

Progress in Clinical Pharmacology

Fortschritte der Klinischen Pharmakologie

Editor

H. P. Kuemmerle, Munich

Co-Editors

K. Brendel, Tucson

Y. W. Cho, Chester

G. Hitzberger, Vienna

G. M. Ling, Vienna

T. K. Shibuya, Tokyo

J. P. Tillement, Paris

Beta-Rezeptoren-Antagonisten in der Therapie der koronaren Herzkrankheit und der Hypertonie

**Symposium der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft
für Klinische Pharmakologie, 24. Oktober 1981 in Wien**

**Herausgegeben von
G. Hitzemberger, Wien
B. Berzewski, Berlin**



**DUSTRI-VERLAG DR. KARL FEISTLE
MÜNCHEN-DEISENHOFEN**

Die Auswirkung von Beta-Rezeptorenblockern auf die periphere Hämodynamik

W. Reiterer

Einleitung

In der Beurteilung der peripheren Durchblutung sind primär die Kenngrößen der zentralen Hämodynamik, wie der entwickelte Perfusionsdruck (arterieller Blutdruck) und die Volumenleistung zu beachten. Für die Blutumverteilung in die arbeitende Muskulatur ist neben eines ausreichenden Perfusionsdruckes die Vasomotorik der lokalen Widerstandsgefäße von praktischer Bedeutung. Als regulierende Größen gelten der myogene Tonus, Stoffwechselmetaboliten (Kalium-, Phosphat-Ionen, Prostaglandine, Adennukleotide, Adenosin) und die nervale Kontrolle. Des weiteren ist die Wechselwirkung zwischen Blut und Gefäßwand (Viskosität, Thrombozyten, Prostacyclin, Thromboxan) von besonderem Einfluß auf die Mikrozirkulation. An der nervalen Kontrolle der Haut- und Muskelgefäße ist das sympathische Nervensystem über Alpha-Rezeptoren und Beta₂-Rezeptoren beteiligt, wobei eine Aktivierung der Alpha-Rezeptoren eine Vasokonstriktion der Widerstandsgefäße, eine Erregung der Beta₂-Rezeptoren eine Vasodilation mit Erweiterung der venösen Kapazitätsgefäße auslöst. Letztlich sind weitere Faktoren, wie der venöse Abstrom und die Art der Muskelätigkeit (isotone, rhythmische Kontraktion oder vorwiegend isometrische Kontraktion) zu bedenken. [10]

Im Hinblick auf eine bessere Differentialtherapie mit Beta-Rezeptorenblockern wurde eine Untersuchung über das Verhalten der peripheren Hämodynamik bei Normalpersonen unter der Akuteinwirkung von pharmakologisch verschiedenartigen Präparaten durchgeführt. Hierbei galt es, mit nicht-invasiver und Patienten-akzeptabler Untersuchungstechnik festzustellen, inwieweit Eigenschaften der Beta-Rezeptorenblocker, wie Cardio-Selektivität und intrinsische Eigenaktivität (ISA) von Bedeutung wären [2, 3, 6, 9].

Patienten und Methodik

12 vorwiegend stationäre Patienten (mittleres Alter 39a; range 20–64; mittleres Körpergewicht 71.9 kg; range 52–86) ohne Zeichen einer kardio-vaskulären Erkrankung und eines Venenleidens nahmen aus freien Stücken an der Untersuchung teil.

Primäre Meßwerte der peripheren Hämodynamik der unteren Extremität wurden mittels der Venenverschlußplethysmographie (Periquant 3000; Fa. Gutmann, FRG; Quecksilberdehnungsmeßstreifen) erhoben: Ruhedurchblutung der Wadenmuskulatur (rest flow; ml/100 ml Gewebe \times min), reaktive Hyperämie nach 3-minütiger Drosselung der Durchblutung (hyperemia; ml/100 ml Gewebe \times min), venöse Kapazität (venous capacity; ml/100 ml Gewebe; Staudruck 80 mm Hg), venöse Entleerung bei horizontal gelagertem Bein (venous outflow; ml/100 ml Gewebe \times min in den ersten 2 Sekunden nach Auflassen des Staudruckes). Der arterielle Mitteldruck (BP_{pm}; mm Hg) wurde aus den Meßdaten der auskultatorischen Blutdruckmessung am Oberarm errechnet ($BP_{pm} = BP_{dia} + (BP_{sys} - BP_{dia})/3$), die Herzfrequenz (fh; beats/min) aus einer halbminütigen Pulsmessung und die periphere Resistance der Wadendurchblutung (resistance; units) aus dem Quotienten von BP_{pm} und Hyperämie-Flow [5, 14].

An 4 aufeinander folgenden Tagen (Tage 1–4) wurden jeweils zuerst Kontrollwerte 15 min nach Placebo erhoben und sodann 2 Stunden nach oraler Einnahme der jeweiligen Medikamentendosis in randomisierter Reihenfolge mit cross-over (1 Tbl. Mepindolol à 2.5 mg; 1 Tbl. Propranolol à 40 mg; 1 Tbl. Metoprolol à 100 mg; 1 Tbl. Acebutolol à 200 mg) die Messungen wiederholt. Die verwendeten Dosierungen entsprechen empfohlenen Einzeldosierungen. Die eingesetzten Beta-Rezeptorenblocker sind folgendermaßen zu charakterisieren: Mepindolol nicht kardioselektiv, mit ISA; Propranolol nicht-kardioselektiv, ohne ISA; Metoprolol kardioselektiv, keine ISA; Acebutolol kardioselektiv, mit ISA.

Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte mittels einer Varianzanalyse (AOV), um Veränderungen der Ausgangswerte an den jeweiligen Untersuchungsdaten zu erfassen und um Unterschiede zwischen den Medikamenten zu erkennen. Des weiteren erfolgte ein Paarvergleich (t-Test für paarweise Versuchsanordnung) zwischen dem jeweiligen Ausgangswert und der medikamentösen Intervention (HP-85). Die erhobenen Daten sind in der Tabelle 1 aufgelistet und graphisch dargestellt (Abb. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

Ergebnisse

Ausgangswerte unter Placebo an den jeweiligen Untersuchungstagen (1–4)

In der Tabelle 1 und auf der Abbildung 1 sind die einzelnen Meßwerte, geordnet nach der randomisierten Reihenfolge bei den 12 Patienten (Tage 1–4) und als Gesamtwert aufgeführt. Die Ruhedurchblutung der Wade liegt im Mittel bei 2.57 ml/100 ml Gewebe \times min ($s_{\bar{x}} = 0.13$) und steigt unter reaktiver Hyperämie bis auf 21.3 ml/100 ml Gewebe/min (0.70) an. In Ruhe liegt die Herzfrequenz bei 70.9 beats/min (1.6) und der mittlere arterielle Blutdruck beträgt 92.6 mm Hg (1.5). Die Venenkapazität wurde mit 3.44 ml/100 ml Gewebe (0.10) bestimmt und der venöse Abstrom erreichte im Mittel in den ersten 2 Sekunden bei horizontaler Lagerung 42.8 ml/

Tab. 1 Periphere Hämodynamik unter Beta-Rezeptorenblockern (randomisiert, einfach-blinde Versuchsanordnung mit cross-over; sequentielle Versuchsanordnung an jeweils 4 (1-4) Tagen mit Placebo und Substanz: Mepindolol 2.5 mg; Propranolol 40 mg; Metoprolol 100 mg und Acebutolol 200 mg oral als Einzeldosis; 12 Normalpersonen).

1) Kontrollwerte (Placebo)						
rest flow	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	gesamt	AOV
(calf; \bar{x} , s_x)	2.81 (0.32)	2.24 (0.25)	2.60 (0.25)	2.63 (0.20)	2.57 (0.13)	n. sig.
hyperemia (calf)	22.0 (1.49)	20.7 (1.11)	21.9 (1.65)	20.5 (1.47)	21.3 (0.70)	n. sig.
resistance	4.65 (0.34)	4.45 (0.26)	4.60 (0.42)	4.61 (0.31)	4.58 (0.16)	n. sig.
BPpm	96.9 (3.3)	89.3 (2.2)	94.0 (3.0)	90.0 (2.9)	92.6 (1.5)	n. sig.
fh	76.8 (3.5)	68.1 (3.0)	68.6 (3.2)	70.0 (2.8)	70.9 (1.6)	n. sig.
venous capacity	3.32 (0.16)	3.50 (0.23)	3.54 (0.25)	3.39 (0.2)	3.44 (0.1)	n. sig.
venous outflow	40.9 (3.3)	41.1 (3.9)	43.2 (3.7)	42.0 (3.2)	41.8 (1.7)	n. sig.
2) Akutwirkung der Beta-Rezeptorenblocker						
	MEPIN- DOLOL	PROPRA- NOLOL	METO- PROLOL	ACEBU- TOLOL	gesamt	AOV
rest flow ¹	2.96 (0.40)	1.92 (0.22)**	2.22 (0.16)	2.86 (0.28)	2.49 (0.15)	p = 0.05
hyperemia ²	21.5 (1.1)	22.1 (1.9)	22.1 (1.5)	24.2 (1.7)**	22.3 (0.8)	n. sig.
resistance ³	4.27 (0.25)**	4.19 (0.32)	4.27 (0.27)*	3.91 (0.31)***	4.16 (0.14)	n. sig.
BPpm ⁴	89.3 (2.91)**	85.5 (2.3)	90.3 (2.8)	89.9 (3.4)**	88.8 (1.4)	n. sig.
fh ⁵	66.0 (2.7)	63.6 (3.9)**	60.4 (2.7)**	66.5 (2.6)***	64.1 (1.5)	n. sig.
venous capacity ⁶	3.31 (0.28)	3.45 (0.30)	3.51 (0.23)	3.54 (0.25)	3.45 (0.13)	n. sig.
venous outflow ⁷	40.0 (3.6)	41.6 (4.3)	42.7 (3.8)	44.1 (4.2)	42.1 (1.9)	n. sig.

1 Ruhedurchblutung ml/100 ml Gewebe × min; 2 reaktive Hyperämie ml/100 ml Gewebe × min; 3 periphere Resistance units; 4 arterieller Mitteldruck mm Hg; 5 Herzfrequenz beats/min; 6 venöse Kapazität ml/100 ml Gewebe; 7 venöser Abstrom ml/100 ml Gewebe × min. Venenverschlusßplethysmographie.

Varianzanalyse über Veränderungen von Tag zu Tag (1-4) und über die verschiedenen Beta-Blockerwirkungen (AOV). t-Test für paarweise Versuchsanordnung (Placebo versus Substanz; s. Abb. 3-9) * 2 p = 0.10; ** 2 p = 0.05; *** 2 p = 0.01.

100 ml Gewebe × min (1.7). Die Varianzanalyse über die Tage 1-4 deckt keine signifikanten Unterschiede auf. Es kann hiermit eine gute Konstanz der Ausgangsbedingungen angenommen werden. Es bestehen jedoch nicht unbeträchtliche Schwankungen zwischen den errechneten Mittelwerten. Im Vergleich zwischen Minimalwert (= 100%) und dem Maximalwert aus den 4 Beobachtungstagen ergeben sich folgende Schwankungsbreiten: rest flow 25.4%; hyperemia 7.3%; resistance 3.6%; arterieller Mitteldruck 8.5%; Herzfrequenz 12.8%; venous capacity 8.5% und venous outflow 5.6%.

Folgen der medikamentösen Akut-Intervention

Nach der Varianzanalyse zeigen die gepoolten Daten (Messung 2 Std. nach Einnahme der jeweiligen Präparate; Reihenfolge randomisiert) lediglich

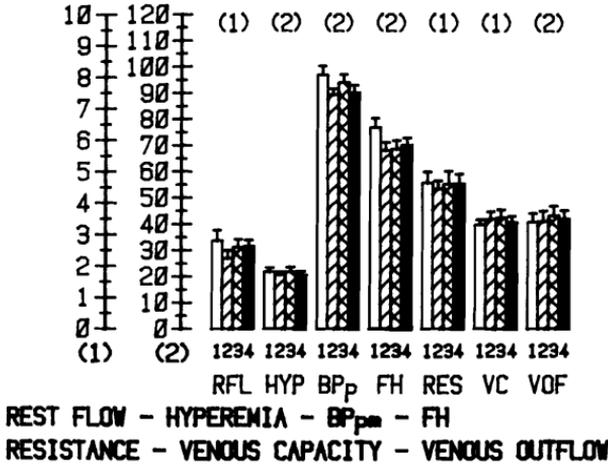


Abb. 1 Meßwerte der peripheren Hämodynamik - Veränderungen der Kontrolldaten von Tag zu Tag (1-4). Dimensionen s. Tab.: 1. 12 Normalpersonen (\bar{x} , s_x).

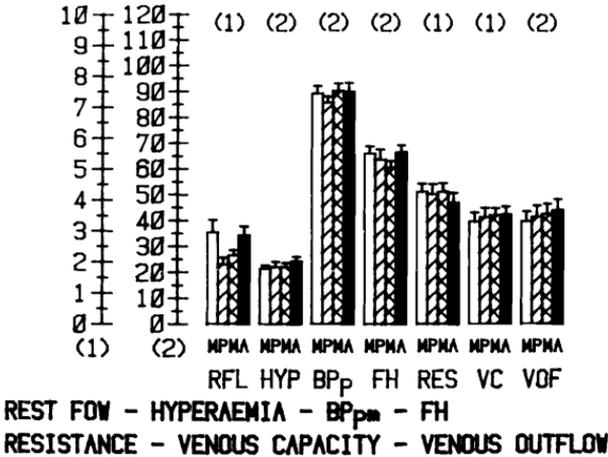


Abb. 2 Meßwerte der peripheren Hämodynamik - Veränderungen durch die akute Intervention mit Beta-Rezeptorenblocker: M = Mepindolol, P = Propranolol, M = Metoprolol, A = Acebutolol.

hinsichtlich der Ruhedurchblutung einen signifikanten Unterschied auf (Tab. 1, Abb. 2, 6; $p \leq 0.05$).

Die anderen Meßwerte, wie reaktive Hyperämie, Herzfrequenz, arterieller Mitteldruck, lokaler Gefäßwiderstand, venöse Kapazität und venöser Abstrom werden durch die verschiedenen Beta-Rezeptorenblocker nicht signifikant unterschiedlich verändert.

Im Vergleich der gemittelten Gesamtdaten zwischen Kontrolle und Intervention (Betablocker gesamt) bleiben die Werte der Ruhedurchblutung mit 2.49 ml/100 ml Gewebe \times min (0.15) und der reaktiven Hyperämie mit 22.3 ml/100 ml Gewebe \times min (0.80) unbeeinflusst, des weiteren die Meßwerte der venösen Kapazität und des venösen Abstromes. Erwartungsgemäß wird die Herzfrequenz im Mittel auf 64.1 beats/min. (1.5) gesenkt (-9.6%) und der arterielle Mitteldruck vermindert sich unbedeutend auf 88.8 mm Hg (1.4; -4.1%).

Im paarweisen Vergleich zwischen Kontrollwert und der jeweiligen medikamentösen Intervention ergeben sich folgende Gesichtspunkte (Tab. 1) (Abb. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9):

Mepindolol

Durch den Betablocker mit deutlicher ISA und fehlender Kardioselektivität werden die Meßwerte Ruhedurchblutung, reaktive Hyperämie, venöse Kapazität, venöser Abstrom und Herzfrequenz nicht verändert. Signifikante Abweichungen vom Kontrollwert betreffen die Abnahme des arteriellen Mitteldruckes (Control: 94.2 mm Hg im Mittel; MEPIN: 89.3 mm Hg; $2 p \leq 0.05$) und des lokalen Gefäßwiderstandes (Control: 4.62 units; MEPIN: 4.27 units; $2 p \leq 0.05$).

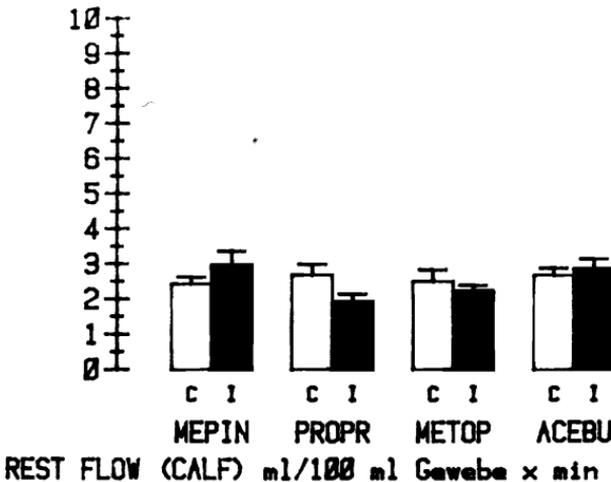


Abb. 3 Ruhedurchblutung unter dem Einfluß der Beta-Rezeptorenblocker Mepindolol, Propranolol, Metoprolol und Acebutolol. C = Kontrollwert (Placebo), I = Intervention.

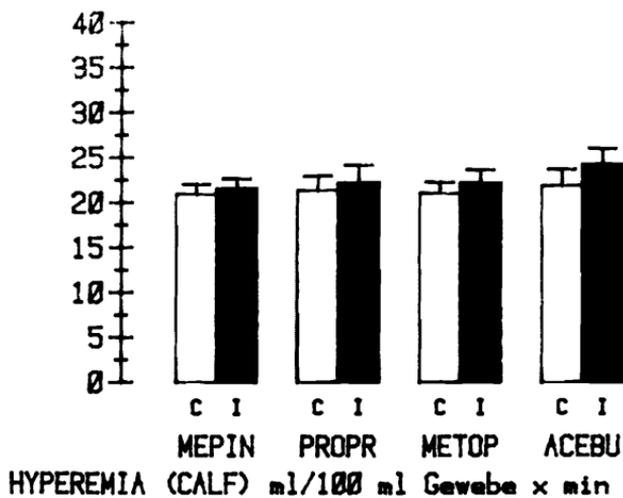


Abb. 4 Reaktive Hyperämie unter dem Einfluß der Beta-Rezeptorenblocker.

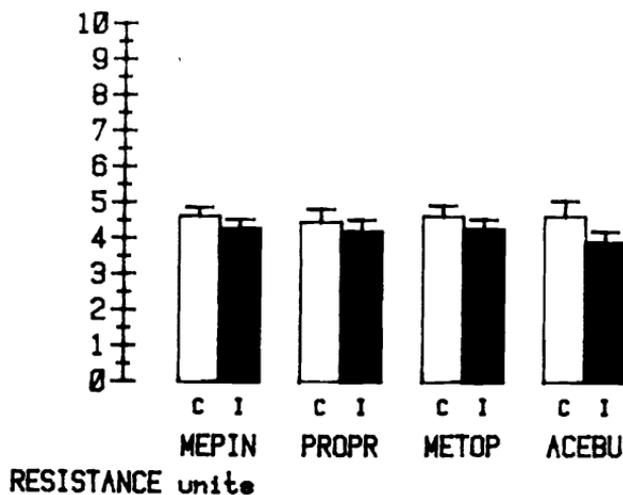


Abb. 5 Lokaler peripherer Widerstand unter dem Einfluß der Beta-Rezeptorenblocker.

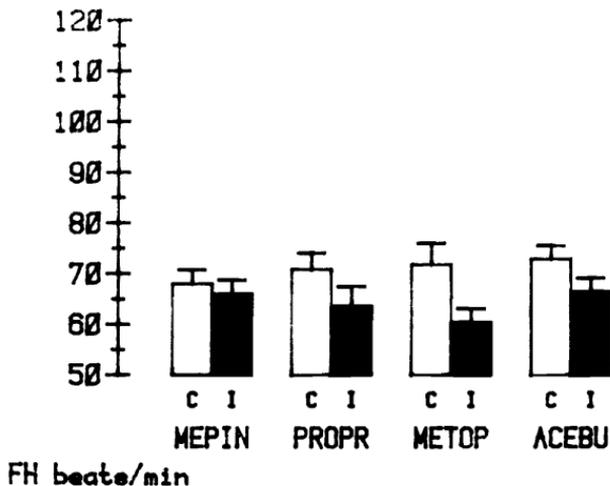


Abb. 6 Ruhe-Herzfrequenz unter dem Einfluß der Beta-Rezeptorenblocker.

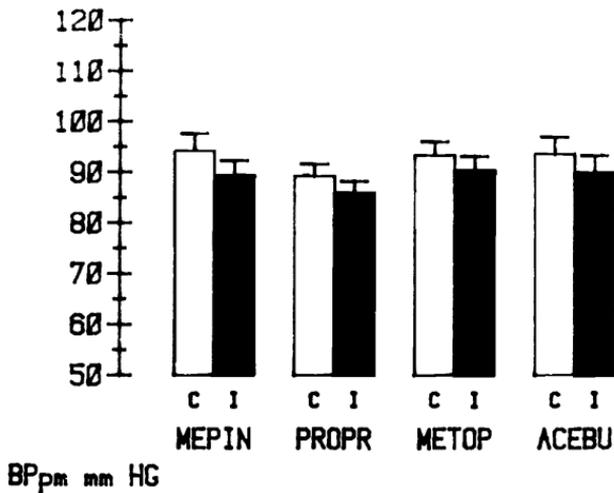


Abb. 7 Arterieller Mitteldruck unter dem Einfluß der Beta-Rezeptorenblocker.

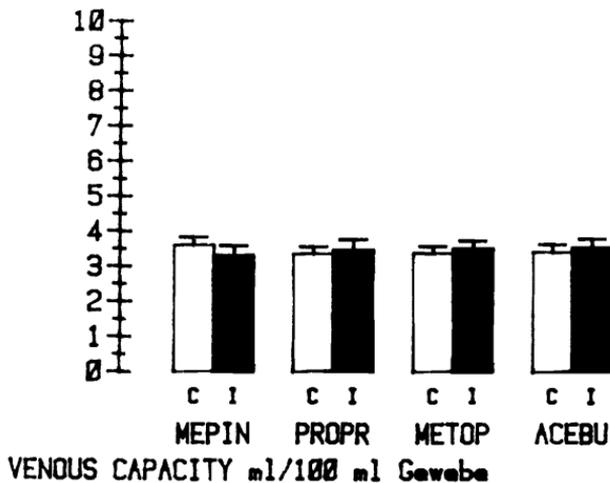


Abb. 8 Venöse Kapazität unter dem Einfluß der Beta-Rezeptorenblocker.

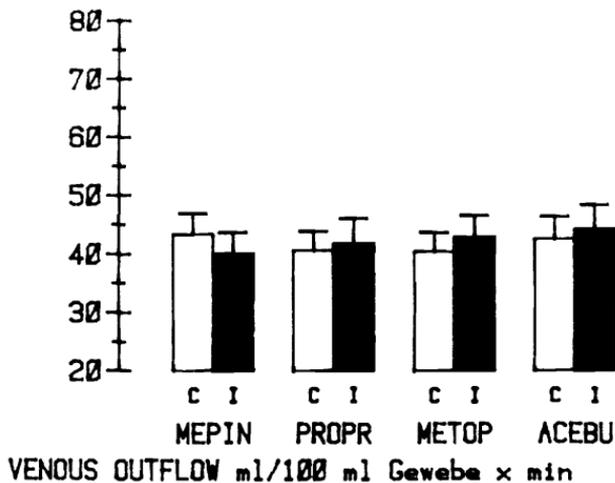


Abb. 9 Venöser Abstrom unter dem Einfluß der Beta-Rezeptorenblocker.

Propranolol

Durch den Betablocker mit fehlender Kardioselektivität und fehlender ISA werden die Parameter reaktive Hyperämie, lokaler Gefäßwiderstand, arterieller Mitteldruck, venöse Kapazität und venöser Abstrom im Akutversuch nicht beeinflusst. Signifikante Veränderungen errechnen sich hinsichtlich der Abnahme der Ruhedurchblutung (Kontrolle: 2.67 ml/100 ml Gewebe \times min (\bar{x}); PROPR: 1.92 ml/100 ml Gewebe \times min; 2 p \leq 0.05; -28.1%) und der Herzfrequenz (Kontrolle: 70.8 beats/min; PROPR: 63.6 beats/min; 2 p \leq 0.05; -10.2%).

Metoprolol

Durch diesen kardioselektiven Betablocker ohne ISA weisen die Ruhedurchblutung, die reaktive Hyperämie, der arterielle Mitteldruck, die venöse Kapazität und der venöse Abstrom keine signifikanten Abweichungen vom Kontrollwert auf.

Statistisch signifikante Veränderungen finden sich für den Abfall der Herzfrequenz (Kontrolle: 71.8 beats/min; METOP: 60.4 beats/min; 2 p \leq 0.05; -15.9%) und für die Veränderung des lokalen Gefäßwiderstandes (Control: 4.62 units; METOP: 4.27 units; 2 p \leq 0.10; -7.6%).

Acebutolol

Durch diesen kardioselektiven Betablocker mit geringer ISA weichen die Meßwerte für die venöse Kapazität und für den venösen Abstrom, sowie für die Ruhedurchblutung nicht vom Kontrollwert ab. Signifikante Abweichungen wurden errechnet für die reaktive Hyperämie (Kontrolle: 21.8 ml/100 ml Gewebe \times min; ACEBU: 24.2 ml/100 ml Gewebe \times min; 2 p \leq 0.05; +11.0%), für den lokalen Gefäßwiderstand (Kontrolle: 4.63 units; ACEBU: 3.91 units; 2 p \leq 0.01; -15.6%), für den arteriellen Mitteldruck (Kontrolle: 93.6 mm Hg; ACEBU: 83.9 mm Hg; 2 p \leq 0.05; -4.0%) und für die Herzfrequenz (Kontrolle: 72.9 beats/min; ACEBU: 66.5 beats/min; 2 p \leq 0.01; -8.8%).

Diskussion

In der Bewertung der erhobenen Untersuchungsdaten ist, abgesehen von der statistischen Signifikanz, die praktische Relevanz von festgestellten Meßwertsveränderungen zu beachten. Des weiteren spielt die Reproduzier-

barkeit der Befunde eine wichtige Rolle, wobei Messungen unter Ruhebedingungen durch zahlreiche Störgrößen, wie den psychomentalen Streß, beeinflusst werden. Somit ist die große Schwankungsbreite von 25.4% zwischen den Kontroll-Ruhedurchblutungswerten an den Untersuchungstagen 1–4 durchaus verständlich. Abgesehen von Herzfrequenzwerten (12.8%) liegen die übrigen Meßwerte, wie reaktive Hyperämie, arterieller Mitteldruck und venöse Kapazität hinsichtlich ihrer mittleren Variationsbreite zwischen 5.6 und 8.5%.

In der Bewertung des Akuteffektes der vier hinsichtlich der Eigenschaften Kardioselektivität und intrinsische Aktivität (ISA) unterschiedlichen Beta-Rezeptorenblocker auf die periphere Hämodynamik zeigte die Varianzanalyse lediglich einen Unterschied bezüglich der Beeinflussung der Ruhedurchblutung der unteren Extremität auf. Die Präparate mit intrinsischer Eigenwirkung, Mepindolol und Acebutolol (Abb. 3) weisen eine geringe und praktisch unbedeutende Zunahme der Ruhedurchblutung auf. Hingegen tritt unter den Betablockern ohne ISA eine Reduktion der Ruhedurchblutung auf, wobei der nicht-kardioselektive Betablocker Propranolol die deutlichste Abnahme der Ruhedurchblutung auslöst (–28.1%). Unter dem kardioselektiven Betablocker Metoprolol ist die Verminderung der Ruhedurchblutung ohne praktische Bedeutung (–11%). Die Meßwerte der reaktiven Hyperämie weisen nach Beta-Rezeptorenblockade im Mittel eine geringe Steigerung auf, die unter Acebutolol im Mittel 11.0% erreicht. Der mittlere arterielle Ruheblutdruck zeigt bei normalem Ausgangswert gleichgerichtet unter den eingesetzten Beta-Rezeptorenblockern eine gering fallende Tendenz. Die Abnahme der Herzfrequenz, als klassisches Zeichen der kompetitiven Hemmung der Beta-Rezeptoren ist lediglich nach dem Präparat mit kräftiger intrinsischer Eigenwirkung – Mepindolol – nahezu fehlend. Durch die Präparate Propranolol, Metoprolol und Acebutolol liegt der Abfall der Ruheherzfrequenz bei respektive 10.2, 15.9 und 8.8%. Die venöse Kapazität wird durch die verschiedenen Beta-Rezeptorenblocker nicht beeinflusst.

Nach klinischen Studien ist der Effekt verschiedenartiger Beta-Rezeptorenblocker (ISA, Kardioselektivität) in der Therapie z. B. der koronaren Herzkrankheit und der arteriellen Hypertonie völlig gleichwertig, wenn auch akute hämodynamische Untersuchungen in der Intensität gering verschiedene Auswirkungen auf den arteriellen Blutdruck, auf das Herzminutenvolumen, auf den peripheren Widerstand und auf den linksventrikulären Füllungsdruck, sowie auf die venösen Kapazitätsgefäße aufzeigen. [1, 7, 8, 11, 12, 13]

In der chronischen Anwendung von Beta-Rezeptorenblockern werden nur von einer kleinen Anzahl von Patienten (ca 5%) Symptome einer peripheren Minderdurchblutung, wie kalte Akren oder raynaudartige Symptome angegeben [4]. Eine allfällige Beeinträchtigung der Ruhedurchblutung ist durch das Überwiegen des Alpha-Tonus (Vasokonstriktion) in den Haut- und Muskelgefäßen zu erklären, da die Beta-Rezeptoren blockiert sind. Wie unsere Messungen der Ruhedurchblutung bei Normalpersonen zeigen, ist eine Abnahme der Ruhedurchblutung nur bei Präparaten ohne intrinsische Eigenaktivität zu erwarten. Bei unserer Versuchsanordnung zur Bestimmung der Durchblutungsreserve durch eine 3-minütige Ischämieprovokation wurde die reaktive Hyperämie nicht vermindert, vielmehr war sogar eine geringe Zunahme des hyperämischen Flow in der unteren Extremität zu messen. Rückschlüsse auf die Durchblutungsreserve unter rhythmischer Muskelarbeit sind jedoch nicht zulässig, da die Durchblutungsreserve unter körperlicher Arbeit von primären Determinanten der Perfusion abhängt: Perfusionsdruck und Volumenleistung des kardio-zirkulatorischen Systems. Um eventuelle Voraussagen treffen zu können, wäre somit der Ausgangszustand, d. h. die Höhe des arteriellen Blutdruckes, das Ausmaß der Volumenleistung (Hypozirkulation bei eingeschränkter Herzfunktion) vor Beginn der Betablockertherapie zu beachten, um individuelle Auswirkungen vorauszusehen. Es ist naheliegend, daß bei Patienten mit einer signifikanten Stenose der vorgeschalteten arteriellen Gefäße und mit den Symptomen der arteriellen Verschußkrankheit eine Verstärkung der Symptomatik auftritt, wenn der Perfusionsdruck (arterieller Blutdruck) und das zur Blutumverteilung zur Verfügung stehende Herzminutenvolumen gesenkt werden. Hierbei sind die Interessen abzuwägen, eine Limitierung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch claudicatielle Beschwerden in Kauf zu nehmen oder eine Verbesserung der myokardialen Funktion durch Verminderung der Nachlast und Herzfrequenz mit verlängerter Myokardperfusionszeit zu gewinnen.

Wenn wir die Auswirkungen verschiedenartiger Beta-Rezeptorenblocker auf die periphere Hämodynamik in den Mittelpunkt differentialtherapeutischer Überlegungen rücken, so würden wir Betablockern mit ausreichender ISA den Vorzug geben.

Literatur

- [1] *Bonelli J. (1979): Beta-Rezeptoren-Blockade. Springer, Vienna.*
- [2] *Clark J. Barbara (1976): Pharmacology of beta-adrenoceptor blocking agents. In: P. R. Sacena, R. P. Forsyth (eds). Beta-Adrenoceptor Blocking Agents. North-Holland Publishing Co., Amsterdam.*
- [3] *Johnson G., C. G. Regardh (1976): Clinical pharmacokinetics of beta-adrenoceptor blocking drugs. Clin. Pharmacokinet. 1: 233.*
- [4] *Lydtin H., G. Lohmöller (1977): Beta-Rezeptoren-Blocker. Aesopus, Lugano.*
- [5] *Mahler F. (1980): Apparative Untersuchungsmethoden der peripheren Durchblutung. Therapeutische Umschau 37: 885.*
- [6] *Meier J. (1977): Pindolol: a pharmacokinetic comparison with other beta-adrenoceptor blocking agents. Curr. Med. Res. Opin. 4: (Suppl. 5) 31.*
- [7] *Prichard B. N. C. (1974): Beta-adrenergic receptor blocking drugs in angina pectoris. Drugs 7: 55.*
- [8] *Rettig G. (1980): Was ist gesichert in der Therapie der Angina pectoris und der Hypertonie mit Betarezeptorenblockern? Internist 21: 711.*
- [9] *Shand D. G. (1974): Pharmacokinetic properties of the beta-adrenergic receptor blocking drugs. Drugs 7: 39.*
- [10] *Shepherd J. T. (1980): Regulation der peripheren Durchblutung beim Menschen. In: Folia angiologica supplementa. M. Comel, N. Klünken (eds). A. F. Koska, Berlin, Vol. 8.*
- [11] *Simpson F. O. (1974): Beta-adrenergic receptor blocking drugs in hypertension. Drugs 7: 85.*
- [12] *Thadani U., C. Davidson, B. Chir, et al. (1979): Comparison of the immediate effects of five beta-adrenoceptor-blocking drugs with different ancillary properties in angina pectoris. New England J. Med. 300: 750.*
- [13] *Tsukiyama H., K. Otsuka, K. Miyamoto et al. (1976): Hemodynamic effects of beta-adrenergic blockade with pindolol, oxprenolol, propranolol and bufetolol hydrochloride in essential hypertension. Jap. Cir. J. 40: 655.*
- [14] *Wörz E. (1980): Zur Methodik von Kreislaufuntersuchungen mittels Dehnungsmeßstreifen-Plethysmographie. Herz/Kreislauf 12: 330.*