

Aus der Medizinischen Klinik für Nephrologie,
Campus Benjamin Franklin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kardiovaskuläre Effekte eines aeroben versus eines
isometrischen Trainings bei arterieller Hypertonie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité–Universitätsmedizin Berlin

von
Stergios Vlatsas
aus Thessaloniki

Datum der Promotion: 30.05.2015

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	11
1.1	Definition	11
1.2	Epidemiologie	12
1.2.1	Die Kontrolle der arteriellen Hypertonie	13
1.3	Hypertonie und kardiovaskuläres Risiko	14
1.4	Pathogenese der arteriellen Hypertonie	17
1.4.1	Die Rolle der endothelialen Dysfunktion in der Genese der Atherosklerose	18
1.5	Lebensstiländerungen als therapeutisches Vorgehen	21
1.5.1	Evidenz über die Rolle von Sport in der Behandlung der Hypertonie	23
1.5.1.1	Aerobes Training	23
1.5.1.2	Dynamisches und isometrisches Widerstandstraining	25
1.6	Wirkungsmechanismus der körperlichen Aktivität auf dem Blutdruck	29
1.7	Fragestellung der Arbeit	30
2	Material und Methoden	31
2.1	Studiendesign	31
2.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	32
2.2	Messmethodik	33
2.2.1	Physiologische Aspekte der Elastizitätsmessung	33
2.2.2	Bestimmung der Compliance großer und kleiner arterieller Gefäße mit dem HDI/Pulswave CR-2000 Instrument	37
2.2.3	Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) mit Hilfe des SphygmoCor-Gerätes	38
2.2.4	Bestimmung des Augmentationsindex mit dem HEM-9000AI von Omron®	39
2.3	Statistische Auswertung	39
3	Ergebnisse	40
3.1	Charakterisierung der Studienpopulation	40
3.2	Auswirkungen der isometrischen und aeroben Aktivität auf die ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung	41
3.3	Auswirkungen der isometrischen und aeroben Aktivität auf die Gefäßelastizitätsparameter	44

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse	47
4 Diskussion.....	49
4.1 Evidenz zu aerobem Ausdauertraining bei Hypertonie und Vergleich mit den Ergebnissen dieser Studie	49
4.2 Evidenz zu isometrischem Training bei Hypertonie und Vergleich mit den Ergebnissen dieser Studie	51
4.3 Limitationen der Studie	51
4.4 Schlussfolgerung	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1 Definition und Klassifikation der arteriellen Hypertonie nach den ESC/ESH Leitlinien von 2013	11
Tabelle 1-2 Lebenszeitprävalenz der Hypertonie in Deutschland	12
Tabelle 1-3 Dynamik in der Erkennung, Behandlung und Kontrolle der arteriellen Hypertonie in den Vereinigten Staaten.....	13
Tabelle 1-4 : Stratifizierung des kardiovaskulären Gesamtrisikos.....	15
Tabelle 1-5 Risikofaktoren für die Stratifizierung des kardiovaskulären Gesamtrisikos	16
Tabelle 1-6 Induzierende und vorbeugende Faktoren für eine endotheliale Dysfunktion	20
Tabelle 1-7 Empfohlene Lebensstiländerungen	22
Tabelle 1-8 Lebensstiländerungen in der Behandlung der Hypertonie.....	23
Tabelle 1-9 Hämodynamische Veränderungen bei dynamischen und statischen Belastungen	26
Tabelle 3-1 Charakterisierung des Studienkollektivs zu Studienbeginn.....	41
Tabelle 3-2 Ergebnisse des 24-Stunden-Langzeit-Blutdruckmessung (ABDM) und der Gefäßelastizitätsparameter	48

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1-1 Vom kardiovaskulären Risikofaktor zur Atherosklerose – Mittlerposition des Endothels	21
Abb. 1-2 Schematische Darstellung der Mechanik einer isometrischen Muskelkontraktion	27
Abb. 2-1 Studiendesign	32
Abb. 2-2 Schematische Darstellung der Pulswellenamplifizierung mit normaler und reduzierter Elastizität.....	35
Abb. 3-1 Systolische Blutdruckwerte in mmHg bei der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung.....	42
Abb. 3-2 Diastolische Blutdruckwerte in mmHg bei der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung.....	42
Abb. 3-3 Systolische Blutdruckwerte in mmHg im Tagesintervall bei der ABDM.....	43
Abb. 3-4 Diastolische Blutdruckwerte in mmHg im Tagesintervall bei der ABDM.....	43
Abb. 3-5 Systolische Blutdruckwerte in mmHg im Nachtintervall bei der ABDM.....	44
Abb. 3-6 Elastizitätsindex der großen Gefäße (C1).....	45
Abb. 3-7 Elastizitätsindex der kleinen Gefäße (C2).....	45
Abb. 3-8 Totaler peripherer Widerstand (SVR) in $\text{dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$	46

Abkürzungsverzeichnis

ABI	ankle-brachial-index
ADMA	asymmetrisches Dimethylarginin
ABPM	ambulatory blood pressure monitoring
ACE	angiotensin converting enzyme
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
AI	augmentationsindex
ANOVA	analysis of variance
AP	augmentationsdruck
AT1	angiotensin 1
BMI	body mass index
CAP	zentraler Aortendruck
CET	cardiac ejection time
CO	cardiac output
CVR	cardiovascular risk
C1	Elastizitätsindex der großen Gefäße
C2	Elastizitätsindex der kleinen Gefäße
DHL	Deutsche Hochdruckliga
DBD	diastolischer Blutdruck
DM	Diabetes mellitus
EAS	Europäische Atherosklerose-Gesellschaft
eNOS	endotheliale NO-Synthase
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
FMD	flow mediated dilation
HbA1C	Glykohämoglobin
HBPM	home blood pressure monitoring
HDL	high density lipoprotein
HF	Herzfrequenz
HLP	Hyperlipoproteinämie
HZV	Herzzeitvolumen

ISH	isolierte systolische Hypertonie
JNC 8	Eighth Joint National Committee
KHK	koronare Herzkrankheit
KOF	Körperoberfläche
LDH	low density lipoprotein
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
MAD	mittlerer arterieller Druck
NHANES	national health and nutrition examination survey
NYHA	New York Heart Association
NO	Stickstoffmonoxid
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PP	pulse pressure
PWV	pulse wave velocity
SBD	systolischer Blutdruck
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
SD	standard deviation
SV	Schlagvolumen
SVR	systemic vascular resistance
US	United States
VHF	Vorhofflimmern
VSMC	vascular smooth muscle cells
WHO	World Health Organisation

Zusammenfassung

Die arterielle Hypertonie ist die häufigste internistische Erkrankung. Die Folgeerkrankungen der Hypertonie führen die Todesursachenstatistik in Industrieländern an. Aerobes Ausdauertraining wird im Rahmen der Allgemeinmaßnahmen zur Therapie der Hypertonie empfohlen, zeigt aber aufgrund von unterschiedlichen Faktoren eine reduzierte langfristige Therapietreue. Zunehmend weisen Studien in den letzten Jahren auf einen blutdrucksenkenden Effekt durch ein isometrisches Faustschlusstraining hin. Die aktuell vorhandenen Daten bezüglich des Effektes eines isometrischen Trainings auf den Blutdruck und anderen hämodynamischen Parametern sind jedoch spärlich und bleiben kontrovers. Die vorliegende Arbeit führt im Rahmen einer randomisierten, prospektiven, kontrollierten Studie erstmalig einen direkten Vergleich des kardiovaskulären Effektes von aerobem Training und isometrischem Faustschlusstraining durch.

70 Patienten mit bekannter medikamentös behandelter arterieller Hypertonie oder einem Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg ohne medikamentöse Therapie wurden in drei Gruppen randomisiert. In der ersten Gruppe waren 25 Patienten eingeschlossen, die über einen Zeitraum von 12 Wochen ein isometrisches Training 5 Mal pro Woche durchgeführt haben (Faustschlusskontraktionen mit 30% der maximalen Kraft). In der zweiten Gruppe (Placebo) waren 23 Patienten eingeschlossen, die dasselbe Protokoll wie die aktive Gruppe durchgeführt haben, allerdings mit einem Placebo-Gerät (Kontraktionen mit 5% der maximalen Kraft). In der dritten Gruppe wurden 22 Patienten motiviert, entsprechend der Leitlinien 5 Mal pro Woche 30-45 Minuten aerobes Ausdauertraining zu betreiben. In allen 3 Gruppen, erfolgten in dem Zeitraum der Studie keine zusätzliche Intervention und keine Änderung der Vormedikation.

Ein signifikanter Unterschied des systolischen 24h-Blutdrucks nach der 12-wöchigen Intervention im Vergleich zum Ausgangsblutdruck diente als primärer Endpunkt der Studie. Ferner wurden mittels applanationstonometrischer Pulswellenanalyse folgende mechanische Parameter der arteriellen Gefäße bestimmt: Der Augmentationsindex, der Pulsdruck, der zentrale Aortendruck, die Pulswellengeschwindigkeit und die Gefäßelastizitätsindices der großen und kleinen Gefäße und der totale periphere Widerstand.

Das aerobe Training führte zu einer statistisch signifikanten Senkung sowohl des systolischen, als auch des diastolischen Blutdrucks in der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung (systolisch von 129.1 ± 10.4 mmHg auf 122.7 ± 11.7 , $p = 0.008$ und diastolisch von 79.5 ± 8.9 auf 76.7 ± 10.9 , $p = 0.009$). Zusätzlich wurde eine Verbesserung der Elastizitätsindices der kleinen (3.8 ± 2.3 auf 5.4 ± 2.9 , $p = 0.036$) und der großen Gefäße (9.9 ± 2.9 auf 11.5 ± 3.4 , $p = 0.03$) und ein Abfall des totalen peripheren Widerstands (1798 ± 425 auf 1581 ± 352 dyn·s/cm⁵, $p < 0.001$) gesehen.

Isometrisches Training hatte keinen Einfluss auf die ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung (jeweils $p > 0.05$). Es zeigte sich ebenfalls keine statistisch signifikante Verbesserung der Gefäßelastizitätsparameter ($p > 0.05$).

Unsere Arbeit bestätigt den blutdrucksenkenden Effekt aeroben Trainings bei Hypertonikern, wohingegen isometrisches Faustschlusstraining in der untersuchten Kohorte keine blutdrucksenkenden Effekte ausübte.

Abstract

Arterial hypertension is the most common disease in internal medicine. The sequelae of hypertension are the leading cause of morbidity and mortality in industrialized countries. Aerobic exercise is recommended as part of the general lifestyle measures for the treatment of hypertension but shows a reduced long-term compliance due to different factors. In recent years studies increasingly indicate an antihypertensive effect of isometric handgrip training. Current data regarding the cardiovascular effects of isometric handgrip training are sparse and remain controversial. This study aims to investigate in terms of a randomized, prospective, controlled trial the effects of isometric handgrip training compared to the known beneficial cardiovascular effects of aerobic training.

70 patients with known arterial hypertension under drug therapy or with a blood pressure $\geq 140/90$ without drug therapy were randomized into three groups. In the first group, 25 patients were included, who carried out an isometric handgrip training over a period of 12 weeks. In the second group (placebo), 23 patients were included, who performed the same protocol as the first group, but using a placebo instrument. In the third group, 22 patients were motivated to perform for 30-45 minutes 5 times a week aerobic exercise according to guidelines. Patients in all groups had an unchanged drug therapy and no additional interventions were made in terms of lifestyle change during the study period.

A significant reduction in the ambulatory systolic blood pressure after the 12-week intervention in comparison to the baseline values served as the primary endpoint of the study. Furthermore the following vascular parameters were estimated by means of pulse wave analysis after the conduction of applanation tonometry: augmentation index, pulse pressure, central aortic pressure, pulse wave velocity, elasticity indices of the large and small arteries and systemic vascular resistance.

Aerobic exercise resulted in statistically significant reduction in both systolic and diastolic blood pressure in the 24-hour ambulatory blood pressure measurement (systolic blood pressure of 129.1 ± 10.4 mmHg to 122.7 ± 11.7 , $p = 0.008$ and diastolic

blood pressure of 79.5 ± 8.9 to 76.7 ± 10.9 , $p = 0.009$). In addition, an improvement of the elasticity index of the small (3.8 ± 2.3 to 5.4 ± 2.9 , $p = 0.036$) and the large arteries (9.9 ± 2.9 to 11.5 ± 3.4 , $p = 0.03$) and a decrease in systemic vascular resistance (1798 ± 425 to 1581 ± 352 dyn · s/cm⁵, $p < 0.001$) were observed.

Isometric exercise, as well as placebo training had no effect on the 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. It also showed no statistically significant improvement in the vascular elasticity parameters.

Our work confirms the antihypertensive effect of aerobic exercise in hypertensive patients, whereas isometric handgrip training did not have any antihypertensive effect in the studied cohort.

1 Einleitung

1.1 Definition

Als arterielle Hypertonie wird, orientiert an den Leitlinien der deutschen Hochdruckliga (DHL) und der World Health Organisation (WHO), jene Blutdruckerhöhung definiert, ab welcher eine Diagnostik und eine Behandlung für den Patienten von Vorteil sind (1).

Die folgende Klassifizierung nach der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie (ESH) von 2013 basiert auf dem Nachweis von randomisierten kontrollierten Studien, dass bei Patienten mit diesen Werten, eine durch Behandlung induzierte Blutdrucksenkung zu einer Senkung der Mortalität führt (2, 3). Ähnliche Definitionen mit nur minimalen Variationen sind von den US-amerikanischen Leitlinien der Eighth Joint National Committee (JNC 8) angegeben (4). Die Einstufung in einer der folgenden Kategorien wird von dem jeweils höheren Blutdruckwert (systolisch oder diastolisch) bestimmt. Für diese Klassifizierung werden die in der Praxis gemessenen Werte benutzt, welche von dem Durchschnitt von zwei oder mehr regelrecht gemessenen Werten an mindestens einer der zwei ersten Besuche in der Praxis erfolgen. Die prognostische Bedeutung von häuslichen Blutdruckmessungen (HBPM) durch den Patienten und deren Rolle für die Diagnose und Behandlung der Hypertonie, zusammen mit den Ergebnissen der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABPM) wird zunehmend betont (5).

Tabelle 1-1 Definition und Klassifikation der arteriellen Hypertonie nach den ESC/ESH Leitlinien von 2013

Kategorie	Systolisch		Diastolisch
Optimal	<120	und	<80
Normal	120–129	und/oder	80–84
Hochnormal	130–139	und/oder	85–89
Hypertonie Grad 1	140–159	und/oder	90–99
Hypertonie Grad 2	160–179	und/oder	100–109
Hypertonie Grad 3	≥180	und/oder	≥110
Isolierte systolische Hypertonie	≥140	und	<90

Modifiziert nach 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension (2)

1.2 Epidemiologie

Die arterielle Hypertonie ist die häufigste internistische Erkrankung. In verschiedenen Ländern der Welt zeigen epidemiologische Untersuchungen zur Prävalenz der Hypertonie eine starke Schwankungsbreite. Insgesamt scheint die Prävalenz der arteriellen Hypertonie um etwa 30-45% der Allgemeinbevölkerung in Europa zu liegen, mit einem steilen Anstieg im fortgeschrittenen Alter. Zwischen den verschiedenen Ländern ist es praktisch schwierig, vergleichbare Ergebnisse über einen längeren Zeitraum zu gewinnen. Aus diesem Grund gilt die Mortalität am Schlaganfall als Surrogatparameter für den Hypertoniestatus in einer Bevölkerung. In westeuropäischen Ländern findet sich nach den Statistiken der WHO ein rückläufiger Trend, während in osteuropäischen Ländern ein deutlicher Anstieg in der Todesrate des Schlaganfalls beobachtet wird (2). Weltweit im Jahr 2008 wurde bei etwa 40% der Erwachsenen im Alter über 25 Jahren ein Bluthochdruck diagnostiziert. Die Anzahl der Betroffenen stieg von 600 Millionen im Jahr 1980 auf 1 Milliarde im Jahr 2008 (6). Laut Daten der WHO ist die Prävalenz der Hypertonie am höchsten in der afrikanischen Region (46%), während die niedrigste Prävalenz von 35% in Nord- und Südamerika registriert wird. Insgesamt haben Länder mit hohem Einkommen eine geringere Prävalenz von Bluthochdruck (35%) als Länder mit geringerem Einkommen (40%). In der Bundesrepublik Deutschland wird eine mittlere Prävalenz von ca. 25-30% berichtet. Ab dem 65. Lebensjahr ist über 50% der Bevölkerung betroffen (7).

Tabelle 1-2 Lebenszeitprävalenz der Hypertonie in Deutschland

Region	Bluthochdruck	
	Ja	Nein
Deutschland	31,3	68,7
West	30,3	69,7
Nordwest	31,8	68,2
Nordrhein-Westfalen	30,5	69,5
Mitte	31,3	68,7
Bayern	29,7	70,3
Baden-Württemberg	28,0	72,0
Ost	34,9	65,1
Ost (Nord)	34,0	66,0
Ost (Süd)	36,3	63,7

Diese Tabelle bezieht sich auf: das Jahr 2009/2010, (modifiziert nach der Gesundheitsberichterstattung des Bundes) (8)

Die arterielle Hypertonie hat einen gravierenden Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität und stellt somit einen zentralen kardiovaskulären Risikofaktor dar. Die arterielle Hypertonie ist von großer volkswirtschaftlicher Relevanz weltweit. In über 90% der Fälle handelt es sich um eine essentielle Hypertonie.

Laut WHO verursachen kardiovaskuläre Erkrankungen etwa 17 Millionen Todesfälle pro Jahr, fast ein Drittel der Gesamttodesfälle weltweit. Die Spätfolgen und Komplikationen der arteriellen Hypertonie induzieren 9,4 Millionen Todesfälle weltweit pro Jahr. Die arterielle Hypertonie ist für mindestens 45% der Todesfälle durch Herzerkrankungen und 51% der Todesfälle durch Schlaganfall verantwortlich (9).

1.2.1 Die Kontrolle der arteriellen Hypertonie

Weltweit wird die arterielle Hypertonie, insbesondere in Ländern mit niedrigerem Einkommen, nicht ausreichend kontrolliert (10, 11). In einer von der National health and nutrition examination survey (NHANES) durchgeführte Studie in der Vereinigten Staaten in den Jahren 2005-2008 wurden die auf der Tabelle 1-3 dargestellten Daten erhoben (12, 13): Insgesamt 50% der Erwachsenen mit Hypertonie hatte einen kontrollierten Blutdruck (definiert als unter 140/90 mmHg). 72% der Patienten mit einer bekannten arteriellen Hypertonie standen unter einer medikamentösen Behandlung. 69% der Patienten, die behandelt wurden, hatten eine ausreichende Kontrolle des Blutdrucks, wenn definiert als ein Blutdruck unter 140/90 mmHg.

Tabelle 1-3 Dynamik in der Erkennung, Behandlung und Kontrolle der arteriellen Hypertonie in den Vereinigten Staaten

	NHANES II 1976-1980	NHANES III 1988-1991	NHANES III 1991-1994	NHANES 1999-2000	NHANES 2007-2008
Erkennung	51%	73%	68%	70%	81%
Behandlung	31%	55%	54%	59%	72%
Kontrolle	10%	27%	29%	34%	50%

Die Daten beziehen sich auf Erwachsene im Alter von 18 bis 74 Jahren mit einem systolischen Blutdruck ≥ 140 mmHg und / oder diastolischen Druck ≥ 90 mmHg. „Kontrolle“ ist als ein systolischer Druck unter 140 mmHg und ein diastolischer Druck unter 90 mmHg festgelegt. (modifiziert nach JNC 7) (14)

Abgesehen von sozioökonomischen Parametern, die zu einem schlechten Zugang zu Gesundheitsversorgung und Medikamente führen, hat JNC 7 eine reduzierte Therapietreue (non-compliance) als eine der wichtigsten Ursachen für die nicht zufriedenstellende Blutdruckeinstellung anerkannt. Die wichtigsten Gründe eines Therapieabbruches waren, der fehlende Erfolg und die Nebenwirkungen der Medikamente (14)

1.3 Hypertonie und kardiovaskuläres Risiko

Hypertonie wird häufig als ein stiller, unsichtbarer Mörder, der sich selten mit Symptomen manifestiert, bezeichnet. Die Assoziation zwischen Blutdruckwerten und kardiovaskulärer und renaler Morbidität ist bereits in einer großen Anzahl von Beobachtungsstudien angesprochen worden. Der systolische Blutdruck scheint im Alter von über 50 Jahren besser als der diastolische Blutdruck Endorganschäden vorherzusagen (15). Für eine lange Zeit fokussierten sich Hypertonieleitlinien auf die Blutdruckwerte als einzige oder Hauptvariable für die Notwendigkeit und die Art der Therapie. Im Jahr 1994 entwickelten die ESC, ESH und die Europäische Atherosklerose-Gesellschaft (EAS) gemeinsame Empfehlungen zur Verhinderung der koronaren Herzkrankheit (KHK) in der klinischen Praxis (16) und betonten, dass die Prävention der KHK auf die Quantifizierung des Gesamt- (oder globalen) kardiovaskulären Risikos (CVR) bezogen werden sollte. Dieser Ansatz ist heute allgemein anerkannt und war bereits in den Jahren 2003 und 2007 in den ESH/ESC Leitlinien für die Behandlung der arteriellen Hypertonie integriert. Das Konzept basiert auf der Tatsache, dass nur ein kleiner Bruchteil der hypertensiven Bevölkerung, nur unter einem Hypertonus leidet. Die Mehrheit verfügt über zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren. Wenn mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren vorhanden sind, können sie einander verstärken, was zu einem totalen CV-Risiko führt, das größer ist, als die Summe der Einzelkomponenten.

Die Tabelle 1-4 stratifiziert das kardiovaskuläre Risiko in niedrig, moderat, hoch und sehr hoch, bezogen auf die kardiovaskuläre 10-Jahres-Mortalität, wie in den ESC-Präventionsleitlinien für kardiovaskuläre Erkrankungen aus dem Jahre 2012 definiert wurde. Die Faktoren, auf welche diese Stratifizierung beruht, werden in der Tabelle 1-5 zusammengefasst.

Tabelle 1-4 : Stratifizierung des kardiovaskulären Gesamtrisikos

	Blutdruck (mmHg)			
	Hochnormal SBP 130-139 oder DBP 85-89	Hypertonie Grad 1 SBP 140-159 oder DBP 90-99	Hypertonie Grad 2 SBP 160-179 oder DBP 100-109	Hypertonie Grad 3 SBP ≥ 180 oder DBP ≥ 110
Keine weitere Risikofaktoren		Niedriges Risiko	Moderates Risiko	Hohes Risiko
1 bis 2 Risikofaktoren	Niedriges Risiko	Moderates Risiko	Moderates bis hohes Risiko	Hohes Risiko
≥ 3 Risikofaktoren	Niedriges bis moderates Risiko	Moderates bis hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
Endorganschäden, chronische Nierenerkrankung Stadium III oder Diabetes	Moderates bis hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes bis sehr hohes Risiko
Symptomatische kardiovaskuläre Erkrankungen, chronische Nierenerkrankung Stadium ≥ 4 oder Diabetes mit Endorganschäden oder Risikofaktoren	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko

Stratifizierung des kardiovaskulären Gesamtrisikos in niedriges, moderates, hohes und sehr hohes Risiko in Abhängigkeit vom systolischen und diastolischen Blutdruck sowie von der Prävalenz weiterer Risikofaktoren, asymptomatischen Endorganschäden, Diabetes, chronischer Nierenerkrankungen oder symptomatischer kardiovaskulärer Erkrankungen. SBP: systolic blood pressure, DBD: diastolic blood pressure. (Modifiziert nach 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension) (2)

Tabelle 1-5 Risikofaktoren für die Stratifizierung des kardiovaskulären Gesamtrisikos

Risikofaktoren
Männliches Geschlecht
Alter (Männer \geq 55 Jahre; Frauen \geq 65 Jahre)
Raucher
Dyslipidämie Gesamtcholesterin $>$ 4,9 mmol/l (190 mg/dl) und/oder Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterin $>$ 3 mmol/l (115 mg/dl) und/oder High-Density-Lipoprotein (HDL) Cholesterin: Männer $<$ 1 mmol/L (40 mg/dl), Frauen $<$ 1,2 mmol/l (46 mg/dl) und/oder Triglyceride $>$ 1,7 mmol/l (150 mg/dl)
Nüchtern glukose 5,6–6,9 mmol/l (102-125 mg/dl)
Pathologischer Glukosetoleranztest
Adipositas [BMI \geq 30 kg/m ²]
Abdominelle Adipositas (Taillenumfang: Männer \geq 102 cm; Frauen \geq 88 cm) (bei Kaukasiern)
Positive Familienanamnese für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen (Männer $<$ 55 Jahre; Frauen $<$ 65 Jahre)
Asymptomatischer Endorganschaden
Blutdruckamplitude (bei älteren Patienten) \geq 60 mmHg
Elektrokardiographische linksventrikuläre Hypertrophie (LVH, Sokolow-Lyon-Index $>$ 3,5 mV; RaVL $>$ 1,1 mV; Cornell Voltage Duration Product $>$ 244 mV*ms) oder
Echokardiographische linksventrikuläre LVH [LV-Massen-Index: Männer $>$ 115 g/m ² ; Frauen $>$ 95 g/m ² KOF] ^a
Erhöhte Wanddicke der A. carotis (intima-media-Dicke $>$ 0,9 mm) oder Plaquebildung
A. carotis / A. femoralis-Pulswellengeschwindigkeit $>$ 10 m/s
Knöchel-Arm-Index (ABI) $<$ 0,9
Chronische Nierenerkrankung mit eGFR 30-59 ml/min/1,73 m ² KOF
Mikroalbuminurie (30-300 mg/24 h) oder Albumin-Kreatinin-Quotient (30-300 mg/g; 3,4-34 mg/mmol) (bevorzugt im Morgenurin gemessen)

Tabelle 1-5 Risikofaktoren für die Stratifizierung des kardiovaskulären Gesamtrisikos

Diabetes mellitus
Nüchtern glukose ≥ 7 mmol/l (126 mg/dl) in zwei unabhängigen Messungen und/oder
HbA1c $> 7\%$ (53 mmol/mol) und/oder
Pathologische Glukose-Toleranz > 11 mmol/l (198 mg/dl)
Manifeste kardiovaskuläre oder renale Erkrankungen
Zerebrovaskuläre Erkrankungen: ischämischer Schlaganfall; intrazerebrale Blutung, transitorische ischämische Attacke
Koronare Herzerkrankung: Myokardinfarkt; Angina pectoris; Zustand nach Myokardrevaskularisation mittels PCI oder ACVB
Herzinsuffizienz, einschließlich Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Ejektionsfraktion

Faktoren, außer den Praxisblutdruckwerten, die die Prognose beeinflussen und für die Stratifizierung des kardiovaskulären Gesamtrisikos in der Tabelle 1-4 genutzt werden. (Modifiziert nach 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension) (2)

1.4 Pathogenese der arteriellen Hypertonie

Die Pathogenese der arteriellen Hypertonie ist noch nicht vollumfänglich geklärt. Nach derzeitigem Wissensstand wird die essentielle Hypertonie als ein multifaktorielles Krankheitsbild, sowohl durch Umweltfaktoren, als auch durch genetische Determinanten geprägt.

Eine erhöhte sympathische Nervenaktivität mit einer gesteigerten beta-adrenergen Antwort spielt eine zentrale Rolle. Zusätzlich wird eine erhöhte Angiotensin II Aktivität und ein daraus folgender Mineralkortikoidüberschuss als mitverantwortlich gesehen. Die arterielle Hypertonie ist fast doppelt so häufig bei Patienten, die ein oder zwei hypertensive Eltern haben. Mehrere epidemiologische Studien legen nahe, dass genetische Faktoren für etwa 30 Prozent der Schwankung des Blutdrucks in verschiedenen Populationen verantwortlich sind (17). Die Manifestation einer essentiellen Hypertonie ist nach heutiger Meinung durch eine Vielzahl von Genen mit blutdruckregulierenden Effekten bedingt (18). Ein klassischer Mendelscher

Vererbungsmodus, wie es bei einer monogenetischen Genese zu vermuten wäre, wird von Blutdruckdaten von tierischen und menschlichen Populationen nicht gesehen (19).

Eine reduzierte Nephronmasse im Erwachsenenalter kann auch zu Hypertonie prädisponieren. Das kann mit genetischen Faktoren, mit intrauterinen Entwicklungsstörungen (Hypoxie, Medikamente) und mit der postnatalen Umwelt (Unterernährung, Infektionen) assoziiert sein (20).

Ein physiologischer Gefäßtonus, der sich flexibel systemischen und lokalen Anforderungen anpassen kann, wird von den unterschiedlichen Komponenten der Vasoregulation erreicht. Es erfolgt somit eine adäquate Einstellung des Vasotonus auf Änderungen der Temperatur, Beanspruchung der Skelettmuskulatur, psychischem Stress, Änderungen des lokalen chemisch-metabolischen Milieus usw.. Ein Ungleichgewicht vasokonstriktiver und vasodilatativer Faktoren kann allerdings zu einer pathologischen Erhöhung des Vasotonus mit konsekutiver Erhöhung des totalen peripheren Widerstands und des Blutdrucks führen. Es wird angenommen, dass eine solche Fehlregulation für die arterielle Hypertonie zuständig ist.

1.4.1 Die Rolle der endothelialen Dysfunktion in der Genese der Atherosklerose

Eine endotheliale Dysfunktion stellt den ersten Schritt in der Entstehung atherosklerotischer Gefäßveränderungen dar (21). Sie wird vereinfachend als eine gestörte endotheliale Vasodilatation definiert, die vornehmlich durch eine herabgesetzte endotheliale NO-Produktion hervorgerufen wird. Neben der NO-abhängigen Dilatation ist die endotheliale Funktion jedoch ebenfalls für die Regulation der Thrombozytenaggregation von zentraler Bedeutung. Letztere Funktion wird von den gängigen klinischen Messverfahren der „Endothelfunktion“ nicht reflektiert. Daher beschreibt eine „endotheliale Dysfunktion“ in Studien in der Regel ausschließlich die dilatatorischen Eigenschaften. Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine endotheliale Dysfunktion mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse einhergeht (22, 23). Abgesehen von der Atherosklerose, wird eine endotheliale Dysfunktion in einer Vielzahl von pathologischen Zuständen einschließlich Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Hypertonie, Herzinsuffizienz,

Zigarettenrauchen, und Altern gesehen. Da aerobes Ausdauertraining die endotheliale Funktion verbessert, wird die Rolle des Endothels im Folgenden detaillierter erörtert.

Das Endothel wurde initial als eine inaktive Barriere für die im Blut enthaltenen Elemente betrachtet. Mittlerweile ist es bewiesen, dass das Endothel eine aktive biologische Schnittstelle zwischen dem Blut und allen anderen Geweben darstellt. Das einschichtige Endothel belegt Arterien und Venen und bildet eine einzigartige thromboseresistente Schicht zwischen Blut und potentiell thrombogenen subendothelialen Gewebe. Das Endothel moduliert auch Ton, Wachstum, Blutstillung und Entzündungen in dem gesamten Kreislaufsystem. Eine übermäßige entzündliche und fibroproliferative Reaktion auf die Anzahl von Schädigungen des vaskulären Endothels ist für die Entwicklung einer Atherosklerose entscheidend.

Im Zustand körperlicher Ruhe ist die endothelvermittelte Vasodilatation weitgehend konstant. Das Endothel hat allerdings die Fähigkeit, auf verschiedene physikalische Reize, wie z.B. Scherbelastung, zu reagieren. Blutgefäße erweitern sich in Reaktion auf eine Scherspannung, die durch den Blutfluss im Gefäß entlang der Gefäßwand aufgebaut wird. Dieses Phänomen ist als flussvermittelte Vasodilatation (FMD, Flow Mediated Dilation) bekannt. Die Messung der FMD ist ein klinisches Verfahren zur Beurteilung der Endothelfunktion. Diese Endothelzellen-abhängige Reaktion wird hauptsächlich durch Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) aus dem Endothel reguliert. NO wird aus der Aminosäure L-Arginin durch die endotheliale NO-Synthase (eNOS) synthetisiert (24).

Der Effekt von NO wird zusätzlich von Prostazyklin, Bradykinin, Histamin, Serotonin und andere molekulare Stoffe unterstützt (25). Auf der anderen Seite, werden vasokonstriktive Mediatoren wie Endothelin, Angiotensin II, Thromboxan A2 und Sauerstoffradikale vom Endothel produziert, die sich dann intraluminal und subendothelial auswirken können (26, 27). Für eine normale Endothelfunktion ist das Gleichgewicht zwischen vasokonstriktiver und vasodilatierender Wirkung entscheidend.

Die durch Dyslipidämie induzierte endotheliale Dysfunktion ist einer der ersten Schritte in der Genese der Atherosklerose. Unter Patienten mit normalen oder minimal

veränderten Koronargefäßen, ist eine positive Familienanamnese für koronare Herzkrankheit ein wichtiger Prädiktor für eine gestörte Blutflussregulation in den Koronargefäßen, welche eine koronare endotheliale Dysfunktion in der Mikrozirkulation darstellt. Die Assoziation der endothelialen Dysfunktion mit einer positiven Familienanamnese ist von anderen etablierten Risikofaktoren unabhängig. Eine positive Familienanamnese verschärft jedoch die mit Hypercholesterinämie und Alter verbundene endotheliale Dysfunktion, was auf einen kumulativen Effekt von genetischen und umweltbedingten Risikofaktoren hindeutet (28).

Tabelle 1-6 Induzierende und vorbeugende Faktoren für eine endotheliale Dysfunktion

Faktoren, die mit einer endothelialen Dysfunktion assoziiert sind	Interventionen, welche die endothelialen Funktion verbessern
Alter	L-Arginin
Männliches Geschlecht	Antioxidanzien
Familienanamnese für KHK	Sistieren von Rauchen
Rauchen	Senkung des Cholesterinspiegels
Hoher Cholesterinspiegel	ACE-Hemmer
Niedriger HDL-Cholesterolspiegel	Körperliche Aktivität
Arterielle Hypertonie	Mediterrane Diät
Hoher Serum Homozysteinspiegel	
Diabetes mellitus	
Adiopositas	
Fetteiche Ernährung	

ACE: Angiotensin Converting Enzyme, HDL: High Density Lipoprotein

Die Endotheldysfunktion ist mit einem hohen oxidativen Stress verbunden und wird durch oxidiertes Low Density Lipoprotein (LDL) angetrieben. LDL beeinflusst die Monozyten-Adhäsion und Migration in den subendothelialen Raum, die Differenzierung in Makrophagen und die anschließende Bildung von Schaumzellen. In unterschiedlichen Studien wurde eine enge Assoziation zwischen endothelialen Dysfunktion und Plasmaspiegel von Adhäsionsmolekülen nachgewiesen (29).

Aktuell wird die Atherosklerose als ein chronischer, vaskulärer, inflammatorischer Prozess interpretiert. Die antiinflammatorische Funktion des Endothels tritt somit zunehmend in den Mittelpunkt experimenteller und klinischer Untersuchungen. Eine endotheliale Dysfunktion vermittelt eine intraarterielle Inflammation, und umgekehrt führt eine chronische Entzündung, wie es bei der Arteriosklerose der Fall ist, zu einer endothelialen Dysfunktion.

Hypertonie Diabetes Rauchen LDL Homocystein Östrogen-Mangel



Sauerstoffradikalstress, weitere Mediatoren (z.B. ADMA)



Endotheliale Dysfunktion



Vasotonus Thromboz.-Aggregation Apoptose Leukozytenadhäsion Lipidablagerung
VSMC-Proliferation



Atherosklerose

Abb. 1-1 Vom kardiovaskulären Risikofaktor zur Atherosklerose – Mittlerposition des Endothels

VSMC: vascular smooth muscle cells; ADMA: asymmetrisches Dimethylarginin; nach (30).

1.5 Lebensstiländerungen als therapeutisches Vorgehen

Lebensstiländerungen sind sowohl in der Prävention, als auch in der Behandlung der Hypertonie entscheidend. Entsprechende Änderungen des Lebensstils können sicher und effektiv die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie vorbeugen. Zusätzlich kann eine Lebensstilmodifikation eine medikamentöse Therapie in Grad 1 Hypertonikern verzögern oder sogar verhindern. Schließlich, tragen Lebensstiländerungen zur Blutdrucksenkung bei hypertensiven Personen bereits unter medikamentösen Therapie bei, was zur eine Verringerung der Anzahl und Dosis der Antihypertonika führt (31). Neben der blutdrucksenkenden Wirkung, beeinflussen Lebensstiländerungen auch

andere kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen positiv. Der größte Nachteil ist jedoch die geringe Adhärenz über längere Zeiträume.

In der Basistherapie der Hypertonie werden in den ESC/ESH Leitlinien von 2013 Allgemeinmaßnahmen inkl. Gewichtsnormalisierung, salzarme Diät und dynamisches Ausdauertraining empfohlen.

Eine Salzrestriktion auf 5-6 g pro Tag, eine Mäßigung des Alkoholkonsums auf nicht mehr als 20-30 g Ethanol pro Tag bei Männern und nicht mehr als 10-20 g Ethanol pro Tag bei Frauen und ein erhöhter Verzehr von Gemüse, Obst und fettarme Milchprodukte werden als diätetische Maßnahme empfohlen. Des Weiteren wird eine Reduktion des Gewichts auf ein BMI von 25 kg/m² und des Taillenumfangs auf <102 cm bei Männern und <88 cm bei Frauen, sofern aus anderen gesundheitlichen Gründen nicht kontraindiziert, empfohlen. Was die körperliche Aktivität angeht, wird regelmäßige Bewegung im Sinne von mindestens 30 Minuten moderate dynamische Übung an 5 bis 7 Tagen pro Woche angeraten. Zusätzlich wird es empfohlen, alle Raucher zu beraten mit dem Rauchen aufzuhören und entsprechende Unterstützung anzubieten.

Tabelle 1-7 Empfohlene Lebensstiländerungen

Empfehlungen	Empf.- Grad	Evidenz grad (1)	Evidenz grad (2)
Einschränkung der Kochsalzzufuhr auf 5-6 g pro Tag	I	A	B
Beschränkung des Alkoholkonsums auf nicht mehr als 20-30 g Alkohol pro Tag bei Männern und nicht mehr als 10-20 g pro Tag bei Frauen	I	A	B
Erhöhter Konsum von Gemüse, Früchten und Milchprodukten mit niedrigem Fettgehalt	I	A	B
Gewichtsreduktion auf einen BMI von 25 kg/qm und einen Taillenumfang von < 102 cm bei Männern und < 88 cm bei Frauen	I	A	B
Regelmäßige Bewegung, z. B. moderates dynamisches Training, für mindestens 30 Minuten an 5 bis 7 Tagen pro Woche	I	A	B
Beendigung des Rauchens	I	A	B

(1) Bzgl. der Effekte auf den Blutdruck und/oder das kardiovaskuläre Risikoprofil

(2) Bzgl. der Ergebnisse in Endpunktstudie

(Modifiziert nach 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension) (2)

Tabelle 1-8 Lebensstiländerungen in der Behandlung der Hypertonie

Lebensstiländerung	Empfehlung	Abfall des systolischen Blutdruckes
Gewichtsreduktion	BMI 18.5 bis 24.9 Kg/qm	5-20 mmHg pro 10 Kg Gewichtsreduktion
Diätetische Maßnahmen	Ernährung reich an Obst, Gemüse und fettarme Milchprodukte mit einem reduzierten Gehalt an gesättigten Fettsäuren und Gesamtfett	8-14 mmHg
Kochsalzrestriktion	Reduzierung der diätetischen Natriumzufuhr auf nicht mehr als 100 meq / Tag (2,4 g Natrium oder 6 g Natriumchlorid)	2-8 mmHg
Körperliche Aktivität	Regelmäßige aerobe körperliche Aktivität wie zügiges Gehen (mindestens 30 Minuten pro Tag, die meisten Tage der Woche)	4-9 mmHg
Nur moderater Alkoholkonsum	Einschränkung des Konsums auf nicht mehr als zwei Getränke pro Tag bei Männer und nicht mehr als ein Getränk pro Tag bei Frauen und leichtere Personen	2-4 mmHg

BMI: Body mass index. (Modifiziert nach JNC 7) (14)

1.5.1 Evidenz über die Rolle von Sport in der Behandlung der Hypertonie

1.5.1.1 Aerobes Training

Ein dynamisches, aerobes Ausdauertraining ist durch den Einsatz großer Muskelgruppen mit dem Ziel einer Steigerung der Ausdauerleistungsfähigkeit charakterisiert. Körperliches Ausdauertraining wird von den europäischen und amerikanischen Hypertonierichtlinien übereinstimmend als Basismaßnahme zur Bekämpfung der arteriellen Hypertonie empfohlen. Aerobes Ausdauertraining ist effektiv in der Prävention und der Therapie der Hypertonie. Das Ausmaß der Blutdrucksenkung hängt vom Ruheblutdruck ab, Patienten mit hohen Blutdruckwerten profitieren am meisten.

Epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass regelmäßige aerobe körperliche Aktivität vorteilhaft, sowohl für die Prävention und Behandlung von Bluthochdruck, als auch zur Senkung des kardiovaskulären Risikos und der damit assoziierten Mortalität sein kann (32, 33).

Regelmäßige aerobe Übungen können den Blutdruck um mehr als 5 bis 15 mmHg bei Patienten mit primärer Hypertonie senken. Dieser Effekt ist auch bei älteren Menschen zu sehen (34). In Meta-Analysen von randomisierten, kontrollierten Studien betrug die mittlere Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks von 4 bis 6 mmHg und 3 mmHg entsprechend (35-37). Der Blutdrucksenkende Effekt war bei hypertensiven Teilnehmern ausgeprägter. Eine Senkung des Blutdruckes durch aerobes Training wurde auch bei Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie und bei Patienten mit refraktärer Hypertonie nachgewiesen (38, 39).

Eine weiterhin positive Blutdruckreaktion durch körperliche Aktivität ist vom Fortsetzen des Trainingsprogramms abhängig. Durch die Beendigung des Trainings ist mit einer Rückkehr des Blutdruckes wie vor Trainingsbeginn zu rechnen. (40).

Mit wenigen Ausnahmen haben Studien eine Reduktion des Blutdrucks gezeigt, welcher eher mit der Intensität der Übung als mit der Frequenz des Trainings korreliert hat. (37). Eine Studie mit 207 unbehandelten Hypertonikern zeigte, dass die Probanden, die acht Wochen lang mit einer Intensität von 50 Prozent des geschätzten maximalen Sauerstoffverbrauchs nur zwei Mal pro Woche für insgesamt 60 Minuten trainiert hatten, einen vergleichbaren Abfall des Blutdrucks (ca. 12 / 6 mmHg), wie diejenigen hatten, die mehr als fünf Mal pro Woche für insgesamt mehr als 120 Minuten trainiert haben (41).

Eine regelmäßige körperliche Aktivität auch von geringerer Intensität und Dauer korrelierte mit einem etwa 20 %igen Rückgang der Sterblichkeit in Kohortenstudien. Der blutdrucksenkende Effekt zusammen mit anderen Effekten des Trainings (Gewichtsreduktion, erhöhte Insulinsensitivität, HDL Erhöhung etc.) führen zu einer reduzierten Mortalität.

Körperliche Bewegung ist laut den US-amerikanischen Leitlinien (JNC8) ein wesentlicher Bestandteil der Behandlung. Trainingsprogramme scheinen in jedem Alter

von Vorteil zu sein und sind mit einer Gesamtreduktion der kardiovaskulären Ereignisse um rund 50 Prozent verbunden. Unter erwachsenen Männern und Frauen auf allen Blutdruckebenen, einschließlich Personen mit arterieller Hypertonie, verringert die aerobe körperliche Aktivität den systolischen und diastolischen Blutdruck im Durchschnitt um 2 bis 5 mm Hg und 1 bis 4 mm Hg entsprechend. Typische Aktivitäten, die gezeigt haben, wirksam zur Senkung des Blutdrucks zu sein, sind aerobe körperliche Aktivität von durchschnittlich mindestens 12 Wochen Dauer. Es sollten 3 bis 4 Sitzungen von ca. 40 minutigen Dauer pro Woche erfolgen. Eine moderate bis intensive Intensität soll angestrebt sein (4).

Laut den ESC/ESH Leitlinien, sollten Patienten mit arterieller Hypertonie auf einer mindestens 30 min dauernde dynamische aerobe Aktivität von mittlerer Intensität (Wandern, Joggen, Radfahren oder Schwimmen) 5-7 Tage pro Woche (42) angewiesen werden. Aerobes Intervall-Training hat auch gezeigt, den Blutdruck signifikant zu reduzieren (43).

1.5.1.2 Dynamisches und isometrisches Widerstandstraining

Unter einer mechanischen Perspektive wird eine Muskelkontraktion im Rahmen eines Krafttrainings in Abhängigkeit davon, ob es eine Änderung der Gelenkwinkel und Muskellängen stattfindet oder nicht, entweder als dynamisch (isoton) oder statisch (isometrisch) differenziert.

Der Einsatz eines Krafttrainings bei Hypertonikern war in den vergangenen Jahren sehr skeptisch angesehen. Laut den Leitlinien der DHL sollte schweres isometrisches Training, wie z.B. Gewichtheben, vermieden werden. Der Grund für diese zurückhaltende Stellung ist die bei der Durchführung des Trainings beobachtete Vasokonstriktion und das erhöhte kardiale Schlagvolumen, welche zu einem vorübergehenden Blutdruckanstieg und zu einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes führen (44).

Bei der Durchführung eines dynamischen Trainings kommt es zu einer Erhöhung der Herzfrequenz, des systolischen Blutdrucks und der Sauerstoffaufnahme. Durch Weitstellung der Blutgefäße (Abfall von SVR) und des venösen Rückstroms kommt es zu einem erhöhten Schlagvolumen (44). Beim isometrischen Krafttraining hängt der

Anstieg der Herzfrequenz sowie der systolische und der diastolische Blutdruck von dem prozentualen Anteil der höchstmöglichen willentlichen Muskelanspannung ab.

Im Gegensatz zu dynamischen Belastungen steigt der periphere Gefäßwiderstand beim statischen Training sogar an. Die einzelnen hämodynamischen Auswirkungen bei dynamischen und statischen Belastungen werden in der Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 1-9 Hämodynamische Veränderungen bei dynamischen und statischen Belastungen

	Isoton (dynamisch)	Isometrisch (statisch)
Herzminutenvolumen	↑↑↑↑	↑
Herzfrequenz	↑↑	↑
Schlagvolumen	↑	=
Peripherer Widerstand	↓	↑↑
Systolischer Blutdruck	↑↑	↑↑↑↑
Diastolischer Blutdruck	=	↑↑↑↑
	Volumenbelastung	Druckbelastung

Modifiziert nach Kindermann et al , 2007 (44)

Während der isometrischen Übungen kommt es zur vorübergehenden Veränderung der Hämodynamik mit Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes, der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens, wie es oben ausführlich erläutert wurde. Nach dem Abschluss des isometrischen Trainings sinken die angestiegenen Parameter wieder auf das Ausgangsniveau (45). Ein solches Training birgt kein bekanntes Risiko für Hypertoniker.

Die Mechanik einer isometrischen Muskelkontraktion wird in der folgenden Abbildung schematisch dargestellt.

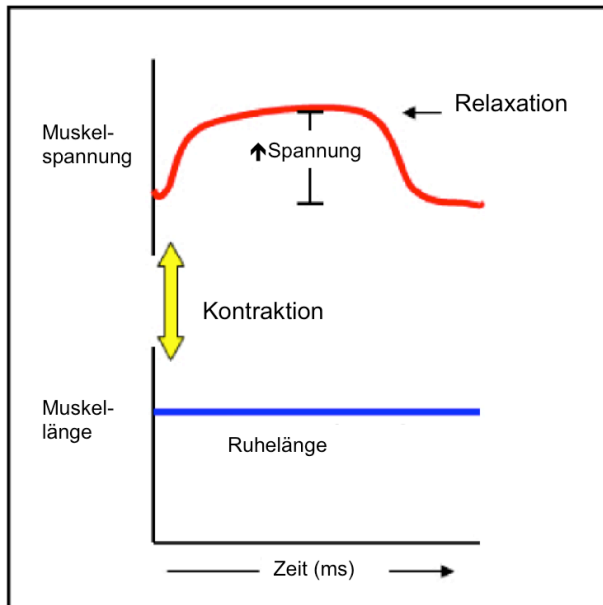


Abb. 1-2 Schematische Darstellung der Mechanik einer isometrischen Muskelkontraktion

Mittlerweile gibt es mehrere Daten, welche zeigen, dass Widerstandstraining mit entweder dynamisch oder reine isometrische Übungen zu einer Reduktion des Blutdrucks führt. Eine Meta-Analyse von 28 Studien mit 1012 Teilnehmer fand, dass es durch einen Krafttraining von mittleren Intensität zu einer Senkung des Blutdrucks in Ruhe um 4/4 mmHg gekommen ist (37, 46, 47). Die Wirkung von Krafttraining war etwas größer mit isometrischen (verglichen mit dynamischen) Training und bei normotensiven (verglichen mit hypertensiven) Individuen.

Wie es neulich in zwei Metaanalysen berichtet wurde, kam es nach einem vier- bis achtwöchigen isometrischen Training zu einer Senkung des systolischen (bis 13mmHg) und des diastolischen (bis 6mmHg) Blutdruckes in Ruhe (46).

In einer Untersuchung von Peters et al (48) wurde neben dem blutdrucksenkenden Effekt (13mmHg systolisch, $p < 0.05$), eine signifikante Senkung der Sauerstoffradikale im Blut der Probanden gesehen, welche auf die antioxidative Wirkung als möglichen Wirkungsmechanismus hinweist. In weiteren Studien wurde der Effekt des Trainings auf die endotheliale Funktion untersucht. Die bisherigen Untersuchungen haben kontroverse Ergebnisse hinsichtlich der endothelialen Funktion erbracht (49, 50). Weitere Untersuchungen haben den Effekt des Faustschlusstrainings auf die autonome Funktion untersucht. Eine nicht signifikante Besserung der Herzfrequenzvariabilität (51)

und eine reduzierte Stimulation des Sympathikus durch Neurographie des Nervus peroneus (52) könnten gezeigt werden. Insgesamt gibt es bis heute nur Hinweise für den möglichen Wirkungsmechanismus des isometrischen Trainings.

In einer Studie von Peters et al zeigte sich unter der Durchführung eines isometrischen Trainings ein Abfall des systolischen Drucks auf 13mmHg bei hypertensiven Patienten (48). Limitationen dieser Studie waren allerdings die geringe Anzahl der Patienten (n= 10) und das Fehlen einer Kontrollgruppe. In einer Studie von Ray et al zeigte sich ein Abfall des diastolischen Blutdrucks und des mittleren arteriellen Drucks (MAD) unter der Durchführung eines isometrischen Trainings. Allerdings hatte diese Studie eine geringe Anzahl von Probanden (n= 24) und die Studienpopulation war normotensiv. In einer Metaanalyse von Kelley et al zeigte sich eine größere Reduktion des Blutdrucks beim isometrischen als beim dynamischen Krafttraining (46). Allerdings war die Anzahl der isometrischen Trainingsgruppen deutlich geringer als der dynamischen Krafttrainingsgruppen (3 und 30 entsprechend).

In einer weiteren Studie von Devereux et al wurde der Effekt eines isometrischen Trainings bei der Belastung der unteren Extremitäten bei 13 normotensiven untersucht mit Hinweis für eine Reduktion des Blutdrucks in Ruhe (53), so dass mögliche Effekte des isometrischen Trainings nicht nur bei Betätigung der Handmuskulatur zu erwarten sind.

Dynamisches Krafttraining führte in mehreren Untersuchungen zu einer signifikanten Blutdrucksenkung sowie zu einer Verbesserung von anderen Stoffwechselfparametern (46, 54). Basierend auf diesen Erkenntnissen empfehlen die ESC/ESH Leitlinien die Durchführung von Widerstandsübungen an 2 - 3 Tage pro Woche. Es gibt ferner aus einzelnen, sehr kleinen Studien Hinweise, dass auch ein isometrisches Widerstandstraining in Form eines Faustschlussstrainings einen blutdrucksenkenden Effekt haben kann. Diese Arbeiten zeichnen sich jedoch durch sehr geringe Fallzahlen und zumeist normotensive Probanden aus (51, 55, 56). Aufgrund der rudimentären Datenlage werden isometrische Übungen in den europäischen Leitlinien nicht empfohlen.

Die US-amerikanische Leitlinie für körperliche Aktivität (2008 Physical Activity Guidelines Advisory Committee) - basierend auf der Tatsache, dass es sich nach

Evaluation von Meta-Analysen aus randomisierten kontrollierten Studien keine schlüssige Beweise ergeben haben - geben keine Empfehlung bezüglich eines dynamischen oder isometrischen Widerstandstraining zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie.

Zusammenfassend kommen die bisherigen Daten zu isometrischem Faustschlussstraining von Studien mit überwiegend geringerer Qualität, kleine Fallzahlen und hauptsächlich von normotensiven Probanden. Ferner, bleibt der Mechanismus der vermutlichen Blutdruckreduktion unklar.

1.6 Wirkungsmechanismus der körperlichen Aktivität auf dem Blutdruck

Die verantwortlichen Faktoren für die potenzielle blutdrucksenkende Wirkung von langfristigen aeroben Sport sind nicht vollständig geklärt (57). Eine Reduzierung der sympathischen Aktivität und eine Verbesserung der endothelialen Funktion sind als mögliche Mechanismen vorgeschlagen worden (58-60). Eine randomisierte Studie mit 28 Patienten mit einem kürzlich erlittenen Myokardinfarkt zeigte, dass körperliches Training die Barorezeptorsensitivität verbessert und zu einer reduzierten sympathischen Nervenaktivität der Muskulatur führt (61). Eine weitere Studie, bei welcher Muskelbiopsien bei Patienten mit arterieller Hypertonie vor und nach einem Trainingsprogramm entnommen wurden, zeigte einen Abfall des Vasokonstriktors Thromboxan und erhöhte Werte der gefäßerweiternden Prostazyklin (62). Obwohl die vorangegangenen Studien versucht haben, eine gleichzeitige Gewichtsabnahme, die ihre Ergebnisse beeinflussen würde, zu minimieren, können Patienten, die sportlich aktiv sind, zusätzliche Vorteile durch die Auswirkungen von Bewegung auf den Gewichtsverlust haben (63).

Beim isometrischen Training werden hinsichtlich des Wirkungsmechanismus eine gebesserte endotheliale Funktion sowie auch eine positive Beeinflussung des vegetativen Systems angenommen, die allerdings noch nicht in kontrollierten Studien nachgewiesen sind.

1.7 Fragestellung der Arbeit

Die vorliegende prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie untersucht die kardiovaskulären Auswirkungen eines isometrischen Faustschlusstrainings gegenüber einem aeroben Training bei Patienten mit arterieller Hypertonie.

Wir stellen folgende Hypothesen auf:

- a) Primärhypothese: Das isometrische Faustschlusstraining führt ebenso wie ein aerobes Ausdauertraining zu einer signifikanten Senkung des systolischen 24h-Blutdrucks.
- b) Sekundärhypothese: Im Rahmen des isometrischen Trainings kommt es zu einer Verbesserung des diastolischen Langzeitblutdrucks und der arteriellen Steifigkeit.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Wir haben eine prospektive, kontrollierte, randomisierte Studie im Parallelgruppendesign durchgeführt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin genehmigt. 70 Patienten mit bekannter arterieller Hypertonie unter einer medikamentösen Therapie oder mit einem Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg ohne medikamentöse Therapie wurden in drei Gruppen randomisiert. Die Rekrutierung erfolgte über die Hypertoniesprechstunde, die Station der Klinik für Nephrologie im Campus Benjamin Franklin der Charité-Universitätsmedizin Berlin und über eine Pressemitteilung. Nach ausführlicher Aufklärung über die Versuchsreihe gaben die Patienten zur Teilnahme an der Studie ihr schriftliches Einverständnis. In der ersten Gruppe (Studienarm 1, isometrisches Faustschlussstraining) wurden 25 Patienten eingeschlossen. Das isometrische Training fand wie folgt statt: Über einen Zeitraum von 12 Wochen erfolgten 5 Mal wöchentlich 4 zweiminütige Faustschlusskontraktionen mit 30% der Maximalkraft (digital überprüft) entsprechend einer Gesamtdauer von 8 min pro Trainingssession. In der zweiten Gruppe (Studienarm 2, Kontrollgruppe - Placebo) wurden 23 Patienten eingeschlossen, die über einen Zeitraum von 12 Wochen bei einer unveränderten medikamentösen Therapie mit einem optisch identischen Faustschlussgerät (Placebo) wie die Probanden in der ersten Gruppe trainiert haben. Allerdings waren die entsprechenden Placebo-Geräte so eingestellt, dass es für die Faustschlusskontraktionen keine signifikante Kraft (5% der maximalen Kraft) ausgeübt werden musste. In beiden Gruppen wurde die maximale Kraft direkt vor Beginn der zweiminütigen Übungszeit durch eine maximale Kontraktion über 5 Sekunden festgestellt. Die maximale Kraft wurde für jede Hand (rechte und linke) getrennt errechnet. Daraufhin forderte das Gerät durch Mitteilung am Monitor und durch akustische Signale den Anwender auf, so stark zu drücken, bis 30% bzw. 5% der maximalen Kraft erreicht wurde (Gruppe 1 bzw. Gruppe 2). Sobald dieser Kontraktionslevel erreicht wurde, wurde der Patient zum „Halten“ über 2 Minuten aufgefordert. Insgesamt, drückte der Patient/ die Patientin bei jeder Sitzung 2 Mal für 2 Minuten mit jeder Hand.

In der dritten Gruppe (Studienarm 3, aerobes Training) wurden 22 Patienten motiviert, entsprechend der Leitlinien, 5 Mal pro Woche 30-45 Minuten ein aerobes Training Ihrer Wahl zu treiben (Joggen, Walking, Radfahren, Schwimmen). Bei allen Patienten blieb die medikamentöse Therapie während der 12-wöchigen Studienlaufzeit unverändert und es erfolgte keine weitere Intervention (außer der Intervention im Rahmen der Studie).

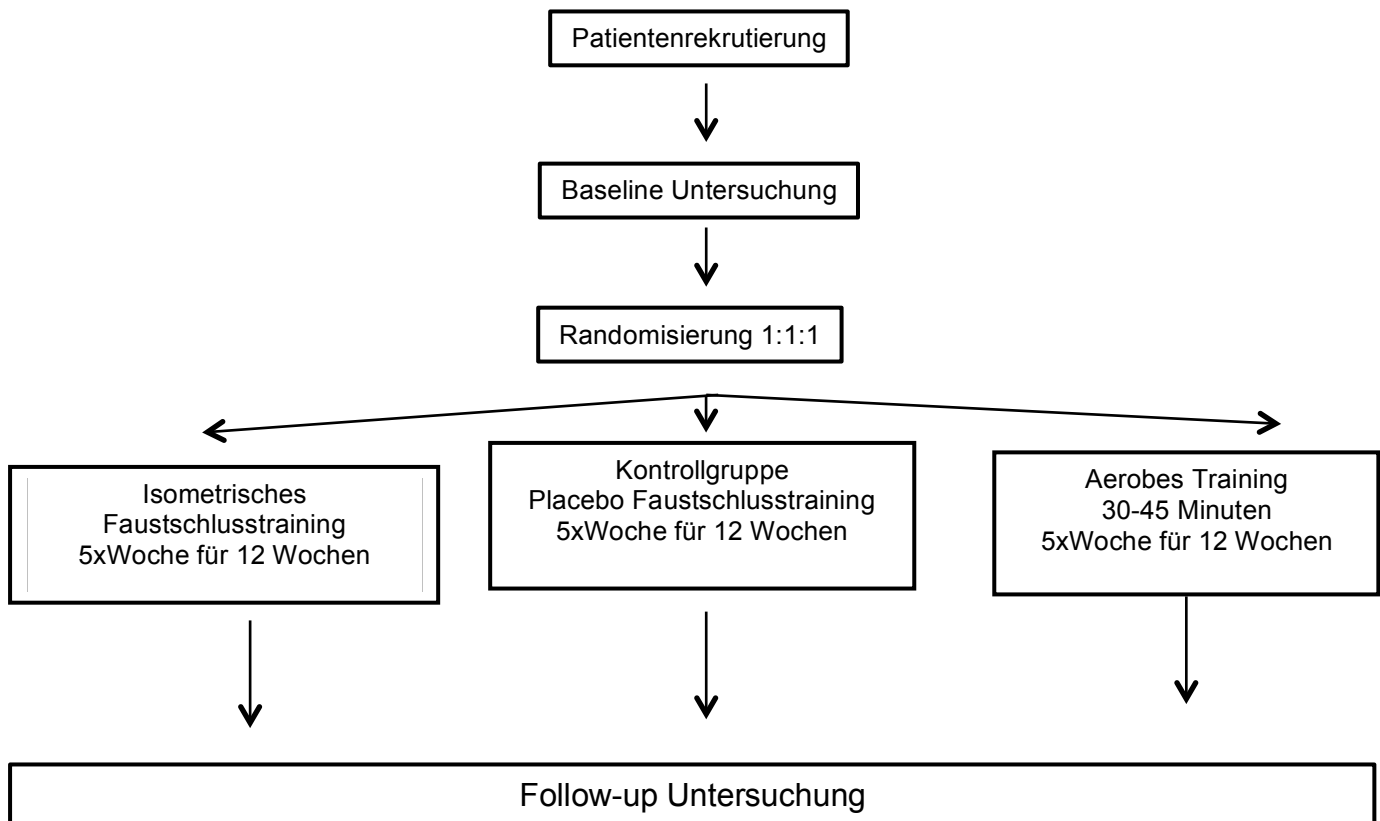


Abb. 2-1 Studiendesign

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien für die Studie waren das anamnestische Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie mit medikamentöser Therapie oder eines Blutdrucks von $\geq 140/90$ mmHg. Ferner waren eine Gehfähigkeit, ausreichende sprachliche Kenntnisse zur unkomplizierten Verständigung, Volljährigkeit, sowie eine Aufklärungs- und Geschäftsfähigkeit erforderlich. Ausschlusskriterien für die Studie waren eine regelmäßige sportliche Aktivität, eine höhergradige periphere Verschlusskrankheit (> Stadium 1), ein höhergradiges Aortenvitium (> 1. Grades), eine hypertrophisch

obstruktive Kardiomyopathie, eine höhergradige Herzinsuffizienz (> NYHA II), unkontrollierte Herzrhythmusstörungen, ein systolischer Ruheblutdruck ≥ 180 mmHg und/oder ein diastolischer Ruheblutdruck ≥ 110 mmHg und eine Teilnahme an anderen klinischen Studien. Angesichts des Faustschlusstrainings waren zusätzlich Patienten mit fortgeschrittener Arthrose in den Händen oder akutem Medianuskompressionssyndrom ausgeschlossen.

2.2 Messmethodik

Bei der Rekrutierung (Baseline) und nach 12 Wochen Intervention wurde bei allen Patienten eine 24-Stunden-Blutdruckmessung (Mobil-O-Graph® NG, IEM, Deutschland) durchgeführt. Ferner wurde mit dem Cardiovascular Profiling Instrument der Firma HDI/Pulse Wave™ (Hypertension Diagnostics) entsprechend den Empfehlungen des Herstellers (Hypertension Diagnostics, Eagan, Minnesota, USA) eine Pulswellenanalyse zur Bestimmung folgender hämodynamischer Parameter durchgeführt: Elastizitätsindex der großen Arterien C1 (kapazitative arterielle Compliance), Elastizitätsindex der kleinen Arterien C2 (oszillatorische arterielle Compliance), totaler peripherer Widerstand (SVR) und Herzzeitvolumen (HZV). Die Messung wurde nicht-invasiv durch Applanationstonometrie der Arteria radialis durchgeführt. An weiteren applanationstonometrischen Untersuchungen wurde mit dem HEM9000-AI Gerät der Firma Omron der sogenannte Augmentationsindex (AI) als Maß für die arterielle Steifigkeit bestimmt. Mittels dem Sphygmocor-Gerät der Firma AtCor wurde neben der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) der zentrale Aortendruck (CAP) gemessen.

2.2.1 Physiologische Aspekte der Elastizitätsmessung

Die Analyse und tonometrische Erhebung der Pulswelle ist die Grundlage aller Messungen. Unter einer Pulswelle versteht man eine dreigipflige Welle, die in einem Blutgefäß während der Systole einer Herzkontraktion entsteht. Nach der Windkessel-Theorie wird ein kontinuierlicher Blutfluss im Körperkreislauf während des gesamten Herzzyklus wie folgt gewährleistet: Während der Systole nehmen die herznahen Arterien einen Teil des ejizierten Blutvolumens als elastisches Reservoir auf.

Der Durchmesser der großen arteriellen Gefäßen vergrößert sich unter stetiger Zunahme der Wandspannung, um das gespeicherte Blutvolumen in der Diastole durch passive Kontraktion wieder abzugeben und somit die Aufrechterhaltung des diastolischen Blutflusses zu gewährleisten. Diese kontinuierliche Blutversorgung des Körpers ist in besonderer Weise für die Koronarperfusion von Bedeutung. Das hohe Elastin/Kollagen Verhältnis der proximalen großen Arterien ist für die Elastizität dieser Gefäße verantwortlich. Der Anteil der elastischen Fasern in den peripheren Arterien wird immer geringer und so nimmt auch der Druck in den herzfernen Arterien ab. Mit zunehmendem Alter wird eine steigende arterielle Steifigkeit beobachtet, welche in erster Linie durch eine Degeneration elastischer Fasern begründet ist (64, 65). Die aus diesem Mechanismus resultierenden Veränderungen der Pulswelle in den peripheren Arterien werden von den applanationstonometrischen Verfahren genutzt. Durch Vergleiche mit invasiven intraarteriellen Messungen sind zwei Verfahren gut validiert: Der Augmentationsindex und die Pulswellengeschwindigkeit (30).

Die aus dem linken Ventrikel produzierte arterielle Druckwelle besteht aus drei Komponenten: die ejizierte Welle, die reflektierte Welle und die Inzisur. Durch die Kontraktion der Herzmuskulatur wird das Blut über die Aortenklappe in die angrenzenden Arterien fortgeleitet und somit entsteht die ejizierte Welle. Diese Druckwelle wird an Orten unterschiedlicher mechanischer Impedanz (hauptsächlich am Übergang von Arterien zu Arteriolen, sowie an Arterienbifurkationen) reflektiert. Die Form der arteriellen Druckwelle ändert sich auf dem Weg in die Peripherie wegen der unterschiedlichen Elastizität der einzelnen arteriellen Gefäßabschnitte und der Reflexionsphänomene. In der folgenden Abbildung (2-2) wird der Zusammenhang zwischen reflektierter und ejizierter Pulswelle verdeutlicht. Als P1 wird die Amplitude der Pulswellenkurve bezeichnet. Die Schwingungsweite P2 der reflektierten Welle folgt dem Kurvenverlauf der ejizierten Welle und entspricht der Reflektion dieser. Durch die Überlagerung der beiden Wellen entsteht das sogenannte Pulswellenmuster. Beim Schluss der Aortenklappe entsteht ein erneuter Stromumkehr. Somit entstehen Druckänderungen, welche sich in einem kleinen Anstieg der Kurve, die Inzisur, zeichnen lassen.

Bei gesunden, jungen Menschen mit guter arterieller Elastizität erreicht die reflektierte Pulswelle erst in der Diastole die herznahen Arterienabschnitte und amplifiziert daher

den zentralen systolischen Aortendruck nicht. Mit zunehmender arterieller Steifigkeit erhöht sich die Pulswellengeschwindigkeit, so dass die in die Peripherie wandernde Welle schneller reflektiert wird und die zentralen Aortenabschnitte noch in der Systole erreicht. Dies ist in Abbildung 2-2 schematisch dargestellt. Durch die Überlappung der beiden Pulswellen nimmt der systolische zentrale Druck zu, was wiederum zu einem Abfall des diastolischen Drucks und zu einer Minderung der Koronarperfusion führt (30).

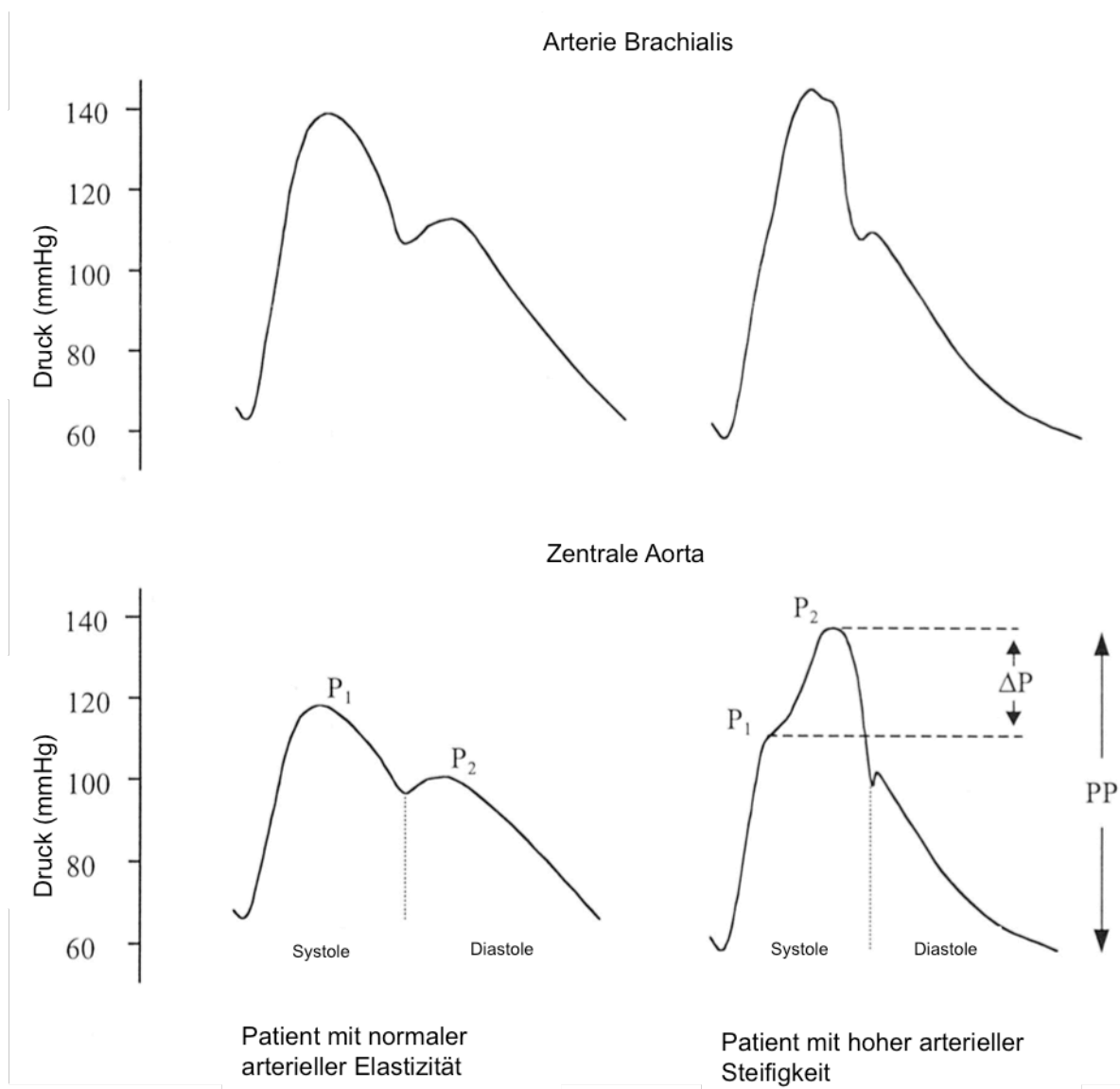


Abb. 2-2 Schematische Darstellung der Pulswellenamplifizierung mit normaler und reduzierter Elastizität

Gegenüberstellung der Druckkurven der zentralen Aorta sowie der A. brachialis bei einem gesunden Probanden mit normaler arterieller Elastizität und einem Probanden mit hoher arterieller Steifigkeit. P1: Amplitude der ejizierten Pulswelle; P2: Amplitude der reflektierten Welle; PP: Pulse Pressure, Pulsdruck (Modifiziert nach Oliver, 2003) (66).

Die Gefäßelastizitätsparameter wie Augmentationsindex, Augmentationsdruck und Pulsdruck werden mit Hilfe der Applanationstonometrie ermittelt. Der Augmentationsdruck ist die Differenz des zweiten (P2) und des ersten Peaks (P1), während der Pulsdruck als die Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck berechnet wird. Als Augmentationsindex wird das Verhältnis des Augmentationsdruckes zum Pulsdruck definiert. Hierbei ist der Augmentationsdruck in gesunden, jungen Patienten und somit elastischen Gefäßen negativ, während mit zunehmendem Alter und zunehmendem kardiovaskulären Risiko die arterielle Steifigkeit zunimmt und der Augmentationsindex positiv wird. Alternativ wird AI als das Verhältnis zwischen den Amplituden der reflektierten P2 und ejizierten Welle P1 in Prozent bezeichnet. Zusammenfassend gilt also je elastischer ein Gefäß, desto niedriger der Augmentationsindex. In der vorliegenden Arbeit wurde der Augmentationsindex mit der unten dargestellte Formel berechnet: $AI (\%) = P2/P1 \times 100$ (mit Hilfe des HEM-9000AI von Omron).

Die Versteifung der großen Arterien und die Wellenreflexionsphänomen wurden als die wichtigsten pathophysiologischen Faktoren für die Entwicklung der isolierten systolischen Hypertonie (ISH) und für die Erhöhung des Pulsdruckes mit der Alterung identifiziert (67). Die Carotis-Femoral Pulswellengeschwindigkeit (PWV) ist der "Goldstandard" für die Beurteilung der Elastizität der Aorta (68, 69). Die Pulswellengeschwindigkeit ist per Definition die von der Welle zurückgelegte Wegstrecke (Δx) geteilt durch die benötigte Zeit (Δt), um diese Strecke zurückzulegen: $PWV = \frac{\Delta x}{\Delta t}$. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Pulswelle lässt sich als Maß für die arterielle Steifigkeit errechnen. Anhand der Steilheit der Abnahme des diastolischen Drucks (diastolic decay) kann mit Hilfe eines auf einem modifizierten Windkesselmodell basierten Algorithmus eine Unterscheidung der Compliance großer und kleiner arterieller Gefäße (C1 und C2) eruiert werden. In der Pathogenese der Atherosklerose geht eine Reduktion der Elastizität der kleinen arteriellen Gefäße (C2) derjenigen der großen Gefäße (C1) voraus. Daher wird C2 als ein Ausdruck eines frühen, reversiblen Stadiums der Atherosklerose interpretiert und soll unter anderem eine endotheliale Dysfunktion reflektieren (70, 71). Obwohl es eine kontinuierliche Assoziation zwischen Aortensteifigkeit und kardiovaskuläre Ereignisse besteht, wurde ein Schwellenwert von

> 12m/s für die Pulswellengeschwindigkeit durch die 2007 ESH/ESC Leitlinien als konservative Einschätzung für signifikante Veränderungen der aortalen Funktion bei hypertensiven im mittleren Alter vorgeschlagen (72). Diese Grenze wurde neulich von einem Expertenkonsens auf 10 m/s angepasst (73). Hier wurde der direkte Abstand zwischen Arteria Carotis und Arteria Femoralis und der 20% kürzere anatomische Abstand, den die Druckwelle zurücklegen muss, berücksichtigt (d.h. $0,8 \times 12 \text{ m/s}$ oder 10 m/s). Die Steifigkeit der Aorta hat einen unabhängigen Vorhersagewert für tödliche und nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse bei hypertensiven Patienten (69). Der Zusatzwert der PWV jenseits traditionellen Risikofaktoren, einschließlich SCORE und Framingham-Risiko-Score, wurde in einer Reihe von Studien quantifiziert (74, 75). Darüber hinaus kann ein erheblicher Anteil der Patienten der moderaten Risikogruppe, nach Messung der arteriellen Steifigkeit in einer höheren oder niedrigeren kardiovaskulären Risiko Gruppe klassifiziert werden (76).

2.2.2 Bestimmung der Compliance großer und kleiner arterieller Gefäße mit dem HDI/Pulswave CR-2000 Instrument

Die Messung der Gefäßsteifigkeit erfolgte mit dem HDI/Pulswave research cardiovascular profiling instrument (model CR-2000). Die nicht-invasiven Pulswellenmessungen erfolgten mittels eines auf die Arteria radialis aufgesetzten Applanationstonometers. Das Applanationstonometer besteht aus einem Edelstahlzylinder von 1,2 cm Durchmesser, der unten durch ein 0,15 mm dickes Edelstahlplättchen verschlossen ist. Das Pulswellensignal wird über eine Verbindung mit einem piezoelektrischen Element verstärkt. Eine Haltevorrichtung wird am Handgelenk des Probanden befestigt. Dadurch erfolgte die Justierung des Tonometers und eine Stabilität während der Pulswellenmessung wird gewährleistet. Durch einen angewinkelten „wrist stabilizer“ wird der Unterarm während der Messung zusätzlich stabilisiert. Das Verfahren ist durch vorhergehende invasive und nicht invasive Studien validiert worden (77). Die Pulswellen werden durch die unmittelbar vorausgehende oszillometrische Blutdruckmessung am Oberarm geeicht. Durch anterograde und retrograde Druckwellen wird die Form der arteriellen Pulswelle bestimmt. Durch einen Algorithmus unter Berücksichtigung eines 4-Element-Windkessel-Modells 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 Gefäßen (C2 in ml/mmHg x 100) bestimmt werden (70). Diese Werte werden aus den Mittelwerten der Pulswellen während einer Messperiode von 30 Sekunden berechnet. Das Schlagvolumen (SV) wird aufgrund von Alter (in Jahren), Herzfrequenz (HF/Minute), Körperoberfläche (KOF in qm) und Herzauswurfzeit (cardiac ejection time, CET in ms, bestimmt aus der Radialispulswelle) nach folgender Formel berechnet: $SV = - 6,6 + 0,25 \times (CET - 3,5) - 0,62 \times (HR) + 40,4 \times (KOF) - 0,51 \times (\text{Alter})$. Die Körperoberfläche (KÖF in m²) berechnet sich nach der Formel: $0,007184 \times \text{Körpergröße}^{0,725} \times \text{Körpergewicht}^{0,425}$. Der Schlagvolumen-Index berechnet sich aus Schlagvolumen (SV) dividiert durch die Körperoberfläche (KÖF). Das Herzschlagvolumen berechnet sich nach der Formel: $(CO) = (SV) \times (HR)$. Die arterielle Steifigkeit der großen Gefäße (S1) und die arterielle Steifigkeit der kleinen Gefäße (S2) berechnen sich nach der Formel: $S1 = 10/C1$ und $S2 = 100/C2$. Der totale periphere Widerstand (systemic vascular resistance, SVR) errechnet sich aus dem mittleren arteriellen Blutdruck geteilt durch (CO). Der Index der Elastizität der großen Gefäße (C1), Index der Elastizität der kleinen Gefäße (C2) und induktiver Widerstand (inductance, L) werden durch nichtlineare Kurvenanpassung aus dem Kurvenverlauf des diastolischen Flusses errechnet.

2.2.3 Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) mit Hilfe des SphygmoCor-Gerätes

Der SphygmoCor-Tonometer ist ein hochauflösender Drucksensor, der über der Arteria femoralis oder der Arteria carotis eine Druckkurve ableitet. Die entsprechenden Pulswellen werden von einem Mikromanometer (Millar Instruments®, Houston, TX, USA), das sich an der Spitze des Messinstrumentes befindet, wiedergegeben (78, 79). Der systolische und diastolische Blutdruck der Arteria brachialis wurde zur Eichung der aufgezeichneten Druckwellenkurve genutzt. Die Pulswelle wird vom Tonometer an den Messpunkten über den Arterien registriert. Die Synchronisierung der Pulswelle mit dem Herzschlag gelingt mit Hilfe einer Drei-Punkt-EKG-Ableitung (80). Obwohl die PWV-Messungen an allen Oberflächen nahen Arterien angewandt werden können, wurden in unserer Studie die Messpunkte an der Arteria carotis und der Arteria femoralis festgesetzt, um die PWV der Aorta zu bestimmen. Die jeweiligen Abstände von den Messpunkten der Arterien und der Incisura jugularis ossi sterni wurden in Millimetern angegeben. Anhand dieser beiden Werten wurde von der Software des SphygmoCor-Messinstrumentes die Gesamtlänge der Aorta berechnet. Zunächst wurde die Zeit ΔT ,

zwischen einem Herzschlag und der mit dem Applanationstonometer registrierten zentralen Pulswelle ermittelt. Als Qualitätskontrolle führten wir insgesamt drei Messungen durch. Der Messzeitraum betrug 12 Sekunden. Die Druck-EKG-Kurven wurden sequenziell aufgezeichnet und gemittelt. Anschließend wurde vom Gerät nach den Grundsätzen $\text{Strecke} / \text{Zeit} = \text{Geschwindigkeit}$ die PWV angegeben.

2.2.4 Bestimmung des Augmentationsindex mit dem HEM-9000AI von Omron®

Mithilfe des systolischen und diastolischen Blutdrucks, sowie der Herzfrequenz, wurde mit dem HEM-9000AI von Omron® der AI bestimmt. Eine passende Manschette wurde zum Oberarm ausgesucht und damit wurde eine Blutdruckmessung durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte an der Arteria radialis. Das Handgelenk wurde dabei leicht dorsalflektiert, sodass die Arteria radialis unter der Haut tastbar war und der Messschlitten wurde über dem Radialispuls befestigt. Initial erfolgte die computergestützte Analyse der Pulswelle und der Blutdruck wurde nach Stabilisierung der Pulswelle oszillometrisch bestimmt.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der unterschiedlichen Parameter wurde mit *Graphpad Prism 6.0* (GraphPad Software, La Jolla, USA), durchgeführt. Baselineunterschiede zwischen den Gruppen wurden für kontinuierlichen Variablen mittels ANOVA verglichen. Bei kategorischen Variablen wurde ein Chi-Quadrat-Test genutzt.

Die Wirksamkeit der Interventionen wurde untersucht, indem die Blutdruck- und Gefäßfunktionsparameter zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraumes mittels eines zweiseitigen paarigen T-Tests verglichen wurden.

Als signifikant wurden alle p Werte $<0,05$ bezeichnet. Alle Ergebnisse wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (standard deviation, SD) angegeben. Die graphische Darstellung der Ergebnisse wurde als Mittelwert \pm Standardfehler durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

In der Studie wurden 70 Patienten eingeschlossen und in 3 Gruppen randomisiert: 25 Patienten in der aktiven Faustschluss-Gruppe, 23 Patienten in der Placebo Faustschluss-Gruppe und 22 mit aerobem Training. Vier Patienten aus der Gruppe des aeroben Trainings haben die Studie vor der Abschlussuntersuchung abgebrochen. Die Daten von diesen Patienten wurden bei der Auswertung der Baseline Daten berücksichtigt. Für die Analyse der Effekte der Interventionen auf den Blutdruck und auf die verschiedenen Parameter der arteriellen Steifigkeit konnten somit folgende Patienten betrachtet werden: zur Faustschluss-Gruppe (Isometrisches Training) gehörten 25 Patienten, zur Gruppe des aeroben Trainings 18 Patienten und zur Placebo Gruppe zählten 23 Patienten. In den folgenden Tabellen ist die Zahl der Patienten eingetragen, die für die jeweilige Auswertung betrachtet wurden. Die Auswertung wurde nach dem „intention-to-treat“ Protokoll durchgeführt.

Zwischen den drei Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters, des Body-Mass-Indexes und der Geschlechtsverteilung (jeweils $p > 0.05$). Weiterhin zeigten sich die drei Gruppen hinsichtlich der Komorbiditäten der Probanden (VHF, DM, KHK, HLP), der Anzahl der antihypertensiven Medikation und des Zeitraums seit der Erstdiagnose homogen (jeweils $p > 0.05$; Tabelle 3-1).

Zu Beginn der Studie zeigten sich zwischen den drei Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf den systolischen Blutdruck (SBD) und diastolischen Blutdruck (DBD) ($p = 0.51$ und 0.27 entsprechend) und den gemessenen Elastizitätsparameter (C1, C2, SVR, AI, und PWV; jeweils $p > 0.05$).

Tabelle 3-1 Charakterisierung des Studienkollektivs zu Studienbeginn

Parameter	Gesamt (n=70)	Isometrisches Training (n=25)	Placebo (n=23)	Aerobes Training (n=22)	p
Männer	29	8	10	11	0.68
Frauen	41	17	13	11	
Alter (in Jahre)	61.0±9.3	60.7±10.4	61.8±7.3	60.7±10.3	0.88
Größe (in cm)	1.71±0.09	1.69±0.08	1.71±0.09	1.71±0.09	0.67
Gewicht (in kg)	78.7±16.9	75.6±12.4	81.7±22.3	79.7±16.0	0.42
BMI (in kg/m ²)	26.9±5.0	26.2±3.6	27.6±7.1	27.1±3.9	0.63
Monate seit ED	149.0±150	129±123.5	126.4±124.9	116.6±125.7	0.94
Antihypertensive Therapie	58 (78%)	23 (79%)	16 (69%)	19 (86%)	0.38
Anzahl Medikamente	1.0±0.9	1.3±1.2	1.2±1.1	1.2±0.8	0.90
Diabetes mellitus	4 (5%)	2 (7%)	2 (9%)	0 (0%)	0.39
KHK	2 (3%)	0 (0%)	2 (9%)	0 (0%)	0.12
VHF	7 (9%)	2 (7%)	3 (13%)	2 (9%)	0.75
HLP	31 (42%)	10 (34%)	12 (52%)	9 (41%)	0.43

Die statistische Analyse erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test (kategorische Daten) und dem ANOVA Test (kontinuierliche Daten).

3.2 Auswirkungen der isometrischen und aeroben Aktivität auf die ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung

In der Gruppe des aeroben Sports zeigte sich in der 24h- Blutdruckmessung eine statistisch signifikante Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks (SBD von 129.1±10.4 mmHg initial auf 122.7±11.7, p = 0.008 und DBD von 79.5±8.9 auf 76.7±10.9, p = 0.009). Der blutdrucksenkende Effekt zeigte sich ausgeprägter im Tagesintervall. Nächtlich wurde ebenfalls ein Abfall des Blutdrucks, allerdings nur der systolischen Werten, gesehen. Im Tagesintervall zeigte sich ein Abfall des SBD von 133.8±10.8 auf 126.6±11.2 mmHg, p= 0.004 und des DBD von 83.4±9.2 auf 79.7±11.6 mmHg, p= 0.002. Nächtlich wurde eine Senkung des SBD von 120.8±11.6 auf 114.7±13.7 mmHg, p= 0.029 gesehen.

Die Patienten in der Gruppe des isometrischen Trainings und die Patienten der Placebo-Gruppe zeigten keine statistisch signifikante Änderung bezüglich der 24h-Blutdruckmessung.

In den folgenden Abbildungen wird die Dynamik der Blutdruckwerte vor und nach der 12 wöchentlichen Intervention in allen 3 Gruppen schematisch dargestellt.

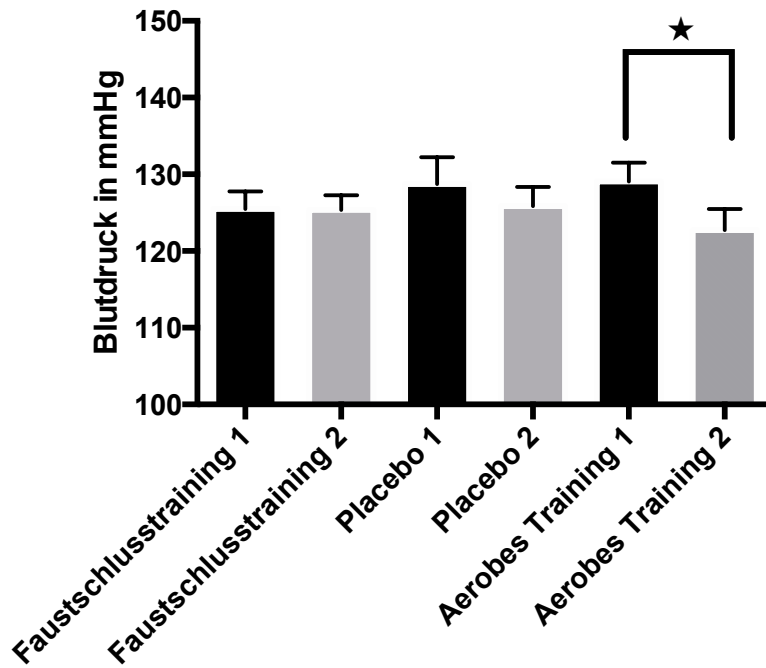


Abb. 3-1 Systolische Blutdruckwerte in mmHg bei der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung.

Statistisch signifikanter Abfall (* $p = 0,008$) des systolischen Drucks in der Gruppe des aeroben Trainings. 1- Baseline; 2 – Follow-up.

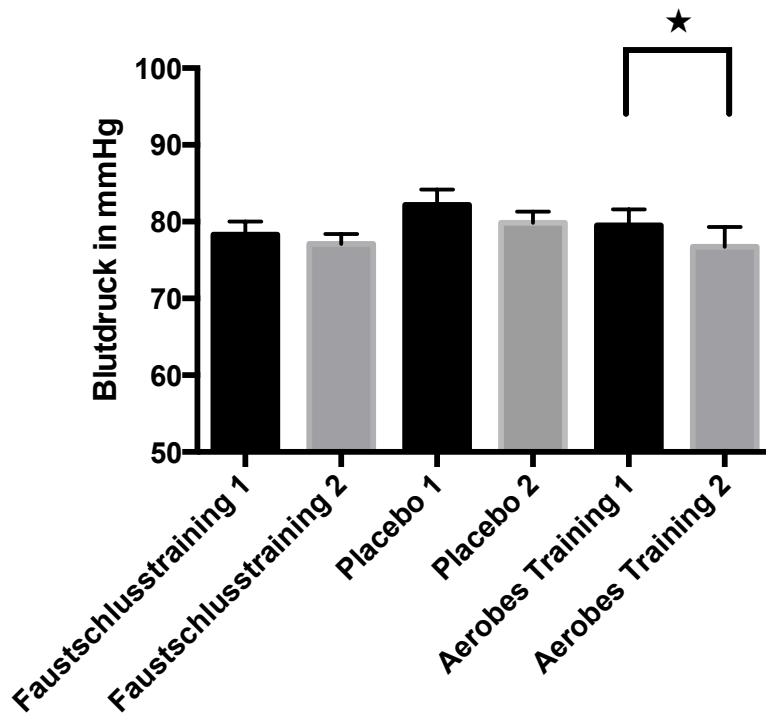


Abb. 3-2 Diastolische Blutdruckwerte in mmHg bei der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung.

Statistisch signifikanter Abfall (* $p = 0,009$) des diastolischen Drucks in der Gruppe des aeroben Trainings. 1- Baseline; 2 – Follow-up.

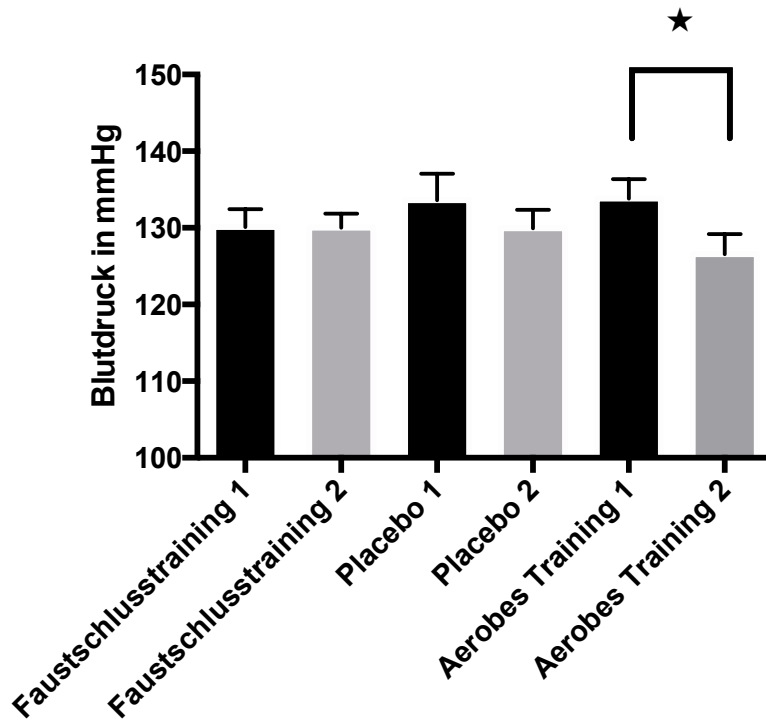


Abb. 3-3 Systolische Blutdruckwerte in mmHg im Tagesintervall bei der ABDM

Statistisch signifikanter Abfall (*p= 0,004) des systolischen Drucks in der Gruppe des aeroben Trainings. 1- Baseline; 2 – Follow-up.

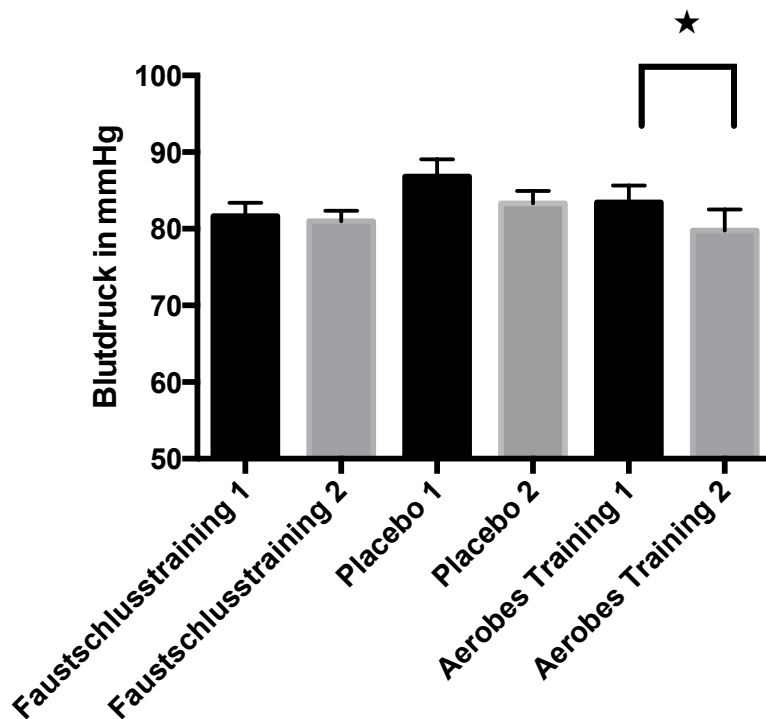


Abb. 3-4 Diastolische Blutdruckwerte in mmHg im Tagesintervall bei der ABDM

Statistisch signifikanter Abfall (*p= 0,002) des diastolischen Drucks in der Gruppe des aeroben Trainings. 1- Baseline; 2 – Follow-up.

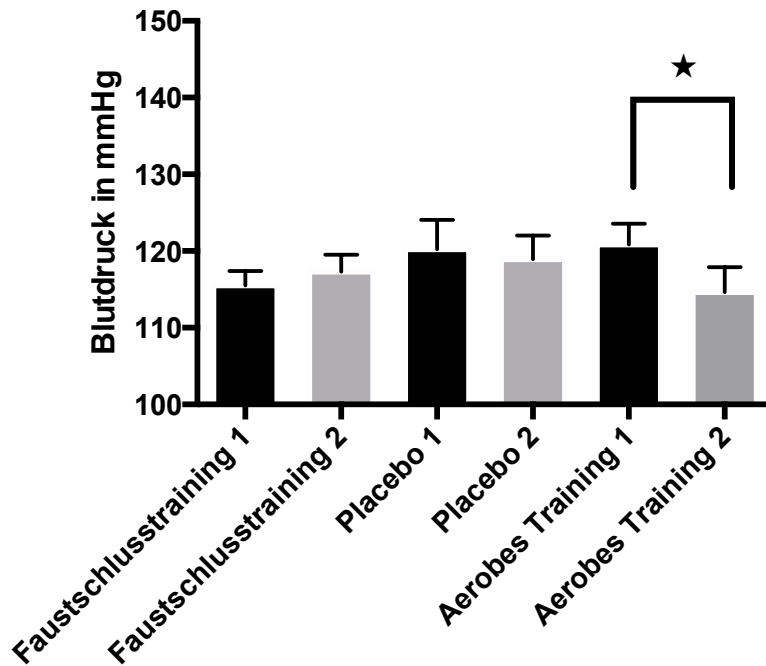


Abb. 3-5 Systolische Blutdruckwerte in mmHg im Nachtintervall bei der ABDM

Statistisch signifikanter Abfall (* $p=0,029$) des systolischen Drucks in der Gruppe des aeroben Trainings. 1- Baseline; 2 – Follow-up.

3.3 Auswirkungen der isometrischen und aeroben Aktivität auf die Gefäßelastizitätsparameter

Die Patienten der aeroben Sportgruppe zeigten nach Durchführung eines 12 wöchigen aeroben Trainings eine Verbesserung des Elastizitätsindex der kleinen (C2) (3.8 ± 2.3 auf 5.4 ± 2.9 , $p = 0.036$) und der großen Gefäße (C1) (9.9 ± 2.9 auf 11.5 ± 3.4 , $p = 0.03$). Diese Veränderungen werden in den folgenden Abbildungen schematisch dargestellt.

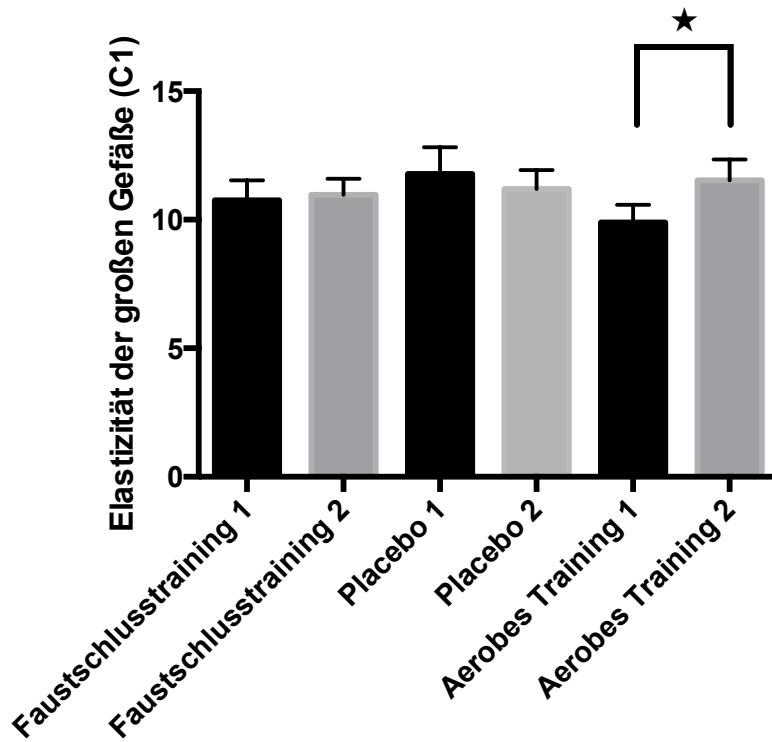


Abb. 3-6 Elastizitätsindex der großen Gefäße (C1).

Statistisch signifikante (*p= 0,03) Verbesserung des Elastizitätsindexes (C1) in der Gruppe des aeroben Trainings. 1- Baseline; 2 – Follow-up.

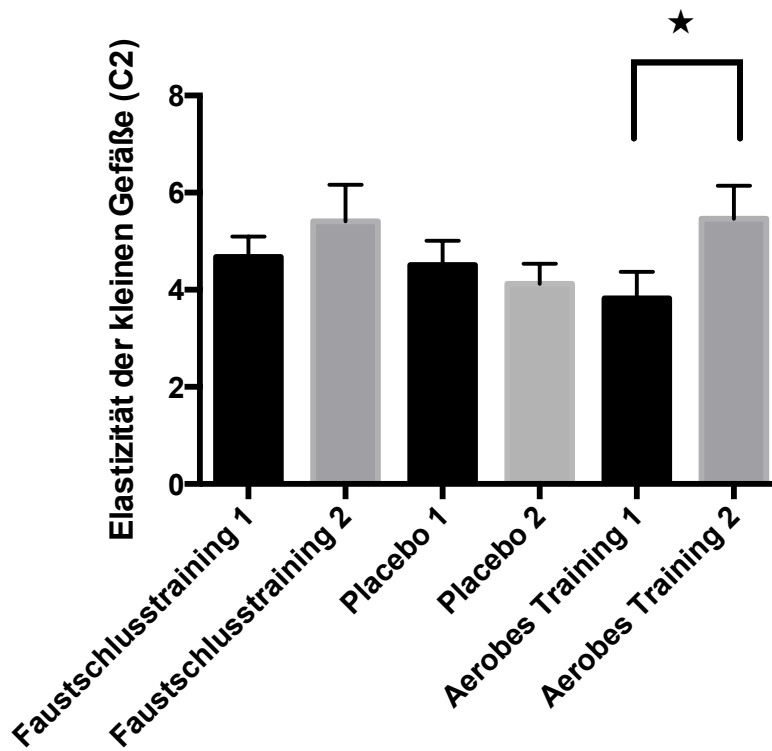


Abb. 3-7 Elastizitätsindex der kleinen Gefäße (C2).

Statistisch signifikante (*p= 0,036) Verbesserung des Elastizitätsindexes (C2) in der Gruppe des aeroben Trainings. 1- Baseline; 2 – Follow-up.

In dieser Gruppe wurde auch ein statistisch signifikanter Abfall des totalen peripheren Widerstands (SVR) beobachtet (1798 ± 425 auf 1581 ± 352 dyn·s/cm⁵, $p < 0.001$).

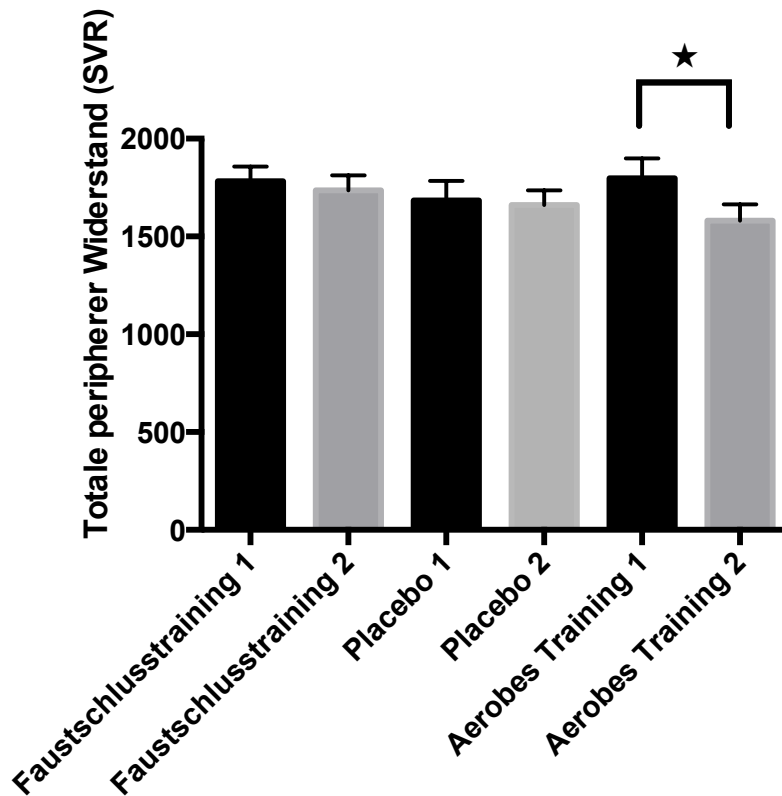


Abb. 3-8 Totaler peripherer Widerstand (SVR) in dyn·s/cm⁵

Statistisch signifikanter ($*p < 0,001$) Abfall des totalen peripheren Widerstands (SVR) in der Gruppe des aeroben Trainings. 1- Baseline; 2 – Follow-up.

In der Gruppe des isometrischen Faustschlussstrainings und in der Placebo Gruppe wurde keine statistisch signifikante Änderung der gemessenen Gefäßelastizitätsparameter gesehen. In allen drei Gruppen blieben nach 12 Wochen der Augmentationsindex, die Pulswellengeschwindigkeit und der zentrale systolische Blutdruck unverändert.

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Isometrisches Faustschlusstraining, durchgeführt nach einem festgelegten Protokoll, erscheint nach unseren Messungen keinen Einfluss auf den Blutdruck von hypertensiven Patienten zu haben. Hingegen, führte aerober Sport, auch als ein unkontrolliertes und unbeaufsichtigtes Trainingsprogramm, zu einem statistisch signifikanten Abfall sowohl des systolischen, als auch des diastolischen Blutdrucks in der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung. Tagsüber wurde ein Abfall des systolischen und des diastolischen Blutdrucks gesehen. Im Nachtintervall zeigte sich ein statistisch signifikanter Abfall des systolischen aber nicht des diastolischen Blutdrucks. Ferner erscheint aerober Sport einen positiven Einfluss auf die Elastizität der Gefäße zu haben, ein Effekt, welcher bei dem isometrischen Faustschlusstraining nicht zu sehen war. In der Tabelle 3-2 werden die vaskulären Parameter und die Ergebnisse der ABDM zusammengestellt.

Tabelle 3-2 Ergebnisse des 24-Stunden-Langzeit-Blutdruckmessung (ABDM) und der Gefäßelastizitätsparameter

	Isometrisches Training (n=25)			Placebo (n=23)			Aerobes Training (n=18)		
	Baseline	Follow-up	P	Baseline	Follow-up	p	Baseline	Follow-up	p
24-std-RR syst. (mmHg)	125±11.4	125.4±9.4	0.96	128.7±16.7	125.9±11.6	0.28	129.1±10.4	122.7±11.7	0.008*
24-std-RR diast. (mmHg)	78.3±8.4	77.1±6.2	0.60	82.1±9.6	79.8±6.7	0.28	79.5±8.9	76.7±10.9	0.009*
24-std-RR Tag syst. (mmHg)	130.1±11.6	130.0±9.3	0.96	133.6±16.6	130.0±11.2	0.23	133.8±10.8	126.6±11.2	0.004*
24-std-RR Tag diast. (mmHg)	81.3±8.9	80.9±7.1	0.60	86.8±10.7	83.3±7.6	0.12	83.4±9.2	79.7±11.6	0.002*
24-std-RR Nacht syst. (mmHg)	115.5±9.3	117.3±10.9	0.64	120.2±18.4	119.0±14.3	0.57	120.8±11.6	114.7±13.7	0.029*
24-std-RR Nacht diast. (mmHg)	70.7±8.1	70.8±6.9	0.92	74.1±9.3	73.4±7.4	0.77	73.2±9.4	70.7±10.2	0.09
Carotid to femoral pulse wave velocity (m/s)	9.4±2.1	9.0±2.5	0.59	8.5±2.0	8.6±2.3	0.78	8.7±2.4	9.4±3.0	0.47
Augmentations Index (%)	86.7±11.6	85.0±12.8	0.63	86.2±14.1	83.2±15.6	0.08	85.5±14.2	81.6±14.4	0.11
Zentraler syst BP (mmHg)	136.3±17.9	142.2±19.6	0.06	143.4±18.3	137.0±19.1	0.56	145.3±23.8	133.0±22.8	0.16
C1	10.7±4.1	10.9±3.3	0.84	11.7±4.9	11.2±3.4	0.18	9.9±2.9	11.5±3.4	0.03*
C2	4.6±2.2	5.4±3.9	0.25	4.5±2.3	4.1±1.9	0.37	3.8±2.3	5.4±2.9	<0.001*
SVR (dyn·s/cm ⁵)	1782±404	1735±411	0.43	1684±478	1661±352	0.82	1798±425	1581±352	0.036*

Paarige T-Tests zwischen Baseline und Follow-up. P <0,05 wurde als signifikant (*) angesehen

4 Diskussion

4.1 Evidenz zu aerobem Ausdauertraining bei Hypertonie und Vergleich mit den Ergebnissen dieser Studie

Körperliches Ausdauertraining wird von den europäischen und amerikanischen Hypertonie-Richtlinien übereinstimmend als Basismaßnahme zur Bekämpfung der arteriellen Hypertonie empfohlen.

In Meta-Analysen von randomisierten, kontrollierten Studien betrug die mittlere Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks von 4 bis 6 mmHg und 3 mmHg entsprechend (35-37). Der Blutdrucksenkende Effekt war bei hypertensiven Teilnehmern ausgeprägter. Zur Evaluation des Blutdrucks haben wir uns in unserer Studie für eine ambulante 24h-Blutdruckmessung (ABDM) entschieden. ABDM hat einen höheren prognostischen Wert hinsichtlich kardioavaskulärer Ereignisse als der in der Praxis gemessene Blutdruck (5, 81, 82).

In unserer Studie wurde der bereits in den Metaanalysen beobachtete positive Einfluss der aeroben körperlichen Aktivität auf den Blutdruck bestätigt. Die Zusammensetzung unserer Studienpopulation bestand ausschließlich aus Hypertonikern (kontrolliert unter Medikamenten oder nicht behandelt). Es zeigte sich in dieser Population eine Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks um -6,4/-2,8 mmHg entsprechend in der ABDM.

Das Ausmaß der Blutdrucksenkung in unserer Studie betrug tagsüber -7,2/-3,6 mmHg und nächtlich -6,1/-2,5 mmHg. Bei einer Blutdrucksenkung in dieser Größenordnung ist von einer signifikanten Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität auszugehen. Wie in Metaanalysen gezeigt wird, führt eine Senkung des diastolischen Blutdrucks um nur 5 mmHg zu einer Reduktion der Auftretenswahrscheinlichkeit eines Apoplex um 40% und zu einer Reduktion der koronarer Ereignisse um 16% (83, 84).

In einer Metaanalyse von Cornelissen et al (37) wurde der Effekt von aerobem Training auf den ABDM von gesunden Individuen (nicht hypertensive Patienten) untersucht. Hier zeigte sich eine Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdruckes im

Tagesintervall von $-3.2/2.7$ mmHg. Die entsprechenden Blutdruckwerte im Nachtintervall blieben unverändert. Wie in einer früheren Metaanalyse erläutert wird, erscheint der blutdrucksenkende Effekt bei Hypertonikern ausgeprägter zu sein. Bei der hypertensiven Studienpopulation zeigte sich in dieser Metaanalyse eine Blutdrucksenkung von $-6.9/-4.9$ mmHg im Vergleich zu den normotensiven Probanden, wo der Abfall des Praxisblutdrucks geringer war ($-1.9/-1.6$ mmHg) (84, 85).

Das Ausmaß der Blutdrucksenkung durch körperliche Aktivität hängt vom Ausgangsblutdruck ab (s.o.). Es gilt: Je höher der Ausgangsblutdruck, desto höher die Blutdrucksenkung (38). Durch die eingenommene antihypertensive Therapie lagen die Ausgangsblutdruckwerte in unserer Population im noch normotensiven Bereich. Die signifikante Blutdrucksenkung um 6.4 mmHg systolisch in der 24h-Messung ist daher umso bemerkenswerter.

Die Effekte des aeroben Trainings auf unterschiedliche hämodynamische und vaskuläre Parameter wurden in einer Metaanalyse mit ca. 4000 Probanden untersucht (85). Abgesehen von einer Reduktion des Blutdrucks, wurde zusätzlich eine Steigerung des Herzminutenvolumens (HMV) und des Schlagvolumens (SV) gesehen. Zusätzlich konnte eine Reduktion des SVR und der Herzfrequenz beobachtet werden. Ein wichtiger Punkt in der Interpretation der vorhandenen Daten ist die Tatsache, dass die Studienpopulation dieser Metaanalyse hauptsächlich aus normotensiven Probanden bestand (nur 12,5% der Probanden hatten eine bekannte arterielle Hypertonie). Die mittlere Blutdrucksenkung lag hier bei 3 mmHg systolisch. Betrachtet man nur den Anteil der Patienten mit Hypertonie, lag die Blutdrucksenkung systolisch bei 7 mmHg.

In unseren Messungen hatte die aerobe körperliche Aktivität einen positiven Einfluss auf die Elastizität der großen (C1) und der kleinen Gefäßen (C2), als auch auf den totalen peripheren Widerstand (SVR). Wie bereits in mehreren Studien gezeigt wird, besteht eine Korrelation zwischen einer reduzierten vaskulären Elastizität und eines erhöhten kardiovaskulären Risikos (77, 86-89). Die oszillatorische arterielle Compliance (C2) wird sogar als ein Ausdruck eines frühen, reversiblen Stadiums der Atherosklerose interpretiert und soll unter anderem eine endotheliale Dysfunktion reflektieren (70, 71). Wichtig ist hier zu erwähnen, dass die Population in unserer Studie motiviert wurde, entsprechend der Leitlinien, aeroben Sport zu treiben, ohne dass es eine Kontrolle oder eine Aufsicht über das entsprechende Training vorhanden war. Diese Situation

entspricht einem realistischen Szenario in der Alltagspraxis.

Zusammenfassend besteht zurzeit überzeugende Evidenz, dass aerobes Ausdauertraining den Blutdruck von Hypertonikern senkt und einen positiven Einfluss auf unterschiedliche hämodynamische Parameter hat. Aerobes Ausdauertraining senkt den Blutdruck auch im Alter und bei therapierefraktärer Hypertonie. Allerdings zeigt das aerobe Training aufgrund von unterschiedlichen Faktoren (reduzierte Belastbarkeit, Komorbiditäten wie orthopädische Erkrankungen, Zeitmangel) auch eine reduzierte langfristige Compliance, nach 2 Jahren trainierten nur noch 20% (90).

4.2 Evidenz zu isometrischem Training bei Hypertonie und Vergleich mit den Ergebnissen dieser Studie

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei der Durchführung eines isometrischen Trainings kein statistisch signifikanter Effekt auf den Blutdruck und auf die Gefäßelastizitätsparameter.

Die bisherigen Daten zu isometrischem Faustschlussstraining kommen von Studien mit überwiegend geringerer Qualität, kleine Fallzahlen und hauptsächlich von normotensiven Probanden. In der Regel hatten die bisherigen Studien keine Placebogruppe. Ferner, bleibt der Mechanismus der vermutlichen Blutdruckreduktion unklar. Aus diesem Grund gibt es zurzeit keine entsprechende Empfehlung in den europäischen und US-amerikanischen Leitlinien. Ein positiver Einfluss von isometrischem Faustschlussstraining auf den Blutdruck wäre als sehr positiv anzusehen. Unter der Perspektive der unkomplizierten Durchführung, der damit einhergehender größeren zu erwartenden Therapietreue und des geringeren Zeitaufwands, wäre isometrisches Faustschlussstraining eine alternative Trainingsform für Patienten, die aerob nicht trainieren dürfen oder können.

4.3 Limitationen der Studie

Die Größe der Studienpopulation lag bei 66 Probanden. Auf dem Hintergrund unserer bisher durchgeführten Studien zu aerobem Training war ursprünglich eine Gruppengröße von 25 Probanden avisiert worden. Dieses Ziel wurde in der

Randomisierung in der Gruppe mit Faustschlussstraining erreicht, in der Placebogruppe und in Gruppe aeroben Trainings bis zur Beendigung dieser Promotionsarbeit hingegen nicht. In der Gruppe des aeroben Trainings zeigt sich in Übereinstimmung mit der bestehenden Literatur dennoch ein signifikantes Ergebnis. Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit betraf das Faustschlussstraining. Hier wurde die avisierte Gruppengröße erreicht und ein eindeutiges Ergebnis erzielt: Es kam zu keiner Änderung des Blutdrucks.

Ein Kritikpunkt bisheriger Studien zum Faustschlussstraining lag im fehlenden Einschluss hypertensiver Patienten. Unsere Studienpopulation bestand explizit aus Patienten mit bekannter arterieller Hypertonie. Unter der bestehenden antihypertensiven Therapie lagen die Blutdruckwerte dennoch im Durchschnitt im noch normotensiven Bereich. Die Baselinewerte liegen in derselben Größenordnung wie in unseren bisherigen Studien (38, 91, 92). In jeder dieser Studien – wie auch in der aktuellen – ließ sich eine signifikante Blutdrucksenkung durch aerobes Training erzielen.

Die aerobe körperliche Aktivität wurde als ein unbeaufsichtigtes und unkontrolliertes Regime durchgeführt. Im Gegenteil zu der Faustschlussstrainings- und Placebo – Gruppe, wo die Einhaltung des Studienprotokolls digital überprüft worden ist, mussten wir in der Gruppe des aeroben Trainings auf die Aussage des Patienten über die erfolgte Aktivität stützen. Dies entspricht den Empfehlungen der deutschen, europäischen und amerikanischen Hochdruckleitlinien (2, 4).

4.4 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit erfolgte zum ersten Mal im Rahmen einer randomisierten, prospektiven, kontrollierten Studie ein direkter Vergleich zwischen den Effekten eines isometrischen und eines aeroben Trainings auf den Blutdruck und auf die Gefäßelastizität. In unserer Studie wurde der bereits in der Metaanalysen beobachtete positiver Einfluss der aeroben körperlichen Aktivität auf dem Blutdruck bestätigt. Gleichzeitig wurde eine statistisch signifikante Verbesserung der Gefäßelastizitätsparameter gesehen.

Isometrisches Faustschlussstraining hatte keinen Einfluss auf die ambulante 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung. Auch die Gefäßelastizitätsparameter blieben vom

isometrischen Training unbeeinflusst. Ob ein additiver blutdrucksenkender Effekt durch Faustschlussstraining bei Patienten erzielt werden kann, die bereits ein regelmäßiges aerobes Training durchführen (Add-on Therapie), bleibt offen und wird aktuell untersucht.

Wegen der relativ spärlichen Daten über isometrisches Training gibt es zurzeit keine entsprechende Empfehlung in den europäischen und US-amerikanischen Leitlinien. Unsere Arbeit bestätigt die Rolle der aeroben körperlichen Aktivität in der Basistherapie der Hypertonie. Isometrisches Faustschlussstraining hat bei dem untersuchten Hypertonikerkollektiv hingegen keine blutdrucksenkenden Effekte bewiesen. Die Studie liefert damit keine Argumente für die aktuell kontrovers geführte Frage einer Aufnahme isometrischen Trainings in die Leitlinien.

Literaturverzeichnis

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *Journal of hypertension*. 2007;25(9):1751-62.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood pressure*. 2014;23(1):3-16.
3. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *Bmj*. 2008;336(7653):1121-3.
4. Dusing R. [The US-American Hypertension Guideline 2014: JNC 8]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2014;139(19):1016-8.
5. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *Journal of hypertension*. 2008;26(10):1919-27.
6. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23.
7. Meisinger C, Heier M, Volzke H, Lowel H, Mitusch R, Hense HW, et al. Regional disparities of hypertension prevalence and management within Germany. *Journal of hypertension*. 2006;24(2):293-9.
8. Robert K-I. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009«. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin. 2011.
9. Nowbar AN, Howard JP, Finegold JA, Asaria P, Francis DP. 2014 Global geographic analysis of mortality from ischaemic heart disease by country, age and income: Statistics from World Health Organisation and United Nations. *International journal of cardiology*. 2014;174(2):293-8.
10. Wang YR, Alexander GC, Stafford RS. Outpatient hypertension treatment, treatment intensification, and control in Western Europe and the United States. *Archives of internal medicine*. 2007;167(2):141-7.

11. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013;310(9):959-68.
12. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010;303(20):2043-50.
13. Navar-Boggan AM, Pencina MJ, Williams K, Sniderman AD, Peterson ED. Proportion of US adults potentially affected by the 2014 hypertension guideline. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2014;311(14):1424-9.
14. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
15. Taylor BC, Wilt TJ, Welch HG. Impact of diastolic and systolic blood pressure on mortality: implications for the definition of "normal". *Journal of general internal medicine*. 2011;26(7):685-90.
16. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. [Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, The European Atherosclerosis Society and the European Hypertension Society. A short overview for general practitioners]. *Lijecnicki vjesnik*. 1996;118(10):220-6.
17. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhager WH. Essential hypertension. *Lancet*. 2003;361(9369):1629-41.
18. Timberlake DS, O'Connor DT, Parmer RJ. Molecular genetics of essential hypertension: recent results and emerging strategies. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2001;10(1):71-9.
19. Deng AY. Genetic basis of polygenic hypertension. *Human molecular genetics*. 2007;16 Spec No. 2:R195-202.
20. Hoy WE, Hughson MD, Bertram JF, Douglas-Denton R, Amann K. Nephron number, hypertension, renal disease, and renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(9):2557-64.

21. Egashira K. Clinical importance of endothelial function in arteriosclerosis and ischemic heart disease. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2002;66(6):529-33.
22. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002;106(6):653-8.
23. Targonski PV, Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Jr., Lerman A. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. *Circulation*. 2003;107(22):2805-9.
24. Janssens SP, Shimouchi A, Quertermous T, Bloch DB, Bloch KD. Cloning and expression of a cDNA encoding human endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase. *The Journal of biological chemistry*. 1992;267(21):14519-22.
25. Bombeli T, Mueller M, Haeberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thrombosis and haemostasis*. 1997;77(3):408-23.
26. Katusic ZS, Vanhoutte PM. Superoxide anion is an endothelium-derived contracting factor. *The American journal of physiology*. 1989;257(1 Pt 2):H33-7.
27. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988;332(6163):411-5.
28. Schachinger V, Britten MB, Elsner M, Walter DH, Scharrer I, Zeiher AM. A positive family history of premature coronary artery disease is associated with impaired endothelium-dependent coronary blood flow regulation. *Circulation*. 1999;100(14):1502-8.
29. Brevetti G, Martone VD, de Cristofaro T, Corrado S, Silvestro A, Di Donato AM, et al. High levels of adhesion molecules are associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with peripheral arterial disease. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;85(1):63-6.
30. Westhoff TH. Humorale, endotheliale und mechanische Faktoren der Vasoregulation – Detektion neuer Systeme und therapeutische Beeinflussbarkeit. 2009.
31. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. *European heart journal*. 2011;32(24):3081-7.

32. Physical Activity Guidelines Advisory Committee report, 2008. To the Secretary of Health and Human Services. Part A: executive summary. *Nutrition reviews*. 2009;67(2):114-20.
33. Warburton DE, Charlesworth S, Ivey A, Nettlefold L, Bredin SS. A systematic review of the evidence for Canada's Physical Activity Guidelines for Adults. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity*. 2010;7:39.
34. Stewart KJ, Bacher AC, Turner KL, Fleg JL, Hees PS, Shapiro EP, et al. Effect of exercise on blood pressure in older persons: a randomized controlled trial. *Archives of internal medicine*. 2005;165(7):756-62.
35. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of internal medicine*. 2002;136(7):493-503.
36. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *Journal of hypertension*. 2006;24(2):215-33.
37. Cornelissen VA, Buys R, Smart NA. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hypertension*. 2013;31(4):639-48.
38. Westhoff TH, Franke N, Schmidt S, Vallbracht-Israng K, Meissner R, Yildirim H, et al. Too old to benefit from sports? The cardiovascular effects of exercise training in elderly subjects treated for isolated systolic hypertension. *Kidney & blood pressure research*. 2007;30(4):240-7.
39. Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, Arndt R, Zidek W, Westhoff TH. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60(3):653-8.
40. Somers VK, Conway J, Johnston J, Sleight P. Effects of endurance training on baroreflex sensitivity and blood pressure in borderline hypertension. *Lancet*. 1991;337(8754):1363-8.
41. Ishikawa-Takata K, Ohta T, Tanaka H. How much exercise is required to reduce blood pressure in essential hypertensives: a dose-response study. *American journal of hypertension*. 2003;16(8):629-33.
42. Fagard RH. Exercise therapy in hypertensive cardiovascular disease. *Progress in cardiovascular diseases*. 2011;53(6):404-11.

43. Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE, Aamot IL, Ekeberg IS, Tyldum GA, et al. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *European journal of preventive cardiology*. 2012;19(2):151-60.
44. Kindermann W DH-H, Niess A, Röcker K, Urhausen A, editor. *Sportkardiologie. Körperliche Aktivität bei Herzerkrankungen*. Darmstadt: Steinkopf; 2007.
45. Chrysant SG. Current evidence on the hemodynamic and blood pressure effects of isometric exercise in normotensive and hypertensive persons. *Journal of clinical hypertension*. 2010;12(9):721-6.
46. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2011;58(5):950-8.
47. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of hypertension*. 2005;23(2):251-9.
48. Peters PG, Alessio HM, Hagerman AE, Ashton T, Nagy S, Wiley RL. Short-term isometric exercise reduces systolic blood pressure in hypertensive adults: possible role of reactive oxygen species. *International journal of cardiology*. 2006;110(2):199-205.
49. McGowan CL, Visocchi A, Faulkner M, Verduyn R, Rakobowchuk M, Levy AS, et al. Isometric handgrip training improves local flow-mediated dilation in medicated hypertensives. *European journal of applied physiology*. 2007;99(3):227-34.
50. McGowan CL, Levy AS, McCartney N, MacDonald MJ. Isometric handgrip training does not improve flow-mediated dilation in subjects with normal blood pressure. *Clinical science*. 2007;112(7):403-9.
51. Taylor AC, McCartney N, Kamath MV, Wiley RL. Isometric training lowers resting blood pressure and modulates autonomic control. *Medicine and science in sports and exercise*. 2003;35(2):251-6.
52. Somers VK, Leo KC, Shields R, Clary M, Mark AL. Forearm endurance training attenuates sympathetic nerve response to isometric handgrip in normal humans. *Journal of applied physiology*. 1992;72(3):1039-43.
53. Devereux GR, Wiles JD, Swaine I. Markers of isometric training intensity and reductions in resting blood pressure. *Journal of sports sciences*. 2011;29(7):715-24.
54. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the

management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *European journal of preventive cardiology*. 2012;19(5):1005-33.

55. Ray CA, Carrasco DI. Isometric handgrip training reduces arterial pressure at rest without changes in sympathetic nerve activity. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2000;279(1):H245-9.

56. Wiley RL, Dunn CL, Cox RH, Hueppchen NA, Scott MS. Isometric exercise training lowers resting blood pressure. *Medicine and science in sports and exercise*. 1992;24(7):749-54.

57. Arakawa K. Antihypertensive mechanism of exercise. *Journal of hypertension*. 1993;11(3):223-9.

58. Duncan JJ, Farr JE, Upton SJ, Hagan RD, Oglesby ME, Blair SN. The effects of aerobic exercise on plasma catecholamines and blood pressure in patients with mild essential hypertension. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1985;254(18):2609-13.

59. Nelson L, Jennings GL, Esler MD, Korner PI. Effect of changing levels of physical activity on blood-pressure and haemodynamics in essential hypertension. *Lancet*. 1986;2(8505):473-6.

60. Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, et al. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation*. 2003;108(5):530-5.

61. Martinez DG, Nicolau JC, Lage RL, Toschi-Dias E, de Matos LD, Alves MJ, et al. Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. *Hypertension*. 2011;58(6):1049-56.

62. Hansen AH, Nyberg M, Bangsbo J, Saltin B, Hellsten Y. Exercise training alters the balance between vasoactive compounds in skeletal muscle of individuals with essential hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):943-9.

63. Thorogood A, Mottillo S, Shimony A, Filion KB, Joseph L, Genest J, et al. Isolated aerobic exercise and weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of medicine*. 2011;124(8):747-55.

64. Hallock P, Benson IC. Studies on the Elastic Properties of Human Isolated Aorta. *The Journal of clinical investigation*. 1937;16(4):595-602.

65. Avolio A, Jones D, Tafazzoli-Shadpour M. Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media. *Hypertension*. 1998;32(1):170-5.
66. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23(4):554-66.
67. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003;107(22):2864-9.
68. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal*. 2006;27(21):2588-605.
69. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(13):1318-27.
70. Finkelstein SM, Cohn JN. First- and third-order models for determining arterial compliance. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*. 1992;10(6):S11-4.
71. Cohn JN. Vascular wall function as a risk marker for cardiovascular disease. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*. 1999;17(5):S41-4.
72. Gerc V, Buksa M, European Society of C. [Arterial hypertension 2007: Guidelines for the management of arterial hypertension]. *Medicinski arhiv*. 2007;61(2 Suppl 1):27-30.
73. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of hypertension*. 2012;30(3):445-8.
74. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *European heart journal*. 2010;31(7):883-91.
75. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular

- mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *Journal of hypertension*. 2012;30(10):1928-36.
76. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113(5):657-63.
77. Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh G, Morgan D, LeMay L, Robinson J, et al. Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension*. 1995;26(3):503-8.
78. Pressman GL, Newgard PM. A Transducer for the Continuous External Measurement of Arterial Blood Pressure. *IEEE transactions on bio-medical engineering*. 1963;10:73-81.
79. Drzewiecki GM, Melbin J, Noordergraaf A. Arterial tonometry: review and analysis. *Journal of biomechanics*. 1983;16(2):141-52.
80. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *Journal of hypertension*. 1998;16(12 Pt 2):2079-84.
81. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005;46(1):156-61.
82. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension*. 2005;45(4):499-504.
83. Hebert PR, Moser M, Mayer J, Glynn RJ, Hennekens CH. Recent evidence on drug therapy of mild to moderate hypertension and decreased risk of coronary heart disease. *Archives of internal medicine*. 1993;153(5):578-81.
84. Devuyst G, Paciaroni M, Bogousslavsky J. Secondary stroke prevention: A European perspective. *Cerebrovascular diseases*. 1999;9 Suppl 3:29-36.
85. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2005;46(4):667-75.
86. Beltran A, McVeigh G, Morgan D, Glasser SP, Neutel JM, Weber M, et al. Arterial compliance abnormalities in isolated systolic hypertension. *American journal of hypertension*. 2001;14(10):1007-11.

87. Cohn JN. New approaches to screening for vascular and cardiac risk. *American journal of hypertension*. 2001;14(6 Pt 2):218S-20S.
88. Duprez DA, De Buyzere MM, De Bruyne L, Clement DL, Cohn JN. Small and large artery elasticity indices in peripheral arterial occlusive disease (PAOD). *Vascular medicine*. 2001;6(4):211-4.
89. Romney JS, Lewanczuk RZ. Vascular compliance is reduced in the early stages of type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2001;24(12):2102-6.
90. Dishman. *Advances in exercise adherence*. Champaign, Illinois Human Kinetics. 1994:p. 2 –14.
91. Westhoff TH, Franke N, Schmidt S, Vallbracht-Israng K, Zidek W, Dimeo F, et al. Beta-blockers do not impair the cardiovascular benefits of endurance training in hypertensives. *Journal of human hypertension*. 2007;21(6):486-93.
92. Westhoff TH, Schmidt S, Gross V, Joppke M, Zidek W, van der Giet M, et al. The cardiovascular effects of upper-limb aerobic exercise in hypertensive patients. *Journal of hypertension*. 2008;26(7):1336-42.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Stergios Vlatsas, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kardiovaskuläre Effekte eines aeroben versus isometrischen Trainings bei arterieller Hypertonie“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 30.07.2014

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Stergios Vlatsas hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Vlatsas Stergios, Pagonas Nikolaos, Seibert Felix, Bauer Frederic, Zidek Walter, Westhoff Timm. Effekt vom isometrischen und aeroben Training auf den peripheren und zentralen Blutdruck bei hypertensiven Patienten. Kongress für Nephrologie 2014, 6. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, 6. - 9. September 2014

Beitrag im Einzelnen:

Patientenrekrutierung, eigenständige Durchführung der Gefäßelastizitätsmessungen, Mitwirkung an der statistischen Auswertung der Primärdaten, Literaturrecherche, Teilhahme an der Verfassung des Manuskriptes.

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Vlatsas Stergios, Pagonas Nikolaos, Seibert Felix, Bauer Frederic, Zidek Walter, Westhoff Timm. Effekt vom isometrischen und aeroben Training auf den peripheren und zentralen Blutdruck bei hypertensiven Patienten. Kongress für Nephrologie 2014, 6. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, 6. - 9. September 2014

Danksagung

Für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit und die umfassende Betreuung möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Timm Westhoff bedanken. Unsere Zusammenarbeit ursprünglich im klinischen und jetzt auch im wissenschaftlichen Bereich hat einen gravierenden Einfluss auf meinem bisherigen Verlauf gehabt.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Walter Zidek für die Möglichkeit diese Studie durchzuführen aber besonders für seine gesamte klinische und wissenschaftliche Unterstützung.

Meine geschätzten Kollegen, Herrn Dr. Nikolaos Pagonas und Herrn Dr. Konstantinos Savvatis danke ich für ihre Hilfe, ihre Unterstützung und ihren produktiven Blick auf meiner Arbeit.

Für das freundliche Klima, ihre Hilfsbereitschaft und Unterstützung bedanke ich mich recht herzlich bei Frau Simone Voigt.

Zum Schluss möchte ich mich aus tiefstem Herzen bei meinen Eltern bedanken. Ihre ständige Unterstützung und Motivation hat mich in guten und in schweren Zeiten begleitet.