

1 EINLEITUNG

1.1 Risikofaktor Hypertonus

1.1.1 Blutdruckhöhe und Morbidität

Für viele kardiovaskuläre Erkrankungen hat der arterielle Hypertonus als Risikofaktor eine zentrale Bedeutung. Besonders tückisch ist, daß der Bluthochdruck zu Beginn des Krankheitsprozesses verhältnismäßig geringe Beschwerden verursacht und somit lange unerkannt bleibt, über einen längeren Zeitraum aber unbehandelt zu schweren Organschäden, vor allem in Herz, Niere und Gehirn, führen kann. Der direkte Zusammenhang zwischen Hypertonie und Morbidität bzw. Mortalität ist schon seit langem bekannt und wurde bereits in der „Build and Blood Pressure Study“ (10) amerikanischer Lebensversicherungsgesellschaften aus dem Jahre 1959 eindrucksvoll dargestellt. Demnach hat beispielsweise ein 45-jähriger, normotensiver (120/80 mm Hg) Mann eine Lebenserwartung von 32 Jahren, während ein gleichaltriger Mann mit erhöhten Blutdruckwerten um 150/100 mm Hg eine um 11,5 Jahre kürzere Lebenserwartung hat. Ähnliches trifft für Frauen zu.

Dieser Zusammenhang zwischen Blutdruckhöhe und Mortalität läßt sich interessanterweise bereits im Normbereich nachweisen. Insofern ist eine klare Trennung zwischen normalem und erhöhten Blutdruck strenggenommen nicht möglich. Die willkürliche Festsetzung von Schwellenwerten hat aber in der Praxis als Richtlinie für eine Folgenabschätzung durchaus seine Berechtigung.

Neben verschiedenen Klassifikationssystemen, die epidemiologische, pathogenetische und hämodynamische Kriterien berücksichtigen, schlägt die Weltgesundheitsorganisation eine Einteilung hinsichtlich der Blutdruckhöhe und der Endorganschädigungen im Zusammenhang mit einem arteriellen Hypertonus vor. Hinsichtlich des diastolischen Druckes unterscheidet man:

- Milde Hypertonie: 90-104 mm Hg
- Mittelschwere Hypertonie: 105-114 mm Hg
- Schwere Hypertonie: >115 mm Hg

In der Systole gilt die dauerhafte Überschreitung von 140 mm Hg als kritisch. Der Schweregrad der Organbeteiligung bei arterieller Hypertonie wird folgendermaßen eingeteilt:

- Grad I: keine Organbeteiligung
- Grad II: Organbeteiligung nachweisbar, keine Insuffizienz
- Grad III: Auftreten von Organinsuffizienzen (z.B. Herz, Niere, Hirn)

Auf die Willkürlichkeit dieser Systematik wurde bereits hingewiesen. Es bleibt festzuhalten, daß die arterielle Hypertonie nicht der einzige Risikofaktor für Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systemes ist. Vielmehr steigt die Inzidenz einer kardiovaskulären Erkrankung mit Rauchen und Hypercholesterinämie erheblich an.

Diese Auflistung der systolischen und diastolischen Grenzwerte läßt schnell den Eindruck entstehen, daß es sich beim Blutdruck – abgesehen von pathophysiologischen Vorgängen – um eine weitgehend unverändert, ontogenetisch gesehen homöostatisch regulierte Größe handelt. Vielmehr unterliegt der Blutdruck aber im Laufe der Individualentwicklung Veränderungen. Dies liegt größtenteils an Veränderungen des Gefäßsystems. So läßt mit zunehmendem Alter die Elastizität der Gefäßwände nach und führt somit zu einem geringen aber kontinuierlichen Anstieg des systolischen Blutdruckes. Man spricht vom Elastizitätshochdruck.

1.2 Ursachen des Bluthochdrucks

Mit dem Begriff Hypertonie wird im eigentlichen Sinne lediglich eine Symptomatik, nämlich die Erhöhung des arteriellen Blutdruckes bezeichnet. Aufgrund seiner vielfältigen Folgen auf den Organismus wird es aber als eigenes Krankheitsbild betrachtet.

Während die WHO ihre Klassifikation im Hinblick auf Blutdruckhöhe und Endorganschäden vorgenommen hat, ist eine Einteilung auch hinsichtlich der Ursache des Hypertonus üblich. Unterschieden wird zwischen primärer oder essentieller Hypertonie und sekundärer Hypertonie. Erstere macht mit 93 bis 95% den Hauptanteil der diagnostizierten Hochdruckformen aus. Die genaue Ursache ist dabei ungeklärt. Man nimmt an, daß bei Patienten mit primärer Hypertonie eine genetische Disposition besteht, die durch exogene

Umwelteinflüsse letztlich zur Manifestation beziehungsweise Modulation der Erkrankung führt. Solche exogenen Faktoren könnten Kochsalz, Alkohol und Kalium sein, die beim Zusammentreffen mit einer genetisch bedingten, anormalen Sensibilität zu einer Blutdruckerhöhung führen können. Da die genauen Ursachen der essentiellen Hypertonie aber unbekannt sind, erklärt man sich die Pathophysiologie dieser Erkrankung allgemein als Missverhältnis der drei Determinanten des Blutdruckes – Herzminutenvolumen (HMV), totaler peripherer Widerstand (total peripheral resistance = TPR) und Blutviskosität (BV) (siehe Abb. 1). Demnach haben Hypertoniker ein in bezug auf das Volumen des Gefäßbettes zu großes Herzminutenvolumen. Die Relation zwischen HMV und TPR weicht von der des Normotonikers ab.

Das Problem bei der essentiellen Hypertonie ist die Unkenntnis einer organischen Ursache, die einen therapeutischen Ansatzpunkt liefern würde. Vielmehr muß symptomatisch in Mechanismen der Blutdruckregulation eingegriffen werden.

In nur 5-7 Prozent der Fälle eines diagnostizierten Hypertonus ist die genaue Ursache bekannt. Man spricht von sekundärer Hypertonie. Es treten funktionale Störungen wichtiger Blutdruckstellglieder (Herz, Niere) oder pathophysiologische Veränderungen von Regelsystemen (autonomes Nervensystem) auf. Klinisch kann in solchen Fällen mit einer kausalen Therapie vorgegangen werden. So treten beim renalen Hypertonus sowohl Erkrankungen des Nierenparenchyms als auch renovaskuläre Erkrankungen, wie die Nierenarterienstenose auf. Typische Krankheitsbilder des kardiovaskulären Hypertonus sind die Aortenisthmusstenose, Aortenklappeninsuffizienz sowie das hyperkinetische Herzsyndrom.

Zu den Störungen des Hormonhaushaltes, die als endokriner Hypertonus zusammengefaßt werden, treten beispielsweise die Überproduktion von Aldosteron (Conn-Syndrom) und Katecholaminen (Phäochromozytom) auf. Auch der juxtaglomeruläre Apparat kann betroffen sein. Sogenannte Reninome produzieren extreme Mengen Renin. Die gesteigerte Produktion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH), das eine übermäßige Ausschüttung von Gluko- und Mineralkortikoiden in der Nebennierenrinde auslöst, ist Kennzeichen des Cushing-Syndrom.

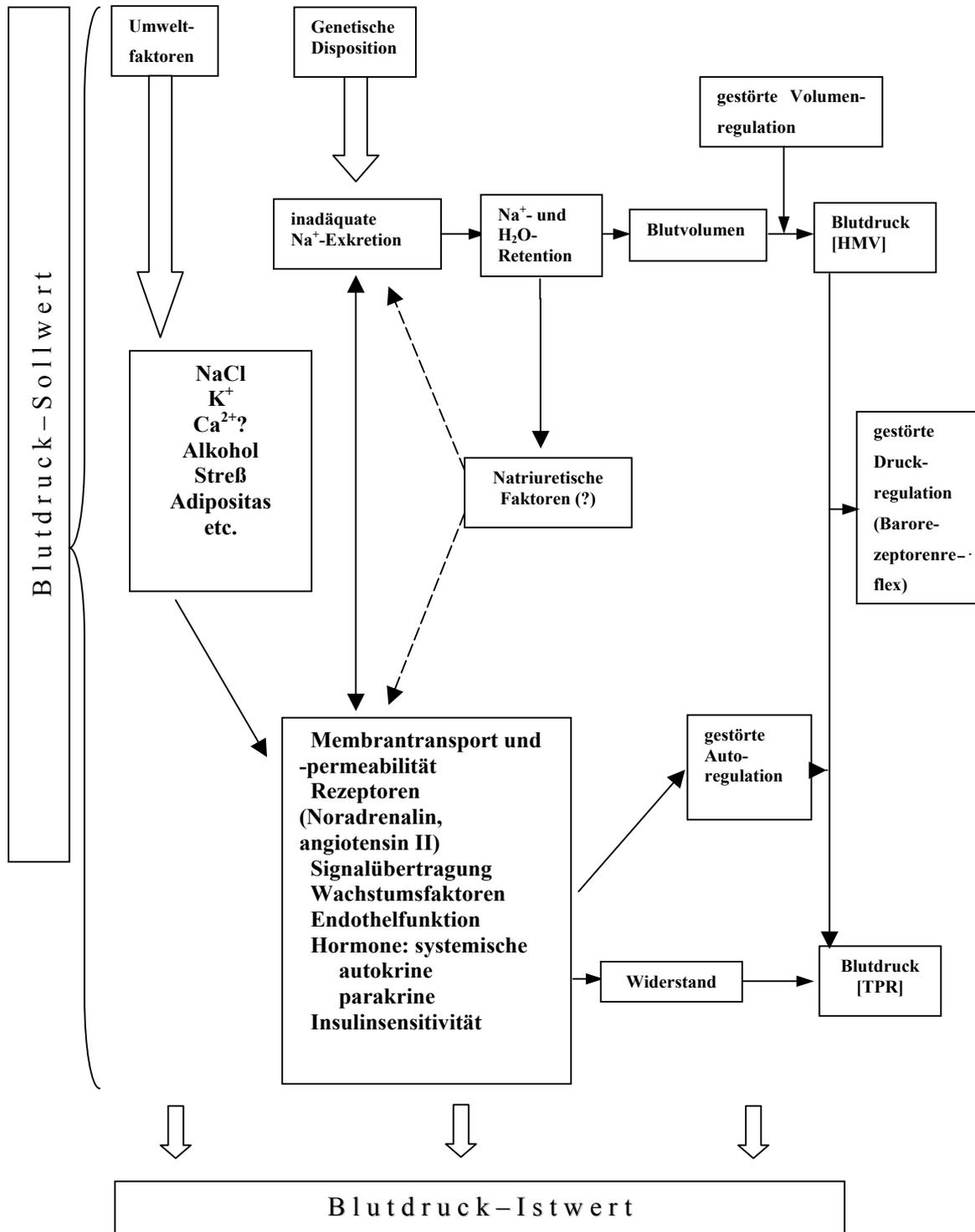


Abb. 1: Pathophysiologie der primären Hypertonie [nach Goebell, Wagner 1992; S. 158]

Aber auch das zentrale Nervensystem (ZNS) kann betroffen sein, vor allem nach entzündlichen Erkrankungen oder traumatischen Hirnschädigungen, die aufgrund von Schwellungen zur Kompression von Hirnarealen führen. Weitaus seltener ist das periphere Nervensystem betroffen. Dabei spielen entzündliche und degenerative Prozesse aber auch Intoxikationen – z. B. durch Porphyrine, Blei und Phosphor – eine wichtige Rolle. In diesen Fällen spricht man vom neurogenen Hypertonus.

1.3 Problemfall Essentielle Hypertonie

Im Unterschied zur sekundären Hypertonie, die aufgrund klarer physischer Funktionsstörungen kausale Therapieansätze ermöglicht, ist die Intervention bei primärer Hypertonie, bei der eine genetische Prädisposition angenommen wird, problematischer. Da ein Eingriff auf genetischer Ebene im Sinne einer Gentherapie derzeit unmöglich ist, besteht zur Zeit lediglich die Möglichkeit symptomatisch in Regelkreise der Blutdruckeinstellung einzugreifen, um eine Blutdrucksenkung zu erzielen. Da diese Systeme aber ein kompliziertes Netzwerk interagierender Mechanismen mit verschiedenen Körperfunktionen bilden, sind mit einem solchen Eingriff auch stets ungewollte Nebenwirkungen verbunden. Die genaue Kenntnis solcher Regulations- und Interaktionsmechanismen ist daher äußerst wichtig.

Für das Verständnis der primären Hypertonie versucht die moderne biomedizinische Forschung aber, das Zusammenwirken der verschiedenen Regelmechanismen unter einem integrativen Blickwinkel zu betrachten. Dabei sollen mit Methoden der Physiologie erhobene funktionale Befunde vor dem Hintergrund der genetischen Regulation diskutiert werden, so wie auch in dieser Arbeit unter Heranziehung molekularbiologischer Befunde.

Gerade der primäre Hypertonus bietet aber auch ein großes Potential präventiver Möglichkeiten, die vor jeder therapeutischen Intervention in jedem Fall das Mittel der ersten Wahl ist. Besondere Bedeutung hat dabei die Kontrolle des Körpergewichtes. Übergewicht stellt nämlich neben einer Vielzahl von Erkrankungen, wie Diabetes mellitus, Arteriosklerose, sowie Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates, auch einen Risikofaktor dar, eher einen Hypertonus zu entwickeln (65). Dabei kann mit einer Gewichtsreduktion in vielen Fällen die Normalisierung des erhöhten Blutdruckes erreicht werden. Gerade in den Wohlstandsgesellschaften der Industrienationen ist die unzureichende Anpassung der

Ernährungsgewohnheiten an die mit der Industrialisierung einhergegangenen Veränderungen der Lebensumstände ein ernstzunehmendes Problem. Auf den Punkt gebracht: Einer sehr energiereichen Ernährung steht ein relativ bewegungsarmer Alltag gegenüber. Mit einer Prävalenz von 20-24% in Deutschland (17) stellt der primäre Hypertonus ein ernstzunehmendes gesellschaftliches Problem dar, das beim Versuch einer allein kurativen Lösung erhebliche Belastungen der Volkswirtschaft nach sich ziehen würde. Präventivmaßnahmen, wie gesundheitliche Aufklärungskampagnen, erlangen vor diesem Hintergrund eine außerordentliche Bedeutung. Doch egal in welcher Form gegen die primäre Hypertonie vorgegangen wird, sie erfordert die umfassende Kenntnis der Regulationsmechanismen des Blutdrucks.

1.4 Wirkmechanismen und Regelkreise lang- und kurzfristiger Blutdruckregulation

Voraussetzung für die Überlebensfähigkeit eines Organismus ist die weitgehend unabhängig von äußeren Einflüssen gewährleistete optimale Funktion aller Organsysteme. Dabei muß sowohl auf externe Reize als auch auf die durch den Organismus selbst hervorgerufenen Veränderungen, z.B. Bewegung, reagiert werden. Im Hinblick auf das Kreislaufsystem ist daher einerseits eine homöostatische Versorgung verschiedener Organe, wie Herz, Niere und Gehirn sowie die Aufrechterhaltung einer konstanten Kerntemperatur, andererseits aber auch eine gezielte Leistungsanpassung in Abhängigkeit von den Umwelteinflüssen, beispielsweise der Thermoregulation über die Haut und der verstärkten Blutversorgung der Skelettmuskulatur bei erhöhter körperlicher Anforderung, nötig. Bereits der Lagewechsel aus dem Liegen in den Stand erfordert beim Menschen aufgrund der durch die Gravitation hervorgerufenen ausgedehnten Verlagerung des Blutvolumens ein leistungsstarkes Regulationssystem (Orthostasereaktion). Die den wechselnden Anforderungen des Organismus angepaßte Aufrechterhaltung eines adäquaten Perfusionsdruckes wird durch die ständige Anpassung von Herzminutenvolumen und peripherem Widerstand gewährleistet. Es sind dabei biologische Steuerungsmechanismen wirksam, die nach dem Prinzip von Regelkreisen mit negativer Rückkopplung die Einstellung eines Sollwertes gewährleisten sollen. Für diese Mechanismen ist eine ausgeprägte Hierarchie mit lokalen und zentralen Mechanismen kennzeichnend. Sie zeichnen sich durch unterschiedliche Zeitcharakteristiken aus und sollen im folgenden entsprechend ihrer Wirkzeit dargestellt werden.

1.4.1 Kurzzeitregulation

1.4.1.1 Pressorezeptorenreflex

Kurzfristig wird der Blutdruck vor allem durch neural gesteuerte vasomotorische Umstellungen reguliert. Dabei werden Mechanismen, wie der Pressorezeptorenreflex wirksam. Über sie wird durch permanente Anpassung von Herzminutenvolumen und peripherem Widerstand die homöostatische Einstellung des Blutdruckes im Sollbereich gewährleistet. Diese Regelprozesse stehen unter zentralnervöser Kontrolle der Medulla oblongata, wobei den kreislaufsteuernden Neuronen der *Formatio reticularis* eine besondere Bedeutung zukommt. Über den *Nucleus tractus solitarii* laufen hier die verschiedenen Afferenzen zusammen, die dann im Falle eines Blutdruckanstieges zu einer Parasympathikusaktivierung und Hemmung des Sympathikus führen. Es kommt daraufhin zur Verminderung des Herzminutenvolumens durch negative Inotropie des Herzmuskels und der Senkung der Herzrate sowie einer Abnahme des peripheren Widerstandes. Ein Blutdruckabfall ruft entgegengesetzte Reaktionen hervor. Über den Hypothalamus sind auch höhere, neocorticale Hirnstrukturen an der Blutdruckregulation beteiligt.

Vaskuläre Pressorezeptoren

Pressorezeptoren befinden sich an der Grenze zwischen *Adventitia* und *Media* großer zervikaler und thorakaler Gefäße. Die wichtigsten drucksensorischen Gebiete liegen am Aortenbogen, dem *Truncus brachiocephalicus* sowie dem *Karotissinus*. Dort werden sie vom *N. depressor sinister* und *N. depressor dexter* bzw. einem Ast des *N. glossopharyngeus* an der Gabelung von *A. carotis interna* und *A. carotis externa* innerviert.

Eine Veränderung des arteriellen Blutdruckes mit der damit verbundenen Ab- bzw. Zunahme des transmuralen Dehnungsdruckes führt zu einer Änderung im Entladungsmuster der Dehnungsrezeptoren. Dabei werden unterschiedliche Formen von Druckschwankungen mit charakteristischen Impulsmustern der Rezeptoren beantwortet. So ändert sich die Entladefrequenz am stärksten bei großen Druckamplituden und raschen Blutdruckänderungen (erhöhter dp/dt). Aufgrund dieser Entladecharakteristik können Pressorezeptoren sowohl Informationen über die Höhe des arteriellen Blutdruckes als auch über die Größe der

Druckamplitude, die Steilheit des Druckanstieges und die Herzfrequenz an die übergeordneten Zentren der Kreislaufregulation übermitteln.

Dehnungsrezeptoren des Herzen

Wichtige Mechanorezeptoren befinden sich auch in den Atrien und Ventrikeln des Herzen. So unterscheidet man in den Vorhöfen A- und B-Rezeptoren. Erstere werden während der aktiven Kontraktion der Atrien, letztere hingegen durch die passive Dehnung beim Einstrom des Blutes in die Vorhöfe während der späten Ventrikelsystole aktiviert. Im Prinzip bewirken diese Rezeptoren ähnliche kardiovaskuläre Effekte wie auch die arteriellen Pressorezeptoren. Im Unterschied zu diesen haben aber beispielsweise B-Rezeptoren einen besonders starken Einfluß auf die Vasomotorik der Nierengefäße. Dadurch wird die renale Flüssigkeitsausscheidung entscheidend beeinflusst. Die Erregung dieses Rezeptortyps moduliert außerdem über den Hypothalamus die ADH-Sekretion und die Renin-Freisetzung, wodurch die Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems beeinflusst wird. Hingegen führt die Erregung der A-Rezeptoren – hervorgerufen beispielsweise durch einen Blutstau in den herznahen Venen – im allgemeinen zu einer erhöhten Sympathikusaktivität (Bainbridge-Reflex).

In weitaus geringerer Zahl als in den Vorhöfen sind Dehnungsrezeptoren auch in den Ventrikeln vorhanden. Wie bei den A- und B-Rezeptoren verlaufen ihre Afferenzen in Verzweigungen des N. vagus. Erregung der Mechanorezeptoren in den Ventrikeln führt zur Abnahme der Herzfrequenz und Vasodilatation (Bezold-Jarisch-Reflex).

1.4.1.2 Chemorezeptoren-vermittelte Kreislaufreflexe

Eine Blutdruckänderung führt im entsprechenden Versorgungsgebiet auch immer zu einer Änderung des O₂- bzw. CO₂-Partialdruckes. Diese Parameter werden mit Hilfe von Chemorezeptoren überwacht, die sich in mehr oder weniger den gleichen Gefäßarealen wie die Drucksensoren befinden. Weitere bedeutende sensorische Areale befinden sich im Hypothalamus und im Pfortadersystem. Hinsichtlich der Signalverarbeitung und der efferenten Rezeptorwirkungen ähneln die von den arteriellen Chemorezeptoren hervorgerufenen Kreislaufeffekte denen des Pressorezeptorenreflexes. So führt beispielsweise

eine Abnahme des CO₂-Partialdruckes infolge gesteigerter Perfusion des Organes zur Vasodilatation peripherer Widerstandsgefäße und zur Abnahme der Herzfrequenz.

1.4.2 Langzeitregulation

1.4.2.1 Druck-Diurese-/Natriurese-Mechanismus der Niere

Alle Mechanismen der langfristigen Blutdruckregulation beruhen auf einer Beeinflussung des Blutvolumens im Verhältnis zur Gefäßkapazität. Zwar können kurzfristige volumenregulatorische Verschiebungen von intravasaler Flüssigkeit in interstitielle Kompartimente auch durch die im vorhergehenden Abschnitt dargestellten Mechanismen erfolgen, über einen längeren Zeitraum aber muß das Blutvolumen über das Verhältnis zwischen Nettoflüssigkeitsaufnahme und der Flüssigkeitsausscheidung erfolgen. Dabei kommt der Wasser- und Elektrolytausscheidung der Niere eine zentrale Bedeutung zu. Die Niere kann die Natriurese und Diurese so anpassen, daß die Homöostase des Natrium- und Wasserhaushaltes und damit des Blutdruckes im Organismus gewährleistet ist. Dieser Prozeß wird durch die Einstellung des Druck-Diurese-/Natriurese-Mechanismus realisiert. Kommt es zu einem Blutdruckanstieg, führt dies zu einer gesteigerten renalen Flüssigkeitsausscheidung. Bei gleichbleibender Flüssigkeits- und Salzaufnahme nimmt hierdurch das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen und damit auch das Blutvolumen ab. Aufgrund des kleineren Blutvolumens nimmt der mittlere Füllungsdruck des Herzen ab. Das Herzminutenvolumen sinkt, wodurch sich der Blutdruck wieder normalisiert. Ein Blutdruckabfall löst entgegengesetzte Reaktionen aus. Daraus folgt, daß bei einem über einen längeren Zeitraum manifestierten Hypertonus eine Funktionsänderung der Niere vorliegen muß (40).

Die Beteiligung von Herz und Niere an diesem Anpassungsvorgang macht deutlich, daß die isolierte Betrachtung nur eines Regulationsmechanismus nicht den reell im Organismus ablaufenden physiologischen Vorgängen entspricht. In dem geschilderten Fall paßt sich das Herz funktional auf die Verminderung des intravasalen Volumens durch die Niere an. Herz und Niere als wichtige Stellglieder der Langzeitblutdruckregulation wirken also zusammen. Auf sie wirken hormonelle Regulationsmechanismen, die durch die Modulation der Organfunktion eine integrierende Wirkung im Sinne einer systemischen Blutdruckregulation bewirken.

1.4.3 Zusammenwirken lang- und kurzfristiger Mechanismen der Blutdruckregulation

Die starre Einteilung in Kurz- und Langzeitmechanismen der Blutdruckregulation und deren isolierte Betrachtung stellen trotz klar identifizierter Regelkreise die physiologische Realität in vivo nur unzureichend dar. Die verschiedenen Wirkungszeiträume der bisher dargestellten Regelkreise sind Ausdruck der Anpassung des Organismus an die ebenfalls in unterschiedlicher Länge auf den Organismus einwirkenden Umwelteinflüsse. Steht bei einer akuten Reaktion auf einen neuen Stimulus die Schnelligkeit der Anpassungsreaktion im Vordergrund, muß bei länger andauernder Veränderung des externen Milieus eine auf längere Zeit stabile Restitution der internen Homöostase erreicht werden. Dies erfordert im Organismus eine schrittweise Umstellung der Kreislauffunktion von der Akutreaktion zur Langzeitadaptation ohne dabei in der Reizantwort nachzulassen. In diesen Vorgang sind zumeist mehrere Stellglieder involviert, was zu einer umfassenderen Funktionsänderung verschiedener Organe führt. Den Übergang zwischen Kurz- und Langzeitregulation des Blutdruckes übernehmen die hinsichtlich ihrer Wirkzeit als Intermediärsysteme einzustufenden neurohormonale Regelkreise. Sie wirken in einem Zeitraum von Stunden bis zu mehreren Tagen. Auch diese Regelsysteme arbeiten nicht isoliert voneinander, sondern wirken auch synergistisch (7).

1.4.3.1 Hormonelle Regulationsmechanismen

Sympathisch vermitteltes Katecholamin-System

Katecholamine, die Transmitter sympathischer Nervenbahnen, sind einerseits für die Erregungsübertragung der Baro- und Chemorezeptoren-vermittelten Kreislaufreaktionen von Bedeutung, können darüber hinaus aber auch durch Sympathikusstimulation aus dem Nebennierenmark freigesetzt werden und dann in einem Zeitraum von Minuten bis Stunden systemisch vasokonstriktorisch, chrono- und inotrop wirken. Eine erhöhte renale Sympathikusaktivität wirkt zudem konstriktorisch auf die Nierengefäße, verbunden mit der Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR), der Nierendurchblutung (RBF) und einer erhöhten tubulären Reabsorption von Natrium und Wasser.

Vasopressin-System

Vasopressin oder ADH (Antidiuretisches Hormon) wird infolge eines starken Blutdruckabfalles aus dem Hypophysenhinterlappen freigesetzt und wirkt direkt vasokonstriktorisch. Neben diesem akut einsetzenden vasomotorischen Effekt stimuliert es auch die Natrium- und Wasserretention am distalen Tubulus und proximalen Sammelrohr und trägt damit zu einer langfristigen Blutdrucksteigerung bei.

Das dritte bedeutende hormonelle System in der Blutdruckregulation ist das *Renin-Angiotensin-Aldosteron-System* (RAAS), dessen Wirkmechanismen im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen, und somit im folgenden Kapitel eingehender dargestellt werden soll.

1.5 Die Funktion des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Ein wichtiges, hormonell reguliertes Kontrollsystem sowohl in der Kurz- als auch Langzeiteinstellung des arteriellen Blutdruckes ist das phylogenetisch sehr alte Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). Die nahezu ubiquitäre Expression der Rezeptoren dieses Regelsystemes deutet neben der bisher gut dokumentierten Beteiligung an der Blutdruckregulation auf die Beeinflussung weiterer, vielfältiger Körperfunktionen hin.

Die Aktivierung des RAAS erfolgt über das in den Granulazellen des Juxtaglomerulären Apparates in der Niere freigesetzte Renin. Dieser Vorgang wird durch jede Form renaler Minderdurchblutung aber auch durch erhöhte Aktivität der sympathischen Nierennerven ausgelöst. Renin wandelt das in der Leber synthetisierte und nachfolgend ins Plasma ausgeschüttete zirkulierende Angiotensinogen in das Dekapeptid AngiotensinI um. Dieses wiederum wird in erster Linie durch das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) in das biologisch wirksame Oktapeptid AngiotensinII (AngII) umgewandelt. Dieser Vorgang ist

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

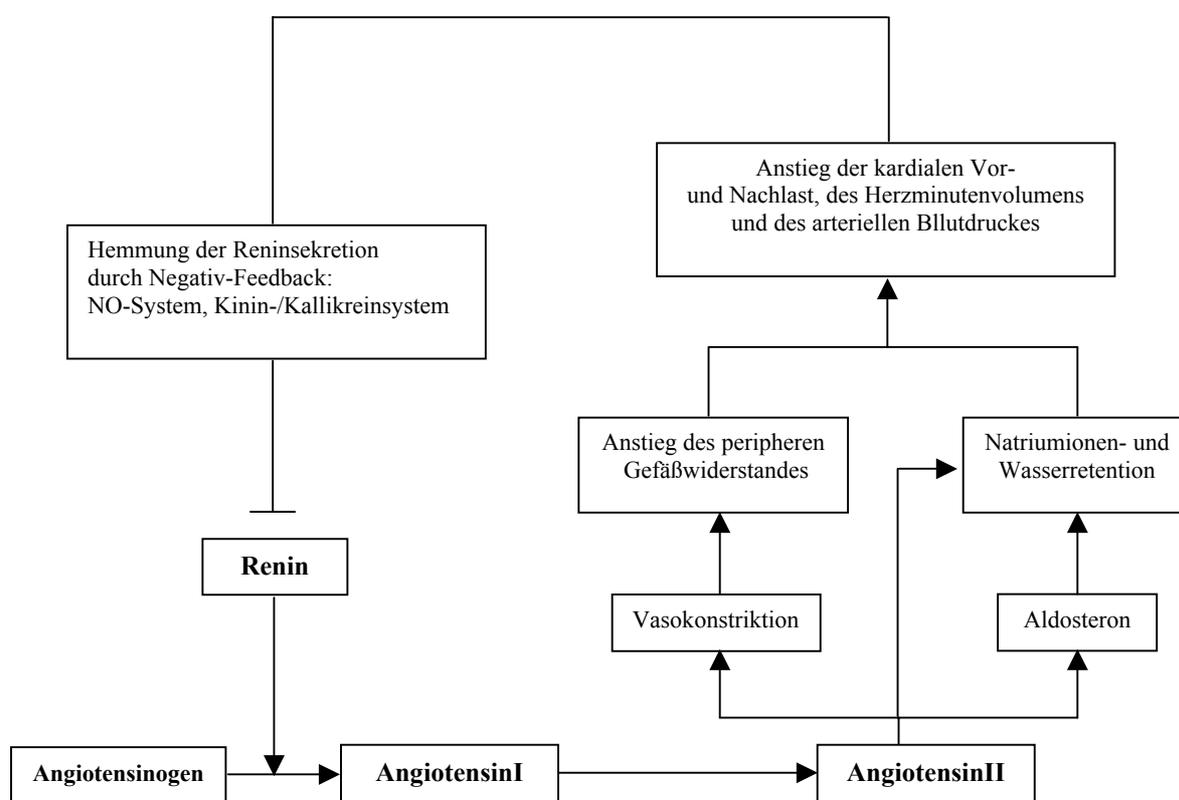


Abb. 2 : Funktionsweise des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.

nicht auf renales Gewebe beschränkt. Vielmehr konnte ACE in mehreren extrarenalen Geweben, beispielsweise der Lunge, dem Gehirn und dem Gefäßsystem nachgewiesen werden, wobei das dort gebildete AngII zumeist auto- oder parakrin wirkt, das intrarenal konvertierte AngII hingegen durch das gesamte Kreislaufsystem zirkuliert. Bekannt ist auch die ACE-unabhängige Bildung von AngII durch Chymasen in der Herzmuskulatur und in Arteriolen. Der Bildungsort des AngII steht im Zusammenhang mit der Wirksamkeit des Hormons. So können gleiche Mengen intrarenal konvertierten AngII stärkere Rezeptorwirkungen hervorrufen als extrarenales AngII (8).

Die charakteristischen Regelmechanismen werden im wesentlichen über zwei Rezeptorisoformen vermittelt, dem AngiotensinII-Typ1-Rezeptor (AT_1) sowie dem AngiotensinII-Typ2-Rezeptor (AT_2), die zum Teil entgegengesetzte Wirkungen zeigen (siehe Tab. 1). Typisch für Nager (Rodentia) ist das Vorhandensein zweier zu 95% identischer Subtypen des AT_1 -Rezeptors, AT_{1A} und AT_{1B} . Hinsichtlich der Bindungs- und Aktivierungseigenschaften unterscheiden sich diese Subtypen kaum voneinander. Sie unterscheiden sich allerdings hinsichtlich ihres Expressionsmusters und des Genlocus. Weitere Rezeptorentypen, wie AT_4 spielen eine untergeordnete Rolle bei der Blutdruckregulation (26).

Tab. 1: AT_1 - und AT_2 -Rezeptor-vermittelte Effekte in der Blutdruckregulation

AT_1-Rezeptor	AT_2-Rezeptor
Vasokonstriktion Zellwachstum Positive Inotropie Na ⁺ -Rückresorption	Vasodilatation Hemmung des Zellwachstums Negative Inotropie Na ⁺ -Ausscheidung

Während der AT₁-Rezeptor in der gesamten Ontogenese und auch im adulten Organismus nahezu ubiquitär exprimiert wird, ist für den AT₂-Rezeptor ein zeitlich und räumlich sehr differenziertes Expressionsmuster nachgewiesen (26). Er ist nahezu gleichmäßig in allen fötalen Geweben zu finden wird aber im adulten Organismus nur noch in einigen wenigen Geweben exprimiert, wie Nebenniere, Gefäßendothel, Herz, Uterus, Ovar und Gehirn. Im adulten Organismus besteht somit ein quantitatives Ungleichgewicht beider Rezeptorisoformen. Die AT₁-Rezeptor vermittelten Funktionen sind bereits gut dokumentiert. AngII führt über diesen Rezeptortyp zur Vasokonstriktion und damit zur Erhöhung des Peripheren Widerstandes. Außerdem stimuliert es einerseits durch direkte und damit kurzfristige Rezeptorwirkung am proximalen Tubulus, andererseits aber auch indirekt durch Aldosteronfreisetzung am distalen Tubulus die Retention von Na⁺-Ionen. Letzterer Prozeß verläuft langsamer und ist zudem mit einer verstärkten Sekretion von K⁺ und H⁺ verbunden. Die Erhöhung des Peripheren Gefäßwiderstandes und die verstärkte Natriumretention führen zur Erhöhung des Blutdruckes und zur Volumenexpansion, die letztlich in einem Anstieg der kardialen Vor- und Nachlast resultieren. Beim Überschreiten des Sollwertes dieses Regelkreises werden gegenregulierende Systeme, wie das renale Kinin-/Kallikrein-System aktiviert und Stickstoffmonoxid (NO), die schließlich die Renin-Sekretion hemmen (s. Abb. 2). Über den AT₁-Rezeptor wird außerdem Zellwachstum und -proliferation sowie eine positiv inotrope Wirkung am Herzen vermittelt. Stimuliert wird auch die Noradrenalinfreisetzung an präsynaptischen Endigungen sowie die Sekretion von ADH.

Die bisher noch lückenhaft untersuchten jedoch größtenteils entgegengesetzt gerichteten Wirkungen des AT₂-Rezeptors führen zu Vasodilatation, Hemmung von Zellwachstum und Apoptose, Na⁺-Ausscheidung und negativer Inotropie. Somit beeinflussen beide Rezeptorisoformen maßgeblich das Langzeitblutdruckverhalten. Hinzu kommen Effekte im Zentralen Nervensystem (ZNS), die Einfluß auf das Verhalten haben (128).

1.6 Bedeutung von Stickstoffmonoxid in der Blutdruckregulation

Das als zytotoxisch eingestufte Gas Stickstoffmonoxid (NO) ist ein phylogenetisch sehr altes auto- und parakrin wirkendes Signalmolekül mit verschiedenen regulatorischen Funktionen in vielen Geweben des Körpers. Unter anderem ist es ein wichtiger Gegenspieler AngII- und Sympathikusvermittelter Reaktionen. NO wird von drei unterschiedlichen

Synthase-Isoformen aus L-Arginin gebildet – der Ca^{2+} -unabhängigen, induzierbaren (iNOS), sowie der neuronalen (nNOS) und der endothelialen Form (eNOS), deren Aktivität von freiem intrazellulären Ca^{2+} geregelt wird. In minderdurchblutetem Gewebe wird NO auch nichtenzymatisch durch Reduktion von Nitrit produziert.

Bereits unter Ruhebedingungen wird kontinuierlich NO aus dem Endothel freigesetzt, das die sympathisch-adrenerg vermittelten vasokonstriktorisches Effekte abschwächt. Dieser Prozeß wird durch mechanisch auf das Endothel einwirkende Kräfte moduliert. So kommt es beispielsweise bei Vasokonstriktion und der damit verbundenen Verkleinerung des Gefäßradius durch den Blutstrom zu einem Anstieg der Schubspannung am Gefäßendothel. Das führt zu einer verstärkten NO-Freisetzung und somit zur Vasodilatation. Steigt der transmurale Druck zu stark an, setzt eine entgegengesetzte Reaktion der glatten Gefäßmuskulatur ein. Das Gefäß konstringiert (Bayliss Effekt). Dieses Negativ-Feedback-System ist Grundlage einer vom ZNS unabhängigen autoregulativen Durchblutungskontrolle verschiedener Organe, wie Gehirn, Herz und Niere.

NO ist aber nicht nur Gegenspieler des Bayliss-Effektes, sondern zeigt auch eine integrierende Funktion bei der lokalen Durchblutungskontrolle. Beispielsweise hat die Minderdurchblutung eines Gewebes die Anhäufung von Metaboliten zur Folge, die wiederum eine Vasodilatation bewirken. Diese Gefäßerweiterung ist jedoch nicht ausschließlich auf das unterversorgte Gebiet beschränkt, sondern pflanzt sich auch in den zuführenden Gefäßen fort. Ursache ist die zusätzliche Freisetzung von NO. Durch die periphere Gefäßerweiterung kommt es nämlich zu einer Zunahme der Stromstärke und damit auch zu einer Erhöhung der Schubspannung, die wiederum in einer Vasodilatation resultiert. Auf diese Weise kann die gesamte Durchblutungsreserve des Organs genutzt werden.

Neben diesen vasalen Mechanismen spielt NO auch eine wichtige Rolle bei der Signaltransduktion verschiedener Rezeptoren. So wirken beispielsweise Acetylcholin, Bradykinin aber auch ADH über die Freisetzung von NO. Stickstoffmonoxid ist auch wichtiger Bestandteil des Negativ-Feedbacks im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (siehe Abb. 2) und ist außerdem an der Beeinflussung der Barorezeptor-Reflexsensitivität beteiligt (97).