

Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie
Direktor: Prof. Dr. med. Walter Zidek

**Kardiovaskuläre Effekte eines aeroben Ausdauertrainings bei Patienten mit
isolierter systolischer Hypertonie und Patienten unter Betablockade**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades
Doctor rerum medicarum
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von Nadine Westhoff
aus Cottbus

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. van der Giet
2. Prof. Dr. med. H. Peters
3. Prof. Dr. med. B. Sanner

Gedruckt mit Genehmigung der Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 16.Mai 2010

„Wichtig ist nicht, wie alt man ist, sondern wie man alt ist.“

Gerhard Kocher (*1939), schweizer. Gesundheitsökonom

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1.	Definition der arteriellen Hypertonie.....	1
1.2.	Epidemiologie und Ätiologie der arteriellen Hypertonie.....	1
1.3.	Klinische Bedeutung der arteriellen Hypertonie.....	2
1.4.	Die arterielle Hypertonie des älteren Menschen – isolierte systolische Hypertonie.....	3
1.5.	Körperliche Aktivität in der Therapie der arteriellen Hypertonie.....	4
1.6.	Problem der Betablockade für die Trainingsempfehlungen.....	5
1.7.	Messung arterieller Funktionsparameter.....	6
1.8.	Fragestellung und Zielsetzung.....	7

2. Ergebnisse und Diskussion

2.1.	Die kardiovaskulären Effekte von aerobem Ausdauertraining beim Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie.....	8
2.2.	Die Auswirkungen einer Betablockade auf die kardiovaskulären Effekte von aerobem Ausdauertraining bei älteren Hypertonikern.....	10
2.3.	Untersuchungen zur Messbarkeit der Endothelfunktion mittels Pulswellenanalyse.....	11

3. Zusammenfassung.....

13

4. Referenzen.....

15

Appendix

Erklärung über den Eigenanteil.....

18

Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Lebenslauf.....

21

Publikationen (1-3).....

22

Selbständigkeitserklärung.....

23

Danksagung.....

24

1. Einleitung

1.1. Definition der arteriellen Hypertonie

Die arterielle Hypertonie entspricht einer chronischen Erhöhung des arteriellen Blutdrucks. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat 1999 eine bis heute gültige Klassifikation der arteriellen Hypertonie vorgestellt, der auch die deutschen medizinischen Fachgesellschaften folgen (Tabelle 1) [1, 2].

Tabelle 1: Definition und Klassifikation von Blutdruckbereichen nach WHO (1)

Bewertung	systolisch (mm Hg)	diastolisch (mm Hg)
optimaler Blutdruck	< 120	< 80
normaler Blutdruck	120-129	80-84
hoch-normaler Blutdruck	130-139	85-89
milde Hypertonie (Schweregrad 1)	140-159	90-99
mittelschwere Hypertonie (Schweregrad 2)	160-179	100-109
schwere Hypertonie (Schweregrad 3)	> 180	> 110
isolierte systolische Hypertonie	> 140	< 90

Wenn systolischer und diastolischer Blutdruck bei einem Patienten in unterschiedliche Klassen fallen, so sollte die höhere Klasse Anwendung finden.

1.2. Epidemiologie und Ätiologie der arteriellen Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist die häufigste internistische Erkrankung. Weltweit leiden etwa eine Milliarde Menschen an einer Hypertonie. Die Prävalenz ist regional sehr unterschiedlich. Das von der WHO initiierte MONICA-Projekt untersuchte die Prävalenz in verschiedenen Ländern zwischen 1984/85 und 1994/95 [3]. In der deutschen Gesamtbevölkerung lag die Prävalenz im Mittel bei etwa 25%, ab einem Alter von 50 Jahren war jeder zweite betroffen [3]. Bei > 90% der Hochdruckerkrankungen kann keine eindeutige Ursache ausgemacht werden. Man spricht in diesem Fall von einer primären oder essentiellen Hypertonie und meint damit ein multifaktorielles Krankheitsbild, das zum einen durch genetische und zum anderen durch

Umweltfaktoren bedingt ist. Es gibt eine Reihe von Lebensstilfaktoren, die mit einer essentiellen Hypertonie assoziiert sind, z. B. Übergewicht, Bewegungsmangel, hoher Kochsalz- und Alkoholkonsum [4-6]. Kann hingegen eine zugrunde liegende Erkrankung identifiziert werden, so bezeichnet man die Hypertonie als sekundär. Dies ist bei < 10 % aller Hochdruck-Patienten der Fall. Die häufigsten Ursachen einer sekundären Hypertonie sind Erkrankungen der Nieren (renoparenchymatöse und renovaskuläre Hypertonie), des endokrinen Systems (z.B. Conn-Syndrom, Phäochromozytom, Hyperthyreose) und das Schlafapnoesyndrom.

1.3. Klinische Bedeutung der arteriellen Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist eine chronische Erkrankung, die in der Regel asymptomatisch beginnt oder nur uncharakteristische Beschwerden verursacht, z. B. morgendlichen Kopfschmerz, Schwindel, Epistaxis und Übelkeit. Häufig sind es erst die Folgeschäden, die den hohen Blutdruck demaskieren. Die Folgeerkrankungen der arteriellen Hypertonie können verschiedene Organe betreffen und sind in der Mehrzahl der Fälle arteriosklerotisch bedingt. Am Herzen kann es zum einen zu einer koronaren Herzerkrankung, zum anderen zu einer Linksherzhypertrophie mit nachfolgender Linksherzinsuffizienz kommen. An der Niere kann eine Nephrosklerose mit chronischer Nierenfunktionsverschlechterung entstehen. Im Gehirn kann der Bluthochdruck neben hypertensiven Massenblutungen eine zerebrovaskuläre Insuffizienz mit zerebraler Ischämie verursachen. Die hypertoniebedingten arteriosklerotischen Veränderungen im Bereich des Auges können einen Fundus hypertonicus und Visusminderung zur Folge haben. An weiteren arteriosklerotischen Folgeerkrankungen sind die periphere arterielle Verschlusskrankheit und die Ausbildung von Aortenaneurysmata zu nennen.

Die klinische Bedeutsamkeit ergibt sich ferner aus der hohen Zahl von Todesfällen, die durch Herz-Kreislaufkrankungen verursacht werden und mit der arteriellen Hypertonie in Zusammenhang stehen (50% der Todesfälle bei den Männern, 45% der Todesfälle bei den Frauen) [7,8]. Zwei Drittel aller Hypertoniker versterben an einer Linksherzinsuffizienz oder einer koronaren Herzerkrankung. Die Inzidenz der Todesfälle durch eine koronare Herzkrankheit hängt annähernd linear vom Blutdruck ab; sie steigt von 10/10.000 Personenjahre (normaler Blutdruck) bis auf 60/10.000 Personenjahre (systolischer Druck > 180 mmHg) [9]. Da leichte und mittlere Blutdruckerhöhungen viel häufiger sind als extreme Drücke von mehr als 180 mmHg, erleiden insgesamt deutlich mehr Menschen mit mittleren Blutdruckwerten kardiovaskuläre Ereignisse. Das

bedeutet, dass auch Menschen mit nur geringfügig erhöhtem Blutdruck erkannt und behandelt werden müssen, um die hohe Zahl von kardiovaskulär bedingten Todesfällen abzusenken.

1.4. Die arterielle Hypertonie des älteren Menschen – isolierte systolische Hypertonie

Im Laufe des Lebens kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg des systolischen Blutdrucks. Als Folge einer zunehmenden Erhöhung der arteriellen Steifigkeit steigt der diastolische Blutdruck bis etwa zum 55. Lebensjahr an, um dann wieder abzufallen [10]. Dieses Phänomen ist durch Alterungsprozesse, die mit einer verminderten Elastizität der Aorta und einer Abnahme der Windkesselfunktion einhergehen zu erklären. In der Folge steigt die Blutdruckamplitude (Pulsdruck). Mit steigendem Lebensalter nimmt nicht nur die Anzahl der Hypertoniker zu, es vergrößert sich auch der Anteil derjenigen Hypertoniker, die eine alleinige Erhöhung des systolischen Blutdruckwertes zeigen (isolierte systolische Hypertonie, ISH). Laut der Framingham-Studie leiden 57,4% der Männer und 65,1% der Frauen über 65 Jahre an einer ISH [10, 11].

Der Pulsdruck ist vor allem bei älteren Menschen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert, auch unabhängig von der Höhe des systolischen und diastolischen Blutdruckwertes. Ein erhöhter Pulsdruck stellt somit einen unabhängigen kardiovaskulären Risikoparameter dar und wird als ein Zeichen fortgeschrittener morphologischer Veränderungen der Arterienwand gewertet. Der gravierende Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität durch die ISH ist dadurch zu erklären, dass sowohl ein zu hoher systolischer Druck als auch ein zu niedriger diastolischer Druck mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen. Ein zu niedriger diastolischer Druck führt zu einer reduzierten Perfusion der Koronararterien mit einer erhöhten Inzidenz von koronaren Ereignissen (s. Abbildung 1). ISH-Patienten haben ein zwei- bis vier-fach erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt, linksventrikuläre Hypertrophie, Apoplex und Niereninsuffizienz [9, 12].

Durch die strukturellen Gefäßveränderungen der Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie kommt es in vielen Fällen zu einem verminderten Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie. 75% der unzureichend eingestellten Hypertoniker leiden an einer ISH [13] und nur 5% der ISH-Patienten erreichen den systolischen Zielwert von < 140 mmHg [14].

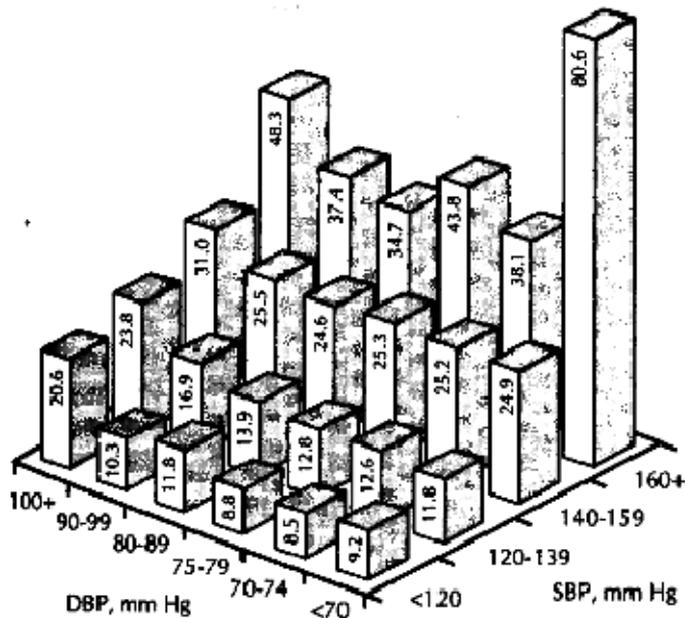


Abbildung 1: KHK-Todesfälle in Abhängigkeit vom Blutdruck
 Angaben in 1000 Patienten, Gesamtanzahl 316099, DBP = diastolischer Blutdruck, SBP = systolischer Blutdruck [9].

1.5. Körperliche Aktivität in der Therapie der arteriellen Hypertonie

Regelmäßige sportliche Aktivität wird von den europäischen und amerikanischen Hypertonieleitlinien übereinstimmend als eine Basismaßnahme zur Reduzierung eines erhöhten Blutdrucks empfohlen [15-17]. Während auch bei Menschen mit normotensiven Werten regelmäßiger Ausdauersport den systolischen Blutdruck um 3-4 mmHg senkt, verstärkt sich dieser blutdruckreduzierende Effekt bei Hypertonikern [18]. Bei regelmäßig ausgeübtem Training liegt die durchschnittliche Blutdrucksenkung bei 7-8 mmHg systolisch und 6-7 mmHg diastolisch und ist damit vergleichbar mit einer medikamentösen Monotherapie [18]. Mechanistisch liegen der sportinduzierten Blutdrucksenkung funktionelle und strukturelle Veränderungen zugrunde, u.a. eine Senkung des Sympathikotonus, eine Verbesserung der endothelabhängigen Vasodilatation, eine Reduktion des peripheren Widerstands durch Erhöhung des peripheren Gefäßquerschnitts und eine Steigerung der arteriellen Compliance. Der Maximaleffekt der Blutdrucksenkung ist in der Regel erst nach etwa drei Monaten erreicht. Bei milder Hypertonie kann durch regelmäßigen Ausdauersport mitunter eine Blutdrucknormalisierung erzielt und damit der Beginn einer medikamentösen Therapie zunächst umgangen werden.

Empfohlen wird ein mindestens dreimal wöchentlich ausgeführtes aerobes Ausdauertraining mittlerer Intensität (40-60% der maximalen Sauerstoffaufnahme VO_2R entsprechend etwa 70% der maximalen Herzfrequenz) über 30 bis 60 Minuten, z.B. Walking, Joggen, Schwimmen oder Radfahren [15-17]. Die Daten für diese Empfehlungen sind jedoch mehrheitlich bei Probanden mittleren Alters erhoben, Ergebnisse für körperliche Aktivitäten im Alter > 60 sind dagegen rar und uneinheitlich [19-21]. Hinsichtlich der kardiovaskulären Effektivität von Sport im Alter sind mehrere Fragen unbeantwortet: Reicht die körperliche Fitness im Alter aus, um eine Trainingsintensität aufrechtzuerhalten, die so effektiv ist, dass messbare kardiovaskuläre Effekte entstehen? Verhindern die ausgeprägten arteriosklerotischen Gefäßveränderungen bei der ISH die sportinduzierte Blutdrucksenkung?

1.6. Problem der Betablockade für die Trainingsempfehlungen

Betablocker gehören seit drei Jahrzehnten zu den Antihypertensiva der ersten Wahl. Da in einer Metaanalyse, die 2005 im Lancet veröffentlicht wurde, den Betablockern ein erhöhtes Schlaganfallrisiko zugeschrieben wurde, wird neuerdings der Status der Betablocker als ein Therapeutikum der ersten Wahl von einigen Autoren kritisch hinterfragt [22]. Bei Vorliegen einer kardialen Begleiterkrankung wie koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz oder tachykarden Herzrhythmusstörungen ist der Einsatz von Betablockern hingegen weiterhin unstrittig. Gerade ältere Menschen nehmen regelmäßig Betablocker ein, somit ebenfalls ältere Hypertoniker.

Betablocker beeinflussen den Sympathikotonus, die Herzfrequenz, die maximale Leistungsfähigkeit und die lokale Laktatproduktion und sind somit für die Empfehlungen zur Ausübung eines Ausdauertrainings in mehrfacher Hinsicht von Bedeutung. Da durch Betablocker die Belastungswahrnehmung steigt („perceived exertion“), die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) als Maß für die maximale Leistungsfähigkeit sinkt und die maximale Herzfrequenz als Trainingsparameter nicht ermittelbar ist, sind auf Hypertoniker die unter Betablockertherapie stehen, die allgemeinen Richtlinien zur Ausübung sportlicher Aktivität nicht uneingeschränkt übertragbar [23]. Zum Laktatverhalten unter Betablockermedikation gibt es unterschiedliche Aussagen, so dass dieser Parameter zur Trainingssteuerung ebenfalls nicht berücksichtigt werden kann [24].

1.7. Messung arterieller Funktionsparameter

Die arteriellen Gefäße sind sowohl ursächlich an der Entstehung der essentiellen Hypertonie beteiligt als auch Zielorgan der negativen Folgen eines hohen Blutdrucks.

Eine Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit ist nicht nur Abbild des „overall atherosclerotic load“, sondern beeinflusst auch ihrerseits die Herz-Kreislauf-Funktion negativ in Form eines erhöhten Pulsdruckes, einer Zunahme der linksventrikulären Nachlast sowie einer reduzierten Koronarperfusion infolge der Senkung des diastolischen Blutdrucks. Seit vielen Jahren versuchen Kliniker und Wissenschaftler daher, die hypertonieassoziierten Veränderungen der arteriellen Gefäße über nicht-invasive Verfahren messbar zu machen. Weite Verbreitung hat die computergestützte Pulswellenanalyse gefunden. Die antegrad laufende Pulswelle wird an allen Orten unterschiedlicher mechanischer Impedanz - somit vornehmlich am arterio-arteriolären Übergang - reflektiert und zeigt je nach Gefäßsteifigkeit der einzelnen Gefäßbereiche eine charakteristische Form, die applanationstonometrisch ableitbar ist. Aufgrund ihres nichtinvasiven Charakters, der einfachen Handhabung und der nachgewiesenen guten Korrelation mit invasiv gemessenen Werten hat sich zur Einschätzung der arteriellen Steifigkeit die Bestimmung von Pulswellengeschwindigkeit und Augmentationsindex durchgesetzt. Basierend auf einem modifizierten Windkesselmodell wurde von einigen Autoren ferner ein Algorithmus entwickelt, mit dem anhand der Steilheit der Abnahme des diastolischen Drucks (diastolic decay) eine Unterscheidung der Compliance großer und kleiner arterieller Gefäße (C1 und C2) möglich sein soll [25]. In der vorliegenden Arbeit werden die Bestimmung des Augmentationsindex und die Bestimmung von C1 und C2 eingesetzt. Details über Prinzipien und Durchführung der Messungen sind in den Originalarbeiten dargestellt.

Neben der arteriellen Steifigkeit stellt die Funktion des Endothels einen zentralen Parameter in der Einschätzung der arteriellen Funktion dar. Das Endothel hat durch seine anatomische und funktionelle Mittlerposition zwischen intraluminalen Blutfluss und den Myozyten der Gefäßmedia zentrale regulatorische Funktionen für Vasotonus, Thrombozytenaggregation und inflammatorische Prozesse [26]. Eine endotheliale Dysfunktion wird heute als ein noch reversibles Frühstadium der Arteriosklerose und als unabhängiger kardiovaskulärer Risikoparameter angesehen. Die ultraschallgestützte Messung der Vasodilatation der A. brachialis nach mechanischer oder pharmakologischer Stimulation des Endothels (Flow-mediated Dilation, FMD) nach Celermajer gilt bis heute als Goldstandard der nicht-invasiven Erfassung der NO-

abhängigen arteriellen Dilatation, die klinisch häufig vereinfachend mit der „Endothelfunktion“ gleichgesetzt wird [27]. Die Messung der FMD ist jedoch zeitlich aufwendig, bedarf mehrerer kostenintensiver Geräte und liefert nur bei lang erfahrenen und geschulten Untersuchern reliable Ergebnisse.

1.8. Fragestellung und Zielsetzung

Die Wirksamkeit sportlicher Aktivität auf den Blutdruck bei milder Hypertonie ist in vielen Studien ausreichend belegt worden. Die vorliegende Arbeit beschreibt die kardiovaskulären Effekte eines aeroben Ausdauertrainings in zwei Situationen, in denen bisher kein Wirksamkeitsnachweis geführt wurde. Ferner setzt sich die Arbeit mit der Methodik der klinischen Endothelfunktionsmessung auseinander. Es werden die folgenden drei Ziele verfolgt:

- a) Angesichts der häufig weit fortgeschritten arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen, der Komorbiditäten und der häufig reduzierten körperlichen Belastbarkeit erscheint es fraglich, ob bei Vorliegen einer isolierten systolischen Hypertonie im Alter sportliche Aktivität messbare kardiovaskuläre Veränderungen herbeiführen kann. Diese Frage soll in einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie beantwortet werden.
- b) Viele ältere Hypertoniker werden mit Betablockern behandelt. Betablocker beeinflussen die Herzfrequenz, den Sympathikotonus, die maximale Leistungsfähigkeit und die lokale Laktatproduktion. Bisher ist es unklar, ob der sportinduzierte kardiovaskuläre Benefit durch Betablocker reduziert wird und wie eine pulsgesteuerte Festlegung der Trainingsintensität in dieser Situation definiert werden sollte. Auch diese Frage soll in einer prospektiven Studie beantwortet werden.
- c) Eine endotheliale Dysfunktion – wie sie bei Hypertonikern gehäuft vorkommt – wird als noch reversibles Frühstadium der Arteriosklerose angesehen und stellt einen unabhängigen kardiovaskulären Risikoparameter dar. Die aktuell als Goldstandard geltende Messung der FMD ist jedoch zeitlich aufwendig und sehr untersucherabhängig. Es wird untersucht, ob die einfach durchführbare, automatisierte, computergestützte Pulswellenanalyse ohne medikamentöse oder mechanische Stimulation in der Lage ist, die Endothelfunktion abzubilden

2. Ergebnisse und Diskussion

2.1. Die kardiovaskulären Effekte von aerobem Ausdauertraining bei Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie

Die erste Arbeit ist eine randomisierte, kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign über die Auswirkungen eines zwölfwöchigen Ausdauertrainings auf Blutdruck und arterielle Gefäßfunktion bei Hypertonikern im Alter. Die Studie soll die Frage beantworten, ob auch Patienten mit deutlich erhöhtem Pulsdruck und der damit einhergehenden verminderten Sensitivität gegenüber einer konventionellen medikamentösen Therapie einen kardiovaskulären Benefit durch Sport erfahren.

Es wurden 54 Patienten ≥ 60 Jahre mit einem systolischen 24h-Blutdruckwert (ambulatory blood pressure, ABP) > 140 mmHg und/oder einer antihypertensiven Therapie und einem diastolischen ABP ≤ 90 mmHg in zwei Gruppen randomisiert. Regelmäßige sportliche Aktivität in den letzten 12 Wochen oder eine Änderung der antihypertensiven Medikation in den letzten sechs Wochen vor Studienbeginn, eine symptomatische pAVK, eine Aortenklappenstenose oder -insuffizienz > 1 . Grades, eine hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie, eine schwere Herzinsuffizienz \geq NYHA II, unkontrollierte Herzrhythmusstörungen mit hämodynamischer Relevanz, ein Ruheblutdruck ≥ 180 mmHg oder Ischämiezeichen im Belastungs-EKG waren Ausschlusskriterien für die Teilnahme. Die „Trainingsgruppe“ wurde einem zwölfwöchigen, laktatbasierten (Zielwert 2.5 ± 0.5 mmol/l) Ausdauertraining auf dem Laufband unterzogen, die Kontrollgruppe war in dieser Zeit sportlich nicht aktiv. Das Training war als Intervalltraining konzipiert und wurde dreimal wöchentlich über 12 Wochen durchgeführt, initial mit einer Dauer von 30 min. Anfänglich dauerten die Belastungszeiten 5 min, die jeweils von dreiminütigen Ruhephasen, in denen die Patienten mit halber Geschwindigkeit gingen, abgelöst wurden. Kontinuierlich wurde die Belastungszeit gesteigert, so dass diese ab der sechsten Woche 30 min ohne Pause betrug und dann wöchentlich um 2 min bis zu einer maximalen Trainingsdauer von 45 min gesteigert wurde. Die Intensität des Trainings wurde über die Geschwindigkeit und den Anstiegswinkel des Laufbandes beeinflusst. Die Herzfrequenz der Probanden wurde kontinuierlich über eine Pulsuhr erfasst und die Ziel-Laktat-Konzentration nach jeder fünften Trainingseinheit mit der Trainingsherzfrequenz korreliert.

Zu Beginn und am Ende der Studie wurde bei allen Probanden (Trainings- und Kontrollgruppe) eine 24h-ABP-Messung (Spacelaps, Redmond, Washington, USA), eine Ergometrie auf dem Laufband mit Messung des Laktats im Kapillarblut auf jeder

Belastungsstufe, sowie die Messungen der Compliance großer und kleiner Arterien (C1 und C2; CR-2000, Hypertension Diagnostics, Eagan, Minnesota, USA), der endothelabhängigen Vasodilatation (FMD) und der endothelunabhängigen Vasodilatation nach Applikation von Glyceroltrinitrat (GTN) durchgeführt.

In der Eingangsuntersuchung zeigten Trainings- und Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters, des Body Mass Indexes, der Anzahl der Antihypertensiva (Median 3 in beiden Gruppen), des systolischen und diastolischen ABP, des systolischen und diastolischen Blutdruckwertes bei 100 W, C1 und C2, FMD und GTN. In der Gruppe der Trainierenden gab es drei Studienabbrecher, wobei lediglich bei einem Probanden der Grund im Training selbst lag (Knieschmerzen). Alle anderen tolerierten die sportliche Aktivität gut. Folgende Ergebnisse ließen sich nach den zwölf Wochen Training bei den Patienten feststellen: Der systolische ABP sank signifikant um 8.5 ± 8.2 mmHg gegenüber dem Ausgangswert ($p < 0,01$) und der diastolische ABP um $5,1 \pm 3,7$ mmHg ($p < 0,01$). Die Laktat- und Herzfrequenzkurven zeigten eine signifikante Rechtsverschiebung im Sinne einer Steigerung der Leistungsfähigkeit gegenüber der Eingangsuntersuchung. Die arterielle Compliance blieb unverändert, wohingegen sich die Endothelfunktion signifikant verbesserte. Um den Einfluss des Pulsdrucks als Kennzeichen zunehmender Gefäßsteifigkeit auf die sportinduzierte Blutdruckabnahme zu erfassen, errechneten wir ein lineares Regressionsmodell. Um eine vom systolischen Ausgangsdruck unabhängige Aussage über den Pulsdruck machen zu können, wurden die Werte mittels Kovarianzanalyse adjustiert. Damit ließ sich belegen, dass die zu erwartende Abnahme des Blutdrucks unabhängig vom Pulsdruck ist. Der signifikanten und klinisch relevanten Senkung des Blutdrucks liegt eine Verbesserung der Endothelfunktion zugrunde. Sowohl Ursache als auch Wirkung bedeuten eine Senkung des kardiovaskulären Risikos.

Selbst Patienten, die eine fortgeschrittene Arteriosklerose aufwiesen und die Kriterien einer „therapierefraktären Hypertonie“ (\geq drei Antihypertensiva ohne ausreichende Blutdruckeinstellung) erfüllten, profitierten von dem Training.

Die beschriebene Arbeit stellt die erste randomisierte, kontrollierte Studie zur Bedeutung des Pulsdrucks für den kardiovaskulären Benefit eines Ausdauertrainings bei Hypertonikern im Alter dar. Die Ergebnisse beweisen, dass Sport auch bei älteren Hypertonikern mit fortgeschrittener Atherosklerose, hohem Pulsdruck und geringem Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie durch eine Verbesserung der

Endothelfunktion ein probates Mittel zur Blutdrucksenkung darstellt.

2.2. Die Auswirkungen einer Betablockade auf die kardiovaskulären Effekte von aerobem Ausdauertraining bei älteren Hypertonikern

Ein großer Anteil älterer Hypertoniker wird mit Betablockern behandelt. Mit Blick auf die Senkung des Sympathikotonus, die Abnahme der maximalen Sauerstoffaufnahme und die Zunahme der subjektiven Belastungswahrnehmung, soll in der dieser Studie die Frage beantwortet werden, ob der sportinduzierte kardiovaskuläre Benefit durch Betablocker reduziert wird und wie eine pulsgesteuerte Festlegung der Trainingsintensität in dieser Situation definiert werden sollte.

Diese Studie unterschied sich in dem methodischen, zeitlichen und konzeptionellen Vorgehen nur geringfügig von der eben vorgestellten. Es wurden 52 Patienten (23 mit Betablocker, 29 ohne Betablocker) ≥ 60 Jahre mit einem systolischen 24-ABP ≥ 140 mmHg und/oder antihypertensiver Behandlung eingeschlossen und in eine Trainings- und Kontrollgruppe randomisiert, wobei die Randomisierung unabhängig von der Einnahme von Betablockern erfolgte. Alle Patienten nahmen wenigstens ein Antihypertensivum ein. 25 Patienten wurden in die Trainingsgruppe randomisiert, 9 davon nahmen Betablocker ein und 27 Patienten von den 14 unter Betablockereinnahme standen, bildeten die Kontrollgruppe. Die Ausschlusskriterien entsprachen denen der oben genannten Studie. Alle Probanden nahmen bis zum Ende an der Studie teil.

In der initialen Ergometrie wies die gemittelte Laktatkurve der Betablockerpatienten eine geringere Steigung als die der Patienten ohne Betablocker auf. Zudem zeigte sich eine Linksverschiebung, die darauf hinweist, dass bereits bei geringeren Herzfrequenzen höhere Laktatwerte erreicht wurden. Sowohl die Leistungsfähigkeit, als auch die subjektiv wahrgenommene Belastung waren bei den Patienten mit Betablockern bereits unter geringeren Herzfrequenzen erhöht. Endothelfunktion und Leistungsfähigkeit stiegen mit und ohne Betablocker signifikant, ohne dass beide Gruppen einen signifikanten Unterschied aufzeigten. Die arterielle Compliance und die endothelunabhängige Vasodilatation änderten sich nicht. In der Trainingsgruppe kam es sowohl bei den Patienten ohne als auch bei den Patienten mit Betablockereinnahme zu einer signifikanten Senkung des systolischen und diastolischen 24h-ABP und des Blutdrucks unter Belastung (100W), wobei das Ausmaß der Blutdrucksenkung bei beiden Fraktionen der Trainingsgruppe (mit und ohne Betablocker) keine signifikanten

Unterschiede aufwies (\square systolischer ABP 10.6 ± 10.5 mmHg vs. 10.6 ± 8.8 mm Hg, \square diastolischer ABP 5.7 ± 8.6 vs. 5.8 ± 4.0 mm Hg, $p > 0,05$). Einen signifikanten Unterschied ergab sich in der mittleren Trainingsherzfrequenz, die bei den Patienten mit Betablockern durchschnittlich 18% niedriger war, als bei den Patienten ohne Betablocker (97.2 ± 7.7 vs. 118.3 ± 7.5 /min, $P < 0,001$). Die quantitative Betrachtung der Trainingsherzfrequenz ist jedoch durch die verschiedenen Dosen und Klassen der eingenommenen Betablocker in der Studie limitiert, so dass für evidenzbasierte Empfehlungen zur optimalen Trainingsherzfrequenz weitere Studien notwendig scheinen.

Die beschriebenen Daten zeigen, dass Betablocker den kardiovaskulären Benefit eines aeroben Ausdauertrainings nicht reduzieren, da weder die sportinduzierte Blutdrucksenkung noch das Ausmaß der Verbesserung der Endothelfunktion durch die Einnahme von Betablockern signifikant beeinflusst wird. In Zusammenschau mit den Ergebnissen der Studie zeigen unsere Daten, dass Hypertoniker auch in fortgeschrittenem Alter trotz dem häufigen Vorliegen einer isolierten systolischen Hypertonie und den in hoher Frequenz verordneten Betablockern kardiovaskulär von Sport profitieren.

2.3. Untersuchungen zur Messbarkeit der Endothelfunktion mittels Pulswellenanalyse

In den beiden beschriebenen Studien wurde die Endothelfunktion der Probanden mittels der von Celermajer beschriebenen Methode der ultraschallgestützten FMD-Messung nach Unterarmkompression gemessen [27]. Eine Vielzahl von Studien hat belegt, dass das mittels FMD bestimmte Maß für die Endothelfunktion einen starken und unabhängigen kardiovaskulären Risikoparameter darstellt [28]. Die FMD-Messung gilt als Goldstandard der nicht-invasiven Bestimmung der NO-abhängigen Vasodilatation. Die Methode ist jedoch sehr zeitaufwendig und äußerst untersucherabhängig. Die vorliegende Arbeit untersucht daher, ob auch ein automatisiertes, einfacheres Verfahren zur klinischen Messung der Endothelfunktion genutzt werden kann. Die Arbeitsgruppe um J. N. Cohn postulierte, dass der mittels Pulswellenanalyse bestimmte C2-Wert (s. Kapitel 1.7) ein Maß für die Endothelfunktion darstellen könnte [29]. Diese Messung wird mit dem CR-2000 Gerät (Hypertension Diagnostics, Eagan, Minnesota, USA) in automatisierter Form durchgeführt, ist rasch durchführbar und weitgehend untersucherunabhängig.

Um diese beiden Verfahren gegenüberzustellen wurden 136 Probanden (65 Männer, 71 Frauen) in die Studie eingeschlossen, die mehrheitlich eine arterielle Hypertonie hatten und somit ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer endothelialen Dysfunktion aufwiesen. Das Vorgehen zur sonographiegestützten Messung der Endothelfunktion erfolgte nach einem etablierten Standardprotokoll [27], das in den drei vorliegenden Originalarbeiten detailliert beschrieben ist. Die Compliance der großen und kleinen Gefäße (C1 und C2) wurde applanationstonometrisch an der A. radialis mit dem CR-2000 gemessen. Des Weiteren wurde der Reflexions-Index (ΔRI) nach Applikation von Salbutamol ermittelt [30]. Diese Messung wurde photoplethysmographisch am Finger durchgeführt (Pulse Trace, MicroMedical, Chatham, UK). Der RI entspricht dem Verhältnis der Amplituden des diastolischen zum systolischen Peak der Pulswelle. Der Salbutamol-induzierte ΔRI ist ein weiteres etabliertes und validiertes Alternativverfahren zur Endothelfunktionsmessung und wurde in der vorliegenden Studie als Kontrolle genutzt.

Die Endothelfunktion korrelierte in der Regressionsanalyse weder mit C1 noch mit C2. Ebenso ließ sich auch zwischen ΔRI und C2 keine signifikante Korrelation ermitteln. Diese Ergebnisse hatten auch dann Bestand, wenn normotensive und hypertensive Probanden separat analysiert wurden.

Die Daten zeigen, dass C2 kein Maß für die endothelabhängige Vasodilatation darstellt. Auch wenn die Endothelfunktion gewiss einen Einfluss auf die Compliance arterieller Gefäße hat, so ist sie jedoch nur einer unter mehreren strukturellen und funktionellen Faktoren, die auf die Gefäßsteifigkeit Einfluss nehmen. Unsere Arbeit zeigt, dass eine statische Pulswellenanalyse nicht in der Lage ist, die Endothelfunktion abzubilden. Die „Endothelfunktion“ beschreibt die Fähigkeit eines Gefäßes, sich durch die endotheliale NO-Produktion angeregt, zu dilatieren. Ein statisches Messverfahren ohne Stimulus zur NO-Produktion kann dies jedoch nicht abbilden. Meiner Meinung nach wird auch zukünftig zur Messung der Endothelfunktion ein Stimulus, wie z. B. eine reaktive Hyperämie nach Unterarmkompression oder die Applikation von Salbutamol, notwendig sein. In einer solchen Versuchsanordnung kann auch die automatisierte, computergestützte Pulswellenanalyse ein funktionierendes Verfahren sein.

3. Zusammenfassung

Die arterielle Hypertonie ist die häufigste internistische Erkrankung und betrifft weltweit über eine Milliarde Menschen. Regelmäßige sportliche Aktivität wird in den aktuellen amerikanischen, europäischen und deutschen Leitlinien als eine zentrale Basismaßnahme in der Behandlung der Hypertonie empfohlen. Die Daten, die dieser Empfehlung zugrunde liegen, sind jedoch meist bei Patienten < 60 Jahre erhoben worden. Neben den häufig bestehenden Komorbiditäten und der reduzierten körperlichen Belastbarkeit erscheint das Erreichen eines messbaren kardiovaskulären Benefits durch Sport im Alter insbesondere mit Blick auf zwei Probleme nicht selbstverständlich: Zum einen ist die isolierte systolische Hypertonie (ISH) die häufigste Hochdruckform im Alter. Die ISH entsteht durch eine atherosklerotisch bedingte Zunahme der Steifigkeit der großen arteriellen Gefäße mit Abnahme der Windkesselfunktion. Durch die fortgeschrittenen atherosklerotischen Veränderungen zeichnet sich diese Hochdruckform durch einen hohen Pulsdruck aus und ist medikamentös häufig nur schwer zu beeinflussen. Zum zweiten steht ein großer Anteil der älteren Hypertoniker unter Betablockade. Betablocker beeinflussen die Herzfrequenz, den Sympathikotonus, die maximale Leistungsfähigkeit und die lokale Laktatproduktion, so dass unklar ist, ob und bei welcher Trainingsherzfrequenz ein kardiovaskulärer Benefit erzielt werden kann. In der vorliegenden Arbeit wird sowohl der Einfluss des Pulsdrucks als auch einer Betablockade auf die kardiovaskulären Effekte durch Sport im Alter in Form randomisierter, kontrollierter, prospektiver Studien untersucht.

54 Patienten \geq 60 Jahre mit einem systolischen 24-h Blutdruck (ABP) $>$ 140 mm Hg und/ oder antihypertensiver Therapie und einem diastolischen Blutdruck \leq 90 mmHg wurden in eine Trainings- und eine Kontrollgruppe randomisiert. Die Trainingsgruppe führte über 12 Wochen ein laktatkontrolliertes regelmäßiges Gehtraining auf dem Laufrad durch. Es zeigte sich eine Abnahme des Blutdrucks um 8.5 ± 8.2 mmHg systolisch und 5.1 ± 3.7 mmHg diastolisch ($p < 0,001$). Die körperliche Leistungsfähigkeit ließ sich signifikant steigern. Während sich die arterielle Steifigkeit nicht beeinflussen ließ, verbesserte sich die NO-abhängige Vasodilatation – gemessen als „flow mediated dilation“ (FMD) von 5.6 ± 1.7 auf $7.9 \pm 3.0\%$ ($p 0,007$). Nach Adjustierung für den initialen systolischen Blutdruck hatte der Pulsdruck keine Auswirkung auf die sportinduzierte Blutdrucksenkung. In der Kontrollgruppe kam es zu keinen Änderungen von Blutdruck und Gefäßfunktion. Somit stellt regelmäßige

sportliche Aktivität auch für ältere Menschen mit fortgeschrittener Atherosklerose und konsekutiv erhöhtem Pulsdruck ein probates Mittel zur Blutdrucksenkung dar.

In der zweiten Studie wurden 52 Patienten (23 mit Betablocker, 29 ohne Betablocker) ≥ 60 Jahre mit einem systolischen 24h-ABP ≥ 140 mm Hg und/ oder antihypertensiver Therapie analog der erstgenannten Studie in eine Trainings- und eine Kontrollgruppe randomisiert. In der Trainingsgruppe sank bei den Teilnehmern mit und ohne Betablocker der systolische und diastolische 24h-ABP, der Blutdruck unter Belastung (100 W); FMD und körperliche Belastbarkeit stiegen signifikant ($p < 0,05$ jeweils). Das Ausmaß der Reduktion des 24h-ABP unterschied sich zwischen den Trainingspatienten mit und ohne Betablocker nicht signifikant (systolisch 10.6 ± 10.5 vs. 10.6 ± 8.8 mmHg, diastolisch 5.7 ± 8.6 vs. 5.8 ± 4.0 mmHg). Die laktatbasierte mittlere Trainingsherzfrequenz war für Patienten mit Betablocker durchschnittlich 18% niedriger als bei Patienten ohne Betablocker (97.2 ± 7.7 vs. 118.3 ± 7.5 /min, $P < 0,001$). Die Studien zeigen, dass für ältere Menschen weder das Vorliegen einer fortgeschrittenen Atherosklerose mit isolierter systolischer Hypertonie noch eine Therapie mit Betablockern ein Hindernis darstellen, um einen kardiovaskulären Benefit durch regelmäßige sportliche Aktivität zu erzielen.

Im dritten Teil der vorliegenden Arbeit wird eine methodische Frage zur Endothelfunktionsmessung bearbeitet. Die endotheliale Dysfunktion stellt einen unabhängigen kardiovaskulären Risikoparameter dar. Die nicht-invasive Messung der endothelialen Funktion über den derzeitigen Goldstandard – die sonographisch gestützte Untersuchung der FMD nach Unterarmkompression – ist jedoch für den klinischen Alltag ungeeignet. Sie ist sehr untersucherabhängig, zeitlich aufwendig und bedarf kostenintensiver Geräte. Von einigen Autoren wurde postuliert, dass eine statische, automatisierte Pulswellenanalyse in der Lage sei, die Endothelfunktion darzustellen. Diese These wurde in der vorliegenden Arbeit überprüft und an einem großen Kollektiv hyper- und normotensiver Patienten widerlegt. Für die klinische Messung der NO-abhängigen Vasodilatation scheint weiterhin ein definierter Stimulus zur Aktivierung des Endothels unabdingbar.

4. Referenzen

1. 1999 World Health Organization--International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Sub-Committee. Blood Press Suppl 1999;1:9-43.
2. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. Deutsche Hochdruckliga e. V. DHL - Deutsche Hypertonie Gesellschaft (2007).
3. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. J Clin Epidemiol 1988;41:105-14.
4. Cassano PA, Segal MR, Vokonas PS, Weiss ST. Body fat distribution, blood pressure, and hypertension. A prospective cohort study of men in the normative aging study. Ann Epidemiol 1990;1:33-48.
5. Puddey IB, Parker M, Beilin LJ, Vandongen R, Masarei JR. Effects of alcohol and caloric restrictions on blood pressure and serum lipids in overweight men. Hypertension 1992;20:533-41.
6. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. Bmj 1988;297:319-28.
7. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990;335:765-74.
8. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360:1903-13.
9. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Arch Intern Med 1992;152:56-64.
10. Franklin SS, Gustin Wt, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. Circulation 1997;96:308-15.

11. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999;100:354-60.
12. Izzo JL, Jr., Levy D, Black HR. Clinical Advisory Statement. Importance of systolic blood pressure in older Americans. *Hypertension* 2000;35:1021-4.
13. Alam MG, Barri YM. Systolic blood pressure is the main etiology for poorly controlled hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:140-3.
14. Swales JD. Current clinical practice in hypertension: the EISBERG (Evaluation and Interventions for Systolic Blood pressure Elevation-Regional and Global) project. *Am Heart J* 1999;138:231-7.
15. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Jama* 2003;289:2560-72.
17. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004;18:139-85.
18. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:533-53.
19. Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH, 3rd, Ehsani AA. Effect of exercise training in 60- to 69-year-old persons with essential hypertension. *Am J Cardiol* 1989;64:348-53.
20. Cononie CC, Graves JE, Pollock ML, Phillips MI, Sumners C, Hagberg JM. Effect of exercise training on blood pressure in 70- to 79-yr-old men and women. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23:505-11.
21. Ferrier KE, Waddell TK, Gatzka CD, Cameron JD, Dart AM, Kingwell BA. Aerobic exercise training does not modify large-artery compliance in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2001;38:222-6.
22. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.

23. Savin WM, Gordon EP, Kaplan SM, Hewitt BF, Harrison DC, Haskell WL. Exercise training during long-term beta-blockade treatment in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1985;55:101D-9D.
24. Howlett KF, Watt MJ, Hargreaves M, Febbraio MA. Regulation of glucose kinetics during intense exercise in humans: effects of alpha- and beta-adrenergic blockade. *Metabolism* 2003;52:1615-20.
25. Finkelstein SM, Cohn JN. First- and third-order models for determining arterial compliance. *J Hypertens Suppl* 1992;10:S11-4.
26. Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *Am J Med* 1998;105:32S-9S.
27. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
28. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;106:653-8.
29. Grey E, Bratteli C, Glasser SP, et al. Reduced small artery but not large artery elasticity is an independent risk marker for cardiovascular events. *Am J Hypertens* 2003;16:265-9.
30. Wilkinson IB, Hall IR, MacCallum H, et al. Pulse-wave analysis: clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:147-52.

Anteilerklärung

Nadine Westhoff, geb. Franke hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1:

Timm H. Westhoff*, **Nadine Franke***, Sven Schmidt, Katja Vallbracht-Israng, Romy Meissner, Havva Yildirim, Peter Schlattmann, Walter Zidek, Fernando Dimeo, Markus van der Giet. Too Old to Benefit from Sports? The Cardiovascular Effects of Exercise Training in Elderly Subjects Treated for isolated Systolic Hypertension, Kidney Blood Press, 2007

* geteilte Erstautorenschaft 30%

Beitrag Nadine Franke:

Rekrutierungsuntersuchungen, Durchführung folgender Eingangs- und Ausgangsmessungen: Augmentationsindex, Compliance großer und kleiner arterieller Gefäße, Endothelfunktionsmessung mittels FMD, Langzeit-Blutdruckmessung, Spiroergometrie mit Laktatkurvenbestimmung und Bestimmung der VO_{2max} ; Organisation und Beaufsichtigung der Trainingseinheiten unter hämodynamischem Monitoring.

Datenerfassung: Primäre Erfassung der biometrischen Daten sowie sämtlicher Ergebnisse oben genannter Messverfahren in Aktenform. Digitalisierung der Daten (Microsoft-Excel).

Auswertung der Daten: Auswertung der pulswellenanalytischen Daten (Augmentationsindex, Compliance großer und kleiner arterieller Gefäße) sowie der Ergebnisse der Langzeitblutdruckmessungen.

Manuskripterstellung: Verfassen der Abschnitte „Study Population“, „Protocol“, „Assessment of Small and Large Artery Compliance by Pulse Wave Analysis“, „Assessment of Endothelial Function by Flow-Mediated Dilation“ im Methodenteil.

Mitwirkung am Teil „Discussion“. Erstellen von Figure 1, Table 1, Table 2.

Literaturrecherche und Auswahl eines Teils der Zitationen.

Beitrag Timm H. Westhoff:

Idee, Rekrutierungsuntersuchungen, Endothelfunktionsmessung mittels FMD, statistische Datenauswertung und graphische Aufbereitung, Verfassen der verbleibenden Teile des Manuskriptes.

Publikation 2:

Timm H. Westhoff*, **Nadine Franke***, Sven Schmidt, Katja Vallbracht-Israng, Walter Zidek, Fernando Dimeo, Markus Van der Giet, Beta-blockers do not impair the cardiovascular benefits of endurance training in hypertensives, J Hum Hypertens, 2007.

* geteilte Erstautorenschaft 35%

Beitrag Nadine Franke:

Rekrutierungsuntersuchungen, Durchführung folgender Eingangs- und Ausgangsmessungen: Augmentationsindex, Compliance großer und kleiner arterieller Gefäße, Endothelfunktionsmessung mittels FMD, Langzeit-Blutdruckmessung, Spiroergometrie mit Laktatkurvenbestimmung und Bestimmung der VO_{2max} ; Organisation und Beaufsichtigung der Trainingseinheiten unter hämodynamischem Monitoring

Datenerfassung: Primäre Erfassung der biometrischen Daten sowie sämtlicher Ergebnisse oben genannter Messverfahren in Aktenform. Digitalisierung der Daten (Microsoft-Excel).

Auswertung der Daten: Auswertung der Ergebnisse der Langzeitblutdruckmessungen.

Mitwirkung an der Manuskripterstellung: Verfassen der „Introduction“ sowie der Abschnitte „Study population“, „Protocol“ und „Assessment of endothelial function by flow-mediated dilation“ Erstellen von Table 1, Table 2, Table 3. Mitwirkung am Teil „Discussion“. Literaturrecherche und Auswahl eines Teils der Zitationen.

Beitrag Timm H. Westhoff:

Idee, Rekrutierungsuntersuchungen, Endothelfunktionsmessung mittels FMD, statistische Datenauswertung und graphische Aufbereitung, Verfassen der verbleibenden Teile des Manuskriptes

Publikation 3:

Timm Henning Westhoff, Sven Schmidt, Katja Vallbracht-Israng, Havva Yildirim, **Nadine Franke**, Fernando Dimeo, Walter Zidek, Markus Van der Giet, Small artery elasticity assessed by pulse wave analysis is no measure of endothelial dysfunction, J Hypertens, 2007

Beitrag Nadine Franke (geschätzt auf 20%):

Durchführung der Messung von C_1 und C_2 , Durchführung der Messung von ΔRI (Reflektionsindex) nach α_2 -Mimetikaapplikation, Endothelfunktionsmessung, Datenerfassung: Primäre Erfassung der biometrischen Daten sowie sämtlicher Ergebnisse oben genannter Messverfahren in Aktenform. Digitalisierung der Daten (Microsoft-Excel).

Lebenslauf

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

Publikationen

1. Westhoff TH*, **Franke N***, Schmidt S, Vallbracht-Israng K, Meissner R, Yildirim H, Schlattmann P, Zidek W, Dimeo F, van der Giet M. 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;30:240-7.
2. Westhoff TH*, **Franke N***, Schmidt S, Vallbracht-Israng K, Zidek W, Dimeo F, van der Giet M. Beta-blockers do not impair the cardiovascular benefits of endurance training in hypertensives. *J Hum Hypertens* 2007;21:486-93.
3. Westhoff TH, Schmidt S, Vallbracht-Israng K, Yildirim H, **Franke N**, Dimeo F, Zidek W, van der Giet M. Small artery elasticity assessed by pulse wave analysis is no measure of endothelial dysfunction. *J Hypertens* 2007;25:571-6.

Erklärung

„Ich, Nadine Westhoff, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: `Kardiovaskuläre Effekte eines aeroben Ausdauertrainings bei Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie und Patienten unter Betablockade´ 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: 18. April 2009

Unterschrift

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Zidek für die Möglichkeit in seiner Abteilung diese wissenschaftliche Arbeit durchführen zu können. Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Van der Giet für seine Begleitung und die Bereitschaft auch mich als Nicht-Medizinerin hilfreich zu unterstützen. Auch Herrn PD Fernando Dimeo danke ich für die konstruktive und freundliche Zusammenarbeit. Hier ist ebenso Frau Nancy Brock zu erwähnen, ohne deren Organisationstalent und Engagement die praktische Arbeit nicht einen so reibungslosen Ablauf gefunden hätte. Allen Mitdoktorandinnen danke ich für die unkomplizierte und flexible Termineinteilung und die sehr gewissenhafte, effektive aber allzeit fröhliche Zusammenarbeit. Frau Christl Harsch danke ich für Ihre immer freundlichen und motivierenden Gespräche auch über die direkte Zusammenarbeit hinweg. Nicht unerwähnt sollen alle Probanden und Probandinnen bleiben, die diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht haben und deren Ausdauer und Bereitschaft sich allen sportlichen Aktivitäten und Untersuchungen zur Verfügung zu stellen mich nachhaltig beeindruckt haben.

Von Herzen danke ich meinem Mann, der mich zu diesem Schritt ermutigt und zu jedem Zeitpunkt unterstützt und motiviert hat.