

## 1. Einleitung

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems gehören zu den häufigsten Todesursachen in Industrieländern (Epidemiologie der Hypertonie, Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes, 1997). Sie bestimmen weltweit einen großen Anteil der Morbidität und Mortalität (Bazzano et al., 2003).

Bisher konnten nur einige Risikofaktoren identifiziert werden, die für die Entstehung und Progression kardiovaskulärer Erkrankungen verantwortlich gemacht werden. Zu diesen Risikofaktoren zählen unter anderem Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinabusus und Bewegungsarmut (Haskell, 2003).

Durch Kenntnisse sämtlicher Wirkmechanismen dieser Risikofaktoren könnte eine effektive Prävention beziehungsweise Therapie konzipiert und eingeleitet werden (Persson et al., 2002). Kenntnisse über die molekularen Mechanismen dieser Krankheiten sind für die Entwicklung wirksamer Medikamente von großer Bedeutung (Timmermans, 1999).

Einer der wichtigsten Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist die arterielle Hypertonie (Persson et al., 2002). Sie ist durch einen dauerhaft erhöhten Blutdruck im Körperkreislauf gekennzeichnet. Der Blutdruck wird durch das Produkt aus Herzzeitvolumen ( $HZV = \text{Schlagvolumen} \times \text{Herzfrequenz}$ ) und totalem peripheren Widerstand, arterieller Gefäßwiderstand, bestimmt. Er unterliegt physiologischen Schwankungen (zirkadianer Rhythmus) und steht unter dem Einfluss des autonomen Nervensystems (Barton, 1999). Die Hypertonie ist Folge einer Erhöhung des Herzzeitvolumens, eines totalen peripheren Widerstands oder beider Faktoren (Herold, 2001). Ein Anstieg des Herzzeitvolumens kann durch Erhöhung der Sympathikusaktivität oder erhöhte Ansprechbarkeit auf Katecholamine bedingt sein. Zu einem Anstieg des totalen peripheren Widerstands kommt es bei starker peripherer Vasokonstriktion, vor allem der Arteriolen, beziehungsweise bei Lumeneinengung der peripheren Gefäße. Auch erhöhte Blutviskosität geht mit Anstieg des totalen peripheren Widerstands einher (Silbernagl, Lang, 1998).

Die Hypertonie beginnt meist schleichend (Silbernagl, Lang, 1998). Im Frühstadium verursacht sie keine subjektiven Beschwerden und bleibt daher lange unerkannt. Da eine wirkungsvolle Therapie möglich ist, ist eine frühzeitige Diagnosestellung und eine klare

Definition der oberen Grenze des normalen Blutdrucks wichtig. Die World Health Organization (WHO) definiert die Hypertonie als einen Blutdruck von  $> 140/90$  mmHg. Tabelle 1 zeigt die Klassifikation der Hypertonie durch die WHO (1999 WHO-ISO Guidelines for the Management of Hypertension, 1999).

Tabelle 1: Klassifikation der arteriellen Hypertonie (1999 WHO-ISO Guidelines for the Management of Hypertension, 1999)

<b>Klassifikation</b>	<b>Systole (in mmHg)</b>	<b>Diastole (in mmHg)</b>
Optimal	$< 120$	$< 80$
Normal	$< 130$	$< 85$
Hochnormal	130-139	85-89
<u>Hypertonie:</u>		
- Stadium 1	140-159	90-99
- Stadium 2	160-179	100-109
- Stadium 3	$> 180$	$> 110$

Die labile Hypertonie ist durch das wechselnde Vorkommen von normalem und erhöhtem Blutdruck gekennzeichnet. Sie zählt zu der Grenzwerthypertonie und geht später häufig in die fixierte Hypertonie über.

Der praktische Wert der WHO-Definition hypertoner Blutdruckwerte wird durch die Nichtberücksichtigung des Lebensalters eingeschränkt. Die „Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes“ definiert als obere Normgrenze des Blutdrucks bei Erwachsenen für den systolischen Blutdruck 140 mmHg bis zum 40. Lebensjahr, 150 mmHg vom 40. bis zum 60. Lebensjahr und 160 mmHg ab dem 60. Lebensjahr. Für den diastolischen Blutdruck gilt in jedem Lebensjahr 90 mmHg als obere Normgrenze (Osterhues, Hombach, 2000).

Die Hypertonien lassen sich nach der Ätiologie in essentielle (primäre) und in sekundäre (symptomatische) Hypertonieformen einteilen. Die sekundäre Hypertonie entsteht im Rahmen einer Erkrankung, die renal, endokrin, kardiovaskulär sowie neurogen bedingt sein kann. Ihr Anteil an den Hypertonieformen beträgt weniger als 10 %. Die renale Hypertonie ist mit 5 % aller Hypertonie-Fälle die zweithäufigste Hochdruckform. Eine Nierenparenchym-Schrumpfung, zum Beispiel nach einer Glomerulonephritis, oder eine Nierenarterienstenose

führen zur Renin-Ausschüttung. Über Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems kommt es zur erhöhten Wasserretention mit der Folge einer hypervolämischen Hypertonie (Bühling et al., 2000). Endokrine Hypertonien machen etwa 3 % aus. Sie sind durch Erkrankungen von Organen bedingt, die mit einer erhöhten Hormonproduktion einhergehen. Zu diesen Erkrankungen gehören unter anderem das Adreno-Genitale-Syndrom, Conn-Syndrom, Cushing-Syndrom und Phäochromozytom. Die erhöhte Hormonproduktion führt zur Widerstandserhöhung sowie Wasserretention. Etwa 1 % fallen auf kardiovaskuläre und neurogene Hypertonien (Bühling et al., 2000).

Eine isolierte Erhöhung des systolischen Blutdrucks ist am häufigsten beim Altershochdruck zu finden. Bedingt durch die abnehmende Elastizität der Arterien und durch Verringerung der Windkesselfunktion der Aorta nimmt der systolische Druck im Alter zu, wohingegen der diastolische Druck kaum verändert wird. Hinzu kommt die Rigidität der großen Arterien, die infolge Arteriosklerose zunimmt. Seltene Ursache für die isolierte systolische Blutdruckerhöhung ist die Erhöhung des Herzzeitvolumens wie bei Hyperthyreose, arteriovenöse Fistel oder Aorteninsuffizienz (Gross et al., 1996).

Die essentielle Hypertonie ist die häufigste Hochdruckform und macht etwa 90-95 % aller Hypertonie-Fälle aus (Herold, 2001). Hier liegt keine erkennbare Erkrankung zugrunde, das heißt die Pathogenese ist unbekannt. Vermutlich handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen. Bekannt sind folgende pathogenetische oder manifestierende Faktoren: familiäre Disposition (Falkner, 1990), Ernährungsfaktoren wie erhöhter Salz- (Law, 2000), Kaffee- und Alkoholkonsum (Puddey et al., 1992), Adipositas (Landsberg, 1992), Bewegungsarmut (Urata et al., 1987), Stress, Nikotinabusus (Herold, 2001), endokrine Faktoren wie Diabetes mellitus (Ferrannini et al., 1987), Hyperlipidämie (Puddey et al., 1992) und Einnahme von oralen Kontrazeptiva (Girndt, Scheler, 1977).

Die Diagnose der essentiellen Hypertonie darf erst nach Ausschluss aller sekundären Ursachen der Hypertonie gestellt werden. Eine Übersicht über die Einteilung der Hypertonieformen und ihrer Ursachen ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Hypertonieformen und ihre Ursache (Karow, Lang, 1998)

<b>Hypertonieform</b>	<b>Ursache</b>
Primäre (essentielle) Hypertonie (> 90 %)	unbekannt
Sekundäre Hypertonie	bekannt: -renal: renoparenchymatös, renovaskulär -endokrin: Cushing-, Conn-Syndrom, Phäochromozytom, Akromegalie -orale Kontrazeptiva (Östrogene) -Aortenisthmusstenose

Die Folgen der Hypertonie sind von den arteriosklerotischen Schädigungen der arteriellen Gefäße geprägt. Fibröse Einlagerungen führen zur Verdickung der Intima der Gefäße und somit zur Einengung des Gefäßlumens. Die dadurch resultierende Widerstandserhöhung führt zur Ischämie von Organen (Silbernagl, Lang, 1998). Zu den Folgeerkrankungen der arteriellen Hypertonie zählen Erkrankungen der zerebralen Gefäßsysteme wie zerebraler Insult, koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Nierenerkrankungen mit Entstehung eines chronischen Nierenversagens und periphere Durchblutungsstörungen (Dinh et al., 2001). Die Wahrscheinlichkeit für zukünftige kardiovaskuläre Komplikationen steigt mit Höhe des arteriellen Blutdrucks (Stamler et al., 1993).

In Deutschland leiden rund 20 Prozent der Menschen an Hypertonie. Untersuchungen des MONICA Augsburg Projektes zwischen 1984/85 und 1994/95 ergaben, dass die Prävalenz der Hypertonie in der Bevölkerung ein weit verbreitetes, chronisches Gesundheitsproblem darstellt und zwischen 1985 und 1995 weitgehend gleichgeblieben ist. Der Anteil von normalen Blutdruckwerten betrug bei Männern weniger als 40 % und bei Frauen weniger als 60 % (Gasse et al., 2001).

Die Morbidität und Mortalität von Hypertonie-Patienten ist wegen der späteren Komplikationen gegenüber der Durchschnittsbevölkerung erhöht. Aus diesem Grund ist die Erforschung der Ursachen und Pathomechanismen der Hypertonie von besonderem Interesse. Die Aufklärung von Mechanismen der Blutdruckregulation kann wichtige Rückschlüsse für die Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen liefern.

Substanzen, die die Gefäßregulation beeinflussen, werden im Organismus produziert und über den Blutstrom systemisch an ihren Wirkort transportiert. Dazu gehören Adenosin, Noradrenalin und phosphorylierte Metaboliten. Die aus dem Endothel sezernierten Substanzen haben eine zentrale Bedeutung für die Steuerung des Gefäßlumens. Zu einer Vasodilatation führen Prostaglandine, Prostacycline, Stickstoffmonoxid (NO) und Endothelium derived relaxing factor (EDRF). Zu einer Vasokonstriktion kommt es bei Freisetzung von Thromboxan A<sub>2</sub>, Endothelin und Angiotensin II (Osterhues, Hombach, 2000). Vermutlich dominiert bei der essentiellen Hypertonie die relative oder absolute Wirkung der Vasokonstriktoren im Vergleich zu der Wirkung von Vasodilatoren. Dieses Ungleichgewicht könnte zu dem erhöhten Gefäßtonus führen.

Einer der wichtigen Vasokonstriktoren im Organismus ist das Angiotensin II. Es ist ein Oktapeptid und hat eine zentrale Bedeutung in der Physiologie und Pathologie der vaskulären Regulation (Dinh et al. 2001). Angiotensin II ist das wichtigste vasowirksame Hormon des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) und spielt eine Rolle in der Pathophysiologie der Hypertonie und anderen kardiovaskulären Krankheiten und in der Pathogenese der Hypertrophie und Endorganschäden.

Der Vorläufer des Angiotensins ist das Angiotensinogen, das neben der Leber auch im Gehirn produziert wird (Campbell et al., 1984, Ganten et al., 1984). Angiotensinogen ist das Substrat der Protease Renin, die im juxtaglomerulären Apparat der Niere gebildet und ins Blut freigesetzt, sobald in der Niere der Druck abfällt oder die Natriumkonzentration sinkt (Lüllmann et al., 1994). Renin konnte auch im Gehirn, Herz und Nebenniere nachgewiesen werden (Phillips et al., 1993, Dzau, Richard 1987, Mizuno, 1991). Es spaltet vom Angiotensinogen das Dekapeptid Angiotensin I ab. Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE), das in der Lunge und anderen Geweben wie Herz und Niere vorkommt, spaltet vom Angiotensin I zwei Aminosäuren ab. Dadurch entsteht das biologisch wirksame Oktapeptid Angiotensin II (Burnier, 2001).

Angiotensin II entsteht hauptsächlich aus Angiotensin I durch die katalysierende Wirkung der Dipeptidase ACE. Daneben ist aber auch eine Angiotensin-Converting-Enzym-unabhängige Biosynthese des Angiotensin II aus Angiotensin I durch enzymatische Reaktionen der Carboxypeptidase, Chymase und Cathepsin C beschrieben worden (Burnier, 2001).

Angiotensin II hat an unterschiedlichen Organen unterschiedliche Wirkungen, die in Tabelle 3 dargestellt sind.

Tabelle 3: Wirkungen von Angiotensin II an verschiedenen Organen (Silbernagl, Despopoulos, 1991)

<b>Organ</b>	<b>Wirkung von Angiotensin II</b>
Herz-Kreislauf-System	- starke vasokonstriktorische Substanz des Organismus - wirkt direkt an den Arteriolen, Folge ist die Erhöhung des Blutdrucks
Zentrales Nervensystem (ZNS)	- Vasokonstriktion über Stimulation des Kreislauf-Zentrums - Auslösung des Durstgefühls im Hypothalamus
Niere	- Vasokonstriktion, mit Beeinflussung der renalen Durchblutung und glomerulären Filtrationsrate (GFR)
Nebennierenrinde	- Freisetzung von Aldosteron

Die Aktivität des Angiotensin II wird durch spezifische Rezeptoren vermittelt (Dinh et al., 2001). Derzeit sind vier Arten von Angiotensin II-Rezeptoren charakterisiert worden. Beim Menschen überwiegen die ubiquitären AT<sub>1</sub>- und AT<sub>2</sub>-Rezeptoren. Die bisher bekannten Wirkungen des Angiotensin II wie zum Beispiel Vasokonstriktion, renale Salz- und Wasserretention, Freisetzung von Aldosteron aus der Nebenniere und von Vasopressin, Oxytocin und ACTH aus der Hypophyse sowie zelluläre Wachstumseffekte werden durch den AT<sub>1</sub>-Rezeptor vermittelt (Burnier, 2001). Der AT<sub>2</sub>-Rezeptor ist primär für Vasodilatation, Zellwachstum, Zelldifferenzierung und Apoptose von Bedeutung (Dinh et al., 2001). Die Funktion der AT<sub>3</sub>- und AT<sub>4</sub>-Rezeptoren ist weit weniger gut charakterisiert.

Die unterschiedlichen Effekte der Angiotensin-Peptide stehen in Zusammenhang mit ihrer unterschiedlichen Affinität zum Angiotensin II-Rezeptor Subtypen (Dinh et al., 2001). Als die beiden Subtypen, AT<sub>1</sub>- und AT<sub>2</sub>-Rezeptor, unterschieden und identifiziert wurden, zeigten beide auffallende Unterschiede in ihren Wirkungen. Effekte wie Vasokonstriktion und Gefäßwachstum, die durch den AT<sub>1</sub>-Rezeptor vermittelt werden, wirken sich eher ungünstig auf das Herz-Kreislauf-System aus. Der AT<sub>2</sub>-Rezeptor vermittelt nützliche vaskuläre

Angiotensin II-Effekte wie Vasodilatation und Wachstumshemmung und antagonisiert einige Prozesse, die vom AT<sub>1</sub>-Rezeptor gesteuert werden.

In Tabelle 4 sind die Angiotensin II-Rezeptoren mit Funktion und Lokalisation dargestellt.

Tabelle 4: Angiotensin II-Rezeptoren mit Funktion und Lokalisation (Burnier, Brunner, 2002)

<b>Rezeptor</b>	<b>Funktion</b>	<b>Lokalisation</b>
AT <sub>1</sub>	-Vasokonstriktion -Aldosteronfreisetzung -Anstieg der Natrium-Retention -Suppression der Renin-Sekretion -Anstieg der Endothelin-Sekretion -Anstieg der Vasopressin-Freisetzung -Sympathikus-Aktivierung -Herzhypertrophie -Inotropie/Chronotropie -Stimulation der vaskulären und kardialen Fibrose	-Gefäße -Gehirn -Leber -Lunge -Nebenniere -Hypophyse -Niere -Herz -Thrombozyten -Pankreas
AT <sub>2</sub>	-Antiproliferation/Inhibition von Zellwachstum -Zelldifferenzierung -Gewebereparatur -Apoptose -Vasodilatation -Stimulation renaler Prostaglandine, Bradykinin und Stickstoff (NO)	-Gehirn -Uterus -Fötus -Herz -Niere -Nebenniere
AT <sub>3</sub>	-bisher unbekannt	-Neuroblastom-Zellen -Amphibien
AT <sub>4</sub>	-Vasodilatator	-Gehirn -Herz -Gefäße -Lungen -Niere -Nebenniere -Prostata

AT<sub>1</sub>-und AT<sub>2</sub>-Rezeptoren gehören zu den G-Protein-gekoppelten (Guanin-Nukleotid-bindendes Protein) Rezeptoren an, die sieben transmembranöse Domänen aufweisen und unterschiedliche Transduktionswege haben (de Gasparo et al., 2000). Die Aminosäuresequenz scheint über alle Spezies stabil zu sein sowie innerhalb der Gewebe in den Spezies. Der AT<sub>1</sub>-

Rezeptor liegt als Monomer vor, besteht aus 359 Aminosäuren und hat eine molekulare Masse von 41 kDa. Der  $AT_2$ -Rezeptor ist ein Monomer mit 363 Aminosäuren und einer molekularen Masse von 41 kDa (Dinh et al., 2001). Der  $AT_2$ -Rezeptor weist eine 34 % ige Übereinstimmung mit der Sequenz des  $AT_1$ -Rezeptors auf (Burnier, 2001).

Durch Bindung des Angiotensin II an den Rezeptor wird durch die entstehende Interaktion eine Konformationsänderung des Rezeptors bewirkt. Eine Signalübertragung entsteht, nachdem das G-Protein die weitere Reaktionskaskade auslöst, die eine Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration zur Folge hat und in den jeweiligen Organen den entsprechenden Effekt auslöst.

Nachdem das Renin-Angiotensin-System identifiziert und dessen Bedeutung auf die Blutdruckregulation, Pathogenese von Hypertonie, Herzinsuffizienz und chronischem Nierenversagen erkannt wurde, konnten Arzneistoffe entwickelt werden, die regulativ in dieses System eingreifen (Burnier, Maillard, 2001). Die medikamentöse Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Systems führt bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zu einer Verbesserung von Morbidität und Mortalität. Eine Möglichkeit besteht darin, das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) durch ACE-Hemmer zu hemmen. Die verminderte Angiotensin II-Bildung führt zu einer Abnahme des Angiotensin II, Aldosteron und Endothelin sowie zu einem Anstieg von Bradykinin und dadurch zu einer Verminderung beziehungsweise Verhinderung von Vasokonstriktion, Volumenvermehrung, Hypertrophie glatter Muskelzellen und myokardialer Fibrose. Eine weitere Möglichkeit ist das Antagonisieren des  $AT_1$ -Rezeptors mit  $AT_1$ -Antagonisten. Sie führen zu einer Abnahme des Aldosterons und einem Anstieg von Renin und Angiotensin II, während die Katecholamin- und Bradykininspiegel nahezu unverändert bleiben. Der therapeutische Erfolg von Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmern und  $AT_1$ -Blockern als kardiovaskulär protektive Medikamente hebt die Bedeutung von Angiotensin II in der Pathophysiologie von Atherosklerose und Hypertonie hervor.

Neben Angiotensin II beeinflussen auch andere Angiotensin-Peptide die vaskuläre Regulation. Einige von ihnen haben vaskuläre Effekte, die sich von denen des Angiotensin II unterscheiden. Angiotensin (1-7) ist ein Vasodilatator. Angiotensin IV ist ein Agonist am  $AT_4$ -Rezeptor, der ebenfalls eine Vasodilatation vermittelt. Über Angiotensin III, IV und

Angiotensin (1-7) liegen gegenwärtig wenig Forschungsergebnisse vor (de Gasparo et al., 2000). Der Vasokonstriktor Angiotensin II wird in verschiedenen Geweben, wie Gefäße, Herz, Niere und Gehirn produziert. Die Existenz von unbekanntem vasokonstringierenden Substanzen im Blut wurde nach den Versuchen von Dahl et al. in 1969 angenommen. Nach der Durchführung von Parabioseversuchen stellte er fest, dass die Übertragung von Blut hypertensiver Ratten in normotensive Ratten zu einer Blutdrucksteigerung in normotensiven Ratten führte. Die Entwicklung einer Hypertonie wurde auch nach Transplantation von Nieren hypertoner Ratten auf normotone Ratten beobachtet (Dahl et al., 1969). Zidek et al. kamen 1985 auf ähnliche Ergebnisse (Zidek et al., 1985). Das Blut musste demnach vasokonstringierende Substanzen enthalten.

Weinstock beschrieb 1984 den Nachweis von Angiotensinen im Überstand von Makrophagen aus Granulomen der Leber, die mit dem Parasiten *Schistosoma Mansoni* infiziert waren (Weinstock, Blum, 1984). Makrophagen gehören den mononuklearen Blutzellen an, die Zellen des zellulären Immunsystems sind. Auch Lymphozyten sind Zellen des Immunsystems. Das Immunsystem wird in ein unspezifisches und ein spezifisches Immunsystem eingeteilt. Das spezifische beruht auf der Aktivität von Lymphozyten, die in B- und T-Lymphozyten eingeteilt sind (Löffler, 1999). 98 % der insgesamt etwa  $10^{12}$  Lymphozyten des Organismus, dies entspricht einem Gesamtgewicht von ca. 1 kg, befinden sich im Knochenmark, im Thymus und in den Lymphknoten. Im peripheren Blut lassen sich etwa 2000-4000 Lymphozyten/mm<sup>3</sup> nachweisen, die sich aus 20-30 % B-Lymphozyten, 60-70 % aus T-Lymphozyten und etwa 10 % aus sogenannte Null-Zellen, omnipotente Stammzellen, zusammensetzen (Gross et al., 1996). Die Merkmale der B- und T-Lymphozyten sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Spezielle Merkmale des spezifischen Immunsystems (Gross et al., 1996)

<b>T-Lymphozyten</b>	<b>B-Lymphozyten</b>
-Erkennung von Antigenen	-Differenzierung zu Plasmazellen
-Aktivierung von B-Zellen	-Produktion von Antikörpern zur Abwehr von Viren, Bakterien
-Abwehr von Viren, Pilzen und Bakterien	-Immunregulation
-immunologische Überwachung	
-Immunregulation	