

## 2 Ergebnisse und Schlussfolgerungen

### 2.1 Genetischer Einfluss auf den spontanen Baroreflex

#### 2.1.1 Baroreflexsensitivität bei Zwillingen

Daten von Patienten mit Baroreflexversagen zeigen, wie ausgeprägt die dadurch verursachten Blutdruckschwankungen sein können. [4] Eine verminderte Baroreflexfunktion ist ein unabhängiger Risikofaktor bei Patienten mit diabetischer autonomer Neuropathie [14] und bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt [13]. Die Baroreflex-Kontrolle der Herzfrequenz nimmt im Alter deutlich ab [39] und verliert an diagnostischer Aussagekraft zum Beispiel bei älteren Patienten mit Diabetes mellitus. [40] Die klinische Bedeutung einer verminderten Baroreflexsensitivität in der Normalpopulation ist nicht sicher [41] und Daten zum genetischen Einfluss auf die spontane Baroreflexfunktion fehlen. Wir haben deshalb an monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren die spontane Baroreflexsensitivität mit der Sequenzmethode und auf der Grundlage der Transferfunktion zwischen systolischem Blutdruck und Herzperiodendauer untersucht (Abb. 4).

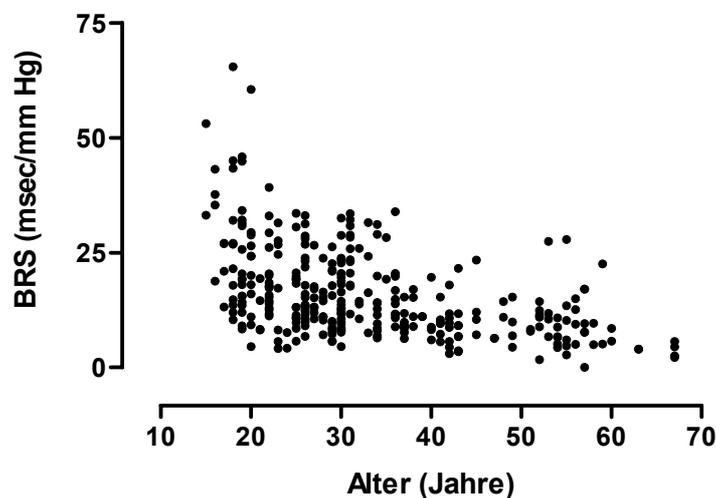


Abbildung 4: Spontane Baroreflexsensitivität (BRS) in Abhängigkeit vom Alter. Individuelle Daten von 149 Zwillingspaaren.

Auch nach Berücksichtigung des Blutdruckwertes in Ruhe und der Körperzusammensetzung lagen die Korrelationskoeffizienten bei den monozygoten

Zwillingspaaren mit 0.43 deutlich über denen der dizygoten Paare ( $r=0.13$ ). Damit konnte erstmalig die Größenordnung des genetischen Einflusses auf die spontane Baroreflexsensitivität geschätzt werden. Die spontane Baroreflexsensitivität ist somit ein wichtiger Phänotyp bei genetischen Studien zur Kreislaufregulation.

Originalarbeit zu 2.1.1 (I): Tank J, Jordan J, Diedrich A, Stoffels M, Franke G, Faulhaber HD, Luft FC, Busjahn A. Genetic influences on baroreflex function in normal twins. Hypertension 2001;37:907-910.

### 2.1.2 Baroreflexregulation der Herzfrequenz und des sympathischen vasomotorischen Tonus bei Frauen und Männern

Faktoren die den Baroreflex beeinflussen sind für die Entstehung und den Verlauf von Erkrankungen des Herzkreislaufsystems von entscheidender Bedeutung. [42] Ein wesentlicher genetischer Einflussfaktor auf den Baroreflex ist das Geschlecht. So ist bei Frauen eine höhere Ruheherzfrequenz und eine geringere Pufferfunktion des Baroreflexes im Vergleich zu Männern beschrieben. [43, 44] Im Gegensatz dazu ist die sympathische Nervenaktivität in Ruhe bei Frauen jünger als 30 Jahre niedriger als bei Männern. [45, 46] Weiterhin ist der Herzfrequenzanstieg im Stehen bei Frauen stärker als bei Männern, die sympathisch vermittelte Vasokonstriktion jedoch geringer. [47] Wir testeten deshalb die Hypothese, dass die Baroreflexregulation der Herzfrequenz und des sympathischen vasomotorischen Tonus durch das Geschlecht beeinflusst werden. Ein Vergleich der parasympathischen und sympathischen Baroreflexkurven zwischen den Geschlechtern (17 Männer, 15 Frauen) ergab identische Baroreflexsensitivitäten. Allerdings ist die sympathische Baroreflexkurve bei Frauen zu niedrigeren Blutdruckwerten verschoben. (Abb.5)

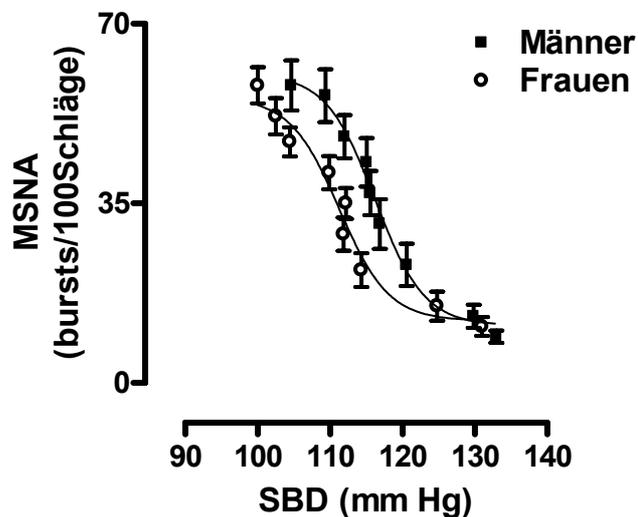


Abbildung 5: Sympathische Baroreflexkurven während Phenylephrin und Nitroprussid Infusion bei Männern und Frauen.

Damit ergibt sich für gleiche Blutdruckwerte eine geringere sympathische

Nervenaktivität bei Frauen im Vergleich zu Männern. Diese Zusammenhänge lassen sich zumindest für die sympathische Ruheaktivität bei postmenopausalen Frauen nicht mehr nachweisen. [45] Die Ergebnisse stützen die Hypothese, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Baroreflexregulation insbesondere des sympathischen vasomotorischen Tonus gibt.

Originalarbeit zu 2.1.2 (II): Tank J, Diedrich A, Szczech E, Luft FC, Jordan J. Baroreflex regulation of heart rate and sympathetic vasomotor tone in women and men. Hypertension 2005;45:1159-1164.

### 2.1.3 Einfluss von Polymorphismen im Gen der $\beta$ -1 Untereinheit des kalziumabhängigen Kaliumkanals auf die Baroreflexfunktion

Mit dem Nachweis der starken genetischen Beeinflussung der spontanen Baroreflexfunktion im Ergebnis der Zwillingsstudie stellt sich die Frage nach potentiellen Kandidatengenen. Ionenkanäle sind in allen Abschnitten des Baroreflexbogens zu finden, angefangen an den Barorezeptoren bis zur glatten, arteriellen Gefäßmuskelzelle. Mäuse mit fehlender  $\beta$ 1- Untereinheit des kalziumsensitiven Kaliumkanals sind hypertensiv. Die Baroreflexantwort ist zu höheren Blutdruckwerten versetzt (Resetting). [48] Wir haben deshalb gezielt nach Einzelnukleotidpolymorphismen (SNP=single nucleotid polymorphism) im Gen der  $\beta$ 1- Untereinheit (KCNMB1) gesucht und die mögliche Auswirkung auf die Herzfrequenzvariabilität und die spontane Baroreflexsensitivität bei Zwillingen geprüft. Insgesamt wurden 6 SNP's identifiziert und untersucht. Eine signifikante Assoziation zwischen den SNP's und Parametern der Herzfrequenzvariabilität und der Baroreflexsensitivität konnte für die SNP's im Intron 3 und im Exon 4 nachgewiesen werden. (Abb. 6)

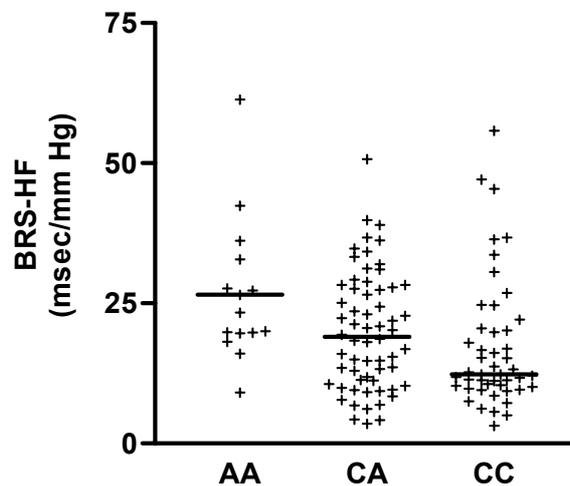


Abbildung 6: Die Baroreflexsensitivität (BRS) für die verschiedenen Homozygoten im Exon 4b (AA,CA,CC). BRS-HF = berechnet mittels Kross-Spektralanalyse als Mittelwert der Transferfunktion zwischen systolischem Blutdruck und Herzperiodendauer im Hochfrequenzband (HF, 0.15-0.4 Hz). BRS-HF war signifikant höher für AA im Vergleich zu CA oder CC ( $p < 0.05$ ).

Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung des kalziumsensitiven Kaliumkanals für die Baroreflexfunktion und ermutigen zur Untersuchung weiterer Kandidatengene. Weiterhin lässt sich vermuten, dass Kombinationen aus Polymorphismen in unterschiedlichen Kandidatengenen mit ungünstigem Einfluss auf die Baroreflexfunktion bei der Pathogenese der essentiellen arteriellen Hypertonie eine Rolle spielen.

Originalarbeit zu 2.1.3 (III): Gollasch M, Tank J, Luft FC, Jordan J, Maass P, Krasko C, Sharma AM, Busjahn A, Bähring S. The BK channel  $\beta 1$  subunit gene is important to blood pressure and baroreflex regulation in man. *J Hypertension* 2002; 20:927-933.