

Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Aus der Medizinischen Klinik IV
Direktor: Univ. Prof. Dr. med. W. Zidek

Der Effekt von Glukose auf die Gefäßelastizität

Inaugural – Dissertation
Zur Erlangung der
medizinischen Doktorwürde
der Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

Jana Gutsche
aus Eberswalde

Referent: Prof. Dr. med. M. Tepel

Korreferent: Prof. Dr. med. M. Hausberg

Gedruckt mit Genehmigung der Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 26. 09. 2006

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Fragestellung	8
2. Methoden	9
2.1. Probanden und Untersuchungsgut.....	9
2.2. Reagenzien	11
2.3. Puffer- und Eichlösungen.....	12
2.4. Geräte	14
2.5. Oraler - Glukose - Toleranz - Test	15
2.6. Digitale Photoplethysmographie	16
2.7. Vascular Profiling	19
2.8. Isolation und Untersuchung von Monozyten aus Vollblut.....	20
2.9. Statistische Auswertung	25
3. Ergebnisse	27
3.1. Effekt des Oralen Glukose Toleranz Test auf die Blutzuckerwerte.....	27
3.2. Effekt des Oralen Glukose Toleranz Test auf die Herzrate	29
3.3. Effekt des Oralen - Glukose - Toleranz - Test auf die Blutdruckwerte	30
3.3.1. Vergleich der diastolischen Blutdruckwerte	30
3.3.2. Vergleich der systolischen Blutdruckwerte.....	31
3.4. Effekt des Oralen - Glukose - Toleranz - Test auf den Pulsdruck	33
3.5. Effekt des Oralen Glukose Toleranz Test auf den Reflective Index.....	35
3.5.1. Untersuchung auf Reproduzierbarkeit des Reflective Index.....	39
3.5.2. Messung des Reflective Index vor der arteriellen Stauung.....	41
3.5.3. Messung des Reflective Index direkt nach Lösen der arteriellen Stauung (reaktive Hyperämie).....	42
3.5.4. Veränderungen des Reflective Index vor und nach oralem Glukose-Toleranztest	44
3.5.5. Veränderung des Reflective Index vor und nach der suprasystolischen Stauung.	46
3.6. Effekt des Oralen Glukose Toleranz Test auf die Elastizität (Compliance)	49
3.6.1. Messung der großen Arterien.....	49
3.6.2. Messungen der kleinen Arterien	50
3.7. Effekt des Oralen Glukose Toleranz Test auf den Systemischen Gefäßwiderstand (SVR, systemic vascular resistance)	52
3.8. Effekt des Oralen - Glukose - Toleranz - Test auf die Expression von CD11a auf Monozyten.....	54
3.8.1. Langzeitmessung der CD11a-Expression während des Oralen - Glukose - Toleranz - Test	54
3.8.2. Vergleich der CD11a – Expression in einer Probe ohne Glukosezugabe und einer Probe mit in – vitro Zugabe von Glukose	56

4. Diskussion	58
4.1. Welchen Effekt hat eine orale Glukosebelastung auf die Blutzuckerwerte und Kreislaufparameter, wie Herzrate, den systolischen und diastolischen Blutdruck, sowie den Pulsdruck?	59
4.2. Welchen Effekt hat eine orale Glukosebelastung auf die Gefäßeigenschaften, einschließlich der Compliance der kleinen und großen Arterien, gemessen mittels Applanationstonometrie, und des Reflektive Index, gemessen mittels digitaler Photoplethysmographie des peripheren Volumenpulses, sowie auf den Totalen peripheren Gefäßwiderstand?	61
4.3. Welchen Einfluss hat eine orale Glukosebelastung auf die Gefäß-Monozyten-Interaktion, gemessen über die Expression von CD11a bei Monozyten?	64
4.4. Schlussfolgerungen	65
5. Zusammenfassung	66
6. Literatur	69
7. Anhang	75
7.1. Danksagung	75
7.2. Lebenslauf	76
7.3. Selbständigkeitserklärung	77

5. Zusammenfassung

Hypertonie ist eine der häufigsten Erkrankungen in den westlichen Industrienationen. Sie kann zu Veränderungen der Gefäßbeschaffenheit verursachen, zum anderen aber auch durch veränderte Gefäßeigenschaften entstehen.

Diese Arbeit hat die modifizierte Gefäßreaktion hypertensiver Patienten auf die Einwirkung von Glukose untersucht und mit der einer normotensiven Kontrollgruppe verglichen. Dazu wurden die Probanden in eine Gruppe mit einem systolischen Blutdruck > 140 mmHg oder einem diastolischen Blutdruck > 90 mmHg (hypertensive Gruppe; mittleres Alter 61 ± 3 Jahre; Mittelwert \pm SEM; $n = 24$) und in eine Gruppe mit einem systolischen Blutdruck < 140 mmHg und einem diastolischen Blutdruck < 90 mmHg (normotensive Gruppe; mittleres Alter 44 ± 5 Jahre; $n = 24$) eingeteilt. Es wurde der Reflective Index mittels digitaler Photoplethysmographie bestimmt, indem kontinuierlich die Fingervolumenpulswelle gemessen wurde. Die Veränderung der Fingervolumenpulswelle auf die Glukosezugabe wurde durch die Veränderung des Reflective Index gemessen. Der Reflective Index wurde sowohl vor als auch im Rahmen der reaktiven Hyperämie nach einer kurzzeitigen arteriellen suprasystolischen Stauung am Oberarm bestimmt. Die Compliance der großen und kleinen Gefäße wurde durch Pulswellenanalyse mittels Applanationstonometrie der Arteria radialis bestimmt. Als klinische Parameter wurden die Blutzuckerkonzentration, der systolische und diastolische Blutdruck, sowie die Herzfrequenz und der Pulsdruck bestimmt.

Messwerte zur Ermittlung der Gefäßreaktion wurden nüchtern, 60 min und 120 min nach Beginn des Oralen - Glukose - Toleranz - Test bestimmt.

Bei gleichen Nüchternblutzuckerwerten (hypertensive Gruppe: $81,2 \pm 3,8$ mg/dl vs. Kontrollgruppe: $81,1 \pm 4,9$ mg/dl, Friedman Test $p > 0,05$) kam es nach der Gabe von Glukose in beiden Gruppen nach 60 Minuten zu einem signifikanten Anstieg (Friedman Test $p < 0,01$) der Blutzuckerkonzentration (hypertensive Gruppe: $152,5 \pm 8,3$ mg/dl; Kontrollgruppe: $124,4 \pm 7,3$ mg/dl;). Dabei erfolgte in der hypertensiven Gruppe ein signifikant höherer Anstieg der Blutzuckerkonzentration (Friedman Test $p < 0,01$) als in der Kontrollgruppe. Nach zwei Stunden änderte sich die Blutzuckerkonzentration in der Gruppe der hypertensiven Patienten nicht signifikant, während es in der Kontrollgruppe nach zwei Stunden zu einem signifikanten Abfall der Blutzuckerkonzentration kam (hypertensive Gruppe: $150,1 \pm 9,4$ mg/dl vs. Kontrollgruppe: $95,1 \pm 8,8$ mg/dl, Friedman Test $p < 0,01$).

Erwartungsgemäß zeigten sich signifikant höhere diastolische und systolische Blutdruckwerte in der hypertensiven Patientengruppe während der Untersuchung (Friedman Test $p < 0,01$). Der systolische Blutdruck blieb während des Oralen - Glukose - Toleranz - Test unverändert. Beim diastolische Blutdruck kam es nach Gabe von Glukose in der hypertensiven Gruppe zu einen signifikanten Abfall von $79,1 \pm 3,0$ mmHg auf $72,7 \pm 2,0$ mmHg (Friedman Test $p < 0,01$). Im Vergleich reagierten die diastolischen Blutdruckwerte in der Kontrollgruppe nicht (Friedman Test $p > 0,05$).

Bei der hypertensiven Patientengruppe kam es nach Gabe von Glukose zu einem signifikanten Abfall des Reflective Index von $37,64 \pm 2,91$ % nach einer Stunde auf $30,98 \pm 2,95$ % (Friedman Test $p < 0,05$) und nach zwei Stunden auf $32,84 \pm 2,42$ % (Friedman Test $p < 0,01$). In der Kontrollgruppe kam es nach Gabe von Glukose zu einem signifikanten Anstieg der Reflective Index Werte (Stunde 0: $32,00 \pm 3,39$ % vs. Stunde 1: $32,38 \pm 5,91$ %; Friedman Test $p < 0,05$). In der Kontrollgruppe kam es nach Gabe von Glukose zu einem signifikanten Abfall des Reflective Index im Rahmen der reaktiven Hyperämie von $27,07 \pm 2,81$ % nach zwei Stunden auf $24,47 \pm 3,10$ % abgefallen (Friedman Test $p < 0,05$), wohingegen in der hypertensiven Gruppe keine signifikanten Veränderungen nachweisbar waren. Die Veränderbarkeit des Reflective Index ausgehend vom Wert vor der suprasystolischen Stauung im Vergleich zum Wert nach der Stauung zeigte keine signifikanten Veränderungen in der hypertensiven Patientengruppe auf. In der Kontrollgruppe kam es nach Gabe von Glukose zu einem signifikanten Anstieg der Veränderbarkeit von $-4,93 \pm 1,66$ % nach einer Stunde auf $-0,35 \pm 1,46$ % (Friedman Test $p < 0,01$).

Bei Betrachtung der Compliance der großen Arterien zeigte sich in der normotensiven Kontrollgruppe ein signifikanter Anstieg (Friedman Test $p < 0,05$) der Compliance von $12,82 \pm 1,04$ ml/mmHg nach einer Stunde auf $15,27 \pm 1,77$ ml/mmHg (Friedman Test $p < 0,05$). In der hypertensiven Patientengruppe zeigten sich keine signifikanten Änderungen der Compliance während des Oralen - Glukose - Toleranz - Test.

Die Compliance der kleinen Gefäße zeigt weder in der normotensiven Kontrollgruppe noch in der hypertensiven Patientengruppe eine signifikante Veränderung im Verlauf des Oralen - Glukose - Toleranz - Test. Beim Vergleich der Untersuchungsgruppen zeigen sich signifikant höhere Werte in der hypertensiven Patientengruppe vor, nach 60 und 120 Minuten.

- Zusammenfassung -

Die Expression von CD11a auf Monozyten wies einen signifikanten Anstieg (Friedman Test $p < 0,01$) zwei Stunden nach der Glukoseeinnahme bei normotensiven Probanden auf.

Die Untersuchung zeigte, dass ein oraler Glukose-Toleranztest zu signifikanten Veränderungen der Gefäßregulation bei Patienten mit essentieller Hypertonie führt.

7. Anhang

7.1. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Martin Tepel für die Überlassung des Themas und für die Geduld, mit der er mir bei allen Problemen, die sich im Rahmen dieser Arbeit ergaben, geholfen hat.

Ebenso danke ich den Mitarbeitern des Forschungslabors für die gute Zusammenarbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei all meinen Freunden bedanken, die nicht nur Blut sondern auch Nerven gelassen haben bei dem Versuch mich in meiner Doktorarbeit zu unterstützen.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir stets mit Zeit, Geld und viel Geduld und Zuversicht zur Seite gestanden haben – wann immer es mir daran mangelte.

7.2. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

7.3. Selbständigkeitserklärung

Erklärung

„Ich, Jana Gutsche, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Der Effekt von Glukose auf die Gefäßelastizität selbst verfasst habe 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.“

28. 02. 2006

Jana Gutsche