

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

Die Ursache des essentiellen Bluthochdrucks, auch primäre Hypertonie genannt, ist bis heute nicht bekannt. Seit einigen Jahrzehnten werden u.a. zentrale neurogene Mechanismen für die Genese der essentiellen Hypertonie verantwortlich gemacht. Dabei soll die rostrale ventrolaterale medulla oblongata (RVLM) eine elementare Rolle im Sinne eines kardiovaskulären Kontroll- und Regulationszentrums spielen.

## 1.2 Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie wird je nach seiner Genese in eine primäre (essentielle) und in eine sekundäre (nicht essentielle) Hypertonie eingeteilt. Die Ursache der primären Hypertonie ist multifaktoriell. Die genaue Pathogenese ist jedoch unbekannt.

Zu der essentiellen Hypertonie zählen über 90% der Hypertonieformen [1]. Die Diagnose wird durch Ausschluss der sekundären Formen gestellt. Dem sekundären Bluthochdruck liegt meist eine Organerkrankung zugrunde. Als Ursachen der sekundären Hypertonie zählen die renale Hypertonie bei renoparenchymatösen oder renovaskulären Nierenerkrankungen, die endokrinen Hypertonieformen, wie das Conn- und Cushing Syndrom und das Phäochromozytom, Hypertonie bei Aortenisthmusstenose und die exogen induzierte Hypertonie, verursacht z.B. durch Medikamente, Lakritze oder posttraumatisch [2]. Als eine sehr seltene Form beschrieben Naraghi et al. bei einer türkischen Familie eine monogenetisch vererbte Brachydaktylie, die gemeinsam mit einer arteriellen Hypertonie auftrat [3].

Nach der Klassifikation der World Health Organisation (WHO) besteht ein optimaler und ein normaler Blutdruck bei Werten von  $\leq 120/80$  mmHg und  $\leq 130/85$  mmHg [4]. Ab einem Blutdruckwert von 140/90 mmHg liegt eine milde Hypertonie (Grad 1), ab 160/100 mmHg eine moderate Hypertonie (Grad 2) und ab 180/110 mmHg eine schwere Hypertonie (Grad 3) vor. In Abhängigkeit der gleichzeitig vorliegenden Risikofaktoren wird zwischen vier verschiedenen Stadien unterschieden, die in Bezug auf die Prognose für spätere kardiovaskuläre Erkrankungen der Patienten eine wichtige Rolle spielen. Dem WHO-Stadium I werden Patienten mit keinerlei Risikofaktoren zugeordnet. Das WHO-Stadium II schließt Patienten mit ein bis zwei Risikofaktoren ein. Das WHO-Stadium III beschreibt die Patientengruppe, die drei oder mehr

Risikofaktoren, durch eine Hypertonie ausgelöste Organerkrankungen oder einen Diabetes mellitus aufweisen. Beim WHO-Stadium IV liegen bereits cerebrovaskuläre Erkrankungen (z.B. Schlaganfall), Herzerkrankungen (z.B. Herzinfarkt), Nierenerkrankungen (z.B. diabetische Nephropathie) oder vaskuläre Schäden (z.B. Aneurysmen) vor. In der vorliegenden Arbeit wurden diese Definitionen der WHO angewandt.

### **1.3 Der Barorezeptorreflex und die beteiligten anatomischen Strukturen**

Der Barorezeptorreflex spielt bei der zentralen Blutdruckregulation eine wesentliche Rolle. Im Sinus caroticus aber auch im Aortenbogen und in der A. subclavia dextra befinden sich in der Gefäßwand Dehnungsrezeptoren, die auf Druckschwankungen reagieren und die als Afferenz im IX. (N. glossopharyngeus) und X. (N. vagus) Hirnnerv ziehen. Durch einen plötzlichen transmuralen Druckanstieg, z.B. durch einen Schlag gegen die A. carotis, kommt es zu einer Dehnung der Gefäßwand und reflektorisch zu einem Abfall des Blutdrucks. Dieser Regelkreis wird über den Barorezeptorreflex gesteuert. Der zugrundeliegende zentrale Mechanismus wird im folgenden detailliert erläutert.

Die Afferenzen aller Barorezeptoren ziehen im IX. und X. Hirnnerv und enden im Nucleus tractus solitarius, der in der dorsalen medulla oblongata liegt. Der Nucleus tractus solitarius vermittelt die Barorezeptorreflexe über mehrere Verschaltungen zum N. vagus und zum Sympathikus. Glutamaterge (erregende) Neurone projizieren vom Nucleus tractus solitarius zum Nucleus ambiguus, die zunächst auf präganglionäre vagale cholinerge Neurone und im Herzen auf postganglionäre parasympathische cholinerge Neurone umgeschaltet werden [5]. Eine Blutdrucksteigerung führt reflektorisch zu einer Steigerung des Vagotonus. Der Reflex zum Sympathikus führt vom Nucleus tractus solitarius über glutamaterge Neurone zur kaudalen ventrolateralen medulla oblongata (CVLM) und von dort über hemmende GABAerge Neurone zur rostralen ventrolateralen medulla oblongata (RVLM). Von der RVLM führen glutamaterge Neurone zum Nucleus intermediolateralis, der im Rückenmark sitzt und die präganglionären cholinergen sympathischen Neurone enthält. Über diese wird auf postganglionäre sympathische noradrenerge Neurone zu Herz und Blutgefäßen umgeschaltet. Eine Blutdrucksteigerung führt reflektorisch zu einer Senkung des Sympathikotonus.

Der Nucleus tractus solitarius spielt als Hauptschaltstelle des Barorezeptorreflexes eine elementare Rolle. Er empfängt afferente kardiovaskuläre Informationen, die über umfangreiche Verschaltungen verarbeitet werden und über sympathoexzitatorische Neurone

Verschaltungen verarbeitet werden und über sympathoexzitatorische Neurone die efferente Sympathikusaktivität und somit auch die Blutdruckregulation beeinflussen [6-8].

Zahlreiche Studien bestätigten, dass die den Sympathikotonus regulierenden Neurone im retroolivaren Sulcus bei der Wurzeintrittszone bzw. root-entry zone (REZ) des IX. und X. Hirnnervs lokalisiert sind [9-11].

Hökfelt et al. stellten 1974 fest, dass in der Region der RVLM Neuronen existieren, die das Enzym Phenylethanolamin N-Methyltransferase (PNMT) enthalten, das unter anderem für die Biosynthese von Adrenalin benötigt wird. Diese Neuronen werden C1-Neurone genannt. Die C1-Neurone sind imstande, Adrenalin zu synthetisieren, zu speichern und freizusetzen [12]. Sie projizieren zu autonomen Zentren in der medulla oblongata und sind somit maßgeblich an der Vermittlung des Barorezeptorreflexes beteiligt. Die C1-Neuronen haben einen entscheidenden Einfluss auf den Tonus der Gefäße und wirken durch GABAerge Mechanismen über Verschaltungen des Nucleus tractus solitarius inhibierend. Die Aktivität dieser Neuronen ist für die Aufrechterhaltung des arteriellen Gefäßtonus verantwortlich [11]. Besteht ein ständiger Reiz in der Region der RVLM kann dies durch eine Ausschüttung von Adrenalin zu einem dauerhaften Anstieg des Blutdrucks führen [13].

Im Tierversuch bewirkte sowohl eine chemische als auch eine elektrische Stimulation in dieser Region einen Anstieg des arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz sowie eine gleichzeitige Unterdrückung des Barorezeptorreflexes durch die Freisetzung von Adrenalin und Vasopressin (ADH). Nach unilateraler Injektion von GABA (hemmende Wirkung) in die rostrale ventrolaterale Region konnte ein dosisabhängiger Abfall des Blutdrucks und eine Bradykardie beobachtet werden. Ebenso wurde gezeigt, dass nach der Zerstörung der RVLM eine Hypotension folgte [14-17].

#### **1.4 Was ist eine Neurovaskuläre Kompression (NVC) ?**

Bei einer Neurovaskulären Kompression (NVC) handelt es sich um einen Gefäß-Nervengewebe-Kontakt. Dieser Kontakt entsteht durch eine Schlingenbildung eines arteriellen Gefäßes. Funktionell erfolgt durch anhaltende Pulsation des Gefäßes auf die neuronale Struktur ein ständiger Reiz, der eine Reaktion nach sich zieht. Eine NVC kann bei neurologischen Erkrankungen auftreten wie z.B. bei der klassischen Trigeminusneuralgie, beim Hemispasmus facialis oder der Glossopharyngeusneuralgie. Bei der Trigeminusneuralgie pulsiert die A. ce-

rebelli inferior anterior (AICA) gegen den N. trigeminus und ruft bei dem Betroffenen durch den ständigen Reiz Schmerzen hervor. Als Therapie dieser neurologischen Erkrankungen, die eine NVC als Ursache haben, kann dieser Kontakt operativ unterbunden werden. Der Neurochirurg Prof. Dr. Peter J. Janetta aus Pittsburgh entwickelte 1977 eine operative Behandlungsmethode, indem er zwischen Gefäß und Nerv eine Teflonplatte einbrachte und somit den Kontakt zwischen Gefäß und Nerv unterbrach [18-20]. Dieses Verfahren wird als neurovaskuläre Dekompression bezeichnet. Nach Janettas klinisch operativen Beobachtungen bei Patienten mit einer Trigemineuralgie und einer nebenbefundlichen arteriellen Hypertonie, die eine gleichzeitig vorliegende NVC im Bereich des Hirnstammes aufwies und sich einer Dekompressionsoperation unterzogen, konnten postoperativ normotone Blutdruckwerte festgestellt werden. Janetta betrachtete die NVC der RVLM im Bereich der root-entry zone (REZ) der Hirnnerven IX und X daraufhin als eine elementare Ursache für eine essentielle Hypertonie.

Den Zusammenhang der Blutdruckregulation in Verbindung mit dem Hirnstamm beschrieben Owsjannikow und Dittmar bereits 1871 und 1873 [20-22]. Dittmar zeigte mit seinen Tierversuchen, dass der untere Hirnstamm und dabei vor allem die RVLM neuronale Strukturen enthält, die für die Blutdruckregulation verantwortlich sind. Nach Zerstörung der dorsalen und ventromedialen medulla oblongata bei Kaninchen mit weiterhin intaktem zentralen Nervensystem veränderte sich der arterielle Blutdruck nicht. Nach Durchtrennung der ventrolateralen medulla oblongata konnte jedoch ein erheblicher Abfall des arteriellen Blutdrucks verzeichnet werden. Dies brachte Dittmar dazu, anzunehmen, dass das Zentrum, das für die Aufrechterhaltung des Gefäßtonus zuständig ist, in der ventrolateralen medulla oblongata liegen müsse [22]. Seine Untersuchungen führten zur Annahme, dass es ein neuronales medulläres Netzwerk gäbe, das Informationen von peripheren sensorischen Rezeptoren erhalte, diese zentralnervös verarbeite und eine sogenannte Antwort zu präganglionären neuronalen kardiovaskulären Kontrollstrukturen vermittele. Cushing stellte 1901 fest, dass eine Kompression des Hirnstamms zu einer Erhöhung des Systemblutdrucks führt [23].

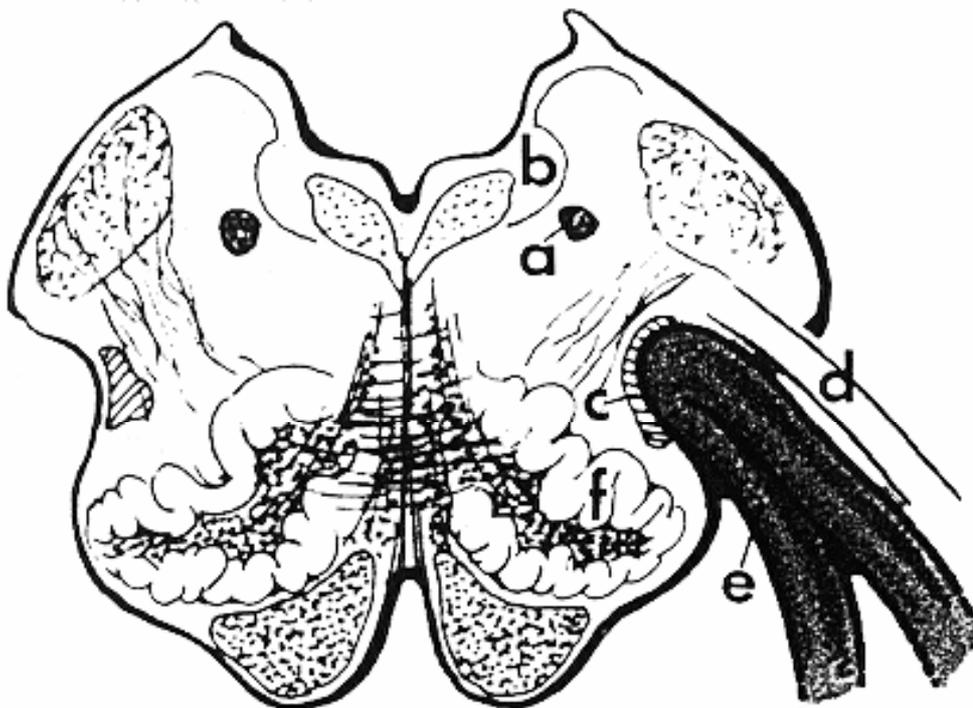
Es folgten Arbeiten von Siciliano und Pagano um 1900 [13], Hering und Koch 1920 [24, 25] und Carlsten 1958 [26], die die Bedeutung der RVLM für die Regulation des Blutdrucks erkannten und durch Tierversuche verdeutlichten. Roddie und Shepherd leiteten 1957 Patienten an, ihre eigene A. carotis communis gegen die Halswirbelsäule zu drücken und somit zu komprimieren. Durch dieses Manöver kam es initial zu einem Abfall des Drucks in der A. carotis

communis und dann reflektorisch zu einem Anstieg des systemischen arteriellen Blutdrucks. Versuche mit einer sog. „neck-chamber“ zeigten, dass ein Abfall des transmuralen Karotisdruicks um 15-20 mmHg einen klaren Anstieg des systemischen Blutdrucks zur Folge hatte und umgekehrt ein Anstieg um 15-20 mmHg einen Abfall des systemischen Blutdrucks verursachte [27]. Somit wurde der Mechanismus und das Vorhandensein des Barorezeptorreflexes empirisch beschrieben und bestätigt.

Janetta und Gendell stellten 1977 bei Patienten mit einer Glossopharyngeusneuralgie, die sich einer Dekompressionsoperation im Gebiet der linken root-entry zone der Hirnnerven IX und X unterzogen, einen Zusammenhang zu einer deutlichen Besserung einer gleichzeitig vorliegenden essentiellen Hypertonie und der durchgeführten Dekompressionsoperation fest [2]. In einer retrospektiven Studie, die 1978 vorgestellt wurde, wurden 18 Patienten im Alter zwischen 35 und 67 Jahren mit einer vaskulären Kompression im Sinne einer Trigemimusneuralgie, Hemispasmus facialis oder Glossopharyngeusneuralgie operiert. Bei 16 von 18 Patienten wurde intraoperativ in dem Areal, das posterior zu den Hirnnerven IX. und X. und anterior zur inferioren Olive lag, eine linksseitig lokalisierte vaskuläre Kompression der medulla oblongata durch eine Gefäßschlinge gefunden. Bei dem Gefäßloop handelte es sich bei elf Patienten um die Vertabralarterie (VA) und bei fünf Patienten um die A. cerebelli posterior inferior (PICA). Es wurden bei fünf der Patienten mit einer gleichzeitig vorbestehenden essentiellen Hypertonie eine Dekompressionsoperation mittels einer Teflonplatte durchgeführt. Einer der fünf operierten Patienten hatte postoperativ fast zwölf Monate einen normalen Blutdruck, ein weiterer Patient hatte einen signifikant erniedrigten Blutdruck und drei weitere Patienten waren von den Blutdruckwerten durchgängig normoton [28]. In den mikrochirurgischen Eingriffen von Janetta wurde häufig eine Kompression der lateralen medulla oblongata mit einer linksseitigen neurovaskulären Kompression (NVC) beobachtet [2, 29]. Von 53 Patienten mit essentieller Hypertonie wiesen 51 eine linksseitige NVC auf. Dabei war das typische Vorkommen der NVC eine Arterien-schlinge, meist die A. cerebelli posterior inferior (PICA), seltener die Vertebralarterie (VA) und die A. cerebelli inferior anterior (AICA), die mit der konvexen Seite gegen die medulla oblongata drückte. Lokalisiert war die Schlinge meist anterior zur inferioren Olive und posterior zu den Hirnnerven IX und X. Das Einbringen von Teflonpolstern zwischen Gefäß und Nervenstrukturen bei 42 dieser Patienten erbrachte postoperativ bei 32 Patienten einen normalen Blutdruck und in vier Fällen eine Besserung der arteriellen Hypertonie. Bei sieben Patienten mit einer rechtsseitigen NVC, bei denen eine Dekompressionsoperation durchgeführt wurde, blieben die Blutdruckwerte auch nach der Operation hyper-

tensiv. Unter den normotensiven Personen wurde in nur zwei Fällen eine NVC der PICA im Bereich der anterolateralen medulla oblongata entdeckt. Bei einer dieser zwei Personen wurde während der Operation eine Dekompression vollzogen. Postoperativ blieben beide normoton [29].

Naraghi et al. untersuchten in einer mikroanatomischen Autopsiestudie die medullae von 55 Personen (24 Hypertoniker, 21 Normotoniker und 10 Patienten mit renaler Hypertonie). Bei allen 24 untersuchten Hypertonikern konnte eine linksseitige NVC, in drei Fällen sogar eine bilaterale Kompression, festgestellt werden. Der Gefäß-Nervengewebe-Kontakt wurde zu 80% von der PICA, zu 15% durch die VA und zu 5% durch die AICA verursacht. Die komprimierende Arterie war stets eine Schlinge (Loop), die mit der konvexen Seite gegen die medulla oblongata drückte und sich vertikal zu den Hirnnerven IX und X befand. Unter den normotonen Personen lag in nur zwei Fällen eine rechtsseitige NVC vor. Bei den Personen mit renaler Hypertonie konnte weder eine NVC auf der linken noch auf der rechten Seite festgestellt werden [30].



**Abbildung 1:** aus Artikel [31] Medulla oblongata Querschnitt mit NVC

- |                                   |                       |
|-----------------------------------|-----------------------|
| a Nucleus tractus solitarius      | d Hirnnerven IX und X |
| b dorsaler motorischer Vagus Kern | e Arterie             |
| c RVLM mit Kompression            | f inferiore Olive     |

## **2 Ziel der Studie und Aufgabenstellung**

### **2.1 Herleitung**

In der vorliegenden Studie soll die Prävalenz einer arteriellen Gefäßanomalie im Bereich des Hirnstamms mit einer hochauflösenden MRT-Methode bei Patienten mit essentieller Hypertonie untersucht werden. Es wurden dazu Patienten mit gesicherter essentieller Hypertonie und eine normotensive Kontrollgruppe ausgewählt, die in Alter und Geschlecht annähernd übereinstimmen. Durch die kernspintomographische Darstellung der Wurzeintrittsstellen der Hirnnerven IX und X mit Hilfe der CISS (Constructive Interference Steady State)-Technik soll die Häufigkeit des Vorkommens einer linksseitigen neurovaskulären Kompression bei Patienten mit einer essentiellen Hypertonie im Vergleich zu einer normotensiven Kontrollgruppe evaluiert werden.

### **2.2 Arbeitsziele**

1. Ziel ist es, durch die Darstellung des Gefäß-Nervengewebe-Kontaktes mittels eines neu entwickelten Verfahrens in der Magnet-Resonanz-Tomographie, einen exakten bildmorphologischen Beweis des Kontaktes einer bestimmten Gefäßschlinge (Loop) mit einer neuronalen Struktur im Bereich der RVLM zu erbringen. Die Aufnahme muss hierbei in höchstmöglicher Auflösung mit einer geringen Schichtdicke erfolgen, um die genaue topographische Beziehung zwischen Arterie und dem Nervengewebe exakt darzustellen.
2. Es soll gezeigt werden, dass Patienten mit einer essentiellen Hypertonie im Vergleich zu einer normotensiven Kontrollgruppe häufiger eine linksseitige NVC aufweisen.