	X	X	X	X	X		
8		X	X	X		X	X	
9	X	X	X	X	X			
10	X	X	X	X		X		
n	4	9	10	10	3	8	6	1

Tabelle 36 Venokonstriktion durch Norepinephrin in den verwendeten Dosisstufen 1h nach der oralen Gabe von Trapidil

Proband	Norepinephrindosis [ng/min]							
	0,7	2	7	20	40	60	180	540
	Venokonstriktion[%]							
01		60	31	47		65	100	
02		-2	25	40		77	91	
03	13	16	49	85		100		
04			25	13		18	43	56
05		22	38	58		75	100	
06			39	36	73		97	95
07	15	26	18	49	53			
08		41	28	61		85	84	
09	32	53	55	81	77	94		
10		37	45	67		82	86	
MW		31,7	35,2	53,7		74,6	85,9	
SEM		7,1	3,8	6,8		9,0	7,5	
n	3	8	10	10	3	8	7	2

Tabelle 37 Venokonstriktion durch Norepinephrin in den verwendeten Dosisstufen 2h nach der oralen Gabe von Trapidil

Proband	Norepinephrindosis [ng/min]							
	0,7	2	7	20	40	60	180	540
	Venokonstriktion[%]							
01		32	38	78		87	87	
02		18	39	49		93	84	
03	37	35	81	100		100		
04			11	25		38	50	53
05		47	38	63		75	98	
06		24	2	51	78		88	
07	17	21	48	50	50			
08		54	45	81		88	87	
09	22	11	34	66	89	100		
10		47	61	80		92		
MW		32,2	39,6	64,4		84,2	82,4	
SEM		5,0	7,1	6,8		7,2	6,8	
n	3	9	10	10	3	8	6	1

Tabelle 38 Venokonstriktion durch Norepinephrin in den verwendeten Dosisstufen 3h nach der oralen Gabe von Trapidil

Proband	Norepinephrindosis [ng/min]							
	0,7	2	7	20	40	60	180	540
	Venokonstriktion[%]							
01		40	43	63		89	100	
02		9	21	56		89	89	
03	41	38	78	100		100		
04			26	21		40	60	53
05		26	35	58		86	96	
06		33	21	61	80		93	
07	22	39	57	43	70	68		
08		53	53	75		88	89	
09	38	38	84	100	100			
10	39	39	63	80		88		
MW		35,0	48,0	65,8		81,0		
SEM		4,1	7,2	7,7		6,7		
n	4	9	10	10	3	8	1	

Für die vier Untersuchungszeitpunkte wurden wiederum mittlere Dosis-Wirkungs-Kurven ermittelt, wobei sich auch hier die Ergebnisse auf mindestens fünf Probanden beziehen. Die einfache Form zeigt Abbildung 12, die durch Computerauswertung angepaßte Form geht aus Abbildung 13 hervor.

Abbildung 12 Mittlere Dosis-Wirkungs-Kurven für die Venokonstriktion bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin vor sowie 1 h, 2 h und 3 h nach oraler Gabe von Trapidil

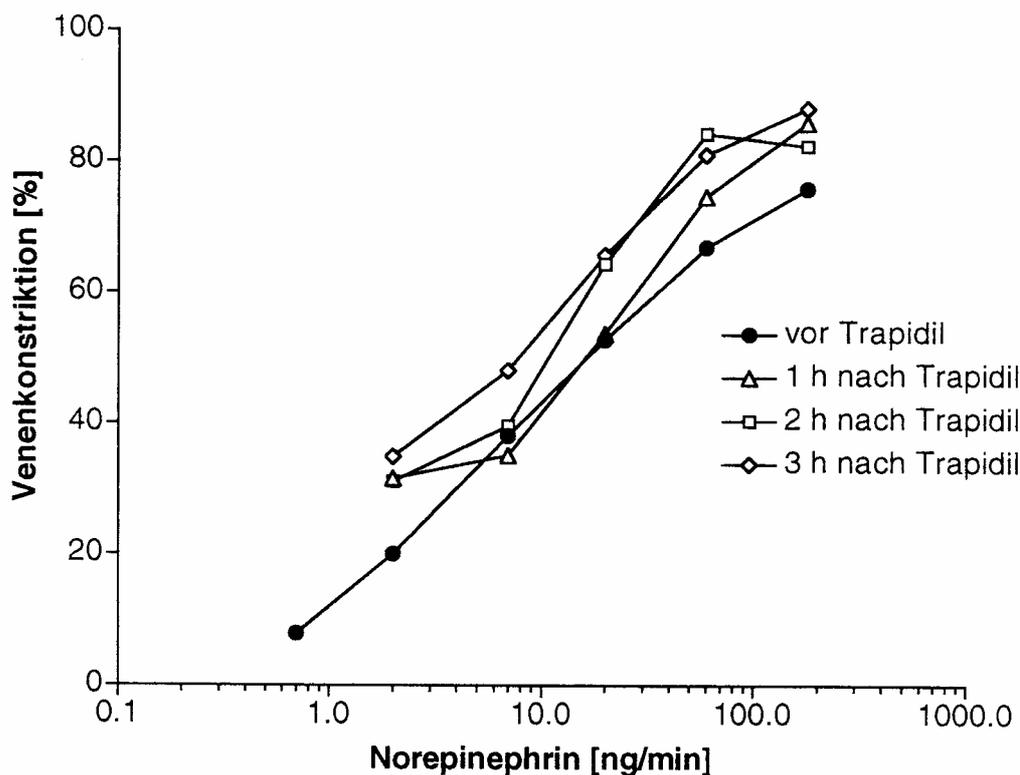
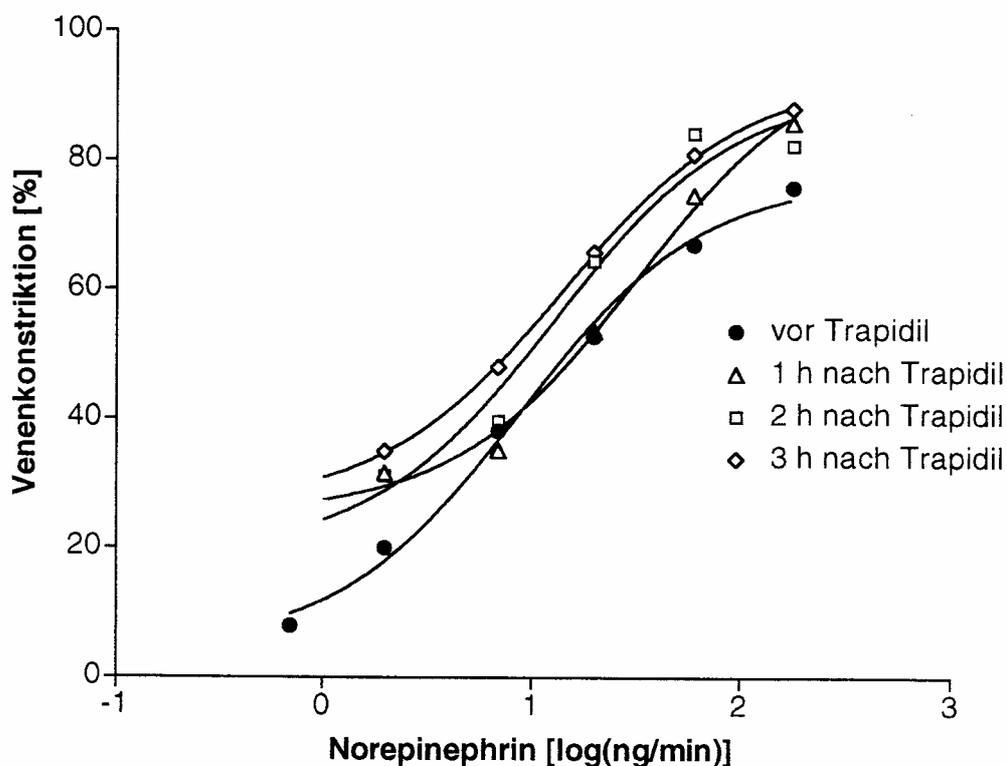


Abbildung 13 Durch Computerauswertung angepaßte mittlere Dosis-Wirkungs-Kurven für die Venokonstriktion bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin vor sowie 1 h, 2 h und 3 h nach oraler Gabe von Trapidil



Die ED50 der venokonstriktorischen Wirkung von Norepinephrin konnte vor der oralen Gabe von Trapidil bei 9 Probanden und 1h, 2 h sowie 3 h nach der Verabreichung von Trapidil bei 8, 9 bzw. 10 Probanden ermittelt werden. Die Ergebnisse sind Tabelle 39 und Tabelle 40 zu entnehmen.

Tabelle 39 Dosis von Norepinephrin, die vor der oralen Gabe von Trapidil zu 50% der max. individuellen Venokonstriktion führte (ED50)

Proband	Log ED50	ED50 [ng/min]
01	1,44	27,5
02	0,48	3,0
03	1,36	22,9
04	1,24	17,4
05	0,69	4,9
06	1,58	38,0
07	n.a. <sup>1)</sup>	
08	0,88	7,6
09	0,32	2,1
10	0,84	6,9
n	9	
Min.	0,32	2,1
Max.	1,58	38,0
Median	0,88	7,6
Mittelwert	1,981	9,6
Unteres 95%-Konfidenzintervall	0,640	4,4
Oberes 95%-Konfidenzintervall	1,321	20,9

<sup>1)</sup>nicht auswertbar

Tabelle 40 Dosen von Norepinephrin, die 1h, 2h und 3h nach der oralen Gabe von Trapidil die zu 50% der max. individuellen Venokonstriktion führte (ED50)

Proband	1 h nach Trapidil		2 h nach Trapidil		3 h nach Trapidil	
	Log ED50	ED50 [ng/min]	Log ED50	ED50 [ng/min]	Log ED50	ED50 [ng/min]
01	n.a. <sup>1)</sup>		0,99	9,8	1,50	31,6
02	1,33	21,4	1,19	15,5	1,18	15,1
03	1,00	10,0	0,65	4,5	0,73	5,4
04	n.a. <sup>1)</sup>		1,41	25,7	1,77	58,9
05	1,49	30,9	1,87	74,1	1,4	25,1
06	1,56	36,3	1,41	25,7	1,39	24,5
07	1,54	34,7	0,41	2,6	0,22	1,7
08	1,41	25,7	1,19	15,5	1,25	17,8
09	1,00	10,0	n.a. <sup>1)</sup>		0,66	4,6
10	1,18	15,1	1,06	11,5	0,91	8,1
n	8		9		10	
Min.	1,00	10,0	0,41	2,6	0,22	1,7
Max.	1,56	36,3	1,87	74,1	1,77	58,9
Median	1,37	23,4	1,19	15,5	1,22	16,6
Mittelwert	1,314	20,6	1,131	13,5	1,101	12,6
Unteres 95%-Konfidenzintervall	1,122	13,2	0,800	6,3	0,768	5,9
Oberes 95%-Konfidenzintervall	1,505	32,0	1,462	29,0	1,434	27,2

<sup>1)</sup>nicht auswertbar

In der gleichen zeitlichen Abfolge ergaben sich folgende mittlere ED50-Werte: 9,6 ng/min (95%-Konfidenzintervall: 4,4 bis 20,9 ng/min), 20,6 ng/min (95%-Konfidenzintervall: 13,2 bis 32,2 ng/min), 13,5 ng/min (95%-Konfidenzintervall: 6,3 bis 29,0 ng/min) und 12,6 ng/min (95%-Konfidenzintervall: 5,9 bis 27,2 ng/min). Die 1 h, 2 h und 3 h nach der oralen Gabe von Trapidil ermittelten ED50-Werte wurden wiederum intraindividuell mit den Werten vor der oralen Applikation von Trapidil verglichen (Wilcoxon-Rangsummentest). Dieser Vergleich war bei 7, 8 bzw. 9 Probanden möglich und ergab keine statistisch gesicherten Unterschiede. Die Daten sind Tabelle 41, Tabelle 42 und Tabelle 43 zu entnehmen.

Tabelle 41 Intraindividuell Vergleich der auswertbaren ED50-Werte von Norepinephrin vor und 1h nach der oralen Gabe von Trapidil

Proband	vor Trapidil		1 h nach Trapidil	
	Log ED50	ED50 [ng/min]	Log ED50	ED50 [ng/min]
02	0,48	3,0	1,33	21,4
03	1,36	22,9	1,00	10,0
05	0,69	4,9	1,49	30,9
06	1,58	38,0	1,56	36,3
08	0,88	7,6	1,41	25,7
09	0,32	2,1	1,00	10,0
10	0,84	6,9	1,18	15,1
n	7		7	
Min.	0,32	2,1	1,00	10,0
Max.	1,58	38,0	1,56	36,3
Median	0,84	6,9	1,33	21,4
Mittelwert	0,879	7,6	1,281 <sup>1)</sup>	19,1
Unteres 95%-Konfidenzintervall	0,460	2,9	1,072	11,8
Oberes 95%-Konfidenzintervall	1,298	19,9	1,491	31,0

<sup>1)</sup>P>0,05 gegenüber vor Trapidil

Tabelle 42 Intraindividuelle Vergleich der auswertbaren ED50-Werte von Norepinephrin vor und 2h nach der oralen Gabe von Trapidil

Proband	vor Trapidil		2 h nach Trapidil	
	Log ED50	ED50 [ng/min]	Log ED50	ED50 [ng/min]
01	1,44	27,5	0,99	9,8
02	0,48	3,0	1,19	15,5
03	1,36	22,9	0,65	4,5
04	1,24	17,4	1,41	25,7
05	0,69	4,9	1,87	74,1
06	1,58	38,0	1,41	25,7
08	0,88	7,6	1,19	15,5
10	0,84	6,9	1,06	11,5
n	8		8	
Min.	0,48	3,0	0,65	4,5
Max.	1,58	38,0	1,87	74,1
Median	1,06	11,5	1,19	15,5
Mittelwert	1,064	11,6	1,221 <sup>1)</sup>	16,6
Unteres 95%- Konfidenzintervall	0,734	5,4	0,922	8,4
Oberes 95%- Konfidenzintervall	1,394	24,8	1,521	33,2

<sup>1)</sup>P>0,05 gegenüber vor Trapidil

Tabelle 43 Intraindividuelle Vergleich der auswertbaren ED50-Werte von Norepinephrin vor und 3h nach der oralen Gabe von Trapidil

Proband	vor Trapidil		3 h nach Trapidil	
	Log ED50	ED50 [ng/min]	Log ED50	ED50 [ng/min]
01	1,44	27,5	1,50	31,6
02	0,48	3,0	1,18	15,1
03	1,36	22,9	0,73	5,4
04	1,24	17,4	1,77	58,9
05	0,69	4,9	1,40	25,1
06	1,58	38,0	1,39	24,5
08	0,88	7,6	1,25	17,8
09	0,32	2,1	0,66	4,6
10	0,84	6,9	0,91	8,1
n	9		9	
Min.	0,32	2,1	0,66	4,6
Max.	1,58	38,0	1,77	58,9
Median	0,88	7,6	1,25	17,8
Mittelwert	0,981	9,6	1,199 <sup>1)</sup>	15,8
Unteres 95%- Konfidenzintervall	0,639	4,4	0,915	8,2
Oberes 95%- Konfidenzintervall	1,323	21,0	1,483	30,4

<sup>1)</sup>P>0,05 gegenüber vor Trapidil

### 3.2.3 Vergleich des Einflusses von Placebo und Trapidil auf die Venokonstriktion durch Norepinephrin

Abbildung 14 ist der Vergleich der mittleren Dosis-Wirkungs-Kurve von Norepinephrin vor der oralen Gabe von Placebo und der vor der oralen Gabe von Trapidil zu entnehmen. Abbildung 15 beinhaltet die durch Computerauswertung angepaßte Form. Beide zeigen die gute Übereinstimmung der Kurvenverläufe. Jeweils 1h, 2 h und 3 h nach der oralen Verabreichung von Trapidil und Placebo unterscheiden sich jedoch beide mittlere Dosis-Wirkungs-Kurven von Norepinephrin (Abbildung 16 bis Abbildung 21). Die mittlere Dosis-Wirkungs-Kurve von Norepinephrin nach Applikation von Trapidil liegt immer über der mittleren Dosis-Wirkungs-Kurve von Norepinephrin nach Applikation von Placebo. Das würde bedeuten, daß Trapidil nach oraler Gabe die venokonstriktorische Wirkung von Norepinephrin verstärkt. Dieser placebokontrollierte Effekt ließ sich jedoch nur zu einem Meßzeitpunkt (1 h nach oraler Applikation für die Norepinephrindosis 180 ng/min) statistisch sichern (Abbildung 16).

Abbildung 14 Mittlere Dosis-Wirkungs-Kurven für die Venokonstriktion bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin vor der oralen Gabe von Placebo bzw. Trapidil

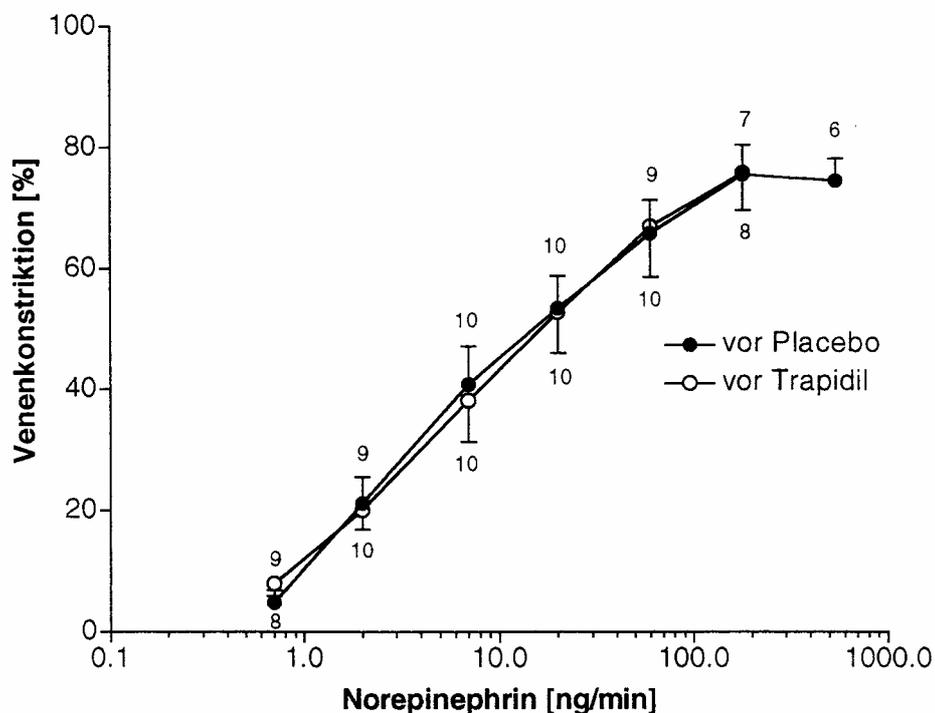


Abbildung 15 Durch Computerauswertung angepaßte mittlere Dosis-Wirkungs-Kurven für die Venokonstriktion bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin vor der oralen Gabe von Placebo bzw. Trapidil

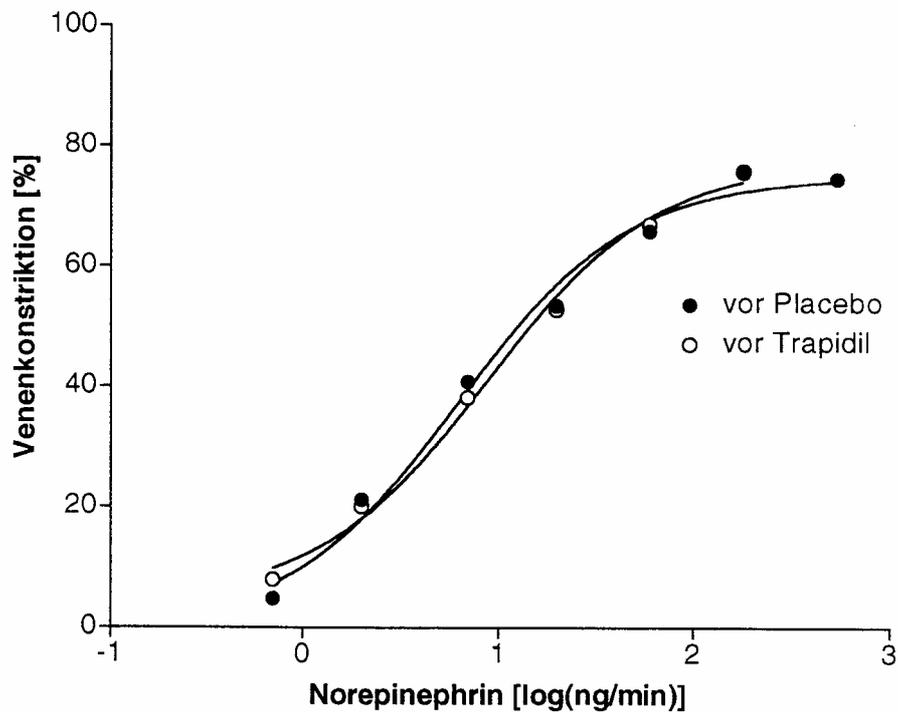


Abbildung 16 Mittlere Dosis-Wirkungs-Kurven für die Venokonstriktion bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin 1 h nach der oralen Gabe von Placebo bzw. Trapidil (Mittelwert +/- SEM, mit Angabe von n), Norepinephrin wirkte in der Dosis 180 ng/min nach Trapidil stärker als nach Placebo ( $P < 0,05$ )

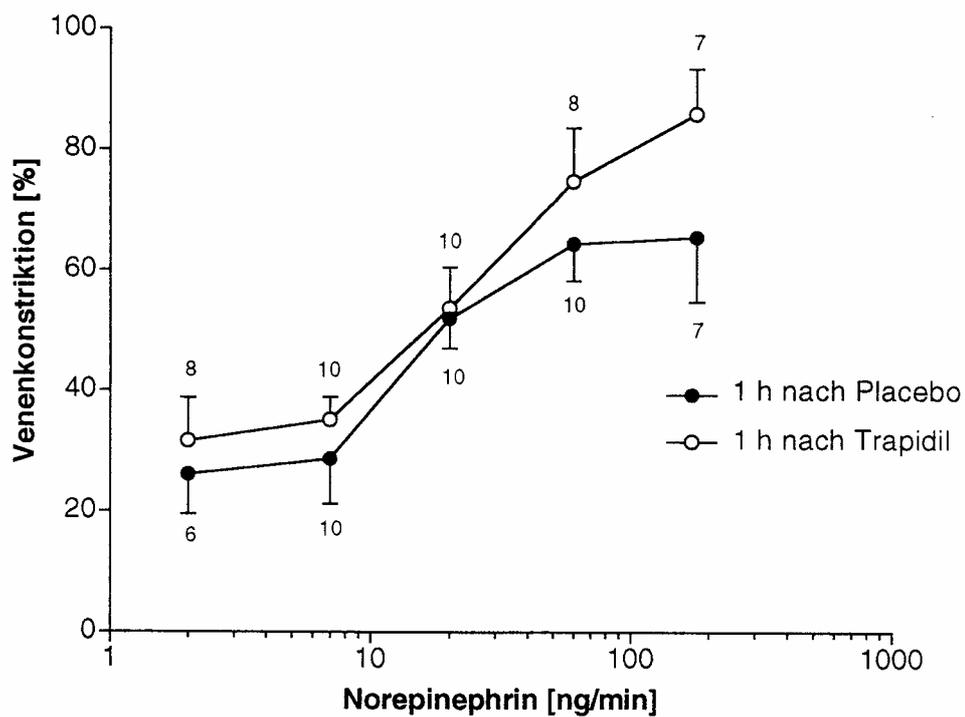


Abbildung 17 Durch Computerauswertung angepaßte mittlere Dosis-Wirkungs-Kurven für die Venokonstriktion bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin 1 h nach der oralen Gabe von Placebo bzw. Tropicidil (n wie in Abbildung 16)

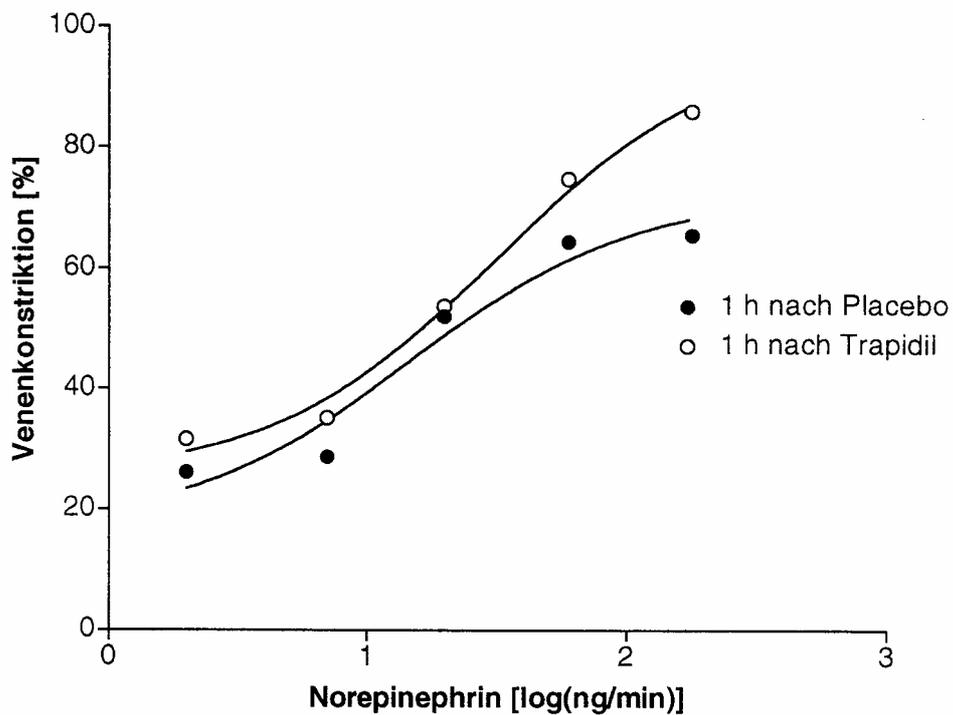


Abbildung 18 Mittlere Dosis-Wirkungs-Kurven für die Venokonstriktion bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin 2 h nach der oralen Gabe von Placebo bzw. Tropicidil (Mittelwert +/- SEM, mit Angabe von n)

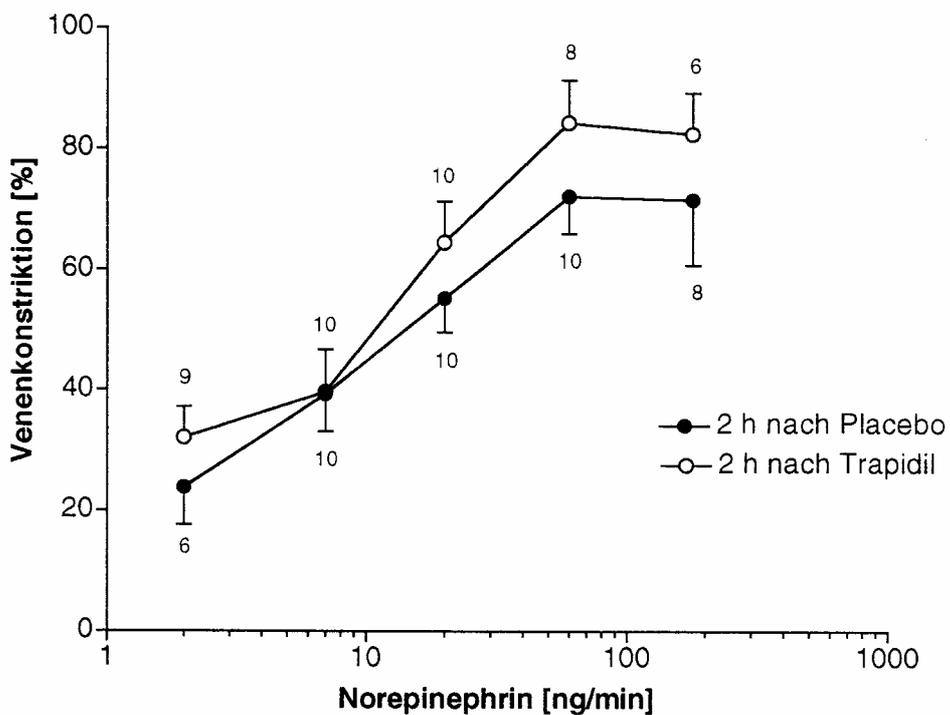


Abbildung 19 Durch Computerauswertung angepaßte mittlere Dosis-Wirkungs-Kurven für die Venokonstriktion bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin 2 h nach oraler Gabe von Placebo bzw. Trapidil (n wie in Abbildung 18))

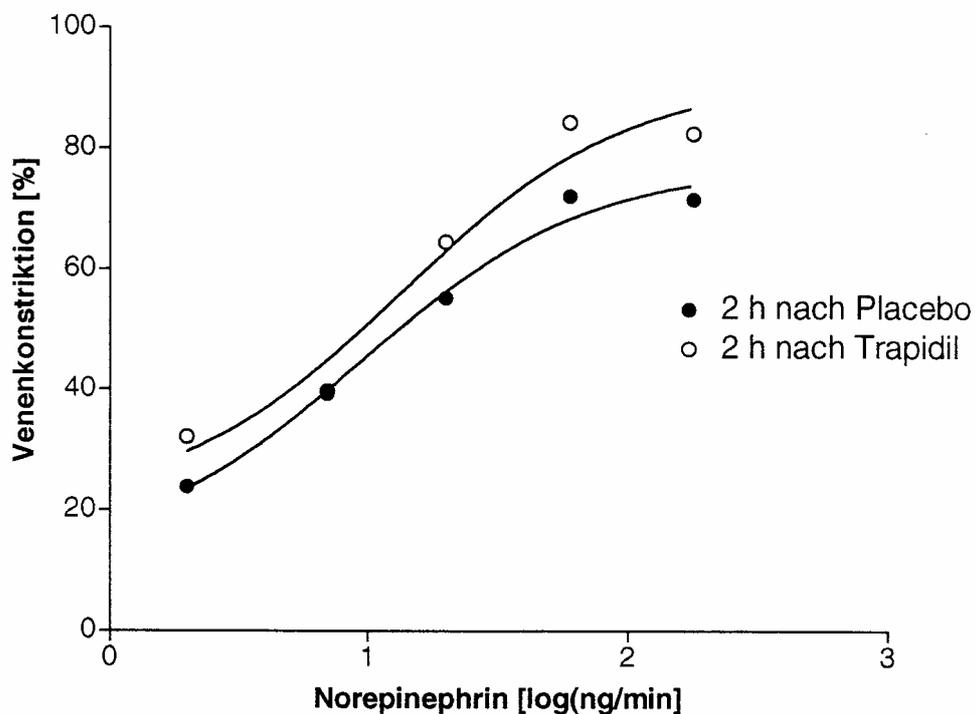


Abbildung 20 Mittlere Dosis-Wirkungs-Kurven für die Venokonstriktion bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin 3 h nach der oralen Gabe von Placebo bzw. Trapidil (Mittelwert +/- SEM, mit Angabe von n)

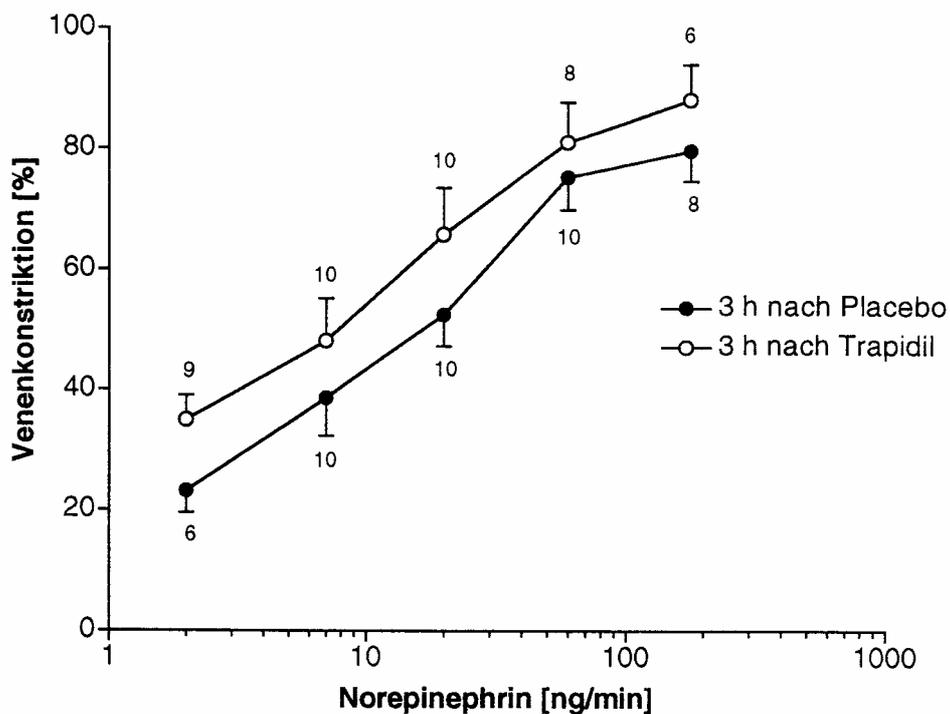
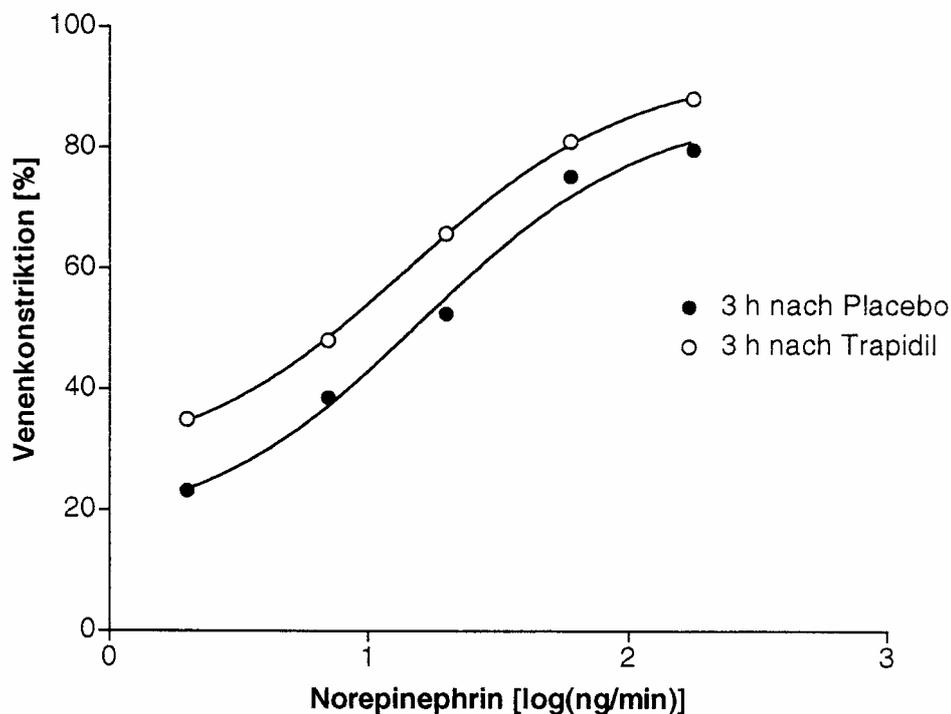


Abbildung 21 Durch Computerauswertung angepaßte mittlere Dosis-Wirkungs-Kurven für die Venokonstriktion bei lokaler intraveöser Infusion von Norepinephrin 3 h nach der oralen Gabe von Placebo bzw. Trapidil (n wie in Abbildung 20)



Die intraindividuell vergleichbaren ED50-Werte der venokonstriktorischen Wirkung von Norepinephrin unterschieden sich vor der oralen Gabe von Placebo und vor der oralen Gabe von Trapidil nicht (Tabelle 44). Aus Tabelle 45, Tabelle 46 und Tabelle 47 geht hervor, daß 1 h, 2 h und 3 h nach der oralen Applikation von Trapidil ein niedrigerer mittlerer ED50-Wert für Norepinephrin festzustellen war, als nach der oralen Gabe von Placebo. Dieser Effekt, war 3 h nach der oralen Verabreichung statistisch zu sichern (Tabelle 47). Einen zusammenfassenden Überblick über das Verhalten der mittleren ED50-Werte von Norepinephrin in der Teilstudie B gibt Abbildung 22 .

Abbildung 22 Mittlere ED50-Werte von Norepinephrin vor sowie 1 h, 2 h und 3 h nach der oralen Gabe von Placebo bzw. Trapidil

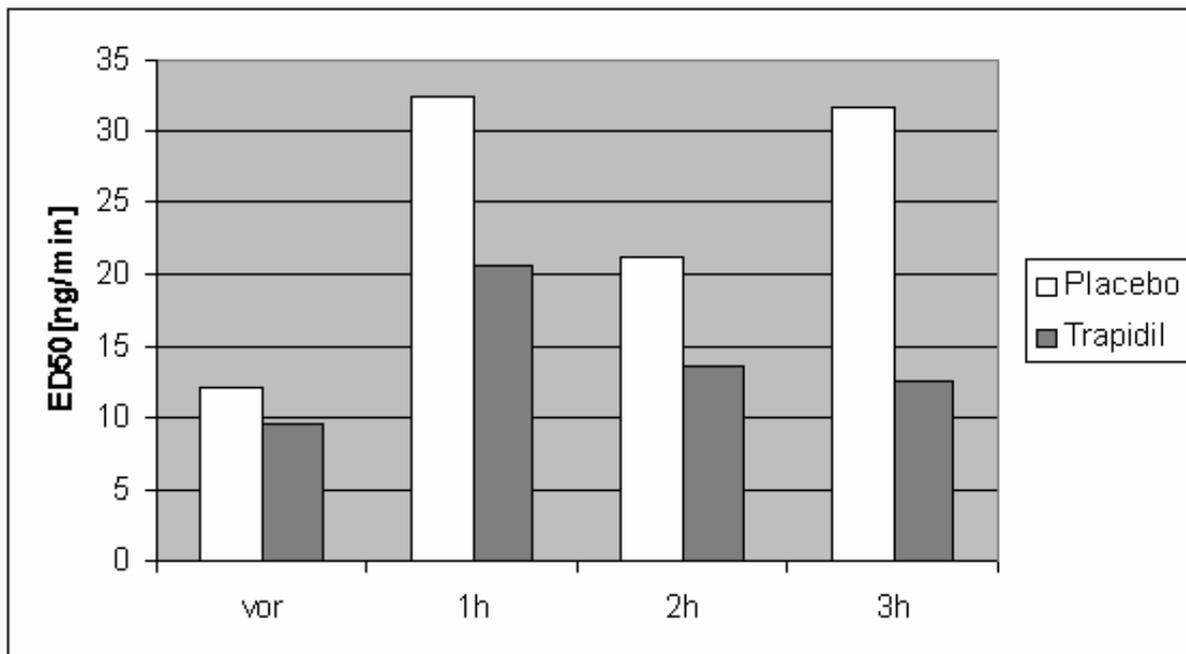


Tabelle 44 Intraindividuelle Vergleich der auswertbaren ED50-Werte von Norepinephrin vor der oralen Gabe von Placebo und vor der oralen Gabe von Trapidil

Proband	Vor Placebo		vor Trapidil	
	Log ED50	ED50 [ng/min]	Log ED50	ED50 [ng/min]
01	1,24	17,4	1,44	27,5
03	0,24	1,7	1,36	22,9
04	1,25	17,8	1,24	17,4
05	1,44	27,5	0,69	4,9
08	1,12	13,2	0,88	7,6
09	1,24	17,4	0,32	2,1
10	0,84	6,9	0,84	6,9
n	7		7	
Min.	0,24	1,7	0,32	2,1
Max.	1,44	27,5	1,44	27,5
Median	1,24	17,4	0,88	7,6
Mittelwert	1,053	11,3	0,967 <sup>1)</sup>	9,3
Unteres 95%-Konfidenzintervall	0,681	4,8	0,595	3,9
Oberes 95%-Konfidenzintervall	1,425	26,6	1,339	21,8

<sup>1)</sup>P>0,05 gegenüber vor Trapidil

Tabelle 45 Intraindividuelle Vergleich der auswertbaren ED50-Werte von Norepinephrin 1h nach der oralen Gabe von Placebo und 1h nach der oralen Gabe von Trapidil

Proband	1h nach Placebo		1h nach Trapidil	
	Log ED50	ED50 [ng/min]	Log ED50	ED50 [ng/min]
02	1,77	58,9	1,33	21,4
03	1,07	11,7	1,00	10,0
05	1,57	37,2	1,49	30,9
06	1,57	37,2	1,56	36,3
07	1,21	16,2	1,54	34,7
08	1,99	97,7	1,41	25,7
10	1,07	11,7	1,18	15,1
N	7		7	
Min.	1,07	11,7	1,00	10,0
Max.	1,99	97,7	1,56	36,3
Median	1,57	37,2	1,41	25,7
Mittelwert	1,464	29,1	1,359 <sup>1)</sup>	22,9
Unteres 95%-Konfidenzintervall	1,133	13,6	1,168	14,7
Oberes 95%-Konfidenzintervall	1,795	62,4	1,549	35,4

<sup>1)</sup>P>0,05 gegenüber 1h nach Placebo

Tabelle 46 Intraindividuelle Vergleich der auswertbaren ED50-Werte von Norepinephrin 2h nach der oralen Gabe von Placebo und 2h nach der oralen Gabe von Trapidil

Proband	2h nach Placebo		2h nach Trapidil	
	Log ED50	ED50 [ng/min]	Log ED50	ED50 [ng/min]
03	0,85	7,1	0,65	4,5
04	1,53	33,9	1,41	25,7
05	1,58	38,0	1,87	74,1
06	0,76	5,8	1,41	25,7
08	1,36	22,9	1,19	15,5
10	1,89	77,6	1,06	11,5
N	6		6	
Min.	0,76	5,8	0,65	4,5
Max.	1,89	77,6	1,87	74,1
Median	1,45	28,2	1,30	20,0
Mittelwert	1,328	21,3	1,265 <sup>1)</sup>	18,4
Unteres 95%-Konfidenzintervall	0,866	7,3	0,836	6,9
Oberes 95%-Konfidenzintervall	1,791	61,8	1,694	49,4

<sup>1)</sup>P>0,05 gegenüber 2h nach Placebo

Tabelle 47 Intraindividuelle Vergleich der auswertbaren ED50-Werte von Norepinephrin 3h nach der oralen Gabe von Placebo und 3h nach der oralen Gabe von Trapidil

Proband	3h nach Placebo		3h nach Trapidil	
	Log ED50	ED50 [ng/min]	Log ED50	ED50 [ng/min]
01	1,61	40,7	1,50	31,6
02	0,85	7,1	1,18	15,1
03	1,21	16,2	0,73	5,4
04	1,70	50,1	1,77	58,9
05	1,40	25,1	1,40	25,1
06	1,71	51,3	1,39	24,5
07	1,60	39,8	0,22	1,7
08	1,50	31,6	1,25	17,8
09	1,96	91,2	0,66	4,6
10	1,49	30,9	0,91	8,1
N	10		10	
Min.	0,85	7,1	0,22	1,7
Max.	1,96	91,2	1,77	58,9
Median	1,55	35,5	1,22	16,6
Mittelwert	1,501	31,7	1,101 <sup>1)</sup>	12,6
Unteres 95%- Konfidenzintervall	1,283	19,2	0,766	5,8
Oberes 95%- Konfidenzintervall	1,720	52,5	1,433	27,1

<sup>1)</sup>P<0,05 gegenüber 3h nach Placebo

Tabelle 48 und Tabelle 49 zeigen die Dosen von Norepinephrin, die bei lokaler intravenöser Infusion vor der oralen Applikation von Placebo zu einer Venokonstriktion von 30 bzw. 60 % führten. Diese Dosen und deren entsprechenden Wirkungseffekte, die diese Dosen nach der oralen Applikation von Placebo auslösten, wurden über die Dosis-Wirkungs-Kurven ermittelt. Abbildung 23 zeigt eine Zusammenfassung der Ergebnisse aus Tabelle 48 und Tabelle 49. In beiden Auswertungen ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber den Ausgangswerten sichern, lediglich die Tendenz, daß die Venokonstriktion nach einer bestimmten Norepinephrindosis mit der Liegedauer der Probanden zunahm.

Tabelle 48 Wirkung der Dosis von Norepinephrin, die vor der Gabe von Placebo zu einer Venokonstriktion von 30% führte, nach der Gabe von Placebo

Proband	Vor Placebo		Nach Placebo		
	Norepinephrindosis [ng/min]	Venokonstriktion [%]	1h	2h	3h
01	10,6	30	63,8	62,9	48,9
02	5,9	30	31,3	42,3	48,8
03	1,4	30	37,2	32,4	10,7
04	8,4	30	26,0	39,9	65,6
05	10,8	30	23,9	26,0	31,8
06	2,9	30	12,7	5,4	13,7
07	3,4	30	-4,1	17,6	22,6
08	6,5	30	46,9	40,2	41,1
09	9,9	30	28,0	21,8	32,1
10	7,6	30	35,5	55,8	55,1
MW			30,1	34,4	37,0
SEM			5,8	5,5	5,7
n			10	10	10

Tabelle 49 Wirkung der Dosis von Norepinephrin, die vor der Gabe von Placebo zu einer Venokonstriktion von 60% führte, nach der Gabe von Placebo

Proband	Vor Placebo		Nach Placebo		
	Norepinephrindosis [ng/min]	Venokonstriktion [%]	1h	2h	3h
01	111,4	60	78,2	63,6	70,2
02	71,2	60	68,0	62,3	93,6
03	3,5	60	48,0	48,1	20,2
04	58,3	60	44,4	77,1	85,2
05	56,8	60	51,2	50,4	51,8
06	5,8	60	16,4	17,2	17,0
07	23,4	60	28,0	34,5	41,5
08	33,1	60	59,5	66,5	62,8
09	46,3	60	38,2	34,8	46,1
10	111,2	60	65,2	72,6	80,5
MW			49,7	52,7	56,9
SEM			6,0	6,1	8,3
n			10	10	10

Das gleiche Auswertungsvorgehen wurde für die Trapidil-Untersuchung angewandt. Die Ergebnisse sind Tabelle 50 und Tabelle 51 sowie der Abbildung 23 zu entnehmen. Die Auswertungsergebnisse zeigten, daß die orale Gabe von Trapidil die Wirkung von Norepinephrin verstärkt, was sich statistisch signifikant im Falle der 30%-Dosis von Norepinephrin 2 h und 3 h nach der Trapidilapplikation sichern ließ.

Abbildung 23 Mittlere Venokonstriktion nach der oralen Gabe von Trapidil durch Norepinephrindosen, die vor der Trapidil-Gabe zu einer Venokonstriktion von 30 % und 60 % führten (Mittelwert +/- SEM); \* P<0,05 \*\* P<0,02

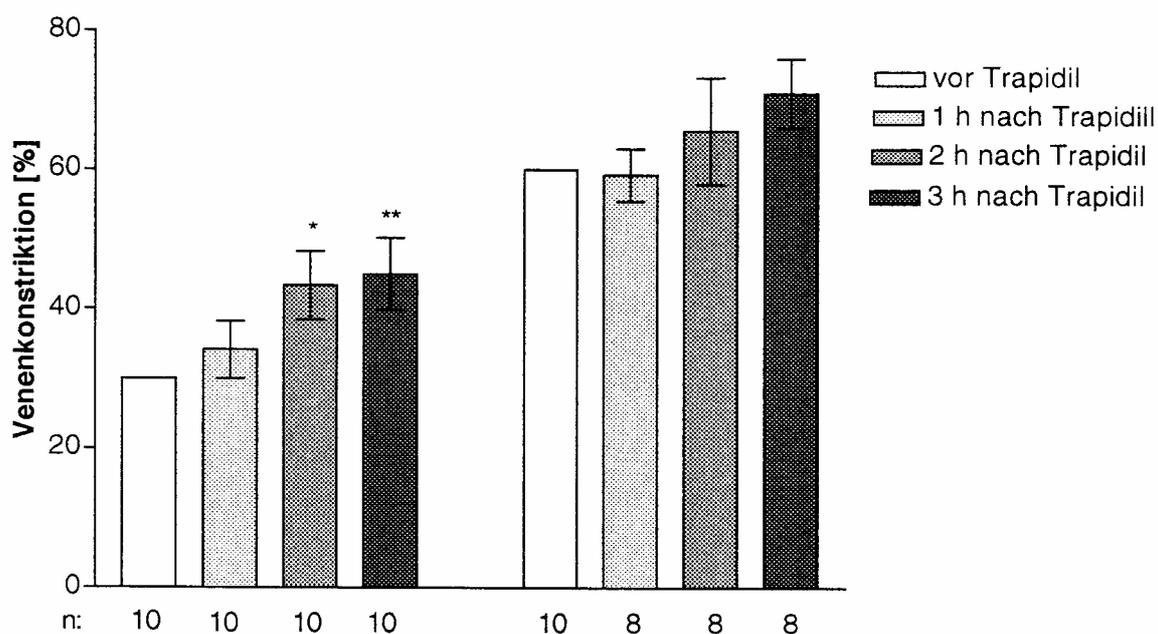


Tabelle 50 Wirkung der Dosis von Norepinephrin, die vor der Gabe von Trapidil zu einer Venokonstriktion von 30% führte, nach der Gabe von Trapidil

Proband	Vor Trapidil		Nach Trapidil		
	Norepinephrindosis [ng/min]	Venokonstriktion [%]	1h	2h	3h
01	7,2	30	45,7	49,2	47,5
02	3,5	30	7,0	24,3	13,5
03	5,7	30	44,3	70,5	70,0
04	40,8	30	21,8	34,0	35,7
05	2,3	30	25,3	42,6	25,1
06	16,3	30	46,4	43,3	53,0
07	8,4	30	29,6	43,8	54,8
08	5,0	30	38,8	55,5	56,2
09	1,4	30	40,9	16,8	42,0
10	3,8	30	41,2	53,5	52,3
MW			34,1	43,3 <sup>1)</sup>	45,0 <sup>2)</sup>
SEM			4,1	4,9	5,2
n			10	10	10

<sup>1)</sup>P<0,05 gegenüber vor Trapidil

<sup>2)</sup>P<0,02 gegenüber vor Trapidil

Tabelle 51 Wirkung der Dosis von Norepinephrin, die vor der Gabe von Trapidil zu einer Venokonstriktion von 60% führte, nach der Gabe von Trapidil

Proband	Vor Trapidil		Nach Trapidil		
	Norepinephrindosis [ng/min]	Venokonstriktion [%]	1h	2h	3h
01	41,2	60	57,0	80,4	78,5
02	n.a. <sup>1)</sup>				
03	17,1	60	75,9	92,4	91,4
04	n.a. <sup>1)</sup>				
05	10,8	60	43,0	50,6	45,2
06	49,6	60	69,3	71,2	77,5
07	36,6	60	53,5	52,8	62,0
08	22,4	60	60,4	74,0	73,6
09	3,5	60	50,1	24,6	61,5
10	19,5	60	64,8	78,7	78,0
MW			59,3	65,6	71,0
SEM			3,8	7,6	5,0
n			8	8	8

<sup>1)</sup>nicht auswertbar

### 3.3 Verhalten von Blutdruck, EKG-Parametern und Hauttemperatur in der Teilstudie A

#### 3.3.1 Blutdruck in der Teilstudie A

Die lokale intravenöse Infusion von Norepinephrin führte in höheren Dosen zu einem leichten Blutdruckanstieg, systolisch nur tendenziell (ab 180 ng/min; Tabelle 52), diastolisch jedoch statistisch signifikant (ab 60 ng/min; Tabelle 53). Die Norepinephrindosis, die zu einer Venokonstriktion von 80% führte, bewirkte nur eine tendenzielle Erhöhung des Blutdruckes, sowohl des systolischen als auch des diastolischen Wertes. Unter der zusätzlichen intravenösen Infusion von Trapidil verblieb der systolische Blutdruck im Ausgangsbereich, der diastolische Wert dagegen auf dem leicht erhöhten Niveau (statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert unter 100 µg/min und der individuellen Maximaldosis; Tabelle 53).

Tabelle 52 Systolischer Blutdruck [mmHg] bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin und von Norepinephrin plus Trapidil

Proband	Ausgangswert	Norepinephrin allein							Dosis 80% <sup>1)</sup>	Norepinephrin (Dosis 80%) + Trapidil							Dosis-Max. <sup>2)</sup>
		Norepinephrindosis [ng/min]								Trapidildosis [µg/min]							
		0,7	2	7	20	60	180	540		5	10	20	50	100	200	400	
01	108	108	110	106	100	100	98	104	114	106	114	114	114	118	118	126	126
02	117	114	112	118	112	110	112		120	120	114	116	112	112			112
03	137			134	138	136	136	134	130		134			134			130
04	103	98	104	98	98	102			102	104	100	98	102	106	104	98	98
05	117	120	120	114	118	120	120	120	116	116	114	110	118	118	114	120	120
06	107	110	102	106	110	102	108	112	112	106	106	110	108	108	106	104	100
07	106	108	106	106	102	108			110	106	108	104	108	108	112	112	112
08	115	116	118	118	118	124	122	120	122	120	118	122	120	124	122	118	118
09	114	108	108	120	122	120	118		110	110	110	108	106	122	118	114	114
10	97	98	104	106	110	98			98	104	102	98	102	94	98	100	100
MW	112	109	109	113	113	112	116	118	113	110	112	109	110	114	112	112	113
SEM	3	2	2	3	4	4	5	5	3	2	3	3	2	4	3	4	3
n	10	9	9	10	10	10	7	5	10	9	10	9	9	10	8	8	10

<sup>1)</sup>Dosis, die zu einer Venokonstriktion von etwa 80% führte

<sup>2)</sup>individuelles Dosis-Maximum

Tabelle 53 Diastolischer Blutdruck [mmHg] bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin und von Norepinephrin plus Trapidil

Proband	Ausgangswert	Norepinephrin allein							Dosis 80%	Norepinephrin (Dosis 80%) + Trapidil							Dosis-Max.
		Norepinephrindosis [ng/min]								Trapidildosis [ $\mu$ g/min]							
		0,7	2	7	20	60	180	540		5	10	20	50	100	200	400	
01	63	62	68	68	60	68	64	62	78	76	80	76	78	82	76	78	78
02	80	80	84	84	76	80	82		78	80	80	84	80	88			88
03	87			88	88	94	94	96	96		98			96			98
04	68	64	68	66	68	68			64	62	62	62	62	62	62	68	64
05	83	82	84	84	84	86	86	88	78	88	82	88	84	82	80	88	88
06	73	80	82	78	76	76	78	82	82	80	84	86	76	84	82	86	84
07	80	76	82	76	76	80			80	82	80	78	78	82	80	80	80
08	77	74	80	76	72	78	76	82	80	84	80	82	84	88	82	82	82
09	75	78	70	68	74	74	72		80	82	82	82	84	84	82	82	82
10	68	64	70	72	70	72			66	70	70	64	68	72	70	64	64
MW	75	73	76	76	74	78	79	82	78	78	80	78	77	82	77	79	81
SEM	2	3	2	2	2	3	4	6	3	3	3	3	3	3	3	3	3
n	10	9	9	10	10	10	7	5	10	9	10	9	9	10	8	8	10

Unter der lokalen intravenösen Infusion von Dinoprost allein und von Dinoprost plus Trapidil änderte sich der systolische Blutdruck nicht (Tabelle 54). Der diastolische Wert zeigte unter der Dinoprostdosis, die eine Venokonstriktion von 80% verursachte, eine geringe, aber statistisch signifikante Erhöhung, die durch die zusätzliche Trapidilinfusion nicht beeinflusst wurde (Tabelle 55). Die einzelnen Meßwerte gehen aus Tabelle 52, Tabelle 53, Tabelle 54 und Tabelle 55 hervor. Darin sind die Blutdruckwerte zu den Meßzeitpunkten der Venokonstriktion durch Norepinephrin bzw. Dinoprost und der Venodilatation durch Trapidil enthalten. Außerdem sind die Druckwerte unter den Norepinephrin- und Dinoprost Dosen, die zu einer Venokonstriktion von etwa 80% führten, sowie unter der individuell eingesetzten höchsten Trapidildosis zu entnehmen.

Tabelle 54 Systolischer Blutdruck [mmHg] bei lokaler intravenöser Infusion von Dinoprost und von Dinoprost plus Trapidil

Proband	Ausgangswert	Dinoprost allein									Dosis 80%	Dinoprost (Dosis 80%) plus Trapidil							Dosis-Max.
		Dinoprostdosis [ng/min]										Trapidildosis [ $\mu$ g/min]							
		10	20	50	100	200	500	1100	2400	5600		5	10	20	50	100	200	400	
01	104	106	102	102	102	110	106	104	102	104	102	102	110	110	108	112		112	
02	109			114	114	112	114	114	110	114	114		116		102	112	108	112	112
03	133				132	134	134	132	132		128		130		132			130	
04	97			98	102	102	100	98	104	104	102		102		100	104	104	100	104
05	105	102	102	104	106	108	110	110			108	104	102	112	100	104	104		104
06	107			102	108	110	108	108			102		110	112	112	110	108	108	108
07	106	106	104	108	102	104	104	98	102	106	108	114	108	110	106	110	112	106	114
08	123			118	118	122	120	120	118	122	128		120		120	120	122	122	122
09	103	106	108	102	104	104	106				112	106	112	110	112	106	102	116	116
10	123	120	116	130	124	120	118	120	116	116	118	118	116	122	118	120	120		120
MW	111	108	106	109	111	113	112	112	112	111	112	109	113	113	109	113	110	111	114
SEM	4	3	3	3	3	3	3	4	4	3	3	3	3	2	2	3	2	3	3
n	10	5	5	9	10	10	10	9	7	6	10	5	10	6	9	10	9	6	10

Tabelle 55 Diastolischer Blutdruck [mmHg] bei lokaler intravenöser Infusion von Dinoprost und von Dinoprost plus Trapidil

Proband	Ausgangswert	Dinoprost allein									Dosis 80% <sup>1)</sup>	Dinoprost (Dosis 80%) plus Trapidil							Dosis-Max. <sup>2)</sup>
		Dinoprostdosis [ng/min]										Trapidildosis [ $\mu$ g/min]							
		10	20	50	100	200	500	1100	2400	5600		5	10	20	50	100	200	400	
01	64	68	68	66	64	68	66	68	64	70	70	70	72	70	74	78	72		72
02	74			78	72	72	78	76	74	74	78		80		78	78	76	76	76
03	92				96	96	98	94	96		96		98			94			96
04	69			70	66	74	74	70	72	72	74		72		68	68	74	70	68
05	67	74	70	74	76	68	72	68			66	72	72	72	72	70	74		74
060	81			80	78	78	82	78			82		80	80	82	76	80	84	84
07	77	76	76	72	68	76	74	72	72	78	78	80	80	80	82	80	80	78	82
08	79			82	80	82	78	82	80	80	86		84		82	84	82	84	84
09	74	78	80	76	72	72	74				78	74	82	80	80	82	84	88	88
10	81	80	80	80	78	80	80	76	78	80	80	80	84	82	82	80	80		80
MW	76	75	75	75	75	77	78	76	77	76	79	75	80	77	78	79	78	80	80
SEM	3	2	3	2	3	3	3	3	4	2	3	2	2	2	2	1	3	3	3
n	10	5	5	9	10	10	10	9	7	6	10	5	10	6	9	10	9	6	10

<sup>1)</sup>Dosis, die zu einer Venokonstriktion von etwa 80% führte<sup>2)</sup>individuelles Dosis-Maximum

### 3.3.2 EKG-Parameter in der Teilstudie A

Das Verhalten der EKG-Parameter in der Teilstudie A geht aus Tabelle 56, Tabelle 57, Tabelle 58 und Tabelle 59 hervor.

Tabelle 56 Am EKG abgelesene Herzfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ] bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin und von Norepinephrin plus Trapidil

Proband	Ausgangswert	Norepinephrin allein							Dosis 80% <sup>1)</sup>	Norepinephrin (Dosis 80%) + Trapidil							Dosis-Max. <sup>2)</sup>	
		Norepinephrindosis [ng/min]								Trapidildosis [ $\mu$ g/min]								
		0,7	2	7	20	60	180	540		5	10	20	50	100	200	400		
01	48	48	54	48	48	47	47	49	49	48	46	49	48	47	52	50		50
02	68	62	82	76	63	67	60		62	73	65	67	71	62				62
03	70			71	68	72	68	63	60		56			59				58
04	67	71	71	60	68	70			70	73	72	69	70	67	68	69		76
05	78	75	70	78	82	69	71	74	74	60	70	68	63	67	70	72		72
06	69	64	62	80	62	65	70	74	74	60	65	58	57	67	61	57		62
07	50	50	50	54	71	49			49	64	56	43	48	52	58	48		48
08	71	71	67	74	68	68	68	63	63	72	59	58	65	63	75	60		60
09	54	55	63	56	57	63	56		58	55	47	57	55	53	55	51		51
10	55	48	46	57	51	56			51	61	52	53	53	50	54	54		54
MW	63	60	63	65	64	63	63	65	61	63	59	58	59	59	62	58		59
SEM	3	4	4	4	3	3	3	5	3	3	3	3	3	2	3	3		3
n	10	9	9	10	10	10	7	5	10	9	10	9	9	10	8	8		10

<sup>1)</sup>Dosis, die zu einer Venokonstriktion von etwa 80% führte<sup>2)</sup>individuelles Dosis-Maximum

Die Parameter Herzfrequenz, PQ-Zeit, QRS-Zeit und QTc-Zeit wurden den Elektrokardiogrammen entnommen und beschränken sich auf drei charakteristische Meßwerte: den Ausgangswert, den Wert unter der Norepinephrin- bzw. Dinoprost-Dosis, die zu einer Venokonstriktion von 80% führte, und den Wert unter der hinzukommenden individuellen Trapidilhöchst-Dosis (Tabelle 57, Tabelle 59). Für die im Rahmen des Probanden-Monitoring am Elektrokardiographen abgelesene Herzfrequenz wurde der gleiche Auswertungsmodus wie für die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte angewandt (Tabelle 56, Tabelle 58).

Tabelle 57 Ausgewertete EKG-Parameter Herzfrequenz, PQ-Zeit, QRS-Zeit und QTc-Zeit bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin (N) und von Norepinephrin (N) plus Trapidil(T)

Proband	Herzfrequenz [1/min]			PQ-Zeit [ms]			QRS-Zeit[ms]			QTc-Zeit [ms]		
	Ausgangswert	Bei N-Dosis 80%	Bei N-Dosis 80% + T-Dosis-Max.	Ausgangswert	Bei N-Dosis 80%	Bei N-Dosis 80% + T-Dosis-Max.	Ausgangswert	Bei N-Dosis 80%	Bei N-Dosis 80% + T-Dosis-Max.	Ausgangswert	Bei N-Dosis 80%	Bei N-Dosis 80% + T-Dosis-Max.
01	47,8	50,8	55,7	170	170	163	85	83	84	366	379	382
02	65,6	66,1	60,1	202	203	204	112	110	114	421	431	414
03	70,9	60,4	59,9	170	170	165	93	88	91	382	369	377
04	66,5	71,3	76,2	145	144	140	114	112	111	411	436	439
05	76,1	67,8	59,1	152	153	159	96	95	88	376	372	349
06	70,9	75,3	57,2	186	181	172	99	97	95	398	426	391
07	52,0	49,8	47,2	171	172	168	95	92	97	407	407	410
08	71,1	64,4	59,8	146	148	147	94	93	93	418	416	406
09	51,4	55,2	50,3	140	155	153	84	84	83	386	390	371
10	55,7	52,1	50,0	153	155	143	86	85	84	404	389	378
MW	62,8	61,3	57,6	163	165	161	96	94	94	397	402	392
SEM	3,2	2,9	2,6	6	6	6	3	3	3	6	8	8
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Tabelle 58 Am EKG abgelesene Herzfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ] bei lokaler intravenöser Infusion von Dinoprost und von Dinoprost plus Trapidil

Proband	Ausgangswert	Dinoprost allein									Dosis 80% <sup>1)</sup>	Dinoprost (Dosis 80%) plus Trapidil							Dosis-Max. <sup>2)</sup>
		Dinoprost-Dosis [ng/min]										Trapidil-Dosis [ $\mu\text{g}/\text{min}$ ]							
		10	20	50	100	200	500	1100	2400	5600		5	10	20	50	100	200	400	
01	49	46	51	53	48	56	54	64	54	54	50	49	52	51	50	48	63		63
02	57			65	58	58	57	61	66	61	61		61		58	64	60	57	57
03	73				73	86	80	77	81		75		72			66			70
04	71			80	80	71	72	72	67	64	70		67		74	68	68	71	65
05	73	59	79	71	68	69	61	58			68	66	71	57	64	61	60		60
06	66			81	76	59	59	66			62		59	56	71	81	76	71	71
07	47	49	47	53	56	49	47	43	52	47	42	41	43	47	56	47	43	45	41
08	69			64	68	67	80	65	60	65	66		72		63	59	64	63	63
09	49	47	48	48	53	58	54				56	51	53	57	52	46	50	54	54
10	68	68	71	65	61	74	63	57	57	59	63	45	51	64	57	67	67		67
MW	62	54	59	64	64	65	63	63	62	58	61	50	60	55	61	61	60	61	61
SEM	3	4	7	4	3	3	4	3	4	3	3	4	3	2	3	4	3	4	3
n	10	5	5	9	10	10	10	9	7	6	10	5	10	6	9	10	9	6	10

<sup>1)</sup>Dosis, die zu einer Venokonstriktion von etwa 80% führte

<sup>2)</sup>individuelles Dosis-Maximum

Unter der lokalen intravenösen Infusion von Norepinephrin und von Norepinephrin plus Trapidil änderten sich die Herzfrequenz, die PQ-Zeit und die QTc-Zeit praktisch nicht (Tabelle 56, Tabelle 57). Die QRS-Zeit änderte sich statistisch signifikant, aber klinisch irrelevant um 2 ms unter der Präkonstriktion mit Norepinephrin.

Unter der lokalen intravenösen Infusion von Dinoprost und von Dinoprost plus Trapidil blieb die am Elektrokardiograph abgelesene Herzfrequenz unverändert (Tabelle 58). Die im Elektrokardiogramm ausgemessene Herzfrequenz und die QTc-Zeit nahmen bei Auswertung der individuell höchsten Trapidildosis statistisch signifikant, doch wiederum klinisch nicht relevant von 62,4 auf 59,3 min<sup>-1</sup> und von 396 auf 392 ms ab (Tabelle 59).

Tabelle 59 Ausgewertete EKG-Parameter Herzfrequenz, PQ-Zeit, QRS-Zeit und QTc-Zeit bei lokaler intravenöser Infusion von Dinoprost(D) und von Dinoprost(D) plus Trapidil(T)

Proband	Herzfrequenz [1/min]			PQ-Zeit [ms]			QRS-Zeit[ms]			QTc-Zeit [ms]		
	Ausgangswert	Bei D-Dosis 80%	Bei D-Dosis 80% + T-Dosis-Max.	Ausgangswert	Bei D-Dosis 80%	Bei D-Dosis 80% + T-Dosis-Max.	Ausgangswert	Bei D-Dosis 80%	Bei D-Dosis 80% + T-Dosis-Max.	Ausgangswert	Bei D-Dosis 80%	Bei D-Dosis 80% + T-Dosis-Max.
01	50,9	50,7	54,3	167	169	169	86	83	84	383	368	378
02	57,1	61,8	58,5	201	193	191	112	114	116	416	430	422
03	72,7	74,9	71,3	174	163	167	91	87	89	385	387	379
04	70,4	68,0	66,3	143	146	134	112	109	109	421	422	422
05	70,2	60,8	63,9	160	158	154	98	95	97	369	346	362
06	69,8	58,6	64,5	186	180	178	95	96	94	405	388	401
07	48,1	41,9	41,7	178	182	181	95	96	94	393	398	388
08	69,1	63,8	62,1	146	144	151	99	99	95	417	411	412
09	48,4	51,0	50,0	150	153	157	86	86	82	384	395	380
10	67,7	66,0	60,1	146	145	142	86	85	85	388	404	375
MW	62,4	59,8	59,3	165	163	162	96	95	95	396	395	392
SEM	3,2	3,1	2,7	6	5	6	3	3	3	6	8	7
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

### 3.3.3 Hauttemperatur in Teilstudie A

Unter der intravenösen Gabe von Norepinephrin bzw. von Norepinephrin plus Trapidil nahm die am untersuchten Handrücken kontrollierte Hauttemperatur kontinuierlich von 31,6 auf 30,7 Grad Celsius ab. Die Abkühlung ließ sich zu allen Meßzeitpunkten statistisch sichern. Die lokale intravenöse Infusion von Dinoprost bzw. Dinoprost plus Trapidil beeinflusste die Hauttemperatur nicht eindeutig. Die einzelnen Meßergebnisse sind in Tabelle 60 und Tabelle 61 zusammengestellt.

Tabelle 60 Hauttemp. [°C] bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin und von Norepinephrin plus Trapidil

Proband	Ausgangswert	Norepinephrin allein								Dosis 80% <sup>1)</sup>	Norepinephrin (Dosis 80%) + Trapidil							Dosis-Max. <sup>2)</sup>
		Norepinephrindosis [ng/min]									Trapidildosis [ $\mu$ g/min]							
		0,7	2	7	20	60	180	540	5		10	20	50	100	200	400		
01	31,5	31,4	31,5	31,4	31,3	31,1	31,0	30,7	30,6	30,6	30,6	30,5	30,5	30,4	30,4	30,3	30,3	
02	31,9	31,8	31,8	31,8	31,8	31,8	31,7		31,6	31,5	31,4	31,4	31,4	31,3			31,3	
03	32,2			32,0	31,9	31,8	31,7	31,7	31,3		31,1			31,2			30,7	
04	31,3	31,3	31,2	31,2	31,1	31,1			31,4	31,4	31,4	31,4	31,4	31,4	31,5	31,5	31,5	
05	31,4	31,2	31,2	31,3	31,3	31,2	31,1	31,0	30,9	30,7	30,7	30,6	30,5	30,4	30,3	30,6	30,6	
06	31,3	31,3	31,1	31,0	30,7	31,0	30,8	30,9	30,9	30,7	30,6	30,6	30,6	30,3	30,5	30,3	30,4	
07	31,3	31,2	31,0	30,9	30,9	31,0			30,6	30,7	30,7	30,5	30,5	30,5	30,4	30,3	30,3	
08	32,2	31,9	31,9	31,6	31,6	31,3	31,2	31,0	30,6	30,6	30,6	30,5	30,6	30,4	30,5	30,3	30,3	
09	32,1	32,0	31,9	31,8	31,9	31,9	31,7		31,8	31,5	31,4	31,4	31,3	31,3	31,3	31,0	31,0	
10	30,9	30,9	30,9	30,9	30,9	30,8			30,8	30,8	30,9	30,8	30,8	30,8	30,9	30,9	30,9	
MW	31,6	31,4 <sub>3)</sub>	31,4 <sub>4)</sub>	31,4 <sub>4)</sub>	31,3 <sub>4)</sub>	31,3 <sub>4)</sub>	31,3 <sub>4)</sub>	31,1 <sub>3)</sub>	31,4 <sub>4)</sub>	30,9 <sub>4)</sub>	30,9 <sub>5)</sub>	30,9 <sub>4)</sub>	30,8 <sub>4)</sub>	30,8 <sub>5)</sub>	30,7 <sub>4)</sub>	30,7 <sub>4)</sub>	30,7 <sub>5)</sub>	
SEM	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	
n	10	9	9	10	10	10	7	5	10	9	10	9	9	10	8	8	10	

<sup>1)</sup>Dosis, die zu einer Venokonstriktion von etwa 80% führte<sup>2)</sup>individuelles Dosis-Maximum<sup>3)</sup>P < 0,02 gegenüber Ausgangswert<sup>4)</sup>P < 0,01 gegenüber Ausgangswert<sup>5)</sup>P < 0,002 gegenüber Ausgangswert

Tabelle 61 Hauttemp. [°C] bei lokaler intravenöser Infusion von Dinoprost und von Dinoprost plus Trapidil

Proband	Ausgangswert	Dinoprost allein										Dosis 80% <sup>1)</sup>	Dinoprost (Dosis 80%) plus Trapidil							Dosis-Max. <sup>2)</sup>
		Dinoprostosis [ng/min]											Trapidildosis [ $\mu$ g/min]							
		10	20	50	100	200	500	1100	2400	5600	5		10	20	50	100	200	400		
01	32,9	32,7	32,7	32,7	32,6	32,6	32,6	32,5	32,4	32,3	32,4	32,3	32,2	32,1	32,1	32,1	32,0		32,0	
02	28,6			27,3	27,2	27,1	27,0	26,9	27,0	26,8	28,5		28,6		28,9	28,9	28,9	29,7	29,7	
03	31,7				31,0	31,4	31,3	31,2	31,1		31,2		31,1			31,1			30,9	
04	34,0				33,9	33,9	33,9	33,9	33,9	3,9	33,9	34,1		34,0		34,1	34,1	33,9	34,0	34,1
05	31,0	30,9	30,8	30,8	30,7	30,7	30,6	30,6			30,4	30,3	30,3	30,3	30,3	30,3	30,3		30,3	
06											30,9		30,9	30,4	30,7	29,9	30,0	30,1	30,1	
07	31,1	30,9	30,8	30,8	30,7	30,6	30,6	30,5	30,4	30,4	30,0	29,9	29,8	29,8	29,5	29,4	29,3	29,2	29,1	
08											30,9	31,0		31,0		31,2	31,0	30,7	30,8	30,8
09	30,4	29,6	29,6	30,3	30,2	30,1	30,1				29,3	29,2	29,4	29,1	29,2	29,1	29,1	29,0	29,0	
10	29,1	29,2	29,2	29,3	29,5	29,4	29,8	29,8	30,2	30,3	30,6	30,6	30,6	30,5	30,6	30,6	30,7		30,7	
MW	31,1	30,7	30,6	30,7	30,7	30,7	30,7	30,8	30,8	30,8	30,8	30,5	30,8	30,4	30,7	30,7	30,5	30,5	30,7	
SEM	0,6	0,6	0,6	0,8	0,7	0,7	0,7	0,8	1,0	1,0	0,5	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	0,5	0,8	0,5	
n	8	5	5	7	8	8	8	7	6	6	10	5	10	6	9	10	9	6	10	

<sup>1)</sup>Dosis, die zu einer Venokonstriktion von etwa 80% führte<sup>2)</sup>individuelles Dosis-Maximum

### 3.4 Verhalten von Blutdruck, EKG-Parametern und Hauttemperatur in der Teilstudie B

#### 3.4.1 Blutdruck in der Teilstudie B

Das Blutdruckverhalten unter der lokalen intravenösen Gabe höherer Dosen von Norepinephrin vor und 1 h, 2 h und 3 h nach der oralen Gabe von Placebo bzw. Trapidil ist in Tabelle 62, Tabelle 63, Tabelle 64 und Tabelle 65 zusammengestellt. Nach Verabreichung von Placebo lagen die unter der Norepinephrininfusion gemessenen systolischen Blutdruckwerte im Durchschnitt etwas höher als vor der Einnahme von Placebo. Statistisch sichern ließ sich der Effekt jedoch nur unter der individuellen Maximaldosis von Norepinephrin 1h nach der Placeboverabreichung. Im Trapidil-Versuch war ein solches Verhalten nicht zu erkennen. Der diastolische Blutdruck stieg unter der Norepinephrininfusion nach oraler Gabe von Placebo deutlicher an als der systolische Druck. Die Zunahme ließ sich zu insgesamt 9 Meßzeitpunkten statistisch sichern und war 3 h nach Placeboeinnahme am stärksten ausgeprägt. Nach Trapidilgabe war der diastolische Blutdruckanstieg zu insgesamt 5 Meßzeitpunkten statistisch signifikant, allerdings auch vor der Gabe von Trapidil unter der individuellen Maximaldosis von Norepinephrin. Auch hier wurden 3 h nach oraler Applikation der Prüfmedikation die höchsten Blutdruckwerte verzeichnet.

Tabelle 62 Systolischer Blutdruck [mmHg] bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin (N) vor und 1h, 2h und 3h nach oraler Gabe von Placebo (bei ausgewählten höheren N-Dosen, Dosis-Max. = individuelles Dosis-Maximum; vgl. Tabelle 23, Tabelle 25, Tabelle 26, Tabelle 27)

Proband	Vor Placebo					1h nach Placebo					2h nach Placebo					3h nach Placebo				
	Ausgangswert	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.			
		20	60	180		20	60	180		20	60	180		20	60	180				
01	106	108	110	112	108	120	122	120	118	108	112	120	124	122	118	120	126			
02	110	114	106	110	110	112	110	112	112	108	108	108	104	114	116	118	118			
03	121	124	120		120	124	122		122	124	122		122	122	118		118			
04	100	110	110	100	104	102	108	104	108	110	104	98	110	116	102	108	104			
05	111	108	104	108	106	114	118	116	116	112	118	118	118	108	106	106	108			
06	103	106	108		108	108	106		106	102	106		106	104	116		116			
07	109	110	108	110	110	124	120		120	122	128	118	118	112	132	122	122			
08	118	118	118	116	122	124	130	126	126	122	118	120	120	122	128	132	132			
09	115	114	112	118	108	118	118	118	130	118	120	126	124	120	124	124	124			
10	118	118	114	120	122	102	102	108	108	108	106	102	102	106	102	100	106			
MW	111	113	111	112	112	115	116	115	117	113	114	114	115	115	116	116	117			
SEM	2	2	2	2	2	3	3	3	3	2	3	3	3	2	3	4	3			
n	10	10	10	8	10	10	10	7	10	10	10	8	10	10	10	8	10			

Tabelle 63 Systolischer Blutdruck [mmHg] bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin (N) vor und 1h, 2h und 3h nach oraler Gabe von Trapidil (bei ausgewählten höheren N-Dosen, Dosis-Max. = individuelles Dosis-Maximum; vgl. Tabelle 33, Tabelle 36, Tabelle 37, Tabelle 38)

Proband	Vor Trapidil					1h nach Trapidil				2h nach Trapidil				3h nach Trapidil			
	Ausgangswert	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.												
		20	60	180		20	60	180		20	60	180		20	60	180	
01	113	118	122	118	118	118	116	118	118	118	118	116	116	124	122	122	128
02	115	112	110	110	110	120	116	116	116	112	112	112	112	108	112	116	116
03	125	126	122		12	124	122		122	128	128		128	122	130		130
04	116	110	124	116	126	110	116	112	112	114	110	108	120	120	120	114	112
05	111	102	104	106	106	110	112	106	106	104	112	102	102	102	108	106	106
06	117	118	114	114	116	118	118	118	118	114	118	118	118	116	112	120	120
07	122	116	116		116	122			126	126			122	128	132		132
08	111	122	124	122	122	114	110	116	116	122	116	120	120	126	122	124	124
09	113	102			104	114	110		110	112	116		116	116			114
10	121	114	114	114	114	108	106	112	112	92	96		96	102	102		102
MW	116	114	117	114	115	116	114	114	116	114	114	113	115	116	118	117	118
SEM	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3
n	10	10	9	7	10	10	9	7	10	10	9	6	10	10	9	6	10

Tabelle 64 Diastolischer Blutdruck [mmHg] bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin (N) vor und 1h, 2h und 3h nach oraler Gabe von Placebo (bei ausgewählten höheren N-Dosen, Dosis-Max. = individuelles Dosis-Maximum; vgl. Tabelle 23, Tabelle 25, Tabelle 26, Tabelle 27)

Proband	Vor Placebo					1h nach Placebo				2h nach Placebo				3h nach Placebo			
	Ausgangswert	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.
		20	60	180		20	60	180		20	60	180		20	60	180	
01	68	60	68	72	70	76	78	74	72	70	82	78	74	80	78	80	84
02	68	70	66	64	68	70	74	74	74	72	72	70	68	72	78	80	80
03	87	88	90		90	90	88		88	86	90		90	90	94		94
04	69	64	60	64	66	64	74	68	68	64	68	64	72	78	74	74	74
05	74	74	68	74	72	76	80	80	80	78	78	80	80	86	84	80	80
06	74	82	80		80	76	80		80	84	74		74	78	84		84
07	73	78	78	78	78	84	80		80	88	92	88	88	92	98	88	88
08	74	80	78	80	80	84	82	84	84	86	84	84	84	86	88	86	86
09	74	74	70	60	74	80	82	82	84	86	80	84	84	86	90	90	94
10	76	78	70	76	74	72	70	72	74	76	76	74	68	74	76	70	72
MW	74	75	73	71	75	77	79 <sup>1)</sup>	76	78 <sup>1)</sup>	79 <sup>2)</sup>	80 <sup>3)</sup>	78 <sup>2)</sup>	78	82 <sup>4)</sup>	84 <sup>5)</sup>	81 <sup>1)</sup>	84 <sup>4)</sup>
SEM	2	3	3	3	2	2	2	2	2	3	2	3	3	2	3	2	2
n	10	10	10	8	10	10	10	7	10	10	10	8	10	10	10	8	10

<sup>1)</sup>P<0,01 gegenüber Ausgangswert

<sup>2)</sup>P<0,05 gegenüber Ausgangswert

<sup>3)</sup>P<0,02 gegenüber Ausgangswert

<sup>4)</sup>P<0,002 gegenüber Ausgangswert

<sup>5)</sup>P<0,001 gegenüber Ausgangswert

Tabelle 65 Diastolischer Blutdruck [mmHg] bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin (N) vor und 1h, 2h und 3h nach oraler Gabe von Trapidil (bei ausgewählten höheren N-Dosen, Dosis-Max. = individuelles Dosis-Maximum; vgl. Tabelle 33, Tabelle 36, Tabelle 37, Tabelle 38)

Proband	Vor Trapidil					1h nach Trapidil				2h nach Trapidil				3h nach Trapidil			
	Ausgangswert	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.
		20	60	180		20	60	180		20	60	180		20	60	180	
01	68	68	64	64	74	70	70	72	72	68	68	68	68	72	68	76	78
02	75	74	80	76	76	82	78	80	80	76	76	72	72	76	78	76	76
03	88	90	90		90	88	90		90	88	90		90	90	96		96
04	73	68	74	72	80	68	68	72	70	68	68	64	76	78	80	82	76
05	71	68	68	70	70	72	72	82	82	72	70	70	70	72	72	76	76
06	86	84	86	86	90	96	94	96	96	90	90	94	94	90	92	90	90
07	79	80	78		78	80			84	82			80	88	88		88
08	76	80	78	84	84	70	76	82	82	78	80	80	80	84	84	84	84
09	71	70			72	74	78		78	78	78		78	84			82
10	75	72	70	76	76	66	68	68	68	68	72		72	76	78		78
MW	76	75	76	75	79 <sup>1)</sup>	77	77	79	80 <sup>1)</sup>	77	77	75	78	81 <sup>2)</sup>	82 <sup>3)</sup>	81 <sup>2)</sup>	82 <sup>4)</sup>
SEM	2	2	3	3	2	3	3	4	3	3	3	4	3	2	3	2	2
n	10	10	9	7	10	10	9	7	10	10	9	6	10	10	9	6	10

<sup>1)</sup>P<0,05 gegenüber Ausgangswert

<sup>2)</sup>P<0,01 gegenüber Ausgangswert

<sup>3)</sup>P<0,002 gegenüber Ausgangswert

<sup>4)</sup>P<0,001 gegenüber Ausgangswert

### 3.4.2 EKG-Parameter in der Teilstudie B

Abgesehen von zwei statistisch signifikant verminderten Meßwerten 2 h nach Placebo-Gabe (Norepinephrindosis 180 ng/min) und 2 h nach Trapidil-Gabe (individuell höchste Norepinephrindosis) blieb die am Elektrokardiographen abgelesene Herzfrequenz während der Norepinephrininfusion sowohl nach Verabreichung von Placebo als auch nach Gabe von Trapidil praktisch unverändert. Diesem Ergebnis entsprachen auch die ausgemessenen Frequenzwerte, die ebenfalls 2 h nach Trapidil-Gabe unter der individuell höchsten Norepinephrindosis vermindert waren.

Ebenfalls unter der individuell höchsten Dosisstufe von Norepinephrin war eine geringfügige Verkürzung der PQ-Zeit 3 h nach Gabe von Placebo und der QRS-Zeit vor sowie 2 h und 3 h nach der Placeboeinnahme zu verzeichnen. Die QTc-Zeit blieb unverändert.

Die einzelnen Meßergebnisse der Kontrolle der EKG-Parameter unter der intravenösen Norepinephrinapplikation vor und nach der Gabe von Placebo bzw. Trapidil sind in Tabelle 66, Tabelle 67, Tabelle 68, Tabelle 69, Tabelle 70 und Tabelle 71 zu entnehmen. Dabei wurden die am Elektrokardiographen abgelesenen Herzfrequenzwerte zu den gleichen Meßzeitpunkten wie die Blutdruckwerte aufgeführt. Die auf den Elektrokardiogrammen ausgemessenen Parameter sind die Ausgangswerte und die Werte unter den individuell höchsten Norepinephrindosisstufen.

Tabelle 66 Am Elektrokardiograph abgelesene Herzfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ] bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin (N) vor und 1h, 2h und 3h nach oraler Gabe von Placebo (bei ausgewählten höheren N-Dosen, Dosis-Max. = individuelles Dosis-Maximum; vgl. Tabelle 23, Tabelle 25, Tabelle 26, Tabelle 27)

Proband	Vor Placebo					1h nach Placebo				2h nach Placebo				3h nach Placebo			
	Ausgangswert	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.
		20	60	180		20	60	180		20	60	180		20	60	180	
01	47	59	52	46	48	49	72	54	50	48	48	50	57	56	52	61	50
02	69	67	65	60	63	65	65	66	66	62	57	60	60	64	66	64	64
03	74	80	82		82	72	70		70	73	71		71	78	78		78
04	60	69	70	74	71	69	54	60	68	74	70	62	78	69	82	82	67
05	70	63	62	57	60	65	65	62	62	65	71	61	61	60	48	74	62
06	67	64	72		72	61	62		62	76	74		74	66	66		66
07	48	49	50	49	49	48	59		59	51	50	43	43	53	58	50	50
08	70	65	57	71	61	64	63	71	71	59	58	62	62	62	60	63	63
09	62	59	57	57	62	63	66	59	56	59	60	51	63	67	72	54	62
10	56	47	45	55	59	50	51	60	47	51	46	44	44	48	51	50	47
MW	62	62	61	59	63	61	63	62	61	62	61	54 <sup>1)</sup>	61	62	63	62	61
SEM	3	3	4	3	3	3	2	2	3	3	3	3	4	3	4	4	3
n	10	10	10	8	10	10	10	7	10	10	10	8	10	10	10	8	10

<sup>1)</sup>P<0,02 gegenüber Ausgangswert

Tabelle 67 Am Elektrokardiograph abgelesene Herzfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ] bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin (N) vor und 1h, 2h und 3h nach oraler Gabe von Trapidil bei ausgewählten höheren N-Dosen, Dosis-Max. = individuelles Dosis-Maximum; vgl. Tabelle 33, Tabelle 36, Tabelle 37, Tabelle 38)

Proband	Vor Trapidil					1h nach Trapidil				2h nach Trapidil				3h nach Trapidil			
	Ausgangswert	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.
		20	60	180		20	60	180		20	60	180		20	60	180	
01	51	54	51	51	56	56	61	60	60	53	57	57	57	71	56	61	60
02	77	65	64	66	66	69	65	66	66	73	68	74	74	64	77	75	75
03	75	73	71		71	94	81		81	62	69		69	81	68		68
04	72	74	85	72	80	71	69	70	65	69	79	65	75	78	73	86	55
05	66	54	46	49	49	73	60	57	57	75	58	62	62	68	79	58	58
06	84	80	80	80	79	79	70	68	77	64	65	72	72	75	75	75	75
07	54	45	46		46	49			45	47			46	51	55		55
08	69	67	71	74	74	63	54	70	70	71	67	62	62	68	62	68	68
09	64	51			48	60	72		72	58	50		50	60			54
10	52	57	54	60	60	48	62	49	49	45	50		50	58	60		60
MW	66	62	63	65	63	66	66	63	64	62	63	65	62 <sup>1)</sup>	67	67	71	63
SEM	4	4	5	4	4	4	3	3	4	3	3	3	3	3	3	4	3
n	10	10	9	7	10	10	9	7	10	10	9	6	10	10	9	6	10

<sup>1)</sup>P<0,05 gegenüber Ausgangswert

Tabelle 68 Ausgewertete EKG-Parameter Herzfrequenz und PQ-Zeit bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin vor und 1h, 2h und 3h nach oraler Gabe von Placebo (N-Dosis-Max. = individuelles Norepinephrin-Dosis-Maximum; vgl. Tabelle 23, Tabelle 25, Tabelle 26, Tabelle 27)

Proband	Herzfrequenz [min <sup>-1</sup> ]					PQ-Zeit [ms]				
	Ausgangswert	Bei N-Dosis-Max.				Ausgangswert	Bei N-Dosis-Max.			
		Vor Placebo	1h nach Placebo	2h nach Placebo	3h nach Placebo		Vor Placebo	1h nach Placebo	2h nach Placebo	3h nach Placebo
01	4802	48,7	50,0	58,7	50,4	166	162	160	170	165
02	69,8	64,4	65,8	60,9	65,0	191	182	182	192	198
03	75,9	82,1	72,7	71,6	77,0	162	160	161	162	156
04	67,8	71,9	69,3	75,7	66,9	148	145	144	144	139
05	75,3	57,9	61,2	57,5	62,5	163	154	154	152	151
06	69,6	68,7	59,4	73,5	70,9	184	183	186	184	177
07	49,2	49,5	56,1	43,7	44,1	191	188	194	185	182
08	71,0	61,6	69,7	64,3	62,5	148	149	148	144	148
09	60,8	57,2	73,4	57,8	59,2	142	149	145	144	141
10	60,8	56,3	52,0	46,6	52,6	154	153	149	150	151
MW	64,8	61,8	63,0	61,0	61,1	165	163	162	163	161 <sup>1)</sup>
SEM	3,1	3,3	2,7	3,4	3,1	6	5	6	6	6
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

<sup>1)</sup>P<0,05 gegenüber Ausgangswert

Tabelle 69 Ausgewertete EKG-Parameter Herzfrequenz und PQ-Zeit bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin vor und 1h, 2h und 3h nach oraler Gabe von Tropicidil (N-Dosis-Max. = individuelles Norepinephrin-Dosis-Maximum; vgl. Tabelle 33, Tabelle 36, Tabelle 37, Tabelle 38)

Proband	Herzfrequenz [min <sup>-1</sup> ]					PQ-Zeit [ms]				
	Ausgangswert	Bei N-Dosis-Max.				Ausgangswert	Bei N-Dosis-Max.			
		Vor Tropicidil	1h nach Tropicidil	2h nach Tropicidil	3h nach Tropicidil		Vor Tropicidil	1h nach Tropicidil	2h nach Tropicidil	3h nach Tropicidil
01	52,6	54,3	60,5	57,8	59,4	165	172	160	163	171
02	72,5	63,8	68,0	70,2	67,3	185	195	196	198	204
03	77,0	70,1	69,8	69,2	68,1	162	162	164	164	167
04	71,6	76,3	67,2	67,0	62,6	143	138	141	139	135
05	61,8	54,8	65,3	61,9	61,5	148	151	151	150	146
06	80,4	82,1	68,6	66,8	63,2	175	174	170	167	176
07	61,1	52,3	49,5	50,0	62,3	170	179	169	170	174
08	70,8	72,9	66,0	62,2	62,1	147	144	143	146	152
09	56,3	46,4	69,8	49,1	61,0	150	150	143	154	144
10	51,8	57,0	53,4	49,6	53,0	145	154	141	147	144
MW	65,6	63,0	63,8	60,4 <sup>1)</sup>	62,1	159	162	158	160	161
SEM	3,2	4,0	2,5	2,9	1,4	5	6	6	6	7
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

<sup>1)</sup>P<0,02 gegenüber Ausgangswert



### 3.4.3 Hauttemperatur in der Teilstudie B

Die Hauttemperatur nahm sowohl im Placebo- als auch im Trapidil-Versuch mehr oder weniger kontinuierlich ab. Statistisch signifikant war die Verminderung vor sowie 2 h und 3 h nach der oralen Applikation der Prüfmedikation. Das Verhalten der Hauttemperatur ist in Tabelle 72 und Tabelle 73 analog den Blutdruckwerten dargestellt.

Tabelle 72 Hauttemperatur [°C] bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin (N) vor und 1 h, 2 h und 3 h nach oraler Gabe von Placebo (bei ausgewählten höheren N-Dosen, Dosis-Max. = individuelles Dosis-Maximum; vgl. Tabelle 23, Tabelle 25, Tabelle 26, Tabelle 27)

Proband	Vor Placebo					1h nach Placebo					2h nach Placebo					3h nach Placebo				
	Ausgangswert	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.			
		20	60	180		20	60	180		20	60	180		20	60	180				
01	31,0	31,1	30,8	30,8	30,6	30,3	30,2	30,2	30,1	30,1	30,0	29,8	29,7	29,8	29,8	29,7	29,6			
02	32,1	32,0	32,0	31,9	31,8	31,9	32,0	32,0	32,0	31,9	32,0	32,0	32,0	31,4	31,3	31,4	31,4			
03	31,7	31,4	31,4		31,4	31,3	32,2		32,2	32,2	32,2		32,2	32,2	32,2		32,2			
04	30,6	30,5	30,5	30,5	30,6	30,8	30,7	30,8	30,7	30,5	30,5	30,4	30,4	30,8	30,7	30,7	30,7			
05	32,3	31,8	31,8	31,6	31,5	31,2	31,1	31,1	31,1	31,2	31,1	31,0	31,0	31,1	31,0	31,0	31,0			
06	31,9	31,5	31,5		31,5	31,5	31,5		31,5	31,4	31,3		31,3	31,4	31,3		31,3			
07	30,7	30,3	30,5	30,5	30,5	30,3	30,3		30,3	30,0	29,9	29,8	29,8	29,6	29,6	29,6	29,6			
08	31,4	31,1	31,0	30,9	31,0	31,4	31,4	31,3	31,3	31,2	31,1	31,2	31,2	31,0	31,0	30,9	30,9			
09	32,1	31,9	31,8	31,8	31,8	32,0	31,9	31,9	31,9	31,8	31,8	31,8	31,9	31,5	31,5	31,5	31,5			
10	31,5	31,2	31,2	31,2	31,1	31,1	31,1	31,1	31,1	30,9	30,9	30,9	30,8	30,7	30,6	30,5	30,4			
MW	31,5	31,3 <sub>1)</sub>	31,3 <sub>2)</sub>	31,2 <sub>3)</sub>	31,2 <sub>2)</sub>	31,3	31,2	31,2	31,2	31,1 <sub>4)</sub>	31,1 <sub>4)</sub>	30,9 <sub>3)</sub>	31,0 <sub>5)</sub>	31,0 <sub>4)</sub>	30,9 <sub>3)</sub>	30,7 <sub>2)</sub>	30,9 <sub>3)</sub>			
SEM	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3			
n	10	10	10	8	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10			

<sup>1)</sup>P<0,002 gegenüber Ausgangswert

<sup>2)</sup>P<0,001 gegenüber Ausgangswert

<sup>3)</sup>P<0,01 gegenüber Ausgangswert

<sup>4)</sup>P<0,02 gegenüber Ausgangswert

<sup>5)</sup>P<0,05 gegenüber Ausgangswert

Tabelle 73 Hauttemperatur [°C] bei lokaler intravenöser Infusion von Norepinephrin (N) vor und 1h, 2h und 3h nach oraler Gabe von Trapidil (bei ausgewählten höheren N-Dosen, Dosis-Max. = individuelles Dosis-Maximum; vgl. Tabelle 33, Tabelle 36, Tabelle 37, Tabelle 38)

Proband	Vor Trapidil					1h nach Trapidil					2h nach Trapidil					3h nach Trapidil				
	Ausgangswert	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.	N-Dosis [ng/min]			Dosis-Max.			
		20	60	180		20	60	180		20	60	180		20	60	180				
01	31,6	31,3	30,9	30,9	30,1	30,0	30,8	30,7	30,7	30,8	30,8	30,7	30,7	30,8	31,0	30,9	30,8			
02	32,1	31,9	31,9	31,9	31,9	32,3	32,3	32,2	32,2	32,1	32,2	32,1	32,1	32,0	31,9	31,8	31,8			
03	31,5	31,2	31,2		31,2	31,1	31,1		31,1	31,0	31,0		31,0	31,2	31,2		31,2			
04	32,0	31,9	31,8	31,8	31,7	32,1	32,1	32,0	31,9	32,2	32,2	32,1	31,9	32,1	32,0	31,6	31,3			
05	31,0	30,7	30,5	30,4	30,4	30,5	30,5	30,4	30,4	30,2	30,0	30,0	30,0	30,2	30,2	30,2	30,2			
06	32,6	32,5	32,5	32,4	32,4	32,6	32,6	32,6	32,4	32,6	32,4	32,5	32,5	32,3	32,2	32,3	32,3			
07	31,3	31,2	31,2		31,2	31,4			31,4	31,3			31,3	31,2	31,1		31,1			
08	31,5	31,4	31,4	31,2	31,2	31,5	31,5	31,4	31,4	31,1	31,0	30,9	30,9	30,9	30,8	30,8	30,8			
09	31,7	31,2			31,1	30,4	30,7		30,7	30,5	30,4		30,4	30,1			30,1			
10	31,0	31,0	31,0	30,9	30,9	30,8	30,7	30,7	30,7	30,6	30,5		30,5	30,3	30,3		30,3			
MW	31,6	31,4 <sup>1)</sup>	31,4 <sup>2)</sup>	31,4 <sup>1)</sup>	31,2 <sup>2)</sup>	31,3	31,4	31,4	31,3 <sup>3)</sup>	31,2 <sup>3)</sup>	31,2 <sup>2)</sup>	31,4	31,1 <sup>1)</sup>	31,1 <sup>1)</sup>	31,2 <sup>4)</sup>	31,3 <sup>1)</sup>	31,0 <sup>5)</sup>			
SEM	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,3	0,3	0,3	0,2	0,3	0,3	0,4	0,3	0,3	0,2	0,3	0,2			
n	10	10	9	7	10	10	10	7	10	10	9	6	10	10	9	6	10			

<sup>1)</sup>P<0,01 gegenüber Ausgangswert

<sup>2)</sup>P<0,02 gegenüber Ausgangswert

<sup>3)</sup>P<0,05 gegenüber Ausgangswert

<sup>4)</sup>P<0,002 gegenüber Ausgangswert

<sup>5)</sup>P<0,001 gegenüber Ausgangswert

## 3.5 Nebenwirkungen

### 3.5.1 Nebenwirkungen in der Teilstudie A

Bei den in der Teilstudie A aufgetretenen Nebenwirkungen handelt es sich ausschließlich um kurzzeitige phlebitische Reizungen der untersuchten Vene. Bei der Untersuchung mit Norepinephrin und Trapidil waren 7 der 10 Probanden betroffen, jeweils nach kombinierter Infusion von Norepinephrin und Trapidil. Die verwendeten Dosen von Norepinephrin lagen zwischen 11 und 1000 ng/min die von Trapidil zwischen 400 und 10000 µg/min. Zwischen der Schwere der Symptomatik und der Höhe der Trapidildosis bestand ein gewisser Zusammenhang. In der Untersuchung mit Dinoprost und Trapidil kam es bei 6 von 10 Probanden zu lokalen Venenreizungen. Dabei trat diese bei der alleinigen Dinoprostinfusion in der hohen Dosis von 10000 ng/min einmal auf, sonst war auch hier die kombinierte Verabreichung von Dinoprost und Trapidil ursächlich. Die Dinoprost Dosen lagen dabei zwischen 300 und 5600 ng/min und die Trapidildosen zwischen 200 und 1000 µg/min. Eine gewisse Abhängigkeit war hier zwischen der Ausprägung der Symptomatik und der Höhe der Dosiskombination festzustellen. Alle in der Teilstudie A aufgetretenen Nebenwirkungen sind in der Tabelle 74 dargestellt.

Tabelle 74 Nebenwirkungen in Teilstudie A

Proband	Lokale intravenöse Infusion von Norepinephrin (N) oder Norepinephrin + Trapidil (T)			Lokale intravenöse Infusion von Dinoprost (D) oder Dinoprost + Trapidil (T)		
	Dosis N [ng/min]	Dosis T [µg/min]	Nebenwirkungen	Dosis Dinoprost [ng/min]	Dosis Trapidil [µg/min]	Nebenwirkungen
01	1000	400	Lokale Venenreizung (Kribbeln, Brennen)	10000 5600	- 200	Lokale Venenreizung (Kribbeln, Rötung) Lokale Venenreizung (Kribbeln, Rötung)
02			keine			keine
03	540	5000	Lokale Venenreizung (Brennen)	300	1000	Lokale Venenreizung (Brennen bis Unterarm)
04	11	800	Lokale Venenreizung (Brennen)			keine
05	540	400	Lokale Venenreizung (Brennen)	1100	200	Lokale Venenreizung (Rötung)
06			keine			keine
07			keine	1100	800	Lokale Venenreizung (Kribbeln, Rötung bis Oberarm)
08	120	400	Lokale Venenreizung (Druckgefühl)	5600	400	Lokale Venenreizung (Brennen, Taubheitsgefühl, Rötung)
09	120 180	400 10000	Lokale Venenreizung (Kribbeln) <sup>1)</sup> Lokale Venenreizung (Kribbeln, Brennen, Rötung und Verhärtung bis Unterarm, Abbruch der Infusion <sup>2)</sup> )			keine
10	45	800	Lokale Venenreizung (Brennen, Abbruch der Infusion <sup>2)</sup> )	5600	200	Lokale Venenreizung (Rötung)

<sup>1)</sup>In der Wiederholungsuntersuchung

<sup>2)</sup>In der ersten Untersuchung

### 3.5.2 Nebenwirkungen in der Teilstudie B

In der Teilstudie B wurden keine eindeutig auf die Prüfmedikation zu beziehenden Begleiterscheinungen festgestellt.

## 4 Diskussion

### 4.1 Allgemeine Bemerkungen

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel mittels Handrückenvenencompliance-Technik, welche ein klinisch-pharmakologisches Standardverfahren zur In-vivo-Untersuchung der Wirkung vasoaktiver Substanzen darstellt (Aellig 1994, Belz et al. 1988, Abiose et al. 1997, Tangphao et al. 1999, Vincent et al. 1992, Eichler et al. 1989, Abdelmawla et al. 1996, Abdelmawla et al. 1996) die venodilatierende Wirkung von Trapidil (Rocornal®) zu prüfen. Die Untersuchung erfolgte an Handrückenvenen 10 gesunder männlicher Probanden und unterteilte sich in die Teilstudie A und die Teilstudie B. In der Teilstudie A wurde Trapidil lokal intravenös appliziert, die methodisch erforderliche Präkonstriktion der Vene wurde durch die lokale intravenöse Infusion von Norepinephrin bzw. Dinoprost erreicht. In der Teilstudie B wurde Trapidil systemisch oral verabreicht, zur Präkonstriktion der untersuchten Vene wurde wiederum lokal intravenös Norepinephrin infundiert.

### 4.2 Venodilatierende Wirkung von lokal intravenös verabreichtem Trapidil bei Präkonstriktion durch Norepinephrin

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde zunächst die Norepinephrindosis ermittelt, die zu einer Konstriktion der Vene von etwa 80% führte. Für die Dosisfindung wurden 4 bis 9 Dosisstufen zwischen 0,7 und 2000 ng/min verwendet. Diese Dosis lag zwischen 11 und 1000 ng/min und unterlag damit ausgeprägten interindividuellen Schwankungen der einzelnen Probanden. Es zeigte sich eine eindeutige Dosisabhängigkeit der venokonstriktorischen Wirkung von Norepinephrin, was den Angaben in der Literatur entsprach (Bhagat et al. 1996, Abdelmawla et al. 1996, Woltz et al. 1992, Aellig 1990, Abdelmawla et al. 1998, Abdelmawla et al. 1997, Abdelmawla et al. 1999, Aellig 1983, Bedarida et al. 1993, Eichler et al. 1992, Goldberg et

al. 1995, Robinson et al. 1980). Aus den individuellen Dosis-Wirkungs-Beziehungen ergab sich eine mittlere ED50 von 9,2 ng/min. Damit stimmte der Bereich der ermittelten venokonstriktorisch wirksamen Dosen von Norepinephrin mit den in der Literatur gefundenen Angaben überein (Aellig 1981, Belz et al. 1988, Belz et al. 1989, Belz et al. 1989 Breithaupt et al. 1990, Goldberg et al. 1995, Gupta und Carruthers 1997, Beermann et al. 1992).

Nach Präkonstriktion der untersuchten Vene ließ sich für Trepidil bei lokaler intravenöser Gabe eine dosisabhängige venodilatierende Wirkung nachweisen. Der Dosisbereich reichte von 5 bis 400 µg/min, wobei mit der kleinsten wirksamen Dosis eine Venodilatation von durchschnittlich 5% erreicht wurden. Die hohe Dosis bewirkte eine mittlere Venodilatation von 74%, war aber bei 4 der 10 Probanden bereits mit Nebenwirkungen im Sinne einer lokalen Venenreizung behaftet. Auch hier unterlag der getestete Dosisbereich starken interindividuellen Schwankungen und reichte von 1 bis 5000 µg/min. Für die venodilatierende Wirkung von lokal intravenös verabreichtem Trepidil bei Präkonstriktion durch Norepinephrin betrug die ermittelte mittlere ED50 49,7 µg/min.

#### **4.3 Venodilatierende Wirkung von lokal verabreichtem Trepidil bei Präkonstriktion durch Dinoprost**

Auch bei der Untersuchung der venodilatierenden Wirkung von lokal verabreichtem Trepidil bei Präkonstriktion mit Dinoprost wurde zunächst die lokale intravenöse Dosis von Dinoprost ermittelt, die zu einer Venokonstriktion von etwa 80% führte. Diese Dosis wies ebenfalls eine ausgeprägte interindividuelle Variation auf und lag zwischen 90 und 5600 ng/min. Zur Dosisfindung kamen 6 bis 10 Dosisstufen von 10 bis 10000 ng/min zur Anwendung. Die mittlere ED50 betrug 293,3 ng/min. Die venokonstriktorische Wirkung von Dinoprost unterlag einer deutlichen Dosisabhängigkeit entsprechend den Angaben in der Literatur (Grossmann et al. 1998, Grossmann et al. 2000, Grossmann et al. 2001). Der venokonstriktorisch wirksame Dosisbereich von Dinoprost bei lokaler intravenöser Applikation stimmte wiederum mit den Angaben in der Literatur überein (Belz et al. 1988). Für Trepidil ließ sich bei lokaler intravenöser Infusion unter der Präkonstriktion mit Dinoprost ebenfalls wie unter der Präkonstriktion mit Norepinephrin eine dosisabhängige venodilatierende Wirkung aufzeigen. Der untersuchte Wirkungsbereich entsprach dem in der Untersuchung mit Norepinephrin als Präkonstriktor. Die venodilatierende Wirkung von Trepidil begann bei einer Dosis von 50 µg/min und betrug 29 %. Mit der höchsten verabreichten Trepidildosis von 400 µg/min wurde eine Venodilatation von 76% erreicht. Die mittlere ED50 für die venodilatierende Wirkung von lokal intravenös verabreichtem Trepidil bei Präkonstriktion durch Dinoprost betrug 67,5 µg/min. Dinoprost erwies sich weniger gut verträglich im Vergleich zu Norepinephrin. In der Kombination mit Trepidil kam es bei 3 von 10 Probanden bereits bei einer Trepidildosis von 200 µg/min zu phlebitischen Reizungen. Ein intraindividuelle Vergleich der ED50-Werte von Trepidil bei Präkonstriktion mit Norepinephrin und bei Präkonstriktion mit Dinoprost wurde vorgenommen. Dieser war bei 6 von 10 Probanden möglich. Die Werte unterschieden sich nicht, obwohl Trepidil bei Präkonstriktion durch Dinoprost erst ab höheren Dosen

venodilatierend wirksam war. Die 95%-Konfidenzintervalle der mittleren ED<sub>50</sub>-Werte von 7 bzw. 8 Probanden überlappten sich (22,0 bis 206,5 µg/min gegenüber 25,9 bis 95,9 µg/min). Bei der Präkonstriktion mit Norepinephrin konnte annähernd die gleiche maximale mittlere Venodilatation erreicht werden wie in der Untersuchung mit Dinoprost (74% gegenüber 76%). Die mittleren Ausgangswerte des Venendurchmessers zu Beginn der Untersuchungen (1,40 mm und 1,36 mm) stimmten ebenso wie die mittlere Präkonstriktion der Vene (76,6% und 74,0%) weitgehend überein.

Anhand der Ergebnisse der Teilstudie A kann gezeigt werden, daß die lokale intravenöse Gabe von Trapidil an Handrückenvenen in vivo sowohl die venokonstriktorische Wirkung des Sympathomimetikums Norepinephrin als auch des nichtadrenergen Vasokonstriktors Dinoprost hemmt. Diese venodilatierende Wirkung von Trapidil bei lokaler intravenöser Infusion an Handrückenvenen unabhängig von der Art des Präkonstriktors belegen auch plethysmographische Vorbefunde im Unterarmbereich bei systemischer intravenöser Applikation (Noguchi et al. 1983).

#### **4.4 Einfluß einer oralen Einzeldosis von Trapidil auf die Venokonstriktion mit Norepinephrin**

In der Teilstudie B wurde im Doppelblindversuch im intraindividuellen Cross-over-Vergleich untersucht, ob nach oraler Verabreichung der therapieüblichen Einzeldosis von 200 mg Trapidil die gleiche venodilatierende Wirkung wie bei lokaler intravenöser Infusion der Substanz an Handrückenvenen auftritt. Zur Präkonstriktion wurde Norepinephrin in fünf Einzeldosen lokal in die zu untersuchende Handrückenvene infundiert. Vor sowie 1 h, 2 h und 3 h nach der oralen Applikation von Trapidil bzw. Placebo wurden die Dosis-Wirkungs-Kurven für die Venokonstriktion durch Norepinephrin ermittelt. Eine venodilatierende Wirkung von Trapidil hätte zu einer Rechtsverschiebung dieser Dosis-Wirkungs-Kurven führen müssen, da im Vergleich zu Placebo erst höhere Norepinephrin-Dosen eine vergleichbare venokonstriktorische Wirkung zeigen müßten. Die gefundenen Ergebnisse ergaben jedoch eine Verstärkung der venokonstriktorischen Wirkung von Norepinephrin unter Trapidil. Dieser placebokontrollierte Effekt ließ sich anhand dreier verschiedener Befundauswertungen belegen. Zunächst waren die mittleren Dosis-Wirkungs-Kurven von Norepinephrin vor der oralen Gabe von Trapidil und vor der oralen Gabe von Placebo identisch. Nach der oralen Applikation der Prüfmedikation wichen jedoch die mittleren Dosis-Wirkungs-Kurven von Norepinephrin nach Trapidil im Vergleich zu Placebo nach links ab. Dieser Unterschied zeigte sich als statistisch signifikant für die Norepinephrindosis 180 ng/min 1 h nach oraler Einnahme der Substanz. Die ED<sub>50</sub>-Werte für die venokonstriktorische Wirkung von Norepinephrin waren in den Ausgangsuntersuchungen mit Trapidil und Placebo nur gering voneinander abweichend (Wert vor Trapidil lag etwas niedriger als vor Placebo), zeigten jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied. Diese Differenz vergrößerte sich nach oraler Gabe der Prüfmedikation und wurde 3 h nach oraler Gabe statistisch signifikant (ED<sub>50</sub> für Norepinephrin von 12,6 ng/min bei Trapidil-Einnahme gegenüber 31,7 ng/min bei Gabe von Placebo). Die Norepinephrindosis, die vor der oralen Applikation von Trapidil zu einer Venokonstriktion von 30% führte,

ergab 1 h, 2 h und 3 h nach Einnahme der Substanz ein Zunahme der Venokonstriktion um 4%, 13% bzw. 15%. Diese Daten wurden anhand der Dosis-Wirkungs-Kurven von Norepinephrin ermittelt. Damit war die Zunahme der venokonstriktorischen Wirkung von Norepinephrin 2 h und 3 h nach der oralen Trapidil-Gabe statistisch signifikant. In der Placebo-Untersuchung ließ sich lediglich eine Tendenz zur Verstärkung der Norepinephrin-Wirkung ermitteln. Damit stehen die Ergebnisse der Teilstudie B im Gegensatz zu den in der Teilstudie A gezeigten ausgeprägten venodilatierenden Effekt von lokal intravenös verabreichtem Trapidil an den Handrückenvenen derselben Probanden. Ebenso weichen sie von den Ergebnissen der plethysmographisch nachgewiesenen venodilatierenden Wirkung von Trapidil bei systemischer intravenöser Gabe von 100 mg bei gesunden Probanden (Noguchi et al. 1983) ab. Das Zustandekommen dieses Effektes ist völlig unklar und sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Möglich wäre eine reflektorische periphere Vasokonstriktion infolge der Dilatation anderer, insbesondere auch venöser Gefäßgebiete durch die Substanz als Auslöser für diese paradoxe Trapidil-Wirkung (Abboud et al. 1979). Außerdem senkt Trapidil die Vor- und die Nachlast des Herzens (Di donato et al. 1985, Bongrani et al. 1985). Ähnlich wie Glyceroltrinitrat bewirkt Trapidil eine Senkung des zentralen Venendruckes (Noguchi et al. 1983). Diese hämodynamischen Effekte wurden jedoch akut nach systemischer intravenöser Gabe der Substanz ermittelt und es ist fraglich, ob sie 3 h nach oraler Einnahme von Trapidil von Bedeutung sind. Die ED50-Werte für die venokonstriktorische Wirkung von Norepinephrin waren nach der Placebo-Gabe höher als zuvor. Dieser Unterschied war 3 h nach der Gabe statistisch signifikant. Die vor und nach der Placebo-Gabe ermittelten Dosis-Wirkungs-Kurven von Norepinephrin unterschieden sich kaum. Die Abnahme der venokonstriktorischen Wirkung von Norepinephrin läßt sich möglicherweise auf die Abnahme der Empfindlichkeit der venösen Adrenozeptoren bei wiederholter lokaler intravenöser Infusion der Substanz zurückführen. Unabhängig davon könnte ein gewisser Placebo-Effekt vorliegen. In der Literatur fanden sich übereinstimmende Ergebnisse hinsichtlich der Deckungsgleichheit der Dosis-Wirkungs-Kurven für die venokonstriktorische Wirkung von Norepinephrin vor sowie 1 h nach oraler Gabe von Placebo (Belz et al. 1988). Der Zunahme der ED50-Werte steht widersprüchlich gegenüber der während der Placebo-Tests zu beobachtenden tendenziellen Wirkungszunahme der Norepinephrindosis, die vor der Placebo-Gabe zu einer Venokonstriktion von 30% führte.

#### **4.5 Begleiteffekte der Prüfmedikation**

Die Arbeit beinhaltet nicht nur die Auswirkungen der Prüfmedikation auf den Venendurchmesser, sondern es wurden auch eventuelle systemische Effekte im Bereich des Herz-Kreislauf-Systems erfaßt. Dazu wurden der Blutdruck und bestimmte EKG-Parameter kontrolliert. Außerdem wurde die Hauttemperatur nahe der zu untersuchenden Vene gemessen. Unerwünschte Nebenwirkungen wurden protokolliert.

Hinsichtlich des Blutdruckverhaltens, waren in der Teilstudie A und in der Teilstudie B bei lokaler intravenöser Infusion höherer Dosen von Norepinephrin ein leichter Anstieg zu verzeichnen. Der systolische Wert nahm, abgesehen von einem Meßzeitpunkt, nur tendenziell zu. Im Bereich des diastolischen Blutdrucks war die

---

Erhöhung ab einer Norepinephrindosis von 60 ng/min statistisch signifikant. Die zusätzliche lokale intravenöse Applikation von Trapidil hatte keinen Einfluß auf das Blutdruckverhalten der Probanden.

Die lokale intravenöse Infusion von Dinoprost allein sowie in Kombination mit lokal intravenös infundiertem Trapidil hatte einen geringen Anstieg des diastolischen Blutdrucks zur Folge. Der systolische Wert blieb unbeeinflusst.

Die Herzfrequenz änderte sich in der Teilstudie A unter der lokalen intravenösen Infusion von Norepinephrin allein als auch in Kombination mit Trapidil nicht. Ebenso hatte die alleinige lokale intravenöse Gabe von Dinoprost keinen Einfluß. Lediglich die Präkonstriktionsdosis in Kombination mit lokal intravenös verabreichtem Trapidil bewirkte eine geringe Herzfrequenzabnahme. In der Teilstudie B war zu je einem Meßzeitpunkt im Placebo- und im Trapidil-Test unter höheren lokal intravenös infundierten Norepinephrindosen eine geringe Verminderung der Herzfrequenz zu verzeichnen.

Die PQ-Zeit wurde zu einem Meßzeitpunkt in der Teilstudie B, die QRS-Zeit zu einem Meßzeitpunkt in der Teilstudie A und zu drei Meßzeitpunkten in der Teilstudie B durch höhere Norepinephrindosen geringfügig verkürzt. In der Teilstudie A war unter der lokalen intravenösen Gabe von Dinoprost (Präkonstriktionsdosis) in Kombination mit lokal intravenös infundiertem Trapidil eine geringfügige Abnahme der QTc-Zeit zu verzeichnen.

Die lokale intravenöse Infusion von Norepinephrin führte in allen Untersuchungen zu einer Abnahme der registrierten Hauttemperatur. Dinoprost hatte keinen Einfluß auf die Hauttemperatur. Die lokale intravenöse Gabe von Norepinephrin und Dinoprost hatte demzufolge systemische Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System. Diese traten nur unter höheren Dosierungen auf und waren klinisch unbedeutend. Die Ergebnisse entsprechen den Angaben in der Literatur bei ähnlichen Untersuchungen (Eichler et al. 1987, Grossmann et al. 1996, Strobel et al. 1996, Abdelmawla et al. 1999). Eine Trapidilwirkung sowohl nach lokaler intravenöser als auch nach oraler systemischer Gabe läßt sich hiervon nicht sicher abgrenzen. Die geringfügigen Effekte dürften keinen Einfluß auf den registrierten Venendurchmesser gehabt haben.

Als unerwünschte Nebenwirkungen traten lokale phlebitische Reizungen nach Infusion höherer Dosen von Dinoprost und Trapidil auf. Diese sind substanztypisch und klangen nach Beendigung der Untersuchung rasch ab.

## 4.6 Schlußfolgerungen

In dieser Arbeit konnte nachgewiesen werden, daß Trapidil bei lokaler intravenöser Infusion venodilatierend wirkt. Diese Wirkung ist dosisabhängig. Die entsprechenden Untersuchungen wurden mittels Handrückenvenencompliance-technik durchgeführt. Es wurden zwei verschiedenartige Präkonstriktoren verwendet. Das Ausmaß der venodilatierenden Wirkung von Trapidil war bei vorheriger lokaler intravenöser Applikation des nichtadrenergen Vasokonstriktors Dinoprost gleich wie bei Präkonstriktion durch lokale intravenöse Infusion des Adrenozeptor-Agonisten Norepinephrin. Damit scheint keine Beeinflussung durch Adrenozeptoren gegeben zu sein.

Diese venodilatierende Wirkung von Trapidil an der Handvene war nach oraler Gabe einer üblichen therapeutischen Dosis im Doppelblindversuch an den gleichen Probanden bei vorheriger Konstriktion durch lokal intravenös infundiertes Norepinephrin nicht zu verzeichnen. Im Gegenteil kam es zu einer Verstärkung der Venokonstriktion durch Norepinephrin.

Ursache dieses Effektes könnte eine reflektorische Konstriktion oberflächlicher Handvenen nach Dilatation zentraler Stromgebiete sein. Eine therapeutische Bedeutung der venodilatierenden Wirkung von Trapidil nach oraler Applikation ist damit eher unwahrscheinlich. Andererseits könnte dieser venotonsierende Effekt von Trapidil nach oraler Gabe therapeutisch interessant sein, unabhängig davon, wie er zustande kommt. Eine abschließende Bewertung der klinischen Relevanz der venodilatierenden Wirkung von Trapidil ist anhand der gefundenen Untersuchungsergebnisse nicht möglich. Hier sollten weitere Untersuchungen folgen. So sollte eine venodilatierende Wirkung von Trapidil nach systemisch intravenöser Gabe geprüft werden bzw. nochmals nach systemisch oraler Applikation einer allerdings höheren Dosis.

## 5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, mittels Handrückenvenencompliance-technik die vasodilatierende Wirkung von Trapidil (Rocornal®) an oberflächlichen Venen zu untersuchen. In der Teilstudie A fanden zwei Untersuchungen im Cross-over-Design statt. Dabei wurde Trapidil lokal intravenös in die zu untersuchende Handrückenvene infundiert nach Präkonstriktion durch ebenfalls lokale intravenöse Gabe von Norepinephrin bzw. Dinoprost. Die Teilstudie B bestand ebenfalls aus zwei Untersuchungen im Cross-over-Design. Hier wurde im Doppelblindversuch eine therapieübliche Einzeldosis von Trapidil bzw. Placebo oral verabreicht und deren Auswirkung auf die mit lokal intravenös infundiertem Norepinephrin verengte Handrückenvene getestet. Die Auswaschperioden zwischen den beiden Untersuchungen der Teilstudie A dauerten 2 bis 35 Tage, zwischen der Teilstudie A und der Teilstudie B 2 bis 93 Tage und zwischen den beiden Untersuchungen der Teilstudie B 7 bis 69 Tage. Alle Untersuchungen erfolgten an 10 anhand der Voruntersuchung klinisch gesunden männlichen Probanden im Alter von 20 – 30 Jahren. Diese wurden über den Untersuchungsablauf sowie Wirkungen und mögliche Nebenwirkungen der verabreichten Prüfpräparate

aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Untersuchungsteilnahme. Die zuständige Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg hatte keine Bedenken gegen die Studie geäußert. Die Probanden erschienen an den Untersuchungstagen morgens jeweils zur selben Zeit nüchtern und nahmen ein standardisiertes Frühstück ein. Anschließend begaben sie sich in Rückenlage, in die zu untersuchende Handrückenvene wurde eine Venenverweilkanüle eingebracht und die Hand wurde auf einer Schiene über Herzniveau fixiert. Mittels eines speziellen Wegaufnehmers (Venograph VEG 91) konnte der Durchmesser der zu untersuchenden Handrückenvene dargestellt werden. Bei vollständiger Entleerung der Vene lag ein Minimum des Venendurchmessers vor, entsprechend einer Venokonstriktion von 100 %. Anschließend wurde die Handrückenvene mit einem Staudruck von 45 mmHg gestaut. Dies entsprach dem Maximum des Venendurchmessers bzw. einer Venokonstriktion von 0%. Die zu untersuchende Venodilatation wurde als prozentualer Rückgang der durch Präkonstriktion hervorgerufenen Verkleinerung des Venendurchmessers dargestellt. Die Prüfpräparate wurden mittels Spritzenpumpen mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,2 ml/min bzw. bei Doppelinfusion von 0,4 ml/min lokal intravenös verabreicht. Der Venendurchmesser wurde 2 Minuten lang ohne Staudruck und anschließend 4 Minuten lang mit Staudruck registriert. Außerdem wurden zur Erfassung möglicher systemischer Begleitwirkungen der verabreichten Substanzen ein EKG abgeleitet, der Blutdruck sphgmomanometrisch am anderen Arm gemessen und die Hauttemperatur mittels einer Temperatursonde nahe der untersuchten Vene bestimmt. In der Teilstudie A wurden zunächst in beiden Teiluntersuchungen die individuellen Dosis-Wirkungs-Kurven für die venokonstriktorische Wirkung von Norepinephrin bzw. Dinoprost ermittelt. Dazu wurden die Substanzen in ansteigenden Dosisstufen jeweils 6 min lang lokal intravenös infundiert. Die mittlere Venokonstriktion betrug nach den Norepinephrindosen 0,7 /2 /7 /20 /60 /180 /540 ng/min rund 9/ 28/ 45/ 51/ 67/ 71% und nach den Dinoprost Dosen 10/ 20/ 50/ 100/ 200/ 500 /1100/ 2400 /5600 ng/min rund 24/ 33/ 23/ 33/ 42/ 55/ 64/ 60/ 65%. Für Norepinephrin wurde mittels Computerauswertung der Dosis-Wirkungs-Kurven ein mittlerer ED50 von 9,2 ng/min ermittelt (95%-Konfidenzintervall: 1,6 bis 52,7 ng/min). Die mittlere ED50 von Dinoprost betrug 239,3 ng/min (95%-Konfidenzintervall: 89,7 bis 636,8 ng/min). Außerdem wurden die Dosen ermittelt, die zu einer Venokonstriktion von 80% führten. Sie lagen für Norepinephrin zwischen 11 und 1000 ng/min und für Dinoprost zwischen 90 und 5600 ng/min. Diese individuell sehr unterschiedlichen Dosierungen des Präkonstriktors wurden lokal intravenös als Dauerinfusion verabreicht und mit der lokalen intravenösen Infusion von Trapidil kombiniert. Trapidil wurde ebenfalls in ansteigenden Dosisstufen jeweils über 6 Minuten gegeben. Dabei bewirkten die Trapidildosen 5/ 10/ 20/ 50/ 100/ 200/ und 400 µg/min eine mittlere Venodilatation von rund 5/ 12/ 19/ 39/ 53/ 62 und 74% bei Präkonstriktion mit Norepinephrin und von rund -7/ 1/ 1/ 29/ 41/ 71/ und 76% bei Präkonstriktion mit Dinoprost. Damit ließ sich eine mittlere ED50 für die venodilatierende Wirkung von Trapidil von 49,7 µg/min (95%-Konfidenzintervall: 25,9 bis 95,9 µg/min) bei Präkonstriktion mit Norepinephrin ermitteln. Bei Präkonstriktion mit Dinoprost betrug der mittlere ED50-Wert 67,5 µg/min (95%-Konfidenzintervall: 22,0 bis 206,5 µg/min). Zwischen diesen mittleren ED50-Werten bestand im intraindividuellen Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied.

In den beiden Untersuchungen der Teilstudie B wurden zunächst die Dosis-Wirkungs-Kurven für die venokonstriktorische Wirkung von lokal intravenös infundiertem Norepinephrin ermittelt. Dann wurde den Probanden 200 mg Trapidil (therapeutisch übliche Dosis) oder Placebo oral verabreicht und 1 h, 2 h und 3 h

---

nach Einnahme der Substanz diese Dosis-Wirkungs-Kurven erneut bestimmt. Dabei zeigte sich eine geringgradige Verstärkung der venokonstriktorischen Wirkung von Norepinephrin durch Trapidil, was sich in einer Linksverschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurve von Norepinephrin widerspiegelte (statistisch signifikant 1 h nach der oralen Applikation für die Norepinephrindosis 180 ng/min). Außerdem äußerte sich dieser placebokontrollierte Effekt in einer Abnahme der ED50 von Norepinephrin (statistisch signifikant 3 h nach oraler Applikation) und einer Zunahme der venokonstriktorischen Wirkung von Norepinephrin in der Dosis, die vor der oralen Applikation von Trapidil zu einer Venokonstriktion von 30% führte (statistisch signifikant 2 h und 3 h nach Applikation). Außerdem war ein Anstieg der ED50 von Norepinephrin nach der Placebogabe feststellbar.

Nach lokaler intravenöser Infusion höherer Dosen beider Präkonstriktoren waren gelegentlich systemische Begleiterscheinungen zu beobachten. Diese waren jedoch klinisch völlig unbedeutend. So stieg unter der Gabe von Norepinephrin der diastolische Blutdruck an, die Herzfrequenz, die PQ-Zeit und die QRS-Zeit sowie die Hauttemperatur verringerten sich. Dinoprost bewirkte ebenfalls eine Zunahme des diastolischen Blutdrucks und eine Abnahme der Herzfrequenz und der QTc-Zeit. Als unerwünschte Nebenwirkungen traten bei lokaler intravenöser Infusion höherer Dosen von Dinoprost und Trapidil substanztypische phlebitische Reizungen auf.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen somit eine unterschiedliche Wirkung von Trapidil auf periphere Venen, abhängig von der Art der Applikation. Während nach lokaler intravenöser Gabe eine dosisabhängige venodilatierende Wirkung sowohl bei Präkonstriktion mit dem Adrenozeptor-Agonisten Norepinephrin als auch bei Präkonstriktion mit dem nichtadrenergen Vasokonstriktor Dinoprost zu verzeichnen war, zeigte sich bei oraler Applikation einer therapieüblichen Dosis von Trapidil eine placebokontrollierte Zunahme der venokonstriktorischen Wirkung von lokal intravenös infundiertem Norepinephrin. Ursache dessen könnte eine reflektorische Konstriktion peripherer Venen nach Dilatation zentraler Stromgebiete sein.

## 6 Literatur

- (1) Abboud FM, Eckberg DL, Johannsen UJ, Mark AL. Carotid and cardiopulmonary baroreceptor control of splanchnic and forearm vascular resistance during venous pooling in man. *J Physiol* 1979; 286: 173-184.
- (2) Abdelmawla AH, Langley RW, Szabadi E, Bradshaw CM. Bisoprolol attenuates noradrenaline- and phenylephrine-evoked venoconstriction in man in vivo. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44(1): 61-68.
- (3) Abdelmawla AH, Langley RW, Szabadi E, Bradshaw CM. Comparison of the effects of venlafaxine, desipramine and paroxetine on noradrenaline- and methoxamine-evoked constriction of the dorsal hand vein. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48(3): 345-354.
- (4) Abdelmawla AH, Langley RW, Szabadi E, Bradshaw CM. Comparison off effects of nadolo and bisoprolol on noradrenaline-evoked venoconstriction in man in vivo. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45(3): 271-276.
- (5) Abdelmawla AH, Langley RW, Szabadi E, Bradshaw CM. Cumulative end noncumulative dose-response curves to noradrenaline on the dorsal hand vein. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1996; 36(2): 77-80.
- (6) Abdelmawla AH, Langley RW, Szabadi E, Bradshaw CM. Effects of different congestion pressures on the diameter of the dorsal hand vein on ist apperent sensitivity to noradrenaline. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1996; 353(3): 324-327.
- (7) Abdelmawla AH, Langley RW, Szabadi E, Bradshaw CM. The opposite effects of amitriptyline on noradrenaline- and methoxamine-evoked venoconstriction in man. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1996; 354(1): 25-29.
- (8) Abiose AK, Grossmann M, Tangphao O, Hoffmann BB, Blaschke TF. Chloroquine-induced venodilatation in human hand veins. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 677-683
- (9) Aellig WH. Direct effects of vasoactive substances on superficial human veins in vivo. *Int Angiol* 1985; 4(2): 235-242.
- (10) Aellig WH. Methods for studying drug effects on superficial human veins. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1985; 7(6): 321-324.
- (11) Aellig WH. Superficial hand and foot veins show no difference in sensitivity to constrictor agents. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48(1): 96-101.
- (12) Aellig WH: A new technique for recording compliance of human hand veins. *Brit J Clin Pharmacol* 1981; 11: 237-243
- (13) Aellig WH: Clinical pharmacology physiology and pathophysiology of superficial veins. *Brit J Clin Pharmacol* 1994; 38: 181-196, 289-305.

- 
- (14) Aellig Wh. Influence of pizotifen and ergotamine on the vasoconstrictor effect of 5-hydroxytryptamine and noradrenaline in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25(6): 759-762.
- (15) Alradi AO und Carruthers SG. Evaluation and application of the linear variable differential transformer technique for the assessment of human dorsal hand vein alpha-receptor activity. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38(5): 495-502.
- (16) Antoni DH: Das Wirkprofil von Trapidil bei koronarer Herzerkrankung und Restenose nach PTCA. *Kliniker* 1997; 26: 190-194.
- (17) Aßmann I, Lehr S, Burkard G, Strösser W. Behandlung der körperlichen, emotionalen und kognitiven Belastbarkeit bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit unter Trapidil im Vergleich zu Nifedipin. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1996; 46(II), 868-874.
- (18) Bazett HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920; 7: 353-370.
- (19) Bedarida G, Kim D, Blaschke TF, Hoffman BB. Venodilatation in Raynaud's disease. *Lancet* 1993; 342(8885): 1451-1454.
- (20) Beermann C, Schloss J, Belz GG. Constriction of human dorsal hand veins in vivo with several vasoconstrictors and influence of administration of carvedilol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19 Suppl 1: 12-17.
- (21) Belz GG, Beermann C, Schloos J, Kleinbloesem CH. The effect of oral cilazapril and prazosin on the constrictor effects of locally infused angiotensin I and noradrenaline in human dorsal hand veins. *Brit J Clin Pharmacol* 1989; 28: 608-611.
- (22) Belz GG, Beermann C, Schloos J, Neugebauer G. Influence of carvedilol on the responsiveness of human hand veins to noradrenaline and dinoprost. *Drugs* 1988; 36, Suppl 6: 69-74
- (23) Bethke T, Mehl H, Meyer W, Schmitz W, Scholz H, Thomas K, Wenzlaff H. Effects of the triazolopyrimidine trapidil on force of contraction, beating frequency and phosphodiesterase I-IV activity in guinea-pig hearts. *Arzneimittelforschung/Drug Res* 1991; 41: 461-468.
- (24) Bhagat K, Colier J, Vallance P. Local venous responses to endotoxin in humans. *Circulation* 1996; 94(3): 490-497.
- (25) Bongrani S, Cavrini P, Di Donato M, Maioli M, Schiantarelli P. Cardiovascular properties of trapidil in man. *Brit J Clin Pharmacol* 1985; 20: 105P – 106P.
- (26) Bönisch D, Weber AA, Wittpoth M, Osinski M, Schrör K. Antimitogenic Effects of Trapidil in Coronary Artery Smooth Muscle Cells by Direct Activation of Protein Kinase A. *Molecular Pharmacology* 1998; 54: 241-248.
- (27) Breithaupt K, Belz GG, Kempinski S, Schicketanz KH, Dietrich HA. The effects of oral enoximone on cardiac performance, calf arterial blood flow and constrictor effects of norepinephrine infused into hand veins in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16: 349-353.
- (28) Dangas G, Fuster V. Management of restenosis after coronary intervention. *Am Heart J* 1996; 132: 428- 436.
- (29) Di Donato M, Dabizzi RP, Maioli M, Fantini F. Acute haemodynamic effects of intravenous administration of trapidil in man. *Arzneimittelforschung/Drug Res* 1985; 35: 1295-1298.

- 
- (30) Dittrich P, Fiehring H, Brunn F, Rothe R, Lauten A. Klinische Untersuchungen mit Rocornal® (Trapymin), einer neuen koronarwirksamen Substanz. *Dtsch. Gesundheitswesen* 1971; 26:1684-1688.
- (31) Eichler HG, Blaschke TF, Kraemer FB, Ford GA, Bloch-Daum B, Hoffman BB. Responsiveness of superficial hand veins to alpha-adrenoceptor agonists in insulin-dependent diabetic patients. *Clin Sci (Colch)* 1992; 82(2): 163-168.
- (32) Eichler HG, Ford GA, Blaschke TF, Swislocki A, Hoffman BB. Responsiveness of superficial hand veins to phenylephrine in essential hypertension. Alpha adrenergic-blockade during prazosin therapy. *J Clin Invest* 1989; 83(1): 108-112.
- (33) Eichler HG, Hiremath A, Katzir D, Blaschke TF, Hoffman BB. Absence of age-related changes in venous responsiveness to nitroglycerin in vivo in humans. *Clin. Pharmacol Ther* 1987; 42(5): 521-524.
- (34) Ernst K. Der Einfluß von Trapidil (Rocornal®) auf die periphere arterielle Durchblutungsstörung der unteren Extremität im Stadium II nach Fontaine. Med Dissertation, Universität Halle, 1991.
- (35) Füller H, Hauschild F, Modersohn D, Thomas E. Pharmakologie des 5-Methyl-7-diäthylamino-s-triazololo[1.5-a]pyrimidin (Trapymin, Rocornal®), eine Verbindung mit koronargefäßerweiternder Wirkung. *Pharmazie* 1971; 26:554-562.
- (36) Futamura A, Izumino K, Nakagawa Y, Takata M, Inoue H, Lida H. Effect of Platelet-Derived Growth Factor Antagonist Trapidil on Mesangial Cell Proliferation in Rats. *Nephron* 1999; 81: 428-433.
- (37) Galassi AR, Tamburino C, Nicosia A, Russo G, Grassi R, Monaco A, Giuffrida G. A Randomized Comparison of Trapidil (Triazolopyrimidine), a Platelet-Derived Growth Factor Antagonist, Versus Aspirin in Prevention of Angiographic Restenosis After Coronary Artery Palmaz-Schatz Stent Implantation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 1999; 46: 162-168.
- (38) Goldberg MJ, Collins JF, Rowe HM, Cerimele BJ. Local and systemic phentolamine antagonism of norepinephrine-induced hand vein constriction. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 170-175.
- (39) Goldberg MJ, Collins JF, Rowe HM, Cerimele BJ. Local and systemic phentolamine antagonism of norepinephrin-induced hand vein constriction. *J Clin Pharmacol* 1995; 35(2): 170-175.
- (40) Grossmann M, Abiose A, Tangphao O, Blaschke TF, Hoffman BB. Morphine-induced venodilatation in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60(5): 554-560.
- (41) Grossmann M, Dobrev D, Himmel HM, Kirch W. Local venous response to N-desthylamiiodarone in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67(1): 22-31.
- (42) Grossmann M, Dobrev D, Himmel HM, Ravens U, Kirch W. Ascorbic acid-induced modulation of venous tone in humans. *Hypertension* 2001; 37(3): 949-954.
- (43) Grossmann M, Dobrev D, Kirch W. Amiodarone causes endothelium-dependet vasodilatation in human hand veins in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64(3). 302-311.
- (44) Gupta A, Carruthers SG. Familial studies of heritability of  $\alpha_1$ -adrenergic receptor responsiveness in superficial veins. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 322-326.
- (45) Hackel F. Rocornal® (Trapymin) – ein neues Basistherapeutikum arterieller Verschußkrankheiten. *Medicamentum* 1971; 12: 228-235

- 
- (46) Harder S, Thürmann PA, Hellstern A, Benjaminov A. Pharmacokinetics of trapidil, an antagonist of platelet derived growth factor, in healthy subjects and in patients with liver cirrhosis. *J Clin Pharmacol* 1996; 42: 443-49.
- (47) Herold G. *Innere Medizin*, 1991
- (48) Hoshiya M, Awazu M. Trepidil inhibits platelet-derived growth factor-stimulated mitogen-activated protein kinase cascade. *Hypertension* 1998; 31(2): 665- 671.
- (49) Kirsten R, Nelson K, Kirsten D, Heintz B. Clinical Pharmacokinetics of Vasodilators. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35(1), 9-36.
- (50) Koretsune Y, Kodama K, Nanto S, Ishikawa K, Taniura K, Mishima K, Hori M, Inoue M. Acute effects of intravenous trapidil on haemodynamics, coronary circulation and myocardial metabolism in man. *Jap Circulat J* 1983; 47: 391 – 399.
- (51) Lefkovits J, Topol EJ. Pharmacological approaches for the prevention of restenosis after percutaneous coronary intervention. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 40(2): 141-158.
- (52) Lohr E. Therapie der ischämischen Herzkrankheit mit Trepidil. *Fortschr. Med.* 1994; 31: 446-450.
- (53) Maresta A, Balducelli M, Cantini L, Casari L, Chioin R, Fabbri M, Fontanelli A, Monici Preti PA, Repetto S, De Servi S, Varani E, for the STARC investigators. Trepidil (triazolopyrimidine), a platelet-derived growth factor antagonist, reduces restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of the randomized, double-blind STARC study. *Circulation* 1994; 90: 2710-2715.
- (54) Mentz P, Palewski KE, Orlova ZR. Zur Wirksamkeit von Trepidil und einiger Derivate auf die Herzfunktion unter In-vitro und In-vivo-Bedingungen. *Pharmazie – Berlin* 1987; 42: 403-406.
- (55) Mentz P, Pawlewski KE, Giessler C. Thromboxane A<sub>2</sub>-antagonistic activities of antianginous drugs taking trapidil and trapidil derivatives into consideration. *Pharmazie – Berlin* 1987; 42: 615-616.
- (56) Mest H-J, Scholz H. Trepidil – Eine neue Alternative bei ischämischen Herzerkrankungen. *Fortschr. Med.- München* 110, Suppl. 118, 1992; 1-19.
- (57) Mest H-J, Thomas E. Gibt es eine Renaissance für Trepidil ? *Z gesamte inn Med* 1986; 41: 217-220.
- (58) Mest H-J. Trepidil: a potent inhibitor of platelet aggregation. *J Drug Dev* 1990; 3: 143-149.
- (59) Nieder J, Claus P, Augustin W. Effects of trapidil on the PGI<sub>2</sub> and TXA<sub>2</sub> synthesis in human umbilical veins perfused in vitro. *Prostaglandins* 1995; 49: 311-318.
- (60) Noguchi K, Takeshita A, Ashihara T, Yamamoto K, Nakamura M. Effects of trapidil on forearm veins and arteries in man. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5: 768-772.
- (61) Noguchi K, Tomoike H, Ootsubo H, Sakai K, Nakamura M. Difference in site and time course of coronarydilating effects of trapidil, nitroglycerin and dipyridamole in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 219: 809-814.
- (62) Okamoto S, Inden M, Setsuda S, Konishi T, Nakano T. Effects of trapidil (triazolopyrimidine), a platelet-derived growth factor antagonist, in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *American Heart Journal* 1992; 123: 1439-1444.
- (63) Onnishi H, Yamaguchi K, Shimada S, Suzuki Y, Kumagai A. A new approach to the treatment of arteriosclerosis and trapidil as an antagonist to platelet-derived growth factor. *Life Sci* 1981; 28: 1641-1646.

- 
- (64) Raubach KH, Vlahov V, Wolter K, Bussmann WD. Double-Blind Randomized Multicenter Study on the Efficacy of Trepidil versus Isosorbide Dinitrate in Stable Angina Pectoris. *Clin Cardiol* 1997; 20(5): 483-488.
- (65) Regenthal R, Voigt H, Reuter W, Preiss R: Zum Einfluß einer oralen Trepidiltherapie auf klinische und hämorheologische Parameter bei Arteriosclerosis obliterans im Vergleich gegen Pentoxiphyllin–eine Pilotstudie. *Z gesamte inn Med* 1991; 46: 185-190
- (66) Robinson BF, Dobbs RJ, Kelsey CR. Effects of nifedipine on resistance vessels, arteries and veins in man. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10(5): 43-438.
- (67) Schauer J, Orschekowski H, Winkler J, Steiniger L. Die Beeinflussung der pulmonalen Hypertension bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COLD) durch Trepidil (Rocornal®) im Akutversuch. *Z Erkrank Atmungsorg* 1991; 177: 204–216.
- (68) Siegerstetter M, Huber M, Ochs A, Rössle M. Platelet Aggregation and Platelet-Derived Growth Factor Inhibition for Prevention of Insufficiency of the Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: A Randomized Study Comparing Trepidil Plus Ticlopidine With Heparin Treatment. *Hepatology* 1999; Vol. 29, No. 1, 3-38.
- (69) Silber S, Dörr R. Differenzierte antithrombotische Therapie bei Patienten mit niedrigem und hohem PTCA-Risiko. *Herz* 1996; 21: 44-59.
- (70) Ssatho K, Yamashita S, Endoh M, Taira N. Mechanism of cardiovascular action of trapidil. *Arzneim. – Forsch./Drug Res. – Aulendorf* 1980; 30: 1264-1268.
- (71) Stobbe H, Baumann G. *Innere Medizin*, Ullstein Mosby GmbH & Co. KG, Berlin/Wiesbaden, 1996
- (72) Strobel WM, Luscher TF, Simper D, Linder L, Hafeli WE. Substance P in human hand veins in vivo: tolerance, efficacy, potency and mechanism of venodilator effects. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60(4): 435-443.
- (73) Szigoleit W, Schädlich B, Schädlich S: Effects of trapidil on peripheral circulation in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 554
- (74) Tangphao O, Chalon S, Morena HJ Jr, Abiose AK, Blaschke TF, Hoffman BB. Heparin-induced vasodilatation in human hand veins. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66(3): 232-238.
- (75) Tellkamp F, Schneider V. Zur Wirkung von Rocornal® (Trapymin) bei peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten. *Medicamentum* 1974; 15: 15-17.
- (76) Terres W, Meinertz T. Neue Gesichtspunkte bei der antithrombotischen Therapie- Plättchenhemmer. *Herz* 1996; 21: 1-11.
- (77) Thomas L. *Labor und Diagnose*. Die Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg, 1992.
- (78) Thürmann PA, Harder S, Wolter K, Münck AC, Fritschka E. Pharmacokinetics of the PDGF-antagonist trapidil in patients with and without renal impairment. *Clinical Nephrology* 1997; Vol.47, No. 2: 99-105.
- (79) Vincent J, Blaschke TF, Hoffman BB. Vascular reactivity to phenylephrine and angiotensin II: comparison of direct venous and systemic vascular responses. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51(1): 68-75.

- 
- (80) Voigt H, Reuter W, Hofmann B, Dobberkau A. Orale Trapidiltherapie bei arteriosklerotischen Durchblutungsstörungen der Beine im Stadium II nach Fontaine – eine Doppelblindstudie. *Z Gesamte inn Med* 1990; 45: 283-287
- (81) Wehr M: *Praktische Elektrokardiographie und Elektrophysiologie des Herzens*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1988
- (82) Woltz M, Schmidt E, Wagner B, Schuller-Petrovic S, Kyrle PA, Eichler HG. Effects of serotonin and noradrenaline on superficial hand veins in patients with primary hypertension and healthy volunteers. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1992; 346(5): 490-495.
- (83) Yamaguchi M, Kumada K. Trapidil Effects on Intimal Thickening and mRNA Levels for Platelet-derived Growth Factor A in Human Saphenous Vein Smooth Muscle Cells. *The American Journal of Surgery* 1998; Vol. 175, 334-336.
- (84) Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, Miyazaki S, Hattori R, Saito M, Ishikawa K, Masuda Y, Yamaguchi T, Motamiya T, Tamura Y, on behalf of the Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) investigators. Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1308 –1313.

## 7 Thesen

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Direktor: Prof. Dr. O.-E. Brodde

Untersuchungen zur Wirkung von Trapidil auf Handrückenvenen  
gesunder Probanden nach lokaler intravenöser und oraler Applikation

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

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

von Katrin Dannenberg  
geb. am 22.05.1967 in Halle

- 1) Das Triazolopyrimidin-Derivat Trepidil (Rocornal®) wurde 1971 als Koronardilatator entwickelt und in die Therapie der koronaren Herzkrankheit eingeführt. Es ist ein wirksames Medikament in der Restenoseprophylaxe nach erfolgter PTCA und findet nach wie vor Anwendung bei koronarer Herzkrankheit. Seine vasodilatierende Wirkung ähnelt der der Nitrate. Außerdem besitzt es die Eigenschaft, die Freisetzung des Wachstumsfaktors PDGF aus den Thrombozyten zu vermindern, was einer antiarteriosklerotischen Wirkung entspricht. Dadurch kann bei Postinfarktpatienten das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse gemindert werden.
- 2) Zur Wirkung von Trepidil an Venen gibt es bisher nur wenige Befunde. Mittels Handrückenvenencompliance-Technik wurde die Wirkung von Trepidil auf oberflächliche Venen 10 gesunder männlicher Probanden untersucht.
- 3) Die Handrückenvenencompliance-Technik nach Aellig stellt eine klinisch-pharmakologische Standardmethode dar. Dabei werden mittels eines speziellen Wegaufnehmers (LVDT-linear variable differential transformer) Änderungen des Venendurchmessers als Änderungen der elektrischen Spannung meßbar. Die Methode ermöglicht eine Untersuchung vasoaktiver Substanzen sowohl nach lokaler intravenöser, als auch nach systemischer oraler Applikation.
- 4) Die Untersuchungen unterteilten sich in zwei Teilstudien. Die Teilstudie A umfaßte zwei Untersuchungen im Cross-over-Design, in denen Trepidil bei Präkonstriktion der getesteten Vene mit Norepinephrin oder mit Dinoprost lokal intravenös infundiert wurde. In der Teilstudie B erfolgten die Untersuchungen nach dem Prinzip einer Doppelblindstudie. Sie bestand ebenfalls aus zwei Untersuchungen im Cross-over-Design, wobei der Einfluß einer therapieüblichen oralen Einzeldosis von Trepidil auf eine mit Norepinephrin verengte Handrückenvene im Vergleich zu Placebo geprüft wurde.
- 5) Die zur Präkonstriktion der zu untersuchenden Vene benötigten Dosen von Norepinephrin und Dinoprost wiesen eine ausgeprägte interindividuelle Variation auf. Für beide Substanzen ergab sich eine klare Dosisabhängigkeit hinsichtlich der venokonstriktorischen Wirkung. Da Norepinephrin sowohl in Teilstudie A als auch zwei mal in Teilstudie B zur Präkonstriktion der zu untersuchenden Vene verwendet wurde, war ein intraindividueller Vergleich hinsichtlich der venokonstriktorischen Wirkung möglich. Hier ergab sich eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.
- 6) Für Trepidil ließ sich bei lokaler intravenöser Infusion eine dosisabhängige venodilatierende Wirkung sowohl unter der Präkonstriktion mit Norepinephrin als auch unter der Präkonstriktion mit Dinoprost nachweisen.
- 7) Da diese venodilatierende Wirkung bei beiden präkonstriktorischen Substanzen in dem gleichen Ausmaß auftrat, scheint sie nicht an die Beeinflussung von Adrenozeptoren gebunden zu sein.

- 
- 8) Eine oral verabreichte therapieübliche Einzeldosis von 200 mg Trapidil hemmte die durch das lokal intravenös infundierte Norepinephrin verursachte Venokonstriktion nicht, sondern verstärkte sie hingegen noch. Dieser placebokontrollierte Effekt war bei drei verschiedenen Befundauswertungen nachweisbar.
  - 9) Die Zunahme der venokonstriktorischen Wirkung von Norepinephrin nach der oralen Gabe von Trapidil ist möglicherweise bedingt durch eine reflektorische Konstriktion der untersuchten Handvenen nach Dilatation zentraler Stromgebiete.
  - 10) Die mittleren Dosis-Wirkungs-Kurven von Norepinephrin waren vor der oralen Gabe von Trapidil und vor der oralen Gabe von Placebo praktisch deckungsgleich. Nach der Applikation von Trapidil wichen die Dosis-Wirkungs-Kurven von Norepinephrin von denen nach der Placebo-Gabe im Sinne einer Linksverschiebung ab. Die Differenz war eine Stunde nach der oralen Applikation für die Norepinephrindosis 180 ng/min statistisch signifikant.
  - 11) Die Auswertung der ED50-Werte für die venokonstriktorische Wirkung von Norepinephrin ergab im intraindividuellen Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Ausgangswerten der Trapidil- und der Placebountersuchung. Drei Stunden nach oraler Applikation von Trapidil zeigte sich eine Verringerung der ED50 von Norepinephrin im Vergleich zur Placebountersuchung. Der Unterschied war statistisch signifikant. Nach Gabe von Placebo stieg die ED50 von Norepinephrin an. Diese Effekt ließ sich drei Stunden nach der Placebo-Einnahme statistisch sichern.
  - 12) Die aus den individuellen Dosis-Wirkungs-Kurven entnommenen Dosen von Norepinephrin, die vor der oralen Gabe von Trapidil zu einer Venokonstriktion von 30 % führten, bewirkten nach oraler Applikation von Trapidil eine Zunahme des Norepinephrineffektes. Diese Wirkungszunahme von Norepinephrin war zwei und drei Stunden nach der Einnahme von Trapidil statistisch signifikant.
  - 13) Die lokale intravenöse Infusion höherer Dosen der Vasokonstriktoren führte zu verschiedenen, jedoch klinisch unbedeutenden Begleitwirkungen.
  - 14) Norepinephrin bewirkte eine Zunahme des diastolischen Blutdrucks, sowie eine Abnahme der Herzfrequenz, der PQ-Zeit, der QRS-Zeit und der Hauttemperatur des Handrückens.
  - 15) Durch Dinoprost kam es zur Zunahme des diastolischen Blutdrucks und zur Abnahme der Herzfrequenz und der QTc-Zeit.
  - 16) Als unerwünschte Nebenwirkungen traten nach lokaler intravenöser Infusion hoher Dosen von Trapidil und Dinoprost substanztypische lokale phlebitische Reizungen auf.
  - 17) Es ergibt sich somit ein Unterschied zwischen lokal intravenöser und systemisch oraler Gabe von Trapidil hinsichtlich der Wirkung auf periphere Venen gesunder Probanden.

## Lebenslauf

Name: Dannenberg, geb. Rolle  
Vorname: Katrin  
Geburtstag: 22. Mai 1967  
Geburtsort: Halle/S.  
Wohnort: 06114 Halle/Saale, Albert-Schweitzer-Straße 16  
Familienstand: verheiratet,  
1 Kind

### Schulbildung:

Sept. 1974 bis  
Juli 1984 Polytechnische Oberschule Niemberg  
Sept. 1984 bis  
Juli 1986 Erweiterte Oberschule "August-Hermann-Francke"  
in Halle  
Abschluß: Abitur

### Praktikum:

Sept. 1986 bis  
Aug. 1987 Martin - Luther - Universität Halle  
Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie

### Studium:

Sept. 1987 bis  
Okt. 1989, Martin - Luther - Universität Halle  
Okt. 1990 bis  
April 1995 Fachrichtung: Medizin

### Berufstätigkeit:

Nov. 1989 bis  
April 1990 Martin - Luther - Universität  
Institut für Pathologische Anatomie  
Laborhilfskraft  
Mai 1990 bis  
Sept. 1990 Paul - Riebeck - Stift  
psychiatrische Station  
pflegerische Hilfskraft  
seit Mai 1995 Medizinische Klinik an den Berufsgenossenschaftlichen  
Unfallkliniken Stadt Halle Bergmannstrost  
Ärztin

## **Erklärung**

Hiermit versichere ich an Eides Statt, daß ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt bzw. Unterstützungen erhalten habe. Weiterhin erkläre ich an Eides Statt, daß nur dieser Antrag auf Eröffnung eines Promotionsverfahrens eingereicht wurde.

Desweiteren versichere ich an Eides Statt, daß ich weder mit dieser noch mit einer anderen Arbeit einen Promotionsversuch unternommen habe.

Halle, den 24.05.2001

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. O.-E.- Brodde, Direktor des Institutes für Pharmakologie und Toxikologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, möchte ich für die Möglichkeit, diese wissenschaftliche Arbeit durchführen zu können danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. habil. W. Sziegoleit für die Überlassung des Themas und seine wertvollen Ratschläge.

Frau G. Niehuus, die mir bei der Durchführung der Untersuchungen stets hilfreich zur Seite stand, danke ich hiermit herzlich.

Für die Bestimmung der Laborparameter in den Voruntersuchungen möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Zentrallabors des Institutes für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg bedanken.

## **Publikationen von Ergebnissen dieser Arbeit**

W. Sziegoleit, K. Dannenberg, E. Thomas:

Venodilating effect of local trapidil in hand veins precontracted with norepinephrine or dinoprost in healthy humans.

European Journal of Clinical Pharmacology 55 (1999), A 51

Abstract eines Posterberichtes, 9. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie e. V., Wuppertal, 26.-27.11.1999

W. Sziegoleit, K. Dannenberg:

Side effects of norepinephrine and dinoprost used as local vasoconstrictors in healthy men.

British Journal of Clinical Pharmacology, Abstracts of VII World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics and 4<sup>th</sup> Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (2000), p. 222

Abstract eines Posterberichtes, VII World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics and 4<sup>th</sup> Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Florenz (Italien), 15.-20.7. 2000

W. Sziegoleit, K. Dannenberg

Reproducibility of norepinephrine-induced hand vein constriction in healthy men.

European Journal of Clinical Pharmacology 56 (2000), A 20

Abstract eines Posterberichtes, 2. Jahreskongress für Klinische Pharmakologie 2000 und 10. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie e.V., Berlin, 5.-7.10.2000