

Seite 1

Aus der Klinik für Nephrologie und Endokrinologie (CC10)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Kardiovaskuläre Effekte eines aeroben Ausdauertrainings
der oberen Extremität**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Viola Groß

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. T. Westhoff
 2. Prof. Dr. med. B. Sanner
 3. Priv.-Doz. Dr. med. H. Appel

Datum der Promotion: 05.06.2011

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Definition Hypertonie	7
1.2	Genese der arteriellen Hypertonie	8
1.3	Prävalenz von arterieller Hypertonie in Deutschland und weltweit	10
1.4	Folgeerkrankungen der arteriellen Hypertonie	12
1.5	Arterielle Steifigkeit und Endothelfunktion als kardiovaskuläre Risiko-Marker	12
1.5.1	Einteilung der Arterien	
1.5.2	Anatomischer Aufbau von Arterien	
1.5.3	Arterielle Steifigkeit	
1.5.4	Anteil des Endothels an der Blutdruckregulation	
1.6	Therapie der arteriellen Hypertonie	15
1.6.1	Pharmakologische Therapie	
1.6.2	Nicht-pharmakologische Therapie	
1.7	Nicht-pharmakologische Therapieform: Sport	
1.7.1	Effekt von Sport	16
1.7.2	Empfohlene Form und Intensität des Trainings	
1.8	Mechanismen der Blutdrucksenkung durch Sport	18
1.8.1	Veränderte Aktivität des autonomen Nervensystems	
1.8.2	Verbesserte Endothelfunktion	
1.9	Gründe für eingeschränkte Gehfähigkeit	19
1.10	Fragestellung	20
2	Methoden	21
2.1	Studienpopulation und -design	21
2.2	Studienprotokoll	22
2.3.1	Fahrrad-Spiroergometrie	
2.3.2	Arm Fahrrad-Spiroergometrie	
2.4	Bestimmung von Parametern arterieller Steifigkeit	24

2.5	Messung der endothelabhängigen Vasodilatation	26
2.6	Statistik und Fallzahlkalkulation	27
3	Ergebnisse	28
3.1	Leistungsfähigkeit während der Ergometrien	28
3.1.1	Obere Extremität	
3.1.2	Untere Extremität	
3.2	Blutdruck	31
3.3	Endothelabhängige Vasodilatation (FMD)	33
3.4	Arterielle Steifigkeit	35
3.4.1	Augmentations-Index (AI)	
3.4.2	Elastizität der großen und kleinen Gefäße (C ₁ , C ₂)	
4	Diskussion	39
5	Zusammenfassung	46
6	Literaturverzeichnis	47
	Lebenslauf	56
	Publikationsliste	57
	Selbständigkeitserklärung	58
	Danksagung	59

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1	Definition der arteriellen Hypertonie nach WHO und Deutscher Hypertonieliga	8
Tabelle 2	Prävalenz der arteriellen Hypertonie in ausgewählten Ländern	11
Tabelle 3	Gebräuchliche Wirkstoffkombinationen bei Hypertonus	15
Tabelle 4	Relevante Parameter der Trainings- und Kontrollgruppe	22
Tabelle 5	Ergebnisse des Armfahrrad-Belastungstest mit statistischer Auswertung	29
Tabelle 6	Ergebnisse der Blutdruckmessung in der Trainingsgruppe mit statistischer Auswertung	31
Tabelle 7	Ergebnisse der Blutdruckmessung in der Kontrollgruppe mit statistischer Auswertung	32
Tabelle 8	Ergebnisse der endothelabhängigen Vasodilatation (FMD)) mit statistischer Auswertung	33
Tabelle 9	Augmentations-Index und Augmentations-Index ₇₅ in Trainings- und Kontrollgruppe mit statistischer Auswertung	35
Tabelle 10	Steifigkeit von großen und kleinen Arterien der Trainingsgruppe mit statistischer Auswertung	36
Tabelle 11	Steifigkeit von großen und kleinen Arterien der Kontrollgruppe mit statistischer Auswertung	37
Abbildung 1	Darstellung einer Pulskurve	14
Abbildung 2	Darstellung des MOTMed viva 1	23
Abbildung 3a	Veränderung der Maximalbelastung für die obere Extremität in Watt bei Eingangs- und Ausgangsuntersuchung in der Trainingsgruppe	28
Abbildung 3b	Veränderung der Maximalbelastung für die obere Extremität in Watt bei Eingangs- und Ausgangsuntersuchung in der Kontrollgruppe	29
Abbildung 4	Anstieg von Herzfrequenz und Laktatkonzentration bei Trainings- und Kontrollgruppe im Verlauf der Ergometrie der	

	unteren Extremität	30
Abbildung 5	Darstellung der systolischen und diastolischen Blutdruck- Veränderung in Trainings- und Kontrollgruppe	32
Abbildung 6	Veränderungen der FMD einzelner Patienten in Kontroll- (A) und Trainingsgruppe (B) während Eingangs- und Abschlussuntersuchung in %	34
Abbildung 7	Veränderung der Compliance kleiner Arterien bei Eingangs- und Abschlussuntersuchung in der Kontrollgruppe	37
Abbildung 8	Veränderung der Compliance kleiner Arterien bei Eingangs- und Abschlussuntersuchung in der Trainingsgruppe	38

1 Einleitung

1.1 Definition Hypertonie

Im Jahr 2002 wurde in einem Bericht der WHO die Hypertonie mit ihren Folgekrankheiten als primäre Mortalitätsursache weltweit identifiziert [1]. Dies liegt zum einen an der hohen Prävalenz dieser Erkrankung [2, 3] und zum anderen an den oft lebensbedrohlichen Langzeitfolgen eines unbehandelten Hypertonus [4].

Um die Schwere der Erkrankung und ihre Behandlungsbedürftigkeit einschätzen zu können, bedarf es einer internationalen Definition.

Eine solche Definition liefert seit mehreren Jahrzehnten die Weltgesundheitsorganisation WHO in Zusammenarbeit mit der International Society of Hypertension (ISH). In deren jeweils im Abstand weniger Jahre veröffentlichten Richtlinien kann man erkennen, wie sehr diese Definition im Verlauf der letzten Jahrzehnte einem Wandel unterworfen war. Wurde beispielsweise ein systolischer Blutdruck von 140 – 180 mmHg im Jahr 1993 noch als milde Hypertonie bezeichnet [5], wurden 2003 systolische Werte von 160 - 179 mmHg bereits als Hypertonie zweiten Grades bewertet [6].

Seit 2003 werden von der europäischen Gesellschaft für Hypertonie (European Society of Hypertension [ESH]) und der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology [ESC]) ebenfalls eine Definition des Hypertonus und Richtlinien zur Behandlung dieser Erkrankung veröffentlicht [7]. Während sich die europäischen Behandlungsrichtlinien auf Grund der im Vergleich zu weiten Teilen der Welt besseren Gesundheitssysteme zum Teil von denen der WHO unterscheiden, wird der hohe Blutdruck international gleich definiert. Tabelle 1 gibt Aufschluss über die derzeit gebräuchliche Einteilung von systolischen und diastolischen Blutdruckwerten.

Tabelle 1: Definition der arteriellen Hypertonie nach WHO und Deutscher Hypertonieliga [7, 8]

	systolisch		diastolisch
optimal	< 120	und	< 80
normal	120 - 129	und/oder	80 - 84
hochnormal	130 - 139	und/oder	85 - 89
Hypertonie Grad 1	140 - 159	und/oder	90 - 99
Hypertonie Grad 2	160 - 179	und/oder	100 - 109
Hypertonie Grad 3	≥ 180	und/oder	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	und	< 90

Andere Organisationen, wie z .B. das Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure aus den USA, erachten sogar eine noch strengere Einteilung für nötig, bei der nur Blutdruckwerte unter 120 bzw. 80 mmHg als normal bezeichnet werden [9].

Obwohl es aus praktischen Gründen sinnvoll erscheint, eine solche Kategorisierung für Bluthochdruck vorzunehmen, muss bedacht werden, dass ein erhöhter Blutdruck für sich genommen noch keine Krankheit darstellt. Stattdessen wird das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung wie Herzinfarkt oder Schlaganfall von einer Reihe von Faktoren mitbestimmt. Infolgedessen kann ein Patient bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren unter Umständen selbst bei normotensiven Blutdruckwerten von einer weiteren Blutdrucksenkung profitieren [10].

1.2 Genese der arteriellen Hypertonie

Bei über 90 % der von Bluthochdruck betroffenen Patienten lässt sich keine organische Ursache für die erhöhten Parameter identifizieren. Man spricht hier von essentieller oder primärer Hypertonie.

Eine begünstigende Rolle für die Entstehung des Bluthochdrucks spielt eine Reihe von Faktoren:

Übergewicht, das heißt ein Body mass index (BMI) von über 25, korreliert stark mit der Ausbildung eines Hypertonus [11]. Tierexperimentell ließ sich nachweisen, dass es bei Adipösen zu einer Blutdrucksteigerung infolge erhöhter ANP-Produktion von Adipozyten, Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, Insulin-Resistenz und erhöhtem Sympathikotonus kommt [12]. Bei einem BMI von über 30 liegt das Bluthochdruckrisiko fünfmal höher als bei einem BMI von weniger als 20 [13]. 1983 zeigte die Framingham-Studie, dass Übergewichtige im Vergleich zu Normalgewichtigen doppelt so häufig Hypertoniker sind [14]. Auf Grund der steigenden Prävalenz weltweit – in den USA sind bereits etwa 66 % der erwachsenen Bevölkerung übergewichtig [15] – ist erhöhtes Körpergewicht ein Hauptrisikofaktor für die Ausbildung eines Bluthochdrucks [9, 16].

Ein hoher **Salzkonsum** ist ebenfalls assoziiert mit Hypertonus. Viele Studien zeigten, dass Bevölkerungen mit salzarmer Nahrung eine kleinere Rate an Hypertonikern aufwiesen und dass der Blutdruck bei Verringerung der Salzzufuhr bei den meisten Patienten sank [17-22, 25].

Ein weiterer Faktor ist ein erhöhter **Alkoholkonsum**. Keil et al. zeigten 1993, dass sich ab einer täglichen Einnahme von mehr als 30 g Alkohol der Blutdruck signifikant erhöhte. Pro weitere 10 g Alkohol steigerte sich der systolische Wert um 2 mmHg; der diastolische Wert um 1 mmHg [23]. Eine japanische Studie wies einen signifikant höheren Blutdruck bei Männern nach, deren Alkoholkonsum 200 g pro Woche überschritt [24]. Andere Studien wie INTERSALT kamen zu gleichartigen Ergebnissen [25].

Inwieweit **Rauchen** eine Rolle bei der Entwicklung von Bluthochdruck spielt, ist noch nicht ausreichend erforscht. Nikotin führt zu einer akuten Blutdruckerhöhung [26], aber in einigen Studien wiesen die Raucher gleichhohe oder sogar niedrigere Blutdruckwerte als Nichtraucher auf [27, 28]. Neueren Erkenntnissen zufolge führt Rauchen am ehesten nur zu einer geringen Zunahme des Blutdrucks [29, 30].

Die Art und Weise eines Individuums auf **psychischen Stress** zu reagieren, kann ebenfalls einen Bluthochdruck begünstigen. Flaa et al. zeigten 2008, dass die während eines Rechentests gemessenen Serumkonzentrationen an Katecholaminen eine signifikante Voraussage über die Entwicklung des Blutdrucks erlauben: Je höher die initialen Adrenalin- und Noradrenalin-Werte, desto wahrscheinlicher kommt es zur

Ausbildung eines Hypertonus [31]. Andere Studien legen ebenfalls nahe, dass Menschen, die mit stark erhöhter sympathischer Nervenaktivität auf Stress reagieren, eher einen Bluthochdruck entwickeln [32-35].

Mit steigendem **Alter** nimmt die Prävalenz von Bluthochdruck auf Grund anatomischer Veränderungen in allen Bevölkerungen zu. So waren beispielsweise bereits die Hälfte aller 60 – 69-jährigen und etwa drei Viertel der über 70-jährigen US-Amerikaner Anfang der neunziger Jahre Hypertoniker [36, 9].

Multiple **genetische Faktoren** scheinen bei der Entwicklung von Bluthochdruck besonders wichtig zu sein [37, 38]. Sie sollen einen Einfluss von 35 bis 64 Prozent auf die Höhe des Blutdrucks haben, wie in Zwillingsstudien gezeigt wurde [48]. Bei einigen seltenen Hypo- oder Hypertonie-Syndromen wurden Mutationen in Genen für die Natrium-Homöostase nachgewiesen [39]. Trotz intensiver Forschung konnten jedoch, von diesen sehr seltenen Hypertonieformen (z.B. M. Little) abgesehen, keine isolierten Gene identifiziert werden, die eine Hypertonie hervorrufen können. Somit handelt es sich um eine multifaktorielle, polygenetische Erkrankung [39, 40].

Abgrenzbar vom primären Hypertonus sind sekundäre Hypertonien (< 10 % aller Hypertonien). Hier wird der Bluthochdruck durch eine bestimmte organische Erkrankung verursacht. Ätiologisch kommen hierfür renale Erkrankungen wie Nierenarterienstenosen, Nierentumoren oder renale parenchymatöse Krankheiten, endokrine Erkrankungen – beispielsweise beim primären Hyperaldosteronismus, Cushing-Syndrom oder Phäochromozytom – oder eine Aortenisthmusstenose in Frage [9]. Auch temporäre Bluthochdrücke, induziert durch Schwangerschaft, Pharmaka, Drogen, ZNS-Infektionen oder Vergiftungen, zählen zu den sekundären Hypertonien [9].

1.3 Prävalenz von Hypertonus in Deutschland und weltweit

Weltweit sind über eine Milliarde Menschen an einer arteriellen Hypertonie erkrankt. Der Bluthochdruck ist damit die häufigste internistische Erkrankung. Die Häufigkeit von Bluthochdruck in Deutschland wurde in mehreren großen Studien der letzten Jahrzehnte untersucht und untereinander verglichen [41]. Das WHO-MONICA-Projekt führte 1984/85, 1989/90 und 1994/95 Querschnittstudien im Raum Augsburg durch [42]. Es wurde eine bevölkerungsrepräsentative Personengruppe im Alter von 25 – 64 Jahren untersucht. Hierbei zeigte sich, dass sich die altersstandardisierte Prävalenz über diesen langen Zeitraum nicht signifikant verändert hatte. Die Prävalenz betrug

1989/90 bei Männern 39 %, bei Frauen 25 %. 1994/95 lagen die Werte für Männer bei 40 % und für Frauen bei 26 % [41, 43, 44]. Bei der ebenfalls in Augsburg in den Jahren 1999 – 2001 durchgeführten Studie KORA-2000 betrug die Prävalenz 36 % bei Männern und 23 % bei Frauen [43]. In mehreren Studien zeigten sich jedoch zum Teil erhebliche interregionale Unterschiede. So wurden in Ostdeutschland höhere Blutdruckwerte als im Westen gefunden [45]. Im Rahmen der Studie SHIP-0 von 1997 – 2001 wurden 4310 stichprobenartig ausgewählte Personen aus Vorpommern untersucht. Hier ergab sich eine im Vergleich zu den MONICA/KORA-2000-Studien eine deutlich höhere Prävalenz von 57 % bei Männern und 32 % bei Frauen [41, 43].

Die weltweite Prävalenz der Hypertonie ist in vielen Studien untersucht worden. Ein 2005 veröffentlichtes Review fasst die Ergebnisse von 18 nationalen, 3 multizentrischen und 9 regionalen Studien aus den Jahren 1980 bis 2002 zusammen [2]. Hier zeigt sich, dass im Durchschnitt 26.4 % der erwachsenen Weltbevölkerung hypertone Blutdruckwerte aufweisen. Tabelle 2 zeigt ausgewählte Werte verschiedener Länder.

Tabelle 2: Prävalenz der arteriellen Hypertonie in ausgewählten Ländern [2]

Land	Prävalenz		
	Gesamt	Männer	Frauen
USA	23.4 %	23.5 %	23.3 %
Deutschland	55.3 %	60.2 %	50.3 %
Schweden	38.4 %	44.8 %	32.0 %
Türkei	29.6 %	26.0 %	34.1 %
Venezuela	36.9 %	45.2 %	28.9 %
Thailand	20.5 %	21.3 %	19.8 %
Tansania	31.1 %	31.3 %	31.0 %

Ein anderes Review kommt zu ähnlichen Ergebnissen [3]. Auch hier positioniert sich Deutschland im Vergleich zu anderen Industrienationen an oberster Stelle des Prävalenz-Rankings.

International und vor allem auch national gesehen stellt also der Hypertonus ein erhebliches Krankheitspotential dar. In Deutschland nimmt Bluthochdruck mit 25.9 % Platz 1 unter den Hauptmortalitätsfaktoren ein [41, 46].

1.4 Folgeerkrankungen

Unerkannter oder inadäquat behandelter Bluthochdruck kann zu schweren Folgeerkrankungen führen. Etwa 54 % aller Schlaganfälle und 47 % aller Herzinfarkte sind laut Lawes et al. auf Bluthochdruck zurückzuführen [4]. Selbst eine scheinbar geringe Blutdruckerhöhung auf Werte von systolisch 130 - 139 mmHg – von der ESH als hochnormal eingeschätzt – hat ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zur Folge [47, 48]. Daten der Framingham-Heart-Studie weisen auf eine Verdopplung des KHK-Risikos bei einem Blutdruck von 130-139/85-89 mmHg im Vergleich zu normotensiven Werten hin [9]. Die Höhe des Blutdrucks – sowohl des systolischen als auch des diastolischen Wertes – korreliert also mit der Häufigkeit von Schlaganfall, Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz: Je ausgeprägter die Hypertonie, desto höher die Mortalitätsrate [9, 49].

Eine ebenfalls schwerwiegende Folge des Hypertonus ist die Ausbildung einer Niereninsuffizienz. Innerhalb der US-amerikanischen Population geht man neueren Studien zufolge von einer Verdopplung der Prävalenz endgradiger Niereninsuffizienz bis 2015 aus [50]. Im Multiple Risk-Factor Intervention Trial (MRFIT) stieg bei Männern das relative Risiko für Niereninsuffizienz um das 22fache bei Blutdruckwerten über 180/110 im Vergleich zu normotensiven Werten [51, 52].

Ein langfristig unbehandelter Bluthochdruck kann also Krankheiten mit hoher Mortalität und Letalität verursachen. Um die physiologischen Zusammenhänge zu verstehen, muss man einen Blick auf die Anatomie und Funktionsweise von Arterien werfen.

1.5 Arterielle Steifigkeit und Endothelfunktion als kardiovaskuläre Risiko-Marker

1.5.1 Einteilung der Arterien

Die Einteilung von Arterien erfolgt in zwei Kategorien:

Große Kapazitätsgefäße wie Aorta und Carotiden gewährleisten durch hohe Elastizität eine kontinuierliche Blutversorgung der nachgeschalteten Arteriolen und Kapillaren,

indem sie das in der Systole aufgenommene Blutvolumen mit Hilfe der Windkessel-Funktion speichern und während der Diastole weiterleiten.

Kleinere muskuläre Arterien, vor allem peripher gelegen, können mit Hilfe ihrer glatten Muskelzellen Tonusveränderungen bewirken, die die Geschwindigkeit und das Volumen des Blutflusses beeinflussen [53].

1.5.2 Anatomischer Aufbau von Arterien

Der strukturelle Aufbau aller Arterien ist im Wesentlichen gleich. Die Gefäßwand setzt sich aus drei Schichten zusammen: Die innen liegende Tunica intima (Intima) besteht aus einschichtigem Epithel, dem sogenannten Endothel. Es folgt eine dünne Schicht lockeren Bindegewebes. Die Intima wird durch die Lamina elastica interna, einer dünnen Schicht aus elastischen Fasern, von der Tunica media getrennt.

Die Media besteht aus um das Lumen konzentrisch angeordneten elastischen Lamellen und kollagenen Fasern sowie glatten Muskelzellen. Bei elastischen Arterien beinhaltet die Media viele elastische Fasern; muskuläre Arterien zeichnen sich durch einen hohen Gehalt an glatten Muskelzellen in der Media aus. Die Media-Dicke liegt zwischen 1.21 und 1.43 mm in der Aorta thoracica und 0.35 bis 0.73 mm in der Aorta abdominalis.

Die außen liegende Tunica externa (Adventitia) ist vorwiegend aus Fibroblasten und kollagenen Fasern aufgebaut und enthält nur wenige elastische Fasern. Sie ist bei den großen Kapazitätsgefäßen geringer ausgebildet, da sie die Elastizität eines Gefäßes begrenzt [53, 54].

1.5.3 Arterielle Steifigkeit

Das Verhältnis von elastischen und kollagenen Fasern in einer Arterienwand bestimmt das Ausmaß der arteriellen Steifigkeit. In Folge von Alterungsprozessen, bei Hypertonus, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und Fettstoffwechselstörungen kommt es zu verschiedenen morphologischen Veränderungen in der Media. Eine vermehrte Produktion von kollagenen Fasern [53] und die Fragmentation der elastischen Lamellen führen zu einer Abnahme der Gefäßelastizität [55].

Infolgedessen verändert sich die Hämodynamik der großen Kapazitätsgefäße: Die Windkessel-Funktion verringert sich [56] und es kommt zu einer Zunahme des systolischen Blutdrucks bei gleichzeitig sinkendem diastolischen Blutdruck [66], weil die Pufferkapazität der Aorta sinkt.

Diese Veränderungen werden auch durch andere Mechanismen verstärkt:

Die Einschätzung der arteriellen Steifigkeit kann mit Hilfe einer Pulswellenanalyse (Sphygmographie) erfolgen. 1874 wies Mahomed erstmals den Unterschied in der Pulsform von normo- und hypertensiven Menschen nach [57]. Heutzutage gehört die Pulswellengeschwindigkeits-Messung, die in den zwanziger Jahren des letzten Jahrhunderts entwickelt wurde [60], zu den Goldstandards der nichtinvasiven Untersuchungen der arteriellen Gefäßfunktion [56, 58, 59].

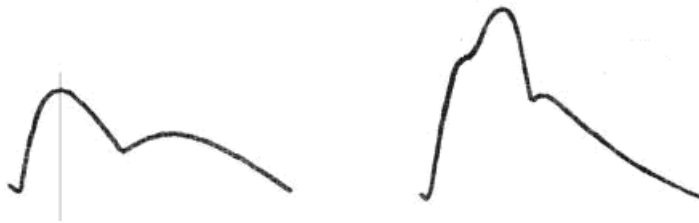


Abbildung 1: Normale Pulscurve (links) mit Zweigipfligkeit, veränderte Pulscurve bei erhöhter Gefäßsteifigkeit (rechts)

Die Zweigipfligkeit der Pulscurve entsteht, weil die Pulswelle an den Gefäßwänden peripherer Arterien reflektiert wird. Je steifer diese Arterienwände sind, desto schneller erreicht die reflektierte Pulswelle die Aorta und desto früher setzt die Blutdruckerhöhung ein. So wird bei jungen gesunden Menschen durch die Reflexion eine Erhöhung des mittleren diastolischen Druckes erreicht, während bei älteren Menschen mit steifen Arterien die Pulswelle noch während der Systole reflektiert wird. Somit kommt es zu einer Erhöhung des systolischen und einer Erniedrigung des diastolischen Blutdrucks [55].

1.5.4 Anteil des Endothels an der Blutdruckregulation

Neben vielen weiteren Aufgaben wirkt das Endothel auch an der Regulation des Blutdrucks mit.

Durch Freisetzung von NO (Stickstoffmonoxid) kommt es über eine cGMP-Erhöhung zur Relaxation der glatten Muskelzellen und damit zur Gefäßdilatation, was eine Blutdrucksenkung zur Folge hat.

Physiologisch wichtig ist vor allem die flussabhängige Vasodilatation. Dabei kommt es auf Grund einer erhöhten Durchflussrate zum sogenannten „Shear stress“ (Steigerung der Wandschubspannung), wodurch eine NO-Freisetzung bewirkt wird [61].

Ein weiterer Metabolit, der vasodilatatorisch wirkt, ist Prostacyclin (PGI_2). Die vom Endothel freigesetzten Endotheline sind dagegen vasokonstriktorisch wirksam.

Ein gesundes Endothel mit intakter Endothelfunktion ist von großer Bedeutung für die Regulation des systemischen Blutdrucks.

1.6 Therapie der arteriellen Hypertonie

1.6.1 Pharmakologische Therapie

Bei der Therapie eines Bluthochdruck lässt sich primär zwischen medikamentösen und nicht-medikamentösen Ansätzen unterscheiden.

Das primäre Ziel der medikamentösen Therapie ist eine möglichst schnelle und langfristige Blutdrucksenkung, um die Entstehung von kardiovaskulären Folgekrankheiten zu vermeiden. Hierbei werden verschiedene Substanzklassen von Medikamenten eingesetzt. Zur Verfügung stehen als Medikamente der ersten Wahl ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten, Diuretika, Calcium-Antagonisten und Betablocker [7].

70 – 80 % der Patienten benötigen eine Kombinationstherapie, um den Blutdruck langfristig normotensiv zu halten [9, 62, 63]. Daher ist laut Richtlinien der ESH und ESC aus dem Jahre 2007 bei Patienten mit ausgeprägtem Hochdruck auch eine initiale Kombinationstherapie aus zwei niedrig dosierten Medikamenten gerechtfertigt, um schnell eine effektive Blutdrucksenkung zu erreichen [7]. Tabelle 3 zeigt, welche Kombinationen sich hierbei als nebenwirkungsarm und wirkstark erwiesen haben.

Tabelle 3: Gebräuchliche Wirkstoffkombinationen bei Hypertonus [7]

Wirkstoff 1		Wirkstoff 2
Diuretikum	+	ACE-Hemmer
Diuretikum	+	Angiotensin-Rezeptor-Antagonist
Diuretikum	+	Beta-Blocker ¹
Calcium-Antagonist	+	ACE-Hemmer
Calcium-Antagonist	+	Angiotensin-Rezeptor-Antagonist
Calcium-Antagonist	+	Thiaziddiuretikum
Calcium-Antagonist	+	Betablocker

¹ Kombination nicht empfohlen bei metabolischem Syndrom oder Insulinresistenz

Ist unter einer Zweier-Kombinationstherapie keine Normalisierung der Blutdruckwerte zu erreichen, kann eine Kombination aus drei oder mehr Substanzklassen nötig werden [7, 9].

Patienten mit Nebenerkrankungen wie Diabetes mellitus, KHK, Herz- und Niereninsuffizienz oder Vorhofflimmern profitieren besonders von speziellen Behandlungskonzepten [7, 9]. Ebenso sind bei älteren Patienten mit einem Alter von über 60 Jahren einige Besonderheiten zu beachten. So empfehlen ESH und ESC beispielsweise eine graduellere Aufdosierung der Medikation, um eventuelle Nebenwirkungen zu verringern [7].

1.6.2 Nicht-pharmakologische Therapie

Sowohl die deutschen, als auch die europäischen und amerikanischen Leitlinien empfehlen übereinstimmend „Lifestyle“-Maßnahmen als Basis zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks [7-9]. Zu diesen Maßnahmen, die den Blutdruck nachweislich senken können, gehören: Nikotinverzicht, maßvoller Alkoholgenuss, Gewichtsreduktion, Reduzierung der Salzzufuhr und sportliche Betätigung [7, 64]. Der blutdrucksenkende Effekt dieser Maßnahmen tritt bei konsequenter Einhaltung regelmäßig ein, jedoch kann nicht mit einer sofortigen Wirkung gerechnet werden. Dieses verzögerte Erfolgserlebnis, verbunden mit der Notwendigkeit für aufwändige und ungeliebte Lebensveränderungen, führt zu einer relativ geringen Langzeit-Compliance auf Seiten der Patienten [65].

Dennoch stellen die nicht-pharmakologischen Ansätze eine wichtige Grundlage der Hypertonie-Therapie dar. Sie können eine Reduktion der notwendigen Medikamente bewirken oder die Aufnahme einer medikamentösen Therapie erheblich verzögern. Der durch sie propagierte gesunde Lebensstil hat außerdem positiven Einfluss auf zahlreiche andere Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Hyperlipidämie oder pAVK.

1.7 Nicht-pharmakologische Therapieform: Sport

Auf diese spezielle Form der nicht-medikamentösen Blutdrucksenkung soll hier näher eingegangen werden. Sport ist als kostengünstiges und nebenwirkungsarmes Therapiemittel für die meisten Hypertoniker uneingeschränkt zu empfehlen. Neben dem positiven blutdrucksenkenden Effekt können durch Sport eine Vielzahl anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren minimiert werden: Es kommt zur Gewichtsabnahme, Verminderung des Körperfettanteils, Verbesserung der Blutfettwerte und einer eventuell vorhandenen Insulinresistenz [66].

Patienten mit einem schlecht eingestellten hochgradigen Hypertonus sollten jedoch auf starke sportliche Betätigung mit Maximalbelastungen verzichten und zuerst eine medikamentöse Senkung des Blutdrucks abwarten [67].

1.7.1 Effekt von Sport

Bei etwa 75 % aller Patienten mit essentieller Hypertonie führt aerobes Training zu einer Blutdruckreduktion. Somit ist die Nonresponder-Rate vergleichbar mit der einer medikamentösen Therapie [66, 68, 69].

Nach einem einzigen Trainingsdurchgang kann eine signifikante Blutdruckreduktion gemessen werden, die über fünf Stunden anhält [70-72]. In einer Meta-Analyse aus dem Jahre 2007, die die Ergebnisse von 72 Studien und 105 Forschungsgruppen erfasste, ergaben sich Blutdrucksenkungen von 3.0 mmHg systolisch und 2.4 mmHg diastolisch nachts und 3.3 bzw. 3.5 mmHg tagsüber nach einer mindestens vierwöchigen Sportphase. Patienten mit manifestem Hypertonus profitierten sogar noch deutlicher von dem aeroben Training (-6.9/-4.9 mmHg beim Ruheblutdruck) [73].

Aus den zitierten Studien [74, 75] ergab sich kein Hinweis, dass in höherem Lebensalter Hypertoniker nicht oder weniger von sportlicher Aktivität profitieren. Auch Patienten über 60 Jahre wiesen nach einem mehrwöchigen aeroben Ausdauertraining signifikant verminderte Blutdruckwerte auf (-8.5 bzw. -5.1 mmHg) [76]. Wird das Training regelmäßig durchgeführt, so kann der blutdrucksenkende Effekt bis zu drei Jahre lang nachgewiesen werden [66, 77]; nach Beendigung des Trainings steigen die Werte innerhalb weniger Wochen bis einiger Monate wieder an [74, 78].

1.7.2 Empfohlene Form und Intensität des Trainings

Ausdauertraining hat sich als effektivste Trainingsform zur Senkung eines Hypertonus erwiesen. Die ESH empfiehlt regelmäßigen aeroben Ausdauersport wie Walking, Jogging oder Fahrrad fahren für mindestens 30 Minuten täglich [7]. Dies führt zu einer mittleren Blutdrucksenkung um 4-9 mmHg [9].

Widerstands-Training ist etwas weniger effektiv und senkte den Blutdruck in verschiedenen Studien im Mittel um 3 mmHg [79]. Ein etwaiger blutdrucksenkender Effekt durch ein isometrisches Training wurde über lange Zeit verneint, wird aktuell aber kontrovers diskutiert.

Training in Form von isometrischen Handgrip-Übungen konnte bei normotensiven Menschen und älteren Hypertonikern ebenfalls eine Blutdruckreduktion herbeiführen [80, 81].

Insgesamt sollte die Trainingsintensität gering bis moderat sein [66]. Einzelne Studien zeigten, dass die Blutdruckreduktion bei geringer Belastung sogar höher sein kann als bei moderater Aktivität [82]. Empfohlen wird eine Intensität von 40 - 60 % der maximalen Sauerstoffaufnahme [83]. Findet das Training mehr als dreimal pro Woche mit einer höheren Belastung als 70 % der maximalen O₂-Aufnahme statt, so kommt es zu keiner weiteren Effektivitätszunahme [66, 84].

1.8 Mechanismen der Blutdrucksenkung durch Sport

1.8.1 Veränderte Aktivität des autonomen Nervensystems

Die durch Sport hervorgerufene Blutdruck- und Herzfrequenzsenkung hat ihre Ursache in einer Verminderung des Sympathikotonus und/oder einer Erhöhung der parasympathischen Aktivität. Dies wurde in vielen Studien nachgewiesen [85-88]. Die diesem Effekt zugrunde liegenden Mechanismen sind allerdings noch nicht vollständig verstanden.

Ein Review aus dem Jahr 2007 fasste die bisherigen Forschungsergebnisse über involvierte Neurotransmitter und deren Rezeptoren zusammen [85]:

Die Studien, die entweder die Dichte von α - und β -Rezeptoren des Sympathikus oder ihre Sensitivität auf (Nor-)Adrenalin untersuchten, konnten keine einheitlichen richtungsweisenden Resultate erzielen.

Auch bei Untersuchungen des Parasympathikus und seiner muskarinischen Rezeptoren, die auf den Neurotransmitter Acetylcholin reagieren, waren bisher teilweise entgegengesetzte Ergebnisse zu verzeichnen.

Die verschiedenen Studien unterschieden sich in ihrer Methodik hinsichtlich Sportdauer, -frequenz und -intensität zum Teil erheblich, was die inkonsistenten Resultate erklären könnte [85].

Es sind also weiterführende Forschungen nötig, um den Effekt von Training auf Sympathikus und Parasympathikus besser zu verstehen.

1.8.2 Verbesserte Endothelfunktion

Regelmäßiges Ausdauertraining verbessert auch die Endothelfunktion der Gefäße. Sport führt zu einem Anstieg von Herzfrequenz und Herzminutenvolumen; das

kardiovaskuläre System wird höheren Belastungen ausgesetzt. Die hämodynamischen Veränderungen führen zu vermehrtem Shear Stress [61], welches ein wichtiges Signal für die Ausschüttung von NO darstellt [66]. Somit kommt es akut zur Dilatation der größeren Gefäße, ein Phänomen, das als FMD (flow-mediated dilation) bezeichnet wird. Bereits nach einmaligem Training können erhöhte NO-Spiegel im Blut gemessen werden [89].

Gleichzeitig kommt es auf Grund der bei sportlicher Betätigung aktivierten „Muskelpumpe“ (der abwechselnden Kontraktion und Relaxation von Skelettmuskeln) zu einer verstärkten muskulären Durchblutung [90]. Vom Muskel freigesetzte Metabolite mit vasoaktiven Eigenschaften wirken auf die terminalen Arteriolen [90] und bewirken eine Dilatation der kleineren Gefäße. Verschiedenen Studien zufolge spielen hierbei Kalium-Ionen [91], Adenosin [92], Acetylcholin [93] und ebenfalls NO – freigesetzt aus Muskelzellen [94] oder an Hämoglobin gebunden [95] – eine Rolle [90].

Die Verbesserung der Endothelfunktion scheint bei gesunden Individuen langsamer und geringer aufzutreten als bei Patienten mit bereits bekannter endothelialer Dysfunktion [90].

Wird das Ausdauertraining eingestellt, so kommt es innerhalb von 6 - 8 Wochen zu einer Desensibilisierung und zum Wiedererreichen der Ausgangswerte bezüglich der Endothelfunktion [90].

1.9 Gründe für eingeschränkte Gehfähigkeit

Wie bereits erläutert ist eine regelmäßige sportliche Betätigung immens wichtig sowohl bei der Prävention als auch der Therapie von Bluthochdruck. Typische Empfehlungen der Bluthochdruck-Gesellschaften beziehen sich vor allem auf Joggen, Walken oder Fahrrad fahren. Vielen älteren Hypertonikern ist diese Art der sportlichen Betätigung jedoch auf Grund von Nebenerkrankungen verwehrt.

Muskuloskelettale Schmerzen bei Belastung der unteren Extremität sind extrem häufig. Eine Umfrage unter 46.000 Europäern zeigte, dass etwa 20 % der erwachsenen Bevölkerung unter chronischen Schmerzen leidet. Häufigste Schmerzform war mit 24 % der Rückenschmerz; die häufigste Ursache für Schmerzen insgesamt stellten Arthritis und Arthrose dar (35 %) [96].

Die Inzidenz von Arthrose nimmt beständig zu. Weltweite Schätzungen gehen davon aus, dass 18 % der Frauen und 9.6 % der Männer über 60 Jahre an arthrotischen Beschwerden leiden [97]. In den USA und Europa sind sogar bei 14.1 % der Männer

und 22.8 % der Frauen über 45 Jahre radiologisch nachweisbare arthrotische Veränderungen in einem oder beiden Knien zu finden [98]. Auch Hüftgelenks-Arthrosen nehmen mit steigendem Alter zu, haben jedoch einen deutlich geringeren Anteil an der Gesamtzahl der Arthrosen [99].

Außer in Folge von Arthrose kann es auch bei rheumatoider Arthritis und Osteoporose oder bei vasookklusiven Erkrankungen wie pAVK zu einer verminderten Belastbarkeit der unteren Extremität kommen, welche die Ausübung von Sportarten wie Laufen oder Rad fahren nur eingeschränkt oder überhaupt nicht möglich macht.

1.10 Fragestellung

Regelmäßige sportliche Aktivität führt zu einer signifikanten und klinisch bedeutsamen Blutdrucksenkung. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass dies auch für ältere Menschen > 65 Jahre zutrifft. In Anbetracht der hohen Prävalenz von muskuloskelettalen Erkrankungen der unteren Extremität ist älteren Hypertonikern konventioneller Ausdauersport wie Rad fahren, Joggen oder Walken im Rahmen einer Bluthochdrucktherapie oft verwehrt. Die obere Extremität ist signifikant seltener von muskuloskelettalen Erkrankungen betroffen. Die folgende Arbeit soll folgende Fragen beantworten:

- 1) Führt auch ein aerobes Ausdauertraining der oberen Extremität zu einer signifikanten Blutdrucksenkung?
- 2) Liegt einer etwaigen Blutdrucksenkung eine messbare Veränderung der Endothelfunktion oder der arteriellen Steifigkeit zugrunde?
- 3) Kommt es durch ein aerobes Ausdauertraining der oberen Extremität zu einer signifikanten Steigerung der ergometrisch erfassbaren körperlichen Leistungsfähigkeit?

2 Methoden

2.1 Studienpopulation und -design

Die an der Studie teilnehmenden Patienten wurden sowohl über die Bluthochdruck-Ambulanz der Universitätsklinik als auch über eine Pressemitteilung rekrutiert. Als Einschlusskriterien galten ein erhöhter systolischer Blutdruck von mindestens 140 mmHg oder eine Einnahme von antihypertensiven Medikamenten bei zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung normo- oder hypertensiven systolischen Blutdruckwerten. Zum Ausschluss aus der Studie führten eine sportliche Betätigung von mehr als 60 Minuten pro Woche innerhalb der letzten 12 Wochen vor Beginn der Rekrutierung sowie das Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen bzw. Auffälligkeiten: hämodynamisch relevante Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz > NYHA II, Aortenklappenstenose oder -insuffizienz > Grad I, systolische Blutdruckwerte > 180 mmHg, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie und ischämieverdächtige EKG-Veränderungen im Belastungs-EKG. Ebenfalls zum Ausschluss führte eine Veränderung der antihypertensiven medikamentösen Therapie in den letzten sechs Wochen vor der Eingangsuntersuchung oder im Verlauf der Studie.

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien wurden insgesamt 24 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Die Studienteilnehmer wurden zu gleichen Anteilen in eine Trainings- und eine Kontrollgruppe randomisiert. Dies erfolgte per Losverfahren.

Eine genauere Übersicht über verschiedene Parameter dieser Patientengruppen einschließlich weiterer, den Blutdruck beeinflussender Erkrankungen liefert Tabelle 4. Der Aufbau der Trainings- und Kontrollgruppe war statistisch nicht signifikant verschieden.

Tabelle 4: Relevante Parameter der Trainings- und Kontrollgruppe.

Die Daten für Alter und Body mass index sind als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt, die Anzahl der antihypertensiven Medikamente als Median und Range.

	Training (n=12)	Kontrolle (n=12)	p-Wert
Weiblich	7 (58.3%)	6 (50.0%)	> 0.05
Männlich	5 (41.7%)	6 (50.0%)	> 0.05
Alter	66.1 \pm 4.0	68.4 \pm 9.7	> 0.05
Body mass index (kg/m ²)	2.6 \pm 4.4	26.5 \pm 3.0	> 0.05
Anzahl antihypertensiver Medikamente	2.5 (0 - 4)	2 (0 - 5)	> 0.05
Nebenerkrankungen			
Diabetes mellitus	1 (8.3%)	1 (8.3%)	> 0.05
Hyperlipidämie	6 (50%)	4 (33.3%)	> 0.05
Rauchen	1 (8.3%)	2 (16.6%)	> 0.05
Koronare Herzkrankheit	1 (8.3%)	1 (8.3%)	> 0.05

Es handelte sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Eine ausführliche mündliche und schriftliche Aufklärung der Patienten über Studiendesign und –protokoll mit schriftlicher Einverständniserklärung erfolgte vor der Rekrutierung.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité Berlin zugelassen.

2.2 Studienprotokoll

Zu Beginn und zum Abschluss der Studiendauer wurden umfangreiche Tests durchgeführt. Diese beinhalteten eine Fahrrad-Spiroergometrie, Blutdruckmessungen, Messungen des Augmentations-Index, Erfassung der Endothelfunktion und Compliance der großen und kleinen Arterien und einen Belastungstest der oberen Extremität an Armfahrrädern.

Im Anschluss begann für die Patienten der Trainingsgruppe ein 12-wöchiges Sportprogramm, währenddessen an drei Tagen in der Woche an speziellen

Armfahrern (MOTOmed viva 1, Reck-Technik, Betzenweiler, Germany) trainiert wurde. Dabei wurde die Trainingsintensität kontinuierlich gesteigert. Während der ersten Woche bestand das Training aus 15 – jeweils eine Minute – andauernden Sportphasen mit nachfolgend einminütiger Regenerationsphase. Die Dauer der Sportphase wurde in den folgenden Wochen schrittweise angehoben, so dass die Patienten in der zweiten Woche 10 x 2 Minuten, in der 3. und 4. Woche 8 x 3 Minuten, in der 5. und 6. Woche 3 x 6 Minuten, in der 7. und 8. Woche 2 x 12 Minuten, in der 9. und 10. Woche 2 x 15 Minuten und schließlich in der 11. und 12. Woche durchgehend für 30 Minuten trainierten.

Während des Trainings wurden alle zehn Minuten der Blutdruck und kontinuierlich die Herzfrequenz (Polar Sport Tester, Finnland) bestimmt. Zusätzlich erfolgte bei jedem dritten Trainingstermin eine Messung der kapillären Laktatkonzentration. Die Belastungsintensität in Watt wurde an eine Laktatkonzentration von 2.0 ± 0.5 mmol/l angepasst. Bei einer Abweichung der Werte wurde die Wattzahl bis zum Erreichen der Normwerte erhöht beziehungsweise gesenkt. Alle Patienten führten das Training mit einer Durchschnittsfrequenz von 80 Umdrehungen pro Minute durch.



Abbildung 2: Darstellung des MOTOmed viva 1, Reck-Technik, Betzenweiler, Germany

2.3 Spiroergometrie der unteren und oberen Extremität

2.3.1 Fahrrad-Spiroergometrie

Die Fahrrad-Ergometrie diente der Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit der Patienten und der Erfassung eventuell vorliegender Ausschlusskriterien, wie oben beschrieben. Die Einstiegsbelastung betrug 25 Watt bei weiblichen und 50 Watt bei männlichen Patienten. Nach Intervallen von drei Minuten wurde die Belastung jeweils um 25 Watt erhöht. Während jeder Belastungsstufe wurden Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck sowie die Laktatkonzentration im Kapillarblut bestimmt. Ein 12-Kanal-EKG wurde kontinuierlich abgeleitet. Abbruchkriterien waren körperliche Erschöpfung, Blutdruckanstieg über 240 mmHg systolisch, ischämietypische EKG-Veränderungen oder skelettale oder sonstige Beschwerden des Patienten.

2.3.2 Armfahrrad-Ergometrie

Zur Erfassung des Trainingszustands der oberen Extremität wurde zu Beginn und zum Abschluss der Studie ein Belastungstest an den auch während des Trainings genutzten Armfahrrädern durchgeführt. Hierbei betrug die Anfangsbelastung 12.5 Watt bei einer Drehfrequenz von 80 - 90 Umdrehungen pro Minute. Nach jeweils zwei Minuten erfolgte eine Intensivierung des Widerstands um 12.5 Watt. Zu Beginn und am Ende jeder Belastungsstufe wurden Blutdruck, Herzfrequenz und kapilläre Laktatkonzentration bestimmt.

Die von den Probanden der Trainingsgruppe erreichte Maximalbelastung diente als Grundlage zur Ermittlung der Anfangsbelastung während der Trainingsphase.

2.4 Bestimmung von Parametern arterieller Steifigkeit

2.4.1 Bestimmung der arteriellen Steifigkeit mittels Augmentations-Index (AI)

Mit dem HEM-9000AI-Gerät der Firma Omron Healthcare wurden der Blutdruck und der Augmentations-Index ermittelt. Nach einer Ruhephase von mindestens zehn Minuten wurde der Blutdruck am aufrecht sitzenden Patienten insgesamt dreimal oszillometrisch gemessen. Aus den ermittelten Werten wurde ein Mittelwert mit Standardabweichung errechnet. Der Augmentations-Index korreliert mit der Elastizität der Arterien. Die aortale Blutdruckerhöhung, hervorgerufen durch die von steifen Gefäßwänden reflektierte Pulswelle, bezeichnet man als Augmentation. Der Testablauf gestaltete sich wie folgt: Nach einer mindestens zehnminütigen Entspannungsphase wurde die rechte Arteria radialis der Patienten palpiert und über der Stelle der stärksten Wahrnehmung

ein Tonometer platziert. Dieses leitete eine digitalisierte Darstellung der Pulswelle der Arterie ab, wobei die im Tonometer-Kopf vorhandenen multiplen Sensoren eine genauestmögliche Analyse ermöglichten. Zusätzlich zur Pulswelle wurden Blutdruck- und Herzfrequenzwerte ermittelt. Der Augmentations-Index wurde aus der Differenz zwischen der Amplitude der ersten und zweiten systolischen Spitze innerhalb einer Pulswelle berechnet.

Die arterielle Steifigkeit nimmt proportional zur Herzfrequenz zu. Somit ist auch der AI von der Herzfrequenz abhängig. Um Interpretationsfehler zu vermeiden, errechnet das HEM-9000AI einen auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute angepassten AI-Wert (AI_{75}).

Die Messung wurde insgesamt drei Mal durchgeführt. Der Mittelwert von AI und Blutdruck wurde statistisch ausgewertet, wobei die Ergebnisse der Eingangs- mit denen der Abschlussuntersuchungen verglichen wurden.

2.4.2 Bestimmung der arteriellen Steifigkeit mittels HDI/Pulsewave CR-2000

Unter Verwendung des CR-2000-Geräts (Hypertension Diagnostics, Eagan, Minnesota, USA) konnte, ebenfalls durch Pulswellenanalyse, die Compliance großer und kleiner Arterien gemessen werden. Wie in Vorpublikationen beschrieben, wurden alle Untersuchungen von derselben Person vorgenommen und fanden in ruhiger Umgebung bei einer Raumtemperatur von 20 – 22 °C statt. Nach einer zehnmütigen Ruhephase wurde ein Tonometer an der Palpationsstelle der rechten Arteria radialis positioniert. Der Patient befand sich während der Untersuchung in einer aufrecht sitzenden Position. Blutdruck und Herzfrequenz wurden oszillometrisch bestimmt. Während eines 30-Sekunden-Intervalls wurden die Pulswellen der Arterie durch das CR-2000-Gerät aufgezeichnet. Die digitalisierten Daten wurden analysiert, wobei der Beginn der Systole, die Spitze der Systole, der Beginn und das Ende der Diastole einer jeden Pulswelle bestimmt wurden. Aus den einzelnen Werten wurde für das 30-Sekunden-Intervall eine Durchschnitts-Pulswelle errechnet. Anschließend wurde ein von Cohn et al. entwickelter Algorithmus verwendet, um eine Gleichung dritten Grades zu erhalten. Diese Gleichung beschreibt den Verlauf der Pulscurve. Aus dem Abfall des Drucks während der Diastole konnte die Elastizität von großen Kapazitätsgefäßen (C_1) und kleinen Arterien (C_2) bestimmt werden. Hierfür verwendet das Testgerät ein Modell einer abgewandelten Windkessel-Funktion.

Aus insgesamt drei durchgeführten Messungen wurden die Mittelwerte gebildet und diese statistisch ausgewertet.

2.5 Messung der endothelabhängigen Vasodilatation

Wie bereits erläutert, sind die mechanischen Gefäßeigenschaften u.a. abhängig von der Endothelfunktion. Die Fähigkeit der Arterien, über endothel-vermittelte Vasodilatation die Gefäßweite zu regulieren, kann mittels FMD (flow mediated dilation) dargestellt werden. Dieser Test ist ein etabliertes Verfahren und folgt einem standardisierten Protokoll.

Am liegenden Patienten wurde die rechte Arteria brachialis mittels hochauflösendem Ultraschall dargestellt. Das Ultraschallgerät (128XP/10c-System, Acuson, Mountain View, California, USA) verfügte über einen linearen 10 Mhz-Schallkopf; die Darstellung der Arterie erfolgte zweidimensional. Da sich der Arterienradius im Verlauf von Systole und Diastole verändert, wurde das Gefäß nicht kontinuierlich aufgenommen. Stattdessen wurde ein EKG-getriggertes Standbild jeweils zum Ende einer Diastole erstellt. Die Speicherung der Daten erfolgte auf VHS; die Informationen wurden zu einem späteren Zeitpunkt digitalisiert. Alle Untersuchungen wurden von derselben Person durchgeführt.

Die Aufnahme begann mit einer zweiminütigen Ruhedarstellung der Arterie. Anschließend wurde eine am Unterarm befindliche Blutdruckmanschette für drei Minuten auf 300 mmHg aufgepumpt. Das Entfernen dieser Stauung führte zu einem erhöhten Shear stress infolge der reaktiven Hyperämie und damit zu einer erhöhten Freisetzung von NO aus dem Endothel. Dies bewirkte eine Vasodilatation. Die Reaktion der Arterie wurde über fünf Minuten aufgenommen. Innerhalb dieses Zeitraums konnte sowohl die Dilatation als auch ihre Regredienz bis zum Erreichen des Ruhedurchmessers der Arterie dargestellt werden.

Diese Veränderungen im Durchmesser der Arterie wurden mit einem Programm zur Erfassung von Densitätsunterschieden ermittelt (Cardiovascular Imaging Software, Information-Integrity, Boston, Massachusetts, USA). Der FMD entspricht hierbei die prozentuale Durchmesser-Erhöhung während der Vasodilatation im Vergleich zum Ruhedurchmesser.

2.6 Statistik und Fallzahlkalkulation

Basierend auf bereits veröffentlichten Studien [76, 100] erwarteten wir eine Blutdruckreduktion von mindestens 9 mmHg innerhalb der Trainingsgruppe und gleichbleibende Blutdrücke innerhalb der Kontrollgruppe.

Bei einer geforderten Power von 80 %, einem Signifikanzniveau von $p=0.05$ und einer erwarteten Standardabweichung von 10 mmHg ergibt sich für eine Reduktion des systolischen Blutdrucks von 9 mmHg bei einem initialen mittleren systolischen Blutdruck von 135 mmHg eine notwendige Gruppengröße von jeweils 12 Patienten.

Die Ergebnisse wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Die Korrelation zwischen der Blutdruck-Abnahme und der C_2 -Zunahme wurde mittels einer linearen Regressions-Analyse getestet. Der Vergleich von initialem systolischen Blutdruck, diastolischem Blutdruck, Herzfrequenz, FMD, C_1 , C_2 , Augmentations-Index, Augmentations-Index₇₅ und der maximalen Belastbarkeit am Armfahrrad in Trainings- vs. Kontrollgruppe wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die Veränderungen von Parametern innerhalb der Gruppen wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Test für gepaarte Proben verglichen. $p < 0.05$ wurde als signifikant erachtet.

3 Ergebnisse

3.1 Leistungsfähigkeit während der Ergometrien

3.1.1 Obere Extremität

Die im Rahmen der Voruntersuchung ermittelten Daten wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten beider Gruppen auf. Durchschnittlich erreichten die Teilnehmer der Trainingsgruppe eine maximale Belastung von 98 ± 35 Watt bei einem Laktatanstieg auf $3.3 \pm 1,0$ mmol/l. Die Werte der Kontrollgruppe lagen bei 95 ± 22.5 Watt respektive 3.9 ± 1.5 mmol/l, $p > 0.05$.

In der Kontrollgruppe ergab sich zwischen der maximalen Leistung bei Eingangs- und Ausgangsuntersuchung ein diskreter Abfall (Belastungsstufe 7.6 ± 1.8 vs. 7.0 ± 1.8 , $p = 0.04$). In der Trainingsgruppe hingegen zeigten sich hochsignifikante Verbesserungen: Hier tolerierten die Teilnehmer bei der Abschlussuntersuchung durchschnittlich eine Maximalbelastung von 118 ± 40 Watt. (Belastungsstufe 7.8 ± 2.8 vs. 9.4 ± 3.2 , $p = 0.005$).

Die maximale Laktatkonzentration der Abschlussuntersuchung lag bei 2.9 ± 1.2 mmol/l bei der Trainings- und 3.8 ± 1.2 mmol/l bei der Kontrollgruppe. Abbildungen 3a und 3b zeigen die Veränderung der Maximalbelastung in Watt in beiden Gruppen für jeden Probanden. Tabelle 5 zeigt die jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen.

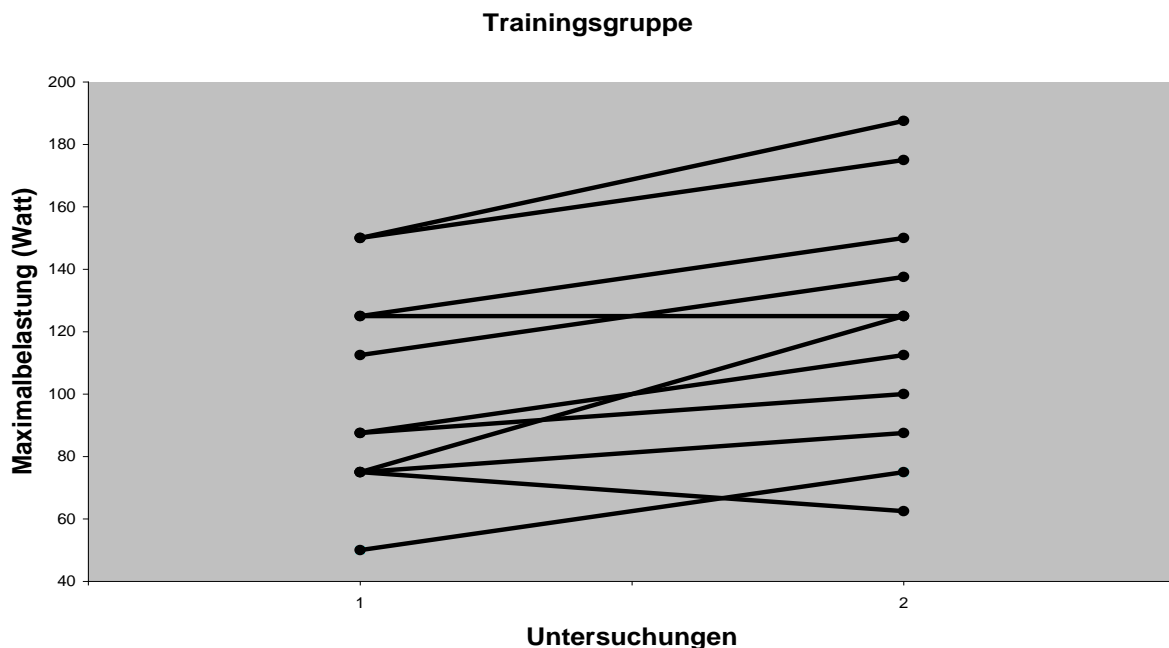


Abbildung 3a: Veränderung der Maximalbelastung für die obere Extremität in Watt bei Eingangs- und Ausgangsuntersuchung in der Trainingsgruppe

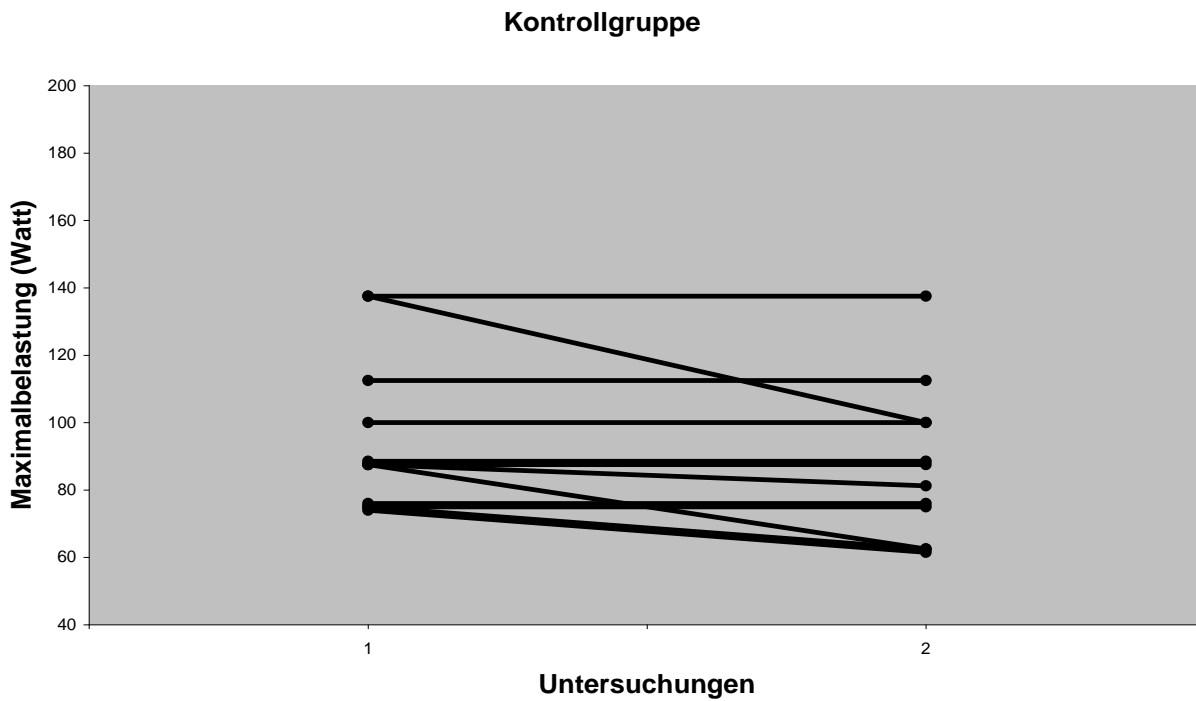


Abbildung 3b: Veränderung der Maximalbelastung für die obere Extremität in Watt bei Eingangs- und Ausgangsuntersuchung in der Kontrollgruppe

Tabelle 5: Ergebnisse des Armfahrrad-Belastungstests mit statistischer Auswertung

Trainingsgruppe (n = 12)				
	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Δ	p
maximal erreichte Belastungsstufe (12.5 W/Stufe)	7.8 ± 2.8	9.4 ± 3.2	1.7 ± 1.3	0.005

Kontrollgruppe (n = 12)				
	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Δ	p
maximal erreichte Belastungsstufe (12.5 W/Stufe)	7.6 ± 1.8	7.0 ± 1.8	-0.6 ± 1.0	0.04

3.1.2 Untere Extremität

Beide Gruppen unterschieden sich bei der Eingangsuntersuchung nicht signifikant hinsichtlich Herzfrequenz und Laktat der jeweiligen Belastungsstufe voneinander. Anders als beim Armbelastungstest zeigten sich bei der Fahrrad-Spiroergometrie in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Eingangs- und der Abschlussuntersuchung. Die mittlere Maximalbelastung in der Trainingsgruppe lag zu Beginn bei 97.9 W. Bei der Abschlussuntersuchung lag der Wert bei 93.6 W. Die mittlere Laktatkonzentration bei einer Belastung von 75W lag initial bei 2.43 mmol/l und in der Kontrolluntersuchung bei 2.32 mmol/l. In der Kontrollgruppe erreichten die Patienten in der Eingangsuntersuchung eine mittlere Maximalbelastung von 91.6 Watt (Laktatkonzentration 3.61 mmol/l) sowie von 87.5 W (Laktatkonzentration 2.94 mmol/l) während der Abschlussuntersuchung. Abbildung 4 zeigt den Anstieg dieser Parameter im Verlauf der Ergometrie in Eingangs- und Abschlussuntersuchung.

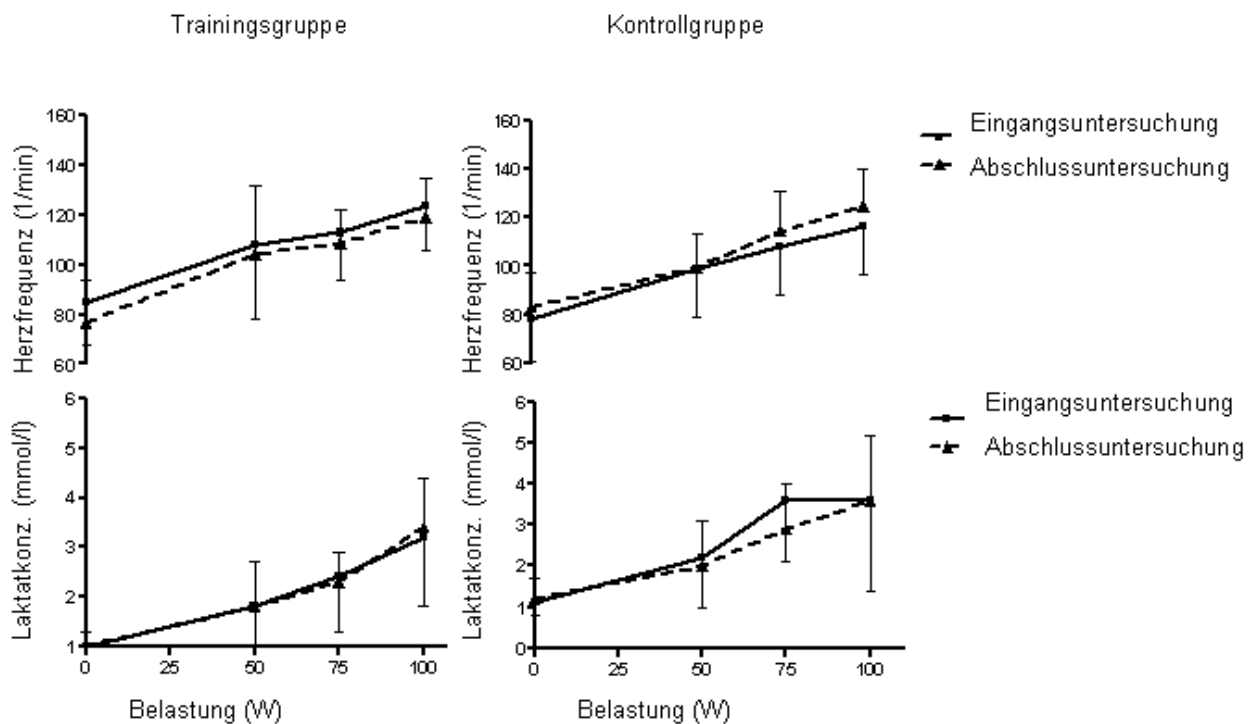


Abbildung 4: Anstieg von Herzfrequenz und Laktatkonzentration bei Trainings- und Kontrollgruppe im Verlauf der Ergometrie der unteren Extremität

3.2 Blutdruck

Der systolische und der diastolische Blutdruck beider Gruppen unterschied sich zu Beginn des Beobachtungszeitraums nicht signifikant (systolisch 134.0 ± 20.0 vs. 135.7 ± 16.0 mmHg, $p = 0.44$; diastolisch 73.0 ± 21.6 vs. 67.5 ± 11.5 mmHg, $p = 0.27$).

Nach Abschluss des Trainingsprogramms konnte eine signifikante Reduktion von sowohl systolischem als auch diastolischem Blutdruck innerhalb der Trainingsgruppe nachgewiesen werden (Abbildung 5). Im Mittel lag die Verminderung bei 7.0 ± 9.1 mmHg systolisch ($p = 0.03$) und 5.9 ± 7.4 mmHg diastolisch ($p = 0.02$).

Innerhalb der Kontrollgruppe waren keine statistisch signifikanten Veränderungen aufgetreten (systolisch von 135.7 ± 16.0 auf 136.2 ± 21.5 mmHg, $p = 0.61$; diastolisch von 67.5 ± 11.5 auf 71.1 ± 15.6 mmHg, $p = 0.20$). Die Herzfrequenz blieb bei beiden Gruppen stabil: von 66.7 ± 9.1 auf 65.5 ± 8.8 pro Minute in der Trainingsgruppe ($p = 0.64$) sowie von 69.6 ± 13.6 auf 71.5 ± 13.3 pro Minute in der Kontrollgruppe ($p = 0.49$). Tabellen 6 und 7 zeigen die Ergebnisse der Blutdruckmessungen als Mittelwerte plus Standardabweichung sowie die statistische Auswertung.

Tabelle 6: Ergebnisse der Blutdruckmessung in der Trainingsgruppe mit statistischer Auswertung

	Trainingsgruppe (n = 12)			
	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Δ	p
Systolischer Blutdruck (mmHg)	134.0 ± 20.0	127.0 ± 16.4	-7.0 ± 9.1	0.03
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	73.0 ± 21.6	67.1 ± 8.2	-5.9 ± 7.4	0.02
Herzfrequenz/min	66.7 ± 9.1	65.5 ± 8.8	-1.2 ± 8.6	0.64

Tabelle 7: Ergebnisse der Blutdruckmessung in der Kontrollgruppe mit statistischer Auswertung

	Kontrollgruppe (n = 12)			
	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Δ	p
Systolischer Blutdruck (mmHg)	135.7 \pm 16.0	136.2 \pm 21.5	0.5 \pm 11.5	0.61
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	67.5 \pm 11.5	71.1 \pm 15.6	3.7 \pm 8.1	0.20
Herzfrequenz/min	69.6 \pm 13.6	71.5 \pm 13.3	1.9 \pm 9.5	0.49

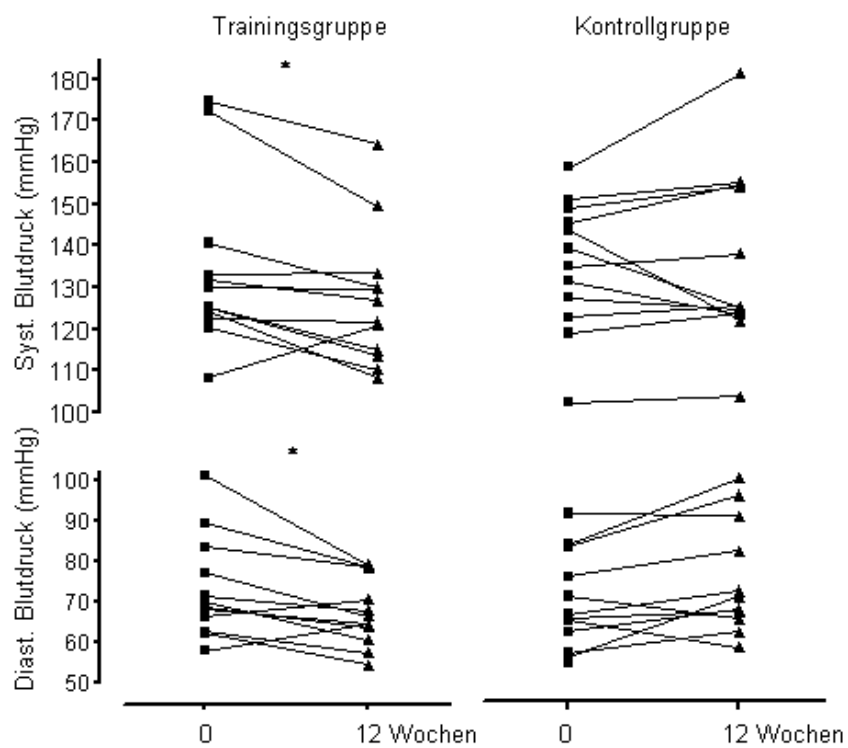


Abbildung 5: Darstellung der systolischen und diastolischen Blutdruck-Veränderung in Trainings- und Kontrollgruppe

3.3 Endothelabhängige Vasodilatation (FMD)

Die durch Shear stress induzierte Vasodilatation der Arteria brachialis wurde in Prozent des Ausgangswertes dargestellt. Während der Voruntersuchung unterschied sich die endothelabhängige Vasodilatation von Trainings- und Kontrollgruppe nicht signifikant ($p = 0.25$). Im Vergleich zur ersten Untersuchung verbesserten sich die Werte in der Trainingsgruppe von $3.5 \pm 1.7 \%$ auf $3.8 \pm 1.4 \%$ bei der zweiten Untersuchung. Diese Verbesserung erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant ($p = 0.96$). In der Kontrollgruppe verblieben die Werte auf dem Ausgangsniveau (2.9 ± 1.8 , 2.9 ± 1.4 ; $p = 0.72$). Somit konnte durch das Training der oberen Extremität keine statistisch signifikante Veränderung der arteriellen Vasodilatation erreicht werden.

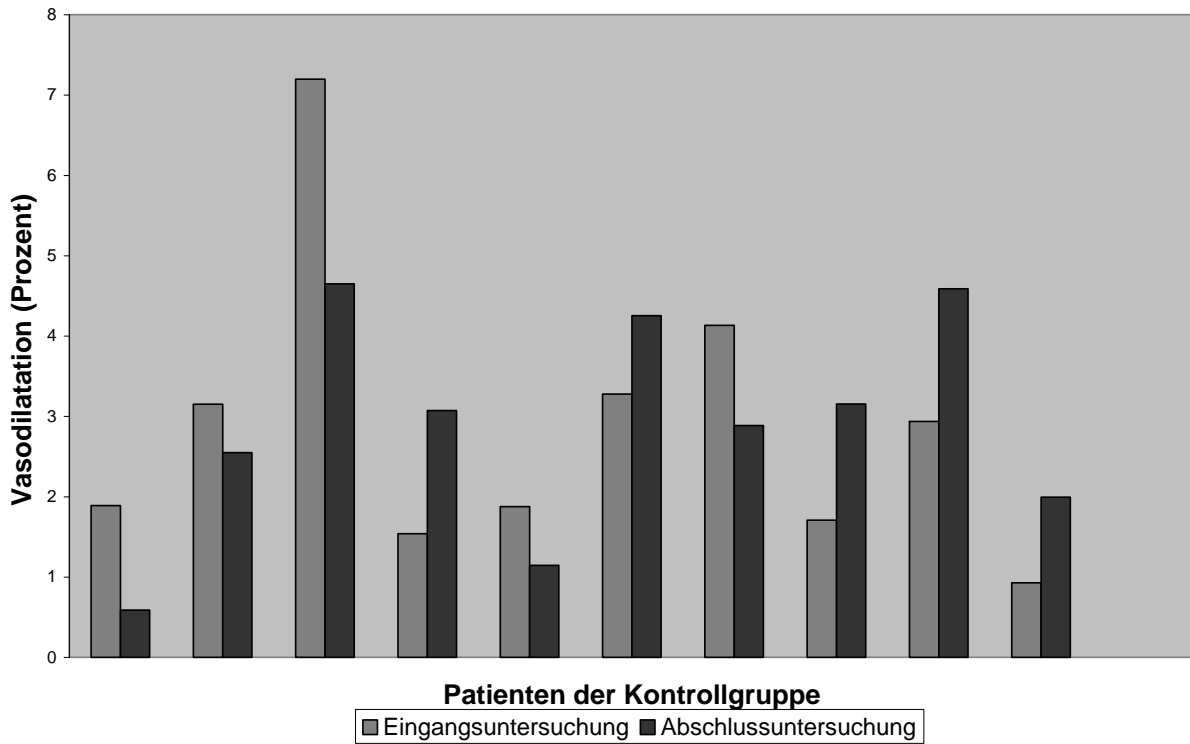
Bei zwei Probanden der Kontroll- und einem der Trainingsgruppe konnte die FMD-Messung aus technischen Gründen nicht ausgewertet werden, sodass diese in der Berechnung des Ergebnisses nicht verwendet werden konnte.

Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse der endothelabhängigen Vasodilatation in Trainings- und Kontrollgruppe. Abbildung 6 gibt Aufschluss über die Veränderung des FMD-Wertes in Prozent zwischen Eingangs- und Abschlussuntersuchung bei den einzelnen Patienten der Trainings- und Kontrollgruppe.

Tabelle 8: Ergebnisse der endothelabhängigen Vasodilatation (FMD) mit statistischer Auswertung

	Trainingsgruppe (n = 12)			
	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Δ	p
Endothel-abhängige Vasodilatation (%)	3.5 ± 1.7	3.8 ± 1.4	0.2 ± 2.3	0.96
	Kontrollgruppe (n = 12)			
	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Δ	p
Endothel-abhängige Vasodilatation (%)	2.9 ± 1.8	2.9 ± 1.4	0.0 ± 1.15	0.72

A



B

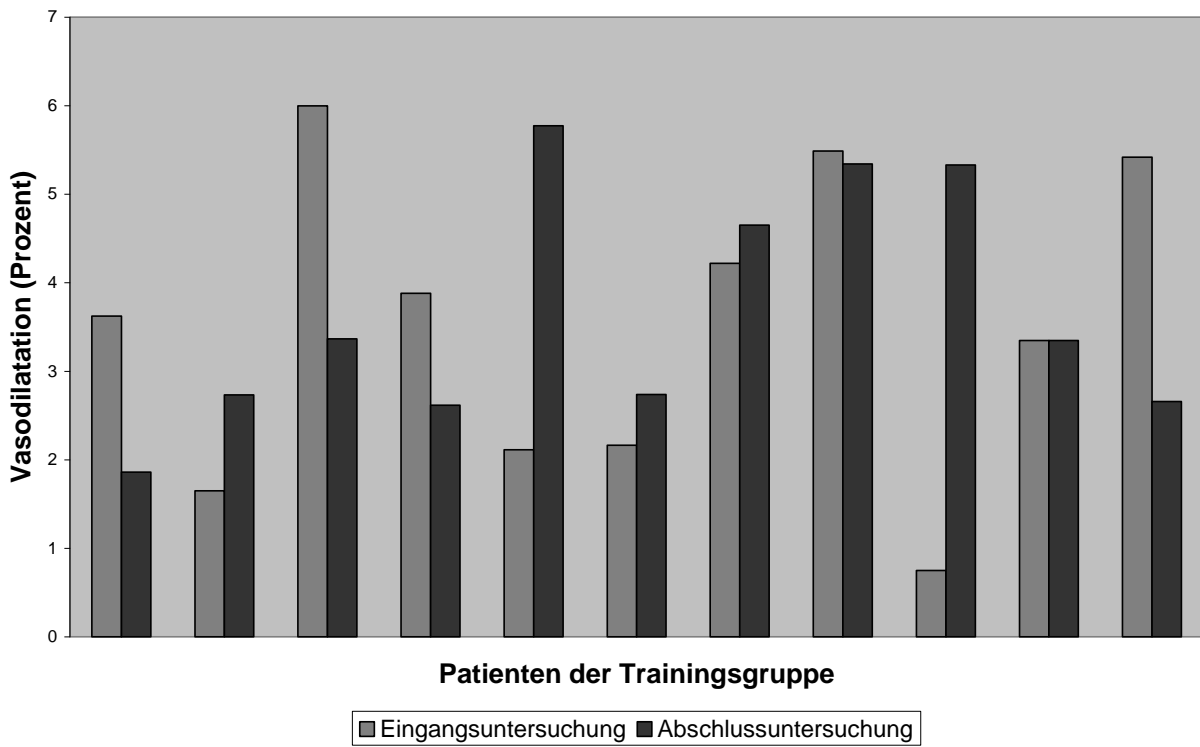


Abbildung 6: Veränderungen der FMD einzelner Patienten in Kontroll- (A) und Trainingsgruppe (B) während Eingangs- und Abschlussuntersuchung in %.

3.4 Arterielle Steifigkeit

3.4.1 Augmentations-Index (AI)

Während der Voruntersuchung unterschieden sich Trainings- und Kontrollgruppe nicht signifikant in den Werten für den Augmentations-Index (AI) ($p = 0.84$) und den an eine Herzfrequenz von 75/min angepassten Augmentations-Index (AI_{75}) ($p = 0.84$). Die Patienten der Trainingsgruppe erreichten einen Mittelwert von 86.6 ± 9.2 % für AI und von 83.1 ± 7.2 % für AI_{75} . Die ermittelten Werte der Kontrollgruppe lagen bei 85.9 ± 12.9 % (AI) bzw. 83.7 ± 12.2 % (AI_{75}). Nach einem Intervall von zwölf Wochen konnten keine signifikanten Veränderungen dieser Werte ermittelt werden. Die Trainingsgruppe erreichte Werte von 84.5 ± 14.5 % (AI) und 80.4 ± 12.5 % (AI_{75}); dies entsprach p-Werten von 0.35 und 0.26. Der Augmentations-Index der Kontrollgruppe lag bei 84.3 ± 15.0 % bzw. 82.7 ± 13.0 % für den AI_{75} ($p = 0.43$ bzw. 0.67). Tabelle 9 zeigt die Veränderungen der zwei observierten Parameter während des Kontrollzeitraums.

Tabelle 9: Augmentations-Index und Augmentations-Index₇₅ in Trainings- und Kontrollgruppe mit statistischer Auswertung

	Trainingsgruppe (n = 12)			
	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Δ	p
Augmentations-Index (%)	86.6 ± 9.2	84.5 ± 14.5	-2.1 ± 7.3	0.35
Augmentations-Index ₇₅ (%)	83.1 ± 7.2	80.4 ± 12.5	-2.7 ± 7.6	0.26

	Kontrollgruppe (n = 12)			
	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Δ	p
Augmentations-Index (%)	85.9 ± 12.9	84.3 ± 15.0	-1.6 ± 7.8	0.43
Augmentations-Index ₇₅ (%)	83.7 ± 12.2	82.7 ± 13.0	-0.9 ± 7.2	0.67

3.4.2 Elastizität der großen und kleinen Gefäße (C₁, C₂)

Bei den nach oben beschriebenen Verfahren ermittelten Parametern C₁ (Compliance der großen Arterien) und C₂ (Compliance der kleinen Arterien) waren initial keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Trainings- und Kontrollgruppe vorhanden (C₁: 15.5 ± 6.6 vs 15.5 ± 6.1 ml/mmHg x 10, p = 0.80; C₂: 3.5 ± 1.6 vs. 3.0 ± 1.5 ml/mmHg x 100, p = 0.51).

Bei der Abschlussuntersuchung wurden für C₁ keine statistisch signifikanten Veränderungen registriert. Die Trainingsgruppe zeigte einen leichten, nicht-signifikanten Abfall auf 13.8 ± 3.5 ml/mmHg x 10 (p = 0.51). Der Wert der Probanden der Kontrollgruppe lag bei 15.2 ± 8.8 ml/mmHg x 10 (p = 0.12).

Die Compliance der kleinen Arterien (C₂) wies jedoch nach Abschluss des Beobachtungszeitraums eine statistisch signifikante Verbesserung bei der Trainingsgruppe auf. Die Werte erhöhten sich von 3.5 ± 1.6 auf 4.8 ± 2.0 ml/mmHg x 100, was einem p-Wert von 0.004 entsprach (Abbildung 7).

Die bei der Kontrollgruppe nachgewiesenen Veränderungen in C₂ waren dagegen statistisch nicht signifikant (3.0 ± 1.5 → 3.6 ± 1.8 ml/mmHg x 100, p = 0.11).

Tabelle 10 und 11 geben einen Überblick über Ergebnisse und Statistik der HDI-Messung.

Tabelle 10: Steifigkeit von großen und kleinen Arterien der Trainingsgruppe mit statistischer Auswertung

	Trainingsgruppe (n = 12)			
	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Δ	P
Compliance großer Arterien (C ₁) in ml/mmHg x 10	15.5 ± 6.6	13.8 ± 3.5	-1.6 ± 5.1	0.51
Compliance kleiner Arterien (C ₂) in ml/mmHg x 100	3.5 ± 1.6	4.8 ± 2.0	1.3 ± 1.2	0.004

Tabelle 11: Steifigkeit von großen und kleinen Arterien der Kontrollgruppe mit statistischer Auswertung

	Kontrollgruppe (n = 12)			
	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Δ	P
Compliance großer Arterien (C_1) in ml/mmHg x 10	15.5 ± 6.1	15.2 ± 8.8	-0.3 ± 7.3	0.12
Compliance kleiner Arterien (C_2) in ml/mmHg x 100	3.0 ± 1.5	3.6 ± 1.8	0.6 ± 1.0	0.11

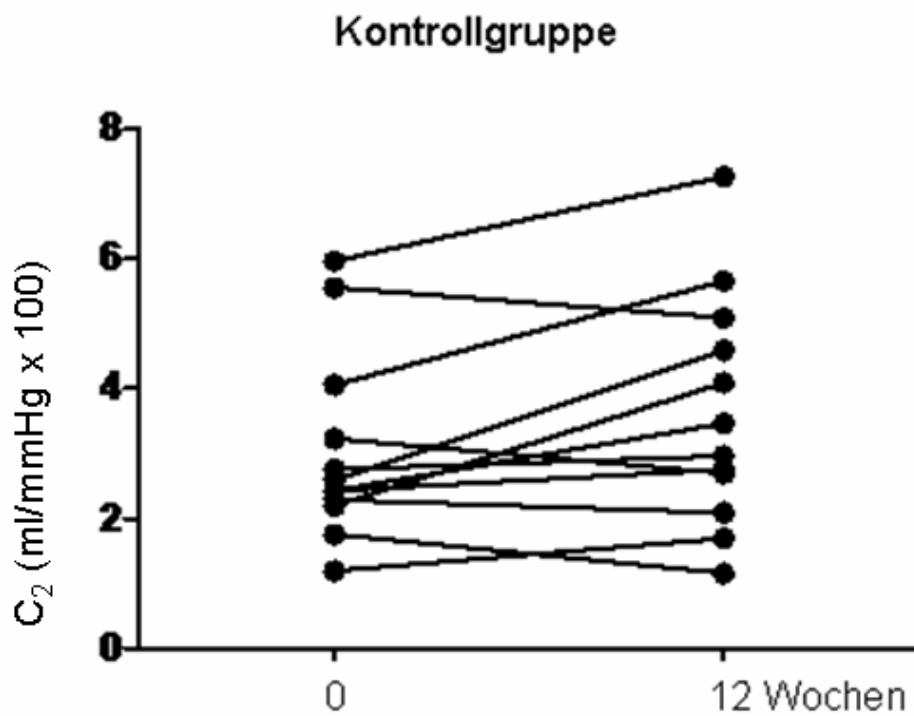


Abbildung 7: Veränderung der Compliance kleiner Arterien bei Eingangs- und Abschlussuntersuchung in der Kontrollgruppe.

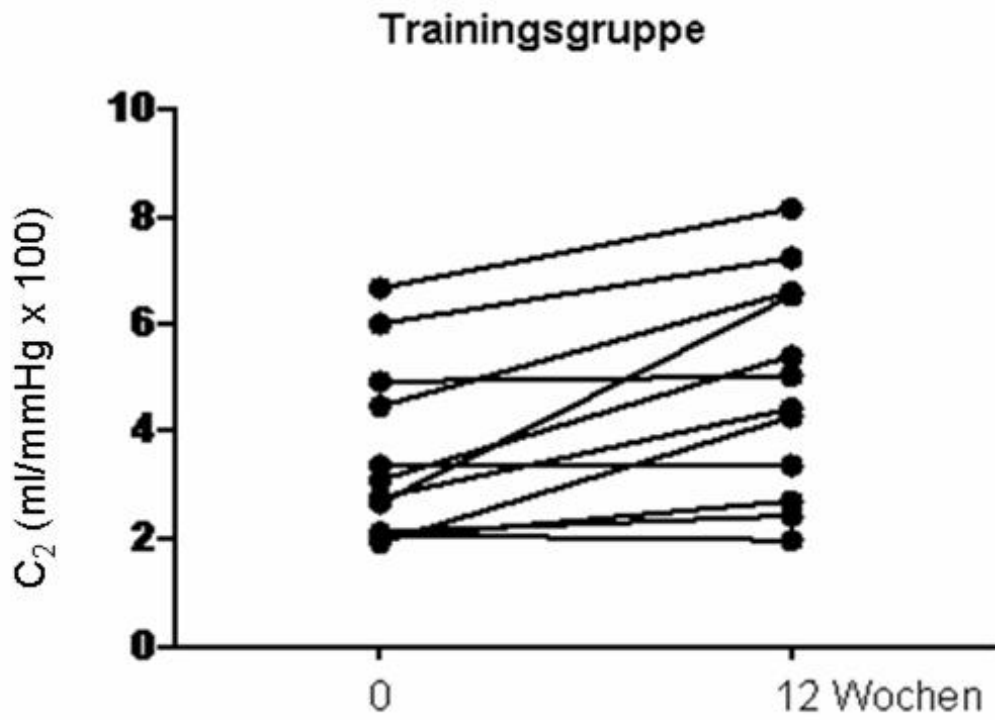


Abbildung 8: Veränderung der Compliance kleiner Arterien bei Eingangs- und Abschlussuntersuchung in der Trainingsgruppe.

4 Diskussion

Mit dieser Studie wurde erstmals der kardiovaskuläre Effekt eines aeroben Ausdauertrainings der oberen Extremität bei Hypertonikern auf

- den Blutdruck,
- die Gefäßsteifigkeit,
- die Endothelfunktion und
- die allgemeine körperliche Leistungsfähigkeit

untersucht [101].

Ziel der Studie war es, den Weg für ein mögliches Behandlungskonzept besonders für ältere Hypertoniker mit Gehproblemen zu bereiten, denen bisher auf Grund ihrer körperlichen Einschränkungen eine nicht-medikamentöse Bluthochdruck-Behandlung durch Sport wie Radfahren, Schwimmen oder Laufen verwehrt war.

Die weltweit häufigsten Erkrankungen, die zu Gehproblemen führen, sind die Knie- und Hüftgelenksarthrosen. Besonders Patienten über 60 Jahre sind hiervon betroffen. Dementsprechend wurden Patienten mit höherem Lebensalter in die beiden Studiengruppen randomisiert: Das mittlere Alter der Patienten in der Trainingsgruppe betrug 66 Jahre; die Patienten der Kontrollgruppe wiesen ein durchschnittliches Alter von 68 Jahren auf.

Mit Hilfe der im Rahmen der Studie gewonnenen Daten konnte gezeigt werden, dass ein aerobes Ausdauertraining zu einer statistisch signifikanten systolischen und diastolischen Blutdrucksenkung führt. Die Höhe der Blutdrucksenkung – 7 mmHg systolisch und 5.9 mmHg diastolisch – ist von klinischer Bedeutung. In mehreren Studien, die die Wirksamkeit bestimmter antihypertensiver Medikamente untersuchten, führten schon weit geringere Blutdrucksenkungen zu einer signifikanten Abnahme der kardiovaskulären Erkrankungen. Eine Gabe von Ramipril führte beispielsweise in der HOPE-Studie zu einer systolischen Blutdruckreduktion um 3 mmHg, was eine 22 %ige Abnahme der kardiovaskulären Events im Vergleich zu einer Placebo-Gruppe bewirkte [7]. In der SYST-EUR-Studie konnte durch eine blutdrucksenkende Therapie mit Nitrendipin (teilweise durch weitere antihypertensive Medikamente ergänzt) eine Abnahme der kardiovaskulären Events um 31 % erreicht werden [102].

Auch wenn ein Medikament unter Umständen über pleiotrope Wirkungen einen additiven Benefit für den Patienten bewirken kann (z. B. zusätzliche nephroprotektive Wirkung von ACE-Hemmern durch antiinflammatorische Effekte), so ist doch die wesentliche Ursache der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse in den genannten Studien in der Blutdrucksenkung selbst zu suchen.

Im Besonderen interessierte bei dieser Studie die Frage, ob auch bei älteren Hypertonikern durch Ausdauersport eine Blutdrucksenkung zu erreichen ist. Bereits in Vorstudien wurde nachgewiesen, dass – anders als zuvor vermutet – auch Menschen im hohen Lebensalter wesentlich von einer Blutdrucksenkung profitieren:

Die im Alter am häufigsten auftretende Form von hohem Blutdruck ist die isolierte systolische Hypertonie (ISH), als Ursache einer zunehmenden Arteriosklerose mit Steifigkeit der großen Arterien und Abnahme der Gefäßwand-Elastizität [103]. Mehrere klinische Studien befassten sich mit der Therapie der ISH und deren Wirksamkeit in Bezug auf die Reduktion von Herz-Kreislaufkrankungen. So wurde beispielsweise in der SHEP-Studie (Systolic Hypertension in the Elderly Program) gezeigt, dass durch die Gabe von Chlorthalidon das Schlaganfall-Risiko um 36 %, das Herzinfarkt-Risiko um 25 % sowie das Herzversagen-Risiko um 49 % gegenüber einer Placebogabe abnahm. Die HYVET-Studie (Hypertension in the Very Elderly Trial), bei der sogar nur Patienten älter als 80 Jahre eingeschlossen wurden, kam auf folgendes Resultat: Die Therapie mit Indapamid und einem ACE-Hemmer zeigte ein vermindertes Schlaganfall-Risiko von 30 %, ein vermindertes Herzinsuffizienz-Risiko von 64 % sowie insgesamt ein verringertes kardiovaskuläres Risiko von 34 % gegenüber einer Placebo-Gabe. Die Mortalitätsrate konnte um 21 % gesenkt werden [103].

Ältere Hypertoniker profitieren demnach außerordentlich von einer Blutdrucksenkung.

Dass Ausdauersport im Allgemeinen zu einer Blutdrucksenkung auch bei älteren Menschen führen kann, wurde in Vorstudien bewiesen: Ein 12-wöchiges Fahrradtraining führte zu einer Reduktion des Blutdrucks um 8.5 mmHg systolisch und 5.1 mmHg diastolisch [76]. Diese Studie zeigte nun, dass auch Ausdauersport der oberen Extremität den Blutdruck effektiv senken kann.

Vergleicht man die Daten dieser Studie mit denen von Studien, die den Effekt von anderen Sportarten wie Radfahren oder Jogging auf den Blutdruck untersuchten, so stellt man fest, dass der Effekt des Trainings der oberen Extremität eine ähnlich starke

Blutdrucksenkung hervorruft wie das Training der unteren Extremität [73,74]. Dies ist ein Resultat, das aufgrund der beim Armfahrradtraining insgesamt geringeren beanspruchten Muskelmasse eher nicht zu erwarten gewesen wäre.

Die Frage, ob dieser Blutdrucksenkung eine messbare Veränderung der arteriellen Steifigkeit zugrunde liegt, lässt sich nicht eindeutig beantworten. Während bei der Steifigkeit großer Arterien (C_1) und beim Augmentations-Index kein statistisch signifikanter Effekt des Ausdauertrainings nachweisbar war, wiesen die Patienten der Trainingsgruppe signifikant verbesserte Werte bei der Steifigkeit kleiner Arterien (C_2) auf, während die Werte der Patienten der Kontrollgruppe stabil geblieben waren.

In früheren Studien war teilweise durchaus eine Verbesserung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit und des Augmentations-Index durch Sport nachgewiesen worden: Gesunde Männer und Frauen, die regelmäßig aeroben Ausdauersport betrieben, wiesen im Alter eine 50 % geringere Reduktion der A. carotis-Compliance auf als nicht sporttreibende Menschen. Ein tägliches Gehtraining über drei Monate konnte die Carotiden-Compliance deutlich verbessern [104].

In anderen Studien konnte durch Ausdauersport keine Verbesserung der arteriellen Steifigkeit festgestellt werden [76].

Es ist bekannt, dass C_1 stark mit dem Probanden-Alter korreliert und somit eher ein Marker für die Gefäßalterung ist, der C_2 -Wert jedoch mit dem Auftreten kardiovaskulärer Events assoziiert ist: Je niedriger C_2 , desto häufiger deren Auftreten. Kürzlich wurde spekuliert, dass C_2 auch ein indirekter Marker für die Endothelfunktion sein könnte. Es wurde jedoch bislang keine Korrelation zwischen C_2 und FMD gefunden [105].

Sicher ist jedoch, dass Ausdauertraining die arterielle Compliance verbessern kann [106]. Im Tierexperiment wurde nachgewiesen, dass ein langfristig erhöhter Blutdurchfluss, z. B. in einem Muskel, zu einem Gefäßumbau führt, der eine Abnahme der Gefäßsteifigkeit zur Folge hat [107]. Besonders die kleineren Arterien sind von dieser Gefäßumstrukturierung betroffen; die Mikrozirkulation verbessert sich [108]. Die zentralen Arterien scheinen mit steigendem Alter nicht mehr vergleichbar auf Sport anzusprechen: Bei älteren Hypertonikern mit isolierter systolischer Hypertonie konnte durch aerobes Ausdauertraining die Compliance der großen Gefäße nicht verbessert werden [109].

Betrachtet man die Endothelfunktion, so sind in der Literatur die Normalwerte für Nicht-Hypertoniker mit 3.4 bis 12.6% angegeben [105]. Die initial bei Kontroll- und Trainingsgruppe gemessenen Mittelwerte lagen unter (2.9 %) beziehungsweise mit 3.5 % nur knapp innerhalb dieses Referenzbereichs. Es handelte sich also um Patienten mit einer stark eingeschränkten Endothelfunktion, wie sie für ältere Hypertoniker typisch ist.

Nach Auswertung der Ergebnisse der Abschlussuntersuchung war nur ein relativ gering ausgeprägter Trend zur Verbesserung der FMD-Werte innerhalb der Trainingsgruppe zu verzeichnen. Diese Ergebnisse unterscheiden sich von den bisher durchgeführten Studien [74, 100], bei denen ältere Hypertoniker an einem ähnlich aufgebauten Sportprogramm – allerdings mit Belastung der unteren Extremität – teilnahmen. Damals konnte eine statistisch relevante Verbesserung der Endothelfunktion nachgewiesen werden.

Ursächlich für das fehlende Ansprechen der Endothelfunktion auf das aerobe Ausdauertraining könnten mehrere Tatsachen sein. Zum Einen ist es denkbar, dass dies durch Armtraining prinzipiell nicht möglich ist: Da die insgesamt durch das Armtraining beanspruchte Muskelmasse viel geringer ist als diejenige, welche beispielsweise beim Fahrrad fahren trainiert wird – die gesamte Bein- und Rumpfmuskulatur – , kann durch ein Armfahrrad-Training nur eine geringere kardiovaskuläre Belastung hervorrufen. Eine Verbesserung der Endothelfunktion kann aber nur erreicht werden, wenn ein Mensch einer starken körperlichen Anstrengung ausgesetzt ist, die mit einer deutlichen Erhöhung des Herz-Zeit-Volumens einhergeht. Es erscheint möglich, dass dies durch ein Training der oberen Extremität nicht erreicht werden kann.

Zum Anderen könnte der Studien-Aufbau verantwortlich sein für das fehlende Ansprechen der Endothelfunktion. Die vor Beginn der Studie durchgeführte Studiengrößen-Berechnung hatte als primäre Zielgröße die erwartete Blutdrucksenkung. Arterielle Compliance und Endothelfunktion wurden hierbei nicht berücksichtigt. Demnach könnte die Größe der Studienpopulation zu gering gewesen sein, um statistisch signifikante Veränderungen bei Compliance und FMD darzustellen. Eventuell ließe sich also mit größerer Patientenzahl eine Verbesserung der Endothelfunktion nachweisen.

Die dritte Frage, die mit Hilfe dieser Studie beantwortet werden sollte, lautete: Kommt es durch ein aerobes Ausdauertraining der oberen Extremität zu einer signifikanten Steigerung der ergometrisch erfassbaren körperlichen Leistungsfähigkeit?

Zur Beantwortung dieser Frage wurde sowohl eine klassische Fahrrad-Ergometrie als auch eine modifizierte Armfahrrad-Ergometrie durchgeführt. Bei Betrachtung der Untersuchungsergebnisse wird deutlich, dass das aerobe Ausdauertraining der Arme bei den Patienten der Sportgruppe zu einem hochsignifikanten Anstieg der Belastbarkeit während der Armfahrrad-Ergometrie geführt hat. Die Werte der Patienten der Kontrollgruppe verblieben dagegen auf dem Niveau der Erstuntersuchung.

Bei der klassischen Fahrrad-Ergometrie ließen sich hingegen weder in der Trainings- noch in der Kontrollgruppe statistisch signifikante Veränderungen nachweisen. Somit hat das Armtraining nicht zu einer allgemeinen Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit geführt, jedoch zu einer Zunahme der Leistungsfähigkeit der oberen Extremität. Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen ähnlich aufgebauter Studien, so wird deutlich, dass dort nach Abschluss des Trainingsprogramms von einer Verbesserung der allgemeinen körperlichen Leistungsfähigkeit, messbar durch eine verbesserte Ergometrie-Leistung, berichtet wird.

Was sind also die Gründe für die fehlende allgemeine Leistungsverbesserung in dieser Studie? Die Ursachen einer etwaigen Leistungsverbesserung bei einer aeroben Belastung können durch verschiedene Faktoren bedingt sein: Eine Verbesserung der Durchblutung der Extremität (u. a. durch bessere Kapillarisation, bessere Endothelfunktion), eine Erhöhung der Muskelmasse durch den Trainingseffekt und vor allem durch eine gesteigerte maximale Sauerstoffaufnahme. Letztere ist u. a. durch eine trainingsinduzierte Verbesserung des Herzzeitvolumens, der Hämoglobinkonzentration, einer Abnahme des peripheren Widerstands und – auf zellulärem Niveau – durch einen veränderten mitochondrialen Metabolismus bedingt. Die erbrachte Leistung bei einer Belastung der oberen Extremität - wie in dieser Studie - ist bedingt durch die geringere Muskelmasse jedoch geringer als bei einer kontinuierlichen aeroben Belastung der unteren Extremität wie beim Laufen oder Fahrrad fahren. Ein Erklärungsansatz für die fehlende Verbesserung der aeroben Leistungsfähigkeit in der Ergometrie der unteren Extremität ist somit ein potentiell unzureichender Stimulus für die oben genannten Adaptationsmechanismen durch die aerobe Belastung der oberen Extremität. Die stark verbesserte Performance der Trainings-Probanden bei der Armfahrrad-Ergometrie hingegen könnte mit dem durch das Training induzierten Muskelaufbau erklärt werden.

Es erscheint logisch, dass eine vergrößerte Muskelmasse unabhängig von der aeroben Leistungsfähigkeit zu einer größeren Belastbarkeit bei einem Test führt, der als Endpunkt eine kardiovaskuläre oder muskuläre Ermüdung vorsieht.

Nicht nur die Betrachtung der Limitationen dieser Studie, sondern auch die kritische Analyse früherer Studien führen zu möglichen Erklärungen.

Die zuvor zitierten Studien weisen im Vergleich zu dieser Studie folgenden Unterschied auf: Es wurde stets dieselbe Körperregion untersucht, die vorher intensiv trainiert worden war. Patienten, die vorher im Rahmen des Sportprogramms auf Fahrrädern trainierten, wiesen in der ebenfalls auf Fahrrädern durchgeführten Abschluss-Ergometrie signifikant verbesserte Werte auf. Gleichzeitig waren allerdings auch die Parameter der Endothelfunktion (FMD) verbessert. Es stellt sich also die Frage, welchen Anteil die verbesserte Endothelfunktion an der insgesamt verbesserten Leistungsfähigkeit während der Ergometrie hatte und wie groß der Anteil des durch das Training entstandenen Muskelaufbaus war.

Abschließend stellt sich die Frage, wie die nachgewiesene Blutdruckreduktion erreicht wurde. Sollte tatsächlich keine Verbesserung der Endothelfunktion vorgelegen haben, so läge eine mögliche Erklärung in der nachgewiesenen Verbesserung der Compliance kleiner Arterien.

Wie bereits erläutert kann ein erhöhter Blutdurchfluss zu einer strukturellen Veränderung der Gefäßwände führen und somit den Blutdruck senken.

Ein weiterer wichtiger Parameter, der im Rahmen dieser Studie nicht untersucht wurde, ist der Einfluss des sympathischen Nervensystems auf die Blutdruckregulation. Dass Ausdauertraining zu einer Reduktion des Sympathikotonus führt, ist bekannt [85-88]. Hierdurch kommt es zu einer Verminderung der peripheren Vasokonstriktion und damit zu einer Verminderung der arteriellen Steifigkeit kleiner Gefäße. Durch die geringe Fallzahl ist in der Studie die Verbesserung der Endothelfunktion nur als Trend abgebildet. Dies schließt jedoch einen Einfluss einer verbesserten Endothelfunktion auf die beobachtete Blutdrucksenkung nicht aus. Der nachgewiesenen Blutdruckreduktion und der verbesserten Compliance kleiner Arterien können also sowohl strukturelle als auch funktionelle Mechanismen – oder eine Kombination beider – zu Grunde liegen.

Im Ergebnis zeigt sich, dass ein aerobes Ausdauertraining der Arme bei älteren Hypertonikern zu einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Blutdruckreduktion führt. Die gleichzeitig entstandene verbesserte Compliance kleiner Arterien kann über strukturelle oder funktionelle Veränderungen diese Blutdruckreduktion bewirkt haben. Armfahrrad-Sport ist älteren Hypertonikern, die auf Grund von Gehproblemen nur eingeschränkt Sport treiben können, als Alternative zu empfehlen.

5 Zusammenfassung

Aerober Ausdauersport wird weltweit als nützliche blutdrucksenkende Therapie empfohlen. Besonders dem Laufen, Radfahren oder Schwimmen wird eine günstige Wirkung auf die arterielle Hypertonie zugesprochen. Vielen älteren Hypertonikern ist die Ausübung dieser Sportarten jedoch verwehrt, da sie auf Grund von muskuloskeletalen oder vasookklusiven Erkrankungen an Gehproblemen leiden. In dieser randomisierten und kontrollierten Studie wurde der Effekt eines aeroben Ausdauertrainings der Arme auf das kardiovaskuläre System untersucht. 24 Patienten wurden hierfür in eine Trainings- und eine Kontrollgruppe randomisiert. Die Mitglieder der Trainingsgruppe durchliefen ein 12-wöchiges Training an Ergometern der oberen Extremität („Armfahrern“), welches angepasst wurde an eine Laktatkonzentration von 2.0 ± 0.5 mmol/l. Bei allen Patienten wurde initial und nach Abschluss der zwölf Wochen der Blutdruck, die Endothelfunktion (gemessen als FMD [flow mediated dilation]), die arterielle Steifigkeit (gemessenen in Compliance der großen und kleinen arteriellen Gefäße [C_1 , C_2] und Augmentations-Index) und die maximale Belastbarkeit während einer klassischen und einer Armfahrrad-Ergometrie untersucht.

Das Trainingsprogramm führte bei den Patienten der Trainingsgruppe zu einer signifikanten Blutdruckreduktion von systolisch 7.0 ± 9.1 mmHg ($p = 0.03$) und diastolisch 5.9 ± 7.4 mmHg ($p = 0.02$) sowie zu einer signifikanten Verbesserung der Compliance kleiner Arterien (C_2) von 3.5 ± 1.6 auf 4.8 ± 2.0 ml/mmHg x 100. Die Endothelfunktion (FMD), die Compliance großer Arterien (C_1) und der Augmentations-Index waren nicht signifikant verändert. Die allgemeine körperliche Belastbarkeit in der Fahrradergometrie blieb stabil, während die maximale Belastbarkeit der Patienten der Trainingsgruppe in der Armfahrrad-Ergometrie signifikant zunahm ($p = 0.005$).

In der Kontrollgruppe blieben alle untersuchten Parameter unverändert. Regelmäßiges Herzfrequenz- und Laktat-kontrolliertes Armfahrrad-Training führt bei älteren Hypertonikern zu einer signifikanten systolischen und diastolischen Blutdruckreduktion und einer verbesserten Compliance kleiner Arterien. Es kann als Alternative zu Sportarten wie Joggen oder Fahrrad fahren auch gehbehinderten Patienten empfohlen werden, die ihre arterielle Hypertonie mit Hilfe nicht-medikamentöser Maßnahmen kontrollieren möchten.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360:1347-1360.
- [2] Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-223.
- [3] Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003;289:2363-2369.
- [4] Lawes CMM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease. *Lancet* 2008;371:1513-1518.
- [5] Guidelines Sub-Committee. Memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension. *Hypertension* 1993;22:392-403.
- [6] World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-1992.
- [7] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.
- [8] Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL – Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie.
- [9] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al., and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
- [10] Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-1535.
- [11] Harsha DW, Bray GA. Weight loss and blood pressure control (pro). *Hypertension* 2008;51:1420-1425.
- [12] Hall JE. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10:49S-55S.

- [13] Rabkin SW, Chen Y, Leiter L, Liu L, Reeder BA. Canadian Heart Health Surveys Research Group. Risk factor correlates of body mass index. *CMAJ* 1997;157:S26-S31.
- [14] Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-977.
- [15] Reisin E, Jack AV. Obesity and hypertension: Mechanisms, cardio-renal consequences, and therapeutic approaches. *Med Clin N Am* 2009;93:733-751.
- [16] Francischetti EA, Genelhu VA. Obesity-hypertension: an ongoing pandemic. *Int J Clin Pract* 2007;61:269-280.
- [17] Muntzel M, Druke T. A comprehensive review of the salt and blood pressure relationship. *Am J Hypertens* 1992;5:1S-42S.
- [18] Elliot P, Stampel J, Nichols R, et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hours sodium excretion and blood pressure within and across populations. *BMJ* 1996;312:1249-1253.
- [19] He FJ, MacGregor GA. Salt, blood pressure and cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol* 2007;22:298-305.
- [20] Hooper L, Barlett C, Smith GD, Ebrahim S. Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults. *BMJ* 2002; 325:1-9.
- [21] Liu Z. Dietary sodium and the incidence of hypertension in the Chinese population: A review of nationwide surveys. *Am J Hypertens* 2009;22:929-933.
- [22] Mohan S, Campbell NR. Salt and high blood pressure. *Clin Science* 2009;117:1-11.
- [23] Keil U, Swales J, Grobbee D. Alcohol intake and its relation to hypertension. *Cardiovasc Risk Factors* 1993;3:189-200.
- [24] Yoshita K, Miura K, Morikawa Y, et al. Relationship of alcohol consumption to 7-year blood pressure change in Japanese men. *J Hypertens* 2005;23:1485-1490.
- [25] Marmot MG, Elliott P, Shipley MJ, et al. Alcohol and blood pressure: the INTERSALT study. *BMJ* 1994;308:1263-1267.
- [26] Tuomilehto J, Elo J, Nissinen A. Smoking among patients with malignant hypertension. *BMJ* 1982;1:1086.
- [27] Seltzer CC. Effect of smoking on blood pressure. *Am Heart J* 1974;87:558-564.

- [28] Berglund G, Wilhelmsen L. Factors related to blood pressure in a general population sample of Swedish men. *Acta Med Scand* 1975;198:291-298.
- [29] Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure. Evidence from the Health Survey for England. *Hypertension* 2001;37:187-193.
- [30] Bowman TS, Gaziano JM, Buring JE, Sesso HD. A prospective study of cigarette smoking and risk of incident hypertension in women. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2085-92.
- [31] Flaa A, Eide IK, Kjeldsen SE, Rostrup M. Sympathoadrenal Stress Reactivity Is a Predictor of Future Blood Pressure. An 18-Year Follow-Up Study. *Hypertension* 2008;52:336-341.
- [32] Julien C. Mental stress, hypertension and the baroreflex: what's new?. *J Hypertens* 2009;27:31-33.
- [33] Carroll D, Smith GD, Shipley MJ, Steptoe A, Brunner EJ, Marmot MG. Blood Pressure Reactions to Acute Psychological Stress and Future Blood Pressure Status: A 10-Year Follow-Up of Men in the Whitehall II Study. *Psychosomatic Medicine* 2001;63:737-743.
- [34] Perini C, Müller FB, Bühler FR. Suppressed aggression accelerates early development of essential hypertension. *Journal of Hypertension* 1991;9:499-503.
- [35] Esler M, Eikelis N, Schlaich M, et al. Chronic mental stress is a cause of essential hypertension: presence of biological markers of stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35:498-502.
- [36] Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25:305-313.
- [37] Kupper N, Ge D, Treiber FA, Snieder H. Emergence of novel genetic effects on blood pressure and hemodynamics in adolescence: the Georgia Cardiovascular Twin Study. *Hypertension* 2006;47:948-54.
- [38] Hong Y, de Faire U, Heller DA, McClearn GE, Pedersen N. Genetic and environmental influences on blood pressure in elderly twins. *Hypertension* 1994;24:663-670.
- [39] Levy D, Ehret GB, Rice K, et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nature Genetics* 2009;41:677-687.

- [40] Charchar FJ, Zimmerli LU, Tomaszewski M. The pressure of finding human hypertension genes: new tools, old dilemmas. *Journal of Human Hypertension* 2008;22:821-828.
- [41] Prugger C, Heuschmann PU, Keil U. Epidemiology of Hypertension in Germany and Worldwide. *Herz* 2006;31:287-293.
- [42] Hense HW, Filipiak B, Döring A, et al. Ten-year trends of cardiovascular risk factors in the MONICA Augsburg region in Southern Germany. Results from the 1984/85, 1989/90, and 1994/95 surveys. *CVD Prevention* 1999;1:318-327.
- [43] Löwel H, Meisinger C, Heier M, Hymer H, Alte D, Völzke H. Epidemiologie der arteriellen Hypertonie in Deutschland. Ausgewählte Ergebnisse bevölkerungsrepräsentativer Querschnittstudien. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131:2586-2591.
- [44] Gasse C, Hense HW, Stieber J, et al. Assessing hypertension management in the community: trends of prevalence, detection, treatment, and control of hypertension in the MONICA project, Augsburg 1984–1995. *J Hum Hypertens* 2001;15:27-36.
- [45] Thamm M. Blood pressure in Germany – current status and trends. *Gesundheitswesen* 1999;61:90-93.
- [46] World Health Organisation. The European Health Report 2005: public health action for healthier children and populations. Statistical Tables. Copenhagen: World Health Organisation, 2005.
- [47] Conen D, Ridker PM, Buring JE, Glynn RJ. Risk of cardiovascular events among women with high normal blood pressure or blood pressure progression: prospective cohort study. *BMJ* 2007;335(7617):432.
- [48] Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291-7.
- [49] Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, et al. Pulse Pressure and Cardiovascular Disease-Related Mortality. Follow-up Study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 2002;287:2677-2683.
- [50] Gilbertson DT, Liu J, Xue JL, et al. Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3736-3741.
- [51] Agarwal R. Hypertension diagnosis and prognosis in chronic kidney disease with out-of-office blood pressure monitoring. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:309-313.

- [52] Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Eng J Med* 1996;334:13-18.
- [53] Gkaliagkousi E, Douma S. The pathogenesis of arterial stiffness and its prognostic value in essential hypertension and cardiovascular diseases. *Hippokratia* 2009;13:70-75.
- [54] Bots ML, Dijk JM, Oren A, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risks of cardiovascular disease: current evidence. *J Hypertens* 2002;20:2317-2325.
- [55] Nürnberger J, Kribben A, Philipp T, Erbel R. Die arterielle Compliance (Gefäßsteifigkeit) zur Aufdeckung einer subklinischen Atherosklerose. *Herz* 2007;32:379-386.
- [56] O'Rourke MF, Nichols WW: Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 652-658.
- [57] Cameron JS, Hicks J. Frederick Akbar Mahomed and his role in the description of hypertension at Guy's Hospital. *Kidney Int* 1996;49:1488-1506.
- [58] Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588-2605.
- [59] O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:507-522.
- [60] Bramwell J, Hill A. Velocity of transmission of the pulse wave and elasticity of arteries. *Lancet* 1922;1:891-892.
- [61] Koller A, Kaley G. Endothelial regulation of wall shear stress and blood flow in skeletal muscle microcirculation. *Am J Physiol* 1991;260:862-868.
- [62] Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, et al. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999;353:2008-2013.
- [63] Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:241-247.
- [64] Dickinson HO, Mason JM, Nicholson DJ, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006;24:215-233.
- [65] Haynes RB, MacDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002;288:2880-2883.

- [66] Manfredini F, Malagoni AM, Mandini S, et al. Sport Therapy for Hypertension: Why, How, and How Much? *Angiology* 2009;2:207-216.
- [67] Fagard RH, Bjornstad HH, Borjesson M, et al. ESC Study Group of Sports Cardiology recommendations for participation in leisure-time physical activities and competitive sports for patients with hypertension. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:326-331.
- [68] Hagberg JM, Brown MD. Does exercise training play a role in the treatment of essential hypertension? *J Cardiovasc Risk* 1995;2:296-302.
- [69] Volker K. Physical activity, hypertension and cardiac and circulatory system. *Med Clin (Munich)* 2006;101:61-65.
- [70] Brownley KA, West SG, Hinderliter AL, et al. Acute aerobic exercise reduces ambulatory blood pressure in borderline hypertensive men and women. *Am J Hypertens* 1996;9:200-206.
- [71] Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, et al. The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sport Exerc* 2001;33:438-445.
- [72] Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. *Sports Med* 2000;30:193-206.
- [73] Fagard RH, Cornelissen VA. Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:12-17.
- [74] Motoyama M, Sunami Y, Kinoshita F, et al. Blood pressure lowering effect of low intensity aerobic training in elderly hypertensive patients. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:818-823.
- [75] Ehsani AA. Exercise in patients with hypertension. *Am J Geriatr Cardiol* 2001;10:253-273.
- [76] Westhoff TH, Franke N, Schmidt S, et al. Too old to benefit from sports? The cardiovascular effects of exercise training in elderly subjects treated for isolated systolic hypertension. *Kidney Blood Press Res* 2007;30:240-247.
- [77] Ketelhut RG, Franz IW, Scholze J. Regular exercise as an effective approach in antihypertensive therapy. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:4-8.
- [78] Vriza O, Mos L, Frigo G, et al. Harvest study investigator: effects of physical exercise on clinic and 24-hour ambulatory blood pressure in young subjects with mild hypertension. *J Sports Med Phys Fitness* 2002;42:83-88.

- [79] Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005;23:251-259.
- [80] Taylor AC, McCartney N, Kamath MV, et al. Isometric training lowers resting blood pressure and modulates autonomic control. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:251-256.
- [81] McGowan CL, Visocchi A, Faulkner M, et al. Isometric handgrip training improves local flow-mediated dilation in medicated hypertensives. *Eur J Appl Physiol* 2007;99:227-234.
- [82] Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH, Ehsani AA. Effect of Exercise Training in 60- to 69-Year-Old Persons with Essential Hypertension. *Am J Cardiol* 1989;64:348-353.
- [83] Thiele H, Pohlink C, Schuler G. Hypertonie und Bewegung. Sportarten für den Hypertoniker. *Herz* 2004;29:401-405.
- [84] Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000;35:838-843.
- [85] Zanesco A, Antunes E. Effects of exercise training on the cardiovascular system: Pharmacological approaches. *Pharmacology & Therapeutics* 2007;114:307-317.
- [86] Scheuer J, Tipton CM. Cardiovascular adaptations to physical training. *Annu Rev Physiol* 1977;39:221-251.
- [87] Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993;328:538-545.
- [88] Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:1229-1233.
- [89] McGowan CL, Levy AS, Millar PJ, et al. Acute vascular responses to isometric handgrip exercise and effects of training in persons medicated for hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:1797-1802.
- [90] Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R, Green D. Exercise and the Nitric Oxide Vasodilator System. *Sports Med* 2003;33:1013-1035.
- [91] Keins B, Saltin B, Walloe L, et al. Temporal relationship between blood flow changes and release of ions and metabolites from muscles upon single weak contractions. *Acta Physiol Scand* 1989;136:551-559.

- [92] Hester R, Guyton A, Barber B. Reactive and exercise hyperaemia during high levels of adenosine infusion. *Am J Physiol* 1982;243:181-186.
- [93] Segal SS, Kurjaka DT. Coordination of blood flow control in the resistance vasculature of skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:1158-1164.
- [94] Kobzik L, Reid MB, Bredt DS, et al. Nitric oxide in skeletal muscle. *Nature* 1994;372:546-548.
- [95] Gow A, Stamler J. Reactions between nitric oxide and haemoglobin under physiological conditions. *Nature* 1998;391:169-173.
- [96] Brooks PM. The burden of musculoskeletal disease – a global perspective. *Clin Rheumatol* 2006;25:778-781.
- [97] Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med* 1998;4:1241-1243.
- [98] Valkenburg HA. Clinical versus radiological osteoarthritis in the general population. In: Peyron JG, editor. *Epidemiology of osteoarthritis*. Paris: Ciba-Geigy; 1980:53-58.
- [99] Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the WHO* 2003;81:646-656.
- [100] Westhoff TH, Franke N, Schmidt S, et al. Beta-blockers do not impair the cardiovascular benefits of endurance training in hypertensives. *J Hum Hypertens* 2007;21:486-493.
- [101] Westhoff TH, Schmidt S, Gross V, et al. The cardiovascular effects of upper-limb aerobic exercise in hypertensive patients. *J Hypertens* 2008;26:1336-1342.
- [103] Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-764.
- [103] Zeglin MA, Pacos J, Bisognano JD. Hypertension in the very elderly: Brief review of management. *Cardiology Journal* 2009;16:379–385.
- [104] Seals DR, DeSouza CA, Donato AJ, et al. Habitual exercise and arterial aging. *J Appl Physiol* 2008;105:1323-1332.
- [105] Westhoff TH, Schmidt S, Vallbracht-Israng K, et al. Small artery elasticity assessed by pulse wave analysis is no measure of endothelial dysfunction. *J Hypertens* 2007;25:571–576.

- [106] Cameron JD, Dart AM. Exercise training increases total systemic arterial compliance in humans. *Am J Physiol* 1994;266:H693-H701.
- [107] Masuda H, Bassiouny H, Glagov S, Zarins CK. Artery wall restructuring in response to increased flow. *Surg Forum* 1989;40:285-286.
- [108] Kostic MM, Schrader J. Role of nitric oxide in reactive hyperemia of the guinea pig heart. *Circ Res* 1992;70:208-212.
- [109] Ferrier KE, Waddell TK, Gatzka CD, et al. Aerobic exercise training does not modify large-artery compliance in isolated systolic hypertension. *Hypertens* 2001;38:222-226.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

- Westhoff TH, Schmidt S, Gross V, et al. The cardiovascular effects of upper-limb aerobic exercise in hypertensive patients. *J Hypertens* 2008;26:1336-1342.

Erklärung

„Ich, Viola Groß, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:
,Kardiovaskuläre Effekte eines aeroben Ausdauertrainings der oberen Extremität‘ selbst
verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne
die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten
dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med Timm Westhoff für die Bereitstellung des Themas, für seine unermüdliche Hilfsbereitschaft, seinen fachlichen Rat und seine stete Unterstützung, die diese Dissertation erst ermöglichten.

Danken möchte ich ebenso Herrn PD Dr. med Fernando Dimeo für die Ermöglichung der Durchführung dieser Studie in der Klinik für Sportmedizin, für das Bereitstellen der medizinischen Geräte und für die geduldige Beantwortung unzähliger Fragen.

Mein Dank gilt Frau Nancy Bock sowie Frau Christel Harsch für ihre freundliche Unterstützung während des gesamten Ablaufs der Studie.

Herrn Marian Joppke danke ich für seine Mitarbeit und freundschaftliche Unterstützung.

Ebenso danke ich meiner Familie für die langjährige Unterstützung, tatkräftige Mithilfe und regelmäßigen Ansporn.