

33. Wissenschaftlicher Kongress „Hypertonie 2009“ der Deutschen Hochdruckliga e. V. DHL®

Datum/Ort: 19. – 21. November 2009, Lübeck

Kongresspräsidenten: Prof. Dr. Peter Dominiak
Prof. Dr. Heribert Schunkert

Freie Vorträge

Freitag, 20.11.2009

S 248 **Klinik 1**
Klinische Studien

S 249 **Grundlagen 1**
Genetik/Genetische Tiermodelle

S 251 **Klinik 2**
Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

S 253 **Grundlagen 2**
Gefäßstruktur und Funktion

Samstag, 21.11.2009

S 254 **Klinik 3**
Genetik

S 256 **Grundlagen 3**
Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

S 257 **Klinik 4**
Übergewicht und kardiovaskuläres Risiko

S 258 **Grundlagen 4**
Renale Mechanismen

Poster

Experimentelle Hypertonieforschung 1

S 260 Gefäßstruktur und Funktion
S 262 Genetik/Genetische Tiermodelle

Experimentelle Hypertonieforschung 2

S 263 Herz
S 265 RAAS

Experimentelle Hypertonieforschung 3

S 268 Renale Mechanismen
S 270 Signaltransduktion

Klinische Hypertonieforschung 1

S 272 Adipositas und Diabetes
S 273 Risikofaktoren
S 275 Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen

Klinische Hypertonieforschung 2

S 277 Nichtmedikamentöse Therapie/Diagnostik
S 280 Prävention

Klinische Hypertonieforschung 3

S 282 Klinische Studien
S 286 Genetik

Klinische Hypertonieforschung 4

S 286 Signalling
S 287 Umfeld – Diagnostik bei Hypertonie

S 292 **Autorenverzeichnis**

S 293 **Impressum**

Freie Vorträge

Freitag, 20.11.2009
Klinik 1:
Klinische Studien

FV1

Prävention von Vorhofflimmern durch Blockade des Renin-Angiotensin-Systems: Ergebnisse einer Metaanalyse

M. P. Schneider¹, T. Hua², K. Wachtell³, S. E. Kjeldsen⁴, R. E. Schmieder¹

¹Nephrologie und Hypertensiologie, Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen; ²Statistical Methodology, Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hannover, USA; ³Department of Medicine, Glostrup University Hospital, Glostrup, Dänemark; ⁴Department of Preventive Medicine, Umeå University Hospital, Umeå, Schweden

Hintergrund: Eine Vielzahl von Studien zur Wirkung der Renin-Angiotensin-System (RAS)-Blockade auf die Entwicklung von Vorhofflimmern wurden publiziert, mit zum Teil kontroversen Ergebnissen. Wir führten daher eine Metaanalyse aller publizierten Daten durch, um zu definieren unter welchen Umständen eine RAS-Blockade am wirksamsten ist. **Methoden:** Es wurden alle publizierten, randomisierten Studien, die über die Effekte einer Therapie mit Angiotensin-Konversions-Enzym-Inhibitoren (ACEI) oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARBs) hinsichtlich der Entwicklung von Vorhofflimmern berichteten, eingeschlossen. Für die Metaanalyse mittels RevMan Version 4.2 (The Nordic Cochrane Center, Copenhagen, Denmark) wurde das random-effects-model ausgewählt. Die nach Fallzahl gewichteten Effekte wurden als Odds-Ratios präsentiert. **Ergebnisse:** Insgesamt wurden 23 randomisierte Studien mit insgesamt 87048 Patienten eingeschlossen, inklusive 6 Hypertonie-Studien, 2 nach Myokard-Infarkt und 3 Herzinsuffizienz-Studien (drei Gruppen der Primärprävention), sowie 8 Studien nach Kardioversion und 4 über medikamentöse Prävention von Vorhofflimmern (zwei Gruppen der Sekundärprävention). Insgesamt reduzierte RAS-Blockade die Odds-Ratio für Vorhofflimmern um 33% ($p < 0.00001$), mit ähnlichen Effekten von ACEI und ARBs. In den Primärpräventions-Studien war RAS-Blockade besonders effektiv bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie und bei Patienten mit Herzinsuffizienz. In den Sekundärpräventions-Studien reduzierte RAS-Blockade die Odds-Ratio für die Rekurrenz von Vorhofflimmern nach Kardioversion um 45% ($p = 0.01$), bei medikamentöser Prävention der Rekurrenz um 63% ($p < 0.00001$). Allerdings war RAS-Blockade nicht effektiv bei Patienten mit sehr hohem Risiko für das Wiederauftreten von Vorhofflimmern. **Diskussion:** RAS-Blockade sollte als eine zusätzliche Therapieoption für die Prävention von Vorhofflimmern berücksichtigt werden. Im Rahmen der Primärprävention scheinen Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie und solche mit Herzinsuffizienz am meisten zu profitieren. Ein eindeutig positiver Effekt ist auch im Rahmen der Sekundärprävention zu verzeichnen, allerdings nicht bei Patienten mit refraktärem Vorhofflimmern.

FV2

Interventionelle renale Sympathikusdenervation verbessert den Glucosestoffwechsel bei Patienten mit therapie-refraktärer arterieller Hypertonie

F. Mahfoud¹, Chr. Ukena¹, I. Kindermann¹, B. Cremers¹, M. Kindermann¹, P. A. Sobotka², M. Schlaich³, M. Böhm¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin III – Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Homburg/Saar; ²The Ohio State University, Columbus, OH, USA; ³Baker IDI Heart and Diabetes Institute, Melbourne, VIC, Australien

Zielsetzung: Eine therapie-refraktäre arterielle Hypertonie ist häufig mit einer diabetischen Stoffwechsellage assoziiert. Der Aktivierung des sympathischen Nervensystems kommt sowohl bei der Blutdrucksteigerung als auch bei der Entwicklung einer Hyperinsulinämie mit konsekutiver Insulinresistenz eine ent-

scheidende pathophysiologische Rolle zu. Vor diesem Hintergrund haben wir den Einfluss eines neuartigen Verfahrens zur selektiven renalen Denervierung mittels Radiofrequenzablation auf die Regulation des Blutdruckes und des Glucosestoffwechsels bei Patienten mit therapie-refraktärer arterieller Hypertonie untersucht. **Methoden:** Drei Patienten mit einer therapie-refraktären arteriellen Hypertonie wurden einer beidseitigen interventionellen renalen Sympathikusdenervation mittels Hochfrequenzablation unterzogen und nachverfolgt. Systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck, Pulsamplitude sowie Nüchternblutglucose, HbA1c, Insulin-, C-Peptid- und Glukosewerte im Rahmen eines oralen Glukosetoleranztest wurden vor und 90 Tage nach der Intervention gemessen. **Ergebnisse:** Vor Durchführung der renalen Denervierung lag der Blutdruck im Mittel bei $171/97 \pm 5,2/7,6$ mmHg. Drei Monate nach der Intervention konnte eine deutliche Reduktion des systolischen ($-35 \pm 13,2$ mmHg) und diastolischen Blutdruckes ($-12 \pm 7,6$ mmHg) bei gleichbleibender medikamentöser Therapie nachgewiesen werden. Ebenso konnte eine Abnahme der Nüchternblutglucosewerte von $110 \pm 17,6$ mg/dl auf $89 \pm 9,5$ mg/dl und des HbA1c von $5,8 \pm 0,7\%$ auf $5,5 \pm 0,6\%$ gezeigt werden. Die Insulinkonzentration verminderte sich von $39,6 \pm 3,5$ μ U/ml auf $7,2 \pm 2,5$ μ U/ml. Auch die C-Peptidkonzentration war von $9,7 \pm 0,9$ ng/ml auf $3,0 \pm 1,3$ ng/ml reduziert. Gleichzeitig verbesserte sich die Glukosetoleranz nach 60 und 120 Minuten (Abbildung 1). **Schlussfolgerung:** Bei Patienten mit therapie-refraktärer arterieller Hypertonie kann durch eine interventionelle renale sympathische Denervation nicht nur eine Blutdruckkontrolle, sondern auch die Glukosestoffwechsellage drastisch verbessert werden. Diese Befunde eröffnen neue riskofaktorenmodulierende therapeutische Ansätze für eine selektive interventionelle Inhibition des sympathischen Nervensystems.

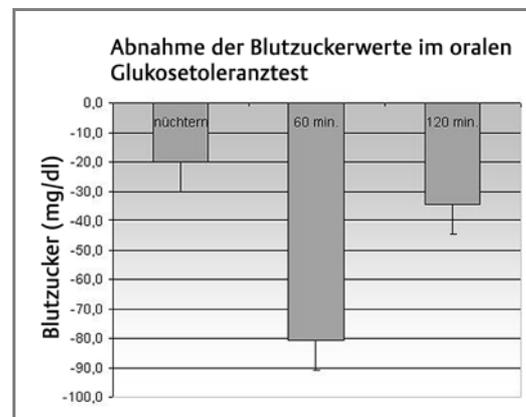


Abb.1 Abnahme der Blutzuckerkonzentration (MW \pm SD) nach oraler Glucoseexposition mit 75 g Glucose 90 Tage nach renaler Denervation.

FV3

Variation in Body Composition Determines Long-Term Blood Pressure Changes in Individuals with Hypertension. The MONICA/KORA Augsburg cohort study

M. R. Paulista Markus¹, J. Stritzke¹, W. Lieb¹, A. Luchner², A. Döring³, U. Keil⁴, H.-W. Hense⁴, H. Schunkert¹

¹Medizinische Klinik II – Kardiologie, Medizinische Fakultät, Universität zu Lübeck, Lübeck; ²Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg; ³Institut für Epidemiologie, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg; ⁴Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Universitätsklinikum Münster, Münster

Background: The mechanisms underlying the long-term changes of blood pressure in patients with hypertension are poorly understood. **Methods:** We examined 1145 subjects with information on blood pressure (BP) levels and body composition

from a population-based survey at baseline in 1994/5 and at follow-up in 2004/5. We compared hypertensive individuals (total n=429), who either normalized their blood pressure (HypNorm, n=8), persistently had hypertension (HypHyp, n=392) or showed a decrease in BP from hypertension to prehypertension (HypPre, n=29) and we evaluated associated factors by multivariate regression modeling. **Results:** The prevalence of hypertension (≥ 140 mmHg systolic or 90 mmHg diastolic BP or use of antihypertensive medication) at the baseline study was 37.5%, with 236 men and 193 women being affected. Because of the small number of individuals, the HypNorm group was excluded from the analyses. At baseline, body composition was similar in HypPre, and HypHyp. After the ten years period, the HypHyp group was characterized by a marked increase in body fat (+6.81% [5.18% to 8.45%]), waist circumference (+7.18% [6.46% to 7.89%]), weight (+1.84% [1.14% to 2.54%]) and a decrease in fat-free mass (-2.22% [-3.63% to -0.82%]). By contrast, the HypPre group displayed no significant change in fat-free mass (-0.20% [-0.57% to 0.18%]) and a less pronounced increase of waist circumference (+2.39% [-0.33% to 5.11%]) and a marked decrease in weight (-3.52% [-6.19% to -0.85%]) and body fat (-4.09% [-10.2% to 2.05%]) ($p < 0.05$, for each characteristic). **Conclusions:** After 10 years of follow-up, just 8.62% of individuals with hypertension normalized their blood pressure levels and there was a clear prospective association between the long-term changes in body composition and the persistence of hypertension or, in case of weight loss, for its normalization.

CV4

Langzeit-Effekte einer dreimonatigen Blutdruck-Telemetrie-Intervention bei unbefriedigend kontrollierten Patienten mit arterieller Hypertonie

E. G. Schulz¹, L. Neumann¹, J.-M. Schmidt-Thrun¹, M. H. Weber¹

¹Nephrologisches Zentrum Göttingen, Göttingen

Incompliance und Nicht-Erreichen individueller Blutdruckziele sind die Hauptprobleme des kontinuierlichen Managements hypertensiver Patienten. Eine Kombinationstherapie mit mehr als 3 Antihypertensiva (AD) ist häufig erforderlich bei Hoch-Risiko-Patienten mit Diabetes und Niereninsuffizienz. Obwohl für eine dreimonatige Blutdrucktelemetrie ein positiver Effekt auf die Blutdruckkontrolle nachgewiesen werden konnte, sind Langzeiteffekte nicht belegt. Bei 60 Patienten (telemetrisches Blutdruck Monitoring (TBPM) Gruppe (1)/Kontrollen (2) n = 30/30, Alter 54,7 \pm 17,9/52,9 \pm 19,0) mit unkontrollierter arterieller Hypertonie vorbehandelt mit 3,5 \pm 1,7 (1)/ 3,1 \pm 1,5 (2) AD (24-h-Blutdruck (ABPM) > 130/80 mmHg oder > 125/75 mmHg bei Diabetes oder Niereninsuffizienz, 24-h-Durchschnitt systolisch/diastolisch 142,5 \pm 11,1/82,1 \pm 9,9 (1)/ 141,4 \pm 12,6/82,1 \pm 6,5 (2)) wurde 1 Jahr nach einer initialen TBPM-Intervention inklusive einer on-top-Therapie mit Irbesartan (Titration bis maximal 600 mg/d) die Blutdruckkontrollemittels ABPM evaluiert. 54 Patienten konnten den Studienzeitraum von minimal 12 Monaten abschließen. Die signifikant stärkere systolische Blutdrucksenkung (ABPM) (-16,8 \pm 11,3 (1)/ -9,8 \pm 13,7 (2) mmHg; $p = 0,041$) in der TBPM-Gruppe als in Gruppe 2 nach 3 Monaten bestätigte sich in der Follow-up-Visite mit einer tendenziell intensiveren Ausprägung. Auch das nach 3 Monaten ausgeprägtere dipping (3,6 \pm 10,2 (1)/ 0,2 \pm 9,0 (2) mmHg) und der signifikant reduzierte pulse pressure (-7,8 \pm 6,1 (1)/ -2,8 \pm 7,4 (2) mmHg; $p = 0,007$) in Gruppe 1 waren nach im Durchschnitt 14 Monaten deutlicher. In Gruppe 1 erreichten zudem mehr Patienten die definierten Blutdruckziele. Unsere 1-Jahres-follow-up-Daten zeigen, dass eine dreimonatige interventionelle Blutdrucktelemetrie die Blutdruckkontrolle langfristig optimiert durch eine initial schnelle und sichere Dosis-titration der verordneten Antihypertensiva sowie eine verbesserte Compliance.

Freitag, 20.11.2009

Grundlagen 1:

Genetik/Genetische Tiermodelle

FV5

Komplette Eliminierung des Albuminurie-Phänotyps bei Munich Wistar Frömter-Ratten durch den Austausch von zwei Chromosomen in einem doppelkonsomen Stamm

A. Schulz¹, K. Kuhn¹, P. Kossmehl¹, N. Wendt¹, R. Kreutz¹

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie CCM/CBF, Berlin

Zielsetzung: Wir konnten kürzlich zeigen, dass die Interaktion zwischen multiplen Quantitative Trait Loci (QTL) für die Entwicklung der Albuminurie bei Munich Wistar Frömter (MWF)-Ratten verantwortlich ist. Eine funktionelle Rolle von zwei bedeutenden QTL konnte durch den jeweiligen Einzeltransfer von Rattenchromosom (RNO)6 oder RNO8 von spontan hypertensiven (SHR)-Ratten in den isogenetischen MWF-Hintergrund konfirmiert werden. Wir etablierten daher einen neuen doppelkonsomen Stamm, um den Einfluss des Doppelaustausches des RNO6- und RNO8-QTLs auf die Entwicklung einer progressiven Albuminurie und Nierenschädigungen bei MWF-Ratten zu untersuchen. **Methoden:** Wir züchteten den doppelkonsomen Stamm MWF-6^{SHR}8^{SHR} durch Doppeltransfer von RNO6 und RNO8 von SHR nach MWF. Der Alterszeitverlauf der Albuminurie (U_{Alb}) wurde mittels eines rattenspezifischen Albumin-ELISAs bis zur 52. Woche untersucht. Der systolische Blutdruck (SBD) sowie Nierenschädigungen wurden in der 24. Woche analysiert. **Ergebnisse:** Bei männlichen MWF-Ratten konnte die progressive Entwicklung der Albuminurie bis hin in den nephrotischen Bereich der 32. Woche beim doppelkonsomen Stamm MWF-6^{SHR}8^{SHR} vollständig eliminiert werden (354,6 \pm 37,6 vs. 1,7 \pm 0,4 mg/24h, $p < 0,0001$). Interessanterweise zeigen MWF-6^{SHR}8^{SHR}-Ratten U_{Alb}-Werte, die zu allen untersuchten Zeitpunkten gleichermaßen signifikant niedriger waren als bei den Albuminurie-resistenten SHR-Ratten ($p < 0,01$). Bei älteren SHR-Ratten wurde ein moderater Anstieg der U_{Alb} in der 52. Woche beobachtet, wohingegen dieser altersabhängige Anstieg bei MWF-6^{SHR}8^{SHR}-Tieren signifikant geringer ausfiel (20,1 \pm 3,0 vs. 6,3 \pm 1,1 mg/24h, $p < 0,0001$). Untersuchungen des SBD zeigten, dass SHR- und MWF-6^{SHR}8^{SHR}-Tiere nicht signifikant unterschiedlich waren, aber signifikant höhere Werte aufwiesen als MWF-Ratten ($p < 0,0001$). Quantitative histopathologische Analysen ergaben eine signifikante Verbesserung des tubulointerstitiellen Schädigungsindex beim doppelkonsomen Stamm MWF-6^{SHR}8^{SHR} verglichen mit MWF-Ratten (-71%, $p < 0,0001$). Dieses Ergebnis ging bei MWF-6^{SHR}8^{SHR}-Ratten mit einer 66%igen Suppression der renal neutrophil gelatinase-associated lipocalin mRNA-Expression einher ($p = 0,008$) und spiegelt die verminderte tubuläre Nierenschädigung des Stammes wieder. **Schlussfolgerung:** Der Austausch von zwei U_{Alb}-QTL auf RNO6 und RNO8 bei MWF-Ratten durch den Transfer beider SHR-Chromosomen führt zu einer kompletten Eliminierung des Albuminurie-Phänotyps bei MWF. Unsere Ergebnisse unterstreichen die große Bedeutung zukünftiger Studien, die die molekulare Basis und Interaktion der zwei U_{Alb}-QTL auf RNO6 und RNO8 entschlüsseln und die Pathophysiologie der Albuminurie-Entwicklung beim MWF-Rattenstamm aufklären können. Zusätzlich unterstreicht unsere Studie das erhebliche Potential doppelkonsomer Stämme zur besseren Analyse komplexer Krankheitsphänotypen.

FV6

Der vaskuläre ENaC trägt nicht zur Hypertonieentwicklung bei Cyp1a1ren2-transgenen Ratten beiT. Schlüter¹, R. Rohsius¹, A. Siepelmeyer¹, C. Schmid¹, H. Wanka¹, R. Rettig¹, J. Peters¹, O. Grisk¹¹Institut für Physiologie, Universität Greifswald, Greifswald-Karlsburg

Zielsetzung: Die Expression des epithelialen Natriumkanals (ENaC) wird durch Aldosteron und Angiotensin II reguliert. Er wird in den Wänden von Widerstandsarterien exprimiert und soll zur Verminderung der Gefäßwandelastizität und der endothelialen Dysfunktion bei arterieller Hypertonie beitragen. Es wurde untersucht, ob bei einer Hypertonieform, die durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ausgelöst wird, die vaskuläre ENaC-Expression erhöht ist, die Wandelastizität von Widerstandsarterien reduziert ist und ob sich eine endotheliale Dysfunktion entwickelt. Weiterhin wurde getestet, ob eine Behandlung mit dem ENaC-Blocker Amilorid günstige Effekte auf die Funktion der Widerstandsgefäße hat. **Methoden:** Cyp1a1ren2-transgene Ratten wurden in drei Behandlungsgruppen randomisiert (induziertes Transgen, induziertes Transgen + Amilorid, nicht-induzierte Kontrollen; n = 10 pro Gruppe). Der Blutdruck wurde telemetrisch gemessen und renale Na⁺-Bilanzen wurden bestimmt. Renale und mesenteriale Widerstandsgefäße wurden für mRNA-Expressionsmessungen und myographische Untersuchungen isoliert. Die renale Hämodynamik wurde in vivo untersucht (Blutflussmessungen und Substanzapplikation via A. renalis, n = 8 pro Gruppe). Die Plasmakonzentrationen von Prorenin, Renin und Aldosteron wurden durch Radioimmunoassay bestimmt. **Ergebnisse:** Nach zweiwöchiger Transgeninduktion betrug der mittlere arterielle Druck 155 mmHg (110 mmHg bei nicht-transgeninduzierten Kontrollen). Amilorid normalisierte den Blutdruck in Verbindung mit einer transienten negativen renalen Na⁺-Bilanz. Während der Transgeninduktion kam es zu einer Verdreifachung der Plasma-Aldosteronkonzentration im Vergleich zu nicht-transgeninduzierten Kontrolltieren, jedoch nicht zu einer Zunahme der vaskulären und renalen ENaC-Expression. Transgeninduzierte Tiere zeigten einen erhöhten renalen Gefäßwiderstand jedoch keine endotheliale Dysfunktion und keine Abnahme der Gefäßwandelastizität im Vergleich zu Kontrolltieren. In vitro und in vivo Untersuchungen zeigten keine Unterschiede in der pharmakologischen Ansprechbarkeit arterieller Widerstandsgefäße auf α_1 -Adrenorezeptoragonisten zwischen den Gruppen, jedoch eine verminderte Angiotensin-II-Sensitivität des renalen Gefäßbettes transgeninduzierter Tiere, welche unter Amiloridbehandlung normalisiert wurde. **Schlussfolgerung:** Die Hypertonieentwicklung bei transgeninduzierten Cyp1a1ren2-transgenen Ratten ist nicht mit Veränderungen der vaskulären ENaC-Expression oder einer endothelialen Dysfunktion assoziiert. Die antihypertensiven Effekte von Amilorid bei diesem Tiermodell beruhen im Wesentlichen auf dessen natriuretischer Wirkung.

FV7

Zellspezifische Ausschaltung von Cx40 führt zu distinkten Phänotypen in der Maus: Vaskuläre Koordinationsstörung oder Hypertonus bei Verlust im Endothel bzw. den Renin-bildenden ZellenA. Jobs¹, A. Kurtz², C. de Wit¹¹Institut für Physiologie, Lübeck; ²Institut für Physiologie, Regensburg

Zielsetzung: Eine direkte Kommunikation benachbarter Zellen wird durch niedrig-ohmige, interzelluläre Kanäle ermöglicht, die aus Gap Junction bildenden Connexinen (Cx) bestehen. So werden im Gefäß Endothelzellen zu einem funktionellen Verband (Synzitiem) verknüpft und eine Koordination des zellulären Verhaltens erreicht, die sich in der Ausbreitung einer lokal ausgelösten Dilatation nach stromaufwärts widerspiegelt (as-

zendierende Dilatation). Aus der Familie der Connexine ist das Cx40 hierbei von entscheidender Bedeutung. Interessanterweise sind Cx40-defiziente Tiere hyperten und die Reninaktivität im Plasma ist erhöht. Ziel dieser Arbeit war es den vaskulären bzw. renalen Phänotyp zu differenzieren, indem Cx40 in der Maus zellspezifisch im Endothel oder in Renin-bildenden Zellen ausgeschaltet wurde. **Methoden:** Mäuse mit einem selektiven Cx40-Verlust im Endothel (eCx40ko) oder in Renin-bildenden Zellen (rCx40ko) wurden mittels des Cre/LoxP-Systems generiert. Zur Untersuchung der Koordination des Gefäßverhaltens wurden Arteriolen mit einem Durchmesser von 20–40 μ m in einem Skelettmuskel strikt lokal stimuliert. Die Durchmesseränderungen an der lokalen und einer entfernten Position (1200 μ m stromaufwärts) wurden intravitalmikroskopisch bestimmt. Die Blutdruckmessung erfolgte telemetrisch in der wachen Maus. **Ergebnisse:** Durch Acetylcholin (ACh) oder Bradykinin (Bk) lokal ausgelöste Dilatationen breiteten sich in Kontrolltieren in eine Entfernung von 1200 μ m ohne Abschwächung der Amplitude aus. Im Gegensatz dazu schwächte sich die Amplitude der Dilatation in eCx40ko mit der Entfernung signifikant ab (ACh: lokal 66%, 1200 μ m 38%; Bk: lokal 74%, 1200 μ m: 48%). In rCx40ko war dagegen keine Abschwächung zu beobachten. Während der mittlere arterielle Druck in eCx40ko gegenüber der Kontrolle nicht verändert war (115 \pm 2 bzw. 113 \pm 2 mmHg), sind rCx40ko deutlich hyperten (148 \pm 3 mmHg, P<0.05) und erreichen damit das Niveau des globalen Cx40ko (149 \pm 2 mmHg). Im Sinne einer Aktivierung des RAAS war Kalium im Plasma in Cx40ko signifikant erniedrigt (Cx40ko: 2.4 \pm 0.1 gegenüber 3.3 \pm 0.2 mmol/L). **Schlussfolgerung:** Cx40 ist kardiovaskulär von entscheidender Bedeutung. Die Daten zeigen, dass der endotheliale Verlust von Cx40 zwar zu einer Störung der vaskulären Funktion, aber nicht per se zum Hypertonus führt. Dagegen ist Cx40 in Renin-bildenden Zellen offensichtlich für die adäquate Druckregulation essentiell, aber der Hypertonus in rCx40ko allein führt nicht zu einer Beeinträchtigung der endothelialen Koordination. Dies zeigt, dass der spezifische Verlust von Gap-Junction vermittelter Kommunikation über Cx40 in unterschiedlichen Zelltypen zu einem ausgeprägten aber klar definierbaren Phänotyp führt. Möglicherweise sind Änderungen in der Funktion des Cx40 auch in einer Untergruppe von Hypertonikern ein kausaler Faktor bei der Entstehung der Erkrankung.

FV8

Untersuchung des Connexin40-kodierenden GJA5 als Kandidatengen bei Hypertonie im MenschenK. Schmidt¹, F. J. Kaiser², C. de Wit¹¹Institut für Physiologie, Lübeck; ²Institut für Humangenetik, Lübeck

Zielsetzung: Connexine sind Transmembranproteine, die benachbarten Zellen eine direkte Kommunikation ermöglichen. Das Gap Junction-Protein Connexin40 (Cx40), kodiert von GJA5, wird im Gefäßendothel, Kardiomyozyten und reninbildenden Zellen der Niere exprimiert. Die funktionelle Relevanz des Cx40 im Kreislaufsystem wird verdeutlicht durch den Phänotyp der Cx40-defizienten Maus, die eine deutliche arterielle Hypertonie, erhöhte Plasma-Renin-Spiegel, eine kardiale Hypertrophie und eine Störung der arteriolen Funktion aufweist. In genomweiten Assoziationsstudien wurde ein Polymorphismus (SNP, single nucleotide polymorphism) im Intron des Cx40-Gens bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie identifiziert. Um potentielle kausale Mutationen oder Polymorphismen im Cx40-Gen zu finden, wurde es in diesen Patienten sequenziert. **Methoden:** Nach Isolierung der DNA aus Patienten mit dem SNP im Intron von GJA5 (n=16) wurde der kodierende Bereich und die Promotorregion des Cx40-Gens amplifiziert und sequenziert. Die Promotorregion des Cx40-Gens wurde vor das Firefly-Luciferasegen kloniert und über Lipofektion in HeLa-Zellen transfiziert, um die Aktivität des Promotors mittels Luciferase-Assay zu quantifizieren. **Ergebnisse:** GJA5 besteht aus 2 Exons,

von denen lediglich Exon2 für das funktionelle Cx40-Protein kodiert. Die Sequenzierung dieses kodierenden Bereichs, der 1077 bp umfasst, zeigte in keinem Patienten eine Änderung der Basenabfolge. Es ist somit wahrscheinlich, dass ein funktionelles Protein exprimiert wird. Eine 695 bp große Region bestehend aus 5-untranslatiertem Bereich und Exon1 wurde ebenfalls sequenziert. Bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie und einem SNP im Intron des Cx40-Gens fanden sich zwei Basenaustausche (SNPs) mit einer Häufigkeit von 50% (n=8), die in der Normalbevölkerung nur mit einer Häufigkeit von 4% auftreten. Diese beiden SNPs sind genetisch gekoppelt und treten daher immer zusammen auf. Interessanterweise, fanden sich bei einem weiteren Patienten vier andere Basenaustausche in dieser Region. Die analysierte Region von 695 bp wurde vor das Luciferasegen kloniert und dieses Konstrukt führte zur Expression der Luciferase in HeLa-Zellen. **Schlussfolgerung:** In selektierten Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie fand sich kein Hinweis auf die Expression eines dysfunktionalen Cx40. Allerdings zeigt die Sequenzierung dieser Patienten Basenaustausche in einer Region des Cx40-Gens, die in vitro Promotoraktivität aufweist. Ob diese Veränderungen in der Promotorregion die Genexpression des Cx40 tatsächlich ändern und hierdurch eine Hypertonie verursachen können, wird in künftigen Untersuchungen zu klären sein.

Freitag, 20.11.2009

Klinik 2:

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

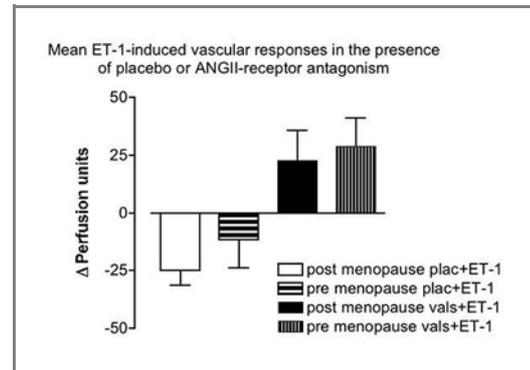
FV9

Einfluss von Alter und Menopause auf die Interaktion des Renin-Angiotensin-Systems mit dem Endothelin-System in der menschlichen Mikrozirkulation

U. Rushentsova¹, A. Kribben¹, T. Philipp¹, A. Mitchell¹¹Klinik für Nephrologie Universitätsklinikum Essen, Essen

Purpose: We have shown recently that angiotensin II (ANGII) type 1 receptor-antagonism inhibits endothelin (ET-1)-mediated vasoconstriction in young, healthy men and women. We now performed a study on the putative influence of age and menopause on ET-1-induced vascular responses and on the effect of ANGII-antagonism on these responses, respectively. **Methods:** 20 healthy postmenopausal women (group 1: 56±4 years) without hormone replacement and 21 healthy premenopausal women (group 2: 24±3 years, P< 0.001 vs. group 1) were included in a double blind, randomized, placebo controlled study. We used a Laser Doppler imager (moor LDI V 5.0, Axminster, Devon, UK) to evaluate changes in skin blood flow following intradermal injection of ET-1 (10⁻¹⁸, 10⁻¹⁶, 10⁻¹⁴, 10⁻¹² mol) after oral intake of placebo (plac) or the ANGII-receptor antagonist valsartan (Vals, 80 mg). Oestradiol and progesterone serum levels were measured with enzyme immunoassay. Data were analyzed with ANOVA of the time-effect curves or t-test and are expressed as arbitrary perfusion units (PU, mean±SD). **Results:** Following placebo postmenopausal women responded less to higher ET-1-doses (mean max. constriction plac+ET-1, group 1 vs. group 2: ET-12 -86±79 PU vs. -234±81 PU, P< 0.001; ET-14 -44±58 PU vs. -139±128 PU, P< 0.001; ET-16 and ET-18, P> 0.05). In the presence of ANGII-antagonism mean max. vasoconstriction was significantly reduced in both groups (P< 0.001). In the presence of ANGII-antagonism the mean overall vascular response to ET-1 was vasodilation (ANGII+ET-1 group 1: +23±31 PU, P< 0.001 vs. baseline; group 2: +29±77 PU, P< 0.05 vs. baseline) with no difference between groups (P> 0.05, see fig.) Female sex hormone levels were similar in both groups (group 1 vs. 2: estradiol 10±32 pg/ml vs. 20±35 pg/ml; progesterone 0.5±0.3 ng/ml vs. 0.6±0.3 ng/ml; all P>0.05). **Conclusion:** Age but not endogenous estradiol and progesterone seems to have influenced vascular responses to ET-1 in our study. Similar to our previous results obtained in healthy young men

and women ANGII-antagonism not only inhibited ET-1-induced vasoconstriction but led to ET-1 mediated vasodilation. This effect of ANGII-antagonism seems to be independent of age and hormonal status in women.



FV10

Angiotensin-II per infusionem bewirkt keine nachhaltige Änderung der Baroreflex-vermittelten Blutdruckregulation

I. Wobbe¹, Chr. Twesten¹, J. P. Wellhöner¹, A. Krapalis¹, H. Lehnert¹, Chr. Dodt², F. Sayk¹¹Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck; ²Prälinik, Klinikum Bogenhausen, München

Zielsetzung: Angiotensin-II (Ang-II) scheint nach tierexperimentellen Daten über die Blut-Hirnschranke hinweg an der langfristigen zentralnervösen Setpoint-Adjustierung der Baroreflex-vermittelten Blutdruckregulation beteiligt zu sein. Eine therapeutische Ang-II Blockade bewirkt eine Herunterregulierung des Baroreflex-Setpoints. In dieser Studie wurde an normotensiven Probanden untersucht, ob eine BD-wirksame mehrstündige periphere Ang-II Infusion zu einer anhaltenden Erhöhung des Baroreflex-Setpoints und/oder Änderung der Baroreflex-Sensitivität führt. **Methoden:** In einem placebo-kontrollierten change-over Design erhielten 12 gesunde Studenten (6 männlich) in entspannter Körperposition eine 6-stündige Ang-II Infusion unter oszillometrischer BD-Kontrolle. Ca. 1-2 h post infusionem wurden BD und Herzfrequenz (HF) sowie mikroneurographisch die muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSNA) während einer Baseline-Periode (Baroreflex-Setpoint) und unter pharmakologischer Baroreflex-Testung mittels Nitroprussid und Phenyphrin-Infusion (Baroreflex-Sensitivität = HF- bzw. MSNA-Änderung/mmHg) abgeleitet. BD und HF wurden zudem während des nachfolgenden ambulanten Tagesverlaufs aufgezeichnet. **Ergebnisse:** Vor Infusionsbeginn bestanden keine BD- und HF-Unterschiede zwischen beiden Bedingungen. Wie beabsichtigt bewirkte die Ang-II Infusion eine hochsignifikante BD-Anhebung um systol. 14,0±2,3 mmHg (mean±SEM) bzw. diastol. 11,6±3,4 mmHg gegenüber Placebo. Die HF unterschied sich nicht. Während der nachfolgenden Baseline-Periode der Baroreflex-Testung lag der systol. BD ca. 1-2 h post infusionem in der Ang-II Bedingung um 6,6±1,9 mmHg höher als in der Placebo-Bedingung (p<0,01). Diastol. BD, HF und Baseline-MSNA unterschieden sich hingegen nicht (MSNA: Ang-II 13,2±2,0 vs. Placebo 10,6±1,6 bursts/min.; n.s.). Die kardiale und vaskuläre Baroreflex-Sensitivität waren unter beiden Bedingungen gleich. Im ambulanten Tagesverlauf zeigten sich keine BD-Unterschiede. **Schlussfolgerung:** Eine mehrstündige Anhebung des Plasma-Ang-II-Spiegels bewirkt für weitere 1-2 h und somit weit über die Ang-II-Plasmahalbwertszeit (wenige Sekunden) hinaus eine Erhöhung des systol. BD ohne kompensatorisch-baroreflektorische Minderung der MSNA oder der HF. Allerdings spricht der fehlende Effekt auf den diastol. BD, der den neurogenen Vasotonus stärker repräsentiert, einerseits und auf den ambulanten BD im weiteren Tagesverlauf andererseits gegen eine nachhalti-

ge Modulation des Baroreflex-Setpoints. Für den beobachteten transienten systol. BD-Effekt könnten anderweitige Mechanismen, e.g. eine Ang-II induzierte vorübergehende Erhöhung der arteriellen Steifigkeit, zusätzlich verantwortlich sein.

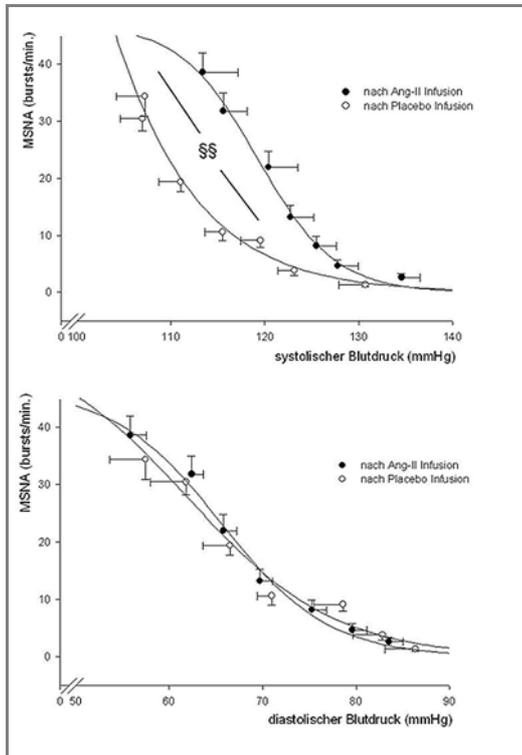


Abb. Systolischer und diastolischer Baroreflex-Setpoint und -Sensitivität

FV11

Chronic treatment with losartan results in sufficient serum levels of the metabolite EXP3179 for PPAR γ activation

K. Kappert¹, J. Kaufmann², O. Tsuprykov¹, J. Fritzsche², I. Ott³, M. Goebel⁴, I. N. Bähr¹, P.-L. Häfslé¹, R. Gust⁴, E. Fleck², Th. Unger¹, P. Stawowy², U. Kintscher¹

¹Center for Cardiovascular Research/ Charité-Universitätsmedizin Berlin, Institut für Pharmakologie, Berlin; ²Kardiologie, Deutsches Herzzentrum Berlin, Berlin; ³Institut für Pharmazeutische Chemie, Braunschweig; ⁴Institut für Pharmazie/ Freie Universität Berlin, Berlin

The losartan metabolite EXP3174 exhibits angiotensin II receptor 1 (AT1R)-blocking properties, whereas the metabolite EXP3179 potentially induces the activity of the insulin-sensitizing peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) as a partial agonist in vitro. We investigated whether chronic treatment with losartan leads to sufficient serum levels of EXP3179 to activate PPAR γ in monocytes derived from losartan-treated patients. Hypertensive patients (n=15) treated with losartan (100mg/daily for at least the past two months), and untreated control patients (n=7) were included. Monocytes were extracted by negative isolation using a Dynal Monocyte Kit, followed by analysis of PPAR γ target gene expression (CD36, ABC transporter G1 (ABCG1)) by quantitative real-time RT-PCR. Serum was prepared before, 2, 4, and 6h after losartan (100mg) ingestion for HPLC-based determination of losartan, EXP3174, and EXP3179.

Chronic treatment with losartan resulted in basal levels of losartan, EXP3174 and EXP3179 of 348.3 \pm 101.8ng/mL, 115.3 \pm 56.1ng/mL and 176.2 \pm 143.4ng/mL, respectively. Levels of both, EXP3174 and EXP3179 were time-dependently increased in serum with a maximum 2h after drug intake

(1706.0 \pm 760.1ng/mL, 808.9 \pm 618.2ng/mL, respectively). In consonance with detectable PPAR γ -activating EXP3179 serum levels, monocytic PPAR γ target gene expression was significantly upregulated in patients treated with losartan by 3.75 \pm 0.95- and 252.02 \pm 46.86-fold for CD36 and ABCG1 (p=0.043, p=0.0045 vs. control patients, respectively).

This is the first clinical description of monocytic PPAR γ -target gene regulation by chronic treatment with losartan which likely is mediated by its metabolite EXP3179. Our data show that sufficient serum levels of EXP3179 are present under losartan treatment. PPAR γ activation by AT1R-blockers may translate into synergistic beneficial actions in monocytes.

FV12

Hohe Prävalenz des „Aldosteron Breakthrough“ bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie

U. Raff¹, B. M. Schmidt¹, S. Achenbach², J. Schwab³, I. Bär³, R. E. Schmieder¹

¹Medizinische Klinik 4, Nephrologie und Hypertensiologie, Universität Erlangen, Erlangen; ²Medizinische Klinik 2, Kardiologie und Angiologie, Universität Erlangen, Erlangen; ³Institut für diagnostische und Interventionelle Radiologie, Klinikum Nürnberg Süd, Nürnberg

Zielsetzung: Bei Patienten unter Therapie mit einem ACE-Hemmer (ACE-I) oder Angiotensin Rezeptor Blocker (ARB) wurde ein „Aldosteron Breakthrough“ beschrieben, der mit verschiedenen kardiovaskulären Endorganschäden (EOS) assoziiert war. Wir untersuchten in dieser Studie bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie ob 1. die Dauer der ACE-I oder ARB Therapie mit dem „Aldosteron Breakthrough“ assoziiert ist und ob 2. dabei die Aldosteronspiegel im Serum mit der Ausprägung der EOS assoziiert sind. **Methoden:** 89 Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie (Alter 59,7 \pm 8,1 Jahre) die mit einem ACE-I oder einem ARB therapiert wurden oder mit einer Kombination beider Präparate wurden auf EOS untersucht mittels Koronar CT, kardialem MRT, Echokardiographie, Doppler Sonographie zur Untersuchung der Intima-Media Dicke sowie der renalen Widerstandsindices, Messung der Pulswellengeschwindigkeit und der Albuminurie. **Ergebnisse:** Der mittlere Blutdruck betrug 143 \pm 15/86 \pm 11 mmHg mit 3,8 \pm 0,9 antihypertensiven Substanzen und einer mittleren Hypertoniedauer von 16,2 \pm 12 Jahren. Die Serum-Aldosteronspiegel betragen 213,9 \pm 85,6 pg/ml. Patienten mit einer ACE-I oder ARB Therapie > 12 Monate wiesen signifikant höhere Aldosteronspiegel auf als Patienten mit einer Therapiedauer < 12 Monate (228 \pm 83,3 vs. 189 \pm 83,4 pg/ml; p=0.037), wobei die Renin-Aktivität nicht unterschiedlich war (1,8 \pm 4,2 vs. 1,6 \pm 2,7 ng/ml/h; p=0.72). Der Blutdruck unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen und keine Unterschiede hinsichtlich kardiovaskulärer EOS wurden gefunden – weder in der Gesamtstudienpopulation noch in den Subgruppen mit ACE-I oder ARB Therapie. **Schlussfolgerung:** In unserer Studienpopulation therapierefraktärer Hypertoniker fand sich zwar ein Anstieg der Aldosteronspiegel in Abhängigkeit von der Dauer der ACE-I oder ARB Therapie im Sinne eines „Aldosteron Breakthrough“. Der Blutdruck sowie die Ausprägung kardiovaskulärer EOS jedoch unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen.

Freitag, 20.11.2009

Grundlagen 2:

Gefäßstruktur und Funktion

FV13

HMGA1 – a new regulator of PPARgamma-mediated transrepression in the vasculatureM. Bloch¹, A. Prock², F. Paonessa³, A. Foryst-Ludwig¹, K. Kappert¹, J. Spranger⁴, Th. Unger¹, A. Fusco⁵, D. Sedding², A. Brunetti³, U. Kintscher¹¹Institut für Pharmakologie, Berlin; ²Institut für Kardiologie, Gießen; ³Department of Clinical and Experimental Medicine, Catanzaro; ⁴Institut für Endokrinologie, Berlin; ⁵Instituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale del CNR, Neapel, Italien

The study aimed to identify new nuclear cofactors for PPARgamma (Peroxisome Proliferator-activated Receptor gamma)-dependent gene transcription in human aortic smooth muscle cells (hAoSMC) in order to develop new PPARgamma-ligands with improved clinical safety in the absence of deleterious cardiovascular side effects. Using an Oligo GEArray® Human Nuclear Receptors and Coregulators Microarray for gene expression profiling, we identified the transcriptional regulator and chromatin modifying HMGA1 (High Mobility Group AT-hook 1) protein highly expressed in unstimulated hAoSMC.

PPARgamma-dependent gene regulation was studied by analysis of PMA-induced MMP9 (Matrix Metalloproteinase 9) expression \pm pio (pioglitazone: 10 μ M). PMA (50 ng/ml) stimulated MMP9 mRNA expression by 46.3 \pm 22.3-fold ($p < 0.05$ vs. vehicle) was markedly blocked by pio (17.4 \pm 4.8-fold vs. PMA alone $p < 0.01$). Pio also decreased PMA-induced MMP9 promoter activity by 45% in trans-activation assays in Hek293 cells using a pGL3-MMP9 full length promoter construct.

To examine the role of HMGA1, gene silencing experiments were performed in hAoSMC. HMGA1 siRNA completely abolished PPARgamma-mediated MMP9-mRNA repression (pio-mediated MMP9 regulation vs. PMA alone: control siRNA: -66.8% $p < 0.01$; HMGA1 siRNA: +10.7% $p = n.s.$).

By using ChIP assay we could demonstrate that pio-induced PPARgamma activation leads to a potent recruitment of PPARgamma (2.9 \pm 0.6-fold vs. 1.0 \pm 0.2 fold PMA $p < 0.01$) and HMGA1 complexes (1.26 \pm 0.3-fold vs. 0.2 \pm 0.2-fold PMA alone $p < 0.01$) to the MMP9 promoter. Furthermore, PPARgamma recruitment was 2,02 \pm 0.3-fold ($p < 0,01$) reduced through HMGA1 siRNA.

To further probe the role of HMGA1 in PPARgamma-mediated beneficial effects on the pathogenesis of atherosclerosis, we investigated the effect of pio treatment in wildtype (wt) and HMGA1-deficient mice on neointima formation in a mouse femoral artery after wire-induced injury. In wt mice, 3 weeks peri-/post-injury treatment with pio (10mg/kg/d) led to significant 50% reduction of neointima formation. In contrast, the protective actions of pio were completely abolished in HMGA1-deficient mice.

In conclusion, HMGA1 knockdown reverses anti-atherosclerotic effects of pio-induced PPARgamma activation in hAoSMCs. In the vascular injury model the results identify HMGA1 as an important new regulator for PPARgamma-mediated inhibition of neointima formation.

FV14

Blutdruckunabhängige arterielle Wandverdickung – die Rolle von Salzzufuhr auf fötale ProgrammierungG. Piecha¹, N. Koleganova², E. Ritz¹¹Nierenzentrum, Heidelberg; ²Institut für Pathologie, Universität Heidelberg, Heidelberg

Hohe Salzzufuhr verursacht Hypertonie sowie Blutdruck-unabhängig Schäden kardiovaskulärer Zielorgane. Die Frage inwieweit hohe Salzzufuhr während der Schwangerschaft Blutdruck und Gefäßentwicklung im Feten beeinflusst ist derzeit ungeklärt. Es

war das Ziel der vorliegenden Studie zu klären, ob hohe Salzzufuhr während der Schwangerschaft die Entwicklung der arteriellen Gefäße vom elastischen und muskulären Typ beeinflusst und wenn ja ob dies durch erhöhten Blutdruck zu begründen ist.

Sprague-Dawley Ratten erhielten während der Schwangerschaft und der Laktationsperiode eine Diät mit normalem (0.15%), mittlerem (1.3%), oder hohem (8.0%) Salzgehalt. Die Abkömmlinge wurden in der 4. Lebenswoche abgestillt und erhielten entweder die mütterliche Diät weiter oder wurden auf eine Diät mit normalem respektive hohem Salzgehalt umgestellt. Der Blutdruck der Abkömmlinge wurde telemetrisch gemessen. Die Gefäßgeometrie und Zusammensetzung der Gefäßwand wurde in der 7. und 12. Lebenswoche morphometrisch und histologisch ermittelt.

Systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck waren bis zur 12. Lebenswoche zwischen den Abkömmlingen von Muttertieren mit unterschiedlicher Salzzufuhr nicht signifikant verschieden. In der 7. Lebenswoche wurde auch kein signifikanter Unterschied der Gefäßgeometrie gefunden. Hingegen war in der 12. Lebenswoche die Wanddicke der zentralen (Aorta, Karotis, Iliaca) und muskulären (Mesenterial- und Intrapulmonar-) Arterien signifikant höher bei den Abkömmlingen der mit Hochsalzdiät behandelten Muttertiere im Vergleich zu den anderen Gruppen – unabhängig von der Salzzufuhr der Abkömmlinge nach dem Abstillen. Die Serum ADMA Konzentration war signifikant höher und die aortale Expression der soluble guanyl cyclase (sGC) signifikant niedriger bei den Abkömmlingen der mit Hochsalzdiät behandelten Muttertiere unabhängig von der Salzaufnahme nach dem Abstillen (ADMA 0.82 \pm 0.16 μ mol/l, sGC 65 \pm 39%). ADMA und sGC waren auch niedriger bei den Abkömmlingen der Muttertiere mit normaler Salzdiät wenn die Jungtiere nach dem Abstillen eine Hoch-Salz-Diät erhielten (0.77 \pm 0.10 und 51 \pm 19%) im Vergleich zu den anderen Gruppen (0.64 \pm 0.13 und 100 \pm 55%).

Hohe Salzzufuhr während der Schwangerschaft führt Blutdruck-unabhängig zur pathologischen Entwicklung der Gefäßwand zentraler und muskulärer Arterien der Abkömmlinge. Dies geht mit Hemmung der eNOS durch erhöhte ADMA einher. Salzaufnahme nach dem Abstillen hat marginalen Einfluss auf diese Gefäßfehlbildung.

FV15

Up₄A induziert die Expression und Sekretion von MCP-1 in glatten GefäßmuskelzellenM. Schuchardt¹, A. Wiedon¹, T. Huang¹, J. Prüfer¹, N. Prüfer¹, W. Zidek¹, M. van der Giet¹, M. Tölle¹¹CC10 – Nephrologie, Charité – Campus Benjamin Franklin, Berlin

Objective: For the initiation and maintenance of atherogenic modification, the secretion of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is a crucial condition. The dinucleotide uridine adenosine tetraphosphate (Up₄A) seems to have atherogenic properties. The aim of this study was to explore the influence of Up₄A on the expression and secretion of MCP-1 and typify the putative purinergic receptors that might mediate this effect. **Methods:** Rat vascular smooth muscle cells were used for stimulation experiments with Up₄A in the presence or absence of inhibitors. The expression of MCP-1 was measured with Real-time PCR. The MCP-1 protein concentration was quantified by Luminex technology using an internal standard. Results: Up₄A stimulates MCP-1 expression dose-dependently in rat vascular smooth muscle cells (max. 52 \pm 5 fold [100 μ mol/l]; logEC50 [mol/l]: -5.3 \pm 0.2; n=5). The non-selective P2Y₂ inhibitor suramin (10 μ mol/l) has a significant inhibitory effect (inhibition [% of Up₄A induced MCP-1 expression]: 44 \pm 8; n=5); whereas other non-selective purinoreceptor inhibitors like PPADS (10 μ mol/l; inhibition [% of Up₄A induced MCP-1 expression]: 120 \pm 10; n=5), Reactive blue-2 (10 μ mol/l; inhibition [% of Up₄A induced MCP-1 expression]: 98 \pm 6; n=5) and MRS2179 (1 μ mol/l; inhibition [% of Up₄A induced MCP-1 expression]: 111 \pm 8; n=5)

have no significant influence on the Up₄A stimulated MCP-1 expression. Furthermore, we could show that MCP-1 secretion is also significantly increased in VSMCs after Up₄A stimulation in a dose-dependent manner (max. MCP-1 [100 µmol/l]: 1641 ± 42 pg/mg; logEC₅₀ [mol/l]: -5.8 ± 0.4; n=6). This effect could be significantly decreased with suramin (10 µmol/l; inhibition [% of Up₄A induced MCP-1 secretion]: 49 ± 4; n=5). **Conclusions:** In this study we could show that Up₄A is a potent inducer of MCP-1 expression and secretion in rat vascular smooth muscle cells. Out of the four investigated non-selective P2Y inhibitors, only suramin could significantly attenuate the Up₄A induced MCP-1 expression, so that the process might be P2Y₂ mediated.

FV16

Antioxidative Behandlung verhindert vaskuläre Hypertrophie bei Salz behandelten ZDF Ratten

M. Resch¹, S. Fredersdorf-Hahn¹, Chr. Birner¹, P. Schmid¹, Chr. Schach¹, D. P. Griese¹, G. Riegger¹, A. Luchner¹, D. Endemann¹

¹Innere Medizin II, Klinikum der Universität Regensburg, Regensburg

Vaskuläre Hypertrophie markiert eine Frühform des Endorgan-schadens. In der vorliegenden Studie untersuchten wir, ob antioxidative Behandlung mit Inhibitoren oxidativen Stresses (v.a. NADPH Oxidase & Mitochondrien) geeignet ist, vaskuläres Remodeling zu verbessern und Endorganschäden bei Diabetes unter Hochsalzbehandlung zu reduzieren.

Zucker Diabetic Fatty Rats (ZDF) als Modell des Typ 2 Diabetes unter Hochsalztherapie (5,5% NaCl) wurden in folgende Gruppen eingeteilt: ohne antioxidative Behandlung (ZDF+S), mit Apocynin (Inhibitor der NADPH Oxidase)(ZDF+S+A) und mit PJ-34 Behandlung (PARP Inhibitor)(ZDF+S+PJ 34). Euglykämische Zucker Lean (ZL) Ratten dienten als Kontrolle. Systolischer Blutdruck (SBD) (tail cuff method) und mRNA Expression (RT-qPCR) von p22phox (subunit der NADPH Oxidase) in mesenterialen Widerstandsgefäßen wurden bestimmt. Vaskuläre Hypertrophie (Media zu Lumen Ratio; M:L) und passive mechanische Gefäßsteifigkeit der Widerstandsgefäße wurden mit einem Myographen untersucht.

SBD war signifikant höher bei ZDF+S ggü. ZL Tieren (ZDF+S: 144 ± 1; ZL: 134 ± 3 mmHG; p < 0,05)

Es zeigte sich kein Effekt der antioxidativen Behandlung auf die Blutzuckerspiegel oder den SBD (ZDF+S+A: 142 ± 1; ZDF+S+PJ: 145 ± 2 mmHG). M:L der Mesenterialgefäße war signifikant höher bei ZDF+S ggü. ZL Tieren (5,8 ± 0,3 vs. 4,7 ± 0,1; p < 0,05). Apocynin und PJ-34 konnten signifikant vaskuläre Hypertrophie verhindern (M:L bei ZDF+S+A: 4,4 ± 0,2; p < 0,05 vs. ZDF+S)(M:L bei ZDF+S+PJ: 4,5 ± 0,1; p < 0,05 vs. ZDF+S). Die p22phox Spiegel waren bei ZDF+S ggü. ZL erhöht (1,7 ± 0,2 vs. 1,3 ± 0,2). Antioxidative Behandlung führte zu einer verminderten Expression von p22phox (ZDF+S+A: 1,3 ± 0,1; ZDF+S+PJ: 1,4 ± 0,1). Es ergab sich keine Änderung der druckabhängigen relativen Lumenzunahme als Indikator für die Gefäßsteifigkeit unter antioxidativer Behandlung.

Antioxidative Behandlung mit einem Inhibitor der NADPH Oxidase oder mit einem PARP Inhibitor verhindern vaskuläre Hypertrophie bei hochsalzbehandelten ZDF Ratten ohne Veränderung des Blutdruckes. Somit könnte eine gezielte Inhibition der Quellen oxidativen Stresses von Bedeutung in der Verhinderung von Endorganschäden bei Diabetes mellitus sein.

Samstag, 21.11.2009

Klinik 3:
Genetik

FV17

Polymorphismus im Vitamin D Rezeptor-Gen und salzsensitive Blutdruckregulation bei normotensiven männlichen Probanden

I. Zergibel¹, J. Beige², A. Thomas³, A. M. Sharma⁴, H.-Chr. Deter³, R. Kreutz¹, J. Bolbrinker¹

¹Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Berlin;

²Abteilung für Nephrologie, Klinikum St. Georg, Klinik für Infektiologie, Tropenmedizin und Nephrologie, Leipzig;

³Charité-Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Berlin; ⁴McMaster University, Michael G deGroot School of Medicine, Hamilton, Ontario, Kanada

Zielsetzung: Neben der klassischen Rolle von Vitamin D in der Regulation der Kalzium- und Phosphathomöostase verweisen neuere Studien auf eine Bedeutung von Vitamin D für die Blutdruckregulation. So supprimiert 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ die Renin-Expression in vitro durch Vitamin D-Rezeptor (VDR) abhängige Mechanismen und VDR knock-out Mäuse zeigen eine erhöhte renale Reninproduktion sowie erhöhte Angiotensin II- und Aldosteron Plasmaspiegel. Die Tiere weisen eine Hypertonie, kardiale Hypertrophie und eine gesteigerte Wasseraufnahme auf. Zudem verweisen Studien bei normotensiven und hypertensiven Probanden auf eine inverse Korrelation des Blutdrucks mit den 1,25(OH)₂-Vitamin D₃-Plasmaspiegeln. Dagegen sind die bisherigen Daten zu Blutdruckeffekten bekannter VDR Genpolymorphismen widersprüchlich. Im Rahmen dieser Arbeit sollte daher überprüft werden, in wie weit ein Polymorphismus in Exon 9 des VDR die Blutdruckregulation und Salzsensitivität bei gesunden Normotonikern beeinflusst.

Methoden: Nach einer standardisierten Nidrigsalz (20 mMol NaCl/d)- oder Hochsalz-Diät (240 mMol NaCl/d) über 7 Tage wurde bei 313 jungen, normotensiven männlichen Kaukasern der Ruheblutdruck gemessen sowie die Renin- und Aldosteronplasma-spiegel bestimmt. Salz-Sensitivität war definiert als Abfall des mittleren arteriellen Drucks (MAD) > 3 mmHg nach dem Wechsel von der Hochsalz- auf eine Nidrigsalz-Diät. Die Genotypisierung des VDR Polymorphismus in Exon 9 (rs731236, T/C) erfolgte mittels PCR und anschließendem Restriktionsenzym-verdau (Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus, RFLP). **Ergebnisse:** Die Verteilung der detektierten Genotypen (TT: n = 124, TC: n = 146, CC: n = 43) sowie der entsprechenden Allelfrequenzen (T=63% und C=37%) entsprach dem Hardy-Weinberg Äquilibrium. Insgesamt fand sich weder unter Hochsalz- noch unter Nidrigsalz-Diät eine Assoziation zwischen rs731236 und dem systolischen, diastolischen oder mittleren arteriellen Blutdruck sowie der Plasma-Reninaktivität oder Aldosteron-Plasmakonzentration. Der VDR-Genotyp war nicht mit der Salz-sensitivität assoziiert; das Verhältnis von salzsensitiven (SS) zu salzresistenten (SR) Individuen war zwischen den Genotypen-gruppen nicht signifikant unterschiedlich (SS/SR, TT: 19%/81%, TC: 22%/78%, CC: 19%/81%). **Schlussfolgerung:** In dieser Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem VDR-Polymorphismus in Exon 9 und der Blutdruckregulation unter standardisierter Salzzufuhr bei jungen, normotensiven Männern detektiert werden. Um die Bedeutung des VDR für die Blutdruckregulation und die Hypertonie zu beurteilen, sollen weitere Studien bei hypertensiven Patienten unter Berücksichtigung weiterer Polymorphismen und Haplotypenanalysen durchgeführt werden.

FV18

Kumulativer Effekt von SNPs auf das HerzinfarktrisikoJ. Erdmann¹, Chr. Willenborg², P. Linsel-Nitschle¹, A. Medack¹, Chr. Loley², J. Nahrstaedt², Chr. Hengstenberg³, K. Stark³, H. Schunkert¹¹Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck; ²Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck; ³Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg

Hintergrund: Genomweite Assoziationsstudien (GWA) identifizierten bis heute 10 Suszeptibilitätsloci mit genomweiter Signifikanz. Der Effekt auf das Herzinfarktrisiko ist jedoch für jede dieser genetischen Varianten eher gering. Ziel der Studie: Das Ziel unserer Studie war es den kumulativen Effekt von KHK Risikomarkern und deren Kombination mit traditionellen Risikofaktoren (Alter und Geschlecht) zu untersuchen. Für diese Studie standen uns drei unabhängige GWA Datensätze zur Verfügung (GerMIFS I, GerMIFS II und GerMIFS III (KORA)).

Methoden: Der Alleldosis Score basiert auf SNPs, die in bisherigen GWAS zu KHK/MI genomweite Signifikanz zeigten (rs2228671 (19p13.2), rs12526453 (6p24.1), rs1333049 (9p21.3), rs9982601 (21q22.11), rs501120 (10q11.21), rs599839 (1p13.3), rs3184504 (12q24.12), rs2259816 (12q24.31), rs9818870 (3q22.3) und rs6725887 (2q33.1)). Der Effekt jedes SNPs wurde aufgrund der publizierten beta-Koeffizienten gewichtet. Die Genotypen für diese SNPs wurden aus drei GWA Datensätzen extrahiert. Es wurden nur SNPs verwendet die die folgenden Qualitätskriterien erfüllten: genotyping call rate > 95%, minor allele frequency (MAF) > 0.01, Hardy-Weinberg equilibrium $P > 10^{-4}$ und Imputation $R^2 > 0.7$. Die Regressionsanalysen wurden mit R durchgeführt. **Ergebnisse:** In logistischen Regressionsmodellen, inklusive Alter und Geschlecht, tragen Personen mit bis zu 15 Risikoallelen ein annähernd 4-fach erhöhtes Herzinfarktrisiko im Vergleich zu Personen mit nur 5 Risikoallelen (Tabelle 1). Dieser Effekt konnte in drei unabhängigen Studien repliziert werden.

Tab. 1

Studie		p-Wert	OR	L95%CI	U95%CI	Fälle	Kontrolle
GerMIFS I	Score	6.23E-16	3.90	2.81	5.43	899	1604
	Score + Alter + Sex	1.09E-10	3.75	2.51	5.59	899	1604
GerMIFS II	Score	4.42E-15	3.70	2.67	5.13	1183	1280
	Score + Alter + Sex	2.34E-15	4.01	2.84	5.65	1183	1280
GerMIFS III (KORA)	Score	2.77E-09	2.42	1.81	3.23	1353	1604
	Score + Alter + Sex	2.73E-09	2.59	1.89	3.54	1353	1604

Zusammenfassung: Der Effekt einzelner Risikovarianten ist eher gering, hingegen ist der kumulative Effekt von 10 Varianten in den von uns untersuchten Studien signifikant erhöht. Der von uns etablierte Risiko-Score benötigt aber weitere Validierungsstudien, vorzugsweise in Studien mit prospektivem Studiendesign.

FV19

Gitelman syndrome, novel variants of the Na-Cl cotransporter (SLC12A3) gene, and blood pressure regulationN. Eibl¹, M. Roser¹, B. Eisenhaber¹, J. Seringer¹, M. Nagel², S. Nagorka², F. C. Luft³, U. Frei¹, M. Gollasch¹¹Charité Nephrologie/Intensivmedizin und ECRC, Berlin; ²Zentrum für Nephrologie und Stoffwechsel, Weißwasser; ³ECRC, Berlin

Gitelman syndrome (GS), an autosomal recessive disorder caused by a defect of the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter (SLC12A3) at the renal distal tubule, is characterized by hypokalemia, hypomagnesemia, hypocalciuria, metabolic alkalosis, secondary hyperreninemic aldosteronism, and low blood pressure. GS patients are usually diagnosed relatively late because malaise, low blood pressure, hypokalemia, hypocalciuria, and hypomagnesemia are difficult to categorize clinically. More than 100 SLC12A3 mutations have been described. A heterozygous carrier state for 30 different inactivating mutations in SLC12A3, as well as genes responsible for Bartter syndrome, is associated with reduced blood pressure risk of hypertension in the general population. We encountered two patients and then found others in our database that illustrate the importance of SLC12A3 on blood pressure variability and therefore hypertension. Genetic analysis of the SLC12A3 gene in these patients and their families revealed three novel mutations (F548L, Q1012R, c.104delCinsTT). Analysis of our databank revealed an additional 6 SLC12A3 gene mutations in other subjects with clinically suspected GS (G841R, S987R, c.1927delC, W161X, G770D, IVS25+1G>T).

Knowledge of these novel mutations may be helpful for understanding the pathophysiology of GS, and will have utility for genetic counselling. Since GS is not rare and GS heterozygosity certainly not that uncommon, knowledge of novel mutations might also be important for determining alleles with health benefit that are nonetheless under purifying selection, and for defining the genetic architecture of hypertension.

FV20

Ein neuer GNA11 G(-659)C-Polymorphismus ist assoziiert mit veränderter Promotoraktivität, mRNA-Expression und Ansprechen und Nebenwirkungen unter Therapie mit SibutraminW. Siffert¹, U. Frey¹, D. Fleckenstein¹, H. Hauner²¹Institut für Pharmakogenetik, Universitätsklinikum Essen, Essen; ²Klinik für Ernährungsmedizin, Klinikum rechts der Isar, München

Hintergrund: Heterotrimer G-Proteine sind maßgebliche Komponenten der Signaltransduktion in allen Körperzellen. Die G-Protein-Untereinheiten G_q und G₁₁ spielen eine wichtige Rolle bei der Signaltransduktion vasokonstriktorischer Hormone. Wir haben untersucht, ob im Promotor des Gens GNA11 Polymorphismen (SNPs) vorliegen, die einen Einfluss auf die Expression von G₁₁ haben. **Methodik:** Der Promotorbereich des Gens GNA11 wurde bei 20 Blutspendern systematisch sequenziert. Promotorbereiche mit unterschiedlichen Allelen wurden in das pSEAP-Reportersystem einkloniert und die Transkription quantifiziert. Messung der allelabhängigen G11-mRNA-Expression erfolgte mittel quantitativer Realtime PCR in humanem Herzgewebe. Es wurden 98 Patienten aus dem Placebo- und dem Sibutramin-Arm der SAT-Studie genotypisiert. Zielgrößen waren Gewichtsabnahme in 52 Wochen sowie Änderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz unter Sibutramin. **Ergebnisse:** Im Promotor von GNA11 wurde ein neuer G(-659)C SNP detektiert. Das G-Allel war assoziiert mit gesteigerter Promotoraktivität, reduzierter Bindung von Transkriptionsfaktoren und gesteigerter G11 mRNA-Expression im Herzen. Bezogen auf die Gewichtsabnahme hatten G-Allelträger keinen signifikanten Nutzen von Sibutramin versus Placebo, während solche mit CC-Genotyp unter

Sibutramin signifikant ($p=0,0017$) mehr an Gewicht verloren als unter Placebo (18,8 versus 5,8 kg). Hingegen zeigten GG-Genotypen einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz unter Sibutramin versus Placebo (88 versus 80 bpm; $p = 0,008$) und einen signifikanten Anstieg des diastolischen Blutdrucks (86 versus 80 mmHg; $p = 0,001$). **Schlussfolgerung:** Die Genotypisierung des GNA11 SNPs erlaubt diejenigen Adipösen zu identifizieren, die von einer Behandlung mit Sibutramin profitieren und ist ein Prädiktor für adverse Kreislaufeffekte von Sibutramin.

Samstag, 21.11.2009

Grundlagen 3:

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

FV21

Direkte Renininhibition mittels Aliskiren führt zu einer Hochregulation endothelialer Progenitorzellen in C57Bl/6 und ApoE^{-/-} Mäusen

J. Pössl¹, Chr. Werner¹, D. Lorenz¹, Chr. Genschl¹, M. Böhm¹, U. Laufs¹

¹Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Hintergrund: Eine Reduktion der Anzahl endothelialer Progenitorzellen ist ein zellulärer Risikomarker und prädiktiv für ein negatives Outcome von Patienten mit vaskulären Erkrankungen. Eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems, insbesondere von Angiotensin II, beeinträchtigt die Funktion von EPC. Zielsetzung: Die Effekte einer direkten Renininhibition mittels Aliskiren auf endotheliale Progenitorzellen sowie auf das Ausmaß atherosklerotischer Läsionen wurden untersucht. **Methoden:** C57Bl/6 Mäuse und cholesterinreich gefütterte ApoE^{-/-} Mäuse wurden für 3-6 Wochen mit Aliskiren (25mg/kg KG s.c. über osmotische Pumpen), Hydralazin (250mg/l über Trinkwasser) oder Lösungsmittel behandelt. EPC wurden durch Quantifizierung kultivierter, DiLDL/Lectin positiver Zellen sowie durch FACS-Analyse von Sca-1/VEGFR-2 positiven Zellen aus dem Vollblut bestimmt. Die basale und PMA-induzierte NADPH-Oxidase-Aktivität wurde in Aortengewebe gemessen. Die Plaquelast in der Aortenwurzel wurde durch Ölrotfärbung von Kryoschnitten quantifiziert. **Ergebnisse:** Aliskiren führte in allen Behandlungsgruppen zu einer vergleichbaren Senkung des systolischen Blutdrucks um durchschnittlich 17 mmHg entsprechend einer Reduktion um 15%. In C57Bl/6 Wildtyptieren führte die Behandlung zu einem Anstieg kultivierter, DiLDL/Lectin positiver EPC auf $180,2 \pm 20,8\%$ ($p<0,05$) sowie der zirkulierenden Sca-1/VEGFR-2 positiven EPC im Blut auf $160 \pm 14\%$ ($p<0,05$). Aliskiren reduzierte die basale vaskuläre NADPH-Oxidase-Aktivität um $58 \pm 6,7\%$ ($p<0,05$). Die PMA-stimulierte NADPH-Oxidase-Aktivität wurde durch Aliskiren um $30 \pm 4,2\%$ reduziert. Cholesterinreiche Fütterung induzierte in ApoE^{-/-} Mäusen eine ausgeprägte Atherosklerose im Sinus aortae und der thorakalen Aorta. Die Behandlung mit Aliskiren führte zu einer Reduktion der Plaquelast um 58% in der Aortenwurzel (Plaquelastfläche 38,5% in unbehandelten vs 15,7% in Aliskiren behandelten ApoE^{-/-}, $p<0,05$). Trotz einer vergleichbaren Blutdrucksenkung um 16,4% hatte die Behandlung mit Hydralazin keinen Effekt auf die Plaquelast. **Schlussfolgerung:** Die direkte Renininhibition mittels Aliskiren führt sowohl in C57Bl/6- als auch in ApoE^{-/-} Mäusen zu einer Hochregulation endothelialer Progenitorzellen. Dies war in ApoE^{-/-} Mäusen mit einer deutlichen Reduktion der atherosklerotischen Läsionen assoziiert. Die fehlende Wirksamkeit einer Blutdrucksenkung mit Hydralazin weist darauf hin, dass die Aliskiren-Effekte zusätzlich zu der Blutdrucksenkung durch die beobachtete anti-oxidative Wirkung vermittelt sein könnten.

FV22

TNF α -mediated inflammatory response in adipocytes is attenuated by the direct activation of angiotensin II AT2-receptors

S. Wardat¹, U. Kintscher¹, T. Unger, M. Steckelings¹, A. Foryst-Ludwig¹

¹Institut für Pharmakologie – CCR, Charité, Berlin

Angiotensin II exerts its effects through two different receptor subtypes: the AT1-receptor (AT1R) and the AT2-receptor (AT2R). The functional role of the AT1R in the development of insulin resistance (IR) is well understood. AT1R blockers (ARBs) improve glucose intolerance and insulin resistance in mice models. Some of the ARBs were shown to activate nuclear receptor PPAR γ , which may explain their anti-inflammatory properties. The role of the AT2 receptor in the regulation of glucose and lipid metabolism is still not clear.

To determine the functional significance of AT2R stimulation in the development of IR and adipose tissue inflammation, we used the first non-peptide selective AT2R agonist, Compound 21 (C21), in an in-vitro model of 3T3-L1 adipocytes. Treatment with TNF α (10ng/ml for 24h) led to a significant increase in the expression of several inflammatory markers in adipocytes, such as IL-6 ($35 \text{ fold} \pm 17,72$; $p<0,01$). Parallel treatment with C21 ($1 \mu\text{M}$) significantly reduced TNF α -induced IL-6 expression (43% reduction; $p<0,02$). MCP-1 expression was regulated in a similar manner. C21 (0,1 to 10mM) did not induce PPAR γ activity in our cell model, and consequently did not induce adipocyte differentiation.

The anti-inflammatory properties of direct AT2R stimulation by C21 may be an essential mechanism for potential anti-diabetic actions, because inflammation in adipose tissue contributes to the pathogenesis of IR, with a predominant role of T-lymphocyte and macrophage infiltration. This infiltration is driven and accompanied by the release of pro-inflammatory markers such as IL-6, MCP-1 and TNF α . The anti-inflammatory properties of C21 did not depend on PPAR γ activation.

FV23

Angiotensin-abhängige arterielle Hypertonie verursacht reversible Veränderungen des Thrombozyten-Proteoms

S. Gebhard¹, L. Steil², B. Peters³, J. Peters³, U. Völker², A. Greinacher¹, R. Rettig³

¹Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin, Greifswald; ²Interfakultäres Institut für Genetik und Funktionelle Genomforschung, Universität Greifswald, Greifswald; ³Institut für Physiologie, Universität Greifswald, Greifswald-Karlsburg

Ziele: Bluthochdruck ist ein Risikofaktor für thrombotische Ereignisse. Die pathophysiologischen Ursachen für diesen Zusammenhang liegen in Hypertonie-bedingten Veränderungen der Gefäßwand und möglicherweise auch der Thrombozyten. Wir haben deshalb die Veränderungen des Thrombozyten-Proteoms bei Angiotensin-abhängiger arterieller Hypertonie untersucht. **Methoden:** Die Untersuchungen wurden an zwei unterschiedlichen Rattenmodellen der Angiotensin-abhängigen arteriellen Hypertonie durchgeführt: (1.) Cyp1a1ren-2 transgene Ratten ($n=10$) mit Indol-3-Carbinol (I3C, 0,167%) als Futterzusatz zur Induktion der Expression des Renin-Transgens und (2.) Fischer-344-Ratten ($n=7$) mit subkutaner Angiotensin-II-Infusion (osmotische Minipumpen, 450 ng ANG II/kg pro min). Nach zweiwöchiger Hypertonie (systolischer Blutdruck ca. 180 mmHg) sowie 10 Tage nach Normalisierung des Blutdrucks wurde das Thrombozyten-Proteom mittels 2D differentieller In-Gel-Elektrophorese (2D-DIGE) untersucht. In einem zweiten experimentellen Ansatz wurden während des Protokolls wiederholte Blutentnahmen durchgeführt. Proteinspots, deren Signalstärke während der Hypertoniephase signifikant zu- oder abnahm wurden massenspektrometrisch charakterisiert (MALDI-TOF, FTICR). **Ergebnisse:** Bei 45 von insgesamt 1040 Spots im 2D-Gel

war die Signalstärke nach zweiwöchiger Hypertonie um den Faktor 1,5 oder mehr verändert, wobei sie in 34 Fällen zu- und in 11 Fällen abnahm. Zehn Tage nach Normalisierung des Blutdrucks war keine der Veränderungen mehr nachweisbar. Wiederholte Blutentnahmen während des Protokolls hatten keinen Einfluss auf den Blutdruck, verhinderten aber die Veränderungen des Proteoms. Achtunddreißig der 45 unter Hypertonie veränderten Proteinspots konnten massenspektrometrisch identifiziert und 20 verschiedenen Proteinen zugewiesen werden. Fast alle Spots mit erhöhter Signalstärke unter Hypertonie enthielten Proteinfragmente. **Schlussfolgerungen:** Angiotensin-abhängige arterielle Hypertonie war bei zwei verschiedenen Tiermodellen mit vergleichbaren, reversiblen Veränderungen des Thrombozyten-Proteoms assoziiert. Die Stimulation der Thrombopoese durch wiederholte Blutentnahmen verhinderte die Effekte auf das Proteom. Die Veränderungen deuten auf eine vorzeitige Alterung der Thrombozytenpopulation unter den Bedingungen einer Angiotensin-abhängigen Hypertonie hin und könnten an der Entstehung Hypertonie-bedingter thrombotischer Ereignisse beteiligt sein.

FV24

Elevated local and circulating angiotensin II levels induce preeclampsia in rats

L. Hering¹, F. Herse¹, S. Verloren¹, N. Geusens², D. N. Muller¹, R. Pijnenborg², R. Dechend¹

¹Experimental and Clinical Research Center, Charite Campus Buch, Max Delbrueck Center, Berlin; ²Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital Gasthuisberg, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgien

Angiotensin II (Ang II) is a potent regulator(oder inducer) of hypertensiv disorders. Also in preeclamptic women, developing hypertension and proteinuria, a higher Ang II sensitivity is described. We compared the characteristic of a transgenic rat model for preeclampsia with high dose (HD) and low dose (LD) Ang II-infused rats during pregnancy. Female rats, harbouring the human Angiotensinogen (hAogen) develop hypertension and proteinuria when mated with a male rat, transgenic for the human Renin (PE). The opposite cross (OC) and non transgenic controls (SD) show a normal pregnancy course, whereas Ang II-infused rats also showed dose-dependent hypertension and proteinuria. The outcomes of both, PE and HD, showed intra uterine growth restriction (IUGR) characteristics. The PE cross showed high AngII levels in the uteroplacental unit and in circulation. Ang II infused rats had higher circulating Ang II levels, but not elevated uteroplacental Ang II levels, compared with SD rats. The resistance index (RI) and trophoblast invasion in mesometrical triangle (MT) were elevated in attendance of Ang II in PE and HD. We therefore tested the trophoblast cellline SGHPL4 for invasion, motility and proliferation. Ang II induced dose dependent the invasive process and length as well as the motility and proliferation. All effects were specific blockable for the Ang II receptor type 1 (AT1-R) by losartan. Our results clearly show, that Ang II influence the trophoblastic process and induce a slightly preeclamptic phenotype in pregnant rats. Higher Ang II levels in uteroplacental unit intensify the preeclamptic phenotype.

Samstag, 21.11.2009

Klinik 4:

Übergewicht und kardiovaskuläres Risiko

FV25

Zusammenhänge zwischen Blutdruck, wöchentlicher Schrittzahl, Bauchumfang und Body-Mass-Index bei 10–14-jährigen

C. Hacke¹, B. Weisser¹

¹Sportmedizin, Christian-Albrechts-Universität, Kiel

In der wissenschaftlichen Literatur werden Zusammenhänge zwischen Körpergewicht, Blutdruck und körperlicher Aktivität beschrieben. Nicht vollständig geklärt sind diese Zusammenhänge im Kindes- und Jugendalter. **Methode:** In der vorliegenden Studie wurden Blutdruck, Body-Mass-Index, wöchentliche Schrittzahl und Bauchumfang bei 10–14 jährigen Schülern eines Gymnasiums untersucht (n=100). Die gesamte körperliche Aktivität wurde mittels Schrittzähler über eine Woche gemessen, sodass nicht nur die sportliche Aktivität sondern auch der Bewegungsumfang im Alltag gemessen wurde. **Ergebnisse:** Der mittlere Blutdruck war 106/58 + 11/8 mm Hg, die mittlere Schrittzahl in einer Woche betrug 77273 (Min. 43124, Max. 118160). Body-Mass-Index und Bauchumfang lagen im Durchschnitt bei 19,6 kg/m² (Min. 13, Max. 33) bzw. 73 cm (Min. 56, Max. 110). Die Schrittzahl war bei den Jungen im Vergleich zu den Mädchen sign. (p<0.01) größer (84791 vs. 70489). Signifikante Korrelationen ergaben sich u.a. zwischen syst. Blutdruck und Gewicht (r= 0.472) und Bauchumfang (r=0.306). Eine signifikante Korrelation zwischen Schrittzahl und Blutdruck in dieser – allerdings im Mittel sehr aktiven Schülergruppe (Min. ca. 6000 Schritte pro Tag) – ergab sich nicht. **Diskussion:** Unsere Ergebnisse bestätigen, dass schon im Kindes- und Jugendalter Zusammenhänge zwischen Blutdruck und Gewicht, bzw. Bauchumfang bestehen. Diese Parameter scheinen zumindest in unserer Untersuchungsgruppe einen stärkeren Einfluss auf den Blutdruck auszuüben als die körperliche Aktivität, gemessen als Schrittzahl über eine Woche.

FV26

Einfluss des Body-Mass-Index auf den Blutdruck und die linksventrikuläre Muskelmasse bei Kindern im Grundschulalter

R. Zacharias¹, J. Schröter², R. Ketelhut¹

¹Sportmedizin, Institut für Sportwissenschaft, Humboldt-Universität, Berlin; ²Kardiologie, Diabetologie, Intensivmedizin, Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum, Berlin

Zielsetzung: Sowohl ein erhöhter Blutdruck als auch eine erhöhte linksventrikuläre Muskelmasse sind bei Erwachsenen als bedeutende Risikofaktoren für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bekannt. Übergewicht ist dabei ein wesentlicher Faktor sowohl für eine Blutdruckerhöhung als auch für Veränderungen der myokardialen Struktur und Funktion. Auch der Anteil übergewichtiger und adipöser Kinder in unserer Gesellschaft ist in den letzten Jahrzehnten rapide angestiegen. Daher sollte in einer Studie an Kindern im Grundschulalter der Einfluss des Körpergewichts auf den Blutdruck sowie die linksventrikuläre Struktur und Funktion untersucht werden. **Methodik:** Bei 170 Kindern (Alter 8.7±0.4 Jahre, 77 Mädchen) wurde der Body-Mass-Index (BMI) aus Körpergewicht und Körpergröße ermittelt. Der Blutdruck wurde sowohl in Ruhe als auch während und nach standardisierte Ergometrie auf dem Fahrradergometer (25 und 50 Watt, jeweils 2 Minuten) gemessen. Durch 2-D-gesteuerte M-Mode-Echokardiographie wurde die linksventrikuläre Muskelmasse nach der Formel von Devereux bestimmt und errechnet. Das Doppler-echokardiographisch über der Mitralklappe bestimmte E/A-Verhältnis diente zur Beurteilung der diastolischen Funktion. **Ergebnisse:** Sowohl der Blutdruck als auch die linksventrikuläre Muskelmasse waren bei den Jungen höher als bei den Mädchen. 11% der Kinder waren übergewichtig, 11% waren adipös. Der BMI zeigte unabhängig von anderen Risikofaktoren

signifikante Korrelationen sowohl mit dem Ruheblutdruck als auch dem Blutdruck während Ergometrie bei 50 Watt Belastung ($p \leq 0.01$). Unabhängig vom Blutdruck fand sich zugleich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI und der linksventrikulären Muskelmasse ($p \leq 0.01$). Hingegen wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI und dem E/A-Verhältnis gefunden. **Schlussfolgerung:** Trotz ihres jungen Alters zeigen bereits Kinder im Grundschulalter mit erhöhtem BMI ein präklinisches kardiovaskuläres Risiko im Sinne eines erhöhten Blutdrucks sowie einer Zunahme der linksventrikulären Muskelmasse. Dieser Zusammenhang verdeutlicht die Bedeutung und Notwendigkeit frühzeitiger Präventionsstrategien gegen Übergewicht und Bluthochdruck bereits im Kindesalter.

FV27

Wall:Lumen Ratio retinaler Arteriolen korreliert mit der Albuminausscheidung im Urin in einer Kohorte von übergewichtigen und adipösen Patienten

M. Ritt¹, J. Harazny¹, Chr. Ott¹, M. P. Schneider¹, M. P. Schlaich², G. Michelson³, R. E. Schmieder¹

¹Universität Erlangen-Nürnberg, Department für Nephrologie und Hypertensiologie, Erlangen; ²Baker Heart Research Institute, Neurovascular Hypertension and Kidney Disease Laboratory, Melbourne, Australien; ³Universität Erlangen-Nürnberg, Augenklinik, Erlangen

Hintergrund: Eine erhöhte Wall:Lumen Ratio (WLR) retinaler Arteriolen ist ein *in vivo* Parameter für das Remodeling arterieller mikrovaskulärer Gefäße. Wir untersuchten ob renale Parameter, welche ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko implizieren, mit einer erhöhten WLR assoziiert sind. **Methoden:** 39 unbehandelte Männer im Alter zwischen 18 bis 65 Jahren, einem BMI ≥ 25 kg/m² wurden in die Studie eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren Diabetes mellitus, sekundäre arterielle Hypertonie, Grad 3 arterielle Hypertonie sowie eine chronische Nierenerkrankung. Die Nierenfunktion wurde mittels Kreatinin-Clearance anhand der Formel nach Cockcroft and Gault bestimmt. Die Albuminausscheidung im Urin wurde als Albumin:Kreatinin Ratio (UACR) gemessen. **Resultate:** Die Studienteilnehmer waren 38.6 \pm 5.3 Jahre alt, deutlich adipös mit einem BMI von 32.8 \pm 3.7 kg/m² und einem Taillenumfang von 112 \pm 9.6 cm. Der systolische Blutdruck (BD) war 138 \pm 10 mmHg, diastolische BD 82.2 \pm 8.5 mmHg, HbA1c 5.5 \pm 0.3 %, Triglyceride 196 \pm 95 mg/dl, Gesamtcholesterin 218 \pm 48 mg/dl, HDL-Cholesterin 48.3 \pm 12 mg/dl, LDL-Cholesterin 146 \pm 31 mg/dl, geschätzte Kreatinine-Clearance 124 \pm 22 ml/min/1.73m², UACR 7.01 (3.2-8.7) mg/g Kreatinine und WLR retinaler Arteriolen 0.33 \pm 0.12. Die WLR retinaler Arteriolen korreliert mit UACR ($r=0.352$, $p=0.032$), auch nach Adjustierung für Alter und mittlerer arterieller blutdruck (MAD) (partial $r=0.535$, $p=0.001$). Die geschätzte Kreatinin-Clearance zeigte einen Trend zur Korrelation mit der WLR retinaler Arteriolen ($r=-0.285$, $p=0.083$), aber nach Adjustierung für Alter und MAD zeigte sich weder eine Korrelation noch ein Trend zur Korrelation zwischen WLR retinaler Arteriolen und der geschätzten Kreatinin-Clearance. **Schlussfolgerung:** Das Remodeling retinaler Arteriolen korreliert mit einer erhöhten Albuminausscheidung im Urin in einer Kohorte von übergewichtigen und adipösen Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Korrelation der WLR retinaler Arteriolen mit der UACR weist auf parallele mikrovaskuläre Veränderungen im retinalen und renalen Gefäßbett hin. [Diese Studie wurde von der DFG, der Deutschen Hochdruckliga und dem ELAN-Fond der Universität of Erlangen-Nürnberg finanziell unterstützt.]

FV28

Kardiovaskuläre Alterungsprozesse: Adipositas ist der bedeutendste Risikofaktor für eine linksatriale Dilatation – Ergebnisse aus dem MONICA-Augsburg / KORA-Projekt

J. Stritzke¹, M. Markus¹, W. Lieb¹, A. Luchner², A. Döring³, U. Keil⁴, H.-W. Hense⁴, H. Schunkert¹

¹Medizinische Klinik II, Universität zu Lübeck, Lübeck; ²Medizinische Klinik II, Universität zu Regensburg, Regensburg; ³Institut für Epidemiologie, Helmholtz Zentrum München – German Research Center for Environmental Health (GmbH), Neuherberg; ⁴Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Universität zu Münster, Münster

Hintergrund: Die linksatriale (LA) Dilatation ist ein unabhängiger Risikofaktor für Vorhofflimmern, Schlaganfall und Tot. Dennoch liegen bisher nur wenige populationsbasierte Daten über die Determinanten der LA Größe vor. Aus diesem Grunde sollen im Rahmen dieser prospektiven Studie die Assoziationen zwischen Adipositas, arterieller Hypertonie und den Änderungen des LA Volumens im Verlauf von 10 Jahren untersucht werden. **Methoden:** Es wurden Daten aus dem 3. Survey des WHO-MONICA-Augsburg / KORA Projektes analysiert. Hierbei handelt es sich um eine repräsentative Stichprobe der Einwohner Augsburgs ($n=1212$; Alter: 25 bis 74 Jahre). Sowohl zum Zeitpunkt der Basiserhebung (1994/95) als auch 10 Jahre später wurden hoch standardisierte, echokardiographische Untersuchungen durchgeführt. Das LA Volumen wurde nach der Simpson-Methode im 4-Kammerblick bestimmt. Es wurde auf die Körpergröße indexiert (iLA). Eine LA Dilatation wurde definiert als iLA ≥ 35.7 ml/m (Männer) bzw. ≥ 33.7 ml/m (Frauen). **Ergebnisse:** Zum Zeitpunkt der Basiserhebung lag die Prävalenz der LA Dilatation bei 9,8%. Sowohl die Adipositas (OR 2,4, $p<0.001$) als auch die arteriellen Hypertonie (OR 2,2, $p<0.001$) waren signifikante und unabhängige Prädiktoren für eine LA Dilatation. Die adjustierten Mittelwerte für das indexierte LA Volumen (iLA) waren in der Gruppe der normalgewichtigen Hypertoniker (25,4ml/m) signifikant niedriger als in der Gruppe der adipösen Normotoniker (27,3ml/m; $p=0.016$). Der höchste iLA fand sich in der Gruppe der adipösen Hypertoniker (30,0ml/m; $p<0.001$ vs. alle anderen Gruppen). Im Verlauf von 10 Jahren wies diese Gruppe darüber hinaus sowohl die stärkste Zunahme des iLA (+6,0ml/m) als auch die höchste Inzidenz einer LA Dilatation (31,6%) auf. **Schlussfolgerungen:** In der Bevölkerung erscheint Adipositas der bedeutendste Risikofaktor für die Entwicklung einer LA Dilatation darzustellen. In Anbetracht des weltweiten Anstieges der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas sollten Präventionsprogramme insbesondere Jugendliche und junge Erwachsene adressieren, um bei ihnen einen vorzeitigen Beginn des kardiovaskulären Remodelings zu verhindern.

Samstag, 21.11.2009

Grundlagen 4:
Renale Mechanismen

FV29

Salzzufuhr während der Schwangerschaft und Regulation des Renin-Angiotensin Systems in der Niere der Abkömmlinge

N. Koleganova¹, G. Piecha², E. Ritz²

¹Institut für Pathologie, Universität Heidelberg, Heidelberg; ²Nierenzentrum, Heidelberg

Ein ungünstiges intrauterines Milieu stört die Nierenentwicklung der Feten, vermindert die Anzahl der Glomerula, führt zu erhöhter Albuminausscheidung und verursacht arterielle Hypertonie. Eine Blockade des Renin-Angiotensin Systems während der intrauterinen Entwicklung senkt ebenfalls die Anzahl der Glomerula ab. Ziel dieser Studie war zu klären, ob der schädigende Effekt der hohen Salzzufuhr während der Schwangerschaft mit gestörter Entwicklung des Renin-Angiotensin Systems einhergeht.

Sprague-Dawley Ratten erhielten während der Schwangerschaft und der Laktationsperiode eine Diät mit normalem (0.15%), mittlerem (1.3%), oder hohem (8.0%) Salzgehalt. Die Abkömmlinge wurden in der 4 Lebenswoche abgestillt und erhielten anschließend eine Diät mit normalem Salzgehalt. Die Anzahl der Glomerula und Blutdruck wurden in der 12 Lebenswoche gemessen. Die Expression der Komponente des Renin-Angiotensin Systems wurde in den Nieren der Abkömmlinge (mittels Western blotting) unmittelbar und 1 Woche nach der Geburt (Ende der Nephrogenese) gemessen. Die endgültige Anzahl der Glomerula bei den Abkömmlingen der mit Hochsalzdiät behandelten Muttertiere (n=26545±6745) war signifikant niedriger im Vergleich mit den anderen Gruppen (n=35525±7960). Zum Zeitpunkt der Geburt war die Expression von Renin (69±32% vs. 100±18%), ACE (64±29% vs. 100±55%) und Angiotensin II Typ 1 Rezeptor (75±39% vs. 100±35) signifikant niedriger bei den Abkömmlingen der mit Hochsalz-Diät behandelten Muttertiere im Vergleich mit den anderen Gruppen. Dagegen war die Expression von Renin (134±34% vs. 100±25%), ACE (134±33% vs. 100±37%) und Angiotensin II Typ 1 Rezeptor (131±64% vs. 100±46%) im Alter von 1 Woche bereits signifikant höher bei den Abkömmlingen der mit hohem Salzgehalt behandelten Muttertiere im Vergleich mit den anderen Gruppen. Die Ergebnisse belegen dass hohe mütterliche Salzzufuhr während der Schwangerschaft das Renin-Angiotensin System supprimiert und parallel hierzu die Entwicklung der Glomerula stört was zur Verminderung der endgültigen Anzahl der Nephrone führt.

FV30

Defizienz der Myeloperoxidase aggraviert hypertensive Nierenschäden

Chr. Krebs¹, R. Schmidt-Haupt¹, J. Baucke¹, E. Schwedhelm², C. Meyer-Schwesinger¹, R. A. K. Stahl¹, S. Baldus³, U. Wenzel¹
¹Nephrologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ²Experimentelle Pharmakologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ³Kardiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Zielsetzung: Diese Studie wurde konzipiert, um die Rolle der MPO bei hypertensiver Nephropathie zu untersuchen.

Methoden: Hypertensive Nierenschäden wurde mit dem DOCA + Angiotensin II Modell (Kidney Int 73:643-50, 2008) bei Wildtyp und MPO-Knock-out C57Bl/6 Mäusen induziert. Dazu wurden die Mäuse nach Uninephrektomie mit DOCA Salz und Angiotensin II Infusion behandelt. Zudem wurden renale Pathologien bei Wildtyp und MPO-Knock-out Mäusen im Modell der unilaterale Ureterobstruktion untersucht. **Ergebnisse:** Im Vergleich zu Wildtyp Mäusen hatten MPO-Knock-out Mäuse im DOCA + Ang II Modell signifikant mehr Albuminurie und glomeruläre Schäden (siehe Tabelle). Zudem war bei MPO-Knock-out Mäusen mehr Inflammation mit vermehrter Expression von MCP-1 und vermehrter Infiltration von Monozyten und Makrophagen nachweisbar.

Interessanterweise war in hypertensiven MPO-Knock-out Mäusen die iNOS höher exprimiert als bei Wildtyp Mäusen. Dies führte zu vermehrter NO Bildung und erniedrigtem Serum-Kreatinin in den MPO-Knock-out Mäusen. Die Unterschiede zwischen den Wildtyp und Knock-out Mäusen waren auf die Niere begrenzt, es waren keine Unterschiede bezogen auf hypertensive kardiale Schäden nachweisbar.

Im Modell der unilateralen Ureterobstruktion waren nach 3 und 7 Tagen keine Unterschiede bei renalen Pathologien vorhanden.

Tab. 1

	Tierzahl	Albumin/ Kreatinin	Glomerulo- sklerose	MCP-1 (rel. Exp.)
Kontrolle Wildtyp	10	0,06±0,01	0,01±0,03	1,1±0,2
Kontrolle MPO Knock-out	10	0,12±0,01	0,01±0,02	2,4±0,8
DOCA + Ang II Wildtyp	26	60,09±10,3	0,4±0,06	7,0±1,8
DOCA + Ang II MPO Knock-out	22	285,23±38,4*	0,8±0,09*	40,1±9,4*

*P<0,01 vs. DOCA + Ang II Wildtyp

Schlussfolgerungen: Defizienz der MPO aggraviert spezifisch renale Schäden bei hypertensiver Nephropathie. Dieser Effekt wird über eine Hochregulation der iNOS und konsekutiver NO-vermittelter Hyperfiltration vermittelt.

FV31

Endothelin-1 stimuliert die Nierenbeckenperistaltik bei Ratten

M. Packebusch¹, A. Steinbach¹, R. Rettig¹, O. Grisk¹
¹Institut für Physiologie, Universität Greifswald, Greifswald-Karlsburg

Zielsetzung: Die Nierenbeckenperistaltik dient dem Harntransport und bewirkt hydrostatische Druckschwankungen innerhalb des Nierengewebes, welche die medulläre Flüssigkeitsreabsorption beeinflussen. Die proximalen Verzweigungen des Nierenbeckens bestimmen Frequenz und Intensität die Peristaltik und kommen mit hohen renomedullären Endothelin-1-Konzentrationen in Kontakt. Es wurde untersucht, ob Endothelin-1 (ET-1) die Nierenbeckenperistaltik von Ratten beeinflusst, welche Rezeptortypen die ET-1-Effekte vermitteln, welche Bedeutung Cyclooxygenase (COX)- und RhoA-Rho-Kinase (ROCK)-abhängige Mechanismen für die ET-1-abhängigen Veränderungen der Nierenbeckenperistaltik haben und ob die Kochsalzaufnahme die Empfindlichkeit der Nierenbeckenperistaltik gegenüber ET-1 modifiziert. **Methoden:** Nierenbecken von Sprague-Dawley (SD)-, F344- und spontan hypertensiven Ratten (SHR) wurden isoliert und myographisch untersucht. Pharmakologische Effekte wurden auf die basale, spontane peristaltische Aktivität normiert. ET_A- und ET_B-Rezeptoren sowie die COX-1, COX-2 und ROCK wurden spezifisch gehemmt. Die ROCK-Aktivierung wurde mittels Western-Blot untersucht. Zur Untersuchung des Einflusses der oralen NaCl-Aufnahme auf die ET-1-Sensitivität der Nierenbeckenperistaltik erhielten SD (n = 7 pro Gruppe) für zwei Wochen lang NaCl-defizientes oder 1,8 % NaCl enthaltendes Futter. **Ergebnisse:** ET-1 stimulierte konzentrationsabhängig die Nierenbeckenperistaltik. Nierenbecken normotensiver SD und F344 zeigten eine maximale Peristaltikzunahme um 300% der basalen Aktivität; SHR zeigten eine maximale Zunahme um 550% der basalen Aktivität (p < 0.001 vs. SD und F344). ET_A-Rezeptorblockade hemmte die ET-1-Wirkungen vollständig ohne Veränderungen der basalen peristaltischen Aktivität. ET_B-Rezeptorblockade hemmte die ET-1-Effekte auf die Peristaltik geringfügig. Die Hemmung der COX-1, nicht jedoch der COX-2, führte zu einer starken Verminderung der ET-1-aktivierbaren Nierenbeckenperistaltik. ROCK-Hemmung reduzierte die spontane Nierenbeckenperistaltik um 80%. Unter ROCK-Hemmung war eine konzentrationsabhängige Stimulation der Nierenbeckenperistaltik durch ET-1 möglich, jedoch betrug die peristaltischen Aktivitäten etwa 20% der Aktivität von Nierenbecken, die ohne ROCK-Hemmung mit ET-1 stimuliert wurden. ET-1 löste bei Nierenbecken keine ROCK-Aktivierung aus. Modifikation der Kochsalzaufnahme hatte keinen Effekt auf die in vitro Empfindlichkeit der Nierenbeckenperistaltik gegenüber ET-1. **Schlussfolgerungen:** ET-1 stimuliert ETA-rezeptorabhängig die Nierenbeckenperistaltik. COX-1-abhängige Prozesse vermitteln die ET-1-Wirkung auf die Nierenbeckenperistaltik. Die basale, nicht jedoch die ET-1-stimulierbare Nierenbeckenperistaltik hängt von der ROCK-Aktivität innerhalb des Nierenbeckens ab. ET-1 könnte ein parakriner Regulator der Nierenbeckenperistaltik sein.

FV32

Hypoxie und CXCR4 bei hypertensiver NephropathieM. Neusser¹, M. Lindenmeyer², A. Moll², S. Seeger¹, I. Edenhofer¹, K. Sen², D. Stieh², M. Kretzler³, H. Gröne⁴, D. Schlöndorff⁵, C. Cohen²¹Nephrologie und Innere Medizin, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz; ²Institut für Physiologie, Universität Zürich, Zürich, Schweiz; ³Department of Internal Medicine-Nephrology, Ann Arbor, MI, USA; ⁴DKFZ, Heidelberg; ⁵Mount Sinai Medical Center, New York, N.Y., USA

Zielsetzung: Es ist gut belegt, dass Hypoxie zur tubulo-interstiellen Fibrose der Niere beiträgt. Die Rolle von Hypoxie bei glomerulärer Schädigung ist hingegen unklar. Bei der Nephrosklerose (NSC), auch hypertensive Nephropathie genannt, wird seit längerem über glomeruläre Hypoxie als pathogenetischer Faktor spekuliert. Wir untersuchten daher die Expression hypoxie-abhängiger Gene in Glomeruli von humanen Nierenbiopsien mit NSC. **Methoden:** Es wurden genomweite Expressionsdaten (Affymetrix HG-U133A) an mikrodisszierten Glomeruli von 14 Patienten mit NSC und 4 Kontrollen generiert. Bestätigungsversuche mittels RT-PCR wurden an Biopsien von weiteren Patienten durchgeführt (NSC, n = 13, andere Glomerulopathien, n = 45, Kontrollbiopsien, n = 6). Die Befunde wurden mittels Immunhistochemie und *in vitro*-Experimenten überprüft. **Ergebnisse:** Die Mehrzahl (61%) von Genen, welche bekanntermaßen von hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktoren (HIF) reguliert werden, waren in Glomeruli mit NSC transkriptionell verändert. Zu diesen Genen gehörten unter anderem Lysyloxidase-like 2 (LOXL2), Fibronectin (FN1) und der Chemokinrezeptor CXCR4. Die deutliche glomeruläre Induktion dieser Gene in NSC Patienten konnte mittels RT-PCR an weiteren Biopsien mit NSC bestätigt werden (fold-change: FN1: 5.5±3.7, p<0.01, LOXL2: 2.6±1.7, p<0.01, CXCR4: 2.0±1.1, p<0.05, vs. Kontrollen). Sie fand sich hingegen nicht bei anderen Glomerulopathien. CXCR4 ließ sich bei NSC immunhistochemisch in Podozyten, den glomerulären Epithelzellen, nachweisen. Kontrollen zeigten diese prominente podozytäre CXCR4-Positivität nicht. Ebenso fand sich bei NSC ein nukleäres Färbemuster von HIF1alpha, welches bei Kontrollen nicht zu sehen war. Diese Befunde weisen auf eine transkriptionelle Aktivierung von HIF bei NSC hin. Der CXCR4-Ligand CXCL12/SDF-1 fand sich in Podozyten konstitutiv exprimiert. *In vitro* bewirkte Hypoxie an kultivierten Podozyten eine Stabilisierung von HIF1alpha und HIF2alpha sowie eine Induktion von CXCR4 mRNA. In einem Wundheilungsversuch an Podozyten führte ein blockierender CXCR4-Antikörper zu einer Reduktion des Wundschlusses um 43% (p<0.01). Dies weist auf CXCR4 als Mittler bei podozytären Migrationsprozessen hin. **Schlussfolgerung:** Unsere Daten legen nahe, dass Hypoxie für die glomeruläre Schädigung bei der hypertensiven Nephropathie eine zentrale Rolle spielt. Das CXCR4/CXCL12 System könnte hierbei zur Pathogenese der humanen NSC beitragen.

Poster

Samstag, 21.11.2009

Experimentelle Hypertonieforschung 1:
Gefäßstruktur und Funktion

PS1

Up₄A verstärkt die *in vitro* Kalzifizierung von glatten GefäßmuskelnzellenM. Schuchardt¹, N. Prüfer¹, J. Prüfer¹, A. Wiedon¹, T. Huang¹, W. Zidek¹, M. van der Giet¹, M. Tölle¹¹CC10 – Nephrologie, Charité – Campus Benjamin Franklin, Berlin

Objective: Vascular calcification is a major complication in advanced chronic kidney disease (CKD) and dialysis patients. Vascular calcification has long been considered to be a passive process; however recent evidence indicates actively inducing changes in vascular smooth muscle cell behavior toward an osteoblast-like phenotype, whereas the clear pathomechanism is not clear. The aim of this study was to explore the influence of Up₄A, which accumulates in serum from dialysis patients, on the induction of vascular calcification by using an *in vitro* calcification model with rat smooth muscle cells. **Methods:** *In vitro* calcification at rat vascular smooth muscle cells (VSMC) were induced with calcification medium in the presence and absence of Up₄A. Calcium deposition was monitored by Alizarin staining and quantified by O-cresolphthalein complexone method. Alkaline phosphatase (ALP) activity was measured using a commercial available assay kit. α -actin was stained immunofluorescently. **Results:** Up₄A [10 μ mol/l] led to a significantly increased calcium deposition monitored by Alizarin staining and quantified by O-cresolphthalein complexone method (control: 7.7 \pm 1.2 mg/dl; calcification medium: 32.1 \pm 6.2 mg/dl vs. calcification medium containing Up₄A: 63.6 \pm 13.2 mg/dl; p<0.05, n=11). The specific marker for smooth muscle cells, α -actin, decreases during calcification and is significantly down-regulated in the Up₄A stimulated cells compared with calcification medium, indicating the phenotype switch of the cells. Furthermore, ALP activity increases time-dependently in cells stimulated with calcification medium and is significantly higher in the presence of Up₄A (after 14 days [IU/g] – control: 3.3 \pm 0.7; calcification medium: 10.8 \pm 1.2 vs. calcification medium containing Up₄A: 19.5 \pm 2.8; p<0.005; n=11). **Conclusions:** Our results could show that Up₄A might be a potent inducer of arterial calcification by transformation of smooth muscle cells in osteoblast-like cells. Up₄A lead to elevated calcium deposition, decreased specific smooth muscle cell marker like α -actin and marker for osteoblast-like cells, e.g. ALP activity increase compared with calcifying medium. Therefore, Up₄A, which is up-regulated in dialysis patients, could be having potential implication in arteriosclerosis under dialysis condition.

PS2

S1P₁-Rezeptor medierte Proliferation und Migration von glatten GefäßmuskelnzellenA. Wiedon¹, M. Schuchardt¹, T. Huang¹, W. Zidek¹, M. van der Giet¹, M. Tölle¹¹CC10 – Nephrologie, Charité – Campus Benjamin Franklin, Berlin

Objective: Pharmacological studies with the immunosuppressant FTY720 showed inhibition of lymphocyte recirculation on the one hand and the incidence of bradycardia on the other. This side-effect is due to the unspecific receptor binding of FTY720 to the sphingosine receptors S1P_{1,3-5} whereas agonism of S1P₁ alone is sufficient for immune suppression. Therefore new agonists were developed, namely SEW2871 and AUY954, which selectively stimulate the S1P₁. Beside their lymphopenic properties, there is only slight information about the two agonists. Therefore, we studied the effects on proliferation and mi-

gration of vascular smooth muscle cells. **Design and Method:** Migration assays were performed using a disposable 96-well chemotaxis chamber with 8 μm pores and collagen coating. Proliferation was determined by bromodeoxyuridine (BrdU) incorporation. **Results:** FTY720 as unspecific S1P receptor activator showed a 3-fold increase in VSMC migration (max. 297 ± 32 [10 nmol/l]; $\text{EC}_{50} = 1.1 \text{ nmol/l} \pm 0.1$; $n=7$). Investigation of the two specific S1P₁ agonists displayed different results: while SEW2871 showed only a slight activation of VSMC migration (max. $152 \pm 13\%$ [100 nmol/l]; $\text{EC}_{50} = 0.9 \text{ nmol/l} \pm 0.1$; $n=11$), AUY954 induced a 5-fold increase in the migratory response compared to unstimulated control (max. $489 \pm 37\%$ [100 nmol/l]; $\text{EC}_{50} = 2.8 \text{ nmol/l} \pm 0.2$; $n=11$). Studies of the sphingolipids for their effect on proliferation showed a 2-fold stimulation for FTY720 (max. $198 \pm 21\%$ [1 $\mu\text{mol/l}$]; $\text{EC}_{50} = 101 \text{ nmol/l} \pm 16$; $n=7$). The proliferative response of VSMC to SEW2871 was only significant at a concentration of 1 $\mu\text{mol/l}$ (max. $192 \pm 16\%$ [1 $\mu\text{mol/l}$]; $\text{EC}_{50} = 172 \text{ nmol/l} \pm 18$; $n=11$). In contrast, AUY954 has a significant more potent efficacy (ca. 175fold more potent) compared to SEW2871 (max. 190% [100 nmol/l]; $\text{EC}_{50} = 0.98 \text{ nmol/l}$; $n=11$). A co-stimulation of mitogenesis with PDGF-BB confirmed these results. **Conclusions:** The S1P₁ agonists SEW2871 and AUY954 show promising results in inhibition of lymphocyte recirculation. Here, we showed that AUY954 is a very potent sphingolipid inducing migration and proliferation of vascular smooth muscle cells in low nanomolar concentrations. The much higher potency of AUY954 compared to SEW2871 suggests a different kind of receptor interaction (internalization, recycling), which needs to be further investigated.

PS3

Adenosinetriphosphat: Stärkster purinerges endotheliales Vasokonstriktor

T. Huang¹, L. Klöckl¹, A. Wiedon¹, M. Schuchardt¹, J. Jemielity², W. Zidek¹, M. van der Giet¹, M. Tölle¹
¹CC10 – Nephrologie, Charité – Campus Benjamin Franklin, Berlin; ²Experimentelle Physik, Universität Warschau, Warschau

Objective: A function of the endothelium is the production of endothelium-derived vasorelaxing (EDRF) and vasoconstricting factors (EDCF). It has been shown that mono- and dinucleoside polyphosphates have great vasoconstrictive activities. Formerly, we could show that adenosine tetraphosphate (AP4) is the strongest nucleotidic EDCF with a short life time due to fast degradation. Here, we characterized AP4 and its analogues, stabilized by methylation at different sites. **Methods:** The isolated perfused rat kidney model was used to investigate the vasoactive properties. Arterial tension studies were performed using the renal artery in a wire myograph. The effect of AP4 and its analogues on the blood pressure was tested in vivo by arterial bolus application in a Wistar-Kyoto rat. **Results:** The application of AP4 induced a potent increase of the perfusion pressure in the isolated perfused rat kidney model (EC_{50} [log mol] = -10.3 ± 0.1 ; $\Delta P_{\text{max}} = 114.9 \pm 3.8 \text{ mmHg}$; $n=8$). Stable analoga also induced strong vasoactive effects depending on the different location of methylation with decreasing potency from a,b-meATP to g,d-meAP4 (a,b-meATP: $[\text{EC}_{50}] = -10.4 \pm 0.1$, $\Delta P_{\text{max}} = 114.1 \pm 6.8 \text{ mmHg}$; b,g-meAP4: $[\text{EC}_{50}] = -10.2 \pm 0.1$, $\Delta P_{\text{max}} = 112.4 \pm 5.4 \text{ mmHg}$; g,d-meAP4: $[\text{EC}_{50}] = 9.8 \pm 0.1$, $\Delta P_{\text{max}} = 116.0 \pm 7.3 \text{ mmHg}$; $n=8$). AP4 and its analoga a,b-meATP also exerts strong dose-dependent effects on the isolated A. renalis in the wire myograph (EC_{50} [-log mol/l]: AP4 = 7.4 ± 0.1 and a,b-meATP = 7.1 ± 0.1 ; $p < 0.05$, $n=5$). The bolus application of AP4 in rat induced a strong but very short increase of the blood pressure, whereas the stable analogues induced a strong but a more prolonged vasoactive response. **Conclusions:** The mononucleotide AP4 is known to be the most potent nucleotidic EDCF, which exerts the vasoconstriction predominantly through activation of the P2X1 receptor. In this study, the vasoactive properties of the stable

analogues of AP4, modified by methylation at different sites, were studied in the isolated perfused rat kidney and isolated A. renalis. It could be shown, that these components show vasoactive properties comparable to AP4 depending on the site of methylation with a significantly longer duration due to lesser degradation. These components could be successfully used for further studies.

PS4

Rolle von p38 bei erhöhter vaskulärer Reaktivität in Apolipoprotein E (ApoE) defizienten Mäusen

S. A. Potthoff¹, T. Clasen¹, E. Königshausen¹, L. Chr. Rump¹, J. Stegbauer¹

¹Klinik für Nephrologie – Uniklinikum Düsseldorf – Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Düsseldorf

Die erhöhte vaskuläre Reaktivität auf Angiotensin (Ang) II in arteriosklerotischen Gefäßen könnte durch Beeinflussung des Blutflusses in Widerstandsgefäßen zur Entwicklung arterieller Hypertonie entscheidend beitragen. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass MAP-Kinasen (mitogen activated protein kinases, MAPK) nicht nur in inflammatorischen Prozessen sondern auch bei der Regulation der vaskulären Reaktivität eine Rolle spielen. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Rolle der MAP-Kinasen p38 sowie ERK1/2 in der AngII induzierten Vasokonstriktion bei ApoE defizienten Mäusen (apoE -/-), einem Arteriosklerosemodell, zu untersuchen. Darüber hinaus wurde der Einfluss einer dauerhaften Behandlung mit Ang(1-7), einem endogenen AngII-Gegenspieler, welcher den Mas-Rezeptor aktiviert, evaluiert.

6 Wochen alte apoE -/- und Wildtyp (WT) Mäuse erhielten für 12 Wochen eine lipidreiche Ernährung („Western Diet“). Nach 6 Wochen „Western Diet“ wurde den Tieren eine osmotischer Minipumpe zur Behandlung mit Ang(1-7) (82 $\mu\text{g/kgKG/h}$) bzw. physiologischer Kochsalzlösung implantiert. Die vaskuläre Reaktivität wurde im Modell der isolierten perfundierten Mausnieren untersucht.

Die AngII induzierte Druckantwort war in der apoE -/- im Vergleich zur WT-Gruppe deutlich erhöht. Dauerhafte Ang(1-7) Behandlung in der apoE -/- Gruppe konnte die AngII induzierte Druckantwort dem WT-Niveau angleichen. Eine Vorbehandlung der perfundierten Niere mittels SB 98059 (5 $\mu\text{mol/l}$), einem ERK 1/2 Inhibitor, hatte keinen Effekt auf die AngII vermittelte renale Druckantwort. Hingegen zeigte eine p38-Inhibition mittels PD 203580 (5 $\mu\text{mol/l}$) in der apoE -/- im Gegensatz zur WT-Gruppe eine Verminderung der Druckantwort.

Konkordant zu diesen Ergebnissen zeigte sich in apoE -/- im Vergleich zu WT-Mäusen in der Proteinanalyse von homogenisierten Nierenkortexlysaten eine fast zweifach erhöhte phospho-p38 Expression (Marker der p38 Aktivität). Die Ang(1-7) Behandlung in der apoE -/- Gruppe senkte die renale phospho-p38 Expression auf WT-Niveau.

Diese Daten unterstreichen die Bedeutung von p38 auf die AngII induzierte vaskuläre Reaktivität in dem arteriosklerotischen Mausmodell. Zudem scheint Ang(1-7) diesem Effekt durch Modulation der p38-Aktivität entgegenzuwirken.

Weitere in vivo und in vitro Studien sind nötig, um den zu Grunde liegenden Mechanismus und einen möglichen therapeutischen Ansatz zu klären.

PS5

Diadenosine pentaphosphate and diadenosine hexaphosphate released by proximal tubule cells provoke vascular smooth muscle cell proliferation

V. Jankowski¹, J. Jankowski¹, W. Zidek¹, M. van der Giet¹

¹Med Klinik IV, Charite, Berlin

Although it is well known that the purinergic receptor system plays an important role in the regulation of tubular functions, it is less known whether other purinoceptor agonists than ATP are released by renal tissue. Therefore, in the present study we exa-

mined whether renal tissue is the source of a specific group of endogenous purinergic agonists, the diadenosine polyphosphates. Because of close vicinity of tubules and peritubular vessels, making a paracrine function of mediators secreted by renal tubules not unlikely, and because of the high-energy consumption by renal tubular cells, why a feedback regulation of vascular supply by renal tubules is necessary, the effect of the identified diadenosine polyphosphates on vascular smooth muscle cell (VSMC) proliferation was analysed subsequently.

Renal tissue was homogenated and fractionated by different chromatographic methods. In fractions purified to homogeneity, diadenosine pentaphosphate (Ap₅A) as well as diadenosine hexaphosphate (Ap₆A) were identified by matrix-assisted-laser-desorption/ionisation mass spectrometry (MALDI-MS), retention time comparison and enzymatic cleavage analysis.

Next, we examined whether cultured renal proximal tubule cells secreted Ap₅A and Ap₆A. After stimulation, Ap₅A and Ap₆A amounts were increased about 14 and 208-fold respectively in the supernatants after stimulation with oleoyl-2-acetyl-sn-glycerol (OAG), suggesting that Ap₅A and Ap₆A may have a functional impact on structural elements of the kidneys.

Both Ap₅A and Ap₆A stimulated growth of VSMC in nanomolar concentrations ranging from 10⁻⁹ to 10⁻⁵ mol/l. The purinergic receptor antagonist suramin did not inhibit growth stimulatory effects of Ap₅A or Ap₆A significantly, indicating that suramin-insensitive receptors may be involved in the growth promoting effect. Besides their direct growth stimulatory action, both Ap₅A and Ap₆A markedly potentiated the growth stimulation by platelet-derived growth factor (PDGF).

In summary, renal tubular cells release the purinergic agonists Ap₅A and Ap₆A after stimulation, suggesting a functional role for these substances in the kidney. Moreover, the diadenosine polyphosphates induced VSMC proliferation may be one element of tubular vasoregulatory properties, providing a link between tubular function and energy supply.

PS6

Uridin-Adenosin-Tetraphosphat ist ein potenter Stimulator der Migration und Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen

A. Wiedon¹, J. Bastine¹, M. Schuchardt¹, T. Huang¹, L. Klöckl¹, W. Zidek¹, M. van der Giet¹, M. Tölle¹

¹CC10 – Nephrologie, Charité – Campus Benjamin Franklin, Berlin

Objective: The recently discovered dinucleotide uridine adenosine tetraphosphate (Up₄A) was isolated from the supernatant of human endothelial cells and shown to be the first naturally produced dinucleotide with both purine and pyrimidine parts performing vasoconstrictive regulation. Beside their vasoregulatory properties, the majority of nucleotides were also analyzed in terms of their migratory and proliferative influence on various cell types. In this respect, nothing is known so far for Up₄A. Because both migration and proliferation are critical events in atherosclerosis, we characterized these effects for Up₄A on vascular smooth muscle cells. **Design and Method:** Migration assays were performed using a disposable 96-well chemotaxis chamber with 8 µm pores and collagen coating. The lower wells were filled with test substances and covered with the filter. On the upper filter site quiescent rat vascular smooth muscle cells (VSMC) were placed and incubated at 37°C. Proliferation was determined by bromodeoxyuridine (BrdU) incorporation. VSMC were plated in 96-well plates and stimulated for 24 hours; BrdU was added for the last 4 hours. **Results:** Compared to the unstimulated control, Up₄A showed a 5-fold increase in the migratory response of VSMC (max. 476 ± 45.5% [10 µmol/l]; EC₅₀ = 1.4 µmol/l ± 0.1; n=11). This migration could be significantly reduced by co-incubating a blocking antibody against osteopontin (75.8 ± 12.4% inhibition; p<0.05; n=7), while a control antibody showed no effect. Out of three different purinorecep-

tor blockers (suramin, PPADS, MRS2179; [10 µmol/l] each) only suramin significantly inhibited the Up₄A stimulated migration of VSMC (58.1 ± 4.3% inhibition; p<0.05; n=7). Up₄A also exhibited a strong proliferative response in VSMC (max. 558 ± 43.2% [10 µmol/l]; EC₅₀ = 4.9 µmol/l ± 0.1; p<0.05; n=10). A co-stimulation of mitogenesis with PDGF-BB confirmed these results. **Conclusions:** Our results show that beside the vasoconstrictive properties, the novel dinucleotide Up₄A acts as strong promoter of migration and proliferation in VSMC. Incubation with a blocking antibody against osteopontin revealed that this migration is osteopontin dependent. Significant inhibition of migration with purinoreceptor blockers was only achieved with suramin, suggesting a P2Y₂ mediated process.

PS7

Calcium-Magnesium-Ratio glatter und quergestreifter Muskulatur bei SHR.

K. Kisters¹, B. Gremmler², Chr. Funke¹, M. Hausberg³

¹Med. Klinik I, St. Anna Hospital, Herne; ²Kardiologie, Marienhospital, Bottrop; ³D, Med. Univ. Poliklinik, Münster

Erniedrigte intrazelluläre Magnesiumkonzentrationen spielen bekanntlich bei der Pathogenese einer essentiellen Hypertonie eine wichtige Rolle. In letzter Zeit haben neuere Untersuchungen auf die Bedeutung einer erhöhten intrazellulären Calcium-Magnesium-Ratio hingewiesen. Auch in der Sportmedizin analog zu Untersuchungen aus Österreich ist dieser Quotient von Bedeutung. In der hier vorliegenden Untersuchung wurde daher der Calcium-Magnesium-Quotient in glatten Gefäßmuskelzellen der abdominalen Aorta und in Herzmuskelzellen von Hypertonieherzen bei 9 Monate alten SHR(n=13) und WKY(n=13) mittels Elektronenmikrostrahlanalyse gemessen.

In glatten Gefäßmuskelzellen betrug die Ca-Mg-Ratio in SHR 3,56 +/- 0,39 versus 2,23 +/- 0,27 in WKY (MW +/- SD, p<0,01).

In Herzmuskelzellen wurde die Ca-Mg-Ratio mit 1,65 +/- 0,31 in SHR versus 1,59 +/- 0,24 in WKY gemessen.

Zusammengefaßt zeigen unsere Ergebnisse, dass eine erhöhte Ca-Mg-Ratio ein pathogenetischer Faktor bei der Entstehung einer essentiellen Hypertonie und bekanntlich auch bei der Arteriosklerosebildung ist.

Samstag, 21.11.2009

Genetik/Genetische Tiermodelle

PS8

NO-Inhibition und Transfer von Chromosom 6 von der MWF-Ratte induziert Blutdruckanstieg und Nierenschädigung bei spontan hypertensiven Ratten

S. Schütten¹, L. Schulte¹, R. Vetter¹, S. Chr. Steireifl¹,

B. Bublath¹, R. Kreutz¹, A. Schulz¹

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie CCM/CBF, Berlin

Zielsetzung: In der hypertensiven Munich Wistar Frömter (MWF)-Ratte konnten polygenetische Interaktionen zwischen 11 verschiedenen Quantitative Trait Loci (QTL) für Albuminurie (U_{Alb}) auf 10 verschiedenen Chromosomen identifiziert werden. Ein bedeutender QTL liegt auf Rattenchromosom 6 (RNO6). In dieser Studie untersuchten wir die Frage, ob der isolierte Transfer nur dieses MWF-RNO6-QTL bei Albuminurie-resistenten SHR-Ratten einen Albuminurie-Phänotyp induzieren kann. **Methoden:** Wir züchteten den konsomen Stamm SHR-6^{MWF} durch Transfer des MWF-RNO6 in den SHR-Hintergrund. Wir untersuchten die U_{Alb} unter normalen Bedingungen sowie nach NO-Inhibition mit N^G-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME). Hierzu wurde eine Gruppe männlicher MWF und SHR sowie konsomer SHR-6^{MWF} von der 6. bis zur 12. Woche mit normalem Trinkwasser scheinbehandelt, während eine andere Gruppe 20 mg/l

L-NAME im Trinkwasser erhielt. Die U_{Alb} wurde basal in der 6. Woche und abschließend in der 12. Woche und der systolische Blutdruck (SBD) in der 12. Woche bestimmt. **Ergebnisse:** Scheinbehandelte MWF-Tiere entwickelten einen signifikanten Anstieg der U_{Alb} zwischen der 6. und 12. Woche ($1,3 \pm 0,3$ vs. $18,2 \pm 3,1$ mg/24h, $p < 0,0001$), während Albuminurie-resistente SHR ($0,1 \pm 0,01$ vs. $0,4 \pm 0,01$ mg/24h) und konsome SHR-6^{MWF} ($0,1 \pm 0,001$ vs. $0,4 \pm 0,1$ mg/24h) keinen signifikanten Anstieg zeigten. Interessanterweise erfolgte unter L-NAME-Gabe bis zur 12. Woche weder bei MWF noch SHR eine signifikante Änderung der U_{Alb} im Vergleich zu den jeweils scheinbehandelten Tieren. Im Gegensatz dazu zeigte der konsome Stamm SHR-6^{MWF} unter L-NAME im Vergleich zur scheinbehandelten Gruppe einen signifikanten und deutlichen Anstieg der U_{Alb} zwischen der 6. und 12. Woche ($0,1 \pm 0,01$ vs. $13,9 \pm 3,2$ mg/24h, $p < 0,0001$). Die Tiere erreichten dabei aber nicht das Albuminurie-Niveau der MWF-Ratten ($30,7 \pm 4,3$ mg/24h, $p < 0,0001$).

Unter L-NAME-Gabe war der SBD in der 12. Woche bei MWF nicht signifikant unterschiedlich zur scheinbehandelten Gruppe ($162,2 \pm 2,6$ vs. $158,4 \pm 2,25$ mmHg), wohingegen der SBD nach L-NAME bei SHR ($212,3 \pm 6,4$ vs. $175,4 \pm 5,5$ mmHg, $p < 0,0001$) und bei SHR-6^{MWF} ($236,6 \pm 3,5$ vs. $190,8 \pm 2,0$ mmHg, $p < 0,0001$) im Vergleich zu scheinbehandelten Tieren signifikant erhöht war. Insgesamt war nach L-NAME der SBD bei konsomen Tieren höher als bei SHR ($p < 0,05$). **Schlussfolgerung:** Unsere Ergebnisse demonstrieren, dass der Transfer eines einzigen Albuminurie-QTL von MWF in den Albuminurie-resistenten SHR-Hintergrund unter normalen Bedingungen nicht in der Lage ist, eine Albuminurie zu induzieren. Während normale SHR-Ratten nach NO-Inhibition trotz eines signifikanten weiteren Blutdruckanstiegs keine Albuminurie entwickeln, zeigen SHR-6^{MWF} einen positiven Albuminuriephänotyp. Diese Befunde belegen, dass durch Transfer von RNO6 sowohl die Albuminurieentwicklung als auch die Blutdruckregulation nach NO-Inhibition verändert werden. Ob diese Effekte auf einen gemeinsamen genetischen Mechanismus beruhen, muss in zukünftigen Studien geklärt werden.

PS9

Tissue TRPC expression in hypertensive Munich-Wistar-Frömter rats

Y. Liu¹, F. Thilo¹, R. Kreutz², M.E. Tepel¹

¹Nephrologie, Charité, Berlin; ²Pharmakologie, Charité, Berlin

Transient receptor potential canonical (TRPC) channels are non-selective cation channels that have been associated with kidney diseases. The Munich Wistar Frömter (MWF) rat represents a model to study molecular changes of TRPC channel expression in kidney disease because MWF rats show an inherited nephron deficit and exhibit hypertension and albuminuria. In the present study we investigated whether alterations of TRPC channel expression may be observed in tissues from MWF rats compared to control Wistar rats. Compared to Wistar rats MWF rats showed significantly increased urinary albumin excretion, significantly increased systolic blood pressure and significantly higher left ventricle weight (each $p < 0,01$). Quantitative real time PCR revealed that TRPC3 transcripts were significantly higher in kidney cortex from MWF rats compared to Wistar rats ($0,0015 \pm 0,0002$ vs. $0,0006 \pm 0,0001$, mean \pm SEM, each $n = 10$, $p < 0,01$). Furthermore, TRPC6 transcripts were significantly lower in kidney cortex from MWF rats compared to Wistar rats ($0,0002 \pm 0,0000$ vs. $0,0005 \pm 0,0000$, each $n = 10$, $p < 0,001$). Immunoblotting showed that TRPC3 channel protein expression was also significantly higher in kidney cortex from MWF rats compared to Wistar rats ($0,30 \pm 0,01$ vs. $0,02 \pm 0,00$, each $n = 5$, $p < 0,01$). Furthermore, TRPC6 channel protein expression was significantly lower in kidney cortex from MWF rats compared to Wistar rats ($0,03 \pm 0,00$ vs. $0,07 \pm 0,01$, each $n = 5$, $p < 0,01$). We observed a significant correlation between the TRPC3 transcripts to TRPC6 transcripts ratio in kidney cortex and urinary albumin excretion (Spearman $r = 0,785$, $p < 0,001$). It is concluded that alte-

red TRPC expression pattern in kidney cortex is associated with kidney damage in MWF rats showing hypertension and albuminuria.

PS10

Juvenile Behandlung verstärkt antihypertensive und antihypertrophische Behandlungseffekte in adulten SHHF

M. Baumann¹, D. Sollinger¹, J. Lutz¹, U. Heemann¹

¹Nephrologie, TU München, München

Hintergrund: Juvenile Angiotensin II Typ 1 Rezeptor (AT1R) Blockade führt zu prolongierten antihypertensiven und kardioprotektiven Effekten. Eine reduzierte Angiotensin Sensitivität wurde in diesem Kontext diskutiert. Wir stellen die Hypothese auf, daß juvenile AT1R Blockade die Effekte der adulten AT1R Blockade im Modell der spontan hypertensiven Herzversagen Ratte (SHHF/Mcc-fa^{cP}) aggraviert. **Material und Methoden:** Die juvenile Behandlung (Woche 4-8) bestand aus AT1R Blockade (5mg/kg/Tag Candesartan) oder Vehikel. Candesartan vorbehandelte SHHF (5mg/kg/day Candesartan; Woche 4-8) erhielten in der adulten Phase (week 20-28) Candesartan in der Dosis von 5, 1.5mg/kg/Tag oder Vehikel. Vehikel vorbehandelte SHHF erhielten während der adulten Phase Candesartan (5mg/kg/Tag) oder Vehikel (alle Gruppen $n = 9$). Blutdrucktelemetrie und longitudinale Echokardiographie wurden in der adulten Phase durchgeführt. Enduntersuchungen schlossen kardiale und vaskuläre Morphometrie sowie Messungen des AT1R ein. **Resultate:** Kombinierte juvenile and adulte AT1R Blockade führte zu niedrigerem Mitteldruck (MAP) als in adult-behandelten SHHF (84 ± 5 mmHg versus 97 ± 5 mmHg; $P < 0,05$). Kardiale und vaskuläre Hypertrophie waren niedriger. Juvenile Behandlung in Kombination mit reduzierter adulter AT1R Blockade führte zu vergleichbaren antihypertensiven und antihypertrophischen Effekten wie in adult behandelten SHHF (MAP: 92 ± 3 versus 97 ± 5 mmHg). Dies war mit einer verringerten AT1R Expression und Densität in Herz und Aorta verbunden. **Schlussfolgerung:** Juvenile AT1R Blockade in SHHF verstärkt antihypertensive und generalisierte antihypertrophische Behandlungseffekte der adulten AT1R Blockade und erlaubt die Reduktion der AT1R Blockade während der adulten Phase ohne an protektiver Wirkung einzubüßen. Diese Effekte korrelieren mit einer reduzierten AT1R Expression und Densität, was uns vermuten läßt, daß die adulte AT1R Blockade nach juveniler Vorbehandlung die Angiotensin Sensitivität in SHHF reduziert.

Samstag, 21.11.2009

Experimentelle Hypertonieforschung 2:
Herz

PS11

CYP2J2 overexpression improves cardiac hypertrophy in male, but not in female mice

C. Westphal¹, C. Schmidt², A. Konkel², C. Schubert¹, R. Fischer³, R. Dechend⁴, F. C. Luft⁵, V. Regitz-Zagrosek¹, D. C. Zeldin⁶, W.-H. Schunck², D. N. Muller⁵

¹Center for Cardiovascular Research, Charité, Campus Mitte, Berlin; ²Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine, Berlin; ³Dept of Cardiology, Charité, Campus Virchow, Berlin; ⁴ECRC, Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine; HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Berlin; ⁵ECRC, Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine, Berlin; ⁶National Institute of Environmental Health Sciences, North Carolina, USA

Cytochrome P450 (CYP)-dependent eicosanoids such as epoxyeicosatrienoic acids (EETs) and 20-hydroxyeicosatetraenoic acid (20-HETE) contribute to the regulation of cardiac function. EETs mediate cardioprotective mechanisms whereas 20-HETE aggravates cardiac injury. Since estrogens increase EETs and androgens

raise 20-HETE, we hypothesized that these eicosanoids also contribute to sex differences in the development of cardiac hypertrophy. To address this question, we analyzed the response to transverse aortic constriction (TAC) in male and female transgenic mice (TGM) with cardiac-specific overexpression of the human EET-synthase CYP2J2 and corresponding wild type littermates (WT). Echocardiography was performed before and eight weeks after surgery. Under baseline conditions, ejection fraction (EF) was significantly higher in male and female TGM compared to respective WT. After induction of TAC, WT mice exhibited a high mortality reaching 54% in males and 36 % in females at 9 weeks. In contrast, TGM had reduced the mortality to 17% (males) and 15% (females) following TAC. None of the sham-operated mice died. After TAC, left ventricular hypertrophy was clearly present in all animal groups, although to different extents. Male WT TAC mice showed significantly increased hypertrophy compared to female WT TAC mice, while male and female TGM TAC hearts were not different from female WT TAC hearts. Male TGM TAC hearts developed significantly less hypertrophy compared to male WT TAC hearts. EF was similarly decreased in all TAC operated mice. Our data show that cardiac hypertrophy develops in a sex-specific manner. Furthermore, cardiac CYP2J2 and its eicosanoid products improve cardiac hypertrophy in male, but not in female mice and protect both sexes against mortality associated with compromised cardiac function.

PS12

Die Rolle von TIR-domain-containing adaptor protein inducing IFN- β (TRIF) bei der viralen Myokarditis im Mausmodell

P. M. Becher¹, A. Riad¹, D. Westermann¹, K. Savvatis¹, S. Bereswill², M. Heimesaat², H.-P. Schultheiss¹, C. Tschöpe¹
¹Med. Klinik II für Kardiologie, Angiologie, Pulmologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ²Institut für Mikrobiologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Einleitung: Die Familie der Toll-like Rezeptoren sind Bestandteil des angeborenen Immunsystems und an einer viralen Abwehr durch Induktion von Zytokinen beteiligt. Ein wesentliches intrazelluläres Abwehrmolekül der TLR Subtypen 3 und 4 ist TIR-domain-containing adaptor protein inducing IFN- β (TRIF), dessen Bedeutung bei der viralen Myokarditis noch nicht untersucht wurde. Daher haben wir die Rolle von TRIF in einem TRIF knock out Mausmodell bei der Coxsackievirus-B3 (CVB3)-induzierten Myokarditis untersucht. **Methoden und Material:** TRIF knock out Mäuse (TRIF -/-) und Wildtyp Mäuse (WT) wurden mit CVB3 (Nancy strain, 5*10⁵ PFU, i.p.) infiziert. 7 Tage nach CVB3 Infektion wurde die kardiale Pumpfunktion von TRIF-/- und WT Mäusen mittels Konduktanzkatheterisierung evaluiert. In einer Mortalitätsstudie wurden TRIF -/- (n=11) und WT Mäuse (n=20) über einen Zeitraum von 70 Tagen nach CVB3 Infektion beobachtet. In sich anschließenden Untersuchungen wurde myokardiales Gewebe entnommen und für molekulare und immunhistologische Analysen präpariert. Im Speziellen haben wir die Viruslast, proinflammatorische Zytokine (TNF- α , IL-1 β , IL-12, IL-21), die Kollagen I und III, sowie die Migration inflammatorischer Zellen (CD3+, CD4+, CD68+, CD80+) in das Myokard bestimmt. **Ergebnisse:** Sieben Tage nach CVB3 Infektion zeigten TRIF-/- Mäuse im Vergleich zu WT Mäusen eine 11,8fach erhöhte Viruslast (P<0,05) im Myokard. Dies war mit einer geminderten LV Funktion im Vergleich zu infizierten WT Mäusen assoziiert (Herzzeitvolumen -54%, Schlagvolumen -47%, Ejektionsfraktion -48%). Die reduzierte linksventrikuläre (LV) Funktion ging mit einer signifikant erhöhten kardialen mRNA- und Proteinexpression von Kollagen I und III, sowie einer erhöhten Apoptose einher (P<0,05). Die kardiale Schädigung in TRIF-/- Mäusen war mit einer signifikant erhöhten kardialen Zytokinexpression von TNF- α , IL-1 β , IL-12, IL-21 und einer erhöhten Anzahl von eingewanderten Immunzellen (CD3+, CD4+, CD68+, CD80+ Zellen) nach CVB3 Infektion assoziiert.

Eine kardiale Dysfunktion, linksventrikuläres Remodeling und eine gestörte Viruskontrolle, sowie eine Exazerbation der kardialen Inflammation in CVB3 infizierten TRIF-/- Mäusen war mit einer Mortalität von 100% innerhalb von 70 Tagen assoziiert, während infizierte WT Mäuse in diesem Zeitraum nicht verstarben (P<0,001). **Zusammenfassung:** TRIF ist ein wichtiger Überlebensfaktor bei der viralen Myokarditis im Mausmodell.

PS13

Alpha-1 adrenergic receptor-directed autoimmunity causes cardiac remodeling and diastolic dysfunction in rats

K. Wenzel¹, G. Wallukat², F. Qadri¹, N. Hübner², F. Herse¹, F. C. Luft³, D. N. Müller², R. Dietz¹, R. Dechend³
¹Kardiologie, ECRC, Charite, Berlin; ²Max-Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin; ³Helios Kliniken, ECRC, Berlin

Aim: Agonistic autoantibodies to the alpha-1 adrenergic receptor occur in nearly fifty percent of patients with refractory hypertension. To investigate their *in vivo* relevance we immunized Lewis rats with synthesized second extracellular-loop peptides of the human α_{1A} -adrenergic receptor and maintained them for one year. **Methods:** The generation of the alpha-1 adrenergic antibodies (alpha-1 AR-AB) was checked in the neonatal cardiomyocyte contraction assay, by ELISA, and by ERK1/2 phosphorylation in CHO cells stably transfected with human α_{1A} -adrenergic receptor. The rats were followed with radiotelemetric blood pressure measurements and echocardiography. Prior to sacrifice, hemodynamic measurements were performed. **Results:** At 12 months, the left ventricles of immunized rats had significantly greater wall thickness than control rats. The fractional shortening and dp/dt_{max} demonstrated preserved systolic function. Hemodynamic measurements showed higher left ventricular end-diastolic pressures and a decreased dp/dt_{min}, compared to controls, indicating impaired diastolic function. The long-term blood pressure values and heart rates were not different. Gene expression analyses showed upregulation of genes encoding sarcomeric proteins, collagens, extracellular matrix proteins, calcium regulating proteins, and proteins of energy metabolism, in immunized rat hearts compared to controls. Furthermore, fibrosis was present in immunized hearts, but not in control hearts. A subset of immunized and control rats was infused with angiotensin (Ang) II. The stressor raised blood pressure to a greater degree and led to more cardiac fibrosis in immunized, than in control rats. **Conclusion:** We conclude that alpha-1 AR-AB are involved in the induction of cardiovascular endorgan damage. alpha-1 AR-AB can cause diastolic dysfunction, independent of hypertension, and can increase the sensitivity to Ang II.

PS14

In vivo Effekte von Dimethylsulfoxid auf die Infarktgröße in Herzen männlicher Wistar Ratten

M. Heibredner¹, S. Wolfrum², K. Tempel¹, P. Dominiak¹, A. Dendorfer¹
¹Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universität zu Lübeck, Lübeck; ²Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck

Dimethylsulfoxid (DMSO), das erstmals 1866 synthetisiert wurde, ist eines der am häufigsten verwendeten Lösungsmittel für wasserunlösliche Substanzen. Im medizinischen und pharmazeutischen Bereich dient DMSO unter anderem als Transportvermittler für kutan applizierte Arzneimittel, als Analgetikum und als Kryoprotektivum. Bereits in den 60er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurden direkte Effekte von DMSO auf kardiale Funktionen beschrieben, wie zum Beispiel eine Verbesserung der myokardialen Kontraktilität. Um zu prüfen, ob DMSO auch eine pharmakologische Präkonditionierung auslösen kann,

wurden die Effekte verschiedener Dosierungen von DMSO auf das Ausmaß eines induzierten Herzinfarkts in einem *in vivo* Tiermodell untersucht. DMSO wurde zu Beginn des experimentellen Protokolls als intravenöse Bolusgabe in Dosierungen von 1, 10 oder 100 µl/kg KG in 1 ml/kg KG 0.9 % NaCl verabreicht (n=5-6 pro Versuchsgruppe). Nach erfolgter Gabe schloss sich eine Wartezeit von 15 min an. Der darauf folgende Myokardinfarkt wurde durch eine 30minütige Okklusion der linken Koronararterie und einer Reperfusion über 3 h ausgelöst. Die Infarktgröße wurde anschließend durch Färbung mit 2,3,5-Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) und planimetrischer Auswertung bestimmt. In der Kontrollgruppe betrug die durchschnittliche Infarktgröße 57.7±3.3 % der 'area at risk' (AAR). Bei DMSO behandelten Ratten wurden durchschnittliche Infarktgrößen von 48.2±9.4 % (1 µl/kg), 28.0±4.2 % (10 µl/kg) beziehungsweise 31.1±2.3 % (100 µl/kg) der AAR beobachtet. Die Applikation von DMSO zu Beginn der Reperusionsphase resultierte dagegen in einer signifikanten Vergrößerung der Infarktgröße (55.5±1.2 % in der Kontrollgruppe vs. 64.8±2.1 % der AAR in der mit DMSO behandelten Gruppe, n=6). Zusammenfassend erwies sich DMSO in unserem *in vivo* Modell dosisabhängig als ein sehr potenter Auslöser einer pharmakologischen Präkonditionierung. In Anbetracht der häufigen Verwendung von DMSO könnten diese und andere Wirkungen von DMSO daher eine beträchtliche Störgröße in der kardiovaskulären Forschung darstellen.

PS15

Initiale Metabolisierung von mBNP1-32 in der murinen Lunge

A. Schwiebs¹, Y. Wang¹, K. Pankow², W.-E. Siems², T. Walther¹
¹Hull York Medical School, Hull, United Kingdom; ²Leibniz-Institut fuer Molekulare Pharmakologie (FMP), Berlin

Zielsetzung: In vorangegangenen Arbeiten haben wir gezeigt, dass das B-Typ Natriuretische Peptid der Maus (mBNP1-32) im Gegensatz zu Atriale Natriuretischem Peptid (ANP) nicht direkt durch Neprilysin (Neutrale Endopeptidase; NEP) abgebaut werden kann. Stattdessen ist Meprin A in der Mausniere für die initiale Spaltung von mBNP1-32 verantwortlich und führt zur Generierung von mBNP7-32, einem biologisch aktiven Metaboliten, der nun von NEP degradiert werden kann. Neben der Niere ist die Lunge das Organ mit der höchsten metabolischen Umsatzrate von natriuretischen Peptiden. Dementsprechend wollten wir hier den Abbau von mBNP mit murinen Lungenmembranpräparationen untersuchen, um herauszufinden, welche Abbauprodukte entstehen und ob diese noch biologisch aktiv sind. Gleichzeitig sollte/n die Peptidase/n in der Lunge bestimmt werden, die für die Metabolisierung verantwortlich ist/sind. **Methoden:** Zur Identifizierung von mBNP-Metaboliten bzw. -Kataboliten wurden Abbaustudien mit Lungenmembranpräparationen von NEP-defizienten und wildtypischen Mäusen durchgeführt. Die Proben wurden durch High Performance Liquid Chromatography (HPLC) analysiert und die Peaks durch Massenspektrometrie (MS) identifiziert. Die biologische Aktivität der identifizierten BNP-Metabolite wurde *in vitro* durch cGMP-Assays bestimmt. Die Identifikation der für die Metabolisierung verantwortlichen Peptidasen wurde durch weitere Abbaustudien mit murinen Lungenmembranpräparationen und gruppenspezifischen Peptidaseinhibitoren realisiert. Nach der Bestimmung der Enzymklasse erfolgte die gezielte Suche nach speziellen Peptidasen durch den Einsatz enzymespezifischer Inhibitoren. **Ergebnisse:** Durch die Abbaustudien mit Lungenmembranpräparationen und Analyse durch HPLC konnte ein dominanter Produktpeak im Chromatogramm ermittelt werden. Durch MS wurde dieser als mBNP1-30 identifiziert. Anschließende Messungen zur biologischen Aktivität von BNP1-30 *in vitro* zeigten, dass es sich um ein ebenso potentes Peptid wie das reife mBNP1-32 handelt, da die Stimulierung des spezifischen Natriuretischen Peptid Rezeptors A (NPRA) im gleichen Maßstab erfolgte. In anschließenden Abbaustudien konnte

EDTA die Bildung von mBNP1-30 komplett verhindern, was darauf hindeutete, dass es sich bei der gesuchten Peptidase um eine Metallopeptidase handelt. Durch weitere Eingrenzung mit spezifischen Inhibitoren konnte als verantwortliche Peptidase das Endothelin-Converting-Enzyme (ECE) identifiziert werden. Der Einsatz des spezifischen ECE-Inhibitors SM-19712 während der Inkubation von mBNP1-32 mit Lungenmembranpräparationen verhinderte vollständig die Generierung von mBNP1-30. Interessanterweise ist Neprilysin noch nicht in der Lage, das C-terminal verkürzte BNP1-30 abzubauen; es muss also in der Lunge noch einen weiteren BNP-metabolisierenden Schritt geben, bevor BNP degradiert werden kann. **Schlussfolgerung:** Unsere Ergebnisse zeigen, dass BNP1-32 in der murinen Lunge nicht direkt degradiert, sondern durch ECE zuerst metabolisiert wird. Gleichzeitig deuten unsere Daten darauf hin, dass der Einsatz von ECE-Inhibitoren auch eine Therapieoption zur Erhöhung des kardioprotektiven BNPs durch Verlangsamung seines Abbaus sein könnte.

Samstag, 21.11.2009

Experimentelle Hypertonieforschung 2:
RAAS

PS16

Nicht-sekretorisches zytosolisches Renin schützt kardiiale Zellen der Ratte vor Ischämie-induzierter Nekrose

H. Wanka¹, T. Krieg², K. Zimmermann², S. Hoffmann³,
J. Hildebrandt¹, P. Lutze¹, J. Peters¹

¹Institut für Physiologie, Greifswald; ²Klinik für Innere Medizin, Greifswald; ³Zentrum für Medizinische Forschung Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim

Nach linksventrikulärer Ischämie kommt es in Rattenherzen zu einer Stimulation der Expression eines unkonventionellen Renintranskripts. Diesem Transkript fehlt das Exon 1, so dass das resultierende Exon(2-9)Renin im Zytosol synthetisiert und nicht sezerniert werden kann. Wir vermuten, dass diese Reninvariante das Herz vor Ischämie-induzierten Folgeschäden schützen kann. Zur Klärung dieser Hypothese wurden embryonale H9c2 Kardiomyoblasten mit einer Überexpression des Exon(2-9)Renins bzw. Kontrollvektor-transfizierte Zellen einer chemischen Hypoxie durch Applikation des Atmungsketten-Inhibitors Rotenon (5 µM) unterzogen. Nach 24 Stunden wurden die Nekrose- (LDH-Quotient) und die Apoptoseraten (Annexin V, Caspase Aktivität) ermittelt. Daneben wurden *ex vivo* Untersuchungen an Herzen von Exon(2-9)Renin transgenen Ratten im Vergleich zu Wistar und SD-Ratten durchgeführt. Die Herzen der Tiere wurden retrograd an der Langendorff Apparatur perfundiert, für 30 min einer regionalen Ischämie mit nachfolgender 120 min Reperfusion ausgesetzt und anschließend die Infarktgröße als prozentualer Anteil der Ischämiezone bestimmt. Die Inhibierung der Atmungskette führte in den Kontrollzellen zu einer signifikanten Zunahme der Nekroserate (LDH-Ratio: von 11.4±1.2 % auf 22.3±3.3 %, p<0,05) und der Apoptoserate (Annexin V⁺ Zellen: von 14,2±1,0 % auf 24,7±3,3 %, p<0,05; Caspase⁺ Zellen: von 10,2±1,3 % auf 22,8±1,3 %, p<0,05). Bei den Exon(2-9)Renin transfizierten Zellen blieben die Nekroserate und die Anzahl Caspase⁺ Zellen hingegen unbeeinflusst. Es kam nur zu einem geringen Anstieg der Anzahl Annexin V⁺ Zellen von 24,8±3,8 % auf 32,6±2,1 %. Bei den Herzen der transgenen Rattenlinien 307 und 294, die eine erhöhte Exon(2-9)Renin Expression zeigten, konnte darüber hinaus nach Ischämie eine signifikante Reduktion der Infarktgröße von 41,8±2,2 % auf 21,5±3,2 % bzw. auf 24,7±3,8 % nachgewiesen werden. Die Daten unterstützen die Hypothese, dass im Gegensatz zum sekretorischen Renin das zytosolische Renin kardiiale Zellen vor ischämischen Stress speziell vor einem nekrotischen Untergang schützen kann. Zytosolisches Renin könnte daher ein neues protektives Zielmolekül gegen Ischämieschäden im Herzen sein.

PS17

Mass-spectrometric identification of a novel angiotensin peptide in human plasma

V. Jankowski¹, M. Tölle¹, M. van der Giet¹, M.E. Tepel¹,
W. Zidek¹, J. Jankowski¹
¹Med Klinik IV, Charite, Berlin

Angiotensin peptides play a central role in cardiovascular physiology and pathology. Among these peptides, angiotensin II (Ang II) has been investigated most intensively. However, further angiotensin peptides such as Ang 1-7, Ang III and Ang IV also contribute to vascular regulation, and may elicit additional, different or even opposite effects to Ang II.

Here, we describe a novel Ang II-related, strong vasoconstrictive substance in plasma from healthy humans and end-stage renal failure patients. Chromatographic purification and structural analysis by matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight / time-of-flight (MALDI-TOF / TOF) revealed an angiotensin octapeptide with the sequence Ala-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe, which differs from Ang II in Ala1 instead of Asp1. Des[Asp1]-[Ala1]-Ang II, in the following named Angiotensin A (Ang A), is most likely generated enzymatically.

In the presence of mononuclear leukocytes, Ang II is converted to Ang A by decarboxylation of Asp1. Ang A has the same affinity to the AT1 receptor as Ang II, but a higher affinity to the AT2 receptor. In the isolated perfused rat kidney, Ang A revealed a smaller vasoconstrictive effect than Ang II, suggesting only partial AT1 receptor agonism or most likely stronger AT2 agonism. Ang II and Ang A concentrations in plasma of healthy subjects and end-stage renal failure patients were determined by matrix-assisted laser desorption/ionisation mass-analysis, since conventional enzyme immunoassay for Ang II quantification did not distinguish between Ang II and Ang A. In healthy subjects, Ang A concentrations were less than 20% of the Ang II concentrations, but the ratio Ang A / Ang II was higher in end-stage renal failure patients.

Ang A is a novel human, strong vasoconstrictive angiotensin-derived peptide, most likely generated by enzymatic transformation through mononuclear leukocyte-derived aspartate decarboxylase. Plasma Ang A concentration is increased in end-stage renal failure. Due to its stronger agonism at the AT2 receptor, Ang A may modulate the harmful effects of Ang II.

PS18

Signalweg des Angiotensin II-induzierten DNA-Schadens – Signaling in AngiotensinII-induced DNA damage

G. Fazeli¹, H. Stopper¹, R. Schinzel², N. Schupp¹
¹Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Würzburg, Würzburg; ²vasopharm GmbH, Würzburg

Enhanced levels of Angiotensin II (Ang II) can cause hypertension and kidney disease. We previously showed that Ang II induces DNA damage in several cell lines from kidney analysed by the comet assay and the micronucleus frequency test via Ang II type 1 (AT1) receptor. Also the production of reactive oxygen species was detectable by flow cytometry. Here, we have tried to elucidate the signaling involved in the genotoxicity of Ang II. The micronuclei frequency test and the comet assay were used to evaluate the influence of various compounds on the genotoxicity of Ang II. Also the protein kinase C (PKC) phosphorylation was assessed.

Among other effects, Ang II is known to activate the NADPH oxidase. To verify this, NADPH oxidase was inhibited with diphenyleneiodonium chloride (DPI), an inhibitor of flavoprotein enzymes such as NADPH oxidase and also with a novel specific inhibitor of NADPH oxidase, VAS 2870. In both cases, the inhibitors were able to reduce DNA damage in the cells. One potential mechanism to induce NADPH oxidase is via PKC. Exploring the role of PKC in the induction of DNA damage by Ang II, two specific inhibitors of PKC, rottlerin and sphingosine, were used. Both comet assay and micronucleus frequency test showed a decrease

in DNA damage after incubation with these inhibitors. Furthermore, western blot analysis showed a higher activation of PKC after Ang II treatment revealed by phosphorylation of this enzyme. Involvement of phospholipase C (PLC) as the activator of PKC was investigated by using the inhibitor U-73122, which successfully protected the cells against Ang II induced DNA damage, while U-73343, the inactive analogue of the inhibitor failed to show the similar effect. The dependence of Ang II-induced genotoxicity on G-proteins and specifically on G_i/G_o subunits was investigated using pertussis toxin, which was able to reduce the DNA damage caused by Ang-II showing a role of G-proteins in this pathway.

In summary, a decrease in Ang II-induced DNA damage was observed after inhibition of G-proteins, PLC, PKC and NADPH oxidase, demonstrating the role of these proteins. This leads to the following preliminary model of signaling in Ang II-induced DNA damage: Binding of Ang II to the AT1 receptor activates PLC via stimulation of G-proteins, resulting in activation of PKC which in turn, activates NADPH oxidase. NADPH oxidase then produces reactive oxygen species which cause DNA damage.

PS19

Fenofibrate and telmisartan, but not losartan, reduce body weight in human-renin transgenic rats**Abnahme des Körpergewichts von Human-Renin transgene Ratten durch die Behandlung mit Fenofibrat und Telmisartan, aber nicht durch Losartan**

F. Qadri¹, M. Boschmann¹, M. Wellner¹, P. Grätze¹,
Chr. Teutsch², F. C. Luft¹, R. Dechend¹, D. N. Müller¹
¹Experimentelle und Klinische Froschungszenrum, Campus Berlin-Buch, Universitäts Medizin, Charité, Berlin; ²Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, USA

Rats overexpressing human renin gene [TGR(hREN)] have a higher food intake, become obese with increased body fat mass, have elevated serum triacylglycerides (TAG) levels and impaired glucose tolerance, compared to non-transgenic Sprague-Dawley rats (SD). We tested the hypothesis that telmisartan (Telmi), an ARB with peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α and γ agonistic activity, improves metabolic alterations in TGR(hREN) rats. We compared male TGR(hREN) treated with the ARBs Telmi or losartan (Los) with PPAR γ agonist rosiglitazone (Rosi) and the PPAR α agonist fenofibrate (Feno). Los did not affect body weight, whereas Telmi and Feno significantly reduced it. Daily food intake was higher in TGR(hREN) vs SD, but was not affected by Los, Telmi, or Feno. In contrast, Rosi significantly increased daily food intake and body weight gain. TAG were elevated in TGR(hREN) vs SD and reduced by Feno. Impaired glucose tolerance in TGR(hREN) was not improved by any treatment. The mRNA expression of the PPAR α -target genes, carnitine palmitoyl transferase 1A (CPT1A), fatty acid translocase (FAT/CD36), and pyruvate dehydrogenase kinase 4 (PDK4) were elevated in liver. Acyl Co-A synthetase (ASC1) and diacylglycerol acyltransferase (DGAT2) expression were increased in adipose tissue of TGR(hREN) vs. SD rats. The findings indicate increased β -oxidation in liver and elevated TAG synthesis in adipose tissue. Feno significantly induced FAT/CD36 and PDK4 expression in liver, and significantly reduced ASC1 and DGAT2 expression in adipose tissue, indicating PPAR α -mediated increase in liver β -oxidation but reduction in adipose triglyceride synthesis. Rosi solely induced PDK4 mRNA expression in adipose tissue. Los and Telmi did not alter any of the tested target genes in the two tissues. In conclusion, Telmi reduces body weight gain in our model in an angiotensin II-independent manner. PPAR α agonist treatment decreased body weight, whereas PPAR γ agonistic treatment increased body weight. Telmi seems to act by a different mechanism than Feno.

PS20

Regulation of the cholesterol efflux transporter ABCG1 by telmisartan in human monocytesI. N. Bähr¹, T. Unger¹, U. Kintscher¹¹Center for Cardiovascular Research (CCR), Institute of Pharmacology, Berlin

Recently, latest clinical trials have shown beneficial anti-atherosclerotic effects of telmisartan, a PPAR γ activating angiotensin type 1 receptor (AT1) blocker (ARB). The project aims to characterize the effects of telmisartan on the regulation of the cholesterol efflux transporter ABCG1, a critical anti-atherosclerotic mediator, in primary human monocytes. In particular, our study is focussing on the identification of in-vivo binding of PPAR γ cofactor complexes on the ABCG1 promotor (ChIP) and their functional roles in lipid metabolism. The precise roles of PPAR γ cofactor complexes on ABCG1 promotor during this process are unknown.

Human monocytes were extracted by negative isolation using a Dynal Monocyte Kit followed by PPAR γ target gene expression (ABC transporter G1 (ABCG1), CD36) by quantitative real-time RT-PCR in-vitro. Ex-vivo treatment with telmisartan significantly stimulated monocyte PPAR γ target gene expression (20 μ M: 2.4 \pm 0.65-fold, p <0.05 vs. vehicle) for ABCG1 and (20 μ M: 7.9 \pm 1.76-fold, p <0.01 vs. vehicle) for CD36. Furthermore, ABCG1 and CD36 gene expression is regulated by pioglitazone. A luciferase assay with THP-1 cells using a pGL3-ABCG1 2.1kb promotor construct showed that PPAR γ activation by telmisartan significantly induced ABCG1 promotor activity.

Our data show for the first time that telmisartan significantly induces PPAR γ gene regulation (ABCG1, CD36) in ex-vivo isolated human monocytes. In conclusion, monocytic PPAR γ activation and target gene regulation by telmisartan may provide a possible mechanism of it's anti-atherosclerotic actions observed in recent clinical trials.

PS21

Renin-Blockade reduziert Anti-Angiogenese in spontan hypertensiven Ratten (SHR)M. Baumann¹, K. Rusai¹, U. Heemann¹¹Nephrologie, TU München, München

Hintergrund: Spontan hypertensive Ratten (SHR) sind durch kapillare Rarefizierung charakterisiert, welche zum Blutdruckanstieg beiträgt. Wir stellen die Hypothese auf, daß i) supprimierte Angiogenese mit kapillärer Rarefizierung assoziiert ist; ii) Renin-Blockade die Anti-Angiogenese blutdruck-unabhängig über Angiopietine beeinflusst; iii) transiente Renin-Blockade über die Anti-Angiogenese an der Blutdrucksenkung und kardialen Schutz in der SHR partizipiert. **Material und Methoden:** Serum Angiopietin-1 und -2 wurde in 2 Monate alten normotensiven Wistar Kyoto Ratten (WKY) und SHR vor und nach Renin-Blockade (Aliskiren: 1 und 10 mg/kg/Tag) oder Plazebo gemessen. In einem zweiten Ansatz wurden, 4 Wochen alte SHR prähypertensiv mit Aliskiren (1 und 10 mg/kg/Tag) oder Plazebo für 4 Wochen behandelt. Nach 4 Wochen 'Drug Holiday' wurden 12 Wochen alte SHR mit L-NAME (25 mg/kg/Tag) substituiert, um die kapillare Rarefizierung zu fördern. Danach wurde der Miteldruck (MAP), kardiales Remodelling, kapilläre Densität, Angiopietine und pAkt/Akt als Marker für das zelluläre Überleben untersucht. **Resultate:** Unbehandelte WKY und SHR hatten vergleichbare Angiopietin Spiegel. Renin-Blockade erhöhte Angiopietin-1 in SHR und reduzierte Angiopietin-2 in WKY und SHR unabhängig vom Blutdruck. Prähypertensive Renin-Blockade reduzierte MAP und kardiale Hypertrophie in adulten SHR. Das war mit erhöhter kardialer kapillärer Densität sowie höherer pAkt/AktRatio und Serum Angiopietin-1 Werten assoziiert. Angiopietin-2 war in Aliskiren vorbehandelten Tieren erniedrigt. Diese Resultate waren unabhängig von der prähypertensiven Blutdrucksenkung durch Aliskiren. **Schlussfolgerung:** Renin-Blockade moduliert die Anti-Angiogenese unabhängig

vom Blutdruck über Angiopietine. Dies resultiert in SHR in einem verstärkten Überlebenssignal, was zu einer höheren Kapillardichte führt.

PS22

In rats with metabolic syndrome weight gain and glucose homeostasis were improved similarly by the AT1-antagonist telmisartan and by the combination of telmisartan with the ACE-inhibitor ramipril after normalizing blood pressureW. Raasch¹, A. Miesel¹, H. Müller¹, P. Dominiak¹¹Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, University of Lübeck, Lübeck

Metabolic syndrome is an epidemiological problem in Western countries. AT $_1$ -blockers and ACE inhibitors are established as first line antihypertensive drugs and also provide additional clinical benefits by reducing the onset of type-2 diabetes. Combination therapies are becoming increasingly important for the treatment of high blood pressure, however, little is known whether double blockade of AT $_1$ -receptors and ACE will also exert synergistic metabolic effects. We recently have demonstrated that angiotensin II stimulated the reactivity of the pituitary-adrenal (PA) axis in obese leptin resistant Zucker rats, thereby impairing the glucose utilization. Hence, we asked whether the stress-induced increase in glucose may be attenuated in diet-induced obese rats when the RAAS is blocked.

Spontaneously hypertensive rats were allowed for 12 weeks to choose between a cafeteria diet (CD, 20.3kJ/g) and standard chow (11.7kJ/g). During this feeding period rats were treated telmisartan (TEL, 8 mg/kg), ramipril (RAM, 4 mg/kg) or the combination (TEL/RAM, 8+4), controls received vehicle. Changes in glucose homeostasis were determined performing an oral glucose tolerance test (OGTT, 1g/kg) and an insulin tolerance test (ITT; 0.5 IU/kg). Stress reactivity was measured using a forced swim test.

Blood pressure was similarly reduced below normotensive values by TEL or TEL/RAM. RAM alone was less potent. Although, the energy intake did not differ in the TEL and TEL/RAM groups in comparison to RAM alone or controls, the bodyweight gain during the course of the diet was markedly ameliorated in the TEL and TEL/RAM arms. The abundance of abdominal fat and plasma leptin levels were lower than in controls. RAM alone was less potent in preventing bodyweight increases. Baseline levels of glucose were not reduced by any treatment regime within the treatment period. In contrast, insulin levels were significantly reduced by TEL and TEL/RAM, but not by RAM. In OGTT, insulin levels were comparably reduced by TEL and TEL/RAM, but not by RAM in order to maintain plasma glucose almost on control levels. During ITT, glucose utilization was equieffectively improved by TEL and TEL/RAM. The stress-induced increase of ACTH and corticosterone as well as the glucose response to stress test were attenuated by TEL, TEL/RAM and RAM.

In conclusion, the combination of TEL and RAM did not reveal better efficacies on bodyweight regulation and glucose homeostasis than telmisartan alone. However, TEL was clearly more effective than RAM in improving metabolic parameters including bodyweight gain and glucose utilization and it is speculated that observed effects may not be enhanced by increasing the dose of RAM. The association between the decrease in stress responses and the diminished glucose levels after stress supports our hypothesis that the improvement of the glucose homeostasis has to be at least in partial attributed to a normalization of the reactivity of the PA-axis after AT $_1$ -blockade.

PS23

Long-term AT₁-receptor blockade improves insulin sensitivity in diet induced obese, hypertensive rats without the involvement of PPAR γ

H. Müller¹, M. Heibredner¹, S. Werth¹, W. Raasch¹¹Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, University of Lübeck, Lübeck

In cell culture experiments, some AT₁-antagonists have been demonstrated to activate the peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ). This mechanism has been discussed to be responsible for the improvement on glucose metabolism seen in clinical trials.

To investigate, whether the PPAR γ -dependent mechanism plays a role in chronic therapy with AT₁-antagonists, we treated diet induced obese spontaneously hypertensive rats (SHRs) with telmisartan (TEL, 8 mg/kg/d) and candesartan (CAND, 10 mg/kg/d) for 3 months, since TEL but not CAND had been demonstrated to be a good activator of PPAR γ . In dose finding studies prior to this analysis we determined that CAND had to be dosed as high as 10 mg/kg to achieve an equipotent anti-hypertensive effect as TEL 8 mg/kg. After the 3 month, blood pressure did not differ between chow- and CD-fed SHRs (205 \pm 2 and 197 \pm 4 mmHg), whereas it was equipotentially reduced in TEL- and CAND-treated SHRs (120 \pm 1 vs. 120 \pm 2 mmHg). Compared to chow-fed controls, the left ventricular weight (normalized to femur length; 24.5 \pm 0.2 mg/mm) was increased by CD-feeding (29.1 \pm 0.3 mg/mm), but diminished by TEL and CAND (16.1 \pm 0.2 vs. 16.6 \pm 0.3 mg/mm). Circulating Ang II levels were similarly increased versus obese controls by TEL (+171 \pm 13 pmol/l) and CAND (+168 \pm 21 pmol/l). Body weight (317 \pm 6 vs. 376 \pm 7 g; p <0.05) and the amount of abdominal fat (2.6 \pm 0.1 vs. 5.9 \pm 0.3 cm³) were higher in high calorie- than in standard-fed SHRs. After TEL and CAND, bodyweight (324 \pm 5 and 331 \pm 8 g), abdominal fat distribution (3.7 \pm 0.3 and 3.5 \pm 0.2 cm³) and size of adipocytes were normalized. Baseline glucose was increased in high calorie- compared to standard-fed SHRs, but was not lowered by TEL and CAND. However, baseline insulin was reduced by both AT₁-antagonists. In glucose tolerance tests (1g glucose/kg_{bw}), the glucose response was slightly altered by TEL and CAND compared to obese controls, whereas the insulin response was almost halved. In fat, mRNA levels of the PPAR γ target gene aP2 were similarly diminished by TEL and CAND even though western blot analysis revealed no differences in adipocyte fatty acid binding protein (aP2) levels.

We conclude that long-term TEL and CAND treatment results in similar metabolic efficacies when equipotent antihypertensive dosages are used. The benefit on insulin sensitivity does not appear to be PPAR γ -mediated in this chronic treatment setting, since both, TEL and CAND improved insulin sensitivity. Unchanged aP2 protein levels as well as the reduction of the aP2 mRNA expression further confirm the independence of a PPAR γ -related mechanism suggesting the role of the AT₁-receptor in controlling glucose metabolism in this experimental model.

Samstag, 21.11.2009

Experimentelle Hypertonieforschung 3:
Renale Mechanismen

PS24

Spezifisches Aktionspotentialmuster einer umschriebenen Population von säure-sensitiven Neuronen aus Hinterhornanglien (DRG) mit afferenten Projektionen zur Niere der Ratte

T. Ditting¹, W. Freisinger¹, K. Rodionova¹, S. Heinlein¹,
K. F. Hilgers¹, R. Veelken¹¹Med 4, Nephrologie und Hypertensiologie, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Zielsetzung: Peptiderge afferente Nierennerv-Neurone (PARN) stehen wahrscheinlich in einem ursächlichen Zusammenhang mit hypertensiver Nierenschädigung. Sie setzen lokal Neurokinine frei (CGRP, SP) und übermitteln Informationen von der Niere zum Gehirn. Wir konnten kürzlich eine klar abgrenzbare Population von mittel-großen (>70 pF), hochgradig säure-sensitiven PARN charakterisieren, die sich durch bemerkenswert hohe Säure-induzierte transiente und auch anhaltende Einwärts-Ströme auszeichnen, die über ASIC- bzw. TRPV1 vermittelt sind. Wir untersuchten jetzt die Hypothese, dass diese abgrenzbare PARN Population spezifische Aktionspotential (AP) Entladungsmuster durch unterschiedliche Stimulation zeigt. **Methoden:** Peptiderge afferente renale Neurone (PARN) wurden durch retrograde Fluoreszenzmarkierung (Δ 9-Dil) identifiziert und mittels Current-Clamp-Technik in einer Primärkultur von DRG Neuronen (T11-L2) untersucht. Dil-negative, nicht-renale DRG Neurone dienten als Kontrollen. Die Generierung von Aktionspotentialen durch Strom-Injektion (2-2000 pA, 600 ms) und saure Superfusion (pH5+6; 10 sec), sowie statische Membraneigenschaften wurden an insgesamt 180 DRG Neuronen untersucht, die von 9 Sprague-Dawley Ratten gewonnen wurden. **Ergebnisse:** 96 PARN wurden mit 84 nicht-renalen DRG-Neuronen (non-RN) verglichen. 47% der PARN waren tonische Neurone (TN = anhaltende AP Generierung während depolarisierender Strom Injektion, DSI), 53% waren phasische Neurone (PN = transiente AP während DSI). Non-RN waren seltener tonisch (15%), aber häufiger phasisch (85%, * p <0,001). Säure-Sensitivität fand sich häufiger bei TN als bei PN (50-70% vs. 2-20%, * p <0,01). Außerdem, waren renale PN häufiger säure-sensitiv als nicht-renale PN (20 vs. 2%, * p <0,01). Die renalen TN waren im Trend geringfügig größer als die nicht-renalen TN (92,9 \pm 7,5 vs. 56,8 \pm 7,2 pF, p =ns), renale und nicht-renale PN zeigten keinerlei Unterschied in der Größe. Bei den säure-sensitiven Neuronen aller Gruppen, war die Membrandepolarisation bei identischem Säurestimulus erheblich ausgeprägter (35,7 \pm 2,4 vs. 13,9 \pm 1,2 Δ mV, * p <0,0001). **Schlussfolgerung:** Im Current-Clamp Verfahren gelang es eine spezialisierte Gruppe von afferenten Neuronen mit renalen Projektionen zu charakterisieren, die zum einen erheblich häufiger ein tonisches Aktionspotentialmuster aufwiesen und zum anderen viel häufiger säuresensitiv waren als nicht renale Kontroll-Zellen. Diese Neuronen sind mutmaßlich identisch zu der Gruppe renaler DRG-Neurone, die wir zuvor im Voltage-Clamp-Verfahren anhand ihrer erheblich stärkeren Säure-induzierten transienten ASIC- und anhaltenden TRPV1-Ströme charakterisieren konnten. Diese Neurone spielen wahrscheinlich eine wesentliche Rolle bei der spezifischen Stimulation der renal afferenten Innervation unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen.

PS25

Hohe Salzzufuhr während der Schwangerschaft akzeleriert bei Rattenfeten die glomeruläre Reifung und vermindert die endgültige Zahl der Glomerula

N. Koleganova¹, G. Piecha², E. Ritz²

¹Institut für Pathologie, Universität Heidelberg, Heidelberg;

²Nierenzentrum, Heidelberg

Fehlerhafte fötale Programmierung führt bei Neugeborenen zur Veränderung der Nierenmorphologie. Eine verminderte Anzahl von Glomerula führt zu erhöhtem Blutdruck. Ziel der vorliegenden Studie war es zu klären, ob hohe diätetische Salzzufuhr bei schwangeren Ratten die Nierenentwicklung der Feten beeinflusst. Sprague-Dawley Ratten erhielten während der Schwangerschaft und der Laktationsperiode eine Diät mit normalem (0,15%), mittlerem (1,3%), oder hohem Salzgehalt. Die Anzahl der Glomerula (reife, unreife und S-shape body) wurde in der 1. postnatalen Woche gemessen. Die Expression der Zielproteine wurde (mittels Western Blot) zum Zeitpunkt der Geburt und in der 1. postnatalen Woche gemessen.

Es gab keinen Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Anzahl der Tiere im Wurf, dem Geburtsgewicht und dem Plazentagewicht. Im Alter von 1 Woche war die Anzahl der Glomerulovorläufer (S-shape bodies) signifikant niedriger; hingegen war im Vergleich mit den anderen Gruppen bei den Abkömmlingen der mit Hochsalz-Diät behandelten Muttertiere die Anzahl der reifen Glomerula grösser und die Höhe der Schichten sich entwickelnder Glomerula höher. Als Ergebnis war im Vergleich zu den anderen Gruppen die endgültige Anzahl der Glomerula signifikant niedriger bei den Abkömmlingen der mit Hochsalz-Diät behandelten Muttertiere. Im Alter von 1 Woche waren das Volumen der Glomerula bei den Abkömmlingen der mit Hochsalzdiät behandelten Muttertiere größer als bei den Abkömmlingen, deren Muttertiere mit niedrigem Salzgehalt behandelt worden waren. Die Expression von Pax-2 und FGF-2 war bei den Abkömmlingen der mit Hochsalz-Diät behandelten Muttertiere signifikant niedriger.

Zusammengefasst beschleunigt hohe mütterliche Salzzufuhr während der Schwangerschaft die Reifung der Glomerula und vermindert die Zahl der Glomerulovorläufer, sodass die endgültige Anzahl der Glomerula signifikant niedriger ist.

PS26

Einfluss hoher Salzzufuhr der Muttertiere auf oxidativen Stress in der Niere der Abkömmlinge (fetale Programmierung)

N. Koleganova¹, G. Piecha², E. Ritz²

¹Institut für Pathologie, Universität Heidelberg, Heidelberg;

²Nierenzentrum, Heidelberg

Hohe Salzaufnahme verursacht sowohl Hypertonie als auch kardiovaskuläre und renale Zielorganschäden. Es wurde vor kurzem dokumentiert, dass einige Formen der salzvermittelten Organschädigung blutdruckunabhängig sind.

Es war das Ziel der vorliegenden Studie zu klären, ob hohe Salzzufuhr während der Schwangerschaft und nach dem Abstillen den Blutdruck und die Nierenmorphologie der Abkömmlinge beeinflusst und ob letzteres durch erhöhten Blutdruck zu begründet ist.

Weibliche Sprague-Dawley Ratten erhielten während der Schwangerschaft und der Laktationsperiode eine Diät mit normalem (0,15%), mittlerem (1,3%), oder hohem (8,0%) Salzgehalt. Die Abkömmlinge wurden in der 4. Lebenswoche abgestillt und erhielten entweder dieselbe Diät wie die Mutter oder wurden auf eine Diät mit normalem respektive hohem Salzgehalt umgestellt. Die Anzahl und das Volumen der Glomerula wurde in der 7. und 12. Lebenswoche ermittelt. Die Ausscheidung von 8-Isoprostan und Albumin im Urin wurde in der 8. und 12. Lebenswoche im 24-Stunden Sammelharn durch Messung mit ELISA ermittelt. Ebenfalls in der 8. und 12. Lebenswoche wurde der Blutdruck telemetrisch gemessen.

Die endgültige Anzahl der Glomerula bei den Abkömmlingen der Hochsalz-Diät behandelten Muttertiere (n=26545±6745) war signifikant niedriger im Vergleich zu den anderen Gruppen (n=35525±7960). Im Vergleich zu den anderen Gruppen war die Urinausscheidung von 8-Isoprostan bei den Abkömmlingen von Muttertieren die eine Hochsalzdiät erhalten hatten signifikant höher. Die 8-Isoprostan-Ausscheidung wurde durch die Diät nach dem Abstillen nicht beeinflusst (8,6±3,1 und 2,5±0,6 vs. 0,8±0,5 und 1,1±0,4 mg/24h). Verglichen mit den anderen Gruppen war die Albuminausscheidung höher (5,8±5,5 vs. 0,5±0,3 mg/24h) und die Kreatinin Clearance niedriger (1,5±0,4 vs. 2,5±1,1 ml/min) bei den Abkömmlingen der mit Hochkochsalz-Diät behandelten Muttertiere, wenn nach dem Abstillen eine Hochkochsalz-Diät gegeben wurde. Die telemetrisch gemessenen Blutdruckwerte zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Hohe Salzaufnahme bei Muttertieren verursacht bei den Abkömmlingen erhöhten verminderte Glomeruluszahl, gestörte Nierenfunktion und oxidativen Stress obwohl deren Blutdruck nicht erhöht ist.

PS27

Uridine adenosine tetraphosphate acts as an autocrine hormone affecting glomerular filtration rate

V. Jankowski¹, J. Jankowski¹, A. Patzak², W. Zidek¹

¹Med Klinik IV, Charite, Berlin; ²Institut für Physiologie, Charite, Berlin

Introduction: Recently, uridine adenosine tetraphosphate (Up₄A) was described as a strong vasoconstrictor released from endothelial cells after stimulation with mechanical stress. In this study, we isolated and identified Up₄A from kidney tissue, and we characterized the essential varying effects of Up₄A on the afferent and efferent arterioles. **Methods and Results:** Porcine and human kidney tissue was fractionated by size-exclusion-chromatography, affinity-chromatography, anion-exchange-chromatography, and reverse phase-chromatography. In fractions purified to homogeneity, Up₄A was identified by matrix assisted laser desorption/ionisation mass-spectrometry (MALDI-TOF-MS), MALDI-LIFT-fragment-mass-spectrometry (MALDI-TOF-TOF-MS), retention-time comparison, and enzymatic cleavage analysis. We analysed the release of Up₄A from cultivated renal proximal tubule cells after stimulation of protein kinase C with oleoyl-2-acetyl-sn-glycerol (OAG). Up₄A was identified in renal tissue, and the effect of Up₄A on the vascular tone of isolated perfused afferent and efferent arterioles was tested. Stimulation of tubule cells with OAG increased the release-rate of Up₄A from tubule cells about ten fold. Up₄A acts as a strong vasoconstrictive mediator on afferent arterioles, but has no significant effect on the tone of efferent arterioles, suggesting a functional role of Up₄A as an autocrine hormone for glomerular perfusion. **Discussion:** Because of the predominant effect of the Up₄A on afferent arterioles, we assume that Up₄A may decrease glomerular perfusion, intra-glomerular pressure, and hence glomerular filtration rate. The release of Up₄A from renal tubular cells may be an additional mechanism whereby tubular cells could affect renal perfusion. Up₄A release may further contribute to renal vascular autoregulation mechanisms. **Conclusion:** In conclusion, as Up₄A occurs in renal tissue and has marked effects on afferent but not efferent arterioles, Up₄A may play a role in renal hemodynamics and possibly blood pressure regulation.

PS28

Die Verminderung der basalen Stickstoffoxid (NO) Aktivität führt zu einer Albuminurie beim Menschen

Chr. Ott¹, M. P. Schneider¹, Chr. Delles², M. Schlaich³, R. E. Schmieder¹

¹Nephrologie und Hypertensiologie, Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen; ²BHF Glasgow Cardiovascular Research Centre, Glasgow, United Kingdom; ³Cardiovascular Neuroscience Division, Baker Heart Research Institute, Melbourne, Australien

Zielsetzung: Die Albuminurie gilt als renaler und kardiovaskulärer Risikofaktor, auch im niedrigen Bereich. In tierexperimentellen Untersuchungen führte eine Dysfunktion der endothelialen Stickstoffoxid (NO) Synthese zu einer Albuminurie. In einer klinischen Studie wollten wir die Bedeutung des NO für die glomeruläre Barriere-Funktion untersuchen. **Methoden:** Um die Auswirkung der endothelialen Dysfunktion (basale renale NO Aktivität) auf eine etwaige Albuminurie zu untersuchen, wurde das Albumin-Kreatinin-Verhältnis (UACR) sowohl vor als auch nach der Gabe des systemischen NO-Synthese-Inhibitors L-NMMA gemessen. Die renale Hämodynamik wurde mittels PAH-, Inulin-Clearance gemessen. In der ersten Studie wurden 62 hypertensive Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und in der zweiten Studie 22 Patienten mit Hypercholesterinämie, aber ohne arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus Typ 2 untersucht. Alle Patienten hatten eine normale Nierenfunktion. **Ergebnisse:** Nach Gabe von L-NMMA kam es zu einer signifikanten Steigerung der UACR, sowohl bei hypertensiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ2 (Studie 1) (Baseline: 21.3 ± 37 versus L-NMMA: 30.8 ± 47 mg/g Kreatinin, $p = 0.008$), als auch bei Patienten mit Hypercholesterinämie (Studie 2) (Baseline: 8.08 ± 5 versus L-NMMA: 10.1 ± 6 mg/g Kreatinin, $p = 0.048$). Die multiple Regressionsanalyse zeigte, dass weder die Änderung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) (Studie 1: $\beta = 0.210$, $p = 0.268$ und Studie 2: $\beta = 0.122$, $p = 0.721$), noch die Änderung der renalen Hämodynamik (RPF) (Studie 1: $\beta = -0.082$, $p = 0.644$ und Studie 2: $\beta = -0.145$, $p = 0.659$), und der glomerulären Filtrationsrate (GFR) (Studie 1: $\beta = -0.244$, $p = 0.110$ und Studie 2: $\beta = -0.068$, $p = 0.799$) mit der Änderung der UACR durch L-NMMA in Beziehung steht. **Schlussfolgerung:** Eine Minderung der renalen basalen NO Aktivität führt zu einer signifikanten Erhöhung der Albuminurie beim Menschen. Dies scheint unabhängig von der Änderung der systemischen und renalen Hämodynamik zu sein. Die renale endotheliale Dysfunktion scheint somit bei der Progression renaler Erkrankungen beim Menschen eine Rolle zu spielen.

PS29

Androgenverlust schützt vor progressiver Albuminurie bei der Munich Wistar Frömter-Ratte

L. Schulte¹, S. Schütten¹, J. Unland¹, B. Bublath¹, R. Kreuzt¹, A. Schulz¹

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie CCM/CBF, Berlin

Zielsetzung: Ein sexueller Dimorphismus führt bei der polygenetischen und hypertensiven Munich Wistar Frömter (MWF)-Ratte zu einer beschleunigten Progression der Albuminurie und nachfolgender chronischer Nierenschädigung bei männlichen Tieren. Es ist zurzeit nicht geklärt, warum bei männlichen MWF-Ratten im Vergleich zu weiblichen Tieren diese Progression signifikant forciert ist, obwohl bei beiden Geschlechtern eine ähnliche Nephronreduktion von 30-50% vorliegt. Wir konnten kürzlich zeigen, dass genetische Faktoren auf Rattenchromosom (RNO)6 als auch auf RNO8 einen bedeutenden Einfluss auf die geschlechtsunabhängige Entwicklung der Albuminurie haben. Aus diesem Grund wollen wir die spezifische Rolle der Androgene bezüglich der Progression der Albuminurie bei männlichen MWF-Ratten evaluieren. **Methoden:** Eine Gruppe männlicher MWF-Ratten ($n=8$) wurde in der 4. Woche orchietomiert, während eine zweite Gruppe scheinoperiert ($n=12$) wurde. Die Albuminexkretion im Urin (U_{Alb}) wurde in der 4., 12.

und 18. Woche mit einem rattenspezifischen Albumin-ELISA gemessen und der systolische Blutdruck (SBD) mit einer nicht-invasiven Tailcuff-Methode gemessen. **Ergebnisse:** Scheinoperierte MWF-Männchen entwickeln einen kontinuierlichen und progressiven Anstieg der U_{Alb} zwischen der 4. und 18. Woche (0.4 ± 0.3 vs. 74.4 ± 9.3 mg/24h, $p < 0.0001$). Im Gegensatz dazu ist die Albuminurie orchietomierter MWF-Tiere verglichen mit der scheinoperierten Gruppe bereits bis zur 12. Woche um 79% deutlich supprimiert (5.1 ± 0.9 vs. 24.8 ± 2.5 mg/24h, $p < 0.0001$). Im weiteren Altersverlauf bis zur 18. Woche bleibt dieser Effekt der Albuminurie-Suppression bei den orchietomierten Tieren erhalten (19.9 ± 3.1 mg/24h, $p < 0.0001$, -73%). Scheinoperierte MWF-Tiere weisen SBD-Werte von 162.1 ± 2.4 mmHg auf, die sich von orchietomierten Tieren nicht signifikant unterscheiden. **Schlussfolgerung:** Wir konnten zum ersten Mal bei männlichen MWF-Ratten zeigen, dass ein Androgenentzug mittels Orchietomie vor der Entwicklung einer progressiven Albuminurie schützt. Trotz ähnlicher genetischer Mechanismen bei beiden Geschlechtern der MWF-Ratte, ist die Albuminurieentwicklung offensichtlich auf zusätzliche nicht-genetische Faktoren wie den schädlichen Einfluss von Androgenen zurückzuführen. Die molekularen Grundlagen dieser Interaktionen zwischen Androgen und genetischen Faktoren bei der Ausprägung der Albuminurie soll in zukünftigen Studien untersucht werden.

Samstag, 21.11.2009

Experimentelle Hypertonieforschung 3:
Signaltransduktion

PS30

Antiarrhythmic metabolites derived from omega-3 fatty acid

A. Konkel¹, C. Schmidt¹, N. Pulz², G. Wallukat¹, R. Fischer³, F. C. Luft¹, D. N. Müller¹, J. R. Falck², W.-H. Schunck¹

¹Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine, Berlin; ²Dept of Biochemistry, UT Southwestern, Dallas, TX, USA;

³Dept of Cardiology, Charité, Campus Virchow, Berlin

Dietary omega-3 fatty acids shift the endogenous profile of cytochrome P450 (CYP)-dependent eicosanoids in the heart from arachidonic acid (AA)- to eicosapentaenoic acid (EPA)- and docosahexaenoic acid (DHA)-derived metabolites. We hypothesized that metabolites produced by epoxidation of the omega-3 double bond, such as 17,18-epoxyeicosatetraenoic acid (17,18-EETeTr), may play a unique role in mediating the antiarrhythmic effect of EPA and DHA. To address this question, we analyzed (i) the biological activities of 17,18-EETeTr in spontaneously-beating neonatal rat cardiomyocytes and (ii) the structure-activity relationships (SAR) that determine the potential antiarrhythmic properties of this EPA metabolite. Mimicking the action of EPA, 17,18-EETeTr exerted a negative chronotropic effect, reduced the response to β -adrenergic stimulation, and protected against Ca^{2+} -overload. 17,18-EETeTr was effective with an EC_{50} of 1-2 nM and its effects were blocked by pertussis toxin (inhibitor of Gi-proteins), AH6809 (unspecific prostanoid receptor antagonist), calphostin C (PKC-inhibitor), and 11,12-EET (CYP-dependent epoxide derived from AA), but not by H89 (PKA-inhibitor). Our SAR study, with a series of more than 25 synthetic analogs, revealed that the 11,12-double bond and the 17,18-epoxy group in R,S-configuration were minimal structural elements for agonistic activity. The agonistic properties were maintained, or even improved, when the 17,18-epoxy group was replaced by -NH-C(O)-NH- or -NH-C(O)-C(O)-NH- moieties. Analogs lacking the 11,12-double bond, but still containing the 14,15-double bond, antagonized the effects of EPA and 17,18-EETeTr. Taken together, these results support the notion that the antiarrhythmic effect of EPA is at least in part mediated by 17,18-EETeTr and demonstrate that the structure of this CYP-dependent eicosanoid can be successfully modified to improve its chemical and biological stability, as required for future

in vivo applications. The effects of specific inhibitors and the strict structural requirements for agonistic and antagonistic activities suggest the existence of a Gi-protein coupled receptor that specifically recognizes omega-3 epoxy-eicosanoids.

PS31

Dinucleotide polyphosphates contribute to purinergic signalling via inhibition of adenylate kinase activity

V. Jankowski¹, G. Yegutkin², W. Zidek¹, J. Jankowski¹
¹Med. Klinik IV, Charite, Berlin; ²MediCity Research Laboratory, University of Turku and National Public Health Institute, Turku, Finland

Introduction: Dinucleoside polyphosphates are well described as direct vasoconstrictors and as mediators with strong proliferative properties, however, less is known about their effects on nucleotide-converting pathways. Therefore, the present study investigates the effects of Ap₄A, Up₄A and Ap₅A and the non-selective P2 antagonist suramin on human serum and endothelial nucleotide-converting enzymes. **Methods:** Human serum and human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) were pretreated with various concentrations of dinucleotide polyphosphates and suramin. Adenylate kinase and NDP kinase activities were then quantified radiochemically by thin-layer chromatographic (TLC) analysis of ATP-induced conversion of [³H]-AMP and [³H]-ADP into high-energy [³H]-ATP, respectively. Endothelial NTP-Dase activity was additionally determined using [³H]-ADP and [³H]-ATP as preferred substrates. **Results and Discussion:** Dinucleoside polyphosphates and suramin have an inhibitory effect on the serum adenylate kinase (pIC50 values (-log IC50): Ap₄A: 4.67 ± 0.03; Up₄A 3.70 ± 0.10; Ap₅A 6.31 ± 0.03; suramin 3.74 ± 0.07) as well as on endothelial adenylate kinase (pIC50 values: Ap₄A 4.17 ± 0.07; Up₄A 2.94 ± 0.02; Ap₅A 5.97 ± 0.04; suramin 4.23 ± 0.07), but no significant effects on serum NDP kinase emphasizing the selectivity of these inhibitors. Furthermore, Ap₄A, Up₄A, Ap₅A and suramin progressively inhibited the rates of [³H]-ADP (pIC50 values: Ap₄A 3.38 ± 0.09; Up₄A 2.78 ± 0.06; Ap₅A 4.42 ± 0.11; suramin 4.10 ± 0.07) and [³H]-ATP (pIC50 values: Ap₄A 3.06 ± 0.06; Ap₅A 3.05 ± 0.12; suramin 4.14 ± 0.05) hydrolyses by cultured HUVEC. Up₄A has no significant effect on the endothelial NTPDase activity. Although the half-lives for Ap₄A, Up₄A and Ap₅A in serum are comparable to incubation times of the assays used in this study, secondary effects of the dinucleotide metabolites are not prominent for these inhibitory effects, since the concentration of metabolites formed are relatively insignificant compared to the 800 μmol/L of ATP added as a phosphate donor in the adenylate kinase and NDP kinase assay. **Conclusion:** This comparative competitive study suggests that Ap₄A and Ap₅A contribute to the purinergic responses via inhibition of adenylate-kinase mediated conversion of endogenous ADP, while Up₄A most likely mediates its vasoregulatory effects via direct binding-mediated mechanisms.

PS32

Gender and Toll-like receptor signalling affect cardiac function in hypertrophy

Chr. Grohe¹, G. Baumgarten¹, P. Knüferrmann¹, D. Kraus¹, R. Meyer¹
¹Physiologie, Universität Bonn, Bonn

The absence of toll-like receptor (TLR4) signalling has been shown to act cardioprotective in case of ischemia-reperfusion injury and it is also known to influence the development of cardiac hypertrophy. In addition, cardiac hypertrophy does display gender dependent differences. But the function of the hypertrophied heart is not only determined by the left ventricular weight but also by a variety of signalling pathways, which are still not fully elucidated. Aim of this study is to describe cardiac function after induction of hypertrophy in male and female

mice with normal (C3H/HeN= wildtype, WT) or impaired TLR4 signalling (C3H/HeJ). WT and C3H/HeJ underwent transverse aortic constriction (TAC) and were investigated 2 or 14 days after surgery. Tibia length (TL) was measured and left ventricular (LVW), lung (LW), and body weight were determined. Cardiovascular parameters like peripheral blood pressure and intra ventricular pressure were recorded in mild anaesthesia by a catheter.

Intact female WT mice have smaller LVW/TL ratios than their male counterparts. Two days after TAC neither LVW/TL nor LW/TL ratios had risen in any of the groups, but peripheral as well as intra ventricular systolic pressure were elevated in both WT groups. Intra ventricular diastolic pressure remained normotensive. 14 days after TAC LVW/TL as well as LV/TL ratio had increased in all groups. In female WT mice relative increase in LVW/TL ratio was higher than in WT males leading similar LVW/TL ratios in both genders. Systolic intra ventricular pressure did not differ among WT mice 14 days after TAC. Intra ventricular diastolic pressure, however, was significantly higher in WT-males, this was also mirrored in their relatively high LW. Thus male WT mice develop diastolic dysfunction after TAC earlier than their female littermates.

In C3H/HeJ mice of both genders the hypertrophic response 14 days after TAC was significantly reduced compared to their WT littermates. Systolic intra ventricular pressure, however, was on the same high level in C3H/HeJ as in WT mice. In contrast diastolic left ventricular pressure was not significantly elevated in C3H/HeJ mice independently of sex. LW of C3H/HeJ was also not increased after 14 days of TAC reflecting the preserved diastolic function in these animals. Absence of TLR4 signalling seems to mitigate TAC induced hypertrophy independently of sex. Reduced hypertrophy is accompanied by a conserved diastolic function in male C3H/HeJ mice. TLR4 signalling seems to be an important prohypertrophic pathway. The detailed inflammatory cascades have to be investigated further.

PS33

Zelluläres Sauerstoff-sensing: Importine und Exportine sind Mediatoren der intrazellulären Lokalisation der Prolyl-Hydroxylasen PHD 1 und PHD2

A. Steinhoff¹, M. Köhler², E. Hartmann³, R. Depping¹
¹Universität Lübeck, Institut für Physiologie, Lübeck;
²Nephrologie, Reha-Klinik Damp, Damp; ³Zentrum für Strukturelle und Zellbiologie, Institut für Biologie, Lübeck

Hypoxia-inducible factors are crucial for regulation of oxygen homeostasis of vertebrate cells. Initiated by hypoxia, inhibition of prolyl hydroxylation of HIF-α subunits by three prolyl hydroxylases (PHD1, PHD2, and PHD3) leads to transcription of hypoxia responsive genes like erythropoietin, which is involved in blood pressure regulation. We investigated subcellular distribution and molecular mechanisms regulating the intracellular location of PHD1 and PHD2 by GST pull-down assays and immunofluorescence studies. As reported earlier we detected PHD1 exclusively within the cell nucleus. We demonstrated that nuclear import of PHD1 occurs importin a/b dependent and relies on an intact nuclear localisation signal (NLS). By contrast, PHD2 is shuttling between the nucleus and the cytoplasm, and nuclear import seems to be independent of the „classical“ importin a/b proteins. Furthermore, we revealed that the exit of PHD2 from the nucleus requires CRM1 and the N-terminal 100 amino acids of the protein. Our findings provide novel insights into the mechanisms regulating subcellular distribution of PHDs, which mediate the expression regulation of oxygen sensitive genes like erythropoietin. Intracellular localisation of PHD1 and PHD2 is mediated by different nucleocytoplasmic transport factors.

Samstag, 21.11.2009
Klinische Hypertonieforschung 1:
Adipositas und Diabetes

PS34

Magnesium bei Diabetes mellitus Rationale der neuen Leitlinie Magnesium und Diabetes

B. von Ehrlich-Treuenstätt¹

¹Internistische Praxis, Kempten

Fragestellung: Arterielle Hypertonie ist mit 70-80% die häufigste Comorbidität bei Diabetikern. Die hohe Bedeutung antihypertensiver Maßnahmen für Diabetiker zur Prävention makro- und mikrovaskulärer Komplikationen ist seit der UKPDS belegt. Magnesium hat pleiotrope Effekte sowohl für den Diabetes wie auch für die arterielle Hypertonie.

Ziel der Leitlinie ist die Erkennung und Behandlung von Magnesiummangel (MM) bei Patienten mit metabolischem Syndrom (MS) und Diabetes mellitus (DM) als häufig relevanter Parameter der Insulinresistenz – zur Verbesserung der Insulinsensitivität bei MS auch ohne DM – zur Verbesserung der DM Einstellqualität und zur Prävention diabetischer Folgeerkrankungen.

Methoden: Die neue Leitlinie Magnesium und Diabetes wurde auf Basis der umfangreichen wissenschaftliche Literatur von einer Expertengruppe der Gesellschaft für Magnesiumforschung e.V. erarbeitet und zum 30.3.2009 verabschiedet. **Ergebnisse:** Umfangreiche physiologische Forschungen charakterisieren die Bedeutung des Magnesiums u.a. durch die Beeinflussung der Tyrosin-Kinase Aktivität des Insulinrezeptors und durch Verbesserung der Insulinsensitivität auf Post Rezeptor Ebene. Magnesium Mangel ist ein häufiges (bis 50% auf Basis des ionisierten Magnesiums) aber vielfach übersehenes Phänomen bei DM und MS. – Zahlreiche epidemiologische Studien mit insgesamt über 280000 Personen zeigten, dass eine erniedrigte Magnesium Zufuhr mit einem erhöhten Diabetes Risiko (55%), andererseits eine höhere Magnesium Zufuhr mit einem geringeren Diabetes Risiko einhergeht. Zwischenzeitlich wurde auch in mehreren Placebokontrollierten Therapiestudien (RCTs) die Wirksamkeit von Magnesiumgaben auf die Insulinresistenz (IR) bei MM-Diabetikern nachgewiesen. Eine Reihe von Untersuchungen belegen auch eine negative Korrelation zwischen Serum-Mg-Konzentration und KHK, diab. Retinopathie, diabet Polyneuropathie (PNP), diabet. Nephropathie und diabetesassoziierter Depression (DaD). Prospektive Studien hierzu liegen bisher jedoch nur zu DaD und PNP in kleinerem Umfang vor. – Die Leitlinie gibt ein strukturiertes 3 Säulen Konzept (Klinik, Anamnese, Labor) zur Diagnostik des MMs bei Risikopersonen vor. Serum-Mg-Analysen sollten ein Routine-Bestandteil der Diabetes-Kontrollen sein. Bei Nachweis eines Kriteriums aus den drei Säulen wird Mg-Supplementation empfohlen. Die Dosierung liegt üblicherweise zwischen 240-480mg (10-20mmol)Mg/Tag.

Schlussfolgerung: Nach dem Grundsatz wonach alle Ansätze, welche die IR verbessern, sinnvoll sind, ist die Therapie mit Magnesium bei DM 2 mit Zeichen eines MM sinnvoll und gerechtfertigt. 10-20mmol Mg/Tag in Einzelfällen auch höhere Dosierung wird empfohlen. Günstiges Nebenwirkungsprofil, gute Kombinierbarkeit mit gängigen Antidiabetika und Antihypertensiva sind bedeutsam für die Zielgruppe sowohl in der Frühphase des Metabolischen Syndroms wie auch in der Spätphase bei multimorbiden Diabetikern.

PS35

Hypertensive Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus: Prävention kardiovaskulärer Risiken in der täglichen Praxis beeinträchtigt durch Defizite bei der Risikowahrnehmung durch die Patienten selbst

E. Jungmann¹, J. Bolle¹, C. Schmitz¹, G. Jungmann¹

¹Schwerpunkt Diabetes-Endokrinologie, St. Vinzenz Hospital Rheda-Wiedenbrück, Rheda-Wiedenbrück

Fragestellung: Die Prävention der kardiovaskulären Folgeerkrankheiten des Diabetes mellitus weist ebenso wie die antihypertensive Therapie in der täglichen Praxis bei Typ-2-diabetischen Patienten noch erhebliche Defizite auf. Dabei bleibt offen, inwieweit fehlende Informiertheit oder Krankheitswahrnehmung auf der Patientenseite zu dieser ungünstigen Ausgangslage beiträgt. **Material und Methoden:** Wir befragten daher 45 Frauen und 51 Männer mit Typ-2-Diabetes, Alter: 56 ± 16 Jahre (Mittelwert ± SE), bekannte Diabetesdauer: 10 ± 11 Jahre, die 2007 von ihren Hausärzten zu Beginn oder Optimierung einer Insulintherapie in unsere Behandlungseinrichtung eingewiesen worden waren, nach ihrem Kenntnisstand zu Krankheitsrisiken und Risikomarkern bei Diabetes mellitus. **Ergebnisse:** Patienten mit Kenntnissen zu Risikomarkern zeigten niedrigere Werte für Cholesterin und Triglyzeride (p < 0,05) sowie Albuminurie; die Blutdruckwerte unterschieden sich nicht. Dafür war der Anteil der Patienten mit Kenntnissen zum Blutdruck am höchsten (55 %, p < 0,05), wobei die Patienten ihre eigenen Blutdruckwerte allerdings deutlich zu niedrig angaben (p < 0,05). Trotz höheren Wissensgrades um den Stellenwert der Thrombozytenaggregationshemmer (70 %) wurden diese nur von 29 % der Patienten eingenommen (p < 0,05). **Schlussfolgerungen:** Fehlende Informiertheit, falsche Information, aber auch ungenügendes Anwenden vorhandener Information auf die eigene Krankheit tragen zur ungenügenden Risikoprävention bei Typ-2-Diabetes mellitus in der täglichen Praxis bei. Dies unterstreicht den Bedarf an über verbindliche Patienteninformation hinausgehender Schulung aller Patienten durch kompetente Schulungskräfte.

PS36

Der Behandlungsstatus von 16477 Typ 2 Diabetikern aus 634 Praxen in Deutschland (T2Day-Screening 2008)

H. Holzgreve¹

¹Kardiologische Praxis, München

Zielsetzung: Anhand einer großen Stichprobe sollte der Behandlungsstatus von Typ 2 Diabetikern in der hausärztlichen Praxis besonders hinsichtlich der Blutdruckeinstellung mit den Zielvorgaben aus anerkannten Leitlinien verglichen werden. **Methoden:** Mittels Erhebungsbogen wurden zwischen Februar und August 2008 Allgemeinärzte und Internisten aus allen Bundesländern zu demographischen Daten sowie zu Art und Status der Behandlung ihrer Typ 2 Diabetiker befragt. **Ergebnisse:** Von 634 Ärzten wurden Angaben zu 16477 Typ 2 Diabetikern gemacht. Die durchschnittliche Diabetesdauer der Patienten betrug 8,1 und das Durchschnittsalter 65,3 Jahre. Die Diabetiker hatten im Mittel 2,6 zusätzliche Risikofaktoren, am häufigsten Hypertonie (77,7%), Übergewicht (60,9%) und/oder Dyslipidämie (48,1%). Mindestens eine weitere Begleiterkrankung lag bei 38,7% vor. Bei 19,1% aller Diabetiker bestand eine koronare Herzkrankheit, bei 7,9% eine pAVK und bei 7,1% ein Z.n. Schlaganfall/TIA. Eine Mikroalbuminurie lag bei 15,3%, eine Neuropathie bei 11% und eine Retinopathie bei 7,6% der Patienten vor. Im Durchschnitt erhielten die Patienten 3,2 nicht diabetesspezifische Medikamente. Von den Herz-Kreislauf Medikamenten wurden am häufigsten ACE-Hemmer (55%), Diuretika (43%, davon 44% HCT), β -Blocker (34%), Ca-Antagonisten (21%) und AT1-Blocker (18%) eingesetzt. Statine erhielten 42% und ASS 38% aller Diabetiker. Im Durchschnitt erhielt ein Diabetiker 1,5 diabetesspezifische Medikamente, davon am häufigsten Biguanide

(57%), Insulin (27%) und Sulfonylharnstoffe (21%). Eine Blutzuckersebstmessung praktizierten 47,2%. Gemäß den Leitlinien der Hochdruckliga hatten nur 7,2% der Diabetiker einen optimalen (<120/80 mmHg), 27% einen normalen (120-129/80-84) und 31,6% aller Diabetiker einen hochnormalen Blutdruck (130-139/85-89). Eine Hypertonie Grad 1-3 lag bei 14,4% und eine isolierte systolische Hypertonie bei 19,7% aller Patienten vor. Insgesamt erreichten nur 16,2% (d.h. nur etwa jeder 6. Patient) den in den Leitlinien für Diabetiker empfohlenen Zielblutdruckwert von <130/80. Das Gesamtcholesterin lag bei 48,7% = 200 mg/dl, der LDL-Wert bei 46,5% = 100 mg/dl und der HDL Wert bei 55,8% = 45 mg/dl. Der HbA1c-Wert war bei 66,2% der Patienten = 7,0%. Die antihypertensive Therapie wollten 37,5%, die antidiabetische 53,5% der Ärzte weiter intensivieren.

Schlussfolgerung: Bei einem typischen Kollektiv älterer Typ 2 Diabetiker, häufig assoziiert mit zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren sowie Begleit- und Folgenerkrankungen werden die Zielwerte für Blutdruck, HbA1c und Lipide häufig nicht erreicht. Insbesondere hinsichtlich einer optimalen Blutdruckeinstellung besteht noch Verbesserungsbedarf. Diese Erhebung wurde von der Servier Deutschland GmbH unterstützt.

Samstag, 21.11.2009

Klinische Hypertonieforschung 1:
Risikofaktoren

PS37

Risk factors for hypertension in an urban Ghanaian population

I. Danquah¹, G. Bedu-Addo², K.-J. Terpe¹, F. Micah²,
Y. A. Amoako², Y. A. Awuku², M. van der Giet³,
F. P. Mockenhaupt¹

¹Institute of Tropical Medicine and International Health, Charité – University Medicine, Berlin; ²Komfo Anokye Teaching Hospital, University of Science and Technology, Kumasi, Ghana; ³Department of Medicine IV – Nephrology, Charité – University Medicine, Berlin

Background: Hypertension affects almost one third of the Ghanaian adult population. This figure is projected to increase by 89% until 2025. We investigated clinical, behavioural, nutritional and socio-economic aspects of hypertension in urban Ghana. **Methods:** Between August 2007 and June 2008, a case-control study on hypertension and diabetes mellitus (DM) was performed at Komfo Anokye Teaching Hospital (KATH) Kumasi. After an adequate resting period, blood pressure (BP) and heart rate were taken in triplicates (0', 5', 10'). Venous blood and urine samples were collected. Medical history, activity level and socio-economic status were recorded. Weight, height, waist and hip circumferences were measured. Body fat was assessed by bioelectric impedance and measurement of skin fold thicknesses. A 24h-dietary recall and a food frequency questionnaire documented nutritional behaviour. Documented anti-hypertensive medication and/or BP >140/90 mmHg defined hypertension. DM was classified as anti-diabetic medication and/or fasting blood glucose >7.0 mmol/L. In control subjects, both conditions were absent. The present analysis is focused on hypertension. **Results:** 838 hypertensive patients (mean age, 57 years; SD, 12) and 377 controls (mean age, 39 years; SD, 15; p <0.001) were recruited. DM was observed in 39% (324) of the hypertensives. 73% (611) of the hypertensive patients were aware of their condition. The main medications prescribed were calcium blockers (81%) and ACE-inhibitors (48%). In 27% (227) patients, BP was well-controlled. 46% (382) subjects receiving anti-hypertensive medication still presented with increased BP and this group also showed highest urinary microalbumin concentrations (median, 24.0 mg/mL; range, 3.3-149.0 mg/mL). Age- and sex-adjusted univariate analysis identified the following risk factors for hypertension: positive family history of hypertension (OR = 2.4, p <0.0001) and diabetes (OR = 1.6, p =0.002), unemployment (OR

= 2.1, p <0.0001), weekly working time >40 h (OR = 1.6, p =0.003), overcrowded living condition (OR = 1.5, p <0.01), BMI >30 (OR = 1.9, p =0.001), increased waist-to-hip ratio (OR = 2.4, p <0.0001), body fat >20% (OR = 2.0, p =0.008) and calcium intake >280 mg/1000 kcal/d (OR = 1.5; p =0.006). These parameters were confirmed in multivariate analyses. Interestingly, smoking, low activity level, educational status, sodium intake >5 g/d and high intakes of carbohydrates and fat did not increase the risk for hypertension. **Conclusion:** The awareness of being hypertensive was low among Ghanaian patients. In most known hypertensives, BP was poorly managed. Degree and extend of some classical risk factors in western European populations were verified in this urban Ghanaian population whereas other established risk factors were not associated. Improved management of hypertension is needed. Treatment and prevention of hypertension in Ghana should account for specific local risk factor patterns.

PS38

Rauchen korreliert unabhängig mit dem Auftreten einer Mikroalbuminurie bei hypertensiven Patienten

Chr. Ukena¹, F. Mahfoud¹, I. Kindermann¹, M. Thoenes²,
P. Bramlage³, M. Volpe⁴, M. Kindermann¹, M. Böhm¹

¹Innere Medizin III, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg / Saar; ²Sanofi-Aventis, Paris, Frankreich;

³Institut für Klinische Pharmakologie, Dresden;

⁴2nd Faculty of Medicine, University „Sapienza“, Ospedale Sant'Andrea, Rom, Division of Cardiology, Rom, Italien

Hintergrund: Eine Mikroalbuminurie (MAU) ist ein Marker einer endothelialen Dysfunktion und Zeichen atherosklerotischer Veränderungen. Die Bedeutung des Zigarettenrauchens für das Auftreten einer Mikroalbuminurie bei hypertensiven Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren ist bislang nicht geklärt. **Methoden:** Die International Survey Evaluating Microalbuminuria Routinely by Cardiologists in patients with Hypertension (I-SEARCH) untersuchte insgesamt 20364 Patienten mit arterieller Hypertonie und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren in 26 Ländern. Von den eingeschlossenen Patienten waren 13690 Nichtraucher, 2617 Raucher und 4057 ehemalige Raucher mit arterieller Hypertonie und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren in 26 Ländern. Zu den untersuchten Parametern zählten unter anderem der Blutdruck, die Herzfrequenz, die Albuminexkretion im Urin sowie die errechnete glomeruläre Filtrationsrate. **Ergebnisse:** Die Prävalenz einer MAU war abhängig vom Rauchverhalten der Patienten. Ein Konsum von 1-20 Zigaretten/Tag war mit einer Steigerung des Auftretens einer MAU um 6,8% (p<0.001) im Vergleich zu Nichtrauchern assoziiert. Bei einem Konsum von mehr als 20 Zigaretten/Tag nahm die Prävalenz um 12,5% (p<0.001) im Vergleich zu Nichtrauchern zu. Ehemalige Raucher hatten eine um 4,7% erhöhte Prävalenz einer MAU (p<0.01). Zudem bestand eine dosisabhängige Beziehung des kumulativen Zigarettenkonsums (packyears) bezüglich des Auftretens einer MAU. Die multivariate Analyse ergab, dass neben einem systolischen Blutdruck >160 mmHg, einem diastolischen Blutdruck >90 mmHg und einer Herzfrequenz >80/min, Zigarettenrauchen unabhängig mit dem Auftreten einer Mikroalbuminurie korrelierte (Odds ratio (OR) Rauchen vs. Nichtrauchen: 1,159; 95% Konfidenzintervall (KI): 1,01-1,33; p<0,05). Insbesondere ein Konsum > 20 Zigaretten/Tag zeigte eine starke Assoziation mit der Manifestation einer MAU (OR 1,33; KI: 1,01 – 1,75; p<0,05). **Zusammenfassung:** Die Prävalenz einer Mikroalbuminurie ist bei hypertensiven Rauchern höher als bei hypertensiven Nichtrauchern und mit dem Ausmaß des Zigarettenkonsums korreliert. Eine Beendigung des Zigarettenkonsums vermindert das Risiko einer Mikroalbuminurie, normalisiert es aber nicht.

PS39

Verteilung der Blutdruckprofile sowie des kardiovaskulären Globalrisikos bei Mitarbeitern der Automobil-Industrie in Deutschland – die PRÄFORD-Studie

G. Montiel¹, S. Türk¹, J. Latsch¹, D. Bott¹, B. Bjarnason-Wehrens¹, G. Herold², D. Gysan³, Chr. Albus⁴, Chr. Schneider⁵, H.-G. Predel¹
¹Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin, Deutsche Sporthochschule Köln, Köln; ²Innere Medizin, Werkarzt bei Ford/Köln, Köln; ³Kardiologie/Angiologie/Innere Medizin, Kardiologische-Angiologische Gemeinschaftspraxis, Köln-Poll; ⁴Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsklinik zu Köln, Köln; ⁵Herzzentrum, Universitätsklinik zu Köln, Köln

Zielsetzung: Ziel der Studie war es, aktuelle Daten hinsichtlich des kardiovaskulären Risikoprofils von Mitarbeitern der Automobil-Industrie in Deutschland zu erhalten. **Methodik:** Bei 4700 Mitarbeitern (4001 Männer; Alter: 44,8±10,1 J; BMI: 27,2±3,4 und 699 Frauen; Alter: 45,6±12,2 J; BMI: 25,2±4,9) der Ford-Werke Köln wurden der systolische und diastolische Blutdruck (gemessen nach den Kriterien der DHL-Leitlinien) sowie weitere Risikofaktoren zur Ermittlung des kardiovaskulären Globalrisiko (ESC-Score „high-risk“) am Arbeitsplatz durch ein systematisches Screening ermittelt. **Ergebnisse:** Der durchschnittliche systolische und diastolische Blutdruck lag bei Männern bei 133,3±13,7/82,7±9,8 mmHg und bei Frauen bei 122,6±15,9/79,8±10,6 mmHg (p<0.001). 25,5 % der Männer und 7,4 % der Frauen hatten einen systolischen Blutdruck >140 mmHg (p<0.001). Im Altersgruppenvergleich zeigte sich ein konstanter, signifikanter Anstieg des systolischen Blutdruckes mit zunehmendem Alter; der diastolische Blutdruck stieg dagegen lediglich bis zur 6. Lebensdekade signifikant an. Das kardiovaskuläre Globalrisiko auf Basis des ESC-Score „high-risk“ verteilte sich – stratifiziert in drei Risikogruppen (RG) wie folgt:

RG I (Risiko < 1%): total: 48,7%; Männer: 45,2%; Frauen: 69,0%
 RG II (Risiko > 1 – 5%): total: 36,5%; Männer: 38,7%; Frauen: 24,0%
 RG III (Risiko > 5 %): total: 14,8%; Männer: 16,1%; Frauen: 7,0%.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dokumentieren einen signifikanten Geschlechtsunterschied hinsichtlich der Blutdruckprofile sowie des kardiovaskulären Globalrisikos bei Mitarbeitern der Automobil-Industrie in Deutschland. Männer hatten einen signifikant höheren Blutdruck sowie kardiovaskuläres Globalrisiko in allen untersuchten Altersgruppen. 54,8% der Männer fielen in RG II bzw. III. Diese alarmierenden Ergebnisse stellen die bisherigen Konzepte der betrieblichen Gesundheitsförderung in Frage und ziehen die Forderung nach innovativen Screening- und Behandlungsstrategien für Arbeitnehmer nach sich.

PS40

Kardiovaskuläre Alterungsprozesse: Auswirkungen von Nikotinkonsum auf die Gefäßsteifigkeit und die diastolische Funktion – Ergebnisse aus dem MONICA-Augsburg/KORA-Projekt

J. Stritzke¹, M. Markus¹, W. Lieb¹, A. Luchner², A. Döring³, U. Keil⁴, H.-W. Hense⁴, H. Schunkert¹

¹Medizinische Klinik II, Universität zu Lübeck, Lübeck;

²Medizinische Klinik II, Universität zu Regensburg, Regensburg; ³Institut für Epidemiologie, Helmholtz Zentrum München – German Research Center for Environmental Health (GmbH), Neuherberg; ⁴Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Universität zu Münster, Münster

Hintergrund: Rauchen ist einer der bedeutendsten Risikofaktoren für Schlaganfall und Herzinfarkt. Häufig lassen sich jedoch bereits vor dem Auftreten dieser Ereignisse subklinische Veränderungen des kardiovaskulären Systems nachweisen. Im Rahmen dieser Studie wurden die Effekte des Nikotinkonsums auf die arterielle Gefäßsteifigkeit und die linksventrikuläre diastolische Funktion bei Probanden ohne bekannter kardiovaskulärer Erkrankung untersucht. **Methoden:** Es wurden Daten aus dem 3. Survey des WHO-MONICA-Augsburg/KORA Projektes analysiert.

Hierbei handelt es sich um eine repräsentative Stichprobe der Einwohner Augsburgs. Die diastolische Funktion wurde bei 1005 Probanden (Alter: 25 bis 74 Jahre) sowohl zum Zeitpunkt der Basiserhebung (1994/95) als auch 10 Jahre später mittels hoch standardisierter, echokardiographischer Untersuchungen bestimmt. Darüber hinaus erfolgte im Rahmen der Nachfolgeuntersuchung eine Pulswellenanalyse. Innerhalb einer gesunden Subpopulation im Alter von 25 bis 44 Jahren (n=400) wurden die Assoziationen zwischen Nikotinkonsum, diastolischer Funktion und arterieller Gefäßsteifigkeit untersucht. Dies erfolgte durch den Vergleich von Nicht-Rauchern (NR, „Nie-Raucher“ oder Probanden die bereits zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung nicht mehr geraucht haben), Ex-Rauchern (exR, Probanden die nach der Basisuntersuchung mit dem Rauchen aufgehört haben) und aktiven Rauchern (aR) mittels multivariater statistischer Modelle. **Ergebnisse:** Im Vergleich zu den Nichtraucherern wiesen sowohl die Ex-Raucher als auch die aktiven Raucher eine schlechtere diastolische Funktion auf. Dies konnte durch signifikant niedrigere e/a-Verhältnisse (aR: 1,23 95%-CI [1,19, 1,28]; exR: 1,23 [1,15, 1,32] vs. NR: 1,33 [1,29, 1,36]; p=0,001 bzw. p=0,041) nachgewiesen werden. Darüber hinaus fand sich, als Ausdruck beschleunigter kardiovaskulärer Alterungsprozesse, bei Rauchern und Ex-Rauchern eine stärkere Abnahme des e/a-Verhältnisses im Verlauf von 10 Jahren (aR: -0,35 [-0,39, -0,31]; exR: -0,39 [-0,46, -0,31] vs. NR: -0,27 [-0,30, -0,24]; jeweils p=0,006). Zusätzlich fand sich bei aktiven Rauchern eine deutliche gesteigerte Gefäßsteifigkeit. In dieser Gruppe fand sich sowohl ein höherer Augmentationsindex (aR: 20,1 [18,5, 21,6]; exR: 16,7 [13,9, 19,6] vs. NR: 16,7 [15,5, 17,9], p<0,001 bzw. p=0,995) als auch eine kürzere Reflexionszeit der Pulswelle (aR: 141ms [139, 143]; exR: 147ms [143, 151] vs. NR: 145ms [143, 146], p=0,005 bzw. p=0,265). **Zusammenfassung:** In dieser Stichprobe von gesunden Probanden mittleren Alters war Nikotinkonsum stark mit subklinischen Veränderungen der arteriellen Gefäßsteifigkeit und der diastolischen Funktion assoziiert. Diese Veränderungen waren teilweise auch bei Probanden, die mit dem Rauchen aufgehört hatten, nachweisbar. Aus diesem Grunde sollten Präventionsprogramme insbesondere Jugendliche und junge Erwachsene adressieren, um bei ihnen einen vorzeitigen Beginn der kardiovaskulären Alterungsprozesse zu verhindern.

PS41

Rosuvastatin verbessert die Pulswellenreflektion und die Pulsdruckamplifikation durch eine Beeinflussung der endothelialen Funktion

Chr. Ott¹, M. P. Schneider¹, M. Ritt¹, R. E. Schmieder¹

¹Nephrologie und Hypertensiologie, Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Zielsetzung: Der Augmentationsindex (Alx) wird sowohl vom Zeitpunkt als auch vom Ausmaß der Pulswellenreflektion bestimmt. Eine Zunahme der Steifigkeit der Arterien führt neben der Erhöhung des Alx auch zu einer Zunahme des zentralen systolischen Blutdrucks und Pulsdruckes. Weiterhin ist durch die von zentral nach peripher abnehmende Elastizität der Arterien eine Zunahme der Amplitude des Pulsdruckes zu erklären. Sowohl der Alx, als auch der zentrale Blutdruck und die Pulsdruckamplifikation, welche allesamt mit Hypercholesterinämie assoziiert sind, konnten als unabhängige Prädiktoren der kardiovaskulären Mortalität gezeigt werden. **Methoden:** 29 Patienten mit Hypercholesterinämie (LDL-Cholesterin > 160 mg/dl) wurden in einer doppelt-blinden, Plazebo-kontrollierten Studie im Cross-over-Design mit Rosuvastatin 10 mg und Plazebo behandelt. Die zentrale Druckkurve wurde durch Ermittlung der Druckkurve an der A. radialis unter Zuhilfenahme einer sog. Transfer-Funktion abgeschätzt (SphygmoCor). Die basale NO-Aktivität der systemischen Gefäße wurde mittels Änderung des Alx durch Gabe des NO-Synthaseinhibitors L-NAME bestimmt. **Ergebnisse:** Alx war signifikant niedriger nach Behandlung mit Rosuvastatin im Vergleich zu Plazebo (18,3±10 versus 21,9±12%,

$p=0.027$). Im Gegensatz zum peripheren Pulsdruck, war der zentrale systolische Pulsdruck signifikant niedriger nach Behandlung mit Rosuvastatin verglichen mit Placebo, und übereinstimmend war die Pulsdruckamplifikation nach Behandlung mit Rosuvastatin verbessert (1.31 ± 0.2 vs. 1.26 ± 0.2 %, $p = 0.016$). Im Gegensatz zur Placebogruppe kam es in der Rosuvastatingruppe zu einer signifikanten Änderung des Alx auf die Gabe von L-NMMA. Die prozentuale Zunahme des Alx tendierte unter Rosuvastatin verglichen mit Placebo zu einer Zunahme (53.7 ± 92 versus $14.1 \pm 36\%$, $p=0.087$), hinweisend auf eine Verbesserung der basalen NO-Aktivität. Eine Multiple-Regressionsanalyse zeigte, dass sowohl der erreichte LDL-Cholesterinwert, als auch die CRP Konzentration unabhängige Determinanten der basalen NO-Aktivität sind. Die Zunahme der basalen NO-Aktivität wiederum war eine unabhängige Determinante der verbesserten Gefäßfunktion (Pulsdruckamplifikation $\beta = +0.532$, $p = 0.032$ und der Pulswellenreflektion $\beta = -0.524$, $p = 0.048$). Schlussfolgerung: Die Therapie mit dem Statin Rosuvastatin verbessert bei Patienten mit Hypercholesterinämie die Gefäßfunktion, ausgedrückt in einer Senkung der Pulswellenreflektion und des zentralen Pulsdrucks und somit einer Verbesserung der Pulsdruckamplifikation. Eine Multiple-Regressionsanalyse zeigte, dass eine Zunahme der basalen NO Aktivität eine unabhängige Determinante der verbesserten Gefäßfunktion ist.

Samstag, 21.11.2009

Klinische Hypertonieforschung 1:
Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen

PS42

Passivrauchen erhöht den Blutdruck bei Vorschulkindern

G. Simonetti¹, R. Schwertz², M. Klett², E. Wühl¹, F. Schaefer¹
¹Kidnephrologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg;
²Gesundheitsamt Rhein-Neckar-Kreis, Heidelberg

Fragestellung: Bei Erwachsenen ist Passivrauchen mit Arteriensteifigkeit und arterieller Hypertonie assoziiert. Elterliches häusliches Rauchen ist hauptsächlich für die Rauch-Exposition von Kindern verantwortlich. Der Einfluss von Passivrauchen auf Blutdruck im Kindesalter wurde noch nicht untersucht. Ziel dieser Arbeit war, einen möglichen Einfluss von Passivrauchen und anderer vermeidbarer Risikofaktoren auf den Blutdruck bei Vorschulkindern zu analysieren. **Methode:** In Rahmen eines Screening-Projektes wurden Blutdruck, BMI und Fettmasse (Hautfaltendicke) bei 4231 Kindergarten-Kindern (5.8 ± 0.6 Jahre) gemessen. Zahlreiche anamnestiche Risikofaktoren wurden dokumentiert. **Ergebnisse:** 28.6% der Väter und 20.7% der Mütter rauchten. Die Prävalenz des Rauchens nahm mit zunehmendem Ausbildungsniveau ab. Der Blutdruck war signifikant höher bei Kindern von rauchenden Eltern (systolisch $+1.1$, 95% Konf. Intervall $+0.6$ to $+1.6$ mmHg, $p<0.0001$; diastolischer Blutdruck $+0.5$, 95% Konf. Intervall $+0.1$ to $+0.9$ mmHg, $p<0.02$). Zudem zeigte der Blutdruck eine lineare Korrelation mit BMI (systolisch $r=0.29$, diastolisch $r=0.21$; beide $p<0.0001$) und Fettmasse (systolisch $r=0.13$, $p<0.0001$, diastolisch $r=0.11$, $p<0.0001$). **Diskussion:** Diese Daten zeigen eindeutig, dass Umweltfaktoren wie Passivrauchen oder diätetische Gewohnheiten die Blutdruck-Regulation bereits im Vorschulalter beeinflussen. **Schlussfolgerung:** Aufgrund der bei Erwachsenen dokumentierten unvollständigen Reversibilität der durch Passivrauchen bedingten kardiovaskulären Veränderungen ist es wichtig, rauchfreie Zonen für Kinder zu Hause und in öffentlichen Gebäuden zu implementieren.

PS43

Evidenzbasierte Rationale und Empfehlung zur primären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen (CVD): Focus Kinder und Jugendliche

R. Eyer mann¹

¹Kinder- und Jugendmedizin, Kardiologie, Angiologie, Kinderkardiologie, Sportmedizin, Dr. Richard Eyer mann, München

CVD sind führende Ursache für Morbidität u. vorzeitige Mortalität in industrialisierten Staaten u. vielen Entwicklungsländern. Der atherosklerotische Erkrankungsprozess beginnt früh in der Kindheit u. wird lebenslang durch genetische u. potentiell modifizierbare Risikofaktoren u. Umweltexpositionen beeinflusst. Die vorhandene Evidenz von Labor/Pathologie- u. In Vivo/klinischen Studien (Bogalusa Heart Study, Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth/PDAY-Study, Muscatine Study, Young Finns Study etc.) sowie von epidemiologischen Studien (National Health and Nutrition Examination Surveys/NHANES, Centers for Disease Control and Prevention-Youth Risk Behavior Surveillance Surveys/CDC-YRBSS, National Heart, Lung and Blood Institute/NHLBI, American Heart Association/AHA etc. mit Daten zu Lipiden u. Lipoproteinen, Blutdruck, BMI, Adipositas u. assoziierte Comorbiditäten, Gesundheitsverhalten etc.) unterstützt die Notwendigkeit einer Primärprävention von CVD, mit Beginn im frühesten Leben, deren Evidenz in die Guidelines der Gesundheitserziehung u. -vorsorge für Kinder u. Jugendliche einfließen muss. Zusammengefasst belegen dabei die Ergebnisse der Labor/Pathologie-Studien u. noch mehr die der jüngsten, nichtinvasiven, In Vivo/klinischen Studien die Evidenz eines Zusammenhanges zwischen vorhandenen potentiell modifizierbaren Risikofaktoren u. akzelerierten atherosklerotischen Prozessen in Adoleszenz u. adulter Lebenszeit. Die epidemiologischen Studienresultate liefern hierbei zusammengekommen national valide Daten bezüglich der Verteilung, Prävalenz u. Trends sowie Tracking der dominierenden Risikofaktoren u. des kardiovaskulär erkrankungsrelevanten Gesundheitsverhaltens bzw. Lebensstils bei Kindern u. Jugendlichen. Evidenzbasierte Guidelines für Primär- u. Sekundärprävention von CVD von Erwachsenen sind das Ergebnis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT's). Daten von RCT's, die den Effekt von Risikoreduktion in der Kindheit auf die Entwicklung von CVD in der adulten Lebenszeit belegen, fehlen; gleichfalls Daten aus Langzeit-Longitudinalstudien, die die absoluten Levels von Risikofaktoren in der Kindheit abschätzen, die prädiktiv für CVD im adulten Leben sind. Trotzdem argumentiert die bestehende Evidenz überzeugend für eine Prävention von CVD beginnend bereits früh in der Kindheit. Evidenzbasierte Daten von potentiell modifizierbaren Risikofaktoren u. Gesundheitsverhalten, die essentiell für die Etablierung von sowohl Individual- als auch Public Health-Strategien in der Primärprävention von CVD bereits im Kindesalter sind, werden präsentiert. Schwerpunkte: „Kardiovaskuläres Risikoprofil bei Kindern und Jugendlichen – Relevante Risikofaktoren u. Empfehlungen zu deren Beurteilung“; „Guidelines für Interventionen zur Risikoreduktion für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Kindern u. Jugendlichen mit identifiziertem (Hoch-)Risiko“; „Prinzipien und Strategien für Verhaltensänderung bei Kindern, Adoleszenten und in Familien – Switch zu einem gesunden Lebensstil“. Ein möglichst früher und lebenslanger gesunder Lebensstil ist essentiell für die Primärprävention von CVD. Daten von laborchemischen, klinischen und epidemiologischen Studien unterstreichen die Wichtigkeit von sowohl populationsbasierter/Public Health- als auch individueller/Hochrisiko-Strategien für die früh im Kindesalter beginnende u. sich über das ganze Leben ausdehnende kardiovaskuläre Prävention. **Konklusion:** Die Datenlage belegt die hohe Evidenz für den zwingenden Beginn der Primärprävention von CVD bereits früh in der Kindheit. Innerhalb der pädiatrischen Gesundheitserziehung u. -vorsorge sollte diese Evidenz die Erarbeitung u. v.a. Umsetzung von evidenzbasierten Guidelines mit Empfehlungen für Individual-/Hochrisiko- u. populationsbasierten Ansätzen

bzw. Vorgehensweisen für die Primärprävention von CVD bei Kindern u. Jugendlichen vorantreiben. Gegenwärtige evidenzbasierte Empfehlungen heben die Entwicklung u. Beibehaltung eines gesunden Lebensstils bzw. therapeutischer gesunder Lebensstiländerungen als Eckpfeiler von Interventionen hervor, die auf die Förderung kardiovaskulärer Gesundheit fokussieren u. das Risiko u. die Last von kardiovaskulären Erkrankungen reduzieren. Die Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen sollte risikoadjustiert sein. Weiterer Forschungsbedarf besteht jedoch, um die optimalen lebenslangen Strategien der kardiovaskulären Prävention, einschließlich der multidisziplinären Modelle u. integrierten Systeme von Healthcare, die auf Individual-/Hochrisiko- u. populationsbasierte/Public Health-Strategien ausgerichtet sein müssen, zu evaluieren.

PS44

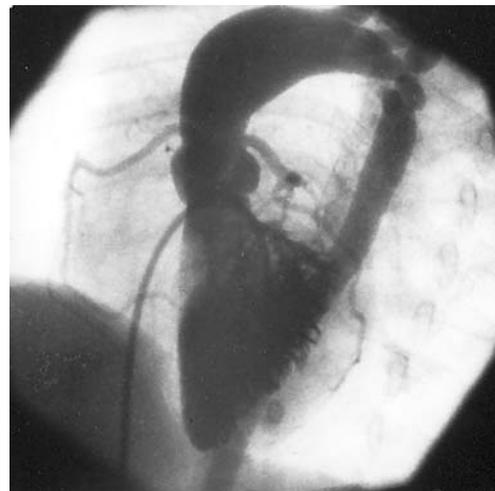
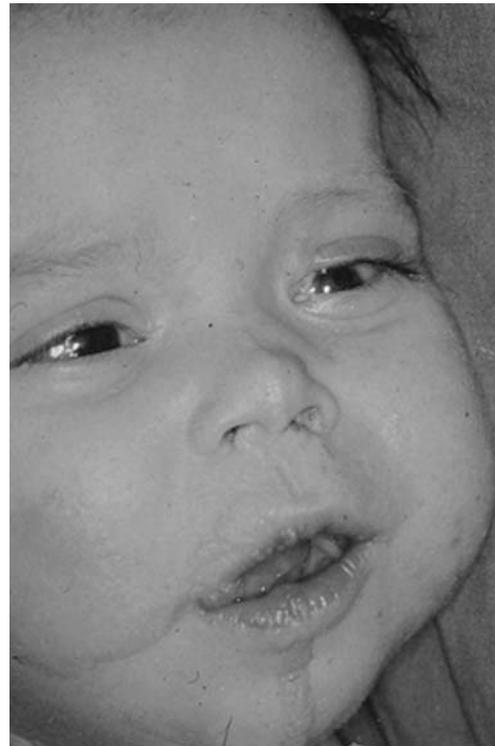
**Schimmelpenning-Feuerstein-Mims-Syndrom:
Eigene Syndrom-Kasuistik mit angeborenem
Herzfehler einer Aortenisthmusstenose**

R. Eyermann¹

¹Kinder- und Jugendmedizin, Kardiologie, Angiologie, Kinderkardiologie, Sportmedizin, Dr. Richard Eyermann, München

Problem: Seltener neuroektodermaler Anomaliekomplex unklarer Ätiopathogenese, durch Naevus sebaceus linearis des Gesichts, multiple Naevi, geistige Entwicklungsverzögerung u. Krampfanfälle gekennzeichnet. Ergänzend Veränderungen an Augen (Nystagmus, Kornealvaskularisierung, Choroideakolobom, Pupillenektopie, subkonjunktivales Lipodermoid u. Amaurose) u. Gehirn (Hydrocephalus internus) beschrieben. Herzerkrankungen bei nachgewiesenen Reizleitungsstörungen für möglich gehalten. Bis heute aber nur Marden et al. (1966) über Coinzidenz mit congenitalem Vitium cordis (CoA u. Hypoplasie der Aorta) berichtet. Ziel weitere Kasuistik mit Herzfehler hinzuzufügen u. auf eindrucksvolles Krankheitsbild aufmerksam zu machen. **Kasuistik:** *Anamnese:* 4 Monate altes Mädchen, wegen Linksherzverbreiterung im Röntgenbild zur weiteren Diagnostik. Seit Geburt ausgedehnter Talgdrüsennaevus im Gesicht- u. Halsbereich. *Aufnahmebefund:* 5120g schwerer, weiblicher Säugling, mit ausgedehntem, v.a. im Gesicht- u. Halsbereich stark ausgeprägtem Naevus sebaceus u. adäquaten Mukosaveränderungen im Mundbereich (forme fruste). Pigmentnaevi an beiden Beinen. Oberlidkolobom li. u. von temporal auf Cornea übergreifende Conjunctiva mit Pupillenektopie. Strabismus. Keine Dyspnoe, Zyanose oder Ödeme. Cor: rhythmische Herzaktionen. 2/6° Systolikum p.m. 3L2 u. dorsal paravertebral li. u. re. auskultierbar. Pulmo: symmetrisch gut belüftet, keine RG's. Hepar 2cm palpabel. Femoralispulse beidseits abgeschwächt. Blutdruckmessung (Flush): re. Arm 140mmHg, re. Bein 120mmHg. *Wesentlich weitere Befunde:* *Rö Thorax:* Linksherzdilatation, Gefäßfüllung normal. Kein frischer Lungenprozess. *EKG:* SR, ausgeprägte LVH. *Echo:* Auffälliger li. Ventrikel mit ausgeprägter konzentrischer Hypertrophie u. Einengung des Cavums. *Herzkatheter (Druckwerte in Torr):* re. Vorhof MD 0-1, re. Ventrikel 25/-/3, A. pulmonalis 20/12 MD 15, li. Vorhof MD 4, li. Ventrikel 175/-/4, Ergebnis: CoA mit Einbeziehung des Abgangs der li. A. subclavia in den Stenosebereich. Umschriebener, fast schleifenförmiger Verlauf der Aorta im Isthmusbereich. Aorta ascendens mäßig erweitert. Deutliche Hypertrophiezeichen des li. Ventrikels ohne Hinweis auf kinetische Störungen. *EEG:* Dem Alter u. Vigilanzzustand entsprechende Allgemeinfunktion; auftretende Seitendifferenzen noch physiologisch; keine Zeichen erhöhter Anfallsbereitschaft. *Sonographie Schädel:* Leichte Erweiterung von lateralen u. dritten Ventrikeln. *CT:* Linksbetonte, mäßige Erweiterung der Seitenventrikel. Sonst regelrechtes cerebrales CT. **Konklusion:** Schimmelpenning-Feuerstein-Mims-Syndrom als Blickdiagnose aufgrund typischer Hauteffloreszenzen zu vermuten u. bei Nachweis entsprechender pathologischer Befunde an Auge u. Gehirn zu sichern. Stets mögliche Coinzidenz mit congenitalem Vitium cordis zu beachten, v.a. einer Isthmusste-

nose oder Hypoplasie der Aorta. Synonym Haut-Augen-Hirn-Herz(HAHH)-Syndrom scheint berechtigt. Herzbeteiligung bestimmt wesentlich die Prognose mit.



PS45

**Erhöhte Herzfrequenz bei Belastung bei Kindern
mit hohem Blutdruck**

S. Ketelhut¹, Ö. Akman¹, R. Ketelhut¹

¹Sportmedizin, Institut für Sportwissenschaft/Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin

Einleitung: Schon bei Kindern findet man in immer jüngerem Alter zunehmend häufiger erhöhte Blutdrücke. Eine alleinige Messung des Blutdrucks unter Ruhebedingungen ist jedoch nur schlecht reproduzierbar und erschwert dadurch häufig auch die Einschätzbarkeit des Blutdrucks. Daher wurde in einer Studie bei Kindern im Einschulungsalter der Blutdruck (BD) sowohl in Ruhe als auch während ergometrischer Belastung und zugleich die korrespondierende Herzfrequenz (HF) ermittelt. **Methodik:** Bei 180 Kindern im Alter von 6.4°0.5 Jahren mit einem mittleren Body-Mass-Index (BMI) von 15.8°1.8 wurden der BD und die HF sowohl in Ruhe (Mittelwert aus 2 Messun-

gen), während standardisierter Belastung auf dem Fahrradergometer (2 Minuten 25 Watt, sitzend) sowie bis zu 5 Minuten in der Erholungsphase nach der Belastung gemessen.

Ergebnisse: Der mittlere BD in Ruhe betrug $100/10.3/68.4/8.1$ mmHg. Unter Berücksichtigung eines oberen Grenzwertes von $115/75$ mmHg für diese Altersgruppe wären bereits 34 Kinder (16.8%) als hyperten einzustufen. Während der Ergometrie ergab sich für diese Altersstufe ein Mittelwert am Ende der Belastung von $125/13.4/74/8.4$ mmHg. Die Herzfrequenz betrug dabei $155.4/22.3$ Schläge/Minute und korrelierte signifikant ($p < 0.001$) mit dem BD bei Belastung. Unter Berücksichtigung eines oberen Grenzwertes von $140/85$ mmHg (Mittelwert + Standardabweichung) wären 31 Kinder (17.2%) als belastungspositiv einzustufen. Bei 21 Kindern (12%) war sowohl der BD in Ruhe als auch während der Belastung erhöht. Betrachtet man die Herzfrequenzen, so zeigt sich bei den Kindern mit erhöhtem Ruheblutdruck eine vergleichbare Herzfrequenz in Ruhe jedoch eine signifikant ($p < 0.001$) höhere Herzfrequenz (165 ± 22 /Minute) während der standardisierten Belastung im Vergleich zu den Kindern mit normalen Blutdruckwerten (151 ± 21 /Minute). Hieraus resultiert zugleich ein um 32% ($p < 0.001$) erhöhtes Produkt aus systolischem BD und HF als Maß für den myokardialen Sauerstoffverbrauch. **Schlussfolgerung:** Schon bei Kindern im Einschulungsalter sind zunehmend häufiger erhöhte Blutdrücke in Ruhe und auch bei körperlicher Belastung nachweisbar. Dabei zeigt sich bereits in diesem jungen Alter ein Zusammenhang zwischen der Blutdruckhöhe und dem Herzfrequenzanstieg bei körperlicher Belastung, woraus zugleich auf einen deutlich erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch während der Belastung hinweist.

Samstag, 21.11.2009

Klinische Hypertonieforschung 2:

Nichtmedikamentöse Therapie/Diagnostik

PS46

Hämodynamische Effekte eines 12-wöchigen Ausdauertrainings vs. eines Krafttrainings vs. eines kombinierten Ausdauer- und Krafttrainings bei Patienten mit arterieller Hypertonie

A. Solera Herrera¹, G. Montiel¹, A. Bickenbach¹, K. Baum², H.-G. Predel¹

¹Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin, Deutsche Sporthochschule Köln, Köln; ²Professor Baum Trainingsinstitut, Köln

Zielsetzung: Die arterielle Hypertonie gehört zu den häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit. Viele wissenschaftliche Studien belegen, dass Ausdauertraining eine signifikante Senkung des erhöhten Blutdrucks bewirken kann. Derzeit liegen jedoch keine systematischen Untersuchungen vor, in denen die hämodynamischen Effekte eines aeroben Ausdauertrainings (AT) im Vergleich zu einem dosierten Krafttraining (KT), einem kombinierten Ausdauer- und Krafttraining (AKT) bzw. einer Kontrollgruppe (KG) bei Patienten mit arterieller Hypertonie randomisiert und vergleichend evaluiert wurden. Ziel der Studie war es, die hämodynamischen Effekte dieser drei Trainingsformen über einen Zeitraum von 12 Wochen bei Patienten mit arterieller Hypertonie zu untersuchen. **Methoden:** 62 sportlich inaktive Patienten (Alter: 54 ± 11 J; BMI: $29 \pm 3,9$) mit arterieller Hypertonie (WHO Grad I), die keine antihypertensive Medikation in den letzten sechs Monaten eingenommen hatten, wurden in folgende vier Gruppen randomisiert: 1) AT, 2) KT, 3) AKT, und 4) KG. Das Training erfolgte individualisiert in vergleichbarer Dosierung (Training 3x/ Woche) und Intensität (50-75% maximale Intensität). Vor und nach den 12 Trainingswochen wurde eine ambulante 24 Std. Blutdruckmessung (ABDM) sowie eine Fahrradergometrie nach dem WHO-Schema durchgeführt. **Ergebnisse:** Die zweifaktorielle Varianzanalysen zeigen eine systolische Blutdrucksenkung in Ruhe ($p = 0,047$) und eine Ten-

denz hinsichtlich einer systolischen Blutdrucksenkung während der Belastung bei 100 Watt ($p = 0,08$) unter allen drei verschiedenen Trainingsformen.

Tab. 1 Herzfrequenz (HF), systolischer (RRs) und diastolischer (RRd) Blutdruck bei der ABDM

Gruppe	N	HF (bpm)		RRs (mmHg)		RRd (mmHg)	
		Vor	Nach	Vor	Nach	Vor	Nach
AT	17	66 ± 11	61 ± 6	140 ± 7	137 ± 9	86 ± 7	83 ± 8
KT	14	70 ± 11	64 ± 10	143 ± 5	138 ± 8	86 ± 6	82 ± 6
AKT	17	67 ± 9	61 ± 11	139 ± 5	133 ± 7	84 ± 7	80 ± 6
KG	14	70 ± 7	68 ± 5	136 ± 7	137 ± 4	87 ± 7	86 ± 6

Tab. 2 Herzfrequenz (HF) und systolischer (RRs) Blutdruck bei 100Watt

Gruppe	N	HF (bpm)		RRs (mmHg)	
		Vor	Nach	Vor	Nach
AT	17	131 ± 15	122 ± 16	192 ± 19	183 ± 26
KT	14	133 ± 19	124 ± 14	207 ± 21	199 ± 24
AKT	17	122 ± 13	118 ± 14	202 ± 22	181 ± 23
KG	14	127 ± 16	126 ± 16	179 ± 20	178 ± 21

Schlussfolgerung: Die mittels 24 Std. **ABDM** und Fahrradergometrie erhobenen Daten dokumentieren eine positive hämodynamische Tendenz mit einer Senkung des systolischen (3-6 mmHg) bzw. diastolischen Blutdruckes (5-6 mmHg) sowie der HF (4-9 bpm) und des Belastungsblutdruckes (8-21 mmHg) bei 100 Watt mit allen drei untersuchten Trainingsformen im Gegensatz zur Kontrollgruppe. Krafttraining allein, bzw. in Kombination mit Ausdauertraining scheint bei Individualisierter Durchführung auch für Patienten mit milder arterieller Hypertonie eine wirksame therapeutische Option zu sein.

PS47

Die Erkenntnisse der Pulswellenanalyse hilft sowohl bei der Entscheidungsfindung des weiteren diagnostischen und therapeutischen Vorgehens als auch bei der Führung der Patienten im ambulanten Bereich

Chr. Ott¹, A. Benedicter-Gmeiner², G. Müller², D. Porta-Jakob², J. Reichold², V. Schrader², R. E. Schmieder¹

¹Nephrologie und Hypertensiologie, Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen; ²Niedergelassene Ärztinnen und Ärzte des Grossraumes Nürnberg, Nürnberg

Zielsetzung: Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind in Europa bei Männern und Frauen die Todesursache Nummer 1. Als wichtiger Parameter zur Charakterisierung und Stratifizierung des kardiovaskulären Risikos gewinnt die Beurteilung der Gefäßeigenschaften zunehmend an Bedeutung, da die kardiovaskuläre Mortalität in enger Beziehung zu strukturellen und funktionellen Veränderungen der arteriellen Gefäßwand steht. **Methoden:** Insgesamt fünf niedergelassene Ärzte unterschiedlicher Fachrichtungen (Allgemeinmedizin, Kardiologie oder allgemeine Innere Medizin) im Großraum Nürnberg wurde jeweils ein Pulswellenanalyse System (SphygmoCor®) zur Verfügung gestellt. Ausgewähltes medizinisches Assistenzpersonal der jeweiligen Praxen wurde ausführlich eingewiesen und die teilnehmenden Ärzte in der Beurteilung der Befunde geschult. In einer prospektiven Erhebung (n = 201) wurde untersucht, ob die Erkenntnisse, die aus der nicht-invasiven Pulswellenanalyse (zentraler Augmentationsindex) gewonnen werden, die eigene (ärztliche) Entscheidung bzw. Einschätzung des weiteren Prozedere (Diagnostik und Therapie) beeinflusst. Hierbei dokumentierte der Arzt nach den bisherigen Erkenntnissen über den Patienten das weitere Prozedere. Nach Durchführung der Pulswellenanalyse wurde erneut das vorgesehene Prozedere dokumentiert. Weiterhin wurde das 10-Jahresrisiko und weitere klinische Charakteristika der Patienten erhoben. **Ergebnisse:** Das mittlere Alter

der Studienpopulation, bei einer Geschlechterverteilung von 44 % Männern und 56 % Frauen, betrug 62.6 ± 4 Jahre. Vor Bestimmung der Pulswellenanalyse wurde lediglich bei 24 % der Patienten die Notwendigkeit einer weiteren Diagnostik (z.B. Echokardiographie, Ergometrie, EKG) und bei 48% der Patienten eine Änderung bezüglich der weiteren Therapie (z.B. antihypertensive Therapie, Cholesterin-senkende Therapie) gestellt. Nach Kenntnis der Pulswellenanalyse wurde mit jetzt 40 % (Zunahme um 16 %) deutlich öfter die Notwendigkeit zu einer weiteren Diagnostik gestellt. Dies war ebenso bei der Überlegung bezüglich der Therapie mit nun 68 % (Zunahme ebenfalls um 16%) der Patienten der Fall. Eine zusätzliche Einschätzung der Ärzte zeigte, dass die Pulswellenanalyse bei 67 % der Patienten bei der diagnostischen und bei 71 % der Patienten bei der weiteren therapeutischen Beurteilung hilfreich war. Weiterhin wurde die Pulswellenanalyse bei der Führung der Patienten bezüglich der diagnostischen Entscheidung in 68 % und bezüglich der therapeutischen Entscheidung in 79 % als hilfreich angesehen. **Schlussfolgerung:** Die nicht-invasive Messung der Pulswellenanalyse, welche nur ca. 1 – 3 Minute mit einem kommerziell verfügbaren Gerät (SphygmoCor) dauert, hilft bei der Entscheidungsfindung bezüglich des weiteren diagnostischen und therapeutischen Vorgehens auch im ambulanten Bereich. Ferner ist die Messung zur Führung der Patienten bezüglich des weiteren Vorgehens sehr hilfreich.

PS48

Auswirkung eines 12-wöchigen Ausdauertrainings vs. eines Krafttrainings vs. eines kombinierten Ausdauer- und Krafttrainings auf die diastolische Funktion bei Patienten mit arterieller Hypertonie

G. Montiel¹, A. Solera Herrera¹, A. Bickenbach¹, H.-G. Predel¹
¹Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin, Deutsche Sporthochschule Köln, Köln

Rationale und Zielsetzung: Die arterielle Hypertonie gehört zu den häufigsten chronischen Erkrankungen in den Industrienationen. Eine diastolische Dysfunktion findet sich häufig bei Patienten mit arteriellen Hypertonie, Diabetes mellitus und Koronarerkrankungen. Es ist bewiesen, dass regelmäßig körperliche Aktivität eine signifikante Reduktion des systolischen sowie des diastolischen Blutdruckes erreichen kann. Ziel der Untersuchung war es daher, nachzuweisen, ob eine Veränderung der diastolischen Herzfunktion bei Patienten mit einer leichten arteriellen Hypertonie (WHO I) nach Ausdauertraining (AT), Krafttraining (KT) oder der Kombination von Ausdauer/Krafttraining (AKT) stattfindet. **Methoden:** 63 sportlich inaktive Patienten (Alter 54 ± 11 Jahre, BMI $29 \pm 3,9$ kg/m²) mit arterieller Hypertonie (WHO Grad I), die keine antihypertensive Medikation in den letzten sechs Monaten eingenommen hatten, wurden in folgende vier Gruppen randomisiert: 1) AT, 2) KT, 3) AKT und 4) KG (Kontrollgruppe). Das Training erfolgte individualisiert in vergleichbarer Dosierung (Training 3x/Woche) und Intensität (50-75% maximale Intensität). Vor und nach den 12 Trainingswochen wurden die folgenden Parameter gemessen: Dopplerechokardiographie (Messung von Ejektionsfraktion, Mitralklappenflussprofil mit Emax, Amax und Dezelerationszeit) sowie Analyse Gewebedoppler (E'septal und lateral im 4-Kammerblick). Es erfolgte im Weiteren eine Einteilung der diastolischen Funktion in 4 Grade. **Ergebnisse:** eine zweifaktorielle Varianzanalyse (vier Gruppen x zwei Messungen) mit wiederholten Messungen in einem Faktor zeigt eine statistisch signifikante Interaktion in der Variable E Max ($p = 0,038$); das E' und das Verhältnis von E/E' veränderten sich nicht signifikant. Hinsichtlich der Gradeinteilung der diastolischen Funktion konnte keine signifikante Änderung nachgewiesen werden.

Tab. 1

	n	Vortest			Nachttest		
		EF (%)	Emax. (m/s)	E'Sep (cm/s)	EF (%)	Emax. (m/s)	E'Sep (cm/s)
AT	18	73,6 ± 5,65	0,65 ± 0,17	8,78 ± 1,73	72,7 ± 6,6	0,67 ± 0,13	8,43 ± 2,15
KT	14	72,4 ± 9,8	0,62 ± 0,11	8,05 ± 1,99	74,8 ± 6,12	0,66 ± 0,08	7,97 ± 1,34
AKT	17	73,2 ± 7,97	0,70 ± 0,17	8,08 ± 2,12	75 ± 7,49	0,74 ± 0,17	8,45 ± 2,50
KG	14	74 ± 5,37	0,71 ± 0,17	9,29 ± 2,09	73,9 ± 8,35	0,63 ± 0,16	8,66 ± 2,73

Schlussfolgerung: Ein Training mittels reinem Ausdauer- oder reinem Krafttraining oder der Kombination von Ausdauer/Krafttraining führt zu keiner signifikanten Änderung der diastolischen Funktion nach 12 Wochen.

PS49

Wie beeinflussen Lebensstiländerungsmassnahmen das kardiovaskuläre Risiko von Hypertonikern?

J. F. Müller¹, H. Schaefer¹, I.-W. Franz¹

¹Reha-Zentrum Todtmoos, Klinik Wehrwald der Deutschen Rentenversicherung Bund, Todtmoos

Bekannt ist, dass Allgemeinmassnahmen wie Gewichtsreduktion, Ausdauertraining und Ernährungsumstellung einschliesslich Salzrestriktion das kardiovaskuläre Risikofaktoren beeinflussen können und hiervon insbesondere Hypertoniker profitieren. Ziel dieser Studie war es, festzustellen wie gross dieser Effekt ist und ob sich dieser schon nach kürzerer Durchführungsdauer nachweisen lässt.

1239 unbehandelte, übergewichtige Patienten (637 Männer, 602 Frauen, Alter 53.7 ± 10.2 Jahre) nahmen an einem 25-tägigen Programm zur Lebensstiländerung (stationäres Heilverfahren) teil. Zu Beginn und am Ende wurde der Gelegenheitsblutdruck gemessen. Aufgrund dieser Ergebnissen wurden 569 Patienten als hypertensiv (Gelegenheits-RR $162/103$, $\pm 22/\pm 11$ mmHg) und 498 als normotensiv klassifiziert. 172 konnten aufgrund indifferenter Ergebnisse nicht analysiert werden ($^{3}140/<90$ mmHg, $<140/^{90}$). Zusätzlich wurden eine Ergometrie (50 bis 100 Watt) und eine ABDM (SpaceLabs 90207) durchgeführt und Laborparameter vor und nach dem durchgeführten Programm erhoben.

Tab. 1

	BMI	Cholesterin (gesamt)	LDL-Cholesterin	Triglyzeride	HDL-Cholesterin
Vor	30.5 ± 4.4	244.6 ± 45.1	167.2 ± 44.9	166.2 ± 101.1	50.6 ± 17.3
	ããã	ããã	ããã	ããã	ã
Nach	28.7 ± 3.8	189.1 ± 40.1	129.2 ± 38.0	114.4 ± 63.1	46.1 ± 11.9
D mg/dl	1.8	55.5	38.0	51.8	4.5
%	9.4	22.7	22.7	31.2	8.9

BMI: kg/m²; Lipide in mg/dl, Gelegenheits-RR im Text; ããã $p < 0.001$, ã $p < 0.05$

Am Ende des durchgeführten Programms zur Lebensstiländerung zeigte sich eine signifikante ($p < 0.001$) Reduktion des Gelegenheitsblutdruckes ($143/92$, $\pm 19/\pm 8$ mmHg), wobei normotone Werte noch nicht erreicht sind, sowie eine signifikante Reduktion der Laborparameter und des BMI ($p < 0.001$ bzw. $p < 0.05$), dabei war der Effekt bei den Hypertonikern (hier gezeigt) ausgeprägter als bei den Normotonikern.

Diese Untersuchung zeigt, dass Lebensstiländerung zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos führt und die Durchführung von Allgemeinmassnahmen neben einer medikamentösen Therapie bei Hochdruckkranken unbedingt zu empfehlen ist.

PS50

Leisure Exercise Affects Long-Term Blood Pressure Changes in Individuals with Hypertension.**The MONICA/KORA Augsburg cohort study.**M. R. Paulista Markus¹, J. Stritzke¹, W. Lieb¹, A. Luchner², A. Döring³, U. Keil⁴, H.-W. Hense⁴, H. Schunkert¹¹Medizinische Klinik II – Kardiologie, Medizinische Fakultät, Universität zu Lübeck, Lübeck; ²Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg; ³Institut für Epidemiologie, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg; ⁴Institut für Epidemiologie und Socialmedizin, Universitätsklinikum Münster, Münster

Background: The influence of leisure exercise on the natural evolution of hypertension is poorly understood. **Methods:** We examined 1145 subjects with information on blood pressure (BP) levels and leisure exercise from a population-based survey at baseline in 1994/5 and at follow-up in 2004/5. We compared individuals that had hypertension (≥ 140 mmHg systolic or 90 mmHg diastolic BP or use of antihypertensive medication, n=429) in the baseline study and who at follow-up declared that they were sedentary (NPE, less than one hour of aerobic exercise per week, n=179), perform irregular physical exercise (IPE, irregularly at least one hour of aerobic exercise per week, n=158) or regular physical exercise (RPE, regularly at least two hours of aerobic exercise per week, n= 92). We investigated by multivariate regression modeling whether leisure exercise affected the probability to normalize blood pressure levels in patients with hypertension. **Results:** The prevalence of hypertension at the follow-up study was 91.4% (392 of the 429 individuals), with just 8.62% of patients showing a normalization of blood pressure levels. The odds ratio for normalization of blood pressure was 5.34 (1.73 to 16.5, p=0.004) for the IPE group and 3.65 (1.05 to 12.7, p=0.041) for the RPE group, as compared to the NPE group. **Conclusions:** After 10 years of follow-up, just 8.62% of individuals with hypertension normalized their blood pressure levels and there was a association of leisure exercise, even just one hour of aerobic exercise per week, and a normalization of blood pressure levels or, in case of sedentary, a persistence in hypertension.

PS51

Diagnostische Wertigkeit eines neu entwickelten ELISA zur Bestimmung der freien Plasma-MetanephriT. Lenz¹, J. Zorner¹, C. Kirchmaier², D. Pillitteri², K. Badenhoop³, Chr. Bartel³, H. Geiger³, M. Walz⁴, L. Salewski⁵
¹KfH Nierenzentrum Ludwigshafen, Ludwigshafen; ²Hämostasiologie, DKD, Wiesbaden; ³Universitätskliniken, Frankfurt; ⁴Kliniken Essen-Mitte, Essen; ⁵IBL-International, Hamburg

Hintergrund: Ein unerkanntes Phäochromozytom kann infolge des Katecholaminexzess zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen. Qualitativ hochwertige Immunoassays zum Nachweis der erhöhten Katecholamine bzw. deren Metabolite müssen sich daher mit der Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) und der Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) vergleichen lassen. In der vorliegenden Studie wurde die diagnostische Wertigkeit eines neu entwickelten ELISA zur Bestimmung der freien Plasma-Metanephri untersucht. **Patienten und Methoden:** Die Untersuchung wurde an 104 normotensiven Probanden, 42 hypertensiven Patienten (21 Frauen, 21 Männer, Altersverteilung 22 – 82 Jahre, mittlerer Blutdruck 153±24/87±16 mm Hg) und 12 Patienten mit bekanntem Phäochromozytom vor und nach operativer Entfernung eines Phäochromozytoms vorgenommen. In einer morgendlichen Blutentnahme wurde unter standardisierten Bedingungen EDTA- und Heparin-Plasma gewonnen und tief gefroren. Nach Protein-Präzipitation und einem Acylierungsschritt wurden die Metanephri mittels eines kompetitiven ELISA gemessen. **Ergebnisse:**

Der mit der biologisch aktiven L (-) Form kalibrierte Assay zeigte eine gute Übereinstimmung mit der zuvor mittels RIA durchgeführten Bestimmung mit einem $r^2 > 0,95$ für sowohl Metanephri als auch Normetanephri. Der RIA zeigte eine gute Übereinstimmung mit der Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) für Metanephri ($r^2=0,98$) und für Normetanephri ($r^2=0,97$). In EDTA- und Heparin-Plasma wurden vergleichbare Ergebnisse gemessen. Der ELISA zeigte eine hohe Präzision von $< 15\%$ sowohl für Normalwerte (Metanephri: 10 – 100 pg/ml; Normetanephri 15 – 170 pg/ml) als auch für erhöhte Werte. Bei den Patienten mit Phäochromozytom normalisierten sich die präoperativ erhöhten Werte (Metanephri/ Normetanephri 34 – 4713 bzw. 249 – 5760 pm/ml) nach Entfernung des Tumors (26 – 161 bzw. 6 – 495 pg/ml). **Schlussfolgerung:** Der neue ELISA besitzt eine hohe diagnostische Wertigkeit für die Bestimmung freier Metanephri in EDTA- und Heparin-Plasma.

PS52

Das Handgelenk-Blutdruckmessgerät Hartmann Tensoval mobil IV besteht PrüfsiegelvalidierungU. Tholl¹, M. Anlauf², U. Lichtblau³, R. Dammer³¹Innere Medizin III, St. Antonius Hospital, Kleve;²Dialysepraxis Cuxhaven, Cuxhaven; ³BIGT Hochschule Bremerhaven, Bremerhaven

Zielsetzung: Seit Einführung des Prüfsiegelprotokolls der Deutschen Hochdruckliga 1999 sind über 70 Geräte nach diesem Protokoll geprüft worden. In einem aktuellen Test wurde die Messgenauigkeit des Hartmann Tensoval Mobil IV Gerätes zur Blutdruckmessung am Handgelenk untersucht.

Methoden:**Messung:**

3 erfahrene Prüfer messen nicht-invasiv, sequentiell im Abstand von einer Minute 6 Testgerät- und Kontrollblutdruckwerte (nach Riva-Rocci und Korotkoff mittels Doppelstethoskop) am gleichen Messarm.

Prüfpersonen:

96 Probanden werden nach den Vorgaben des Protokolls (Einzelheiten: www.hochdruckliga.info) für die Prüfung von Oberarmgeräten (OA) ausgewählt. Handgelenkgeräte (HG) werden zusätzlich an 20 Diabetikern über 56 Jahre geprüft.

Auswertung:

Die Datenauswertung erfolgt durch die Berechnung der mittleren Differenz (Testgerät minus Kontrollmessung) und deren Standardabweichung getrennt für den systolischen und diastolischen Druck. Für jede Vergleichsmessung wird zusätzlich eine Punktbewertung vorgenommen.

Bestehenskriterien:

mittlere Differenz (MW) systolisch und diastolisch ≤ 5 mmHg
Standardabweichung (SD) systolisch und diastolisch ≤ 8 mmHg
Punktescore mindestens 55 % der maximal erreichbaren Punktzahl
Ergebnisse: Die Prüfung des Handgelenk Messgerätes Hartmann Tensoval Mobil IV an 116 Probanden ergab folgende Werte:
MW sys + 0,1 mmHg; MW dias + 1,6 mmHg; SD sys 7,4 mmHg; SD dias 6,9 mmHg
Punkte 56,9 % der max Punktzahl

Schlussfolgerungen: Nur klinisch validierte Geräte sollten dem Patienten zur Selbstmessung empfohlen werden. Das Handgelenk-Messgerät Hartmann Tensoval Mobil IV erfüllt alle Kriterien des Prüfsiegelprotokolls und ist damit das zehnte Handgelenkgerät (von 28 getesteten) mit positivem Testresultat. Auch für Geräte mit bestandener klinischer Validierung sollten vor dem Gerätekauf Vergleichsmessungen nach der Standardmethode erfolgen, um die individuelle Messgenauigkeit für den einzelnen Anwender zu gewährleisten.

PS53

Das Virtual Lab zur Evaluation eines nicht-medikamentösen Therapiekonzeptes bei Hypertonie

P. Friedrich¹, D. Maroun¹, R. Weber², P. Martius², B. Wolf¹
¹Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, Technische Universität München, München; ²Abteilung Psychosomatik, Deutsche Rentenversicherung Bayern Süd Klinik Höhenried gGmbH, Bernried

Fragestellung: Akustische Signale können metabolische und zentralnervöse Funktionen modulieren und rufen physiologische Wirkungen beim Menschen hervor. Für das neue Therapiekonzept soll die Wirkungsweise verschiedener iterativer Klangmuster bei essentieller Hypertonie sowie deren Eignung für systemische Interventionen untersucht werden. Ziel war es zu zeigen, dass die der Intervention dienenden akustischen Sequenzen und Klangstrukturen den Blutdruck signifikant senken können. Gleichzeitig wurde der Frage nachgegangen wie hoch die Akzeptanz und Bewertung der akustischen Biofeedbacktherapie in Kombination mit der telemedizinischen Lösung von den Teilnehmern war. **Methode:** Zur Evaluation wurde ein virtuelles telemedizinisches Labor aufgebaut. Dieses beinhaltet eine automatisierte Interventionsmöglichkeit für beliebige Interventionen in Form von Text, Bild und Ton. Alle Teilnehmer der prospektiven Beobachtungsstudie (N=20) haben während ihres mehrwöchigen Reha-Aufenthaltes parallel zu der normalen psychosomatischen Behandlung zweimal täglich ihre Blutdruckwerte telemedizinisch selbst erfasst. In der Einführungswoche (Baseline) wurden nur Einzelmessungen ohne Musikeinsatz durchgeführt. Anschließend haben sich die Patienten morgens und abends zwischen zwei Blutdruckmessungen mittels des Mobiltelefons vorgegebene klassische Musikstücke angehört. Mit einem abschließenden Fragebogen wurden die individuellen Bewertungen der akustischen Therapie erfasst. **Ergebnisse:** Von den 20 Patienten waren 14 Datensätze detailliert auswertbar und wurden einer Einzelfallbetrachtung unterzogen. Bei den restlichen Probanden waren aufgrund mangelnder Compliance die Datensätze nicht zu verwerten. Bei 50 % der Patienten hatte die Musik einen sehr positiven Effekt auf den Blutdruck. Die der Intervention dienenden akustischen Sequenzen konnten den Blutdruck im Mittel um -2,57 mmHg (Sys) und -1,54 mmHg (Dia) bei einer Signifikanz von 1,3% (Sys) und 0,3% (Dia) senken. **Diskussion:** Unsere klinische Untersuchung hat gezeigt, dass Messungen im authentischen Umfeld eine präzise Zuordnung der Messdaten zur jeweiligen Umgebung ermöglichen. Die Akzeptanz bei den Versuchspersonen war wegen der technischen Reife des Systems sehr gut. Alle empfanden den möglichen Kommunikationsaufbau mit dem Therapeuten als sehr vorteilhaft. Mit dem Virtual Lab ist es möglich, authentische Datenmuster in personalisierter Umgebung der Patienten zu erheben und damit erstmals einen unmittelbaren wirklichkeitsgetreuen Eindruck von beliebigen Interventionsstrukturen zu erhalten. **Schlussfolgerung:** Das Virtual Lab ist nicht auf die Messung des Blutdruckes beschränkt. Es kann durch die Integration weiterer Sensoren beliebige physiologische Daten erheben sowie komplexe interventionskorrelierte Datenmuster erzeugen. Die virtuelle Laborumgebung stellt eine ideale Entwicklungs- und Erprobungsplattform für personalisierte Therapien sowie zirkadianer oder genderspezifischer Wirk- und Compliance-Strukturen dar.

Samstag, 21.11.2009

Klinische Hypertonieforschung 2:
Prävention

PS54

Hausärztliches Hypertoniemanagement: Untersuchung einer komplexen Intervention zur Verbesserung der Primärprävention

B. Weltermann¹, H. Schlomann¹, S. Mousa Doost¹, S. Gesenhues¹
¹Universität Duisburg-Essen, Institut für Allgemeinmedizin, Essen

Einleitung: Gute Hypertonietherapie zur Primärprävention ist eine wichtige hausärztliche Aufgabe, um Folgeerkrankungen wie Koronare Herzkrankheit und Schlaganfall zu verhindern. Ein Cochrane-Review anhand von 54 randomisiert-kontrollierten Studien zeigte, dass die Blutdruckbehandlung durch komplexe Interventionen mit veränderten Behandlungsabläufen und optimierten Medikationsregimen in Studienszenarien verbessert werden kann. Zur Untersuchung, ob dies auf die Primärprävention in der Regelversorgung übertragbar ist, führten wir in einer hausärztlichen Praxis eine komplexe Intervention mit Praxisteamschulung, Einführung einer Blutdrucksprechstunde und eines Recallsystems durch. **Methodik:** In die Qualitätsdokumentation wurden alle Patienten einer universitären hausärztlichen Lehrpraxis eingeschlossen, die im Praxisverwaltungssystem die ICD-Kodierung essentielle Hypertonie und / oder ein Antihypertensivum aufwiesen, ohne dass eine arteriosklerotische Folgeerkrankung bekannt war. Der Blutdruck wurde nach dem WHO-MONICA-Protokoll gemessen. Patienten mit erhöhten Werten wurden systematisch in Abständen von 1-2 Wochen in die Blutdrucksprechstunde einbestellt, bis durch Lebensstilmodifikation und optimierte Medikation der Zielwert (<140/90mmHg) erreicht wurde. Die Veränderung der Blutdruckwerte wurde mit Hilfe des t-Tests bei gepaarten Stichproben auf Signifikanz getestet.

Ergebnisse: Die Qualitätsdokumentation umfasste 249 Patienten, von denen 63 % Frauen waren. Das Durchschnittsalter betrug 62 Jahre (SD ± 14 Jahre). Zu Beginn betrug der durchschnittliche Blutdruck 146/91 mmHg. Nach einem Jahr und durchschnittlich vier zusätzlichen Konsultationen betrug der mittlere Blutdruck 135/84 mmHg (p<0,001). Selbstmessungen mit Oberarmmessgeräten führten 30 % der Patienten durch. Bei 48 % der Patienten erfolgte mindestens eine 24-Stunden-Blutdruckmessung, wodurch 7,6 % der Patienten als „White-Coat“-Hypertoniker identifiziert wurden. **Diskussion:** Unsere Qualitätsbeobachtung zeigt, dass diese komplexe Intervention zur Verbesserung der Primärprävention geeignet ist, den Blutdruck von Patienten in der hausärztlichen Regelversorgung signifikant zu senken. **Schlussfolgerungen:** Die Ergebnisse aus randomisiert-kontrollierten Studien, dass eine komplexe Intervention die Blutdrucktherapie verbessern kann, sind in die hausärztliche Routineversorgung übertragbar, wenn Praxen zur inhaltlichen und organisatorischen Umstrukturierung bereit sind.

PS55

Kardiovaskuläre Variabilität zur Risikoprognostik herzoperierter Patienten

H. Malberg¹, R. Bauernschmitt², N. Wessel³
¹Institut für Angewandte Informatik, Karlsruhe Institute of Technology, Karlsruhe; ²Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Deutsches Herzzentrum München, München; ³Institut für Physik, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin

Hier werden die Ergebnisse von eigenen Studien zusammengefasst, in denen Verschiebungen im perioperativen kardiovaskulären Regulationsverhalten mit postoperativen kardialen Risiken korreliert wurden. Zur Charakterisierung des kardiovaskulären Regulationsverhaltens wurden Variabilitätsanalysen des Herzens (HRV), des systolischen (SBPV), des diastolischen Blutdrucks (DBPV), des Pulsdrucks (PPV) sowie der Barorezeptorsensitivität (BRS) angewendet.

Bei Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation zeigten ausgewählte Parameter nach 20 Stunden postoperativ eine Suppri-

mierung des vagalen Tonus, während der sympathische Tonus wieder dem präoperativen Niveau angenähert war. Diese Dysbalance zwischen beiden Regulationssystemen ist vergleichbar mit den Phänomenen, die bei Patienten nach myokardialen Infarkt vorliegen. Aus diesem Grund kann die Bedeutung dieser Dysbalance als postoperativer Risikoprädiktor vermutet werden.

In Ergänzung der vorherigen Untersuchung wurde analysiert, ob sich bereits aus dem präoperativen Status der kardiovaskulären Regulation postoperative Komplikationen (wie beispielsweise Vorhofflimmern (AF)) differenzieren lassen. Dazu wurden Patienten mit Herzklappen transplantation, aortokoronarer Bypassoperation sowie Kombinationen zwischen beiden Operationen untersucht. Die Untersuchung bestätigte auch bei dieser Patientengruppe die Verminderung in der HRV und der BRS. Ebenfalls konnte gezeigt werden, daß bei herzoperierten Patienten mit AF bereits vor dem Eingriff Einschränkungen in der Regulation vorliegen. Während dies nur durch die nichtlinearen Ansätze in der HRV-Analyse gezeigt werden konnte, ist das Phänomen durch die Blutdruckregulation deutlicher nachweisbar. In einer dritten Untersuchung sollte der Einfluß verschiedener Operationsarten nach Herzlungenmaschine auf das kardiovaskuläre Regulationsverhalten überprüft werden. Dies ist von besonderer Bedeutung, da Mitralklappenoperationen (MV) und Aortenklappenoperationen (AV) unterschiedliche, autonom wirksame Nervengewebe verletzen. Während die Reaktion des autonomen Systems bei beiden Operationsarten einen Tag nach der OP vergleichbar sind, scheinen sich die AV-operierten Patienten wesentlich schlechter zu erholen. Ein Grund dafür könnten die traumatischen Läsionen des autonomen Nervensystems bei der Öffnung der Vorhöfe sein. Diese Vermutung sollte in größeren Studien weiter untersucht werden, um einerseits die Pathophysiologie verstehen und um andererseits daraus Strategien zur Erholung der autonomen Funktion abzuleiten.

In den vorliegenden Studien konnten wir perioperative Veränderungen des kardiovaskulären Regulationsverhaltens nachweisen. Neben dem Zeitverlauf innerhalb des ersten postoperativen Tages, dem präoperativen Status sind es auch verschiedene Operationsarten, die den autonomen vegetativen Status beeinflussen. Deshalb sollte eine zukünftige Risikoprädiktion neben anderen auch diese Faktoren berücksichtigen.

PS56

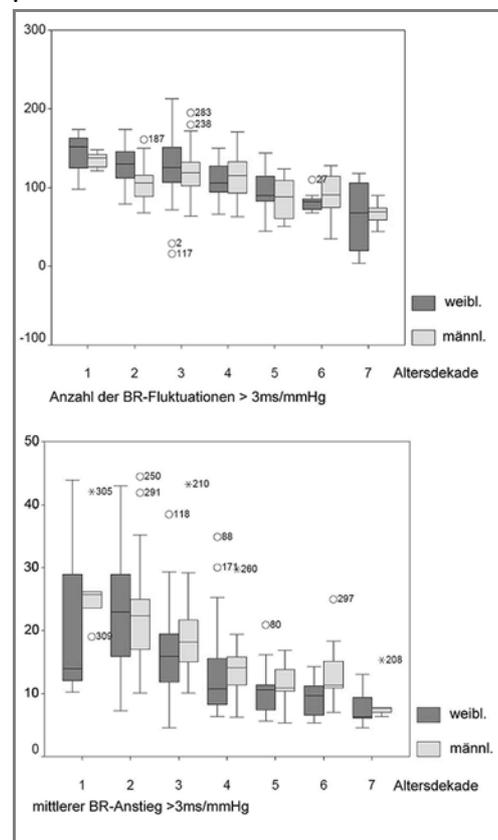
Altersabhängiger Verlauf der spontanen Barorezeptorsensitivität bei normotonen Probanden

H. Malberg¹, N. Wessel², H. Bonnemeier³

¹Institut für Angewandte Informatik, Karlsruhe Institute of Technology, Karlsruhe; ²Institut für Physik, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin; ³Klinik für Kardiologie und Pulmologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

Die Barorezeptorsensitivität (BR, BRS) ist einer der wichtigen Parameter zur Charakterisierung des kardiovaskulären Regulationsverhaltens. Durch den Einsatz der nichtinvasiven kontinuierlichen Blutdruckmessung und der damit möglichen BR-Bestimmung kann diesem Parameter auch eine zunehmende Bedeutung bei der kardiovaskulären Diagnostik und Risikostratifizierung zugeschrieben werden. Deshalb sind Normwerte der BRS, die einen Vergleich zu Erkrankungen bzw. Erkrankungsrisiken ermöglichen, wichtige Voraussetzungen für einen späteren routinemäßigen Einsatz. In dieser Studie wurden insgesamt 309 herzgesunde Probanden (Prob.) hinsichtlich ihrer Altersverteilung untersucht. Die altersspezifische Verteilungsstruktur war: 10-20 Jahre: 15 Prob., 21-30 Jahre: 50 Prob., 31-40 Jahre: 81 Prob., 41-50 Jahre: 61 Prob., 51-60 Jahre: 40 Prob., 61-70: 35 Prob., 71-88: 26 Prob. Die nichtinvasiven Messungen des kontinuierlichen Blutdrucks (Finapres) erfolgten unter standardisierten Ruhebedingungen für jeweils 10 Minuten. Die altersspezifischen Unterschiede wurden mittels Kruskal-Wallis-Test ermittelt. Die spontane BRS wurde mit der erweiterten Dualen Sequenzmethode bestimmt. Diese Methode ist dadurch

gekennzeichnet, daß aus dem Zusammenspiel aus sympathischer und parasympathischer BR-Regulation zusätzliche Informationen gewonnen werden können. Sie unterscheidet die bradykarde und die tachykarde BR-Regulation, die wiederum durch synchrone und verzögerte Regulationen des Herzens auf spontane Blutdruckschwankungen gekennzeichnet werden. Die Ergebnisse zeigen einen geschlechts- und altersspezifischen Verlauf der BR-Regulation. Die altersspezifische Abnahme der Häufigkeit der BR-Regulation war bei Frauen ($p < 1 \text{ E-}6$) deutlicher ausgeprägt als bei Männern ($p = 0.001$). Die BRS (mittlerer Anstieg) als Maß für die Regulationsintensität war bei Männern wie Frauen ebenfalls mit zunehmendem Alter supprimiert; bei Frauen ($p < 1 \text{ E-}8$) jedoch stärker als bei Männern ($p < 1 \text{ E-}4$). Die Ergebnisse deuten auf eine altersspezifische Verminderung der gesunden BR-Regulation hin, die bei Frauen offensichtlich stärker abnimmt als bei Männern. Gleichwohl zeigen die Ergebnisse auch, daß Normmaße zur kardiovaskulären Risikostratifizierung eher altersabhängigen Funktionen als festen Schwellwerten angenähert werden sollten.



PS57

Prävention von Bluthochdruck und Diabetes und Verbesserung der Versorgung von Patienten mit Nierenversagen in Bangladesch

L. Hennings¹, N. Begum², P. Maria¹, P. Kujath²

¹Nierenzentrum am Sana Klinikum, Lübeck;

²Klinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck

Bluthochdruck ist als kardiovaskulärer Risikofaktor weltweit höchst relevant. Hypertonie war 2002 in Deutschland für ca. 26% aller Todesfälle verantwortlich. Auch in Entwicklungsländern ist Hypertonie die häufigste vermeidbare Todesursache. Z.B. in Bangladesch sind nach Daten der WHO bis zu 20.3% der Menschen unbehandelt hypertont. Staatliche Massnahmen zur Aufklärung, Screening oder Prävention sind unbekannt. Hypertonie ist auch hier eine der häufigsten Ursachen der terminalen Nierenninsuffizienz. Nierenersatz-

verfahren sind wenig verbreitet, nicht versichert und für die Meisten unbezahlbar. Daher sind präventive Programme nötig. **Methode:** Etablierung eines Screening- und Präventionsprogramms und Schulung einheimischer, bengalischer Organisationen, Vermittlung nicht-medikamentöser Therapiestrategien, bei Bedarf medikamentöse Therapie. **Ergebnisse:** Seit 2007 wurden bei 8 Schulungsveranstaltungen (> 18 h) 150 Mitarbeiter (Ärzte, Community Health Assistants) in dem Programm ausgebildet. Seit 2008 wird das strukturierte (in Anlehnung an die evidenzbasierten Leitlinien des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin und zertifiziert vom Bundesversicherungsamt (BVA) für den Einsatz in Disease-Management-Programmen (DMP zugelassen) Screening- und Präventionsprogramm in Bangladesch umgesetzt: Von Jan-Juli 2008 wurden 65.000 Menschen gescreent: bei 16.250 (25%) wurde erstmalig eine Hypertonie, bei 736 (1.1%) ein Diabetes mellitus und bei 185 (0.28%) Patienten eine Proteinurie festgestellt.

Diese Patienten wurden geschult und regelmäßig weiter kontrolliert. Innerhalb der ersten 6 Monate nach der Schulung war bei 5250 Menschen (32.31%) der Blutdruck ohne weitere Verordnung im Zielbereich (< 140/90 mmHg). Bei 8523 Menschen (52.5%) wurde eine medikamentöse Therapie (Beta-Blocker) eingeleitet. Bis Juli (2009) sind > 100.000 Menschen gescreent worden, kontrolliert und behandelt worden. **Zusammenfassung:** Unser Programm konnte zeigen, dass es möglich ist, erfolgreich auch unter schwierigen sozialen Bedingungen (große Armut, hohe Anzahl Analphabeten) nachhaltig ein Programm zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen in einem Entwicklungsland zu etablieren. Durch Schulung einheimischer Organisationen ist möglich, dezentral über die Bedeutung der Hypertonie aufzuklären und auch erfolgreich nicht-medikamentöse Therapiestrategien zu vermitteln. Sind diese nicht ausreichend, wird eine medikamentöse Therapie eingeleitet. Dieses Programm ist beispielhaft für andere zu entwickelnde Länder und sollte auch in anderen Ländern umgesetzt werden.

Samstag, 21.11.2009

Klinische Hypertonieforschung 3:
Klinische Studien

PS58

Variabilität der Ausflussbahngradienten bei Hypertropher Obstruktiver Kardiomyopathie unter Therapie mit Sartanen

B. Pfeiffer¹, A. Neugebauer¹, Chr. Blank¹, H. Seggewiss¹

¹Medizinische Klinik I, Leopoldina Krankenhaus, Schweinfurt

Es ist bekannt, dass verschiedene Faktoren die dynamische Obstruktion bei Hypertropher Obstruktiver Kardiomyopathie beeinflussen. Hierzu gehören neben medikamentösen Vor- und Nachlastsenkern auch nichtmedikamentöse Faktoren wie zum Beispiel eine Anämie oder eine Exsikkose. Kasuistik: Bei einem 51-jährigen Patienten traten 10 Jahre vor der Erstdiagnose 3/06 erstmalig Beschwerden auf. Der hochsymptomatische Patient leidet unter Dyspnoe NYHA III und Angina pectoris CCS III. Bei Erstvorstellung besteht eine antihypertensive Kombinationsmedikation mit einem β -Blocker, einem AT-II-Antagonist, einem Calciumantagonist vom Dihydropyridin-Typ und einem Diuretikum. In der transthorakalen Echokardiographie unter bestehender Medikation fand sich ein subvalvulärer LVOT-Gradient in Ruhe von 127 mmHg und unter Provokation mittels Valsalvamanöver von 200 mmHg. Die SAM II-III°-assoziierte Mitralinsuffizienz ist leichtgradig nach lateral gerichtet. Nach Pausierung des AT-II-Antagonisten, des Calciumantagonisten und des Diuretikums sank der Gradient im LVOT deutlich auf 40 mmHg unter Ruhebedingungen und unter Provokation auf 90 mmHg bei ansonsten unveränderten echokardiographischen Parametern.

In der anschließenden hämodynamischen invasiven Untersuchung bestand ein Druckunterschied im LVOT in Ruhe von 10 mmHg, unter Valsalvamanöver von 70 mmHg und postextrasystolisch von 130 mmHg. Aufgrund des noch deutlichen Gradienten und der

noch bestehenden Symptomatik wurde eine Septumablation (PT-MA) durchgeführt. Bei den nach Intervention durchgeführten hämodynamischen Messungen war kein systolischer Druckunterschied in Ruhe, unter Provokation und postextrasystolisch nachweisbar. In einer Kontrollechokardiographie nach PT-MA besteht ein LVOT-Gradient nur unter Provokation von 29 mmHg. Bei der Kontrolluntersuchung 3 Monate nach Intervention war erneut der AT-II-Antagonist mediziert worden. In der Echokardiographie stellte sich jetzt allerdings keine Veränderung des Gradienten dar. Zusammenfassung: Vor- und Nachlastsenker haben einen Einfluß auf die Höhe des Gradienten bei HOCM und sind deshalb bei HOCM-Patienten zu vermeiden. Nicht-medikamentöse „physiologische“ Vor- und Nachlastsenker wie Exsikkose, Anämie oder auch Alkoholexposition können den Gradienten verändern und sind bei symptomatischen Patienten immer als ursächlich in Betracht zu ziehen. Die Gabe von ACE-Hemmern, AT-II-Antagonisten, Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ oder Nitraten ist bei Indikation zur antihypertensiven Therapie generell bei Patienten mit Hypertropher Kardiomyopathie mit und ohne Obstruktion nur unter strenger Gradientenüberwachung einzusetzen.

PS59

Krafttrainingsbasierte Herzsportgruppen: Vergleich des Belastungsblutdrucks unter Ausdauer- und Kraftbelastungen

M. Ehlers¹, B. Weisser¹

¹Sportmedizin, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel

In Herzsportgruppen wird traditionell die körperliche Belastung primär ausdauer gesteuert. Wir untersuchten in einer neu gegründeten Herzsportgruppe den Effekt von gerätegestütztem Krafttraining bei Herzpatienten. In der vorliegenden Untersuchung werden Blutdruckwerte unter Belastung beim Krafttraining mit trainingspuls gesteuerten Ausdauerbelastungen verglichen. In der untersuchten Herzsportgruppe befanden sich 17 Patienten, in einer Kontrollgruppe, einer traditionellen Herzsportgruppe, 16 Patienten. Das mittlere Alter in der Untersuchungsgruppe betrug 60 Jahre, Body-Mass-Index 24 kg/m². In der Untersuchungsgruppe betrug der systolische Blutdruck, gemessen an beiden Oberarmen, bei einer Krafttrainingsbelastung der Beine (Beinpresse) 153,1 +/- 21,4 mm Hg / 76,2 +/- 12,3 mm Hg. Während einer Ausdauerbelastung auf dem Fahrradergometer, gesteuert durch die Trainingsherzfrequenz, lag der Blutdruck bei 167,3 +/- 18,9 mmHg zu 80,4 +/- 11,3 mmHg. Der systolische Blutdruckanstieg während der Ausdauerbelastung war signifikant ($p < 0.01$) höher als die Blutdruckwerte bei einem Kraftausdauertraining, das ohne Pressen im Sinne eines Valsalva-Manövers durchgeführt wurde. Beim diastolischen Blutdruck ergab sich kein signifikanter Unterschied. Unsere Daten zeigen die Machbarkeit eines gerätegestützten Krafttrainings im Herzsport, insbesondere erscheinen die Blutdruckwerte unter Ausdauerbelastung eher stärker anzusteigen als bei dem Krafttraining.

PS60

Eine Kombinationstherapie mit Fixer Dosis von Telmisartan und 5 mg Amlodipin bei Non-Respondern auf 5 mg Amlodipin bietet bessere Blutdrucksenkungen als 10 mg Amlodipin und wird besser vertragen

S. Neldam¹, M. Lang²

¹Privatklinik Rodovre Centrum, Rodovre, Dänemark;

²Boehringer Ingelheim bv, Alkmaar, Niederlande;

für die Prüfärzte der Studie TEAMSTA-5

Zielsetzung: Über 50% der Patienten mit Bluthochdruck sind mit 5 mg Amlodipin (A) als Monotherapie nicht adäquat kontrolliert. Das Auftitrieren auf 10 mg A kann die Ansprechraten erhöhen, erhöht aber auch die Inzidenz von Nebenwirkungen wie z.B. Ödemen und kann zum Absetzen der Behandlung führen. Non-Responder können eventuell von der Kombinationsthera-

pie mit einem Antihypertensivum mit einem ergänzenden Wirkmechanismus wie z.B. Telmisartan (T) profitieren. **Methoden:** In dieser doppelblinden Parallelgruppenstudie wurden Patienten (n=1097) im Alter von ≥ 18 Jahren mit nicht kontrolliertem Bluthochdruck (definiert als diastolischer Blutdruck [DBD] von ≥ 90 mmHg nach einer sechswöchigen Behandlung mit A5) zu einer der folgenden vier Behandlungen randomisiert: A5, A10, der fixen Dosiskombination (FDK) von T40/A5 oder der FDK von T80/A5 für 8 Wochen. Die primären Endpunkte waren die Veränderungen des im Sitzen gemessenen DBD gegenüber dem Basiswert und die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen mit Ödemen. **Ergebnisse:** Die Ausgangskennwerte der Patienten waren zwischen den Behandlungsgruppen gleich. Für beide T/A-FDK wurden im Vergleich zu A5 als Monotherapie signifikante Senkungen des im Sitzen gemessenen DBD und systolischen Blutdrucks (SBD) gegenüber dem Basiswert beobachtet. Der Anteil an Patienten, die eine Blutdruck (BD)-Kontrolle erreichten (SBP < 140 mmHg; oder DBP < 90 mmHg), war ebenfalls bei beiden T/A-FDK signifikant größer als bei einer A5-Monotherapie. Im Vergleich zu A10 als Monotherapie wurden auch für die beiden FDK T80/A5 und T40/A5 überlegene DBD- und SBD-Senkungen beobachtet. Weiterhin war die BD-Kontrolle mit beiden T/A-FDK mindestens so gut wie mit A10; A10 war jedoch mit einer signifikant höheren Inzidenz von Ödemen assoziiert. Beide T/A-FDK wurden gut vertragen. **Schlussfolgerungen:** Der Wechsel von Patienten, die mit 5 mg Amlodipin keine BD-Kontrolle erreicht haben, zu einer FDK mit Telmisartan (40 oder 80 mg) und 5 mg Amlodipin stellt eine bessere Lösung dar, als Amlodipin auf 10 mg zu erhöhen, da sie zu besseren BD-Senkungen, vergleichbaren BD-Kontrollraten und signifikant niedrigeren Ödemraten führt.

Tab. 1

	A5 (n=267)	A10 (n=276)	T40/A5 (n=277)	T80/A5 (n=277)
SBD/DBD-Basiswert (mmHg)	150,5/96,4	149,0/96,5	149,7/96,9	148,7/96,5
Senkung gegenüber dem Basiswert (mmHg \pm SD)*	-6,2 \pm 0,7/	-11,1 \pm 0,7/	-13,6 \pm 0,7 \ddagger /	-15,0 \pm 0,7 \ddagger /
Patienten mit SBD/DBD-Kontrolle (%)	39,2/42,0	54,4/56,7	60,0 \ddagger /56,7 \ddagger	65,7 \ddagger /63,8 \ddagger
Patienten mit Ödemen (%)	8,6	27,2	5,1 \ddagger	3,6 \ddagger

*Angepasste mittlere Veränderung gegenüber dem Basiswert; $\ddagger p < 0,001$ für A5 als Monotherapie; $\ddagger p < 0,0001$ für zusammengefasste T/A-FDK gegenüber A10 als Monotherapie.

PS61

Reliabilität der Wall/Lumen Ratio retinaler Arterien

J. Harazny¹, M. Ritt¹, J. Welzenbach², Chr. Ott¹, R. E. Schmieder¹
¹CRC, Medizinische Klinikum 4 Nephrologie und Hypertensiologie, Erlangen; ²Entwicklung, Elektrobot Automotive GmbH, Erlangen

Zielsetzung: Retinale Arteriolen ähneln in der Morphologie und Funktion den Hirngefäßen. Studien zeigten, dass die Wall/Lumen Ratio (WLR) der retinalen Arteriolen ein wichtiger Parameter zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit arterieller Hypertonie sein könnte. Wir entwickelten eine neue Version der Software zur Bestimmung der WLR retinaler Arteriolen. Ziel der aktuellen Studie war es zu untersuchen ob die neue Software die Reliabilität der Messungen verbessert. **Methoden:** In HRF (Heidelberg Retina Flowmeter)-Aufnahmen wurden Gefäßdurchmesser (GD) und Lumendurchmesser (LD) retinaler Arteriolen gemessen. Die WLR wurde mit dem verbesserten Analyseprogramm SLDF V4.0 und in der Studie I zusätzlich mittels SLDF V.3.6-7 anhand der Formel (GD-LD)/LD bestimmt. SLDF V4.0 verbesserte die GD-Messgenauigkeit von 10 μ m auf 1 μ m. Zur Bestimmung der Reliabilität wurde mittels SPSS V.16.0 der Variabilitätskoeffizient (CV) berechnet (CV=Standardabweichung*100/Mittelwert). **Studie I:** Test-Retest

Reliabilität: 10 gesunde Probanden wurden von 2 Observer in der Routineprozedur an 5 Tagen untersucht. Pro Untersuchung wurden 3 Perfusionsbilder aufgenommen, qualitativ beurteilt („schlecht“ qualifizierte Bilder wurden nicht weiter verarbeitet) und analysiert. Die an einem Tag gemessenen Werte wurden gemittelt. **Studie II:** Interobserverreliabilität bei 3 verschiedenen Erkrankungen: es wurden pro Erkrankung 6 Perfusionsaufnahmen von 6 Patienten mit Diabetes mellitus, milder bis moderater und refraktärer Hypertonie von jeweils 3 Observer analysiert. **Ergebnisse:** Studie I: Test-Retest Reliabilität des WLR gemessen in der Laborroutine und analysiert mittels SLDF V.3.6-7 und SLDF V.4.0 beträgt 20.3 \pm 6.6% und 10.0 \pm 3.5% bei gesunden Probanden. In dieser Kohorte lag der CV der GD bei 5.7 \pm 4.0 (SLDF V.4.0) bzw. 6.0 \pm 3.2% (SLDF V.3.6-7) und der LD bei 6.8 \pm 4.1 (SLDF V.4.0) bzw. 7.5 \pm 3.5% (SLDF V.3.6-7). Studie II: Die Werte des Interobserver CV analysiert mit der neuen Software lagen sowohl bei Patienten mit Diabetes mellitus, Patienten mit milder bis moderater Hypertonie als auch bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie $< 10\%$ (WLR), $< 5\%$ (GD und LD). Die Analysen zeigen keine Abhängigkeit des CV von den Erkrankungen. **Schlussfolgerung:** Die neue Software verbessert die Reliabilität der Messung der WLR, GD und LD der retinalen Arteriolen in einer Kohorte gesunder Probanden. Die Untersuchung zeigt bei Patienten mit Diabetes mellitus, milder bis moderater Hypertonie und jenen mit therapierefraktärer Hypertonie jeweils eine gute, von der Erkrankung unabhängige Reliabilität.

PS62

Kardiovaskuläre Alterungsprozesse: Bereits leichtgradiges Übergewicht führt sowohl zu einer linksatrialen Dilatation als auch zu einer diastolischen Dysfunktion – Ergebnisse aus dem MONICA-Augsburg/KORA-Projekt

J. Stritzke¹, M. Markus¹, W. Lieb¹, A. Luchner², A. Döring³, U. Keil⁴, H.-W. Hense⁴, H. Schunkert¹

¹Medizinische Klinik II, Universität zu Lübeck, Lübeck;

²Medizinische Klinik II, Universität zu Regensburg, Regensburg;

³Institut für Epidemiologie, Helmholtz Zentrum München – German Research Center for Environmental Health (GmbH), Neuherberg; ⁴Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Universität zu Münster, Münster

Hintergrund: Adipositas und Übergewicht führen zu einer Vielzahl von strukturellen und funktionellen kardialen Veränderungen. Die linksventrikuläre Hypertrophie mit konsekutiver diastolischer Dysfunktion und begleitender linksatrialer (LA) Dilatation sind nachweislich mit diesem Phänotyp assoziiert. Diese populationsbasierte, prospektive Studie untersucht nun die Assoziation zwischen Übergewicht (BMI ≥ 25 kg/m² und < 30 kg/m²) zum Zeitpunkt der Basisuntersuchungen mit Veränderungen der LA Größe und der diastolischen Funktion im Verlauf von 10 Jahren.

Methoden: Es wurden Daten aus dem 3. Survey des WHO-MONICA-Augsburg/KORA Projektes analysiert. Hierbei handelt es sich um eine repräsentative Stichprobe der Einwohner Augsburgs. Bei insgesamt 1005 Probanden im Alter von 25 bis 74 Jahren wurden sowohl zum Zeitpunkt der Basiserhebung (1994/95) als auch 10 Jahre später hoch standardisierte, echokardiographische Untersuchungen durchgeführt. Das LA Volumen wurde im 4-Kammerblick gemessen. Das transmitrale Einstromprofil wurde dopplersonographisch untersucht und das e/a-Verhältnis bestimmt. Das LA Volumen wurde auf die Körpergröße indexiert (iLA). Eine LA Dilatation wurde definiert als iLA $\geq 35,7$ ml/m (Männer) bzw. $\geq 33,7$ ml/m (Frauen). Eine diastolische Dysfunktion wurde angenommen bei einem e/a-Verhältnis < 1 (Relaxationsstörung) oder einem e/a-Verhältnis ≥ 1 in Verbindung mit einer LA Dilatation (Pseudonormalisierung). Die Assoziationen zwischen Übergewicht zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung und Änderungen des LA Volumens resp. des e/a-Verhältnisses wurden in multivariaten statistischen Modellen untersucht. **Ergebnisse:** Zum Zeitpunkt der Basiserhebung betrug die Prävalenz von Übergewicht 46,4%. Lediglich 39,3% wiesen ein normales Körpergewicht auf. Im Vergleich zu den Normal-

gewichtigen war bei den übergewichtigen Probanden sowohl eine signifikant gesteigerte Zunahme des LA Volumens (iLA: +18,3% [13,6; 23,0] vs. +5,1% [0,0; 10,3], $p < 0,001$) als auch eine gesteigerte Abnahme des e/a-Verhältnisses (-13,6% [-15,7; -11,5] vs. -9,8% [-12,1; -7,4], $p = 0,020$) zu beobachten. Bei den übergewichtigen Probanden waren sowohl das Risiko für die Entwicklung einer LA Dilatation (OR 2.5 [1.5–4.4], $p = 0,001$) als auch das Risiko für eine neu aufgetretene diastolische Dysfunktion (OR 2.6 [1.6–4.1], $p < 0,001$) deutlich erhöht. **Schlussfolgerungen:** Adipositas ist ein etablierter Risikofaktor für eine LA Dilatation und eine diastolische Dysfunktion. Die hier gezeigten Analysen legen jedoch nahe, dass selbst moderates Übergewicht bereits hoch signifikant mit ungünstigen kardialen Umbauprozessen assoziiert ist. In Anbetracht des weltweiten Anstieges der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas sollten Präventionsprogramme insbesondere Jugendliche und junge Erwachsene adressieren, um bei ihnen einen vorzeitigen Beginn des kardiovaskulären Remodelings zu verhindern.

PS63

Plasma adiponectin concentration and left ventricular hypertrophy in kidney transplant patients

M. Adamczak¹, A. Blach¹, A. Kolonko¹, M. Szotowska¹, J. Chudek¹, E. Franek², A. Wiecek¹

¹Department of Nephrology, Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University of Silesia, Katowice, Polen;

²Department of Internal Diseases, Endocrinology and Diabetology, Central Clinical Hospital MSWiA, Warszawa, Polen

Background: Low plasma adiponectin concentration is associated with left ventricular hypertrophy (LVH) occurrence and more exaggerated intima-media thickness of common carotid artery (IMT) in subjects with normal kidney function. Moreover in animal model it was shown that adiponectin attenuated cardiac hypertrophy in response to pressure overload. Therefore the present study aimed to assess the relationship between plasma adiponectin concentration and left ventricular mass (LVM) and IMT in kidney transplant patients (KTP). **Methods:** In 88 adult KTP with satisfactory function of kidney graft (eGFR > 20 ml/min/1.73m²) plasma adiponectin concentration, left ventricular mass index-LVMI (by echocardiography) and IMT were estimated. LVH was defined as LVMI > 110 g/m² or > 125 g/m² for females and males, respectively. Blood samples were withdrawn at the morning after an overnight fasting. Data are presented as means and 95% CI. **Results:** Plasma adiponectin concentration was similar in KTP with LVH (n=42) and without LVH (n=46) [13.5 (11.4–15.6) vs. 13.1 (11.6–14.6) µg/ml respectively] as well in KTP divided according to the IMT into tertiles ($p = 0,42$) [11.7 (10.0–13.3); 14.2 (11.7–16.6) and 14.0 (11.7–16.4) µg/ml, respectively in the lowest, middle and the highest tertile]. No significant correlation was found between plasma adiponectin concentration, LVMI ($R = -0,02$; $p = 0,87$) and IMT ($R = 0,09$; $p = 0,38$), respectively. **Conclusion:** Results of this cross-sectional study do not confirm the harmful role of low adiponectin concentration in the pathogenesis of LVH and atherosclerosis in KTP.

PS64

Der Betablocker am Auge – von Relevanz für die antihypertensive und internistische Therapie?

M. Huber¹, M. Kölzsch¹, W. Hofmann², J. Bolbrinker¹, R. Kreutz¹

¹Charité-Universitätsmedizin Berlin Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Berlin; ²Charité-Universitätsmedizin Berlin Institut für Medizinische Soziologie, Berlin

Zielsetzung: Die lokale Therapie mit Betablockern am Auge kann zu systemischen Nebenwirkungen führen und so auch kardiovaskuläre und respiratorische Funktionen beeinflussen. Insofern können pharmakodynamische Wechselwirkungen mit Medikamenten auftreten. Die Folge können klinisch relevante Symptome sein, wie beispielsweise eine Hypotonie, eine Bradykardie oder eine Erhöhung des Atemwegswiderstandes. Das Ziel dieser Arbeit war, die Relevanz dieser Problematik in einer besonders dafür sensiblen

Phase des Lebens, nämlich im Alter, abzuschätzen. Hierzu wurde die Anwendung der Lokalthherapie mit Betablockern am Auge und der zusätzlichen Medikation in einer Kohorte von älteren Patienten bestimmt. **Methoden:** Die untersuchte Kohorte bestand aus 8685 Bewohnern von Pflegeheimen in Deutschland (83,7% weiblich, Durchschnittsalter 83,6 ± 7,3 Jahren). Die Daten über die Medikation wurden von der Deutschen Betriebskrankenkasse bereitgestellt und umfassten einen Zeitraum vom 1. April bis 30. Juni 2007. **Ergebnisse:** Von 1224 Verordnungen wegen Augenerkrankungen entfielen 219 (17,9%) auf die lokal anzuwendenden Betablocker, welche die am häufigsten verordneten Medikamente bei Glaukom vor den Prostaglandinderivaten (8,3%) waren. Innerhalb der Gruppe der Betablocker dominierte die nicht beta1-selektive Substanz Timolol mit 176 (14,4%) Verordnungen. Davon entfielen 170 auf Augentropfen und 6 Verordnungen auf das systemisch nebenwirkungsärmere Augengel. 176 von 178 Patienten, die lokale Betablocker verordnet bekamen, erhielten zumindest ein weiteres Medikament, wobei dieses bei 36 (20%) Patienten zusätzlich aus einem oralen Betablocker, bei 21 (27%) aus Verapamil oder einem Digitalisglykosid bestand. **Schlussfolgerungen:** Bei alten pflegebedürftigen Patienten mit Augenerkrankungen ist die lokale Therapie mit nicht selektiven Betablockern weit verbreitet. Hinzu kommt, dass jeder fünfte Patient mit lokaler Betablockertherapie zusätzlich Medikamente erhielt, die kardiale und respiratorische Funktionen an sich schon beeinflussen. Damit erscheint die Vorsicht vor systemischen Nebenwirkungen und pharmakodynamischen Wechselwirkungen in dieser Population als besonders bedeutsam.

PS65

The Long-Term Changes in Blood Pressure in Subjects with Prehypertension: Effects of Variation in Body Composition. The MONICA/KORA Augsburg cohort study.

M. R. Paulista Markus¹, J. Stritzke¹, W. Lieb¹, A. Luchner², A. Döring³, U. Keil⁴, H.-W. Hense⁴, H. Schunkert¹

¹Medizinische Klinik II – Kardiologie, Medizinische Fakultät, Universität zu Lübeck, Lübeck; ²Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Regensburg Universität, Regensburg; ³Institut für Epidemiologie, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg; ⁴Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Universitätsklinikum Münster, Münster

Background: The mechanisms underlying the frequently observed progression from prehypertension to hypertension are poorly understood. **Methods:** We examined 1145 subjects with information on blood pressure (BP) levels and body composition from a population-based survey at baseline in 1994/5 and at follow-up in 2004/5. We compared prehypertensive individuals (total n=365), who either normalized their blood pressure (PreNorm, n=48), persistently had prehypertension (PrePre, n=134) or showed progression from prehypertension to hypertension (PreHyp, n=183) and we evaluated associated factors by multivariate regression modeling. **Results:** The prevalence of prehypertension (120–139 mmHg systolic or 80–89 mmHg diastolic BP without medication) at the baseline study was 31,9%, with 204 men and 161 women being affected. Body composition was similar in the PreNorm, PrePre, and PreHyp groups. After the ten years follow-up period, the PreHyp group was characterized by a marked increase in body fat (+17,8% [14,5% to 21,0%]), waist circumference (+9,7% [8,7% to 10,8%]), weight (+5,7% [4,6% to 6,8%]) and fat-free mass (+1,4% [0,9% to 2,0%]). By contrast, the PrePre group displayed no significant change in fat-free mass (-0,08% [-0,7% to 0,5%]) and a less pronounced increase of weight (+2,0% [0,7% to 3,2%]), waist circumference (+7,0% [5,8% to 8,2%]) and body fat (+8,1% [4,4% to 11,7%]) that were smaller than the PreHyp group ($p < 0,05$, each). Of note, the PreNorm group showed mild decreases in body weight (-1,6% [-3,7% to 0,6%]) and fat-free mass (-1,2% [-2,3% to -0,2%]) which were accompanied by slight increases in body fat (+0,2% [-6,1% to 6,5%]) and waist circumference (+4,0% [1,9% to 6,1%]). **Conclusions:** After 10 years of follow-up, 50,1% of individuals with prehypertension developed hypertension and there was a clear pros-

pective association between the long-term changes in body composition and the risk for the progression from prehypertension to hypertension or, in case of weight loss, for its normalization.

PS66

Versorgungsrealität in der Therapie der arteriellen Hypertonie Thüringens

R. Hermann¹, Chr. Marx¹, M. Rau¹, G. Wolf¹

¹Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena, Jena

Einführung: Über die Umsetzung der Leitlinien zur antihypertensiven Therapie im Praxisalltag existieren kaum Daten. Insbesondere fanden Vergleiche zwischen der Implementierung der Leitlinien zwischen Allgemeinmedizinern und Internisten als auch eine mögliche Beschreibung der „Versorgungsrealität“ zwischen Leitlinien, Studien und Arzneimittelbudget kaum einen Eingang in die bisherige Literatur. Ziel dieser Studie war es ein Abbild der Versorgungsrealität in Thüringen zu entwickeln. **Methode:** Das Studiendesign der prospektiven Studie basiert auf eine Befragung von 1883 niedergelassenen Ärzten in Thüringen anhand eines dafür entwickelten und in einem Pilotprojekt validierten Fragebogens mit offenen Fragen anhand von Fallbeispielen sowie geschlossenen Fragen zur Versorgungsrealität. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS 17.0. **Resultate:** 630 Ärzte nahmen an der Umfrage teil (69 % Internisten, 31 % Allgemeinmediziner). Die Rücklaufquote betrug somit 33 %. Das Durchschnittsalter lag bei 52 Jahren (Range 31–86 Jahre). Bei essentieller Hypertonie ohne weitere Risikofaktoren wurden von den Ärzten als Medikamente der ersten Wahl insbesondere ACE-Hemmer (41 %) und Beta-Blocker (35 %) eingesetzt. Bei diabetischer Nephropathie wurden ACE-Hemmer oder AT1-Blocker von 98 % der Ärzte als first-line Therapie initiiert. Bei linksventrikulärer Hypertrophie wurde von 70 % der Ärzte ein ACE-Hemmer als Ersttherapie favorisiert. Anhand des Fallbeispiels Myokardinfarkt (Basistherapie Betablocker, ACE-Hemmer) mit therapierefraktärem Hypertonus wurde die Verordnungshäufigkeit und -reihenfolge anderer Wirkstoffgruppen eruiert. Hierbei zeigte sich, dass neue Medikamente wie Aliskiren und Kombinationspräparate von ACE-Hemmern/AT1-Blockern mit Kalziumantagonisten derzeit noch eine geringe Rolle in der Medikamentenverordnung spielen. Patienten mit hypertensiver Krise wurden ambulant am häufigsten mit oraler Gabe von Kalziumantagonisten (46 %) und Nitroglyzerin (39 %) behandelt. Die Diagnostik eines sekundären Hypertonus besitzt einen hohen Stellenwert. 55 % der Kollegen würden diese „möglichst immer“ durchführen, aber 96 % schätzen die Häufigkeit des sekundären Hypertonus mit kleiner 15 % ein. Wesentliche Unterschiede in der antihypertensiven Therapie von Internisten und Allgemeinmedizinern konnten nicht nachgewiesen werden. **Zusammenfassung:** Die Studie zeigt, dass ambulant tätige Allgemeinmediziner und Internisten die Therapie der arteriellen Hypertonie gemäß den Leitlinien überwiegend umsetzen. Die Rolle der Diuretika in der Hypertonustherapie ist tendenziell rückläufig und wird überwiegend durch die Renin-Angiotensin-Blockade als frühes Therapieprinzip abgelöst.

PS67

COMES® – ein sensorgestütztes Assistenzsystem für die telematische Prävention und Studierendurchführung

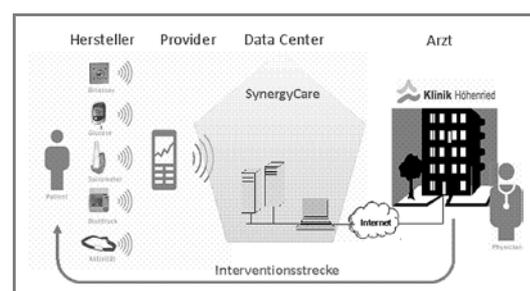
B. Wolf¹, P. Friedrich¹, T. Spittler¹

¹Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, Technische Universität München, München

Zielsetzung: Die Verknüpfung elektronischer Medien und Systeme mit medizinischen Sensoren öffnet den Weg zu einer individualisierten und personalisierten telematischen Medizin. Ähnlich wie im Umfeld anderer Expertensysteme, können individuelle medizinische Daten mit solchen übergeordneter Datenbanken zusammengeführt werden, um im Bedarfsfall personalisier-

te Informationen zur Verfügung zu stellen. Die informationelle Selbstbestimmung des Menschen, wie sie im übrigen Leben größtenteils realisiert ist, wird hierbei auf den Bereich der medizinischen Information ausgedehnt und ermöglicht neben einer gesünderen Lebensführung auch eine aktive Einbindung des Patienten in den Therapieprozess. Die überwiegenden Erkrankungen, wie die essentielle Hypertonie, Diabetes, Adipositas oder Schlaganfall, haben multifaktorielle Ursachen und sollten im Sinne einer frühzeitigen Erkennung und effizienten Behandlungsstrategie im Zusammenhang betrachtet, interpretiert und behandelt werden. Somit kommt dem systemischen Therapieansatz eine hohe Bedeutung zu, der mit unserem Cognitiven Medizinischen System, kurz COMES®-System, realisiert werden kann. **Methode:** Die vom Patienten in authentischer Umgebung mit einem sensorgestützten, mobilen Messgerät selbst erhobene Daten werden per Bluetooth automatisch zum Handy übertragen, dann per E-Mail direkt in die Datenbank von COMES® sicher übertragen. Anschließend werden die hinterlegten Daten mit der COMES®-Software und einem intelligenten Feedback- und Interventionsmanagement verknüpft. Je nach Indikation können patientenspezifische Grenzwerte festgelegt werden, bei deren Über- oder Unterschreitung definierbare Aktionen wie ein Anruf oder eine Benachrichtigung von Patient und/oder Arzt erfolgt. So entsteht eine Monitoring-, Analyse- und Auswertungszentrale, welche ideal zur Entwicklung und Erprobung neuer therapeutischer Mittel oder Prinzipien auch im Rahmen von klinischen Studien geeignet ist.

Ergebnisse und Schlussfolgerung: COMES® verfügt über eine multimodale Sensorplattform, die eine Vielzahl physiologischer Daten wie Blutdruck, EKG, Glucose, Gewicht, Aktivität und weitere erheben und transportieren kann. Die mit dieser elektronischen Assistenz gewonnenen Daten liefern wichtige Erkenntnisse bei der Entwicklung und Einführung individualisierter Therapiekonzepte sowie innovativer physikalischer, nicht-medikamentöser Feedback-Therapien. In einem nächsten Schritt wird die Datenbank zu einem evidenzbasierten Expertensystem ausgebaut, welches in Abstimmung mit ärztlichem Personal Medikamentierungs- oder Therapieempfehlungen geben kann. All diese Lösungen bieten zusammen mit einem dialogorientierten telematischen Servicezentrum nachweislich eine innovative Therapieunterstützung bei der personalisierten Diagnostik und Assistenz von der Prävention bis hin zur Durchführung klinischer Studien.



Samstag, 21.11.2009

Klinische Hypertonieforschung 3:
Genetik

PS68

Vergleichende Kartierung von Kopplungs- und Assoziationsbefunden beim Myokardinfarkt (MI)A. Medack¹, Chr. Willenborg², Chr. Loley², B. Mayer¹, I. R. König², Chr. Hengstenberg³, K. Stark³, H.-E. Wichmann⁴, S. Schreiber⁵, T. Meitinger⁴, H. Schunkert¹, J. Erdmann¹¹Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck; ²Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck; ³Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg;⁴Institut für Epidemiologie, Deutsches Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg; ⁵Institut für klinische Molekularbiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel

Hintergrund: Unsere Arbeitsgruppe hat den Zugriff auf ein großes Kollektiv von Herzinfarktfamilien mit 2-5 betroffenen Verwandten ersten Grades und ein weiteres Kollektiv mit nicht verwandten MI-Fällen und Kontrollen. Genomweite Mikrosatelliten-Kopplungsanalysen an MI-Geschwisterpaaren und drei unabhängige genomweite Assoziationsstudien (GWA) an nicht verwandten MI-Fällen (n=875 [GerMIFS I]/ n=1222 [GerMIFS II]/ n=1604 [GerMIFS III]) und Kontrollen (n=4545) wurden durchgeführt. Unsere Annahme ist, dass dieselben Gene, die in seltenen autosomal dominanten Formen von MI involviert sind, auch mit dem Risiko für MI in der Normalbevölkerung assoziiert sind. **Methode:** 25 Familien mit einem autosomal dominanten Vererbungsmuster wurden anhand von Kosegregationsanalysen mit Mikrosatellitenmarkern untersucht. Die GWAs wurden mit folgenden SNP Arrays durchgeführt: Affymetrix 500K, 6.0 und 5.0. Die Analyse der Daten erfolgte in drei Schritten. Als erstes werden die Regionen der Kopplungsanalyse auf sogenannte „interessante“ Regionen eingegrenzt, falls diese eine Assoziation zum MI in mindestens zwei dieser drei GWAs aufweisen. Im zweiten Schritt werden die interessanten Regionen zu „Spitzenregionen“ reduziert, wenn sich diese SNPs auch in der dritten GWA positiv replizieren lassen. Diese Spitzenregionen beinhalten nur einige Gene oder intragenische Regionen. Die Sequenzierung dieser Regionen in den Familien, die das Kopplungssignal aufweisen, ist der dritte Schritt. **Resultate:** Durch die genomweite Mikrosatelliten-Kopplungsanalyse wurden in den 25 Familien die fünf chromosomalen Regionen 1q42.3; 4q31.21: 4q34.1; 8q24.13 und 17q24.2 für suggestive Kopplung identifiziert. In diesen chromosomalen Regionen fanden wir Assoziationen für einige SNPs in den drei GWAs. Mit systematischer Datenanalyse reduzierten wir diese Regionen zu „Spitzenregionen“, die dann nur noch einige Gene oder intragenische Regionen enthalten. Zum Beispiel konnte der Locus auf Chromosom 4 (annähernd 320 Gene) auf vier Spitzenregionen eingegrenzt werden, welche unter anderem die Gene *MND1* und *GALNT17* umfassen. **Zusammenfassung:** Die vergleichende Analyse von Kopplungs- und GWA-Daten in Familien und Fall/Kontroll-Proben mit MI erlaubt die Komprimierung von Kopplungsbereichen und verringert die Anzahl der Gene, die sequenziert werden um die zugrunde liegende Mutation der familiären Form dieser Krankheit zu identifizieren.

PS69

Nichtlineare Kopplungsanalyse kardiovaskulärer Signale – Respiratorischer Einfluss auf die Herzrate bei der Entstehung von PräeklampsieN. Wessel¹, H. Malberg¹, H. Stepan¹, M. Riedl¹, A. Suhrbier¹, J. Kurths¹¹AG NLD Kardiovaskuläre Physik, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin

Präeklampsie (PE) ist eine ernste Erkrankung während der Schwangerschaft welche durch eine hohe Morbidität und Sterblichkeit von Mutter und Fötus charakterisiert ist. Durch den Einsatz neuester nichtlineare Methoden zur Kopplungsanalyse, sollen unsere bisher gefundenen Ergebnisse bestätigt und/oder ergänzt werden um ein tieferes Verständnis der Pathogenese von PE zu erhalten. Dabei wird insbesondere auf den nichtlinearen Einfluss der Atmung auf HR und BP eingegangen welcher bis heute kontrovers diskutiert wird.

Dazu betrachteten wir multiple Messungen von HR, BP und Atmung von 7 gesunden Frauen und 4 Schwangeren, die an PE erkrankten. Für die Untersuchung der nichtlinearen Zusammenhänge benutzten wir einerseits nichtlineare additive autoregressive Modelle mit externem Einfluss im Sinne eines erweiterten Granger-Kausalitäts-Maßes und andererseits ein Maß welches auf der bivariaten symbolischen Dynamik der betrachteten Zeitreihen beruht („symbolic coupling traces“). Zum Vergleich wurde ebenfalls die lineare Kopplungsanalyse, basierend auf linearen autoregressiven Prozessen durchgeführt. Um Fehler bei der Detektion von Kopplungen, der durch die gleichzeitige respiratorische Schwingung in HR und BP entsteht, zu verringern, nutzten wir einen heuristischen Ansatz. Wir nehmen an, dass ein wirklicher Zusammenhang fast immer durch die verwendeten Methoden gefunden wird und fälschlich ausgewählte Kopplungen eher zufälliger sind. Die Reliabilität der Ergebnisse wurde an Hand der separaten Analyse dreier nicht überlappende Bereiche der multivariaten Messungen untersucht. Im Kontrast zur linearen Standardanalyse zeigten die nichtlinearen Methoden eine reliable Kopplungsstruktur welche sich Richtung und Verknüpfung zwischen den beiden Gruppen nicht unterscheidet. Neben dem respiratorischen Einfluß auf HR, systolischen und diastolischen BP wurde ein Zusammenhang zwischen HR und diastolischem BP sowie zwischen systolischem und diastolischem BP festgestellt. Wir konnten aber die signifikante Erhöhung des respiratorischen Einflusses auf den diastolischen Blutdruck bei den PE Patienten bestätigen (p<0.01). Weiterhin fanden wir eine signifikante funktionelle Veränderung des respiratorischen Einflusses auf HR im Bereich flacher Atmung (p<0.01). Schlussendlich trat bei den PE Patientinnen ein signifikant stärkerer Zusammenhang zwischen systolischem und diastolischem BP auf (p<0.01). Die Erhöhung des Zusammenhangs zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck bei PE Patientinnen bestätigt die im Vorfeld gefundene pathologische sympathische Überaktivität. Der detektierte direkte respiratorische Einfluss auf HR stützt das Modell „Respiratory Gate“ zur Entstehung der respiratorischen Sinusarrhythmie. Die Veränderungen des respiratorischen Einflusses auf HR sowie auf den diastolischen BP weisen auf eine bedeutende Rolle der Atmung in der Entstehung der PE hin.

Samstag, 21.11.2009

Klinische Hypertonieforschung 4:
Signalling

PS70

Increased TRPC3 expression in vascular endothelium of patients with malignant hypertensionF. Thilo¹, Chr. Lodenkemper², E. Berg², W. Zidek¹, M.E. Tepel¹¹Nephrologie, Charite, Berlin; ²Pathologie, Charite, Berlin

Objective: An increased expression of transient receptor potential canonical type 3 (TRPC3) cation channels has been proposed as one of the factors contributing to the pathogenesis of hypertensi-

on. To test that hypothesis we compared the expression of TRPC3 and TRPC6 as an endogenous control in human vascular endothelium of preglomerular arterioles in kidney biopsies from six patients with malignant hypertension and from four patients with diarrhea-associated hemolytic-uremic syndrome. **Material and methods:** The expression of TRPC3 or TRPC6 for control in human vascular endothelium of preglomerular arterioles in kidney biopsies was analyzed by immunohistochemistry using formalin-fixed paraffin-embedded tissue. **Results:** Patients with malignant hypertension showed significantly higher systolic blood pressure and more prominent expression of TRPC3 in vascular endothelium of preglomerular arterioles compared to patients with hemolytic-uremic syndrome. We observed a grade +++ expression of TRPC3 in 5 out of 6 patients with malignant hypertension, and one patient with malignant hypertension showed a grade ++ expression of TRPC3, whereas only 2 out of 4 patients with diarrhea-associated hemolytic-uremic syndrome showed a grade + expression and 2 patients showed a grade-expression. The expression of TRPC6 was not different between the two groups. **Conclusion:** The study supports the hypothesis that the increased expression of TRPC3 is associated with malignant hypertension in humans.

PS71

Transient receptor potential canonical type 3 channels and blood pressure in humans

F. Thilo¹, D. Baumunk², Chr. Loddenkemper³, K. Krueger¹, W. Zidek¹, M.E. Tepel¹

¹Nephrologie, Charite, Berlin; ²Urologie, Charite, Berlin; ³Pathologie, Charite, Berlin

Objective: There is evidence that transient receptor potential canonical type 3 (TRPC3) cation channels are involved in the regulation of blood pressure, but this has not been studied using human renal tissue. We tested the hypothesis that the expression of TRPC3 in human renal tissue is associated with blood pressure in patients. **Material and methods:** TRPC3 was detected in cultured human endothelial cells and in vascular endothelium cells from human renal tissue by immunoblotting, immunohistochemistry, and quantitative real-time reverse transcriptase-PCR. The changes of TRPC3 and vascular endothelial growth factor receptor type 2 expression in cultured human endothelial cells were measured after administration of vascular endothelial growth factor isoform 121. **Results:** In cultured human endothelial cells, vascular endothelial growth factor isoform 121 significantly reduced TRPC3 expression by 57% and vascular endothelial growth factor receptor type 2 by 70%. This reduction was partly blocked by phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors, wortmannin, or LY294002. Downregulation of TRPC3 channel expression was associated with reduced calcium influx. The changes of calcium influx could be abolished by the inhibitor of TRPC channels, 2-aminoethoxydiphenylborane, pointing to their functional importance. TRPC3 expression was significantly higher in patients with SBP more than 140 mmHg compared with patients with SBP of 140 mmHg or less (0.00181 ± 0.00059 versus 0.00037 ± 0.00012 arbitrary units; $P < 0.01$). **Conclusion:** The data support the hypothesis that TRPC3 expression in human renal tissue including vascular endothelium is associated with blood pressure regulation in humans.

Samstag, 21.11.2009

Klinische Hypertonieforschung 4:
Umfeld – Diagnostik bei Hypertonie

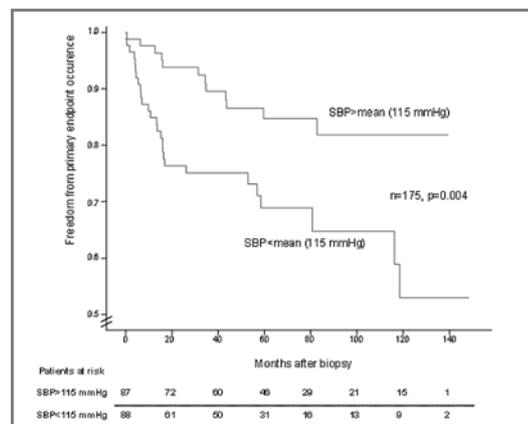
PS72

Blutdruck, Pulsamplitude und Herzfrequenz sind bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis von prognostischer Relevanz

F. Mahfoud¹, I. Kindermann¹, Chr. Ukena¹, R. Kandolf², M. Böhm¹, M. Kindermann¹

¹Klinik für Innere Medizin III – Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar; ²Abteilung für Molekulare Pathologie, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

Zielsetzung: Bei Patienten mit einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz sind ein niedriger Blutdruck und eine hohe Herzfrequenz mit einer schlechten Prognose assoziiert. Wir untersuchten die prognostische Relevanz dieser beiden Variablen bei Patienten, die sich unter dem Verdacht einer Myokarditis einer Endomyokardbiopsie unterzogen. **Methoden:** Bei 181 Patienten (Alter 13-77 Jahre, Mittelwert 43,3 Jahre), die sich im Zeitraum von September 1994 bis April 2007 bei Verdacht auf Myokarditis einer Endomyokardbiopsie unterzogen, wurde die Assoziation zwischen der Herzfrequenz (aus dem initialen EKG) und dem Blutdruck (systolisch, diastolisch, Mittelwert und Pulsamplitude) zum Aufnahmezeitpunkt mit dem Auftreten klinischer Endpunkte untersucht. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 59 ± 42 Monate nachverfolgt. Primärer Endpunkt war die Kombination aus kardialen Tod oder Herztransplantation. Nach Ausschluss von Kindern unter 12 Jahren konnten insgesamt 175 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen werden. **Ergebnisse:** Insgesamt trat der primäre Endpunkt bei 39 von 175 Patienten auf (22%). Der systolische Blutdruck (SBP) war invers mit dem Eintritt des primären Endpunktes assoziiert: bei einem Anstieg des SBP um 1 mmHg nahm die hazard ratio (HR) für den primären Endpunkt um 4,3% ab (HR 0,957, 95%-Konfidenzintervall (CI) 0,93-0,98, $p < 0,001$). Ähnliche Ergebnisse wurden für den diastolischen, den mittleren arteriellen Druck und die Pulsamplitude gefunden. Nach Adjustierung für die bekannten unabhängigen Risikofaktoren immunhistologische Zeichen einer Inflammation, NYHA-Klasse III/IV und Fehlen einer Betablockertherapie betrug die HR 2,78 (CI 1,25-6,18, $p = 0,012$). Bei Vorliegen aller Risikofaktoren betrug die HR für den primären Endpunkt 4,97 (CI 2,28-10,83, $p < 0,001$). Obwohl für die Gesamtzahl der 175 Patienten die Herzfrequenz zum Aufnahmezeitpunkt nicht mit dem Auftreten von Endpunktereignissen assoziiert war, zeigte sich bei der Subgruppe von Patienten ohne Betablocker-Therapie ($n = 62$) eine signifikant erhöhte Rate von Endpunktereignissen bei einer initialen Herzfrequenz > 78 bpm. **Schlussfolgerung:** Bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis ist ein niedriger systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Druck sowie eine niedrige Pulsamplitude mit einem schlechten Outcome assoziiert. Die Herzfrequenz war, nur bei Patienten die nicht mit einem Betablocker behandelt wurden, ein Prädiktor für das Auftreten eines kardialen Todes oder einer Herztransplantation.



PS73

Effects of acute sympathoexcitatory stimuli on hemostasis in primary hypertensive subjectsF. Sayk¹, J. Struck², J. P. Wellhöner¹, K. A. Iwen¹, H. Lehnert¹, Chr. Dodt³¹Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck; ²Nieren- und Hochdruckzentrum Kiel, Kiel; ³Prälinik, Klinikum Bogenhausen, München

Background: Hypertension is associated with enhanced procoagulatory propensities together with an impaired fibrinolytic activity. Preliminary studies suggested that activation of sympathetic nervous branches contributes to the procoagulatory state. This study aimed to examine the effects of different physiological sympathoexcitatory manoeuvres on key parameters of coagulation and fibrinolysis in primary hypertensive subjects. **Methods:** Sympathetic function was specifically quantified by microneurographic recordings of muscle sympathetic nerve activity (MSNA) in 18 hypertensive otherwise healthy subjects (age: 56.5 ± 1.7 years) at rest (baseline) and during three sympathoexcitatory manoeuvres of different duration and expected differential blood pressure effects: 1) lower body negative pressure 10 min (LBNP) – no blood pressure increase, 2) cold pressor for 1.5 min – strong blood pressure increase, and 3) hyperinsulinemic euglycemic clamp (60 min) – no blood pressure increase. Additionally, plasma-catecholamines, blood pressure and heart rate were measured. Blood was drawn before and at the end of each sympathoexcitatory test to determine levels of tissue plasminogen activator (t-PA), t-PA complexed with plasminogen activator inhibitor type 1 (t-PA/PAI-1), thrombin-antithrombin III complex (TAT), prothrombin fragment 1+2 (F1+2) and plasmin-antiplasmin complex (PAP). **Results:** All three sympathoexcitatory tests significantly increased MSNA compared to baseline without difference between the manoeuvres. However, as expected only the cold pressor test evoked a significant increase of systolic and diastolic blood pressure compared to baseline, to LBNP or to the hyperinsulinemic clamp, and only this test exerted significant effects on hemostasis lowering t-PA (reduced fibrinolysis) and increasing TAT (hypercoagulation). **Conclusions:** These results suggest that the procoagulatory effect of the cold pressure test in hypertensive humans might result from the surge in systolic and diastolic blood pressure rather than direct procoagulatory effects of sympathetic activation to the vasculature. This procoagulatory modification might be explained e.g. by blood pressure induced shear stress on endothelial cells.

PS74

Hypertonie-Prävalenz bei Patienten mit bioptisch gesicherter nichtalkoholischer FettlebererkrankungH.-M. Steffen¹, M. Demir¹, S. Schulte¹, S. Ubben¹, S. Lang¹, U. Töx¹¹Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Köln, Köln

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLE) tritt assoziiert mit Übergewicht, Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipidämie und arterieller Hypertonie auf, eine Insulinresistenz gilt als gemeinsame pathophysiologische Ursache dieser kardiovaskulären Risikofaktoren. Die NAFLE, deren Spektrum von der nichtalkoholischen Fettleber (NAFL) über die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) bis zur Zirrhose mit Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms reicht, kann als hepatische Komponente des metabolischen Syndroms angesehen werden. Die Prävalenz der NAFLE wird in westlichen Populationen auf 15–30% geschätzt, eine starke Zunahme ist mit dem epidemieartigen Anstieg des Übergewichts zu erwarten. Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Analyse der Hypertonie-Prävalenz im Risikokollektiv der NAFLE-Patienten vor (1998–2005) und nach (2006–2008) Einführung systematischer Blutdruckmessungen in einer Spezialambulanz für Lebererkrankungen. Als bekannte Hypertoniker

wurden Patienten mit antihypertensiver Therapie oder entsprechender Vorgeschichte definiert, als neu entdeckte Hypertoniker diejenigen mit Blutdruckwerten ≥140/90 mm Hg bei der oszillometrischen Klinikmessung in der Ambulanz. Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV) dienten als Kontrollkollektiv.

Tab. 1

	HCV	NAFL	NASH
1998 – 2005	n=766	n=47	n=119
Hypertonie bek.	70/766 (9,1%)	5/47 (10,6%)	24/119 (20,2%)
2006 – 2008	n=122	n=16	n=30
Hypertonie bek.	13/122 (10,7%)	3/16 (18,8%)	5/30 (16,7%)
Hypertonie neu	25/122 (20,5%)	3/16 (18,8%)	9/30 (30,0%)
Hypertonie ges.	38/122 (31,1%)	6/16 (37,6%)	14/30 (46,7%)

Schlussfolgerung: Ohne systematische Blutdruckmessung wird die Hypertonie-Prävalenz bei Patienten einer Spezialambulanz für Lebererkrankungen erheblich unterschätzt. Da eine deutliche Zunahme der NAFLE-Inzidenz zu erwarten ist, sollten Gastroenterologen und Hepatologen in den entsprechenden Ambulanzen ermutigt werden, Blutdruckmessungen in die Untersuchungsroutine zu integrieren und damit die Gelegenheit zur weiteren Diagnostik der arteriellen Hypertonie und/oder Einleitung einer antihypertensiven Therapie bei diesen kardiovaskulären Risikopatienten nicht ungenutzt zu lassen.

PS75

Sekundäre Hypertonieursachen bei Patienten in hypertensiven NotfallsituationenJ. Börgel¹, S. Springer¹, J. Ghafoor¹, D. Arndt¹, D. Bulut¹, Chr. Hanefeld¹, H. Neubauer¹, A. Mügge¹¹Kardiologie, Angiologie, St. Josef Hospital, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, Bochum

Einleitung: Der hypertensive Notfall ist eine potentiell lebensbedrohliche Situation. Als eines der häufigsten Krankheitsbilder in internistischen Notaufnahmen führt er zudem zu hohen Kosten. Bisher existieren keine prospektiven Studien über sekundäre Hypertonieursachen bei diesen Patienten in hypertensiven Notfallsituationen. **Methodik:** Patienten, die sich innerhalb eines Jahres (24.9.2007 – 24.9.2008) mit einer symptomatischen (systolisch ≥ 180 mmHg und / oder diastolisch ≥ 100 mmHg) Blutdruckentgleisung in der Notaufnahme der Universitätsklinik St. Josef Hospital vorstellten, wurden auf das Vorliegen einer Schlafapnoe, einer Nierenarterienstenose und eines Hyperaldosteronismus gescreent. Das Screening einer Nierenarterienstenose erfolgte durch indirekte und direkte Dopplersonographie (max. Flussgeschwindigkeit in der Stenose > 200 cm/sek oder Flussverhältnis Stenose / Aorta > 3,5), sowie ggf. weitere Bildgebung. Die Abklärung auf eine schlafbezogene Atemstörung erfolgte durch eine nächtliche Atemflussmessung und im Falle eines Apnoe/ Hypopnoe-Index (AHI) > 5/h durch eine Polysomnographie. Die Diagnostik eines Hyperaldosteronismus erfolgte durch morgendliche Bestimmung von Aldosteron, Renin und Cortisol nach mindestens 2h in liegender Position. Im Falle eines Aldosteron / Renin Quotienten > 50 wurde ein Salzbelastungstest und ggf. die weitere Bildgebung durchgeführt. **Ergebnisse:** Bei 161 Patienten (Alter 66,0 ± 13,1 Jahre, Body Mass Index: 28,6 ± 5,1 kg/m²), hatten 131 eine vorbekannte Hypertonie. Diese bestand bereits seit durchschnittlich 12,7 ± 11,5 Jahren und wurde mit durchschnittlich 1,9 ± 1,5 antihypertensiven Wirkstoffen behandelt. Eine relevante Schlafapnoe wurde bei 114 (70,8%) der Patienten gefunden [18% leichtgradig (AHI: 5–15/h), 28,6% mittelgradig (15,1–30/h) und 24,2% schwergradig (AHI >30/h)]. Erhöhte (>160 pg/ml) Aldosteronserumspiegel fanden sich bei in 22 von 23 Patienten mit Hyperaldosteronismus; 4 Patienten hatten einen primären, 12 einen sekundären Hyperaldosteronismus. Dreizehn (8,1%) Patienten hatten eine signi-

fikante Nierenarterienstenose. Mindestens eine Ursache wurde bei 124 (77,0%) Patienten, mindestens zwei Ursachen bei 25 (15,5%) Patienten und drei Ursachen bei einem (0,6%) Patienten gefunden. Von den insgesamt 150 gefundenen sekundären Ursachen waren nur 5 (3,3%) vorher bekannt. Keiner der erhobenen klinischen und anamnestischen Prädiktoren zeigte eine Sensitivität > 80% zur Vorhersage einer sekundären Hypertonie. Selbst mit Hilfe komplexer Modelle zur Vorhersage sekundärer Ursachen hätte das Kollektiv nur um max. um 6,8% verkleinert werden können. Zusammenfassung: Patienten in hypertensiven Notfallsituationen leiden oft an unerkannten, sekundären Ursachen, trotz bereits lange bestehender Hypertoniediagnose. Auch eine Koprävalenz sekundärer Ursachen kommt in ca. 15% der Fälle vor. Aufgrund fehlender Prädiktoren müssen Sekundäre Ursachen bei diesen Patienten konsequent gescreent werden. Eine frühzeitige Erkennung und ein differenzierter, evidenzbasierter Therapieansatz unter Berücksichtigung der sekundären Ursachen könnten helfen, zukünftige Ereignisse zu verhindern. Dies werden zukünftige Studien zeigen müssen.

PS76

Versorgungsmedizinische Aspekte des Herz-Kreislauf-Telefons (HKT) der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL® – Deutschen Hypertonie Gesellschaft

J. Leiblein¹, P. Dominiak²

¹Deutsche Hochdruckliga – Deutsche Hypertonie Gesellschaft, Heidelberg; ²Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck

Das Herz-Kreislauf-Telefon steht seit April 1992 der deutschen Bevölkerung für Fragen zu Herz-Kreislauf-Themen zur Verfügung. Bis Ende 2008 sind rd. 60.000 Anrufe beantwortet worden. **Zielsetzung:** Gesucht wird nach Veränderungen hinsichtlich versorgungsmedizinisch relevanter Anfragen bei 20.195 Telefonanrufen. Methoden: Retrospektive Auswertung der anonym mit einem standardisierten Fragebogen erhobenen Anruferinhalte aus drei Zweijahresstichproben von 1992/1993, 1999/2000 und 2006/2007. Die Ergebnisse werden mit anderen Telefondiensten verglichen. **Ergebnisse:** Beim HKT sind 70 % der Betroffenen älter als 60 Jahre; bei der Telefonseelsorge sind dies nur 11 %. Beim HKT nimmt das mittlere Alter der Betroffenen von 1992 bis 2007 von 56,4 auf 63,7 Jahre zu. Eine vergleichbare Alterszunahme findet sich in den Alterspyramiden der Bevölkerung der Bundesrepublik zwischen 1992 und 2007. Beim HKT ist die Geschlechterverteilung der Betroffenen in etwa ausgewogen, während bei Krebsinformationsdiensten und der Telefonseelsorge ein deutlich höherer Frauenanteil zu verzeichnen ist. Rund 70 % der Anrufer thematisieren Bluthochdruck. 30% der Anfragen beziehen sich auf Medikamente. Am häufigsten wird nach der Substanzklasse, gefolgt von Nebenwirkungen sowie der Dosierung der Medikamente gefragt. Anrufer mit einer neu diagnostizierten Hypertonie befürchten oft eine lebenslängliche Therapie ohne bei Nebenwirkungen auf andere Medikamente ausweichen zu können. Ebenso werden Folgeschäden durch langfristige Einnahme von Antihypertensiva befürchtet. Die Vermittlung von Informationen durch das HKT wirkt psychisch entlastend für die Betroffenen und fördert deren Adhärenz. Es werden auch Fragen zur Pharmakologie von Medikamenten gestellt sowie Fragen nach alternativen Substanzen, von denen die Anrufer eine nebenwirkungsfreie Blutdrucksenkung erwarten. **Schlussfolgerungen:** Patientinnen und Patienten in Deutschland wünschen mehr Zeit und Zuwendung durch die behandelnden Ärzte, außerdem werden Zeitdruck und die mangelnde Aufklärung über die Krankheit sowie die Behandlung einhellig beklagt. Ein Telefondienst, wie das Herz-Kreislauf-Telefon, stellt ein niedrigschwelliges Angebot für Fragen von Anrufern dar und ergänzt zum einen die in der Arztpraxis vom Patienten erwarteten Antworten und ermöglicht es zum anderen, neben der reinen Informationsvermittlung im Dialog gezielt auf die Fragen einzelner Anrufer und ihrer Bedürfnisse einzugehen. Die Fragen zu Medikamenten beinhalten oft implizit den Wunsch nach einer „second opinion“. Deckt sich die Verordnung eines

Arztes mit der am HKT erteilten Antwort, wirkt dies Adhärenz fördernd. Vor allem die nichtmedikamentösen Maßnahmen können dem Anrufer nahegebracht werden.

PS77

Evaluation of Pulse Wave Velocity and Augmentation Index in Supine and Sitting Position

J. Nuernberger¹, A. Opazo Saez¹, R. Michalski¹, A. Kribben¹

¹Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum Essen, Essen

Background: Despite the introduction of arterial stiffness measurements in the recommendation of the European Societies for Hypertension and Cardiology, pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (Aix) are still not used routinely in clinical practice. Possibly current techniques, although non-invasive, validated, and easy to use, are still impractical and not favoured by patients. This includes the ability to perform such measurements in the sitting position as is done for blood pressure. New devices allow measurements in the sitting position. The aim of this study was to evaluate the role of posture on PWV and Aix, and to assess whether arterial stiffness measurements can be reliably measured in the supine position. **Methods:** Arterial stiffness parameters were measured in 15 healthy volunteers and 15 patients with cardiovascular disease using three different devices: Arteriograph® (Colson) and Vascular Explorer® (Colson) determining PWV and Aix from oscillometrically recorded pulse waves from the brachial artery; and SphygmoCor® (Colson Medical). 3 measurements were performed in supine position followed by three measurements in the sitting position. **Results:** Arterial stiffness parameters did not significantly differ between supine and sitting position. The table shows the results of the measurements.

Tab. 1

PWV m/s	Supine Position	Sitting Position	p-value
Arteriograph	7.6±1.6	7.7±1.8	0.29
Vascular Explorer	8.2±0.9	8.5±1.5	0.37
SphygmoCor	7.3±1.5		

Tab. 2

Aix %	Supine Position	Sitting Position	p-value
Arteriograph	18.4±16.0	19.2±16.4	0.35
Vascular Explorer	5.6±13.1	8.1±13.0	0.14
SphygmoCor	6.0±9.4	6.2±8.3	0.32

Conclusions: The close agreement between sitting and supine measurements suggests that both PWV and Aix can be reliably measured in the sitting position.

PS78

Verordnungen und inadäquate Kombinationen von Antihypertensiva bei Pflegeheimbewohnern in Deutschland

M. Kölzsch¹, J. Bolbrinker¹, W. Hofmann², M. Huber¹, R. Kreutz¹

¹Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Berlin; ²Institut für Medizinische Soziologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Berlin

Zielsetzung: Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, Verordnungen von Antihypertensiva bei älteren Pflegeheimbewohnern systematisch zu analysieren und zu bewerten. Methoden: Zur Analyse wurden Arzneimittelverordnungsdaten der Deutschen BKK aus dem Jahr 2007 herangezogen. Einschlusskriterien für die Kohorte waren: Alter ≥ 65 Jahre und Bewohner eines Pflegeheims im Zeitraum 01.04. – 30.06.2007. Bewohner von Hospizen oder Personen in ambulanter Pflege wurden ausgeschlossen. Ebenso Bewohner, die während der Beobachtungsphase verstarben oder die Krankenkasse wechselten. Als Antihypertensiva wurden die von der Deutschen Hochdruckliga in den Leitlinien genannten Wirkstoffklassen berück-

sichtigt. Die Verordnungen wurden im Hinblick auf inadäquate oder bedenkliche Kombinationen bewertet, wobei diese unabhängig von der möglichen Verordnung der Wirkstoffe aufgrund einer anderen Indikation (z.B. Herzinsuffizienz) durchgeführt wurde. **Ergebnisse:** Insgesamt wurden 8685 Bewohner in die Betrachtungen eingeschlossen, davon 1414 (16,3%) Männer und 7271 (83,7%) Frauen. Das mittlere Alter betrug $83,6 \pm 7,3$ Jahre (Männer $80,3 \pm 8$ Jahre, Frauen $84,3 \pm 7$ Jahre). Diese Patientengruppe erhielt insgesamt 88.695 Arzneimittelverordnungen. Es fanden sich 14.963 Verordnungen für Antihypertensiva (17% aller Verordnungen), davon entfielen 6253 (42%) auf Diuretika, 3830 (26%) auf ACE-Hemmer, 2326 (15%) auf Betablocker und 1909 (13%) auf Calciumantagonisten. Alle anderen Wirkstoffgruppen (zentrale Antihypertensiva, AT1-Antagonisten, Alphablocker) kamen auf weniger als je 400 Verordnungen. Bemerkenswert ist dabei die hohe Anzahl an insgesamt 4662 Schleifendiuretika-Verordnungen, die sich auf 3121 Bewohner verteilen. Folgende inadäquate Verordnungen wurden identifiziert: 91 Personen wiesen Verordnungen für zwei verschiedene Schleifendiuretika auf, 21 Personen erhielten zwei verschiedene ACE-Hemmer, zehn Bewohner erhielten gleichzeitig Verordnungen für Betablocker und bradykardisierende Calciumantagonisten (Verapamil, Gallopamil oder Diltiazem), 14 Personen wurden gleichzeitig mit zwei verschiedenen Betablockern behandelt; zwei Bewohner wurden mit einem Alphablocker und zusätzlich mit Tamsulosin behandelt. Als bei älteren Patienten bedenkliche Kombinationen wurden folgende Verordnungen beobachtet: 38 Personen erhielten einen ACE-Hemmer und einen AT1-Antagonisten und 142 eine Kombination aus einem Schleifendiuretikum und Hydrochlorothiazid. **Schlussfolgerungen:** Bei sehr alten im Mittel über 80-jährigen Pflegeheimbewohnern haben Antihypertensiva einen großen Anteil an den Arzneimittelverordnungen (17%). Insgesamt wurden bei 3,7% der mit Antihypertensiva behandelten Patienten inadäquate bzw. bedenkliche Kombinationen verordnet. In Anbetracht der Tatsache, dass es in Zukunft immer mehr Pflegeheimbewohner geben wird, halten wir eine Diskussion zur Verbesserung der Qualität der Arzneimitteltherapie auch für Antihypertensiva bei diesen Patienten für notwendig.

PS79

Hoher Blutdruck in Ruhe, niedriger Blutdruck bei Belastung – Eine Untersuchung an Marathonläufern

S. Ketelhut¹, R. Ketelhut²

¹Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Polen;

²Sportmedizin, Institut für Sportwissenschaft der Humboldt Universität zu Berlin, Berlin

Einleitung: Auch bei zahlreichen Freizeitsportlern findet man einen erhöhten Blutdruck (BD), was im Rahmen eigener sportmedizinischer Untersuchungen insbesondere bei extrem ausdauertrainierten Sportlern auffallend häufiger nachweisbar war. Eigene Untersuchungen konnten jedoch auch zeigen, dass durch regelmäßiges moderates Ausdauertraining neben der Herzfrequenz (HF) auch der BD deutlich gesenkt werden kann. Daher sollte in einer Studie an Marathonläufern das Blutdruckverhalten in Ruhe und während Belastung untersucht und mit den Werten eines untrainierten Normalkollektivs (N) verglichen werden. **Methodik:** Bei 75 männlichen Marathonläufern (ML) zwischen 20 und 50 Jahren wurden der BD auskultatorisch und die HF in Ruhe, während standardisierter Ergometrie (50-150 Watt, Steigerungsstufen 25 Watt/2 Minuten) sowie während eines 24stündigen ambulanten Monitorings ermittelt. Die ermittelten Werte wurden mit denen eines altersentsprechenden untrainierten Normalkollektivs verglichen. **Ergebnisse:** In Ruhe liegend war die HF der ML mit $55 \pm 10 \text{ min}^{-1}$ signifikant niedriger, der BD war jedoch mit $142 \pm 15/91 \pm 7 \text{ mmHg}$ deutlich höher ($p < 0.001$) im Vergleich zu den N mit $126 \pm 8/79 \pm 6 \text{ mmHg}$ und $68 \pm 9 \text{ min}^{-1}$. Auch das 24-stündige BD-Profil war bei den ML zwar im Normbereich, jedoch im Vergleich zu den N gleichfalls signifikant höher. Direkt vor der Ergometrie, bereits auf dem Ergometer sitzend, stieg die HF bei den ML auf $64 \pm 6 \text{ min}^{-1}$ an ($p < 0.001$), der BD hingegen zeigte eine signifikante Reduktion auf $136 \pm 14/89 \pm 8 \text{ mmHg}$

($p < 0.001$) im Vergleich zur vorherigen Messung. Während der Ergometrie waren dann bei 100 Watt sowohl der BD als auch die HF bei den ML signifikant niedriger als bei den N ($168 \pm 17/86 \pm 9$ vs. $188 \pm 14/92 \pm 9 \text{ mmHg}$ und $104 \pm 12 \text{ min}^{-1}$ vs. $126 \pm 13 \text{ min}^{-1}$). Hieraus resultiert zugleich ein signifikant niedrigeres Produkt ($p < 0.001$) aus HF und systolischem BD als Maß für den myokardialen Sauerstoffbedarf während der Belastung bei den ML. Teilt man die ML entsprechend ihrer Marathonlaufzeit in drei Gruppen, so findet man keinen Unterschied im Ruhe-BD, jedoch einen signifikant niedrigeren BD während der Belastung bei den schnelleren Läufern. **Schlussfolgerung:** Die vorliegenden Untersuchungen zeigen bei hochtrainierten Ausdauersportlern einen sowohl in Ruhe als auch während eines 24stündigen Monitorings höheren Blutdruck im Vergleich zu untrainierten Normalpersonen, was möglicherweise durch eine reaktive Vasokonstriktion aufgrund der in Ruhe vorliegenden Bradykardie erklärt werden kann. Die Bedeutung des erhöhten Ruhedrucks, bei jedoch zugleich deutlich niedrigerem Belastungs-BD, für das individuelle, zukünftige kardiovaskuläre Risiko, kann erst anhand zukünftiger epidemiologischer Daten bewertet werden.

PS80

Blutdruck und hippokampale Glutamatkonzentration

T. H. Westhoff¹, S. Schmidt¹, M. Joppke¹, W. Zidek¹, J. Gallinat²

¹Nephrologie, Charité – Campus Benjamin Franklin, Berlin;

²Psychiatrie, Charité – Campus Mitte, Berlin

Hintergrund: Die arterielle Hypertonie geht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Demenz einher. Dies betrifft nicht nur Patienten mit vaskulärer Demenz sondern auch Patienten mit der Alzheimer-Erkrankung. Ferner entwickeln viele Hypertoniker mnestiche Einschränkungen, ohne die Kriterien einer vaskulären Demenz zu erfüllen. Es stellt sich daher die Frage, ob lediglich der irreversible arteriosklerotische Endorganschaden am Gefäß für die kognitive Verschlechterung verantwortlich ist oder ob zusätzlich blutdruckabhängige funktionelle Veränderungen im Bereich der Neurotransmission existieren. Die vorliegende Studie untersucht den Einfluss von Blutdruck und arterieller Steifigkeit auf die Neurotransmission in einer für die mnestiche Funktion essentiellen und vulnerablen Hirnstruktur – dem Hippokampus. **Methoden:** Die absolute Glutamat- und N-Acetyl-L-Aspartat (NAA) Konzentration wurden mittels 3-Tesla Protonenmagnetresonanz-spektroskopie (1H-MRS) im Hippokampus und im anterioren Cortex cinguli (ACC) in 16 gesunden Probanden gemessen. Die mnestiche Funktion wurde über den Rivermead Behavioral Memory Test erfasst. Die vaskuläre Funktion wurde neben der Blutdruckmessung über die pulswellenanalytische Bestimmung des Augmentationsindex eingeschätzt. **Ergebnisse:** Es zeigt sich eine signifikante, negative, alterskorrigierte Korrelation zwischen dem mittleren arteriellen Druck und der Glutamatkonzentration im Hippokampus ($R = -0.647$, $p = 0.012$), nicht hingegen im ACC. Es gab weder im Hippokampus noch im ACC Korrelationen von Blutdruck und NAA. Der Augmentationsindex als Maß für die arterielle Steifigkeit beeinflusste weder Glutamat noch NAA im Hippokampus oder ACC. Eine Pearson-Korrelationsanalyse zeigte ferner eine signifikante negative Korrelation zwischen dem mittleren arteriellen Druck und den Ergebnissen im Rivermead Behavioral Memory Test ($r = -0.0572$, $p = 0.026$). **Schlussfolgerung:** Es existiert eine inverse Beziehung zwischen dem Blutdruck und der hippokampalen Glutamatkonzentration. Die Hypertonie-assoziierten mnestiche-kognitiven Einschränkungen sind daher möglicherweise nicht nur über strukturelle arteriosklerotische Gefäßschäden sondern auch durch funktionelle Veränderungen im Bereich der Neurotransmission bedingt.

PS81

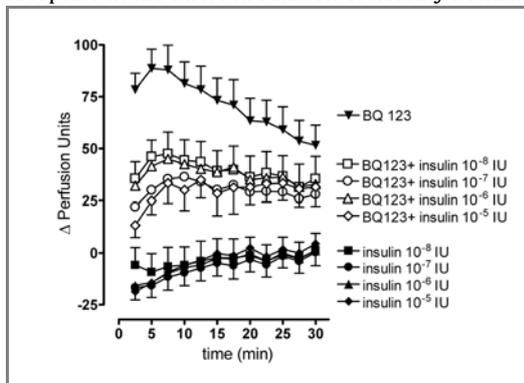
Insulin antagonisiert den Effekt einer ET-A-Rezeptorblockade in der menschlichen Mikrozirkulation in vivo

INSULIN COUNTERACTS EFFECTS OF ET-A-ANTAGONISM IN THE HUMAN MICROCIRCULATION IN VIVO

U. Rushentsova¹, A. Kribben¹, T. Philipp¹, A. Mitchell¹

¹Klinik für Nephrologie Universitätsklinikum Essen, Essen

Purpose: Insulin stimulates both nitric oxide and endothelin-1 activity in the human vasculature. We have shown previously that whereas higher insulin doses cause venodilation, low doses induce vasoconstriction. The present study was designed to elucidate the contribution of ET-A-receptors to putative interactions of insulin and the endothelin-system in the human microcirculation. **Methods:** 18 healthy women and men (aged 25±1 years) were studied. We used a Laser Doppler imager (moor FLPI V.2.0, Axminster, UK) to evaluate changes in skin blood flow. 10⁻⁸, 10⁻⁷, 10⁻⁶ and 10⁻⁵ IU insulin (Insuman Rapid®, Sanofi-Aventis, Germany) were injected alone or following injection of the ET-A-antagonist BQ123 (Bachem, Switzerland). Effects of BQ123 alone were also recorded. 12 repeat-scans of all injection sites were performed over 30 minutes. Data are presented as arbitrary perfusion units (PU) and are given as mean max. vasoconstriction or vasodilation ± SD. Two-way ANOVA was used to analyze time-effect responses for each drug dose or drug dose combination. **Results:** 10⁻⁸, 10⁻⁷, and 10⁻⁶ IU insulin induced mild but significant vasoconstriction that was most prominent over the first 15 minutes of the measurements (max. vasoconstriction -13±30 PU, P< 0.01 for each time effect curve vs. baseline, respectively). BQ123 alone induced pronounced vasodilation (max. vasodilation +89±40 PU, P< 0.001 for time effect curve vs. baseline). Injection of BQ123+insulin produced net vasodilation as compared to insulin alone, but this vasodilation was significantly reduced as compared to vasodilation to BQ123 alone (P< 0.001 for all BQ123+insulin doses vs. insulin alone and vs. BQ123 alone, respectively). For an overview of results see figure. **Conclusion:** To our knowledge these data are the first to demonstrate a direct functional interaction of insulin and ET-A-receptors in the microcirculation of healthy humans in vivo.



Autorenverzeichnis

A					
Achenbach, S.	FV12				
Adamczak, M.	PS63				
Akman, Ö.	PS45				
Albus, C.	PS39				
Amoako, Y.A.	PS37				
Anlauf, M.	PS52				
Arndt, D.	PS75				
Awuku, Y.A.	PS37				
B					
Badenhoop, K.	PS51				
Bähr, I.N.	FV11, PS20				
Baldus, S.	FV30				
Bär, I.	FV12				
Bartel, C.	PS51				
Bastine, J.	PS6				
Baucke, J.	FV30				
Bauernschmitt, R.	PS55				
Baum, K.	PS46				
Baumann, M.	PS10, PS21				
Baumgarten, G.	PS32				
Baumunk, D.	PS71				
Becher, P.M.	PS12				
Bedu-Addo, G.	PS37				
Begum, N.	PS57				
Beige, J.	FV17				
Benedict-Gmeiner, A.	PS47				
Bereswill, S.	PS12				
Berg, E.	PS70				
Bickenbach, A.	PS46, PS48				
Birner, C.	FV16				
Bjarnason-Wehrens, B.	PS39				
Blach, A.	PS63				
Blank, C.	PS58				
Bloch, M.	FV13				
Böhm, M.	FV2, FV21, PS38,				
	PS72				
Bolbrinker, J.	FV17, PS64, PS78				
Bolle, J.	PS35				
Bonnemeier, H.	PS56				
Börgel, J.	PS75				
Boschmann, M.	PS19				
Bott, D.	PS39				
Bramlage, P.	PS38				
Brunetti, A.	FV13				
Bublath, B.	PS8, PS29				
Bulut, D.	PS75				
C					
Chudek, J.	PS63				
Clasen, T.	PS4				
Cohen, C.D.	FV32				
Cremers, B.	FV2				
D					
Dammer, R.	PS52				
Danquah, I.	PS37				
de Wit, C.	FV7, FV8				
Dechend, R.	FV24, PS11, PS13,				
	PS19				
Delles, C.	PS28				
Demir, M.	PS74				
Dendorfer, A.	PS14				
Depping, R.	PS33				
Deter, H.-C.	FV17				
Dietz, R.	PS13				
Ditting, T.	PS24				
		Dodt, C.	FV10, PS73	Herold, G.	PS39
		Dominiak, P.	PS14, PS22, PS76	Herse, F.	FV24, PS13
		Döring, A.	FV3, FV28, PS40,	Hildebrandt, J.	PS16
			PS50, PS62, PS65	Hilgers, K.F.	PS24
		E		Hoffmann, S.	PS16
		Edenhofer, I.	FV32	Hofmann, W.	PS64, PS78
		Ehlers, M.	PS59	Holzgreve, H.	PS36
		Eibl, N.	FV19	Hua, T.	FV1
		Eisenhaber, B.	FV19	Huang, T.	FV15, PS1, PS2,
		Endemann, D.	FV16		PS3, PS6
		Erdmann, J.	FV18, PS68	Huber, M.	PS64, PS78
		Eyermann, R.	PS43, PS44	Hübner, N.	PS13
		F		I	
		Falck, J.R.	PS30	Iwen, K.A.	PS73
		Fazeli, G.	PS18	J	
		Fischer, R.	PS11, PS30	Jankowski, J.	PS5, PS17, PS27,
		Fleck, E.	FV11		PS31
		Fleckenstein, D.	FV20	Jankowski, V.	PS5, PS17, PS27,
		Foryst-Ludwig, A.	FV13, FV22		PS31
		Franek, E.	PS63	Jemielity, J.	PS3
		Franz, I.-W.	PS49	Jobs, A.	FV7
		Fredersdorf-Hahn, S.	FV16	Joppke, M.	PS80
		Frei, U.	FV19	Jungmann, E.	PS35
		Freisinger, W.	PS24	Jungmann, G.	PS35
		Frey, U.	FV20	K	
		Friedrich, P.	PS53, PS67	Kaiser, F.J.	FV8
		Fritzsche, J.	FV11	Kandolf, R.	PS72
		Funke, C.	PS7	Kappert, K.	FV11, FV13
		Fusco, A.	FV13	Kaufmann, J.	FV11
		G		Keil, U.	FV3, FV28, PS40,
		Gallinat, J.	PS80		PS50, PS62, PS65
		Gebhard, S.	FV23	Ketelhut, R.	FV26, PS45, PS79
		Geiger, H.	PS51	Ketelhut, S.	PS45
		Gensch, C.	FV21	Ketelhut, S.	PS79
		Gesenhues, S.	PS54	Kindermann, I.	FV2, PS38, PS72
		Geusens, N.	FV24	Kindermann, M.	FV2, PS38, PS72
		Ghafoor, J.	PS75	Kintscher, U.	FV11, FV13, FV22,
		Goebel, M.	FV11		PS20
		Gollasch, M.	FV19	Kirchmaier, C.	PS51
		Gratze, P.	PS19	Kisters, K.	PS7
		Greinacher, A.	FV23	Kjeldsen, S.E.	FV1
		Gremmler, B.	PS7	Klett, M.	PS42
		Griese, D.P.	FV16	Klöckl, L.	PS3, PS6
		Grisk, O.	FV6, FV31	Knüfermann, P.	PS32
		Grohé, C.	PS32	Köhler, M.	PS33
		Gröne, H.J.	FV32	Koleganova, N.	FV14, FV29, PS25,
		Gust, R.	FV11		PS26
		Gysan, D.	PS39	Kolonko, A.	PS63
		H		Kölzsch, M.	PS64, PS78
		Hacke, C.	FV25	König, I.R.	PS68
		Hanefeld, C.	PS75	Königshausen, E.	PS4
		Harazny, J.	FV27, PS61	Konkel, A.	PS11, PS30
		Hartmann, E.	PS33	Kossmehl, P.	FV5
		Häßle, P.-L.	FV11	Krapalis, A.	FV10
		Hauner, H.	FV20	Kraus, D.	PS32
		Hausberg, M.	PS7	Krebs, C.	FV30
		Heemann, U.	PS10, PS21	Kretzler, M.	FV32
		Heidbreder, M.	PS14, PS23	Kreutz, R.	FV5, FV17, PS8, PS9,
		Heimesaat, M.	PS12		PS29, PS64, PS78
		Heinlein, S.	PS24	Kribben, A.	FV9, PS77, PS81
		Hengstenberg, C.	FV18, PS68	Krieg, T.	PS16
		Hennings, L.	PS57	Krueger, K.	PS71
		Hense, H.-W.	FV3, FV28, PS40,	Kuhn, K.	FV5
			PS50, PS62, PS65	Kujath, P.	PS57
		Hering, L.	FV24	Kurths, J.	PS69
		Hermann, R.	PS66	Kurtz, A.	FV7

L		P		Schmieder, R.E.	FV1, FV12, FV27, PS28, PS41, PS47, PS61
Lang, M.	PS60	Packebusch, M.	FV31	Schmitz, C.	PS35
Lang, S.	PS74	Pankow, K.	PS15	Schneider, C.	PS39
Latsch, J.	PS39	Paonessa, F.	FV13	Schneider, M.P.	FV1, FV27, PS28, PS41
Laufs, U.	FV21	Patzak, A.	PS27	Schrader, V.	PS47
Lehnert, H.	FV10, PS73	Paulista Markus, M.R.	FV3, PS50, PS65	Schreiber, S.	PS68
Leiblein, J.	PS76	Peters, B.	FV23	Schröder, J.	FV26
Lenz, T.	PS51	Peters, J.	FV6, FV23, PS16	Schubert, C.	PS11
Lichtblau, U.	PS52	Pfeiffer, B.	PS58	Schuchardt, M.	FV15, PS1, PS2, PS3, PS6
Lieb, W.	FV3, FV28, PS40, PS50, PS62, PS65	Philipp, T.	FV9, PS81	Schulte, L.	PS8, PS29
Lindenmeyer, M.T.	FV32	Piecha, G.	FV14, FV29, PS25, PS26	Schultheiss, H.-P.	PS12
Linsel-Nitschle, P.	FV18	Pijenborg, R.	FV24	Schulz, A.	FV5, PS8, PS29
Liu, Y.	PS9	Pillitteri, D.	PS51	Schulz, E.G.	FV4
Loddenkemper, C.	PS70, PS71	Porta-Jakob, D.	PS47	Schunck, W.-H.	PS11, PS30
Loley, C.	FV18, PS68	Pöss, J.	FV21	Schunkert, H.	FV3, FV18, FV28, PS40, PS50, PS62, PS65, PS68
Lorenz, D.	FV21	Potthoff, S.A.	PS4	Schupp, N.	PS18
Luchner, A.	FV3, FV16, FV28, PS40, PS50, PS62, PS65	Predel, H.-G.	PS39, PS46, PS48	Schütten, S.	PS8, PS29
Luft, F.C.	FV19, PS11, PS13, PS19, PS30	Prock, A.	FV13	Schwab, J.	FV12
Lutz, J.	PS10	Prüfer, J.	FV15, PS1	Schwedhelm, E.	FV30
Lutze, P.	PS16	Prüfer, N.	FV15, PS1 PS30	Schwertz, R.	PS42
M		Puli, N.	PS30	Schwiebs, A.	PS15
Mahfoud, F.	FV2, PS38, PS72	Q		Sedding, D.	FV13
Malberg, H.	PS55, PS56, PS69	Qadri, F.	PS13, PS19	Seegerer, S.	FV32
Maria, P.	PS57	R		Seggewiss, H.	PS58
Markus, M.	FV28, PS40, PS62	Raasch, W.	PS22, PS23	Sen, K.	FV32
Maroun, D.	PS53	Raff, U.	FV12	Seringer, J.	FV19
Martius, P.	PS53	Rau, M.	PS66	Sharma, A.M.	FV17
Marx, C.	PS66	Regitz-Zagrosek, V.	PS11	Siems, W.-E.	PS15
Mayer, B.	PS68	Reichold, J.	PS47	Siepmeyer, A.	FV6
Medack, A.	FV18, PS68	Resch, M.	FV16	Siffert, W.	FV20
Meitinger, T.	PS68	Rettig, R.	FV6, FV23, FV31	Simonetti, G.	PS42
Meyer, R.	PS32	Riad, A.	PS12	Sobotka, P.A.	FV2
Meyer-Schwesinger, C.	FV30	Riedl, M.	PS69	Solera Herrera, A.	PS46, PS48
Micah, F.	PS37	Riegger, G.	FV16	Sollinger, D.	PS10
Michalski, R.	PS77	Ritt, M.	FV27, PS41, PS61	Spittler, T.	PS67
Michelson, G.	FV27	Ritz, E.	FV14, FV29, PS25, PS26	Spranger, J.	FV13
Miesel, A.	PS22	Rodionova, K.	PS24	Springer, S.	PS75
Mitchell, A.	FV9, PS81	Rohsius, R.	FV6	Stahl, R.A.K.	FV30
Mockenhaupt, F.P.	PS37	Roser, M.	FV19	Stark, K.	FV18, PS68
Moll, A.G.	FV32	Rump, L.C.	PS4	Stawowoy, P.	FV11
Montiel, G.	PS39, PS46, PS48	Rusai, K.	PS21	Steckelings, M.	FV22
Mousa, D.S.	PS54	Rushentsova, U.	FV9, PS81	Steffen, H.-M.	PS74
Mügge, A.	PS75	S		Stegbauer, J.	PS4
Müller, D.N.	FV24, PS11, PS13, PS19, PS30	Salewski, L.	PS51	Steil, L.	FV23
Müller, G.	PS47	Savvatis, K.	PS12	Steinbach, A.	FV31
Müller, H.	PS22, PS23	Sayk, F.	FV10, PS73	Steinhoff, A.	PS33
Müller, J.FM.	PS49	Schach, C.	FV16	Steireif, S.C.	PS8
N		Schaefer, F.	PS42	Stepan, H.	PS69
Nagel, M.	FV19	Schaefer, H.	PS49	Stiehl, D.P.	FV32
Nagorka, S.	FV19	Schinzl, R.	PS18	Stopper, H.	PS18
Nahrstaedt, J.	FV18	Schlaich, M.	FV2, PS28	Stritzke, J.	FV3, FV28, PS40, PS50, PS62, PS65, PS73
Neldam, S.	PS60	Schlaich, M.P.	FV27	Suhrbier, A.	PS69
Neubauer, H.	PS75	Schlomann, H.	PS54	Szotowska, M.	PS63
Neugebauer, A.	PS58	Schlöndorff, D.	FV32	T	
Neumann, L.	FV4	Schlüter, T.	FV6	Tempel, K.	PS14
Neusser, M.A.	FV32	Schmid, C.	FV6	Tepel, M.E.	PS9, PS17, PS70, PS71
Nuernberger, J.	PS77	Schmid, P.	FV16	Terpe, K.-J.	PS37
O		Schmidt, B.M.W.	FV12	Teutsch, C.	PS19
Opazo Saez, A.	PS77	Schmidt, C.	PS11, PS30	Thilo, F.	PS9, PS70, PS71
Ott, C.	FV27, PS28, PS41, PS47, PS61	Schmidt, K.	FV8		
Ott, I.	FV11	Schmidt, S.	PS80		
		Schmidt-Haupt, R.	FV30		
		Schmidt-Thrun, J.-M.	FV4		

Thoenes, M.	PS38	Y	
Tholl, U.	PS52	Yegutkin, G.	PS31
Thomas, A.	FV17		
Tölle, M.	FV15, PS17, PS1, PS2, PS3, PS6	Z	
Töx, U.	PS74	Zacharias, R.	FV26
Tschöpe, C.	PS12	Zeldin, D.C.	PS11
Tsuprykov, O.	FV11	Zergibel, I.	FV17
Türk, S.	PS39	Zidek, W.	FV15, PS1, PS2, PS3, PS5, PS6, PS17, PS27, PS31, PS70, PS71, PS80
Twesten, C.	FV10	Zimmermann, K.	PS16
U		Zorner, J.	PS51
Ubben, S.	PS74		
Ukena, C.	FV2, PS38, PS72		
Unger, T.	FV11, FV13, FV22, PS20		
Unland, J.	PS29		
V			
van der Giet, M.	FV15, PS1, PS2, PS3, PS5, PS6, PS17, PS37		
Veelken, R.	PS24		
Verlohren, S.	FV24		
Vetter, R.	PS8		
Völker, U.	FV23		
Volpe, M.	PS38		
v. Ehrlich-Treuenstätt, B.	PS34		
W			
Wachtell, K.	FV1		
Wallukat, G.	PS13, PS30		
Walther, T.	PS15		
Walz, M.K.	PS51		
Wang, Y.	PS15		
Wanka, H.	FV6, PS16		
Wardat, S.	FV22		
Weber, M.H.	FV4		
Weber, R.	PS53		
Weisser, B.	FV25, PS59		
Wellhöner, J.P.	FV10, PS73		
Wellner, M.	PS19		
Weltermann, B.	PS54		
Welzenbach, J.	PS61		
Wendt, N.	FV5		
Wenzel, K.	PS13		
Wenzel, U.	FV30		
Werner, C.	FV21		
Werth, S.	PS23		
Wessel, N.	PS55, PS56, PS69		
Westermann, D.	PS12		
Westhoff, T.H.	PS80		
Westphal, C.	PS11		
Wichmann, H.-E.	PS68		
Wiecek, A.	PS63		
Wiedon, A.	FV15, PS1, PS2, PS3, PS6		
Willenborg, C.	FV18, PS68		
Wobbe, I.	FV10		
Wolf, B.	PS53, PS67		
Wolf, G.	PS66		
Wolfrum, S.	PS14		
Wühl, E.	PS42		