

34. Wissenschaftlicher Kongress „Hypertonie 2010“ der Deutschen Hochdruckliga e. V. DHL[®] – Deutsche Hypertonie Gesellschaft

Datum/Ort: 9.–11.12.2010, Berlin
Kongresspräsidenten: Prof. Dr. med. Joachim Hoyer, Marburg
 Prof. Dr. med. Reinhold Kreutz, Berlin
Kongressorganisation: K.I.T. Group GmbH

Freie Vorträge	
Donnerstag, 09.12.2010	
S 136	Symposium der Sektion Arzneimittel
S 137	Symposium der Kommission Sportmedizin
S 137	Symposium der Kommission Niere
S 138	Joint Session: Polish Society & German Society of Hypertension
S 139	Preiswettbewerb – „Best of ... Session“: Beste Abstracts klinische Studien
Freitag, 10.12.2010	
S 140	Inflammation und kardiovaskuläre Erkrankungen – Symposium des wissenschaftlichen Beirates
S 141	Preiswettbewerb – „Best of Session“: Beste Abstracts Experimentelle Studien – Symposium des Forums Junge Hypertensiologie
S 142	Fibrose und kardiorenale Erkrankungen – Symposium des wissenschaftlichen Beirates
S 143	Wissenschaftliche Vorträge Experimentelle Hypertonie
S 145	Zerebrovaskuläre Schäden durch Hypertonie – Symposium der Kommission Schlaganfall
S 145	Hypertonie und Salz
S 145	Genetik und Genomik
Samstag, 11.12.2010	
S 146	Blutdruck – Telemonitoring – Symposium der Sektion Hochdruckdiagnostik
S 147	Adipositas und metabolisches Syndrom – Symposium der Kommission Adipositas
S 147	Hypertonie und Vorhofflimmern – Symposium der Kommission Herz
S 148	Epidemiologie und Versorgung der Hypertoniker – Symposium der Sektion Versorgungsstrukturen
S 148	Neue Therapieoptionen für den hypertensiven Diabetiker – Symposium der Kommission Diabetes
Poster	
Von den molekularen Grundlagen zur Epidemiologie der Hypertonie	
S 149	Molekulare Mechanismen I
S 151	Molekulare Mechanismen II
S 153	Genetik/Genomik
S 156	Fibrose/Inflammation
S 158	Gefäßstruktur und -funktion I
S 160	Gefäßstruktur und -funktion II
S 162	Diabetes/Metabolisches Syndrom
S 165	Herz
S 167	Niere
S 169	Diagnostik
S 171	Nicht-Medikamentöse Therapie
S 174	Pharmako-Therapie
S 176	Therapie bei besonderen Patientengruppen
S 179	Epidemiologie/Alter
Vorträge eingeladener Referenten	
S 181	Joint Session: Polish Society & German Society of Hypertension
S 182	Update und Kontroversen zur Prävention und Akuttherapie beim Apoplex
S 182	Wissenschaftliche Vorträge Experimentelle Hypertonie
S 182	Genetik und Genomik
S 182	Blutdruck – Telemonitoring – Symposium der Sektion Hochdruckdiagnostik
S 183	Hypertonie und Vorhofflimmern – Symposium der Kommission Herz
S 183	Epidemiologie und Versorgung der Hypertoniker – Symposium der Sektion Versorgungsstrukturen
S 184	Neue Therapieoptionen für den hypertensiven Diabetiker – Symposium der Kommission Diabetes
Vorträge der Industriesymposien	
S 184	Lunchsymposium SERVIER Deutschland GmbH
S 185	Symposium Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
S 186	Gesellschaft für Magnesiumforschung
S 187	Autorenverzeichnis
S 191	Impressum

Freie Vorträge

Donnerstag, 09.12.2010
Symposium der Sektion Arzneimittel

V1

Manidipine and Amlodipine Act Disparately on Intraglomerular Haemodynamics in Patients with HypertensionOtt C¹, Schneider MP¹, Raff U¹, Schmieder RE¹¹Universität Erlangen-Nürnberg, Nephrologie und Hypertensiologie, Erlangen, Germany

Objective: Intraglomerular pressure is a main driver of progression of renal failure. Antihypertensive agents differ with respect to their effects on renal and intraglomerular haemodynamics. From experimental data it is known that calcium channel blockers (CCB) differ within their drug class: manidipine exerts beneficial effects on intraglomerular pressure, whereas amlodipine increases intraglomerular pressure. **Methods:** Hypertensive patients were randomly assigned to manidipine 20 mg (N = 54) or amlodipine 10 mg (N = 50) for 4 weeks. Renal plasma flow (RPF) and glomerular filtration rate (GFR) were determined by constant-infusion input-clearance technique with PAH and inulin. Intraglomerular pressure (P_{glom}) and resistances of the afferent (R_A) and efferent arterioles (R_E) were calculated according to the model established by Gomez. **Results:** The primary objective, namely P_{glom} , did not change in the manidipine group (69.5 ± 3.9 vs. 69.5 ± 3.6 mmHg, $p = 0.951$), whereas a significant increase occurred in the amlodipine group (68.6 ± 4.4 vs. 70.2 ± 4.0 mmHg, $p = 0.009$). There was a significant difference in the change of P_{glom} by 1.6 mmHg ($p = 0.042$) between manidipine and amlodipine group. In both treatment arms R_A was reduced (manidipine: $p = 0.018$; amlodipine: $p < 0.001$). The reduction of R_A was significantly more pronounced with amlodipine compared to manidipine treatment ($p < 0.001$). R_E increased in both treatment arms (manidipine: $p = 0.012$; amlodipine: $p = 0.002$), with no difference between the treatment arms. GFR tended to be increased only in amlodipine group ($p = 0.081$), and no significant change in RPF was seen in both treatment groups. Manidipine decreased UACR ($p = 0.053$), whereas amlodipine increased UACR ($p = 0.003$) with significant difference between the groups ($p < 0.001$). Further, manidipine treatment caused less peripheral oedema than amlodipine treatment ($p = 0.03$). Both CCBs decreased systolic and diastolic blood pressure (all $p < 0.001$), with a greater effect in the amlodipine group. **Conclusions:** After initiating of antihypertensive treatment, the CCB manidipine lowered intraglomerular pressure compared to amlodipine which translates into better preservation of renal function in hypertensive patients.

V2

Rosiglitazone Induces Cardiac Hypertrophy in a High-Renin ModelQadri F¹, Boye P², Boschmann M¹, Luft FC¹, Dechend R^{2,3}, Müller DN^{3,1}¹Experimental and Clinical Research Center (ECRC), Berlin, Germany, ²Helios Klinik Berlin-Buch, Berlin, Germany, ³Max-Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany

Renin has been associated with obesity and metabolic alterations in rodents. Glitazones are used clinically in type II diabetic patients. However, some clinical trials have also demonstrated an increased cardiac risk and with increased mortality. We studied the PPAR-g agonist rosiglitazone (ROSI) in human renin transgenic rats TGR(hREN) focusing on cardiac alterations. We treated male TGR(hREN) from age week 6–20 either with vehicle (VEH), ROSI and compared both to the ARB telmisartan (TELMI), which exhibits partial PPAR-g activity. We used magnetic resonance imaging (MRI) to monitor the heart. All 3 groups were normotensive, although TELMI rats had the lowest systolic blood pressures (103 ± 5 VEH; 118 ± 3 ROSI; 80 ± 3 mmHg for TELMI). Cardiac hypertrophy index (heart-to-tibia, g/cm) was decreased in TELMI (224 ± 2) and increased in ROSI (485 ± 7) compared to VEH (286 ± 4). MRI data showed reduced LVM (mg) and LVEDV (μ l) in TELMI (486 ± 27 and 619 ± 62), but increased in ROSI (781 ± 45 and 1034 ± 70) compared to VEH (575 ± 40 and 773 ± 59). The ejection fraction (%) was higher in TELMI (67 ± 1) compared to ROSI (62 ± 1) and VEH (63 ± 0.5). Immunohistochemistry revealed no change in cardiac fibrosis, inflammation, or lipid droplets in all groups. ROSI hearts showed dilated right and left ventricles. Pharmacogenomic profiling using Illumina RatRef-12_V1_0_R4_11222119_A GeneChips with K-Mean clustering of 1564 transcripts was done. Among up-regulated 298 transcripts in ROSI, 200 transcripts were down-regulated in TELMI. The genes were functionally related to cellular morphogenesis (proliferation,

differentiation and apoptosis). Cardiac hypertrophy genes such as Nppa/b, Cxcl9, Ubq, Fn1, tgfb2, Mgl1, Il33, Angptl4 were highly up-regulated in ROSI and down-regulated in TELMI. Our data demonstrate that ROSI increases the cardiac risk in an experimental model with human renin-induced metabolic disease. These effects were not related to an activated RAS and occurred despite normotension.

V3

High Dose Treatment with the AT₁-Receptor Blocker Telmisartan Activates Monocytic PPARgamma Pathways in Hypertensive PatientsBähr IN¹, Tretter P², Schimkus J³, Scholze J³, Unger T¹, Parhofer K², Kintscher U¹¹Center for Cardiovascular Research, Institute of Pharmacology, Charité-Medical University, Berlin, Germany, ²Medical Clinic II, Clinic Großhadern, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany, ³Department of Medicine, Outpatient Clinic, CCM, Charité-Medical University, Berlin, Germany

Objective: The angiotensin type 1 receptor blocker telmisartan has been shown to activate the insulin-sensitizing and anti-inflammatory peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma in-vitro and in animal experiments. Here we studied whether telmisartan stimulates the PPARgamma pathway in hypertensive patients with the metabolic syndrome (MS). **Methods:** In a prospective 14-week, double-blind, placebo controlled study, 54 hypertensive patients with MS were randomized to placebo (P: n = 18), telmisartan 80 mg once daily (T80: n = 17), or telmisartan 160 mg once daily (T160: n = 19). At baseline and study end PPARgamma activation was determined by analysis of target gene expression in isolated primary monocytes from 46 patients (P = 12, T80 = 16, T160 = 18). Monocytes were extracted by negative isolation using a Dynal Monocyte Kit, followed by RNA-isolation and measurement of PPARgamma target gene expression (CD 36 and CD 163) by quantitative real-time RT-PCR. **Results:** Baseline characteristic of the study population were as followed: male n = 35, female n = 21; mean BMI: 33.1 ± 6.8 kg/qm; blood pressure (BP): systolic: 139.4 ± 9.6 , diastolic: 84 ± 5.7 mmHg. BP was significantly and dose dependently reduced by telmisartan treatment with mean BP at study end: P: $130 \pm 11.9/81.2 \pm 4.9$; T80: $125 \pm 7.0/78.4 \pm 3.7$; T160: $121 \pm 10.8/76.2 \pm 6.3$. Expression of the PPARgamma target gene CD 36 in monocytes was markedly induced by telmisartan from baseline to study end (T80: 2.3 ± 0.8 -fold change vs. P ($p = \text{n.s.}$); T160: 3.5 ± 1.3 -fold change vs. P ($p < 0.05$)). The recently reported PPARgamma target gene CD 163 was slightly induced by telmisartan (T80: 1.1 ± 0.8 -fold change vs. P ($p = \text{n.s.}$); T160: 1.4 ± 1.2 -fold change vs. P ($p = \text{n.s.}$), which did not reach statistical significance). **Conclusions:** This is the first clinical description of monocytic PPARgamma target gene regulation with high dose telmisartan treatment. These data implicate that the AT₁-Receptor blocker telmisartan activates PPARgamma in circulating monocytes of hypertensive patients, and reveals a dose-dependency of this action.

V4

Erfahrungsbericht zur elektrischen Carotissinusnoten Stimulation zur Behandlung von Patienten mit therapieresistentem HypertonusMenne J¹, Pichlmaier M¹, Haller H¹¹Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany

Hintergrund: Die elektrische Carotissinusnoten Stimulation mittels des Rheos Systems ist ein neues innovatives Verfahren zur Behandlung von Patienten mit therapieresistentem Hypertonus. **Material und Methoden:** An der MHH sind bisher 22 Patienten mit dem Rheos System versorgt worden mit einer Beobachtungszeit von 1–48 Monaten. Über die Erfahrungen und langfristigen Ergebnisse soll berichtet werden. **Ergebnisse:** Postoperativ ist es bei knapp 10% der Patienten zu Komplikationen gekommen (u. a. passagere Nervenläsion des N. vagus mit Heiserkeit und eines N. facialis Astes). Die systolischen Blutdruckwerte sind im Mittel zwischen 30–40 mmHg abgefallen. Bei zwei Patienten mussten fast alle antihypertensiven Medikamente abgesetzt werden, da es wiederholt zu hypotensiven Episoden unter der Stimulation gekommen ist. Allerdings findet sich bei knapp 20% der Patienten kein befriedigendes Blutdruck Ergebnis. Bei der Hälfte der Patienten erfolgt die Stimulation einseitig, da eine beidseitige Stimulation keinen nennenswerten zusätzlichen Effekt auf den Blutdruck hat. Bei einzelnen Patienten ist eine intermittierende Stimulation der ununterbrochenen Stimulation überlegen. Allerdings findet sich kein auf alle Patienten übertragbares optimales Stimula-

tionsmuster und eine individuelle Anpassung ist erforderlich. Ein Wechsel der Batterien war nach 10–24 Monaten notwendig. **Ausblick:** Die elektrische Carotissinusknotten Stimulation stellt ein interessantes vielversprechendes Verfahren dar, was bei einigen Patienten zu sehr guten langfristigen Ergebnissen führt. Derzeit stellt aber noch der chirurgische Eingriff ein Risiko dar und die relativ kurze Batterielebensdauer ist problematisch. Durch eine einseitige Operation mit nur einseitiger Stimulation sollte in Zukunft ein noch besseres Risiko/Nutzen Verhältnis erreicht werden können.

Symposium der Kommission Sportmedizin

V5

Serum Thyrotropin Levels and Blood Pressure Response to Exercise in a Population-Based Study
 Lorbeer R¹, Dörr M², Ittermann T¹, Koch B², Ewert R², Rettig R³, Nauck M⁴, Felix SB², Wallaschofski H⁴, Völzke H¹
¹Institut für Community Medicine/Ernst Moritz Arndt Universität Greifswald, Greifswald, Germany, ²Zentrum für Innere Medizin B/Ernst Moritz Arndt Universität Greifswald, Greifswald, Germany, ³Institut für Physiologie/Ernst Moritz Arndt Universität Greifswald, Greifswald, Germany, ⁴Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin/Ernst Moritz Arndt Universität Greifswald, Greifswald, Germany

Aims: Studies on the relation between thyroid function and exercise blood pressure (EBP) are rare, not population-based and yielded inconsistent results. The aim of this study was to investigate whether serum thyrotropin (TSH) levels are related to increased EBP. **Methods:** Cross-sectional data from 1,438 subjects (711 women) aged 25 to 83 years without histories of cardiovascular diseases from the 5-year follow-up of the population-based Study of Health in Pomerania (SHIP-1) were analyzed. Blood pressure was measured at the 100 W stage of a symptom-limited bicycle ergometry test. Increased EBP was defined as a value above the sex- and age-specific 80th percentile of participants with serum TSH levels within the reference range (0.25–2.12 mIU/L). **Results:** There was no association between serum TSH levels and EBP after adjusting for sex, age, waist circumference, diabetes mellitus, smoking status and antihypertensive medication. The odds for increased systolic EBP (OR 1.24, 95% CI 0.88; 1.76) and diastolic EBP (OR 0.98, 95% CI 0.70; 1.39) as well as for exercise-induced increase of systolic and diastolic blood pressure were not significantly different between subjects with high and low serum TSH levels within the reference range. Similar findings were found for both, subjects with TSH levels below and above the reference range, respectively. **Conclusion:** We conclude that serum TSH levels are not associated with exercise-related blood pressure response.

V7

Arterial Stiffness of Young Oarsman: Acute Effects of an All-out-Test
 Franzen KF¹, Reppel M², Amort M³, Schwarzrock M⁴, Schunkert H², Mortensen K²
¹Medizinische Klinik II, Universität zu Lübeck, UKSH Campus Lübeck Ratzeburger Allee 160, Lübeck, Germany, ²Medizinische Klinik II, Universität zu Lübeck, Lübeck, Germany, ³OSP SH/HH, Ratzeburg, Germany, ⁴Deutscher Ruderverband, Ratzeburg, Germany

Purpose: Controversial data exist of trained and untrained individuals regarding arterial stiffness. The aim of our study was therefore to compare effects of an all-out-test in competitive athletes and untrained students on arterial stiffness parameters. **Methods:** We tested 13 healthy rowers [international and national finalists, 9 men and 4 women, 24.1 5.5years; 23.0 1.3 kg·m⁻²; 1.83 0.1 m] and 12 healthy students [8 men and 4 women, 22.0 1.7years; 22.0 1.7 kg·m⁻²; 1.81 0.1 m] in a cross-sectional study. Both groups were matched for age, body composition and metabolic risk factors. The two groups were measured oscillometrically with an Arteriograph (TensioMed®, Budapest, Hungary) before and after the test. Hemodynamic parameters were compared in both groups at rest and after exercise. **Results:** At rest central pulse pressure and Aix aortic were significantly higher in the athlete's group, whereas heart rate was significantly lower. After exercise these differences were diminished. As expected physical power and graduated energy were significantly higher in the athlete's group. After exercise heart rate and pulse wave velocity were significantly elevated in both groups as compared to resting conditions. There were no differences between the two groups regarding peripheral systolic and central systolic blood pressure, peripheral pulse pressure, pulse wave velocity and Aix brachial, neither at

rest nor after exercise. **Summary and conclusion:** Athletes showed at rest higher arterial stiffness parameters but seemed to have a better adaption to physical exercise than age-matched untrained controls. On the basis of these observations long term follow up focussing on cardiovascular end points is mandatory in competitive rowing athletes.

V8

Ist das Kreuzprodukt aus systolischem Blutdruck und Herzfrequenz der beste Prädiktor für Morbidität und Mortalität bei arterieller Hypertonie?

Stoschitzky K¹, Stoschitzky G², Zweiker R², Pieske B²
¹Univ-Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Kardiologie, Auenbruggerplatz 15, Graz, Austria, ²Univ-Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Kardiologie, Graz, Austria

Nicht nur hoher Blutdruck sondern auch hohe Herzfrequenz korreliert direkt mit Morbidität und Mortalität. Die Wirkungen von Antihypertensiva auf die Herzfrequenz könnten daher wichtig sein. Ihre Wirkungen auf das Kreuzprodukt aus systolischem Blutdruck und Herzfrequenz wurden jedoch nie systematisch untersucht. Wir verglichen daher die Wirkungen von Bisoprolol (ein Beta-Blocker), Carvedilol (ein Alpha- und Beta-Blocker) und Doxazosin (ein Alpha-Blocker) an 12 gesunden Freiwilligen. Die Probanden erhielten im Rahmen einer randomisierten, überkreuzten Doppel-blind-Studie orale Einzeldosen von 5 mg Bisoprolol, 50 mg Carvedilol und 4 mg Doxazosin in Abständen von jeweils einer Woche. Herzfrequenz und Blutdruck wurden 4 Stunden nach Einnahme jeder einzelnen Substanz gemessen. Der Blutdruck wurde durch alle drei Substanzen ähnlich gesenkt. Die Herzfrequenz wurde jedoch von Bisoprolol gesenkt (-12%, p < 0.05), Carvedilol hatte keinen signifikanten Effekt (-5%, n.s.), während Doxazosin die Herzfrequenz deutlich erhöhte (+16%, p < 0.05). Das Kreuzprodukt wurde von Bisoprolol (-18%, p < 0.05) und Carvedilol gesenkt (-16%, p < 0.05), von Doxazosin jedoch erhöht (+7%, p < 0.05). Diese Ergebnisse zeigen, dass die Wirkungen verschiedener Antihypertensiva auf Blutdruck, Herzfrequenz und das Kreuzprodukt große Unterschiede zeigen. Dabei erhöht Doxazosin die Herzfrequenz stärker als es den Blutdruck senkt, was einen Anstieg des Kreuzprodukts bewirkt. Das könnte ein wesentlicher Grund dafür sein, warum bei Doxazosin trotz seiner exzellenten Blutdruck-senkenden Wirkung nie eine Senkung von Morbidität und Mortalität gezeigt werden konnte. Die Wirkung eines Antihypertensivums auf das Kreuzprodukt aus systolischem Blutdruck und Herzfrequenz könnte daher seinen Einfluss auf Morbidität und Mortalität besser voraussagen als nur seine Wirkung auf den Blutdruck. Eine Überprüfung dieser Hypothese ist derzeit jedoch (noch) nicht möglich, da bei den meisten großen Hypertonie-Studien zwar die Wirkungen von Antihypertensiva auf den Blutdruck, jedoch nicht jene auf die Herzfrequenz veröffentlicht wurden. Wir empfehlen daher eine Re-Evaluierung der Wirkungen von Antihypertensiva im Hinblick auf die Herzfrequenz und das Kreuzprodukt sowie deren Einflüsse auf Morbidität und Mortalität.

Symposium der Kommission Niere

V9

Molecular Mechanism for Angiotensin II Induced Proteinuria

Königshausen E¹, Rütze M¹, Potthoff SA¹, Woznowski M¹, Quack T¹, Rump LC¹, Sellin L¹
¹Universitätsklinik Düsseldorf, Klinik für Nephrologie, Düsseldorf, Germany

Introduction: Microalbuminuria serves as an early marker for glomerular injury in hypertensive and diabetic patients. Inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system but not calcium channel blockers reduce albuminuria in these patients. Albuminuria results from a defect in the glomerular filter that is composed of endothelium, basal membrane and podocytes with slit diaphragms. A major component of the glomerular slit diaphragm is nephrin, that is endocytosed upon binding to the adaptor protein β-arrestin2. **Methods:** Cells expressing the AT1-receptor or its mutant D125AR126L, nephrin and β-arrestin2 were stimulated with Angiotensin II (Ang II). After cell lysis, co-immunoprecipitation (co-IP) with subsequent westernblot analysis was performed. For the inhibitor studies, cells were pretreated with the inhibitor 60 min before stimulation with Ang II. For the endocytosis assay, cells were stimulated with Ang II and incubated with biotin before cell lysis. For endogenous co-IP experiments, mouse glomeruli were isolated via magnetic beads and afterwards incubated with Ang II. **Results:** Ang II increases the interaction between nephrin and β-arrestin2. The Ang II effect is dependent

on the AT1-receptor and can be inhibited by AT1-receptor blockers. G-protein signalling is essential for the Ang II effect, as the AT1-receptor mutant D125AR126L abolishing all g-protein signalling, inhibits the Ang II effect. The signal transduction via phospholipase C (PLC) seems responsible, as inhibition of PLC blocks the Ang II effect. In mouse glomeruli, Ang II enhances the nephrin- β -arrestin2 interaction as well. Ang II treatment increases endocytosis of nephrin, which can be inhibited by AT1-receptor blockers. **Conclusion:** Through increase of nephrin endocytosis, Ang II weakens the integrity of the slit diaphragm and is perceived to promote proteinuria. This previously unknown molecular effect of Ang II could help to further understand the mechanisms of Ang II induced proteinuria.

V10

Kidney-specific Deletion of the Multidrug Resistance-related Protein 2 (Mrp2) Does Not Aggravate Cyclosporine A-induced Nephrotoxicity

Mähler N¹, Freyer M¹, Kauschke R¹, Schlüter T¹, Steinbach A¹, Miehe B², Krebs A³, Rettig R¹, Grisk O⁴
¹University of Greifswald, Physiology, Karlsburg, Germany, ²University of Greifswald, Anatomy and Cell Biology, Greifswald, Germany, ³University of Greifswald, Clinical Chemistry, Greifswald, Germany, ⁴University of Greifswald, Physiology, Greifswalder Strasse 11c, Karlsburg, Germany

Objective: Mrp2 is expressed in apical membranes of proximal tubular epithelial cells and contributes to the secretion of xenobiotics including cyclosporine A (CsA) which is known to have nephrotoxic effects. In humans certain MRP2 genotypes are associated with increased susceptibility to drug toxicity. We tested the hypothesis that kidney-specific deletion of Mrp2 increases CsA-induced renal toxicity through increased oxidative stress. **Methods:** Kidney-specific Mrp2 deletion was achieved by renal cross transplantation between congenic wild-type and Mrp2-deficient rats followed by removal of both native kidneys. In controls, syngenic transplantations of wild-type kidneys were performed. Animals were treated with CsA at 10 mg/kg or 30 mg/kg for one week (n=7–8 per group). Renal cortical transporter expression, oxidative stress and renal hemodynamics were analyzed. **Results:** CsA increased renal cortical multidrug resistance transporter (Mdr1) and Mrp2 (wild-type only) mRNA and protein expression. CsA-induced Mdr1 protein expression was higher in wild-type than in MRP2-deficient grafts. CsA dose-dependently increased the renal cortical oxidized glutathione/total glutathione ratio in both groups. CsA had no effect on xanthine oxidase-dependent superoxide formation but dose-dependently decreased NADPH oxidase-dependent superoxide formation. A PCR array on 84 genes involved in phase I biotransformation and antioxidant defense showed differential cortical expression of 8 genes between placebo and CsA-treated animals. The expression level of one of these genes (glutathione peroxidase 2, GPX2) was higher in Mrp2-deficient than in wild-type grafts. However, renal cortical GPX activity was similar in both groups. CsA at 30 mg/kg reduced GFR by 30% in both Mrp2-deficient and wild-type grafts. Renal vascular resistance, renal endothelium-dependent vasodilation and agonist-induced vasoconstriction were similar between groups. **Conclusion:** Renal Mrp2 is not critical for the development of acute CsA toxicity in rat kidney grafts. Its absence may be compensated by other transporters like Mdr1.

V11

Verlauf der aortalen Pulswellengeschwindigkeit bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz

Schmaderer C¹, Klofat K², Burkhardt K³, Roos M², Sollinger D², Lutz J², Heemann U², Baumann M²
¹Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Abteilung für Nephrologie, Ismaningerstr. 22, München, Germany, ²Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Abteilung für Nephrologie, München, Germany, ³Nephrologische Klinik Weissenburg, Weissenburg, Germany

Fragestellung: Die aortale Pulswellengeschwindigkeit als Marker der Gefäßsteifigkeit ist ein blutdruck-unabhängiger Prädiktor der Mortalität bei chronischen Hämodialysepatienten. Die Datenlage bezüglich des Zusammenhangs einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD) und der aortalen Pulswellengeschwindigkeit (aPWV) ist umstritten. Einige Autoren fanden eine negative Korrelation zwischen dem Stadium der Nierenfunktionseinschränkung und der Gefäßsteifigkeit, andere konnten keinen Zusammenhang zeigen. Eine entscheidende Frage ist, welche Faktoren im

Rahmen einer Niereninsuffizienz zu einer Zunahme der Gefäßsteifigkeit und damit des kardiovaskulären Risikos führen. **Methodik:** Zu diesem Zweck untersuchten wir in einem longitudinalen Aufbau die aPWV und Nierenfunktion (eGFR) in einer Kohorte von 100 Patienten (n=70 CKD Stadien II-IV, n=30 Nierentransplantatempfänger (RTx)) mit einer zwei-zeitigen Messung im Abstand von 12 Monaten. **Ergebnisse:** Das mittlere Alter in der CKD-Gruppe war 65,8 ± 11,8 (männlich 60%), das der Transplantatempfänger 54,8 ± 10,8 (Männer 40%). Der mittlere Blutdruck lag bei 140,5 ± 18,2 mmHg in der CKD Gruppe und 135,1 ± 16,9 in der Transplantationsgruppe. Die aPWV lag bei der initialen Untersuchung mit 11,9 ± 4,2 m/s signifikant über den in der Transplantationsgruppe gemessenen Werten (9,2 ± 2,4 m/s, P < 0,01). In der CKD Gruppe war das Vorhandensein eines Diabetes mellitus mit einer signifikant höheren aPWV assoziiert (13,0 ± 4,5 m/s vs. 10,2 ± 2,9 m/s P=0,009). Innerhalb der Gruppe der Diabetiker war eine Insulinpflichtigkeit des Diabetes mellitus mit einer signifikant höheren aPWV assoziiert (13,5 ± 3,8 m/s vs. 10,3 ± 2,7 m/s P=0,004). Risikofaktoren für eine Progression der Zunahme der aPWV waren ein Diabetes mellitus, jedoch nicht eine Abnahme der eGFR, oder der Blutdruck. **Schlussfolgerungen:** Eine generelle Progredienz der Niereninsuffizienz ist kein Risikofaktor für eine Zunahme der aPWV. Davon ausgenommen sind jedoch Patienten mit diabetischer Nephropathie. Bei dieser Gruppe ist bereits das Vorhandensein des Diabetes mellitus mit einer progredienten Gefäßsteifigkeit vergesellschaftet. Somit scheint insbesondere bei niereninsuffizienten Diabetikern aufgrund der potentiell progredienten Gefäßsteifigkeit eine Verlaufsuntersuchung der aPWV relevant zu sein, mit direktem Einfluss auf das klinische Risikomanagement.

Joint Session:

Polish Society & German Society of Hypertension

V12

Ca²⁺ Signaling and Ca²⁺ Sensitivity of Renal Resistance Arteries Depend on Sympathetic Innervation

Schütze K¹, Schlüter T¹, Steinbach A¹, Rettig R¹, Grisk O²
¹University of Greifswald, Physiology, Karlsburg, Germany, ²University of Greifswald, Physiology, Greifswalder Strasse 11c, Karlsburg, Germany

Objective: Sympathetic innervation influences the structure and function of resistance arteries. Vascular catecholamine supersensitivity is a well known consequence of sympathetic denervation. We tested the hypothesis that mechanisms which contribute to Ca²⁺ signaling and to the regulation of Ca²⁺ sensitivity in vascular smooth muscle are activated in response to chronic sympathetic denervation. **Methods:** Male and female Wistar rats underwent neonatal sympathectomy. Proximal renal resistance arteries were isolated from 16-week-old animals and used for myography studies or gene expression analyses. **Results:** Maximum norepinephrine (NE)-induced vasoconstriction was significantly higher and logEC50 for NE was significantly lower in small intrarenal arteries from sympathectomized rats than from controls (n=8–10 per group). The rightward shifts of NE concentration-response curves in response to both L-type Ca²⁺ channel blockade and Rho kinase inhibition were significantly greater in vessels from sympathectomized rats than in controls. L-type Ca²⁺ channel activation (S-[+]-BayK8644) elicited a powerful vasoconstriction in vessels from sympathectomized but not from control animals. These effects did not depend on gender. Neonatal sympathectomy caused a significant rise in mRNA expression of the Cav1.2 alpha subunit and of Rho kinase 1 in female but not in male rats while Rho kinase 2 mRNA expression was not significantly affected by sympathectomy. **Conclusion:** The data suggest that Ca²⁺ signaling via L-Type Ca²⁺ channels and Ca²⁺ sensitivity of renal resistance arteries depend on sympathetic innervation. They indicate that the contribution of increased mRNA expression of two molecules involved in Ca²⁺ signaling and in the regulation of Ca²⁺ sensitivity to the effects of sympathectomy on renal resistance artery function is gender-dependent.

V13

Possible Role of Central Prolylcarboxypeptidase in Blood Pressure ControlSchadock IC¹, Todiras M¹, Vilianovich L¹, Qadri F¹, Heuser A¹, Santos RA², Bader M¹¹Max-Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany, ²ICB, University Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

Objectives: The Renin Angiotensin- (RAS) and the Kallikrein Kinin System (KKS) are interacting hormone systems with important functions in the regulation of cardiovascular parameters. One element which is discussed to connect the RAS and the KKS with each other is the enzyme prolylcarboxypeptidase (PRCP, angiotensinase C, EC 3.4.16.2). PRCP was shown to catalyze the hydrolysis of angiotensin II (AngII) to angiotensin (1–7), the degradation of the kinin B1 receptor agonist des-Arg⁹-bradykinin and possibly activates plasma prekallikrein. To study the physiological function of this enzyme we generated PRCP knockout mice (PRCP^{-/-}). **Methods:** As the genetrap vector used to create PRCP^{-/-} mice contains a β-galactosidase gene which is expressed instead of the *prcp* gene we used X-Gal staining to make expression sites of PRCP visible. Moreover plasma concentrations of angiotensin peptides were measured by radioimmunoassay and blood pressure by telemetry. **Results:** We discovered that PRCP is not only present in the paraventricular and arcuate nucleus where the enzyme was recently published to degrade α-melanocortin stimulating hormone, but also in cortex, hippocampus, nucleus of the solitary tract, rostral ventrolateral medulla, nucleus ambiguus and other regions. Interestingly, this list also includes sites, where AngII is present, and baroreflex control nuclei. Mean arterial pressure was 10 mm Hg higher than in control animals. Measurements of angiotensin peptides (AngI, AngII and Ang1–7) in plasma did not reveal any abnormalities in PRCP^{-/-} mice. On the other hand, applying acutely AngII via a femoral catheter to conscious PRCP^{-/-} mice increases the blood pressure ~10 mm Hg higher than in wildtype controls. **Conclusions:** Taken these data together, we conclude that PRCP may act central and be involved in the metabolism of peptides important for baroreflex and blood pressure control.

Preiswettbewerb – „Best of ... Session“:
Beste Abstracts klinische Studien

V14

Interventionelle renale Sympathikusdenervation verbessert den Glucosetoffwechsel und erhöht die Insulinsensitivität bei Patienten mit therapieresistenter HypertonieMahfoud F¹, Ukena C¹, Kindermann I¹, Cremers B¹, Hoppe UC², Brandt MC², Sobotka PA³, Schlaich M⁴, Böhm M¹¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin III, Homburg, Germany, ²Herzzentrum der Universität zu Köln, Klinik III für Innere Medizin, Köln, Germany, ³The Ohio State University and Ardian Inc., Columbus, United States, ⁴Baker IDI Heart and Diabetes Institute, Melbourne, Australia

Hintergrund: Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie weisen häufig eine gestörte Glucosetoffwechsellage mit Hyperinsulinämie auf. Pathophysiologisch kommt der Aktivierung des sympathischen Nervensystems eine übergeordnete Bedeutung zu. Wir untersuchten den Einfluss der interventionellen renalen Sympathikusdenervation auf den Glucosetoffwechsel bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie. **Methodik:** Fünfunddreißig Patienten (Alter 59±9 Jahre, 28 Männer) mit therapieresistenter Hypertonie wurden einer bilateralen Sympathikusdenervation unterzogen. Systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck sowie die Nüchternnglucose-, Insulin-, C-Peptid- sowie Glucosekonzentrationen während eines oralen Glucosetoleranztests (OGT) wurden vor, sowie 1 und 3 Monate nach dem Eingriff durchgeführt. **Ergebnisse:** Der Blutdruck zum Studienbeginn lag bei 178/96±3/2 mmHg. Die renale Sympathikusdenervation reduzierte den Blutdruck um -28/-10 mmHg (p < 0.05) nach 1 Monat sowie um -30/-12 mmHg (p < 0.05) nach 3 Monaten. Drei Monate nach der Denervation konnte die Glucosekonzentration von 119±4 mg/dl auf 108±4 mg/dl (p < 0.05) reduziert werden. Die Insulinkonzentration nahm von 21,8±3 µIU/ml auf 10,2±2,5 µIU/ml (p < 0,05) ab und war mit einer Verminderung der C-Peptidkonzentration von 5,5±0,6 ng/ml auf 3,2±0,9 ng/ml (p < 0,05) assoziiert. Die Insulinsensitivität, gemessen mittels HOMA-IR Index, konnte signifikant verbessert werden (6,4±0,9 auf 2,7±0,8, p < 0,05). Die 2-Stunden-Glucosekonzentration während des OGT wurde signifi-

kant um 28 mg/dl reduziert. **Zusammenfassung:** Die interventionelle renale Sympathikusdenervation führt zu einer signifikanten Reduktion des Blutdrucks, verbessert den Glucosetoffwechsel und erhöht die Insulinsensitivität bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie.

V15

Inverse Association between Total Testosterone Concentrations, Incident Hypertension, and Blood PressureTorkler S¹, Wallaschofski H¹, Baumeister SE², Völzke H², Dörr M³, Felix S³, Rettig R⁴, Nauck M¹, Haring R¹¹University of Greifswald, Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Greifswald, Germany, ²University of Greifswald, Institute for Community Medicine, Greifswald, Germany, ³University of Greifswald, Department of Cardiology, Greifswald, Germany, ⁴University of Greifswald, Institute of Physiology, Greifswald, Germany

Aims: Studies on the relationship between testosterone concentrations and blood pressure have yielded inconsistent results. Therefore, this study investigated the prospective association of total testosterone (TT) concentrations with risk of incident hypertension and blood pressure change in 1,484 men aged 20–79 years. **Methods:** Data from the population-based Study of Health in Pomerania, Germany, were used. Serum TT concentrations, measured by chemiluminescent enzyme immunoassays, were categorized into age-specific quartiles. Generalized Estimating Equation (GEE) models, adjusted for age, waist circumference, physical activity, smoking, and alcohol consumption were specified. **Results:** During a median follow-up time of 5.0 years, the prevalence of hypertension increased from 50.6% to 57.1%. TT concentrations were significantly lower in men with baseline and incident hypertension. Analyses revealed that men with baseline TT concentrations in the lowest quartile had an increased risk of incident hypertension (odds ratio (OR), 1.19 (95% CI, 1.11–1.27)) compared to men with higher TT concentrations. Furthermore, we found a significant inverse association of TT concentrations and blood pressure, showing that men with baseline TT concentrations in the lowest quartile showed the slightest change in SBP (-5.52 mmHg), DBP (-2.10 mmHg), and PP (-3.43 mmHg). Sensitivity analyses in a subpopulation of men without antihypertensive medication confirmed these findings. **Conclusion:** These results show that low male TT concentrations are predictive of hypertension, suggesting TT as a potential biomarker of increased cardiovascular risk.

V16

Prevention of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes (ROADMAP Trial)Haller H¹, Rump C², Menne J¹, Ritz E³, ROADMAP Steering Committee¹Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany, ²Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany, ³Universität Heidelberg, Heidelberg, Germany

Aims: Microalbuminuria is an early sign of diabetic nephropathy and increased cardiovascular risk. We investigated whether early treatment with an angiotensin receptor blocker (ARB) in diabetic subjects with normal albumin excretion delays the occurrence of microalbuminuria and concomitantly recorded cardiovascular and renal events. **Methods:** We studied 4,447 patients with type 2 diabetes and at least one additional cardiovascular risk factor in a randomized, double-blind, multicentre, controlled, and event-driven (onset of microalbuminuria) trial. They received either 40 mg olmesartan or placebo once daily for a median duration of 3.2 years. In both groups, additional antihypertensive drug treatment (except ACE inhibitors or ARBs) was used to reach the target blood pressure of < 130/80 mmHg. **Results:** Baseline eGFR, blood pressure and cardiovascular disease (CVD) risk profiles were comparable in both groups. Kaplan-Meier analysis showed a cumulative incidence of microalbuminuria of 8.2% (n = 178) with olmesartan and 9.8% (n = 210) with placebo which represents a risk reduction of 23% (HR: 0.77; 95.1% CI: 0.63 to 0.94; p = 0.01) in favour of subjects receiving olmesartan. At study end eGFR was lower in the olmesartan-treated subjects (80.1 vs. 83.7 mL/min/1.73 m², p < 0.001). In both groups 23 subjects had a doubling of the baseline serum creatinine. Overall cardiovascular morbidity and mortality rate was low and similar between groups with cardiovascular morbidity events in 81 (3.6%) and 91 (4.1%) patients, and total mortality in 26 (1.2%) and 15 (1.7%) on olmesartan and placebo, respectively (p > 0.1). Cardiovascular mortality however was higher (15 (0.7%) vs. 3 (0.1%); p = 0.01) in the olmesartan group, possibly due to hypotensive episodes in subjects with pre-existing CVD. **Conclusions:** In subjects

with type 2 diabetes and excellent blood pressure control early treatment with the ARB olmesartan showed a significant risk reduction regarding the 'time to onset of microalbuminuria'.

V17

Effects of Renal Nerve Ablation on Renal Perfusion and Components of the RAAS

Ott C¹, Titz S², Schmid A³, Ditting T², Raff U², Janka R³, Hilgers KF², Veelken R², Uder M³, Schmieder RE²
¹Universität Erlangen-Nürnberg, Nephrologie und Hypertensiologie, Krankenhausstrasse 12, Erlangen, Germany, ²Universität Erlangen-Nürnberg, Nephrologie und Hypertensiologie, Erlangen, Germany, ³Universität Erlangen, Radiologisches Institut, Erlangen, Germany

Aims: Renal nerve ablation emerged as new therapeutic approach for treatment resistant hypertension. Measurement of the renal and sympathetic activity revealed a decrease in sympathetic drive to the kidney and small resistance vessels after renal nerve ablation. The precise mechanism how renal nerve ablation exerts its BP-lowering effects are not yet fully understood. **Methods:** In a pilot study 8 patients with treatment resistant hypertension were included and following assessments were done before (day-1), after (day+1) and again after 3 months of renal nerve ablation. Renal plasma flow (RPF) was non-invasively measured by magnetic resonance imaging with arterial spin labeling (MRI-ASI). After 30 minutes of complete rest in supine position blood and urine samples were collected for the determination of the individual components of the RAAS. **Results:** (median (interquartile range)): Compared to day-1, there was no change in RPF both day+1 ($p=0.811$) and 3 months ($p=0.392$) after renal nerve ablation. Plasma renin activity and serum angiotensin II levels did not differ between day-1 and day+1 as well as after 3 months of renal nerve ablation. In contrast, there was a significant acute decrease of aldosterone concentration (day-1: 161 (140–265) versus day+1: 110 (101–168) pg/ml, $p=0.012$) and in accordance increased urinary sodium/potassium ratio (day-1: 2.41 (1.17–3.44) versus day+1: 6.02 (4.83–7.92), $p=0.028$). After 3 months these changes were no longer evident. Urinary angiotensinogen levels, considered as parameter of the local renal RAS activity, tended to be reduced at day+1 ($p=0.116$) and was significantly decreased after 3 months (6.06 (3.02–13.8) versus 16.6 (8.50–37.0) ng/ml, $p=0.046$) compared to day-1 levels. **Conclusion:** Our data indicate that a decrease of aldosterone with the consequence of a greater urinary sodium excretion occurs after the procedure. However, whether this will lead to a long-term reduction of total body sodium content needs to be established.

V18

Die Bedeutung einer Nierenarterienstenose auf Blutdruckeinstellung und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität: Langzeitergebnisse aus einer Kohortenstudie mit 1837 Patienten

Wilke C¹, Safak E², Gross MC², Moeckel M³, Mueller DN⁴, Derer W⁵, Dechend R⁶
¹Experimental and Clinical Research Center (ECRC), Berlin, Germany, ²Charite – Campus Virchow-Klinikum, Department of Cardiology, Berlin, Germany, ³Charite Campus Rudolf Virchow, Berlin, Germany, ⁴Max-Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany, ⁵Helios Klinik Berlin-Buch, Berlin, Germany, ⁶HELIOS Klinikum Berlin und ECRC, Berlin, Germany

Eine der häufigsten Ursachen der sekundären Hypertonie sind renovaskuläre Erkrankungen. Die Beziehung zwischen der atherosklerotischen Nierenarterienstenose, dem arteriellen Hypertonus und der chronischen Niereninsuffizienz ist komplex. Eine kausale Bedeutung der Nierenarterienstenose (NAST) ist nicht sicher bewiesen. Die Fragestellung dieser Kohortenstudie ist es zu untersuchen, ob eine NAST, die Blutdruckeinstellung, sowie die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Hypertonie beeinflusst. 369 konsekutive Patienten mit Nierenarterienstenose > 50%, und 1468 Patienten mit angiographisch gesichertem Ausschluss einer NAST wurden über 9,3 (2,0–15,2 Jahre) nachbeobachtet. Kardiovaskuläre Risikofaktoren, sowie das Vorliegen einer KHK (75,6% vs. 55,4%) und pAVK (37,7% vs. 10,1%) waren häufiger in der NAST Gruppe. Der Blutdruck beim Indexaufenthalt wurde mit $9,3 \pm 4,7$ Blutdruckwerten ermittelt war mit $137 \pm 16/79 \pm 9$ mm Hg nicht signifikant höher in der NAST Gruppe als $134 \pm 16/73 \pm 8$ mm Hg in der Kontrollgruppe ohne NAST. Invasive Blutdruckwerte waren ebenfalls signifikant erhöht in der NAST Gruppe ($158 \pm 34/75 \pm 11$ mm Hg vs. $148 \pm 33/76 \pm 13$ mm Hg). $3,5 \pm 2$ Medikamente wurden in der NAST Gruppe benö-

tigt, in der Kontrollgruppe $2,9 \pm 2,0$ mm Hg. Das Kreatinin war mit 96 ± 43 vs. 104 ± 42 $\mu\text{mol/l}$ nicht signifikant unterschiedlich. LVEDP war mit $15,95 \pm 7,50$ vs. $14,30$ mm Hg $\pm 6,63$ mm Hg signifikant erhöht in der NAST Gruppe. 2,95 Jahre nach der Angiografie (0,5–12,3 Jahre) war der Blutdruck in der NAST Gruppe signifikant erhöht ($141 \pm 20/80 \pm 13$ vs. $130 \pm 16/76 \pm 9$ mm Hg) In einer Multivarianzanalyse vom Indexaufenthalt war das Vorhandensein einer NAST eine unabhängige Variable für die systolische und diastolische Blutdruckeinstellung. Die Mortalität nach einem Beobachtungszeitraum von fast 10 Jahren war 28,7% in der nicht-NAST Gruppe, während sie mit 36,6% in der NAST signifikant erhöht war. Das Vorhandensein einer NAST stellt einen unabhängigen Parameter für die Blutdruckeinstellung dar. Eine NAST ist assoziiert mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.

V19

Erhöhter Belastungsblutdruck als Prädiktor für Endorganveränderungen bei Kindern

Zacharias R¹, Ketelhut RG^{2,3}
¹Ostseeklinik Damp, Physikalische Therapie, Damp, Germany, ²Humboldt Universität zu Berlin, Sportmedizin, Berlin, Germany, ³Medical Center Berlin, Berlin, Germany

Zielsetzung: Ein erhöhter Blutdruck (BD) während körperlicher Belastung ist mehr als ein allein in Ruhe erhöhter BP in Ruhe ein Prädiktor für Endorganveränderungen des Herz-Kreislaufsystems. Daher sollte in einer Studie an Kindern im Grundschulalter der Einfluss des BD nicht nur in Ruhe sondern insbesondere während standardisierter körperlicher Belastung auf die linksventrikuläre Struktur und Funktion untersucht werden. **Methodik:** Bei 170 Kindern (Alter $8,7 \pm 0,4$ Jahre, 77 Mädchen) wurde der Blutdruck sowohl in Ruhe als auch während und nach standardisierter Ergometrie auf dem Fahrradergometer (25 und 50 Watt, jeweils 2 Minuten) gemessen. Der obere Grenzwert für den Belastungsblutdruck wurde in Orientierung an dem Verfahren für Erwachsene anhand des Mittelwertes plus einer Standardabweichung ermittelt. Durch 2-D-gesteuerte M-Mode-Echokardiografie und unter Verwendung der Formel von Devereux wurde die linksventrikuläre Muskelmasse ermittelt. Das Doppler-echokardiographisch über der Mitralklappe bestimmte E/A-Verhältnis diente zur Beurteilung der diastolischen Funktion. **Ergebnisse:** Als oberer Grenzwert des Belastungsdrucks wurde ein Druck von $150/85$ mmHg ermittelt. Sowohl der Blutdruck als auch die linksventrikuläre Muskelmasse waren bei den Jungen höher als bei den Mädchen. 12,5% der Kinder waren hyperten in Ruhe, 22,2% waren hyperten unter Belastung. Der Belastungsblutdruck bei 50 Watt zeigte unabhängig vom Ruhedruck eine signifikante Korrelation mit der linksventrikulären Muskelmasse ($p < 0,01$). Hingegen war kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Belastungsblutdruck und der diastolischen Funktion nachweisbar. **Schlussfolgerung:** Trotz ihres jungen Alters zeigen bereits Kinder im Grundschulalter mit erhöhtem Blutdruck ein präklinisches kardiovaskuläres Risiko im Sinne einer Zunahme der linksventrikulären Muskelmasse. Dieser Zusammenhang verdeutlicht die Bedeutung und Notwendigkeit frühzeitiger Präventionsstrategien gegen Bluthochdruck bereits im Kindesalter.

Freitag, 10.12.2010

Inflammation und kardiovaskuläre Erkrankungen – Symposium des wissenschaftlichen Beirates

V20

Interferon-g Receptor Knock Out Mice Develop Less Cardiac and Renal Tubular Damage Despite Albuminuria after Angiotensin II Infusion

Lajos M^{1,2}, Kvakan H^{2,3}, Fokuhi V¹, Park JK⁴, Qadri F¹, Luft FC¹, Dechend R^{3,2}, Müller DN²
¹Experimental and Clinical Research Center (ECRC), Berlin, Germany, ²Max-Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany, ³HELIOS Klinikum Berlin und ECRC, Berlin, Germany, ⁴Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany

Angiotensin (Ang) II, a major mediator of hypertension-induced cardiac and renal damage, has proinflammatory properties. Innate immunity is important to this process. However, the role of interferon (IFN)-g signaling is unexplored. We analyzed IFN-g receptor deficiency (IFN-gR^{-/-}) in Ang II-infused hypertensive mice and included sham controls. Ang II-infused IFN-gR^{-/-} mice were markedly resistant to cardiac hypertrophy compared to Ang II-infused wild-type mice. Both groups developed a similar degree of (telemetric) hypertension (189 ± 3 vs. 187 ± 3 mm Hg, respectively). Amelioration of cardiac morphology in Ang II-infused IFN-

gR^{-/-} mice was accompanied by an improvement in arrhythmogenic electrical remodeling, indicating the functional significance of the enhanced cardiac morphology. In the kidney, tubular damage was reduced in Ang II-infused IFN-gR^{-/-} mice, as indicated by decreased neutrophil gelatinase-associated lipocalin (Ngal) mRNA expression. Surprisingly, IFN-gR^{-/-} mice showed significantly increased albuminuria compared to Ang II-infused wild-type mice (2053 ± 506 vs. 406 ± 71 µg/d, respectively). Both sham groups showed no albuminuria (4 ± 1 vs. 2 ± 0.5 µg/d). In conclusion, IFN-gR deficiency ameliorates Ang II-induced cardiac damage and accounted for the improved electrical remodeling, independent of blood pressure effects. In the kidney, IFN-g signaling acts in a cell type-specific manner. Tubular cells are protected by the absence of the IFN-gR, while cells regulating the glomerular barrier appear to require the IFN-gR in the presence of Ang II. The results underscore a novel but complex role of IFN-g signaling in the immune response to Ang II.

Preiswettbewerb – „Best of ... Session“:
Beste Abstracts Experimentelle Studien –
Symposium des Forums Junge Hypertensiologie

V21

MRas – A Strong Candidate Gene for Coronary Artery Disease (CAD)

Freyer J¹, Berbé JFP², Zwavinga JJ², Aherrahrou Z³, Linsel-Nitschke P⁴, Schunkert H⁴, Erdmann J³

¹Universität zu Lübeck, Medizinische Klinik II; ²Kardiovaskuläre Genetik, Ratzeburger Allee 160, Lübeck, Germany, ³Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands, ⁴Universität zu Lübeck, Medizinische Klinik II; ⁵Kardiovaskuläre Genetik, Lübeck, Germany, ⁶Universität zu Lübeck, Medizinische Klinik II, Lübeck, Germany

Aims: Our recent genome-wide association study (GWAS) identified the *MRas* gene on human chromosome 3q22 with genome-wide significance for CAD. Atherosclerotic manifestations like CAD reflect a chronic inflammation of the vessel wall with accumulation of lipid-laden macrophages in the large arteries. M-Ras is a member of the Ras superfamily of small GTPases; many of which function as molecular switches in diverse cellular functions and thereby regulate a variety of biological processes. M-Ras has been implicated in the regulation of TNF α -stimulated LFA-1 activation and integrin-mediated leukocyte adhesion downstream of various inflammatory cytokines. **Aim of the study:** We aimed to perform a functional analysis of M-Ras related to atherosclerosis in mice to further understand the pathogenesis of CAD. **Methods and materials:** First, we confirmed the association of the *MRas* locus in the CARDIOGRAM data set involving 20.000 cases and 60.000 controls ($p = 7.4 \times 10^{-13}$). We then determined the expression of *MRas*/M-Ras in several tissues. Second, we obtained an *MRas*-KO mice and started adhesion and enzyme-linked immunosorbent assays with macrophages, monocytes, B- and T-cells to study the influence of the *MRas*-KO on adhesion and migration as a potential pathomechanism of atherosclerosis. **Results:** RT-PCR and immunofluorescence analyses demonstrated that *MRas* is expressed in several tissues, including mouse and human aorta and heart, tissues that are involved in atherosclerosis. We found that leukocyte adhesion in the *MRas*-KO mice is about 20% reduced in comparison with leukocytes out of WT mice. Preliminary data also show an increased TNF α secretion after LPS stimulation *in vitro* of *MRas*-KO macrophages in comparison with WT macrophages. **Conclusion:** In our preliminary experiments we show that *MRas* has a functional relevance in leukocytes and macrophages. Both cell types are involved in the onset and development of CAD making a pathogenetic role of *MRas* very likely.

V22

Translational Profiling of Pericytes during Renal Fibrosis by Polysome Immunoaffinity Purification *in vivo*

Grgic I¹, Hofmann O², Hide W², Duffield JS¹, Humphreys BD¹

¹Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School, Renal Division, Boston, United States, ²Harvard School of Public Health, Department of Biostatistics, Boston, United States

Hypertension is both a leading cause as well as a common consequence of chronic kidney disease (CKD) with tubulointerstitial fibrosis as its histopathological correlate. Using genetic fate mapping we have previously shown that pericytes and perivascular fibroblasts are the progenitor population for myofibroblasts which represent the main effector

cells in the pathogenesis of renal fibrosis responsible for increased synthesis and deposition of extracellular matrix. Currently, our knowledge about kidney pericytes in health and disease remains very limited. This can be attributed to the challenge of studying single cell populations in highly complex tissues such as the kidney. To better understand the biological properties of renal pericytes and to dissect their role in states of disease we have applied *Translating Ribosome Affinity Purification* (TRAP) to isolate RNA from a genetically defined cell population *in vivo*. We generated a transgenic mouse line that expresses a GFP-tagged ribosomal fusion protein (eGFP-L10a) under the control of the *collagen 1 α 1* promoter. Expression of eGFP-L10a was present in kidney medulla, strictly confined to cells in the tubulointerstitium staining positive for pericyte markers. These cells underwent dramatic expansion during the unilateral ureteral obstruction (UUO) fibrosis model and acquired α SMA expression, consistent with differentiation into myofibroblasts. Using the TRAP approach, we affinity purified GFP-tagged polysomes from healthy and fibrotic kidneys with anti-GFP antibodies, resulting in pericyte-specific mRNA isolation from whole kidney in a one-step procedure. We have used this RNA to generate the pericyte transcriptome by gene microarray during differentiation into myofibroblasts in kidney fibrosis. Polysome affinity purification represents a novel, powerful tool to isolate cell-specific RNA from genetically defined cell populations *in vivo* and our dataset will advance our understanding of these critical cells during fibrotic kidney disease.

V23

Targeting Protein Tyrosine Phosphatases in High-fat Diet-induced Insulin Resistance Improves Insulin Sensitivity

Krüger J¹, Sprang C², Dagnell M³, Stawowy P⁴, Böhm C², Hecht E³, Östman A³, Kintscher U², Kappert K²

¹Institute of Pharmacology, Center for Cardiovascular Research/CCR, Berlin, Charité – University Medicine, Hessische Straße 3–4, Berlin, Germany, ²Institute of Pharmacology, Center for Cardiovascular Research/CCR, Berlin, Charité – University Medicine, Berlin, Germany, ³Cancer Centrum Karolinska/CCK, Department of Oncology-Pathology, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden, ⁴German Heart Center Berlin/DHZZB, Berlin, Germany, ⁵Department of Pediatric Nephrology, Center for Cardiovascular Research/CCR, Berlin, Charité – University Medicine, Berlin, Germany

Background/Aim: Insulin resistance plays a crucial role in the development of type 2 diabetes, and exerts great impact on vascular inflammation. At the molecular level a post-receptor defect in insulin signaling has been suggested to contribute to insulin resistance. Insulin receptor signaling is antagonized and controlled by protein tyrosine phosphatases (PTPs). The precise role of PTPs in insulin resistance, however, has not been explored. **Methods/Results:** C57BL/6J mice were fed a high-fat diet (HFD, 60% kcal from fat) to induce insulin resistance, or a low-fat diet (LFD, 10% kcal from fat) for 10 weeks. Afterwards, HFD mice were treated with PTP-inhibitors for 6 weeks. Mice under HFD exhibited a significant increase in body weight, and were characterized by impaired insulin- and glucose utilization, as assessed by intraperitoneal insulin- and glucose tolerance tests. Administration of a pharmacological SHP-1 inhibitor (Sodium Stibogluconate) and a broad pan-PTP-inhibitor (BMOV) led to both improvement of insulin/glucose metabolism, and reduction of body weight. In accordance to the beneficial impact of BMOV PTP-activity was significantly impaired in epididymal fat, skeletal muscle, and liver under BMOV treatment. Organ-based gene expression analyses in insulin-resistant mice demonstrated upregulation of SHP-1, PTP1B, LAR, and DEP-1 in insulin-sensitive organs. SHP-1, a negatively regulating PTP, was further explored *in vitro*. Insulin stimulation in the mouse liver cell line AML12 induced site-selective hyper-phosphorylation at insulin receptor tyrosine-sites Y972, Y1158, and Y1361 after siRNA mediated gene-silencing or inhibition of SHP-1. Furthermore, SHP-1 impairment time-dependently enhanced insulin-induced Akt- and Erk-phosphorylation. **Conclusions:** These results indicate a central role of PTPs and of SHP-1 in particular, as endogenous antagonists of the insulin receptor. In addition, insulin receptor-antagonizing PTPs were organ-specifically regulated in insulin resistance. Targeting PTPs led to beneficial effects in insulin resistance, and may thus improve metabolic diseases and cardiovascular morbidity/mortality.

V24

Untersuchung der embryonalen Nephronentwicklung bei Munich Wistar Frömter-Ratten mit angeborenem Nephrondefizit und genetischer Nephropathie

Schulte L¹, Unland J², Schütten S², Bublath B², Schmidt-Ott K³, Werth M³, Kreuzt R², Schulz A²

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, CCM, Charitéplatz 1, Berlin, Germany, ²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, CCM, Berlin, Germany, ³Max-Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany

Fragestellung: Ein angeborenes Nephrondefizit erhöht das Risiko, eine arterielle Hypertonie und chronische Nierenerkrankung im späteren Erwachsenenalter zu entwickeln. Die Munich Wistar Frömter (MWF)-Ratte mit spontaner Albuminurie weist eine angeborene Nephronreduktion von 30–50% in der 4. Woche nach Abschluss der Nephrogenese auf. Weil die Nephronentwicklung bei der Ratte während der fetalen Entwicklung stattfindet und in den ersten postnatalen Tagen abgeschlossen ist, deuteten diese Befunde auf eine embryonale bis früh-postnatale Entwicklungsstörung bei der MWF-Ratte hin. Wir untersuchten daher den Zeitpunkt der angeborenen Nephronreduktion an embryonalen Stadien der MWF-Ratte. **Methodik:** Zur Abschätzung des Entwicklungsstandes der Embryonen von MWF-Ratten im Vergleich zur nierengesunden spontan-hypertensiven Ratte (SHR) wurden Parameter wie das Körpergewicht und die Scheitel-Steiß-Länge gewertet. Mittels Mikrodisektion und Whole-mount-Immunofluoreszenz wurden die embryonalen Nieren bezüglich der Anzahl der Glomeruli und Ureterknospennendungen mit immunhistochemischen Methoden (anti-Wilms tumor1, anti-Cytokeratin) an einem konfokalen Mikroskop in optischen 5 µm Schnitten analysiert. **Ergebnisse:** Am Entwicklungstag (E)15,5 bzw. E16 weisen MWF- und SHR-Ratten bezüglich des Körpergewichts und der Scheitel-Steiß-Länge eine vergleichbare und nicht signifikant unterschiedliche embryonale Entwicklung auf (254 ± 32 mg vs. 249 ± 29 mg und 14 ± 1 mm vs. 14 ± 1 mm). MWF-Ratten zeigen hierbei eine tendenziell geringere Anzahl an Glomeruli als SHR-Ratten (36,1 ± 2,4 vs. 44,2 ± 4,9). Die Anzahl der Ureterknospennendungen unterschied sich bei MWF-Ratten nicht von der Anzahl bei SHR-Ratten. Die Normierung auf die Glomerulanzahl pro Ureterknospennenspitzen an E15,5 bzw. E16 ergab bei der MWF-Ratte einen signifikant erniedrigten Quotienten (0,53 ± 0,03 vs. 0,64 ± 0,02; p = 0,006). **Schlussfolgerung:** Die identische Anzahl der Ureterknospennendungen zeigt, unterstützt durch die embryonale Körperentwicklung, dass in unserem Modell die untersuchten, pränatalen Nieren einen vergleichbaren Reifegrad haben. Unsere Befunde sind mit einer beginnenden Störung der embryonal-fetalen Nierenentwicklung bei der MWF-Ratte vereinbar. Nachfolgende Untersuchungen können Einblicke in die gestörte Nephronentwicklung und die embryo-fetale Programmierung kardio-renal Erkrankungen liefern.

V25

Direct Angiotensin AT₂-Receptor Stimulation Improves Survival and Neurological Outcome in Experimental Stroke (MCAO) in Mice

Schwengel K¹, Thoene-Reineke C², Lucht K², Namsolleck P², Horiuchi M³, Iwai M³, Hallberg A⁴, Alterman M⁴, Unger T², Steckelings UM²

¹Center for Cardiovascular Research (CCR), Charite, Hessische Strasse 3–4, Berlin, Germany, ²Center for Cardiovascular Research (CCR), Charite, Berlin, Germany, ³Department of Molecular Cardiovascular Biology and Pharmacology, Ehime University Graduate School of Medicine, Ehime, Japan, ⁴Department of Medicinal Chemistry, Uppsala University, Uppsala, Sweden

It has been previously shown that indirect stimulation of the angiotensin AT₂-Receptor (AT₂R) under AT₁R-blockade acts neuroprotective in the central nervous system. The aim of this study was to investigate the effect of direct AT₂R stimulation with the novel specific and selective non-peptide AT₂R agonist Compound 21 (C21) on infarct size, survival and neurological outcome after middle cerebral artery occlusion (MCAO) in mice. C57/BL-6 or AT₂R knockout (on C57/BL-6 background) mice underwent MCAO for 30 minutes followed by reperfusion. Starting 45 minutes after MCAO, mice were treated daily with either vehicle (0,9% NaCl i.p.) or C21 (0,03 mg/kg i.p.) for a period of 4 days. Garcia neurological score was performed daily to assess the severity of neurological deficits. Infarct volumes were measured in vivo 96 hours post-stroke by MRI. mRNA-levels of the neurotrophin BDNF and of interleu-

kin-6 were measured in brain samples by quantitative RT-PCR. While having no effect on blood pressure, treatment with C21 significantly attenuated neurological deficits when compared to vehicle-treated mice. Mortality in vehicle-treated mice amounted to 57% and was significantly lowered to 26% in C21 treated mice (p < 0.016). There were no effects of C21 on neurological outcome and survival in AT₂-KO mice and pharmacological AT₂R stimulation by C21 did not significantly reduce infarct size. However, mean infarct size in AT₂-deficient mice was significantly larger than in wildtype mice (79.6 mm³ vs. 51.4 mm³ (p < 0.03)). Gene expression of neurotrophin BDNF was strongly upregulated and IL-6 significantly downregulated in the infarcted brain areas of C21-treated mice compared to the vehicle group, while there were no changes in AT₂R-deficient mice. Our data demonstrate for the first time that direct AT₂R-stimulation by C21 improves survival and neurological deficits after experimental stroke through neuroprotective, blood-pressure independent mechanisms, and that these effects are indeed AT₂R-specific.

Fibrose und kardiorenale Erkrankungen – Symposium des wissenschaftlichen Beirates

V26

Einfluss von Sphingosin-1-phosphat auf die Aldosteronsekretion

Werth S¹, Müller-Fielitz H², Raasch W²

¹Universität Lübeck, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Ratzeburger Allee 160, Lübeck, Germany, ²Universität Lübeck, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Lübeck, Germany

Aldosteron ist ein wichtiger pathogenetischer Faktor in der Entwicklung einer Adipositas-assoziierten Hypertonie im Rahmen des metabolischen Syndroms. Dabei ist für die Entwicklung der Adipositas-assoziierten Hypertonie auch eine unphysiologische Erhöhung der systemischen Aldosteronkonzentration mitentscheidend. Typischerweise werden bei der Adipositas verstärkt bioaktive Lipide aus dem Fettgewebe sezerniert. Sphingosin-1-phosphat (S1P) ist ein solches bioaktives Lipid und reguliert u.a. Immunprozesse, Zellwachstum und Apoptose sowie metabolische Prozesse. So war Ziel unserer Studie zu untersuchen, ob S1P die Aldosteronsekretion in-vitro und in-vivo reguliert. In NCI H295R-Zellen führt S1P (10 µM) nach 24-stündiger Inkubation zu einer Erhöhung (+51%) der Aldosteronsekretion. Nach Stimulation mit dem selektiven S1P1-Agonist SEW2871 (10 µM) ist die basale Aldosteronsekretion aus NCI H295R-Zellen auf 194% des Kontrollniveaus erhöht. Der selektive S1P1-Rezeptor-Antagonist W146 (10 µM) und der gemischte S1P1/3-Rezeptor-Antagonist VPC013 (10 µM) führen zur Unterdrückung der S1P (10 µM)-induzierten Aldosteronsekretion. Der selektive S1P2-Rezeptor-Antagonist JTE 013 (10 µM) bewirkt hingegen eine Steigerung der basalen (+30%) und S1P-stimulierten (+61%) Aldosteronfreisetzung. Ein potentielle Relevanz von S1P auf die Aldosteronsekretion in-vivo wurde an schlanken (345 ± 11 g) und adipösen (511 ± 18 g) Zucker-Ratten nach Dezerebrierung und Despinalisierung untersucht. Die intravenöse Applikation von S1P (Dosis 100–300 µg/kg Körpergewicht) bewirkt gleichermaßen bei schlanken und adipösen Zucker-Ratten eine minimale und nur kurz andauernde Steigerung des Blutdrucks und eine Herzfrequenzerhöhung. Eine Veränderung der Plasmaaldosteronkonzentration infolge der S1P-Gaben ist aber weder bei den schlanken noch bei den adipösen Zucker-Ratten nachweisbar. Hingegen führt eine Angiotensin II-Applikation (30 µg/kg) zu einer gesteigerten Plasmaaldosteronkonzentration. Wir schlussfolgern aus unseren in-vitro Untersuchungen, dass S1P einen lokalen Stimulator der Aldosteronsekretion darstellt, wobei der S1P1-Rezeptor die Freisetzung stimuliert, der S1P2-Rezeptor dagegen inhibiert. Eine Bedeutung von S1P für die in-vivo Freisetzung von Aldosteron insbesondere bei der Adipositas konnte nicht festgestellt werden.

V27

Novel Insights into the Mechanism Mediating Myocardial Inflammation and Cardiac Remodelling of the Extracellular Matrix during Experimental Cocksackievirus B3 (CVB3)-induced Myocarditis: The Role of Matrix Metalloproteinase 2 (MMP2) Regarding to Monocyte Chemoattractant Protein 3 (MCP-3)
Becher PM¹, Savvatis K¹, Zietsch C¹, Lindner D¹, Westermann D¹, Tschöpe C¹

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Med. Klinik II m. S. Kardiologie, Angiologie und Pulmologie, Berlin, Germany

Aims: Viral myocarditis is one of the leading causes of inflammatory cardiomyopathy. Remodelling of the extracellular matrix by activation of the matrix metalloproteinases (MMPs) system by inflammation leads to chamber dilation and dilated cardiomyopathy (DCM). MMPs are believed to play a relevant role in the degradation of structural proteins, chemokines and cytokines. Therefore we investigated the role of MMP2 in the cardiac remodeling process during myocarditis. **Material and methods:** Wild type mice (C57Bl/6j) and MMP2 knockout mice (MMP2^{-/-}) (n = 10 per group) were infected with 5 × 10⁵ p.f.u. CVB3 intraperitoneally. Subsequently, infected animal groups were treated (*i.p.*, every second day until day 7) with murine MCP-3 antibody (100 µg/kg/BW) in the viraemic phase of viral infection. Seven days after infection we examined left ventricular function with conductance catheter, myocardial cell infiltration with immunohistochemistry and cytokines and chemokines expression with PCR and western-blot. **Results:** Left ventricular (LV) function was significantly reduced in infected MMP2-knockout mice (LV-pressure, dP/dt max., cardiac output; *P* < 0.05). Significantly increase of inflammatory cells was observed in the myocardium of the infected MMP2^{-/-} mice (2-fold macrophages, 7-fold CD 8a positive cells) and pro-inflammatory cytokines expression (3-fold TNF-α, 10-fold IFN-γ), which was associated with increased protein content of MCP-3. After treatment with MCP-3 antibody infected MMP2^{-/-} mice showed an improved global and systolic LV-function (dP/dt max.; *P* < 0.05) contrast to the infected, but untreated MMP2^{-/-} mice. Neutralization of MCP-3 through MCP-3 antibody treatment led to significantly decreased infiltration of inflammatory cells (macrophages, CD 4, CD 8a positive cells; *P* < 0.05) and reduced myocardial expression of collagen III (*P* < 0.05). There was no significant modulation of pro-inflammatory cytokines (TNF-α, IFN-γ; *P* > 0.05) in the myocardium after treatment. **Conclusion:** MMP2 downregulates inflammation during experimental viral myocarditis by degrading MCP-3, which is protective with reduced myocardial damage and attenuation of cardiac dysfunction.

V28

Serpin-8 Inhibits Furin-driven Activation of Matrix Metalloproteinases and Prevents Migration of Human Macrophages

Urban D¹, Kappert K², Meyborg H¹, Fritzsche J¹, Fleck E¹, Stawowy P¹

¹Deutsches Herzzentrum Berlin, Innere Medizin/Kardiologie, Berlin, Germany, ²Charité, Center for Cardiovascular Research, Berlin, Germany

Introduction: Accumulation of macrophages and their expression of matrix metalloproteinases (MMPs) play a pivotal role for the induction and progression of atherosclerotic plaque instability and atherothrombosis. Recently we demonstrated that the proprotein convertase furin initiates a macrophage MT1-MMP-mediated proteolytic cascade of pro-MMP-2 activation derived from vascular smooth muscle cells. It was shown that the human serine protease inhibitor 8 (serpin-8), a widely expressed 45-kDa ovalbumin-type serpin, exhibits inhibitory activity towards furin. Therefore the aim of the present study was to investigate the role of serpin-8 for furin-driven MT1-MMP activation and macrophage migration. **Methods and results:** Monocyte/macrophage differentiation of human circulating monocytes as well as of human monocytic THP-1 cells (50nM PMA, 48 hrs) was accompanied by increased expression and activity of furin and MT1-MMP. Accordingly we found increased mRNA levels of furin and MT1-MMP during monocyte/macrophage differentiation (*p* < 0.05, n = 3 for all further parameters). Addition of the specific pharmacological furin-inhibitor decanoyl-RVVKR chloromethylketone (dec-CMK, 50 µmol/l) as well as addition of the MMP-inhibitor GM6001 (25 µmol/l) prevented cleavage of MT1-MMP and subsequent activation of exogenously added MMP-2. Accordingly matrigel invasion of macrophages was significantly reduced when cells were pre-treated with the furin-inhibitor dec-CMK or the MMP-inhibitor GM6001. In contrast to furin the expression of serpin-8 was lost during monocyte/macrophage

differentiation. Transfection of macrophages with recombinant serpin-8 led to a significant reduction of furin activity and MT1-MMP expression. Likewise matrigel invasion of macrophages was significantly reduced when cells were transfected with recombinant serpin-8. **Conclusion:** The data of the present study show that the human serine protease inhibitor serpin-8 reduces furin-driven activation of matrix metalloproteinases and prevents subsequent migration of human macrophages. Targeted activation of this mechanism might represent a novel therapeutic strategy for the treatment of atherosclerotic plaque instability.

Wissenschaftliche Vorträge Experimentelle Hypertonie

V29

Changes in Baroreflex Control of Heart Rate Produced by Central Infusion of the Novel Nonpeptide AT₂-Receptor Agonist, Compound 21
Villela DC¹, Campagnole-Santos MJ¹, Unger T², Steckelings UM², Santos RA¹

¹Laboratório de Hipertensão – Departamento de Fisiologia e Biofísica, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, ²Center for Cardiovascular Research, Institute of Pharmacology, Charité-Medical University, Berlin, Germany

In this study, we investigated whether the novel selective AT₂ receptor agonist, Compound 21 (C21), modulates basal cardiovascular parameters and baroreflex control of heart rate (HR) in normotensive Wistar (WT) or spontaneously hypertensive rats (SHR). Reflex bradycardia and tachycardia were induced by increases and decreases in mean arterial pressure (MAP) produced by intravenous bolus injections of graded doses of phenylephrine (0.2 – 2 µg) or sodium nitroprusside (0.5 – 4 µg). Blood-pressure and heart rate (HR) were recorded before and within 1 and 3 hours of intracerebroventricular (ICV, lateral ventricle, 7.5 µl/h) or intravenous (IV, 0.7 ml/h) infusion of C21 (0.13 or 1.3 mg/ml). The ratio between change in heart rate (as pulse interval, ms) and change in mean arterial pressure (MAP) (mm Hg) was used as an index of baroreceptor sensitivity. Basal levels of MAP (140 ± 2 mm Hg/155 ± 5 mm Hg) significantly decreased (126 ± 3 mm Hg/142 ± 4 mm Hg) after three hours of ICV or IV infusions of C21 (0.13 mg/ml) respectively. ICV but not IV infusion of C21 (0.13 mg/ml) increased sensitivity of the baroreceptor reflex control of HR in response to elevated MAP produced by phenylephrine (0.93 ± 0.12 vs. 0.60 ± 0.08 beats/min/mm Hg, *p* < 0.05) after three hours of infusion in SHR. The lack of response after IV infusion indicates that the increased sensitivity of baroreceptor reflex after ICV infusion was not due to the decreased levels of MAP. Interestingly, the higher dose tested (1.3 mg/ml) had no effect on the sensitivity of baroreflex control and cardiovascular parameters evaluated after ICV infusion. A lack of response to Compound 21 in WT rats was also observed. The data presented in this study show that ICV infusion of the novel selective non-peptide AT₂ receptor agonist, Compound 21, induces a reduction in basal MAP and an increase in baroreceptor reflex control in SHR. These observations suggest an important functional role of central and peripheral AT₂ receptors in cardiovascular control.

V30

Modulation of K_{Ca}3.1 Channels by Arachidonic and Epoxyeicosatrienoic Acids. Physiological and Pathophysiological Pathways in Cardiovascular Disease

Kacik M¹, Kaistha B², Köhler R³, Hoyer J²

¹Philipps-University Marburg, Biomedical Research Center, Nephrology, Baldingerstr., Marburg, Germany, ²Philipps-University Marburg, Biomedical Research Center, Nephrology, Marburg, Germany, ³University of Southern Denmark, Cardiovascular and Renal Research, Odense, Denmark

Aims: The polyunsaturated fatty acid arachidonic acid (AA) contributes directly or indirectly a wide range of physiologically as well as pathophysiologically relevant signaling pathways, particularly, in the cardiovascular system. A direct action of AA is the modulation of ion channels. In this study, we investigated the inhibitory actions of AA, its metabolites epoxyeicosatrienoic acids and structure-related polyunsaturated fatty acids (PUFA) on the intermediate-conductance K_{Ca} channel (K_{Ca}3.1) as well as the structural determinants. **Methods:** Cloned human K_{Ca}3.1 and K_{Ca}3.1^{T250/Va1275} mutants were stably expressed in HEK293 and channel functions were determined by inside-out and whole cell patch-clamp experiments. K_{Ca}3.1 functions in native rat aortic endothelial cells

(RAEC) were measured in the whole-cell mode. **Results:** Cloned hK_{Ca}3.1 and native rat K_{Ca}3.1 were inhibited by AA with EC₅₀s of 400 nM and 800 nM, respectively, by producing an “open channel” block. The related PUFA, α -linolenic acid (LA) and docosahexaenoic acid (DHA), 20-HETE, and 14,15-EET, the stable derivative 14-,15-EEZE blocked the channel with similar potencies. Inhibitory efficacy progressively decreased for 11,12-EET, while 5,6-EET and 8,9-EET did not block the channel, but antagonized AA inhibition. The K_{Ca}3.1^{Thr250/Val275} mutant was insensitive to any of these natural and synthetic PUFA or TRAM-34, one of the most use selective inhibitor of K_{Ca}3.1. Structure-activity prediction indicated that inhibition by AA and related PUFA as well as the competition by 5,6-EET and 8,9-EET are conferred by an interaction with the hydrophobic residues of Thr250 and Val275 lining the internal cavity below the selectivity filter. **Conclusion:** Modulation of K_{Ca}3.1 functions by AA and its metabolites EETs may be of importance for a broad range of organ and cell functions, particularly, in the cardiovascular system and cardiovascular disease states in which AA and EETs as well as K_{Ca}3.1 add in physiological or pathophysiological relevant manner.

V31

KCNQ Channel Openers and Hydrogen Sulfide Mediate Relaxation of Systemic Peripheral Arteries

Schleifenbaum J^{1,2}, Köhn C², Voblova N³, Dubrovská G^{1,2}, Zavaritskaya O³, Gloe T³, Crean CS⁴, Luft FC^{2,5}, Huang Y⁶, Schubert R³, Gollasch M¹

¹Charité, Medical Clinic for Nephrology and Internal Intensive Care, Campus Virchow Klinikum, Berlin, Germany, ²Experimental and Clinical Research Center (ECRC), Berlin, Germany, ³Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Cardiovascular Physiology, Centre for Biomedicine and Medical Technology, Mannheim, Germany, ⁴Valeant Pharmaceuticals North America, Aliso Viejo, United States, ⁵Max-Delbrück Center of Molecular Medicine, Berlin, Germany, ⁶The Chinese University of Hong Kong, Institute of Vascular Medicine and School of Biomedical Sciences, Hong Kong, Hong Kong

Perivascular adipose tissue mediates vasodilation of peripheral arteries by secretion of an adipocyte-derived relaxing factor ADRF. The underlying mechanism is the opening of voltage-dependent K⁺ (K_v) channels. We studied the role of K_v7 (KCNQ) channels and tested the hypothesis that hydrogen sulfide (H₂S) could be an ADRF. We tested four KCNQ channel openers, retigabine, VRX0530727, VRX0621238 and VRX0621688, in isometric contraction studies on mouse and rat systemic arteries. In mesenteric arteries and aorta without perivascular adipose tissue the openers produced a concentration-dependent vasorelaxation, with VRX0621688 being the most potent vasodilator. The anticontractile effect of perivascular adipose tissue as well as the vasodilating effect of all four drugs could be blocked by the KCNQ channel blocker XE991 (30 μ M). The effects could also be inhibited by the blockers of cystathionine gamma lyase (CSE) β -cyano-L-alanine (BCA, 5 mM) and 4-propargyl glycine (PPG, 10 mM). CSE is an enzyme generating H₂S endogenously in perivascular adipose tissue. NaHS, a donor of H₂S, produced concentration-dependent vasorelaxation in systemic arteries. This effect was also inhibited by XE991. Following inhibition of H₂S production in perivascular adipose tissue by CSE blockers the vasodilatory effect of retigabine, VRX0530727, VRX0621238 and VRX0621688 was still preserved. We suggest that opening of KCNQ channels is a powerful mechanism to produce vasorelaxation in systemic arteries, which means that KCNQ channels play a pivotal role in the paracrine regulation of vascular tone by the perivascular adipose tissue. This regulation is at least in part mediated or modulated by hydrogen sulfide. The paracrine effect of H₂S can be mimicked by synthetic KCNQ channel openers.

V32

Dysfunctional HDL in Patients with End-stage Renal Disease Does Not Decrease MCP-1 Production as Effective as HDL from Healthy Controls

Huang T¹, Tölle M¹, Schuchardt M¹, Zidek W¹, van der Giet M¹

¹Charité – Campus Benjamin Franklin, CC 10 Nephrologie, Berlin, Germany

Objective: The monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) plays an important role in the recruitment of monocytes to sites of injury and infection. High density lipoproteins (HDL) have strong anti-inflammatory

protective properties. Sphingosine-1-phosphate (S1P) is a structural component of HDL known to mediate anti-atherogenic properties of HDL like eNOS activation or MCP-1 inhibition via activation of S1P receptors. It is known that HDL from patients with end-stage renal disease (ESRD) does not correlate with the cardiovascular outcome suggesting a dysfunctionality of HDL. Here, we explored the loss of anti-atherogenic properties of HDL under renal disease condition. **Methods:** HDL was isolated using gradient salt density ultracentrifugation procedure. MCP-1 expression was measured in VSMCs using real-time PCR. MCP-1 secretion was quantified using Luminex™ technology. S1P content was determined using reverse-phase liquid chromatography. **Results:** Thrombin led to a significant increase of MCP-1 expression in VSMCs compared with basal conditions. HDL from healthy controls significantly decreased this MCP-1 expression in a dose-dependent manner (logEC₅₀[g/ml]: -8.2 \pm 0.4). HDL from patients with ESRD also significantly decreased this MCP-1 expression in a dose-dependent manner (logEC₅₀[g/ml]: -6.0 \pm 0.3), but there was a significant right shift of the dose-response curve and a lower maximum decrease of MCP-1 expression compared to HDL from healthy controls. These results could be confirmed in MCP-1 secretion studies. The S1P amount in the HDL from healthy controls was significantly higher compared to the amount in HDL from ESRD patients (453 \pm 76 vs. 267 \pm 42 pmol S1P/mg protein). **Conclusions:** This study demonstrated that there is a significant functional difference between HDL from healthy controls and patients with ESRD, which seems to be dysfunctional under uremic conditions. These results may be one explanation that under ESRD condition the HDL concentration does not correlate with the cardiovascular outcome. Therefore, more attention has to be drawn to the quality and not to the quantity of HDL.

V33

Ciliary Neurotrophic Factor Defizienz führt zu einer altersabhängigen Einschränkung der Gefäßfunktion

Potthoff SA¹, Mori Y¹, Hoch H¹, Stegbauer JT¹, Königshausen E¹, Woznowski M¹, Rump LC¹, Quack I¹
¹Universität Düsseldorf, Nephrologie, Düsseldorf, Germany

Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF) ist ein Interleukin-6-ähnliches Zytokin, das anti-inflammatorische Effekte und reduziert Apoptose durch Aktivierung des JAK2-STAT3-Signaltransduktionswegs und Aktivierung von MAP-Kinasen vermittelt. Um den Einfluss von CNTF auf das renale Gefäßsystem zu untersuchen, wurde die Druckantwort auf Angiotensin (Ang) II in isolierten, perfundierten Nieren von CNTF-KO- und Wildtyp-Mäusen untersucht. Die Abhängigkeit der AngII-induzierte Druckantwort vom JAK2-STAT3-Signaltransduktionsweg oder der MAP-Kinase-Signalkaskade wurde mittels Druckwirkungskurven in An- und Abwesenheit von AG490 (JAK2-Inhibitor, 5 μ M), SB203580 (p38-inhibition, 5 μ M) und PD98059 (MEK1-inhibition, 5 μ M) geprüft. In-vivo erfolgte die Induktion eines Bluthochdrucks mittels AngII-Pumpe (1000 ng/min/kgKG). Nieren von CNTF-KO vs. WT-Mäusen im Alter von 14 \pm 3 Wochen (n = 8) zeigten keinen Unterschied in der AngII-induzierten Druckantwort. Im Alter von 31 \pm 7 Wochen (n = 12) zeigten die Nieren von CNTF-KO Mäusen eine signifikant niedrigere Druckantwort mit einem Minimum von 59.8% (EC50) der WT-Druckantwort. Weder junge noch alte Mäuse zeigten eine signifikante Änderung der AngII-induzierte Druckantwort unter akuter Inhibition von p38, MEK1 und JAK2. Die Kaliumchlorid-induzierte Druckantwort in Nieren alter CNTF-KO- im Vergleich zu WT-Mäusen war tendenziell geringer (KO vs. WT: 124 \pm 53 vs. 161 \pm 59 mm Hg; p = 0.16). Wohingegen Nieren junger CNTF-KO vs. WT Mäuse eine identische Druckantwort auf Kaliumchlorid zeigten (KO vs. WT: 152 \pm 24 vs. 159 \pm 33 mm Hg; p = 0.51). In vivo zeigte der AngII-induzierte Hypertonus in CNTF-KO- im Vergleich zu WT-Mäusen über 14 Tage hinweg zu jedem Zeitpunkt einen geringeren Blutdruckanstieg (151 \pm 5 mm Hg vs. 168 \pm 4 mm Hg) sowie nach 14 Tagen eine geringere Herzhypertrophie (6.5 \pm 0.4 mg/gKG vs. 8.2 \pm 0.6 mg/gKG). Weder der JAK2-STAT3- noch der MAP-Kinase Signalweg haben einen akuten Einfluss auf die AngII-induzierte renale Druckantwort. Dennoch zeigte sich eine altersabhängig reduzierte renale Druckantwort in CNTF-KO vs. WT-Mäusen. In vivo zeigte sich ein geringerer AngII-induzierter Blutdruckanstieg in CNTF-KO vs. WT-Mäusen. Dies impliziert, dass CNTF eine wichtige Rolle in der Erhaltung renaler und systemischer Gefäßfunktion zu spielen scheint.

V34

The Lack of CD4-positive Lymphocytes Attenuates Glucose Intolerance in Mice

Heß K¹, Kintscher U², Marx N³

¹Universitätsklinikum Aachen, Innere Medizin I, Pauwelsstraße 30, Aachen, Germany, ²Charité Universitätsmedizin Berlin Institute of Clinical Pharmacology and Toxicology, Berlin, Germany, ³Universitätsklinikum Aachen, Innere Medizin I, Aachen, Germany

Aims: In obesity, low grade adipose tissue inflammation is a key process underlying insulin resistance (IR). Recent animal studies suggest CD4-positive lymphocytes to be involved. However, the causal role of these cells is still to be determined. Therefore the present study examined the development of diet induced IR in a mouse model lacking CD4-positive lymphocytes. **Results:** MHC class II knock-out mice (KO) which possess only 1–2% of the normal CD4-positive lymphocyte content were used. Wild-type (WT) and KO mice were fed a high fat diet (HFD) for 10 weeks. Weight gain and food intake were similar. KO mice were significantly less glucose intolerant compared to WT mice (118.8 ± 2.7 and $135.0 \pm 7.4\%$ compared to baseline respectively, $p < 0.05$). Insulin resistance was similar in both groups (KO: $27.8 \pm 9.7\%$, WT: $25.3 \pm 7.4\%$ compared to baseline, $p = 0.4$). Serum analysis revealed similar glucose and insulin levels in KO and WT mice (Glucose: 253.2 ± 11.3 and 248.1 ± 12.77 mg/dl; Insulin: 0.87 ± 0.17 and 0.85 ± 0.26 ng/ml respectively). Real time PCR analysis of epididymal adipose tissue showed a significantly lower macrophage content in KO compared to WT mice (0.40 ± 0.06 and 0.66 ± 0.10 respectively, $p < 0.05$), which was confirmed by immunohistochemistry. In contrast, KO mice have a higher lymphocyte content as determined by CD3 (0.74 ± 0.07 and 0.56 ± 0.03 respectively, $p < 0.05$), which was found to be due to a higher content of CD8-positive lymphocytes in the KO animals (0.60 ± 0.058 and 0.14 ± 0.01 respectively, $p < 0.0001$). The T-lymphocyte cytokine RANTES was significantly higher in KO mice (0.65 ± 0.06 and 0.33 ± 0.04 respectively, $p < 0.001$), whereas SDF-1 α expression was not different. **Conclusion:** Mice lacking CD4-positive lymphocytes develop attenuated glucose intolerance but unchanged insulin resistance which accompany with more T-lymphocytes and less macrophages in adipose tissue. These observations suggest that the balance of T-cells in adipose tissue may play an important role in adipose tissue inflammation and the development of IR.

Zerebrovaskuläre Schäden durch Hypertonie – Symposium der Kommission Schlaganfall

V35

The Role of Vascular NADPH Oxidases in Hypertension and Stroke

Wingler K¹, Hermans RJ¹, Schiffers P¹, Schmidt HH¹

¹Maastricht University, Pharmacology/CARIM, Maastricht, Netherlands

Objective: Oxidative stress is a key pathomechanism of cardiovascular diseases. However, attempts to exploit this with antioxidants have failed in clinical trials. Thus, alternative approaches are needed, i.e. to inhibit the relevant sources of reactive oxygen species (ROS). Here we aimed to establish the role of NADPH oxidases (NOX) as sources of ROS in hypertension and cerebral ischemia/reperfusion (I/R) injury. **Methods:** Aortas from aged spontaneously hypertensive rats (SHR) and WKY rats were used to determine ROS levels, NOX expression and localisation, as well as endothelial function. Ischemic strokes were induced by transient middle cerebral artery occlusion and photothrombosis in wildtype and NOX4 knockout mice of both sexes and different ages. NOX expression, infarct areas, oxidative stress markers, blood-brain barrier breakdown, apoptosis, neurological scores and survival were assessed. **Results:** Aged SHR displayed endothelial dysfunction and increased vascular ROS levels compared to aged-matched WKY rats. Inhibition of NADPH oxidases with VAS2870 normalised aortic ROS levels and restored endothelial function in SHR aortas. The NADPH oxidase isoforms NOX1 and NOX2 were upregulated in SHR aortas with NOX1 displaying ectopic expression in the endothelium. In contrast, NOX4 levels were unchanged, and NOX4 knockout mice displayed normal blood pressures. A major pathophysiological role for NOX4 became evident in I/R induced tissue damage: NOX4 was upregulated after I/R in human and mouse brains. After acute and chronic ischemia, brains from NOX4 knockout mice were protected from oxidative stress, blood-brain barrier breakdown and neuronal apoptosis. VAS2870 application within a clinically relevant time frame, i.e. post-stroke, protected wild-type mice from stroke-induced I/R damage. **Conclusion:** NOX1 and NOX4 appear to represent promising targets to treat

oxidative stress-associated hypertension and prevent I/R injury, respectively.

Hypertonie und Salz

V36

Is Left Ventricular Mass in Treatment Resistant Hypertension Determined by Sodium Intake?

Raff U¹, Schwab J², Schmidt BM³, Bär I², Schmieder RE³

¹Medizinische Klinik 4, Universität Erlangen-Nürnberg, Nephrologie und Hypertensiologie, Krankenhausstrasse 12, Erlangen, Germany, ²Klinikum Nürnberg-Süd, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Nürnberg, Germany, ³Medizinische Klinik 4, Universität Erlangen-Nürnberg, Nephrologie und Hypertensiologie, Erlangen, Germany

Objective: Salt intake has been linked to left ventricular hypertrophy by its effect on blood pressure. We aimed to analyse whether salt intake influences left ventricular mass in patients with treatment resistant hypertension (TR-HTN) independent of blood pressure. **Methods:** In a cross sectional study of 76 patients with TR-HTN we measured left ventricular mass (LVM) with magnetic resonance imaging technique. Urinary sodium excretion (NaE) was determined by 24 hour urine sample and 24 hour ABPM (Spacelabs®) was performed. We analysed whether NaE is associated with blood pressure in this patient group and whether NaE is a determinant LVM independent of blood pressure. **Results:** Patients were 59.8 ± 8.2 years of age with 199 ± 147 months of HTN. BMI was 28.7 ± 4.3 kg/m². 24 h systolic BP was 139 ± 14 mm Hg and diastolic BP was 82 ± 10 mm Hg. Patients were on a stable antihypertensive regimen with 3.8 ± 0.7 agents. LVM in our patient group of TR-HTN was associated with NaE ($r = 0.324$, $p = 0.004$), 24 h systolic ($r = 0.321$, $r = 0.005$) and diastolic blood pressure ($r = 0.236$, $r = 0.040$) and BMI ($r = 0.446$, $p < 0.001$), whereas there was no correlation of LVM with duration of hypertension ($r = 0.130$, $p = 0.262$) or age (-0.121 , $p = 0.297$). In multiple linear regression analysis systolic and diastolic 24 hour blood pressure but not NaE was a determinant of LVM in the overall study population. In patients with NaE above the median (188 mmol/d) LVM was independently determined by NaE ($\beta = 0.456$; $p = 0.001$) but not by 24 hour systolic or diastolic BP. **Conclusions:** In our patients with treatment resistant hypertension salt intake above 11 g/d – determined by urinary sodium excretion – is a determinant of left ventricular mass independent of blood pressure.

Genetik und Genomik

V37

13 Novel Genetic Loci Affecting Risk of Coronary Artery Disease: The CARDIoGRAM Consortium

Erdmann J¹, CARDIoGRAM

¹Universität Lübeck, Medizinische Klinik II, Ratzeburger Allee 160, Lübeck, Germany

Aims: Coronary artery disease has a significant heritability that is incompletely characterized. **Methods:** We combined data from 14 genome-wide association studies and compared allele frequencies of more than 2 million single nucleotide polymorphisms in 22,233 cases with coronary disease and 64,762 controls, all of European ancestry. Promising variants were followed-up in up to 50,959 additional individuals. Novel loci confirmed to be associated with risk of coronary disease were further investigated for correlation with traditional cardiovascular risk factors in population-based samples, with gene expression in multiple tissues, and for co-localization with other traits. **Results:** We established firm association ($P < 5 \times 10^{-8}$) with coronary disease for 23 chromosomal loci, 13 of which are novel. At the 13 novel loci, risk allele frequencies range from 13%–91% and the odds ratios for coronary disease range from 1.06–1.17 per copy. Only three of these loci display significant association with traditional risk factors. Risk alleles at four of these loci are strongly associated with transcript levels of nearby genes including TCF21 (6q23.2), RASD1, SMCR3 and PEXT1 (17p11.2), SMG6 (17p13.3), and UBE2Z, GIP, ATP5G1, and SNF8 (17q21.32). Risk alleles at five novel loci are, in addition to coronary disease, strongly associated with various other human disease traits. **Conclusions:** The genetic predisposition for coronary disease is mediated in part by multiple common genetic variants of small to moderate effect size. Many appear to act via biological mechanisms that are independent of traditional risk factors.

V38

Identification of a Gene Locus Specific Link Affecting Both the Genetic Development of Albuminuria and Endothelial Dysfunction

Steireif C^{1,2}, Gil-Ortega M¹, Somoza B³, Schulz A², Kreutz R², Fernandez-Alfonso M¹

¹Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain,

²Charité Centrum für Therapieforchung, Department of Clinical Pharmacology and Toxicology, Berlin, Germany,

³Universidad CEU-San Pablo, Madrid, Spain

The Munich Wistar Frömter (MWF) rat strain develops mild hypertension, progressive albuminuria and endothelial dysfunction. Albuminuria development in MWF is largely attributable to quantitative trait loci (QTL) on rat chromosome (RNO)6 and RNO8, respectively. We set out to test whether endothelial dysfunction in MWF is linked to the genetic basis of albuminuria on RNO6 or RNO8 or whether it reflects a secondary consequence of vascular damage in this model. Endothelial function was assessed in aortas of 12 week old Wistar Kyoto (WKY), spontaneously hypertensive (SHR) and MWF rats (N=5, respectively). Acetylcholine (Ach, 10⁻⁹ to 10⁻⁵ M) induced a concentration-dependent relaxation, which was significantly shifted to the right in rings from MWF (pD2=5.8±1, p < 0.01) compared to WKY (pD2=7.0±1) or SHR (pD2=6.8±0.1). No differences between strains were observed in endothelium-independent relaxation elicited by sodium nitroprusside (10⁻¹² to 10⁻⁵ M). Contractions to noradrenalin (10⁻⁹ to 10⁻⁵ M) were significantly increased in arteries from MWF compared to arteries from WKY or SHR, confirming endothelial dysfunction. Moreover, we tested whether transfer of MWF RNO6 (MWF-6^{SHR}) or RNO8 (MWF-8^{SHR}) into the background of SHR affects endothelial dysfunction. Both MWF-6^{SHR} (-85%) and MWF-8^{SHR} (-92%) demonstrate a marked suppression of albuminuria compared to MWF (p < 0.005). Interestingly, relaxation to Ach, as well as contraction to NA, were restored to normal (WKY) levels only in MWF-8^{SHR}, but not in the MWF-6^{SHR}. These data demonstrate that replacement of RNO8 but not RNO6 restores endothelial function in MWF, although exchange of either chromosome abolishes progressive albuminuria of MWF. This is the first report linking a common genetic pathway to a QTL affecting both development of albuminuria and endothelial dysfunction.

V39

Functional Analyses of the Human Leukotriene C₄ Synthase Gene Promoter Molecular Haplotypes

Bruns F¹, Telgmann R¹, Schmitz B^{2,3}, Schröer B¹, Cambien F^{4,5}, Amareno P⁵, Brand E³, Brand SM^{1,2}

¹Leibniz Institut für Arterioskleroseforschung, Münster, Germany,

²Medical Faculty of the Westfalian Wilhelms University Münster, Münster, Germany,

³University Hospital Münster, Department of Internal Medicine D, Nephrology and Hypertension, Münster, Germany,

⁴INSERM UMR_S_937, Paris, France,

⁵INSERM UMR_S U-698, Paris, France

LTC₄ Synthase (LTC₄S) SNPs have been repeatedly associated with cardiovascular disease (CVD), especially stroke phenotypes. LTC₄S is a prominent mediator of inflammation affecting vascular permeability. Herein, we aimed at analyzing the molecular basis of differential LTC₄S promoter control. LTC₄S was genetically scanned in 120 chromosomes of high-risk CVD patients (MolProMD Study; Dördelmann et al, J Biol Chem 2008). Molecular haplotypes (MolHaps) were identified by individual DNA sub-cloning. Molecular profiling was performed using bandshift assays and Chromatin ImmunoPrecipitation (ChIP); 5'- and 3'-deletion constructs were generated and transfected into THP1 and U937 cells. Different allelic constellations were introduced by site-directed mutagenesis. We identified four SNPs (G-1783A, C-1412T, G-1008A [rs 30446982], A-380C [rs730012]) in the 5'-regulatory region, generating six common MolHaps. Analyses of 5'-deletion constructs revealed that the -2010/+53 portion was sufficient to direct LTC₄S transcription. An -230 bp deletion (-1782/+53 construct) resulted in a significantly decreased transcriptional activity (P < 0.01), suggesting a cis-active regulatory element located between positions -2010 and -1782. Reporter gene assays of 3'-deletion constructs revealed that the 5'-UTR is crucial to direct LTC₄S transcription. Analyses of promoter fragments harboring different MolHaps indicated that MolHap2 [G⁻¹⁷⁸³-C⁻¹⁴¹²-G⁻¹⁰⁰⁸-C⁻³⁸⁰] and MolHap5 [A⁻¹⁷⁸³-C⁻¹⁴¹²-G⁻¹⁰⁰⁸-A⁻³⁸⁰] were significantly less transcriptionally active compared to the most common MolHap1 (both P < 0.01). Bandshift assays revealed allele-specific binding patterns for the -1783A and -1008A alleles with nuclear extracts from THP1 cells after LPS-stimulation. ChIP assays detected binding of SP1, Egr1 and the NF-κB subunits for the distal

promoter portion, harboring G-1783A. In conclusion, we identified a ~2063 bp promoter portion of the LTC₄S 5'-flanking region to be sufficient for transcriptional activity in monocytic cell lines. The cis-active 5'-UTR region together with distal regulatory elements is mainly responsible for promoter activity. Analyses of the MolHaps provide a basis for a functional role of A-380C in CVD phenotypes.

V40

Genetic Variation in MrpL Is Associated with Impaired Mitochondrial Function in Genetic Hypertension

Maatz H¹, Monti J¹, Heinig M^{1,2}, Gösele C¹, Pagel P³, Sack M³, Hübner N¹

¹Max-Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany,

²Max-Planck-Institute for Molecular Genetics, Department of Computational Biology, Berlin, Germany,

³National Heart Lung and Blood Institute, Translational Medicine Branch, Bethesda, United States

Aerobic metabolism has been linked to the pathogenesis of cardiovascular diseases in several studies. Here we show the identification of a nuclear encoded mitochondrial ribosomal protein (*MrpL*) as a positional candidate gene for a blood pressure pQTL on chromosome 1 in an F2 intercross population of normotensive WKY-1 and hypertensive SHRSP. Isolation of this pQTL in congenics encompassing the region on a WKY-1 background showed an increase in blood pressure and confirmed its existence. Analysis of expression signature in WKY-1, SHRSP and congenics resulted in the identification of an allele specific gene expression from the SHRSP allele of a specific *MrpL* of the large mitoribosome subunit. By using an additional different rat model of human essential hypertension, the HXB/BXH RI panel, we identified cis-variation at *MrpL* and significant correlation of changed *MrpL* expression with increased systolic blood pressure. Sequence analysis revealed that this gene carries sequence variants in several hypertensive strains that cause aberrant splicing leading to changed transcript expression levels. Functional analyses using siRNA approach *in vitro* demonstrated the impact on mitochondrial protein synthesis and mitochondrial bioenergetic capacity. Mitochondria isolated from kidneys of WKY-1, SHRSP and congeneric animals showed decreased ability for ATP production and impaired protein synthesis *in vivo*. These results indicate the impact of *MrpL* on mitochondrial protein synthesis and mitochondrial bioenergetic capacity *in vitro* and *in vivo*. Our findings further corroborate impaired aerobic metabolism as a pathophysiological factor in essential hypertension and reinforces the role of mitochondrial function as an endophenotype of cardiovascular disease.

Samstag, 11.12.2010

Blutdruck – Telemonitoring –

Symposium der Sektion Hochdruckdiagnostik

V41

Das Prüfsiegelprotokoll der Deutschen Hochdruckliga DHL – Statistische Datenanalyse aus 64 Geräteprüfungen zur Signifikanzprüfung von Probandenmerkmalen und Geräteeigenschaften

Tholl U¹, Anlauf M², Lichtblau U³, Dammer R³, Arzideh F⁴, Timm J⁴

¹St. Antonius Hospital, Medizinische Klinik III, Albersallee

5 – 7, Kleve, Germany, ²Dialysepraxis, Cuxhaven, Germany,

³Hochschule Bremerhaven, BIGT, Bremerhaven, Germany,

⁴Universität Bremen, KKS-Biometrie, Bremen, Germany

Zielsetzung: Das Prüfsiegelprotokoll der Deutschen Hochdruckliga zur Validierung von Blutdruckmessgeräten hat sich mit über 80 Geräteprüfungen seit 1999 international etabliert (1). Zur Prüfung der Bedeutung von Probandenmerkmalen sowie den Einflussfaktoren verschiedener Gerätetypen wurden die Daten aus 64 Geräteprüfungen statistisch ausgewertet. **Methoden:** An 96 Probanden werden nicht invasiv Vergleichsmessungen von Testgerät und Kontrollblutdruck nach den Vorgaben des Protokolls vorgenommen. Bestehenskriterien: mittlere Differenz systolisch und diastolisch ≤ 5 mm Hg; Standardabweichung systolisch und diastolisch ≤ 8 mm Hg; Puntscore mindestens 50% der maximal erreichbaren Punktzahl. Statistisch wurden mehr als 39 T Vergleichsmessungen von 1589 Testpersonen aus 64 Geräteprüfungen mithilfe des SAS Programms, Version 9.1 analysiert. Getrennt für Oberarm (ua)- und Handgelenkgeräte (wr) wurden die mittlere systolische und diastolische Blutdruckdifferenz zwischen Test- und Kontrollmessung sowie deren Standardabweichung

berechnet. Statistisch wurden die Einflüsse verschiedener Variablen anhand deskriptiver und multivariater Regressionsanalysen untersucht. **Ergebnisse:** Hoch signifikanter und stärkster Einflussfaktor auf die Messgenauigkeit sowohl für ua als auch für wr Geräte ist die Höhe des Referenzwertes der Standardmessung. Oszillometrische Geräte überschätzen niedrige und unterschätzen hohe Blutdruckwerte signifikant (Korrelationskoeffizienten zwischen $-0,3$ und $-0,4$ für sys/dias bd). Im Vergleich zur Höhe des Referenzwertes ist der Einfluss der übrigen untersuchten Kovariablen gering und klinisch vernachlässigbar. **Schlussfolgerungen:** Im Vergleich zur Standard Blutdruckmessung nach Riva Rocci und Korotkoff zeigen oszillometrische Blutdruckmessgeräte signifikante Abweichungen mit einer vor allen Dingen klinisch relevanten Unterschätzung des Blutdrucks zunehmend mit steigenden Messwerten. Die Information ob der Blutdruck eines Anwenders erhöht ist oder nicht, wird in einer von zehn Messungen falsch positiv und in einer aus vier Messungen falsch negativ gegeben (2). Deshalb kann die Heimblooddruckmessung derzeit die Praxismessung und ABPM nicht ersetzen. **Referenzen:** [1] U. Tholl, et al.: DMW 2006; 131: H31-H36; [2] U.Tholl et al.: NDT Plus 2010; 3, Spp 3: iii342

Adipositas und metabolisches Syndrom – Symposium der Kommission Adipositas

V42

Erhöhter Blutdruck bei körperlicher Belastung bei übergewichtigen Kindern

Ketelhut S¹, Ketelhut RG²¹Poznan-University of Medical Sciences, Poznan, Poland,²Humboldt-Universität zu Berlin, Sportmedizin, Berlin, Germany

Einleitung: Die Zahl übergewichtiger Kinder in unserer Gesellschaft ist in den letzten Jahrzehnten rapide angestiegen. Bei diesen Kindern ist häufig zugleich auch ein erhöhter Blutdruck als zusätzlicher Risikofaktor nachweisbar. Daher sollte in einer Studie an Kindern im Grundschulalter der Einfluss des Körpergewichts auf den Blutdruck (BD) nicht nur in Ruhe sondern insbesondere auch während submaximaler körperlicher Belastung untersucht werden. **Methodik:** Bei 201 Kindern im Alter von $6,4 \pm 0,5$ Jahren mit einem mittleren Body-Mass-Index (BMI) von $15,8 \pm 1,8$ wurde der BD sowohl in Ruhe (Mittelwert aus 2 Messungen), während standardisierter Ergometrie (2 Minuten 25 Watt, sitzend) sowie in der Erholungsphase gemessen. Die Kinder wurden entsprechend einer Normwerttabelle anhand des Body-Mass-Index (BMI) in normalgewichtige (N) und übergewichtige (Ü) eingeteilt. **Ergebnisse:** Der BMI betrug bei N ($n=164$) $15,2 \pm 1,3$ und bei Ü ($n=37$) $18,5 \pm 1,6$ ($p < 0,0001$). Im Gesamtkollektiv zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem BMI und dem systolischen ($p < 0,001$) und diastolischen ($p < 0,05$) Belastungs-BD. Der mittlere BD in Ruhe betrug bei N $98,9 \pm 9,7 / 67,4 \pm 7,8$ mmHg und bei Ü $105,2 \pm 11,1 / 72,6 \pm 8,1$ mmHg ($p < 0,001$). Während der Ergometrie wurde bei Ü bei höherem diastolischen BD insbesondere ein signifikant höherer systolischer BD registriert ($130,9 \pm 16,5 / 76,6 \pm 10$ vs. $123,7 \pm 12,2 / 74,1 \pm 8$; $p < 0,01$). Auch in der 5. Erholungsminute nach der Ergometrie war bei Ü der BD signifikant höher als bei N ($p < 0,01$). **Schlussfolgerung:** Schon Kinder im Einschulungsalter sind zunehmend häufiger übergewichtig. Bei diesen Kindern findet man nicht nur einen erhöhten BD bei Ruhemessungen sondern auch höhere BD-Anstiege bereits bei submaximaler Belastung. Es zeigt sich somit schon in diesem jungen Alter ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI und dem Blutdruckverhalten als zusätzlicher kardiovaskulärer Risikofaktor.

V43

Gewichtsreduktion in ambulanten Herzgruppen durch Steigerung der Alltagsaktivität mittels Schrittzähler

Werner B¹, Weisser B²¹Institut für Sportwissenschaften der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Sportmedizin, Olshausenstr. 74, Kiel, Germany, ²Institut für Sportwissenschaften der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Sportmedizin, Kiel, Germany

Fragestellung: Die Therapie eines erhöhten Körpergewichts ist eine der wichtigsten Allgemeinmaßnahmen zur Blutdrucksenkung. In der Primärprävention und sogar in der Sekundärprävention (z. B. Herzsportgruppen) werden entsprechende Empfehlungen nur selten erreicht. In der vorliegenden Studie haben wir die Möglichkeit untersucht, bei Teilnehmern von Herzgruppen das Gewicht durch eine Aktivitätssteigerung im Alltag zu senken. Diese Aktivitätssteigerung erfolgte mittels Schrittzähler

und Bewegungstagebuch. Ziel war eine Steigerung der bisherigen täglichen Schrittzahl auf über 10000 Schritte/d. **Methodik:** Einschlusskriterien waren neben der Herzgruppenzugehörigkeit eines der folgenden Kriterien: Erhöhter Body Mass Index (BMI), Bauchumfang oder Körperfettanteil in der Body Impedanz Analyse. Diese Parameter wurden vor Beginn der Intervention und jeweils nach drei und sechs Monaten gemessen. **Ergebnisse:** In der Interventionsgruppe ($N=130$) konnte das Körpergewicht im Mittel um $3,09 \pm 2,91$ kg, der Body Mass Index um $1,02 \pm 0,94$ kg/m² und der Bauchumfang um $2,95 \pm 2,57$ cm reduziert werden. In der Kontrollgruppe ($N=66$) ergab sich im Mittel eine Gewichtszunahme von $0,79 \pm 1,21$ kg, der Body Mass Index stieg um $0,27 \pm 0,39$ kg/m² und der Bauchumfang erhöhte sich um $0,47 \pm 1,06$ cm. Die Zusammensetzung aus Körperfett- und Muskelanteil veränderte sich in der Kontrollgruppe im Mittel nicht, während die Teilnehmer ihre Körperzusammensetzung zugunsten des Muskelanteils leicht verändern konnten. Alle genannten Veränderungen waren signifikant ($p \leq 0,01$). **Fazit:** Diese Unterschiede zwischen Teilnehmer- und Kontrollgruppe lassen die Annahme zu, dass durch eine niedrigschwellige Intervention mittels Schrittzähler eine gezielte Gewichtsreduktion möglich ist. Da die Gewichtsabnahme eine sehr wichtige Allgemeinmaßnahme zur Senkung eines hohen Blutdrucks sowie zur Prävention von Krankheiten wie Diabetes mellitus Typ II und koronare Herzkrankheit darstellt, könnte diese Intervention auch über die Herzgruppen hinaus eingesetzt werden.

Hypertonie und Vorhofflimmern – Symposium der Kommission Herz

V44

Sex Differences in Physiological Cardiac Hypertrophy Are Closely Linked to Exercise-mediated Changes in Energy Substrate Availability

Foryst-Ludwig A¹, Kreissl M², Sprang C³, Thalke B³, Böhm C³, Unger T³, Kintscher U³¹Center for Cardiovascular Research (CCR), Charite, Institute of Pharmacology, Hessischestr. 3–4, Berlin, Germany,²Department of Nuclear Medicine, University ClinicWürzburg, Würzburg, Germany, ³Center for Cardiovascular Research (CCR), Charite, Institute of Pharmacology, Berlin, Germany

Objectives: The aim of the present study was to clarify the impact of sex-specific differences in energy substrate availability/utilization on cardiac hypertrophic responses during exercise. **Aims:** Exercise-induced cardiac hypertrophy has recently been identified to be regulated in a sex-specific manner. In parallel, women exhibit enhanced exercise-mediated lipolysis when compared to men, which might be linked to cardiac responses. **Methods:** Female (F) and male (M) C57BL/6J mice were challenged with active treadmill running for 1.5 h/day (0.25 m/s) over 4 weeks (run) and compared to sedentary control mice (sed). Mice underwent cardiac and metabolic phenotyping including echocardiography, small-animal PET, and peri-exercise indirect calorimetry. **Results:** Female mice exhibited increased cardiac hypertrophic responses to exercise when compared to male mice, measured by echocardiography (left ventricular mass (LVM)/body weight (BW) [mg/g]: Fsed: 3.6 ± 0.2 vs. Frun: 4.4 ± 0.5 , $p < 0.01$; and Msed: 3.6 ± 0.2 vs. Mrun: 3.9 ± 0.3 , ns). This was associated with increased plasma FFA levels in Frun mice after training, whereas FFA levels from Mrun mice decreased. The respiratory quotient during exercise was significantly lower in female mice indicative for preferential utilization of fatty acids. In parallel, myocardial glucose uptake was reduced in female mice after exercise, analyzed by PET (injection dose (ID)/LVM [%ID/g]: 36.8 ± 3.5 Fsed vs. 28.3 ± 4.3 Frun $p < 0.05$), whereas cardiac glucose uptake was unaltered upon exercise in male mice. **Conclusions:** Collectively, our data provide the first evidence that sex-specific modulation of fatty-acid metabolism during exercise may result in sexual dimorphic changes in cardiac substrate utilization and exercise-induced cardiac hypertrophy.

Epidemiologie und Versorgung der Hypertoniker –
Symposium der Sektion Versorgungsstrukturen

V45

Negative Korrelation zwischen
Bewegungsumfang und Blutdruck bei Schülern
der 9. und 10. KlasseWeisser B¹, Barm J²¹Christian-Albrechts-Universität, Sportmedizin,
Olshausenstr. 40, Kiel, Germany, ²Christian-Albrechts-
Universität, Kiel, Germany

Fragestellung: Bei Erwachsenen ist der blutdrucksenkende Effekt von körperlicher Aktivität in Interventionen gut dokumentiert. Auch zwischen dem regelmäßigen Umfang von Sport und Bewegung und dem Blutdruck existieren bei Erwachsenen einzelne Untersuchungen. Auch Kindern und Jugendlichen steigt inzwischen die Prävalenz von erhöhten Blutdruckwerten. Körperliche Inaktivität wird als ein Risikofaktor postuliert. Eindeutige Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Bewegungsumfang und Blutdruck in dieser Altersgruppe fehlen jedoch. **Methodik:** In der vorliegenden Untersuchung wurde der Bewegungsumfang mittels eines validierten Fragebogens bei 111 Schülern der 9. und 10. Klasse (53 Jungen, 58 Mädchen, mittleres Alter 15,5 Jahre) erhoben und mit dem Blutdruck korreliert. Erfasst wurden Sport und körperliche Aktivität mindestens moderater Intensität in Schule, Verein und Freizeit. Die Ergebnisse wurden in Minuten/Woche angegeben. **Ergebnisse:** Der mittlere Blutdruck lag bei 124,0/72,9 mm Hg (kein Unterschied zwischen Jungen und Mädchen). Die körperliche Aktivität betrug 289 (Jungen 352, Mädchen 231) Minuten/Woche. In der Gesamtgruppe ergab sich eine negative Korrelation ($p < 0,01$) zwischen Bewegung und systolischem Blutdruck ($r = -0,273$). Diese negative Korrelation war allerdings nur für die Jungen ($r = -0,528$) und nicht für die Mädchen ($r = -0,316$) signifikant. Von der neunten zur zehnten Klasse stieg der Korrelationskoeffizient von $r = -0,130$, n.s. auf $r = -0,394$, $p < 0,01$ an. **Diskussion:** Die Ergebnisse zeigen einen negativen Zusammenhang zwischen Sport und Bewegung und systolischem Blutdruck bei Jugendlichen. Offensichtlich ist also eine höhere körperliche Aktivität mit niedrigeren Blutdruckwerten assoziiert. Die körperliche Aktivität bei Mädchen war ähnlich wie in der Literatur deutlich niedriger, zeigte eine geringere Schwankung und hatte wohl auch deswegen keine Korrelation zum Blutdruck. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, wie stark der Einfluss möglicher Störvariablen wie Körpergewicht ist.

V46

The Increased Aldosterone-to-Renin Ratio in
North and South Germany: Results from SHIP and
KORAHannemann A¹, Bidlingmaier M², Friedrich N³,
Manolopoulou J⁴, Spyroglou A², Völzke H⁴, Beuschlein F²,
Seissler J², Rettig R⁵, Felix SB⁶, Biffar R⁷, Kroemer HK⁸,
Döring A⁹, Meisinger C⁹, Peters A⁹, Wichmann HE^{9,10,11},
Nauck M³, Wallaschofski H³, Reincke M²¹Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin,
Ernst Moritz Arndt Universität Greifswald, Ferdinand
Sauerbruch Straße, Greifswald, Germany, ²Medizinische
Klinik Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität
München, München, Germany, ³Institut für Klinische Chemie
und Laboratoriumsmedizin, Ernst Moritz Arndt Universität
Greifswald, Greifswald, Germany, ⁴Institut für Community
Medicine, Ernst Moritz Arndt Universität Greifswald,
Greifswald, Germany, ⁵Institut für Physiologie, Ernst Moritz
Arndt Universität Greifswald, Greifswald, Germany, ⁶Klinik
für Interne Medizin B, Ernst Moritz Arndt Universität
Greifswald, Greifswald, Germany, ⁷Zentrum für Zahn-,
Mund- und Kieferheilkunde, Ernst Moritz Arndt Universität
Greifswald, Greifswald, Germany, ⁸Institut für
Pharmakologie, Ernst Moritz Arndt Universität Greifswald,
Greifswald, Germany, ⁹Institut für Epidemiologie,
HelmholtzZentrum München, München, Germany, ¹⁰IBE-
Chair of Epidemiology, Ludwig-Maximilians-Universität
München, München, Germany, ¹¹Klinikum Grosshadern,
München, Germany

Aims: We aimed to investigate the frequency of increased aldosterone-to-renin-ratio (ARR) in non-selected subjects aged 30–79 years from north-east and south Germany. We further examined whether the higher prevalence of hypertension in north-east compared to south Germany is due to a higher frequency of primary aldosteronism as indicated by an increased ARR. **Methods:** Data were obtained from two large studies in

the south (KORA F4 n=2,886), and north-east of Germany (SHIP-1 n=2,784). Study-specific reference ranges for the plasma aldosterone concentration (PAC), the plasma renin concentration (PRC) and ARR were applied. Frequencies of increased ARR were weighted to reflect the age and sex structure of Germany 2007. **Results:** SHIP-1 participants were more often hypertensive (50.0 vs. 36.5%) than KORA F4 participants. Standardized frequencies of increased ARR were 5.1% (95% CI 4.3–6.0%) in SHIP-1 and 3.9% (95% CI 3.2–4.6%) in KORA F4. Increased ARR was more frequent in hypertensive SHIP-1 participants (8.3%; 95% CI 6.9–9.8%) than in hypertensive KORA F4 participants (5.2%; 95% CI 3.8–6.5%). Increased ARR due to increased PAC and decreased PRC was rare in hypertensive subjects in both studies (< 1.5%). **Conclusions:** The frequency of increased ARR with increased PAC and decreased PRC is low in the general population and in unselected hypertensive patients, suggesting a very low frequency of primary aldosteronism. We assume that the previously reported high prevalence of primary aldosteronism in hypertensive cohorts may have resulted from a selection bias. Furthermore, the higher prevalence of hypertension in north-east compared to south Germany cannot be explained by regional differences in the frequency of an increased ARR.

Neue Therapieoptionen für den hypertensiven Diabetiker –
Symposium der Kommission Diabetes

V47

The Direct Renin Inhibitor Aliskiren Penetrates
Adipose and Skeletal Muscle Tissue and Reduces
Renin-angiotensin System (RAS) Activity in Obese
Hypertensive PatientsBoschmann M¹, Jordan J², Danser AHJ³, Engeli E⁴, Yeh CM⁵,
Prescott MF⁶, Dahlke M⁶, Nussberger J⁷¹Franz-Volhard Clinical Research Center, Lindenberger Weg
80, Berlin, Germany, ²Institute of Clinical Pharmacology,
Hannover Medical School, Hannover, Germany, ³Erasmus
MC, Rotterdam, Netherlands, ⁴Franz-Volhard Clinical
Research Center, Berlin, Germany, ⁵Novartis
Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, United States,
⁶Novartis Institutes for BioMedical Research, Basel,
Switzerland, ⁷Centre Hospitalier Universitaire Vaudois,
Lausanne, Switzerland

Obese patients with hypertension show marked RAS activation, and adipose tissue (AT) angiotensin II generation contributes to the development of metabolic diseases. This open-label pilot study assessed the ability of aliskiren to penetrate AT and skeletal muscle (SM) and modulate tissue RAS activity. After a 1–2-wk washout, 10 patients aged 20–65 yrs with hypertension (sitting BP $\geq 135/85$ mm Hg [untreated patients] or $\geq 120/80$ mm Hg [history of treated hypertension]) and abdominal obesity (waist circumference ≥ 102 cm/ ≥ 88 cm [men/women] and/or BMI 30–36 kg/m²) had a 2-wk placebo run-in. Tissue (biopsy) and interstitial (microdialysis; zero-flow method) measurements were taken from abdominal subcutaneous AT and SM on Day 14 and repeated on Day 42 after 4 wks' aliskiren 300 mg o.d., and on Day 98 after a washout of up to 4 wks then 4 wks' amlodipine 5 mg o.d. Assays included aliskiren (LC-MS/MS), Angiotensin II (HPLC/RIA), trapping plasma renin activity (PRA) and plasma renin concentration (PRC; IRMA). Aliskiren was detected in all four compartments on Day 42. Interstitial fluid concentrations (mean \pm SD, ng/mL) were 2.4 ± 2.1 (AT) and 7.1 ± 4.2 (SM), similar to plasma levels (8.4 ± 4.4) and above the *in vitro* IC50 for renin (0.33); biopsy tissue concentrations (ng/g) were 29.0 ± 16.7 (AT) and 107.3 ± 68.6 (SM). Technical limitations (levels below assay limit of quantification) prevented zero-flow estimate of Angiotensin II and assay of biopsy tissue renin activity and concentration. In plasma, aliskiren 300 mg significantly reduced geometric mean PRA (–68%) and Angiotensin II (–61%), whereas amlodipine 5 mg significantly increased PRA (48%) and non-significantly increased Angiotensin II (60%); both treatments significantly increased PRC (aliskiren 395%; amlodipine 64%). Treatments were generally well tolerated. In conclusion, aliskiren 300 mg o.d. in obese patients with hypertension achieves adipose and skeletal muscle tissue penetration at levels sufficient to reduce tissue RAS activity. Follow-up studies are warranted to identify potential benefits of aliskiren on peripheral and skeletal muscle glucose metabolism.

V48

Prevention of Microalbuminuria: Predictors for a Good Response to Olmesartan Treatment (ROADMAP Trial)Haller H¹, Ritz E², Menne J¹, Rump C³, ROADMAP Steering Committee¹Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany,²Universität Heidelberg, Heidelberg, Germany, ³Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

Aims: We investigated whether early treatment with an angiotensin receptor blocker (ARB) in diabetic subjects with normal albumin excretion delays the occurrence of MAU and analysed subgroups that would benefit most from treatment. **Methods:** We studied 4,447 subjects with type 2 diabetes in a randomized, double-blind, multicentre, controlled trial. They received either 40 mg olmesartan medoxomil (OM) or placebo (Pb) od. for a median duration of 3.2 years. **Results:** Baseline UACR, eGFR, blood pressure and cardiovascular disease (CVD) risk profiles were comparable in both groups. During the double blind period, 178 (8.2%) subjects in the OM group and 210 (9.8%) subjects in the Pb group developed MAU (HR: 0.770; 95.1% CI: 0.630 to 0.941, p: 0.0104). To identify factors influencing the response to OM treatment, explorative post-hoc subgroup analysis using the corresponding median at baseline as a cut-off were performed. This analysis revealed that the treatment effect on time to onset of MAU was better in subjects with a SBP > 135 mmHg than with SBP values > 135 mmHg. The treatment effect in subjects with DBP < or > 80.3 mmHg was comparable. A baseline HbA1c < 7.3% and an eGFR < 83.79 were predictors for a better response to OM treatment. Furthermore, less than 5% of patients with a baseline UACR < 4 mg/g developed MAU during the study and the rate was similar between the OM and Pb treated patients. In contrast, 13.9% in the OM group and 18.1% in the placebo group with a baseline UACR > 4 mg/g developed MAU (time-to-onset: HR: 0.75, 95% CI: 0.60 to 0.96, p-value = 0.02). **Conclusions:** In subjects with type 2 diabetes olmesartan showed a significant 23% risk reduction regarding time to onset of microalbuminuria. Patients with a baseline eGFR < 83.79, or an UACR > 4 mg/g benefit most from olmesartan treatment.

Poster

Molekulare Mechanismen I

P1

Investigation of the Functional Relevance of Vcam-1 Missense VariantsVischer P¹, Schmitz B^{2,3}, Brand E³, Fabritius C¹, Cambien F⁴, Telgmann R¹, Brand SM^{2,1}¹Leibniz-Institute for Arteriosclerosis Research, Münster, Germany, ²Medical Faculty of the Westphalian Wilhelms University of Münster, Department of Molecular Genetics of Cardiovascular Disease, Münster, Germany, ³University Hospital Münster, Department of Internal Medicine D, Nephrology and Hypertension, Münster, Germany, ⁴INSERM, UMR S 525, Paris, France

Background and purpose: In whole genome and single gene analyses, genetic variation at the vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) locus has been associated with inflammatory disease and stroke in sickle cell anemia. **Methods and results:** To determine the functional in-vitro relevance of five missense VCAM-1 variants (S318F; T384A; G413A; L555V; I716L), we generated wild-type and single variant VCAM-1 forms [MT318F, MT384A, MT413A, MT555V, MT716L] and transiently transfected CV1 cells. Semi-quantitative reverse transcription PCR, SDS-PAGE as well as immunoblot analyses did not reveal any differences with respect to mRNA and protein expression levels for any construct. The cell surface expression, measured by ELISA, did not differ across VCAM-1 forms. However, cell-cell adhesion properties varied across VCAM-1 forms; while MT318, MT384 and MT413 possessed similar adhesion properties as VCAM-1 wild-type, for MT555 and MT716 we observed a significantly reduced adhesion (~50–70% compared to wild-type; P < 0.01). **Conclusions:** Even if the present results do not indicate a major impact of some missense variants on VCAM-1 biological function, the significantly reduced cell-cell adhesion properties of 555V and 716L compared to the remaining forms should be evaluated in further experimental approaches.

P2

Cytochrome P450 Epoxygenase 2J2 (CYP2J2) and its Metabolites Are Upregulated in PreeclampsiaHerse F¹, Hubel CA², Park JK³, Luft FC¹, Staff AC⁴, Schunck WH⁵, Müller DN⁵, Dechend R^{5,6}¹Experimental and Clinical Research Center (ECRC), Berlin, Germany, ²Magee-Womens Research Institute, University of Pittsburgh, Department of Obstetrics, Gynecology & Reproductive Sciences, Pittsburgh, United States,³Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany,⁴Oslo University Hospital, Oslo, Norway, ⁵Max-Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany, ⁶HELIOS Klinikum Berlin und ECRC, Berlin, Germany

Preeclampsia (PE) is a multisystem disorder of pregnancy, originating in the placenta. It presents after 20 weeks of gestation as hypertension and proteinuria. The cytochrome (CYP) P450-system regulates vascular functions, inflammation, and angiogenesis that are mechanistically important in PE. In a microarray screening of placenta and decidua (maternal site of placenta) from preeclamptic (preecl.) women and controls (n = 23 each) we found CYP2J2 upregulated. We investigate the role of CYP2J2 and their metabolites, epoxyeicosatrienoic acids (EETs), dihydroxyeicosatrienoic acids (DHETs), and their secondary metabolite 5,6-epoxythromboxane (5,6 epTX) in the uteroplacental unit and the circulation. We confirmed upregulation of CYP2J2 in placental (1.6 fold) and decidua tissue (3.9 fold) of preecl. women (p < 0.001) by RT-PCR. Immunohistochemistry of preecl. deciduas demonstrated increased CYP2J2 protein expression. CYP2J2 was localized in trophoblast cells of villous and decidua at gestational week 12 and at term. The 5,6-EETs, 14,15-EETs, and the corresponding DHETs were elevated in serum of preecl. women compared to controls in the 2nd and 3rd trimester and after delivery, measured by HPLC-MS-MS. We also detected EETs and DHETs in isolated primary trophoblasts and in syncytiotrophoblast microvillous membranes. In a rat model of preeclampsia with reduced uterine perfusion pressure, we detected elevated EET and DHET serum level. Stimulation of a trophoblast derived cell line (SGH-PL4) with TNF-alpha enhanced CYP2J2 gene expression dose- and time-dependently, which was confirmed on protein level. For functional analysis, we tested the invasion of SGH-PL4-cells in a fibrin gel. The invasive process, stimulated by epidermal growth factor, was decreased by a thromboxane analog, representing the 5,6 epTX. Our data demonstrate that the CYP P450 system is dysregulated in the uteroplacental unit and in circulation of preecl. women. The downstream metabolite of CYP2J2, 5,6 epTX, is a potential candidate for the disturbed uteroplacental remodeling, leading to hypertension and endothelial dysfunction.

P3

TNF α and LPS – Mediated Inflammatory Response in Adipocytes and Macrophages is Attenuated by Direct Activation of Angiotensin Type 2-ReceptorsWardat S¹, Kintscher U², Unger T², Steckelings UM², Foryst-Ludwig A²¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Center for Cardiovascular Research CCR – Institut für Pharmakologie, Hessische Str. 3–4, Berlin, Germany, ²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Center for Cardiovascular Research CCR – Institut für Pharmakologie, Berlin, Germany

The functional role of the AT₁-receptor (AT₁R) in the development of insulin-resistance (IR) is well understood, and it is known that AT₁R-blockers (ARBs) improve glucose-intolerance and IR. The metabolic contribution of the AT₂-receptor (AT₂R) is still controversial. 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 in-vitro models using 3T3-L1 adipocytes and THP-1 macrophages. AT₂R-stimulation with C21 (1 μ M) significantly reduced TNF α -induced (10 ng/ml; 24 h) IL-6 expression in mature adipocytes. Adiponectin protein-expression was strongly reduced in adipocytes by TNF α treatment, but partly restored by co-treatment with C21 as quantified by ELISA (vehicle: 4128.4 \pm 240.4, TNF α : 1341.03 \pm 45.9 ng/ml, p < 0,001 vs. vehicle; TNF α /C21 2078.1 \pm 450.3 ng/ml, p < 0.05 vs. TNF α). This protective effect was due to specific AT₂R-activation, since treatment with the AT₂R-antagonist PD 123319 (10 μ M; 24 h) abolished the effect of C21 on adiponectin release. Similar results were obtained using Western Blot analysis. C21 treatment (1 μ M, 48 h and 72 h) led to a significant reduction of basal leptin mRNA-expression in adipocytes (p < 0.01; 48 h). Importantly, C21 (0.1 to 10 μ M) did not induce PPAR γ activity as described for certain ARBs, and consequently did not induce adipocyte differentiation. THP-1 macrophages were treated

with LPS (10 ng/ml; 24 h). Co-treatment with C21 (1 μ M) significantly repressed LPS-induced IL-6 mRNA-expression and IL-6 protein release as determined by qRT-PCR and ELISA (4.6 \pm 0.3-fold to 2.7 \pm 0.7-fold; $p < 0.05$ and 343.4 \pm 23.8 pg/ml to 261.4 \pm 10.2 pg/ml; $p < 0.001$). This effect was abolished by PD 123319 treatment (10 μ M; 24 h). LPS-induced MCP-1 mRNA-expression was also significantly reduced by C21 (11.2 \pm 2.3-fold to 3.9 \pm 0.5; $p < 0.01$). The present study demonstrates that direct AT₂R-stimulation results in anti-inflammatory actions in 3T3-L1 adipocytes and human monocytic-cells as well as in a modulation of adipokine levels in 3T3-L1 adipocytes. These data suggest that AT₂R activation by C21 may be able to improve IR and glucose-intolerance in a way similar to ARBs.

P4

Two-chain High Molecular Weight Kininogen Prevents Release of MMP-9 in Primary Cardiomyocytes

Lauer D¹, Slavic S², Sommerfeld M², Unger T², Kaschina E²
¹Charite – University Medicine Berlin, Center for Cardiovascular Research, Institute of Pharmacology, Hessische Strasse 3–4, Berlin, Germany, ²Charite – University Medicine Berlin, Center for Cardiovascular Research, Institute of Pharmacology, Berlin, Germany

Objectives: Kininogen is known to be involved in proteolytic regulation of vascular smooth muscle cells (Vosgerau U et al, 2010). Since matrix-metalloproteinases (MMPs) contribute to the development of heart failure, we investigated if kininogen has an antiproteolytic effect in primary cardiomyocytes. **Methods:** Cardiomyocytes (CM) were cultured from rat hearts (Wistar rats, 6 weeks old). Cells were exposed to IL-1 α (20 ng/ml) in the presence or absence of HKa (two-chain high molecular weight kininogen) for 72 h. Culture media harvested from cardiomyocytes were analysed for proteolytic activity by enzyme linked immunosorbent gelatinase/collagenase assay. The expression of matrix-metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 was measured by gelatin zymography. **Results:** Gelatinase/collagenase activity levels were strongly increased (2.7 fold, $p < 0.001$) as a result of IL-1 α stimulation. IL-1 α also induced the secretion of proMMP-9 and active MMP-9 as determined by zymography. MMP-2 expression was not regulated. Significantly lower levels of gelatinase/collagenase activity ($p < 0.001$) were detected in conditioned media of cytokine-stimulated cells treated with HKa (50 nM, 500 nM, 1 μ M). This effect was time-dependent and reached maximum 4 h after treatment. HKa reduced the release of MMP-9 (4.8 fold, $p < 0.001$) as determined by gelatin zymography. **Conclusion:** High molecular weight kininogen (HKa) prevents cytokine-induced release of MMP-9 and reduces gelatinase/collagenase activity in primary cardiomyocytes. The study was supported by Bayer Schering Pharma AG

P5

Angiotensin-(1–7) verbessert die p38-MAP-Kinase abhängige renale Vasoreaktivität in ApolipoproteinE-defizienten Mäusen durch Reduktion von reaktiven Sauerstoffspezies

Potthoff SA¹, Clasen T¹, Föhling M², Königshausen E¹, Woznowski M¹, Hoch H¹, Patzak A², Rump LC¹, Stegbauer JT¹

¹Universität Düsseldorf, Nephrologie, Düsseldorf, Germany, ²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Physiologie, Berlin, Germany

Erhöhte vasculäre Reaktivität auf Angiotensin (Ang) II in arteriosklerotischen Gefäßen könnte zur Entwicklung von Hypertonie beitragen. p38-Kinase ist an der Regulation der Kontraktilität glatter Gefäßmuskulzellen beteiligt. p38-Kinase wird durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) aktiviert. Dies führt zur gesteigerten glattmuskulären Kontraktilität durch Phosphorylierung der Myosin-Leichtkette 20 (MLC(20)). In ApolipoproteinE-defizienten (ApoE^{-/-}) und Wildtyp Mäusen (WT) untersuchten wir, ob die gesteigerte AngII-induzierte renale Vasoreaktivität auf eine ROS-vermittelte p38-Aktivierung zurückzuführen ist und ob eine Ang-(1–7)-Behandlung dies beeinflusst. 6 Wochen alte apoE^{-/-} und WT-Mäuse erhielten für 12 Wochen eine lipidreiche Ernährung („Western Diet“). Nach den ersten 6 Wochen „Western Diet“ wurden osmotische Minipumpen zur Behandlung mit Ang-(1–7) (82 μ g/kg/h) oder physiologischer Kochsalzlösung (Kontrolle) implantiert. Die Vasoreaktivität wurde im Modell der isolierten, perfundierten Mausnieren untersucht. Die AngII-induzierte Druckantwort in isolierten ApoE^{-/-} Nieren war im Vergleich zu WT-Nieren deutlich erhöht. Nieren Ang-(1–7) behandelte ApoE^{-/-} Mäuse zeigten eine reduzierte Druckantwort auf WT-Niveau.

p38-Inhibition (SB203580; 5 μ mol/L) reduzierte die Druckantwort in Nieren von ApoE^{-/-} jedoch nicht von WT-Mäusen. WesternBlot Analyse von Nierenkortex und präglomerulären Gefäßen zeigte eine ca. 2-fache Steigerung der p38-Phosphorylierung in ApoE^{-/-} im Vergleich zu WT-Mäusen. Zudem zeigte sich eine signifikant gesteigerte MLC(20) Phosphorylierung. Ang-(1–7) Behandlung reduzierte sowohl p38- als auch MLC(20)-Phosphorylierung auf WT-Niveau. Im Vergleich zu WT Mäusen zeigt sich in ApoE^{-/-} Mäusen eine 1,5-fache Expressionssteigerung der p47phox-NADPH-Oxidase Untereinheit; Ang-(1–7)-Behandlung reduzierte dies auf WT-Niveau. In 24-Stunden Urin von ApoE^{-/-} Mäusen zeigte sich durch Ang-(1–7) Behandlung eine signifikant reduzierte 8-Isoprostan-Exkretion (ROS-Indikator). Diese Daten unterstreichen die Bedeutung von ROS und p38 auf die AngII-induzierte vasculäre Reaktivität im arteriosklerotischen Mausmodell. Die Wirkung von Ang-(1–7) lässt sich, zumindest teilweise, über die reduzierte Expression von p47phox und die entsprechend verminderte ROS-Bildung erklären. Die geringere ROS-abhängige p38-Aktivierung führt über eine geringere MLC(20)-Phosphorylierung zu einer Normalisierung der renalen Vasoreaktivität. Dies stellt einen neuen Wirkmechanismus von Ang-(1–7) im Gefäßsystem dar.

P6

Profiling of Biglycan Molecular Promoter Haplotypes

Schmitz B^{1,2}, Rötrige A³, Telgmann R³, Brand E², Fischer J⁴, Paul M³, Brand SM³

¹Medical Faculty of the Westphalian Wilhelms-University of Münster, Department of Molecular Genetics of Cardiovascular Disease, Münster, Germany, ²University Hospital Münster, Department of Internal Medicine D, Nephrology and Hypertension, Münster, Germany, ³Leibniz-Institute for Arteriosclerosis Research, Münster, Germany, ⁴Institute of Pharmacology, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany, ⁵Faculty of Health, Medicine, and Life Science, University of Maastricht, Maastricht, Germany

Background and aims: The extracellular matrix proteoglycan biglycan (BGN) is involved in cardiovascular disease (CVD) pathophysiology. It mediates binding of low-density lipoproteins to the artery wall in atherosclerosis, exerts pro-inflammatory effects and mediates remodeling after myocardial infarction. This project aimed at the specification of BGN gene expression and the impact of molecular promoter haplotypes. **Material and methods:** We screened 1199 bp of the BGN promoter region in 57 high-risk CVD patients (MolProMD Study) to characterize its variant structure. Molecular haplotypes (MolHaps) were identified by subcloning and resequencing of patients DNA. MolHaps and promoter deletion constructs were generated and transfected into EA.hy926 endothelial cells and THP-1 monocytes. Cells were kept under basal conditions or stimulated with TGF- β 1 (10 ng/ml) for 24 hrs. Transcriptional start sites were determined by 5'RACE. DNA/protein interactions were analysed by EMSA, competition assays, and ChIP. **Results:** We identified three common MolHaps: 1 [G⁻⁵⁷⁸-G⁻¹⁵¹-G⁺⁹⁴; wild type (wt)], 2 [G⁻⁵⁷⁸-A⁻¹⁵¹-T⁺⁹⁴] and 3 [A⁻⁵⁷⁸-G⁻¹⁵¹-G⁺⁹⁴]. Transcriptional activity of MolHaps 2 and 3 was significantly reduced (all p values < 0.05) in EA.hy926 and THP-1 cells. Co-expression with SP1 revealed a significant promoter activation over mock control ($P < 0.01$) and physical interaction of SP1 was demonstrated by ChIP. EMSA experiments revealed binding of c-FOS to the 5'-UTR site G+94T. TGF- β 1 stimulation enhanced SP1 interaction with the G-578A site. In THP-1 cells, ETS family member PU.1 bound G-578 with higher affinity (4-fold) compared to -578A. **Conclusion:** BGN gene expression is under the control of activating transcription factor (TF) SP1. TGF- β 1 reinforces SP1 binding and thus enhances transcriptional activity of the BGN promoter. The polymorphic position G+94T residue within a cis-active promoter element were AP-1 complex formation was observed. Monocyte-specific regulation of BGN expression is also controlled by ETS TF PU.1.

P7

Inhibition of Inhibitory Enzymes: Protein Tyrosine Phosphatases as Novel Targets in Collateral Growth

Hackbusch D¹, Gatzke N², Duelsner A², Tsuprykov O¹, Slavic S¹, Buschmann P², Kappert K¹

¹Charité – University Medicine Berlin, Center for Cardiovascular Research, Berlin, Germany, ²Charité – Campus Virchow-Klinikum, Department of Cardiology, Berlin, Germany

Platelet-derived growth factor (PDGF)-signaling is critically impacting on vascular remodeling processes, such as atherosclerosis/restenosis. The relevance of PDGF in collateral growth/arteriogenesis, however, has not been defined. **Purpose:** We investigated the role of the PDGF-receptors, their cognate ligands, and of PDGF-receptor-antagonizing protein tyrosine phosphatases (PTPs) in cerebral arteriogenesis. **Methods:** Arteriogenesis was performed in a 3-vessel-occlusion (3-VO) model in male Sprague Dawley rats, induced by occlusion of one carotid plus both vertebral arteries. Rats underwent 3-VO surgery and were sacrificed after 3, 7, 21, and 35 days, respectively, with or without additional pharmacological PTP-inhibition. Cerebral vessel diameter and cerebrovascular reserve (CVRC) were assessed, combined with quantitative RT-PCR based gene expression profiling and immunohistochemical analyses. **Results:** Animals following 3-VO were characterized by a significant and time-dependent increase in cerebral arteries of the Circle of Willis. All components of PDGF-signaling displayed dynamic expression alterations during arterial growth with most significant changes in the ipsilateral posterior cerebral artery (PCAipsi). In particular, 3 days after 3-VO a higher proliferative activity could be determined by PCNA-immunohistochemistry, compared to control animals. Early collateral growth was also accompanied with an increase in PDGF β -receptor, PDGF-B and PDGF-D gene expression with no changes in PDGF α -receptor expression. PDGF-receptor antagonizing PTPs PTP-1B, SHP-2, and DEP1 were found to be upregulated 21 days after 3-VO, which was also characterized by lower proliferative activity. Finally, pan-PTP inhibition with bis-maltolato-oxovanadium revealed a significant increase in both the PCAipsi diameter and CVRC compared to control animals, clearly demonstrating a beneficial impact of PTP inhibition on collateral growth. **Conclusions:** Our data suggest PDGF β -receptor and its cognate ligands PDGF-B and PDGF-D to be involved in arteriogenic processes. In addition, we describe PDGF receptor-antagonizing PTPs being dynamically regulated during cerebral arteriogenesis. PTP-inhibition leading to enhanced collateral growth suggests PTPs as novel targets in anti-ischemic treatment.

P8

Histone Deacetylase 6 – HDAC 6 – A New Regulator of Glucocorticoid Receptor-mediated Metabolic Processes

Winkler R¹, Clemenz M², Bloch M², Foryst-Ludwig A², Matthias G³, Truee O³, Matthias P³, Kintscher U²

¹Institut für Pharmakologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Center for Cardiovascular Research (CCR), Ebene 2, Labor 23 Hessische Str. 3 – 4, Berlin, Germany, ²Institut für Pharmakologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Center for Cardiovascular Research (CCR), Berlin, Germany, ³Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research (FMI), Novartis Research Foundation, Basel, Switzerland

The glucocorticoid receptor (GR) is an important regulator of insulin sensitivity and glucose tolerance. Since the histone deacetylase 6 (HDAC 6) deacetylates heat shock protein 90, a GR chaperone, we investigated the effect of HDAC 6 on GR function in a metabolic context *in vivo* and *in vitro*. Wildtype (wt) and hdac6-deficient (HDAC6ko) mice were subjected to 3 week 1 mg/kg intraperitoneal (ip) dexamethasone (dex) treatment. In wt-mice dex injection resulted in a marked glucose intolerance (ipGTT: glucose 30 min: vehicle 210 \pm 9.9 mg/dl vs. dex: 273 \pm 30.6 mg/dl, $p < 0.01$). In HDAC6ko mice dex-induced glucose intolerance was completely abolished (ipGTT: glucose 30 min: vehicle 219 \pm 14.9 mg/dl vs. dex: 228 \pm 19.3 mg/dl, $p = n.s.$). Furthermore, dex-mediated hyperinsulinemia in wt mice did not occur in HDAC6ko mice and GR-mediated insulin resistance in these mice was ameliorated ascertained by ITT. To identify HDAC 6-dex-dependent molecular targets, expression of major hepatic gluconeogenic genes such as phosphoenol pyruvatecarboxykinase (PEPCK), glucose-6-phosphatase (G6P), and fructose-1,6-bisphosphatase (F1,6BP) were evaluated by qPCR: All genes were significantly upregulated in livers of wt-mice after dex-treatment (PEPCK: 3.6-fold vs. vehicle; G6P: 1.6-fold vs. vehicle; F1,6BP 1.5-fold vs. vehicle, all $p < 0.05$). In contrast, dex-induced G6P and F1,6BP upregulation was absent in

HDAC6ko mice whereas PEPCK stimulation by dex was maintained. Attenuated expression of some of the analysed genes is sufficient to reduce glucose output in primary hepatocytes. After dex stimulation glucose production was augmented by 85% in wt hepatocytes whereas the increase in HDAC6ko hepatocytes only amounted to 51% ($p < 0.05$). Also GR translocation is impaired in HDAC6ko hepatocytes. The present study identifies HDAC 6 as an important regulator of metabolic GR-function preventing ligand-dependent induction of gluconeogenesis. Modulation of GR-function by HDAC 6 appears to be gene-specific which may provide an opportunity for therapeutic intervention.

Molekulare Mechanismen II

P9

Amplification of EDHF-type Vasodilatations in TRPC 1-deficient Mice

Schmidt K¹, Dubrovskaya G², Nielsen G³, Fesüs G⁴, Uhrenholt TR⁵, Hansen PB⁵, Gundermann T⁵, Dietrich A⁶, Gollasch M⁷, de Wit C¹, Köhler R³

¹Universität zu Lübeck, Institut für Physiologie, Lübeck, Germany, ²Charité, Division of Nephrology and Intensive Care Medicine, Berlin, Germany, ³University of Southern Denmark, Institute for Molecular Medicine, Odense, Denmark, ⁴Charité, ECRC, Berlin, Germany, ⁵Universität München, München, Germany, ⁶Phillips-Universität, Institute for Pharmacology and Toxicology, Marburg, Germany, ⁷Charité Universitätsmedizin Berlin, Division of Nephrology and Intensive Care Medicine, Berlin, Germany

Background and purpose: TRPC1 channels are expressed in the vasculature and are putative candidates for intracellular Ca²⁺ handling. However, little is known about their role in endothelium-dependent vasodilatations including endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) vasodilatations, which require activation of Ca²⁺-activated K⁺ channels (KCa). To provide molecular information on the role of TRPC1 for KCa function and the EDHF signalling complex, we examined endothelium-dependent and independent vasodilatations, KCa currents and smooth muscle contractility in TRPC1-deficient mice (TRPC1^{-/-}). **Experimental approach:** Vascular responses were studied using pressure/wire myography and intravital microscopy. We performed electrophysiological measurements, and confocal Ca²⁺ imaging for studying KCa channel functions and Ca²⁺ sparks. **Key results:** TRPC1 deficiency in carotid arteries produced a twofold augmentation of TRAM-34- and UCL1684-sensitive EDHF-type vasodilatations and of endothelial hyperpolarization to acetylcholine. NO-mediated vasodilatations were unchanged. TRPC1^{-/-} exhibited enhanced EDHF-type vasodilatations in resistance-sized arterioles in vivo associated with reduced spontaneous tone. Endothelial IKCa/SKCa-type KCa currents, smooth muscle cell Ca²⁺ sparks and associated BKCa-mediated spontaneous transient outward currents were unchanged in TRPC1^{-/-}. Smooth muscle contractility induced by receptor-operated Ca²⁺ influx or Ca²⁺ release and endothelium-independent vasodilatations were unaltered in TRPC1^{-/-}. TRPC1^{-/-} exhibited lower systolic blood pressure as determined by tail-cuff blood pressure measurements. **Conclusions and implications:** Our data demonstrate that TRPC1 acts as a negative regulator of endothelial KCa channel-dependent EDHF-type vasodilatations and thereby contributes to blood pressure regulation. Thus, we propose a specific role of TRPC1 in the EDHF-KCa signalling complex and suggest that pharmacological inhibition of TRPC1, by enhancing EDHF vasodilatations, may be a novel strategy for lowering blood pressure.

P10

Functional Analysis and Characterization of the KIBRA Promoter Region

Guske K¹, Schelleckes M¹, Schmitz B², Duning K¹, Kremerskothen J¹, Brand SM^{2,3}, Brand E¹

¹University Hospital Münster, Internal Medicine D, Münster, Germany, ²Medical Faculty of the Westfalian Wilhelms University Münster, Department of Molecular Genetics of Cardiovascular Disease, University of Münster, Münster, Germany, ³Leibniz-Institute for Arteriosclerosis Research, Münster, Germany

Introduction: KIBRA is a cytoplasmatic scaffold protein mainly expressed in kidney and brain tissue and involved in human memory performance. In podocytes, KIBRA is proposed to serve as a linker molecule between components of the cytoskeleton and polarity protein complexes, thereby regulating cell motility (Duning et al, J Am Soc Nephrol.

2008;19:1891–903). Our aim was to analyze the regulation of KIBRA gene expression and the functional characterization of its promoter region. **Material and Methods:** We screened 2705 bp of the 5'-flanking region of KIBRA in 56 patients with cardiovascular disease to characterize its variant structure. Patient DNA was subcloned to generate promoter deletion constructs. Identified SNPs were introduced by site-directed mutagenesis. Deletion constructs were transiently transfected into SH-SY5Y neuroblastoma cells and Immortalized Human Kidney Epithelial (IHKE) cells. Cells were stimulated with 8-Br-cAMP (10^{-3} M) for 24 hrs. **Results:** We identified seven SNPs in the KIBRA 5'-flanking region, of which two have not been published yet (A-255G; C-1664T). We found two distinct regions to direct significant transcriptional activity (TA); a proximal one between positions -730 and -1443 and a distal one between -2508 and -3005. Incubation with 8-Br-cAMP reduced TA of the proximal region in SH-SY5Y cells and of the distal region in IHKE cells (all p-values < 0.01). In both cell lines, insertion of the minor -1664T allele significantly enhanced basal TA ($p \leq 0.0014$). Insertion of the -553C allele significantly activated basal TA ($p = 0.0025$) only in SH-SY5Y cells. **Conclusion:** TA of the KIBRA promoter is separated by ~1056 bp into two distinct regions, suggesting differentially active promoter portions. We observed cell type-specific differences in response to 8-Br-cAMP of these two portions. A potential cis-regulatory element is affected by the insertion of the minor C allele at position -553 only in SH-SY5Y cells. Future studies should identify transcription factors involved in differential KIBRA regulation.

P11

AT₁-Receptor Antibodies Neutralize the Diminished Responsiveness to Angiotensin II in Pregnant Rats – A Novel Mechanism for Preeclampsia

Wenzel K¹, Haase H², Wallukat G¹, Geusens N³, Pijnenborg R³, Herse F¹, Luft FC¹, Mueller DN², Dechend R⁴
¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany,
²Max-Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany,
³Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium,
⁴HELIOS Klinikum Berlin und ECRC, Schwanebecker Chaussee 50, Berlin, Germany

Autoantibodies against angiotensin AT₁-Receptor (AT₁-AA) have been discovered in patients with preeclampsia, hypertension and renal-allograft rejection. Passive transfer of isolated AT₁-AA from patients are inducing a preeclampsia like phenotype in rodents. However, isolated AT₁-AA are not well defined and polyclonal. We immunized rabbits to generate antibodies against the AT₁-receptor (AT₁-AB) directed against the second extracellular loop detected as binding epitope of the autoantibodies in preeclampsia. Rabbit AT₁-AB were purified using affinity chromatography using the same epitope. AT₁-AB were activating positive in the cardiomyocyte contraction assay and induced a pERK activation. AT₁-AB were also detectable in an ELISA. To test the in-vivo function, we injected Ang II (435 ng/kg/day per minipump n = 8) from day 9 of pregnancy, AT₁-AB or rabbit control IgG on (n = 6 per group). Ang II or AT₁-AB alone did not induce hypertension in these rats measured by telemetry. Co-administration of Ang II and AT₁-AB however induced hypertension and proteinuria in pregnant rats (n = 8), whereas the Ang II + rabbit IgG (n = 8) had no effect. Evaluation of the uteroplacental unit showed that Ang II + AT₁-AB induced arteriosclerotic lesions in 41% of spiral arteries examined, whereas it was present in 25% in Ang II + IgG. Trophoblast invasion in the mesometrial triangle was also reduced in the Ang II + AT₁-AB group compared to Ang II + IgG (82% vs. 57%). We conclude that activating AT₁-AB are able of reversing the well described, physiological Ang II resistance in pregnancy. This could be an essential mechanism for the increased Ang II sensitivity described in preeclampsia. However, passive transfer of AT₁-AB alone are not inducing a preeclampsia like syndrome. This suggests that patient isolated autoantibodies have additional properties compared to AT₁-AB, generated by immunization in spite of similar in-vitro function.

P12

Prevention of Leptin Resistance by AT₁-Blockade

Thermann M¹, Müller H², Raasch W²

¹Universität Lübeck, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Ratzeburger Allee 160, Lübeck, Germany, ²Universität Lübeck, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Lübeck, Germany

AT₁-receptor blockers (ARB) represent one therapeutic approach for the metabolic syndrome due to their potencies to reduce hypertension, body weight and the new onset of type-2 diabetes. Since we recently have demonstrated that food intake of ARB-treated rats was diminished after 2 weeks despite reduced plasma leptin levels, we here aimed to investigate whether the leptin sensitivity is enhanced by blocking AT₁-receptors. Normotensive Sprague-Dawley rats had the freedom to choose between chow and a high calorie cafeteria-diet. Rats were simultaneously treated with 8 mg/kg telmisartan or water (controls). Blood pressure and heart rate were not affected by telmisartan. After 14 days, weight gain and food intake were reduced by telmisartan compared to controls. In parallel, plasma leptin was diminished. To figure out the leptin sensitivity of rats, a leptin resistance test (LRT) was performed. Leptin or saline were repeatedly administered at day 15 ($5 \times 100 - 200 \mu\text{g/kg}$, s.c.) and day 16 ($3 \times 100 - 200 \mu\text{g/kg}$, s.c.). After saline-injections, 24 h-profiles of plasma leptin were similar between controls ($251 \pm 28 \text{ ng/mlxh}$) and telmisartan-treated rats ($170 \pm 17 \text{ ng/mlxh}$). After leptin-administrations, 24 h-profiles of plasma leptin were markedly increased in controls ($678 \pm 56 \text{ ng/mlxh}$) and telmisartan-treated rats ($506 \pm 29 \text{ ng/mlxh}$, $p < 0.05$ vs. controls). During the LRT, the energy intake of controls was independent of whether rats received saline ($927 \pm 36 \text{ kJ}$) or leptin ($895 \pm 44 \text{ kJ}$). In contrast, after telmisartan the energy intake was lowered in leptin- ($661 \pm 34 \text{ kJ}$) compared to saline-pretreated rats ($819 \pm 24 \text{ kJ}$; $p < 0.05$). Accordingly, the gain of body weight during the 48 h-lasting LRT was minimized by leptin in telmisartan-treated rats ($8.2 \pm 1.2 \text{ g}$ vs. $2.7 \pm 1.1 \text{ g}$, $p < 0.05$), but remained unaffected in controls ($9.0 \pm 1.0 \text{ g}$ vs. $6.9 \pm 1.5 \text{ g}$, $p > 0.05$). We conclude that rats become leptin resistant due to the cafeteria diet already after 2 weeks. This leptin resistance is avoided by telmisartan. This pleiotropic effect is not related to its hypotensive action.

P13

Blood Pressure and Renin-angiotensin System Resetting in Transgenic Rats with Elevated Plasma Val⁵-angiotensinogen

Bohlender J¹, Bader M², Ménard J³, Nussberger J⁴

¹Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Angiologie/Hypertension, NES 6027 5, Av. Pierre Decker, Lausanne, Switzerland, ²Max-Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany, ³Université Descartes, Paris, France, ⁴Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Angiologie/Hypertension, Lausanne, Switzerland

Aims: Angiotensinogen (Ang-N) is the biosynthetic precursor of the pressor octapeptide angiotensin-II. Increases in plasma Ang-N induced by genetic polymorphisms or exogenous stimuli like estrogen are associated with a blood pressure rise, salt sensitivity and cardiovascular risk. The pathophysiological links between Ang-N, blood pressure and resetting of the renin-angiotensin system still remain unclear. **Methods and results:** A new transgenic rat line (TGR) with hepatic overexpression of native (rat) Ang-N was established to study the effects of high plasma Ang-N on blood pressure (BP) and the plasmatic and renal renin and angiotensin levels. The transgene contained a mutation producing Val⁵-Ang-II which was measured separately from nontransgenic Ile⁵-Ang-II in plasma and renal tissue. Heterozygous male TGR and nontransgenic controls (n = 6 per group) were treated with lisinopril 0.35 mg/kg BW) or vehicle to study angiotensin converting-enzyme (ACE) inhibition. Male homozygous TGR (n = 10) had increased systolic BP (sBP, +26 mmHg), plasma Ang-N (~20-fold), renin activity (~2-fold), renin activity/concentration (~5-fold), total Ang-II (~2-fold, kidney 1.7-fold), and decreased concentrations of renin (~45%, kidney ~85%) and nontransgenic Ile⁵-Ang-I and II (~93%, ~94% respectively) compared to untreated controls. Heterozygous TGR had increased sBP (+17 mmHg) and plasma Ang-N (~10-fold). Lisinopril decreased their sBP (-23 vs. -13 mmHg in controls), kidney total Ang-II/I (~3-fold) and Ile⁵-Ang-II (~70%) and it increased kidney renin and Ile⁵-Ang-I (≥ 3 -fold). Total kidney Ang-II remained higher and renin lower versus lisinopril-treated nontransgenic rats. **Conclusion:** High plasma Ang-N increases plasma and kidney Ang-II levels and amplifies the plasma and renal Ang-II response to changes in renal renin secretion. This enzyme-kinetic amplification prevails over the Ang-II

mediated negative feed-back on renin secretion. High plasma Ang-N thereby induces a graded increase in sBP. The small and long-lasting increase in Ang-II levels facilitates hypertension and cardiovascular end-organ damage and may influence the individual sensitivity to renin or ACE inhibition.

P14

Oxidativer Stress reguliert die Expression von silent-mating-type-information-regulation-2-homolog-1 (Sirtuin 1)

Thilo F¹, Liu Y², Tepel M²

¹Charite Campus Benjamin Franklin Nephrologie, Berlin, Germany, ²Odense University Hospital, Odense, Denmark

Silent-mating-type-information-regulation-2-Homolog-1, Sirtuin SIRT1 ist eine ubiquitär exprimierte Protein-Deacetylasen. In verschiedenen Zellen zeigt SIRT1 antioxidative, antientzündliche und gefäßprotektive Eigenschaften. Untersucht wurde jetzt die mRNA Expression von SIRT1 und Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNFα) mithilfe der Real time RT-PCR in Monozyten von Patienten mit dialysepflichtigen Niereninsuffizienz und nierengesunden Probanden, in humanen Nierenkortexgewebeproben sowie in kultivierten Endothelzellen (Eahy926). Im Vergleich mit nierengesunden Probanden hatten Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz eine signifikant geringere Expression von SIRT1 in Monozyten ($p < 0,05$). Es zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der Expression von SIRT1 und TNFα (Spearman $r = -0,36$), d. h. steigende TNFα-Werte waren mit steigenden SIRT1-Werten assoziiert. Die in-vitro Stimulation von Monozyten durch Lipopolysaccharid führte zu einer signifikanten Steigerung der Expression sowohl von SIRT1 als auch von TNFα (jeweils $p < 0,05$). Weiterhin führte oxidativer Stress durch 30mmol/L D-Glukose, nicht aber unter L-Glukose, in vitro zu einem signifikanten Anstieg von SIRT1 als auch von TNFα (jeweils $p < 0,05$). Die Steigerung der SIRT1 und TNFα mRNA durch D-Glukose konnte durch eine gleichzeitige Gabe der antioxidativ wirksamen Substanzen Tempol oder Diphenylene iodonium teilweise blockiert werden. Auch in humanen Nierenkortexgewebe ergab sich eine signifikante positive Korrelation zwischen SIRT1 und TNFα (Spearman $r = 0,35$). Durch das Antioxidans Resveratrol wurde die Expression von SIRT1 in Eahy926 signifikant vermindert ($p < 0,05$). Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der Sirtuine bei entzündlichen Prozessen wie z. B. der Arteriosklerose oder Niereninsuffizienz.

P15

Erythropoietin-induced TRPC 5 Expression and Hypertension

Liu Y¹, Thilo F², Tepel M¹

¹Odense University Hospital, Odense, Denmark, ²Charité Campus Benjamin Franklin Nephrologie, Berlin, Germany

Hypertension and stroke are side effect of erythropoietin therapy in patients with chronic kidney disease. Because transient receptor potential canonical (TRPC) channel expression has been associated with elevated blood pressure, we now investigated whether erythropoietin may affect TRPC channel expression in cultured endothelial cells. TRPC expression was investigated using quantitative RT-PCR and Western blotting in the human endothelial-derived cell line EAh926. Membrane-permeable 1-oleoyl-2-acetyl-sn-glycerol (OAG, final concentration 100 μmol/L) induced calcium influx in Fluo-4-loaded EAh926 cells was investigated using confocal laser scanning microscopy. Erythropoietin significantly increased TRPC5 transcripts in endothelial cells from $0,19 \pm 0,03$ to $0,23 \pm 0,01$ arbitrary units (each $n = 5$; $p < 0,05$), whereas the expression of TRPC3 was not significantly affected ($0,19 \pm 0,03$ vs. $0,15 \pm 0,01$). Western blotting confirmed that erythropoietin increased TRPC5 channel protein expression in EAh926 cells. The OAG-induced calcium influx was enhanced in erythropoietin-treated EAh926 cells by 78% ($n = 5$; $p < 0,05$) compared to the control condition. In the presence of membrane-permeable TRPC blockers, 2-aminoethoxydiphenylborane (final concentration 10 μmol/L) or SKF-96365 (final concentration 10 μmol/L), OAG-induced calcium influx was significantly reduced by 55% ($p < 0,05$). These data indicate that erythropoietin increases TRPC5 transcripts and protein as well as TRPC5-mediated calcium influx in cultured endothelial cells supporting increased blood pressure.

P16

Cell-specific Deletion of the Type 1a (AT_{1a}) Angiotensin Receptor from Collecting Duct Exaggerates Angiotensin II-dependent Hypertension

Stegbauer J^{1,2}, Gurley SB², Sparks MA², Rump LC¹, Coffman TM²

¹Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine Universität, Klinik für Nephrologie, Düsseldorf, Germany, ²Department of Medicine, Duke University and Durham VA Medical Centers, Division of Nephrology, Durham, United States

Because of the importance of the collecting duct (CD) for determining final adjustments of salt and water excretion, we hypothesized that AT₁-receptors in the CD may play a key role in blood pressure (BP) regulation. Therefore, we generated mice lacking AT_{1A}-receptors only in the collecting duct (CD-KOs) using *Cre-Loxp* technology and a *Hoxb7-Cre* transgene. AT_{1A}-receptor mRNA expression was reduced by 43% in inner medulla (IM) dissected from CD-KO mice compared to controls ($p < 0,01$). On normal salt diet, BPs measured by radiotelemetry were similar in CD-KOs and controls. To test whether hypertensive responses to angiotensin (Ang) II were altered in CD-KOs, mice were chronically infused with AngII (1000 ng/kg/min) for 2 weeks. Unexpectedly, AngII-infusion caused a significantly greater increase in BP in CD-KOs than in controls (MAP: 163 ± 3 vs. 151 ± 3 mmHg, $p < 0,01$). Urinary aldosterone, NOx-levels, and eNOS expression were similar and treatment with L-NAME during AngII infusion did not alter BP differences between both groups. While mRNA levels for cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 did not differ in the IM between CD-KOs and controls at baseline, the increase in COX-2 expression caused by AngII infusion was significantly attenuated in CD-KOs. AngII-stimulated urinary excretion of the vasodilator prostanoids PGE₂ and 6-keto-PGF1α were reduced in CD-KOs compared to controls (4305 ± 910 vs. 9303 ± 1881 pg/mg creatinine; $p < 0,05$, and 7457 ± 1509 vs. 15991 ± 3314 pg/mg creatinine; $p < 0,01$), whereas urinary TxB₂ levels was unaffected. During AngII-infusion, treatment with a specific COX-2 inhibitor abolished BP differences between CD-KO and control mice. These results suggest that AT_{1A}-receptors in the CD do not have a major impact on BP regulation under basal conditions but in AngII-dependent hypertension, they act to attenuate BP increases by stimulating COX-2 in the IM and promoting the synthesis of vasodilator prostanoids. Thus, AT₁-receptors in the kidney play a complex role in the pathogenesis of hypertension.

Genetik/Genomik

P17

Regulation der Expression eines kardioprotektiven Renin-Transkripts in H9c2 Zellen durch Aktivierung eines alternativen Promotors in Intron A des Reningens

Lutze P¹, Wanka H², Schäfer S², Peters J²

¹Universität Greifswald, Institut für Physiologie, Greifswalder Str. 11C, Karlsburg, Germany, ²Universität Greifswald, Institut für Physiologie, Karlsburg, Germany

Einleitung und Fragestellung: Im Herzen wird ein alternatives Renin-Transkript exprimiert, bei dem Exon 1 durch eine kurze Sequenz (Exon1A) aus Intron A ersetzt ist. Es kodiert für eine Reninvariante, die bei Ischämie kardioprotektive Wirkungen hat. In der Ratte wird die Expression dieses Transkripts nach Myokardinfarkt stimuliert. Wir stellen hier folgende Hypothesen auf: 1) Es existiert in Intron A des Reningens ein alternativer Promotor zur Transkription des alternativen Renins und 2) Die Promotoraktivität wird durch ischämie-relevante Bedingungen wie Hypoxie und Glukosedepletion stimuliert. **Material und Methoden:** Zur Klärung der Hypothesen wurden H9c2 Kardiomyoblasten unter Ischämie-relevanten Bedingungen (Hypoxie, Glukosedepletion und H₂O₂) kultiviert und die Expression des zytosolischen Exon(1A-9)Renins im Vergleich zum sekretorischen Exon(1-9)Renin durch TaqMan-Analysen quantifiziert. Nachfolgend wurde zeitabhängig unter Glukosedepletion und Hypoxie eine Promotoranalyse mittels Dual-Luciferase Reporter Assay durchgeführt. **Ergebnisse:** Nach 6 Std. und 24 Std. Glukosemangel bzw. Hypoxie kam es zu einem signifikanten Anstieg der Exon(1A-9) mRNA (relative Expression: 6 Std: $1,8 \pm 0,5 \times 10^{-3}$ und 24 Std.: $1,2 \pm 0,6 \times 10^{-3}$ bzw. 6 Std: $1,3 \pm 0,3 \times 10^{-3}$ und 24 h: $2,1 \pm 0,1 \times 10^{-3}$ vs. unbehandelt $0,5 \pm 0,02 \times 10^{-3}$). Die Exon(1-9)Reninexpression blieb unter der Nachweisgrenze. Eine Verdoppelung der Exon(1A-9)Reninexpression trat auch nach Stimulation der H9c2 Zellen mit 100 mM H₂O₂ auf. Die Promotoranalysen ergaben eine minimale Promotoraktivität etwa 180bp vor dem Transkriptionsstartpunkt. Des Weiteren zeigte sich ein ubiquitäres,

inhibitorisches Element bei -757bp. Ein starkes Enhancerelement wurde im Bereich von -546bp detektiert. Unter Glukosedepletion ließ sich die Promotoraktivität um das 6-fache steigern. Unter Hypoxie konnte bisher mit den verwendeten Fragmenten keine regulatorischen Elemente gefunden werden. **Schlussfolgerungen:** Die Daten bestätigen die Hypothese eines bis dato unbekannt Promotors für das alternative Exon(1-9) Renin und dessen Stimulation unter ischämie relevanten Bedingungen.

P18

Impact of CYP2C9 Polymorphisms on the Renin-Angiotensin-Aldosterone-System in Normotensive Men

Bolbrinker J¹, Beige J², Huber M¹, Sharma AM³, Thomas A⁴, Deter HC⁴, Kreutz R¹

¹Institute of Clinical Pharmacology and Toxicology, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ²Department of Nephrology, Klinikum St. Georg, Leipzig, Germany, ³Department of Medicine, University of Alberta, Royal Alexandra Hospital, Edmonton, Canada, ⁴Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Objective: Cytochrome P450 (CYP) 2C9 gene polymorphisms have been implicated in regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and salt-sensitivity in hypertensive patients. We tested the relevance of CYP2C9 genotypes for regulation of plasma renin activity (PRA), aldosterone concentrations (PA) and blood pressure (BP) in response to changes in salt intake in normotensive individuals. **Methods:** 310 normotensive men (mean age 24.9±0.1) were studied after a standardized low = 20 mmol/d or high = 220 mmol/d sodium intake for 7 days. Individuals were classified as salt sensitive when the mean arterial blood pressure was > 3 mmHg higher after high compared to low salt exposure. **Results:** CYP2C9*2 and -*3 alleles were not associated with salt-sensitivity status or BP phenotypes; CYP2C9*2 had no effect on PRA or PA. CYP2C9*3 carriers showed a significantly lower PRA compared to CYP2C9*1/*1 individuals in the overall study cohort (high salt: 0.39 ± 0.05 ng/ml/h vs. 0.62 ± 0.04 ng/ml/h, p = 0.009; low salt: 2.19 ± 0.27 ng/ml/h vs. 2.87 ± 0.13 ng/ml/h, p = 0.013). Salt sensitive CYP2C9*3 carriers exhibited the lowest PRA values and significantly lower 24-h sodium excretion rates during high salt intake (p = 0.005 vs. CYP2C9*1/*1). Lower PA concentrations were only observed in salt resistant CYP2C9*3 carriers under low salt (p = 0.039). **Conclusion:** The present study confirms an association between CYP2C9 polymorphism and activity of the RAAS. Specifically, we detected an overall effect of CYP2C9*3 on lower PRA, but not on salt sensitive BP regulation in normotensive men. Further studies are needed to analyze the long term effects of CYP2C9*3 for salt-sensitivity and hypertensive diseases.

P19

Characterization and Functional Analysis of the Proximal HIVEP1 Promoter

Salomon A¹, Schmitz B^{2,3}, Rötrige A¹, Bruns F¹, Brand E³, Morange PE⁴, Cambien F⁵, Tiret L⁵, Tregouët D⁵, Brand SM^{1,2}

¹Leibniz Institut für Arterioskleroseforschung, Münster, Germany, ²Medical Faculty of the Westfalian Wilhelms University Münster, Münster, Germany, ³University Hospital Münster, Department of Internal Medicine D, Münster, Germany, ⁴INSERM, UMR_S 626, F-13385, Marseille, France, ⁵INSERM, UMR_S 525, Paris, France

Aims: As a ZAS-family member, the human immunodeficiency virus type I enhancer binding protein (HIVEP1) binds specific DNA sequences, including NF-κB and other proinflammatory consensus sequences. Our group has recently identified one polymorphism (rs169713) positioned 90 kb upstream of the HIVEP1 gene that was associated with venous thrombosis (Am J Hum Genet 2010;86:592-5) and we here investigated its possible enhancer quality and functionally characterized relevant HIVEP1 promoter portions. **Methods:** Sequencing the HIVEP1 5'-flanking region (5 kb) in 60 patients with cardiovascular disease revealed 10 new genetic variants. By individual subcloning and resequencing of a defined promoter portion harbouring positions -1060 to -935, we determined 4 molecular haplotypes (MolHaps). Serial HIVEP1 promoter deletion constructs were cloned into pGL3-Basic, and a 332 bp potential enhancer fragment, harbouring the rs169713C/T polymorphic position, into the pGL3-Prom. Reporter gene assays were performed by transient transfection in EA.hy926 and THP1 cells. **Results:** In EA.hy926 cells, the rs169713T allele showed significantly higher transcriptional activity

(TA) over the empty pGL3-Prom (P < 0.001). Basic TA was located between positions -469 and -1099, the strongest TA being observed between positions -1241 and -1650 (P < 0.001); similar results were found for THP1 cells. Weak basic endogenous expression of HIVEP1 was stimulated by cAMP, TNFα, IL1β and IL4 in EA.hy926 cells and overall moderate TA was significantly elevated by cAMP stimulation. **Conclusions:** HIVEP1 gene expression can be upregulated by proinflammatory cytokines. The rs169713T allele demonstrated potential activational capacity for HIVEP1 in EA.hy926 cells. Promoter TA peaked at -1.2 kb to -1.6 kb in EA.hy926 cells suggesting differential usage of promoter portions by transcription factors to direct HIVEP1 expression. Future studies should link differential HIVEP1 expression to venous thrombosis related phenotypes.

P20

Genetische Varianten im Vitamin D Rezeptor-Gen beeinflussen den Blutdruck aber nicht die Salz-Sensitivität bei jungen Männern

Zergibel J¹, Beige J², Thomas A³, Sharma AM⁴, Deter HC³, Kreutz R¹, Bolbrinker J¹

¹Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ²Klinik für Infektiologie/Nephrologie und KfH Nierenzentrum, Klinikum St. Georg, Leipzig, Germany, ³Abteilung für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ⁴Department of Medicine, University of Alberta, Royal Alexandra Hospital, Edmonton, Canada

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 zeigt sich bei normotensiven und hypertensiven Personen eine inverse Korrelation des Blutdrucks mit den 1,25(OH)₂D-Plasmaspiegeln. Dagegen sind die bisherigen Daten zu Blutdruckeffekten bekannter Vitamin D-Rezeptor (VDR) Genpolymorphismen widersprüchlich. Im Rahmen dieser Arbeit sollte daher überprüft werden, ob Polymorphismen des VDR bei gesunden Normotonikern die Blutdruckregulation und die Salzsensitivität beeinflussen. **Methoden:** Nach einer standardisierten Natriumsalz (20 mmol NaCl/d)- oder Hochsalz-Diät (220 mmol NaCl/d) über 7 Tage erfolgte bei 310 jungen, normotensiven männlichen Kaukasern die Messung des Ruheblutdrucks über 60 min. Salz-Sensitivität war definiert als Abfall des mittleren arteriellen Drucks (MAD) > 3 mmHg nach dem Wechsel von der Hochsalz- auf eine Natriumsalz-Diät. Die genetische Variabilität im VDR wurde systematisch durch Analyse von 13 Gen-Polymorphismen untersucht. **Ergebnisse:** Die Verteilung der detektierten Genotypen der 13 Polymorphismen entsprach jeweils dem Hardy-Weinberg Äquilibrium. Kein Genotyp war mit der Salz-Sensitivität assoziiert. Innerhalb der 5 häufigsten detektierten VDR-Haplotypen (HT) fand sich für einen HT eine signifikante Assoziation mit dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAD) unter beiden Diätbedingungen (HT-Träger, n = 41 vs. Nicht-Träger, n = 269 unter Hochsalzdiät: 79,31 ± 1,2 vs. 75,88 ± 0,4, p = 0,002; HT-Träger vs. Nicht-Träger unter Natriumsalzdiet: MAD 79,59 ± 1,0 vs. 77,13 ± 0,4, p = 0,021). **Schlussfolgerung:** In dieser Studie konnte ein signifikanter Effekt von VDR-Polymorphismen auf den Blutdruck junger, normotensiver Männern detektiert werden, der sich unabhängig von der Salzdiät nachweisen ließ.

P21

Interaktionen zwischen Testosteron und Genloci auf Chromosom 6 und 8 sind für die Entwicklung einer progressiven Albuminurie bei Munich Wistar Frömter-Ratten verantwortlich

Unland J¹, Schütten S², Schulte L², Kreutz R², Schulz A¹

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, CCM, Charitéplatz 1, Berlin, Germany, ²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, CCM, Berlin, Germany

Fragestellung: Bei der Munich Wistar Frömter (MWF)-Ratte führt ein sexueller Dimorphismus zur deutlich verstärkten Entwicklung der spontanen Albuminurie bei männlichen Tieren. Die Ursachen für die bei männlichen MWF-Ratten im Vergleich zu weiblichen Tieren stärkere Albuminurie-Entwicklung sind bislang nicht bekannt. 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 des Testosterons bezüglich der Progression der Albuminurie bei männlichen MWF-Ratten evaluieren. **Methodik:** Je eine Gruppe männlicher MWF-Ratten erhielt von der 4. bis zur 24. Woche eine Scheinbehandlung (Sham), eine Orchiectomie (Ox) oder eine Orchiectomie mit anschließender Testosteron-Substitution (Ox-T) von 150 mg subkutan. Die Albuminurie wurde im Zeitverlauf bis zur 24. Woche über einen rattenspezifischen ELISA ermittelt. **Ergebnisse:** Die orchiectomierte MWF-Gruppe zeigte im Altersverlauf zwischen der 12. und 24. Woche eine signifikant erniedrigte Albuminurie-Exkretion ($5,1 \pm 0,9$ und $45,6 \pm 8,9$ mg/24 h) im Vergleich zur Sham-Gruppe ($21,8 \pm 4,5$ und $161,1 \pm 24,1$ mg/24 h, $p < 0,05$ und $p < 0,001$). Unter der Testosteron-Substitution wurde bei Ox-T-Ratten eine Albuminurie-Exkretion beobachtet ($32,3 \pm 8,0$ und $168,1 \pm 17,7$ mg/24 h), die im Vergleich zu Sham nicht unterschiedlich und im Vergleich zu Ox signifikant erhöht war ($p < 0,05$). Der mittlere arterielle Blutdruck zeigte zwischen allen drei Gruppen keinen signifikanten Unterschied in der 24. Woche (Sham-Gruppe $141,7 \pm 2,2$ mm Hg; Ox-T-Gruppe $140,0 \pm 2,6$ mm Hg; Ox-Gruppe $137,0 \pm 2,7$ mm Hg). **Schlussfolgerungen:** Wir konnten bei männlichen MWF-Ratten erstmalig demonstrieren, dass ein Androgenentzug mittels Orchiectomie vor der Entwicklung einer progressiven Albuminurie schützt. Der sexuelle Dimorphismus hinsichtlich der progressiven Albuminurie, bei der wir geschlechtsunabhängig ähnliche genetische Mechanismen bei weiblichen und männlichen Tieren identifizieren konnten, unterliegt offenbar dem schädigenden Einfluss von Testosteron. Die Entwicklung der Albuminurie durch den Einfluss von Testosteron ist dabei blutdruckunabhängig. Zukünftige Untersuchungen sollen die molekularen Ursachen dieser Interaktion von Testosteron und genetischen Faktoren bei der Ausprägung der Albuminurie klären.

P22

Identifizierung neuer Suzeptibilitätsgene für die Entstehung einer hypertensiven linksventrikulären Hypertrophie mittels vergleichender Genomik

Sietmann A¹, Schulte L², Huber M², Schulz A², Rühle F¹, Frey N³, Weichenhan D⁴, Völler H⁵, Katus H⁴, Wegscheider K⁶, Krawczak M⁷, Eberstein H von⁷, Schreiber S¹, Kreuz R², Stoll M¹

¹Leibniz-Institut für Arterioskleroseforschung, Genetische Epidemiologie Vasculärer Erkrankungen, Münster, Germany, ²Charité Universitätsmedizin, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Berlin, Germany, ³Klinik für Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany, ⁴Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany, ⁵Institut für Versorgungsforschung in der Klinik am See, Rüdersdorf bei Berlin, Berlin, Germany, ⁶Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, ⁷PopGen Biobank, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany

Die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) ist ein typischer, häufig auftretender kardialer Endorganschaden auf Grund einer kontinuierlich hohen Blutdruckbelastung. Aktuelle Studien belegen eine Erbllichkeit der LVH von bis zu 60%. Die LVH ist ein bedeutender unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten verschiedene Erkrankungen wie Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz. Die LVH ist somit nicht nur eine adaptive Reaktion des linken Ventrikels auf den erhöhten Blutdruck; Zur Klärung der bislang weitgehend unbekannt genischen Komponente der LVH wurde ein Ansatz der vergleichende Genomik gewählt. Dazu wurde zunächst eine genomweite Assoziationsstudie (GWAS) bei Patienten mit arterieller Hypertonie (ESTher – Kohorte) durchgeführt. Zusätzlich standen korrespondierende QTL- und genomweite Genexpressionsdaten eines F344 x SHRSP F₂ Intercrosses und entsprechender konsomer Ratten als tierexperimentelles Modell der Vergrößerung des linken Ventrikels unter hypertensiven Bedingungen zur Verfügung. Die vorliegenden, umfassenden Daten konnte mithilfe vergleichender Genomik in Beziehung gesetzt werden. Mithilfe der vorliegenden Analyse konnten neue Kandidatengene für die hypertensive LVH in Regionen auf Chromosom 10 und 11 des humanen Genoms identifiziert werden. Diese Gene befinden sich momentan im Validierungsstatus. eQTL- und Netzwerkanalysen zeigen weitere interessante neue Kandidatengene für nachfolgende Untersuchungen auf. Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass die genetische Prädisposition der hypertensiven LVH sowohl bei der Ratte als auch beim Menschen zumindest zum Teil auf die gleichen genetischen Faktoren

zurückgeführt werden kann. Dies ermöglicht eine neue Sichtweise auf die Erforschung von komplexen, multifaktoriellen Phänotypen wie der LVH.

P23

Ein Albuminurie-QTL der Munich Wistar Frömter-Ratte vermag bei Albuminurie-resistenten SHR-Ratten eine Albuminurie zu induzieren

Schütten S¹, Schulte L², Unland J², Vetter R², Bublath B², Kreuz R², Schulz A¹

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, CCM, Charitéplatz 1, Berlin, Germany, ²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, CCM, Berlin, Germany

Fragestellung: Munich Wistar Frömter (MWF)-Ratten entwickeln eine spontane Albuminurie, die polygenetisch determiniert ist, während spontane hypertensive Ratten (SHR) Albuminurie-resistent sind. Auf Chromosom (RNO)8 der MWF-Ratte konnten wir einen wichtigen QTL (Quantitative Trait Locus) für die Entwicklung der Albuminurie bei MWF-Tieren identifizieren. In dieser Studie untersuchen wir die Fragestellung, ob der QTL auf RNO8 nach Isolierung aus dem MWF-Stamm im Albuminurie-resistenten SHR-Hintergrund einen Albuminurie-Phänotyp induzieren kann. **Methodik:** Wir züchteten den konsomen Stamm SHR-8^{MWF}, indem wir entgegen des üblichen Vorgehens RNO8 vom kranken MWF-Stamm in den Albuminurie-resistenten SHR-Hintergrund transfertierte. Eine Gruppe männlicher MWF, SHR-8^{MWF} und SHR wurden in der 6. Woche unilateral nephrektomiert (Nx), während eine zweite Gruppe scheinoperiert wurde. Die Albuminurie-Exkretion (U_{Alb}) wurde in der 12., 18. und 24. Woche, der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) in der 24. Woche bestimmt. **Ergebnisse:** Bei SHR-Ratten wurde zwischen der 12. und 24. Woche eine sehr niedrige U_{Alb} beobachtet ($0,4 \pm 0,1$ und $1,3 \pm 0,3$ mg/24 h). Im Gegensatz dazu zeigten SHR-8^{MWF} zu beiden Zeitpunkten durch dem Transfer von MWF-RNO8 eine signifikant höhere U_{Alb} gegenüber SHR ($1,3 \pm 0,2$ und $10,8 \pm 2,1$ mg/24 h, $p < 0,0001$). SHR unter Nx-Bedingungen entwickelten in dieser Zeitspanne wiederum nur eine milde U_{Alb} ($2,1 \pm 0,4$ und $15,2 \pm 2,4$ mg/24 h) wohingegen SHR-8^{MWF} unter Nx einen mehr als 2fachen Anstieg der U_{Alb} verglichen mit SHR aufwiesen ($4,3 \pm 0,8$ und $37,2 \pm 4,9$ mg/24 h, $p < 0,004$). Bei der direkten Blutdruckmessung waren scheinbehandelte SHR nicht signifikant unterschiedlich zu SHR-8^{MWF} ($169,0 \pm 3,8$ vs. $161,6 \pm 6,0$ mm Hg). Unter Nx-Bedingungen konnte bei SHR ein signifikant höherer MAD im Vergleich zu SHR-8^{MWF} ermittelt werden ($184,9 \pm 11,6$ vs. $166,8 \pm 3,8$ mm Hg, $p < 0,05$). **Schlussfolgerungen:** Unsere Ergebnisse demonstrieren erstmalig, dass der Transfer des MWF-QTL auf RNO8 in den Albuminurie-resistenten SHR-Hintergrund unabhängig von anderen genetischen Einflussfaktoren eine Albuminurie zu induzieren vermag. Diese Daten bestätigen den Einfluss dieses QTL auf die Albuminurieentwicklung, die unabhängig von einer Blutdruckerhöhung erfolgt.

P24

Identifikation von Kandidatengenen für erhöhte Albuminurie als Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen im Rattenmodell

Rühle F¹, Schulz A², Sietmann A³, Stoll M³, Kreuz R²

¹Leibniz-Institut für Arterioskleroseforschung an der Universität Münster, Department für Genetische Epidemiologie Vasculärer Erkrankungen, Domagkstr. 3 Raum 3.015, Münster, Germany, ²Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ³Leibniz-Institut für Arterioskleroseforschung an der Universität Münster, Department für Genetische Epidemiologie Vasculärer Erkrankungen, Münster, Germany

Eine erhöhte Albuminurie im Urin (UAE) ist häufig assoziiert mit Hypertonie und Diabetes und gilt als unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen [1]. Die zu Grunde liegenden genetischen Mechanismen sind ähnlich wie bei anderen komplexen polygenen Erkrankungen noch nicht aufgeklärt. Zur Untersuchung dieses Phänotyps werden Munich Wistar Frömter (MWF) Ratten als nicht-diabetisches Modellsystem eingesetzt. Neben einer verminderten Nephronzahl und milder Hypertonie zeigen diese Tiere ab einem Alter von 6 Wochen deutlich erhöhte UAE-Werte verglichen mit spontan hypertensiven Ratten (SHR). In früheren Studien wurden in diesem Modell auf den Chromosomen 6 und 8 bereits zwei QTL identifiziert, die die Ausbildung des Phä-

notyps UAE maßgeblich beeinflussen [2–3]. In der vorliegenden Studie wurden konsome MWF-Stämme genutzt, die das Chromosom 6 bzw. 8 von SHR-Ratten tragen und keine erhöhte UAE aufweisen. Um die genetischen Loci einzugrenzen, die für die Ausbildung dieses Phänotyps verantwortlich sind, wurden RNA-Proben aus den Glomeruli der Nieren verschiedener konsomer MWF-Stämme isoliert und an einer Illumina Beadarray Plattform mittels genomweiter Genexpressionsanalyse untersucht. Insgesamt wurden die Expressionsprofile von 84 DNA-Proben von Tieren im Alter von 4 bzw. 8 Wochen bestimmt. Dabei wurden mehrere Kandidatengene identifiziert, die auf dem Rattengenom innerhalb bereits bekannter QTL liegen, die mit erhöhten UAE-Werten assoziiert sind. Gen-Ontologie und KEGG Pathway Enrichment Analysen zeigen unter anderem eine Verbindung zum PPAR-Signalweg (Peroxisom Proliferator-aktiver Rezeptor). Dieser bisher mit Diabetes assoziierte Signalweg stellt somit auch ein Kandidatensystem für nicht-diabetische Nierenerkrankungen dar. Referenzen: [1] D. G. Fogarty et al., Diabetes 49, 1057 (Jun, 2000). [2] A. Schulz et al., J Am Soc Nephrol 18, 113 (Jan, 2007). [3] A. Schulz et al., Physiol Genomics 35, 30 (Sep 17, 2008).

Fibrose/Inflammation

P25

Mild Uremia Induces Aortic Outward Remodelling via NF- κ B Activation

Akohov A¹, Krämer S², Kemnitz UR³, Sommerfeld M³, Iliev B², Peters H², Unger T³, Kaschina E³

¹Institute of Pharmacology/Charité – Universitätsmedizin Berlin, Center for Cardiovascular Research (CCR), Hessische Strasse 3–4, Berlin, Germany, ²Charité – Universitätsmedizin Berlin/Med. Klinik mit Schw. Nephrologie, Berlin, Germany, ³Institute of Pharmacology/Charité – Universitätsmedizin Berlin, Center for Cardiovascular Research (CCR), Berlin, Germany

Objectives: The aim of this study was to investigate the effects of mild uremia on aortic and heart remodelling in the rat. **Methods:** Mild uremia was induced by reduction of renal mass after 5/6 nephrectomy (NE). Rats with proteinuria > 300 mg/24 h were included in further investigations. Four weeks after NE, an abdominal aortic aneurysm (AAA) was induced via continuous infusion of an isolated aortic segment with elastase. One group of NE animals was additionally treated with hydralazine (15 mg/kg). Sham operated rats served as controls (n = 12 in each group). Aortic diameter and heart function were measured by ultrasound. Aortic tissues, renal functional parameters and serum pro-inflammatory cytokines were investigated. **Results:** Uremia induced aortic dilatation (2.1 ± 0.04 mm vs. 1.8 ± 0.03 mm, p < 0.001). Histological analysis revealed an outward aortic remodelling, increased elastin fragmentation (p < 0.05), cystic medial degradation, calcification of tunica media and inflammatory infiltrates in the adventitia. After aneurysm induction, aortic diameter was further increased in the NE group as compared to AAA rats without NE (2.6 ± 0.05 mm vs. 2.3 ± 0.03 mm, p < 0.05). Hydralazine treatment significantly reduced blood pressure (115 ± 4 vs. 160 ± 7 mm Hg, p < 0.05) but did not influence aortic diameter. Protein expression of NF- κ B was strongly (3-fold) up-regulated in aortic tissues from NE rats. MMP2, MMP9, cathepsin D and TGF- β 1 were significantly (p < 0.05) increased after AAA and further up-regulated in the NE/AAA group. Heart function was negatively affected by uremia: Ejection fraction and fractional shortening were significantly decreased (p < 0.05), whereas left ventricular volume was increased in the systole (97.7 ± 12.3 vs. 63.4 ± 5.1, p < 0.05) and in the diastole (371.0 ± 13.7 vs. 327.8 ± 9.9, p < 0.05). **Conclusion:** Mild uremia induces aortic outward remodeling independently of blood pressure elevation. Activation of NF κ B by uremic toxins may contribute to remodelling via inhibition of elastin- and collagen gene transcription.

P26

Angiotensin II-initiated Hypertension Causes Oxidative Stress and DNA Damage in the Kidney

Brand S¹, Schupp N²

¹Universität Würzburg, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Würzburg, Germany, ²Universität Würzburg, Würzburg, Germany

The renin-angiotensin system regulates blood pressure and cardiovascular homeostasis. Angiotensin II (Ang II), the reactive peptide of the renin-angiotensin system, causes vasoconstriction and in higher levels increased blood pressure. Hypertension is connected with an increased cancer risk, especially of kidney cancer. Elevated levels of Ang II, frequent in hyper-

tension, cause kidney disease, probably mediated by oxidative stress and induced DNA damage. To confirm the induction of DNA damage in vivo by Ang II, C57BL/6 mice were equipped with osmotic mini pumps, delivering Ang II in four different concentrations between 60 ng/kg min and 1 μ g/kg min during 28 days. Ang II dose-dependently increased blood pressure. The Ang II-treatment also had impact on renal function and resulted in histopathological changes of the kidney. Renal function was assessed at day 0, day 14 and day 28, by examining creatinine levels in urine and serum: After 14 and 28 days creatinine levels in the urine gradually decreased with the rising concentration of Ang II. According to that, serum creatinine increased within the four treatment groups. Glomerular damage was characterized by semiquantitative GSI (glomerular sclerosis score)/MSI (mesangial sclerosis score). The damage comprised expansion of mesangial matrices and destruction of the capillary network. GSI/MSI were both threefold higher in the 1 μ g/kg min group compared to the control group. The high blood pressure furthermore led to a dose-dependent increase in formation of superoxide radicals, measured with the fluorescent dye dihydroethidium. In addition genomic damage in the form of double strand breaks was induced, detected by immunohistochemistry via an antibody against the double strand break marker γ -H₂AX. To sum up, the results from this study show that Ang II in doses that cause moderate hypertension induces the elevation of markers of kidney failure and DNA damage.

P27

Mineralocorticoid Receptor Blockade Reduces Vascular Stiffness in Resistant Hypertensives

Schmidt BM¹, Raff U², Schmieder RE²

¹Hannover Medical School, Nephrology, Carl-Neuberg-Straße 1, Hannover, Germany, ²Med. Klinikum 4 Nephrologie und Hypertensiologie Universität Erlangen Nürnberg, Erlangen, Germany

We showed that eplerenone at a dose of 50 mg per day reduces left ventricular (LV) mass independent from blood pressure control in resistant hypertension. We hypothesized that this low dose of eplerenone would also be effective in reducing vascular and renal target organ damage (intima media thickness (IMT), pulse wave velocity (PWV), augmentation index (Aix), urinary albumin excretion (UAE), renal resistance index (RI)). We performed a randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel group study in patients with resistant hypertension. All patients at enrolment received ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers and diuretics together with a third drug. We additionally treated for six months with eplerenone 50 mg or tried to reach BP control without the use of MR antagonists by otherwise optimizing antihypertensive treatment (placebo group). All parameters analyzed were prespecified secondary endpoints of the study whose primary endpoint (LV mass) has been reported previously. Comparisons of groups were done by t-test. All values are given as M ± SD. We enrolled 50 non-diabetic patients with resistant hypertension. Their casual BP at enrolment was 166 ± 21 / 91 ± 15 mm Hg in the eplerenone and 159 ± 19 / 94 ± 8 mm Hg in the placebo group (p = 0.23 for systolic and p = 0.47 for diastolic BP) (24-hour BP: 143 ± 13 / 91 ± 15 vs. 143 ± 15 / 94 ± 8; p = 0.98 and p = 0.21). Eplerenone treatment reduced casual BP by 35 ± 20 / 15 ± 11 mm Hg, in the placebo group BP was lowered by 30 ± 19 / 13 ± 7 mm Hg (p = 0.40 and 0.57, respectively) (24-hour BP: 18 ± 13 / 9 ± 8 vs. 13 ± 9 / 7 ± 7; p = 0.13 and p = 0.33).

Table 1: Results

	Placebo			Eplerenone			Eplerenone vs. Placebo
	baseline	treatment	p	baseline	treatment	p	
IMT (mm)	7.6 ± 0.9	7.6 ± 0.9	0.896	8.1 ± 1.2	7.8 ± 1.2	0.130	0.241
PWV (m/s)	10.3 ± 2.0	10.1 ± 1.8	0.595	11.3 ± 3.6	9.8 ± 2.6	0.001	0.011
Aix	26.0 ± 7.9	21.6 ± 9.5	0.005	27.7 ± 9.9	22.5 ± 7.4	0.004	0.699
UAE (mg/day)	10.8 ± 7.6	10.8 ± 15.0	0.995	13.3 ± 17.6	10.3 ± 15.7	0.540	0.589
Renal RI (%)	64.5 ± 4.3	64.0 ± 4.3	0.507	67.2 ± 6.0	64.9 ± 7.1	0.018	0.129

Eplerenone treatment reduced PWV statistically significant. This difference was statistically significant different from the effect during placebo treatment. Eplerenone and placebo both reduced Aix to a similar extent. Eplerenone reduced renal RI, but this decrease was not statistically significant from the placebo effect. We conclude that eplerenone reduces vascular target organ damage more than explained by blood pressure lowering alone in patients with resistant hypertension.

P28

The AT₁-Receptor Antagonist Candesartan Attenuates Genomic Damage in Peripheral Blood Lymphocytes of Patients on Maintenance Hemodialysis Treatment

Schupp N¹, Rutkowski P², Sebekova K³, Bahner U⁴, Grupp C⁵, Heidland A⁶, Stopper H¹

¹Universität Würzburg, Institute of Pharmacology and Toxicology, Würzburg, Germany, ²Medical University Gdansk, Nephrology, Transplantology and Internal Medicine, Gdansk, Poland, ³Slovak Medical University Bratislava, Bratislava, Slovakia, ⁴Kuratorium for Dialysis and Kidney Transplantation, Würzburg, Germany, ⁵Center of Internal Medicine, Bamberg, Germany, ⁶Universität Würzburg, Department of Internal Medicine, Würzburg, Germany

Angiotensin II (ANG II) and advanced glycation end products (AGEs) exert genotoxic effects *in vitro* which were improved by the ANG II type 1 (AT₁) receptor blocker, candesartan. In end-stage renal disease (ESRD) the incidence of genomic damage is increased. A stimulation of the renin-angiotensin system (RAS) and accumulation of AGEs could be involved. We tested whether oral co-administration of candesartan modulates the enhanced DNA damage in ESRD patients. Fifteen maintenance hemodialysis (MHD) patients with mild hypertension were treated with candesartan (4–16 mg/day) for 4.5 months. Fourteen MHD patients served as conventionally treated uremic controls. DNA damage was measured as micronucleus frequency (MNf) in peripheral blood lymphocytes and estimated thrice before candesartan therapy and afterwards every 6 weeks. Compared to 14 healthy controls, MNf at baseline was significantly elevated in the MHD patients. While in the conventionally treated MHD patients the enhanced DNA damage persisted, the co-administration of candesartan ameliorated the genomic damage significantly and independently of changes of lowering of blood pressure. We conclude that blockade of AT₁ receptors with candesartan can reduce DNA damage in MHD patients.

P29

Erstmaliger elektrophysiologischer und molekulargenetischer Nachweis von K₂P Kanälen in Fibroblasten aus dem Nierenkortex der Maus. Modulierender Einfluss von Wachstumsfaktoren auf die Kanalaktivität

Kacik M¹, Kaistha B¹, Hoyer J¹

¹Philipps-University Marburg, Biomedical Research Center, Nephrology, Marburg, Germany

Hintergrund: In der Entstehung fibrotischer Vorgänge spielen Kaliumkanäle eine wesentliche Rolle. Calciumabhängige Kaliumkanäle, wie der K_{Ca}^{3.1}, greifen in die maßgebliche Funktion renaler Fibroblasten ein, da sie die Proliferation wie auch die Migration dieser Zellen beeinflussen können. Unterschiedliche Wachstumsfaktoren sind dabei in der Lage das Ausmaß der Fibrosierung über die Regulation der Kaliumkanäle zu steuern. **Fragestellung:** Die Charakterisierung weiterer Kaliumkanäle in renalen Fibroblasten. Der Einfluss von Wachstumsfaktoren, welche in der Genese der Nierenfibrose eine wichtige Rolle spielen, auf die Expression und Kanalaktivität. **Methode:** Die elektrophysiologische Charakterisierung mittels Patch-Clamp-Technik. Verifizierung neu charakterisierter Kanäle mithilfe der real-time PCR. **Ergebnisse:** In dieser Arbeit werden erstmalig Zwei-Porendomänen Kaliumkanäle (K₂P) in renalen Fibroblasten der Maus elektrophysiologisch und molekularbiologisch nachgewiesen. In dieser Kaliumfamilie sind insgesamt 15 Mitglieder enthalten. In renalen Fibroblasten werden davon die mechano- und arachidonsäure-sensitiven Kanäle TREK-1 (TWIK related K⁺ channel) und TREK-2 exprimiert. Die Expression von TRAAK (TWIK-related arachidonic acid activated K⁺ channel) konnte nicht nachgewiesen werden. Elektrophysiologisch wurde ein weites Spektrum an Stimuli untersucht, die pH- und Temperaturveränderungen, mechanische Dehnung der Zellmembran, volatile Anästhetika, ungesättigte Fettsäuren, Antiarrhythmika und Psychopharmaka beinhaltet. Die Beeinflussung der Gesamtaktivität von K₂P Kanälen durch Wachstumsfaktoren wird erstmalig in dieser Arbeit vorgestellt. Dabei führen sowohl der basic fibroblast growth factor (b-FGF) als auch der tumor growth factor-β (TGF-β) in unterschiedlichen Konzentrationen bei einer Inkubationszeit von 24 Stunden zu einer stark reduzierten Gesamtaktivität dieser Kanäle im Vergleich zur Kontrollgruppe. **Ziel:** Im klinischen Zusammenhang stellen diese Kanäle ein neues pharmakologisches Target gegenüber renalen Fibrosierungsprozessen unterschiedlichster Ätiologie dar. Durch eine verzögerte Fortschreitung der bindegewebigen Umstrukturierung des Nierenparenchyms wäre es

möglich die renale Funktion länger aufrechtzuerhalten und damit den Eintritt der Dialysepflichtigkeit hinauszuschieben.

P30

Mycophenolic Acid Derogates the Thrombin-induced Monocyte Chemoattractant Protein-1 Production in Vascular Smooth Muscle Cells

Schuchardt M¹, Prüfer J¹, Tölle M¹, Huang T¹, Höhne M², Zidek W¹, van der Giet M¹

¹Charité – Campus Benjamin Franklin, CC 10 Nephrologie, Berlin, Germany, ²Novartis Pharma Schweiz AG, Transplantation und Immunologie, Nürnberg, Germany

Objectives: Mycophenolic acid (MPA) is routinely used as immunosuppressant after kidney transplantation. In the last years, there is increasing evidence that mycophenolic acid is more than just an immunosuppressant. For the initiation and maintenance of atherosclerosis or in transplant vasculopathy, the production of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is a crucial condition. The aim of this study was to explore the influence of mycophenolic acid on the thrombin-induced MCP-1 production in vascular smooth muscle cells (VSMCs). **Methods:** MCP-1 expression was measured via real-time PCR and MCP-1 protein concentration was quantified by Luminex™ technology. Superoxide production was detected in dihydroethidium (DHE)-labeled cells via fluorescence microscopy and quantified in a multimode-reader. H₂O₂ production was measured in 5,6-chloromethyl-2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate acetyl ester (H₂DCFDA)-labeled cells via flow cytometry. **Results:** MPA significantly decreased the thrombin-induced MCP-1 expression and secretion in a dose-dependent manner. From previous studies it was known, that MCP-1 production is dependent on the redox status of VSMCs. So, we next investigated the production of superoxide in DHE-labeled cells treated with thrombin in the presence or absence of MPA. Pretreatment of MPA significantly decreased the thrombin-induced fluorescence increase. Superoxide is rapidly converted in H₂O₂, which we measured in H₂DCFDA-labeled VSMCs. Here, MPA also diminished the thrombin-induced H₂O₂ production dose-dependently and significant. **Conclusions:** Thrombin is a potent stimulator of MCP-1 production in VSMCs in a reactive oxygen species sensitive way. MPA is able to significantly attenuate this thrombin-induced MCP-1 production indicating direct anti-inflammatory effects of MPA. Therefore, MPA is not only an immunosuppressant substance but also might play a relevant role in anti-inflammatory response.

P31

Wall-to-Lumen Ratio of Retinal Arterioles Is Related to Alterations of Aortic Pulse Wave in Patients with a History of a Cerebrovascular Event

Ritt M¹, Harazny JM¹, Schellinger P², Baleanu D³, Schwab S², Michelson G³, Schmieder RE¹

¹University of Erlangen-Nürnberg, Department of Nephrology and Hypertension, Erlangen, Germany, ²University of Erlangen-Nürnberg, Department of Neurology, Erlangen, Germany, ³University of Erlangen-Nürnberg, Department of Ophthalmology, Erlangen, Germany

Objective: Wall-to-lumen ratio of retinal arterioles represents a potential future parameter for vascular damage. We hypothesized that changes in wall-to-lumen ratio of retinal arterioles is associated with alterations of aortic pulse wave in patients with a history of a cerebrovascular event. **Methods:** In this pilot study 14 patients (5 female and 9 male patients) with a mean age of 60.2 ± 9.8 years, mean blood pressure levels of 132 ± 14/79.1 ± 11 mm Hg and a history of a cerebrovascular event have been enrolled. Wall-to-lumen ratio of retinal arterioles was assessed *in vivo* using scanning laser Doppler flowmetry (Heidelberg Retina Flowmetry, Heidelberg, Germany). Pulse wave analysis to determine aortic augmentation index and aortic augmentation pressure were performed *in vivo* using applanation tonometry (SphygmoCor, AtCor Medical PtyLtd, NSW 2114, Australia). **Results:** Pulse pressure (r = 0.593, p = 0.025), but not systolic, diastolic or mean arterial pressure was related to wall-to-lumen ratio of retinal arterioles. Age, body mass index, waist circumference as well as parameters of glucose and lipid profile did not reveal a relation to wall-to-lumen ratio of retinal arterioles. Aortic augmentation index (r = 0.546, p = 0.043) and aortic augmentation pressure (r = 0.559, p = 0.038) were both related to wall-to-lumen ratio of retinal arterioles even when aortic augmentation index and aortic augmentation pressure were corrected for a mean heart rate of 75 bpm (r = 0.572, p = 0.032 and

$r=0.616$, $p=0.019$; respectively). **Conclusion:** In our cohort of patients with a history of a cerebrovascular event wall-to-lumen ratio of retinal arterioles was related to alterations of aortic pulse wave thereby indicating parallel vascular changes in the micro- and macrovasculature.

P32

The Effect of AT₂-Receptor Stimulation Aortic Thickening and Stiffness in L-NAME-induced Hypertension

Paulis L¹, Schwengel K², Lucht K², Becker S², Slavic S², Kaschina E², Kemnitz RU², Baulmann J³, Unger T², Steckelings UM²

¹Center for Cardiovascular Research CCR, Charite-Universitätsmedizin Berlin, AG Unger, Hessische Str. 3–4, Berlin, Germany, ²Center for Cardiovascular Research CCR, Charite-Universitätsmedizin Berlin, AG Unger, Berlin, Germany, ³Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Germany

Aims: There is an unremitting search for novel ways to prevent target organ damage, such as arterial remodelling, aimed to further reduce the cardiovascular risk in hypertensive patients. Increased pulse wave velocity (PWV) represents an independent cardiovascular risk factor and serves as a direct marker of arterial stiffness. We investigated, whether the novel, non-peptide agonist of AT₂-Receptor, compound 21, was able to prevent arterial remodelling in NO-deficient hypertension induced by L-NAME administration. **Methods:** 3 groups of male adult rats were investigated (n=10 in each): control, L-NAME (50 mg/kg/day), L-NAME + compound 21 (0.3 mg/kg/day). Blood pressure was measured non-invasively by tail-cuff plethysmography each week. After 6-weeks, the animals were anaesthetised and two micro-tip (Samba Preclin) catheters were introduced to the proximal and distal end of the aorta for haemodynamic measurement. Intraaortic pulse wave was recorded by both catheters simultaneously and its velocity (PWV) was calculated. Wall thickness and inner diameter were determined by morphometry in hematoxyline-eosine-stained aortic cross-sectional slices. **Results:** We observed that L-NAME-induced hypertension was associated with increased PWV, reduced inner diameter and increased wall thickness. Treatment with compound 21 minimally attenuated blood pressure and did not affect the aortic inner diameter. However, it attenuated PWV increase and the aortic thickening. PWV strongly correlated with aortic wall thickness. **Conclusions:** PWV correlated with aortic wall thickness and seemed to be independent from NO production, blood pressure level or vessel diameter. Compound 21 prevented the PWV augmentation and might therefore contribute to blood pressure-independent cardiovascular risk reduction. (EC 7th FP PIEF-GA-2009 – 237834 COME-in-CARE)

Gefäßstruktur und -funktion I

P33

Nicht-invasiv gemessene hämodynamische Parameter der retinalen Mikrozirkulation bei Patienten mit arterieller Hypertonie

Harazny JM¹, Raff U², Ott C², Ritt M², Schmieder RE²
¹Med. Klinikum 4 Nephrologie und Hypertensiologie Universität Erlangen Nürnberg, Clinical Research Center, Krankenhausstrasse 12, Erlangen, Germany, ²Med. Klinikum 4 Nephrologie und Hypertensiologie Universität Erlangen Nürnberg, Clinical Research Center, Erlangen, Germany

Ziel: Vergleich der hämodynamischen Parameter der retinalen Mikrozirkulation zwischen Patienten mit der „moderaten“ und „therapieresistenten“ arteriellen Hypertonie. **Methode:** Die retinale kapilläre Mikroperfusion (RCP) wurde mittels Heidelberg Retina Flowmetry aufgenommen. Die mittlere, systolische und diastolische Durchblutungswerte wurden mittels SLDF (Scanning Laser Doppler Flowmetry) Version 4.0 Software gemessen und mittels SPSS V.18 analysiert. **Patienten:** Es wurden HRF-Aufnahmen aus 2 klinischen Studien ausgewählt: Patientengruppe „moderate Hypertonie“ (AHM): 44 unbehandelte Patienten (Alter 61 ± 8 Jahre) mit primäre arterielle Hypertonie und arteriellen Blutdruckwerten (RR) zwischen 140/90 mm Hg und 180/110 mm Hg. Patientengruppe „therapieresistente Hypertonie“ (AHR): 52 Patienten mit behandelter therapieresistenter arterielle Hypertonie (Alter 46 ± 12 Jahre), definiert als in ≥ 2 unabhängigen klinischen Untersuchungen festgestellter Blutdruck ≥ 140 und/oder ≥ 90 mm Hg trotz der Einnahme von 3 oder mehr antihypertensiven Medikamenten in pharmakologisch effektiver Dosierung. **Ergebnisse:** Die über 1 Herzschlag gemittelte RCP ist in der AHR signifikant höher als in der AHM (360 ± 93 vs. 309 ± 81 AU, $p=0,008$). In der Systole

zeigen AHR signifikant höhere Werte der systolischen RCP als AHM (486 ± 121 vs. 408 ± 95 AU, $p=0,001$), die Werte in der Diastole waren bei den Patienten mit moderater Therapie nur tendenziell niedriger (225 ± 77 vs. 260 ± 91 AU, $p=0,10$). Die absolute Differenzen zwischen systolischen und diastolischen RCP waren in AHR signifikant höher als in AHM (226 ± 65 vs. 182 ± 59 AU, $p < 0,001$). Systolische RR waren in der AHR signifikant höher als in der AHM (159 ± 18 vs. 149 ± 13 mm Hg, $p < 0,0001$). Diastolische RR waren in beiden Gruppen fast identisch (91 ± 12 vs. 92 ± 11 mm Hg, $p=0,63$). Mittlere Blutdruckwerte unterschieden sich nicht signifikant zwischen AHR und AHM (114 ± 12 vs. 110 ± 10 mm Hg, $p=0,33$). Die Differenzen zwischen systolischen und diastolischen RR waren in AHR signifikant höher als in AHM (68 ± 17 vs. 53 ± 20 mm Hg, $p=0,001$). **Zusammenfassung:** Die – mittels Scanning Laser Doppler Flowmetry – nicht-invasiv gemessenen Parameter zeigen den arteriellen Blutdruckbefunden entsprechende hämodynamische Unterschiede der retinalen Mikrozirkulation zwischen Patienten mit der „moderaten“ und „therapieresistenten“ arteriellen Hypertonie.

P34

Complement C3 and Thrombosis Risk in Diabetes: A Potential New Therapeutic Target

Heß K¹, Alzahrani S², Mathai M³, Schroeder V⁴, Carter AM², Howell G⁵, Smith K², Grant PJ², Marx N¹, Ajjan R²

¹Universitätsklinikum Aachen, Innere Medizin I, Aachen, Germany, ²University of Leeds LIGHT Institute, Leeds, United Kingdom, ³Department of Pediatrics, Bradford Royal Infirmary, Bradford, United Kingdom, ⁴Inselspital Bern, Bern, Switzerland, ⁵University of Leeds, Faculty of Biological Sciences, Leeds, United Kingdom

Objective: C3 plasma levels are associated with increased cardiovascular risk and this protein interacts with the fibrinolytic system. Although premature cardiovascular disease is common in diabetes, little is known about the role of complement C3 in atherothrombosis in this population. Therefore the present study investigates the relationship between C3 and fibrinolysis in subjects with type 1 diabetes (T1DM) both *ex vivo* and *in vitro*. **Methods and results:** In 47 children, C3 levels were higher in T1DM subjects compared with controls (0.55 ± 0.02 mg/ml and 0.43 ± 0.02 mg/ml respectively; $p < 0.01$) and clot lysis time (LT) was longer (599 ± 18 and 516 ± 12 secs respectively; $p=0.02$). In a longitudinal study of 18 T1DM subjects, improving glycaemic control was associated with decreased C3 levels (from 0.65 ± 0.04 to 0.54 ± 0.02 mg/ml) and shortened LT (from 673 ± 34 to 600 ± 23 s). ELISA, Western blotting and turbidity analysis confirmed C3 incorporation into fibrin networks. In a purified system, lysis time of clots made from T1DM was significantly longer compared to control subjects (1532 ± 72.6 and 1144 ± 82.6 seconds respectively; $p < 0.01$). After adding C3, the increase in lysis time was significantly greater in patients with diabetes compared with controls (increase of 244.0 ± 63.6 and 92.0 ± 22.6 seconds respectively; $p < 0.05$). Confocal microscopy demonstrated 41% increase (n=5, $p < 0.01$) in mean fluorescence intensity of clots made using fibrinogen from diabetic subjects compared to controls. Confocal real time lysis experiments confirmed the more pronounced prolongation of LT (764.2 ± 75.9 and 428.1 ± 105.2 seconds respectively; $p < 0.05$). **Conclusion:** The inflammatory/thrombotic process starts at an early age in diabetes and can be modulated by improving glycaemic control. The enhanced incorporation of C3 into fibrin clots may be one novel mechanism for compromised clot lysis in diabetes.

P35

Lipoprotein (a) Gene (LPA) Variant Is Associated with Ischaemic Stroke in a Large German Case-control Study

Huge A¹, Berger K², Kühlenbäumer G³, Ringelstein EB⁴, Stoll M¹, Seedorf U¹

¹Leibniz-Institute of Arteriosclerosis Research at the University of Münster, Münster, Germany, ²Institute of Epidemiology and Social Medicine, University of Münster, Münster, Germany, ³Institute of Experimental Medicine, University of Kiel, Kiel, Germany, ⁴Department of Neurology, University of Münster, Münster, Germany

Aims: High lipoprotein (a), Lp(a), is an emerging risk factor for coronary artery disease (CAD) and stroke. Two common Lp(a) gene variants, rs3798220 and rs10455872, were previously shown to be strongly associated with Lp(a) level and the risk of CAD, but nothing is known about their relevance for ischaemic stroke. **Methods:** Association study of rs3798220 and rs10455872 in a German case-control study for stroke

including 1,210 stroke cases and 974 healthy controls. **Results:** The variant rs10455872 (minor allele frequency (MAF) 6%) was associated with ischaemic stroke with an odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) of 1.50 (95% CI: 1.08–2.07; $p=0.016$, adjusted for age and sex). Differentiation of the stroke type according to the classification scheme proposed by the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) revealed that the association between rs10455872 and stroke was mostly due to a highly significant association between this variant and the TOAST-1 stroke type (associated with large artery atherosclerosis; OR: 1.73; 95% CI: 1.18–2.52, $p=0.005$). Conversely, no association with stroke of any type could be demonstrated in this study for the other CAD associated variant rs3798220 (MAF 1.5%; OR: 0.91; 95%CI: 0.49–1.71; $p=0.7671$, adjusted for age and sex). **Conclusions:** The common Lp (a) gene variant rs10455872 is associated with ischaemic stroke, specifically with the TOAST-1 sub-type. The negative result regarding the less common SNP rs3798220 may have been due to the limited power of this study to detect an association.

P36

Mycophenolic Acid Diminishes Mineralization of Vascular Smooth Muscle Cells *in vitro*

Prüfer J¹, Schuchardt M¹, Tölle M¹, Huang T¹, Höhne M², Zidek W¹, van der Giet M¹

¹Charité – Campus Benjamin Franklin, CC10 Nephrologie, Berlin, Germany, ²Novartis Pharma Schweiz AG, Transplantation und Immunologie, Nürnberg, Germany

Objectives: Arteriosclerosis is a major problem in advanced chronic kidney disease (CKD) and in kidney transplanted 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. Mycophenolic acid (MPA) is a non-competitive inhibitor of inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) that exerts cytostatic effects on proliferating T-lymphocytes as well as other immunomodulating effects. In this study the non-immunomodulating effects of MPA should be investigated by proving anti-arteriosclerotic properties of this substance. **Methods:** *In vitro* calcification in rat vascular smooth muscle cells (VSMC) were induced with calcification medium (DMEM containing 4.5 g/L glucose supplemented with 15% FCS, 10 mmol/L sodium pyruvat, 50 µg/mL Vitamin C, and 10 mmol/L β-glycero phosphate) and dexamethasone (DEX, 100 nmol/L). Calcium deposition was monitored by Alizarin staining and quantified by O-cresolphthalein complexone method. Cbfa1 gene expression was measured by real-time PCR. **Results:** Calcification medium (CM) with DEX induced mineralization of VSMC visualized by Alizarin Red staining quantified by measuring the extracellular calcium content. In the presence of MPA [10 µmol/L] this mineralization process could be significantly diminished (28 days: 0.58 ± 0.27 (mg/dL)/µg protein vs. 0.27 ± 0.01 (mg/dL)/µg protein). For the transformation of VSMC to a osteoblast-like phenotype which is essential for mineralization, the transcription factor core binding factor alpha 1 (cbfa1) is crucial. Therefore, cbfa1 expression was measured. The dexamethasone (100 nmol/L)-induced expression of the cbfa1 is significantly and dose-dependently decreased in co-stimulation with MPA (1–100 µmol/L) with a maximum decrease at 50 µmol/L (23 ± 8% decrease). **Conclusions:** Here, we could show that the immunosuppressant agent MPA has other, non-immunomodulating properties by diminishing transformation of VSMCs to osteoblast-like cells. Therefore, MPA might have influence on arteriosclerotic alterations in the vascular wall which might have benefit for cardiovascular outcome after renal transplantation.

P37

HDL Diminishes MMP-9 Production in a S1P₃/TGF-β Dependent Manner

Schuchardt M¹, Tölle M¹, Huang T¹, Prüfer J¹, Zidek W¹, van der Giet M¹

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

Objectives: Different studies ruled out a relevant role of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in atherosclerotic plaque ruptur. One potent inhibitor of MMP-9 production is the transforming growth factor beta (TGF-β). Similar to this, we also observed inhibitory effects with sphingosine 1-phosphate (S1P), a lysophospholipid accumulating in high density lipoprotein (HDL), which presumably suppresses MMP-9 production. The aim of this study was to reveal the inhibitory influence of HDL on MMP-9 production and the molecular mechanisms behind these processes. **Methods:** Rat vascular smooth muscle cells (VSMC) were stimu-

lated with interleukin-1β (IL-1β). MMP-9 expression was quantified by real-time PCR and activity by zymography. For receptor knockdown studies, cells were transfected with siRNA against S1P₃ receptor. **Results:** TGF-β significantly down-regulated IL-1β stimulated MMP-9 expression (78.6 ± 5.4 decrease; $p < 0.05$). This inhibition could be significantly blocked with the TGF-β receptor inhibitor R1 (36.7 ± 2.9 vs. 78.6 ± 5.4 decrease; $p < 0.05$). Like S1P, HDL also significantly suppressed the IL-1β stimulated MMP-9 expression (S1P: 42.2 ± 8.3 decrease $n=5$; HDL: 44.3 ± 9.8 decrease; $p < 0.05$). To reveal if there is any cross-communication between the TGF-β and S1P receptors, we also tested the TGF-β receptor inhibitor in the IL-1β/HDL and IL-1β/S1P costimulation, which significantly reversed the effect of HDL (12.2 ± 4.6 vs. 44.3 ± 2.4 decrease; $p < 0.05$) and S1P (42.2 ± 3.5 vs. 72.3 ± 8.3 decrease; $p < 0.05$). Investigation of the MMP-9 activity via zymography showed corresponding results after TGF-β and S1P treatment in the absence and presence of the inhibitor. The specific down-regulation of the S1P₃ receptor by siRNA abolished the HDL/S1P induced TGF-β signaling. **Conclusions:** HDL, S1P and TGF-β all down-regulate MMP-9 expression. The HDL and S1P mediated inhibition of MMP-9 expression could be diminished by a TGF-β receptor inhibitor and by S1P₃ receptor knockdown. Therefore, HDL and its component S1P could cross activate the TGF-β signaltransduction pathway via the S1P₃ receptor.

P38

Cardiovascular Function and Stiffness after Renal Transplantation Following Everolimus vs. CNI-based Immunosuppression

Weiß W¹, Tölle M¹, Golisch C¹, Brakemeier S², Liefeldt L², Glander P², Diekmann P², Höhne M³, Budde K², Zidek W¹, van der Giet M¹

¹Charité – Campus Benjamin Franklin, CC10 Nephrologie, Berlin, Germany, ²Charité – Campus Mitte, CC10 Nephrologie, Berlin, Germany, ³Novartis Pharma Schweiz AG, Transplantation und Immunologie, Nürnberg, Germany

Objective: Cardiovascular disease is a major problem for mortality and morbidity after renal transplantation. There is evidence that mTOR-based immunosuppression might be more favorable with respect to the development of cardiovascular disturbances. Recently, a large study was performed to assess an everolimus(Eve)/EC-MPS regimen (after 4.5 month) on renal function after cyclosporine (CsA) withdrawal in de novo renal allograft recipients. In a subgroup we analyzed cardiovascular function to identify potential benefit of Eve-based immunosuppression after long-time immunosuppression with both drugs. **Methods:** To assess vascular stiffness, pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (AiX) was measured using a tonometric device (Sphygmocor). To assess cardiovascular endorgan-damage, intima-media thickness (IMT) of the common carotid artery and left-ventricular mass (LVM) index was assessed by ultrasound (Aloka Alpha10). All vascular data were analyzed by two experienced observers in a blind analysis. **Results:** Patients were investigated 38 ± 9 months after randomization on Eve ($n=15$) or CNI ($n=9$)-based therapy. Patients in both groups were of the same age (Eve: 51.5 ± 6.4 and CNI: 51.1 ± 7.4 years) and had comparable waiting time for kidney transplantation. IMT was significantly lower in the Eve-treated group than in the CNI-treatment group (Eve: 0.72 ± 0.12 mm vs. CNI: 0.82 ± 0.09 mm). LVM index did not significantly differ in the Eve treatment group vs. the CNI treatment group (Eve: 131 ± 34 g/m² vs. CNI: 138 ± 27 g/m²). AiX and PWV was significantly lower in the Eve-treated group (AiX75: Eve: $27 \pm 6\%$ and CNI: $34 \pm 7\%$; PWV: Eve: 9.1 ± 1.9 m/s and CNI: 10.9 ± 1.8 m/s) indicating a reduced vascular stiffness. **Conclusions:** From this small analysis we have good evidence that mTOR based CNI-avoiding immunosuppression might have positive impact on the vascular function and also on the progression of vascular disturbances like atherosclerosis and arteriosclerosis. The lower amount of vascular stiffness has positive impact LVM index which reflects left ventricular remodeling and left ventricular function.

P39

Osteogenic Expression in Vascular Smooth Muscle Cells after Uridine Adenosine Tetraphosphate (Up₄A) Treatment: P2Y-mediated Phenotype Switch

Schuchardt M¹, Tölle M¹, Prüfer J¹, Huang T¹, Jankowski V¹, Jankowski J¹, Zidek W¹, van der Giet M¹

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

Objective: Vascular calcification is a major risk factor for cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease (CKD). Recent evidence indicates that vascular calcification is an actively induced process, where smooth muscle cells differentiate toward an osteoblast-like phenotype. Osteoblastic differentiation is a multistep process, where the core binding factor- α subunit-1 (cbfa1) is a key regulatory transcription factor. In the present study, we investigated the effect of the novel proinflammatory nucleotide, Up₄A, on osteogenic gene expression in smooth muscle cells. Up₄A has been previously shown to be a potent calcification inducing substance. **Methods:** Expression of cbfa1, Msx2, OCN, OPG was measured in rat vascular smooth muscle cells (VSMCs) after stimulation with Up₄A (10 μ mol/l) in the presence or absence of inhibitors via real-time PCR. Protein content in the nuclear fraction of cells was measured with a specific anti-cbfa1 antibody using Western Blot technique. **Results:** Up₄A led to a dose-dependent and significant increase in cbfa1 expression in VSMCs. Furthermore, the protein content of cbfa1 significantly increased in the nuclear protein fraction of the cells when they were stimulated with different Up₄A concentrations. The non-selective P2Y₂ inhibitor suramin and the non-selective inhibitor PPADS have a significant inhibitory effect (inhibition [% of Up₄A induced cbfa1 expression]: suramin 67 \pm 7; n=8; PPADS 79 \pm 6; n=8); whereas other non-selective purinoreceptor inhibitors like Reactive blue-2 and MRS2179 have no significant influence on the Up₄A stimulated cbfa1 expression. Other osteogenes like Msx2, OCN and OPG are also affected by Up₄A stimulation of VSMCs. **Conclusions:** Our results demonstrated that Up₄A is able to stimulate osteogenic expression in a dose-dependent manner in VSMCs and therefore might induce a change toward an osteoblast-like phenotype of the cells. Up₄A is a novel nucleotidic factor possibly involved in arteriosclerosis progression in patients with end-stage renal disease.

P40

The *in vitro* Mineralization of Vascular Smooth Muscle Cells Is Reduced by mTOR Inhibitors like Rapamycin/Everolimus

Prüfer J¹, Schuchardt M¹, Huang T¹, Höhne M², Zidek W¹, van der Giet M¹, Tölle M¹

¹Charité – Campus Benjamin Franklin, CC10 Nephrologie, Berlin, Germany, ²Novartis Pharma Schweiz AG, Transplantation und Immunologie, Nürnberg, Germany

Objectives: The incidence of vascular disease like atherosclerosis and arteriosclerosis is increased among organ transplant recipients and contributes to the high cardiovascular mortality. The immunosuppressive regimes, necessary for preventing transplant rejection, differ in their side effects on the vascular system. In this study we analyze whether mTOR inhibitors, like rapamycin (RPA) or its synthetic analog everolimus (EVE), are also effective for the prevention of arteriosclerosis in an *in vitro* calcification assay using vascular smooth muscle cells (VSMCs). **Methods:** *In vitro* calcification in VSMCs were induced with calcification medium (DMEM containing 4.5 g/L glucose supplemented with 15% FCS, 10 mmol/L sodium pyruvat, 50 μ g/mL Vitamin C, and 10 mmol/L β -glycero phosphate) and dexamethasone (DEX, 100 nmol/L). Calcium deposition was quantified by O-cresolphthalein complexone method. Alkaline phosphatase (ALP) enzyme activity was measured by p-nitrophenol method. **Results:** Calcification medium (CM) induced mineralization of VSMCs which could be enhanced in the presence of DEX. The calcification status were assessed by Alizarin Red staining and quantified by measuring the extracellular calcium content. CM +/- DEX significantly induced extracellular calcium content in a time-dependent manner (21 days: 0.21 \pm 0.02 vs. 0.07 \pm 0.01 mg/dL). Pretreatment with RPA and EVE, respectively, could significantly and time-dependently decrease the mineralization of VSMCs by reducing extracellular calcium. For the precipitation of calcium phosphate, the activation of alkaline phosphate is necessary. CM and + DEX led to a significant and time-dependent increase in ALP enzyme activity (21 days: DEX 1.6fold increase), which is significantly diminished by pretreatment with RPA/EVE (32/30% decrease). **Conclusions:** In this study we were able to show that mTOR inhibitors like RPA/EVE diminished the mineralization of VSMCs *in vitro*.

Therefore, it seems possible that RPA/EVE might be effective in the prevention of arteriosclerosis after organ transplantation which would contribute to a better cardiovascular outcome of the patients.

Gefäßstruktur und -funktion II

P41

Pulse Wave Reflection but Not Endothelial Function Is Positively Influenced by AT₁-Receptor-Antagonism in Patients with Stage I and II Arterial Hypertension

Ruzhentsova U¹, Nürnberger J¹, Klebs S², Bruck H¹, Kribben A¹, Philipp T¹, Mitchell A¹

¹Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg Essen, Essen, Germany, ²Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany

Aims: We investigated the effects of a 20-week therapy with the AT₁-receptor antagonist Valsartan (VALS) versus the β -blocker Atenolol (ATL) combined with hydrochlorothiazide (HCT) on endothelial function and arterial function in patients with stage I and II arterial hypertension. **Methods:** 27 patients (17 men, 10 women, age 52.4 \pm 7.3 years) were included in a double blind, randomized, cross-over study. In two study periods patients received either VALS uptitrated from 80 to max. 320 mg +HCT 12.5 mg or ATL 100 mg uptitrated to max. ATL 100 mg+HCT 25 mg. We used a Laser Doppler imager and skin injections to assess changes in blood flow and endothelial function. We injected acetylcholine alone and combined with L-NMMA and sodium nitroprusside to evaluate endothelium-dependent and -independent vasodilation. Arterial function was assessed by radial applanation tonometry (SphygmoCor; AtCor Medical, Australia) to calculate augmentation index (Aix,%) as a measure of pulse wave reflection. Aortic pulse wave velocity (PWV) was obtained from recordings of pressure waves from the carotid and femoral artery. Measurements were performed at baseline and at the end of each study period. Data were analyzed with t-test and ANOVA and are expressed as mean \pm SD. **Results:** Blood pressure reduction was similar between treatments (delta SBP VALS -15 \pm 13 mm Hg vs. ATL -20 \pm 14 mm Hg, n.s.; delta DBP VALS -6 \pm 7 mm Hg vs. ATL -11 \pm 8 mm Hg, n.s.), with a tendency towards greater reductions under ATL+HCT. Neither drug changed endothelium-dependent or endothelium-independent vasodilation. VALS but not ATL significantly lowered Aix vs. baseline (delta Aix -7.1 \pm 13.4% vs. -1.5 \pm 14.8%, p < 0.05 for VALS vs. baseline). Following treatment with VALS PWV remained unchanged, whereas it was slightly lowered by ATL (0.0 \pm 1.2 m/s vs. -0.8 \pm 1.3 m/s, p < 0.05). **Conclusion:** In our study AT₁-receptor antagonism led to a reduction in pulse wave reflection but was not associated with an improvement of small vessel function.

P42

TRPV1-mediated Calcium Influx Stimulates Nitric Oxide in Endothelium

Zhu Z¹, Yang D¹, Luo Z¹, Ma S¹, Liu D¹, Tepel M²

¹Center for Hypertension and Metabolic Diseases, Chongqing, China, ²Odense University Hospital, Odense, Denmark

Transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) channels are polymodal nonselective cation channels which are expressed in neuronal and non-neuronal tissues including blood vessels. In the present study we investigated the role of TRPV1 on nitric oxide production in endothelium. Using RT-PCR and immunoblotting, both TRPV1 transcripts and proteins were detected in cultured endothelial cells from wild type mice but not from TRPV1 knockout mice. Capsaicin, a TRPV1 agonist, dose-dependently increased transplasmamembrane calcium influx into endothelial cells. The capsaicin-induced effects were abolished in the presence of the TRPV1 antagonist, 5'-iodo-resiniferatoxin, or in the absence of extracellular calcium. Intracellular nitric oxide was measured using the fluorescent dye DAF-2T. The administration of capsaicin significantly increased intracellular nitric oxide in endothelial cells by 80 \pm 3% of control. The increased nitric oxide was blocked in the presence of 5'-iodo-resiniferatoxin or in the absence of extracellular calcium. The capsaicin-induced increase of nitric oxide was also observed in endothelium from mesenteric arteries. The stimulatory effect of capsaicin was positively correlated with the expression level of TRPV1, being the greatest in transgenic mice overexpressing TRPV1 and the least in TRPV1 knockout mice. It is concluded that TRPV1-mediated increase in nitric oxide may ameliorate endothelial dysfunction in hypertension.

P43

Ace2 Deficiency Leads to Endothelial Dysfunction in MiceRabelo LA^{1,2,3}, Todiras M¹, Penninger JM⁴, Santos RA³, Bader M¹, Alenina N¹¹Max-Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany, ²ICBS, University Federal de Alagoas, Maceio, Brazil, ³ICB, University Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, ⁴Institute of Molecular Biotechnology, Wien, Austria

Objectives: ACE2 plays a critical role in cardiovascular homeostasis, and its altered expression is associated with major cardiac and vascular pathophysiologies including an increase in blood pressure. We have recently shown that vascular ACE2 overexpression reduces blood pressure and endothelial dysfunction in SHR rats. The aim of the present study was to evaluate the endothelial function in ACE2-deficient animals. **Methods:** Male adult C57Bl/6 and ACE2 gene-deleted mice (ACE2^{-/-}; 20 to 24 weeks old) were used in this study. Endothelial function was evaluated as a blood pressure response to the in vivo administration of endothelium-dependent and -independent agents (acetylcholine and sodium nitroprusside, respectively) to the descending thoracic aorta. **Results:** Endothelial function turned out to be significantly impaired in ACE2^{-/-} mice compared to C57Bl/6 animals. Western blot analysis of aorta revealed decreased levels of phosphorylated eNOS (Ser1177) in ACE2^{-/-} mice in comparison to controls. In addition, the levels of °NO in the aorta, assessed by DAF-2, were reduced in ACE2^{-/-} animals. Moreover, these mice presented a lower plasma and urine nitrite concentration in comparison with controls, as detected by a fluorometric assay. However, the arginase activity in aorta was similar in both groups. Consistent with these findings, lipid peroxidation was significantly increased and superoxide dismutase activity was decreased in the aorta homogenate of ACE2^{-/-} mice, indicating impaired antioxidant capacity in these animals. **Conclusion:** The results of this study demonstrate that oxidative stress and °NO imbalance are involved in the mechanisms of endothelial dysfunction in ACE2^{-/-} mice.

P44

Opening of KCNQ Channels Improves Periadventitial Dysfunction and Associated HypertensionSchleifenbaum J^{1,2}, Zavaritskaya O³, Voblova N³, Gloe T³, Kluge R¹, Mladenov M³, Gagov H³, Fesiis G¹, Crean CS⁵, Gollasch M¹, Schubert R³¹Charite, Medical Clinic for Nephrology and Internal Intensive Care, Campus Virchow Klinikum, Berlin, Germany, ²Experimental and Clinical Research Center (ECRC), Berlin, Germany, ³Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Cardiovascular Physiology, Centre for Biomedicine and Medical Technology, Mannheim, Germany, ⁴Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIFE), Potsdam, Germany, ⁵Valeant Pharmaceuticals North America, Aliso Viejo, United States

It is known that KCNQ channel proteins are expressed in smooth muscle cells of peripheral systemic arteries, but their function remains to be elucidated. We tested the hypothesis that KCNQ channels play a pivotal role in the periadventitial vasoregulation of systemic peripheral arteries and that they may serve as a target protein for the improvement of periadventitial dysfunction. We performed isometric contraction studies on systemic peripheral arteries using two models of chronic metabolic vascular diseases, namely spontaneously hypertensive (SHR) rats and New Zealand obese (NZO) mice. The KCNQ channel blocker XE991 inhibited the periadventitial vasorelaxation in rat *gracilis* muscle arteries, while KCNQ channel openers retigabine, VRX0530727, VRX0621238 and VRX0621688 produced a concentration-dependent vasorelaxation which could also be blocked by XE991. The channel openers improved the diminished anticontractile effect of perivascular adipose tissue in SHR rats. There was no difference in the expression profile of KCNQ1, 3, 4 and 5 mRNA in *gracilis* arteries of SHR rats and control animals. Contraction studies in mesenteric arteries of NZO mice showed similar results. *In vivo* the KCNQ openers lowered the increased arterial blood pressure in both animal models of hypertension, SHR rats and NZO mice. We conclude that KCNQ channels play a pivotal role in periadventitial vasoregulation of peripheral arteries and that opening of KCNQ channels by synthetic openers is an effective mechanism to improve impaired vasoregulation and associated increased peripheral resistance and hypertension.

P45

AUY954, a Selective S_{1P}₁ Agonist, Activates eNOS in Human Umbilical Vein Endothelial CellsTölle M¹, Klöckl L¹, Schuchardt M¹, Wiedon A¹, Huang T¹, Zidek W¹, van der Giet M¹¹Charité – Campus Benjamin Franklin, CC 10 Nephrologie, Berlin, Germany

Objective: In the mammalian cardiovascular system, nitric oxide (NO) plays a pivotal role in the maintenance of vascular homeostasis. The endothelial NO synthase (eNOS) is a key determinant of blood pressure or other fundamental response in the vascular wall. Sphingosin-1-phosphate (S_{1P}) is a bioactive sphingolipid which regulates diverse physiological processes by serving as ligand to G-protein coupled S_{1P} receptors and recently identified as eNOS activator, whereas S_{1P}₁ plays a key role. A newly developed mono-selective S_{1P}₁ modulator – AUY954 – should be investigated in this study on its potential to activate eNOS. **Methods:** Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) were used. S_{1P} receptor mRNA was detected via RT-PCR. Phosphorylation of eNOS was detected by Western Blot. Akt phosphorylation was measured using Luminex™ technology. The production of NO was measured in DAF2-DA labeled cells via fluorescence microscopy. **Results:** AUY954 led to a dose-dependent increase in NO liberation in HUVEC detected by fluorescence increase in DAF2-DA labeled cells. This effect could be blocked by L-NAME, an inhibitor of NO synthases. AUY954 significantly increase Ser¹¹⁷⁷ phosphorylation time- and dose-dependently. S_{1P}_{1/3} are the most prominent S_{1P} receptors in HUVECs. So, we next investigated a specific, non-selective inhibitor of S_{1P}_{1/3}, VPC 23019 which significantly block the AUY954-induced NO liberation. Cay10444, a selective S_{1P}₃ antagonist doesn't have any effect. Experiments using siRNA confirmed the S_{1P}₁ specific effect. Furthermore, AUY954 is able to stimulate Akt phosphorylation in a significant and time-dependent manner. The co-stimulation of AUY954 with a specific Akt inhibitor blocked the NO production in HUVECs. **Conclusions:** Here, we showed that the selective S_{1P}₁ receptor agonist AUY954 is a very potent activator of eNOS via an Akt-mediated process which results in increased NO liberation in HUVECs. Therefore, eNOS/NO activation by AUY954 might play a role in cardiovascular response by promoting endothelial cell survival, proliferation and migration.

P46

Endothelial Dysfunction in the MWF Rat Model of Genetic Albuminuria Is Attributable to NO-deficiencyGil-Ortega M¹, Steireif C^{1,2}, Somoza B³, Schulz A², Kreutz R², Fernandez-Alfonso M¹¹Universidad Complutense de Madrid, Instituto Pluridisciplinar, Madrid, Spain, ²Charité Centrum für Therapieforchung, Department of Clinical Pharmacology and Toxicology, Berlin, Germany, ³Universidad CEU-San Pablo, Departamento de Ciencias Farmacéuticas y de la Alimentación, Facultad de Farmacia, Madrid, Spain

Albuminuria has been proposed to reflect a general endothelial disorder. The Munich Wistar Frömter (MWF) rat strain develops spontaneous albuminuria and represents thus an experimental model to study alterations of endothelial function under conditions of increased albuminuria. At 12 weeks of age male MWF and Wistar Kyoto (WKY) demonstrated similar mean arterial blood pressures (MAP) that were significantly lower compared to spontaneously hypertensive rats (SHR; MAP_{MWF} = 78.6 ± 6.5, MAP_{WKY} 90.1 ± 5.7, MAP_{SHR} 141.2 ± 14.1 mm Hg, p < 0.01). Albuminuria in MWF was significantly increased compared to both reference strains. Endothelial function was assessed in aortic rings. Acetylcholine (Ach, 10⁻⁹ to 10⁻⁵ M) induced a concentration-dependent relaxation, which was significantly reduced in rings from MWF (pD₂ = 5.8 ± 1, p > 0.01) compared to WKY (pD₂ = 7.0 ± 1) or SHR (pD₂ = 6.8 ± 0.1). In all strains, relaxation to Ach was abolished by L-NAME (10⁻⁴ M). No effect of indomethacin (3 × 10⁻⁶ M) was observed in WKY or MWF, indicating the sole participation of nitric oxide (NO) as endothelial factor released by Ach in these strains. No differences between strains were observed in endothelium-independent relaxation elicited by sodium nitroprusside (10⁻¹² to 10⁻⁵ M). Contractions to noradrenalin (10⁻⁹ to 10⁻⁵ M) were significantly increased in arteries from MWF compared to arteries from WKY or SHR, confirming endothelial dysfunction. After preincubation with L-NAME (10⁻⁴ M), differences in the AUC revealed that basal NO release was lower in MWF compared to WKY and SHR. No effect of the NADPH inhibitor, apocynin, or of the catalase inhibitor, 4 aminotriazol, was observed, excluding a role for altered superoxide anion or hydrogen peroxide production. These results show that endothelial dysfunction in the MWF rat

with spontaneous albuminuria develops prior to hypertension and is attributable to NO-deficiency.

P47

Phosphodiesterase 5 Activation Attenuates Vasodilatory Response in Renovascular Hypertension

Stegbauer J¹, Mergia E², Potthoff S¹, Friedrich S¹, Quack I¹, Koelsing D², Rump LC¹

¹Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine Universität, Klinik für Nephrologie, Düsseldorf, Germany, ²Medizinische Fakultät, Ruhr-Universität Bochum, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Bochum, Germany

In the regulation of vascular tone, the vasoconstrictor response of angiotensin II is balanced by the NO/cGMP pathway. In the 2 kidney 1 clip (2K1C) model of renovascular hypertension, elevated angiotensin II levels lead to hypertension and reduced endothelium-dependent relaxation. To examine the role of the NO/cGMP pathway in renovascular hypertension, we have used the 2K1C model to challenge mice lacking the NO receptor guanylyl cyclase1 (NO-GC1 knockout [KO]). Unexpectedly, the blood pressure increase induced by the 2K1C-operation did not differ between NO-GC1 KO and WT. Furthermore, in the NO-GC1 KOs the 2K1C operation did not induce any reduction in endothelium-dependent relaxation of isolated perfused kidneys or aortic rings. In contrast, operated WT mice showed a markedly reduced endothelium-dependent relaxation in aortas and kidneys and developed a reduced vascular relaxation toward exogenous NO in kidneys independent of altered cGMP synthesis or cGMP signaling. Yet, the reduced NO sensitivity induced by the 2K1C operation was restored by sildenafil, a phosphodiesterase (PDE) 5 inhibitor while PDE5 was not up-regulated. Within NO/cGMP signaling, negative feedback based on allosteric PDE5 activation by cGMP paralleled by phosphorylation has been reported. Indeed, increased PDE5 phosphorylation indicating enhanced PDE5 activation was detected in kidneys of 2K1C-operated WT mice. In accordance with enhanced NO/cGMP signaling in the 2K1C model, cGMP levels reflecting NO production were found to be increased in kidneys of 2K1C-operated WT mice. This study demonstrates that the reduced renal vascular relaxation observed in renovascular hypertension is due to a reduction in NO sensitivity caused by PDE5 activation rather than endothelial dysfunction. According to our concept, further pharmacological interventions in the treatment of renovascular hypertension have to consider low doses of PDE5 inhibitors which have been reported to preferentially inhibit the cGMP-bound, activated state of the enzyme.

P48

Enhancement of Endothelium-dependent Vasodilation in Murine Carotid Arteries by Pharmacologic Opening of KCa2.3 and KCa3.1 Channels

Hasenau AL¹, Koehler R²

¹Faculty of Medicine Philipps-University, Internal Medicine, Baldingerstrasse, Marburg, Germany, ²Institute of Molecular Medicine, SDU, Cardiovascular and Renal Research, Odense, Denmark

Aims: The endothelium expresses the Ca²⁺-activated K⁺-channels (KCa), KCa3.1 and KCa2.3, and opening of these channels has been demonstrated to initiate endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)-mediated vasodilation. Moreover, selective pharmacological opening of KCa3.1/KCa2.3 channels has been proposed to improve endothelium-dependent vasodilations and to lower blood pressure in angiotensin-II-hypertensive mice. In addition to endothelial KCa channels, also epoxyeicosatrienoic acids (EET) have been shown to contribute to endothelium-dependent vasodilations and pharmacologic inhibition of EETs degradation by the soluble epoxide hydrolase (sEH) was found to lower blood pressure in some mice models of hypertension. Here we studied the effects of SKA-31 and its derivative SKA-20 (anthra[2,1-d]thiazol-2-amine) and of the sEH inhibitor t-AUCB on endothelium-dependent vasodilator functions in KCa3.1-deficient and wild-type mice. **Methods:** Channel functions were studied in murine carotid endothelial cells by whole-cell patch-clamp electrophysiology, vasodilator response in carotid arteries by pressure myography. **Results:** We found that SKA-20 and SKA-31 potentiated KCa3.1 and KCa2.3 with EC50 values of 142 nM (SKA-20) and 225 (SKA-31) for KCa3.1 and with EC50 values of 1.5 μM (SKA-20) and 1.6 (SKA-31) for KCa2.3. SKA-20 and SKA-31 significantly enhanced EDHF-vasodilations to acetylcholine (ACh) as well as the vasodilations during intact NO/PGI₂-synthesis. Moreover, at higher concen-

trations SKA-20 and SKA-31 also improved the severely impaired EDHF-vasodilation in KCa3.1^{-/-} mice but without augmenting vasodilations during intact NO/PGI₂-synthesis in these mice. Pharmacological inhibition of sEH by t-AUCB was ineffective to increase ACh-induced EDHF- and NO-mediated vasodilations in wild-type and KCa3.1^{-/-} carotid arteries. **Conclusions:** Endothelial EDHF-vasodilations in murine conduit arteries can be improved by pharmacologic enhancement of KCa3.1/KCa2.3 functions. Moreover, defective EDHF-responses caused by genetic deficiency of one endothelial KCa (KCa3.1) can be enhanced by opening of the other channel (KCa2.3). These findings further support the concept that pharmacologic enhancement of endothelial KCa2.3/KCa3.1 functions could provide a novel endothelium-specific antihypertensive strategy.

Diabetes/Metabolisches Syndrom

P49

Efficacy and Safety of the Single Pill Combination of Amlodipine and Valsartan in Hypertensive Patients with Metabolic Risk Factors

Jesinghaus D¹, Kurz F², Klebs S³

¹Praxis für Innere Medizin, Kardiologie und Angiologie, Saarbrücken, Germany, ²Kantar Health GmbH, München, Germany, ³Novartis Pharma GmbH, Clinical and Regulatory Affairs, Roost. 25, Nürnberg, Germany

Objectives: Metabolic risk factors increase the cardiovascular risk profile in hypertensive patients. Blockers of the renin-angiotensin-system and calcium channel blockers offer advantages (e.g. metabolic ones) and should be preferred in single pill combination for the treatment of hypertensive patients with metabolic syndrome according to the actual ESH/ESC guidelines. This study investigated the efficacy and safety of the single pill combination of amlodipine and valsartan in daily practice. **Methods:** This prospective, open-label, non-interventional, observational study was conducted in 6681 patients with metabolic risk factors (e.g. IFG, IGT, dyslipidemia, abdominal adiposity, type 2 diabetes mellitus) where the physicians had decided to treat hypertension with the single pill combination of amlodipine and valsartan alone or on top of other antihypertensive drugs prior to start of the observation. The duration of the observation period was about 6 months. **Results:** Mean age in the population was 63.9 ± 11.7 years and 52.1% were men. Mean body mass index was 29.8 ± 5.1 kg/m², and mean HbA1c (n = 3413) was 7.0 ± 1.0%. Hypertension was known for 8.3 ± 6.9 years. Treatment with the single pill combination of amlodipine and valsartan resulted in SBP reductions in patients with SBP ≥ 140 and < 160 mmHg, ≥ 160 and < 180 mmHg, and ≥ 180 mmHg of 18.7 ± 10.3 (n = 2271), 31.1 ± 11.4 (n = 2955), and 48.0 ± 15.9 mmHg (n = 1126). DBP reductions in these groups were 10.9 ± 9.1, 14.2 ± 9.9, and 18.8 ± 11.8 mmHg, respectively. In elderly patient (65 years and older; n = 3063), SBP/DBP were reduced by 27.9 ± 17.3/12.2 ± 10.6 mmHg. In very elderly patients (80 years and older; n = 532), SBP/DBP were reduced by 28.9 ± 17.3/11.1 ± 11.7 mmHg. Treatment was well tolerated. 172 patients (2.6%) experienced adverse events – most commonly peripheral oedema/oedema (n = 65/7) and dizziness (n = 7). **Conclusions:** Treatment with the single pill combination of amlodipine and valsartan in patients with metabolic risk factors and hypertension led to pronounced blood pressure reductions in daily practice and was well tolerated.

P50

Candesartan Plus HCT Is Effective in a Triple Regimen with β-blocker or Calcium Antagonist in Obese and Insulin-resistant Cardiovascular Risk Patients

Ketelhut R¹, Kiel G², Todoroff K³

¹Humboldt-Universität, Medizin, Unter den Linden 6, Berlin, Germany, ²Takeda Pharma, Klinische Forschung, Aachen, Germany, ³Praxis für Allgemeinmedizin, Bad Dürrenheim, Germany

Hypertension, abdominal obesity, lipid disorders and insulin-resistance, when present in the same individual, set this at major risk for atherosclerotic cardiovascular diseases. Effective antihypertensive therapy requires drug combination with sufficient RAAS-blockade. **Objective** of this randomised, db study was to assess the antihypertensive effect of additional candesartan on top of ongoing insufficient β-blocker- or calcium antagonist-monotherapy. **Methods:** 188 obese, insulin-resistant patients (35 – 70 years, DBP > 95 mmHg, BMI ≥ 30 kg/m², abdominal obesity [waist circumference > 102 cm (males), > 88 (females)], HOMA-IR ≥ 2.50 [but baseline fasting plasma glucose (FPG) < 7.0mmol/

L], and elevated LDL-C or TG) received 16 mg candesartan + 12.5 mg HCT (CAN-HCT) or placebo + 12.5 mg HCT (PLAC-HCT) over six months. **Results:** Baseline characteristics of CAN-HCT (N=95) and PLAC-HCT (N=93) were comparable. ITT-analysis with N=183 patients (58 males; mean age: 53.7 y, BMI: 34.0) showed significant greater reductions in DBP (primary endpoint) and SBP for CAN-HCT (101.3 ± 4.9 to 87.4 ± 10.1 vs. 100.4 ± 4.3 to 92.5 ± 11.3 mm Hg [$p < 0.0052$] resp. 156.6 ± 11.6 to 138.7 ± 15.9 vs. 154.9 ± 11.5 to 144.6 ± 14.8 mm Hg [$p < 0.0074$]). Heart rate dropped more pronounced with CAN-HCT suggesting positive sympathoinhibitory effect. The effects were well preserved yet in the highest risk subpopulation with PROCAM > 48 points (10-y-risk > 10% of suffering/dying of an acute cardiac event). Efficacy of CAN-HCT was more pronounced in the calcium antagonist subgroup. Study was not powered to demonstrate improvements in glucose homeostasis within a 6-month period, however, data showed slight reduction in fasting plasma-glucose and -insulin during CAN-HCT-treatment. Worsening above normal in FPG in only one patient with CAN-HCT but in 7 with PLAC-HCT is not contradicting to reports that attribute Candesartan effects in preventing diabetes. Treatments were well tolerated. **Conclusions:** Candesartan 16 mg plus HCT 12.5 mg is effective in a triple regimen with β -blocker or calcium-antagonists in obese, insulin-resistant, cardiovascular risk-patients as it lowers blood pressure effectively without worsening glucose homeostasis.

P51

Wirksamkeit und Verträglichkeit der Fixkombination Amlodipin und Valsartan bei sehr alten Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 und arterieller Hypertonie

Eckert SH¹, Klebs S²

¹HDZ-NRW, Universität Bochum, Kardiologische Klinik, Georgstr. 11, Bad Oeynhausen, Germany, ²Clinical and Regulatory Affairs, Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany

Einleitung: Die Zahl der zu behandelnden älteren Hypertoniker mit Komorbiditäten steigt stetig. Die höchsten Zuwachsraten finden sich bei sehr alten Patienten (Alter > 80 Jahre). Diese Patienten wurden bisher selten in Studien eingeschlossen. Bei Diabetikern werden Hemmer des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems und Kalziumantagonisten empfohlen (Leitlinien ESH/ESC und Deutsche Hochdruckliga), falls erforderlich bevorzugt in Fixkombination. Wir untersuchten die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Fixkombination aus Amlodipin und Valsartan unter den Bedingungen des Praxisalltags. **Methode:** Hypertoniker, bei denen sich der behandelnde Arzt für eine Behandlung mit Amlodipin/Valsartan in Fixkombination entschied, konnten in diese prospektive, offene, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie eingeschlossen werden. Eingesetzt wurden die Dosierungen von 5/80, 5/160 und 10/160 mg Amlodipin/Valsartan in alleiniger Therapie oder zusätzlich zu anderen Antihypertensiva. Blutdruckwerte, Begleiterkrankungen, kardiovaskulären Risikofaktoren, antihypertensive Vor- und Begleitmedikation, Vitalzeichen und Unerwünschten Ereignissen wurden im Beobachtungszeitraum über 4 Monate bestimmt. Insgesamt wurden 2678 Patienten deskriptiv ausgewertet, hiervon A) 65 Jahre und älter n = 1031, B) 80 Jahre und älter n = 163. **Ergebnisse:** Das Alter betrug $63,6 \pm 11,2$ Jahre, 7% (182 waren 80 Jahre und älter), BMI bei 12,6% normal, Hypertonie seit $8,4 \pm 6,6$ Jahre bekannt, Anzahl der Antihypertensiva $1,6 \pm 1,0$, HbA1C $7,0 \pm 1\%$. Blutdrucksenkung bei der Gelegenheitsblutdruckmessung: A) systolischer/diastolischer BD $27,5 \pm 15,3/12,7 \pm 10,3$ mm Hg, B) systolischer/diastolischer BD $27,9 \pm 14,9/13,1 \pm 9,7$ mm Hg. Das Körpergewicht hatte keinen Einfluss auf die Höhe der Blutdrucksenkung. Es fanden sich keine Unterschiede bei den unerwünschten Ereignissen (insgesamt 2,4% der Patienten, im Wesentlichen periphere Ödeme, Kopfschmerzen, Flush). **Zusammenfassung:** Die Behandlung mit der Fixkombination aus Amlodipin und Valsartan im Praxisalltag führte zu einer ausgeprägten Blutdrucksenkung bei älteren Hypertonikern mit Diabetes mellitus Typ-2 aller Hypertonie-Schweregrade und war gut verträglich.

P52

Hypertensive und mikroalbuminurische Typ-2-diabetische Patienten in der täglichen Praxis: Ungenügende Wahrnehmung kardiovaskulärer Krankheitsrisiken besonders bei Frauen

Jungmann E¹, Bolle J², Schmitz C², Jungmann G²

¹St. Vinzenz Hospital Rheda-Wiedenbrück, Schwerpunkt Diabetes-Endokrinologie, St. Vinzenzstraße 1, Rheda-Wiedenbrück, Germany, ²St. Vinzenz Hospital Rheda-Wiedenbrück, Schwerpunkt Diabetes-Endokrinologie, Rheda-Wiedenbrück, Germany

Fragestellung: Die Prävention der kardiovaskulären Folgekrankheiten des Diabetes mellitus weist in der täglichen Praxis bei Typ-2-diabetischen Patienten noch erhebliche Defizite auf, insbesondere bei hypertensiven und mikroalbuminurischen Frauen. Dabei bleibt offen, inwieweit fehlende Information oder Krankheitswahrnehmung bei den Patienten zu dieser ungünstigen Ausgangslage beiträgt. **Methodik:** Wir befragten daher 178 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, Alter: 57 ± 12 Jahre [Mittelwert \pm SE], bekannte Diabetesdauer: 10 ± 10 Jahre, Normoalbuminurie: 48 Frauen, 50 Männer, Mikroalbuminurie: 33 Frauen, 47 Männer, die 2007–2008 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 gleiche Werte für Blutdruck, Cholesterin, Triglyzeride und Mikroalbuminurie wie Patienten ohne Kenntnisse, wobei die angegebenen Werte deutlich unter den tatsächlich zu messenden lagen ($p < 0,01$). Besonders deutlich zeigt sich dies bei den Blutdruckwerten und der Mikroalbuminurie bei Frauen, bei schlechterer Blutdruckeinstellung als bei den Männern ($p < 0,01$). Trotz häufiger Angst vor Schlaganfall wird Aspirin nur von etwa der Hälfte der Patienten eingenommen, die relativ gutes Wissen um den Sinn der Einnahme von Aspirin angeben ($p < 0,05$). Ebenso weiß trotz häufiger Angst vor einer Dialysetnotwendigkeit und noch recht gutem Wissen um die Bedeutung der Mikroalbuminurie nur ein kleinerer Teil der Patienten einen Zahlenwert zur Albuminausscheidung im Urin ($p < 0,05$). **Schlussfolgerungen:** Fehlende oder 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, bei hypertensiven und mikroalbuminurischen Frauen etwas deutlicher als bei Männern. Dies unterstreicht den Bedarf an über unverbindliche Patienteninformation hinausgehender Schulung aller Patienten durch kompetente Schulungskräfte.

P53

Hintergrund und Design der TECOS-Studie: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin

Riefflin A¹, Hanefeld M², Bethel MA³, Califf RM⁴, Holman RR³, TECOS

¹RCS, Kirchstrasse 2, Husby, Germany, ²Innere Medizin, Dresden, Germany, ³Diabetes Trials Unit, Oxford, United Kingdom, ⁴Duke Clinical Research Institute, Durham, United States

Die TECOS-Studie hat das Ziel, den möglichen Einfluss von Sitagliptin, einem Dipeptidyl-Peptidase-4-Hemmer, auf das kardiovaskuläre Risiko und klinischer Verträglichkeit in einer multinationalen, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Untersuchung zu evaluieren. Zu diesem Zweck wurde eine pragmatische, akademisch geleitete Studie initiiert, die 14.000 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 einschließt. Die Patienten sind mindestens 50 Jahre alt, leiden an dokumentierter Herz-Kreislauf-Erkrankung, haben einen HbA1c von $\geq 6,5$ und $\leq 8,0\%$ unter stabiler Dosis einer oder zweier von drei oralen Antidiabetika (Metformin, Sulphonylharnstoff, Pioglitazon). Ein Minimum von 2000 Patienten werden unter Metformin Monotherapie sein und 2000 unter Pioglitazon (allein oder in Kombination). Die Randomisation erfolgt 1:1 zu doppelblinder Therapie mit Sitagliptin (100 mg/Tag) oder Plazebo zur bisherigen, unveränderten Diabetes Medikation unter Fortführung der Standardbehandlung mit dem Ziel der gleichstarken HbA1c Reduktion in beiden Gruppen. Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz (GFR > 30 ml/min) können eingeschlossen werden, erhalten aber eine reduzierte Dosis von Sitagliptin. Patientenrekrutierung, die im Dezember 2008 begonnen hat, wird 2 Jahre in über 30 Ländern in Anspruch nehmen. Primärer Endpunkt ist die Zeit bis zum Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses (Kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher apoplektischer Insult oder Hospitalisierung wegen

instabiler Angina pectoris). Kardiovaskuläre Ereignisse werden bewertet von einem unabhängigen Komitee, verblindet für Studienmedikation. Für die Auswertung eines Nicht-Unterlegenheits-Tests werden 1300 primäre Endpunkte benötigt, um eine Power von 90% zu erreichen (adjustiertes Konfidenzintervall 95% für Hazard ratio < 1,20 und einseitiges Signifikanz-Niveau von $\alpha=0,025$). Untersuchungen erfolgen alle 4 Monate im ersten Jahr, danach halbjährlich für mindestens 4 Jahre oder bis 1300 Endpunkte aufgetreten sind. TECOS wird den Effekt von Sitagliptin zusätzlich zu herkömmlicher antidiabetischer Therapie auf das kardiovaskuläre Risiko aufzeigen. (Riefflin, 12.7.2010)

P54

Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombination aus Amlodipin und Valsartan bei hypertensiven Patienten mit Übergewicht und Adipositas

Wirth A¹, Kurz I², Klebs S³

¹Klinik Teutoburger Wald, Bad Rothenfelde, Germany,

²Kantar Health GmbH, München, Germany, ³Novartis Pharma, Clinical and Regulatory Affairs, Roonstr. 25, Nuernberg, Germany

Ein erhöhtes Körpergewicht und Hypertonie sind oft assoziiert. Blocker des Renin-Angiotensin-Systems und Kalziumantagonisten bieten u.a. metabolische Vorteile bei der Behandlung solcher Patienten. Wird die Kombination eingesetzt, sollte dies entsprechend der aktuellen ESH/ESC-Leitlinie in Fixkombination erfolgen. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombinations-tablette aus Amlodipin und Valsartan im Praxisalltag. Diese prospektive, offene, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie wurde bei Patienten mit Übergewicht (Body Mass Index ≥ 25 und < 30 kg/m²) und Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) durchgeführt, bei denen sich der behandelnde Arzt vor dem Beginn der Beobachtung entschieden hatte, die Patienten mit der Kombination aus Amlodipin und Valsartan zu behandeln. Die eingesetzten Dosierungen waren Amlodipin/Valsartan 5/80, 5/160 und 10/160 mg allein oder zusätzlich zu anderen Antihypertensiva. Die Dauer der Beobachtung betrug ca. 4 Monate. Daten von 2906 Patienten wurden analysiert. Das mittlere Alter lag bei 62,3 \pm 11,8 Jahren, und 54,9% waren Männer. Der mittlere Body Mass Index (BMI) betrug 30,8 \pm 4,8 kg/m². 46% hatten einen BMI ≥ 25 und < 30, 34% einen BMI ≥ 30 und < 35 und 14% höhere BMIs. Die Hypertonie war im Mittel seit 7,6 \pm 6,5 Jahren bekannt. Bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck (SBD) ≥ 140 und < 160 mm Hg, ≥ 160 und < 180 mm Hg und ≥ 180 mm Hg bei Beobachtungsbeginn resultierte die Behandlung mit der Kombination aus Amlodipin und Valsartan in SBD-Senkungen von 18,6 \pm 9,6 (n = 936), 30,9 \pm 10,8 (n = 1357) und 48,3 \pm 15,7 mm Hg (n = 491). Die diastolischen Blutdrucksenkungen (DBD) bei diesen Gruppen waren 11,4 \pm 8,9, 14,2 \pm 9,1 und 17,7 \pm 11,5 mm Hg. Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre; n = 1232), wurde der SBD/DBD um 29,3 \pm 16,4/12,9 \pm 10,3 mm Hg reduziert. Bei Patienten im Alter ≥ 80 Jahre (n = 164) wurde der SBD/DBD um 30,7 \pm 19,2/12,0 \pm 10,8 mm Hg gesenkt. Die Behandlung wurde gut vertragen. 63 Patienten (2,2%) wiesen Unerwünschte Ereignisse auf – am häufigsten periphere Ödeme/Ödeme (n = 28/5), Flush (n = 5) und Schwindel (n = 5). Die Behandlung von Patienten mit Übergewicht/Adipositas und Hypertonie mit der Kombination aus Amlodipin und Valsartan führte im Praxisalltag zu ausgeprägten Blutdruckänderungen und wurde gut vertragen.

P55

Metabolic Syndrome Affects the Retina in the Spontaneously Hypertensive Rat Model SHR/N-cp – Results of Structural, Molecular and in vivo Studies

Huber M¹, Heiduschka P², Sietmann A³, Ziemssen F⁴, Preuss C³, Bolbrinker J⁵, Stoll M³, Kreutz R⁵

¹Charite Universitätsmedizin Berlin Institute of Clinical Pharmacology and Toxicology, Chariteplatz 1, Berlin, Germany, ²Universitätsaugenklinik Tübingen, Sektion für Experimentelle Vitreoretinale Chirurgie, Universität Tübingen, Tübingen, Germany, ³Leibniz Institut für Arterioskleroseforschung, Münster, Germany,

⁴Universitätsaugenklinik Tübingen, Tübingen, Germany,

⁵Charite Universitätsmedizin Berlin Institute of Clinical Pharmacology and Toxicology, Berlin, Germany

Objective: Despite increasing prevalence of the metabolic syndrome its effects on the retina are poorly understood. Therefore we used an animal model for the metabolic syndrome, i.e. the obese rat SHR/N-cp, to characterize retinal changes on a structural, functional and molecular level in

this condition. **Methods:** Male obese SHR/N-cp rats at 8 months of age (n = 31) were studied in comparison to lean SHR/N-cp controls. Parameters of metabolic syndrome and histological analysis were determined using standard procedures. Angiograms were captured with a fundus camera with fluorescence filter. Electroretinography was carried out under scotopic and photopic conditions. RNA expression levels were analyzed with the GeneChip® Rat Genome 230 2.0 Array. **Results:** Obese SHR/N-cp were hypertensive and showed significant increases in body weight, serum levels of glucose, triglycerides, total cholesterol, and urinary glucose excretion compared to lean controls (p < 0.01, respectively). Histological analysis of the retina showed a regular laminar structure and no proliferation of microvessels. Angiography showed no leakage of fluorescein. Electroretinography revealed intact processing of light signals but significantly decreased amplitudes of b-waves and partly of a-waves (p < 0.01). Oscillatory potentials were significantly protracted (p < 0.01). Microarray analysis revealed regulated genes involved in apoptosis and metabolic signal transduction. **Conclusion:** Alterations in the retina of obese SHR/N-cp rats parallel features of initial human diabetic retinopathy. On the background of regulated genes affecting retinal homeostasis this model may direct to a better understanding of retinopathy in the context of metabolic syndrome.

P56

Blood Pressure Changes in over 4000 Diabetic Outpatients with Hypertension in Germany. Results of the 3A Registry – 1 Year Follow up

Dechend R¹, Schmieder RE², Klebs S³, Senges J⁴, Zeymer U⁴
¹HELIOS Klinikum Berlin und ECRC, Schwanebecker Chaussee 50, Berlin, Germany, ²Universität Erlangen-Nürnberg, Nuernberg, Germany, ³Novartis Pharma, Nuernberg, Germany, ⁴Klinikum der Stadt Ludwigshafen, Ludwigshafen, Germany

Aims: Blood pressure control in diabetic patients is difficult, however pivotal to prevent cardiovascular morbidity and mortality. Little prospective data are available about blood pressure control in diabetic patients with the direct renin inhibitor aliskiren in daily practice. **Methods:** In the 3A Registry, patients were eligible when the physician had decided to modify the antihypertensive therapy. Patients were divided into 3 groups: treatment with the direct renin inhibitor aliskiren, an ACE-inhibitor or an angiotensin receptor blocker or agents not blocking the renin-angiotensin system, alone or on top of existing antihypertensive regimens. Patients were prospectively followed for one year. Patients were prospectively followed for one year. **Results:** Overall 14996 patients were recruited by over 923 physicians in Germany in 2008 and 2009. 4242 of these patients (28% of the cohort) were diabetic. 71% were treated with aliskiren, 18% with ACE-I/ARB, 11% without RAS-blockade. Patients with the aliskiren containing regimen had higher baseline systolic blood pressure (158.7 \pm 19.9 vs. 153.1 19.1 vs. 151.2 \pm 18 mm Hg), more cardiovascular co-morbidities (46.5 vs. 44.0 vs. 36.8%), a higher prevalence of diabetic end-organ damage (diabetic nephropathy, retinopathy or neuropathy) and needed more antihypertensive drugs at baseline (median 3.1 vs. 2.5 vs. 1.5). The blood pressure changes after 1 year in the 3 groups is given in the table (BP control).

Table 1: BP control

	Aliskiren containing regimen	ACE-I/ARB containing regimen	No RAS blockade	p-value
Syst. BP reduction (mm Hg)	18.2 \pm 21.5	14.7 \pm 21.7	14.3 \pm 19.4	< 0.001
Diast BP reduction (mm Hg)	7.7 \pm 12.8	6.5 \pm 12.3	6.3 \pm 11.6	< 0.01
Increase in BP lowering BP	14.7%	19.5%	17.6%	< 0.01
from 0 – 10 mm Hg	15.2%	18.6%	17.4%	0.07
lowering BP from 11 – 20 mm Hg	19.8%	18.6%	26.8%	< 0.01
lowering BP from 21 – 30 mm Hg	20.0%	17.7%	16.6%	0.15
lowering BP from 31 – 40 mm Hg	14.2%	11.6%	9.9%	< 0.05
lowering BP > 40 mm Hg	16.1%	14.0%	11.7%	< 0.05

Conclusions: In this large real life registry of diabetic outpatients with hypertension aliskiren treated patient showed better blood pressure reductions compared to patients without RAS-blockade, or an ACE-I/ARB-containing regimen.

Herz

P57

Increased Blood Pressure in the Ren2 Rat Leads to the Formation of Superoxide and DNA Damage in Heart and KidneyWeissenberger S¹, Schupp N¹¹Universität Würzburg, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Würzburg, Germany

Aims: Until now the genesis of half of all cancer diseases world wide is unknown. As epidemiological studies connect high blood pressure and cancer mortality, an imbalanced renin-angiotensin system could be involved in some unsolved cancer cases. *In vitro* studies showed that enhanced levels of angiotensin II lead to oxidative stress with endothelial dysfunction, hypertension and atherosclerosis and furthermore to genotoxicity. We now examine the genotoxic effects of an elevated angiotensin II level *in vivo* in the Ren2 rat. **Methods:** The transgenic TG(mRen2)27 (Ren2) rat, which harbors the mouse renin transgene and exhibits elevated tissue angiotensin II levels was used in the present study. We examined Ren2 rats treated for 14–28 days with ramipril [1 mg/kg*d] or placebo and age-matched Sprague-Dawley rats (SD) as control. Systolic blood pressure was measured using the tail cuff method. DNA strand breaks in kidney tissue were detected with immunohistochemical staining of the double strand break-marker γ -H2AX on paraffin-embedded kidney sections. Dihydroethidium (DHE) staining for superoxide was carried out on frozen tissue sections of both kidney and heart. **Results:** Blood pressure measurements confirmed the increased systolic blood pressure of placebo-treated Ren2 rats. In ramipril-treated animals the systolic blood pressure was comparable to SD controls over the whole treatment period. Kidney and heart hypertrophy as well as proteinuria in placebo-treated animals was detected. It was shown that the the superoxide burden in both kidney and heart tissue of placebo rats was elevated. Furthermore, the γ -H2AX-staining revealed increased double strand breaks in the kidney of placebo-treated Ren2 rats. **Conclusion:** Our first results of this study confirm that an elevated angiotensin II level causes increased DNA damage in kidney tissue and elevated superoxide burden in both kidney and heart tissue of Ren2 rats.

P58

Rimonabant Reduces Arterial Stiffness after Myocardial Infarction in the RatSlavic S¹, Baulmann J², Paulis L³, Kemnitz UR³, Kaschina E³, Unger T¹Center for Cardiovascular Research CCR, Charite-Universitätsmedizin Berlin, Hessischestr. 3–4, Berlin, Germany, ²Medizinische Klinik II, Universität zu Lübeck, Lübeck, Germany, ³Center for Cardiovascular Research CCR, Charite-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Objectives: Increased arterial stiffness predicts higher cardiovascular risk. We studied the influence of myocardial infarction (MI) on arterial stiffness in the rat as well as the effect of treatment with cannabinoid-1 receptor (CB1-R) antagonist rimonabant on vascular function. **Methods:** Arterial stiffness parameters, such as augmentation index (AIx), augmentation pressure (AugP), and pulse pressure were measured by analysing pulse waveforms obtained by Samba catheter from ascending aorta. MI was induced by permanent ligation of the left coronary artery. Treatment with rimonabant (10 mg/kg i. p. daily) was started after MI and continued until the end of the study (7 d or 6 wks after MI). Sham operated and vehicle treated animals served as controls (n = 10 in each group). Collagen content was assessed by measurement of hydroxyprolin concentration in the ascending aorta. **Results:** After MI augmentation index increased progressively (6.9%, p < 0.05 and 12.6%, p < 0.01), 7 days and 6 wks post MI, respectively, compared with sham group. Augmentation pressure was also increased for 4.3 mm Hg (p < 0.01) 6wks after MI. Rimonabant treatment improved arterial stiffness: AugP was reduced for 2.6 mm Hg (p < 0.05) and 5.8 mm Hg (p < 0.01), 7 d and 6wks post MI, respectively, compared with vehicle. Similarly, rimonabant significantly reduced AIx (p < 0.01). Furthermore, hydroxyprolin content in the aorta was increased after MI compared with sham group (1.3-fold, p < 0.01) and rimonabant completely ameliorated this increase. **Conclusions:**

1. Measurement of arterial stiffness in the rat is a new experimental tool for studying vascular functions.
2. Arterial stiffness is increased in the early and late phases after myocardial infarction.
3. Rimonabant prevents increased arterial stiffness by normalising collagen content in the arteries.

Study was supported by Sanofi Aventis, Deutschland GmbH

P59

Neue Transkriptionssignaturen und Kandidatengene für Linksherzhypertrophie bei der SHRSP-RatteSchulte L¹, Schulz A¹, Sietmann A², Schütten S¹, Unland J¹, Grabowski K¹, Stoll M², Kreuzt R¹¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, CCM, Charitéplatz 1, Berlin, Germany, ²Leibniz-Institut für Arterioskleroseforschung an der Universität Münster, Genetische Epidemiologie Vaskulärer Erkrankungen, Münster, Germany

Fragestellung: Die SHRSP (spontaneously hypertensive rat, stroke prone)-Ratte ist ein geeignetes Modell für die Identifizierung von Kandidatengenen für salzsensitive Hypertonie und Organschäden wie Linksherzhypertrophie (LVH). In einer genomweiten Kartierungsuntersuchung detektierten wir einen wichtigen LVH-QTL auf Rattenchromosom (RNO) 1. Seine funktionelle Rolle konnten wir über den konsomen Stamm SHRSP-1^{F344}, bei dem RNO1 von der gesunden, salzresistenten Fischer-Ratte (Fischer F344) in den SHRSP-Hintergrund (SHRSP-1^{F344}) transfertiert wurde, konfirmieren. Zur Identifizierung von Kandidatengenen für den RNO1 LVH-QTL haben wir daher in einem ergänzenden Ansatz Transkriptionssignaturen für LVH bei der SHRSP-Ratte untersucht. **Methodik:** Für eine genomweite Genexpressionsanalyse mittels der Microarray-Technologie wurde RNA aus Herzmuskelgewebe 14 Wochen alter SHRSP-, konsomer SHRSP-1^{F344}- und F344-Ratten, gehalten unter 0,2%-Normalsalz- oder 4%-Hochsalzdiät, verwendet. Für die Auswertung wurden 3 verschiedene Gruppenvergleiche zwischen den Parentaltierstämmen SHRSP und F344 sowie SHRSP und SHRSP-1^{F344} unter beiden Diäten vorgenommen. **Ergebnisse:** Wir konnten zwischen den Parentaltierstämmen SHRSP und F344 mehr als 500 differentiell exprimierte Gene identifizieren. Hiervon liegen 18 Gene im LVH-QTL auf RNO1. Des Weiteren zeigte die Analyse zwischen SHRSP und dem konsomen SHRSP-1^{F344}, dass 6 von 25 detektierten und differentiell exprimierten Transkripten ebenfalls in den LVH-QTL auf RNO1 kartieren. Die Schnittmenge aller drei Gruppenvergleiche ergab 5 Gene, wobei BNIP3 (BCL2/adenovirus E1B interacting protein 3) eine ausgeprägte differentielle Expression zeigte. Der alleinige Gruppenvergleich zwischen den Parentaltieren wies einen großen Genexpressionsunterschied für Argbp2 (Arg/Abl-interacting protein 2) auf, das allerdings auf RNO16 kartiert. **Schlussfolgerung:** Durch Analyse eines konsomen Rattenstamms konnten wir bei der SHRSP-Ratte erstmalig ein Set von 18 Kandidatengenen identifizieren, das direkt in den LVH-QTL auf RNO1 kartiert. In weiteren Studien soll die Relevanz dieser Kandidaten für die LVH im Modell der SHRSP-Ratte und durch vergleichende Genomuntersuchungen beim Menschen überprüft werden.

P60

Fatty Liver Disease, Blood Pressure and Left Ventricular Mass: Longitudinal Associations from the Study of Health in PomeraniaLau K¹, Schmidt C², Lorbeer R², Haring R², Baumeister S²,Wallaschofski H³, Dörr M⁴, Felix S⁴, Völzke H²¹Institute for Community Medicine, Walther Rathenau Str. 48, Greifswald, Germany, ²Institute for Community Medicine, Greifswald, Germany, ³Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Greifswald, Germany, ⁴Department of Cardiology, Greifswald, Germany

Objective: The present study investigated the association between fatty liver disease (FLD) and left ventricular mass (LVM) indexed to height^{2.7} (LVMI) and examined whether blood pressure is an intermediate variable on the pathway from FLD to LVMI using data from a general population sample with prospective 5-year follow-up examinations. **Design and methods:** We used data from the Study of Health in Pomerania (SHIP). The study population comprised 1298 individuals aged 20–79 years. FLD was defined as the presence of a hyperechogenic pattern of the liver and elevated serum alanine transferase (ALT) levels. LVM was determined echocardiographically. Path analysis was conducted to differentiate direct and indirect pathways from FLD on LVMI encompassing systolic and diastolic blood pressure as potential mediating variables. **Results:** Path analyses revealed that FLD was directly associated with higher LVMI at follow-up in the subgroup of individuals not receiving antihypertensive medication both in the model including systolic blood pressure and in the model including diastolic blood pressure ($\beta = 0.93$, s.e. = 0.42, p = 0.03 and $\beta = 0.89$, s.e. = 0.39, p = 0.03, respectively). The indirect pathway from FLD to LVMI via systolic and diastolic blood pressure at baseline was non-significant ($\beta < 0.01$, s.e. = 0.11, p = 0.97 and $\beta = 0.04$, s.e. = 0.08, p = 0.59, respectively). **Conclusion:** FLD is directly associated with higher LVMI

five years later. Effects of FLD on LVMI are not mediated by blood pressure. Individuals with FLD should be monitored regarding left ventricular remodelling and interventions addressing risk factors such as alcohol consumption and overweight should be initiated to reduce the risk of subsequent cardiovascular morbidity and mortality.

P61

The Cardiac Fibroblasts as an Inflammatory Cell in DCM

Zietsch C¹

¹Charite Campus Benjamin Franklin, Kardiologie, Hindenburgdamm 30, Berlin, Germany

Aims: In dilated cardiomyopathy (DCM) the heart is enlarged. One pathologic change in DCM is disturbance of the extracellular matrix (ECM). Moreover, cardiac inflammation can be present in DCM even without presence of inflammatory stimuli like a virus. The most abundant cell type in the myocardium is the cardiac fibroblast, which is responsible for the development of ECM. We wanted to assess the influence of stretch in regard to the DCM phenotype on the transdifferentiation of fibroblasts to myofibroblasts. Therefore, we established an *in vitro* system to stretch fibroblasts and investigated difference in ECM gene expression and a possible influence on cardiac inflammation. **Methods and results:** Primary cardiac fibroblasts were obtained by outgrowth from hearts from C57/BL6-mice. The fibroblasts were stimulated by sinusoidal cyclic deformation with different strain gradients (10%, 14% and 18% Flexercell® FX-4000) for 24, 48, 72 and 168 hours. Total RNA was extracted from the cells and transcribed to cDNA, before analyzing the gene expression. We investigated the expression of collagen I and α -smooth-muscle actin. After 168 h the different strain gradients increased the expression of collagen I and α -smooth-muscle actin mRNA. The mRNA-expression of collagen I was increased by a factor of 2.9 and α -smooth-muscle actin by a factor of 2.5 after change from 10% to 18% elongation. Interestingly, MCP-3-mRNA expression was increased by a factor of 3.0 but independently from different elongation gradients. **Conclusion:** We have shown that stretch leads to differentiation to myofibroblasts. We could demonstrate that strain intensification results in higher expression of collagen and α -smooth-muscle-actin in a dose dependent manner. Moreover, pathological activated fibroblasts produce the chemokine MCP-3, which may explain in part cardiac inflammation found in DCM hearts. Therefore, we conclude that the myofibroblast is next to its known role as an ECM producer also an inflammatory cell type.

P62

Telomere Length as a Parameter for Biological Ageing Associates with Cardiac Mass and Function in Hypertensive Patients

Huber M¹, Treszl A², Wehland M³, Winther I³, Zergibel I³, Reibis R^{3,4}, Bolbrinker J³, Stoll M⁵, Wegscheider K², Völler H^{4,3}, Kreutz R^{3,6}

¹Charite Universitätsmedizin Berlin Institute of Clinical Pharmacology and Toxicology, Chariteplatz 1, Berlin, Germany, ²Department of Medical Biometry and Epidemiology, University Medical Center, Hamburg-Eppendorf, Germany, ³Charite Universitätsmedizin Berlin Institute of Clinical Pharmacology and Toxicology, Berlin, Germany, ⁴Klinik am See, Rehabilitation Center for Cardiovascular Diseases, Rüdersdorf, Germany, ⁵Leibniz Institut für Arterioskleroseforschung, Münster, Germany, ⁶Charite-Universitätsmedizin Berlin Department of Medicine, Outpatient Clinic, Berlin, Germany

Introduction: Telomere length gains importance as a parameter for biological ageing in cardiovascular disease. We tested the impact of telomere length on left ventricular structure and function in treated hypertensive patients. **Methods:** We analyzed a cohort of 1106 patients (83.3% male) with established essential hypertension. Patients were treated according to guidelines. Parameters of left ventricular structure and function were determined by echocardiography. Mean leukocyte telomere length was measured by real-time PCR with genomic DNA purified from blood samples. Data were analyzed in a statistical model by stepwise backward logistic regression analysis. **Results:** The mean age of the cohort was 57.9±9.8 years and mean 24 hour blood pressures were systolic 125 ± 14.7 mm Hg and diastolic 73.9±9.5 mm Hg. Myocardial infarction and left ventricular hypertrophy was present in 53.7%, and 47.2%, respectively. Drugs targeting the renin angiotensin system were most frequently used for antihypertensive therapy (88.1%). Telomere lengths were significantly correlated with the left ventricular mass index and

ejection fraction (EF) ($p < 0.05$). As statistical effect size, a doubling of telomere length was associated with a 1.037 fold LVMI and an absolute increase of 0.987% in EF detected my multivariate analysis. **Conclusion:** Telomere lengths are significantly associated with left ventricular mass and function. The influence is subtle in well controlled patients under guidelines directed antihypertensive therapy. The prognostic relevance, e.g., for the development of heart failure, needs to be tested in further studies.

P63

Candesartan 32 mg Plus HCTZ 25 mg in Severe Hypertension – The EFFECTIVE Study

Baumgart P¹, Kiel G², Naudts I³, EFFECTIVE Study Group

¹Clemenshospital, Klinik für Innere Medizin I, Düsbergweg 124, Münster, Germany, ²Takeda Pharma, Klinische Forschung, Aachen, Germany, ³Praxis für Allgemeinmedizin, Rodgau, Germany

Objective and methods: Severe hypertension requires large BP reductions safely. The objective of this open, single group-study was to investigate if the new FDC candesartan 32 mg+HCTZ 25 mg, the maximum daily dose authorized in Europe, can safely achieve large BP reductions in severe hypertensive patients. We enrolled 107 drug-naïve patients (baseline DBP 110–120 mm Hg and SBP 150–200 mm Hg) in Germany and the Ukraine. Patients had no history of cardiovascular disease or signs of evolving end-organ damage, no dyskalaemia, S-creatinine up to 180 µmol/l and ALAT/ASAT up to 3xULN. Diagnosis was confirmed by mean of three readings with Omron 705 IT. Patients were treated with candesartan 16 mg (1 week), HCTZ 12.5 mg was added (2 weeks) and patients were further treated with candesartan 32+25 mg (6 weeks). **Efficacy:** The composite primary endpoint was change in SBP and DBP, primary analysis done with 105 patients (60 men; mean age 52.5 years, mean BMI 30.4 kg/m²), 97 completed per protocol. BP dropped from 180.0/114.7 to 135.6/82.7 mm Hg after 9 weeks, a difference of 44.4/32.0 ($p < 0.0001$), response rate (BP < 140/90 or decrease by 20/10 mm Hg) was 92.4% (97/105) and normalization rate (< 140/90 mm Hg) 64.8% (68/105). BMI had no influence on outcome. All 17 diabetic patients responded, 3/17 reached < 130/80 mm Hg. **Safety:** 38 AEs occurred in 30 patients (28.3%), with a causal relation to study medication in 5 cases: Increased ALAT/ASAT, hyperglycaemia, palpitation and vertigo. There was one serious AE, “chest pain“, CAD was excluded by catheterisation and thoracic-spine-syndrome diagnosed. It was not related to study medication. **Conclusions:** In previously untreated patients with severe hypertension candesartan 32 mg plus HCTZ 25 mg can safely achieve large blood pressure reductions with high responder rates when up titrated from candesartan 16 mg to candesartan 16 mg plus HCTZ 12.5 mg to candesartan 32 mg plus HCTZ 25 mg.

P64

Does the Aminopeptidase A (APA) Have Prognostic and Diagnostic Value in Chagas' Disease and Other Dilated Cardiomyopathies?

Khan A¹, Wang Y¹, Walther T¹, Heringer Walther S¹, Schultheiss HP¹, Wessel N¹, Siems WE¹, Consolacao M¹, Moreira V¹

¹Justus-Liebig University, Experimental Cardiology, Excellence Cluster Cardio-Pulmonary System (ECCPS), Gießen, Germany

Heart failure (HF) is characterized by activation of the renin-angiotensin system (RAS), which is a key regulator of blood pressure and electrolyte balance, via a complex cascade involving peptidases. Chagas' disease (CD) caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi* remains a major cause of HF in Latin America. We assessed whether plasma activity of one of the enzymes of RAS, aminopeptidase A (APA), has diagnostic and prognostic potency in patients with CD and dilated cardiomyopathies (DCM) due to other causes. Blood samples were obtained from 94 patients with CD, 46 patients with DCM, and 34 gender- and age-matched healthy subjects. Plasma APA activity was determined by fluorometric assays. The main duration of follow-up was 39 months (range 13 to 54 months); 33 patients had died and 13 patients received a heart transplant by the end of study. There was no significant alteration in plasma APA activity in patients with CD or DCM, as compared to that in controls. The Pearson correlation of echocardiographic data with plasma APA activity in CD and DCM patients did not reveal any significant correlation with left ventricular ejection fraction or other echocardiographic parameters. APA did not predict mortality or the necessity for heart transplant. Our data is the first to describe plasma APA activity in humans and to assess

its relevance in diagnosis and prognosis of patients with CD and DCM. However, plasma APA detection might not be suitable in patients with HF and fails to identify asymptomatic patients with CD for early therapy.

Niere

P65

Behandlung der Nierenarterienstenose im klinischen Alltag: Retrospektiver Vergleich zwischen Angioplastie und medikamentöser Therapie

Cuneo A¹, Bramlage C², Härtel D¹, Jung K³, Witteck CH⁴, Högel R¹, Bramlage P⁵, Tebbe U¹

¹Klinikum Lippe-Deimold, Detmold, Germany,

²Universitätsmedizin Göttingen, Nephrologie und

Rheumatologie, Göttingen, Germany, ³Universitätsmedizin Göttingen, Abteilung Medizinische Statistik, Göttingen,

Germany, ⁴PHV Dialysezentrum Detmold, Detmold,

Germany, ⁵Institut für Kardiovaskuläre Pharmakologie und Epidemiologie, Mahlow, Germany

Fragestellung: Mit der Durchführung einer Angioplastie bei Nierenarterienstenose (NAST) wird eine Senkung des Blutdrucks und eine Verbesserung der Nierenfunktion angestrebt. Die Erreichung dieser Ziele wurde jedoch durch kürzlich publizierte Studien in Frage gestellt. Ziel der aktuellen Studie ist ein Vergleich der beiden Behandlungsmöglichkeiten in einem nicht selektierten Patientengut. **Methodik:** Ausgewertet wurde retrospektiv der klinische Verlauf von 109 Patienten mit NAST, die zwischen 1992 und 2008 in unserem Zentrum behandelt wurden. Hierbei wurde der Verlauf von Patienten die a) mittels einer perkutanen transluminalen renalen Angioplastie (PTR) behandelt wurden mit solchen, die b) rein medikamentös therapiert wurden verglichen. Ausgewertet wurden neben dem Blutdruckverlauf und der glomerulären Filtrationsrate (eGFR nach Cockcroft-Gault), die Entwicklung einer Dialysepflichtigkeit, die Überlebenszeit sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren und Ereignisse. **Ergebnisse:** Patienten, die mittels einer PTR behandelt wurden waren signifikant jünger ($p=0,04$), hatten weniger kardiovaskuläre Vorerkrankungen ($p < 0,01$), aber einen höheren Grad der Nierenarterienstenose ($p < 0,01$). Alle weiteren Parameter waren zwischen den Gruppen vergleichbar. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 32,5 (a) bzw. 36,0 (b) Monaten zeigte sich ein signifikant größerer Abfall der GFR in der rein medikamentös behandelten Gruppe verglichen mit der Interventionsgruppe ($p=0,02$). Weitere signifikante Unterschiede einschließlich der Dialysepflichtigkeit und des Blutdrucks zeigten sich nicht. **Schlussfolgerung:** Die aktuelle Studie bestätigt das Vorgehen in der Praxis. Jüngere Patienten mit einer höhergradigen NAST und fehlender generalisierter Atherosklerose werden bevorzugt interventionell behandelt. Die aktuellen Daten zeigen, dass diese Gruppe von diesem Vorgehen durch einen geringeren Verlust der Nierenfunktion profitiert.

P66

Die Anzahl der Komorbiditäten beeinflusst die Prävalenz einer Mikroalbuminurie bei hypertensiven Patienten

Mahfoud F¹, Ukena C¹, Kindermann I¹, Thoenes M², Bramlage P³, Volpe M⁴, Kindermann M¹, Böhm M¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere

Medizin III, Homburg, Germany, ²Sanofi Aventis, Paris,

France, ³Institut für Kardiovaskuläre Pharmakologie und

Epidemiologie, Mahlow, Germany, ⁴University of Rome

'Sapienza', Rom, Italy

Hintergrund: Eine Mikroalbuminurie (MAU) ist ein Marker für endotheliale Dysfunktion und Prädiktor für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei Hochdruckpatienten. Das Ausmaß des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit Hypertonie wird maßgeblich durch die Anzahl der vorliegenden Komorbiditäten beeinflusst. Inwieweit eine Assoziation zwischen der Prävalenz einer MAU und dem Ausmaß der Komorbidität besteht ist bislang unklar. **Methoden:** In dem International Survey Evaluating Microalbuminuria Routinely by Cardiologists in patients with Hypertension (I-SEARCH) wurden 21867 Patienten mit arterieller Hypertonie hinsichtlich Blutdruck, Albuminurinausscheidung, geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) sowie kardiovaskulärer Komorbiditäten und Endorganschäden (koronare Herzkrankheit, linksventrikuläre Hypertrophie, Carotisstenose, zerebrovaskuläre und periphäre arterielle Verschlusskrankheit) untersucht. **Ergebnisse:** 5437 (25%) der untersuchten Patienten wiesen eine, 1163 (5%) der Patienten zwei und 345 (2%) Patienten wiesen mindestens drei Komorbiditäten auf (siehe Tab. 1). Die

Prävalenz einer MAU stieg signifikant von 54% bei Nichtvorhandensein einer Komorbidität auf 74% bei ≥ 3 Komorbiditäten an (siehe Abb 1). Auch die Höhe der Albuminausscheidung nahm mit steigender Zahl von Komorbiditäten signifikant zu (s. Abb. 2). In der multivariaten Analyse korrelierte das Auftreten einer MAU, auch nach Adjustierung für Herzfrequenz, systolischen und diastolischen Blutdruck, Diabetes mellitus und eGFR, unabhängig mit der Anzahl der Komorbiditäten (s. Abb. 5). Die Hazard Ratio für MAU bei Patienten mit ≥ 3 im Vergleich zu Patienten ohne Komorbiditäten betrug 2,37 (95%-Konfidenzintervall: 1,35 – 3,19, $p < 0,001$). **Zusammenfassung:** Die Prävalenz einer MAU steigt signifikant in Abhängigkeit der Anzahl der Komorbiditäten an. Die ermittelten Daten können die Risikostratifizierung bei Patienten mit Hypertonie und MAU unterstützen.

P67

Characterization and Functional Analysis of the Soluble Adenylyl Cyclase (sAC) Gene Promoter

Herrmann M¹, Schmitz B², Brand SM^{2,3}, Brand E¹

¹University Hospital Münster, Internal Medicine D, Münster,

Germany, ²Medical Faculty of the Westfalian Wilhelms

University Münster, Department of Molecular Genetics of

Cardiovascular Disease, University of Münster, Münster,

Germany, ³Leibniz-Institute for Arteriosclerosis Research,

Münster, Germany

Introduction: The soluble adenylyl cyclase (sAC) activates the Na^+/K^+ -ATPase in renal epithelial collecting duct cells and plays a potential role in the regulation of blood pressure. sAC is induced by HCO_3^- and exists in microdomains in close proximity to targets of the cAMP pathway, so it was found to build a functional complex in the nucleus with CREB. The aim of this project was to characterize the sAC promoter and the influence of nucleotide variations on sAC gene regulation. **Material and methods:** We screened ~4,000 bp of the sAC promoter in 60 patients with cardiovascular disease to characterize its variant structure. Molecular haplotypes (MolHaps) were identified and determined by subcloning and resequencing. MolHaps and promoter deletion constructs were transfected into the immortalized Human Kidney Epithelial (IHKE) cells and human endothelial cell line EA.hy926; kept under basal conditions or stimulated with 8-Br-cAMP (10^{-3}M) for 24 hrs. **Results:** We identified seven variants in the distal 5'-flanking region, of which three have not been yet described (G-3568A, A-2560T, G-2211A). Three of the seven variants are in linkage disequilibrium (Ins-2356Del, C-2181T, T-2092G) and comprise two MolHaps: H1 [Ins⁻²³⁵⁶-C⁻²¹⁸¹-T⁻²⁰⁹²; wildtype], H2 [Del⁻²³⁵⁶-T⁻²¹⁸¹-G⁻²⁰⁹²]. H2 showed up to three fold higher transcriptional activity (TA) compared to wildtype ($p=0,0194$). The highest TA involved a region between positions -1320 and -490 in EA.hy926 and a more distinct region between positions -1320 and -1112 in IHKE cells. In EA.hy926 cells, the region between positions -1516 and -1320 was identified to be activated by cAMP ($p=0,0012$). **Conclusion:** (I) the sAC 5'-flanking region is polymorphic; (II) the location of promoter TA sites is cell type- and stimulation-specific; (III) the promoter portion between positions -1516 and -1320 harbours a potential CRE in EA.hy926 cells. Future studies will be performed to identify other potential transcription factors linking differential sAC function to blood pressure phenotypes and renal sodium handling.

P68

Identifizierung des Integrins Itga11 als neues Kandidatengen für Albuminurie im Chromosom 8-QTL der MWF-Ratte

Schulz A¹, Sietmann A², Stoll M², Kretz R³

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Klinische

Pharmakologie und Toxikologie, CCM, Charitéplatz 1, Berlin,

Germany, ²Leibniz-Institut für Arterioskleroseforschung an

der Universität Münster, Genetische Epidemiologie

Vaskulärer Erkrankungen, Münster, Germany, ³Charité –

Universitätsmedizin Berlin, Institut für Klinische

Pharmakologie und Toxikologie, CCM, Berlin, Germany

Fragestellung: Wir konnten kürzlich bei der polygenetischen Munich Wistar Frömter (MWF)-Ratte eine funktionelle Rolle zweier bedeutender QTL auf Rattenchromosom (RNO)6 und RNO8 für die Entwicklung der Albuminurie bei konsomen Stämmen bestätigen. Wir haben daher eine chromosomale Feinkartierung des RNO8-QTL und nachfolgend in einem systembiologischen Ansatz eine genomweite Genexpressionsstudie zur Identifizierung von Kandidatengen bei diesem Tiermodell der Nephropathie durchgeführt. **Methodik:** Zur Feinkartierung des RNO8-QTL wurden 4 kongene Linien gezüchtet. Genexpressionsstudien wurden

mittels Microarray-Technologie und nachfolgender Konfirmierung über Realtime-PCR durchgeführt. Hierbei wurde RNA aus isolierten Glomerula der Niere 4 und 8 Wochen alter MWF, konsomer MWF-6^{SHR} und MWF-8^{SHR} sowie von SHR-Ratten mit physiologischer Albuminurie verwendet. **Ergebnisse:** Die Phänotypisierung kongener Linien im Albuminurie-QTL auf RNO8 ergab, dass sich der QTL bezüglich der Albuminuriederuktion in mindestens zwei informative DNA-Loci unterteilt. Im Hauptintervall mit einer Albuminuriederuktion von 10 mg/24 h konnten wir über eine Genexpressionsanalyse Integrin alpha 11 (Itga11), ein Kollagen-bindendes integrales Membranprotein identifizieren. Die mRNA-Genexpression von Itga11 zeigte bei MWF-Ratten der 4. Woche eine signifikante Erhöhung im Vergleich zum Referenzstamm SHR ($p = 0,001$). Durch den Transfer von SHR-RNO8 konnte die Expression bei konsomen MWF-8^{SHR} verglichen mit MWF auf das SHR-Niveau signifikant normalisiert werden ($p = 0,005$). Im Gegensatz dazu wies MWF-6^{SHR}, der RNO8 von MWF trägt, eine zu MWF identische Genexpression auf. In der 8. Woche verstärkte sich dieses differentielle Genexpressionsmuster deutlich. MWF und MWF-6^{SHR} demonstrierten einen hoch signifikanten Expressionsanstieg verglichen mit SHR ($p < 0,0001$). Im Gegensatz dazu war MWF-8^{SHR} hoch signifikant niedriger als MWF ($p < 0,0001$), zeigte aber keine vollständige Normalisierung zu SHR ($p = 0,006$). **Schlussfolgerungen:** Wir konnten im Albuminurie-QTL auf RNO8 der MWF-Ratte einen Hauptlokus chromosomal feinkartieren, in den das von uns erstmalig für Albuminurie identifizierte Kandidatengen Itga11 kartiert. Itga11 ist im KEGG-Pathway „Regulation des Aktin-Cytoskelettsystems“ organisiert und könnte hierüber eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der Albuminurie bezüglich des Glomerulus bzw. Podozyten bei der MWF-Ratte spielen.

P69

Transgenic Overexpression of a Constitutively Active T β R1 in Rat Podocytes Causes Albuminuria

Hoffmann SC¹, Walz R², Neudecker S², Maier E², Gretz N², Kriz W²

¹Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim, Theodor-Kutzer Ufer 1–3, Mannheim, Germany,
²Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim, Mannheim, Germany

Transforming growth factor- β (TGF- β) is overexpressed under circumstances of glomerular injury. Recent *in vitro* studies suggest that TGF- β targets the podocyte to regulate apoptosis/survival, however the *in vivo* function is quite unresolved. To this point we addressed the hypothesis that TGF- β induced podocyte injury is causative for glomerular damage. **Methods:** Transgenic rats (TGR) with podocyte specific overexpression of a constitutively active human TGF- β type 1 receptor [hT β R1_(T204-D)] were developed by pronuclear microinjection into fertilized Sprague Dawley oocytes. The transgene expression was evaluated by Northern blotting, RT-PCR and *In situ* hybridisation. Urinary protein and albumine excretion were monitored in a 4-week-intervall during the first 6 months of life. Glomerular expression profiling of 100 genes was performed using TaqMan analysis, Western blotting and immunohistochemistry. **Results:** Two transgenic lines were developed, overexpressing the transgene specifically in podocytes. The glomerular expression level of the T β R1 in TGR was elevated by 15-fold at mRNA level and by 3-fold at the protein level. The transgenic animals developed significant albuminuria beginning at 3 months of age. The podocyte density was reduced in aged TGR. Expression profiling indicated an increased expression of well known TGF- β target genes PAI-1, p21, c-fos and col1 α 1 and reduced expression of uPA, tPA, anti-apoptotic bcl-2 as well as the podocyte specific genes nephrin, podocin and synaptopodin. **Conclusion:** Our data provide direct evidence that TGF- β signalling regulates the podocyte fate *in vivo* and contribute to leakage of the glomerular filter. Expression profiling indicates, that pathways addressing the ECM deposition and apoptotic/survival fate of cells were modified and podocyte specific genes nephrin, synaptopodin and podocin were down-regulated.

P70

Nierenarterienstenose: Einfluss von Intervention auf Blutdruckeinstellung, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität im Langzeitverlauf bei 369 Patienten

Wilke C¹, Safak E², Gross MC², Derer W³, Luft FC⁴, Mueller DN⁵, Dechend R⁶

¹Experimental and Clinical Research Center (ECRC), Lindenberger Weg 80, Berlin, Germany, ²Charite – Campus Virchow-Klinikum, Department of Cardiology, Berlin, Germany, ³Helios Klinik Berlin-Buch, Berlin, Germany, ⁴Experimental and Clinical Research Center (ECRC), Berlin, Germany, ⁵Max-Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany, ⁶HELIOS Klinikum Berlin und ECRC, Berlin, Germany

Die Bedeutung der optimalen Therapie für eine Nierenarterienstenose (NAST) ist unklar. Insbesondere ist die Bedeutung der Intervention mittels Angioplastie und Stent (PTRA) bei der NAST umstritten. In unserer Klinik haben wir 369 konsekutive Patienten mit angiographisch dokumentierter NAST behandelt und über 8,9 Jahre (2,4–15,3 Jahre) nachverfolgt. 253 Pat hatten eine unilaterale (69%) und 116 eine bilaterale Stenose (31%). Bei 74% lag die Stenose bei 50–75%, bei 19% der Pat > 75% und bei 7% Pat lag ein Verschluss vor. Die Entscheidung für oder gegen eine Intervention unterlag dem behandelnden Doktor. In 161 Fällen wurde die NAST interventionell mit Angioplastie (PTRA) behandelt, in 208 Fällen konservativ (Kons). Die Pat in der Kons Gruppe waren signifikant älter (73,6 vs. 75,9 Jahre), hatten signifikant weniger kardiovaskuläre Risikofaktoren (2,69 vs. 2,09) und benötigten signifikant weniger Antihypertensiva (2,69 vs. 3,24 Meds). Im Durchschnitt wurden 14,3 \pm 2,9 stationäre Blutdruckwerte/pro Pat vor der Angiografie erhoben. Der Blutdruck war mit 137 \pm 20/77 \pm 9 vs. 143 \pm 18/80 \pm 9 niedriger in der Kons Gruppe ($p = 0,05$). Der invasive Blutdruck während der Angiografie betrug und 159 \pm 34/76 \pm 14 in der Kons und 163 \pm 30/77 \pm 15 mm Hg in der PTRA ($p = 0,16$). Beim Follow-up 2,9 Jahre (0,5–12 Jahre) später war der Blutdruck 130 \pm 20/77 \pm 9 in der Kons und 137 \pm 18/76 \pm 11 mm Hg in der PTRA ($p = 0,03$). Δ RR zwischen Angiografie und Follow up war gleich in beiden Gruppen. In einer multiplen Varianzanalyse war die Intervention kein Prädiktor für die Blutdruckeinstellung. Mortalität im Follow-up 8,9 Jahre nach der Angiografie war mit 35,8% in der Kons- und 37,3% in der PTRA Gruppe vergleichbar. Die Intervention bei NAST war nicht assoziiert mit einer verbesserten Blutdruckeinstellung oder geringeren Mortalität im Vergleich zur konservativen Therapie.

P71

3A Registry: Blood Pressure Reduction in More than 3000 Hypertensive Patients with Chronic Renal Failure in Real Life

Schmieder RE¹, Dechend R², Klebs S³, Deeg E⁴, Senges J⁴, Zeymer U⁴

¹Universität Erlangen-Nürnberg, Nephrologie und Hypertensiologie, Krankenhausstrasse 12, Erlangen, Germany, ²Humboldt-Universität zu Berlin, Universitätsklinikum Charité, Berlin, Germany, ³Novartis Pharma GmbH, Clinical and Regulatory Affairs 1, CRI, Nürnberg, Germany, ⁴Klinikum der Stadt Ludwigshafen gGmbH, Medizinische Klinik B, Ludwigshafen, Germany

Aims: Prospective data on blood pressure control in patients with chronic renal failure with the direct renin inhibitor aliskiren in a daily practice setting are rare. **Methods:** In the non-interventional 3A Registry patients were eligible for documentation in whom the physician had decided to modify the antihypertensive therapy. This included treatment with the direct renin inhibitor aliskiren or an ACE inhibitor (ACE-I)/angiotensin receptor blocker (ARB) or an agent not blocking the renin-angiotensin-system (RAS), alone or on top of an existing drug regimen. Patients were prospectively followed for one year. Here we report the results of the prespecified subgroup with eGFR < 60 ml/min/1.73 m² (CKD-EPI). **Results:** Of the 14841 patients recruited by 923 physicians in Germany in 2008 and 2009, 3254 patients had reduced eGFR and the percent reduction in diastolic (but not in systolic) blood pressure after 1 year versus baseline was slightly smaller in patients with reduced eGFR than in those without (11.1 \pm 13/7.4 \pm 14% vs. 11.2 \pm 12/8.9 \pm 13%, diastolic $p < 0,001$). Patients with reduced eGFR on the aliskiren containing regimen had significantly higher baseline blood pressure (BP) and diabetes (40% vs. 36% vs. 28%, $p < 0,0001$). The following results in the 3 groups with reduced eGFR were obtained:

Table 1: Office Blood Pressure

Office Blood pressure (BP) (N = 3254)	Aliskiren containing regimen (N = 2321)	ACE-I/ARB containing regimen (N = 555)	No RAS blockade containing regimen (N = 378)	p-value (systolic/diastolic)
BP at baseline (mmHg)	158 ± 21/88 ± 12	153 ± 21/87 ± 12	153 ± 19/87 ± 11	< 0.001/< 0.05
1 year follow up BP (mmHg)	138 ± 16/80 ± 9	137 ± 17/80 ± 9	136 ± 15/80 ± 8	< 0.05/0.73
mean reduction in BP (mmHg)	20.1 ± 22/8.0 ± 12	15.8 ± 23/6.5 ± 12	17.4 ± 20/6.7 ± 12	< 0.001/0.05
mean reduction in BP (%)	11.6 ± 13/7.8 ± 14	9.1 ± 14/6.2 ± 14	10.4 ± 12/6.7 ± 14	< 0.001/0.07
serum creatinine change (mg/dl)	-0.5 ± 2.4	-0.5 ± 2.6	-0.4 ± 2.1	0.21
doubling of serum creatinine (%)	1.7	1.9	1.5	0.88
Serum potassium Change (mmol/l)	0.0 ± 0.7	-0.2 ± 0.7	0.1 ± 0.7	0.16
> 5.5 mmol/l (%)	7.4	6.2	7.4	0.86
> 6.0 mmol/l (%)	2.4	1.9	1.1	0.66

Conclusions: In this large real life registry in hypertensive patients with reduced renal function, patients with an aliskiren-containing regimen showed better blood pressure reductions than patients without RAS-blockade, or an ACE-I/ARB-containing regimen. No difference in serious safety issues with respect to renal function or serum potassium were observed between the 3 groups.

P72**The Dinucleotide Up₄A Induce Vasoactive Response in the Rat Isolated Kidney via P2Y Receptors**

Tölle M¹, Schuchardt M¹, Huang T¹, Klöckl L¹, Jankowski V¹, Jankowski J¹, Zidek W¹, van der Giet M¹
¹Charité – Campus Benjamin Franklin, CC10 Nephrologie, Berlin, Germany

Objective: Dinucleoside polyphosphates have great vasoconstrictive activity. Uridine adenosine tetraphosphate (Up₄A), an endothelium-derived dinucleoside polyphosphate has been identified as a potent vasoactive substance, mainly activating P2X₁ receptors. But there were hints that further P2 receptors are involved in the vasoconstriction induced by Up₄A. This study was to investigate the involvement of P2Y receptors in vasoactive properties of Up₄A. **Methods:** In this study the model of rat isolated perfused kidney was used. **Results:** Under basal tone, Up₄A caused a dose-dependent vasoconstriction (EC₅₀ [log mol] = -8.3 ± 0.1; v_{max} = 107 ± 8 mm Hg; n = 6). α,β-meATP, a P2X₁ desensitizer, significantly decrease responses to bolus application of Up₄A, but did not completely abolish the effect. This remaining vasoconstriction could be nearly totally blocked by the unselective P2 receptor inhibitor suramin (100 μmol/L), whereas MRS2179 (10 μmol/L), a specific P2Y₁ inhibitor, or the unselective inhibitor PPADS (10 μmol/L) had no significant effect. RB-2 (100 μmol/L) tended to reduce the remaining vasoconstriction without reaching significance. The continuous perfusion with Up₄A led to a concentration-dependent increase of the perfusion pressure. Thereby, the perfusion pressure increase could be divided into two different parts: the first showed a fast response with desensitization and could be completely abolished by the parallel continuous perfusion with α,β-meATP, and significantly inhibited by suramin and PPADS, whereas MRS2179 and RB-2 had no significant effect. The second part was a prolonged increase with a stable plateau which could only be significantly blocked by suramin and RB-2 whereas PPADS MRS2179 and P2X_{1/3} receptor desensitization with α,β-meATP showed no significant inhibition. **Conclusions:** In this study we observed an Up₄A-induced renal vasoconstriction, beside P2X₁ receptor effect. The G-protein coupled receptor P2Y₂ is additionally activated by Up₄A. P2Y₂ receptor activation has been shown to be also involved in proinflammatory signaling. Therefore Up₄A might potentially act as proinflammatory compound.

Diagnostik**P73****Determinants of Pulse Wave Velocity and Augmentation Index in 2174 Healthy Subjects with a Low Procain Risk Score: 'Establishing Normal and Reference Values for a New Oscillometric Device (Arteriograph)'**

Mengden T¹, Nixdorff U²

¹Zentrum für Vasculäre Medizin Bad Nauheim, Kerckhoff Reha Zentrum, Bad Nauheim, Germany, ²European Prevention Centre, Duisburg, Germany

Aims: Pulse wave velocity (PWV), a direct measure of aortic stiffness, and augmentation Index (AI), a measure of pulse wave reflection, have become increasingly important for total cardiovascular (CV) risk estimation. Their application as a routine tool for clinical patient evaluation is hampered by the absence of reference values for many devices. The aim of the present study was to establish reference and normal values for PWV and AI as measured by the Arteriograph device based on a large healthy population. **Methods:** In one centre we gathered data from subjects participating in a cardiovascular screening program. Of these, 2174 individuals were free from overt CV disease, normotensive (office blood pressure < 140/90 mmHg), non-diabetic, untreated by either anti-hypertensive or lipid-lowering drugs, had no other CV risk factor and a low-risk Procain score < 10. Aortic PWV and brachial AI were measured with a previously evaluated oscillometric device. Mean values as well as 80% confidence intervals were calculated to define upper limits of normality by age and sex category. **Results:** This normal and healthy population (n = 2174) with a low-risk Procain Score was categorized by age decade and sex. As shown in the table PWV and AI rose with increasing age and both parameters were higher in female as compared to male subjects.

Table 1: Mean values for AI and PWV by sex and age category

Age	AI female	AI male	PWV female	PWV male
20 – 29	-44.01	-56.65	6.40	6.31
30 – 39	-28.67	-46.87	6.91	6.67
40 – 49	-10.41	-35.91	8.02	7.14
50 – 59	-0.10	-23.73	8.77	7.70
60 –	7.67	-15.62	9.05	8.12

Conclusion: For the first time normal values for PWV and AI for the Arteriograph system can be calculated on the basis of 80% confidence limits. From these data nomograms of AI and PWV can be derived to calculate "Vascular Age" in individual subjects.

P74**Blood Pressure Measurement: Evaluation of CNAP Monitor 500 against Riva-Rocci/Korotkoff**

Huhle R¹, Wonka F², Dietrich H³, Siebert J⁴, Schindler C⁴, Malberg H³, Morgenstern U³

¹Institute of Biomedical Engineering, Dresden Universität of Technology, Helmholtzstr. 10, Dresden, Germany, ²Dresden University of Technology, Dept. of Medical Physics and Biomedical Engineering, Dresden, Germany, ³Institute of Biomedical Engineering, Dresden Universität of Technology, Dresden, Germany, ⁴Institute of Clinical Pharmacology, Dresden University of Technology, Dresden, Germany

Aims: The CNAP Monitor 500 is a non-invasive continuous blood pressure (BP) measurement device based on the method of volume clamping at A. digitalis. CNAP calibrates the continuous signal towards an oscillometrically obtained value at A. brachialis. Thus to ensure comparability we evaluated the accuracy of the CNAP against auscultatory Riva-Rocci/Korotkoff (RRK) measurement. **Method:** In 28 subjects (age: 56.8 (27 ... 79) years, 9 female, 14 controls, 11 hypertensive, 1 Angina Pectoris, 2 coronary heart disease) we compared systolic (S-) and diastolic (D-) BP parameters obtained by the CNAP Monitor (right arm) and the RRK method (left arm) simultaneously. The RRK measurements were performed by two trained observers with a certified device both in accordance with DIN EN 1060. We carried out 4 – 5 measurements per subject, in total N = 133. To ensure exact comparison we improved the standard approach by recording the instants of the first and the last Korotkoff sounds. In a 5 s-window around these markers beat-to-beat CNAP values were averaged. Furthermore we analysed the dependence on side-difference and present treated hypertension (HT) among subjects (subgroups NORM and HT, both n = 8, 3 f, age and sex-matched). **Results:** The analysis of all error parameters (CNAP-RRK) yielded -2.3 ± 7.2 mmHg (mean ± std) SBP and -2.4 ± 9.0 mmHg DBP. The mean errors per subject ranged

from $-17 \dots 9.4$ mm Hg SBP and $-18.6 \dots 20.6$ mm Hg DBP. Only a statistically significantly higher absolute error in SBP could be derived for the HT subgroup (Mann-Whitney-U, $p < 0.01$). **Conclusion:** A new method for comparing continuous and intermittently obtained BP values to reduce influences of BP oscillations on accuracy measures was introduced. The standard deviation of the DBP error leads to a violation of the criteria ($\text{std} \leq 8.0$ mm Hg) of DIN EN 1060. Results further indicate that the accuracy of the CNAP upper arm measurement might not be adequate.

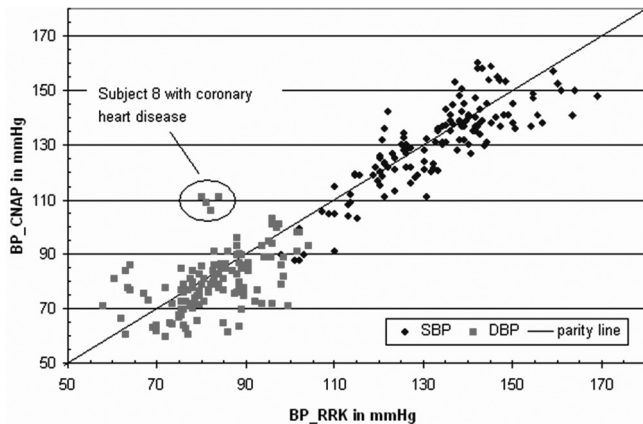


Fig. 1: CNAP vs. RRK and parity line (N = 133)

P75

Peripheral and Central Hemodynamic Parameters in Healthy German Humans during the Finals of the World Soccer Championship 2010

Reppel M¹, Franzen K¹, Kurowski V¹, Weil J¹, Schneider S², Bode F¹, Baulmann J¹, Schunkert H¹, Mortensen K¹
¹Medizinische Klinik II, Universität zu Lübeck, Lübeck, Germany, ²Medizinische Universität zu Lübeck, Klinik für Neurologie, Lübeck, Germany

Objectives: The purpose of the study was to measure the effect of emotional stress on peripheral and central hemodynamics in healthy German soccer fans during the World Soccer Championship 2010 finals. **Aims:** Although emotional stress has been assumed as a potential risk factor for cardiovascular events the underlying pathophysiology remains unclear. **Methods:** To evaluate whether and to which extent emotional stress effects peripheral and central hemodynamics thirteen healthy German soccer fans were studied during live TV coverage of the finals with German national team participation. The respective finals without German participation were used as control. The following parameters were measured every 15 minutes by the use of the Mobil-O-graph®: *Peripheral systolic, mean, and diastolic blood pressure, heart rate, central systolic and diastolic blood pressure, augmentation pressure, augmentation index corrected for heart rate (Aix75), cardiac output, and peripheral resistance.* **Results:** In the first hour before the match all parameters were not significantly different between the two groups. However, peripheral systolic, diastolic, and mean blood pressure as well as heart rate, cardiac output and peripheral resistance were significantly elevated during the matches with German participation but recovered to baseline within the first hour after the match. In contrast, the systolic central aortic pressure was still significantly elevated in the second hour after the match, whereas the central diastolic blood pressure had already recovered to baseline. Thus, pulse pressure was elevated. Due to a rise of the augmentation pressure in the second hour after the match, presumably due to the significant decline of heart rate, the Aix75 remained unaffected. **Conclusions:** Beside effects on overall hemodynamics, such as rise of blood pressure, heart rate, cardiac output and peripheral resistance, prolonged elevation of central systolic blood pressure and increase of pulse pressure may increase the risk of cardiovascular events due to emotional stress.

P76

Comparison of Two Non-invasive Devices (Sphygmocor® vs. A-Pulse®) for Measurement of Central Haemodynamics with Invasive Measurement during Cardiac Catheterization

Ott C¹, Haetinger S², Pauschinger M², Schmieder RE¹
¹Universität Erlangen-Nürnberg, Nephrologie und Hypertensiologie, Erlangen, Germany, ²Klinikum Nürnberg, Kardiologie, Nürnberg, Germany

Objective: The estimation of central haemodynamics is discussed to assess more precisely the pressure load on the cardiovascular system in hypertension. In addition to SphygmoCor® (Atcor Medical, Australia), a new device for non-invasive assessment of central haemodynamics (BPro® device with A-Pulse®, HealthSTATS, Singapore) was approved by FDA. However, no data exist with respect to its validity compared to invasively measured central haemodynamics. **Method:** Patients (N = 52) undergoing invasive elective cardiac evaluation were tagged prior to the cardiac catheterization with a standard oscillometric blood pressure device and the BPro® device at the same arm. Immediately after the invasive measurement of central haemodynamics, radial artery waveforms were sampled by two non-invasive techniques, the B-Pro® and with the SphygmoCor® System. Thereafter, central haemodynamics was measured invasively for a second time. **Results:** There was a high agreement between the invasively recorded central systolic blood pressure (cSBP) (137 ± 27 mm Hg) and both non-invasively assessed cSBP by B-Pro® (136 ± 21 mm Hg, $p = 0.627$ vs. invasive cSBP) and by SphygmoCor® (136 ± 23 mm Hg, $p = 0.694$ vs. invasive cSBP). Moreover, there was a high correlation of cSBP between invasively recorded and both non-invasively assessed cSBP by B-Pro® ($r = 0.893$, $p < 0.001$) and by SphygmoCor® ($r = 0.860$, $p < 0.001$). Accordingly, there was an excellent correlation of both non-invasive devices for the calculation of cSBP ($r = 0.961$, $p < 0.001$). Given in absolute values, cSBP differed only in 0.1 ± 6 mm Hg ($p = 0.913$) between the two non-invasive devices. However, only SphygmoCor® showed an acceptable assessment of heart rate (HR) compared to the invasively recorded HR ($p = 0.095$). B-Pro® overestimated the invasively recorded HR ($p < 0.001$). In contrast to B-Pro® with the currently available A-Pulse®-software, only the SphygmoCor® calculated central pulse pressure and central augmentation index. **Conclusions:** Both non-invasive devices showed an accurate agreement in cSBP compared with invasively measured cSBP. However, only SphygmoCor® showed an acceptable assessment of HR in contrast to B-Pro® compared to invasive recording.

P77

Puls-Transit-Zeit als Methode zur Blutdruckmessung unter positiver Überdruckbeatmung

Schmalgemeier H¹, Bitter T¹, Bartsch S¹, Bullert K¹, Eckert S¹, Horstkotte D¹, Oldenburg O¹
¹Herz- und Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Universität Bochum, Kardiologische Klinik, Bad Oeynhausen, Germany

Es besteht eine Beziehung zwischen der Puls-Transit-Zeit (PTZ) und dem Blutdruck (BD). Die vorliegende Studie untersucht die Validität der PTZ-Blutdruckmessung unter positiver Überdruckbeatmung (PAP). Bei 78 Patienten eines Schlaflabors wurde für jeweils 10 Minuten ein kontinuierlicher, positiver Atemwegsdruck von 0, 4, 8 und 12 cm H₂O appliziert und simultan der Blutdruck mittels oszillometrischer Oberarmmessung (OM) sowie mittels PTZ- Methode (SOMNOscreen, SOMNOMedics GmbH, Randersacker) bestimmt. Die aufgezeichnete PTZ konnte bei 64 Patienten (82%) in verwertbare Blutdruckwerte umgerechnet werden. Der Vergleich beider Methoden ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der systolischen und diastolischen Messergebnisse. Der BD betrug 10 min nach Abgleich beider Messverfahren unter Ausgangsbedingungen 121 ± 14 (OM) vs. 121 ± 15 (PTZ) mmHg systolisch, bzw. 68 ± 10 vs. 69 ± 10 mmHg diastolisch. Unter Applikation von 12 cm H₂O ergaben sich Messwerte von 120 ± 14 vs. 121 ± 15 mmHg systolisch und 70 ± 10 vs. 69 ± 11 mmHg diastolisch ($p > 0,05$ für alle Messungen). Die mittlere Differenz beider Methoden lag zu Beginn der Untersuchung (10 min nach Abgleich; 0 cm H₂O) bei $4,1 \pm 3,1$ mmHg systolisch und $2,3 \pm 2,2$ mmHg diastolisch. Mit steigendem Beatmungsdruck stieg diese mittlere Differenz kontinuierlich, bei einem positiven Druck von 12 cm H₂O betrug die Differenz systolisch $6,6 \pm 4,9$ mmHg und diastolisch $4,5 \pm 3,8$ mmHg. Die europäische Norm definiert für die Validierung eines neuen Gerätes eine Abweichungsgrenze von ≤ 5 mmHg ± 8 mmHg. Deren Einhaltung konnte für die diastolischen Messergebnisse in jedem Fall, für die systolischen Werte jedoch nur unter einem Beatmungsdruck bis einschließlich 4 cm H₂O dokumentiert werden. In unserem Kollektiv konnten wir in mehr als

80% der Fälle BD-Werte mittels PTZ bestimmen. Die Abweichung zwischen den oszillometrisch bestimmten BD-Werten nahm dabei mit zunehmendem PAP-Druck zu. Inwieweit diese Abweichungen von klinischer Bedeutung sind, bedarf weiterer Untersuchungen.

P78

Non Invasive Pulse Wave Analysis and Measurement of Cardiac Output during Haemodialysis and beyond

Neumann CL¹, Claes V¹, Wegener M¹, Korth U², Wolf A², Schettler V³, Schulz EG⁴

¹Center of Nephrology Goettingen, Hypertension Care and Research Unit, Goettingen, Germany, ²I.E.M., Stolberg, Germany, ³Center of Nephrology Goettingen, Dialysis and Apheresis, Goettingen, Germany, ⁴Center of Nephrology Goettingen, Hypertension Care and Research Unit, an der Lutter 24, Goettingen, Germany

Aims: Vascular structure of patients undergoing chronic haemodialysis (HD) treatment differs from other hypertensive individuals due to hyperparathyroidism, uraemia, renal anemia, calcium and volume overload. A more detailed monitoring of haemodynamic parameters during extracorporeal treatment may provide a more individual and adequate HD regimen. **Methods:** In 60 patients with endstage renal failure peripheral blood pressure (pBP), augmentation index (Alx), pulse wave velocity, central [aortic] blood pressure (cBP) and cardiac output (CO) were measured every 15 minutes during HD session and additionally for following 20 h by using the Mobil-O-Graph NG 24h PWA control (IEM, Germany). The signal at the diastolic level for period of 10 seconds allows the derivation of cBP, Alx and CO from the pulse wave oscillometrically captured from the brachial artery by an upper-arm-cuff by means of a transfer function. The pBP reading serves as the baseline for the embedded algorithm. **Results:** Preliminary data showed a strong correlation between pBP and cBP ($p < 0.001$) during HD and interdialytic interval (IDI) in all patients. Systolic pBP (mean: 117.3 mm Hg; HD: 110.9 mm Hg; IDI: 120.1 mm Hg) was higher than systolic cBP (mean: 107.3 mm Hg; HD: 105.4 mm Hg; IDI: 108.5 mm Hg) at every measurement. Mean CO before HD was 4.8 l/min, during HD 4.1 l/min and in the periode following HD 4.2 l/min. Systolic pBP (preHD: 122.9 mm Hg; HD: 105.3 mm Hg; postHD: 107.3 mm Hg) and diastolic pBP (preHD: 87.9 mm Hg; HD: 74.5 mm Hg; postHD: 77.2 mm Hg) showed a comparable development. The decline of CO during HD seems to be positively correlated with baseline Alx and difference between pBP and cBP. **Conclusions:** Possibility in the capture of vascular characteristics and central haemodynamic parameters promises to provide more relevant information about haemodynamics during HD and may help to prevent hypotension and subclinical chronic volume overload. A correlation analysis of HD and clinical parameters such as interdialytic weight gain should be performed to develop appropriate individual adjustments during HD.

P79

Wie können Blutdruckdifferenzen an Oberarmen zuverlässig bestimmt werden? Vergleich zwischen sequentieller auskultatorischer und simultaner oszillometrischer Messung

Eckert SH¹, Lohmann FW², Verberk W³, Horstkotte D⁴

¹HDZ-NRW, Universität Bochum, Kardiologie, Georgstr. 11, Bad Oeynhausen, Germany, ²Klinik Neukölln, Berlin, Germany, ³MicroLife, Taipei, Taiwan, Republic of China, ⁴HDZ-NRW, Kardiologie, Bad Oeynhausen, Germany

Fragestellung: Bei jedem Erstkontakt eines Patienten sollte nach Empfehlungen der nationalen und internationalen Fachgesellschaften der Blutdruck an beiden Oberarmen vom Arzt gemessen werden. Die Blutdruckmessung sollte dann immer am Arm mit dem höher bestimmten Blutdruckwert erfolgen. Wie zuverlässig ist die üblicherweise *nicht*simultane auskultatorische Vergleichsmessung? **Methodik:** Wir bestimmten den Blutdruck bei 118 Patienten (Alter 59 ± 17 Jahre, 56% Männer, 76% bekannte Hypertoniker) mit der auskultatorischen Standardmessung (Anaeroidmanometer sequentiell an beiden Armen nach 3–5 Minuten im Sitzen, jeweils dreimal) und mit dem Blutdruckmessgerät WatchBP Office. Dieses Gerät bestimmt den Blutdruck oszillometrisch durch simultane Messung an beiden Oberarmen (dreimal in Folge mit einminütigem Intervall). **Ergebnisse:** Die absoluten Blutdruckdifferenzen (Inter-Arm-Differenzen = IAD) und die Standardabweichungen sind bei der auskultatorischen Bestimmung höher im Vergleich zur Gerätemessung (systolisch 4,9 ± 4,2 vs. 3,7 ± 3,0 mm Hg, $p < 0,03$, diastolisch 3,7 ± 3,0 vs. 3,1 ± 3,2, ns). Unterschiede von > 20 mm Hg systolisch und > 10 mm Hg diasto-

lisch werden in Abhängigkeit der Häufigkeit der Messungen festgestellt: Bei einmaliger Messung in 10% bei der auskultatorischen Messung und in 9% bei der Gerätemessung, bei zweimaliger Messung 4% vs. 3% und bei dreimaliger Messung 6% vs. 5%. Bei auskultatorischer Messung sind bei der zweiten Messung die IAD signifikant geringer (um 57% bei Differenzen von 10 mm Hg systolisch und 5 mm Hg diastolisch, Differenz bei Gerätemessung 16%). **Schlussfolgerungen:** Bei jedem Erstkontakt sollte der Blutdruck an beiden Oberarmen gemessen werden. Die zweite Messung sollte zur Bestimmung der Blutdruckdifferenzen benutzt werden. Der Blutdruck sollte mit einem Vollautomaten, möglichst simultan, bestimmt werden.

P80

Angiogene Faktoren zur Diagnosesicherung bei Präeklampsie in der klinischen Routine: Erste Erfahrungen

Schaarschmidt W¹, Jank A², Kratzsch J³, Stepan H²

¹Universitätsklinikum Leipzig, Geburtsmedizin, Liebigstraße 20a, Leipzig, Germany, ²Universitätsklinikum Leipzig, Geburtsmedizin, Leipzig, Germany, ³Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Klinische Chemie und Labordiagnostik, Leipzig, Germany

Fragestellung: Die klare Diagnosestellung Präeklampsie ist im klinischen Alltag eine anspruchsvolle Aufgabe, da nicht alle Schwangere mit Hypertonie oder subjektiven Beschwerden tatsächlich eine Präeklampsie haben bzw. entwickeln. Durch die seit kurzem verfügbare automatisierte Messung der angiogenen Faktoren (sFlt1, PlGF bzw. sFlt1/PlGF-Quotient) sind jetzt serologische Parameter im klinischen Einsatz, die eine wichtige Information bzw. Entscheidungshilfe zur Präeklampsiediagnostik liefern. **Methodik:** In einer retrospektiven, unizentrischen Fall-Kontrollstudie wurden 30 Schwangerschaften dargestellt, die unter dem „Verdacht auf Präeklampsie“ einer klinischen Abklärung bedurften. Neben der standardmäßigen klinischen und labor-chemischen Untersuchung erfolgte die Bestimmung des sFlt1/PlGF-Quotienten im mütterlichen Serum mithilfe des Elecsys®-Systems (Roche). **Ergebnisse:** Bei den 30 untersuchten Fällen bestätigte sich bei 12 Fällen (40%) eine hypertensive Schwangerschaftskomplikation durch einen sFlt1/PlGF-Quotienten > 85. Bei 18 der untersuchten Fälle (60%) konnte durch einen sFlt1/PlGF-Quotienten < 85 zumindest zum Zeitpunkt der Messung eine Präeklampsie ausgeschlossen und das Überwachungsmanagement entsprechend angepasst werden. **Schlussfolgerung:** In der klinischen Situation „Verdacht auf Präeklampsie“ kann die Bestimmung des sFlt1/PlGF-Quotienten eine wichtige Zusatzinformation bzw. eine Entscheidungshilfe liefern. Eine zuverlässige Ausschlussdiagnostik ist in der Lage, das Management risikoadaptiert zu gestalten und Ressourcen zu sparen.

Nicht-Medikamentöse Therapie

P81

Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten unter Belastung nach interventioneller renaler Sympathikusdenervation bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie

Mahfoud F¹, Ukena C¹, Kindermann I¹, Kindermann M¹, Sobotka PA², Schlaich M³, Böhm M¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin III, Homburg, Germany, ²The Ohio State University and Ardian Inc., Columbus, United States, ³Baker IDI Heart and Diabetes Institute, Melbourne, Australia

Hintergrund: Das Blutdruckverhalten bei körperlicher Belastung ist prognostisch bedeutsam für das Auftreten von Endorganschäden. Die interventionelle renale Sympathikusdenervation mittels Radiofrequenzablation reduziert den Blutdruck bei Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie. Die Auswirkungen einer renalen Denervation auf das Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten unter Belastung sowie auf die Sauerstoffaufnahme (VO₂max) sind bisher unbekannt. **Methoden:** Bei 15 Patienten (57 ± 2 Jahre, 9 Männer) mit therapieresistenter arterieller Hypertonie wurde vor sowie drei Monate nach einer interventionellen Sympathikusdenervation eine spiroergometrische Fahrradbelastung in halbsitzender Position durchgeführt. Neben dem systolischen (SBP) und diastolischen Blutdruck (DBP) in Ruhe und unter Belastung wurden die Herzfrequenz, die Sauerstoffaufnahme sowie die Ventilationsparameter erfasst. **Ergebnisse:** Vor Durchführung der renalen Denervation betrug der maximale Blutdruck unter Belastung im Durchschnitt 221/96 ± 14/2 mm Hg. Bei einer durchschnittlichen Maximalleistung von 127 ± 13 Watt lag die maximale Sauerstoffaufnahme im Mittel bei 18,4 ± 1,3 ml/

min/kg KG. Drei Monate nach der Intervention zeigte sich sowohl in Ruhe ($-22/-9$ mm Hg) als auch unter Belastung eine deutliche Reduktion des SBP (-25 ± 9 mm Hg; $p < 0,05$) und des DBP (-7 ± 3 mm Hg; $p = 0,06$) bei unveränderter medikamentöser antihypertensiver Therapie. Die maximale Herzfrequenz sowie der Herzfrequenzanstieg unter Belastung wurden durch die Intervention nicht beeinflusst. Bei signifikant gesteigerter Maximalleistung ($+13 \pm 4$ Watt, $p < 0,01$) war die maximale Sauerstoffaufnahme tendenziell gesteigert ($+1.1 \pm 0.5$ ml/min/kg, $p = 0,06$). Andere ventilatorische Funktionsparameter, wie Atemminutenvolumen und Atemeffizienz, wurden durch die renale Denervation nicht beeinflusst. **Zusammenfassung:** Eine interventionelle renale Sympathikusdenervation führt neben einer deutlichen Blutdruckreduktion in Ruhe auch zu einer signifikanten Reduktion des Blutdrucks unter körperlicher Belastung bei erhaltener chronotroper Kompetenz. Die individuelle Maximalleistung nimmt nach renaler Denervation, bei unveränderten Ventilatoreigenschaften, tendenziell zu.

P82

Hypertonierisiko bei 5167 adipösen Jugendlichen: BMI oder Taillenumfang – Was ist wichtiger?

Hoffmeister U¹, Molz E², Wiegand S³, Stübing K⁴, Thamm M⁵, Siegfried W⁶, Holl R², für die APV-Initiative und das BMBF Kompetenznetz Adipositas

¹Universität Ulm, Epidemiologie, Albert-Einstein-Allee 47, Ulm, Germany, ²Universität Ulm, Epidemiologie, Ulm, Germany, ³Charité, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Germany, ⁴Klinik Prinzregent Luitpold, Scheidegg, Germany, ⁵Robert-Koch-Institut, Berlin, Germany, ⁶Adipositas-Rehazentrum INSULA, Bischofswiesen, Germany

Fragestellung: Adipositas führt schon bei Kindern und Jugendlichen neben psychischen und orthopädischen Problemen zum Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren. Zur Abschätzung des Risikos wird primär die Messung des BMI empfohlen, der jedoch im Gegensatz zum Taillenumfang nicht die Verteilung des Körperfettes erfasst. Welche Interaktionen gibt es zwischen BMI und Taillenumfang bezogen auf das Hypertonierisiko? **Methodik:** In der APV (Adipositas-Patienten-Verlaufsdokumentation)-Datenbank liegen Daten von insgesamt 63.677 PatientInnen aus 163 Therapieeinrichtungen vor (27 Rehakliniken, 136 ambulante Zentren). Bei 5167 PatientInnen im Alter von 11 bis 18 Jahren wurde neben dem BMI auch der Taillenumfang dokumentiert. Einflüsse auf das Hypertonierisiko wurden mit einem logistischen Regressionsmodell untersucht (SAS 9.2). BMI und Taillenumfang wurden anhand der bevölkerungsrepräsentativen KiGGS-Daten in alters- und geschlechtsbereinigte SDS-Werte transferiert. **Ergebnisse:** Das mittlere Alter der PatientInnen betrug 13,9 Jahre, 45% waren Jungen. Der mittlere BMI-SDS lag bei +1,98 (97,6 Perzentile), der mittlere Taillenumfang bei +2,21 (98,6 Perzentile). 30% der PatientInnen dieser Hochrisikogruppe hatten eine Hypertonie. Der BMI-SDS und der Taillenumfang-SDS korrelierten eng miteinander ($r = 0,74$, Spearman; $p < 0,0001$). Sowohl der BMI als auch der Taillenumfang waren hochsignifikante Prädiktoren für das Auftreten einer Hypertonie, wobei der Einfluss des BMI-SDS in dieser Patientengruppe größer war (OR 2,66 [2,29 – 3,09]), verglichen mit dem Taillenumfang-SDS (OR 1,49 [1,29 – 1,72]). Die Kombination beider Messungen erhöhte die Vorhersagewahrscheinlichkeit weiter. **Schlussfolgerung:** Das Auftreten von Hypertonie bei adipösen Jugendlichen ist häufig. Mit der Messung des BMI-SDS kann das Hypertonierisiko gut abgeschätzt werden. Die Messung des Taillenumfangs bringt bei adipösen PatientInnen in dieser Altersgruppe nur einen geringen zusätzlichen Nutzen.

P83

Is CPAP Therapy More Effective in Hypertensive Patients?

Suhrbier A^{1,2}, Riedl M³, Penzel T⁴, Bretthauer G¹, Kurths J², Wessel N³, Malberg H²

¹KIT Karlsruhe Institute of Technology, Karlsruhe, Germany, ²Dresden University of Technology, Dresden, Germany, ³Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany, ⁴Charité University Hospital, Berlin, Germany

Introduction: In current research sleep related breathing disorders are suspected to be a risk factor for hypertension. The continuous positive airway pressure (CPAP) therapy is discussed as a treatment to reduce this risk. However, not all mechanisms involved are fully understood. Using Symbolic Coupling Traces (SCT) we show how the effect of CPAP therapy on the cardiovascular system can be quantified by analysing coupling between heart rate (BBI) and systolic blood pressure (SBP). **Methodol-**

ogy: SCT was introduced as a robust method to analyse coupling in biosignals by quantifying symmetric or diametric structural behaviour (Fig. 1). We applied the SCT to the BBI- and SBP signals obtained from normotensive (NT) and hypertensive (HT) patients suffering from obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) before (DD) and after CPAP therapy (CPAP) as well as from healthy controls (CON). We calculated the coupling direction D and the coupling strength S for different sleep stages as markers of autonomic regulation.

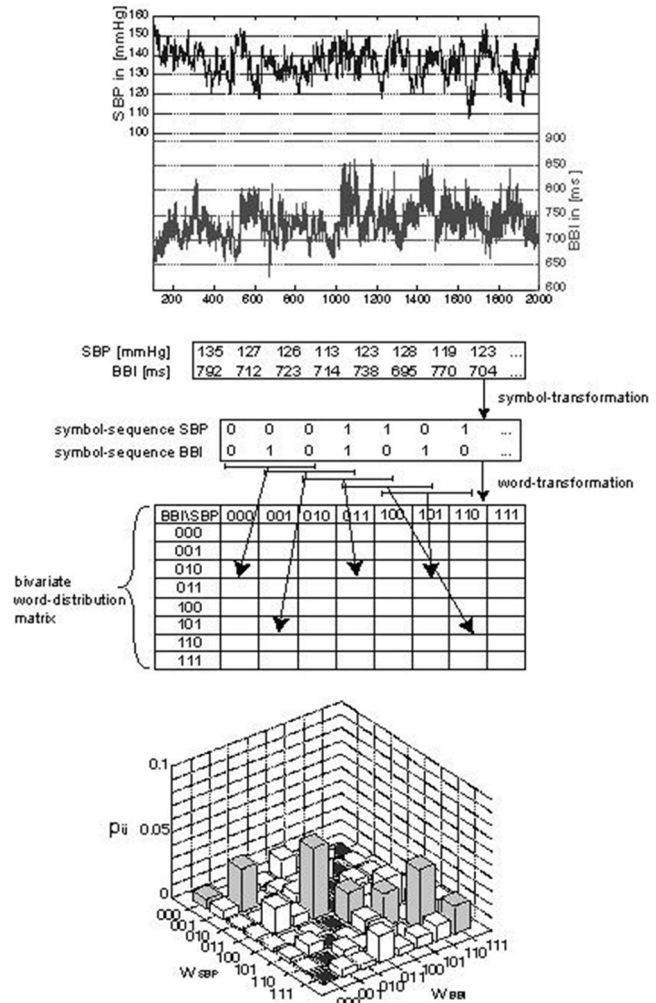


Fig. 1

Results: As shown in Fig. 2, a clear change in coupling strength S and coupling direction D can be observed between DD and CPAP both in NT- (b, c) and in HT OSAS patients (d, e). However, the coupling effects seem to be not similar in both groups especially in deep sleep. In the CON group a short term asymmetry in the coupling during wake and REM characterised by lags $D = -2$ and $D = 0$ is detected which becomes less in light sleep and is lost in deep sleep when periodic breathing leads to a modulation of BBI and SBP.

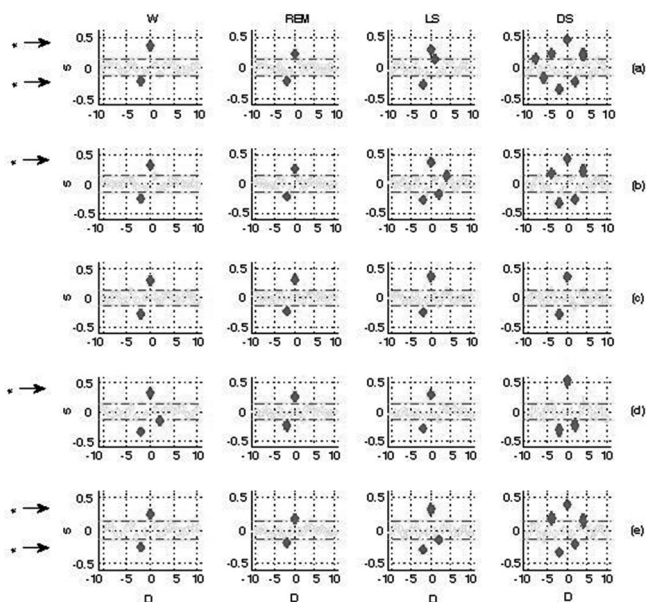


Fig. 2

Conclusion: The proposed method can help to indicate pathological changes in cardiovascular regulation during sleep and also effects of CPAP therapy on the cardiovascular system. Following our investigations of BBI and SBP interactions, CPAP therapy seems to be more efficient in HT than in NT patients.

P84

Eine 31-jährige Patientin mit schwerer hypertensiver Organschädigung: „Energy-Drinks“ als Ursache sekundärer arterieller Hypertonie?

Ries W¹, Ries C², Waldherr R³, Schenzer A², Machraoui A²
¹Diako, Medizinische Klinik, Marienhölungsweg 2, Flensburg, Germany, ²Diako, Medizinische Klinik, Flensburg, Germany, ³Institut für Pathologie, Heidelberg, Germany

Eine Veränderung des Lebensstils ist die Grundlage der antihypertensiven Therapie. Während üblicherweise auf Nikotin, Alkohol und Reduktion des Salzkonsums eingegangen wird, sind Energy Drinks bisher kein Thema. Coffeinhaltige Energy Drinks erfreuen sich insbesondere bei jüngeren einer zunehmenden Beliebtheit. In einer kleinen Kurzzeitstudie stieg der systolische Blutdruck bei gesunden Probanden nach nur 5 Tagen Konsum von 500 ml Energy drink/Tag um 10 mm Hg (Steinke L et al, Ann Pharmacother. 2009 Apr). Unklar ist, ob diesem Befund eine Bedeutung bei der Entstehung einer arteriellen Hypertonie zukommen kann. Im Mai dieses Jahres kam eine 31-jährige Patientin mit einer hypertensiven Entgleisung (207/139 mm Hg) zur Aufnahme. Die Einweisung erfolgte bei linksthorakalen Schmerzen mit Ausstrahlung in den Hals und Herzrasen sowie Dyspnoe. Bei der Aufnahme bestand zudem Kaltschweißigkeit und Übelkeit. In den vergangenen Wochen sei es bereits bei wenig Belastung zu Schweißausbrüchen und Schwindel gekommen. Im Echo bestand eine erhebliche konzentrische LV-Hypertrophie mit einer Septumdicke von 22 mm, insgesamt dem Bild einer hypertrophen Kardiomyopathie ohne Obstruktion entsprechend. Die Nierenfunktion war mit einer eGFR von 27 ml/min deutlich eingeschränkt. Eine Proteinurie von 1,5 g/d ließ zunächst an eine Glomerulonephritis denken. In der Nierenbiopsie war eine sekundär-maligne Nephrosklerose nachweisbar, passend zu einem langjährig unbehandelten arteriellen Hypertonus. Ursachen für eine sekundäre arterielle Hypertonie fanden sich nicht. In der erweiterten Anamnese berichtete die Patientin, seit > 10 Jahren täglich 3–4 Energy drinks (je 250 ml) zu sich zu nehmen, da sie sonst zu müde sei. Es wäre möglich, dass bei Patienten mit einer Disposition zum Bluthochdruck der regelmäßige bzw. übermäßige Konsum von Energy Drinks einen schweren Bluthochdruck bewirken kann. Insbesondere bei jungen Hypertonikern könnte die Frage nach Konsum von koffeinhaltigen Energy Drinks bedeutsam sein. Epidemiologische Studien sind hierzu unbedingt erforderlich.

P85

Blutdruck in Ruhe und bei Belastung bei Marathonläufern

Ketelhut S¹, Ketelhut RG²

¹Humboldt-Universität zu Berlin, Sportwissenschaft, Berlin, Germany, ²Humboldt-Universität zu Berlin, Sportmedizin, Berlin, Germany

Einleitung: Bei extrem ausdauertrainierten Sportlern findet man häufiger einen erhöhten Blutdruck (BD) in Ruhe. Eigene Untersuchungen zeigen jedoch auch, dass durch Ausdauertraining neben der Herzfrequenz (HF) auch der BD gesenkt wird. Daher sollte in einer Studie an Marathonläufern (ML) das BD-Verhalten in Ruhe und während Belastung untersucht und mit untrainierten Normalpersonen (N) verglichen werden. **Methodik:** Bei 75 ML (20–50 Jahre) wurden BD und HF in Ruhe, während Ergometrie (50–150 Watt) sowie während eines 24-stündigen Monitorings ermittelt und 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 jedoch mit $142 \pm 15/91 \pm 7 \text{ mm Hg}$ deutlich höher ($p < 0,001$) im Vergleich zu den N mit $68 \pm 9 \text{ min}^{-1}$ und $126 \pm 8/79 \pm 6 \text{ mm Hg}$. Auch das 24-stündige BD-Profil war bei den ML im Vergleich zu den N gleichfalls signifikant höher. Direkt vor der Ergometrie, 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 Reduktion auf $136 \pm 14/89 \pm 8 \text{ mm Hg}$ ($p < 0,001$) im Vergleich zur vorherigen Messung. Während der Ergometrie waren 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. $188 \pm 14/92 \pm 9 \text{ mm Hg}$ und $104 \pm 12 \text{ min}^{-1}$ vs. $126 \pm 13 \text{ min}^{-1}$). Hieraus resultiert zugleich ein 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:** Hochtrainierte Ausdauersportler zeigen einen sowohl in Ruhe als auch während eines 24-stündigen Monitorings höheren BD im Vergleich zu Untrainierten, was durch eine reaktive Vasokonstriktion aufgrund der Ruhe-Bradycardie erklärt werden kann. Die Bedeutung des erhöhten Ruhedruckes, bei zugleich niedrigerem Belastungs-BD für das zukünftige kardiovaskuläre Risiko kann gegenwärtig nicht eingeschätzt werden.

P86

Einfluss dunkler Schokolade auf den Belastungsblutdruck

Vogl J¹, Ketelhut S², Ketelhut RG¹

¹Humboldt-Universität zu Berlin, Sportmedizin, Berlin, Germany, ²Humboldt-Universität zu Berlin, Sportwissenschaft, Berlin, Germany

Einleitung: Die hohe und zunehmende kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität mit der arteriellen Hypertonie als zentralem Risikofaktor motiviert zur Entwicklung neuer adjuvanter therapeutischer Optionen. In diesem Zusammenhang wird auch über den Einsatz von Flavonoiden, speziell Flavanolen, diskutiert, die möglicherweise antihypertensives Potential besitzen. Flavanole sind dabei insbesondere in dunkler Schokolade enthalten. Da insbesondere auch der Blutdruck (BD) bei Belastung unabhängig und besser mit Endorganveränderungen assoziiert ist als der alleinige BD in Ruhe, wurde die Wirkung dunkler Schokolade auf das Blutdruckverhalten in Ruhe und während körperlicher Belastung untersucht. Weiterhin wurde der Einfluss auf Thrombozyten, das Blutbild, den Glukosestoffwechsel und den Lipidstatus untersucht. **Methodik:** 34 normotensive, gesunde Männer (40 ± 12 Jahre) nahmen täglich 100 g Edelbitterschokolade über einen Zeitraum von 6 Wochen ein. Bei allen Probanden erfolgten vor Studienbeginn und nach 6 Wochen Messungen des BD in Ruhe sowie während und nach standardisierter Ergometrie (50–100 Watt, Steigerungsstufen 10 Watt/Minute). Zusätzlich erfolgte eine Bestimmung zahlreicher Laborparameter. **Ergebnisse:** Nach der Schokoladeneinnahme wurden während der Ergometrie niedrigere systolische und diastolische Blutdruckwerte gemessen, wobei die Senkungen systolisch 4–7 mm Hg (100 Watt $167 \pm 17 \text{ mm Hg}$ vs. $162 \pm 18 \text{ mm Hg}$, $p=0,001$) und diastolisch 2–4 mm Hg (bei 100W $85 \pm 10 \text{ mm Hg}$ vs. $83 \pm 10 \text{ mm Hg}$, $p=0,011$) betrug. Weitere Änderungen wurden für das MPV ($11,2 \pm 0,8 \text{ fl}$ vs. $10,9 \pm 0,8 \text{ fl}$, $p=0,002$), als Ausdruck einer Hemmung der Thrombozytenaktivität nachgewiesen. Beim Lipidstatus zeigten sich positive jedoch nicht signifikante Trends beim Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin und den Triglyzeriden. Sowohl das Körpergewicht als auch Parameter des Glukosestoffwechsels blieben unverändert. **Schlussfolgerung:** Durch regelmäßige Einnahme dunkler Schokolade kann nicht nur der Blutdruck in Ruhe, sondern ins-

besondere auch der Belastungsblutdruck selbst bei Normotonikern weiter gesenkt werden. Die potenziell protektive Wirkung zeigt sich zugleich in einer günstigen Beeinflussung des Lipidstatus und der Thrombozytenaktivität. Potentielle Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme und Verschlechterung des Glukosestoffwechsels wurden nicht gefunden.

P87

Randomisierte, kontrollierte Studie zur Nachhaltigkeit und Blutdruckwirkung von Viniyoga in der stationären Rehabilitation von Patienten mit arterieller Hypertonie (ISRCTN27834915)

Mayer-Berger W¹, Kettner C², Moebus S³, Pieper C³, Marr A³, Bräutigam U⁴, Michalsen A⁵

¹Klinik Roderbirken, Roderbirken 1, Leichlingen, Germany, ²Klinik Roderbirken, Leichlingen, Germany, ³Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE), Universitätsklinikum, Essen, Germany, ⁴Die Yoga-Schule, Düsseldorf, Germany, ⁵Charite-Medizinisches Zentrum der Universität, Berlin, Germany

Zielsetzung: Progressive Muskelrelaxation (PMR) wird als Standardtherapieverfahren in der kardiologischen Rehabilitation eingesetzt. In der vorliegenden Studie wird untersucht, ob Viniyoga von Patienten mit arterieller Hypertonie und niedrigem sozioökonomischem Status nach Ende der Rehabilitation häufiger weiter durchgeführt wird als die PMR. Zusätzlich sollte der Effekt von Yoga auf den Blutdruck ermittelt werden. **Methoden:** Männliche Patienten (Alter 27 – 63 Jahre) mit arterieller Hypertonie wurden randomisiert in ein Rehabilitationsprogramm mit entweder PMR (Kontrolle, n=167) oder Vini-Yoga (Intervention, n=173). Das strukturierte Trainingsprogramm für Yoga und PMR bestand in angeleiteten Einheiten über 3 Wochen, 5x/Woche. Blutdruck, Herzfrequenz und Medikation wurden dokumentiert bei Beginn (t1) und nach 3 Wochen (t2). Ein halbes Jahr danach erfolgte eine schriftliche bzw. telefonische Befragung der Patienten (t3, Rücklaufquote 85%). **Ergebnisse:** Es gab mehr Studienabbrücker bei Yoga (16%, PMR: 5%), im weiteren Verlauf behielten nur 30% der Patienten Vini-Yoga bei nach 6 Monaten, verglichen mit 53% in der PMR-Gruppe. Eine etwas stärkere Absenkung des systolischen Blutdrucks war in der Yogagruppe zu beobachten bei t2 (Mittel bei t1 131 mmHg, SD ± 18,2, mittlere Differenz t1-t2: -8 mmHg, SD ± 15,4; PMR: Mittel bei t1 133 mmHg, SD ± 18,1, mittlere Differenz t1-t2: -6 mmHg, SD ± 13,1). Es konnte jedoch eine erhebliche systolische Blutdrucksenkung in der Yogagruppe beobachtet werden, betrachtet man Patienten mit systolischem Blutdruck größer 140 mmHg. Bei t2 war die systolische Blutdrucksenkung ausgeprägter in der Yogagruppe (Mittel bei t1 153 mmHg, SD ± 14,9, mittlere Differenz t1-t2: -21,2 mmHg, SD ± 16,5; PMR: Mittel bei t1 153 mmHg, SD ± 11,5, mittlere Differenz t1-t2: -12,6 mmHg, SD ± 13,7; p=0,008, t-Test). **Schlussfolgerung:** Unsere Ergebnisse zeigen, dass Vini-Yoga eine geringere Akzeptanz als PMR bei Männern mit niedrigem sozioökonomischem Status in der kardiologischen Rehabilitation aufweist. Jedoch hat Yoga einen ausgeprägteren Effekt auf den Blutdruck als PMR und wäre eine zusätzliche nichtpharmakologische Therapieoption.

P88

Gewichtsreduktion unter ärztlicher Aufsicht – Eine effektive Maßnahme zur Verbesserung des Blutdrucks

Walle H¹, Becker C²

¹Bodymed AG, Am Tannenwald 6, Kirkel, Germany,

²Bodymed AG, Kirkel, Germany

Fragestellung: Stellt ein ambulantes, ärztlich betreutes Ernährungskonzept eine effektive Maßnahme zur Behandlung von Übergewicht und zur Senkung des Blutdrucks dar? **Methodik:** Mittels Intention-to-treat-Analyse wurden Körpergewicht und Blutdruck sowie weitere Parameter des Metabolischen Syndroms im Rahmen eines ambulanten, ärztlich betreuten Ernährungskonzepts, das der Integrierten Versorgung Adipositas angehört, an 392 übergewichtigen und adipösen Teilnehmern erfasst und über ein Jahr beobachtet. Um die Veränderungen zu den Ausgangswerten beurteilen zu können, wurde bei bestehender Normalverteilung der gepaarte T-Test angewendet. Bestand keine Normalverteilung, wurde der Wilcoxon-Test durchgeführt. Angaben erfolgen als Mittelwert ± Standardabweichung. **Ergebnisse:** Innerhalb eines Jahres wurde eine mittlere Gewichtsabnahme um 10,2 kg bzw. 10,3% (von ausgehend 99,1 ± 17,9 auf 88,9 ± 16,4 kg, P ≤ 0,001) erzielt. Auch die Erfolgskriterien der nationalen Fachgesellschaften für ambulante Adipositasprogramme wurden höchst zufriedenstellend erfüllt. 80,9% der Teilnehmer reduzierten mind. 5%

ihres Ausgangsgewichts, 46,7% sogar um mind. 10%. Gefordert werden lediglich 50 bzw. 20%. Zusätzlich wurde der Blutdruck normalisiert. Der systolische Blutdruck wurde von ausgehend 137,5 ± 17,1 auf 124,1 ± 13,3 mmHg und der diastolische Blutdruck von 82,8 ± 8,3 auf 76,7 ± 9,0 mmHg gesenkt (P ≤ 0,001). Dies entsprach mittleren Abnahmen von 9,7 bzw. 7,4%. Auch weitere Parameter des Metabolischen Syndroms, wie Bauchumfang, Triglyzeride oder Cholesterinwerte (Gesamt-, LDL-, HDL-) wurden durch die Programmteilnahme signifikant verbessert (P ≤ 0,05). **Schlussfolgerung:** Das angewandte ambulante, ärztlich betreute Ernährungskonzept stellt eine alltagstaugliche, gut praktikable und effektive Maßnahme für eine nachhaltige Gewichtsreduktion und zur Senkung eines erhöhten Blutdrucks dar. Zusätzlich konnten die Parameter des Metabolischen Syndroms verbessert und zum Teil normalisiert werden.

Pharmako-Therapie

P89

Aliskiren as Monotherapy or in Combination with Hydrochlorothiazide Provides Effective Bp Lowering in Patients with Systolic Bp 160- < 180 mm Hg (Acquire Study)

Black HR¹, Kribben A², Palacios FA³, Bijarnia M⁴, Laflamme AK², Baschiera F⁵

¹New York University School of Medicine, New York, United States, ²University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany, ³Military Hospital in Guayaquil and Hospital Clinica Kennedy, Guayaquil, Ecuador, ⁴Novartis Healthcare Pvt Ltd, Madhapur/Hyderabad, India, ⁵Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

Patients with significantly elevated systolic BP (SBP) present a particular challenge in reducing BP to predetermined SBP treatment goals. This 12-week, double-blind randomized trial assessed the efficacy of the direct renin inhibitor aliskiren (ALI) as monotherapy compared with the combination of ALI and hydrochlorothiazide (ALI/HCTZ) in 688 patients with mean sitting SBP (msSBP) 160- < 180 mm Hg. Following a 2-4-week washout, patients were randomized to once-daily ALI 150 mg or ALI/HCTZ 150/12.5 mg in a 1:1 fashion. After 1 week, doses were doubled (forced titration) and treatment continued for an additional 11 weeks. Changes from baseline in msSBP and mean sitting diastolic BP (msDBP) were evaluated using an ANCOVA model. The percentage of patients who reached BP goal (msSBP/DBP < 140/90 mm Hg [$< 130/80$ mm Hg in patients with diabetes]) was also evaluated. Baseline BP was 167.0/95.1 mmHg in the ALI group and 167.1/94.9 mmHg in the ALI/HCTZ group. At week 12, both regimens reduced BP (ALI, -20.3 ± 1.1/-8.2 ± 0.6 mmHg; ALI/HCTZ, -30.0 ± 1.1/-12.6 ± 0.6 mmHg), with between-treatment differences in least-squares means of -9.7 mmHg [95% CI -12.0, -7.4] for msSBP and -4.5 mmHg [95% CI -5.8, -3.2] for msDBP. The percentage of patients achieving BP goal at week 12 was 54.6% with ALI/HCTZ, significantly greater than with ALI alone (32.2%). The rates of adverse events were similar with ALI/HCTZ (39.8%) and ALI alone (37.8%). In conclusion, this study in patients with significantly elevated SBP showed that ALI, with or without HCTZ, provided BP reductions of 20-30 mmHg, with more patients achieving BP goal with the combination. Aliskiren, with or without HCTZ, is therefore an effective treatment option for these patients.

Table 1

	ALI 300 mg (n = 339)	ALI/HCT 300/25 mg (n = 349)
Baseline msSBP/DBP mmHg	167.0/95.1	167.1/94.1
Change in msSBP, mmHg	-20.3±1.1	-30.0±1.1*
Change in msDBP, mmHg	-8.2±0.6	-12.6±0.6*
% of patients at BP goal	32.2	54.6*

*p 0.0001 vs. ALI. Changes are shown as least-squares mean ± SEM from baseline to week 12 endpoint for the full analysis set

P90

Wirksamkeit und Verträglichkeit einer fixen Kombination aus Olmesartan und Amlodipin im klinischen Alltag

Bramlage P¹, Wolf WP², Fronk EM³, Stuhr T², Erdlenbruch W², Ketelhut R⁴, Schmieder RE⁵

¹Institut für Kardiovaskuläre Pharmakologie und Epidemiology, Mahlow, Germany, ²Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, München, Germany, ³Daiichi Sankyo Europe GmbH, München, Germany, ⁴Humboldt Universität zu Berlin, Sportmedizin, Universitätsklinikum Berlin, Berlin, Germany, ⁵Universitätsklinik Erlangen, Abteilung für Nephrologie und Hypertonie, Erlangen, Germany

Fragestellung: Zwei Drittel aller Patienten mit arterieller Hypertonie bedürfen einer Kombination verschiedener Wirkstoffe zur Erreichung der Blutdruckziele. Basis ist häufig ein Hemmer des Renin Angiotensin Systems, als Kombinationspartner kommen Kalziumantagonisten und Diuretika in Frage. Die Kombination aus Olmesartan-Medoxomil und Amlodipin war in klinischen Studie wirksam und verträglich. Ziel dieser Studie war es, die Anwendungssicherheit und Wirksamkeit der Fixkombination in einer unselektierten Patientenpopulation in der täglichen, klinischen Praxis zu dokumentieren und die Interaktion mit Begleiterkrankungen und -medikation zu beurteilen. **Methodik:** SERVE ist eine multizentrische, nicht-interventionelle, nicht-kontrollierte, prospektive Beobachtungsstudie an Patienten im gesamten Bundesgebiet, die von 2.187 niedergelassenen Ärzten betreut wurden. Die Fixkombinationen Olmesartan/Amlodipin in den Dosierungen 20/5, 40/5 und 40/10 mg wurde im Hinblick auf Blutdrucksenkung, Verträglichkeit, und Lebensqualität (SF-12) in dieser Studie über einen Beobachtungszeitraum von 12–18 Wochen dokumentiert. **Ergebnisse:** Insgesamt 8.241 Patienten mit arterieller Hypertonie, einem mittleren Alter von 62,8 ± 11,8 Jahren, davon 48,1% Frauen wurden zwischen Januar und Dezember 2009 dokumentiert. 74,8% der Patienten hatten mindestens eine Begleiterkrankung. Der Blutdruck zu Beginn der Studie betrug 161,8 ± 16,6/93,6 ± 10,2 mm Hg und wurde im Studienverlauf um im Mittel -29,0 ± 17,1/-13,5 ± 10,9 mm Hg gesenkt. Dabei war die Wirksamkeit stärker bei hohen Ausgangsblutdruckwerten (Spearman's Rho syst. -0,811 und diast. -0,759). Die Patienten erlebten im Studienverlauf eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität ($p < 0,0001$), die sowohl das körperliche (46,8 vs. 40,4; $p < 0,0001$) als auch das mentale Wohlbefinden umfasst (52,4 vs. 47,5; $p < 0,0001$). Eine deutliche Abhängigkeit des Befindens von der Blutdrucksenkung bestand nicht. 2,76% der Patienten hatten unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW). **Schlussfolgerung:** Die Fixkombination von Olmesartan/Amlodipin bewirkt bei einer unselektierten Patientenpopulation in der täglichen Praxis eine effektive Blutdrucksenkung, ist gut verträglich, und erhöht die zumeist unspezifisch eingeschränkte Lebensqualität dieser Patienten. Die dadurch verbesserte Compliance dürfte erheblich zu einer Verbesserung der langfristigen Blutdruckeinstellung beitragen.

P91

Langzeit-Therapie mit Nebivolol verursacht keine Nitrat-Toleranz

Stoschitzky K¹, Stoschitzky G², Pieske B²

¹Univ-Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Kardiologie, Auenbruggerplatz 15, Graz, Austria, ²Univ-Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Kardiologie, Graz, Austria

Kontinuierliche Langzeit-Therapie mit Nitraten kann zu Nitrat-Toleranz führen. Nebivolol ist ein hoch-selektiver Blocker von Beta₁-Rezeptoren mit zusätzlicher vasodilatierender Wirkung über den NO-Mechanismus. Es wurde jedoch noch nie untersucht, ob eine Langzeit-Gabe von Nebivolol zu Nitrat-Toleranz führt. Im Rahmen einer randomisierten, überkreuzten Doppel-blind-Studie erhielten daher 16 gesunde männliche Freiwillige in Abständen von zwei Wochen 5 mg Nebivolol oder Placebo per os einmal täglich über jeweils 8 Tage. Der arterielle Fluss im Unterarm (Forearm Blood Flow, FBF) wurde mittels Venenverschluss-Plethysmografie 3 Stunden nach Einnahme der jeweils letzten Einzeldosis gemessen, dann erhielten die Probanden 4000 ng Nitroglycerin/Minute/kg Körpergewicht intravenös für 5 Minuten, und der FBF wurde nochmals gemessen. Nach 8 Tagen kontinuierlicher Einnahme von Placebo führte die intravenöse Gabe von Nitroglycerin zu einem Anstieg des FBF von +54% ($p < 0,05$), nach Einnahme von Nebivolol über die gleiche Zeit führte die gleiche Menge von Nitroglycerin jedoch zu einem Anstieg des FBF von +96% ($p < 0,05$). Dabei war die Wirkung von Nitroglycerin nach einer Woche Nebivolol signifikant ausgeprägter (+78%, $p < 0,05$) als nach einer Woche Placebo. Diese Ergebnisse zeigen keinerlei Hinweis auf Nitrat-Toleranz bei Langzeit-Gabe von Nebivolol – ganz im Gegenteil

erscheint die vasodilatierende Wirkung von Nitraten nach Langzeit-Gabe von Nebivolol sogar noch weiter verstärkt.

P92

Unterschiedliche beta-blockierende Wirkungen von Metoprolol, Bisoprolol und Carvedilol

Stoschitzky K¹, Stoschitzky G², Pieske B²

¹Univ-Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Kardiologie, Auenbruggerplatz 15, Graz, Austria, ²Univ-Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Kardiologie, Graz, Austria

Metoprolol und Bisoprolol sind beta₁-selektive Beta-Blocker, Carvedilol ist ein nicht-selektiver Beta-Blocker und Alpha₁-Blocker. Wir verglichen die Wirkungen von klinisch empfohlenen Dosen von Metoprolol (50, 100 und 200 mg), Bisoprolol (2,5, 5 und 10 mg) und Carvedilol (25, 50 und 100 mg) mit Placebo in einer randomisierten, überkreuzten, placebo-kontrollierten, Doppelblind-Studie an 12 gesunden männlichen Freiwilligen. Zwei Stunden nach oraler Applikation der jeweiligen Substanzen wurden arterieller Blutdruck und Herzfrequenz in Ruhe, nach 10 Minuten Belastung und nach weiteren 15 Minuten Erholung gemessen. Verglichen mit Placebo führten ansteigende Dosen von Metoprolol und Bisoprolol in Ruhe zu ansteigenden Wirkungen auf die Herzfrequenz (-13%, -15% und -18% für beide Substanzen) während ansteigende Dosen von Carvedilol abfallende Wirkungen zeigten (-13%, -7% und -3%). Verglichen mit Placebo wurde die Herzfrequenz unter Belastung sowohl von Metoprolol (-21%, -25% und -24%), Bisoprolol (-17%, -21% und -25%) als auch von Carvedilol gesenkt (-16%, -16% und -18%), die Wirkungen von Metoprolol erschienen dabei tendenziell etwas ausgeprägter als jene von Carvedilol. Zwischen den Wirkungen der drei Substanzen auf den Blutdruck fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Wir schließen aus unseren Ergebnissen, dass klinisch empfohlene Dosen von Carvedilol bei gesunden Freiwilligen klinisch relevante beta-blockierende Wirkungen nur unter Belastung zeigen, während die von Carvedilol bewirkte Beta-Blockade in Ruhe bestenfalls als schwach zu bezeichnen ist. Auf der anderen Seite zeigen Metoprolol und Bisoprolol sowohl in Ruhe als auch unter Belastung deutliche beta-blockierende Wirkung. Dieses Verhalten von Carvedilol dürfte am ehesten auf eine reflektorische Erhöhung des Sympathikotonus als Reaktion auf die durch die Alpha-Blockade der Substanz bewirkte Blutdrucksenkung zu interpretieren sein und könnte erklären, warum Carvedilol – im Gegensatz zu Metoprolol und Bisoprolol – trotz voller Blutdruck-senkender Wirkung weder eine Erhöhung der Beta-Rezeptoren-Dichte noch eine Senkung der nächtlichen Melatonin-Produktion bewirkt. Es könnte auch ein Grund für die eher geringen aus Beta-Blockade resultierenden Nebenwirkungen von Carvedilol sein.

P93

Wirksamkeit des neuen Angiotensin-Rezeptorblockers Azilsartan Medoxomil bei Patienten mit essentieller Hypertonie

Bakris G¹, Sica D², Weber M³, White W⁴, Alfonso P⁵, Cao C⁵, Kupfer S⁵

¹University of Chicago, Pritzker School of Medicine, Chicago, United States, ²Virginia Commonwealth University Health System, Richmond, United States, ³SUNY Downstate College of Medicine, New York, United States, ⁴University of Connecticut School of Medicine, Farmington, United States, ⁵Takeda Global Research & Development, Deerfield, United States

Hintergrund: Wir verglichen die blutdrucksenkende Wirksamkeit eines neuen Angiotensin II-Rezeptorblockers (AIIA) Azilsartan Medoxomil (AZL-M) mit Placebo und einem weiteren AIIA, Olmesartan Medoxomil (OLM-M), bei Patienten mit essentieller Hypertonie mithilfe ambulanter Blutdruckmessung (ABPM) und Blutdruckmessung in der Praxis. **Methoden:** Primärer Endpunkt dieser sechswöchigen, multizentrischen, kontrollierten und randomisierten Doppelblindstudie war die Änderung des durchschnittlichen systolischen Blutdrucks (SBP) über 24 Stunden mittels ABPM. Weitere Endpunkte waren die Änderung des in der Praxis gemessenen BP, des Trough-Werts („Tal“-Werts) des SBP ermittelt aus den letzten beiden Stunden des Messintervall (22–24 h) mittels ABPM, sowie die Sicherheit. Es wurden 1272 Patienten behandelt. Die Fallzahl wurde berechnet, um mit einer Power von 90% einen Unterschied von 5,5 mm Hg gegenüber Placebo und 4 mm Hg zwischen den Behandlungsgruppen ermitteln zu können. **Ergebnisse:** ABPM-Daten waren für 86% der Patienten verfügbar (Alter 58 ± 11 Jahre [Mittelwert ± SD], 73% Kaukasier, 11% Afroamerikaner, 12% Hispanoamerikaner; Body-Mass-Index 30,2 ± 6 kg/m²). AZL-M 80 mg reduzierte den durchschnittlichen 24-Stunden SBP am stärksten, gefolgt von AZL-M 40 mg und OLM-M

40 mg. AZL-M 80 mg senkte den klinisch gemessenen Blutdruck stärker als OLM-M 40 mg (-17,6/-8,6 gegenüber -14,9/-7,1 mm Hg); Die Behandlungsunterschiede waren jeweils -2,7 mm Hg SBP (95% CI -5,34, -0,09; $p=0,043$) und -1,5 mm Hg DBP (95% CI -2,98, -0,04; $p=0,044$). AZL-M führte tendenziell zu einer stärkeren Absenkung des 22- bis 24-Stunden SBP mittels ABPM als OLM-M (Behandlungsunterschied -2,3 mm Hg; 95% CI -4,70, 0,04; $p=0,054$). Unerwünschte Ereignisse traten mit ähnlicher Häufigkeit auf, wobei Kopfschmerzen bei der Placebogruppe am häufigsten auftraten. **Fazit:** AZL-M senkte dosisabhängig den durchschnittlichen 24-Stunden SBP. Dabei war AZL-M in der Maximaldosierung von 80 mg wirksamer als OLM-M 40 mg. Vergleichbare Resultate für AZL-M wurden bei der Messung des klinischen BP beobachtet.

P94

Der neue Angiotensin-Rezeptorblocker Azilsartan Medoxomil ist Olmesartan und Valsartan in der Blutdrucksenkung über 24 Stunden überlegen

White W¹, Weber M², Sica D³, Bakris G⁴, Perez A⁵, Cao C⁵, Kupfer S⁵

¹University of Connecticut Health Center, Farmington, United States, ²SUNY Downstate College of Medicine, New York, United States, ³Virginia Commonwealth University Health System, Richmond, United States, ⁴University of Chicago School of Medicine, Chicago, United States, ⁵Takeda Global Reserach & Development, Deerfield, United States

Hintergrund: Azilsartan Medoxomil (AZL-M) ist ein in der Entwicklung befindlicher neuer Angiotensin-Rezeptorblocker (AIIA) zur Behandlung der essentiellen Hypertonie. Um diesen AIIA mit anderen seiner Klasse zu vergleichen, untersuchten wir die Wirksamkeit von AZL-M, Valsartan (VAL) und Olmesartan (OLM-M) in einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie mit forcierter Titration unter Anwendung der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung (24 h-ABPM) und der Messung in der Praxis. **Methoden:** 1291 Patienten wurden randomisiert sechs Wochen lang mit AZL-M (2 Dosen), VAL, OLM-M oder Placebo behandelt. Primärer Wirksamkeitsparameter war die Veränderung des systolischen Blutdrucks (SBP) über 24 Stunden mittels ABPM-Messung. Dabei wurde die mittlere Dosierung nach zwei Wochen auf die Maximaldosis der Medikamente hochtitriert. Nach dem vorgegebenen Plan hierarchisch geordneter Hypothesen erfolgte zunächst der Signifikanztest auf Überlegenheit gegen Placebo und in der weiteren Reihenfolge zuerst der Test auf Nicht-Unterlegenheit und dann auf Überlegenheit von Azilsartan (80 mg, dann 40 mg) gegen die zu vergleichenden AIIA. **Ergebnisse:** Das Durchschnittsalter der 1088 Patienten, von denen sowohl Basisdaten als auch 6-Wochen-ABPM-Daten vorliegen, war 56 Jahre. 54% der Patienten waren männlich, und die 24-Stunden-Blutdruck-Basisdaten in unterschiedlichen Gruppen waren vergleichbar. AZL-M 80 mg senkte den 24-Stunden SBP stärker als VAL 320 mg und OLM-M 40 mg, während AZL-M 40 mg OLM-M 40 mg nicht unterlegen war. Bezüglich der in der Praxis gemessenen Blutdruckwerte waren beide AZL-M-Dosierungen dem VAL 320 mg und OLM-M 40 mg überlegen. In allen fünf Gruppen waren die Ergebnisse aus den Verträglichkeitsparametern vergleichbar. **Fazit:** Diese Daten zeigen, dass AZL-M in der Maximaldosierung eine stärkere Wirksamkeit als OLM-M und VAL in deren Maximaldosierung besitzt, ohne dass ein Anstieg unerwünschter Ereignisse beobachtet wurde. Daraus lässt sich schließen, dass der Einsatz AZL-M zu einer besseren Hypertoniekontrolle innerhalb der AIIA-Klasse führen könnte.

P95

Vergleich der antihypertensiven Wirksamkeit des neuen Angiotensin-Rezeptorblockers Azilsartan Medoxomil mit Ramipril

Bönner C¹, Bakris GL², Sica D³, Weber M⁴, White WB⁵, Perez A⁶, Cao C⁶, Kupfer S⁶

¹Median Kliniken, Bad Krozingen, Germany, ²University of Chicago, Pritzker School of Medicine, Chicago, United States, ³Virginia Commonwealth University Health System, Richmond, United States, ⁴SUNY Downstate College of Medicine, New York, United States, ⁵University of Connecticut School of Medicine, Farmington, United States, ⁶Takeda Global Reserach & Development, Deerfield, United States

Ziel: Wir verglichen die Blutdrucksenkung sowie Sicherheit und Verträglichkeit des neuen Angiotensin II-Rezeptorblockers (AIIA) Azilsartan Medoxomil (AZL-M) mit dem ACE-Hemmer Ramipril (RAM) bei Patienten mit systolischer Hypertonie im Stadium 1 und 2. **Design und Metho-**

denwahl: Bei dieser 24-wöchigen Doppelblindstudie erhielten Patienten mit einer in der Praxis gemessenen systolischen Hypertonie mit SBP-Werten von 150–180 mmHg randomisiert entweder AZL-M 40 mg, AZL-M 80 mg oder RAM 10 mg einmal täglich. Die Behandlung wurde in den ersten zwei Wochen mit niedrigen Dosierungen begonnen (AZL-M 20 mg oder RAM 2,5 mg). Primärer Endpunkt war die Veränderung des Trough-Werts („Tal“-Werts) des in der Praxis im Sitzen gemessenen SBP; sekundäre Endpunkte waren Veränderungen des in der Praxis gemessenen diastolischen Blutdrucks, ambulanter 24-Stunden-Blutdruckparameter, der Responderaten (definiert als in der Praxis gemessener BP < 140/90 mmHg und/oder eine Reduktion um mindestens 20/10 mmHg vom Ausgangswert) sowie Veränderungen der Verträglichkeitsparameter. **Ergebnisse:** Insgesamt wurden 884 Probanden (Durchschnittsalter 57 ± 11 Jahre, 47,6% weiblich) randomisiert (5 wurden nicht behandelt). Die BP-Ausgangswerte in den Gruppen waren vergleichbar. AZL-M 40 mg und 80 mg führten im Vergleich zu Ramipril zu einer signifikant stärkeren Reduktion des in der Praxis gemessenen sowie des durchschnittlichen 24-Stunden-SBP. Die Responderaten für AZL-M 40 mg und 80 mg waren höher als unter RAM (jeweils 54,0%, 53,6% und 33,8%; $p < 0,001$). Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten (2,4%, 3,1%, und 4,8%) sowie Husten (1,0%, 1,4% und 8,2%) traten unter AZL-M 40 mg und 80 mg weniger häufig als unter RAM auf. **Fazit:** Die Langzeitbehandlung mit AZL-M war im Vergleich zu RAM 10 mg wirksamer bezüglich der Reduktion des Blutdrucks, gleichzeitig wurde AZL-M bei einer Hypertonie im Stadium 1–2 gut vertragen.

P96

Aliskiren Has a Better Forgiveness Factor for Poor Adherence than Irbesartan or Ramipril: Effects of Adherence Level and Duration of Action on Clinical Outcomes

Burnier M¹, Munk V², Brede Y², Lowy A²

¹Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Division of Nephrology and Hypertension Consultation, Lausanne, Switzerland, ²Novartis Pharma Schweiz AG, Basel, Switzerland

Most patients miss occasional doses of antihypertensives and so drugs with a good 'forgiveness factor' (i.e. prolonged BP-lowering action beyond 24h) such as aliskiren (ALI), may avoid loss of BP control. We assessed the effects of adherence level and duration of action on mean systolic BP (SBP) reduction and cardiovascular disease (CVD) risk. We simulated 256-day dosing histories for 1250 subjects, with realistically distributed drug holidays based on a study of electronically monitored dosing records (Vrijens et al., BMJ 2008; 336: 1114–7). Adherence was set to 90%, 75% and 60% by altering the proportion of doses missed. Mean office SBP-lowering effect (mm Hg; ALI 300 mg -14.1, irbesartan [IRB] 300 mg -13.3, ramipril [RAM] 10 mg -10.1) and the rate of SBP increase after stopping treatment (mm Hg/day; ALI 1.0, IRB 3.6, RAM 4.0) were taken from a randomized, double-blind trial (Palatini et al., J Hum Hypertens 2009; doi:10.1038/jhh.2009.38). SBP was averaged over time and patient to estimate mean reductions in SBP and 10-year CVD risk (Framingham Risk Equation, baseline absolute 10-year CVD risk: 27%). Reductions in SBP and CVD risk with ALI were larger and less affected by poor adherence than IRB or RAM. For ALI, reducing adherence from 90% to 60% led to a rise in SBP of 1.0 mm Hg and 3 additional CVD events per 1000 patients; larger differences were observed for IRB (2.5 mm Hg; 7.5 events/1000) and RAM (2.2 mm Hg; 6.7 events/1000). In conclusion, to offset the effects of imperfect adherence – the rule rather than the exception with antihypertensives – it may be wise to prescribe drugs with a good 'forgiveness factor' such as aliskiren.

Therapie bei besonderen Patientengruppen

P97

Effect of Steroids on Angiogenic Factors in Pregnant Women with HELLP Syndrome

Schaarschmidt W¹, Jank A², Thadhani R³, Stepan H²

¹University Hospital Leipzig, Department of Obstetrics, Liebigstraße 20a, Leipzig, Germany, ²University Hospital Leipzig, Department of Obstetrics, Leipzig, Germany, ³Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Department of Medicine, Boston, United States

Aims: HELLP syndrome is a serious complication of pregnancy. Lacking a causal treatment, expectant management with glucocorticoids has been used to prolong pregnancy. It is still unclear whether this treatment improves outcome. Since angiogenic factors like sFlt1 and PlGF are closely

linked to the pathogenesis of HELLP syndrome, we wanted to investigate if the sFlt-1/PIGF ratio is altered by glucocorticoids. **Patients/methods:** We report two cases of early-onset HELLP syndrome before 34 weeks of gestation where we monitored platelets and sFlt1/PIGF ratio frequently from the point of admission. Both women received a daily dose of 32 mg methylprednisolone IV (patient A four courses prior to delivery, patient B three courses prior to delivery). **Results:** In both cases, we observed an increase of the platelet count. In parallel, as a result of increasing maternal serum sFlt-1 concentrations and decreasing maternal serum PIGF concentration, the sFlt-1/PIGF ratio increased (patient B) or remained almost unaffected (patient A) under steroid therapy. As expected, the ratio declined after delivery. **Conclusion:** The observed effect as the temporary increase of platelet count seems to be a peripheral steroid effect without direct action on the anti-angiogenic status and therefore the underlying pathogenesis of HELLP syndrome. Thus, the use of glucocorticoids should be critically reviewed and needs further investigation.

P98

Safety and Efficacy of Olmesartan: An Observational Pooled-analysis of 150,000 Hypertensive Patients

Scholze J¹, Schaefer A², Kreutz R³

¹Charité – Campus Mitte, Medizinische Poliklinik, Luisenstr. 11 – 13, Berlin, Germany, ²Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, München, Germany, ³Charité – Campus Mitte, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie CBF/CCM, Berlin, Germany

ESH/ESC guidelines recommend antihypertensive combination treatment for patients with uncontrolled blood pressure. This pooled-analysis included 20 post-authorization surveys involving approximately 150,000 patients with essential hypertension treated with olmesartan (10–40 mg) monotherapy or in combination with other antihypertensive drugs e.g. hydrochlorothiazide (HCTZ) at the discretion of the physician. In this analysis we assessed the safety and efficacy of olmesartan, alone or in combination, by recording the number/type of adverse drug reactions (ADRs), the number of patients with BP normalization (< 140/90 mm Hg in the general population and < 130/80 mm Hg in high-risk patients), or the response to treatment (a decrease of at least 20/10 mm Hg in systolic/diastolic BP). Overall 43.8% of the patients received olmesartan monotherapy 29.0% olmesartan plus HCTZ and 27.2% olmesartan in combination with other antihypertensives. ADRs were reported in only 0.4% of the patients. Safety was not altered by dose, age ≥65 years, or in patients with co-morbidities. Overall, 90.1% of all patients were responders, while all subgroups achieved a responder rate of at least 85%. In the group of patients without risk factors 52.8% reached normal target BP values, whereas only 35.7% of the total population achieved normal levels (< 140/90 and < 130/80 mm Hg in high risk patients.). BP normalization to the < 130/80 mm Hg level was particularly low in patients with renal dysfunction (8.1%) and in those taking NSAIDs (27.5%). **Conclusion:** In this large pooled t analysis reflecting real life conditions olmesartan, alone or in combination with other antihypertensive drugs showed an excellent safety profile Responder rates to olmesartan were very high, although blood pressure normalization below 130/80 mm Hg for high risk patients were only achieved in a minority of patients in clinical practice.

P99

First-line Therapy with Aliskiren/Amlodipine Combination Provides Robust Blood Pressure Reductions in Patients with Moderate to Severe Hypertension

Braun-Dullaues RC¹, Zhang J², Hristoskova S³, Häring DA³, Liao W²

¹Universitätsklinikum Magdeburg, Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Leipziger Str. 44, Magdeburg, Germany, ²Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, United States, ³Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

The aim of this study was to determine whether the first-line use of aliskiren (ALI)/amlodipine (AML) combination is more effective than that of AML monotherapy in reducing blood pressure (BP) in moderate to severe hypertensive patients. This was an 8-week, multicenter, randomized, double-blind study. After 1 to 4-week washout period, eligible patients (mean sitting systolic blood pressure [msSBP] ≥160 to < 200 mm Hg) were randomized (1:1) to receive a once-daily dose of ALI/AML 150/5 mg (n=244) or AML 5 mg (n=241) for 1 week, followed by double the initial dose (ALI/AML 300/10 mg or AML 10 mg) for

7 weeks. Efficacy outcome measures included change from baseline to Week-8 endpoint in msSBP (primary endpoint), mean sitting diastolic blood pressure (msDBP) and BP control rate (< 140/90 mm Hg). Safety was assessed by recording the frequency of adverse events (AEs) and laboratory abnormalities. Patients' demographic characteristics were well balanced between the two groups with mean baseline BP being 171.0/94.3 for ALI/AML and 171.8/95.6 for AML. Of 485 randomized patients, 433 (89.3%) completed the study. At Week-8 endpoint, ALI/AML produced significantly greater mean reductions in msSBP and msDBP and significantly greater BP control (< 140/90 mm Hg) rate compared with AML monotherapy (all: p < 0.0001) (table). The overall incidence of AEs was similar between the two treatment groups. The most commonly reported AE was peripheral edema with the incidence lower for ALI/AML (14.4%) than for AML (18.3%). In conclusion, in this population with considerably elevated BP, first-line use of ALI/AML combination showed significantly greater BP reductions and allowed a majority of patients (67%) to achieve BP control compared with AML monotherapy with no additional safety concerns (Table 1).

Table 1

Treatment	LSM change in msSBP, mm Hg mean ± SE	LSM change in msDBP, mm Hg mean ± SE	BP control (%)
ALI/AML 300/10 mg (n = 233)	-37.7 ± 0.9*	-16.1 ± 0.6*	67.0*
AML 10 mg (n = 230)	-30.6 ± 0.9	-12.3 ± 0.6	49.1

SE, standard error; *p < 0.0001 vs. AML; LSM, least squares mean; BP changes were analyzed by an ANCOVA model with treatment and region as factors, and the respective baseline BP as a covariate. BP control (< 140/90 mm Hg) was analyzed using a logistic regression model with treatment and region as factors and baseline msSBP as a covariate.

Keywords: Aliskiren; Amlodipine; Moderate hypertension; Severe hypertension

P100

Long-term Effectiveness of Olmesartan in Different Socio-economic Groups – The LEO Study

Wißmann C¹, Limberg R², Scholze J³

¹Berlin-Chemie AG, Medizin & Forschung, Glienicke Weg 125, Berlin, Germany, ²Berlin-Chemie AG, Medizin & Forschung, Berlin, Germany, ³Charité-Universitätsmedizin, Department of Internal Medicine, Outpatient Clinic, Berlin, Germany

Objective: The objective of the LEO (Long-term effectiveness of olmesartan in different socio-economic groups) study was to investigate the role of socio-economic factors on the therapeutic effectiveness and therapeutic adherence of the angiotensin II receptor blocker olmesartan alone or in combination with hydrochlorothiazide in the treatment of arterial hypertension (Schmidt A.C. et al., Current Medical Research & Opinion 2007; 23: 1987). **Methods:** In the multi-centre, open-label, prospective, long-term observational study data from patients with hypertension and an indication for olmesartan at baseline and at month 3 and 12 were analysed within the context of patients' socio-economic status (SES), determined using pre-defined criteria. **Results:** In total, 7,724 patients were observed by 1983 general practitioners and surveillance for each patient was carried in mean at 94 and 363 days. Patients were assigned to 3 subgroups representing low, medium and high socio-economic status. Baseline conditions differed markedly between the subgroups. Patients of low SES had worse nutritional habits, less physical activity and more concomitant medication compared to patients of high SES. Cardiac risk factors (diabetes mellitus, adipositas, lipometabolism disorder) are more common in the low SES group as were concomitant diseases such as heart failure, coronary heart disease, atherosclerosis, renal failure and migraine. Olmesartan therapy led to a significant decrease in blood pressure in all patients. Effectiveness was comparable between patients with low, medium or high SES. Stratification by SES showed no differences in the percentage of patients experiencing slight to significant improvement in the assessment of clinical global impression. Treatment adherence was high in the overall population, although there were minor differences between the subgroups. Continuous application was higher in the high SES group than in the low SES group (95.3% vs. 90.2%, p=0.0004). **Conclusions:** Olmesartan is effective and well tolerated in all patients, irrespective of their socio-economic status.

P101

Auswirkungen eines Hypertoniemanagements auf die Pharmakotherapie von Patienten mit KHK und anderen Hochrisikoerkrankungen

Weltermann B¹, Schlomann H², Mousa Doost S², Kempis P², Gesenhues S²

¹Universität Duisburg-Essen, Institut für Allgemeinmedizin, Hufelandstr. 55, Essen, Germany, ²Universität Duisburg-Essen, Institut für Allgemeinmedizin, Essen, Germany

Einleitung: Eine zielorientierte Hypertonietherapie ist eine wichtige hausärztliche Aufgabe, um Myokardinfarkte und andere vaskuläre Ereignisse zu verhindern. In randomisiert-kontrollierten Studien wurde gezeigt, dass die Blutdruckbehandlung durch komplexe Interventionen mit veränderten Behandlungsabläufen und optimierten Medikationsregimen verbessert werden kann. In einer Qualitätsbeobachtung konnten wir nachweisen, dass ein multimodales Hypertoniemanagement auch in einer Hausarztpraxis zu einer signifikanten Verbesserung der Hypertonietherapie führt. In dieser Analyse wird untersucht, durch welche Veränderungen der Pharmakotherapie dies erreicht wurde. **Methoden:** In die Qualitätsdokumentation wurden alle Patienten einer universitären Lehrpraxis eingeschlossen, bei denen eine essentielle Hypertonie und/oder ein Antihypertensivum sowie eine angiographisch nachgewiesene KHK oder ein Myokardinfarkt, eine pAVK, ein cerebrovaskuläres Ereignis oder ein Diabetes mellitus nachgewiesen waren. 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 (< 140/90 mmHg) erreicht wurde. Die Veränderungen der Arzneimitteltherapie wurden mithilfe der durchschnittlichen Veränderungen der DDD (defined daily dosages) erfasst. **Ergebnisse:** Die Qualitätsdokumentation umfasste 334 Patienten, von denen 61% Männer waren. Das Durchschnittsalter betrug 69,5 Jahre (SD ± 10 Jahre). Zu Beginn betrug der durchschnittliche Blutdruck 140/85 mmHg. Nach einem Jahr und durchschnittlich vier zusätzlichen Konsultationen betrug der mittlere Blutdruck 127/77 mmHg (p < 0,001). Der Blutdruck war anfangs bei 45,5%, am Ende bei 73,7% der Patienten im Zielbereich. Die DDD der wichtigsten Antihypertensiva stiegen an: Thiazide +0,08 (0,44 auf 0,52); ACE-Hemmer +0,4 (1,4 auf 1,8), Betablocker +0,04 (0,48 auf 0,52), Calcium-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ +0,17 (0,25 auf 0,42), ATII-Antagonisten +0,09 (0,13 auf 0,22). Zusätzlich wurden auch Antihypertensiva der zweiten Wahl vermehrt verordnet. **Diskussion:** Unsere Qualitätsbeobachtung zeigt, dass die hausärztliche Hypertonietherapie optimiert werden kann, wenn die zuständigen Ärzte bereit und geschult sind, Therapieregime mit Antihypertensiva der ersten und zweiten Wahl sowohl einzusetzen als auch langfristig zu monitoren.

P102

Die arterielle Hypertonie ist ein prognostisch ungünstiger Faktor bei der antiviralen Behandlung der chronischen Hepatitis C

Steffen HM¹, Demir M², Rodmanis C², Schulte S², Nierhoff D², Dahm J², Mertens J², Töx U²

¹Universitätsklinikum Köln, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie am Abdominalzentrum, Kerpener Str. 62, Köln, Germany, ²Universitätsklinikum Köln, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie am Abdominalzentrum, Köln, Germany

Fragestellung: HCV-infizierte Patienten mit arterieller Hypertonie weisen im Vergleich zu normotensiven HCV-Infizierten im Mittel ein fortgeschritteneres Fibroestadium in der Leberbiopsie auf. Renin-Angiotensin-Aldosteron System und adrenerges System spielen eine zentrale Rolle bei der hepatischen Fibrogenese und arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus sowie Übergewicht gehören zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer hepatischen Steatose, die ihrerseits bei chronischer Hepatitis C zu einem schnelleren Progress der Fibrose führt. Ziel der vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie war die Beantwortung der Frage, ob der Hypertonie und/oder anderen Faktoren des metabolischen Syndroms eine Bedeutung in Hinsicht auf den Erfolg einer antiviralen Therapie bei chronischer Hepatitis C zukommt. **Methodik:** Hierzu wurden die Krankenblattunterlagen und Leberbiopsien der Patienten (n = 766) einer universitären Spezialambulanz ausgewertet und die Verläufe für therapierte Patienten (n = 348) dokumentiert. Bis zum Stichtag lagen für n = 250 Patienten Abschlussuntersuchungen 6 Monate nach Ende der Therapie vor und damit Aussagen zur anhaltenden Viruselimination (SVR). **Ergebnisse:** Übergewicht (22,1%), Adipositas (8,0%), arterielle Hypertonie (9,1%) und Diabetes mellitus (7,3%) waren die häufigsten Begleiterkrankungen

ohne Unterschied zwischen der antiviral behandelten und unbehandelten Gruppe. Mithilfe der binären logistischen Regression ergab sich ein Modell zur Vorhersage der ausbleibenden SVR nach kombinierter Interferon-/Ribavirin-Therapie, in dem der HCV-Genotyp, das Fibroestadium, eine arterielle Hypertonie sowie normale γ -GT- und Bilirubinwerte als prognostisch relevant übrig blieben. **Schlussfolgerung:** Faktoren des metabolischen Syndroms werden bei Patienten mit chronischer Hepatitis C häufig angetroffen, insbesondere die Blutdruckwerte sollten den behandelnden Hepatologen bekannt sein. Es erscheint sinnvoll, unterschiedliche blutdrucksenkende Therapieoptionen bei hypertensiven Hepatitis C Patienten in prospektiven Studien zu prüfen.

P103

Betablocker in der Behandlung von COPD-Patienten – Eine Langzeitstudie bei begleitender KHK oder Hypertonie

Lacey K¹, Förster A², Förster K², Scholze J³

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Poliklinik, Luisenstraße 13a, Berlin, Germany,

²Gemeinschaftspraxis Förster, Berlin, Germany, ³Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Poliklinik, Berlin, Germany

Fragestellung: Über 5% der erwachsenen Bevölkerung leiden an einer COPD – nicht nur mit steigender Tendenz in der Prävalenz, sondern mit einer hohen Comorbidität an KHK (2,5mal häufiger als ohne COPD) und Hypertonie (60% höher als ohne COPD). Dabei wird bis heute widersprüchlich diskutiert, ob Beta-1-Selektive Blocker in der Indikation KHK oder Hypertonie unter kardiovaskulärer und pulmonaler Hinsicht ein erhöhtes Risiko bei COPD-Patienten darstellen oder die Morbidität und Mortalität senken. **Methodik:** Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden 215 COPD-Patienten in eine retrospektive unizentrische Langzeitstudie über durchschnittlich 6,8 Jahre eingeschlossen. Davon wurden 108 Patienten der Hypertonie- und 107 Patienten der KHK-Gruppe zugeordnet. 104 Patienten standen unter Beta-1-Blockade und 111 hatten keine Betablocker. Zielparameter war die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, sowie kardiologische (Vorhofgröße, Ejektionsfraktion, linksventrikuläre Hypertrophie, Vorhofflimmern) und pulmonologische (Spirografie, Bodyplethysmografie und Blutgasanalyse) Surrogatparameter. **Ergebnisse:** 20% aller Patienten erlitten im angegebenen Zeitraum ein Ereignis aus dem Spektrum des kombinierten primären Endpunktes (aMI, Revaskularisation, TIA, Apoplex, Tod) – 18,4% ohne und 21,2% unter BB (n.s.). Die Gesamt-Mortalität betrug 8% im KHK und Hypertoniekollektiv mit nicht signifikanten Vorteilen zugunsten der Betablockade. Tendenziell war die Zunahme des Durchmessers des linken Vorhofes und der Herzmuskeldicke in der Hypertoniegruppe unter BB größer. Alle untersuchten pulmonologischen Endpunkt- (Sauerstofftherapie, GOLD-Klassifizierung) und Surrogatparameter wurden unter BB nicht signifikant beeinflusst. **Schlussfolgerungen:** Über einen Beobachtungszeitraum von fast 7 Jahren führten Beta-1-selektive Blocker bei COPD-Patienten mit Hypertonie oder KHK weder zu signifikanten Veränderungen kardiovaskulärer noch pulmonologischer Endpunkt- und Surrogatparameter, sodass eine Betablockade bei diesen Patientengut zumindest nicht schadet und dabei unter individuellen differenzialtherapeutischen Kriterien möglich und sinnvoll erscheint.

P104

Blood Pressure Lowering Effect of Aliskiren in Old and Obese Patients: A Pooled Analysis of Two Practical Experience Reports (PER) in a Swiss Population

Sudano I¹, Schäfer HH²

¹University Hospital Zurich, Cardiovascular Center Cardiology, Rämistrasse 100, Zurich, Switzerland, ²Novartis Pharma Schweiz AG, Medical Department, Berne, Switzerland

Hypothesis: Treatment of high risk hypertensive patients requires efficient lowering of blood pressure (BP). Approximately 75% of obese patients (BMI 30 kg/m²) are hypertensive but < 20% have their BP controlled to < 140/90 mmHg. In clinical studies, the direct renin inhibitor Aliskiren targets the RAAS at the rate limiting step proved to be beneficial in patients with elevated BMI. Evidence exists that Aliskiren is effective in older patients despite decreased renin levels. Aim of this pooled PER analysis was to investigate efficacy of Aliskiren in patients of four different age groups as well as in three BMI ranges under conditions of daily medical practice. **Methods:** A population of 743 patients received A150 or 300 mg as initial therapy. Average baseline SBP/DPB

was 163 ± 13 mm Hg and 97 ± 8 mm Hg respectively. We assessed average BP lowering effects compared with baseline within age groups of < 60y, 60–70y, 70–80y, > 80y and BMI categories < 25, 25–30, > 30 (t-test). Significance of efficacy regarding age and BMI was tested using ANOVA and post-hoc Bonferroni tests. **Results:** Average absolute SBP/DBP decrease was $-23.2/-12.1$ mm Hg and appeared to be significant in all age groups ($p < 0.001$). Initial SBP values correlated positively with age corresponding to a negative correlation between absolute decrease in SBP and age. In the age group > 80y absolute SBP (-40.2 mm Hg/ -14.9 mm Hg) was significantly higher than within the other groups ($p < 0.001$) while there was no significant correlation between the other age ranges. Both SBP and DBP were significantly reduced in all BMI categories ($p < 0.001$). However, the extent of BP reduction did not correlate with the BMI value. **Conclusion:** Aliskiren provides reliable BP lowering efficacy in high risk patients, such as in senility and with overweight/obesity. Thus Aliskiren appears to be a suitable first-line option for the management of hypertension in primary care.

Epidemiologie/Alter

P105

Bekanntheitsgrad und Kontrolle einer arteriellen Hypertonie bei hochgradig chronifizierten Schmerzpatienten

Brück D¹, Klein B¹, Stimpel M¹

¹Knappschaftskrankenhaus Püttlingen, Klinik für Innere Medizin 2, Püttlingen, Germany

Fragestellung: Chronifizierte Schmerzpatienten sind u.a. gekennzeichnet durch eine lange Patientenkarriere und eine intensive Inanspruchnahme medizinischer Dienstleistungen (Arztbesuche, Hospitalisationen). Da bislang nicht bekannt ist, ob diese – wenngleich symptomgesteuerten – Arztkontakte auch zu einer verbesserten Diagnostik und Therapie von Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren führen, wurden in der vorliegenden Studie bei chronifizierten Patienten mit stationär behandlungsbedürftiger, multilokulärer Schmerzkrankheit exemplarisch Bekanntheitsgrad und Kontrolle einer (primären) arteriellen Hypertonie (PAH) ermittelt. **Methodik:** Untersucht wurden in den Jahren 2007–2010 konsekutiv 727 Patienten (w/m: n=600/117; Alter: $57,2 \pm 12,3/57,3 \pm 12,9$ Jahre, die sich wegen einer hochgradig chronifizierten Schmerzkrankheit (Chronifizierungsgrad 3 des Mainzer Stadienmodells bzw. Behinderungsgrad 3–4 n. von Korff) in stationärer, integrativmedizinischer Behandlung (Aufenthaltsdauer: 2–3 Wochen) befanden. Bei allen Patienten wurden Bekanntheitsgrad und ggf. vorbestehende Medikation einer PAH anamnestisch erfasst. Der arterielle Blutdruck (BD; Tages- und Nachtmittelwert) wurde mittels automatischer BD-Langzeitmessung (ABPM; Boso TM-2430, Fa. Bosch & Sohn, Jungingen) und wiederholter Gelegenheitsblutdruckmessungen bestimmt. Als „medikamentös nicht-behandlungsbedürftig“ bzw. „kontrolliert“ wurden BD-Werte von < 140 und/oder 90 mm Hg bzw. < 135 und/oder 85 mm Hg (ABPM) definiert. **Ergebnisse:** Von 727 konsekutiv stationär aufgenommenen Patienten bestand bei 63% (n=458) eine AH, die zu etwa 2/3 nicht bekannt (21,6%) oder aber unzureichend kontrolliert war (47,4%). Weniger als 1/3 der Patienten (31%) war leitliniengerecht kontrolliert (s.o.). Ein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern ließ sich nicht feststellen. **Schlussfolgerung:** Eine PAH bei chronischen, stationär behandlungsbedürftigen Schmerzpatienten ist überdurchschnittlich häufig. Trotz i. d. R. intensiver ärztlicher Betreuung ist der BD jedoch nur bei 1/3 dieser Patienten ausreichend behandelt. Es wird daher empfohlen, auch bei „Drehtürpatienten“ mit chronischen Schmerzen an das gleichzeitige Auftreten einer PAH und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren zu denken und diese entsprechend den Leitlinien zu behandeln.

P106

Health Care Utilization in Outpatients with Hypertension in Germany. Results of the 3A Registry

Zeymer U^{1,2}, Dechend R³, Deeg E², Klebs S⁴, Senges J², Schmieder R⁵

¹Herzzentrum Ludwigshafen, Ludwigshafen, Germany,

²Institut für Herzinfarktforschung, Ludwigshafen, Germany,

³Helios Klinik Berlin-Buch, Berlin, Germany, ⁴Novartis

Pharma, Nürnberg, Germany, ⁵Universität Erlangen, Erlangen, Germany

Aims: There are little data available about health care utilization in patients with hypertension. Therefore we used the data of the prospective 3A registry to determine clinical events and health care utilization over

1 year in patients with hypertension with and without known cardiovascular diseases. **Methods:** The 3A Registry included outpatients with newly diagnosed or known hypertension in whom the physician decided to initiate or modify antihypertensive therapy. Patients were prospectively followed for one year. All cardiovascular events, hospital admissions, rehabilitations and visits to primary care physicians and specialists related to hypertension were documented. **Results:** A total of 13218 patients with 1-year follow-up were analysed 4126 (31.2%) had known cardiovascular (CV) diseases (coronary artery disease, cerebrovascular disease, stroke, peripheral artery disease) at baseline.

Table 1

	CV-Disease	No CV-Disease	p-value
Death	1.6%	0.4%	< 0.001
Myocardial infarction	0.5%	0.2%	< 0.01
Stroke	0.9%	0.2%	< 0.01
Hospital admission	3.7%	1.1%	< 0.001
Rehabilitation	0.7%	0.2%	< 0.01
Specialists visit	28.8%	16.8%	< 0.001
Primary care physician visit	48.6%	45.5%	< 0.01

Conclusions: Stable outpatients with hypertension have a high health care utilization for hypertension related events and medical contacts during a 1-year follow-up, especially patients with known cardiovascular disease.

P107

Hypertonie-Management zur Primärprävention: Welche soziobiographischen und medizinischen Faktoren beeinflussen die Qualität der Blutdruckkontrolle?

Weltermann B¹, Mousa Doost S², Schlomann H², Gesenhues S²

¹Universität Duisburg-Essen, Institut für Allgemeinmedizin, Hufelandstr. 55, Essen, Germany, ²Universität Duisburg-Essen, Institut für Allgemeinmedizin, Essen, Germany

Einleitung: Gute Hypertoniebehandlung zur Primärprävention der koronaren Herzkrankheit und anderer vaskulärer Erkrankungen ist eine wichtige hausärztliche Aufgabe. Randomisiert-kontrollierte Studien zeigten, dass die Blutdruckbehandlung durch komplexe Interventionen mit veränderten Behandlungsabläufen und optimierten Medikationsregimen verbessert werden kann. In einer Qualitätsbeobachtung konnten wir dokumentieren, dass ein hausärztliches Hypertonie-Management die Blutdruckeinstellung auch in der Regelversorgung signifikant verbessert. In der hier vorliegenden Analyse wird untersucht, welche soziobiographischen und medizinischen Faktoren einen Einfluss auf die Blutdruckkontrolle nach einem Jahr haben. **Methoden:** In die Qualitätsdokumentation wurden alle Patienten einer universitären Lehrpraxis eingeschlossen, die im Praxisverwaltungssystem die ICD-Kodierung essentielle Hypertonie und/oder ein Antihypertensivum aufwiesen, ohne dass eine arterio-sklerotische Folgeerkrankung bekannt waren. Der Blutdruck wurde nach dem WHO-MONICA-Protokoll gemessen. Patienten mit erhöhten Werten wurden systematisch in Abständen von 1–2 Wochen in die Blutdruckprechstunde einbestellt, bis durch Lebensstilmodifikation und optimierte Medikation der Zielwert (< 140/90 mmHg) erreicht wurde. Die Veränderung der Blutdruckwerte wurde mithilfe des t-Tests bei gepaarten Stichproben auf Signifikanz getestet. Der Einfluss verschiedener sozio-biographischer und medizinischer Faktoren auf die Qualität der Hypertoniekontrolle wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests untersucht. **Ergebnisse:** Die Qualitätsdokumentation umfasste 494 Patienten, von denen 63,8% Frauen waren. Das Durchschnittsalter betrug 61,4 Jahre. Zu Beginn betrug der durchschnittliche Blutdruck 143/90 mm Hg, nach einem Jahr 133/85 mm Hg ($p < 0,001$). Der Blutdruck war anfangs bei 34,9%, nach einem Jahr bei 60,0% der Patienten im Zielbereich. Während Alter, Geschlecht, Versicherungsstatus, Risikofaktoren wie Rauchen und Diabetes keinen Einfluss auf die Zielerreichung hatten, erreichten Patienten mit einer bekannten hämato-onkologischen Erkrankung und solche, bei denen ein telefonischer Recall stattgefunden hatte, signifikant häufiger den Zielbereich. **Diskussion:** Unsere Analyse deutet darauf hin, dass biographische Ereignisse wie eine hämato-onkologische Grunderkrankung und Praxisfaktoren wie ein aktiver Recall die Qualität der Hypertoniebehandlung beeinflussen. Erkenntnisse über versorgungsmedizinische Faktoren, die die Hypertoniebehandlung günstig beeinflussen, können bei der Umsetzung von Hypertonie-Managementprogrammen hilfreich sein.

P108

Determinanten eines leitlinienkonformen Zielblutdruckwertes – Analyse von Daten von älteren, eingeschränkt mobilen Hausbesuchspatienten in Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung

van den Berg N¹, Meinke C², Fiß T³, Hoffmann W²

¹Universität Greifswald, Institut für Community Medicine, Ellernholzstr. 1–2, Greifswald, Germany, ²Universität Greifswald, Institut für Community Medicine, Greifswald, Germany, ³CIDC, Kooperation der Universitäten Greifswald und Rostock und des DZNE, Greifswald, Germany

Einleitung: Für eine Gruppe von älteren, eingeschränkt mobilen Hausbesuchspatienten mit vorliegender Hypertoniediagnose (Patienten aus den AGnES-Projekten des Institutes für Community Medicine) wurden mögliche Determinanten für die Erreichung leitlinienkonformer Zielblutdruckwerte analysiert. Die Ergebnisse wurden mit möglichen Determinanten für Zielblutdruckwerte in der Allgemeinbevölkerung (Probanden aus der SHIP-Kohorte) verglichen. **Methoden:** In beiden Projekten erfolgten die Blutdruckmessungen durch qualifizierte Fachkräfte. Bei einem Großteil der Probanden wurden sämtliche Arzneimittel erfasst. Patienten und Probanden mit Blutdruckwerten $\geq 140/90$ mmHg und/oder antihypertensiver Medikation bei bekannter Hypertonie wurden in die Analyse eingeschlossen. Die Zielblutdruckwerte wurden laut WHO-Leitlinien (1999) definiert: $< 140/90$ mmHg bzw. $< 130/80$ mmHg beim Vorliegen von Risikodiagnosen (Diabetes, Zustand nach Schlaganfall, koronarer Herzkrankheit und Niereninsuffizienz). Mittels multipler logistischer Regression wurde der Einfluss verschiedener Faktoren auf den Zielblutdruck für AGnES-Patienten und SHIP-Probanden analysiert. **Ergebnisse:** Insgesamt 1.058 AGnES-Patienten wurden eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei 78,5 Jahre (SD 8,8 Jahre, Range 26–98 Jahre), die Patienten hatten durchschnittlich 6,6 Diagnosen (SD 3,9, Range 1–33 Diagnosen). Von diesen Patienten erreichten N=581 (54,9%) keine leitlinienkonformen Blutdruckwerte. Prädiktor für die Erreichung der Zielblutdruckwerte war das Vorliegen von > 6 Diagnosen (OR=2,02, $p=0,001$). Das Vorliegen von Risikodiagnosen verringerte die Chance (OR=0,29, $p < 0,0001$). Bei den SHIP-Probanden waren das weibliche Geschlecht (OR=1,48, $p=0,002$), antihypertensive Therapie (Ref.: keine Therapie; Monotherapie: OR=4,39, $p < 0,0001$; Kombinationstherapie: OR=4,84, $p < 0,0001$) Determinanten für die Erreichung des Zielblutdrucks, ebenso die Einnahme von Betablockern (OR=1,65; $p=0,001$). Alter oberhalb vs. unterhalb des Medians (61 Jahren) (OR=0,75, $p=0,037$), das Vorliegen von Risikodiagnosen (OR=0,35, $p < 0,0001$) und Adipositas (OR=0,64, $p=0,001$) verringerten die Chance. **Schlussfolgerungen:** Die Analyse zeigt große Unterschiede zwischen AGnES-Patienten und SHIP-Probanden. Bei den SHIP-Probanden ist das Vorliegen einer antihypertensiven Therapie ein wichtiger Faktor für das Erreichen des Zielblutdruckwertes. Multimorbidität als Determinante für das Erreichen der Zielblutdruckwerte bei den AGnES-Patienten kann in Zusammenhang mit einem besseren Monitoring dieser Patienten stehen. Weitere Untersuchungen sind hier notwendig.

P109

Prevalence of Cardiovascular Risk-factors among Police Officers and White Collar Workers

D'Alessandro A¹, Böckelman I², Peter B², Wollenberg H²

¹Uniklinikum der Otto-von-Guericke Universität, Bereich Arbeitsmedizin, Leipziger Str 44, Magdeburg, Germany, ²Uniklinikum der Otto-von-Guericke Universität, Bereich Arbeitsmedizin, Magdeburg, Germany

Shift-work is associated with sleep curtailment which in turn has been associated with higher incidence of cardiovascular diseases. To investigate the prevalence of cardiovascular risk factors among shift workers we studied 30 male policemen working in shift at time 0 and then 5 years later. We conducted then a similar investigation on a sample of 17 male administrative employees (white collar workers) working regular daily shift. In the latter group however the interval between the visits was shorter (ca. 3 years). We assessed medical history, blood pressure, weight and height, blood glucose and total cholesterol, smoking habit and taking prescribed medication. Clinic blood pressure measures were obtained with the Boso Medicus uno. Measurement of blood glucose and total cholesterol were obtained with the Reflotron system. The statistical analyses were performed using SPSS 17.0 software. We found that at time 0 policemen were younger than white collar workers (42 ± 5.6 y vs. 46 ± 6.5 y; $p=0.062$) and had higher diastolic blood pressure (89.4 ± 7.4 vs. 83.8 ± 7.8 mmHg; $p=0.022$) (T-test for means). Furthermore the cumulative prevalence of pre-hypertension and hypertension was higher

among policemen than among white collar workers (96.7% vs. 64.7% $p=0.012$ Bowker test). No other differences of cholesterol, BMI or glucose were found between the groups. Interestingly at the follow up visit the differences between groups were no longer detectable, only BMI was higher at follow-up among policemen than among white collar workers (30.4 ± 4.1 vs. 27.4 ± 3.3 kg/m²; $p=0.01$). We conclude that at time 0 policemen although younger had higher prevalence of cardiovascular risk factors. No differences were found at the follow up visit. One can speculate that medical intervention, personal life-style measures and aging could be responsible for the lack of differences at follow-up.

P110

Die Bedeutung der Hypertonie aus Patientensicht – Ergebnisse einer Screening-Aktion der Deutschen BKK

Scholze J¹, Schlattmann P², Leuchtmann-Wagner B³

¹Universitätsmedizin Berlin, Charité, Med. Universitätspoliklinik CCM, Berlin, Germany, ²Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, Berlin, Germany, ³Deutsche BKK, Wolfsburg, Germany

Fragestellung: Im BGS von 1998 betrug der Bekanntheitsgrad der Hypertonie 23.1%, 18.6% erhielten eine medikamentöse Behandlung und 4.4% waren normoton. Das entspricht einem diesbezüglichen Anteil kontrollierter Hypertoniker von 23.8%. Zu ähnlichen Ergebnissen führten auch die KORA-, SHIP- sowie die HYDRA-Studie. Wie es mit dem diesbezüglichen Eigenengagement in der Bevölkerung aussieht, sollte in eine Mailing-Aktion der Deutschen Betriebskrankenkasse (Deutsche BKK), verbunden mit der Erhebung zu Behandlungs- und Effizienzdaten, nachgegangen werden. **Methodik:** Dazu erhielten ca. 145.800 Versicherte im Raum Niedersachsen ein Aufforderungsschreiben zum Blutdruckscreening, verbunden mit einem Fragebogen sowie einer Aufforderung zur Blutdruckmessung in einer Apotheke. **Ergebnisse:** Aus 61 Apotheken wurden insgesamt 561 Karten an die Deutsche BKK zurückgeschickt, das entspricht einer Rücklaufquote von 0,387%. Anhand der Versicherungsnummern wurde anschließend recherchiert, wer innerhalb eines Zeitraumes von sechs Monaten Rezepte für antihypertensive Medikamente eingelöst hatte und welche Substanzen verschrieben wurden. Wird die Blutdruckmedikation der jeweiligen Fälle mit berücksichtigt, waren 213 normoton, was 38,7% des Gesamtkollektivs entspricht. Von den 337 Hypertonikern waren bei der Blutdruckmessung in der Apotheke 277 hyperten und 60 normoton, was einer Blutdruck-Normalisierungsrate der Hypertoniker von 17,8% entspricht. 167 der 337 Hypertoniker – also 49,6% – wurden antihypertensiv behandelt. **Schlussfolgerungen:** Das Interesse an der Kenntnis und Kontrolle der eigenen Blutdruckwerte in der erwachsenen Bevölkerung war in dieser Erhebung extrem niedrig. Unter den Teilnehmern mit eigenverantwortlichem gesundheitlichen Engagement beträgt der Anteil nicht erkannter bzw. nicht behandelter Hypertonie ca. 50%. Weniger als ein Fünftel der Hypertoniker wiesen normale Blutdruckwerte unter Therapie auf. Die isolierte systolische Hypertonie wird von Patienten und Ärzten in Bezug auf das hohe kardiovaskuläre Risikopotenzial unterschätzt – die betroffenen Patienten weisen die schlechteste Therapiequalität auf.

P111

Prescriptions of Indapamid in Elderly Nursing Home Residents after Publication of the HYVET-study in Germany

Kölzsch M¹, Bolbrinker J², Hofmann W³, Dräger D³, Huber M², Kreutz R²

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Institute of Clinical Pharmacology and Toxicology, Chariteplatz 1, Berlin, Germany, ²Charité Universitätsmedizin Berlin, Institute of Clinical Pharmacology and Toxicology, Berlin, Germany, ³Charité Universitätsmedizin Berlin, Institute of Medical Sociology, Berlin, Germany

Introduction: Until publication of the Hypertension In The Very Elderly Trial (HYVET) in 2008 the potential benefit of antihypertensive therapy in patients older than 80 years was not clear. HYVET demonstrated a significant decrease in overall mortality and cardiovascular endpoints with a treatment regimen based on indapamid. We conducted this study to evaluate indapamid prescribing in 2008 to nursing home residents (NHR) at the age of ≥ 80 years in Germany. **Methods:** All drug prescription data from NHR in Germany at the age of ≥ 65 years were provided for the year 2008 from the health insurance company Deutsche BKK. Indapamid prescriptions were analyzed in relation to overall prescriptions and per quarter year. **Results:** The study cohort comprised 13,042

NHR. More than 80% were women with a mean age of 84 years. About 80% of all residents received prescriptions for antihypertensive drugs and antihypertensive drugs accounted for 20% of all prescriptions for the population. In NHR ≥ 80 years old overall 78 prescriptions in 26 individuals for indapamid were identified (Table 1).

Table 1: Number of indapamid prescriptions

quarter of the year 2008	1	2	3	4
number of prescriptions	14	19	17	28

Indapamid prescriptions accounted for 0.14% of all antihypertensive drug prescriptions and for 0.34% of all diuretic prescriptions in our population. **Discussion:** Our analysis demonstrates low overall prescription rates of indapamid in NHR ≥ 80 years in 2008 in Germany. Although a numerically increase of 68% in indapamid prescriptions were observed after publication of the HYVET data in the last quarter of 2008 compared to the rest of the year, the impact of HYVET on overall indapamid prescribing was still low. This analysis will serve as basis for future studies to test the role of indapamid use and its impact on hypertension treatment in very old NHR.

P112

Anti Dementia Drugs and Cardiovascular Pharmacotherapy in Elderly Nursing Home Residents – A Potential for Drug-drug Interactions?

Kölzsch M¹, Hofmann W², Kopke K², Ellert S², Kalinowski S², Wulff P², Dräger D², Rapp M³, Kreutz R⁴, Huber M⁴

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Institute of Clinical Pharmacology and Toxicology, Charitéplatz 1, Berlin, Germany, ²Charité Universitätsmedizin Berlin, Institute of Medical Sociology, Berlin, Germany, ³Charité Universitätsmedizin Berlin, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Berlin, Germany, ⁴Charité Universitätsmedizin Berlin, Institute of Clinical Pharmacology and Toxicology, Berlin, Germany

Introduction: Dementia is a cognitive disorder with fast increasing prevalence in the elderly. Anti dementia pharmacotherapy and cardiovascular co-medication bear the risk of drug-drug interactions such as cardiac arrhythmia, changes in blood pressure or pharmacokinetic alterations. On this background it was the scope of this study to investigate drug prescriptions in ambulant practice of old nursing home residents. **Methods:** Data from nursing home residents in Germany with an age of ≥ 65 years were provided from the health insurance company, Deutsche BKK, for the year 2008. Data were retrospectively analysed for demographic characteristics, diagnoses and prescribed drugs. **Results:** The study cohort comprised 13042 subjects (82% women) with a mean age of 83.6 ± 7 years. A total of 12764 (97.9%) subjects received at least one drug and for each resident on average 9 ± 5 different drugs were prescribed. Dementia was diagnosed in 8017 (61.5%) subjects. Thereof 1221 patients received at least one anti dementia drug. The most used compounds were mamentine followed by galantamine, donepezil and rivastigmin. 80% of the patients with antidementia drugs were also under cardiovascular co-medication. The latter was most often composed of diuretics (705 residents), inhibitors of the renin angiotensin system (636 patients), beta-blockers (414 subjects), calcium antagonists (252 patients), and cardiac glycosides (153 residents). **Conclusion:** Old nursing home residents with dementia are prone to poly-pharmacotherapy. Although anti dementia drugs are restrictively used, they are often combined with cardiovascular pharmacotherapy. Therefore in this population special attention should be paid on potential drug-drug interactions.

P113

Anthropometrische und hämodynamische Parameter bei 6- bis 11-jährigen Grundschulkindern: Daten aus dem Projekt „Klasse in Sport“ (KIS)

Hildebrandt U¹, Knackstedt C¹, Montiel G¹, Latsch J², Bellinghausen M³, Buschmann J², Predel HG¹

¹Deutsche Sporthochschule Köln, Institut für

Kreislaufforschung und Sportmedizin, Köln, Germany,

²Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt, Institut für

Luft und Raumfahrtmedizin, Köln, Germany, ³Deutsche

Sporthochschule Köln, Olympic Studies Centre, Köln,

Germany

Rationale und Zielsetzung: Blutdruckprofile für systolischen und diastolischen Blutdruck bei Kindern und Jugendlichen, insbesondere im Hinblick auf Körpergewicht und Alter, sind Gegenstand aktueller Diskussionen. Ziel der Untersuchung war es, die im Rahmen des K.I.S.-Projektes erhobenen anthropometrischen und hämodynamischen Daten zu evaluieren. **Probanden und Methodik:** Untersucht wurden 1062 Grundschulkindern im Alter zwischen 6 und 11 Jahren. Das K.I.S.-Projekt begleitet und unterstützt Grundschulen in Nordrhein Westfalen, Berlin und Hamburg. Ziel ist es, den Kindern einmal pro Schultag über den normalen Schulsport hinaus, eine zusätzliche Sportstunde anzubieten. Mit Aufnahme in das K.I.S.-Projekt wurden bei allen Kindern Körpergröße, Körpergewicht, Body-Mass-Index (BMI), Bauchumfang (BU), systolischer und diastolischer Blutdruck und die Herzfrequenz (HF) erhoben und anschließend in Alters- und Gewichtsgruppen unterteilt. **Ergebnisse:** Es zeigte sich eine signifikant positive Korrelation der Blutdruckwerte mit dem BMI, der Körpergröße und dem Körpergewicht. Dieser Befund gilt für alle untersuchten Altersgruppen. **Diskussion:** Die erhobenen Daten zeigen, dass Übergewicht und Adipositas bereits bei Kindern zu einer Erhöhung des systolischen arteriellen Blutdruckes führen. Dieser Befund unterstreicht die Notwendigkeit regelmäßiger Blutdruckkontrollen sowie der Konzeption und Evaluation geeigneter Interventionsprogramme zur Gewichtsnormalisierung bereits im Grundschulalter.

Vorträge eingeladener Referenten

Joint Session:

Polish Society & German Society of Hypertension

EV1

Genetic and Environmental Determinants of Heart Rate Variability

Kawecka-Jaszcz K¹, Stolarz-Skrzypczak K²

¹Jagiellonian University Medical College, I Department of Cardiology and Hypertension, Krakow, Poland, ²Jagiellonian University Medical College, I Department of Cardiology and Hypertension, Kopernika 17, Krakow, Poland

Aim: In a population-based sample of nuclear families recruited in the framework of the European Project on Genes in Hypertension (EPOGH), we investigated the association between heart rate variability (HRV) and host (gender, age, body mass index), environmental (smoking, alcohol consumption and physical activity) and genetic factors (polymorphisms in the genes encoding aldosterone synthase (CYP11B2 C-344T) and the type-1 angiotensin II receptor (AT1R A1166C)). **Methods:** Respiration and RR interval were registered in the supine and standing positions (15 min each) in subjects recruited from 6 European populations (Belgium, Poland, Czech Republic, Italy, Romania and Russian Federation). We decomposed HRV into low frequency (LF: 0.04 – 0.15 Hz) and high-frequency (HF: 0.15 – 0.40 Hz) components. **Results:** The study group included 1797 subject (967 (53.8%) women). on average 35.3 years old, 24.3 kg/m² for BMI and 121.0/77.2 mm Hg for blood pressure. Across centres, HRV was similarly and independently associated with gender, age and postural position (P < 0.001). Men had higher normalized LF power than women (48.8 versus 41.5), but lower HF power (40.6 versus 47.4). The independent effects of body mass index and lifestyle factors on HRV differed between populations, and explained no more than 8% of the total variance. The genotypic effects differed according to sodium excretion. In subjects with sodium excretion < 190 mmol/d, supine LF and LF:HF increased and HF decreased with the number of CYP11B2 -344T alleles, and the orthostatic changes in LF, HF, and LF:HF were blunted in carriers of the AT1R 1166C allele. In subjects with sodium excretion > 190 mmol/d, these associations were nonsignificant. **Conclusions:** Across European populations, gender, age and posture were consistent correlates of HRV. Lifestyle has small but varying influences on HRV. CYP11B2 C-344T and

AT1R A1166C polymorphisms affect the autonomic modulation of heart rate, but these genetic effects depend on sodium excretion.

Update und Kontroversen zur Prävention und Akuttherapie beim Apoplex

EV2

Lysetherapie und Updates aus neurologischer Sicht

Grond M¹¹Kreisklinikum Siegen, Siegen, Germany

Die arterielle Hypertonie hat als ein wesentlicher Schlaganfallrisikofaktor eine hohe Prävalenz bei Schlaganfallpatienten. Die medikamentös antihypertensive Behandlung ist daher von hoher praktischer Relevanz, ist jedoch in verschiedenen Phasen des Schlaganfalls bzw. in verschiedenen pathophysiologischen Konstellationen nicht unproblematisch, wie folgende Fragestellungen beispielhaft zeigen sollen:

1. Wie, ab wann und womit soll der akute Schlaganfallpatient in welchen Zielwertbereich hinein behandelt werden?
2. Welche Besonderheiten gelten für eine geplante Lysetherapie?
3. Soll in der Akutphase eine vorbestehende antihypertensive Medikation vorübergehend pausiert werden?
4. Spielt die vermutete Ätiologie eine Rolle?
5. Sind primäre Hirnblutungen anders zu behandeln als zerebrale Ischämien?
6. Ist das Vorliegen von Stenosen der hirnversorgenden für die Therapieentscheidung relevant?
7. Gibt es Konstellationen, in denen der Blutdruck medikamentös angehoben werden soll?
8. Sind bestimmte Antihypertensiva besonders „schlaganfall-protektiv“?
9. Welche Zielwerte gelten in der Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls?

Inhalt des Vortrags wird eine kritische Auseinandersetzung mit den pathophysiologischen Grundlagen sowie der umfangreichen aber dennoch unbefriedigenden Studienlage sein mit dem Ziel, dennoch zu einer praktisch umsetzbaren Beantwortung der oben aufgeworfenen Fragen zu kommen.

Wissenschaftliche Vorträge Experimentelle Hypertonie

EV3

Neue Chancen für die Hypertonieforschung – Gen-Knockout bei der Ratte

Bader M¹¹Max-Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany

Seit über 100 Jahren ist die Ratte die wichtigste Modellspezies in der Herz-Kreislauf-Forschung. Bis vor kurzem gab es jedoch ein großes technisches Problem, das die Ratte im Vergleich zur Maus benachteiligte, das Fehlen der Knockout-Technologie. Die dazu notwendigen Keimbahn-gängigen embryonalen Stamm- (ES-) Zellen waren nur in der Maus verfügbar. Wir haben deshalb in den letzten Jahren andere Technologien angewendet, um in Ratten die Expression einzelner Gene gezielt zu verändern, wie die transgene Expression von Antisense- (Schinke et al., PNAS 1999) oder Interferenz-RNA (Kotnik et al., PLoS ONE 2009) oder dominant-negativer Proteine (Langenickel et al., PNAS 2006). Diese Methoden erlauben zwar eine Hemmung der Expression aber keine komplette Ausschaltung oder gezielte Mutation von Genen. Die Lösung kam Anfang 2009, als eine Gruppe in den USA eine neue Technologie erstmals erfolgreich in Ratten zur Anwendung brachte, Zinkfinger-Nukleasen (Geurts et al., Science 2009). Zinkfinger-Nukleasen sind künstliche Proteine, die spezifisch einzelne Gene im Genom finden und durch enzymatische Spaltung der DNA zerstören. Im August 2010 (Meyer et al., PNAS 2010) wurde gezeigt, dass diese Technologie mit der homologen Rekombination kombiniert werden kann und damit gezielte Veränderungen im Genom von Säugern möglich werden. Parallel dazu ist es 2010 auch endlich gelungen, mithilfe neu-entwickelter ES-Zellen eine Knockout Ratte zu etablieren (Tong et al., Nature 2010). Ende 2010 verfügen Hypertonieforscher also über zwei Technologien zur Generierung von Knockout Ratten, die sicher in den nächsten Jahren neue Einsichten in die genetischen Grundlagen und molekularen Pathomechanismen der Hypertonie und ihrer Folgeerkrankungen erlauben. Dies wird zu neuen pharmakologischen Ansätzen für die Behandlung von Herz-Kreislauf-erkrankungen führen.

Genetik und Genomik

EV4

Role of Genetic Factors in Common Complex Kidney Disease

Freedman BI¹¹Wake Forest University Baptist Medical Center, Internal Medicine – Nephrology, Medical Center Blvd., Winston-Salem, United States

The most powerful predictor of risk for end-stage renal failure (ESRD) in patients with high blood pressure and diabetes is family history of kidney disease, not blood pressures or serum glucose levels. This suggests an important role for genetic factors in common forms of nephropathy. African Americans have higher incidence rates of ESRD than European Americans and demonstrate stronger familial aggregation. African American multiplex ESRD families often have members with different etiologies of ESRD, suggesting overarching “renal failure susceptibility genes” inherited independently from systemic hypertension, hyperglycemia and HIV infection. “Mapping by Admixture Linkage Disequilibrium” (MALD) was applied to the non-diabetic kidney diseases focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and HIV-associated nephropathy (HIVAN). MALD is useful for identifying genes underlying disease in admixed populations, where one ancestral group has a markedly different disease frequency relative to the other. African Americans are an admixed population with approximately 82% African and 18% European genetic make-up. MALD identified a region on chromosome 22q with excess African ancestry in individuals with FSGS. The kidney disease historically labeled “hypertensive ESRD” in African Americans also revealed strong evidence of association with these chromosome 22q markers, as did FSGS and chronic kidney disease in European-derived individuals. Recently, two coding variants in the Apolipoprotein L1 gene (APOL1) adjacent to (and in strong linkage disequilibrium with) MYH9, were strongly associated with these non-diabetic kidney diseases in African Americans, contributing to approximately 40% of all ESRD in this ethnic group. The powerful chromosome 22q association with nephropathy has implications for ethnic differences in dialysis survival and outcomes after kidney transplantation. Nephropathy risk variants in APOL1 rose to high frequencies in African-derived populations since they provide resistance to *Trypanosoma brucei rhodesiense* and protect from African sleeping sickness. Molecular genetic approaches have detected a major gene underlying non-diabetic nephropathy susceptibility in African Americans.

Blutdruck – Telemonitoring – Symposium der Sektion Hochdruckdiagnostik

EV5

Body Weight and Blood Pressure Telemonitoring in Hemodialysis Patients: A New Strategy to Optimize Hemodynamics and Fluid Management

Neumann CL¹, Wagner F¹, Fischer N¹, Weber MH¹, Schulz EG²¹Nephrologisches Zentrum Göttingen, Göttingen, Germany,²Nephrologisches Zentrum Göttingen, An der Lutter 24, Göttingen, Germany

Vascular structure and blood pressure (BP) characteristics of patients undergoing chronic haemodialysis (HD) differs from other hypertensive individuals due to hyperparathyroidism, uraemia and volume overload. Thus, nor blood pressure measurement during HD neither 24-hour-ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) reliably describes BP course. The consequences of nonadherence to fluid intake restrictions, respectively chronic volume overload and massive hypotensive episodes due to enhanced volume depletion by the recommended ultrafiltration implicate an increased mortality. Since educational interventions did not improve compliance telemetric body weight monitoring (TBWM) suggests to be a successful way to reduce daily fluid intake as well as interdialytic weight gain (IWG) and in combination with telemetric blood pressure monitoring (TBPM) to create an individual antihypertensive treatment. Beside beneficial longterm effects of TBPM previous studies showed a lower second IWG/week (2.22 to 2.11 (1)/2.29 to 2.33 kg (2); p=0.001) and weekly mean IWG (2.41 to 2.31/2.53 to 2.58 kg; p=0.03) after 3 months TBWM (1) than under standard care conditions (2). Ultrafiltration (631 to 622/639 to 653 ml/h; p=0.004) and systolic BP at start of HD (119.3 ± 20.5 to 116.9 ± 17.2/118.1 ± 11.6 to 119.1 ± 18.7 mm Hg) were reduced whereas diastolic BP (65.2 ± 7.9 to 65.6 ± 7.8/64.4 ± 7.3 to 64.0 ± 7.7 mm Hg; p=0.02) and minimum diastolic BP (61.3 ± 6.8 to 62.6 ± 7.8/60.7 ± 7.1 to 60.6 ± 7.3 mm Hg; p=0.01) at the end of HD was significant higher. TBWM could be an effective method to optimize IWG in

HD patients and thereby to reduce ultrafiltration and systolic BP. Diastolic hypotension during HD could be prevented and combination with TBPM could provide an antihypertensive treatment adapted to the weekly HD schedule and the resulting volume status undulations.

EV6

Blutdruck-Telemonitoring: Integration in den Praxisalltag (Sa 8:30 – 9:30, aufgefordertes Referat)

Sehnert W¹

¹Institut für Klinische Forschung Sehnert, Wittekindstr. 30, Dortmund, Germany

Die Telemedizin kann die Lebensqualität von Hypertoniepatienten dramatisch verbessern. Diagnostik und Therapie werden sicherer, das Risiko einer medikamentösen Therapie sinkt. Die Basis dazu ist eine neue Dimension der Zusammenarbeit zwischen Behandler und Behandeltem. Dabei ist die Voraussetzung, dass die Ärzte einen Teil ihrer Fachkompetenz aus der Praxis herausverlagern in einen Dialog mit den Patienten im Internet. Leider hat die telemedizinische Blutdruckbehandlung zurzeit noch Projektcharakter. Seit mehr als 5 Jahren ist das telemedizinische Blutdruckmonitoring fester Bestandteil unserer Praxis. Mit 36 telemedizinischen Blutdruckmessgeräten (Stabilo-Graph, i. e. m. Stolberg) wurden in dieser Zeit über 400 Patienten behandelt. Bei 147 analysierten Patienten fand sich 16 Wochen lang eine ausreichende Adhärenz mit dieser Messmethode. Wurden die Patienten in einem 2. Intervall gemessen (n=32) nahm diese deutlich auf 6 Wochen ab. Die Einstellung des Blutdrucks auf den Zielbereich von < 135/< 85 mm Hg ließ sich bei den 147 Patienten der Erstmessung innerhalb von 4 Wochen erreichen. Unter telemedizinischem Monitoring dauerte diese Senkung bis zu 52 Wochen an. Dieses Ergebnis war nachhaltig: Die Unterbrechung der telemedizinischen Beobachtung führte zu einem Anstieg des systolischen Blutdrucks um 1 mm Hg nach erst 12 Wochen und des diastolischen Druckes nach erst 19,4 Wochen. Bedenken gegen das Einstellen von Blutdruckdaten, Diagnosen und Therapieadaten ins Internet wurden in einem Survey in < 25% geäußert – die Möglichkeit einer Interaktion mit dem Arzt wurde von 2/3 der Behandelten gewünscht. Ein Großteil der behandelten Patienten war bereit, die Kosten für die telemedizinische Betreuung ganz oder teilweise zu übernehmen. **Zusammenfassung:** Die Teleblutdruckmessung verändert das Arzt-Patienten Verhältnis im Sinne einer stärkeren Patientenbeteiligung. Die Therapieadhärenz wird durch die Möglichkeit gestärkt, den Patienten kommunikativ in die Therapie einzubeziehen. Der Anspruch nach optimaler Versorgung (vor allem finanzkräftiger älterer Patienten) und die Notwendigkeit der medizinischen Versorgung von Patienten in ärztlich sparsam versorgten Flächenregionen wird den Durchbruch der Telemedizin über kurz oder lang erzwingen.

Hypertonie und Vorhofflimmern – Symposium der Kommission Herz

EV7

Linksventrikuläres Remodeling und Hypertonie

Stritzke J¹

¹Universität Lübeck, Medizinische Klinik II, Ratzeburger Allee

160, Lübeck, Germany

Fragestellung: Die linksventrikuläre (LV) Hypertrophie ist ein häufiger echokardiographischer Befund bei Patienten mit Hypertonie. Sie ist das wesentliche diagnostische Merkmal der hypertensiven Herzerkrankung. Anhand aktueller wissenschaftlicher Ergebnisse soll ein Überblick über die pathophysiologischen Grundlagen kardialer Alterungsprozesse gegeben werden. Darüber hinaus werden die prognostischen Implikationen einer LV Hypertrophie erörtert. **Methodik:** Es werden Daten aus epidemiologischen und aus klinischen Studien vorgestellt. **Ergebnisse:** Die LV Geometrie wird von verschiedenen Faktoren determiniert. Neben unbeeinflussbaren Eigenschaften wie Alter, Körpergröße und Geschlecht tragen im Wesentlichen der arterielle Blutdruck und das Körpergewicht zu Änderungen der kardialen Struktur bei. Das LV Remodeling beschreibt hierbei einen Teil des kontinuierlichen Anpassungsprozesses des kardiovaskulären Systems. Bemerkenswert ist, dass schon geringe Änderungen von Körpergewicht und Blutdruck Auswirkungen auf die LV Geometrie haben. Unsere Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass bereits Probanden mit Prähypertonie im Vergleich zu Probanden mit normalen Blutdruckwerten deutlich stärkere Zunahmen der myokardialen Wandstärke im Verlauf von 10 Jahren aufwiesen. Die LV Masse ist ein Surrogat-Parameter für Dauer und Schweregrad der Hypertonie. Klinische und epidemiologische Studien konnten eine direkte Beziehung zwischen LV Hypertrophie und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität nachweisen. Unab-

hängig von anderen Risikofaktoren weisen Patienten mit LV Hypertrophie ein 2- bis 4-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auf. Eine antihypertensive Therapie kann zur Regression einer LV Hypertrophie führen. Aus dieser Regression lassen sich prognostische Implikationen ableiten, welche über die blutdrucksenkenden Effekte hinausgehen. Cipriano untersuchte Patienten mit arterieller Hypertonie. Während der Nachverfolgungszeit von 5 Jahren lag die kardiovaskuläre Ereignisrate bei den Patienten mit LV Hypertrophie zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung, bei denen unter antihypertensiver Therapie eine Regression erzielt werden konnte bei 9,6% während sie bei Patienten ohne Regression 15,0% betrug. **Schlussfolgerungen:** Der Nachweis einer LV Hypertrophie bei Patienten mit arterieller Hypertonie klassifiziert diese als Risiko-Patienten mit hoher kardiovaskulärer Ereignisrate. Bei diesen Patienten sollte besonders auf eine konsequente Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren geachtet werden.

EV8

Medikamentöse versus interventionelle Therapie des Vorhofflimmerns – State of the Art 2010

Neuberger HR¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Innere Medizin III, Kirrberger Straße, Homburg, Germany

Fragestellung: Zahlreiche medikamentöse und interventionelle Therapieverfahren wurden in den letzten Jahren zur Verbesserung der Prognose und/oder Symptomatik des Vorhofflimmerns entwickelt. Ziel des Vortrags ist es, die aktuellen Studienergebnisse und Leitlinien darzustellen und einzuordnen. **Methodik/Ergebnisse:** Zeitschriften- und Kongresspublikationen insbesondere der Jahre 2009/2010 wurden ausgewertet. Bei der Behandlung des Vorhofflimmerns ist zwischen prognostisch und überwiegend symptomatisch bedeutsamen Interventionen zu unterscheiden. Wurde Vorhofflimmern erstmals diagnostiziert, muss (auch aus prognostischer Indikation) eine Strategie zur Prävention thromboembolischer Ereignisse festgelegt und regelmäßig überprüft werden. Die 2010 publizierten Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie schlagen hierfür erstmals die Verwendung des CHA₂DS₂-VASc-Score vor. Häufig besteht die Indikation zur oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten. Alternative Antikoagulantien wie orale Thrombin-Inhibitoren oder Faktor-Xa-Hemmer stehen kurz vor der Zulassung oder sind in Entwicklung, wobei sich ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis abzeichnet. Für einzelne Patienten könnte künftig auch ein interventioneller Verschluss des linken Vorhofohrs in Betracht kommen. Allerdings ist der Stellenwert dieses Verfahrens längerfristig noch nicht bekannt. Wenn trotz ausreichender Kontrolle der Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern weiterhin Symptome durch die Arrhythmie verursacht werden, ist eine Wiederherstellung bzw. Stabilisierung des Sinusrhythmus indiziert (Rhythmuskontrolle). Dies ist derzeit als symptomatische Maßnahme zu verstehen. Die hierzu geeigneten Medikamente (Antiarrhythmika, Klasse Ic und III) wurden in diesem Jahr um Dronedaron erweitert. Spezifische Kontraindikationen und unerwünschte Wirkungen dieser Substanzen sind zu beachten, die Effektivität ist begrenzt. Als wahrscheinlich wirksameres Therapieverfahren zur Stabilisierung des Sinusrhythmus erweisen sich Katheterinterventionen, deren wesentliches Prinzip eine elektrische Isolierung der Lungenvenen ist. Die aktuellen Leitlinien sehen die Pulmonalvenen-Isolation zumindest als Alternative zur medikamentösen Therapie mit Amiodaron an. Bei paroxysmalem Vorhofflimmern ohne relevante strukturelle Herzerkrankung ist die interventionelle Therapie am erfolgreichsten und wird einer Amiodaron-Behandlung bereits vorgezogen. **Schlussfolgerung:** Sowohl zur Schlaganfallprävention als auch zur Stabilisierung des Sinusrhythmus etablieren sich neue medikamentöse und interventionelle Therapieverfahren, die die bislang unbefriedigenden Behandlungsmöglichkeiten des Vorhofflimmerns verbessern werden.

Epidemiologie und Versorgung der Hypertoniker – Symposium der Sektion Versorgungsstrukturen

EV9

Thyroid Dysfunction and Hypertension: The Epidemiological Perspective

Völzke H¹

¹Institut für Community Medicine, Greifswald, Germany

While evidence for an increased risk of hypertension in both overt hyperthyroidism and overt hypothyroidism is consistent, the relation between subclinical hyperthyroidism and blood pressure is controversially discussed. Epidemiological studies investigating this relation revealed ambiguous results. Whereas some studies demonstrate higher blood

pressure levels with decreased serum TSH levels, others do not. The Study of Health in Pomerania (SHIP), the only longitudinal cohort study on this issue available so far, confirms that there is no association between subclinical hyperthyroidism and incident hypertension. Likewise, there was no association between subclinical thyroid dysfunction and exercise-induced hypertension. In conclusion, there is no clear evidence on whether subclinical hyperthyroidism is associated with hypertension or not. Therefore, hypertension as co-morbidity in patients with subclinical hyperthyroidism should not necessarily lead to decisions on antithyroidal treatment.

Neue Therapieoptionen für den hypertensiven Diabetiker – Symposium der Kommission Diabetes

EV10

Was ist wirklich wichtig für die Endpunktreduktion bei hypertensiven Diabetikern?

Quester W¹

¹Herz- und Diabeteszentrum NRW/Ruhr-Universität Bochum, Diabeteszentrum, Georgstraße 11, Bad Oeynhausen, Germany

Diabetespriente leiden an einer chronischen Stoffwechsellkrankung, die zumeist zu spät diagnostiziert und behandelt wird. Über die Stadien der Endorganschädigung kommt es unbehandelt bis zum Organversagen. Dies gilt insbesondere für Diabetiker mit der Komorbidität Hypertonie. Was ist nun aus diabetologischer Sicht wirklich wichtig für die Endpunktreduktion bei hypertensiven Diabetikern? Zur Beurteilung der Fragestellung werden die großen Studien zur Behandlung des Typ 2-Diabetes herangezogen. Hierzu gehören: UKPDS mit Nachbeobachtungen, ADVANCE, ACCORD, VADT sowie STENO-2. Hier hat die intensive Kontrolle der Blutglukose keinen signifikanten Effekt auf die makrovaskulären Komplikationen und die Mortalität. In der UKPDS und der Kumamoto-Studie ergibt sich aber eine Risikoreduktion für mikrovaskuläre Komplikationen. Geringere postprandiale Glukoseexkursionen beeinflussen das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen stärker als die Nüchternglukosewerte. Die Prävalenz für eine koronare Herzkrankheit ist besonders hoch (36,9%), wenn Diabetes und Hypertonie gemeinsam vorliegen (HYDRA-Studiengruppe). Bei hypertensiven Diabetikern wirkt sich eine alleinige Verbesserung der glykämischen Situation erst nach langer Zeit positiv auf kardiovaskuläre Endpunkte aus. Deutliche Effekte sind aber bereits mittelfristig bei einer intensiven Behandlung mehrerer Risikofaktoren zu erwarten. Hierbei spielt auch die Lifestyle-Änderung eine wichtige Rolle. Es wird vermutet, dass die genannten Studien Patienten mit bereits fortgeschrittenem Diabetes und stärkeren Gefäßschädigungen bei zu kurzer Studienlaufzeit beobachteten, um eindeutige Effekte einer strikten Glykämiekontrolle zu erfassen. Neben einer intensiven, hypoglykämiefreien Diabetestherapie ist daher ein multimodaler Ansatz mit Kontrolle des Blutdrucks, des Fettstoffwechsels, der Gerinnung und des Gewichts unabdingbar. Neue Antidiabetika mit nur geringem Hypoglykämierisiko lassen eine normoglykämische Stoffwechsellstellung mit HbA1c-Werten zwischen < 6,5 und 7,0% realistisch erscheinen. Ebenso sollte eine Blutdruckkontrolle von RR 130–139/80–89 mm Hg erreicht werden.

Vorträge der Industriesymposien

Lunchsymposium SERVIER Deutschland GmbH

SV1

Neue Therapiekonzepte in der Hypertoniebehandlung

Schmieder RE¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Nephrologie und Hypertensiologie, Krankenhausstrasse 12, Erlangen, Germany

In den neuesten Empfehlungen der Hypertoniegesellschaften werden günstige Kombinationen zur antihypertensiven Therapie (ACE Hemmer/Angiotensinrezeptorblocker kombiniert mit Diuretikum, bzw. Kalziumantagonisten) und die Wertigkeit von Fixkombinationen zur Erzielung einer besseren Compliance hervorgehoben. Noch nicht berücksichtigt sind neue interventionelle Therapiemöglichkeiten, wie Barorezeptorstimulation und Nierenervenablation. Insbesondere die Nierenervenablation hat sich als zukunftssträchtige Alternative bei therapieresistenter Hypertonie herauskristallisiert. Analysiert man nach „Evidence based medicine-Kriterien“ die jüngsten prospektiven Studien bzgl. ihrer Aus-

wirkung auf die Gesamtmortalität, so fällt auf, dass nur drei Studien (ASCOT, ADVANCE, HYVET) eine Auswirkung in der intensiv behandelten Patientengruppe bzgl. der Gesamtmortalität signifikant nachzuweisen war. Dies mag methodische Gründe haben (Fallzahl, Einschluss von Hochrisikopatienten), andererseits ist auffällig, dass bei diesen drei Studien zwischen den Therapiearmen ein signifikanter Unterschied im Blutdruck bestand, dass das Renin-Angiotensin-System mittels Perindopril blockiert war und eine Fixkombination mit Indapamid verabreicht wurde. Wiederholt konnte ferner gezeigt werden, dass eine erhöhte Albuminurie ein bedeutender und signifikanter Risikomarker für die Gesamtmortalität ist. Umgekehrt wurde dokumentiert, dass eine Verringerung der Albuminurie mit einer besseren Prognose einhergeht: Die Verhinderung einer Verdopplung bzw. die Halbierung der Albuminurie war mit einer geringeren Gesamtmortalität verbunden. Neue Daten aus der ADVANCE Studie bei mehr als 11.000 hypertonen Typ-2-Diabetikern sind daher bedeutsam, weil hier eine leitliniengerechte Therapie plus der Fixkombination Perindopril/Indapamid nicht nur die Prävention einer Mikro-/Makroalbuminurie, sondern auch eine Regression der Albuminurie gegenüber einer leitliniengerechten Therapie plus Placebo bewirkte. Weiterhin wurde ein positiver Effekt auf die Gesamtmortalität (wie auch auf die kardiovaskuläre Mortalität und Erreichen des renalen Endpunktes) in Subgruppenanalysen in gleichem Maße nachgewiesen, die nach niedriger gegenüber hoher Albuminurie, bzw. normaler vs. eingeschränkter Nierenfunktion eingeteilt waren. Diese Ergebnisse aus der ADVANCE Studie unterstreichen, dass die Fixkombination Perindopril/Indapamid in Kombination mit anderen Hypertensiva zu einer effektiven Blutdrucksenkung und Reduktion der Albuminurie führt und damit auch eine bessere Prognose zur Konsequenz hat.

SV2

Typ-2-Diabetiker mit Hypertonie – im Fokus: Zielwerte versus intelligente Therapie

Jacob S¹

¹Praxis, Innere Medizin, Ernährungsmedizin, Endokrinologie und Diabetologie, Brombeerweg 6, Villingen-Schwenningen, Germany

Die Koexistenz von Hypertonie und Diabetes mellitus beider Typen erhöht wesentlich das Auftreten von Schlaganfall, KHK, Herzinsuffizienz, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und kardiovaskulärem Tod. Aus diesem Grunde ist die antihypertensive Therapie ein wichtiger Bestandteil der Behandlung dieser Patienten zur Verhinderung kardiovaskulärer Komplikationen. In den Diabetesinterventionsstudien UKPDS und ADVANCE war die strenge Blutdrucksenkung effektiver bzgl. der Risikoreduktion für makrovaskuläre Ereignisse als die Korrektur der Hyperglykämie. In den letzten Jahren ist eine wichtige Diskussion nach dem richtigen Zielwert für den Blutdruck bei Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) im Gange, welcher Zielwert soll erreicht werden, was ist evidenzbasiert? Als Zielblutdruckwert für Patienten mit Bluthochdruck und Diabetes mellitus war bisher ein Wert kleiner 130/80 mm Hg empfohlen (DHL-Leitlinien, Stand: Juni 2008). Aufgrund aktueller Studien und Analysen ist eine Neubewertung dieses Zielblutdrucks erforderlich. Da eine sehr strenge Blutdruckeinstellung keine zusätzlichen Vorteile brachte (z. B. ACCORD), empfehlen Fachgesellschaften heute, den Blutdruck bei diesen Patienten in einen Zielkorridor von SBP 130–140 und DBP 80–85 mm Hg einzustellen (u. a. DHL). Im Bereich der antihyperglykämischen Therapie wird vermutet, dass ein Teil des fehlenden Benefits der intensiveren Therapie ggf. durch die Nebenwirkungen der dazu eingesetzten Pharmaka bedingt sein könnte. Dies könnte auch für Antihypertensiva zutreffen: häufig werden Substanzen eingesetzt, die ungünstige Wirkungen auf Stoffwechsel und Elektrolyte haben. Dabei gibt es unter den Antihypertensiva relevante Unterschiede. In ADVANCE zeigte sich interessanterweise durch Gabe der stoffwechsel- und elektrolytneutralen Fixkombination Perindopril/Indapamid, die zusätzlich zu leitliniengerechter Therapie gegeben wurde, sogar ein zusätzlicher Benefit. Zusammengefasst ist gegenwärtig eine Blutdrucksenkung auf Werte zwischen 130–139/80–85 mm Hg anzustreben, wobei das Ziel im unteren Bereich dieser Werte liegen sollte (s. a. ADVANCE = mittlerer Blutdruck 134 mm Hg). Die Versorgungsrealität in Deutschland zeigt allerdings, dass nur ein Teil der Patienten mit T2DM in diesem Blutdruckbereich liegen (Berthold HK et al., *Deutsches Ärzteblatt*, 2007). Ein wesentlicher Schritt zur effektiven Risikoreduktion sollte das möglichst nebenwirkungsfreie Erreichen dieser neuen Zielblutdruckwerte sein.

SV3

Antihypertensive Therapie im Alter – gerechtigt und auch sinnvollSieber CC¹¹Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Lehrstuhl für Innere Medizin-Geriatrie, Heimerichstr. 58, Nürnberg, Germany

Der demographische Wandel bewirkt, dass in allen Gebieten der Inneren Medizin immer mehr betagte Menschen betreut werden. Was einerseits als bio-medizinischer Erfolg gewertet werden darf, bedingt andererseits spezifische Herausforderungen an Alle, die (hoch)betagte Menschen betreuen. Die arterielle Hypertonie ist hier exemplarisch, haben doch 67% der Männer und 82% der Frauen über 75 Jahre eine arterielle Hypertonie, definiert als einem Blutdruck > 140/90 mmHg oder Bestehen einer antihypertensiven Therapie. Wenngleich es leider wenige prospektive RCTs zu diesem Thema bei Menschen > 75 Jahre gibt, so zeigen doch die Bestehenden (z. B. HYVET-Studie), dass bis ins hohe Alter eine effiziente Behandlung der arteriellen Hypertonie Schlaganfälle, Herzinsuffizienz, allgemeine Morbidität, Funktionseinbußen (ADL), sowie auch die Mortalität signifikant reduzieren kann. Dabei spielen Themata wie einfache Medikamenteneinnahme inklusive Stoffwechsellneutralität (Compliance bei Polypharmazie in dieser Altersgruppe), bestehende Ko-Morbidität (z. B. Diabetes mellitus wie in der ADVANCE-Studie), aber auch Prävention von häufigen und für den Patienten hoch relevanten Ko-Morbiditäten (z. B. Demenzerkrankungen) eine wichtige Rolle. Im Vortrag sollen diese Fragen gestreift werden, letztendlich aber auch, inwieweit „je tiefer, je besser“ für den Blutdruck beim Hochbetagten wirklich gilt.

Symposium Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

SV4

AT₁-Blocker bei Vorhofflimmern – Was ist belegt?Goette A¹¹St. Vinzenz Krankenhaus, Paderborn, Germany

Vorhofflimmern (AF) ist die häufigste Arrhythmie-Erkrankung kardialen Ursprungs und eine der wesentlichen Ursachen für thromboembolische Organinfarkte. In Deutschland sind etwa eine Million Menschen an Vorhofflimmern erkrankt. Das Auftreten von Vorhofflimmern ist häufig mit einer Bluthochdruck-Erkrankung assoziiert. Kommt es in Folge der Hypertonie zu einer Herzhypertrophie, werden strukturelle Umbauprozesse im Vorhofgewebe (strukturelles Remodelling) und Veränderungen der elektrischen Eigenschaften beobachtet. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass morphologische Veränderungen auf Ebene der zellulären Ultrastruktur der Myozyten durch Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) verhindert oder rückgängig gemacht werden können. Klinische Anhaltspunkte für das Konzept der RAS-Hemmung wurden in verschiedenen Post-hoc-Analysen von Studien mit Sartanen und ACE-Hemmern bei Hypertonie, Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt gefunden. In einer Meta-Analyse mit mehr als 56.000 Patienten, in der die Inzidenz von Vorhofflimmern untersucht wurde, konnte gezeigt werden, dass die Medikation mit ACE-Hemmern oder Sartanen mit einem signifikant geringeren Risiko (-28%) für eine Erstmanifestation eines Vorhofflimmerns assoziiert war. In einer prospektiven Pilotstudie waren Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern nach Kardioversion zwei Monate entweder mit Amiodaron oder mit Amiodaron und dem AT₁-Blocker Irbesartan behandelt worden. Unter der Kombitherapie konnte der Sinusrhythmus länger aufrechterhalten werden als unter Amiodaron allein (79,52% vs. 55,91%, p = 0,007). Diese positiven Ergebnisse für Sartane konnten in der ersten großen, prospektiven Studie GISSI-AF nicht bestätigt werden. 1.442 Patienten mit gesichertem Vorhofflimmern und mit Sinusrhythmus zu Beginn der Studie wurden entweder mit Valsartan oder Placebo zusätzlich zu einer umfangreichen Basismedikation behandelt. Nach einem Jahr zeigte sich, dass die Raten für das Wiederauftreten von AF in beiden Gruppen ähnlich hoch waren (51,4% vs. 52,1%, p = 0,73). Die Ergebnisse der ANTIPAF-Studie, bei einem Patientenkollektiv mit geringer Schädigung als in der GISSI-AF Studie werden mit Spannung erwartet. Ziel der Studie war es zu belegen, dass die Blockade des AT₁-Rezeptors durch Olmesartan das Auftreten von paroxysmalen AF unterdrückt.

SV5

AT₁-Blocker und Gefäßschutz – neue Studienergebnisse, neue Perspektiven?Haller H¹¹Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany

Kardiovaskuläre Risikofaktoren können zu strukturellen Veränderungen im Gefäßsystem führen. Diese setzen eine fatale Entwicklung in Gang, für

die der Begriff des kardiorrenalen Kontinuums geprägt wurde, der die Entwicklung von Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes und Mikroalbuminurie zu Atherosklerose, linksventrikulärer Hypertrophie und Herzinsuffizienz beschreibt. Studiendaten der vergangenen Jahre weisen darauf hin, dass eine Absenkung der (Mikro-)Albuminurie durch therapeutische Interventionen sowohl die renale als auch die kardiovaskuläre sowie die Überlebensprognose verbessert. Das Mikroalbuminurie-Screening sollte daher bei Patienten mit Hypertonie und/oder Diabetes Teil der Praxisroutine sein. In der randomisierten, Placebo-kontrollierten ROADMAP-Studie wurde erstmals untersucht, ob mit Olmesartan die Entwicklung einer Mikroalbuminurie verhindert oder verzögert werden kann. Typ-2-Diabetiker mit Normoalbuminurie und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor erhielten randomisiert entweder Olmesartan (40 mg) oder Placebo. Weitere Antihypertensiva (RAS-Inhibitoren ausgeschlossen) wurden eingesetzt, falls der Blutdruck nicht im Zielbereich lag (< 130/80 mmHg). Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Auftreten einer Mikroalbuminurie. Die Patienten in der ROADMAP-Studie wiesen eine exzellente Blutdruckkontrolle auf, d. h. nahezu 80% der Olmesartan- und ca. 72% der Placebo-Patienten hatten am Studienende einen Blutdruck unter 130/80 mmHg. Das Risiko für das erstmalige Auftreten einer Mikroalbuminurie lag in der Olmesartan-Gruppe um 23% niedriger (p = 0,01), in der Subgruppe der hypertonen Diabetiker sogar um 25% (p = 0,0068) gegenüber Placebo. Der überwiegende Teil dieses Effekts war Blutdruck-unabhängig. Patienten mit hohem systolischem Blutdruck (> 135 mmHg) und hohem Albumin-Kreatinin-Quotienten (> 4 mg/g) im Urin sowie niedrigem HbA_{1c}-Wert (< 7,3%) und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (≤ 83,79 ml/min) vor Therapiebeginn profitierten am meisten von der Behandlung mit Olmesartan. Die aktuellen Ergebnisse der ROADMAP-Studie sowie Daten aus weiteren klinischen Studien unterstreichen das gefäßprotektive Potenzial von Olmesartan. Dieses reicht über die reine Blutdrucksenkung hinaus und ist mit am besten dokumentiert für einen AT₁-Blocker.

SV6

Moderne Kombinationstherapie mit AT₁-Blockern – Was kann erreicht werden?Schmieder R¹¹Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Germany

Die empfohlenen Blutdruckzielwerte der Leitlinien werden hierzulande nur von einem Drittel der behandelten Hypertoniker erreicht. Die aktuellen Empfehlungen der ESC/ESH sehen für Hypertoniker im Allgemeinen einen Zielwert unter 140/90 mmHg vor. Bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko sollte der Blutdruck innerhalb eines Zielkorridors von 130 – 139/80 – 85 mmHg liegen. Häufig reicht eine Monotherapie für eine angemessene Blutdruckkontrolle nicht aus. Nach einer Datamonitor-Erhebung benötigen etwa zwei Drittel aller Hypertonie-Patienten in Deutschland zur Zielwerterreichung mehr als ein Medikament. Allerdings sinkt mit der Anzahl der täglich einzunehmenden Tabletten die Compliance. Eine aktuelle Studie zeigt, dass eine Fixkombination bei Hypertoniepatienten die Compliance gegenüber einer freien Kombination erhöht. Dass bei Patienten mit hoher Compliance das Risiko für ein erstes Hypertonie-assoziiertes Ereignis signifikant (p < 0,05) reduziert ist, ergab eine weitere aktuelle Untersuchung. Die Patienten-Compliance wird in den ESC/ESH-Leitlinien dahingehend berücksichtigt, dass bei ungenügender Blutdrucksenkung die Therapieumstellung auf eine Zweifachkombination, möglichst als Fixkombination, empfohlen wird. Bei 15 bis 20% der Hypertoniepatienten wird auch mit einer Zweifachkombination nicht der Zielwert erreicht. In diesem Fall könnte die Dreier-Kombination aus einem RAS-Hemmer, Calciumantagonisten und Diuretikum eine Alternative sein. In der TRINITY-Studie wurden die möglichen Vorteile einer Dreifachkombination aus Olmesartan 40 mg plus Amlodipin 10 mg und Hydrochlorothiazid 25 mg gegenüber den jeweiligen Zweifachkombinationen untersucht. Studienteilnehmer waren Patienten mit mäßiger bis schwerer Hypertonie. Die Dreierkombination senkte den Blutdruck signifikant stärker als jede Zweifachkombination (p < 0,0001). Nach 12 Wochen hatten unter der Dreierkombination deutlich mehr Patienten den Zielblutdruck von < 140/90 bzw. < 120/80 mmHg gegenüber der jeweiligen Zweierkombination (p < 0,0001) erreicht. Non-Responder der Monotherapie erreichten signifikant häufiger ihren Blutdruckzielwert mit der Dreierkombination als unter Zweifachkombination (p < 0,0001). Diese Ergebnisse sowie die Tatsache, dass Fixkombinationen die Compliance fördern, lassen den Schluss zu, dass die fixe Dreierkombination aus Olmesartan, Amlodipin und Hydrochlorothiazid das Potenzial hat die Compliance weiter zu steigern.

Gesellschaft für Magnesiumforschung

SV7

Magnesiumhaushalt und kardiovaskuläre ErkrankungenKisters K¹, Hausberg M², Micke O³¹St. Anna Hospital Herne, Herne, Germany, ²Städt. Krankenhaus Karlsruhe, Karlsruhe, Germany, ³Franziskus-Hospital, Bielefeld, Germany

Magnesium ist für den lebenden Organismus ein essenzieller Mineralstoff, der in ausreichenden Mengen zugeführt werden muss. Die klinische Bedeutung der Magnesiumüberladung bzw. -intoxikation ist eher gering. Ein Magnesiummangel tritt beim Menschen jedoch häufig auf und kann trotz normaler Ernährung nicht immer komplett ausgeglichen werden. Als primären Effekt eines Magnesiummangels beobachtet man eine Reduktion von Enzymaktivitäten mit Schrittmacheraufgaben in den Stoffwechselwegen der Energieproduktion. Die beeinträchtigte Energieproduktion wirkt sich auf die Membranfunktion, die intrazelluläre Kalzium-Relokation, Elektrolytgradienten, die Bildung von sekundären Botenstoffen und auf Syntheseaufgaben der Zelle aus. Daraus resultieren Konsequenzen für die Funktion der Organe und das Ausmaß der Reaktion des menschlichen Körpers auf äußeren und inneren Stress. Im Krankheitszustand begrenzt der eingeschränkte Energiestatus die Prognose des Patienten und verstärkt klinische Zeichen der Krankheit wie z. B. Arrhythmien, Hypertonie, Präeklampsie, allergische Reaktionen und anderes. Der Stellenwert einer oralen oder parenteralen Magnesiumtherapie ist bekanntlich bei einer Vielzahl von Erkrankungen gut dokumentiert, insbesondere auch bei der Hypertonie.

SV8

Magnesium in der Onkologie – Update 2010Micke O¹, Kisters K²¹Franziskus-Hospital, Abt. Strahlenheilkunde, Kiskerstr. 26, Bielefeld, Germany, ²St. Anna Hospital Herne, Herne, Germany

Das Elektrolyt Magnesium spielt in der Onkologie eine wichtige Rolle. Insbesondere bei onkologischen Therapien, die die Nierenfunktion beeinflussen, hat Magnesium eine wichtige Bedeutung. Cisplatin z. B. gehört zu den meist benutzten Chemotherapeutikern für die Radiochemotherapie bei einer Vielzahl von Karzinomen, insbesondere Kopf-, Bronchial- und Halstumoren. Es verursacht einen akuten Tubulusschaden mit einer kurzfristigen Reduktion der Kreatinin-Clearance und oft persistierenden Magnesiummangelzuständen. In früheren Untersuchungen wurde bereits der Einfluss Cisplatin relativer Chemotherapien auf die Magnesium- und Zinkhomöostase bei kombinierter Radiochemotherapie untersucht. In letzter Zeit gibt es bei verschiedenen Tumorerkrankungen eine kontroverse Diskussion, ob Magnesium sich in der Radioonkologie als günstig erweist oder nicht. Da für manche spezielle Tumorarten Magnesium zum Wachstum dieser Zellen benötigt wird, kann hierbei eine Überladung von Magnesium eher ungünstig sein. Im Einzelfall muss die Entscheidung an etablierten Studien und von der Art der Tumorerkrankung abhängig gemacht werden, ob eine Magnesiumsubstitution sinnvoll ist oder nicht.

SV9

Magnesium und ADHSLiebscher DH¹, Liebscher U¹¹Selbsthilfeorganisation Mineralimbalancen e. V., Berlin, Germany

Die Trias von Hyperaktivität, Impulsivität und Aufmerksamkeitsstörung betrifft Symptome, die auch dem tetanischen Syndrom, insbesondere der Magnesium-Mangel-Tetanie (gekennzeichnet durch Überregbarkeit und

Erschöpfung) zugeordnet werden können. Dennoch: In der ADHS-Leitlinie fehlt Magnesium-Mangel als Differenzialdiagnose sowie Magnesium als therapeutische Option, obwohl in den letzten 15 Jahren von mindestens 4 verschiedenen internationalen Gruppen entsprechende Studien zum Magnesium-Mangel und zur Wirksamkeit von Magnesium bei ADHS mit einheitlichem Trend der Ergebnisse vorgelegen haben: ADHS-Kinder haben häufig einen Magnesium-Mangel (etwa 80%). Durch Magnesium-Substitutionstherapie wird die ADHS-Symptomatik bei diesen Kindern verbessert. Eine Behandlung von ADHS mit Psychostimulanzien ohne vorausgegangene Prüfung und ohne Ausschluss eines Magnesium-Mangels führt zwangsläufig zu Fehldiagnosen und Fehlbehandlungen. Aus diesen Gründen ist zu fordern, dass jeder ADHS-Betroffene grundsätzlich auf einen eventuell bestehenden Magnesium-Mangel untersucht und zunächst probatorisch mit Magnesium ausreichend hoch substituiert wird. Die Erfolgchance beträgt dann mehr als 80%.

SV10

Magnesium und Diabetes mellitus – Update 2010Ehrlich B von¹, Weigert A²¹Praxis, Immenstädter Str. 79 B, Kempten, Germany, ²Gesellschaft für Magnesiumforschung e. V., Tutzing, Germany

Diabetische Retinopathie ist die mikrovasculäre Diabetes-Komplikation mit der maximalen Therapiezielverfehlung (bezogen auf St.-Vinzent-Deklaration) unter konventioneller Diabetes-Therapie. Auch Patienten in Frühstadien oder mit guter glykämischer Führung zeigen zum Teil Retinopathien. Über ein Dutzend epidemiologische Studien deuten auf einen inversen Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer diabetischen Retinopathie und der Magnesium-Konzentration im Serum/Plasma (Mgs) hin. Durch eine Metaanalyse überprüften wir die Hypothese, dass die Ausprägung diabetischer Retinopathien mit reduziertem Serum-Magnesium korreliert, also ein quantitativer Zusammenhang besteht. Eingeschlossen wurden Publikationen mit 1.141 untersuchten Diabetikern und Probanden. Resultate: Diabetiker weisen ein niedrigeres Serum/Magnesium auf als Gesunde. Diabetiker mit Retinopathie haben ein niedrigeres Serum-Magnesium als Diabetiker ohne Retinopathie. Diabetiker mit stark ausgeprägter Retinopathie zeigen niedrigeres Serum-Magnesium als solche mit gering ausgeprägter Retinopathie. **Schlussfolgerung:** Diabetiker mit Magnesium-Mangel haben ein quantitativ korreliertes erhöhtes Risiko, eine Retinopathie zu erleiden. Ein niedriges Mgs hat prognostische Bedeutung für eine diabetische Retinopathie. Prospektive Therapiestudien zur Frühprävention der Retinopathie jenseits der Optimierung der glykämischen Führung mit signifikanten Resultaten existieren weder zugunsten von Magnesium noch für andere Substanzen. Magnesium wirkt als physiologischer Insulin-Sensitizer bei Patienten mit Diabetes und metabolischem Syndrom. Der Wirkmechanismus wird als Angriff auf einen Post-Rezeptor-Defekt beschrieben. Die Supplementation von Magnesium bei Diabetikern und diabetesgefährdeten Metabolikern ist im Kontext mit weiteren Magnesium-Effekten bei der Zielgruppe gerechtfertigt. Gründe für den Einsatz von Magnesium bei Diabetikern werden diskutiert.

Autorenverzeichnis

- A**
- Aherrahrou Z S141
 Ajjan R S158
 Akohov A S156
 Alenina N S161
 Alfonso P S175
 Alterman M S142
 Alzahrani S S158
 Amarenco P S146
 Amort M S137
 Anlauf M S146
 Arzideh F S146
- B**
- Bader M S139, S152, S161, S182
 Bahner U S157
 Bähr IN S136
 Bakris G S175, S176
 Bakris GL S176
 Baleanu D S157
 Bär I S145
 Barm J S148
 Bartsch S S170
 Baschiera F S174
 Baulmann J S158, S165, S170
 Baumann M S138
 Baumeister S S165
 Baumeister SE S139
 Baumgart P S166
 Becher PM S143
 Becker C S174
 Becker S S158
 Beige J S154
 Bellinghausen M S181
 Berbeé JFP S141
 Berger K S158
 Bethel MA S163
 Beuschlein F S148
 Bidlingmaier M S148
 Biffar R S148
 Bijarnia M S174
 Bitter T S170
 Black HR S174
 Bloch M S151
 Böckelman I S180
 Bode F S170
 Bohlender J S152
 Böhm C S141, S147
 Böhm M S139, S167, S171
 Bolbrinker J S154, S164, S166, S180
 Bolle J S163
 Bönner G S176
 Boschmann M S136, S148
 Boye P S136
 Brakemeier S S159
 Bramlage C S167
 Bramlage P S167, S175
 Brand E S146, S149, S150, S151, S154, S167
 Brand S S156
 Brand SM S146, S149, S150, S151, S154, S167
 Brandt MC S139
 Braun-Dullaues RC S177
 Bräutigam U S174
 Brede Y S176
 Bretthauer G S172
 Brück D S179
 Bruck H S160
 Bruns F S146, S154
 Bublatz B S142, S155
 Budde K S159
 Bullert K S170
 Burkhardt K S138
 Burnier M S176
 Buschmann I S151
 Buschmann J S181
- C**
- Califf RM S163
 Cambien F S146, S149, S154
 Campagnole-Santos MJ S143
 Cao C S175, S176
 Carter AM S158
 Claes V S171
 Clasen T S150
 Clemenz M S151
 Coffman TM S153
 Consolacao M S166
 Crean CS S144, S161
 Cremers B S139
 Cuneo A S167
- D**
- Dagnell M S141
 Dahlke M S148
 Dahm J S178
 D'Alessandro A S180
 Dammer R S146
 Danser AHJ S148
 de Wit C S151
 Dechend R S136, S140, S149, S152, S164, S168, S179
 Deeg E S168, S179
 Demir M S178
 Derer W S140, S168
 Deter HC S154
 Diekmann F S159
 Dietrich A S151
 Dietrich H S169
 Ditting T S140
 Döring A S148
 Dörr M S137, S139, S165
 Dräger D S180, S181
 Dubrovka G S144, S151
 Duelsner A S151
 Duffield JS S141
 Duning K S151
- E**
- Eberstein H von S155
 Eckert S S170
 Eckert SH S163, S171
 Ehrlich B von S186
 Ellert S S181
 Engeli E S148
 Erdlenbruch W S175
 Erdmann J S141, S145
 Ewert R S137
- F**
- Fabritius C S149
 Fähling M S150
 Felix S S139, S165
 Felix SB S137, S148
 Fernandez-Alfonso M S146, S161
 Fesüs G S151, S161
 Fiß T S180
 Fischer J S150
 Fischer N S182
 Fleck E S143
 Fokuhl V S140
 Förster A S178
 Förster K S178
 Foryst-Ludwig A S147, S149, S151
 Franzen K S170
 Franzen KF S137
 Freedman BI S182
 Frey N S155
 Freyer J S141
 Freyer M S138
 Friedrich N S148
 Friedrich S S162
 Fritzsche J S143
- Fronk EM S175**
- G**
- Gagov H S161
 Gatzke N S151
 Gesenhues S S178, S179
 Geusens N S152
 Gil-Ortega M S146, S161
 Glander P S159
 Gloe T S144, S161
 Goette A S185
 Golisch C S159
 Gollasch M S144, S151, S161
 Gösele C S146
 Grabowski K S165
 Grant PJ S158
 Gretz N S168
 Grgic I S141
 Grisk O S138
 Grond M S182
 Gross MC S140, S168
 Grupp C S157
 Gundermann T S151
 Gurley SB S153
 Guske K S151
- H**
- Haase H S152
 Hackbusch D S151
 Haetinger S S170
 Hallberg A S142
 Haller H S136, S139, S149, S185
 Hanefeld M S163
 Hannemann A S148
 Hansen PB S151
 Harazny JM S157, S158
 Häring DA S177
 Haring R S139, S165
 Härtel D S167
 Hasenau AL S162
 Hausberg M S186
 Hecht E S141
 Heemann U S138
 Heidland A S157
 Heiduschka P S164
 Heinig M S146
 Heringer Walther S S166
 Hermans RJ S145
 Herrmann M S167
 Herse F S149, S152
 Heß K S145, S158
 Heuser A S139
 Hide W S141
 Hildebrandt U S181
 Hilgers KF S140
 Hoch H S144, S150
 Hoffmann SC S168
 Hoffmann W S180
 Hoffmeister U S172
 Hofmann O S141
 Hofmann W S180, S181
 Högel R S167
 Höhne M S157, S159, S160
 Holl R S172
 Holman RR S163
 Hoppe UC S139
 Horiuchi M S142
 Horstkotte D S170, S171
 Howell G S158
 Hoyer J S143, S157
 Hristoskova S S177
 Huang T S144, S157, S159, S160, S161, S169
 Huang Y S144
 Hubel CA S149
 Huber M S154, S155, S164, S166, S180, S181
 Hübner N S146
 Hüge A S158

- Huhle R S169
Humphreys BD S141
- I
- Iliev B S156
Ittermann T S137
Iwai M S142
- J
- Jacob S S184
Jank A S171, S176
Janka R S140
Jankowski J S160, S169
Jankowski V S160, S169
Jesinghaus D S162
Jordan J S148
Jung K S167
Jungmann E S163
Jungmann G S163
- K
- Kacik M S143, S157
Kaistha B S143, S157
Kalinowski S S181
Kappert K S141, S143, S151
Kaschina E S150, S156, S158, S165
Katus H S155
Kauschke R S138
Kawecka-Jaszcz K S181
Kemnitz RU S158
Kemnitz UR S156, S165
Kempis P S178
Ketelhut R S162, S175
Ketelhut RG S140, S147, S173
Ketelhut S S147, S173
Kettner C S174
Khan A S166
Kiel G S162, S166
Kindermann I S139, S167, S171
Kindermann M S167, S171
Kintscher U S136, S141, S145, S147, S149, S151
Kisters K S186
Klebs S S160, S162, S163, S164, S168, S179
Klein B S179
Klöckl L S161, S169
Klofat K S138
Kluge R S161
Knackstedt C S181
Koch B S137
Koehler R S162
Koesling D S162
Köhler R S143, S151
Köhn C S144
Kölzsch M S180, S181
Königshausen E S137, S144, S150
Kopke K S181
Korth U S171
Krämer S S156
Kratzsch J S171
Krawczak M S155
Krebs A S138
Kreissl M S147
Kremerskothen J S151
Kreutz R S142, S146, S154, S155, S161, S164, S165, S166, S167, S177, S180, S181
Kribben A S160, S174
Kriz W S168
Kroemer HK S148
Krüger J S141
Kuhlenbäumer G S158
Kupfer S S175, S176
Kurowski V S170
Kurths J S172
Kurz I S162, S164
Kvakan H S140
- L
- Lacey K S178
- Laflamme AK S174
Lajos M S140
Latsch J S181
Lau K S165
Lauer D S150
Leuchtmann-Wagner B S180
Liao W S177
Lichtblau U S146
Liebscher DH S186
Liebscher U S186
Liefeldt L S159
Limberg R S177
Lindner D S143
Linsel-Nitschke P S141
Liu D S160
Liu Y S153
Lohmann FW S171
Lorbeer R S137, S165
Lowy A S176
Lucht K S142, S158
Luft FC S136, S140, S144, S149, S152, S168
Luo Z S160
Lutz J S138
Lutze P S153
- M
- Ma S S160
Maatz H S146
Machraoui A S173
Mahfoud F S139, S167, S171
Mähler N S138
Maier E S168
Malberg H S169, S172
Manolopoulou J S148
Marr A S174
Marx N S145, S158
Mathai M S158
Matthias G S151
Matthias P S151
Mayer-Berger W S174
Meinke C S180
Meisinger C S148
Ménard J S152
Mengden T S169
Menne J S136, S139, S149
Mergia E S162
Mertens J S178
Meyborg H S143
Michalsen A S174
Michelson G S157
Micke O S186
Miehe B S138
Mitchell A S160
Mladenov M S161
Moebus S S174
Moeckel M S140
Molz E S172
Monti J S146
Montiel G S181
Morange PE S154
Moreira V S166
Morgenstern U S169
Mori Y S144
Mortensen K S137, S170
Mousa Doost S S178, S179
Mueller DN S140, S152, S168
Müller DN S136, S140, S149
Müller H S152
Müller-Fielitz H S142
Munk V S176
- N
- Namsolleck P S142
Nauck M S137, S139, S148
Naudts I S166
Neuberger HR S183
Neudecker S S168
Neumann CL S171, S182
Nielsen G S151
- Nierhoff D S178
Nixdorff U S169
Nürnberg J S160
Nussberger J S148, S152
- O
- Oldenburg O S170
Östman A S141
Ott C S136, S140, S158, S170
- P
- Pagel I S146
Palacios FA S174
Parhofer K S136
Park JK S140, S149
Patzak A S150
Paul M S150
Paulis L S158, S165
Pauschinger M S170
Penninger JM S161
Penzel T S172
Perez A S176
Peter B S180
Peters A S148
Peters H S156
Peters J S153
Philipp T S160
Pichlmaier M S136
Pieper C S174
Pieske B S137, S175
Pijnenborg R S152
Potthoff S S162
Potthoff SA S137, S144, S150
Predel HG S181
Prescott MF S148
Preuss C S164
Prüfer J S157, S159, S160
- Q
- Qadri F S136, S139, S140
Quack I S137, S144, S162
Quester W S184
- R
- Raasch W S142, S152
Rabelo LA S161
Raff U S136, S140, S145, S156, S158
Rapp M S181
Reibis R S166
Reincke M S148
Reppel M S137, S170
Rettig R S137, S138, S139, S148
Riedl M S172
Riefflin A S163
Ries C S173
Ries W S173
Ringelstein EB S158
Ritt M S157, S158
Ritz E S139, S149
Rodmanis C S178
Roos M S138
Rötrige A S150, S154
Rühle F S155
Rump C S139, S149
Rump LC S137, S144, S150, S153, S162
Rutkowski P S157
Rütze M S137
Ruzhentsova U S160
- S
- Sack M S146
Safak E S140, S168
Salomon A S154
Santos RA S139, S143, S161
Savvatis K S143
Schaarschmidt W S171, S176
Schadock IC S139
Schaefer A S177
Schäfer HH S178

- Schäfer S S153
 Schelleckes M S151
 Schellinger P S157
 Schenzer A S173
 Schettler V S171
 Schiffers P S145
 Schimkus J S136
 Schindler C S169
 Schlaich M S139, S171
 Schlattmann P S180
 Schleifenbaum J S144, S161
 Schlomann H S178, S179
 Schlüter T S138
 Schmaderer C S138
 Schmalgemeier H S170
 Schmid A S140
 Schmidt BM S145, S156
 Schmidt C S165
 Schmidt HH S145
 Schmidt K S151
 Schmidt-Ott K S142
 Schmieder R S179, S185
 Schmieder RE S136, S140, S145, S156, S157, S158, S164, S168, S170, S175, S184
 Schmitz B S146, S149, S150, S151, S154, S167
 Schmitz C S163
 Schneider MP S136
 Schneider S S170
 Scholze J S136, S177, S178, S180
 Schreiber S S155
 Schroeder V S158
 Schröer B S146
 Schubert R S144, S161
 Schuchardt M S144, S157, S159, S160, S161, S169
 Schulte L S142, S154, S155, S165
 Schulte S S178
 Schultheiss HP S166
 Schulz A S142, S146, S154, S155, S161, S165, S167
 Schulz EG S171, S182
 Schunck WH S149
 Schunkert H S137, S141, S170
 Schupp N S156, S157, S165
 Schütten S S142, S154, S155, S165
 Schütze K S138
 Schwab J S145
 Schwab S S157
 Schwarzrock M S137
 Schwengel K S142, S158
 Sebekova K S157
 Seedorf U S158
 Sehnert W S183
 Seissler J S148
 Sellin L S137
 Senges J S164, S168, S179
 Sharma AM S154
 Sica D S175, S176
 Sieber CC S185
 Siegert J S169
 Siegfried W S172
 Siems WE S166
 Sietmann A S155, S164, S165, S167
 Slavic S S150, S151, S158, S165
 Smith K S158
 Sobotka PA S139, S171
 Sollinger D S138
 Sommerfeld M S150, S156
 Somoza B S146, S161
 Sparks MA S153
 Sprang C S141, S147
 Spyrogrou A S148
 Staff AC S149
 Stawowy P S141, S143
 Steckelings UM S142, S143, S149, S158
 Steffen HM S178
 Stegbauer J S153, S162
 Stegbauer JT S144, S150
 Steinbach A S138
 Steireif C S146, S161
 Stepan H S171, S176
 Stimpel M S179
 Stolarz-Skrzypek K S181
 Stoll M S155, S158, S164, S165, S166, S167
 Stopper H S157
 Stoschitzky G S137, S175
 Stoschitzky K S137, S175
 Stritzke J S183
 Stübing K S172
 Stuhr T S175
 Sudano I S178
 Suhrbier A S172
- T
- Tebbe U S167
 Telgmann R S146, S149, S150
 Tepel M S153, S160
 Thadhani R S176
 Thalke B S147
 Thamm M S172
 Thermann M S152
 Thilo F S153
 Thoene-Reineke C S142
 Thoenes M S167
 Tholl U S146
 Thomas A S154
 Timm J S146
 Tirt L S154
 Titze S S140
 Todiras M S139, S161
 Todoroff K S162
 Tölle M S144, S157, S159, S160, S161, S169
 Torkler S S139
 Töx U S178
 Tregouët D S154
 Treszl A S166
 Tretter P S136
 Truee O S151
 Tschöpe C S143
 Tsuprykov O S151
- U
- Uder M S140
 Uehnholt TR S151
 Ukena C S139, S167, S171
 Unger T S136, S142, S143, S147, S149, S150, S156, S158, S165
 Unland J S142, S154, S155, S165
 Urban D S143
- V
- van den Berg N S180
 van der Giet M S144, S157, S159, S160, S161, S169
 Veelken R S140
 Verberk W S171
 Vetter R S155
 Vilianovich L S139
 Villela DC S143
 Vischer P S149
- Voblova N S144, S161
 Vogl J S173
 Völler H S155, S166
 Volpe M S167
 Völzke H S137, S139, S148, S165, S183
- W
- Wagner F S182
 Waldherr R S173
 Wallaschofski H S137, S139, S148, S165
 Walle H S174
 Wallukat G S152
 Walther T S166
 Walz R S168
 Wang Y S166
 Wanka H S153
 Wardat S S149
 Weber M S175, S176
 Weber MH S182
 Wegener M S171
 Wegscheider K S155, S166
 Wehland M S166
 Weichenhan D S155
 Weigert A S186
 Weil J S170
 Weiß W S159
 Weissenberger S S165
 Weisser B S147, S148
 Weltermann B S178, S179
 Wenzel K S152
 Werner B S147
 Werth M S142
 Werth S S142
 Wessel N S166, S172
 Westermann D S143
 White W S175, S176
 White WB S176
 Wichmann HE S148
 Wiedon A S161
 Wiegand S S172
 Wilke C S140, S168
 Wingler K S145
 Winkler R S151
 Winther I S166
 Wirth A S164
 Wißmann C S177
 Witteck CH S167
 Wolf A S171
 Wolf WP S175
 Wollenberg H S180
 Wonka F S169
 Woznowski M S137, S144, S150
 Wulff I S181
- Y
- Yang D S160
 Yeh CM S148
- Z
- Zacharias R S140
 Zavaritskaya O S144, S161
 Zergibel I S154, S166
 Zeymer U S164, S168, S179
 Zhang J S177
 Zhu Z S160
 Zidek W S144, S157, S159, S160, S161, S169
 Ziemssen F S164
 Zietsch C S143, S166
 Zwaginga JJ S141
 Zweiker R S137