

# 1. Einleitung

## *Essentielle Hypertonie*

Erkrankungen des Herz - Kreislaufsystems sind eine der häufigsten Todesursachen in der Bundesrepublik Deutschland und kosten dem Staat jährlich mehrere Millionen Euro. Eine der zentralen Ursachen ist die arterielle Hypertonie (Herold, 2004; www.toppharm.ch). Sie steht damit im Mittelpunkt zahlreicher Untersuchungen und Forschungsprojekte (Lawes et al., 2002; Kimura et al., 2005; O'Rourke et al., 2005; Asmar et al., 2001; Hedman et al., 2000; Mahmud et al., 2000; Agewall, 2001).

Die arterielle Hypertonie wird in die primär essentielle Hypertonie und in die sekundäre Hypertonie unterschieden. Die essentielle Hypertonie kommt mit 90 - 95 % am häufigsten vor. Die sekundäre Hypertonie als Folge verschiedener Grunderkrankungen wie Nierenarterienstenosen oder Hyperthyreose tritt mit einem Anteil von 5 – 10 % aller Hypertonien relativ selten auf (www.toppharm.ch; Herold, 2004). Nach dem amerikanischen Joint National Committee VII (JNC) werden hypertensive Blutdrücke folgendermaßen definiert (**Tabelle 1**):

**Tabelle 1.** Einteilung der Formen des Bluthochdruckes nach dem amerikanischen Joint National Committee VII (JNC)

<b><i>Blutdruck (mmHg)</i></b>	<b><i>Systolisch</i></b>	<b><i>Diastolisch</i></b>
<b>Normal</b>	< 120	und < 80
<b>Hoch normal</b>	120 - 139	oder 80 – 89
<b><u>Bluthochdruck:</u></b>		
<b>Stadium 1</b>	140 - 159	oder 90 – 99
<b>Stadium 2</b>	≥ 160 - 179	oder ≥ 100

Obwohl das Thema der arteriellen Hypertonie in der Medizin schon längst nicht mehr zu den großen Mysterien gehört, ist es doch noch nicht in dem Maße in das Bewusstsein der Bevölkerung gedrungen wie es wünschenswert wäre. So zeigten mehrere Studien,

dass zwischen dem Auftreten der Hypertonie und der Wahrnehmung, an Hypertonie erkrankt zu sein große Differenzen vorliegen (Macedo et al., 2005; Sekikawa, Hayakawa, 2004). Daher gewinnen Aufklärung, Prävention und Früherkennung immer mehr an Bedeutung und werden zu Themen verschiedener Forschungsgruppen. Die Thematik wird umso aktueller, als das die Prävalenz in den westlichen Industrienationen ansteigt und nicht mehr nur gehäuft in den höheren Altersgruppen vorkommt. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass die arterielle Hypertonie in der Altersgruppe bis 35 Jahren bereits mit einer Prävalenz von 26,2 % in der Bevölkerung Portugals vorkommt (Macedo et al., 2005). Zwischen den einzelnen Ländern sind teilweise deutliche Unterschiede in der Prävalenz der essentiellen Hypertension erkennbar. Allgemein lässt sich sagen, dass in Europa im Alter zwischen 45 - 54 Jahren 20 – 30 %, zwischen 55 - 64 Jahren 30 – 40 % und im Alter zwischen 65 - 74 Jahren 40 – 50 % der Bevölkerung unter Bluthochdruck leiden ([www.flexicon.doccheck.com](http://www.flexicon.doccheck.com)).

Auch die Ursachenforschung bzw. die Ergründung von Zusammenhängen zwischen äußeren Faktoren und der Erkrankung hat in den letzten Jahren zunehmend an Beachtung gewonnen. Dabei rückte besonders der Zusammenhang von der Ernährungsweise mit der essentiellen Hypertonie ins Zentrum des Interesses, da dies einer der wichtigsten beeinflussbaren Faktoren ist, welcher die Industrienationen gemeinsam von anderen Ländern unterscheidet. Gleichzeitig tritt auch der Begriff des „Metabolischen Syndrom“ immer häufiger auf, in welchem das Zusammenspiel von essentieller Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Stammbetonter Adipositas und Glukosetoleranzstörung beschrieben und allgemein als „Wohlstandssyndrom“ bezeichnet wird. Auf Grund der häufig einfachen Beeinflussbarkeit dieser Faktoren durch Nahrungsumstellung, beschäftigten sich verschiedene wissenschaftliche Studien (Li et al., 2000; Bezerra et al., 2001; Berthault et al., 1996;) mit dem reproduzierbaren gemeinsamen Auftreten der Symptome und zeigten Zusammenhänge zwischen einer Glukoseintoleranz und systolischer Hypertension, erhöhtem Body-Maß-Index und Hyperlipidämie auf (Nauck et al., 2003). Studien wie die Potsdamer Studie vom Ernährungsinstitut in Potsdam-Rehbrücke zeigten einen Risikozuwachs an arterieller Hypertonie zu erkranken auf, bei wiederkehrenden kurzzeitigen Veränderungen des Gewichtes (Schulz et al., 2005). Ebenso wird vielseitig über die Rolle genetischer Faktoren an der Entwicklung einer essentiellen Hypertonie geforscht und Beziehungen zwischen gehäuften familiären Auftreten und der Wahrscheinlichkeit der Erkrankung beschrieben (Coy, 2005, Luft, 2004).

### *Compliance und Reflective Index*

Forschungsgruppen haben einen engen Zusammenhang zwischen der essentiellen Hypertonie und der Veränderung der Elastizität der Gefäße feststellen können (Filipovsky et al., 2005; Deutsches Ernährungsberatungs- und Informationsnetz (DEBInet) 2004; Weber, 2002). Die Bedeutung der Elastizität der Gefäße beruht auf der so genannten „Windkesselfunktion“ der Arterien, die am stärksten in der Aorta ausgeprägt ist und zur Peripherie hin immer schwächer wird. Diese „Windkesselfunktion“ bezieht sich auf die elastische Dehnbarkeit der Arterien, die das in der systolischen Phase ausgeworfene Blut speichern können, um es im diastolischen Zeitraum wieder abzugeben und somit einen kontinuierlichen Blutfluss zu gewährleisten. Für diesen kontinuierlichen Blutfluss spielt die Elastizität der Gefäße eine große Rolle. Der Durchmesser der menschlichen Aorta bei einem 20 Jahre alten, gesunden Menschen, steigt um ca. 2 – 3 mm beim systolischen Auswurf. Das entspricht einer Volumenzunahme von ca. 25 – 37 ml bzw. 35 – 50 % des Schlagvolumens. Bei Abnahme der Dehnbarkeit steigt demzufolge der Gefäßwiderstand und somit die Herzbelastung erheblich an.

Die verminderte Elastizität der großen Gefäße bei arterieller Hypertonie (Weber, 2002) wird von Faktoren verursacht, die entweder strukturell und fixiert, wie beispielsweise die Arteriosklerose und altersbedingte Veränderung im elastischen Gewebe, oder funktionell und reversibel sein können. Ursächlich dafür kann eine erhöhte Einlagerung von Salz und Wasser in die Gefäßwand mit nachfolgender Schwellung sein, die neurogen und humoral bedingte Vasokonstriktion und schließlich die reaktive Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur, der so genannte Bayliss-Effekt (Rosenthal, 1986).

Zur objektiven Beurteilung der Gefäßelastizität können verschiedene nichtinvasive Verfahren herangezogen werden. Zum einen kann die Compliance, die Weitbarkeit der Gefäße mittels Applanationstonometrie gemessen werden und zum anderen kann der Reflektive Index, gemessen mittels digitaler Photoplethysmographie des peripheren Volumenpulses, ermittelt werden. Mit der Applanationstonometrie wird nichtinvasiv durch das Aufsetzen eines Applanationstonometers auf die Arteria radialis die arterielle Pulswelle bestimmt. Die erfolgt durch Messung der antegraden und retrograden Druckwellen. Mittels Berechnung verschiedener Algorithmen können aus der gemessenen Radialis - Pulswelle der totale periphere Widerstand (systemic vascular resistance, SVR), der Index der Elastizität der großen Gefäße (C1 in ml/mmHg x 10)

und der Index der Elastizität der kleinen Gefäße ( $C_2$  in  $\text{ml/mmHg} \times 100$ ) bestimmt werden. Damit wird durch die „Pulswellenanalyse“ erfasst, um wie viel Milliliter sich die Gefäße bei Anwendung eines bestimmten Druckes ausdehnen. Ein hoher Compliancewert gibt demnach eine hohe Dehnbarkeit der Gefäße an.

Zur Berechnung des Reflective Index, oder auch Vascular Index genannt, wird die Plethysmographie angewandt. Dabei wird der digitale Volumenpuls gemessen, ohne dass der Patient oder die Behandlung beeinträchtigt werden. Die digitale Volumenpulsquelle besteht aus zwei Anteilen. Der initiale systolische Anteil wird durch die voranschreitende Pulswelle bestimmt, der spätere diastolische Anteil der digitalen Volumenpulsquelle entsteht durch die Reflexion der Pulswelle in der Peripherie, wahrscheinlich vorwiegend an kleinen Arterien insbesondere der unteren Körperabschnitte. Der Reflective Index wird durch den diastolischen Anteil, der Reflexion der Pulswelle in der Peripherie, charakterisiert. Ein erhöhter Reflective Index gibt somit die Stärke der Reflexion in der Peripherie an, welche ansteigt je kleiner und enger das Lumen des Gefäßes ist. Beide Untersuchungsmethoden wurden schon vielfach angewandt und erleichtern die Überwachung des Kreislaufes (Weber, 2002; Abraha, 2005). Um die Elastizität beurteilen zu können, wurde jeweils vor einer suprasystolischen Stauung und nach Lösen der Stauung, im Rahmen der reaktiven Hyperämie, der Reflective Index gemessen. Die Differenz beider Werte ( $\Delta Ri = Ri_{\text{nach Stau}} - Ri_{\text{vor Stau}}$ ) wurde bei negativen Werten mit einer Dilatation der Gefäße und bei positiven Werten mit einer Kontraktion der Gefäße gleichgesetzt. Den Zusammenhang von arterieller Hypertonie und dem Reflective Index zeigen vielfach unterschiedliche Untersuchungen in denen ausgesagt wird, dass dem Radialispuls ähnliche Informationen wie dem Aortenpuls zu entnehmen sind (Millasseau et al., 2003). Gleichermaßen wurden nichtinvasiv über die Beurteilung des Reflective Index verschiedene Pharmaka auf ihre Wirksamkeit in der antihypertensiven Therapie untersucht (Stokes et al., 2003; Agnoletti et al., 2005; Nurnberger et al., 2004; Prisada et al., 2004).

Die arterielle Hypertonie ist die Folge von einem erhöhten peripheren Widerstand, einem erhöhten Herzschlagvolumen oder wird durch das Zusammenspiel beider Faktoren verursacht (Herold, 2004). Daher ist die Beurteilbarkeit von Einflüssen, die auf diese einwirken von großer Bedeutung, um die Erkrankung frühzeitig zu erkennen und ausreichend therapieren zu können.

### *Oraler - Glukose - Toleranz - Test*

Der Oralen - Glukose - Toleranz - Test findet seine Bedeutung in der Diagnostik und Differenzierung von gestörter Glukosetoleranz und Diabetes mellitus. Die Sensibilität dieser Untersuchung wurde dabei in verschiedenen Studien gezeigt (Salmasi, Dancy, 2005). Bei diesem Test bekommen die Probanden nach 10-stündiger Nahrungskarenz und Bestimmung des Nüchternblutzuckers eine Glukoselösung von 75 g Glukose zu trinken. 120 Minuten nach der Zuckeraufnahme wird der Blutzucker erneut gemessen und mit den Referenzwerten verglichen. Diese liegen im Normalbereich bei Blutzuckerkonzentrationen von  $< 140 \text{ mg/dl}$  ( $< 7,8 \text{ mmol/l}$ ). Bei Werten  $\geq 140 \text{ mg/dl}$  und  $< 200 \text{ mg/dl}$  ( $11,1 \text{ mmol/l}$ ) wird von einer pathologischen Glukosetoleranz gesprochen und bei einer Konzentration  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  ist die Diagnose eines Diabetes mellitus erwiesen.

Bei einem pathologischen Nüchternblutzucker von  $\geq 129 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 7,0 \text{ mmol/l}$ ) ist der Oralen - Glukose - Toleranz - Test kontraindiziert (Herold, 2004).

In der Studie von S. Agewall 2001 wurde die Frage nach der Notwendigkeit eines Oralen - Glukose - Toleranz - Test bei hypertensiven Patienten mit normalem Nüchternblutzucker untersucht (Agewall, 2001). Das Ergebnis dieser Studie zeigte einen Zusammenhang einer pathologischen Glukosetoleanz hypertensiver Patienten und kardiovaskulärbedingten Todesfällen auf. In der Forschungsgruppe um P. Stiefel zeigten sich ähnliche Ergebnisse und belegten die Notwendigkeit eines routinemäßigen Oralen - Glukose - Toleranz - Test bei hypertensiven Patienten (Stiefel et al., 2005), so dass erneut die Validität und Bedeutung dieser Untersuchung aufgezeigt wurde. Auch andere Bereiche der Medizin wie die Gynäkologie befassen sich mit der frühestmöglichen Diagnostik einer Störung der Glukosetoleranz zur Vermeidung von schwerwiegenden Folgeerkrankungen erhöhter Blutzuckerspiegel. Dazu gehört insbesondere die Manifestation eines Gestationsdiabetes (Gruendhammer et al., 2003). Dauerhaft erhöhte Blutzuckerspiegel können zu erheblichen Veränderungen an den Gefäßen führen und schwerwiegende Organschäden nach sich ziehen. Eine Glukosetoleranzstörung kann verschiedene Ursachen haben. Dazu gehören Infektionen, Medikamente, genetische Defekte, Endokrinopathien und der relative Insulinmangel auf Grund einer Insulinresistenz der peripheren Zellen mit nachfolgender Erschöpfung der Insulinsekretion (Herold, 2004). Diese Insulinresistenz tritt zunehmend in den Industrieländern im Rahmen des Metabolischen Syndroms auf und ist zumeist

durch Über- bzw. Fehlernährung bedingt. Da diese zu Beginn gut diätisch therapierbar ist, rückt die Früherkennung und Prävention von Glukoseintoleranz immer mehr in den Vordergrund verschiedener Forschungsthemen.

In dieser Arbeit wurde der Orale - Glukose - Toleranz - Test als Stressfaktor eingesetzt. Dabei wurde die physiologische Reaktion des Körpers auf Stress imitiert. Bei einer langandauernden Stresssituation, ausgelöst durch Krankheit oder Alltagsstress, wird die Produktion von Kortisol über die Aktivierung des Hypothalamus – Hypophysen - Kreislaufes angeregt. Physiologischerweise wird Kortisol über einen Regelkreislauf in der Nebenniere gebildet und im zirkadianen Rhythmus ins Blut abgegeben. Dabei werden 70 % der Kortisoltagesproduktion zwischen 6 - 8 Uhr ausgeschüttet. Kortisol ist ein katabolwirkendes Hormon, welches über die Aktivierung der Glukoneogenese die Ausbildung einer diabetischen Stoffwechsellage fördern kann (Herold, 2004). In andauernden physischen und psychischen Stresssituationen kann die Kortisolkonzentration im Blut enorm ansteigen (Abercrombie, Speck, Monticelli, 2005; van Crujisen, Dullaart, Wit et al., 2005; www.sciencedirekt.com; Katagiri, Shiga, Sato et al., 2005; Bobbert, Brechtel, Mai et al., 2005; Schmid, Pokan, Schmid, 2002). Kortisol wird daher auch als Stresshormon bezeichnet.

Wir überbrückten die Kaskade der Kortisolbildung und setzten an dem Punkt des erhöhten Blutzuckerspiegels an. Eine ähnliche Reaktion des Körpers über eine vermehrte Bereitstellung von Energie mittels Glukose wird auch bei kurzfristigen Stresssituationen beobachtet. In diesen Situationen wird die erhöhte Glukoneogenese über die Ausschüttung von Adrenalin verursacht.

Demzufolge wurde in unserer Studie die veränderte Gefäßreaktion von hypertensiven Patienten auf allgemeine Stresssituationen untersucht.

#### *Expression von CD11a auf Monozyten*

CD11a ist ein Adhäsionsmolekül auf peripheren Leukozyten wie Monozyten, neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten, welches erheblich an der Extravasation der Zellen beteiligt ist. Die Extravasation besteht aus mehreren Schritten, dem Rolling, der Adhäsion und der Diapedese. In der Studie von A.R. Schenkel (Schenkel et al., 2004) wird ein weiterer bedeutsamer Schritt beschrieben, die Locomotion. Diese bezeichnet die Bewegung der Monozyten zu der nächstgelegenen Junction, um dort mittels Diapedese aus dem Gefäß in das umliegende Gewebe zu gelangen. Ein

wesentlicher Faktor bei der Locomotion ist das Vorhandensein des Adhäsionsmoleküls CD11a, welche erheblich an dem Erreichen der Junctions durch die Monozyten beteiligt sind. Ohne diese, bzw. nach Blocken dieser Moleküle wurde ein ungerichtetes Zirkulieren der Monozyten beobachtet, bei denen diese die notwendigen Junctions für das Vollziehen der Diapedese nicht erreichen konnten.

Eine erhöhte Expression von CD11a auf Monozyten wurde schon im Zusammenhang mit Infektionen wie Tuberkulose (Schierloh et al., 2005) und aggressiver Periodontitis (Pietruska et al., 2005), akuten Myokardinfarkten (Kawamura et al., 2004) und psychischen Stress (Mills et al., 2003), sowie mit einer höheren Expression bei hypertensiven Patienten (Mills et al., 2002) beschrieben. Alle diese Studien implizieren bei Vorliegen einer dieser Faktoren eine höhere Atherogenität durch ein vermehrtes Zusammenkommen von Leukozyten und Endothel, so dass das Risiko eine Atherosklerose zu entwickeln, deutlich erhöht ist. Eine weitere Studie von P.J. Mills befasste sich mit der veränderten Expression von CD11a bei hypertensiven Patienten im Verlauf einer körperlichen Anstrengung (Mills et al., 2000). Dabei zeigte sich insgesamt eine vermehrte CD11a - Expression auf den Leukozyten, sowie eine deutlich erhöhte Dichte von CD11a - Molekülen auf der Zelloberfläche im Vergleich zu normotensiven Probanden. Diesen Effekt des körperlichen Stress versuchten wir sowohl in vitro als auch in vivo durch die Durchführung des Orale - Glukose - Toleranz - Test nachzustellen.

Physischer und psychischer Stress ist ein festes Element im Alltag mit dem sich jeder auseinandersetzen muss. Die Arbeitsgruppe von P. Schmid zeigte eine signifikante Blutdrucksenkung bis 15,2 mmHg systolisch und bis 9,2 mmHg diastolisch durch Kombination mehrerer Entspannungsverfahren im Sinne eines Stressmanagements (Schmid, 2002). Daher stellt sich die Frage inwiefern sich die Gefäßreaktion nach Stresseinwirkung verändert. Es ist wichtig Folgen festzustellen und mögliche Lösungen und therapeutische Ansatzpunkte zu finden, um langfristig stressbedingte Erkrankungen zu verringern. In dieser Arbeit wurde das Augenmerk auf die veränderte Gefäßreaktion von hypertensiven Patienten im Zusammenhang mit einem Stressor gelegt. Um die Reaktion auf den Stressfaktor zwischen den Probanden vergleichen zu können, wurde als Stressfaktor ein Orale - Glukose - Toleranz - Test durchgeführt. Dadurch konnten objektiv der „Nüchternwert“ und der Reaktionswert 60 und 120 Minuten nach Zuckereinnahme festgestellt werden.

## **1.1. Fragestellung**

Als zentrale Fragen ergaben sich dabei:

1. Welchen Effekt hat eine orale Glukosebelastung auf die Blutzuckerwerte und Kreislaufparameter, wie Herzrate, den systolischen und diastolischen Blutdruck, sowie den Pulsdruck?
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?
3. Welchen Einfluss hat eine orale Glukosebelastung auf die Gefäß-Monozyten-Interaktion, gemessen über die Expression von CD11a bei Monozyten?