

9. ZUSAMMENFASSUNG

An männlichen spontan hypertonen Ratten von Iffa Credo des Stammes Nlco wurde das Ausmaß der zirkadianen Rhythmik für Herz-Kreislaufparameter und anschließend die Abhängigkeit der antihypertensiven Wirkung von Verapamil, Trandolapril und der Kombination von Verapamil/Trandolapril sowie Cromakalim vom Zeitpunkt der Wirkstoffanwendung (7 bzw. 19 Uhr) untersucht. Es wurde gefunden, daß für alle untersuchten Parameter eine zirkadiane Rhythmik besteht, mit niedrigeren Tag- und höheren Nachtwerten, für SBD, DBD, HF und auch MA und KT. Die Tag-Nachtdifferenz beträgt für SBD und DBD etwa 5 % des 24 h-Mittelwertes, für HF 17 %. Der verwendete Rattenstamm unterscheidet sich damit positiv von anderen Rattenstämmen, die geringere Tag-Nachtdifferenzen aufweisen und ist deshalb für die chronopharmakologische Fragestellung gut geeignet.

Eine Abhängigkeit der antihypertensiven Wirksamkeit wurde für Trandolapril sowie für die Kombination Verapamil/Trandolapril gefunden. Für Trandolapril ergab sich am 1. Behandlungstag eine schwächere Wirkung bei Applikation um 19 Uhr, ebenso, jedoch in etwas geringerem (aber signifikantem) Ausmaß für den DBD auch an den Folgetagen. Für die Kombination Verapamil/Trandolapril war die Wirkungsstärke bei wiederholter Gabe um 19 Uhr stärker als bei Applikation um 7 Uhr. Als Ursache für diese Unterschiede kommen chronobiologische Einflüsse auf die Pharmakodynamik bzw. Pharmakokinetik in Betracht. Verapamil und Cromakalim ließen unter den vorliegenden Versuchsbedingungen keine Änderungen der Wirkungsstärke bei 7 bzw. 19 Uhr-Applikation erkennen.

Aus den Untersuchungen wird der Schluß gezogen, daß die Klärung der Abhängigkeit der pharmakodynamischen Wirkung der zirkadianen Rhythmik generell Bestandteil der Charakterisierung neuer Antihypertensiva sein sollte. Das in dieser Arbeit verwendete Telemetrieverfahren bietet hierzu eine tier-schutzgerechte und benutzerfreundliche technische Voraussetzung.

Andrea Hehlmann

Circadian rhythm of cardiovascular parameters in the spontaneous hypertensive rat and their significance for the effects of different antihypertensive agents by the use of a new telemetric system.

Summary

The extent of the circadian rhythm of cardiovascular parameters was investigated in male hypertensive rats from Iffa Credo of the Nlco line. Also investigated was the dependency of the antihypertensive effect of verapamil, trandolapril, the combination of verapamil/trandolapril and cromakalim on the point of application (7 or 19h).

A circadian rhythm for all the parameters was found with lower day and higher night rates for the systolic and diastolic arterial pressure, the heart rate and motoric activity and body temperature. The difference of the systolic and diastolic arterial pressure was about 5 % of the 24h-mean and about 17 % of the heart rate. The used rat line differs positively from other lines that show less day-night differences and is therefore suitable for chronopharmacological questions.

For trandolapril and the combination verapamil/trandolapril a dependency of the antihypertensive effect was found. The effect on the systolic arterial pressure caused by trandolapril was weaker on the first treatment day when applied at 19h, also, less pronounced but significant for the diastolic arterial pressure on the following days. The combination of verapamil/trandolapril showed a greater effect when applied repeatedly at 19h than at 7h.

Chronobiological influences on the pharmacodynamics or pharmacokinetics are a possible cause for these differences. Under these experimental circumstances verapamil and cromakalim did not show any different effects by 7 or 19h application.

It was concluded that the clarification of the dependency of pharmacodynamical effects of circadian rhythms should be a general part of the characterization of new antihypertensive agents. The telemetric system used in this thesis offers a userfriendly animal-protective precondition.