

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
Abteilung für allgemeine innere Medizin und Nephrologie
(Leiter: Professor Dr. med. A. Distler)

Testung der thrombozytären
 α_2 - Adrenozeptor-Dichte, der thrombozytären
intrazellulären freien Kalzium -Konzentration, des
Plasma- Endothelins und β - Endorphins
hinsichtlich ihrer Eignung als Marker für die
genetische Disposition zur essentiellen Hypertonie

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Georg Glattki
aus Leverkusen

Berlin 1992

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
Abteilung für allgemeine innere Medizin und Nephrologie
(Leiter: Professor Dr. med. A. Distler)

**Testung der thrombozytären
 α_2 -Adrenozeptor-Dichte, der thrombozytären
intrazellulären freien Kalzium-Konzentration, des
Plasma-Endothelins und β -Endorphins
hinsichtlich ihrer Eignung als Marker für die
genetische Disposition zur essentiellen Hypertonie**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Georg Glattki
aus Leverkusen

Berlin 1992

Referent: PD Dr. med. E. Fritschka

Koreferent: Professor Dr. med. H. Paeprer

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 16. Dezember 1994

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	EINLEITUNG.....1
1.1	Adrenozeptoren.....1
1.1.1	Adrenozeptor-Veränderungen bei essentieller Hypertonie.....4
1.1.2	Adrenozeptoren und familiäre Bluthochdruckbelastung.....9
1.1.3	Kochsalzempfindlichkeit.....11
1.1.4	Transmembranäre Signalumsetzung bei Katecholaminen..13
1.1.5	Regulation der Adrenozeptoren.....17
1.2	Intrazelluläres freies Kalzium.....20
1.2.1	Bedeutung des Kalziums für die Zellaktivierung.....20
1.2.2	Intrazelluläres Kalzium und Bluthochdruck.....23
1.3	Der Thrombozyt als Modell für die Gefäßmuskelzelle..25
1.4	Endothelin.....27
1.5	Endogene Opiode und Blutdruckregulation.....30
1.6	Fragestellung.....36
2	PROBANDEN, STUDIENDESIGN UND METHODEN.....40
2.1	Probanden.....40
2.1.1	Definition der Familienanamnese.....41
2.1.2	Testung der Kochsalzempfindlichkeit.....41
2.2	Studiendurchführung.....43
2.2.1	Studie I.....43
2.2.2	Studie II.....44
2.2.3	Blutdruck- und Pulsmeßverfahren.....44
2.2.4	Blutentnahmen.....45
2.3	Laborchemische Methoden.....46
	Studie I.....46
2.3.1	Bestimmung der α_2 -adrenergen Rezeptorbindungsstellen an Thrombozytenmembranen....46
2.3.2	Bestimmung der Plasma-Katecholamine.....52
2.3.3	Bestimmung des intrazellulären freien Kalziums.....53
2.3.4	Bestimmung des Plasma-Renins.....56

2.3.5	Bestimmung des Plasma-Endothelins.....	57
	Studie II.....	57
2.3.6	Bestimmung des β -Endorphins.....	57
2.4	Berechnung und statistische Auswertung.....	59
3	ERGEBNISSE.....	61
	Studie I.....	72
3.1	α_2 -Adrenozeptoren.....	72
3.1.1	Gruppenvergleich.....	72
3.1.2	Orthostasetest.....	76
3.2	Intrazelluläres freies Kalzium.....	80
3.2.1	Gruppenvergleich.....	80
3.2.2	Orthostasetest.....	84
3.3	Endothelin, Renin, Katecholamine, Blutdruck, Pulsfrequenz.....	88
3.3.1	Gruppenvergleich.....	88
3.3.2	Orthostasetest.....	97
	Studie II.....	106
3.4	β -Endorphin - Gruppenvergleich.....	106
3.5	Korrelationsanalysen.....	111
4	DISKUSSION.....	115
	Studie I.....	115
4.1	Unterschiede im Gruppenvergleich.....	116
4.2	Bislang vorliegende Studien.....	119
4.3	Effekte der Orthostase.....	128
	Studie II.....	130
4.4	β -Endorphin - Gruppenvergleich.....	130
4.5	β -Endorphin und Disposition zur essentiellen Hypertonie.....	131

5	ZUSAMMENFASSUNG	133
5.1	Schlußfolgerung	138
6	LITERATURVERZEICHNIS	139
	DANKSAGUNGEN	168
	LEBENS LAUF	169

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb.1: Transmembranäre Signalumsetzung durch α - und β -Adrenozeptor-Subtypen	16
Abb.2: Hochaffine α_2 -Adrenozeptor-Dichte bei salzresistenten normotonen Probanden ohne familiäre Bluthochdruckbelastung und salzsensitiven normotonen Probanden mit familiärer Bluthochdruckbelastung in Ruhe sowie unter Orthostase.....	74
Abb.3: α_2 -Adrenozeptor-Dichte bei salzresistenten normotonen Probanden ohne familiäre Bluthochdruckbelastung und salzsensitiven normotonen Probanden mit familiärer Bluthochdruckbelastung in Ruhe sowie unter Orthostase.....	75
Abb.4: Hochaffine α_2 -Adrenozeptor-Dichte des gesamten Probandenkollektives in Ruhe sowie unter Orthostase.....	78
Abb.5: α_2 -Adrenozeptor-Dichte des gesamten Probandenkollektivs in Ruhe sowie unter Orthostase.....	79
Abb.6: Thrombozytäres intrazelluläres freies Kalzium bei salzresistenten normotonen Probanden ohne familiäre Bluthochdruckbelastung und salzsensitiven normotonen Probanden mit familiärer Bluthochdruckbelastung in Ruhe sowie unter Orthostase.....	82

Abb.7:	Thrombinstimuliertes (0,25 U/ml) thrombozytäres intrazelluläres freies Kalzium bei salzresistenten normotonen Probanden ohne familiäre Bluthochdruckbelastung und salzsensitiven normotonen Probanden mit familiärer Bluthochdruckbelastung in Ruhe sowie unter Orthostase.....	83
Abb.8:	Thrombozytäres intrazelluläres freies Kalzium des gesamten Probandenkollektives in Ruhe sowie unter Orthostase.....	86
Abb.9:	Thrombinstimuliertes (0,25U/ml) thrombozytäres intrazelluläres freies Kalzium des gesamten Probandenkollektivs in Ruhe und unter Orthostase....	87
Abb.10:	Plasma-Endothelin bei salzresistenten normotonen Probanden ohne familiäre Bluthochdruckbelastung und salzsensitiven normotonen Probanden mit familiärer Bluthochdruckbelastung in Ruhe sowie unter Orthostase.....	90
Abb.11:	Plasma-Renin bei salzresistenten normotonen Probanden ohne familiäre Bluthochdruckbelastung und salzsensitiven normotonen Probanden mit familiärer Bluthochdruckbelastung in Ruhe sowie unter Orthostase.....	91
Abb.12:	Plasma-Noradrenalin bei salzresistenten normotonen Probanden ohne familiäre Bluthochdruckbelastung und salzsensitiven normotonen Probanden mit familiärer Bluthochdruckbelastung in Ruhe sowie unter Orthostase.....	92

Abb.13:	Plasma-Adrenalin bei salzresistenten normotonen Probanden ohne familiäre Bluthochdruckbelastung und salzsensitiven normotonen Probanden mit familiärer Bluthochdruckbelastung in Ruhe sowie unter Orthostase.....	93
Abb.14:	Diastolischer Blutdruck bei salzresistenten normotonen Probanden ohne familiäre Bluthochdruckbelastung und salzsensitiven normotonen Probanden mit familiärer Bluthochdruckbelastung in Ruhe sowie unter Orthostase.....	94
Abb.15:	Mittlerer arterieller Blutdruck bei salzresistenten normotonen Probanden ohne familiäre Bluthochdruckbelastung und salzsensitiven normotonen Probanden mit familiärer Bluthochdruckbelastung in Ruhe sowie unter Orthostase.....	95
Abb.16:	Periphere Pulsfrequenz bei salzresistenten normotonen Probanden ohne familiäre Bluthochdruckbelastung und salzsensitiven normotonen Probanden mit familiärer Bluthochdruckbelastung in Ruhe sowie unter Orthostase.....	96
Abb.17:	Plasma-Endothelin-Konzentration des gesamten Probandenkollektives in Ruhe sowie unter Orthostase.....	99
Abb.18:	Plasma-Renin-Konzentration des gesamten Probandenkollektives in Ruhe sowie unter Orthostase.....	100
Abb.19:	Plasma-Noradrenalin-Konzentration des gesamten Probandenkollektives in Ruhe sowie unter Orthostase.....	101

Abb.20:	Plasma-Adrenalin-Konzentration des gesamten Probandenkollektives in Ruhe sowie unter Orthostase.....	102
Abb.21:	Diastolischer Blutdruck des gesamten Probandenkollektives in Ruhe sowie unter Orthostase.....	103
Abb.22:	Mittlerer arterieller Blutdruck des gesamten Probandenkollektives in Ruhe sowie unter Orthostase.....	104
Abb.23:	Periphere Pulsfrequenz des gesamten Probandenkollektives in Ruhe sowie unter Orthostase.....	105
Abb.24:	Plasma- β -Endorphin-Konzentration bei salzresistenten normotonen Probanden ohne familiäre Bluthochdruckbelastung und salzsensitiven normotonen Probanden mit familiärer Bluthochdruckbelastung während 90 min Liegens.....	108
Abb.25:	Plasma-Noradrenalin-Konzentration bei salzresistenten normotonen Probanden ohne familiäre Bluthochdruckbelastung und salzsensitiven normotonen Probanden mit familiärer Bluthochdruckbelastung während 90 min Liegens.....	109
Abb.26:	Plasma-Adrenalin-Konzentration bei salzresistenten normotonen Probanden ohne familiäre Bluthochdruckbelastung und salzsensitiven normotonen Probanden mit familiärer Bluthochdruckbelastung während 90 min Liegens.....	110
Abb.27:	Korrelationsanalyse (Spearman): Hochaffine α_2 -Adrenozeptor-Dichte unter normaler Kochsalzaufnahme nach 9 h Nachtruhe versus Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes von Hoch- zu Niedrig- Kochsalzaufnahme.....	111

- Abb.28: Korrelationsanalyse (Spearman): Hochaffine α_2 -Adrenozeptor-Dichte unter normaler Kochsalzaufnahme nach 3 h Orthostase versus Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes von Hoch- zu Niedrig- Kochsalzaufnahme.....112
- Abb.29: Korrelationsanalyse (Spearman): Gesamte α_2 -Adrenozeptor-Dichte unter normaler Kochsalzaufnahme nach 9 h Nachtruhe versus Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes von Hoch- zu Niedrig- Kochsalzaufnahme.....113
- Abb.30: Korrelationsanalyse (Spearman): Gesamte α_2 -Adrenozeptor-Dichte unter normaler Kochsalzaufnahme nach 3 h Orthostase versus Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes von Hoch- zu Niedrig- Kochsalzaufnahme.....114

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab.1:	Ansatzschema für die radioimmunologische Bestimmung von Plasma- β -Endorphin..... 58
Tab.2:	Physiologische Parameter der Probanden bei der Bestimmung der α_2 -Adrenozeptor-Dichte bei normotonen salzsensitiven Probanden mit familiärer Bluthochdruckbelastung und normotonen salzresistenten Probanden ohne familiäre Bluthochdruckbelastung..... 72
Tab.3:	α_2 -Adrenozeptor-Dichte bei normotonen salzsensitiven Probanden mit und normotonen salzresistenten Probanden ohne familiäre Bluthochdruckbelastung..... 73
Tab.4:	Physiologische Parameter des gesamten Probandenkollektivs bei der α_2 -Adrenozeptor Bestimmung im Orthostasetest..... 76
Tab.5:	α_2 -Adrenozeptor-Bindungsstellen im Orthostasetest des gesamten Probandenkollektivs.... 77
Tab.6:	Physiologische Parameter der Probanden bei der Bestimmung des intrazellulären freien Kalziums bei normotonen salzsensitiven Probanden mit familiärer Bluthochdruckbelastung und normotonen salzresistenten Probanden ohne familiäre Bluthochdruckbelastung..... 80
Tab.7:	Intrazelluläres freies Kalzium bei normotonen salzsensitiven Probanden mit und normotonen salzresistenten Probanden ohne familiäre Bluthochdruckbelastung..... 81

Tab.8:	Physiologische Parameter des gesamten Probandenkollektivs bei der Bestimmung des intrazellulären freien Kalziums im Orthostasetest.....	84
Tab.9:	Intrazelluläres freies Kalzium im Orthostasetest des gesamten Probandenkollektivs.....	85
Tab.10:	Physiologische Parameter der Probanden bei der Bestimmung des Plasma-Endothelins, -Renins und der Plasma-Katecholamine bei normotonen salzsensitiven Probanden mit und normotonen salzresistenten Probanden ohne familiäre Bluthochdruckbelastung.....	88
Tab.11:	Endothelin, Renin und Katecholamine bei normotonen salzsensitiven Probanden mit und normotonen salzresistenten Probanden ohne familiäre Bluthochdruckbelastung.....	89
Tab.12:	Physiologische Parameter des gesamten Probandenkollektivs bei der Bestimmung der Plasma-Endothelin- und der Plasma-Renin-Konzentration im Orthostasetest.....	97
Tab.13:	Plasma-Endothelin, -Renin und -Katecholamine im Orthostasetest des gesamten Probandenkollektivs....	98
Tab.14:	Physiologische Parameter der Probanden bei der Bestimmung des β -Endorphins bei normotonen salzsensitiven Probanden mit familiärer Bluthochdruckbelastung und normotonen salzresistenten Probanden ohne familiäre Bluthochdruckbelastung.....	106

Tab.15:	Plasma- β -Endorphin und -Katecholamine bei normotonen salzsensitiven Probanden mit familiärer Bluthochdruckbelastung und normotonen salzresistenten Probanden ohne familiäre Bluthochdruckbelastung.....	107
Tab.16:	Synopsis der vorliegenden Studien zur thrombozytären α_2 -Adrenozeptor-Dichte bei normotonen Probanden mit und ohne familiäre Bluthochdruckbelastung.....	120

Danksagungen:

Herrn PD Dr. med. E. Fritschka für die freundliche Überlassung des Themas und die geduldige Betreuung meiner Arbeit.

Dem Team der Abteilung für allgemeine innere Medizin und Nephrologie an der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin.

Herrn P. Lima für die labortechnische Einarbeitung bei den Radioligand-Bindungsstudien und ihre Durchführung.

Frau Dr. K. Kraft (Universitäts-Poliklinik Bonn) für die Bestimmung des β -Endorphins und die Beratung bei der Auswertung.

Meiner Schwester Bernadette Glattki und Frau G. Klinger für die Durchsicht des Manuskripts.

Herrn H.Boersma für die kritischen Anmerkungen zu dieser Arbeit.

Herrn Dr.H.Stöwe für die Beratung bei der Anwendung der Computer-Programme.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Glattki
Vorname: Georg
Geburtsdatum: 25. Februar 1964
Geburtsort: Leverkusen
Eltern: Vater: Günter Glattki
Mutter: Edith Glattki, geb. Nikisch
Anschrift: Eschenstr. 3, W 1000 Berlin 41

Schulische Ausbildung

1970 - 1974 Gemeinschaftsgrundschule Leverkusen Elbestraße
1974 - 1976 Integrierte Gesamtschule Leverkusen
1976 - 1983 Integrierte Gesamtschule Bergisch Gladbach
Juni 1983 Hochschulreife an der Gymnasialen Oberstufe der
Integrierten Gesamtschule Bergisch Gladbach

Zivildienst 1983 - 1984 Städtisches Krankenhaus Leverkusen

Studium

Okt. 1984 Beginn des Studiums der Medizin an der Universität zu Köln
Aug. 1986 Ärztliche Vorprüfung, Köln
Aug. 1987 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Köln
Okt. 1987 Beginn des Zweiten Klinischen Studienabschnittes an der Freien Universität Berlin
Apr. 1990 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Berlin
Okt. 1991 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Berlin
Nov. 1991 Beginn des Promotionsstudiums

Famulaturen

Feb. 1987 – März 1987	Allgemein – Chirurgie, Prof. Dr. H. Rohde, Krankenhaus der Augustinerinnen, Köln
März 1987 – Apr. 1987	Allgemeinmedizin, Erika Weibezahn, Arztpraxis, Bergisch Gladbach
Aug. 1987 – Okt. 1987	Allgemeinmedizin, Erika Weibezahn, Arztpraxis, Bergisch Gladbach
März 1989 – Apr. 1989	Innere Medizin, Prof. Dr. R. Gotzen, Abt. für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie, Universitätsklinikum Steglitz Freie Universität Berlin

Praktisches Jahr

Apr. 1990 – Aug. 1990	Allgemein – Chirurgie, Prof. Dr. F. Kleber, Universitätsklinikum Prof. Edgard Santos Bundesuniversität Bahia, Salvador-BRASILIEN
Aug. 1990 – Sep. 1990	Innere Medizin, Prof. Dr. H. Berndt, Abt. für Nephrologie, Bereich Medizin (Charité) der Humboldt-Universität zu Berlin
Sep. 1990 – Nov. 1990	Innere Medizin, Prof. Dr. M. L'age, Abt. für Gastroenterologie Auguste-Viktoria-Krankenhaus, Freie Universität Berlin
Dez. 1990 – März 1991	Neurologie, Prof. Dr. W. Poewe, Abt. für Epileptologie, Universitätsklinikum Rudolf Virchow Standort Charlottenburg, Freie Universität Berlin