

1. Einleitung

1.1 Hypertonie

Als Hypertonie wird eine dauerhafte Erhöhung des arteriellen Blutdruckes bezeichnet, die unbehandelt zu schwerwiegenden Komplikationen an den Gefäßen führt (Pschyrembel-Klinisches Wörterbuch 257. Auflage, 1994).

Die arterielle Hypertonie ist von weitreichender Bedeutung für die Gesundheit der gesamten Bevölkerung. Sie ist ein Risikofaktor für Erkrankungen des zerebralen Gefäßsystems, für die koronare Herzkrankheit und die chronische Herzinsuffizienz, sowie für die Entstehung eines chronischen Nierenversagens und peripherer Durchblutungsstörungen. Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems bestimmen einen großen Anteil der Morbidität und Mortalität in Deutschland. Pro Jahr versterben mehr als 400.000 Menschen an Krankheiten aus dieser Gruppe, etwa 43 % aller Männer und über 50 % aller Frauen (Oesingmann und Lampert, 1998).

Die Wahrscheinlichkeit für zukünftige kardiovaskuläre Komplikationen steigt kontinuierlich mit der Höhe des arteriellen Blutdrucks (Stamler und Neaton, 1993). Die Beziehung zwischen Blutdruck und kardiovaskulären Krankheitsfolgen ist exponentiell (Abbildung 1).

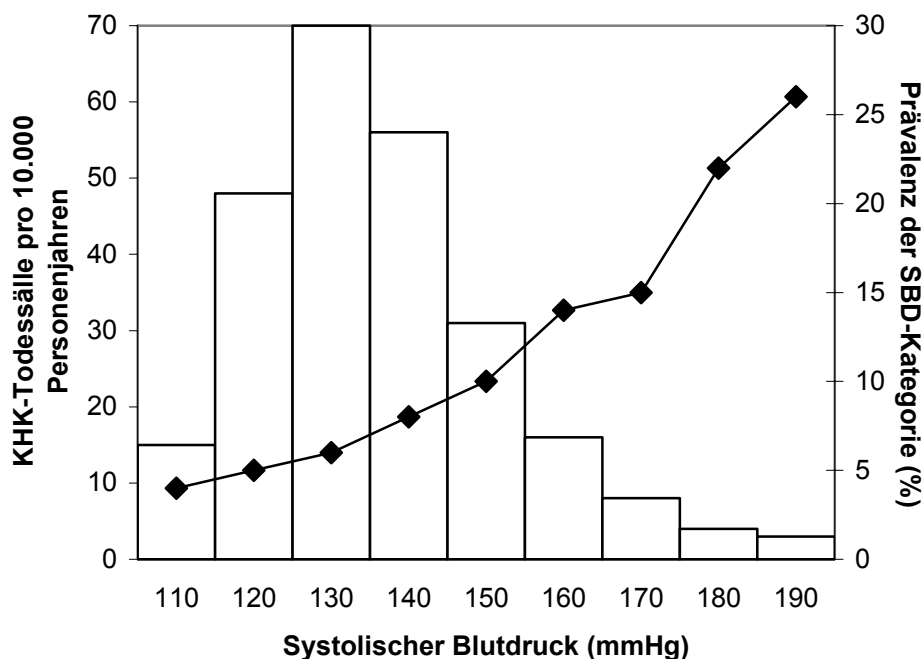


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen der Höhe des systolischen Blutdruckes und der Sterberate an Herz-Kreislauf-Krankheiten. Die Linie gibt die Sterberate pro 10.000 Personenjahre an (linke Ordinate), die Säulen die Häufigkeit der jeweiligen Blutdruck-Kategorie in % (rechte Ordinate).

In Abhängigkeit von der Blutdruckhöhe wird die arterielle Hypertonie in drei Stadien eingeteilt. Für das Stadium I (milde Hypertonie) betragen die Grenzwerte für den systolischen Blutdruck 140-159 mmHg und für den diastolischen Blutdruck 90-99 mmHg, im Stadium II (mittelschwere Hypertonie) für den systolischen Blutdruck 160-179 mmHg und für den diastolischen Blutdruck 100-109 mmHg. Im Stadium III (schwere Hypertonie) sind systolische Blutdruckwerte größer 180 mmHg und diastolische Blutdruckwerte größer 110 mmHg (Hypertension, 1999).

Tabelle 1: Definition und Klassifikation von Blutdruckbereichen nach dem National Committee of High Blood Pressure (Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, 1998).

Klassifikation	Blutdruck systolisch (mmHg)	Blutdruck diastolisch (mmHg)
optimal	< 120	< 80
normal	< 130	< 85
'noch'-normal	130 - 139	85 - 89
leichte Hypertonie (Schweregrad 1)	140 - 159	90 - 99
Untergruppe Grenzwerthypertonie	140 - 149	90 - 94
mittelschwere Hypertonie (Schweregrad 2)	160 - 179	100 - 109
schwere Hypertonie (Schweregrad 3)	\geq 180	\geq 110
isolierte systolische Hypertonie	\geq 140	< 90
Untergruppe syst. Grenzwerthypertonie	140 - 149	< 90

Die Deutsche Liga zur Bekämpfung des Bluthochdrucks (DLBB) bezieht in ihrer Definition des Bluthochdrucks noch das Alter des Patienten mit ein. Bei Patienten über 65 Jahren liegt der systolische Grenzwert bei 160 mmHg. Der diastolische Wert sollte unabhängig vom Lebensalter 90 mmHg nicht überschreiten (Hypertension, 2000).

Bei der Prävalenz, Morbidität und Mortalität der Hypertonie spielen verschiedene Faktoren wie Alter, Geschlecht und Rasse eine Rolle. In den USA kommt die Hypertonie bei Afroamerikanern häufiger vor (38% der Erwachsenen) als bei Weißen (29%), und auch Morbidität und Mortalität sind bei den Afroamerikanern größer (Entwiesel et al., 1977).

Wie Magrini et al. beschrieben haben, liegt die Prävalenz in europäischen Staaten bei 9-20% in der Gruppe der 35- bis 64-jährigen. Mit dem Alter nimmt das Auftreten der Hypertonie zu. Sie liegt in der Gruppe der 25- bis 44-jährigen bei 8-10%, bei 45- bis 75-jährigen bei 15-30%. 44-60% der Personen über 65 Jahre leiden an einer Hochdruckerkrankung (Magrini und Reggiani, 1992). Bis zum Eintritt der Menopause sind Frauen wesentlich weniger betroffen als Männer, nach der Menopause ist die Prävalenz etwa gleich (Stieber et al., 1982).

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie in der Gesamtbevölkerung der entwickelten Industrieländern liegt bei etwa 20% (Goebbel und Wagner, 1992). In 7% der Fälle tritt die Hypertonie im Rahmen einer Primärerkrankung auf, sie wird dann als sekundär oder symptomatisch bezeichnet. Diese sekundären Formen basieren auf renovaskulären (z.B. Nierenarterienstenose) oder renoparenchymatösen (z.B. Pyelonephritis, Glomerulonephritis) Erkrankungen, auf endokrinen Störungen (z.B. Cushing-Syndrom, Conn-Syndrom, Hyperthyreose), auf neurogenen Dysfunktionen oder auf kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. Atherosklerose, Aorteninsuffizienz, arteriovenöse Fisteln).

In den übrigen 93% der Fälle sind die Ursachen jedoch nicht auf eine Primärerkrankung zurückzuführen. Diese Form der Blutdruckerhöhung wird als primäre bzw. als essentielle Hypertonie bezeichnet (Goebbel und Wagner, 1992).

Hypertonien verursachen im frühen Stadium normalerweise keine subjektiven Beschwerden und werden daher oft nur zufällig entdeckt. Ein milder Hypertonus kann jahrelang symptomfrei und unerkannt bestehen und sich bei jungen Menschen sogar wieder zurückbilden (Liebermann, 1982).

Bei dem zu Beginn der Erkrankung noch labilen Hochdruck ist der systolische Blutdruck aufgrund eines vermehrten Herzzeit- und Blutvolumens erhöht. Der periphere Gefäßwiderstand liegt noch im Normbereich. Bei längerem Bestehen der Erkrankung kommt zu dem Volumenhochdruck auch noch ein Widerstandshochdruck. Der periphere Gefäßwiderstand ist dadurch dauerhaft erhöht, sodass auch der diastolische Blutdruck pathologische Werte annimmt. Auch bei einer Rückkehr des Herzzeitvolumens in den Normbereich bleibt der hohe Blutdruck bestehen, weil zwischenzeitlich die hochdruckbedingten Endothelschäden zu einer vermehrten Einlagerung von Kollagenfasern und zu einer Verhärtung der Gefäße geführt haben, der Patient leidet nun an einem stabilen Hochdruck (Riede, 1993).

Im Endstadium der Hypertonie besteht eine generalisierte Sklerose im Bereich der Arteriolen. Dies zeigt sich besonders deutlich in den Nieren. Die Nephrosklerose ist das

Kennzeichen der primären Hypertonie. Es kommt zur Ausbildung einer linksventrikulären Hypertrophie und eventuell zu einer Dilatation. Eine Atherosklerose im Bereich der Herzkranzgefäße, der Aorta, der Nieren, des Hirns, der Augen und der peripheren Gefäße ist bei Hypertonikern häufiger und stärker ausgeprägt, da die Hypertonie die Atherogenese beschleunigt. Als Folge können Herz- und Niereninsuffizienz, Netzhautveränderungen (Papillenödem), apoplektischer Insult und periphere Verschlusskrankheit auftreten (Distler und Spies, 1994).

Die Höhe des arteriellen Blutdrucks wird im wesentlichen durch das Herzzeitvolumen und durch den Widerstand bestimmt, gegen den das Herzzeitvolumen gefördert wird. Der mittlere arterielle Blutdruck ist in der Peripherie etwa gleich dem diastolischen Blutdruck, vermehrt um ein Drittel der Blutdruckamplitude. Eine Zunahme des Herzzeitvolumens, die durch einen Anstieg der Frequenz und/oder des Schlagvolumens bedingt sein kann (z.B. bei Hyperthyreose), führt in erster Linie zu einem Anstieg des systolischen Blutdrucks. Ein Anstieg des peripheren Gesamtwiderstandes, der durch eine Engstellung der für die Widerstandsregulation verantwortlichen Arteriolen verursacht wird, hat einen Anstieg des diastolischen Blutdrucks und des arteriellen Mitteldrucks zur Folge. Eine Abnahme der Elastizität der Aorta und der großen Gefäße, die physiologischerweise im Alter auftritt, bewirkt eine Zunahme des systolischen Blutdrucks und der Blutdruckamplitude (Harrison, 1998).

1.2 Mechanismen der Blutdruckregulation

Bei der Blutdruck-Regulation wirken verschiedene Regulationssysteme in einem komplexen Prozess zusammen. Im Vordergrund ist hier besonders der Pressorezeptoren-Regelkreis zu nennen. Spezielle Mechanorezeptoren liegen vor allem im Karotissinus und im Aortenbogen, die wie Messfühler auf den absoluten Blutdruck, Blutdruckschwankungen und auf die Geschwindigkeit der Druckänderung reagieren und den entsprechenden Druckwert in Form eines pulssynchronen Impulsmusters an das Kreislaufzentrum in der Medulla oblongata weitermelden (Deetjen und Speckmann, 1994). Diese Blutdruck-Regulation erfolgt nach dem Prinzip der negativen Rückkopplung. Dieses Prinzip besagt, dass eine Blutdruckerhöhung zu Reaktionen wie der Hemmung der Herzfrequenz (Bradykardie) oder der Erschlaffung der Widerstandsgefäße führt, die dann

eine Blutdrucksenkung bewirken (Deetjen und Speckmann, 1994).

Beteiligt an diesem Prozess sind vor allem die Abnahme des Sympathikotonus und die cholinerg-induzierte negativ chronotrope Wirkung auf das Herz. Einer Abnahme des Blutdrucks im Karotissinus folgt reflektorisch die Steigerung der Herzfrequenz und ein Ansteigen des Strömungswiderstands im Körperkreislauf durch Abnahme des Vagustonus. In diesem Fall ist das pulssynchrone Impulsmuster der Pressorezeptoren deutlich reduziert. Nach allgemeiner Rezeptor-Klassifikation handelt es sich bei den Pressorezeptoren aufgrund deren verschiedener Messfähigkeiten um Proportional-Differential-Rezeptoren (P-D-Rezeptoren). Die P-Komponente beschreibt die proportionale Messung des absoluten Druckes, und die D-Komponente misst den Differentialquotienten des Blutdruckes nach der Zeit, also die Änderung des Blutdruckes (Schmidt und Thews, 1997).

Für die mittel- bzw. langfristige Regulation des Blutvolumens sind verschiedene Hormonsysteme verantwortlich:

a) Das Renin-Angiotensin-System:

Das Renin-Angiotensin-System ist ein Regulationssystem. Bei Minderdurchblutung der Niere infolge niedrigen Blutdrucks führt eine gesteigerte Renin-Freisetzung in der Niere zu einer katalytisch gesteigerten Umwandlung von Angiotensinogen zu Angiotensin-I. Dieses wiederum führt zu einer verstärkten Bildung von Angiotensin-II, das direkt an den Gefäßen zu einer Gefäßkonstriktion führt und somit den Blutdruck anhebt.

b) Das Aldosteron

Die Produktion und die Abgabe von Aldosteron werden auf unterschiedliche Weise geregelt. Erstens wirken Natriummangel und Kaliumanstieg im Blut direkt stimulierend auf die Zellen der Zona glomerulosa und veranlassen diese zu einer verstärkten Aldosteronabgabe. Zweitens wird bei Abnahme der Natriumkonzentration und bei Einschränkung der Nierendurchblutung, die z. B. als Folge eines starken Blutverlustes eintreten kann, aus den Epitheloidzellen der Vasa afferentia in der Niere Renin freigesetzt. Renin ist eine Protease, die aus Angiotensinogen, einem in der Leber gebildeten α_2 -Globulin, Angiotensin-I abspaltet. Das Dekapeptid Angiotensin-I wird durch eine im Blut und in der Lunge vorkommende Peptidase, die als Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) bezeichnet wird, in das physiologisch wirksame Oktapeptid Angiotensin-II umwandelt. Angiotensin-II hat einerseits einen vasokonstriktorischen Effekt und stimuliert andererseits die Freisetzung von Aldosteron, das die

Natriumresorption im distalen Tubulus und im Sammelrohrsystem und damit die renale Wasserretention fördert (Schmidt und Thews, 1997).

c) Das antidiuretische Hormon (ADH)

Seine Ausschüttung erfolgt aus dem Hypophysenhinterlappen in den Blutkreislauf und bewirkt eine verminderte Wasserausscheidung der Nieren. Aufgabe dieses Gauer-Henry-Reflexes ist es, bei einer Blutvolumenverringerung Flüssigkeit über die Sammelrohre der Nieren zu retinieren. Verstärkt wird dieser Effekt bei hohen Konzentrationen von ADH. Dann bewirkt das Hormon gleichfalls eine Vasokonstriktion in den kleinen Gefäßen des Niederdrucksystems und in den Widerstandsgefäßen. Folge ist eine Umverteilung des Blutvolumens von den peripheren Körperbereichen nach zentral. Die Ausschüttung von ADH kann aber auch über Dehnungsrezeptoren in den Herzvorhöfen bei einer Blutvolumenbelastung des Kreislaufsystems vermindert werden. Die Wasserausscheidung der Nieren erhöht sich dann (Schmidt und Thews, 1997).

Die lokale Durchblutungsregulation erfolgt vorwiegend durch Substanzen, die am Zellstoffwechsel beteiligt sind und so durch die regionale Organdurchblutung Einfluss nehmen können.

Eine lokale Vasodilatation wird durch einen Anstieg des lokalen CO_2 -Partialdruckes, ein stärkeres Absinken des O_2 -Partialdruckes und einen pH-Wert unterhalb von 7,36 bewirkt. Ebenso führt eine Zunahme der lokalen ADP-, der ATP-, der Adenosin- und der Kaliumionen-Konzentrationen zu einer Vasodilatation in dem betroffenen Gebiet. Diese Reize sind in den Organen unterschiedlich stark wirksam. So erfolgt eine Zunahme der Hirndurchblutung hauptsächlich unter dem Einfluss der lokalen CO_2 Erhöhung (Hyperkapnie).

An der lokalen Durchblutung sind ferner vom Gefäßendothel gebildete Substanzen (Hormone) beteiligt. Die gefäßerweiternde Wirkung wird zum Teil über die Endothelzellen vermittelt, die ihrerseits Stickstoffmonoxid (NO) (Krukoff, 1998) oder vasodilatatorische Prostaglandine (PGI_2 , PGE_2) freisetzen. Vasodilatierend wirken EDRF (Endothelium-derived relaxing factor), Prostacyclin und NO (Bassenge und Busse, 1991).

Ausgeprägt vasokonstringierend wirkt das aus 21 Aminosäuren aufgebaute Endothelin, das in den Endothelzellen der Gefäße gebildet wird.

Vasokonstriktoren bewirken über einen Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration eine Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur. Ausgelöst durch das Abbinden des vasokonstringierenden Hormons an seinen Rezeptor können Calciumkanäle direkt oder indirekt geöffnet werden, sodass Calciumionen in die Zelle fließen (Feng, 1997). Durch den Hormon-Rezeptorkomplex kann aber auch eine intrazelluläre Ca^{2+} -Freisetzung aus vorhandenen Speichern verursacht werden. Dieser Vorgang wird über das Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-System (PIP2-System) vermittelt (Palm und Hellenbrecht, 1987).

1.3 Theorien zur Ursache der essentiellen Hypertonie

Die essentielle Hypertonie ist eine Erkrankung mit polykausaler Ätiologie. Es sind eine Reihe von Faktoren bekannt, die die Manifestation der Hypertonie begünstigen. Wahrscheinlich spielt keiner dieser Faktoren eine dominierende Rolle. Vielmehr sind die Ursachen der essentiellen Hypertonie in einem gestörten Zusammenspiel der für die Blutdruckregulation bedeutsamen Faktoren zu suchen. Diese multifaktorielle Pathogenese wurde von Manger und Page als Mosaiktheorie postuliert (Manger und Page, 1986). Es werden unter anderem genetische Faktoren, übermäßiger Kochsalzkonsum, Adipositas, hoher Alkoholkonsum und Stress mitverantwortlich gemacht.

- a) Hereditäre Faktoren: Der Einfluss genetischer Faktoren auf die Entstehung einer Hypertonie ist Gegenstand vieler Studien. Nach Untersuchungen von Miall und Oldham (1963) bei Blutsverwandten ersten Grades werden ca. 20% der Varianz des diastolischen und 33% der Varianz des systolischen Blutdrucks durch Erbfaktoren bestimmt. Soweit Erbfaktoren verantwortlich sind, werden diese nicht durch ein einzelnes Gen vermittelt; vielmehr handelt es sich um polygene Einflüsse (Kurtz, 1993). Feinleib stellte die Hypothese auf, dass in bis zu 60% der Fälle die Prädisposition zur Hypertonie genetisch bedingt sei (Feinleib, 1977). So fand Entwisle auch Unterschiede in der Häufigkeit der Hypertonie zwischen verschiedenen Rassen (Entwisle et al., 1977).
- b) Psychische und soziale Faktoren: Psychische Belastungen verschiedener Art steigern den Blutdruck akut. Unklar ist dagegen, welche Bedeutung psychische

Belastungssituationen für die Entstehung der Dauerhypertonie besitzen. In Einzelfällen mag sich eine anhaltende Stresssituation als Ursache einer Hypertonie wahrscheinlich machen lassen. Bei der Mehrzahl der Patienten mit essentieller Hypertonie sind jedoch solche Faktoren entweder nicht aufzudecken oder zumindest nicht als Ursache des Hochdrucks zu beweisen. Plötzlicher Stress kann den Blutdruck zwar signifikant erhöhen, jedoch handelt es sich dabei um eine temporäre Veränderung (Groß, Innere Medizin, 1996).

Als für die Entstehung einer essentiellen Hypertonie bedeutsame psychosoziale Faktoren werden auch Schwierigkeiten in der sozialen Anpassung, Verschiebung der Position in der sozialen Hierarchie, gesteigerter beruflicher Ehrgeiz oder Nichterfüllung bestimmter Erwartungen angesehen. Diese durch die Auseinandersetzung des Individuums mit der Umwelt bestimmten Faktoren sollen ein Gefühl der Bedrohung bewirken, das zur Auslösung einer Abwehrreaktion mit Aktivierung des sympathiko-adrenalen Systems führt (Groß, Innere Medizin, 1996).

- c) Kochsalzkonsum: Bei Naturvölkern mit sehr niedrigem Kochsalzkonsum werden praktisch keine Hypertonie und kein Blutdruckanstieg mit dem Lebensalter beobachtet (Parfrey et al., 1981). Bei dem hohen Kochsalzkonsum von 10-15g täglich in den westlichen zivilisierten Ländern lässt sich jedoch keine generelle Beziehung zwischen Höhe des Kochsalzkonsums und Hypertoniehäufigkeit beobachten. Die blutdrucksteigernde Wirkung von Kochsalz ist sowohl an Natrium- wie auch an das Chlorid-Ion gebunden. Nichtchloridhaltige Salze wie Natriumbicarbonat führen zu keiner Blutdrucksteigerung.

Auf die Bedeutung genetischer Faktoren für die Blutdruckreaktion auf Kochsalz weisen die Untersuchungen von Dahl (Dahl et al., 1969). Dahl konnte aus einem Rattenstamm Tiere züchten, die bei erhöhter Kochsalzzufuhr mit der Entwicklung einer Hypertonie reagieren (sog. Dahl S-Ratten: S=sensitive), während aus dem gleichen Stamm gezüchtete Kontrolltiere (sog. Dahl R-Ratten: R=resistent) keinen Blutdruckanstieg zeigten. In Transplantationsexperimenten konnte nachgewiesen werden, dass die Salzsensitivität an die Niere gebunden ist. Auch beim Menschen ist die Blutdruckreaktion auf eine gesteigerte Kochsalzzufuhr unterschiedlich

(Groß, Innere Medizin, 1996). Es gibt Individuen, die hierauf mit einem deutlichen, einem mäßiggradigen oder keinem Blutdruckanstieg reagieren. Eine hohe Kochsalzzufuhr scheint demnach bei salzempfindlichen Individuen eine Rolle in der Hochdruckpathogenese zu spielen.

An Blutzellen von Patienten mit essentieller Hypertonie wurde eine Reihe von Störungen der Membranfunktion (Hilton, 1986) wie eine gesteigerte Natriumpermabilität, eine verminderte Aktivität der Na^+/K^+ -ATPase, eine Verminderung des Na^+/K^+ -Cotransports oder ein gesteigerter Na^+/H^+ -Austausch (Roskopf et al., 1993) beschrieben. Diese Störungen könnten in einer Erhöhung des intrazellulären Natriums resultieren.

Nach einer Hypothese von Blaustein (Blaustein, 1977) führt eine Erhöhung des intrazellulären Natriumgehalts über einen Natrium-Kalium-Austauschmechanismus zu einer Erhöhung der intrazellulären freien Calciumkonzentration, die die für die Hypertonie charakteristische Tonussteigerung der Gefäßmuskulatur bewirken soll. Tatsächlich wurden in Gefäßmuskelzellen von spontan hypertensiven Ratten erhöhte intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentrationen beobachtet. Auch in Thrombozyten von Patienten mit essentieller Hypertonie wurden zum Teil erhöhte Calciumkonzentrationen festgestellt (Hilton, 1986).

- d) Übergewicht und Hyperinsulinämie: Bei Übergewichtigen entwickelt sich signifikant häufiger als bei Normalgewichtigen eine Hypertonie. Von besonderer Bedeutung ist ein Gewichtsanstieg nach dem 20. bis 25. Lebensjahr (Kurtz, 1993). Ein Gewichtsanstieg nach dem 50. Lebensjahr scheint für die Manifestation einer Hypertonie keine wesentliche Bedeutung mehr zu haben. Es ist lange bekannt, dass bei Übergewichtigen häufig eine Insulinresistenz peripherer Gewebe, insbesondere der Skelettmuskulatur und des Fettgewebes, sowie eine gestörte Glukosetoleranz vorliegen. Als Folge der Insulinresistenz entwickelt sich eine vermehrte Insulinsekretion mit Hyperinsulinämie. Die Hyperinsulinämie könnte u.a. über eine insulin-induzierte Steigerung der Natriumrückresorption im distalen Tubulus mit konsekutiver Erhöhung des extrazellulären Volumens und des Herzzeitvolumens zu einer Blutdrucksteigerung führen. Die Hyperinsulinämie wird generell als ein wichtiger Faktor bei der Entstehung der essentiellen Hypertonie angesehen, da auch bei nicht übergewichtigen Patienten mit essentieller Hypertonie (Ferrannini et al.,

1987) sowie bei schlanken salzsensitiven Normotonikern mit familiärer Hochdruckdisposition (Sharma et al., 1993) eine Insulinresistenz mit Hyperinsulinämie nachgewiesen werden konnte.

- e) Sympathisches Nervensystem: Adrenalin und Noradrenalin sind Neurotransmitter des sympathischen Nervensystems. Sie wirken über Rezeptoren je nach Konzentration, Rezeptorart und Rezeptordichte vasokonstriktorisch oder vasodilatatorisch (Silbernagl, 1998). Nach Ausschüttung aus dem Nebennierenmark leiten die im Blut kreisenden Katecholamine eine Gefäßverengung ein, die durch die Ausschüttung endotheleigener Vasokonstriktoren unterstützt wird (Lüscher, 1992).
- f) Strukturelle und funktionelle endotheliale Faktoren: Gefäßmuskelzellen werden in ihrem Wachstum von wachstumsfördernden Substanzen wie dem „platelet-derived growth factor“ beeinflusst (Löffler, 2003). Bei Hypertonie kommt es durch einen Überschuss von wachstumsfördernden Substanzen zu einer Mediahypertrophie und damit zu einer Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes (Lüscher, 1988). Durch Freisetzung von vasokonstriktorisch wirkenden Substanzen aus den Endothelzellen, wie z. B. Endothelin (Yangisawa, 1988) und eine verminderte Ansprechbarkeit der Gefäßmuskelzellen gegenüber dem „Endothelium-derived relaxing factor“, kommt es zu einer Erhöhung des Gefäßtonus (Lüscher, 1992).
- g) Höherstellung des Sollwertes der Pressorezeptoren: Bei länger dauernder Drucksteigerung im arteriellen System reagieren die Pressorezeptoren nicht mehr wie bei erhöhtem, sondern wie bei normalem Druck, d.h. die Erregungsschwelle ist zu höheren Druckwerten verschoben. Dieses sog. „resetting“ der Pressorezeptoren stellt zweifellos eine Folge und nicht die Ursache der Blutdrucksteigerung dar, begünstigt jedoch die Entwicklung einer chronischen Druckerhöhung (Gross, 1996).

Weitere Untersuchungen weisen darauf hin, dass außer den obengenannten Mechanismen und Substanzen auch neue humorale Faktoren, die bisher noch nicht identifiziert wurden, an der Genese der essentiellen Hypertonie beteiligt sind.

Dahl stellte eine andere Hypothese zur Pathogenese der essentiellen Hypertonie auf. Er postulierte einen humoralen Faktor, der im Blut essentieller Hypertoniker zirkuliert. Durch Parabioseversuche konnte er nachweisen, dass das Blut hypertoner Ratten Bluthochdruck bei normotonen Ratten bewirkt (Dahl et al., 1969). Hirata und Greenberg bestätigten diese Ergebnisse (Greenberg et al., 1981; Hirata et al., 1984). Nach der Implantation der Spendennieren normotoner Ratten in hypertone Ratten normalisierte sich deren Blutdruck (Bianchi et al., 1974). Diese Ergebnisse wurden 1997 von Patschan bestätigt (Patschan et al., 1997). Curtis et al. stellten fest, dass bei Patienten mit essentieller Hypertonie, nach einer Nierentransplantation eine Remission eintrat (Curtis et al., 1983). Dies ließ vermuten, dass die Niere möglicherweise als Synthese- oder Wirkungsort humoraler Faktoren fungiert. In einer Untersuchung von McCumbee und Wright wurde ein aus hämolysierten und dialysierten Erythrozyten isoliertes Peptid beschrieben, das die Ca^{2+} -Aufnahme bei isolierten Aortenringen erhöhte und bei Applikation in normotensiven Ratten einen Blutdruckanstieg verursachte (McCumbee und Wright, 1985). Dieser Faktor wurde mit einer Molekularmasse kleiner 6.000 Da beschrieben. Weiterhin gelang es Wright, ein endogenes Peptid aus Vollblut von spontanhypertonen Ratten zu isolieren, das bei Applikation in normotensive Ratten einen länger anhaltenden Bluthochdruck bewirkte (Wright et al., 1988).

Die im Jahr 1985 von Zidek et al. durchgeführten Kreuzzirkulationsversuche (Zidek et al., 1985) bestätigten die Ergebnisse der Parabioseversuche von Dahl et al. (Dahl et al., 1969). Bei der Durchmischung der Blutkreisläufe einer normotonen und einer spontan-hypertonen Ratte stieg der Blutdruck der normotonen Ratte signifikant an, während der Blutdruck der hypertonen Ratte sank. Diese Versuche ließen eine unbekannt blutdrucksteigernde Substanz im Blut hypertoner Tiere vermuten, die bei normotonen Tieren nicht in vergleichbarer Konzentration vorkommt (Zidek et al., 1985).

Da bei den Plasmakonzentrationen bekannter Vasokonstriktoren bisher keine signifikanten Unterschiede zwischen Hypertonikern und Normotonikern gemessen werden konnten, lag die Vermutung nahe, dass es sich bei der übertragbaren blutdrucksteigernden Substanz um eine unbekannt Substanz handeln muss. Zidek et al. zeigten, dass sowohl die Nebennieren als auch die Nieren der spontan-hypertonen Ratten für die Sekretion des hypertensiven Faktors notwendig sind (Zidek et al., 1986). Der Vergleich der vasokonstringierenden Wirkung von Fraktionen aus Rattenplasma von spontan-hypertonen und normotonen Tieren bestätigte das Ergebnis der Kreuzzirkulationsversuche. Eine bestimmte Fraktion,

isoliert aus Plasma hypertoner Ratten, zeigte eine signifikant stärkere Wirkung als die aus dem Plasma normotoner Ratten gewonnene vergleichbare Fraktion. Eine erste Charakterisierung ergab für die der Wirkung zugrunde liegenden Substanz, dass das Molekül niedermolekular und hitzestabil ist, einen sehr hydrophilen Charakter besitzt, weder eine positiv- noch eine negativ-geladene funktionelle Gruppe trägt und durch die Einwirkung von Trypsin und Carboxypeptidase Y nicht inaktiviert wird (Schlüter, 1991).

Die vasokonstringierende Wirkung der Substanz ließ sich durch Saralasin (Angiotensin II-Rezeptorantagonist), Phentolamin (α -Rezeptorantagonist), Ketanserin (Serotonin-Rezeptorantagonist) sowie Daltroban (carbozyklisches Thromboxan A_2 -Rezeptorantagonist) nicht aufheben. Der vasokonstringierende Faktor bewirkte keine Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase (Schlüter et al., 1993). Aufgrund der eindeutigen Ergebnisse der Parabioseversuche konzentrierten sich Zidek und Mitarbeiter auf die Isolierung und Aufreinigung vasoaktiver Substanzen, die aus Blutbestandteilen bzw. Organen extrahiert wurden.

Im Rahmen dieser Untersuchungen konnten Zidek und Mitarbeiter 1994 die Diadenosinpolyphosphate (Ap_5A und Ap_6A) identifizieren, die aus Thrombozyten isoliert worden waren (Zidek et al., 1994). Diese Substanzen verursachten an der isolierten, perfundierten Niere eine Vasokonstriktion, wobei Diadenosinpentaphosphat eine stärkere Wirkung hatte als Diadenosinhexaphosphat (Schlüter, 1995).

1.4 Diadenosinpolyphosphate

Die allgemeine Struktur der Diadenosinpolyphosphate (Ap_nA , $n=2-7$) setzt sich aus 2 Adenosinmolekülen zusammen, die über 2-7 Phosphatgruppen verbunden sind. Abbildung 2 zeigt die Strukturformel.

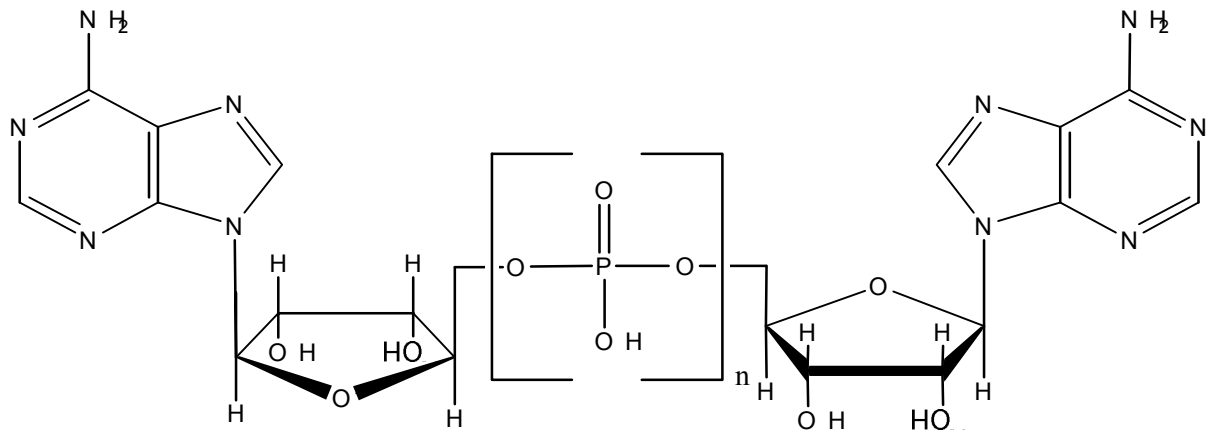


Abbildung 2: Strukturformel der Diadenosinpolyphosphate ($n= 2-7$)

Vermutlich sind diese Substanzen sowohl unter physiologischen als auch unter pathologischen Bedingungen an der Regulation von Gefäßtonus und Gefäßmyozytenproliferation beteiligt (Schlüter et al., 1996), desweiteren werden zahlreiche extravaskuläre Effekte diskutiert (Silvestre et al., 1999; Edgecombe et al., 1997).

Die Wirkung der Diadenosinpolyphosphate auf Blutgefäße ist abhängig von der Zahl der Phosphatgruppen und dem Wirkort. Während Diadenosinpolyphosphate mit 3 bis 4 Phosphatgruppen im Gefäßbett der Niere eine Vasodilatation bewirken (Luo et al., 1999; van der Giet et al., 1997), bewirken Diadenosinpolyphosphate mit 5 oder 6 Phosphatgruppen eine Vasokonstriktion an der Niere (van der Giet et al., 1997; Jankowski et al., 1998).

Die Vasokonstriktion wird weitgehend über P2X-Rezeptoren der glatten Gefäßmuskelzellen induziert (van der Giet et al., 1997; van der Giet et al., 1998). Die Aktivierung der ionotropen P2X-Rezeptoren führt zum Einstrom von Na^+ und Ca^{2+} in glatte Gefäßmuskelzellen und infolgedessen zu einer Depolarisation. Durch die Depolarisation strömt über spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle in die Zelle Ca^{2+} ein (Tepel et al., 1997). Einen geringen Beitrag zur Vasokonstriktion leisten auch P2Y-Rezeptoren

auf den Gefäßmuskelzellen. Die Bindung eines Agonisten an den P₂Y-Rezeptor aktiviert die Phospholipase C (PLC), die ihrerseits Inositoltriphosphat (IP₃) freisetzt. IP₃ öffnet die Calciumkanäle der intrazellulären Calciumspeicher (Tepel et al., 1996).

Der Rezeptor, dessen Stimulation das vaskuläre Wachstum bedingt, ist bislang noch nicht bekannt. Es könnte ein P₂-Purinorezeptorsubtyp sein. Für die Beteiligung eines P_{2U}-Purinorezeptors spricht eine vergleichbare Wirkung auf Gefäßmyozyten von ATP und GTP bei Bindung an diese Rezeptoren (Erlinge et al., 1995).

Der endogene Synthesemechanismus der Dinukleosidpolyphosphate ist bisher nicht eindeutig geklärt. Für die Katalyse einer *in-vitro*-Synthese sind vier Enzymklassen bekannt. Es handelt sich um Guanylyltransferasen, Ap₄A-Phosphorylasen, Amino-acyl-tRNA-Synthetasen und um Luciferasen (Plateau et al., 1989).

Der Abbau von Dinukleosidpolyphosphaten erfolgt durch Hydrolasen und Phosphorylasen. Die Spezifität dieser Enzyme ist von der Anzahl der Phosphatgruppen des Substrates abhängig. Eine weitere, hydrolytisch wirkende Enzymklasse sind die Phosphodiesterasen. Im Blut erfolgt die Metabolisierung der Dinukleotidpolyphosphate hauptsächlich durch Plasma-Enzyme (Lüthje, 1989).

1.5 Die Niere

Die humane Niere ist ein paarig angelegtes Organ mit einem Gewicht von ca. 120-200 g und einer Länge von etwa 10-12 cm. Sie liegt retroperitoneal in der Fossa lumbalis und wird von einer Bindegewebs- und einer Fettkapsel umgeben (Schiebler und Schmidt, 1995). Die Schnittfläche lässt eine äußere Rinde und ein inneres Mark erkennen. Die Rinde erhält die Glomeruli sowie die proximalen und distalen Tubuli. Die Medulla umfasst die Pyramiden mit je 8-10 Papillen pro Niere, die in die Nierenkelche der ableitenden Harnwege hineinragen.

In der Pathogenese der essentiellen Hypertonie wird eine Beteiligung der Niere angenommen. Eine Theorie besagt, dass die Hypertonieentwicklung durch einen gestörten tubuloglomerulären Feedback-Mechanismus des juxtaglomerulären Apparates auf Salzbelastung hervorgerufen wird. Laut Kurokawa ist dieser Feedback-Mechanismus in humanen Nieren derart reguliert, dass er der Aufrechterhaltung der glomerulären Filtrationsrate bei geringer Salzbelastung dient. Die Niere reagiert auf die Überlastung durch Hyperalimentation an Kochsalz im Sinne einer Maladaptation mit gestörter

Natriumexkretion (Kurokawa, 1996; Kurokawa und Okuda, 1998). Schmieder untersuchte die Beziehung zwischen endogenem Erythropoetin, das in der Niere produziert wird und sowohl vasokonstriktiv als auch proliferationsinduzierend wirkt, und der Blutdruckhöhe essentieller Hypertoniker. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen Erythropoetin-Konzentration und Blutdruckhöhe. Aus diesem Grund wurde endogenes Erythropoetin als ein möglicher ätiologischer Faktor der essentiellen Hypertonie angesehen (Schmieder et al., 1997). Ein anderer Aspekt der Nierenbeteiligung bei der Hypertoniegenese ist eine Dysfunktion des renalen dopaminergen Systems bei Hypertonikern. Stimulation des Dopamin-D1-Rezeptors an proximalen Tubuluszellen führt unter physiologischen Bedingungen zu einer Verminderung der Salzabsorption mit entsprechender Natriurese. Dieser Effekt ist bei Hypertonikern abgeschwächt, es resultiert eine vermehrte Salzabsorption (Sanada et al., 1999). Des Weiteren wurde eine verminderte renale dopaminerge Aktivität bei jungen Normotonikern mit positiver Familienanamnese in Bezug auf Hypertonie beobachtet (Limura, 1996).

Bei Untersuchungen an spontanhypertensiven Ratten wurde eine abnorme, übermäßige Reaktivität der Renalarterie auf das vasokonstriktive Angiotensin-II und eine verminderte Reaktion auf vasodilatatorische Substanzen gefunden. Die ist auf eine veränderte Signalkaskade zur Aktivierung des cAMP zurückzuführen (Chatziantoniou et al., 1995). Diese Dysfunktion könnte zur Entwicklung einer essentiellen Hypertonie beitragen. Studien mit essentiellen Hypertonikern und hypertensiven Ratten zeigten eine Veränderung des Zytoskelettproteins Adducin, basierend auf einem Polymorphismus des α -Adducin-Gens. Diese Veränderung des Proteins beeinflusst die Ionentransportkapazität der renalen Tubuluszellen und könnte so an der Hypertonieentstehung beteiligt sein (Barlassina et al., 1997).

Eine bedeutende Rolle in der Hypertonieentstehung wird auch den Mesangiumzellen zugeschrieben (Nakagawa et al., 1999). Versuche an spontan-hypertensiven Ratten zeigten, dass die Mesangiumzellen bei Stimulation durch Angiotensin-II das stark vasokonstriktorische Peptid Endothelin 1 produzieren. Die Produktion dieses Peptids war weitaus stärker in einer Vergleichsgruppe normotensiver Ratten (Ikeda et al., 1995), die Reaktivität der Mesangiumzellen auf eine Stimulation mit Angiotensin-II scheint bei hypertensiven Ratten erhöht zu sein. Die Mesangien hypertensiver Ratten zeigten eine sehr viel höhere Zellproliferationsrate als die Mesangien normotensiver Ratten (Fujiwara et al., 1992).

Es wurde eine verstärkte Kontraktilität der Zellen durch eine erhöhte intrazelluläre Calciumkonzentration nach Stimulation durch Diadenosinpolyphosphate festgestellt (Schlatter et al., 1995). Heidenreich fand bei Untersuchungen an Mesangiumzellkulturen, dass diese durch Diadenosinpolyphosphate zur Proliferation angeregt wurden (Heidenreich et al., 1995).

1.6 Chromatographie

In einem chromatographischen System erfolgt die Auftrennung eines Substanzgemisches in die Komponenten durch die unterschiedliche Verteilung der Substanzen zwischen der stationären und der mobilen Phase. Es kann dabei zwischen offenen chromatographischen Systemen, wie z.B. Dünnschicht- oder Papierchromatographie und geschlossenen Systemen, wie Gaschromatographie, unterscheiden. Die stationäre Phase kann fest oder flüssig, die mobile Phase flüssig oder gasförmig sein. Die chromatographische Trennung erfolgt aufgrund unterschiedlicher Vorgänge.

- Eine Verteilung der Substanzen findet zwischen der stationären und der mobilen Phase statt. Die Substanzen lösen sich unterschiedlich in den beiden Phasen und werden dadurch unterschiedlich schnell durch das chromatographische System geleitet.
- Die Substanzen werden an der Oberfläche der festen stationären Phase in spezifischer Weise reversibel adsorbiert. Die Trennung erfolgt durch unterschiedliche Verweilzeiten auf der stationären Phase bis zur Desorption.
- Die Trennung der Substanzen erfolgt aufgrund der unterschiedlichen Molekülgrößen. Dabei besitzt die stationäre Phase Poren und Kanäle unterschiedlicher Größe. Je kleiner die Probenmoleküle sind, desto tiefer diffundieren sie in diese Poren und Kanäle ein und benötigen dadurch um so mehr Zeit das chromatographische System zu durchlaufen (Größen-Ausschluss-Chromatographie).

Anionenaustauscher besitzen als stationäre Phase an eine polymere Matrix kovalent gebundene kationische Gruppen. Es lagern sich Anionen der mobilen Phase an. Bei Auftragung des Probengemisches werden diese Ionen durch anionische Probenmoleküle ausgetauscht. Durch Erhöhung der Anionenstärke in der mobilen Phase werden bei der Elution die Probenmoleküle durch den Anionenüberschuss von der stationären Phase verdrängt, wobei anfangs Substanzen geringer Ladungs-

dichte bzw. Affinität zu den kationischen Gruppen der stationären Phase eluieren. Moleküle höherer Ladungsdichte bzw. Affinität binden stärker an die Matrix und eluieren entsprechend erst bei höherer Anionenstärke (Anionenaustausch-Chromatographie)

1.7 Die HPLC

Die HPLC (High Performance Liquid Chromatographie = Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie) ist eine aus der Flüssigkeits-Chromatographie hervorgegangene Trennmethode. Dabei besteht die mobile Phase aus einer Flüssigkeit und das Trägermaterial der stationären Phase aus einem porösen, beschichteten Feststoff. Um die Oberfläche der stationären Phase zu vergrößern und damit die Trennleistung der Säule zu verbessern, werden bei der HPLC Gelpartikel mit Korndurchmesser zwischen 1 und 10 μm verwendet.

Auf diese Weise werden große Oberflächen der stationären Phase erzielt und hohe theoretische Bodenzahlen pro Meter erreicht. Aufgrund des Korndurchmessers bedarf es eines hohen Druckes, um die mobile Phase mit dem zu trennenden Substanzgemisch durch die Säulenmatrix zu pressen. Auch die Flussrate, mit der die mobile Phase durch die Säule fließt, ist durch den Teilchendurchmesser des Packungsmaterials begrenzt, da es sonst zu einem zu großen Druckgefälle in der Säule kommt.

1.7.1 Normalphasen und Umkehrphasen

Bei der Normalphase ist die stationäre Phase polarer als die mobile Phase (z.B. Silikagel oder Aluminiumoxid als stationäre und n-Pentan oder Tetrahydrofuran als mobile Phase). Bei der Umkehrphase (Reversed-Phase) ist die stationäre Phase unpolarer als die mobile Phase. Die stationäre Phase besteht meist aus chemisch modifizierten Silikagel- oder Polymergerüsten (z.B. mit Octadecylketten). Häufig dienen Wasser und mit Wasser mischbare Lösungsmittel wie Methanol oder Acetonitril als Elutionsmittel.

1.7.2 Isokratische Elution

Isokratische Elution ist die einfachste Art, die zu trennenden Substanzen wieder von der Säule zu eluieren. Die Zusammensetzung der mobilen Phase wird dabei während der chromatographischen Trennung konstant gehalten. Die Auflösung ist gering, es tritt eine breite und flache Elution der einzelnen Substanzen auf. Komplexe Substanzgemische sind unter isokratischen Bedingungen nur im Ansatz zu trennen.

1.7.3 Gradientenelution

Eine weitere Elutionsmöglichkeit stellt die Gradiententechnik dar. Um eine höhere Trennleistung zu erreichen, wird während des Chromatographieprozesses die Zusammensetzung des Fließmittels verändert. Es wird mit einem Elutionsmittelgemisch mit geringer Elutionskraft begonnen, damit auch die früh eluierenden Substanzen getrennt werden. Im Verlauf der chromatographischen Trennung wird die Elutionskraft des Eluenten gesteigert. Dadurch wird erreicht, dass Substanzen, die stark retendiert werden, innerhalb kurzer Analysezeiten eluieren. Bei der Gradientenelution ist es wichtig, dass das Trennsystem nach jeder Analyse wieder mit dem Anfangs verwendeten Lösungsmittel geringerer Elutionskraft gespült wird, um die Anfangsbedingungen wiederherzustellen. Zu diesen Zweck sind Reversed-Phase Säulen besser geeignet, da bei ihnen die Konditionierung am Anfang wesentlich schneller vor sich geht als bei Normalphasensäulen.

1.8 Displacementchromatographie

Bei der Displacementchromatographie werden Probenmoleküle, die auf der stationären Phase gebunden sind, durch einen Displacer mit einer höheren Affinität zum Adsorbens von ihren Bindungsstellen verdrängt. Die Probe wird in dem Lösungsmittel gelöst und auf die Säule aufgetragen, mit dem die Säule äquilibriert wurde. Nach dem Probenauftragen wird eine Lösung, die aus Displacer und Carrier (Laufmittel) besteht, über die Säule gepumpt. Der Displacer hat eine grössere Affinität zu den Bindungsstellen der Säule als die Probenmoleküle. Dadurch konkurrieren die Probenmoleküle mit dem Displacer und untereinander um die Bindungsstellen. In dem sich ausbildenden Displacementtrain eluieren die Probenmoleküle mit zunehmender Affinität zur stationären Phase in nur schwach durch Diffusion verlaufenen Rechteckbanden. Da die Banden, während sie durch den kontinuierlich nachlaufenden Displacer langsam durch die Säule geschoben werden, der ständigen Konkurrenz der Probenmoleküle untereinander um die Bindungsplätze unterliegen, schärfen sie sich im Verlauf des chromatographischen Prozesses. Wenn der Displacer die Säule verlässt, ist die Displacementchromatographie beendet (Schlüter und Jankowski, 2000)

1.9 Festphasenextraktion

Die Festphasenextraktion ist ein physikalischer Extraktionsprozess mittels einer festen stationären und einer flüssigen mobilen Phase. Die feste Phase befindet sich in einer Glassäule zwischen zwei Fritten. Die flüssige Phase ist die Probe, in der die zu extrahierende Substanz enthalten ist. Durchläuft die Probe mit der Substanz die feste Phase in der Glassäule, so wird die zu extrahierende Substanz an der Oberfläche der festen Phase adsorbiert, während die anderen Bestandteile der Probe die Säule durchlaufen. Die Wechselwirkungen zwischen der festen Phase, der adsorbierten Substanz und der flüssigen Phase sind dabei von derselben Art, wie bei anderen flüssigchromatographischen Methoden. Daher kann die Festphasenextraktion den chromatographischen Methoden zugerechnet werden. Bei der Festphasenextraktion wird eine möglichst starke, reversible Bindung zwischen der Festphase und der adsorbierenden Substanz hergestellt. Die Substanz soll dann mit einem möglichst kleinen Volumen eluiert werden.

1.10 Massenspektrometrie

Um die molekularen Massen der isolierten Substanz zu bestimmen, wird das Matrix-unterstützte-Laserdesorptions-Ionisationsverfahren (MALDI-MS, Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation Mass Spectrometry) durchgeführt. Es zeichnet sich durch eine extrem hohe Nachweisempfindlichkeit aus (Karas und Giessmann, 1992). Geringste Probenmengen mit Konzentration von 10^{-5} - 10^{-6} mol/l können hiermit analysiert werden (Hillenkamp und Karas, 1990). Die zu analysierende Substanz wird mit Matrix vermischt und im Vakuum des Massenspektrometers einem intensiven Impuls kurzwelliger Laserstrahlung von wenigen Nanosekunden Dauer ausgesetzt. Durch resonante elektronische Anregung der Matrixmoleküle erfolgt die Aufnahme der Energie, die für die Desorption der Ionen notwendig ist. Die Matrix ist eine aromatische Verbindung niedriger Molekülmasse mit deren π -Elektronensystemen bei der Wellenlänge des Lasers ein Maximum besitzen. Die in den Matrixmolekülen gespeicherte elektronische Anregungsenergie relaxiert in extrem kurzer Zeit in das Gitter des Festkörpers und bewirkt dort eine starke Störung und Aufweitung der Gitterstruktur. Es kommt zu einem Phasenübergang weit außerhalb des thermischen Gleichgewichts. Dieser Vorgang ist als explosive Auflösung eines Makrobereiches des Festkörpers zu beschreiben, wobei die Matrixmoleküle in ionisierter Form freigesetzt werden, in die Gasphase treten und die Probenmoleküle dabei mitreißen.

Die Matrix hat auch eine wichtige Funktion bei der Ionisation der Probenmoleküle. Vermutlich bewirken photoionisierte, d.h. radikalische Matrixmoleküle durch Protonentransfer eine hohe Ausbeute an elektrisch geladenen Probenmolekülen (Karas und Giessmann, 1992). Mit Hilfe eines elektrostatischen Feldes von einigen keV/mm werden je nach Polarität positiv oder negativ geladene Probenmoleküle in Richtung des Analysators beschleunigt. Über Bestimmung der Zeit, die zwischen Start der Ionen in der Quelle bis zum Eintreffen am Detektor vergeht, erfolgt die Massenbestimmung. Nach der Beschleunigung der gebildeten Ionen auf einige keV kinetischer Energie durchlaufen diese eine feldfreie Driftstrecke, die typischerweise 0,5 bis 2 Meter lang ist. Bei gleicher kinetischer Energie ($E_{\text{kin}} = 0,5mv^2$ mit m =Masse, v =Geschwindigkeit) haben Ionen unterschiedlicher Masse damit unterschiedliche Flugzeiten. Die Masse wird aus der gemessenen Flugzeiten ermittelt, die Kalibrierung erfolgt über bekannte Referenzmassen. Die Massenbestimmung hat eine Genauigkeit von +/- 0,01 Dalton. Anschließend wird von den massenspektrometrisch ermittelten relativen Molekülmassen jeweils 1 Dalton subtrahiert, da bei dem Ionisationsprozess protonierte Probenmoleküle entstehen.

1.11 Post Source Decay-MALDI-Massenspektrometrie

Die PSD-MALDI-Massenspektrometrie stellt eine Weiterentwicklung der konventionellen MALDI-Massenspektrometrie dar. Mit Hilfe dieser Methode ist es möglich, die beim Laser-Beschuss entstandenen Molekülbruchstücke zu detektieren und so Informationen über die Struktur des Moleküls zu erhalten. Viele der desorbierenden Analytione erleiden während ihres Flugs und bei der Explosion eine verzögerte Fragmentation/Neutralisation. Die Aktivierungsenergie für diesen „post source decay“ stammt zum einen von Kollisionen der Analytione mit Matrixmolekülen während der frühen Expansion und Beschleunigung der Ionen, zum anderen resultiert sie von Zusammenstößen mit noch vorhandenen Gasmolekülen in der feldfreien Driftstrecke. Anschließend wird der einfach protonierte Fragmentpeak detektiert.