

4. Diskussion

Die arterielle Hypertonie ist eine Volkskrankheit mit schwerwiegenden Folgen und Begleiterkrankungen, deren Ursachen mit einer Veränderung der Gefäßelastizität einhergehen. Um diese Folgeerkrankungen besser und frühzeitig erkennen und behandeln zu können, wurden vielfach Studien durchgeführt, die ein breites Spektrum umfassen. Dazu gehört beispielsweise die Studie von R. Asmar, in welcher gezeigt wurde, dass ein erhöhter Pulsdruck und eine erhöhte Pulswellenreflektion (Reflektive Index) bei hypertensiven Patienten eng mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert sind (Asmar et al., 2001). Eine andere Studie von J.Y. Chen zeigte Korrelationen zwischen einer erhöhten arteriellen Stiffness (reziproker Wert der Compliance) und Organschäden bei unbehandelten hypertensiven Blutdruckwerten auf (Chen et al., 2005).

Andere Studien zeigten Zusammenhänge auf zwischen der arteriellen Hypertonie und dem gehäuftem Auftreten einer Glukoseintoleranz. Weiterhin wurde durch eine Studie von R. Rosmond der Zusammenhang von Stress, dem Anstieg des Kortisolspiegel und dem daraus resultierenden Anstieg der Glukosekonzentration im Blut dargestellt.

In unserer Versuchsreihe wurden die Stresswirkung und der Anstieg des Kortisol- bzw. Adrenalinpiegels simuliert, indem gleich eine festgeschriebene Menge an Glukose den Versuchspersonen oral verabreicht wurde. Es lassen sich daher Rückschlüsse auf die Auswirkungen kurzfristiger Stresssituationen auf den Organismus ziehen. Dabei beschäftigten wir uns mit der veränderten Gefäßreaktion hypertensiver Patienten auf exogene Stresszufuhr in form einer oralen Glukosezugabe.

In der Studie von T. Weber (Weber, 2002) wurde gezeigt, dass der Augmentations/Reflective Index im Alter und auch bei hypertensiven Patienten im Schnitt deutlich höher ist als bei normotensiven Probanden ist. Ausgehend davon untersuchten wir, ob sich diese veränderte Gefäßelastizität auch kurzfristig reproduzieren lässt und ob gegebenenfalls eine von normotensiven Probanden abweichende Reaktion in Hinblick auf Elastizität während des Oralen - Glukose - Toleranz - Test zu verzeichnen ist.

4.1. Welchen Effekt hat eine orale Glukosebelastung auf die Blutzuckerwerte und Kreislaufparameter, wie Herzrate, den systolischen und diastolischen Blutdruck, sowie den Pulsdruck?

Wir haben gezeigt, dass in beiden Untersuchungsgruppen die *Blutzuckerkonzentration* nach oraler Glukosezufuhr signifikant ansteigt (Friedman Test, jeweils $p < 0,01$). Dabei war die Blutzuckerkonzentration bei den hypertensiven Patienten zur Stunde 1 deutlich höher angestiegen (Friedman Test, $p < 0,05$) (hypertensiv; Stunde 0: $81,17 \pm 3,77$ mg/dl auf Stunde 1: $152,54 \pm 8,32$ mg/dl) als in der normotensive Kontrollgruppe (normotensiv; Stunde 0: $81,09 \pm 4,88$ mg/dl auf Stunde 1: $124,35 \pm 7,34$ mg/dl).

Während in der normotensiven Kontrollgruppe die Blutzuckerkonzentration nach zwei Stunden wieder signifikant abfällt (Friedman Test, $p < 0,05$) und sich dem Nüchternblutzuckerwert annähert (Friedman Test, $p > 0,05$), bleibt die Blutzuckerkonzentration in der hypertensiven Patientengruppe in Stunde 2 gleich dem Wert in Stunde 1 (Friedman Test, $p > 0,05$) und unterscheidet sich somit signifikant vom Nüchternblutzuckerwert (Friedman Test, $p < 0,01$). Damit zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen zwei Stunden nach oraler Glukosezugabe (normotensive Kontrollgruppe: $95,13 \pm 8,83$ mg/dl vs. hypertensive Patientengruppe: $150,09 \pm 9,38$ mg/dl, Friedman Test, $p < 0,01$).

Somit konnten wir die Thesen von A.M. Salmasi (Salmasi et al., 2005) und P. Stiefel (Stiefel et al., 2005) bestätigen, dass hypertensive Patienten von der Norm abweichende Reaktionen des Blutzuckerspiegels auf den Oralen - Glukose - Toleranz - Test aufweisen. Ebenso zeigten wir, dass hypertensive, nicht an Diabetes mellitus leidende Patienten stärker auf eine orale Glukosegabe reagierten als normotensive Probanden und Glukose erst verzögert wieder abbauen. Diese Glukosetoleranzstörung birgt nicht nur ein erhöhtes Risiko, im Alter an Diabetes mellitus zu erkranken, sondern sie zeigt auch, dass hypertensive Patienten sich im Verlauf einer Stresssituation nur unzureichend wieder regenerieren können.

Bei der Untersuchung der *Herzrate* konnten wir zeigen, dass es in der hypertensiven Patientengruppe zu einem signifikanten Anstieg 60 Minuten nach Glukosezugabe kam (65 ± 2 Schläge/min auf 68 ± 2 Schläge/min, Friedman Test, $p < 0,05$). In der normotensiven Kontrollgruppe ist hingegen kein Unterschied der Herzrate nach

Glukosezugabe ermittelt worden. Demnach haben wir belegt, dass hypertensive Patienten im Rahmen einer Stresssituation mit einer Erhöhung ihrer Herzrate reagieren, während die Herzrate normotensiver Menschen unverändert bleibt.

Neben den erwartungs- und definitionsgemäßen Blutdruckunterschieden zwischen den Untersuchungsgruppen haben unsere Untersuchungen weitere Verschiedenheiten der *Blutdruckwerte* im Verlauf des Oralen - Glukose - Toleranz - Test gezeigt.

Der diastolische Blutdruck der normotensiven Probanden hat sich im Vergleich zu den hypertensiven Patienten im Verlauf des Oralen - Glukose - Toleranz - Test nicht verändert (Friedman Test, $p > 0,05$). Dagegen ist der diastolische Blutdruck signifikant in der Gruppe der hypertensiven Patienten von $79,13 \pm 3,02$ mmHg (Stunde 0) auf $74,79 \pm 2,66$ mmHg (Stunde 1, Friedman Test, $p < 0,05$) und zu Stunde 2 auf $72,67 \pm 2,03$ mmHg (Friedman Test, $p < 0,01$) abgefallen. Bei den Messungen der systolischen Blutdruckwerte konnten in beiden Untersuchungsgruppen keine Veränderungen der Werte nachgewiesen werden.

In Stresssituationen in Form von Glukosezugaben konnten wir zeigen, dass normotensiven Probanden keine Veränderungen ihrer Blutdruckwerte vorweisen, während hypertensive Patienten mit einem signifikanten Abfall des diastolischen Blutdruckes reagieren.

Diese Aussage konnte nicht durch die Messungen des *Pulsdruckes* belegt werden. Bei unseren Untersuchungen zeigten sich in beiden Untersuchungsgruppen keine signifikanten Veränderungen (Friedman Test, $p > 0,05$) des Pulsdruckes im Verlauf des Oralen - Glukose - Toleranz - Test auf. Es ließ sich jedoch ein signifikant höherer Pulsdruck in der hypertensiven Patientengruppe zur Stunde 1 ($65,83 \pm 2,83$ mmHg vs. $54,38 \pm 2,53$ mmHg, Friedman Test, $p < 0,01$) nachweisen.

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?

Die Berechnung der Korrelation und die Auftragung nach Bland-Altman zeigt, dass die Messung und Berechnung des *Reflexions Index* gut reproduzierbar ist (Pearson correlation $r^2=0,92$).

Im Verlauf des Oralen - Glukose - Toleranz - Test war in der normotensiven Kontrollgruppe ein signifikanter Anstieg des Reflektive Index von $32,00 \pm 3,39$ % in Stunde 0 auf $32,38 \pm 5,91$ % in Stunde 1 (Friedman Test, $p < 0,05$) nachweisbar. Dagegen zeigte sich ein signifikanter Abfall des Reflektive Index von Stunde 0 auf Stunde 1 ($37,64 \pm 2,91$ % auf $30,98 \pm 2,95$ %; Friedman Test, $p < 0,05$) und auf Stunde 2 ($32,84 \pm 2,42$ %, Friedman Test, $p < 0,01$) in der Gruppe der hypertensiven Patienten.

Im Rahmen der reaktiven Hyperämie zeigten sich in der Untersuchung ein signifikanter Abfall des Reflektive Index von $27,07 \pm 2,81$ % in Stunde 0 auf $24,47 \pm 3,10$ % in Stunde 2 (Friedman Test, $p < 0,01$) in der normotensiven Kontrollgruppe. In der Gruppe der hypertensiven Patienten konnten wir keine Unterschiede des Reflektive Index nach Glukosezugabe zeigen.

Sowohl vor der suprasystolischen Stauung als auch nach Lösen der arteriellen Stauung (reaktive Hyperämie) konnten keine Unterschiede des Reflektive Index zwischen den Untersuchungsgruppen nachgewiesen werden.

Durch die Ermittlung der Differenz des Reflektive Index $Ri_{\text{nach Lösen der Stauung}} - Ri_{\text{vor der Stauung}}$ (Deltawert) konnten wir signifikante Veränderungen des Reflektive Index im Verlauf des Oralen - Glukose - Toleranz - Test zeigen. Bei den Kontrollpersonen lag der Deltawert bei $-4,93 \pm 1,66$ % in Stunde 0 und stieg dann zur Stunde 1 signifikant auf $-0,35 \pm 1,46$ % an (Friedman Test, $p < 0,01$). Anschließend fiel der Deltawert signifikant (Friedman Test, $p < 0,01$) und erreichte in Stunde 2 einen Wert von $-4,98 \pm 2,09$ %. In der Gruppe der hypertensiven Patienten verhielt sich der Deltawert im Verlauf ähnlich,

es konnten aber keine signifikanten Veränderungen aufgewiesen werden (Friedman Test, $p > 0,05$).

Durch unsere Untersuchungen konnten wir zeigen, dass der Reflective Index nach Glukosezugabe vor der Stauung in der normotensiven Untersuchungsgruppe ansteigt und nach Lösen der Stauung kontinuierlich abfällt. In der hypertensiven Untersuchungsgruppe zeigte sich dagegen nach Glukosegabe zu beiden Messzeitpunkten ein Abfall des Reflective Index.

Der Reflective Index gibt an, wie stark die Pulswelle von der Gefäßwand reflektiert wird. Das bedeutet, dass ein hoher Reflective Index eine hohe Gefäßspannung bzw. ein enges Gefäßlumen widerspiegelt und ein niedriger Reflective Index dagegen ein weites Gefäßlumen. Bei Betrachtung der Differenzwerte des Reflective Index konnte gezeigt werden, dass, auf Grund negativer Deltawerte, die Pulswelle nach Lösen der Stauung schwächer reflektiert wurde als vor der Stauung. Das beinhaltet ein erweitertes Gefäßlumen, an welchem die Pulswelle geringer reflektiert wurde. Diese Tatsache konnte in beiden Untersuchungsgruppen gezeigt werden. Im Verlauf des Oral - Glukose - Toleranz - Test zeigte sich nun in der Gruppe der normotensiven Probanden ein signifikanter Anstieg des Deltawertes, welcher auf eine verminderte Differenz der Reflective Index Werte vor und nach der Stauung schließen lässt. In der Gruppe der normotensiven Kontrollpersonen ist dies durch einen Anstieg des Reflective Index vor der Stauung zu erklären, d.h. das Gefäßlumen verengt sich nach Glukosezugabe. In der hypertensiven Untersuchungsgruppe ist der Anstieg des Deltawertes durch einen signifikanten Abfall des Reflective Index nach der Stauung zu erklären, d.h. das Gefäßlumen vergrößert sich nach Glukosezugabe.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Gefäße normotensiver Probanden auf Glukosezugabe zunächst mit einer Gefäßkontraktion reagieren, während hypertensive Patienten verstärkt eine Gefäßdilataion aufweisen.

In Untersuchungen der Verhaltensweise der Reflective Index Werte während einer Dialyse (Abraha, 2005) konnten ähnliche Ergebnisse erzielt werden, so dass davon ausgegangen werden kann, dass eine Dialyse eine ähnliche Stresssituation wie ein Oral - Glukose - Toleranz - Test für den Organismus darstellt.

Durch Messungen der *Compliance* konnten wir zeigen, dass die großen Gefäße normotensiver Probanden einen signifikanter Anstieg (Friedman Test, $p < 0,05$) der

Elastizität von $12,82 \pm 1,04$ ml/mmHg auf $15,27 \pm 1,77$ ml/mmHg eine Stunde nach Glukosegabe aufweisen. In der Gruppe der hypertensiven Patienten fand sich dagegen keine Veränderung im Verhalten der Elastizität (Stunde 0: $12,52 \pm 1,01$ ml/mmHg vs. Stunde 1: $13,48 \pm 1,38$ ml/mmHg vs. Stunde 2: $12,45 \pm 1,10$ ml/mmHg; Friedman Test, jeweils $p > 0,05$). Das Verhalten der Elastizität der kleinen Gefäße zeigte im Verlauf des Oralen - Glukose - Toleranz - Test in beiden Untersuchungsgruppen keine Veränderung auf. Es konnten aber signifikante Unterschiede in der Compliance der kleinen Gefäße zwischen den Untersuchungsgruppen nachgewiesen werden. So fanden sich in Stunde 0 ($6,43 \pm 0,76$ ml/mmHg vs. $4,30 \pm 0,71$ ml/mmHg), Stunde 1 ($6,08 \pm 0,67$ ml/mmHg vs. $4,40 \pm 0,56$ ml/mmHg) und in Stunde 2 ($6,23 \pm 0,59$ ml/mmHg vs. $4,73 \pm 0,57$ ml/mmHg) jeweils signifikant höhere Messwerte (Friedman Test, jeweils $p < 0,05$) in der normotensiven Kontrollgruppe verglichen mit der hypertensiven Patientengruppe.

Die Compliance gibt an, wie viel mehr Volumen in ein Gefäß eingebracht werden kann bei einer Blutdruckänderung von 1 mmHg. Das bedeutet, die Compliance gibt die Dehnbarkeit bzw. die Elastizität der Gefäße wieder. Wir konnten zeigen, dass normotensive Probanden im Mittel eine höhere Compliance der kleinen Gefäße aufweisen, welche somit elastischer sind als die kleinen Gefäße hypertensiver Patienten. Ebenso haben wir gezeigt, dass die großen Gefäße normotensiver Probanden nach Glukosezufuhr mit einer Erhöhung ihrer Compliance, Weitbarkeit reagieren, während sich die Compliance hypertensiver Patienten nicht verändert.

Beim Vergleich des *systemischen Gefäßwiderstandes* (SVR) zwischen den Untersuchungsgruppen zeigte sich ein signifikant höherer Widerstand in der Gruppe der hypertensiven Patienten in Stunde 1 ($1695,52 \pm 133,94$ dynxsec/cm⁵ vs. $1474,79 \pm 130,31$ dynxsec/cm⁵; Friedman Test, $p < 0,05$). Im Verlauf des Oralen - Glukose - Toleranz - Test konnten in beiden Untersuchungsgruppen keine signifikanten Veränderungen (Friedman Test, $p > 0,05$) aufgezeigt werden.

4.3. Welchen Einfluss hat eine orale Glukosebelastung auf die Gefäß-Monozyten-Interaktion, gemessen über die Expression von CD11a bei Monozyten?

Über die CD11a-Rezeptoren findet die Adhäsion der Monozyten am Gefäßendothel statt, damit wird durch die Expression von CD11a ein wesentlicher Faktor der Atherogenität bestimmt.

P.J. Mills befasste sich ausführlich mit der Expression von CD11a auf Leukozyten. Dabei stellte er fest, dass hypertensive Patienten insgesamt eine höhere CD11a – Expression aufweisen als normotensive Probanden. Er konnte ebenso darlegen, dass CD11a während einer körperlichen Anstrengung von hypertensiven Patienten vermehrt auf der Oberfläche von Leukozyten expremiert wird. Gleichermaßen konnte er zeigen, dass hypertensive Patienten auf einen psychologischen Stressfaktor mit ähnlich erhöhten Werten reagierten (Mills, 2000; Mills, 2002; Mills, 2003).

In Anlehnung an die Studien von P.J. Mills untersuchten wir die reaktive Expression von CD11a auf Monozyten in einer physischen Stresssituation in form einer oralen Glukosegabe.

Unsere Untersuchungen im Langzeitversuch normotensiver Probanden über 5 Stunden zeigten, dass nach Einnahme von Glukose zunächst ein signifikanter Anstieg nach zwei Stunden zu verzeichnen ist (Stunde 0: $0,3375 \pm 0,4195$ vs. Stunde 2: $1,390 \pm 0,2147$, Friedman Test, $p < 0,01$). Nach 5 Stunden zeigte sich ein Abfall der CD11a - Expression auf $0,9325 \pm 0,1026$ (Friedman Test, $p > 0,05$).

Somit lässt sich sagen, dass Stress in form einer Glukoseeinnahme bei normotensiven Probanden eine vermehrte Expression von CD11a auf Monozyten bewirkt und damit zu einer erhöhten Adhärenz der Monozyten am Gefäßendothel führt.

In der vergleichenden Untersuchung einer mit Glukose in - vitro - inkubierten Probe mit einer Probe, die ohne Glukose über den gleichen Zeitraum von zwei Stunden inkubiert wurde, zeigte sich kein Unterschied in der Expression von CD11a an der Oberfläche der Monozyten (Friedman Test, $p < 0,05$).

4.4. Schlussfolgerungen

Die arterielle Hypertonie ist ein bedeutender Risikofaktor verschiedener schwerwiegender Erkrankungen. Dazu zählen der Myokardinfarkt, der Apoplex, die Niereninsuffizienz, Hirnblutungen und viele mehr. Viele dieser Erkrankungen basieren auf einer veränderten Gefäßreaktion und Gefäßelastizität. Um solche Folgen verhindern zu können, ist es wichtig, therapeutische Angriffspunkte zu erforschen.

Bei der Frage nach der Reaktion der Gefäßelastizität auf Glukosezugabe konnten folgende Aussagen getroffen werden:

1. Hypertensive Patienten reagieren im Rahmen eines Orale - Glukose - Toleranz - Test mit einer stärker erhöhten Blutzuckerkonzentration und bauen die Glukose verglichen mit normotensiven Probanden erst verzögert wieder ab. Dies ist im Rahmen einer Glukosetoleranzstörung zu betrachten.
2. In Stresssituationen in form einer oralen Glukosegabe kommt es bei hypertensiven Patienten zu einem signifikanten Anstieg der Herzrate.
3. In Stresssituationen in form einer oralen Glukosegabe reagieren hypertensive Patienten mit einem signifikanten Abfall des diastolischen Blutdruckes.
4. In Stresssituationen in form einer oralen Glukosegabe reagieren normotensiver Probanden zunächst mit einer Gefäßkontraktion, während hypertensive Patienten verstärkt eine Gefäßdilatation aufweisen.
5. Normotensive Probanden weisen eine höhere Compliance der kleinen Gefäße auf, diese sind somit elastischer als die kleinen Gefäße hypertensiver Patienten. Normotensive Probanden reagieren auf eine Stresssituation in form einer oralen Glukosegabe mit einer Erhöhung ihrer Compliance, Gefäßelastizität, während die Compliance hypertensiver Patienten in Stresssituationen unverändert bleibt.
6. Bei hypertensiven Patienten zeigt sich vergleichend zu normotensiven Probanden ein signifikant höherer systemischer Gefäßwiderstand.
7. Die Expression von CD11a auf Monozyten ist nach oraler Glukosezufuhr deutlich erhöht und lässt daher auf eine erhöhte Adhärenz der Monozyten am Gefäßendothel schließen. Da Monozyten erheblich am Prozess der Entzündungsreaktion beteiligt sind, kann von einem begünstigenden Faktor der Glukose auf die Bewältigung einer Entzündung ausgegangen werden. Diese Reaktion lässt sich in-vitro nicht reproduzieren.