

Aus der Medizinischen Klinik I
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Lehnert

**Muskuläre sympathische Nervenaktivität bei hypertensiven Patienten
mit und ohne diabetische Nephropathie**

-

Einfluss der AT₁-Rezeptorblockade mit Valsartan

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Ingo Christiansen
aus Dortmund

Lübeck 2013

1.Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hendrik Lehnert
2. Berichterstatter/Berichterstatterin:	Priv.-Doz. Dr. med. Julika Schön
Tag der mündlichen Prüfung:	15.08.2013
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den	15.08.2013
-Promotionskommission der Sektion Medizin-	

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung	1
1.1	Allgemeine Einleitung	1
1.2	Prinzipien der Blutdruckregulation	3
1.3	Grundlagen des vegetativen Nervensystems	5
1.3.1	Aufbau des peripheren vegetativen Nervensystems	6
1.3.2	Kreislaufregulation auf zentralnervöser Ebene	8
1.3.3	Neurotransmitter des vegetativen Nervensystems	10
1.4	Baroreflex: Prinzipien, Setpoint und Sensitivität	11
1.5	Einflüsse der Niere auf die Blutdruckregulation	13
1.6	Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus	16
1.6.1	Diabetische Nephropathie	17
1.6.2	Diabetische Neuropathie	18
1.7	Valsartan	19
1.8	Ziel der vorliegenden Studie	19
1.9	Fragestellung	20
2	Material und Methoden	21
2.1	Probandenkollektive	21
2.2	Versuchsablauf und Zeitplan der Studie	23
2.3	Technische Grundlagen	24
2.3.1	Mikroneurographie zur Ableitung der MSNA	24
2.3.2	Monitoring von Herzfrequenz, Blutdruck und Atmung	27

2.4	Mikroneurographische Untersuchung des Baroreflex	27
2.4.1	Vorbereitung der Probanden und Baroreflex-Baselinemessung	27
2.4.2	Pharmakologische Baroreflextestung	28
2.5	Labortechnische Untersuchungen	29
2.5.1	Blutentnahmen	29
2.5.2	Katecholamine (Adrenalin und Noradrenalin)	30
2.5.3	Renin	30
2.5.4	Angiotensin II	31
2.5.5	Endothelin-1	31
2.6	Statistik	31
3	Ergebnisse	33
3.1	Anthropometrische Daten	33
3.2	Hämodynamische Parameter der Probandenkollektive	34
3.3	Baseline-Bedingungen	36
3.3.1	Baroreflex-Setpoint vor AT ₁ -Rezeptorblockade (HCT)	36
3.3.2	Baroreflex-Setpoint unter AT ₁ -Rezeptorblockade (HCT + Valsartan)	36
3.4	Pharmakologische Baroreflextestung	38
3.4.1	Baroreflex-Sensitivität vor AT ₁ -Rezeptorblockade (HCT)	38
3.4.2	Baroreflex-Sensitivität unter AT ₁ -Rezeptorblockade (HCT + Valsartan)	39
3.5	Vergleich der Gruppen untereinander	41
3.5.1	Vergleich der Diabetiker vor und nach Therapie	41
3.5.2	Vergleich der Hypertoniker vor und nach Therapie	42
3.6	Statistik der Baroreflex-Sensitivität	44

3.7	Laborergebnisse	44
4	Diskussion	45
4.1	Der Barorezeptorreflex in der Blutdruckregulation	45
4.2	Auswirkungen der antihypertensiven Therapie in Ruhe	46
4.2.1	HCT-Monotherapie	46
4.2.2	HCT+Valsartan-Kombinationstherapie	47
4.3	Auswirkungen der antihypertensiven Therapie unter pharmakologischer Baroreflextestung	48
4.3.1	Baroreflextestung unter HCT	49
4.3.2	Baroreflextestung unter HCT+Valsartan	50
4.4	Hormonelle Befunde	51
4.4.1	Renin-Angiotensin-System	51
4.4.2	Katecholamine – serologische Marker der Sympathikusaktivität	51
4.5	Beantwortung der Fragestellung	52
4.6	Limitationen der Studie	55
5	Zusammenfassung	58
6	Literaturverzeichnis	60
7	Anhang	70
8	Danksagung	75
9	Lebenslauf	76

Abkürzungsverzeichnis

A	Adrenalin
ACE	Angiotensin-Converting Enzyme
ADH	Adiuretin, antidiuretisches Hormon, Vasopressin
ANOVA	Analysis of variance
CO	Cardiac Output (kardiale Auswurfleistung)
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
Fa.	Firma
G	Gauge (Maß für den Außendurchmesser einer Kanüle)
GABA	γ -Aminobuttersäure
h	Stunde („hour“)
HWZ	Halbwertszeit
Hz	Hertz (sec. ⁻¹)
IP3	Inositoltriphosphat
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KVLM	kaudale venterolaterale Medulla oblongata
MAD	mittlerer arterieller Druck
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule (Hg = Hydrargyrum)
MSNA	Muskuläre sympathische Nervenaktivität (muscle sympathetic nerve activity)
MW	Mittelwert
NA	Noradrenalin
NNM	Nebennierenmark
NO	Stickstoffmonoxid
NTS	Nucleus tractus solitarii
PC	Personalcomputer
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR	Riva-Rocci (Vorsatz zur Kennzeichnung von Blutdruckwerten)
RVLM	rostrale venterolaterale Medulla oblongata
sec.	Sekunde

SEM	Standard error of mean (= Standardfehler des Mittelwerts)
SNS	sympathisches Nervensystem
SSNA	skin sympathetic nerve activity
Tab.	Tabelle
V	Volt
vs.	versus

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Allgemeine Einleitung

Arterielle Hypertonie i.S. einer chronischen Erhöhung des systemischen Blutdrucks und seine assoziierten makro- und mikrovaskulären Folgeschäden (koronare Herzkrankheit, Kardiomyopathie, allgemeine und periphere arterielle Verschlusskrankheit (AVK), Nephropathie, Retinopathie, zerebraler Insult) stellen eines der Hauptprobleme in der heutigen Medizin dar und sind in den Industrieländern die Haupttodesursache. In den meisten Fällen (ca. 90%) liegt eine primäre oder essentielle Hypertonie vor, deren Ätiologie und Pathogenese noch weitgehend ungeklärt ist. Als allgemein anerkannte Risikofaktoren gelten eine gewisse genetische Disposition, hohe Kochsalzzufuhr, Adipositas, Stress, Nikotinabusus und erhöhter Alkoholkonsum.

Viele Formen der arteriellen Hypertonie gehen mit einem erhöhten vaso-konstriktorischen sympathischen Tonus einher. Das sympathische Nervensystem hat nicht nur eine kurzfristige physiologische Funktion für die beständige sofortige Blutdruckanpassung an sich ständig ändernde systemische und lokale Perfusionsbedingungen, sondern auch eine herausragende Bedeutung für die langfristige Integration der kardiovaskulären Funktionen und Blutdruckhomöostase. Die erhöhte efferente sympathische Aktivität zum Gefäßmuskelbett bei arterieller Hypertonie ist mit einer zentralnervösen autonomen Dysregulation vergesellschaftet (36, 90). Eine chronische sympathische Überaktivität findet man z.B. auch bei hypertonen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (70). Gerade diese Patientenpopulation weist ein erhöhtes Risiko bezüglich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität auf. Eine begleitende Nephropathie, definiert als Mikroalbuminurie, in Verbindung mit Hypertonie und/oder Diabetes mellitus ist ein früher Marker der Endorganschädigung der Niere und ist unabhängig mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet.

Für die Adaption des Blutdrucks an den sich beständig wechselnden Perfusionsbedarf der einzelnen Organe sind neben den vegetativen Regelkreisen verschiedene humorale Regulatoren beteiligt, welche ineinandergreifend zur Homöostase beitragen (21). So interagiert das sympathische Nervensystem (SNS)

auf zentralnervöser und peripherer Ebene intensiv mit dem Renin-Angiotensin-System (RAS), welches bei diabetischer Nephropathie aktiviert wird.

Neuere Studien haben gezeigt, dass durch die Überaktivität des RAS die efferente sympathische Aktivität zum Gefäßmuskelbett stimuliert wird (79). Somit entsteht ein circulus vitiosus, den es zu durchbrechen gilt.

Anhand der gültigen Leitlinien zur Behandlung des Bluthochdrucks sind ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptorantagonisten Medikamente der ersten Wahl, insbesondere bei Patienten mit (diabetischer) Nephropathie (35). Sie sind nicht nur in der Lage den Blutdruck effektiv zu senken, sondern hemmen auch die Progression der Mikroalbuminurie. Zusätzlich scheinen sie den Blutdrucksollwert, der den sympathonerval vermittelten Baroreflexmechanismen zugrunde liegt (Baroreflexsetpoint), im Sinne einer Herabregulierung auf ein niedrigeres Blutdruckniveau günstig zu beeinflussen (32, 64, 117, 118).

In der Studie von Struck et al 2002 (105), bzw. Muck 2008 (83), konnte für gewisse Medikamente neben dem blutdrucksenkenden Effekt ein unterschiedlicher baroreflexiver Einfluss auf die muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSNA) bei Patienten mit primärer Hypertonie gezeigt werden. Während einer antihypertensiven Therapie mit Amlodipin kam es zu einer Aktivierung der MSNA, die unter Therapie mit dem hochselektiven AT₁-Rezeptorantagonisten Valsartan nicht zu beobachten war. Somit liegt auch bei dieser Studie die Vermutung nahe, dass Medikamente mit Einfluss auf das RAS einen direkten zentralnervösen Effekt aufweisen, i.S. einer Herabregulierung des Baroreflex-Setpoints zu erniedrigten Blutdruckwerten.

Der Umfang und die Besonderheiten dieser Aktivierung bei Patienten mit vs. ohne diabetischer Nephropathie ist noch nicht eindeutig geklärt. So ist unklar, ob die beschriebene sympathische Überaktivität bei dieser Patientengruppe in erster Linie auf das aktivierte RAS zurückzuführen ist. Alternativ dazu stehen andere Faktoren wie eine Hyperinsulinämie zur Diskussion (11). Des Weiteren ist die Frage unbeantwortet, ob die AT₁-Rezeptorblockade den zentralnervösen Setpoint der vasokonstriktischen sympathischen Aktivität bei hypertensiven Patienten mit bzw. ohne diabetische Nephropathie gleichermaßen reduziert. Die vorliegende Arbeit zielt auf die Klärung dieser Fragen.

Diabetes mellitus geht mit einer Neuropathie einher, die zu einer Baroreflex-Dysfunktion führen kann, da häufig die markarmen vegetativen Nervenfasern besonders frühzeitig betroffen sind (autonome Neuropathie). Wir untersuchen daher zusätzlich die Hypothese, dass latente autonome neuropathische Defizite während einer pharmakologischen Stimulation oder Deaktivierung der Barorezeptoren demaskiert werden könnten und ob diese eventuell zu einer herabgesetzten Baroreflex-Sensitivität führen.

Zum besseren Verständnis sollen einleitend grundlegende theoretische Zusammenhänge und wesentliche methodische Aspekte erläutert werden.

1.2 Prinzipien der Blutdruckregulation

Komplexe Organismen benötigen zur Aufrechterhaltung aller Lebensvorgänge ein Herz-Kreislaufsystem mit zirkulierendem Blutvolumen. Zur Anpassung an den sich stets ändernden Bedarf zeigt der Blutdruck im Tagesprofil eine enorme physiologische Variabilität. Einflussgrößen sind vor allem körperliche Aktivität, sich ändernde Körperpositionen, Emotionen, Thermoregulation, Nahrungsaufnahme und Schlaf. Der zirkadiane Mittelwert des 24h Verlaufs ist jedoch über Jahrzehnte konstant. Ziel der Blutdruckregulation sollte eine dem Bedarf angepasste adäquate Perfusion sein ohne eine kardiale Mehrarbeit zu verursachen oder das Risiko für Endorganschäden zu erhöhen.

Im kybernetischen Sinne ist die Zielgröße somit ein ausreichender Perfusionsdruck zur Aufrechterhaltung einer der jeweiligen Situation angepassten Sauerstoffversorgung der Organe. Bezogen auf den Organismus entspricht der Perfusionsdruck im Wesentlichen dem systemischen arteriellen Blutdruck, welcher aus dem Produkt der kardialen Auswurfleistung und dem Gefäßwiderstand entsteht. Die kardiale Auswurfleistung, auch Cardiac Output (CO) genannt, wird durch die Herzfrequenz, die myokardiale Kontraktilität und durch das enddiastolische Volumen definiert. Herzfrequenz und Kontraktilität werden unter anderem auch durch den parasympathischen Anteil des vegetativen Nervensystems gesteuert. Das zirkulierende Blutvolumen und der venöse Gefäßtonus determinieren das enddiastolische ventrikuläre Volumen.

Über einen rhythmischen Wechsel von kardialen Auswurf, der Systole, und der Ventrikelfüllung (Diastole) resultiert ein diskontinuierlicher, undirektionaler

Blutfluss. Durch die Windkesselfunktion der herznahen, elastischen Gefäße entsteht ein pulsatiler, kontinuierlicher Blutfluss mit charakteristischer Pulsdruckkurve. Neben dem systolischen und diastolischen Blutdruck und der resultierenden Druckdifferenz kann durch Division des Flächenintegrals der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) als Maß für die Perfusion angegeben werden. Der MAD liegt bei einem Drittel der Amplitude über dem diastolischen Wert (97).

Der systemische und regionale Gefäßwiderstand kommt durch den Tonus muskelstarker Arteriolen (Widerstandsgefäße) zu Stande, sowie durch deren Querschnitt und Elastizität. Ausschlaggebend sind dabei vasokonstriktorisch wirkende sympathische Nervenfasern, aber auch zirkulierende vasoaktive Hormone (z.B. Angiotensin II), Metabolite und regionale, endotheliale Mediatoren, wie z.B. Stickstoffmonoxid (NO).

Diese genannten Faktoren unterstehen im großen Maße der integrativen Kontrolle durch das sympathische Nervensystem (SNS). Gerade diejenigen Perfusionsgebiete, die unter starker sympathischer Innervation stehen, tragen in einem erheblichen Umfang zur Aufrechterhaltung des systemischen Blutdrucks bei (43, 115).

Zur bedarfsgerechten Blutdruckkontrolle werden miteinander interagierende lang-, mittel- und kurzfristige Regulationsmechanismen unterschieden.

Die langfristige Blutdruckregulation, und somit die Konstanthaltung des zirkadianen Mittelwertes, übernimmt in erster Linie die Niere durch die Steuerung des zirkulierenden Blutvolumens in Sinne einer Salz- und Wasserretention, bzw. einer gesteigerten Diurese (44, 58). Entscheidend hierbei ist die gegensinnige hormonelle Wirkung von Aldosteron und Adiuretin (ADH). Ausgehend von einem Blutdruck-Referenzwert („Setpoint“), im Sinne eines Sollwertes, vermutet man die Areale zur zentralen Blutdrucksteuerung im Hypothalamus und im Hirnstamm. Diese Areale bekommen über entsprechende Afferenzen Informationen über den Ist-Wert und gleichen diese dem Soll-Wert (Setpoint) an (86).

Für die mittelfristige Blutdrucksteuerung sind vor allem humorale Mediatoren des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) zu nennen, welche innerhalb von Minuten bis Stunden operieren können. Dabei sind im Einzelnen die Hormone Renin und Angiotensin II zu nennen. Bei einer nicht adäquaten Nierenperfusion kommt es zur Aktivierung des RAS und somit zu einem Anstieg des peripheren Widerstandes

und zur Volumenretention. Durch die Vasokonstriktion wird der arterielle Blutdruck somit gesteigert (50). Nachfolgend führt eine Salz- und Wasserretention zur Anhebung des zirkulierenden Volumens.

Als kurzfristiger Stellmechanismus dient der arterielle Baroreflexbogen. Informationen über den Ist-Wert des Blutdruckes werden an Barorezeptoren im Aortenbogen und Karotissinus gemessen. Der Gefäßdehnungsreiz wird als elektrisches Signal über Afferenzen in den Hirnstamm projiziert und dort mit dem hinterlegten bedarfsorientierten Soll-Wert (Setpoint) abgeglichen. Durch die reflektorische Aktivierung bzw. Deaktivierung der efferenten sympathischen Aktivität zu den kardiovaskulären Effektororganen kommt es zur sofortigen Korrektur selbst kleinster Blutdruckabweichungen von diesem Soll-Wert („feedback“). Andererseits kann über eine Veränderung des Soll-Wertes eine Anpassung der kardiovaskulären Funktion an sich ändernde Anforderungen durch übergeordnete zentralnervöse Signale aktiv vorgenommen werden („feed-forward“ Kommandos). So können Blutdrücke innerhalb von Sekunden effektiv an sich stets ändernde Erfordernisse angepasst werden (Resetting) (14, 20, 116). Bei der vorliegenden Arbeit ist der arterielle Baroreflex von entscheidender Bedeutung, so dass im Folgenden nochmals näher auf diesen Stellmechanismus zur Blutdruckregulation eingegangen wird.

1.3 Grundlagen des vegetativen Nervensystems

Das vegetative Nervensystem innerviert hauptsächlich die glatte Muskulatur aller Organe, sowie das Herz und exokrine und endokrine Drüsen. Die Hauptfunktion ist dabei die Aufrechterhaltung eines inneren Milieus (Homöostase). Das innere Milieu des Körpers soll bei wechselnden Umwelterfordernissen (hinsichtlich Blutdruck, Puls, Atmung, Wasserhaushalt, Körpertemperatur, Verdauung, Stoffwechsel, etc.) innerhalb von Grenzen gehalten werden, in denen die Zellfunktionen optimal ablaufen können. Da das vegetative Nervensystem der willkürlichen Kontrolle entzogen ist, wird es auch als autonom bezeichnet. Darüber hinaus erfüllt es auch Aufgaben, die nur mittelbar mit der Homöostase in Zusammenhang stehen, wie die neuronale Kontrolle der Sexualorgane und der inneren Augenmuskeln.

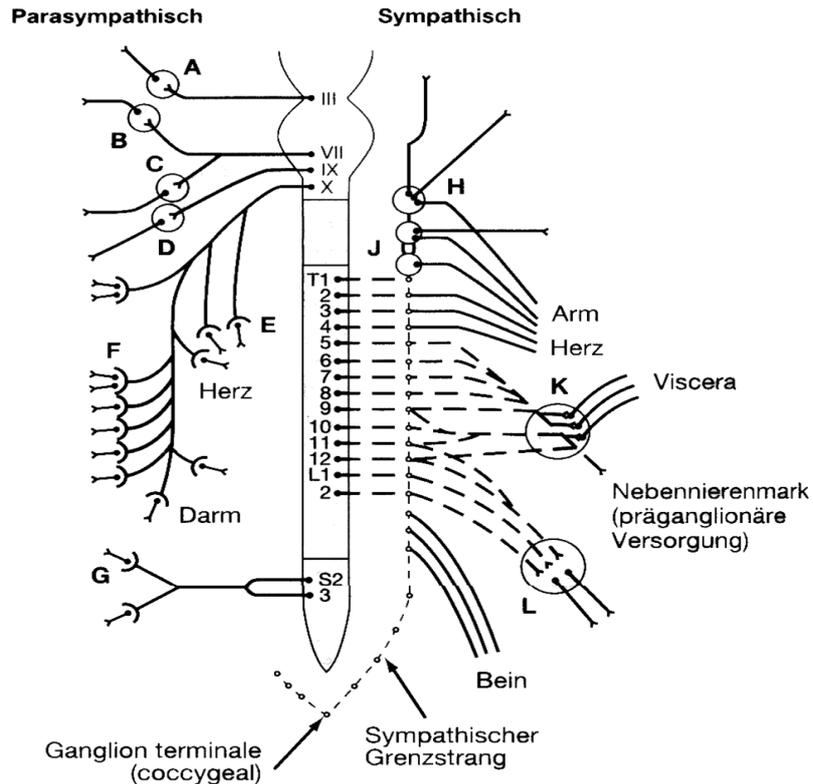
Während man peripherenervös das vegetative vom somatischen Nervensystem morphologisch und funktionell klar trennen kann, gelingt dies auf zentralnervöser Ebene, vor allem im Hirnstamm, im Hypothalamus und im Großhirn nicht.

1.3.1 Aufbau des peripheren vegetativen Nervensystems

Man kann das periphere vegetative Nervensystem hinsichtlich Funktion und Struktur der Efferenzen (Motorik) in zwei meist antagonistische Teile gliedern: den Sympathikus und den Parasympathikus. Dem sympathischen Nervensystem wird allgemein eine energiemobilisierende und aktivitätssteigernde Funktion zugeschrieben, wobei der Parasympathikus für den Wiederaufbau und die Konservierung der Körperenergien sorgt. Der afferente (sensible) Schenkel lässt sich hingegen nicht klar voneinander trennen, so dass hier allgemein von vegetativen (viszerosensiblen) Afferenzen gesprochen wird. Die afferenten, viscerosensiblen Fasern werden mit den somatosensiblen Fasern durch ein prä- oder paravertebrales Ganglion und durch den R. communicans albus geleitet und treten über die Hinterwurzel in das Rückenmark ein. Dort findet entweder die Verschaltung direkt auf Rückenmarks- oder Hirnstammebene zur Auslösung eines viszeralen Reflexes statt, oder eine Verschaltung mit somatischen Afferenzen auf demselben weiterleitenden Neuron in Richtung des Nucleus tractus solitarii (NTS) in der Medulla oblongata (97, 98).

Die viszeromotorischen Nervenbahnen bestehen aus zwei hintereinander geschalteten Neuronen. Die Umschaltung auf das zweite Neuron erfolgt in Ganglien. Diese sind beim Parasympathikus ausschließlich im Hirnstamm (Hirnnervenkerne) und im sakralen Rückenmark zu finden. Parasympathische Fasern führen folgende Hirnnerven: der N. oculomotorius (III, Ggl. ciliare), der N. facialis (VII, Ggl. pterygopalatinum), der N. glossopharyngeus (IX, Ggl. submandibulare) und der N. vagus (X). Die Umschaltung auf das zweite Neuron erfolgt in den in Klammern angegebenen Ganglien. Im Bereich des sakralen Rückenmarkes verlaufen die präganglionären Fasern mit den Spinalfasern und treten danach direkt in den Plexus hypogastricus inferior ein. Der Parasympathikus weist somit eine kraniosakrale Verteilung auf. Die Umschaltung auf das zweite Neuron erfolgt organnah. Überträgerstoff ist sowohl prä-, als auch postganglionär Acetylcholin.

Der Sympathikus hingegen zeigt eine thorakolumbale Verteilung (von C8-L2). Er bildet einen ganzen Strang von miteinander in Verbindung stehenden paarigen Ganglien paravertebral (sog. Grenzstrang, Truncus sympathicus) und prävertebral vor der Aorta. Die präganglionären axonalen Fasern verlassen das Rückenmark über die Vorderwurzel mit dem Spinalnerv. Unmittelbar danach treten die Fasern als R. communicans albus (weiß, da die Axone schwach myelinisiert sind) in das zugehörige Grenzstrangganglion ein. Entweder ziehen die Fasern von dort weiter zu den prävertebralen Ganglien, oder sie werden auf das zweite Neuron verschaltet und verlassen das Ganglion als R. griseus (grau, da das zweite Neuron marklos ist). Der R. griseus schließt sich wieder dem Spinalnerven an und verläuft segmental, um z.B. das jeweilige Dermatome mit den dazu gehörigen Blutgefäßen, Schweißdrüsen und Haaren zu versorgen (hautsympathischer Ast). Darüber hinaus ziehen efferente periphere Sympathikusfasern zu splanchnischen Organen, Nieren, Herz und Gefäßmuskulatur der Extremitätenmuskulatur. Präganglionärer Transmitter ist Acetylcholin, wobei hingegen postganglionär der Überträgerstoff Noradrenalin ist (Ausnahme: die Schweißdrüsen der Haut werden postganglionär ebenfalls durch Acetylcholin erregt). Eine Sonderstellung nimmt das Nebennierenmark (NNM) ein. Da es aus Sympathikoblasten der Neuralleiste entstanden ist, entspricht es einem sympathischen Ganglion und wird direkt von präganglionären Neuronen innerviert. Es kommt bei Aktivierung zur adrenomedullären Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin.



Parasympathisches System
aus den Hirnnerven III, VII, IX, X
und den Sakralnerven 2 und 3

- A Ganglion ciliare
- B Ganglion pterygopalatinum
- C Ganglion submandibulare
- D Ganglion oticum
- E Vagusganglien der Herzwand
- F Vagusganglien der Darmwand

Sympathisches System
aus T1 bis L2

präganglionäre Fasern - - - - -
postganglionäre Fasern ————

- G Ganglia pelvica
- H Ganglion cervicale superius
- J Ganglion cervicale medium und cervicothoracicum (stellatum) einschließlich dem T1-Ganglion
- K Ganglia coeliaca und andere Ganglien des Abdomens
- L Sympathische Ganglien des Unterbauchs

Abb. 1: Schematische Darstellung des vegetativen Nervensystems [nach Moskowitz, 1977 (82)]

1.3.2 Kreislaufregulation auf zentralnervöser Ebene

An der zentralen Kontrolle des Kreislaufs sind in erster Linie Neuronen in der Formatio reticularis der Medulla oblongata und Neuronenpopulationen in den bulbären Abschnitten der Pons, sowie des Mesencephalons beteiligt. Die Neuronen der rostralen ventrolateralen Medulla oblongata (RVLM) vermitteln die

tonische Ruheaktivität (1-2 Hz. in Vasokonstriktorneuronen von Haut- und Muskelgefäßen) der sympathischen präganglionären Neuronen, die in der intermediären Zone im Seitenhorn des thorakolumbalen Rückenmarks gelegen sind. Dies konnte im Tierexperiment von Ross et al., 1984 (92) gezeigt werden, wo es nach experimenteller Reizung im Bereich der RVLM zu einem Anstieg von Blutdruck und Puls kam. Ebenso kam es zu einem Anstieg der Katecholaminausschüttung aus dem NNM.

Einfluss auf die RVLM nimmt vor allem der Nucleus tractus solitarii (NTS) in der dorsomedialen Medulla oblongata, da er die erste zentrale Synapse bildet. Der NTS erhält Informationen über den Funktionszustand des kardiovaskulären Zustands über Afferenzen von arteriellen Barorezeptoren, Volumen- und Chemorezeptoren (48) über die Nn. vagi und glossopharyngei, und über Thermo-, Mechano- und Nozizeptoren. Zwischen dem NTS und der RVLM interagieren noch Interneurone der kaudalen venterolateralen Medulla oblongata (KVLM), die über den NTS hemmend auf die RVLM wirken (14, 43, 120). Insgesamt befinden sich in diesen zentralen Arealen eine sehr hohe Anzahl von Adrenozeptoren (119).

Der Parasympathikus hingegen wird vor allem über den Nucleus ambiguus erregt, der seine Innervation ebenfalls über den NTS erhält. Die Neurone des NTS, des RVLM, des KVLM und des Nucleus ambiguus unterstehen wiederum der übergeordneten Kontrolle des Hypothalamus (Nucleus ventromedialis). Des Weiteren werden auch Informationen aus höheren Zentren (Prämotorischer Kortex, limbisches System, Zerebellum) in der Medulla oblongata integriert, die die Neurone der RVLM erregen (97, 98). Der Hypothalamus nimmt eine zentrale Rolle in der Kreislaufregulation ein, da er nicht nur neural, sondern auch humoral (Releasinghormone, z.B. für Corticotropin) die Regelkreise zum Aufbau eines konstanten mittleren Blutdrucks beeinflusst. Er ist somit die zentrale Stelle der Koordination des autonom-vegetativen und des humoral-endokrinen Systems, welche wiederum die sympathische Aktivität steuern.

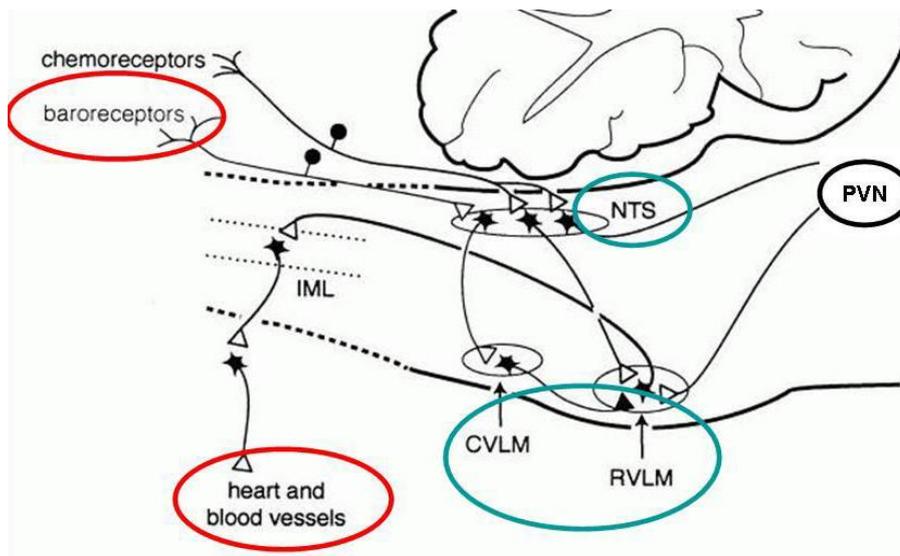


Abb. 2: Schematische Darstellung der zentralen Komponenten und der Interaktion mit dem Baroreflexbogen: weiße Dreiecke symbolisieren exzitatorische Synapsen und gefüllte Dreiecke inhibitorische Synapsen. Afferente Barorezeptorstimulation wirkt inhibitorisch auf die efferente kardiovaskuläre Sympathikusaktivität i.S. eines negativen Feedbacks. Chemoreflex und hypothalamische Signale wirken modulatorisch. NTS = Nucleus tractus solitarii, CVLM und RVLM = kaudale und rostrale ventrolaterale Medulla, IML = spinaler intermediolateraler Trakt, PVN = hypothalamischer Nucleus paraventricularis (in Anlehnung an Dampney et al. (14)).

1.3.3 Neurotransmitter des vegetativen Nervensystems

Über postganglionäre Fasern steuert der Sympathikus vor allem die Gefäßweite der Arteriolen zum einen direkt durch die Ausschüttung des Neurotransmitters Noradrenalin (NA) an der peripheren sympathischen Synapse, und zum anderen indirekt über präsynaptische Neurone durch die Ausschüttung der Katecholamine Adrenalin (A) und NA aus dem NNM im Verhältnis 4:1. A und NA aus dem NNM erreichen ihren Wirkort im Sinne eines Hormons auf dem Blutweg.

Die Axonterminalen der postganglionären Fasern verzweigen sich zwischen Adventitia und Media der innervierten Gefäße. Das im synaptischen Spalt aus Vesikeln freigesetzte NA bewirkt über α_1 -Rezeptoren an der postsynaptischen Muskelmembran vorwiegend eine Vasokonstriktion. Der Hauptanteil wird durch präsynaptisches Reuptake wieder aufgenommen und inaktiviert und nur ca. 10-20% des NA erreicht dabei die systemische Zirkulation.

Im Gefäßsystem wirken beide Katecholamine bei hohen Konzentrationen über α_1 - (und α_2 -) Adrenorezeptoren auf alle Gefäße konstriktorisch. In niedriger

Konzentration hingegen löst A über β -Rezeptoren in der Skelettmuskulatur, im Myokard und in der Leber eine Vasodilatation aus. Beim Herzen kommt es nerval über die im Ganglion stellatum umgeschalteten postganglionären Fasern (Nn. cardiaci) zu einer Freisetzung von NA, und somit zu einem Anstieg der Herzfrequenz. Im Blut zirkulierendes A bewirkt nicht nur eine Herzfrequenzzunahme (positiv chronotrop), sondern auch eine Kontraktilitätssteigerung (positiv inotrop) und eine beschleunigte atrioventrikuläre Überleitung (positiv dromotrop).

1.4 Baroreflex-Prinzipien, Setpoint und Sensitivität

Für die im Tagesverlauf sich rasch ändernden Bedürfnisse einer adäquaten Gewebsperfusion bedarf es einer schnellen, reflektorischen Blutdruckanpassung. Diese kurzfristige Blutdruckregulation erfolgt vorwiegend über den Baroreflex, über den der mittlere Blutdruck durch Anpassung von Herzzeitvolumen (kardialer Schenkel) und total peripherem Widerstand (vaskulärer Schenkel) konstant gehalten werden kann. Blutdruck und Baroreflex stehen somit in einer ständigen dynamischen Beziehung.

Die funktional wichtigsten Pressorezeptorenareale liegen zwischen Adventitia und Media des Aortenbogens (Glomera aortica) und im Karotissinus (Sinus caroticum). Diese Rezeptoren reagieren auf Dehnung der Gefäßwände in Abhängigkeit vom transmuralen Druck. Bei Reizung der arteriellen Barorezeptoren durch einen erhöhten Blutdruck kommt es zum Anstieg der Summenimpulsfrequenz und die Signale werden über den N. glossopharyngeus und den N. vagus zu Neuronen im medialen NTS geleitet. Diese erregen Interneurone, welche in der kaudalen venterolateralen Medulla oblongata (KVLM) liegen. Die Interneurone hemmen mit Hilfe des Transmitters γ -amino-Buttersäure (GABA) die Neurone der RVLM. Dadurch wird die Aktivität der präganglionären Vasokonstriktorneurone und sympathischen präganglionären Kardiomotoneurone herabgesetzt. Andere Interneurone projizieren wiederum zu den präganglionären parasymphatischen Kardiomotoneuronen im Nucleus ambiguus und erregen diese (120). Die efferente periphere sympathische Nervenaktivität ist herabgesetzt und resultiert in einer verminderten MSNA zum Muskelgefäßbett. Es kommt also zum einen über Sympathikoinhibition und zum anderen über eine Vagusstimulation zum Abfall des Blutdrucks und zur Abnahme der Herzfrequenz. Ein erniedrigter Blutdruck zeigt

hingegen eine gesteigerte MSNA im Sinne einer Sympathikusexzitation. Somit wird jedes Blutdruckniveau von einer entsprechenden MSNA begleitet, um eine Restitution des geforderten Blutdrucksollwertes zu erreichen.

Das Ausmaß dieser wechselsinnigen Reagibilität der MSNA-Antwort zum Muskelgefäßbett auf eine Blutdruckänderung definiert die vaskuläre Baroreflexsensitivität (22, 108), veranschaulicht durch eine Korrelationskurve zwischen Blutdruck und MSNA (56). Experimentell kann diese über eine pharmakologische Blutdruckänderung mittels vasoaktiver Substanzen untersucht werden. Blutdrucksenkung mittels des direkten Vasodilatators Nitroprussidnatrium führt zur baroreflektorischen Aktivierung des Sympathikus mit Reflertachykardie und Steigerung der MSNA. Phenylephrin, ein peripher wirksamer α_1 -Agonist führt hingegen zur Blutdruckerhöhung mit reflektorischer Sympathikoinhibition. Über die Stärke der Reflexantwort auf eine gegebene Blutdruckänderung kann die Reflexsensitivität quantifiziert werden.

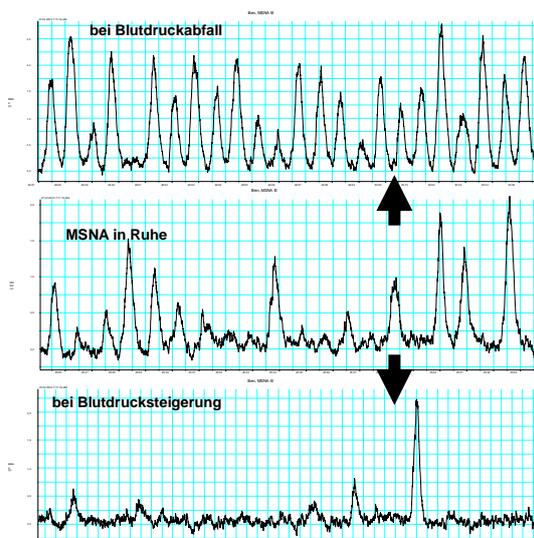


Abb. 3: MSNA-Bursts unter Baseline-Bedingungen (mitte), sowie bei pharmakologischer Senkung (oben) oder Anhebung (unten) des Blutdrucks

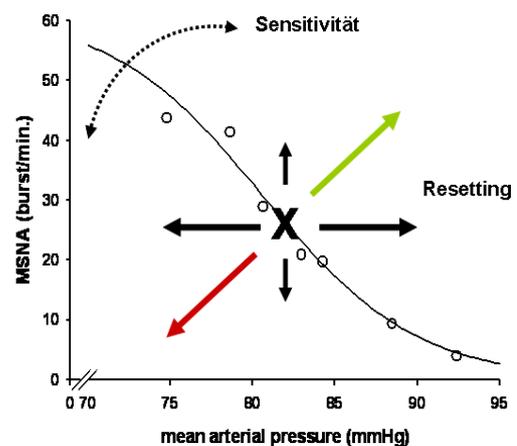


Abb. 4: Sigmoide Korrelation von Blutdruck und MSNA mit ‚upward‘ (grün) und ‚downward‘ (rot) Resetting des Setpoints (X). Die Steilheit (‚slope‘) des linearen Abschnitts um den Setpoint kann als Maß für die Sensitivität gelten. Diese kann durch zahlreiche Einflüsse moduliert werden (gepunkteter Pfeil)

Der Barorezeptorreflex reguliert vor allem bei kurzfristigen Änderungen den Blutdruck. Bei chronischer Blutdruckerhöhung jedoch adaptieren sich die Pressorezeptoren an das erhöhte Druckniveau (13). Dies führt dazu, dass therapeutische Drucksenkungen durch reflektorische blutdruckstabilisierende Effekte vermindert werden können.

Trotz des permanenten Wechselspiels zwischen situationsgerechtem Blutdruck und Baroreflex im Sinne einer ständigen feedback- und/oder feedforward Korrektur (Resetting) findet der Blutdruck erstaunlicherweise zu normotensiven Werten zurück. Aus diesem Grund liegt die Vermutung nahe, dass es einen zentralen übergeordneten Langzeit-Sollwert geben muss (59, 86, 120).

Bei anhaltendem Bluthochdruck ist dieser Selbststeuerungsmechanismus jedoch außer Kraft und trägt durch die Fixierung der erhöhten Druckwerte (Verstellung des übergeordneten Langzeitblutdruckwertes) zur Ausbildung weiterer pathologischer Veränderungen bei.

1.5 Einflüsse der Niere auf die Blutdruckregulation

Wie schon erwähnt spielt die Niere bei der langfristigen Blutdruckregulation eine entscheidende Rolle. Durch die renale Steuerung des Salz- und Wasserhaushaltes wird der Blutdruck im Sinne der Normotension konstant gehalten (44, 58). Ältere Studien ließen zunächst vermuten, dass die Niere als zentrale Schaltstelle zur langfristigen Blutdruckeinstellung fungiert und das sympathische Nervensystem hierbei nur von untergeordneter Bedeutung ist. Hinweise dazu lieferte eine Studie von Cowley et al (12), in der es nach Denervierung des Baroreflexbogens im Tiermodell zu keinerlei Blutdruckerhöhung in der Langzeitmessung kam. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass bei renaler Hypertension eine beidseitige Nephrektomie durchaus den Blutdruck zu normalen Werten therapieren kann (106). Neuere Studien konnten hingegen aufzeigen, dass die Nieren durch sympathische Afferenzen und Efferenzen mit den übergeordneten, zentralnervösen Regulationszentren kommunizieren (19). So führte Radiofrequenzablation der renalen sympathischen Fasern zur effektiven Blutdrucksenkung (68), obwohl bei diesen Patienten eine vorausgehende Blockade des RAS impliziert wurde.

Granulierte Zellen des juxtaglomerulären Apparates der Niere messen über Osmorezeptoren den Natriumgehalt des Primärharns und über Barorezeptoren im arteriellen Schenkel des Glomerulums den Blutdruck. Kommt es zum Abfall der Nierendurchblutung (im geringeren Umfang bei Abfall der Na^+ -Konzentration) wird vermehrt Renin gebildet und es kommt zur Aktivierung des RAS. Die renale Minderdurchblutung kann dabei durch systemische Hypotension bedingt sein, aber auch aufgrund einer lokalen vasokonstriktorischen Reaktion und/oder auf pathologischen Veränderungen der Nierengefäße beruhen. Zudem wird die Reninfreisetzung durch renale sympathische Nervenimpulse stimuliert. Die renale sympathische Nervenaktivität (RSNA) ist eine entscheidende Stellgröße für die langfristige Blutdruckregulation. Sie korreliert bei gesunden Probanden gut mit der MSNA (5, 38). Radiofrequenzablation des renalen sympathischen Nervenbündels entlang des Nierenstiels führt bei therapieresistenter Hypertonie zu nachhaltiger Blutdrucksenkung (68, 100). Diese Maßnahme scheint gleichzeitig auch die vasokonstriktorische Sympathikusaktivität zum Muskelgefäßbett zu reduzieren (101). Dieser Befund lässt sich nur durch eine übergeordnete zentralnervöse Sollwertrevision erklären, die RSNA und MSNA gemeinsam betrifft.

Das Enzym Renin katalysiert das von der Leber synthetisierte und ins Plasma abgegebene Angiotensinogen durch Proteolyse zum Dekapeptid Angiotensin I. Das Angiotensin-Konversionsenzym (ACE, angiotensin-converting enzyme) wiederum wandelt das Angiotensin I in das stark vasokonstriktorisch wirksame Oktapeptid Angiotensin II um. Zirkulierendes Angiotensin II kann über eine Reihe von Mechanismen die Homöostase des Kreislaufs beeinflussen. Es ist zudem der stärkste Stimulator der Aldosteronsekretion. Aldosteron steigert die tubuläre Resorption von Na^+ und osmotisch bedingt von Wasser, sowie die Sekretion von K^+ - und H^+ -Ionen. Durch das erhöhte Blutvolumen wird der systemische Blutdruck gesteigert. Somit greift Angiotensin II indirekt in die langfristige Regulation des Blutvolumens ein. Zusätzlich stimuliert es positiv das Trinkverhalten und die Adiuretin (ADH)-Freisetzung über eine zentrale Aktivierung von Neuronen im Subfornikalorgan und im Organum vasculosum laminae terminalis des Hypothalamus.

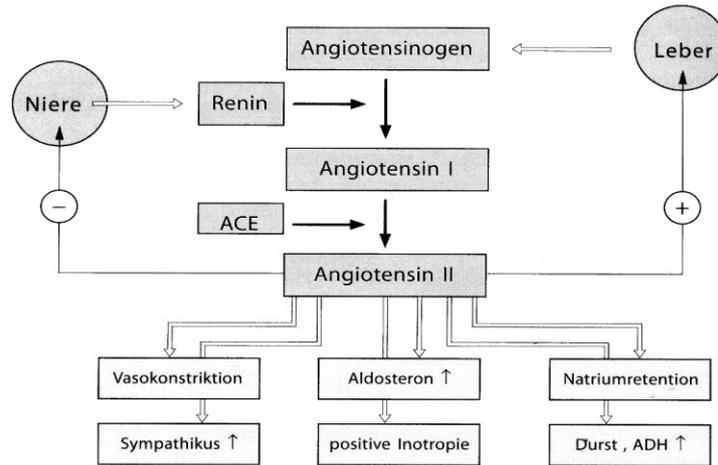


Abb. 5: Funktionsschema des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems, nach Hackenthal 1997(45)

Auf zentralnervöser Ebene wirkt zirkulierendes Angiotensin II im Bereich der zirkumventrikulären Organe (Subfornikalorgan, Organum vasculosum laminae terminalis, Neurohypophyse und Area postrema), bei denen die Blut-Hirn-Schranke nicht ausgebildet ist und fenestrierte Kapillaren vorliegen. In Konzentrationen mit mäßigen vaskulären Effekten stimuliert Angiotensin II Neurone der Area postrema. Diese besitzen efferente Verbindungen zu den sympathoexzitatorischen Neuronen in der rostralen venterolateralen Medulla oblongata (RVLM) und es kommt zu einer Reduktion der Empfindlichkeit des Barorezeptorenreflexes mit einer geringeren Abnahme der Herzfrequenz und der MSNA bei Druckerhöhung (76). Es kommt letztendlich zu einer Aktivierung von sympathomimetischen Mediator-Kaskaden im Hirnstamm (Area postrema und NTS) und im Hypothalamus (Ncl. paraventricularis) (14, 43, 120). An peripheren sympathischen Synapsen glatter Gefäßmuskelzellen erhöht Angiotensin II zusätzlich die Noradrenalin-Syntheserate, erleichtert die Freisetzung aus den Vesikeln und hemmt die Wiederaufnahme (18).

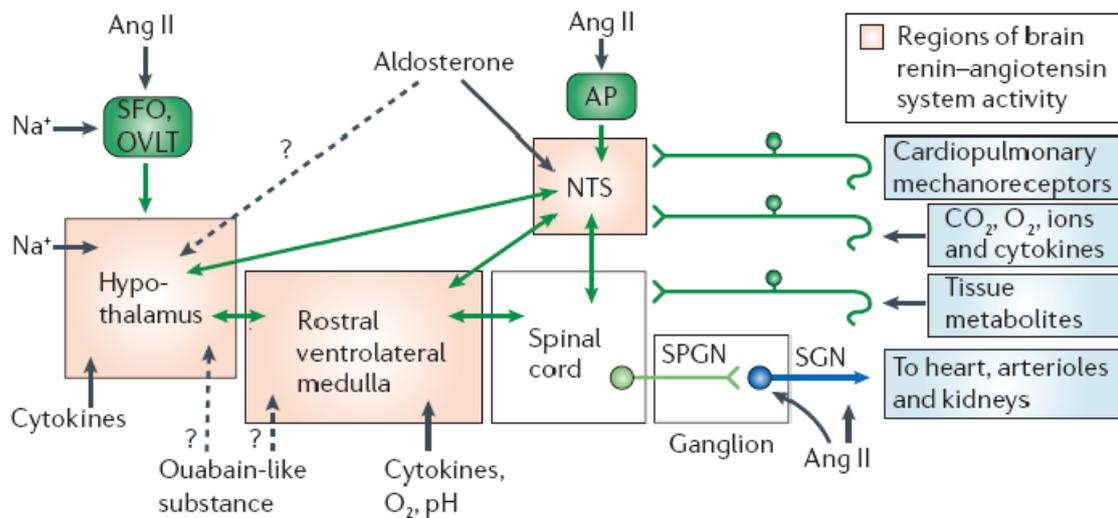


Abb. 6: Schematische Darstellung des Netzwerkes des zentralen Nervensystems in der Regulation des basalen sympathischen Tonus (RVLM: rostrale venterolaterale Medulla oblongata; NTS: Nucleus tractus solitarii; Ang II: Angiotensin II; SFO: Subfornikalorgan; OVLT: Organum vasculosum laminae terminalis; AP: Area postrema; SGN: sympathische Ganglion-Neurone; SPGN: sympathische Präganglion-Neurone), nach Guyenet 2006 (43)

1.6 Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus begünstigt zahlreiche Folgeerkrankungen. Aufgrund anhaltend zu hoher Blutzuckerspiegel kommt es u.a. zu einer Glykosylierung zahlreicher Strukturproteine wie z.B. endothelialer Basalmembranen. Typische mikro- und makroskopische Endorganschäden sind die diabetische Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie, sowie allgemeine und koronare Arteriosklerose (KHK, pAVK, Mönckeberg-Mediosklerose,...) mit starker Steigerung des kardiovaskulären Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos. Die starke Adipositas assoziierte sympathische Überaktivität bei Vorliegen eines metabolischen Syndroms mit Hypertonie (72) spielt eine herausragende Rolle in der Pathophysiologie (40, 54).

1.6.1 Diabetische Nephropathie

Bedingt durch eine Angiopathie der Kapillaren der Nierenkörperchen kann ein langjährig schlecht behandelter Diabetes mellitus zur progressiv verlaufenden diabetischen Nephropathie (Synonym: Kimmelstiel-Wilson-Syndrom, interkapilläre Glomerulonephritis, diabetische Glomerulosklerose) führen mit histologisch knötchenförmiger Bindegewebsvermehrung (noduläre Sklerose). Die fortgeschrittene diabetische Nephropathie war in Deutschland im Jahr 2005 mit einem Anteil von 35% die häufigste Ursache einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz (33).

Im Gegensatz zum Typ-1-Diabetes, bei dem die Nephropathie dem Bluthochdruck vorangeht, ist beim Typ-2-Diabetes die Hypertension ein wichtiger Kofaktor in der Entstehung der Nephropathie. Sobald die Nierenfunktion herabgesetzt ist, steigt der Blutdruck kontinuierlich weiter an, und mit der Blutdrucksteigerung nimmt wiederum die Nierenschädigung zu (53). Somit sind die renalen Mechanismen für die Induktion und Aufrechterhaltung des Hypertonus von besonderer Bedeutung (21, 70, 79, 90, 117, 118).

Das Auftreten einer Mikroalbuminurie gilt dabei als erstes Anzeichen einer diabetischen Nierenparenchymschädigung, die morphologisch durch eine diffuse (Typ-2-DM) oder noduläre (Typ-1-DM) Glomerulosklerose, interstitielle Fibrose, passagere Entzündungsinfiltrate sowie tubuläre Atrophie gekennzeichnet ist. Als entscheidender Progressionsfaktor für eine diabetische Nephropathie gilt die arterielle Hypertonie, welche durch das Vorliegen einer Mikroalbuminurie über verschiedene, z.T. noch ungeklärte Mechanismen zu einer Verschlechterung dieser beitragen kann (16). Es kommt bereits bei milder Nephropathie zu einer Aktivierung des RAS mit Beeinträchtigung der renalen Hämodynamik, und Aktivierung von intrarenalen Barorezeptoren mit folgender Aktivitätssteigerung efferenter renaler und vasokonstriktorisch muskulärer Sympathikusäste. Durch das aktivierte RAS und die damit verbundene Erhöhung von Angiotensin II wird die vaskuläre Inflammation und Fibrosierung vorangetrieben (75, 88).

Somit ist der Nachweis einer Mikroalbuminurie ein früher und wichtiger unabhängiger Risikomarker einer Endorganschädigung und steht für eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus mit und ohne

Bluthochdruck (8, 102). Regelmäßige Kontrollen sind daher bei diesem Patientenkollektiv obligat.

Als Therapie der diabetischen Nephropathie gilt die Blutdrucksenkung, wobei sowohl ACE-Hemmer als auch AT₁-Rezeptorantagonisten zusätzlich die spezifische Eigenschaft besitzen, die Albuminausscheidung zu vermindern, und damit die Progression der (diabetischen) Nephropathie zu verzögern. Der glomeruläre Filtrationsdruck wird vermindert, die Ultrafiltrationsbarriere stabilisiert und die profibrinogenen- und proinflammatorischen Effekte von Angiotensin II werden abgeschwächt (69, 87). Die nephroprotektiven Eigenschaften von ACE-Hemmern und AT₁-Rezeptorblockern sind schon nach wenigen Wochen in Form eines Rückgangs der Mikroalbuminurie zu beobachten, wobei die Wirksamkeit der Medikamente derzeit als äquivalent einzuschätzen ist (5).

Inwiefern Nephropathie (Mikroalbuminurie), RAS-Aktivierung und die konsekutive SNS-Aktivierung zusammenhängen ist derzeit nicht belegt. Sie könnten in einem pathogenetischen Zusammenhang, oder aber als unabhängige Faktoren nebeneinander stehen.

Bei Patienten mit metabolischem Syndrom könnte die Aktivitätssteigerung des RAS der Manifestation des Bluthochdruckes vorangehen. Es ist nicht eindeutig geklärt, ob die gesteigerte sympathische Aktivität, welche bei hypertensiven Patienten mit Diabetes mellitus beschrieben wird, auf einer gesteigerten Aktivität des RAS beruht, oder ob andere Faktoren wie Hyperinsulinämie oder Adipositas assoziierte Hyperleptinämie in Frage kommen (72).

Dies, und die Frage ob eine AT₁-Rezeptorblockade den zentralnervösen Setpoint der sympathischen vasokonstriktorischen Aktivität bei Patienten mit diabetischer Nephropathie herabsetzt, sind unklar.

1.6.2 Diabetische Neuropathie

Als wesentliche Komplikationen der diabetischen Neuropathie sind die periphere Polyneuropathie und die autonome Neuropathie zu nennen. Es kommt zu einer Demyelinisierung und damit zu einer Abnahme der Nervenleitgeschwindigkeit. Die autonome Neuropathie betrifft Nervenfasern, die z.B. die Gefäßweite, die Herzfrequenzvariabilität, die Blasen- und Mastdarmfunktion und die Sexualfunktionen steuern. Durch die Schädigung der afferenten und efferenten

Fasern des Baroreflexbogens kann es zur Einschränkung der Baroreflexsensitivität mit z.B. konsekutiver orthostatischer Dysregulation kommen. Bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf des Diabetes mellitus Typ 2 wurde eine signifikant abgeschwächte MSNA-Aktivität im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe gefunden. Somit wurde die Hypothese aufgestellt, dass es sich dabei um eine sehr frühe Manifestation einer diabetischen Neuropathie handeln könnte, welche anderen Veränderungen, wie z.B. einer verminderten kardialen autonomen Kontrolle, vorangeht (52, 87).

1.7 Valsartan

Valsartan ist ein Antihypertonikum aus der Gruppe der Sartane, das zur Behandlung von arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz und diabetischer Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt wird. Dabei hemmt Valsartan über eine kompetitive und nicht-kompetitive Blockierung den Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1, auch als AT₁-Rezeptor bezeichnet. Der Angiotensin-II-Rezeptor ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor, welcher in zwei Isoformen vorliegt (AT₁ und AT₂). Alle AT₁-Antagonisten zeigen eine > 10.000fache Selektivität für den AT₁-Rezeptor im Vergleich zum AT₂-Rezeptor.

AT₁-Rezeptoren befinden sich in Gefäßsystem, Herz, Gehirn, Niere und Nebenniere, sowie in der Leber und im Darm. Über den AT₁-Rezeptor werden die bekannten Wirkungen des Angiotensin II wie Vasokonstriktion, Einfluss auf die Herzkontraktilität, glomeruläre Filtration, Freisetzung von Aldosteron und Vasopressin, sowie die Stimulation des Zellwachstums vermittelt (45, 62).

1.8 Ziel der vorliegenden Studie

Die Zielsetzung der Studie ist die Untersuchung des basalen sympathischen Tonus zum Muskelgefäßbett und seine Regulation über den Baroreflexbogen bei hypertensiven Patienten mit bzw. ohne milde diabetische Nephropathie. Die mikroneurographische Ableitung der MSNA stellt eine hochspezifische sensible Methode hierfür dar.

Zusätzlich verglichen wir den Effekt des hochselektiven AT₁-Rezeptorblocker Valsartan auf die Regulation des SNS bei beiden Patientengruppen. Über den basalen Tonus hinaus wurde vor und unter der Therapie mit Valsartan die

Funktion des Baroreflexes bei pharmakologischer Blutdruckmodulation mit Hilfe von Nitroprussidnatrium und Phenylephrin untersucht, um die Baroreflex-Sensitivität zu bestimmen und um mögliche, nicht offensichtliche neuropathische Schäden aufzudecken.

1.9 Fragestellung

Folgende Fragen sollen durch die durchgeführte Studie behandelt werden:

- 1) Gibt es Unterschiede bezüglich der kardialen und vasokonstriktorisches Baroreflexfunktion zwischen hypertensiven Patienten mit vs. ohne diabetische Nephropathie?
- 2) Verändert sich der kardiale und vasokonstriktorisches Baroreflex-Setpoint bei hypertensiven Patienten mit vs. ohne diabetische Nephropathie unter einer vierwöchigen Therapie mit dem AT₁-Rezeptorblocker Valsartan?
- 3) Wie unterscheidet sich die Baroreflexsensitivität (vaskulärer und kardialer Schenkel) durch pharmakologische Baroreflextestung zwischen hypertensiven Patienten mit vs. ohne diabetische Nephropathie?
- 4) Verändert sich die Baroreflexsensitivität (vaskulärer und kardialer Schenkel) unter pharmakologischer Baroreflextestung bei hypertensiven Patienten mit vs. ohne diabetische Nephropathie unter einer vierwöchigen Therapie mit dem AT₁-Rezeptorblocker Valsartan?
- 5) Können latente autonom-neuropathische Schäden durch eine pharmakologische Baroreflextestung demaskiert werden?
- 6) Zeigen hypertensive Patienten mit vs. ohne diabetische Nephropathie vor vs. nach vierwöchiger Therapie mit dem AT₁-Blocker Valsartan Veränderungen der hormonellen sympathoadrenergen Parameter oder des Renin-Angiotensin-Systems?

2 Material und Methoden

2.1 Probandenkollektive

Für die Untersuchung der muskulären sympathischen Nervenaktivität (MSNA) vor und unter einer Therapie mit dem AT₁-Rezeptorantagonisten Valsartan sind zwei Patientenkollektive mit manifester Hypertonie herangezogen worden. Als Einschlusskriterium sollte dabei ein unbehandelter diastolischer Bluthochdruck von ≥ 90 bis < 105 mmHg im Mittel bei drei aufeinanderfolgenden Messungen, oder ein behandelter Bluthochdruck über mehr als 6 Monate vorliegen.

Bei dem ersten Patientenkollektiv handelte es sich um Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit milder Nephropathie, im Folgenden bezeichnet als „Diabetiker“. Die Kontrollgruppe bestand aus Probanden mit primärer arterieller Hypertonie ohne Nierenschädigung (normale Funktion, Ausschluss einer Mikroalbuminurie), nachfolgend bezeichnet als „Hypertoniker“.

Die Probanden sind über die Klinik rekrutiert worden und über eine Anzeige in der lokalen Presse. Bei den in Frage kommenden Personen wurde eine ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung und umfassende Labortests durchgeführt (siehe Anhang). Bei den eingeschlossenen Testpersonen lagen keine klinischen Hinweise eines kritischen kardiovaskulären Endorganschadens oder andere ernsthafte Komorbiditäten vor. Alle Probanden waren Nichtraucher und nahmen außer antidiabetischen und/oder antihypertensiven Medikamenten keine weitere Medikation ein. Patienten mit mehr als zweifacher antihypertensiver Medikation wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Alle Probanden wurden angewiesen ihre bisherige antihypertensive Medikation zwei Wochen vor Studienbeginn abzusetzen. Während dieser Phase bekamen die Versuchspersonen ein oszillometrisches Blutdruckmessgerät mit nach Hause und waren zur Protokollierung der alltäglichen morgendlichen Blutdruckkontrolle aufgefordert. In dieser Phase entwickelte keiner der Probanden eine schwere Hypertonie, definiert als einen diastolischen Blutdruck > 120 mmHg bei drei aufeinanderfolgenden Messungen. Gemäß den Empfehlungen der Ethikkommission der Universität zu Lübeck wurden die Teilnehmer vor Beginn des Versuches ausführlich aufgeklärt und haben ihre Einwilligung schriftlich bestätigt (Aktenzeichen der Ethikkommission: 98-007).

Insgesamt nahmen an der Studie 28 Probanden teil, wobei sich die Gruppen nicht wesentlich unterscheiden sollten bezüglich Alter, Geschlecht und Körpermassenindex. Hierbei handelte es sich um 11 „Diabetiker“ und 17 „Hypertoniker“.

Nach folgenden Kriterien wurden die Teilnehmer ausgewählt:

Einschlusskriterien:

- Alter zwischen 40 und 70 Jahren
- unterschriebene Einwilligungsbestätigung
- Zulassung beider Geschlechter
- Hypertonie: diastolischer Blutdruck zwischen 90-105mmHg in der Woche 0
- Kreatinin-Clearance zwischen $\geq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ und $\leq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$
- Diabetes mellitus Typ II, definiert durch einen Nüchtern-Blutzucker $>126\text{mg/dl}$, oder begründeter Behandlung mit oralen Antidiabetika
- Nephropathie mit nachgewiesener Mikroalbuminurie durch eine Albuminexkretionsrate von 20-200 $\mu\text{g/min}$, oder einer Proteinurie von $\leq 3\text{g/d}$
- für die Kontrollgruppe der essentiellen Hypertoniker: normale Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance von $>90\text{ml/min/1.73m}^2$ und fehlendem Nachweis einer Proteinurie

Ausschlusskriterien:

- schwerwiegende Erkrankungen oder Lebensumstände, welche die Studie beeinflussen könnten (Einzelheiten siehe Anhang S. 71-73)
- Drogen-, Nikotin- oder Alkoholabusus innerhalb der vorangehenden zwei Jahre
- nachweisbar fehlende Compliance zu medizinischen Anordnungen
- nicht unterschriebene Einwilligungsbestätigung
- direkt in die Studie involvierte Personen

(detaillierte Auflistung aller Ein- und Ausschlusskriterien: siehe Anhang S. 71-73)

2.2 Versuchsablauf und Zeitplan der Studie

Der gesamte Versuchszeitraum umfasste für jeden Probanden insgesamt sieben Wochen, innerhalb derer er/sie dreimal vorstellig wurde. Zeitpunkt ‚0‘ definiert dabei den Beginn der Valsartanbehandlung („Start der Behandlungsphase“). Die Termine fanden statt zu den Wochen -3, 0, und 4. Abweichungen von -3 bis +7 Tagen wurden akzeptiert (s. Abb.7).

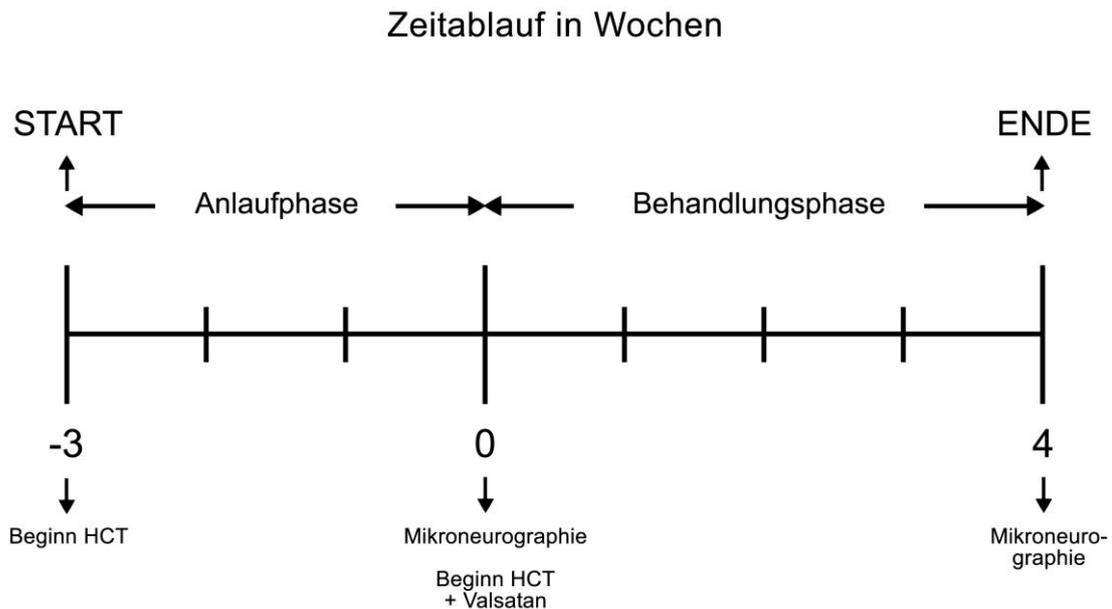


Abb. 7: Ablauf des Studiendesigns (Anlaufphase = HCT - Monotherapie, Behandlungsphase = HCT + Valsartan - Kombinationstherapie)

Der erste Termin (-3. Woche) beinhaltete die Anlaufphase. Während dieser Phase wurde eine etwaige vorbestehende Therapie ausgesetzt und eine Monotherapie mit dem Thiaziddiuretikum Hydrochlorothiazid (HCT Hexal®) in einer Dosierung von täglich 12,5 mg über drei Wochen verabreicht, um einen stabilen Blutdruck zu erreichen. Eine Placebogabe, d.h. ‚Anlaufphase‘ ohne jegliche antihypertensive Therapie erschien als ethisch nicht vertretbar.

Die aktive Behandlungsphase mit dem selektiven AT₁-Rezeptorantagonisten Valsartan (Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany) in der Dosierung von 80 mg, gekoppelt mit HCT 12,5 mg, erstreckte sich über den Zeitraum zwischen den

Wochen 0 und 4. Sowohl beim zweiten Termin (Woche 0), d.h. vor Beginn der Valsartantherapie, als auch beim dritten Termin (Woche 4) unter 4-wöchiger Valsartantherapie, erfolgte die Ableitung der MSNA in Ruhe und unter pharmakologischer Baroreflextestung.

An den mikroneurographischen Untersuchungstagen sollten die Patienten zuvor eine Nahrungskarenz über 12 Stunden (ab 24 Uhr des Vortages) einhalten, sowie 24 Stunden zuvor auf Alkohol und Koffein verzichten. Die Studienmedikation sollte ca. 120 Minuten vor Untersuchungsbeginn eingenommen werden.

2.3 Technische Grundlagen

2.3.1 Mikroneurographie zur Ableitung der MSNA

Die Mikroneurographie nach Vallbo und Hagbarth stellt eine minimal invasive Methode zur intraneuralen Aufzeichnung der blutdruckregulierenden efferenten sympathischen Nervenaktivität zum Muskelgefäßbett der Extremitätenmuskulatur dar und gilt als spezifisches Instrument zur Erfassung der MSNA (38, 46, 111, 112, 116). Die Ableitung nur eines Extremitätennervs kann dabei als repräsentativ für die Sympathikusaktivität unterschiedlicher Extremitäten erachtet werden (106, 111). Für die Erfassung der MSNA wird die Ableitelektrode in den sympathischen Faszikel des motorischen Anteils eines gemischten Nervs platziert. In der Regel eignen sich hierbei der N. peroneus oder der N. tibialis, die subkutan liegen und damit leicht zugänglich sind. Eine gleichartige elektrophysiologische Untersuchung der sympathischen Nervenfasern zu viszeralen kreislaufregulierenden Organen, wie Herz und Niere, ist nicht möglich.

In der vorliegenden Arbeit wurde die MSNA über den N. peroneus superficialis abgeleitet. Um den Nervenverlauf zuvor orientierend zu lokalisieren, wurden zunächst durch transkutane Stimulation (Model S48 Stimulator-Grass[®] Instrument Company, Quincy, USA) mit einer Spannung von 50-70 V (Reizdauer: 1 ms/Reiz, Impulsfrequenz: 1 Hz) Muskelkontraktionen ausgelöst, und so der oberflächliche Verlauf des Nerven um das Fibulaköpfchen rekonstruiert. Die stärksten auslösbaren Kontraktionen dienten als Markierungspunkte, innerhalb derer anschließend die Ableitelektrode positioniert wurde. Die Ableitelektrode wurde unter Stimulation (max. 3-4 V, Dauer von 1 ms und Frequenz von 1 Hz) soweit vorgeschoben, bis eine unwillkürliche Kontraktion des M. tibialis anterior, der

Zehenstrecker oder der Peronealmuskulatur auslösbar war. Eine gute intraneurale Lage zur Ableitung der MSNA war bei fehlenden Parästhesien der Versuchsperson gegeben und bei einer motorischen Antwort der genannten Muskeln durch sukzessive Reduzierung der Spannung unterhalb von 1,5 V. Als Einschlusskriterien für eine Lage in der Nähe von sympathischen Fasern galt weiterhin eine rhythmische Kopplung der MSNA an den Herzzyklus, mit Stimulierbarkeit auf Apnoe und nicht auf Schreckreize. Durch Streichbewegungen auf der Haut wurden sensorische Afferenzen ausgeschlossen. Eine sichere Elektrodenlage im Nervenfaszikel lässt sich auch durch Beklopfen des zugehörigen Muskelbauches durch Reizung von Dehungsrezeptoren erfassen.

Bei korrekter Platzierung der Ableitelektrode konnten die Entladungen des SNS als Summenpotentiale („bursts“) abgeleitet werden. Die Bursts wurden akustisch über einen Verstärker mit Lautsprecher und optisch auf dem Monitor eines PC's dargestellt. Die Referenzelektrode setzten wir ca. 2-3 cm oberhalb der Ableitelektrode ins subkutane Fettgewebe, welche eine geringere Impedanz als die Ableitelektrode aufwies. Die genannten Nerven sind gemischte Nerven. D.h., dass sich in diesen Nerven neben den sympathischen und motorischen Efferenzen zum Muskelgefäßbett (MSNA) auch sensorische Afferenzen und sympathische Efferenzen zu den Erfolgsorganen der Haut (SSNA, skin sympathetic nerve activity) befinden. Die SSNA unterscheidet sich von der MSNA durch eine fehlende Pulssynchronität. Liegt die Ableitelektrode in einem Hautfaszikel, kommt es aufgrund der Stimulation von sensorischen Afferenzen zu Parästhesien und ein Bestreichen der Haut führt zu deutlichen Signalen. Die Anstiegssteilheit der SSNA-bursts, verglichen mit den bursts der MSNA, ist definitionsgemäß geringer ausgeprägt (17). Des Weiteren unterliegt die SSNA starker emotionaler Beeinflussung, z.B. auf Schreckreize („Gänsehaut“).

Nachteilig bei diesem Untersuchungsverfahren sei vermerkt, dass die Ableitqualität von einer strikten intraneuralen Position in unmittelbarer Nähe sympathischer Fasern abhängt mit dem ständigen Risiko der Elektrodendislokation. Dies erfordert kooperative Probanden, die angehalten waren, sich während der Untersuchung möglichst nicht zu bewegen.

Bei den Elektroden handelte es sich um isolierte und geätzte Wolframdrähte (Göran Pegenius, Mölndal, Schweden) mit einem Durchmesser von 0,2 mm und

einer isolierenden Beschichtung, die durch Eindringen in die Haut zurückgeschoben wurde. Dadurch wurde die nicht isolierte Spitze mit einem Durchmesser von wenigen Mikrometern frei.

Um eine gute Ableitqualität zu erreichen mussten die gewonnenen Signale mit Hilfe eines Verstärkersystems aufbereitet werden, so dass eine Verstärkung von insgesamt 50.000-fach erzielt werden konnte. Weiterhin wurden die Signale mit einer Bandbreite von 700 bis 2000 Hz gefiltert, wodurch eine Reduktion des Grundrauschens erreicht werden konnte. Die Darstellung des sympathischen Summenpotentials als Burst (mittlere Spannungsschwankung) erfolgte mit Hilfe einer zugehörigen Software (chart for windows 5.0, ADInstruments, Heidelberg). Eine MSNA-Ableitung wurde als auswertbar betrachtet, wenn die Amplitude der Bursts mindestens dreimal höher war als das Grundrauschen.

Die Signale wurde simultan mit der Herzaktion, dem Blutdruck und der Atemexkursion digitalisiert (Taktfrequenz 200 Hz) und auf einem PC gespeichert (ADInstruments, Heidelberg). Die Analyse der MSNA-Aufzeichnung erfolgte durch zwei Untersucher, die verblindet bezüglich des Untersuchungszeitpunkts/ Behandlungssituation waren. Die MSNA wurde als Burst pro min (Burstfrequenz) und als Burst pro 100 Herzschläge (Burstinzidenz) quantifiziert.



Abb. 8: Synchroner Aufzeichnung und kombinierte Darstellung von EKG, ‚beat-to-beat‘ Blutdruck, Atemexkursionen und MSNA mittels ‚Chart vor Windows‘™ (ADInstruments, Heidelberg)

2.3.2 Monitoring von Herzfrequenz, Blutdruck und Atmung

Während des Mikrographieversuches wurden die Herzfrequenz, der Blutdruck und die Atmung der Probanden kontinuierlich aufgezeichnet. Für die Registrierung der Herzaktion wurde ein Standard-EKG (bipolare Standardableitung II nach Einthoven) abgeleitet.

Der arterielle Blutdruck wurde einerseits mit einer pneumatischen Manschette gemessen, die um das Mittelglied des Mittelfingers angelegt wurde. Die Manschette erfasst den Blutdruck kontinuierlich („beat-to-beat“) mit Hilfe der Fingerplethysmographie durch Volumenänderung (Finapres[®], Ohmeda 2300, BOC Health Care, Colorado, USA). Die Kalibrierung erfolgte durch eine dreimalige oszillometrische Blutdruckmessung am Oberarm nach Riva-Rocci. Die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte wurden über 60 Sekunden gemittelt und mit den Standardabweichungen gespeichert. Darüber hinaus wurde der Blutdruck zu definierten Zeitpunkten am Oberarm gemessen.

Um die Atemexkursion überwachen zu können, wurde ein elastischer Gurt in Höhe der unteren Thoraxapertur angelegt, der als Dehnungselement diente (Pneumobelt[®], Nihon Kohden, Tokyo, Japan) und den Dehnungsreiz in ein digitales Signal umwandelte. Versehentliche Apnoephasen können die MSNA beeinflussen.

2.4 Mikroneurographische Untersuchung des Baroreflex

2.4.1 Vorbereitung der Probanden und Baroreflex-Baselinemessung

Vor Versuchsbeginn wurden die Probanden angewiesen ihre Harnblase zu entleeren, da ein erhöhter Füllungsdruck das sympathische Nervensystem aktivieren kann (29). Die Untersuchung erfolgte vormittags im nüchternen Zustand inklusive 24-stündiger Kaffeinkarenz, da sich Wechselwirkungen zwischen Nüchternheit vs. postprandialer Phase, sowie bei Koffein- und/oder Nikotingenuss (Raucher waren in die Studie nicht eingeschlossen) auf den Baroreflex ergeben (31).

Das Monitoring von EKG, Atmungskurve und Blutdruck wurde angeschlossen und eine Venenverweilkanüle (Venflon[®] 2, 18G, 80 ml/min) vorzugsweise in eine

Cubitalvene eingelegt. Anschließend nahmen die Patienten eine entspannte, liegende Position mit leicht erhöhtem Oberkörper im wachen Zustand auf dem Untersuchungsbett ein. Um die lange Liegedauer der Probanden so angenehm wie möglich zu gestalten wurde für den jeweiligen Probanden die Raumtemperatur individuell angepasst.

Nach dem Auffinden des Nerven und dem Einbringen der für die Ableitung der MSNA benötigten Elektroden (Ableitelektrode und Referenzelektrode), wurde die korrekte Lage in Nähe der sympathischen Fasern durch eine inspiratorische Apnoephase über 10 Sekunden verifiziert. Das betroffene Bein lagerten wir auf eine für diesen Zweck zurechtgeschnittene Schaumstoffschiene, die für eine möglichst bequeme Position aus Sicht der Probanden, sowie zur Immobilisierung des Beins dienen sollte.

Nachdem sämtliche Vorbereitungen getroffen waren, folgte zunächst eine fünfminütige Ruhephase. Erst anschließend daran erfolgte die Baroreflex-Baselinemessung über einen Zeitraum von 5 Minuten.

2.4.2 Pharmakologische Baroreflextestung

Um die Baroreflexsensitivität zu untersuchen, wurde als blutdrucksteigerndes Medikament der direkte, ausschließlich peripher wirksame α_1 -Agonist Phenylephrin (American-Regent Laboratoies, New York, USA) eingesetzt.

Die Dosis des Phenylephrins wurde in drei Stufen über jeweils fünf Minuten erhöht. In der ersten Stufe wurde Phenylephrin (1 mg/ 50 ml) in einer Dosierung von 0,09 ml/h/kgKG appliziert, in der zweiten Stufe wurde dann die Dosis auf 0,21 ml/h/kgKG und in der dritten Stufe 0,30 ml/h/kgKG gesteigert. Die jeweils letzte Minute jeder Dosierungsstufe ging in die Auswertung der MSNA und Kreislaufparameter ein.

Es folgte eine Ruhephase von 20 Minuten (wash-out) zur vollständigen Normalisierung des Blutdrucks, um eine Wirkung des Medikaments in den folgenden Versuchsteilen auszuschließen.

Als blutdrucksenkendes Mittel wurde anschließend Nitroprussidnatrium (Nipruss[®], SCHWARZ PHARMA AG, Monheim, Germany) eingesetzt. Es aktiviert die Guanylatcyclase und führt somit zu einer verstärkten Bildung von cGMP. Der Wirkmechanismus ist Nitrat-ähnlich durch Substitution von NO, welches direkt an

den Gefäßen angreift, und zu einer Dilatation der arteriellen Widerstandsgefäße, sowie zur Dilatation der venösen Kapazitätsgefäße führt (62). Nitroprussidnatrium ist charakterisiert durch sofortigen Wirkungseintritt bei sehr kurzer Wirkdauer (HWZ ca. 2-3 min.). Das Medikament wurde mit Hilfe einer Spritzenpumpe (Model 711-1G, IVAC Cooperation, San Diego, California, USA) in drei gewichtsadaptierten Stufen über jeweils fünf Minuten infundiert (6 mg/ 50 ml). Die Dosis betrug in der ersten Stufe 0,15 ml/h/kg KG. Die zweite Stufe umfasste eine Dosissteigerung von 0,35 ml/h/kg KG. In der dritten Stufe wurde die Dosis nochmals auf 0,55 ml/h/kg KG heraufgesetzt. Auch hierbei wurde jeweils die letzte Minute jeder Dosierungsstufe ausgewertet.

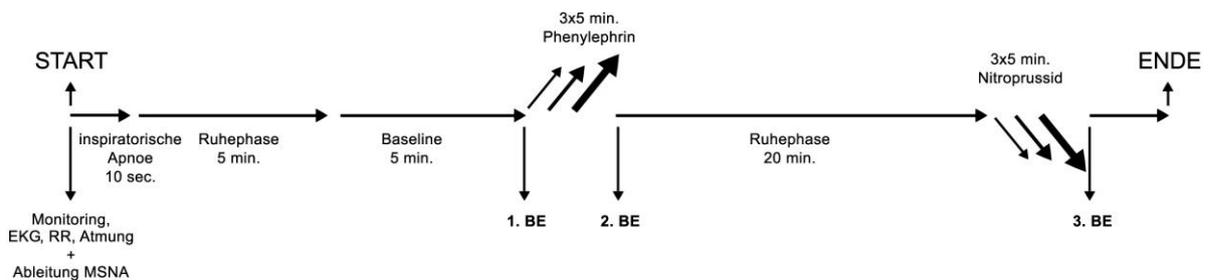


Abb. 9: Schematische Darstellung des Mikroneurographieversuches (BE: Blutentnahme)

2.5 Labortechnische Untersuchungen

2.5.1 Blutentnahmen

Während der Mikroneurographieversuche, wurden den Probanden an beiden Versuchstagen dreimalig zu bestimmten Zeitpunkten Blut über die liegende Venenverweilkanüle entnommen. Die erste Blutprobe erfolgte jeweils nach Ableitung der Baseline zur Bestimmung der Basalkonzentrationen der Hormone. Die zweite Blutentnahme erfolgte jeweils nach der Gabe von Phenylephrin, und die Dritte nach Gabe von Nitroprussidnatrium.

2.5.2 Katecholamine (Adrenalin und Noradrenalin)

Zur Bestimmung der Katecholaminkonzentrationen wurden 5 ml Blut mit Hilfe von EDTA-Monovetten[®] (S-Monovette KE, Kalium-EDTA, Sarstedt, Nymbrecht) abgenommen. Die Proben wurden über fünf Minuten bei 4000 Umdrehungen/min zentrifugiert. Anschließend wurde der Überstand in Vakuumröhrchen (Vacutainer, Amersham, United Kingdom) abpipettiert und bei einer Temperatur von -80°C tiefgefroren. Die Adrenalin- und Noradrenalkonzentrationen wurden mittels Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie (Chromosystems[®], München) quantifiziert, die Sensitivität lag bei 10 pg/ml.

2.5.3 Renin

Für die Reninbestimmung wurden ebenfalls EDTA-Monovetten[®] eingesetzt. Die Proben wurden über fünf Minuten zentrifugiert und ein Serumüberstand von mindestens 700 µl abpipettiert. Das Probenmaterial wurde anschließend bei -80 °C tiefgefroren. Die Konzentrationbestimmung des aktiven Renins erfolgte immunradiometrisch (RENIN III GENERATION, SCHERING Deutschland GmbH, 2003). Der Test verwendet zwei monoklonale Anti-Human-Renin-Antikörper. Der erste Antikörper ist an den Wänden des Röhrchens gebunden (Coated-tube-Technik), er erkennt die aktive und die inaktive Form des Renins. Der zweite Antikörper ist mit Jod¹²⁵ markiert und erkennt spezifisch die aktive Form des Renins (Tracer). Es wurden nun 300 µl des gewonnenen Patientenserums in ein mit Primärantikörpern beschichtetes Röhrchen pipettiert, und anschließend der Probe 100µl ¹²⁵I-Tracer zugefügt. Danach wurde die Probe mit Parafilm[®] abgedeckt und über drei Stunden unter ständigem Horizontalschütteln inkubiert. Nach dreimaliger Auswaschung des an den Primärantikörpern gebundenen Anteils, wurde die Radioaktivität des an den Tracer gebundenen Anteils in einem Gammacounter über zwei Minuten gemessen. Die Radioaktivität entspricht dem gebundenen Anteil von aktivem Renin. Die analytische Sensitivität lag bei < 1 pg/ml.

2.5.4 Angiotensin II

Den zur Angiotensin II Messung bestimmten EDTA-Monovetten[®] wurden jeweils 100 µl Bestatin-Lösung zugesetzt. Bestatin ist ein Angiotensinase-Inhibitor, der die in vitro Degradation von Angiotensin II zu Angiotensin III verhindert. Nach Zentrifugation (4000/min über 5 Min.) wurden die Plasmaproben zunächst bei -80°C tiefgefroren. Die Messung erfolgte mit einem Radioimmun-Assay (BÜHLMANN LABORATORIES AG, Switzerland). Dieser misst immunreaktives Angiotensin II mittels einer modifizierten Methode nach Emanuel et al. Extrahierte EDTA Plasmaproben werden zuerst zusammen mit einem Anti-Angiotensin II Antikörper für 16 Stunden inkubiert. Nach Zugabe von ¹²⁵I-Angiotensin II konkurriert dieses in einem zweiten Inkubationsschritt von 6 Stunden mit dem in den Proben vorhandenen Angiotensin II um die vorhandenen Antikörper Bindungsstellen. Danach wird ein zweiter Antikörper zugegeben, welcher an eine feste Phase (Zellulose) gebunden ist. Die Antikörper gebundene Fraktion wird präzipitiert und in einem Gammacounter gezählt. Der Intra- und Inter-Assay Variationskoeffizient beträgt 8,3% bzw. 14,3%. Die analytische Sensitivität liegt bei 1,0 pg/ml.

2.5.5 Endothelin-1

Zur Gewinnung von Patientenserum wurden auch hier EDTA-Röhrchen als Antikoagulanzen verwendet mit anschließender Zentrifugation und Lagerung bei -80°C. Die Endothelin-1 Konzentration wurde mit Hilfe eines ELISA (Parameter Human Endothelin-1 Immunoassay, R&D Systems Inc., 614 McKinley Place NE Minneapolis, MN 55413, USA) quantifiziert.

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung der Baseline Parameter und der Testung des Baroreflex erfolgte über den Student's T-Test oder mittels Varianzanalyse (ANOVA = analysis of variance) mit Hilfe eines Computerprogramms (SPSS für Windows 11.0.1, SPSS Inc., Chicago, USA). Zeigte die overall Analyse signifikante Ergebnisse, wurde ein post hoc Test durchgeführt. Ein nach Greenhouse-Geisser korrigierter p-Wert < 0,05 wurde als signifikant angesehen.

Die Daten werden in der Arbeit als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes angegeben.

Die Kalkulation von Stichprobengröße, Power und Effektgröße erfolgte mit Hilfe von G*Power 3.1.3 (Franz Faul, Universität Kiel). Der α -Fehler wurde nicht an die Anzahl der Tests angepasst. Aus diesem Grund verstehen sich alle inferenzstatistischen Auswertungen letztlich deskriptiv (1).

3 Ergebnisse

3.1 Anthropometrische Daten

Von den anfangs 28 Testpersonen konnten lediglich die MSNA-Ableitungen von 18 Probanden (4 Frauen und 14 Männer) in die Auswertung mit einfließen. Der Hauptgrund für den Probandenausschluss lag in einer ungenügenden Ableitqualität an zumindest einem der beiden Untersuchungstage, zumeist infolge einer Dislokation der ableitenden Elektrode während des Versuchsablaufes. In anderen Fällen waren Schwierigkeiten, über längeren Zeitraum regungslos zu liegen und intermittierender Harndrang limitierend. Die beiden Probandenkollektive bestanden demnach aus jeweils 9 Teilnehmern.

Das Alter der Probandenkollektive insgesamt lag zwischen 46 und 69 Jahren (MW: 60,9; SD \pm 6,6), der body mass index (BMI) reichte von 20,5 bis 37,8 kg/m² (MW: 27,8; SD \pm 4,4).

Bei den Diabetikern handelte es sich um 2 Frauen und 7 Männer. Der jüngste Proband war 49 und der älteste 66 Jahre alt (MW: 60,1; SD: \pm 1,8. Der BMI dieses Kollektivs reichte von 20,5 bis 37,8 kg/m² (MW: 29,6; SD: \pm 2,0). Der Nüchtern-Plasma-Glucose-Spiegel lag bei nichttherapierten Patienten bei >126 mg/dl, bzw. unter oraler antidiabetischer Therapie ggf. im Normbereich. Die diabetische Nephropathie wurde bei einer Mikroalbuminurie > 30 mg/d, aber < 3 g/d definiert bei einem Mittelwert von 189,3 \pm 76,3 mg/l (MW \pm SEM).

Bei den Hypertonikern handelte es sich ebenfalls um 2 Frauen und 7 Männer. Von diesen war der jüngste Patient 46 und der älteste 69 Jahre alt (MW: 61,8; SD: \pm 2,6). Der BMI reichte von 22 bis 30 kg/m² (MW: 26,0; SD: \pm 0,9), bei fehlendem Nachweis einer Mikroalbuminurie.

Einzelheiten sind der nachfolgenden Tabelle (Tab. 2) zu entnehmen.

	Hypertoniker			Diabetiker		
Anzahl (n)	9			9		
Alter in Jahren (MW \pm SD)	61,8	\pm	2,6	60,1	\pm	1,8
Geschlecht ($\text{♀}/\text{♂}$)	2 ♀		7 ♂	2 ♀		7 ♂
BMI in kg/m^2 (MW \pm SD)	26,0	\pm	0,9	29,6	\pm	2,0
HbA1c in mmol/mol Hb (MW \pm SEM)	5,4	\pm	0,1	7,2	\pm	0,4
Mikroalb.-ILMA in mg/l (MW \pm SEM)	< 30	\pm	-	189,3	\pm	76,3

Tab. 1: Anthropometrische Daten der Patientenkollektive von den insg. 18 ausgewerteten Probanden (MW \pm SD bzw. SEM)

3.2 Hämodynamische Parameter der Probandenkollektive

Die Daten der erhobenen Kreislaufparameter ‚Blutdruck‘ und ‚Herzfrequenz‘ und der MSNA-Messungen während der Mikroneurographieversuche beider Gruppen vor und nach Therapie mit dem selektiven AT₁-Rezeptorantagonisten Valsartan sind zusammenfassend in Tab. 2 (S. 35) dargestellt. Die MSNA wird angegeben als Burstrate (absolute Burst-Anzahl / min) und Burstinzidenz (bursts / 100 Herzschläge). Somit liegt das Hauptaugenmerk sowohl auf dem vaskulären als auch auf dem kardialen Schenkel des Baroreflexes. In den folgenden Ergebnisteilen werden die Ergebnisse der hämodynamischen Parameter anhand dieser Tabelle erläutert und graphisch dargestellt. Der Blutdruck ist als mittlerer arterieller Druck aufgeführt. Zu Gunsten der Übersichtlichkeit ist bei fehlender statistischer Signifikanz der Vergleiche auf die Angabe des systolischen und diastolischen Blutdruckes bewusst verzichtet worden. Die Werteangabe für die pharmakologische Baroreflextestung bezieht sich jeweils auf die Daten unter maximaler Nitroprussiddosis (Dosisstufe 3, N3) bzw. Phenylephrindosis. (P3).

Gruppe		Hypertoniker (H: n=9)			Diabetiker (D: n=9)				
Therapiebedingungen		HCT	HCT+Val.	p	HCT	HCT+Val.	p	H vs. D	
		Mean ± SEM	Mean ± SEM		Mean ± SEM	Mean ± SEM		p(HCT)	p(HCT+V)
MAD (mmHg)	Baseline	114,5 ± 3,8	106,2 ± 4,4	0,0047**	111,4 ± 3,9	106,4 ± 3,1	0,0777	0,567	0,9723
Nitroprussidnatrium (N3)	absolut	86,2 ± 7,2	85,8 ± 3,7	0,9562	93,0 ± 6,1	86,1 ± 6,3	0,1906	0,5038	0,9732
	Δ von der Baseline	-28,3 ± 6,6	-20,4 ± 2,7	0,2429	-18,3 ± 4,1	-20,6 ± 3,5	0,5142	0,2417	0,9748
Phenylephrin (P3)	absolut	127,4 ± 4,3	118,4 ± 1,4	0,0270*	121,8 ± 3,7	116,0 ± 4,8	0,1251	0,3337	0,7601
	Δ von der Baseline	+13,6 ± 3,0	+11,8 ± 1,4	0,7310	+12,0 ± 1,6	+10,2 ± 2,2	0,8441	0,5624	0,4563
MSNA (bursts/min)	Baseline	41,5 ± 5,7	43,2 ± 3,6	0,7008	42,8 ± 4,1	39,9 ± 4,5	0,077	0,8572	0,5785
Nitroprussidnatrium (N3)	absolut	52,4 ± 7,5	68,3 ± 3,0	0,0436*	72,6 ± 4,5	65,8 ± 6,1	0,572	0,0382*	0,7192
	Δ von der Baseline	+12,9 ± 5,8	+25,1 ± 2,1	0,0502	+30,0 ± 3,9	+25,9 ± 6,4	0,7866	0,0073*	0,9076
Phenylephrin (P3)	absolut	8,2 ± 3,0	14,4 ± 6,8	0,5412	20,2 ± 8,5	13,4 ± 5,8	0,3744	0,1621	0,9080
	Δ von der Baseline	-33,3 ± 4,6	-32,0 ± 3,3	0,8581	-21,3 ± 4,8	-26,5 ± 5,0	0,7701	0,1008	0,3808
MSNA (bursts/100 hb)	Baseline	65,8 ± 7,7	69,0 ± 4,7	0,6447	64,0 ± 7,4	63,0 ± 8,1	0,6639	0,8646	0,5295
Nitroprussidnatrium (N3)	absolut	71,0 ± 8,2	87,5 ± 2,4	0,1375	83,5 ± 4,9	81,5 ± 5,5	0,3222	0,2109	0,3414
	Δ von der Baseline	+8,1 ± 9,2	+18,4 ± 4,6	0,1951	+18,3 ± 6,5	+18,5 ± 8,4	0,4101	0,2800	0,9913
Phenylephrin (P3)	absolut	14,3 ± 5,2	22,6 ± 10,4	0,6236	37,8 ± 16,9	26,2 ± 11,4	0,4940	0,1583	0,8240
	Δ von der Baseline	-51,5 ± 5,9	-51,4 ± 7,7	0,9934	-25,5 ± 10,3	-36,9 ± 6,7	0,5930	0,0418*	0,1697
Herzfrequenz	Baseline	62,2 ± 3,0	62,9 ± 3,3	0,6959	68,7 ± 3,6	65,1 ± 4,0	0,052	0,1767	0,6749
Nitroprussidnatrium (N3)	absolut	73,4 ± 5,1	80,8 ± 5,7	0,1216	87,7 ± 4,5	78,0 ± 2,5	0,2099	0,0550	0,6569
	Δ von der Baseline	+11,5 ± 2,7	+15,1 ± 1,8	0,3135	+20,7 ± 1,8	+15,7 ± 5,5	0,7741	0,0136*	0,9154
Phenylephrin (P3)	absolut	55,3 ± 2,8	57,6 ± 2,5	0,2603	61,4 ± 3,7	55,5 ± 2,8	0,0335*	0,2080	0,5829
	Δ von der Baseline	-6,9 ± 0,8	-11,7 ± 5,6	0,4187	-7,3 ± 2,4	-9,6 ± 1,8	0,2470	0,8595	0,7243

Tab. 2: Hämodynamische Parameter beider Gruppen bei den unterschiedlichen Therapiebedingungen (MW ± SEM), * = p < 0,05, ** = p < 0,005

3.3 Baseline-Bedingungen

3.3.1 Baroreflex-Setpoint vor AT₁-Rezeptorblockade (HCT)

In der Anlaufphase wurde das Thiaziddiuretikum HCT als antihypertensive Monotherapie verabreicht. Hierunter lag bei der ersten Mikroneurographiesitzung in der Testgruppe mit Diabetes mellitus Typ 2 und milder Nephropathie ein mittlerer arterieller Druck (MAD) von $111,4 \pm 3,9$ mmHg (Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes, SEM) vor. Bei der Kontrollgruppe der primären Hypertoniker lag der MAD bei $114,5 \pm 3,8$ mmHg. Somit bestand bei beiden Patientenkollektiven ein moderater arterieller Hypertonus ohne signifikanten Gruppenunterschied.

Unter Ruhebedingungen während der Baselinemessungen waren zudem die Herzfrequenz (Diabetiker: $68,7 \pm 3,6$ Schläge / min vs. Hypertoniker: $62,2 \pm 3,0$ Schläge / min) zwischen den Versuchsgruppen vergleichbar. Insbesondere unterschieden sich die Burstrate der MSNA (Diabetiker: $42,8 \pm 4,1$ vs. Hypertoniker: $41,5 \pm 5,7$ bursts/min) und die Burstinzidenz (Diabetiker: $64,0 \pm 7,4$ vs. Hypertoniker: $65,8 \pm 7,7$ bursts/100 Herzschläge) zwischen den untersuchten Gruppen nicht. Graphisch veranschaulicht wird dies in den Balkendiagrammen unter 3.3.2, Abb. 10, a-d (S. 37).

3.3.2 Baroreflex-Setpoint unter AT₁-Rezeptorblockade (HCT + Valsartan)

Die vierwöchige antihypertensive Behandlung mit dem selektiven AT₁-Rezeptorantagonisten Valsartan erniedrigte den oszillometrisch erhobenen Blutdruck (systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck) in beiden Untersuchungsgruppen (graphisch dargestellt anhand des MAD). Der mittlere Ruhe-Blutdruck betrug bei der zweiten Mikroneurographiesitzung unter der Therapie in der diabetischen Testgruppe $106,4 \pm 3,1$ mmHg, bei der hypertensiven Kontrollgruppe $106,2 \pm 4,4$ mmHg. Somit senkte Valsartan den Blutdruck bei beiden Gruppen auf annähernd das gleiche Niveau (within-subject Vergleich HCT vs. HCT + Valsartan, Hypertoniker $p < 0,0047$, Diabetiker Trend $p < 0,0777$). Die Herzfrequenz (Diabetiker: $65,1 \pm 4,0$ vs. Hypertoniker: $62,9 \pm 3,3$ Schläge/min) und die MSNA (Diabetiker: $39,9 \pm 4,5$ vs. Hypertoniker: $43,2 \pm 3,6$ bursts/min)

änderten sich dagegen statistisch nicht. Dies galt sowohl für den Vergleich beider Gruppen miteinander als auch beim Vergleich der beiden Therapiebedingungen innerhalb der beiden Gruppen („within-subject“).

Der Befund eines erniedrigten Blutdrucks unter Valsartan-Therapie bei unveränderter MSNA und gleichbleibender Herzfrequenz bedeutet eine Verschiebung des Sollwertes (Resetting) des Baroreflex auf ein niedrigeres Blutdruckniveau. Die absoluten Werte sind der Tab. 2 zu entnehmen.

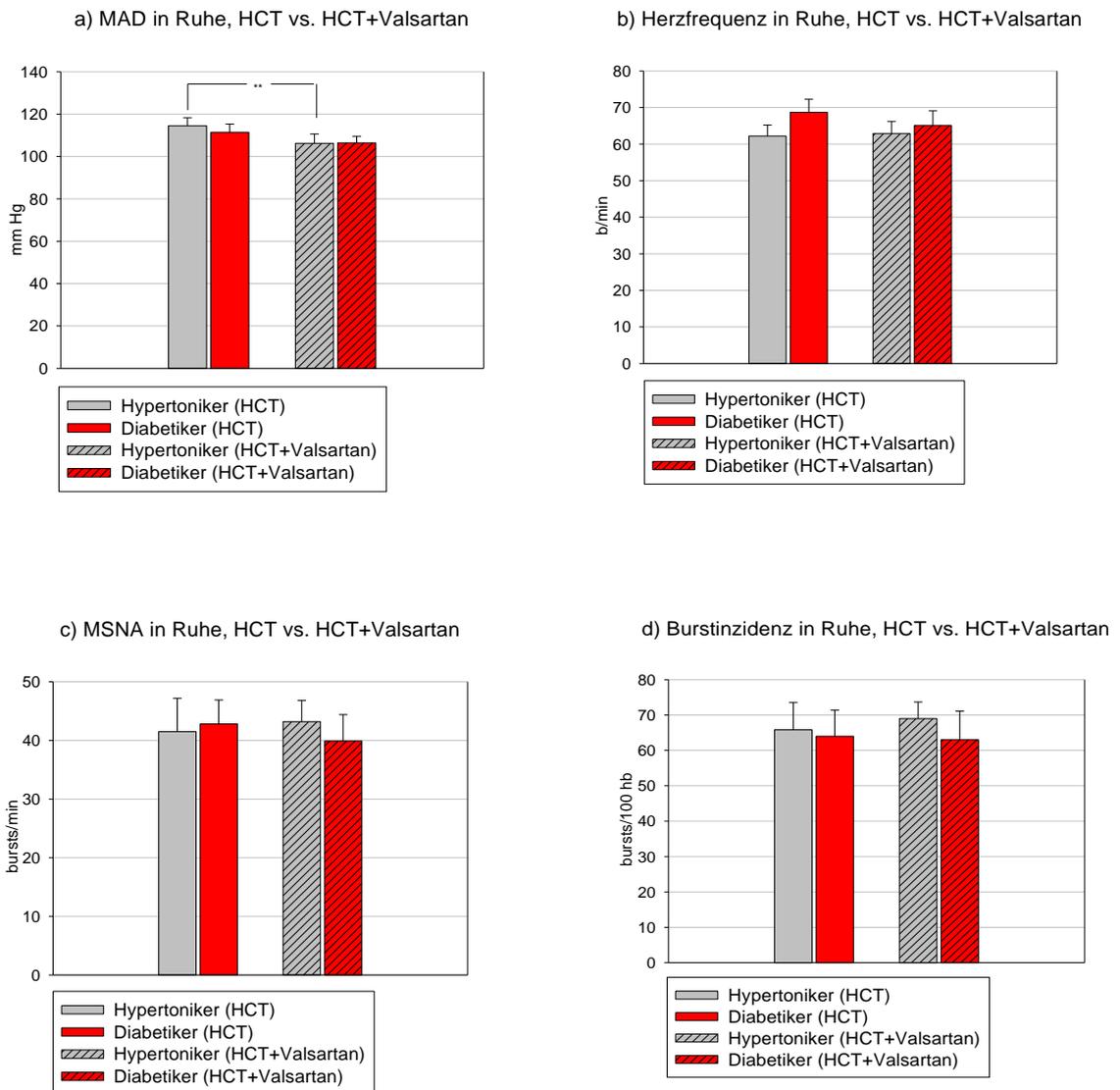


Abb. 10, a-d: Graphische Darstellung der hämodynamischen Parameter (MAD, Herzfrequenz, MSNA und Burstinzidenz) vor und unter Therapie mit Valsartan in Ruhe (Baseline), ** = $p < 0,005$

3.4 Pharmakologische Baroreflextestung

3.4.1 Baroreflex-Sensitivität vor AT₁-Rezeptorblockade (HCT)

Wie beabsichtigt kam es unter der Infusion von Nitroprussidnatrium und Phenylephrin zum Abfall bzw. zum Anstieg des Blutdrucks ohne signifikante Unterschiede in Bezug auf die absoluten Werte zwischen den Diabetikern und der Kontrollgruppe. Die Veränderungen des Blutdrucks induzierten wie erwartet eine gegenregulierende Erhöhung oder Erniedrigung der Herzfrequenz und der MSNA. Die absolute Steigerung der MSNA und der Herzfrequenz während der direkten Vasodilatation mit Nitroprussidnatrium war stärker bei den hypertensiven Diabetikern mit Nephropathie ausgeprägt, verglichen mit der hypertensiven Kontrollgruppe (siehe Tab. 2). Die reflektorische Herzfrequenzabnahme bei Blutdruckanstieg unter der Infusion mit Phenylephrin war bei den Diabetikern weniger stark ausgeprägt. Auch die Abnahme der Burstinzidenz – einer Größe, die MSNA und Herzfrequenzänderung kombiniert (9) – war bei den Diabetikern signifikant geringer unter Phenylephringabe als bei dem hypertensiven Kontrollkollektiv, siehe Tabelle 2 unter 3.2. Demzufolge gibt es Hinweise auf eine stärker ausgeprägte Baroreflex-Sensitivität als Antwort auf den hypotensiven Stimulus, da die Steigung der reflektorischen sympathischen Antwort steiler bei den diabetischen Hypertonikern ist verglichen zur Kontrollgruppe (Abb. 11), und einer geminderten Reflexsensitivität für Blutdruckanstiege.

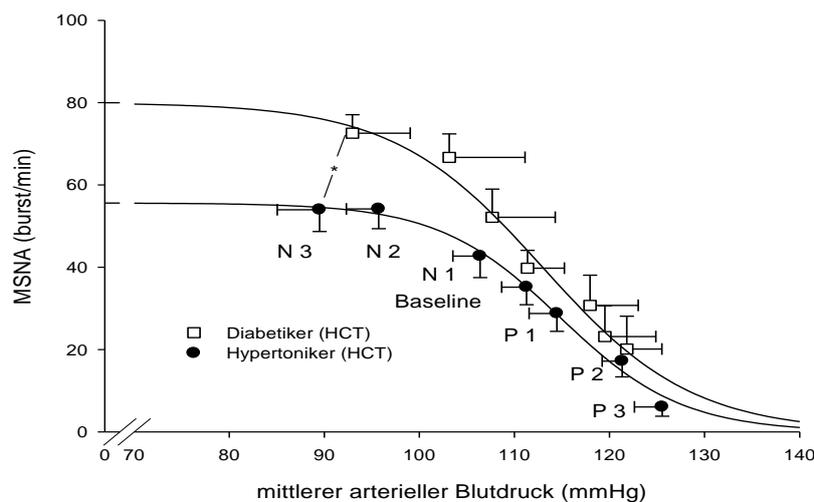


Abb. 11: Vaskulärer Baroreflex unter Blutdruckmodulation: MSNA (bursts/min) gegen mittleren arteriellen Blutdruck (mmHg) vor Valsartantherapie (* p < 0.05)

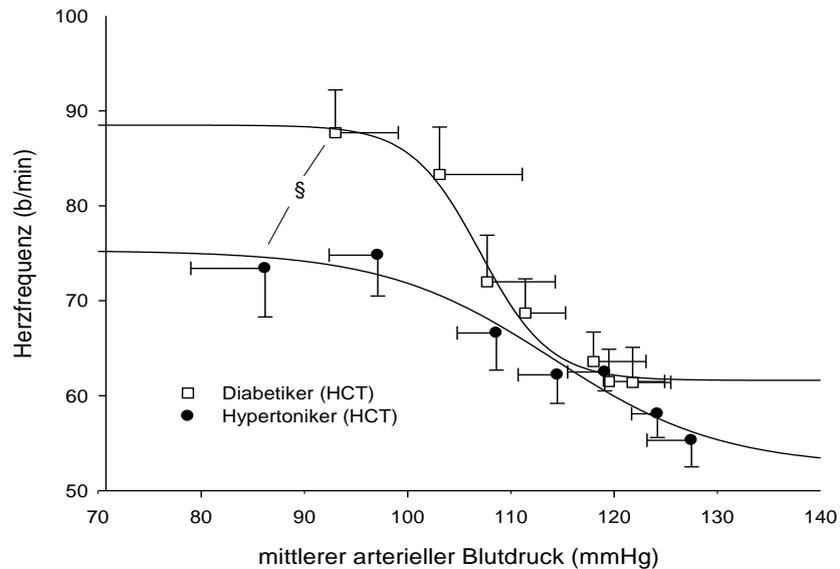


Abb. 12: Kardialer Baroreflex unter Blutdruckmodulation: Herzfrequenz (beats/min) gegen mittleren arteriellen Blutdruck (mmHg) vor Valsartantherapie (§= Trend $p < 0,06$)

3.4.2 Baroreflex-Sensitivität unter AT_1 -Rezeptorblockade (HCT+Valsartan)

Unter der AT_1 -Rezeptorblockade resultierten unter Nitroprussidnatrium bei beiden Gruppen vergleichbare Blutdruckwerte (s. Tab. 2). Die Änderung des Blutdrucks vom Baselinewert war in beiden Gruppen in etwa gleich. Während sich bei den diabetischen Patienten die MSNA-Antwort auf die Vasodilatation durch Nitroprussidnatrium unter den beiden Versuchsbedingungen nicht unterschied (N3: HCT-MSNA: $72,6 \pm 4,5$ vs. HCT+Valsartan-MSNA: $65,8 \pm 6,1$ bursts/min, $p = 0,572$), war diese bei der nicht diabetischen Testgruppe stärker unter der Behandlung mit Valsartan + HCT (HCT-MSNA: $52,4 \pm 7,5$ vs. HCT+Valsartan-MSNA: $68,3 \pm 3,0$ bursts/min, $p < 0,05$), verglichen mit den korrespondierenden Befunden unter der HCT-Monotherapie.

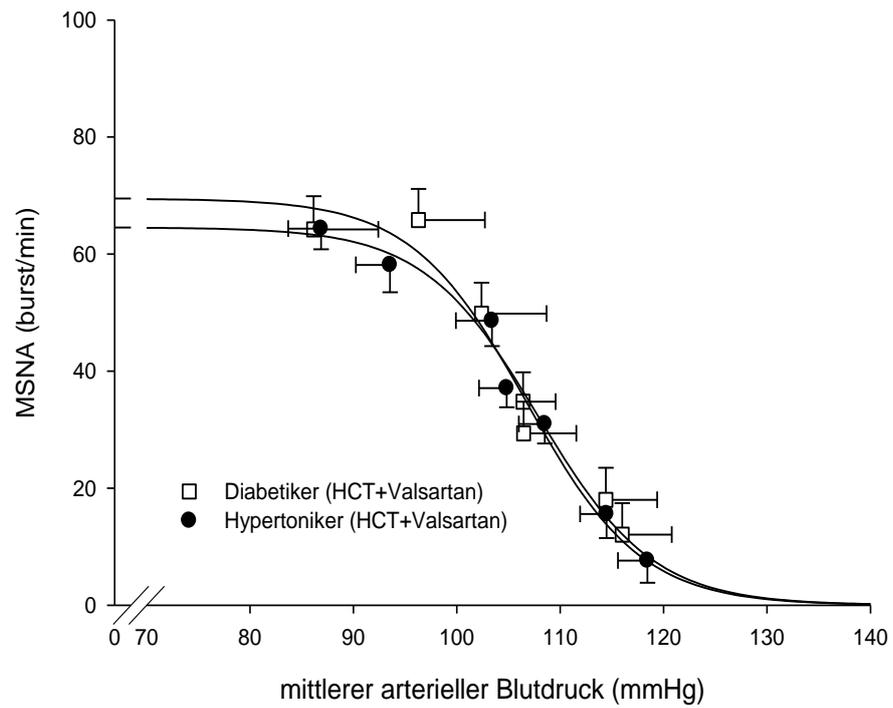


Abb. 13: Vaskulärer Baroreflex unter Blutdruckmodulation: MSNA (bursts/min) gegen mittleren arteriellen Blutdruck (mmHg) unter Valsartantherapie

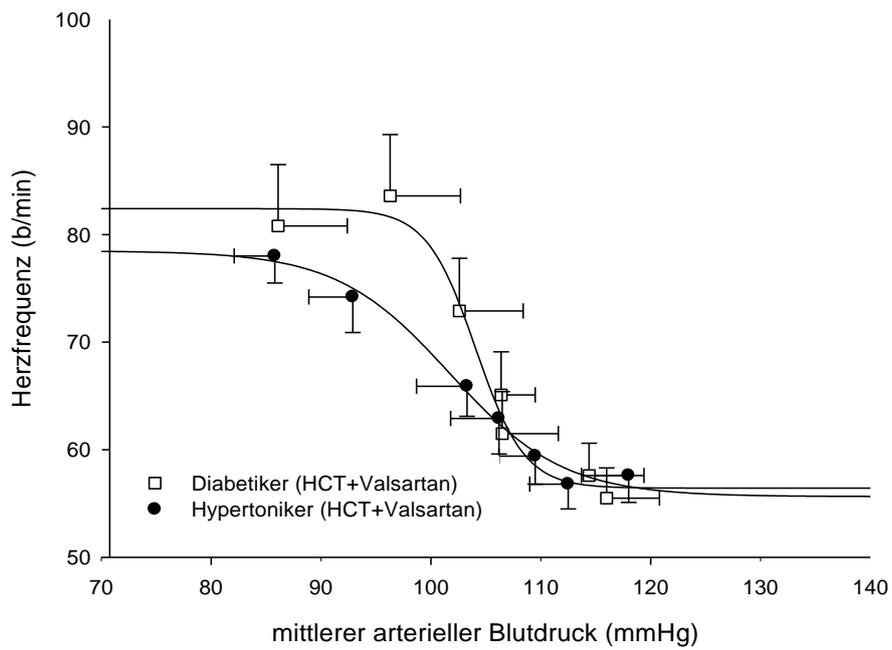


Abb. 14: Kardialer Baroreflex unter Blutdruckmodulation: Herzfrequenz (beats/min) gegen mittleren arteriellen Blutdruck (mmHg) unter Valsartantherapie

Zwischen den Kollektiven bestand hinsichtlich der Herzfrequenz während der Infusion mit Phenylephrin kein signifikanter Unterschied unter der Therapie mit Valsartan (Diabetiker: $55,5 \pm 2,8$ vs. Hypertoniker: $57,6 \pm 2,5$ Schläge/min), verglichen zur HCT-Monotherapie (Diabetiker: $61,4 \pm 3,7$ vs. Hypertoniker: $55,3 \pm 2,8$ Schläge/min).

3.5 Vergleich der Gruppen untereinander

3.5.1 Vergleich der Diabetiker vor und nach Therapie

Bei dem Vergleich der diabetischen Versuchsgruppe vor und unter der Therapie mit Valsartan, erkennt man die Blutdruckerniedrigung (Trend $p < 0,08$) bei tendenziell herabgesetzter muskulärer sympathischer Nervenaktivität. Dies zeigt eine Herabregulierung des Schwellenwertes auf ein niedrigeres Blutdruckniveau, ohne allerdings das geforderte statistische Signifikanzniveau zu erreichen.

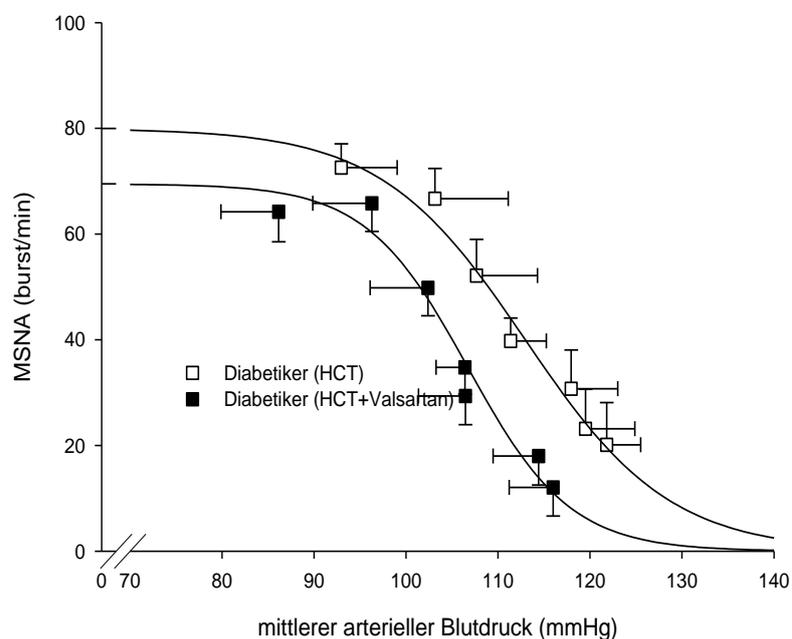


Abb. 15: Vaskulärer Baroreflex unter Blutdruckmodulation: MSNA (bursts/min) gegen mittleren arteriellen Blutdruck (mmHg). Vergleich vor und nach Valsartantherapie bei der diabetischen Untersuchungsgruppe

Die Baseline-Herzfrequenz der Diabetiker war unter HCT-Monotherapie und unter HCT + Valsartan nicht unterschiedlich. Während der Infusion von Phenylephrin war die Herzfrequenz der Diabetiker unter der Therapie mit Valsartan hingegen signifikant niedriger, verglichen zur HCT-Monotherapie (Valsartan + HCT: $55,5 \pm 2,8$ vs. HCT: $61,4 \pm 3,7$, $p = 0,034$).

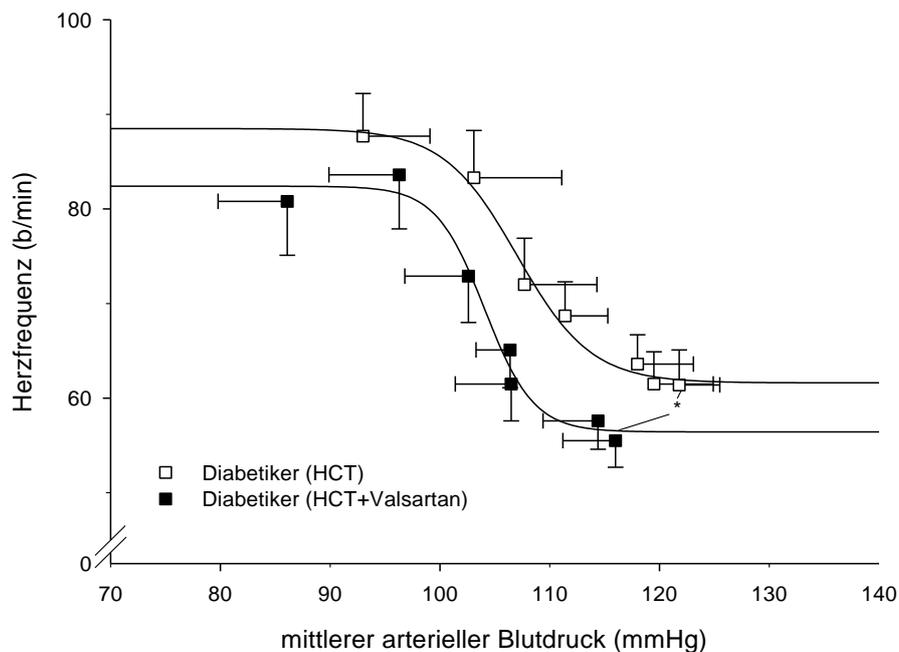


Abb. 16: Kardialer Baroreflex unter Blutdruckmodulation: Herzfrequenz (beats/min) gegen mittleren arteriellen Blutdruck (mmHg). Vergleich vor und nach Valsartantherapie bei der diabetischen Untersuchungsgruppe

3.5.2 Vergleich der Hypertoniker vor und nach Therapie

Beim Vergleich der hypertensiven Kontrollgruppe erkennt man eine gesteigerte MSNA-Antwort auf den hypotensiven Stimulus durch Nitroprussidnatrium unter Valsartan-Therapie. Es kam jedoch zu keiner Steigerung der Herzfrequenz gegenüber der Monotherapie. Dies zeigt eine Sensitivitätssteigerung des vaskulären, nicht jedoch des kardialen Schenkels des Baroreflexes. Bei Blutdrucksteigerung durch Phenylephrin war die MSNA- und

Herzfrequenzabnahme unverändert im Vergleich zur Monotherapie mit HCT (s. Tab. 2).

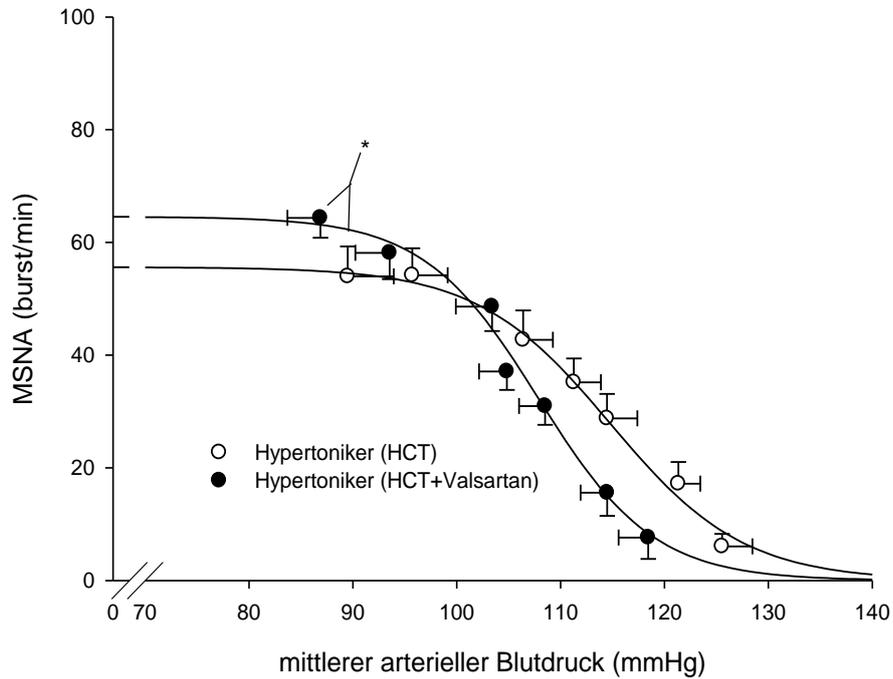


Abb. 17: Vaskulärer Baroreflex unter Blutdruckmodulation: MSNA (bursts/min) vs. mittleren arteriellen Blutdruck (mmHg). Vergleich vor und unter Valsartantherapie bei der hypertensiven Kontrollgruppe (* $p < 0,05$)

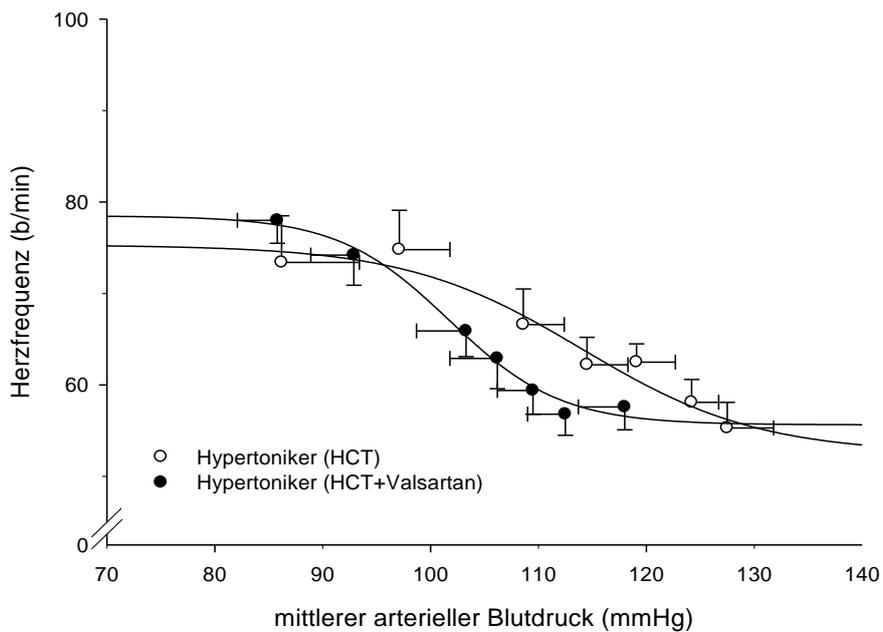


Abb. 18: Kardialer Baroreflex unter Blutdruckmodulation: Herzfrequenz (beats/min) vs. mittleren arteriellen Blutdruck (mmHg). Vergleich vor und unter Valsartantherapie bei der hypertensiven Kontrollgruppe

3.6 Statistik der Baroreflex-Sensitivität

Für die einzelnen Baroreflexmessungen wurde für jeden einzelnen Probanden eine lineare Regression der Blutdruck-MSNA bzw. Blutdruck-Herzfrequenz Korrelation angefertigt. Die Steigung der resultierenden Gerade wurde genutzt um die Sensitivität des Baroreflex zu beschreiben. Eine Messung wurde nur dann akzeptiert, wenn der Bestimmtheitskoeffizient $\geq 0,6$ war. Diese Bedingungen erfüllten nur 4 Probanden. Aufgrund der geringen Anzahl valider Messungen wies die schließende Statistik (ANOVA) eine zu geringe „Power“ auf, so dass hinsichtlich der Signifikanz keine Aussage getroffen werden kann (1).

3.7 Ergebnisse der labortechnischen Untersuchung

Die Plasmaspiegel der Katecholamine, Glucose und Endothelin-1 unterschieden sich zu den verschiedenen Abnahmezeitpunkten weder zwischen den Gruppen, noch zwischen den Versuchstagen innerhalb der jeweiligen Gruppe. Ebenso zeigten die Plasmaspiegel für Renin und Angiotensin II zwischen den Diabetikern und Hypertonikern bei beiden Versuchstagen keinen wesentlichen Unterschied. Im Vergleich zur Monotherapie mit HCT waren die Renin- und Angiotensin II Plasmaspiegel nach der 4-wöchigen Therapie mit Valsartan und HCT wie erwartet höher und zeigten bei beiden Gruppen einen im Trend signifikanten Anstieg (s. Tab. 3).

Gruppe	Hypertoniker			Diabetiker			H vs. D	
	HCT	HCT + Valsartan	p	HCT	HCT + Valsartan	p	p HCT	p HCT+V
Parameter	Mean ± SEM	Mean ± SEM		Mean ± SEM	Mean ± SEM			
Noradrenalin (pg/ml)	390,9 ± 50,2	446,6 ± 100,0	0,413	345,4 ± 42,2	291,4 ± 61,8	0,380	0,504	0,246
Adrenalin (pg/ml)	45,7 ± 10,4	41,3 ± 9,9	0,662	38,6 ± 13,5	35,3 ± 10,3	0,941	0,672	0,690
Renin (pg/ml)	7,9 ± 1,5	24,4 ± 7,2	0,067	5,6 ± 1,2	14,8 ± 4,3	0,037	0,245	0,281
ANG-II (pg/ml)	3,5 ± 1,0	14,8 ± 4,7	0,052	2,0 ± 0,4	9,8 ± 3,5	0,066	0,162	0,430
Endothelin I (pg/ml)	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,2	0,774	1,4 ± 0,2	1,4±0,2	0,811	0,634	0,786

Tab. 3: Serologische Parameter beider Untersuchungsgruppen unter den entsprechenden Behandlungskonditionen (Mittelwert ± SEM)

4 Diskussion

4.1 Der Baroreflex in der Blutdruckregulation

In der Blutdruckregulation stellt der Barorezeptorreflex einen wichtigen Stellmechanismus dar, der höchst effektiv auf sich schnell ändernde Blutdruckveränderungen reagieren kann. Dabei wird der Ist-Wert des Blutdruckes laufend mit dem Sollwert verglichen und über reflektorische Stellmechanismen angeglichen, um ein bestimmtes Blutdruckniveau konstant zu halten. Die Stellmechanismen dieser Reflexschleife beinhalten vor allem sympathische Efferenzen zu den kreislaufetablierenden Organen ‚Herz‘ und ‚Gefäßsystem‘.

Die Baroreflexfunktion spiegelt sich einerseits in dem Verhältnis von Blutdruckänderung im Hinblick auf die vasokonstriktorische muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSNA, vaskulärer Schenkel) und andererseits auf die Herzfrequenz (kardialer Schenkel) wider (24, 73). Allerdings scheinen der vaskuläre und kardiale Schenkel des Baroreflexbogens unterschiedlich reguliert zu sein (23). Dabei trägt der kardiale Reflexschenkel, der zusätzlich durch vagale Afferenzen moduliert wird, vor allem zum systolischen Blutdruck bei. Kardiale sympathische Aktivität kann beim Menschen nur aus der Endorganantwort, d.h. Herzfrequenz und Kontraktilität indirekt angenommen werden. Der vaskuläre Schenkel kann direkt und quantitativ gemessen werden und wirkt vor allem auf den Gefäßwiderstand und somit auf den diastolischen Blutdruck (107). Beide Komponenten, Systole und Diastole, modulieren den an den Barorezeptoren gemessenen mechanischen Stimulus der Gefäßdehnung (116). Zu welchen Anteilen jeweils der kardiale und der vaskuläre Schenkel die Barorezeptoren beeinflussen und welche Bedeutung systolischer und diastolischer Blutdruck für die Baroreflexregulation haben ist z. Zt. unbekannt. In der vorliegenden Arbeit wurde für die Korrelation von Blutdruck und Sympathikusaktivität daher der arterielle Mitteldruck angegeben, der das Flächenintegral unter der Blutdruckkurve darstellt. In der vorliegenden Studie wurde in einer Basismessung unter standardisierten Ruhebedingungen jeweils ein Setpoint der MSNA- bzw. Herzfrequenz-Blutdruck-Beziehung durchgeführt und sodann eine Reflextestung zur Untersuchung der Baroreflexsensitivität vorgenommen. Hierzu wurde der Blutdruck gezielt innerhalb eines laufenden Versuches pharmakologisch

verändert. In Analogie zu vorangegangenen Studien wurden definierte Dosen kurzwirksamer Substanzen (Nitroprussid und Phenylephrin), die direkt auf den Gefäßmuskeltonus wirken, gemäß sog. ‚steady-state‘-Infusionsprotokolle appliziert. Durch die Korrelation von Blutdruck und der Parameter der efferenten Sympathikusaktivität resultiert daraus eine sigmoide MSNA- bzw. Herzfrequenz-Blutdruck-Beziehungskurve. Dabei kann die Steilheit des geraden Abschnitts um den Setpoint als Aussage für die Baroreflexsensitivität gelten. Es lassen sich damit spezifische Aussagen über den vaskulären Schenkel zur Skelettmuskulatur treffen. Aussagen über den kardialen Schenkel können hingegen nur näherungsweise aus dem Herzfrequenzverhalten abgeleitet werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Mikroneurographie als Goldstandard der quantitativen Erfassung der efferenten vasokonstriktorischen muskulären sympathischen Nervenaktivität (MSNA) in Form von sog. „Bursts“ verwendet, um a) Setpoint und Sensitivität der Baroreflexregulation unter standardisierten Versuchsbedingungen bei hypertensiven Patienten mit und ohne begleitenden Diabetes mellitus Typ 2 zu vergleichen. In unserer Studie wurden zudem b) die Auswirkungen einer antihypertensiven Therapie mit dem langwirksamen AT₁-Rezeptorantagonisten Valsartan auf die Baroreflexsituation in beiden hypertensiven Kollektiven untersucht (93, 99). Daher ergeben sich einerseits Vergleiche zwischen verschiedenen Patientengruppen („inter-group“) und Therapieeffekte jeweils innerhalb der beiden Gruppen („within-subjekt“), die nachfolgend zunächst gesondert, anschließend im Kontext diskutiert werden.

4.2 Auswirkungen der antihypertensiven Therapie in Ruhe

4.2.1 HCT-Monotherapie

In der vorliegenden Studie unterschieden sich die Ruhe-MSNA und der Blutdruck zwischen den Typ 2 Diabetikern mit arterieller Hypertonie verglichen zu den nicht-diabetischen Hypertonikern während der Anlaufphase mit dem Thiaziddiuretikum HCT nicht. Dies steht im Gegensatz zu den Befunden kürzlich publizierter Studien von Hugett et al. (53, 55), in denen eine Erhöhung der MSNA bei diesen Versuchsgruppen beschrieben wurde. Zudem wurde über eine gesteigerte sympathische Aktivität beim metabolischen Syndrom berichtet, welche sich in

einer Erhöhung der Herzfrequenz und der MSNA widerspiegelte (41). Im Gegensatz hierzu berichten Hoffmann et al. (52) über eine erniedrigte MSNA bei hypertensiven Typ 2 Diabetikern im Vergleich zur normotensiven Vergleichsgruppe. Unsere Befunde nehmen somit eine Mittelposition im Spannungsfeld dieser kontroversen Vorbefunde ein.

HCT gehört zu den Sulfonamid-Derivaten und besitzt eine Wirkdauer von ca. 12 h. Unter dem Thiaziddiuretikum kommt es zu einer reversiblen Hemmung eines Na^+Cl^- -Carrier Systems im proximalen Teil des distalen Tubulus mit Wirkung von luminal, dabei ist die Diurese um maximal 10-15 % des Glomerulumfiltrates gesteigert. Bei unserer Studie wurde bei allen Probanden eine Monotherapie mit HCT durchgeführt, da eine völlig fehlende antihypertensive Therapie als ethnisch nicht vertretbar erschien. Durch die eher gering ausgeprägte Blutdruckerniedrigung dürfte der Barorezeptorreflex bei unseren Patienten nur einen geringen gegenregulatorischen Anstieg der sympathischen Innervation zum Muskelgefäßbett und zum Herz bewirkt haben (73). Ein Vergleich mit einer gesunden Vergleichsgruppe wurde nicht aufgestellt, so dass diesbezüglich keine Aussage getroffen werden kann. In der CROSS-Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass eine antihypertensive HCT-Therapie zwar den Blutdruck senkt, jedoch keinen nennenswerten Einfluss auf die MSNA und die Insulinresistenz besitzt (39). Da HCT in gleich bleibender Dosierung in beiden Versuchsgruppen und unter jeweils beiden Therapiebedingungen gegeben wurde, erscheint ein HCT-bedingter Confounder-Effekt ausgeschlossen.

4.2.2 HCT + Valsartan - Kombinationstherapie

Auch in der Behandlungsphase, in welcher HCT mit dem hochselektiven AT_1 -Rezeptorantagonisten Valsartan kombiniert wurde, konnten wir keinen signifikanten statistischen Unterschied des Blutdrucks, der MSNA und der Herzfrequenz zwischen beiden Gruppen feststellen.

Verglichen zu der Vorbehandlung mit HCT erniedrigte Valsartan den Blutdruck in beiden Gruppen ohne jedoch reflektorisch die MSNA oder die Herzfrequenz signifikant zu verändern. Somit reduzierte die AT_1 -Rezeptorblockade nicht nur den Blutdruck-Istwert, sondern veränderte auch die Beziehung zwischen Blutdruck und

der zentralnervösen efferenten sympathischen Aktivität, d.h. es kam zu einem Resetting des Soll-Wertes des Baroreflexes i.S. einer Adaptation auf ein niedrigeres Blutdruckniveau. Dies ist in Übereinstimmung zu vorangegangenen Studienergebnissen, welche bei einer antihypertensiven Therapie mit ACE-Hemmern oder AT₁-Rezeptorblockern nicht nur die erzielte Blutdrucksenkung gezeigt haben, sondern auch die Absenkung des Sollwertes für die Baroreflex vermittelte Sympathikusaktivierung (49, 63, 70, 105). Die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie der Blutdruck durch die AT₁-Rezeptorblockade erniedrigt wurde, während die MSNA und die Herzfrequenz nicht beeinflusst waren, zeigt, dass sowohl der vaskuläre als auch der kardiale Schenkel des Baroreflex zu einem niedrigeren Blutdruck-Zielwert verändert wird. Dieses Resetting der efferenten Baroreflex-vermittelten sympathischen Entladungsrates beruht auf der Interaktion des RAS innerhalb der zentralnervösen Blutdruck-Regulationszentren (86, 89). Im Tierversuch wurde mehrfach gezeigt, dass Angiotensin II die Funktion des Baroreflexes über die Medulla oblongata moduliert (2, 91). AT₁-Rezeptorblockade wirkt spezifisch auf die zentralnervösen Blutdruck-regulationszentren sympathoinhibitorisch. In Gegenmodellen hebt Angiotensin II im Nagetier in der Medulla oblongata den Setpoint des Baroreflexes zu höheren Blutdruckwerten. Durch eine direkt zentralnervös (intrazerebroventrikulär) applizierte AT₁-Rezeptorblockade wird die Schwelle für eine reflektorische Antwort von Herzfrequenz und sympathischer Aktivität zu einem niedrigeren Blutdruck-Level verstellt (2, 49). Offenbar sind diese Mechanismen bei hypertensiven Patienten mit diabetischer Nephropathie im Vergleich zu den essentiellen Hypertonikern ohne Diabetes und ohne renale Schädigung unbeeinträchtigt.

4.3 Auswirkungen der antihypertensiven Therapie unter pharmakologischer Baroreflextestung

In der vorliegenden Studie wurde die Baroreflexantwort durch vasoaktive Substanzen, die den Blutdruck mittels direkter Vasodilatation gesenkt (Nitroprussid) oder über direkte α_1 -Rezeptoraktivierung angehoben (Phenylephrin) haben, getestet. Diese Testung erlaubt die Beurteilung der Baroreflexsensitivität

durch die Darstellung der Steigung der Korrelationskurve zwischen Blutdruck und MSNA oder Herzfrequenz über die erzielte Blutdruckschwankung (37, 95, 108).

4.3.1 Baroreflextestung unter HCT

In unserer Studie war der baroreflektorisch vermittelte vasokonstriktorische sympathische Abfluss zum Gefäßmuskelbett als Antwort auf die akute Blutdruckerniedrigung durch Nitroprussidnatrium signifikant stärker bei den hypertensiven Diabetikern ausgeprägt als bei der nicht-diabetischen Kontrollgruppe. Die gegenläufig gerichtete reflektorische Inhibition der Herzfrequenz und der MSNA infolge der akuten Blutdrucksteigerung war im Gegensatz hierzu bei der diabetischen Versuchsgruppe signifikant reduziert. Diese Konstellation war durch die herabgesetzte Burst-Inzidenz veranschaulicht, ein Parameter der die baroreflektorischen Auswirkungen auf Herzfrequenz und efferente sympathische Aktivität zum Gefäßmuskelbett kombiniert (9). Somit zeigen sich unter HCT bei den diabetischen Bluthochdruckpatienten diejenigen Mechanismen, die eine reflektorische Sympathikusaktivierung auf hypotensive Stimuli bewirken, verstärkt sensibel, wohingegen die Sympathikusinhibition auf erhöhte Blutdrücke abgeschwächt war. Dieser Befund ist in zweierlei Hinsicht klinisch relevant:

- 1) Er spricht einerseits klar gegen eine Abschwächung des Baroreflexes durch z.B. eine frühzeitige, klinisch bislang noch latente autonome Neuropathie. Dies steht zwar im Gegensatz zu anderen Studien bei Patienten mit klinisch fortgeschrittenen Stadien der diabetischen autonomen Dysfunktion, aber durchaus im Einklang zur normalen Reflexantwort bei unkompliziertem Diabetes mellitus Typ 2 (52, 53). Bei Patienten mit ausgeprägter diabetischer Polyneuropathie wurde zudem über die Schwierigkeit des Auffindens von sympathischen Faszikeln für die mikroneurographische Aufzeichnung berichtet. Der Grund dafür liegt in der sukzessiven Degeneration von sympathischen Nervenfasern bei fortschreitender diabetischer Polyneuropathie (28, 116).
- 2) Der Befund erlaubt die Vermutung, dass die beobachtete Verstärkung der Gegenregulation auf hypotone und die Abschwächung auf hypertensive Blutdruckabweichungen eine Prädisposition zur sympathischen Überaktivität bei

Patienten mit diabetischer Nephropathie gegenüber essentiellen Hypertonikern demaskiert – ein Befund, der nicht unter Ruhebedingungen aufgedeckt werden kann.

4.3.2 Baroreflextestung unter HCT + Valsartan

Interessanterweise fällt der soeben beschriebene ‚inter-group‘ Unterschied durch die AT₁-Rezeptorblockade weg. Hier zeigt sich, dass unter AT₁-Rezeptorblockade in der Gruppe der essentiellen Hypertoniepatienten eine Verstärkung der MSNA- und Herzfrequenzantwort auf den hypotensiven Stimulus zu verzeichnen war. Die Beobachtung einer Erhöhung der Baroreflexsensitivität während einer Blockade der AT₁-Rezeptoren steht im Einklang mit früheren Studien (6). Unter Phenylephrin zeigte diese Gruppe hingegen keine Veränderung zwischen beiden Therapiebedingungen. Daher kann der o.g. ‚inter-group‘ Effekt durchaus auf einer Verbesserung der hypotonen Reflexsensitivität in der Kontrollgruppe beruhen, so dass die Schlussfolgerung einer Prädisposition zu sympathischer Überaktivität in der Diabetikergruppe in Frage gestellt werden muss.

Vergleicht man beide Therapieformen (HCT vs. HCT + Valsartan) in beiden Gruppen, so ergibt sich letztlich ein komplexes Bild. Zum einen war eine teilweise verbesserte Reflex-Inhibition der Herzfrequenz in der diabetischen Testgruppe unter Valsartan zu finden, welche in Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien über die kardiale Arbeit bei Stress ist (61). Die Mechanismen, die hinter dieser Beobachtung stehen, bedürfen weiterer Abklärung. Altersunterschiede, die bekanntermaßen einen Einfluss auf die Baroreflex-Sensitivität besitzen, können für diese ‚within-subjekt‘ Beobachtung nicht herangezogen werden. Des Weiteren belegt unsere Studie eine stabile intraindividuelle Vergleichbarkeit des Baroreflexverhaltens bei wiederholter Aufzeichnung der MSNA (30). In der Summe dürften die hier gefundenen Gruppenunterschiede und Valsartaneffekte hinsichtlich der Baroreflexsensitivität sowohl auf einer verbesserten Reflexsensitivität bei essentiellen Hypertonikern auf Hypotension als auch einer abgemilderten Reflexaktivität bei diabetischen Hypertonikern auf hypertensive Stimuli beruhen. Beide Therapieeffekte scheinen klinisch favorabel.

4.4 Hormonelle Befunde

4.4.1 Renin-Angiotensin-System

Wie erwartet zeigte sich in der vorliegenden Studie in beiden Patientengruppen ein signifikanter Anstieg von ANG-II und Renin nach vierwöchiger Therapie mit Valsartan. Dieser Anstieg beruht auf der kompetitiven Blockade der AT₁-Rezeptoren mit konsekutivem Wegfall der negativen Rückkopplung. Erniedrigte Serum-Aldosteronspiegel einerseits und ein verminderter tubulärer Natriumgehalt andererseits bei zudem erniedrigtem Blutdruck am Vas afferenz des Glomerulums führt über die juxtaglomerulären Zellen zu einer gesteigerten Renin-Freisetzung und somit zu einer vermehrten Bildung von Angiotensin II. Da durch die Blockade des AT₁-Rezeptors auch die übrigen Wirkungen von Angiotensin II gehemmt werden, hat die reaktive Erhöhung des Renin- und Angiotensin II Spiegels keine relevante Auswirkung auf den antihypertensiven Effekt des Valsartans. Eine gesteigerte Produktion und Ausschüttung von Renin könnte auch auf einer gesteigerten renalen sympathischen Nervenaktivität (RSNA) mit direkter Innervation des juxtaglomerulären Apparates beruhen (45). In Anbetracht des Baroreflex-Resettings auf ein niedrigeres Blutdruckniveau ist dies jedoch unwahrscheinlich, da RSNA und MSNA laut Tiermodellen gleichsinnig durch z.B. Angiotensin II verändert werden. In der vorliegenden Studie konnten wir keinen ‚inter-group‘ Unterschied der serologischen Marker der RAAS-Aktivierung finden. Bemerkenswert war, dass dies unter beiden Behandlungsformen (Monotherapie vs. Kombinationstherapie) hinsichtlich der Plasmaspiegel von Renin und Angiotensin II der Fall war.

4.4.2 Katecholamine – serologische Marker der Sympathikusaktivität

In der vorliegenden Studie zeigten die Plasma-Spiegel von Noradrenalin (NA) und Adrenalin (A) weder gruppenbezogene noch therapieassoziierte Unterschiede. Insofern geben diese Globalparameter der Sympathikusaktivität keinen Hinweis auf eine geänderte Sympathikusfunktion – passend zu der in etwa gleichen MSNA.

Wie einleitend unter 1.3.3 erwähnt, wird der Hauptanteil des Noradrenalins (NA) durch präsynaptisches Reuptake wieder aufgenommen und inaktiviert. Nur ca. 10-20% des NA erreicht dabei die systemische Zirkulation als sog. ‚spill-over‘. Der Plasmaspiegel korreliert dabei mit der synaptischen Clearance und dem lokalen Blutfluss (25), der organbezogen durchaus unterschiedlich ist. Nur ca 20% des NA entstammt dem Muskelgefäßbett. Somit ist die Aussagekraft der globalen NA-Konzentration im Plasma eingeschränkt und lässt nicht zwingend Rückschlüsse auf die Baroreflex-assoziierte sympathoadrenerge Nervenaktivität zu. Der NA-Gehalt korreliert aber unter definierten Bedingungen mit der mikroneurographisch gemessenen Aktivität (26, 114). Insofern passen die Daten zu dem Hauptbefund einer Absenkung des Blutdruckniveaus unter Valsartan ohne reflektorische Sympathikusaktivierung in beiden Kollektiven.

Aufgrund der Tatsache, dass A zum überwiegenden Teil aus dem NNM freigesetzt wird und seinen Wirkort auf dem Blutweg erreicht, spiegelt die Konzentration im Plasma die sympathomedulläre Nervenaktivität gut wieder. Hier zeigten sich keine Gruppen- oder Therapieunterschiede. Allerdings spielt Adrenalin für die Baroreflex vermittelte Blutdruckregulation nur eine untergeordnete Rolle (94).

4.5 Beantwortung der Fragestellung

zu 1) Gibt es Unterschiede bezüglich der kardialen und vasokonstriktorisches Baroreflexfunktion zwischen hypertensiven Patienten mit vs. ohne diabetische Nephropathie?

In unserer Studie konnten wir keinen Unterschied der kardialen und vaskulären sympathischen Aktivität zwischen den nicht-diabetischen und den diabetischen Patienten mit Nephropathie feststellen. Des Weiteren zeigen unsere Befunde einen hypertensiven Baroreflex-Setpoint sowohl bei hypertonen Typ 2 Diabetikern mit Nierenschädigung als auch in der Kontrollgruppe, die womöglich auf der Angiotensin II Wirkung auf die zentralen Blutdruck-Regulationszentren beruhen.

zu 2) Verändert sich der kardiale und vasokonstriktorische Baroreflex-Setpoint bei hypertensiven Patienten mit vs. ohne diabetische Nephropathie unter einer vierwöchigen Therapie mit dem AT₁-Rezeptorblocker Valsartan?

Verglichen zu der Vorbehandlung mit HCT, erniedrigte Valsartan den Blutdruck in beiden Gruppen ohne jedoch reflektorisch die MSNA oder die Herzfrequenz signifikant zu verändern. Somit reduziert die AT₁-Rezeptorblockade nicht nur den Blutdruck-Istwert, sondern verändert auch die Beziehung zwischen Blutdruck und der zentralnervösen efferenten sympathischen Aktivität, d.h. es kam zu einem Resetting des Sollwertes des Baroreflexes i.S. einer Adaptation auf ein niedrigeres Blutdruckniveau. Einen signifikanten statistischen Unterschied des Blutdrucks, der MSNA und der Herzfrequenz zwischen beiden Gruppen ließ sich nicht nachweisen.

zu 3) Wie unterscheidet sich die Baroreflexsensitivität (vaskulärer und kardialer Schenkel) durch pharmakologische Baroreflextestung zwischen hypertensiven Patienten mit vs. ohne diabetische Nephropathie?

Der baroreflektorisch vermittelte vasokonstriktorische sympathische Abfluss zum Gefäßmuskelbett als Antwort auf die akute Blutdruckerniedrigung durch Nitroprussidnatrium war signifikant stärker bei den hypertensiven Diabetikern ausgeprägt als bei der nicht-diabetischen Kontrollgruppe. Die gegenläufig gerichtete reflektorische Inhibition der Herzfrequenz und der MSNA infolge der akuten Blutdrucksteigerung war im Gegensatz hierzu bei der diabetischen Versuchsgruppe signifikant reduziert.

zu 4) Verändert sich die Baroreflexsensitivität (vaskulärer und kardialer Schenkel) unter pharmakologischer Baroreflextestung bei hypertensiven Patienten mit vs. ohne diabetische Nephropathie unter einer vierwöchigen Therapie mit dem AT₁-Rezeptorblocker Valsartan?

Unter AT₁-Rezeptorblockade ließ sich in der Gruppe der nicht-diabetischen Hypertoniepatienten eine Verstärkung der MSNA- und Herzfrequenzantwort auf den hypotensiven Stimulus nachweisen. Die verbesserte Baroreflexsensitivität schützt möglicherweise vor orthostatischer Dysregulation im Rahmen einer antihypertensiven Therapie. Auf die Blutdruckerhöhung zeigte diese Gruppe keine Veränderung zwischen beiden Therapiebedingungen. In der diabetischen Gruppe zeigt sich unter Valsartan-Therapie eine verbesserte Reflex-Inhibition der Herzfrequenz auf Blutdrucksteigerung.

zu 5) Können latente autonom-neuropathische Schäden durch eine pharmakologische Baroreflextestung demaskiert werden?

Frühe, latent autonom-neuropathische Schäden in der Diabetikergruppe konnten durch die pharmakologische Baroreflextestung nicht delektiert werden. Es zeigte sich vielmehr, dass die reflektorische Sympathikusaktivierung auf hypotensive Stimuli stärker war als in der nicht-diabetischen Kontrollgruppe, wohingegen die Sympathikushemmung auf erhöhte Blutdrücke sich abgeschwächt darstellte. Daß dieser Befund unter Valsartantherapie nicht mehr zu beobachten war, spricht gegen eine autonome Neurodegeneration.

zu 6) Zeigen hypertensive Patienten mit vs. ohne diabetische Nephropathie vor vs. nach vierwöchiger Therapie mit dem AT₁-Rezeptorblocker Valsartan Veränderungen der hormonellen Parameter der sympathoadrenergen Aktivität oder des Renin-Angiotensin-Systems?

Wie erwartet zeigte sich in beiden Patientengruppen ein signifikanter Anstieg von Angiotensin II und Renin nach vierwöchiger Therapie mit Valsartan. In der vorliegenden Studie konnten wir jedoch keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der serologischen Marker der RAS Aktivierung finden. Dies war bei beiden Behandlungsformen (Monotherapie vs. Kombinationstherapie) der

Fall. Auch bei den Plasma-Spiegeln von Noradrenalin (NA) und Adrenalin (A) zeigten sich weder gruppenbezogene noch therapieassoziierte Unterschiede.

4.6 Limitationen der Studie

Bei unserer Studie war die Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppen mit jeweils zwei Frauen und sieben männlichen Probanden unausgeglichen. Der Baroreflex ist bei Frauen und Männern jedoch prinzipiell vergleichbar (108). Dies gilt umso mehr, da die eingeschlossenen Patientinnen bereits postmenopausal waren, so dass ovulozyklische Schwankungen der Baroreflexregulation wegfallen (85).

Die MSNA in Ruheposition ist bei einem Individuum über Jahre hinweg konstant und kann somit an verschiedenen Tagen gut verglichen werden (30, 59), wobei interindividuell große Unterschiede bestehen können. So korreliert die Basisrate negativ bei jungen gesunden Probanden mit der Blutdruckhöhe (85, 111). Dies könnte zum einen an einem höheren Cardiac Output bei diesem Patientenkollektiv begründet liegen (9), und zum anderen an einer höheren Gefäßreagibilität auf einen noradrenergen Stimulus bei höherer Adrenozeptordichte (10). Demzufolge ist der Altersanstieg der Probanden bei dem Beobachtungszeitraum unserer Studie bezogen auf die MSNA zu vernachlässigen. Hierdurch ergeben sich trotz der geringen Stichprobengröße zuverlässige Aussagen für intraindividuelle Vergleiche („within-subjekt“ Vergleich der Therapiebedingungen HCT vs. HCT + Valsartan). Andererseits ist die statistische Power für die Vergleichbarkeit zwischen den Patientengruppen eher gering und somit eingeschränkt.

Adipositas ist mit einer Sympathikusaktivierung und einer erhöhten Prävalenz der Hypertonie vergesellschaftet (15, 27, 74, 110), wobei eine Zunahme des Körpergewichts zu einer Zunahme der MSNA führt (31, 96). Der Querschnitt des BMI der untersuchten Gruppen war bezogen auf die diabetische und nicht diabetische Testgruppe nicht ausgeglichen (Diabetiker: $29,6 \pm 2,0$ vs. Hypertoniker $26,0 \pm 0,9 \text{ kg/m}^2$), wobei die Spannbreite des BMI der einzelnen Gruppen von 20,5 bis $37,8 \text{ kg/m}^2$ reichte. Die positive Korrelation zwischen Adipositas und Sympathikusaktivierung, bzw. einer erhöhten MSNA, ist bei Männern deutlicher ausgeprägt (109). Langzeitstudien konnten zeigen, dass eine Gewichtszunahme

zu einer gesteigerten MSNA mit Blutdruckerhöhung führt (34). Gewichtsreduktion hingegen bewirkt eine Abnahme der MSNA und führt zu einem niedrigeren, systolischen, Blutdruckniveau (104). Die große BMI-Spanne innerhalb unserer Gruppen ist ein gewichtiger Faktor für die große interindividuelle Streubreite der Sympathikus-Messwerte und schränkt die statistische Power für den Gruppenvergleich ein.

Bei den Tagen des Mikroneurographieversuches wurden weitere Stimulationstest zusätzlich zur pharmakologischen Testung mit Nitroprussid und Phenylephrin durchgeführt. Ein Apnoeversuch als physiologischer Stimulus für eine maximale Sympathikusaktivierung diente der Verifizierung einer adäquaten Ableitqualität vor Versuchsbeginn und nach Versuchsende. Des Weiteren führten wir nach pharmakologischer Baroreflextestung einen sog. ‚Eiswassertest‘ durch. Dabei sollten die Probanden eine Hand vollständig über einen Zeitraum von 90 Sekunden in ca. 4° C kaltes Wasser tauchen. Der Apnoeversuch steigert über Chemorezeptoren und der Eiswassertest über Thermorezeptoren die MSNA (29, 67, 113). Diese Effekte sind aber nur kurzfristig zu beobachten, so dass eine Beeinflussung auf die Kernaussage unserer Studie als nicht wahrscheinlich angesehen werden kann. Daher wird hier auf diese Provokationstests nicht weiter eingegangen.

Die Medikamenteneinnahme sollte von den Probanden nüchtern zur selben Zeit und an den Untersuchungstagen ca. 120 min vor Versuchsbeginn erfolgen. Die einzunehmenden Medikamente HCT und Valsartan wurden abgezählt und den Patienten mit nach Hause gegeben. Die Patienten waren angewiesen die Medikamente bei jedem Termin mitzubringen. Die Überprüfung der Compliance erfolgte durch Nachzählen der Tabletten. Somit ist die Medikamenteneinnahme nur bedingt zu kontrollieren und einzelne Abweichungen sind möglich.

Abschließend sei die Tatsache erwähnt, dass z.Zt. die Mikroneurographie nach Vallbo und Hagbarth die einzige minimal invasive Methode darstellt die MSNA hochspezifisch zu bestimmen. Da bei dieser Methode eine sehr dünne Ableitelektrode verwendet wird und eine strikte intraneurale Lage dieser Elektrode für die Ableitung Voraussetzung ist, kann man die hohe Anzahl an Dislokationen und nicht auswertbaren Ableitungen erklären. Damit ist die statistische „Power“

dieser Studie bei der gegebenen Gruppenstärke weit geringer ausgefallen als im Vorfeld angenommen.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Studie wurde bei 9 Typ 2 Diabetikern mit einem arteriellen Hypertonus und milder Nephropathie die Wirkung des AT₁-Rezeptorantagonisten Valsartan auf den Barorezeptorenreflex als wichtigen Stellmechanismus der Blutdruckregulation untersucht. Zur Untersuchung des Baroreflex wurde die muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSNA) während pharmakologischer Erniedrigung und Anhebung des Blutdruckes und während Ruhebedingungen von einem gemischten Extremitätennerv abgeleitet. Zudem wurden die Herzfrequenz und die Plasmakonzentration von ANG-II, Renin, Adrenalin und Noradrenalin gemessen. Die Ergebnisse wurden mit denen einer Kontrollgruppe von 9 Testpersonen mit primärer Hypertonie ohne Diabetes und fehlender Nierenschädigung verglichen. Die Messungen erfolgten nach dreiwöchiger Monotherapie mit HCT und erneut nach vierwöchiger Valsartan + HCT Medikation. Über die Ermittlung eines Setpoints unter Ruhebedingungen hinaus erlaubt die Baroreflex-Testung mittels vasoaktiver Substanzen eine Stimulus-Antwort-Korrelation als Maß für die Baroreflex-Sensitivität.

Bei unserer Studie fanden wir keinen signifikanten Unterschied des vaskulären oder kardialen Baroreflex-Setpoints zwischen den nicht diabetischen Hypertonikern und den diabetischen Patienten mit Nephropathie. Auch bei der Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin, Renin, ANG-II und Endothelin-1 konnten wir keinen statisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen feststellen.

Eine vierwöchige antihypertensive Therapie mit dem hochselektiven AT₁-Rezeptorantagonisten Valsartan erniedrigte nicht nur effektiv den Blutdruck (systolisch und diastolisch) bei beiden Gruppen, sondern veränderte den Baroreflex-Setpoint in Richtung eines physiologischen Wertes.

Frühe, noch latente autonom-neuropathische Schäden konnten durch die pharmakologische Stimulation bzw. Deaktivierung der Barorezeptoren nicht demaskiert werden. Die Baroreflex-Sensitivität zeigte bei beiden Probandenkollektiven unter den unterschiedlichen Therapiebedingungen diskrete Veränderungen. In der Summe zeigte sich unter der AT₁-Rezeptorblockade eine Angleichung der Baroreflexantwort in beiden Kollektiven. Dies kann als klinisch günstige Baroreflexstabilisierung interpretiert werden.

Unsere Beobachtungen liefern neue Hinweise auf eine zentralnervöse Verknüpfung der Baroreflex-Funktion mit dem Angiotensin System.

6 Literaturverzeichnis

- 1) Abt K. **Descriptive data analysis: a concept between confirmatory and exploratory data analysis.** *Methods Inf Med* 1987; 26(2): 77-88.
- 2) Averill DB, Diz DI. **Angiotensin peptides and baroreflex control of sympathetic outflow: pathways and mechanism of the medulla oblongata.** *Brain Res Bull* 2000; 51: 119-128.
- 3) Barenbrock M, Spieker K, Laske V et al. **Studies of the vessel wall properties in hemodialysis patients.** *Kidney Int* 1994; 45:1397-1400.
- 4) Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J. **Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy.** *N Engl J Med* 2004; 351: 1952-1961.
- 5) Barrett CJ and Ramchandra R, Guild SJ, Lala A, Budgett DM and Malpas SC. **What sets the long-term level of renal sympathetic nerve activity: a role for angiotensin II and baroreflexes?** *Circ Research* 2003; 92: 1330-1336.
- 6) Béchir M, Enseleit F, Chenevard R, Lüscher TF, Noll G. **Effect of losartan on muscle sympathetic activity and baroreceptor function in systemic hypertension.** *Am J Cardiol* 2005; 95: 129-131.
- 7) Blankestijn PJ, Ligtenberg G, Klein I, Koomans HA. **Sympathetic overactivity in renal failure controlled by ACE inhibition: clinical significance.** *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:755-758.
- 8) Bramlage P, Pittrow D, Lehnert H, Höfler M, Kirch W, Ritz E, Wittchen HU. **Frequency of albuminuria in primary care: a cross-sectional study.** *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 107-113.
- 9) Charkoudian N, Joyner MJ, Johnson CP, Eisenach JH, Dietz NM, Wallin BG **Balance between cardiac output and sympathetic nerve activity in resting humans: role in arterial pressure regulation.** *J Physiol* 2005; 568: 315-321.
- 10) Charkoudian N, Joyner MJ, Sokolnicki LA, Johnson CP, Eisenach JH, Dietz NM, Curry T and Wallin BG. **Vascular adrenergic responsiveness is inversely related to tonic activity of sympathetic vasoconstrictor nerves in humans.** *J Physiol* 2006
- 11) Converse RL, Jacobson TN, Toto R et al. **Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure.** *N Engl J Med* 1992; 327: 1912-1918.

- 12) Cowley AW, Liard JF and Guyton AC. **Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs.** *Circ Research* 1973; 32: 564-576.
- 13) Cowley AW. **Longterm control of arterial blood pressure.** *Physiol Reviews* 1992; 72: 231-300.
- 14) Dampney RA, Coleman MJ, Fontes MAP., Hirooka Y, Horuchi J, Polson JW, Potts PD and Tagawa T. **Central mechanisms underlying short-term and long-term regulation of the cardiovascular system.** *Proc Austral Physiol Pharmacol Soc* 2001; 32: 1-12.
- 15) Davy KP and Orr JS. **Sympathetic nervous system behavior in human obesity.** *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33(2): 116-124.
- 16) de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, Pillai A, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Harrap S, Morgensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, Glasziou P, Groggee DE, MacMahon S, Chalmers J, ADVANCE Collaborative Group. **Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes.** *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 883-892.
- 17) Delius W, Hagbarth KE, Hongell A, Wallin BG. **General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves.** *Acta physio. Scand* 1972; 84: 65-81.
- 18) Dendorfer A, Raasch W, Tempel K, and Dominiak P. **Interactions between the renin-angiotensin system (RAS) and the sympathetic system.** *Basic Res Cardiol* 1998; 93: 24-29.
- 19) DiBona GF. **Neural control of the kidney: past, present, and future.** *Hypertension* 2003; 41: 621-624.
- 20) DiCarlo SE and Bishop VS. **Central baroreflex resetting as a means of increasing and decreasing sympathetic outflow and arterial pressure.** *Ann NY Acad Sci* 2001; 940: 337.
- 21) Dodt C, Wallin G, Fehm HL, Elam M. **The stress hormone adrenocorticotropin enhances sympathetic outflow to the muscular vascular bed in humans.** *J Hypertens* 1998; 16: 195-201.
- 22) Dodt C, Keyser B, Mölle M, Fehm H, Elam M. **Acute suppression of muscle sympathetic nerve activity by hydrocortisone in humans.** *Hypertension* 2000; 35: 758-63.
- 23) Dutoit AP, Hart EC, Charkoudian N, Wallin BG, Curry TB and Joyner MJ. **Cardiac baroreflex sensitivity is not correlated to sympathetic baroreflex sensitivity within healthy, young humans.** *Hypertension* 2010; 56: 1118-1123.

- 24) Eckberg DL et Sleight P. **Human baroreflexes in health and disease.** *Clarendon Press Oxford* 1992, 327-345.
- 25) Esler MD, Jennings G, Lambert E, Metz CN, Hornyak M and Eisenhofer G. **Overflow of the catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions.** *Physiol Rev* 1990; 70: 963-985.
- 26) Esler M. **The sympathetic nervous system and catecholamine release and plasma clearance in normal blood pressure control, in aging, and in hypertension.** *In: Hypertension; Pathophysiology, Diagnosis, and Management, edited by Laragh JH and Brenner BM. New York: Raven Press, Ltd., 1995, p. 755-773.*
- 27) Esler M, Straznicky N, Eikelis N, Masuo K, Lambert G and Lambert E. **Mechanism of sympathetic activation in obesity-related hypertension.** *Hypertension* 2006; 48: 787-796.
- 28) Fagius J, Wallin BG. **Sympathetic reflex latencies and conduction velocities in patients with polyneuropathy.** *J Neurol Sci* 1980; 47: 449-461.
- 29) Fagius J, Karhuvaara S, & Sundlof G. **The cold pressor test: effects on sympathetic nerve activity in human muscle and skin nerve fascicles.** *Acta Physiol Scand* 1989, 137(3):325-34.
- 30) Fagius J, Wallin BG. **Long-term variability and reproducibility of resting human muscle nerve sympathetic activity at rest, as reassessed after decade.** *Clin Auton Res* 1993; 3: 201-5.
- 31) Fagius J. **Sympathetic nerve activity in metabolic control – some basic concepts.** *Acta Physiol Scand* 2003; 177: 337-343.
- 32) Ferrario CM, Gildenberg PL, McCubbin JW. **Cardiovascular effects of angiotensin mediated by the central nervous system.** *Circ Res* 1972; 30:257-262.
- 33) Frei U, Schober-Halstenberg HJ. **Nierenersatztherapie in Deutschland.** *QuaSi-Niere Jahresbericht 2005/2006, Berlin, Deutschland.*
- 34) Gentile CL, Orr JS, Davy BM and Davy KP. **Modest weight gain is associated with sympathetic neural activation in nonobese humans.** *Am J Physiol (Regul Integr Comp Physiol)* 2007; 292: R1834-R1838.
- 35) Giannattasio C et al. **Sympathomoderating influence of benazepril in essential hypertension.** *J Hypertens* 1992; 10: 373-378.
- 36) Goligorsky T, Chen J, Brodsky S. **Workshop: Endothelial cell dysfunction leading to diabetic nephropathy: focus on nitric oxide.** *Hypertension* 2001; 37(2): 744-8.

- 37) Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancina G. **Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension.** *Hypertension* 1998; 31: 68-72.
- 38) Grassi G & Esler M. **How to assess sympathetic activity in humans.** *J Hypertens* 1999; 17: 7719-7734.
- 39) Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Quarti Trevano F, Bombelli M, Scopelliti F et al. **Comperative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressare, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study.** *J Hypertens* 2003; 21: 1761-1769.
- 40) Grassi G. **Counteracting the sympathetic nervous system is essential in hypertension.** *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 513-519.
- 41) Grassi G, Dell'Oro R, Quarti Trevano F, Scopelliti F, Seravalle G, Paleari F et al. **Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome.** *Diabetologia* 2005; 48: 1359-1365.
- 42) Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Meitvier F. **Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease.** *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014-21.
- 43) Guyenet PG. **The sympathetic control of blood pressure.** *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 335-346.
- 44) Guyton AC. **Blood pressure control - special role of the kidneys and body fluids.** *Science* 1991; 52: 1813-1816.
- 45) Hackenthal E. **Antihypertensiva.** In: Oberdisse E, Hackenthal E et Kuschinsky K. **Pharmakologie und Toxikologie.** Springer, Berlin 1997; 1.Aufl.: 351-371.
- 46) Hagbarth KE & Vallbo AB. **Pulse and respiratory grouping of sympathetic impulses in human muscle-nerves.** *Acta Physiol Scand* 1968; 74: 96-108.
- 47) Hakrroush S et al. **Effects of increased renal tubular vascular endothelial growth factor (VEGF) on fibrosis, cyst formation, and glomerular disease.** *Am J Pathol* 2009; 175(5): 1883-1895.
- 48) Halliwill, JR, Morgan, BJ, and Charkoudian, N. **Peripheral chemoreflex and baroreflex interactions in cardiovascular regulation in humans.** *J Physiol* 2003; 552: 295-302.
- 49) Hatton R, Clough D, Faulkner K, Conway J. **Angiotensin-converting enzyme inhibitor resets baroreceptor reflexes in conscious dogs.** *Hypertension* 1981; 3: 676-681.

- 50) Hick C. **Physiologie, Blutdruckregulation.** Urban-Fischer 2000; p. 92-4.
- 51) Hoffman RP, Sinkey CA, Kienzle MG, Anderson EA. **Muscle sympathetic nerve activity is reduced in IDDM before overt autonomic neuropathy.** *Diabetes* 1993; 42 (3): 375-80.
- 52) Hoffmann RP, Sinkey CA, Anderson EA. **Muscle sympathetic nerve activity is higher in intensively versus conventionally treated IDDM subjects.** *Diabetes Care* 1995; 18 (3): 287-91.
- 53) Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, Stoker JB, Mackintosh AF, Mary DA. **Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension.** *Circulation* 2003; 108: 3097-101.
- 54) Huggett RJ, Burns J, Mackintosh AF, Mary DA. **Sympathetic neural activation in nondiabetic metabolic syndrome and further augmentation by hypertension.** *Hypertension* 2004; 44(6): 847-52.
- 55) Huggett RJ, Scott M, Gilbey SG, Bannister J, Mackintosh AF, Mary DA. **Disparity of autonomic control in type 2 diabetes mellitus.** *Diabetologia* 2005; 48 (1): 172-9.
- 56) Hunt BE, Farquhar WB. **Nonlinearities and asymmetries of the human cardiovagal baroreflex.** *Am J Physiol (Regul Integr Comp Physiol)* 2005; 288: R1339-R1346.
- 57) Isermann B et al. **Activated protein C protects against diabetic nephropathy by inhibiting endothelial and podocyte apoptosis.** *Nat Med* 2007; 13 (11): 1349–1358.
- 58) Joyner MJ, Charkoudian N and Wallin BG. **A sympathetic view of the nervous system and human blood pressure regulation.** *Exp Physiol* 2008; 93: 715-724.
- 59) Joyner MJ, Charkoudian N and Wallin BG. **Sympathetic nervous system and blood pressure in humans: individualized patterns of regulation and their implications.** *Hypertension* 2012; 56: 10-16.
- 60) Juan F Navarro-González, Carmen Mora-Fernández. **The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy.** *J Am Soc Nephrol* 2008; 19, Nr. 3: 433-42.
- 61) Kahan T, Eliasson K. **The influence of long-term ACE inhibitor treatment on circulatory responses to stress in human hypertension.** *Am J Hypertens* 1999; 12: 1188-1194.
- 62) Karow T, Lang-Roth R. **Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.** Köln: Vorlesungsorientierte Darstellung 2003.

- 63) Kawamura A, Yuasa F, Yokoe H, Masue Y, Sugiura T, Iwasaka T. **Augmented sympathoinhibitory effect of valsartan when added to angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with left ventricular dysfunction.** *J Cardiol* 2009; 53(2): 171-8.
- 64) Klein IH, Oey L, Ligtenberg G et al. **Enalapril and Losartan are equally effective in reducing sympathetic hyperactivity in chronic renal failure.** *J Hypertens* 2000; 18 (2): S 89.
- 65) Klein IH, Ligtenberg G, Oey PL, Koomans HA, Blankenstijn PJ. **Enalapril and losartan reduce sympathetic hyperactivity in patients with chronic renal failure.** *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 425-430.
- 66) Kosch M, Barenbrock M, Kisters Ket al. **Different effects of increased sympathetic nerve activity on lastic and muscular type large arteries in renal transplant patients.** *J Hypert* 2001; 19 (2) : S172.
- 67) Kregel KC, Seals DR & Callister R. **Sympathetic nervous system activity during skin cooling in humans: relationship to stimulus intensity and pain sensation.** *J Physiol* 1992; 454: 359-371.
- 68) Krum H, Schlaich MP, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT and Esler MD. **Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multisentre safety and proof-of-principle cohort study.** *Lancet* 2009; 373: 1275-1281.
- 69) Lehnert H, Bramlage P, Pittrow D, Kirch W. **Regression of microalbuminuria in type 2 diabetics after switch to irbesartan treatment: an observational study in 38 016 patients in primary care.** *Clin Drug Investig.* 2004; 24 (4): 217-25.
- 70) Ligtenberg G, Blankestijn PJ, Oey PL, Klein IH, Dijhorst-Oei LT, Boomsma F et al. **Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure.** *N Eng J Med* 1999; 340:1321-1328.
- 71) Luigi Gnudi et al. **Mechanical forces in diabetic kidney disease: a trigger for impaired glucose metabolism.** *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(8): 2226–2232.
- 72) Machleidt F, Simon P, Krapalis AF, Hallschmid M, Lehnert H, Sayk F: **Experimental hyperleptinemia acutely increases vasoconstrictory sympathetic nerve activity in healthy humans.** *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (3): E491-6.
- 73) Mancia G, Saino A et Grassi G. **Interactions between the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system.** *Laragh J, Brenner B: Hypertension – Pathophysiology, Diagnosis and Management, Raven Press New York* 1995; 1.Aufl.: 399-407.

- 74) Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, Grassi G, Julius S, Reid J and Van Zwieten PA. **The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome.** *J Hypertens* 2007; 25: 909-920.
- 75) Marchesi C, Paradis P, Schiffrin EL. **Role of the renin-angiotensin system in vascular inflammation.** *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29: 367-374.
- 76) Matsukawa S, Reid IA. **Role of the area postrema in the modulation of the baroreflex control of the heart rate by angiotensin II.** *Circ Res* 1990; 67: 1462-1473.
- 77) Matsukawa T et al. **Effects of intravenous infusions of angiotensin II on muscle sympathetic nerve activity in humans.** *Am J Physiol.* 1991; 261:R690-R696.
- 78) McGrath BP, Arnold LF. **Enalapril reduces the catecholamine response to exercise in patients with heart failure.** *Eur J Clin Pharmacol.* 1986;30:485-487.
- 79) McLaughlin K, Jardine A. **Clinical management of diabetic nephropathy.** *Diabetes Obes Metab* 1999; 1(6):307-15.
- 80) Minatoguchi S, Ito H, Koshiji M, Masao K, Hirakawa S, Majewski H. **Enalapril decreases plasma noradrenalin levels during cold pressure test in human hypertensives.** *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992; 19:279-282.
- 81) Moan A, Høieggen A, Nordby G, Eide IK, Kjeldsen SE. **Effects of losartan on insulin sensitivity in severe hypertension: connections through sympathetic nervous system activity?** *J Hum Hypertens.* 1995; 9 (suppl 5):S45-50.
- 82) Moskowitz M. **Diseases of the autonomic nervous system.** *Clin Endocrinol Metab* 1977; 6: 77.
- 83) Muck P M, **Einfluss selektiver Blockade von Angiotensin II Rezeptoren auf die muskuläre sympathische Nervenaktivität bei Menschen mit primärer Hypertonie,** Med. Diss. Lübeck, 2008
- 84) Narkiewicz K, Somers VK. **The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension.** *J Hypertens* 1997; 15: 1613-1619.
- 85) Narkiewicz K, Phillips BG, Kato M, Hering D, Bieniaszewski L and Somers VK. **Gender-selective interaction between aging, blood pressure, and sympathetic nerve activity.** *Hypertension* 2005; 45: 522-525.

- 86) Osborn JW, Jacob F, Gunzman P. **A neural set point for the long-term control of arterial pressure: beyond the arterial baroreceptor reflex.** *Am J Physiol (Regul Integr Comp Physiol)* 2005; 288: R 846-55.
- 87) Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. **The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes.** *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
- 88) Quack I et al. **Niere und Hypertonie.** *Internist* 2009; 50: 410-422.
- 89) Reid IA. **Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreflexes in regulation of blood pressure.** *Am J Physiol (Endocrinol Metab)* 1992; 262: E 763-E778.
- 90) Ritz E, Rychluk I, Schömig M, Wagner J, **Blood pressure in diabetic nephropathy - current controversies.** *J Intern Med* 2001; 249: 215-23.
- 91) Rongen GA, Brooks SC, Dajani HR, Abramson BL, Floras JS. **Neural and hypotensive effects of angiotensin II receptor blockade.** *Hypertension* 1998; 31 (1Pt2): 378-83.
- 92) Ross C, Ruggiero DA, Park DH, Joh TH, Sved AF, Fernandez-Pardal J, Saavedra JM, Reis DJ. **Tonic vasomotor control by the rostral ventrolateral medulla: effect of electrical or chemical stimulation of the area containing C1 adrenaline neurons on arterial pressure, heart rate, and plasma catecholamines and vasopressin.** *J Neurosci* 1984; 4: 474-494.
- 93) Rudas L, Crossman AA, Morillo CA, Halliwill JA, Tahvanainen KUO, Kuusel TA et Eckberg DL. **Human sympathetic and vagal baroreflex responses to sequential nitroprussid and phenylephedrine.** *Am J Physiol* 1999; 276, H1691-1698.
- 94) Rumantir MS, Jennings GL, Lambert GW, Kaye DM, Seals DR and Esler MD. **The 'adrenaline hypothesis' of hypertension revisited: evidence for adrenaline release from the heart of patients with essential hypertension.** *J Hypertens* 2000; 18: 717-723.
- 95) Sayk F, Becker C, Tekentrup C, Fehm HL, Struck J, Wellhoener JP, Dodt C. **To dip or not to dip. On the physiology of blood pressure decrease during nocturnal sleep in healthy humans.** *Hypertension* 2007; 49: 1070-6.
- 96) Scherrer U, Randlin D, Tappy L, Vollenweider P, Jequier E and Nicod P. **Body fat and sympathetic activity in healthy subjects.** *Circulation* 1994; 89: 2634-2640.

- 97) Schmidt RF, Thews G, Lang F. **Physiologie des Menschen.** Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag 2000.
- 98) Silbernagl S and Despopoulos A. **Taschenatlas der Physiologie.** Thieme, Stuttgart 2007; Auflage: 7.
- 99) Smyth HS, Sleight P et Pickering GW. **Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity.** *Circ Res* 1969; 24: 109-121.
- 100) Schlaich MP, Krum H and Sobotka PA. **Renal sympathetic nerve ablation: the new frontier in the treatment of hypertension.** *Curr Hypertens* 2010; 12: 39-46.
- 101) Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E and Esler MD. **Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension.** *N Engl J Med* 2009; 361: 932-934.
- 102) Sharma AM, Wittchen HU, Kirch W, Pittrow D, Ritz E, Göke B, Lehnert H, Tschöpe D, Krause P, Höfler , Pfister H, Bramlage P, Unger T, HYDRA Study Group. **High prevalence and poor control of hypertension in primary care: cross-sectional study.** *J Hypertens* 2004; 22: 479-486.
- 103) Somers VK, Mark AL, Abboud FM. **Potential of sympathetic nerve responses to hypoxia and hypercapnia in borderline hypertensive subjects.** *Hypertension* 1988; 11: 608-612.
- 104) Straznicky N, Lambert E, Lambert G, Masuo K, Esler MD and Nestel PJ. **Effects of dietary weight loss on sympathetic activity and cardiac risk factors associated with the metabolic syndrome.** *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5998-6005.
- 105) Struck J, Muck P, Trübger D, Handrock R, Weidinger G, Dendorfer A, Dodt C. **Effects of selective angiotensin II receptor blockade on sympathetic nerve activity in primary hypertensive subjects.** *J Hypertens* 2002; 20: 1143-1149.
- 106) Sundlöf G and Wallin BG. **The variability of muscle nerve sympathetic activity in resting recumbent man.** *J Physiol* 1977; 272:383-397.
- 107) Sundlöf G and Wallin BG. **Human muscle nerve sympathetic activity at rest. Relationship to blood pressure and age.** *J Physiol* 1978; 274: 621-637.
- 108) Tank J, Diederich A, Szczech E, Luft FC, Jordan J. **Baroreflex regulation of heart rate and sympathetic vasomotor tone in women and men.** *Hypertension* 2005; 45: 1159-1164.

- 109) Tank J, Heusser K, Diedrich A, Hering D, Luft FC, Busjahn A, Narkiewicz K and Jordan J. **Influences of gender on the interaction between sympathetic nerve traffic and central adiposity.** *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4974-4978.
- 110) Tentolouris N, Liais S and Katsilambros N. **Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome.** *Ann NY Acad Sci* 2006; 1083: 129-152.
- 111) Vallbo AB, Hagbarth K-E, Torebjörk HE, Wallin BG. **Somatosensory, proprioceptive and sympathetic activity in human peripheral nerves.** *Physiol Rev* 1979; 59: 919-57.
- 112) Vallbo AB, Hagbarth K-E and Wallin BG. **Microneurography: how the technique developed and its role in the investigation of the sympathetic nervous system.** *J Appl Physiol* 2004; 96: 1262-1269.
- 113) Victor RG, Leimbach WN, Jr Seals DR, Wallin BG & Mark AL. **Effects of the cold pressor test on muscle sympathetic nerve activity in humans.** *Hypertension* 1987; 9: 429-436.
- 114) Wallin BG, Sundlof G, Eriksson BM, Dominiak P, Grobecker H, Lindblad LE. **Plasma noradrenalin correlates to sympathetic muscle nerve activity in normotensive man.** *Acta Physiol Scand* 1981; 111: 69-73.
- 115) Wallin BG. **Regulation of sympathetic nerve traffic to skeletal muscle in resting humans.** *Clin Auton Res* 2006; 16: 262-269.
- 116) Wallin BG and Charkoudian N. **Sympathetic neural control of integrated cardiovascular function: insights from measurement of human sympathetic nerve activity.** *Muscle Nerve* 2007; 36: 595-614.
- 117) Weinrauch LA, D'Elia JA, Geason RE et al. **Autonomic function in type I diabetes mellitus complicated by nephropathy.** *Am J Hypertens* 1995; 8: 782-89.
- 118) Weinrauch LA, Kennedy FP, Gleason RE et al. **Relationship between autonomic function and progression of renal disease in diabetic proteinuria: clinical correlations and implications for blood pressure control** *AmJ Hypertens* 1998; 11: 302-308.
- 119) Yao ST. **Alpha-adrenergic receptors in the nucleus tractus solitarii: fitting a new piece to a complex puzzle.** *Exp Physiol* 2009; 94: 771-772.
- 120) Zanutto BS, Valentinuzzi ME and Segura ET. **Neural set point for the control of arterial pressure: role of the nucleus tractus solitarius.** *Biomed Eng Online* 2010; 11; 9:4.

7 Anhang

Untersuchungen während der Studie:

Untersuchung	Anlaufphase		Behandlungsphase	
	1	2	3	4
Termin	1	2	3	4
Woche	-3	-1	0	4
Aufklärung/Einwilligung	x			
Demographie	x			
Krankenvorgeschichte	x		x	
relevante Medikation / signifikante Therapien vor Studienbeginn			x ¹⁾	
Ein-, Ausschlusskriterien	x ²⁾		x ²⁾	
Körperliche Untersuchung	x ³⁾			x ³⁾
Vitalzeichen	x ⁴⁾		x ⁴⁾	x ⁴⁾
Körpergewicht	x			x
Standard Hämatologie	X ⁵⁾			x
Standard Biochemie	X ⁶⁾			x
Katecholamine, spezifische Laborparameter			X ⁷⁾	X ⁷⁾
Schwangerschaftstest	x			
Mikroneurographie: Apnoetest, Baselinetest Baroreflextestung, Eiswassertest			x	x
Kreatinin-Clearance		x		
24-h-Blutdruckmessung		x		
Urinsammelperiode über 12 h		x		
Überprüfung der Medikamenteneinnahme		X ⁸⁾	X ⁸⁾	X ⁸⁾
Medikamentenbeschriftung			x	
Ungünstige Ereignisse				x
relevante Medikation / signifikante Therapien nach Studienbeginn				x
Aufzeichnungen	x		x	x
Abschluss der Studie				x

Tab. 5: Termin- und Untersuchungsplan

Erläuterungen zur Tab. 5:

Zu 1): Aufgelistet sind Medikamente (Substanzen) und Therapien, die eine Interaktion mit der Studie aufweisen können

- andere antihypertensive Medikamente, als die in der Studie verwendeten (z.B. ACE-Hemmer)
- falls Lipidsenker eingenommen worden sind, wurde die Dosierung über die Studie hinaus beibehalten
- Patienten mit Steroidbehandlung konnten an dem Versuch teilnehmen, vorausgesetzt, dass diese 12 Wochen vor dem ersten Untersuchungstermin (Woche -1) unterbrochen worden ist
- alle anderen nachweislich benötigten Medikamente wurden zugelassen (z.B. antidiabetische Medikation und Acetylsalicylsäure), wenn die Medikation während des Zeitraumes der Studie nicht verändert worden ist

Zu 2): Ein-, Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien:

- Alter zwischen 40 und 70 Jahren
- unterschriebene Einwilligungsbestätigung
- männliche Probanden
- weibliche Probanden nach der Menopause, nach Hysterektomie, nach Sterilisation durch Tubenligatur, oder Frauen, die eine anerkannte Schwangerschaftsverhütung (hormonelle Kontrazeption, Intrauterinpessar, Abstinenz) anwenden, und diese während der Studie beibehalten
- Hypertension: diastolischer Blutdruck zwischen 90-105 mmHg in der Woche 0
- Kreatinin-Clearance zwischen $\geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ und $\leq 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$
- Diabetes mellitus Typ II, definiert durch einen Nüchtern-Blutzucker $>126 \text{ mg/dl}$, oder begründeter Behandlung mit oralen Antidiabetikern + Nephropathie mit nachgewiesener Mikroalbuminurie durch eine Albuminexkretionsrate von 20-200 $\mu\text{g/min}$, oder einer Proteinurie von $\leq 3 \text{ g/d}$

- für die Kontrollgruppe der essentiellen Hypertoniker: normale Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance von $> 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ und fehlendem Nachweis einer Proteinurie

Ausschlusskriterien:

- schwangere, stillende Frauen
- Frauen im geburttfähigen Alter, ohne Anwendung einer anerkannten kontrazeptiven Methode
- offenkundiger Herzfehler, oder vorangehender Herzfehler innerhalb von sechs Monaten
- atrioventrikulärer Überleitungsblock Grad II oder III
- Angina pectoris
- klinisch relevante Herzrhythmusstörungen, die symptomatisch sind oder medikamentös behandelt werden
- klinisch relevante Herzklappenfehler (z.B. Aorten-, oder Mitralklappenstenose)
- maligne Hypertonie in der Anamnese (diastolischer Blutdruck $>130\text{mmHg}$ im Sitzen)
- hypertensive Enzephalopathie in der Anamnese
- hypertensive Retinopathie (Keith Wegener Grad III oder IV)
- Nachweis einer sekundären Form der Hypertonie, wie Aortencoarkation, Hyperaldosteronismus, unilaterale Nierengefäßmißbildung, oder Phäochromozytom
- Leberschädigung mit den folgenden genannten: AST (SGOT) oder ALT (SGPT) Werten oberhalb der Norm, anamnestischer Nachweis einer hepatischen Enzephalopathie, Ösophagusvarizen oder eines portokavalen Shunts
- Dialysepflichtigkeit oder Nachweis einer Hypokaliämie ($<3.5\text{mmol/l}$)
- Gastrointestinale Störungen, welche die Medikamentenabsorbtion beeinflussen, einschließlich Magen- und/oder Duodenalulcera
- Klinisch signifikante Allergien, einschließlich Asthma und multiple Medikamentenallergien
- Autoimmunerkrankungen, wie Systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, oder Glomerulonephritis

- Intoleranz gegenüber AT₁-Rezeptorantagonisten, oder HCT
- Nachweis von Malignomen
- Drogen- oder Alkoholabusus innerhalb der vorangehenden zwei Jahre
- Nachweisbar fehlende Compliance zu medizinischen Anordnungen
- Nicht unterschriebene Einwilligungsbestätigung
- Direkt in die Studie involvierte Personen

Zu 3):Die Körperliche Untersuchung umfasste folgendes

- Allgemeinzustand
- Haut
- Hals- Rachenbereich (inklusive Untersuchung der Schilddrüse)
- Augen
- Ohren
- Nase
- Lungen
- Herz
- Abdomen
- Rücken
- Lymphknotenstatus
- Extremitäten
- Neurologische Untersuchung (einschließlich der Sensitivität)

Zu 4): Vitalzeichen

- Körpergewicht
- Blutdruck (Erhebung des systolischen und diastolischen Drucks, nach dreiminütiger Pause im Sitzen, um situationsbezogene Einflüsse gering zu halten)
- Radialispuls (ebenfalls nach dreiminütiger Pause im Sitzen)
- Langzeit-EKG über 24h bei Termin 2

Zu 5): Hämatologische Untersuchung

- Hämatokrit
- Hämoglobin
- Leukozyten

Zu 6): Klinische Chemie

- Plasma-Glucose
- Hämoglobin A_{1c}
- ALT (SGPT)
- AST (SGOT)
- Kreatinin
- Kalium, Natrium, Chlorid
- Osmolarität
- Total-Bilirubin
- Triglyceride, LDL-C, HDL-C, Total-Cholesterin
- Thyreotropin (TSH)

Zu 7): Spezifische Laborparameter

- An den Tagen des Mikroneurographieversuchs wurden im Blut die Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin), Angiotensin, Renin und Endothelin-1 bestimmt

Zu 8): Überprüfung der Medikamenteneinnahme

- Die einzunehmenden Medikamente HCT und Valsartan wurden abgezählt und den Patienten mit nach Hause gegeben. Die Patienten waren angewiesen die Medikamente bei jedem Termin mitzubringen. Die Überprüfung der Compliance erfolgte durch Nachzählen der Tabletten.

8 Danksagung

Zum Abschluss meiner Arbeit möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hendrik Lehnert für das Überlassen dieses Themas und die hervorragende Betreuung meiner Dissertation bedanken.

Es ist mir ein besonderes Anliegen ein weiteres großes Dankeschön Herrn Dr. med. Friedhelm Sayk auszusprechen für die tatkräftige Unterstützung und fortwährende Hilfe, die den Abschluss dieser Arbeit erst ermöglicht haben.

Danken möchte ich an dieser Stelle auch Herrn Prof. Dr. med. C. Dodt, Herrn Dr. med. J. Struck und Herrn A. Krapalis.

Außerdem möchte ich mich bei meiner wundervollen Ehefrau und meinen einzigartigen Töchtern für deren Geduld, Inspiration und Motivation bedanken, sowie natürlich bei der gesamten Familie, v.a. bei meinem Vater und meiner verstorbenen Mutter.

Abschließend sei das Wort an die Probanden gerichtet, bei denen ich mich für die geduldige und gewissenhafte Teilnahme an dieser Studie bedanken möchte.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Ingo Christiansen, geb. Usdowski
Geboren 21. Juli 1975 in Dortmund
Familienstand verheiratet mit der Diplomkauffrau Berit Julia Christiansen
Kinder Anna Marie, geb. am 06.02.2011
Lena Mieke, geb. am 14.12.2012

Schulbildung

1981 – 1985 Olpketal-Grundschule in Dortmund
1985 – 1986 Schüler des Max-Planck-Gymnasiums in Dortmund
1986 – 1996 Schüler des Mallinckrodt-Gymnasiums in Dortmund
Abitur-Abschluss im Frühsommer 1996

Zivildienst

Jul. 1996 – Aug. 1997 Rettungssanitäter bei den Johannitern in Dortmund

Beruf/Berufsausbildung

Jul. 1998 – Dez. 1998 Rettungssanitäter bei den Johannitern in Dortmund
Okt. 1998 – Apr. 1999 Ausbildung zum Rettungsassistenten beim Deutschen Roten Kreuz in Dortmund

Studium

Apr. 1999 Beginn Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität in Gießen
Apr. 2001 Ärztliche Vorprüfung
Apr. 2002 Erstes Staatsexamen
Apr. 2002 Immatrikulation an der Universität zu Lübeck, Sektion Medizin
Apr. 2004 Zweites Staatsexamen
Nov. 2005 Drittes Staatsexamen

Famulaturen

Aug. 2001 – Sep. 2001 Innere Medizin und Intensivmedizin, Kath. Krhs Dortmund - West
Sep. 2002 – Okt. 2002 Chirurgie (Traumatologie/Notaufnahme), UKSH - Campus Lübeck
Mär. 2003 – Apr. 2003 Anästhesiologie, Klinikum Dortmund gGmbH, Dortmund - Mitte
Sep. 2003 – Okt. 2003 Notaufnahme und Poliklinik der Medizinischen Klinik I, UKSH - Campus Lübeck

Praktisches Jahr

Aug. 2004 – Nov. 2004 Klinik für Anästhesiologie, UKSH - Campus Lübeck
Nov. 2004 – Jan. 2005 Innere Medizin, Bereich Gastroenterologie, Sana Kliniken Lübeck
Jan. 2005 – Mär. 2005 Innere Medizin, Bereich Kardiologie, Sana Kliniken Lübeck
Apr. 2004 – Jun. 2005 *Auslandsaufenthalt in der Schweiz:*
Orthopädische Chirurgie und Traumatologie, Kantonsspital St.Gallen

Beruf

Seit Mai 2006 Assistenzarzt in der Klinik für Anästhesiologie des UKSH, Campus Lübeck
Seit März 2012 Facharzt für Anästhesiologie