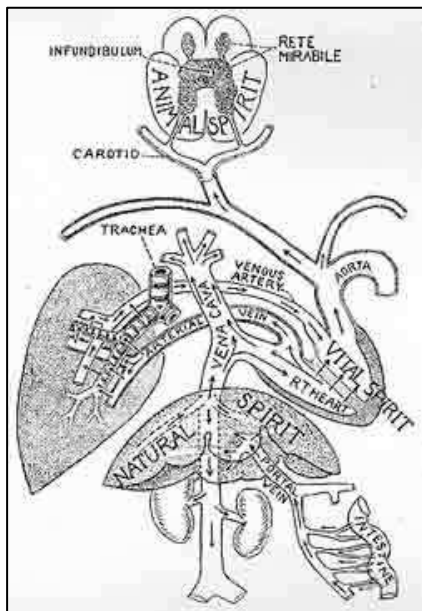


# 1 Einleitung

## 1.1 Die Entdeckung des Blutdrucks

Einer der ersten Wissenschaftler, der sich mit dem Blutkreislauf beschäftigt hat, war Erasistratus von Alexandria. Er seziierte vor etwa 2300 Jahren Tiere und menschliche Leichen. Er entdeckte dabei die Arterien, Venen, Nerven und das Herz. Dieses war nach seiner Vorstellung allerdings nur ein Verbindungsstück zwischen Arterien und Venen. Die Arterien waren nicht mit Blut, sondern mit einer Mischung aus Luft, Geist und Seele (dem „Pneuma“) gefüllt, das dem Körper über die Nase zugeführt wurde {1}.

Der griechische Wissenschaftler Galen von Pergamon (129-200 nach Christus) war der Erste,



der das Vorhandensein von Blut im menschlichen Körper beschrieb{2}. In Anlehnung an die Ideen von Hippokrates teilte er den menschlichen Körper in drei Kompartimente:

Erstens das Gehirn und die Nerven, die für Gefühle und Gedanken zuständig waren; zweitens das Blut und die Arterien, die den Körper mit lebensspendender Energie füllten; und drittens die Leber und die Venen, die den Körper mit Nahrung und Wachstum füllten {3}.

Nach seinen Vorstellungen gab es zwei verschiedene Arten von Blut, venöses und arterielles. Beide besaßen völlig unterschiedliche, von einander getrennte Transportwege durch den Körper und hatten verschiedene Aufgaben bei der Organisation des Zusammenspiels der drei Hauptkompartimente.

**Abbildung 1.1:** Die Abbildung zeigt eine schematische Darstellung des Blutkreislaufes, wie Galen sie in seinen Werken niederschrieb. Photo: The Vatican Library, Rom, Italien.

Das arterielle Blut bestand aus Pneuma und dem eigentlichen Blut. Dieses wurde in der Leber aus Chylus hergestellt, welcher im Magen aus der Nahrung gebildet wurde. Über die

Vena cava gelangte das Blut in die rechte Herzkammer. Diese presste es durch kleine Poren im Septum in die linke Herzkammer. Dort wurde es mit dem Pneuma angereichert und gelangte weiter in den Körper, wo es zu Fleisch umgewandelt wurde. Es wurde im Körper nach Bedarf verteilt und kehrte nicht zum Herzen zurück, da es vollständig aufgebraucht wurde. Hiernach war das Herz nicht während der Systole, sondern nur während der Diastole aktiv. Nach Galens Vorstellungen wurde das Blut während der Systole mit Pneuma an-

gereichert; die das Blut durch den Körper treibende Kraft sollte aus den Arterien stammen. Das venöse Blut wurde in der Leber gebildet und verteilte die Nahrung und das Wachstum auf die einzelnen Körperregionen (*Abbildung 1.1*) {4, 3}.

In seinen siebzehn Büchern über den „Nutzen der einzelnen Teile des Körpers“ („*De usu partium*“) widmete Galen einige Kapitel der Nierenfunktion und ihrer Bedeutung bei der Urinproduktion. Er beobachtete ein Anschwellen der Nieren, nachdem er die Ureteren unterbunden hatte {4}.

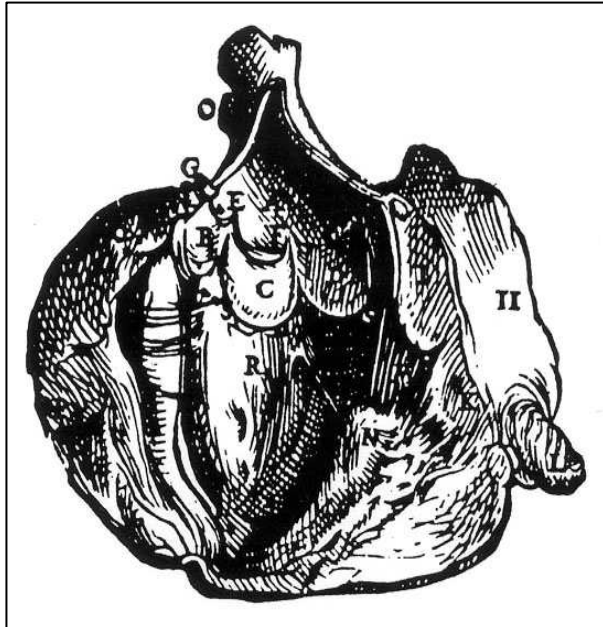
Galen beschrieb in seinen Büchern bereits einen Zusammenhang zwischen Änderungen des Pulsschlags und dem Entstehen von Krankheiten. Er versuchte, Abweichungen des einzelnen Pulsschlages von einer mittleren Norm mit relativen Kriterien zu definieren, empfahl aber nicht, ganze Pulsationen in bestimmten Zeitintervallen zu zählen. Er nahm an, dass jedes Organ und jede Erkrankung eine eigene Pulsform besitze und dass man diese zu diagnostischen Zwecken heranziehen könne {5, 6, 7}.

Die Idee, den Puls zu analysieren und mit krankhaften Zuständen in Verbindung zu bringen, war aber nicht neu. Um 300 vor Christus soll der alexandrinische Arzt Herophilus eine Wasseruhr dazu verwendet haben, den erhöhten Puls fieberig erkrankter Patienten zu messen {8}. In China schrieb um 280 nach Christus Wang Chu Ho insgesamt 10 Bücher über den Puls und seine Bedeutung bei Krankheiten.

Bereits 1580 schrieb Geronimo Mercuriale (1530-1606) aus Forli, Dozent in Padua: „*Ubi pulsus sit rarus semper expectanda est syncope*“ (Wo der Puls selten ist, ist immer eine Synkope zu erwarten). Dabei konnte der Autor bereits zwischen neurologisch und „andersartig“ bedingten Synkopen unterscheiden; einen Zusammenhang zwischen dem Puls und der Herztätigkeit stellte er allerdings noch nicht her {9}.

Schließlich war es Giovanni Battista Morgagni (1682-1771), der in seinem Buch „*De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*“ im LXIV. anatomisch-medizinischen Brief („*ad thoracis morbos pertinet*“) das klinische Bild einer kreislaufbedingten Synkope exakt beschrieb und so einen Zusammenhang zwischen Herztätigkeit und Pulsschlag herstellte. Er protokollierte exakt die Bradykardien, die vasomotorischen Phänomene und die Reaktion der Gesichtsfarbe, die einer solchen Synkope folgten {10, 11}.

Morgagni vermutete aber, daß die Anfälle, die er bei dem 68-jährigen Priester Anastasio Poggi beobachtet hatte, durch Durchblutungsstörungen in der Medulla oblongata zustande kämen und machte eine Sklerose der Blutgefäße dafür verantwortlich. Nach seiner Einschätzung waren die Veränderungen des Pulses die Folge einer veränderten Durchblutung in der Medulla oblongata. Erst die beiden Iren R. Adams und W. Stokes konnten Anfang des 19. Jahrhunderts das



**Abbildung 1.2:** Zeichnung des Herzens aus dem Buch von Vesalius „De humani corporis fabrica“ in der Auflage von 1555. Photo: The Vatican Library, Rom, Italien.

Krankheitsgeschehen im Herzen selbst lokalisieren {12, 13, 10}.

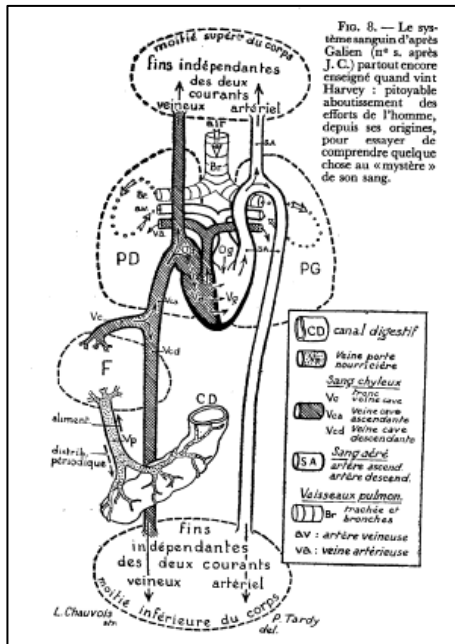
Im Jahr 1543 begründete der deutsche Arzt und Anatom Andreas Vesalius (1514-1546) mit seinem Buch „De humani corporis fabrica“ die moderne wissenschaftliche Anatomie. Bereits in der ersten Auflage berichtigte er zahlreiche Irrtümer Galens. Allerdings erwähnte er noch in dieser Auflage die von Galen geforderten Poren im Septum des Herzens, obwohl es Vesalius nie gelungen war, diese darzustellen {14}. Im Jahr 1555 veröffentlichte Vesalius die zweite Auflage seines Buches, in der er zahlreiche Änderungen und Korrekturen vornahm. Unter anderem bestritt er nun, dass es im Septum des Herzens Poren gäbe (*Abbildung 1.2*) und stellte dadurch

die Vorstellungen von Galen über den Blutfluss in Frage. Auf diese Weise trug Vesalius grundlegend zur Entdeckung des Blutkreislaufes bei {15}.

1616 widerlegte William Harvey (1578-1657) endgültig die Thesen von Galen und Vesalius, die bis zu diesem Zeitpunkt nahezu unverändert Gültigkeit besaßen. Er begann sein Buch „De motu cordis“ mit dem Satz: „Coepi egomet mecum cogitare...“ (Ich begann darüber nachzudenken, dass die Bewegung in einem Kreis stattfände ...). Gemeint war die Bewegung des Blutes {16}.

Harvey widerlegte die Auffassung Galens, dass das Herz kontinuierlich Blut produziere. Statt dessen postulierte er, daß das Herz eine konstante Menge Blut nur in eine Richtung durch den Körper pumpe. Er schrieb in seinem Buch „Über die Bewegung des Herzens“ (De motu cordis): „Das Herz des Tieres ist das Fundament seines Lebens. Sein wichtigster Bestandteil, die Sonne

des Mikrokosmos: Vom Herzen hängt alle Aktivität ab. Von dem Herzen entspringt alle Lebendigkeit und Stärke“ {16}.



**Abbildung 1.3:** Schematische Zeichnung des Blutkreislaufes nach Harvey. Photo: National Library of Medicine, Bethesda, Washington, USA.

Seine Vorstellung von einem Blutkreislauf, die im Wesentlichen den heutigen Vorstellungen entspricht, gründete er auf Experimenten an lebenden Tieren und auf die Untersuchungen von Leichen Hingerichteter {6}. So konnte er durch Berechnungen des Herz-Zeit-Volumens belegen, dass die Menge an Blut, die das Herz pumpt, zu hoch ist, um aufgebraucht und ersetzt werden zu können. Er schrieb in seinem Buch: „Wenn das Herz 70 mal in der Minute schlägt und das Herz etwa 2 Unzen Blut halte, dann würde das Herz in der Minute 70 mal 2 Unzen, also 140 Unzen oder 9 Pfund, oder in der Stunde 60 mal 9 Pfund, also 540 Pfund, oder am Tag 24 mal 540 Pfund, also 12960 Pfund oder 6,4 Tonnen an Blut pumpen.“ (Abbildung 1.3).

Harveys Ansichten wurden zunächst sehr stark kritisiert und stießen auf großen Widerstand. Die Vorstellung, dass das Blut nicht kontinuierlich im Körper hergestellt werde, stellte den Nutzen des Aderlasses, einer damals gängigen Behandlungsmethode, in Frage. Außerdem blieb die Frage offen, wie das Blut von den Arterien zu den Venen gelangen sollte {17}.

Diese Frage konnte erst von Marcello Malpighi (1628-1684) durch die Entdeckung der Kapillaren als fehlendes Bindeglied zwischen den Arterien und Venen beantwortet werden {18}.

## 1.2 Geschichte der Blutdruckmessung

Die erste aufgezeichnete Blutdruckmessung wurde 1733 durch den englischen Geistlichen Reverend Stephen Hales (1677-1761) durchgeführt {19}.



**Abbildung 1.4:** Blutdruckmessung am Pferd durch den englischen Reverend Stephen Hales. Photo: National Library of Medicine, Bethesda, Washington, USA.

Als britischer Tierarzt verbrachte Hales viele Jahre damit, den Blutdruck von Tieren zu messen. Hales führte ein Messingrohr in die Halsschlagader eines Pferdes ein. Die Messingröhre wurde mit einem Glasrohr verbunden. Hales konnte nun das Blut in dem Glasrohr aufsteigen sehen und folgerte, dass dies aufgrund des Drucks in der Arterie geschehen müsse. Für den klinischen Gebrauch war diese Technik nicht verwendbar (*Abbildung 1.4*) {20, 21}.

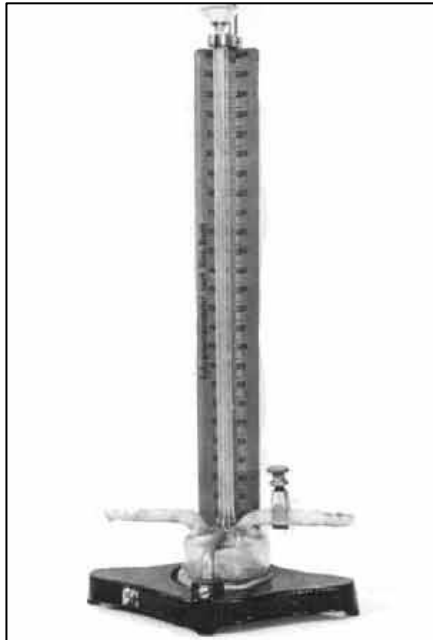
Erst 1847 wurde erstmals der menschliche Blutdruck gemessen. Carl Ludwig benutzte einen Kymographen mit einem Katheter, der direkt in eine Arterie eingeführt wurde. Der von Ludwig konstruierte Kymograph bestand aus einer U-förmigen Manometerröhre, die an eine Kupferkanüle, welche direkt in der Arterie plaziert wurde, angeschlossen war. In der Manometerröhre befand sich ein Elfenbeinschwimmer, an dem eine Feder befestigt war. Diese Feder schrieb auf einer sich drehenden Trommel. Hieraus resultiert der Name Kymograph („Wellen Schreiber“). Dennoch war es bis zu diesem Zeitpunkt nicht möglich, den Blutdruck nicht-invasiv zu messen {22, 23}.

Das Fehlen einer Möglichkeit, den neu entdeckten Blutdruck nicht-invasiv zu messen, beschäftigte die Wissenschaftler der damaligen Zeit. Einer von ihnen, Karl Vierordt, stellte 1855 fest, dass der arterielle Puls mit einem ausreichend hohen Druck zum Verschwinden gebracht werden konnte. Vierordt benutzte deswegen eine aufblasbare Manschette, um den Oberarm um die Arterie zu konstringieren {24}.

Etienne Jules Mary, ein französischer Wissenschaftler, entwickelte diese Idee 1860 weiter. Er konstruierte einen Sphygmographen, der den Puls sehr genau bestimmen konnte, den Blutdruck aber nur sehr ungenau bestimmte. Immerhin war es Etienne Jules Mary gelungen, das erste klinisch einsetzbare Gerät zur Blutdruckbestimmung zu konstruieren {25}.

1881 erfand Samuel Siegfried Karl Ritter von Basch das Sphygmomanometer. Sein Gerät bestand aus einer wassergefüllten Tasche, die an ein Manometer angeschlossen war. Das Manome-

ter wurde benutzt, um den Druck zu bestimmen, der nötig war, um die Arterie zu konstringieren. Durch einfaches Tasten des Pulses oberhalb der Arterie wurde der Zeitpunkt der Arterienokklusion bestimmt. Durch parallele direkte Messung des Blutdrucks bestätigte von Basch, dass sein Gerät die indirekte, nicht-invasive Blutdruckmessung erlaubte {26}.



**Abbildung 1.5:** Sphygmomanometer nach Riva-Rocci. Photo: National Library of Medicine, Bethesda, Washington, USA.

Von Basch's Sphygmomanometer konnte sich aber in der damaligen Zeit nicht durchsetzen. Zum einen bestand bei vielen Ärzten ein hohes Maß an Misstrauen gegenüber der neuartigen Technologie. Zum anderen bestanden immer noch Zweifel am medizinischen Nutzen der Kenntnis des Blutdrucks. Ausserdem waren die Geräte schwer zu kalibrieren und im Umgang mit akut kranken Patienten schwer zu handhaben.

Scipione Riva-Rocci entwickelte das Quecksilber-Sphygmomanometer 1896. Dieses Gerät gilt als der Vorläufer der modernen Quecksilber-Sphygmomanometer.

Eine aufblasbare Manschette wurde um den Oberarm gebunden. Diese Manschette wurde an ein mit Quecksilber gefülltes Manometer aus Glas angeschlossen, um den auf den Arm ausgeübten Druck zu messen (*Abbildung 1.5*) {27}.

Riva-Rocci's Sphygmomanometer wurde 1901 von dem amerikanischen Neurochirurgen Cushing während einer Italienreise entdeckt. Er erkannte das Potential und den Nutzen des Gerätes und brachte es mit in die Vereinigten Staaten. Dort wurde das Gerät durch Cushing und George Crile für den klinischen Gebrauch modifiziert und zog in die klinische Praxis ein.

Dieses von Riva-Rocci entwickelte und von Cushing und Crile modifizierte Sphygmomanometer konnte allerdings nur den systolischen Blutdruck messen. Indem durch Palpation der Punkt bestimmt wurde, an dem der Puls verschwand, konnte lediglich der vollständige Verschluss der Arterie festgestellt werden {28}.

Nikolai Korotkoff beobachtete 1905 als Erster, dass durch den Verschluss der Arterien Geräusche entstanden und fand heraus, dass die zu bestimmten Zeitpunkten beim Aufblasen und Entlüften der Blutdruckmanschette auftraten. Diese „Korotkoff-Geräusche“ entstehen durch den veränderten Fluss des Blutes durch die Arterie und korrespondieren mit dem systolischen und diastolischen Blutdruck {29}.

Eine weitere, entscheidende Neuerung im Vergleich zu der von Korotkoff benutzten Technik war die Erfindung des Stethoskops.

Leopold Auenbrugger glaubte, dass die Geräusche, die er durch Abklopfen der Brust des Patienten hören konnte, Rückschlüsse auf die Erkrankung zuließen. Er veröffentlichte seine Ergebnisse der thorakalen Perkussion im Jahr 1761. Bis ins frühe 19. Jahrhundert wurde seiner Arbeit aber wenig Bedeutung beigemessen {30}.

Anfang des 19. Jahrhunderts wurde die Idee der Perkussion von Nicolas Corvisart und René Laeninec erneut aufgegriffen. Laeninec hatte besonderes Interesse an der Auskultation des Thorax. Die damalige Technik der Auskultation sah es vor, dass der Arzt seinen Kopf an die Brust des Patienten legte, um die Geräusche hören zu können.

1816 stellte sich dem jungen Arzt ein schwerwiegendes Problem. Ihm wurde eine „junge, wohlproportionierte Frau“ vorgestellt, die alle Zeichen einer Herzerkrankung aufwies. Um seine Diagnose zu bestätigen, wollte er die Patientin auskultieren, nahm aber dann aufgrund seiner jugendlichen Scheu schnell davon Abstand. Er nahm ein Stück Papier und rollte es zu einem Rohr, das er an Stelle seines Kopfes auf die Brust der Patientin hielt. Zu seiner Überraschung konnte er das Herz ebenso hören, als ob er seinen Kopf auf die Brust der Patientin gelegt hätte.

Nach verschiedenen Experimenten konstruierte er ein hohles Rohr von 3.5 cm Durchmesser und 25 cm Länge. Er untersuchte die Geräusche von Herz und Lunge mit seinem neuen Stethoskop und veröffentlichte die Ergebnisse im Jahr 1819 {31}.

Durch die Erfindung des Stethoskops konnte die Technik der Blutdruckmessung weiter verfeinert werden, da nun die „Korotkoff-Geräusche“ sehr viel präziser bestimmt werden konnten. Die grundlegende Technik der nicht-invasiven Blutdruckmessung hat sich seither bis heute nicht wesentlich verändert. Durch die Entwicklung von Computer und deren Miniaturisierung konnten immer kleinere Geräte entwickelt werden, so dass es dem Patienten heute möglich ist, den Blutdruck mittels einer um das Handgelenk plazierten Manschette und einem Mikrocomputer selbst zu messen und so den Erfolg einer antihypertensiven Therapie zu überwachen {32}.

### 1.3 Niere und Blutdruckregulation

#### 1.3.1 Renin

##### 1.3.1.1 Renin-produzierende Zellen

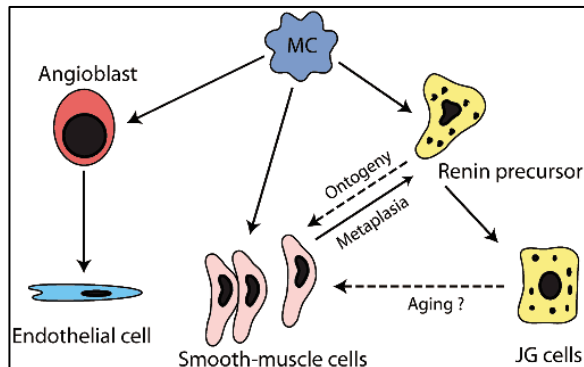
Renin war eines der ersten Hormone, das entdeckt wurde. 1889 wurden in Petersburg erste Ergebnisse veröffentlicht, die die Existenz eines Faktors in der Niere nachgewiesen, der im Stand war, den Blutdruck zu erhöhen. Dieses Hormon ist der Beginn einer enzymatischen Kaskade, an deren Ende das Peptid Angiotensin II steht. Angiotensin II ist beteiligt an der Regulation des Blutdrucks, am Zellwachstum, an der Apoptose und an der Elektrolyt-Balance. Renin ist der die Geschwindigkeit bestimmende Schritt in der Produktion von Angiotensin II, dem Hormon, das die kardiovaskulären Effekte der Niere vermittelt. So scheint Renin zum Beispiel von entscheidender Bedeutung bei der Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Blutdrucks und beim Ausgleich von Schwankungen im Salzhalt zu sein. Es konnte an Mäusen gezeigt werden, dass es bei veränderter Salzaufnahme nicht zu Veränderungen des mittleren arteriellen Blutdrucks kommt. Wird das Renin-Angiotensin-System experimentell blockiert, zeigen sich Blutdruckschwankungen in Abhängigkeit von der Salzaufnahme {33}.

Renin ist ein Enzym, das vom juxtaglomerulären Apparat der Niere sezerniert wird und mit Aldosteron in einer negativen Rückkoppelungsschleife verbunden ist. Die Renin-Synthese und Sekretion werden von einer Vielzahl von systemischen Parametern gesteuert. Die Renin-Angiotensin-Aldosteron-Kaskade spielt eine wichtige Rolle in der Blutdruck-, Elektrolyt- und Flüssigkeits-Homeostase des Organismus {33}.

Die Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems im Blut hängt im Wesentlichen von der Aktivität der Protease Renin ab, von der man annimmt, dass sie das Schlüsselenzym des Systems ist. Das Renin, welches im Blut vorhanden ist, stammt hauptsächlich aus den Nieren. Dort wird es hauptsächlich in den sogenannten Zellen des juxtaglomerulären Apparates (JGA-Zellen) produziert. Diese Zellen befinden sich in der Media der afferenten Arteriole, welche dem vaskulären Pol des Glomerulum benachbart ist {34}. Die Renin-produzierenden Zellen werden von einer Reihe von Zellen umgeben, welche ein hohes Potential haben, Stickstoffmonoxyd zu bilden. Das Renin-System in den JGA Zellen wird zusätzlich noch von lokalen Faktoren beeinflusst, die von umliegenden Zellen gebildet werden. JGA Zellen werden direkt von vier verschiedenen Zelltypen umgeben. Es handelt sich hierbei um die glatten Muskelzellen der afferenten Arteriole, die Endothelzellen, die das Lumen der afferenten Arteriole auskleiden, die Mesangial-Zellen der Glomeruli und die Tubulus-Zellen der Macula densa {34}.



Die Zellen des juxtaglomerulären Apparates sind die wichtigste Quelle des im Blut zirkulierenden Renins. Allgemein wird angenommen, dass diese Zellen metaplastisch modifizierte glatte Muskelzellen sind {35}.



**Abbildung 1.6:** Metanephrische mesenchymale Zellen (MC) sind der Ursprung der Angioblasten, von denen die Endothelzellen abstammen. MCs sind aber auch der Ursprung der glatten Gefäßmuskeln und der Renin-Vorläufer Zellen. Während der Ontogenese können diese Renin Vorläuferzellen das Wachstum von JGA Zellen und von einer Subpopulation von Glatten Gefäßmuskeln induzieren. Diese von den Renin Vorläuferzellen abstammenden Muskelzellen, besitzen die Fähigkeit sich in renin-produzierende Zellen zu verwandeln {36}.

Kürzlich konnte jedoch gezeigt werden, dass es mindestens zwei verschiedene Zellpopulationen gibt, die entweder das Renin-Gen exprimieren oder aber Marker für glatte Muskelzellen oder Endothelzellen sind. Niemals werden aber Renin- und Marker-Gene gleichzeitig exprimiert. Während der frühen Entwicklung der Nieren (Tag 12 bis 15) exprimieren die renin-produzierenden Zellen keine Marker für Muskel- oder Endothelzellen. Folglich gewinnt zumindest eine Subpopulation der renin-produzierenden Zelle im Verlauf der Entwicklung die Fähigkeit, Marker für Endothel- oder/und Muskelzellen zu exprimieren. Somit scheint es wahrscheinlich, dass sich die renin-produzierenden Zellen in glatte Muskelzellen differenzieren und nicht umgekehrt. Hierfür spricht auch der Umstand, dass sich die Vorläuferzellen der renin-produzierenden Zellen auch in vollständige Gefäßabschnitte verwandeln können. Ferner scheinen die Muskelzellen, die von diesen Vorläuferzellen abstammen, diejenigen zu sein, die sich im Bedarfsfall in renin-produzierende Zellen umwandeln können {36, 37}.

Die Anzahl der renalen renin-produzierenden Zellen ist nicht konstant. Generell nimmt sie mit dem Alter ab, ist aber in Abhängigkeit vom Reninbedarf des Organismus einer fortwährenden Regulation unterworfen. Daher wandeln sich bei chronischer Stimulation der Reninproduktion zusätzliche glatte Muskelzellen in der afferenten Arteriole in renin-produzierende Zellen um, während bei chronischer Suppression des Renin-Systems der gegenteilige Effekt auftritt. Welche intrazellulären Mechanismen diese Umwandlung auslösen und kontrollieren, ist bisher nicht bekannt (*Abbildung 1.6*).

### 1.3.1.2 Renin-Sekretion

Die Regulation der Renin-Freisetzung aus der Niere ist ein sehr komplexer Vorgang. Zu den vielfältigen Kontrollmechanismen gehört unter anderem der sogenannte Macula-Densa-Mechanismus. Dieser koppelt in der Ratte die tubuläre Chlorid-Konzentration mit der Konzentration an im Blut zirkulierenden Renin. Dabei führt ein Anstieg der Chlorid-Konzentration im Tubulus zu einem Abfall der Renin-Konzentration und umgekehrt. Dieses geschieht im aufsteigenden Ast der Henle'schen Schleife. Veränderungen der Renin-Freisetzung innerhalb der Niere könnten so die Sensitivität der Tubulo-glomerulären Rückkoppelung bestimmen und auf diese Weise den Startpunkt der Autoregulation des renalen Blutflusses modifizieren {38, 39, 40, 41}.

Ein zweiter Regulationsmechanismus der Renin-Freisetzung ist die Aktivität der sympathischen Nerven in der Niere. Diese stimulieren die Renin-Freisetzung über  $\beta$ -adrenerge Rezeptoren in den JGA-Zellen {42}. Der Anstieg der Renin-Sekretion als Antwort auf eine Stimulation  $\beta$ -adrenerger Rezeptoren wird über die Bildung von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) vermittelt. So können Hormone, Neurotransmitter und Eikosanoide, die in der Lage sind, die intrazelluläre Bildung von cAMP zu stimulieren, eine Steigerung der Sekretion von Renin herbeiführen und die Bildung von Renin-mRNA (Hierbei handelt es sich streng genommen um die Praeprorenin-mRNA, welche erst durch posttranskriptionelle Modifizierung in die eigentliche Renin-mRNA umgewandelt wird. Zur sprachlichen Vereinfachung wird im weiteren Text von Renin-mRNA gesprochen werden.) stimulieren. In den letzten Jahren wurden sehr widersprüchliche Ergebnisse zu der Frage publiziert, ob zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) die Renin-Freisetzung stimuliert oder inhibiert. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass die Effekte von cGMP auf die Freisetzung von Renin über eine durch cGMP vermittelte Inaktivierung des cAMPs bewirkt werden. Diese durch cGMP vermittelte Inaktivierung des cAMPs basiert auf einer Hydrolyse des cAMPs durch Phosphodiesterasen {43, 44}. Die Phosphodiesterase Isoform III scheint hierbei eine besondere Rolle zu spielen. Dieses Enzym wird durch cGMP inhibiert. So ist durch die cGMP-vermittelte Hemmung des cAMP-Abbaus eine Stimulation der Renin-Freisetzung möglich {43, 44}.

Erstaunlicherweise führen die Reize, die die Renin-Freisetzung inhibieren - wie zum Beispiel ein erhöhter arterieller Blutdruck oder ein Anstieg der Konzentration von Angiotensin II - zu einer Erhöhung des intrazellulären freien Kalziums. Das steht im Gegensatz zu anderen sekretorischen Zellen des Körpers, in denen ein Anstieg der freien intrazellulären Kalzium-Konzentration meist zu einer Entleerung der Sekretions-Granula führt. Dieses einmalige Merkmal der Renin-Sekretion wird auch als Kalzium-Paradoxon bezeichnet. Der Grund für den ge-

genteiligen Effekt des Kalziums auf die Renin-Freisetzung resultiert aus dem Ursprung der Renin-Speicher-Granula, welche vermutlich modifizierte Lysosomen darstellen {45}.

### 1.3.1.3 Kontrolle der Renin-Synthese

Wie bei anderen Peptiden auch ist die Voraussetzung der Transkription der Renin-mRNA die Bindung der RNA Polymerase II an die Promoter-Region des Gens. Für das Renin-Gen sind allerdings weitere regulatorische Elemente bekannt, die die Transkription des Gens inhibieren oder verstärken können {46}. Diese regulatorischen Elemente werden in solchen Bereichen der DNA kodiert, in denen eine überraschend hohe Übereinstimmung zwischen einzelnen Spezies gefunden werden kann {47, 48}. Eine dieser Sequenzen ist besonders gründlich untersucht worden {49, 50}. Dieses Element wurde zunächst der „Renin-Verstärker-Faktor“ genannt. Erst später erkannte man, dass der „Renin-Verstärker-Faktor“ zahlreiche verstärkende und auch inhibitorische Wirkungen auf die Transkription des Renin-Gens ausüben kann. Bekannt ist, dass die Bildung des „Renin-Verstärker-Faktors“ ein cAMP-abhängiger Prozess ist. Für die Transkription des Renin-Gens beim Meerschweinchen konnte gezeigt werden, dass der Steroid-Hormon-Rezeptor LXR, der Vitamin-A-Rezeptor RXR, die Transkriptionsfaktoren CREB/CREM und USF1/USF2 sowie Mitglieder der HOX-Gen-Familie als Co-Faktoren benötigt werden {51, 52}. Um einen Einfluss auf die Transkription des Renin-Gens ausüben zu können, müssen nun verschiedene dieser Transkriptionsfaktoren sowohl im Bereich der Verstärker-Region als auch im Bereich der Promoter-Region an die DNA binden und miteinander interagieren. Interessanterweise spielen hierbei das Hormon D<sub>3</sub> und sein Rezeptor eine wichtige Rolle {53}. Der Hormon D-Rezeptor wie auch der Vitamin A-Rezeptor gehören zu einer Untergruppe der Schilddrüsenhormonrezeptoren, die ihre Wirkung im Bereich nukleärer Transkriptionsfaktoren entfalten. So konnte zum Beispiel an Patienten gezeigt werden, dass es einen umgekehrten Zusammenhang zwischen den Plasma-Spiegeln von Vitamin D<sub>3</sub> und der Plasma-Renin-Aktivität und damit dem Blutdruck gibt {54}. Ferner ist bekannt, dass die Gabe von Hormon D<sub>3</sub> bei Hypertonikern zu einer signifikanten Senkung des Blutdrucks führen kann {55}.

Ferner scheint auch eine post-transkriptionelle Modifizierung der Renin-mRNA an der Regulation des Renin-Systems beteiligt zu sein. So kann die Stabilität der Renin-mRNA durch cAMP modifiziert werden {56, 57}. Es scheint, dass an diesem Effekt eine nicht translatierte Region des Renin-Gens von etwa 200 Basenpaaren nach der eigentlich kodierenden Sequenz beteiligt ist. Die Ähnlichkeit dieser Sequenz bei Schafen, Ratten, Mäusen und Menschen ist verblüffend. Verschiedene regulatorische Proteine binden an diese Region. In vitro konnte gezeigt werden,

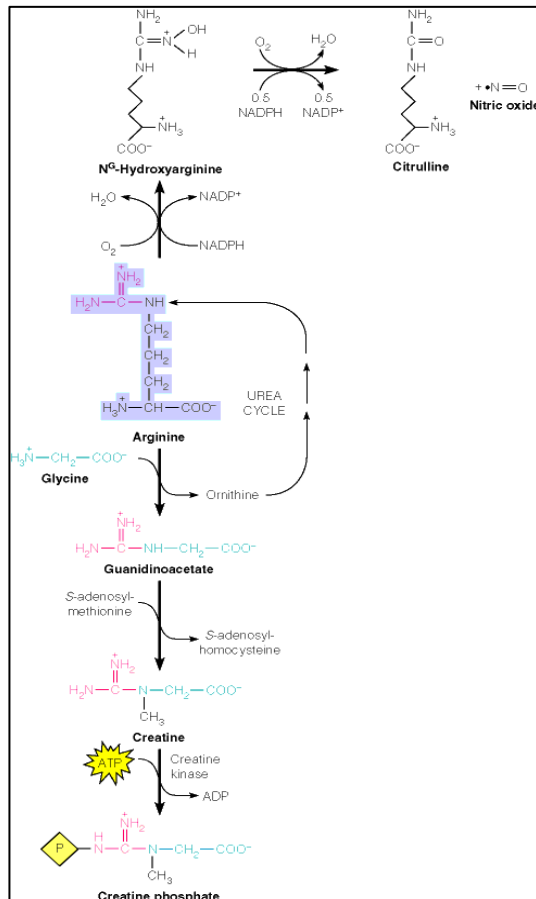
dass diese Proteine die Renin-mRNA vor Degradation schützen und so die Menge an synthetisiertem Renin steigern können {58}.

### 1.3.2 Stickstoffmonoxyd

#### 1.3.2.1 Biosynthese

Stickstoffmonoxyd ist ein anorganisches freies radikalartiges Gas, welches an der endothelvermittelten Vasodilatation, der Immunaktivierung und der neuronalen Signalübertragung beteiligt ist.

Der potente Vasodilatator Stickstoffmonoxyd wird in den Endothelzellen, den glatten Muskelzellen, den Herzmuskelzellen und vielen anderen



**Abbildung 1.7:** Schematische Darstellung der Biosynthese des Stickstoffmonoxyd {59}.

Zellen über eine fünf Elektronen-Reduktions-Reaktion von den Stickstoffmonoxyd-synthasen (NOS) aus L-Argenin hergestellt. Seine Biosynthese benötigt eine zytosolische und microsomale Kalzium/Kalmodulin- und NADPH-abhängige Monoxygenase, welche die Umwandlung von Citrullin in Arginin und Stickstoffmonoxyd oder ein Zwischenprodukt, welches die Stickstoffmonoxyd-Bildung fördert, katalysiert {59, 60}. Es ist bekannt, dass Endothelzellen Arginin aus einer intrazellulären Quelle generieren und dass dieser Vorgang an die Produktion von Stickstoffmonoxyd gebunden ist {60}. Diese Zellen können zusätzlich Citrullin in Arginin verwandeln und so bei gesteigertem Stickstoffmonoxydbedarf ausreichend hohe Spiegel an Arginin zur Verfügung stellen (*Abbildung 1.7*) {61}.

Es gibt mindestens drei verschiedene Isoformen der NOS {62}. Konstitutive Formen des Enzyms, wie

sie im Endothel (eNOS, NOS III) und in den Nervenzellen (bNOS, NOS I) gefunden werden, setzen als Antwort auf eine Steigerung der intrazellulären Kalziumkonzentration rasch geringe Mengen an Stickstoffmonoxyd frei. Die Aktivität dieses Enzyms wird durch Kalzium gesteuert, welches aus den Speichern des endoplasmatischen Retikulums oder des Sarkolemms als Reaktion auf eine Bindung von bestimmten Liganden an die entsprechenden Rezeptoren freigesetzt wird. Substanzen wie Acetylcholin, Bradykinin, Histamin, Insulin und die Substanz P können auf diese Weise die Produktion von Stickstoffmonoxyd beeinflussen {62}. Ein weiterer wichti-

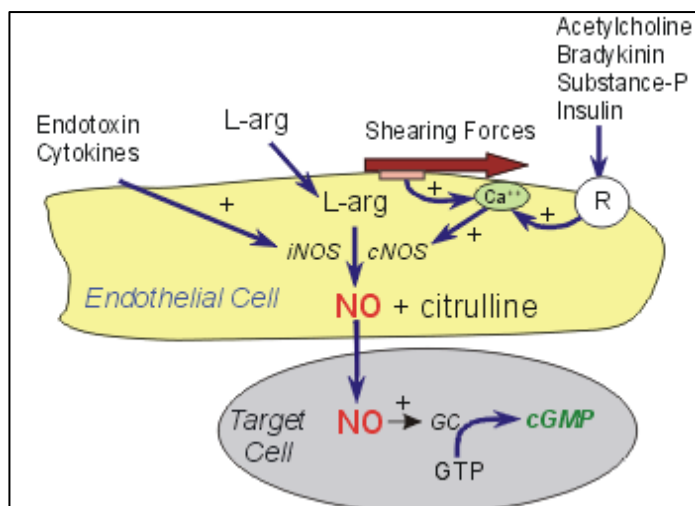
ger Stimulationsmechanismus ist das Auftreten von Scherkräften am Gefässendothel. Durch diesen Mechanismus führt eine Erhöhung der Scherkraft über eine gesteigerte Kalziumfreisetzung zu einer Aktivierung der Stickstoffmonoxydsynthase {63}.

Im Gegensatz hierzu produzieren induzierbare Isoformen des Enzyms größere Mengen an Stickstoffmonoxyd über einen längeren Zeitraum {64}. Die induzierbare Form des Enzyms konnte bisher in glatten Muskelzellen, glomerulären Mesangiumszellen und in Endothelzellen gefunden werden {62}.

Die induzierbare Form des Enzyms (iNOS, NOS II) ist nicht kalziumabhängig, sondern wird durch das Vorhandensein von Cytokinen, wie dem Tumor-Nekrose-Faktor und Interleukinen oder durch bakterielle Endotoxine (Lipopolysaccharide), stimuliert. Die Induktion des Enzyms dauert mehrere Stunden und führt zu einer Produktion von Stickstoffmonoxyd, die die Produktionsleistung der konstitutiven Enzyme um den Faktor 1.000 übersteigen kann. Dies ist ein wichtiger Mechanismus in der Pathogenese von Entzündungen {65}.

### 1.3.2.2 Signaltransduktion

Die Wirkung von Stickstoffmonoxyd wird meist durch den zweiten Botenstoff cGMP vermittelt.



**Abbildung 1.8:** Schematische Darstellung der Aktivierung und Signaltransduktion der Stickstoffmonoxydsynthasen {66}.

Nachdem das Stickstoffmonoxyd zum Beispiel in der Endothelzelle gebildet wurde, diffundiert es in die benachbarten glatten Gefäß-muskelzellen.

Hier bindet es an die Guanylatcyclase und aktiviert diese, zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) aus Guanosintriphosphat (GTP) zu produzieren. Gesteigerte intrazelluläre cGMP-Konzentrationen aktivieren eine Kinase, was wiederum eine Hemmung des Kalziumeinstroms in die glatte

Muskelzelle zur Folge hat {66, 67}. Die verminderte intrazelluläre Konzentration von Kalzium führt zu einer verminderten Aktivität der Kalzium/Kalmodulin abhängigen Myosin-Leichtketten-Kinase, was eine verminderte Phosphorylierung der leichten Ketten des Myosins zur Folge hat. Hieraus resultiert ein verminderter Muskeltonus und damit eine Vasodilatation. Ferner gibt es

Hinweise darauf, dass erhöhte intrazelluläre cGMP-Konzentrationen über eine Aktivierung einer Phosphatase zu einer Inaktivierung der leichten Ketten des Myosins durch Dephosphorylierung führen können (*Abbildung 1.8*) {68, 69}.

### 1.3.2.3 Interaktion zwischen Stickstoffmonoxyd und Renin

Der Tubulo-glomeruläre Feedback ist ein Regelkreis, in dem die Macula densa einen Abfall oder eine Erhöhung der Natrium/Chlorid Konzentration im distalen Tubulus misst und entsprechend eine Erhöhung oder eine Verminderung des Widerstandes in der afferenten Arteriole einleiten kann. Daher könnte sich der Tubulo-glomeruläre Feedback an der Regulation der glomerulären Filtrationsrate und dem Natrium-/Chloridgehalt des distalen Tubulus beteiligen {70, 71}. Obwohl die Mediatoren dieses Regelkreises nicht vollständig identifiziert sind, scheint das in der Macula densa produzierte Stickstoffmonoxyd eine wichtige Rolle bei der Tonusänderung der afferenten Arteriole zu spielen und damit Teil des Regelkreises zu sein {72, 73}. Untersuchungen in vivo und in vitro haben gezeigt, dass das von der neuronalen Stickstoffmonoxydsynthase (bNOS) in der Macula densa produzierte Stickstoffmonoxyd unter bestimmten Bedingungen zum Teil diesen Rückkoppelungsmechanismus inhibieren kann {74, 72, 73}. Hierbei entfaltet das Stickstoffmonoxyd seine Wirkung direkt an den Zellen der Macula densa und nicht erst nach Diffusion in die glatten Gefäßmuskelzellen über eine Herabsetzung des Muskeltonus {75}.

Stickstoffmonoxyd kann seine Wirkungen über eine Vielzahl von Botenstoffen entfalten {76}. In der glatten Gefäßmuskulatur, in der Macula densa, im proximalen Tubulus, im dicken aufsteigenden Ast der Henle'schen Schleife der Niere und im Sammelrohr wird seine Wirkung überwiegend durch die Bildung von zyklischem Guanosinmonophosphat entfaltet {77, 78, 79, 80, 72}.

Die Hinweise, die die Stickstoffmonoxydfreisetzung mit der Kontrolle der Renin-Sekretion verbunden haben, kamen von Studien, die mit Hilfe von NADPH-Diaphorase-Histochemie, Immunhistochemie und In-situ-hybridierung den Nachweis erbringen konnten, dass die Typ I Stickstoffmonoxydsynthase und seine mRNA im Überfluss in der Macula densa vorkommen und mit den renin-produzierenden Zellen kolokalisiert sind. Diese Ergebnisse sind insbesondere von Bedeutung, wenn man die Rolle der Macula densa bei der Freisetzung von Renin berücksichtigt. Des Weiteren konnte die lösliche Form der Guanylatcyclase in der Niere im Glomerulum, im Tubulus System und in den Gefäßen nachgewiesen werden {81, 82}.

Untersuchungen mit Hemmstoffen der Stickstoffmonoxyd-Synthese konnten den funktionellen Zusammenhang von Renin- und Stickstoffmonoxydproduktion unterstreichen.

So konnte gezeigt werden, dass eine Hemmung der Stickstoffmonoxyd-Synthese zu einem Abfall der Renin-Sekretion und der Renin-Gen-Expression sowohl in Ratten als auch beim Menschen führen kann. Der molekulare Mechanismus dieser Hemmung der Renin-Sekretion und Produktion ist jedoch noch nicht vollständig geklärt {83}.

Eine Blockade der Stickstoffmonoxydproduktion führt zu einem generalisierten Anstieg des Blutdrucks. Daher könnte die Suppression der Renin-Sekretion lediglich Folge eines gesteigerten renalen Perfusionsdrucks oder einer Erhöhung der renalen Sympathikusaktivität sein. Allerdings kann eine Blockade der Stickstoffmonoxyd-Produktion die Renin-Sekretion und Produktion auch unabhängig von der Aktivität des renalen Sympathikus oder dem renalen Perfusionsdruck supprimieren. Zum Beispiel führt die Perfusion einer isolierten Rattenniere mit konstantem Perfusionsdruck mit einem Inhibitor der Stickstoffmonoxyd-Synthese zu einer verminderten Freisetzung und Produktion von Renin {84}.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Hemmung der Stickstoffmonoxyd-Produktion an isolierten Zellen des juxtaglomerulären Apparates, die mit Endothelzellen zusammen kultiviert wurden, zu einer Abnahme der Renin-Sekretion und -Produktion führte. Außerdem kann der Stickstoffmonoxyd-Vorläufer L-Arginin oder Stickstoffmonoxyd-Donoren die Renin-Sekretion in vivo stimulieren. Diese Beobachtungen legen es nahe, dass Stickstoffmonoxyd die Renin-Freisetzung durch einen direkten Einfluss auf die Zellen des juxtaglomerulären Apparates beeinflussen kann {85}.

Die Freisetzung von Renin als Antwort auf eine Reduktion des renalen Perfusionsdrucks wird vermutlich durch eine Reduktion der intrazellulären Kalziumkonzentration in den Zellen des juxtaglomerulären Apparats vermittelt. Einige Studien konnten zeigen, dass eine Blockade der Stickstoffmonoxyd-Synthese zu einer Abschwächung der perfusionsdruckabhängigen Renin-Freisetzung und Gen-Expression führt {86, 87}.

Aufgrund der hohen Konzentrationen an Stickstoffmonoxydsynthasen in der Macula densa bestehen Vermutungen, dass Stickstoffmonoxyd auch an der durch die Macula-densa-vermittelten Renin-Freisetzung beteiligt ist {88}.

Es konnte gezeigt werden, dass eine Aktivierung der Macula-densa-Zellen durch das Diuretikum Furosemid in Gegenwart des Stickstoffmonoxydsynthase-Hemmstoffes L-NAME zu einer wesentlich geringeren Freisetzung von Renin führt {89}. Parallel hierzu konnte ein Anstieg der NADPH-Diaphorase abhängigen Aktivität in den Zellen der Macula densa gefunden werden. Es wird vermutet, dass eine Blockade des Natrium-Chlorid-Transportes in den Zellen der Macula



densa zu einer Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration führen könnte, was wiederum eine Aktivierung der Stickstoffmonoxydsynthase zur Folge haben könnte {89, 85}. Das produzierte Stickstoffmonoxyd könnte in die Zellen des juxtaglomerulären Apparates diffundieren und würde dort die Freisetzung von Renin, vermutlich cGMP-vermittelt, stimulieren.

Ferner konnte gezeigt werden, dass Stickstoffmonoxyd auch an der durch den Beta-Adrenergen-Rezeptor gesteuerten Renin-Freisetzung beteiligt ist. Diese Annahme beruht auf der Beobachtung, dass die Isoproterenol-vermittelte Freisetzung von Renin durch die Infusion von L-NAME deutlich reduziert werden kann. Es wird vermutet, dass durch die Applikation von L-NAME in den Zellen um den juxtaglomerulären Apparat weniger Stickstoffmonoxyd produziert wird. Hierdurch käme es zu einer Aktivitätsabnahme der löslichen Guanylatcyclase und konsekutiv zu einem Abfall der cGMP-Konzentration. Dadurch würde die Phosphodiesterase III, welche durch cGMP inhibiert wird, aktiviert, und es käme zu einer vermehrten Hydrolyse von cAMP, dem zweiten Botenstoff des Beta-Adrenergen-Rezeptors {90, 91, 92}.

### 1.4 Klinik der Hypertonie

#### 1.4.1 Sozialmedizinische Bedeutung

Ein erhöhter arterieller Blutdruck ist vermutlich eins der wichtigsten Gesundheitsprobleme in den westlichen Industriestaaten. Es handelt sich um eine häufig auftretende Erkrankung, an der etwa 15 % aller 18- bis 78jährigen Personen erkranken {93}. Der Verlauf der arteriellen Hypertonie ist meist asymptomatisch. Die Erkrankung ist leicht zu diagnostizieren und in den meisten Fällen auch leicht zu behandeln. Sie kann aber im unbehandelten Fall zu tödlichen Komplikationen, wie einer vorzeitigen Arteriosklerose mit den Folgen eines Schlaganfalles, eines Herzinfarktes oder der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, führen {94, 95}. Beobachtet werden auch Schädigungen der Nieren bis hin zur Dialysepflichtigkeit und der Retina bis hin zur Erblindung bei Patienten mit überhöhten Blutdruckwerten {96}.

Als Folge intensiver Aufklärungsprogramme in den 60er und 70er Jahren konnte die Anzahl der nicht diagnostizierten und nicht behandelten Patienten auf einen Anteil von unter 20 Prozent reduziert werden. Dies ist vermutlich der wichtigste Faktor für die Abnahme der kardiovaskulären Mortalität in den letzten 20 Jahren. Obwohl das Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge eines erhöhten Blutdrucks in den letzten Jahren stetig zugenommen hat, müssen immer noch 80 bis 90 Prozent der Fälle als in ihrer Ätiologie ungeklärt bezeichnet werden {97}. Dies führt dazu, dass der Bluthochdruck in den meisten Fällen unspezifisch behandelt wird. Die Folge sind häufige Nebenwirkungen und eine schlechte Compliance der Patienten (50 Prozent aller behandelten Patienten werden als non-compliant bezeichnet) {98}.

#### 1.4.2 Definition

Da es keine scharfe Trennlinie zwischen einem normalen Blutdruck und dem Bluthochdruck gibt, wurden Grenzwerte definiert, bei deren Überschreitung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses besteht oder prognostisch gesehen der Nutzen einer medikamentösen Therapie gesichert ist. Die Definition dieser Grenzwerte berücksichtigt nicht nur die Höhe des diastolischen Blutdrucks, sondern auch andere Faktoren wie Alter, Geschlecht und Rasse.

Bei Patientengruppen mit einem *diastolischen* Blutdruck über 90 mmHg ist bei adäquater Therapie eine signifikante Senkung der Morbidität und Mortalität zu erwarten. Patienten, die zu dieser Gruppe gehören, sind als Hypertoniker einzustufen und zu behandeln {99}.

Auch der *systolische* Blutdruck ist ein wichtiger Faktor für den Einfluss des Blutdrucks auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität. Männer mit einem normalen diastolischen Blutdruck (<90 mmHg) und einem erhöhten systolischen Blutdruck (<150 mmHg) haben ein zweieinhalbfach erhöhtes Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses, wenn man sie mit Männern mit ähnlichen diastolischen Blutdruckwerten aber mit deutlich niedrigeren systolischen Drucken (<130 mmHg) vergleicht. Auch in dieser Gruppe konnte eine Reduktion der Mortalität und Morbidität durch adäquate Behandlung nachgewiesen werden. Insbesondere bei älteren Patienten ist das Risiko eines Schlaganfalls deutlich vermindert {100, 101, 102, 103}.

Um den Verdacht einer manifesten Hypertonie zu bestätigen, sollte der Blutdruck des Patienten mindestens zweimal an zwei unterschiedlichen Untersuchungstagen gemessen werden. Bei Erwachsenen wird der so gemessene Blutdruck als *normal* bezeichnet, wenn der *diastolische* Wert unter 85 mmHg liegt. *Hoch normale* Werte liegen zwischen 85 und 89 mmHg. Eine *milde Hypertension* liegt vor, wenn der diastolische Blutdruck zwischen 90 und 104 mmHg liegt. Von einer *mäßigen Hypertonie* ist auszugehen, wenn der diastolische Blutdruckwert zwischen 105 und 114 mmHg liegt. Bei Werten über 115 mmHg handelt es sich um eine schwere Hypertonie {100, 101, 102}.

Für den *systolischen* Blutdruck gilt, dass Werte unter 140 mmHg als *normal* eingestuft werden. Bei Werten zwischen 140 und 159 mmHg spricht man von einer isolierten systolischen Grenzwert-Hypertonie (Borderline-Hypertension). Werte über 160 mmHg sprechen für eine *isolierte systolische Hypertonie* {103}.

Die zunehmende Anwendung von 24-Stunden-Blutdruck-Messungen wird vermutlich neue Daten für Patienten liefern, die mit diesen Klassifikationen nicht korrekt zu erfassen sind; sie sind derzeit in brauchbarer Form noch nicht verfügbar {104, 105}.

Der arterielle Blutdruck schwankt bei den meisten Menschen unabhängig davon, ob sie hypertensiv oder normotensiv sind {106}. Patienten mit nur zeitweise erhöhten Blutdruckwerten werden als *labile* Hypertoniker klassifiziert. Von diesen Patienten glaubt man, dass sie an einer Variante einer Grenzwert-Hypertonie leiden. Langanhaltende Hypertonie kann einen progredienten oder gar malignen Verlauf nehmen, obwohl dies bei behandelten Patienten äußerst selten vorkommt. Obwohl Patienten mit einer malignen Verlaufsform der Hypertonie oft Blutdruckwerte über 200/140 mmHg haben, ist es nicht der hohe Blutdruck, sondern das Auftreten von Papillenödemen oder retinalen Blutungen und Exsudaten, das diesen Krankheitsverlauf definiert {107}.

Als *beschleunigte* Hypertonie wird ein Blutdruckanstieg bezeichnet, der - ohne Blutungen oder Exsudate - mit funduskopisch sichtbaren Gefäßveränderungen der Retina verbunden ist.

Im klinischen Alltag wird zwischen dem primären oder essentiellen Hochdruck, dessen Ursache nicht eindeutig fassbar ist, und den sekundären Hypertonien, welche auf ein renales, endokrines, kardiovaskuläres oder neurogenes Grundleiden zurückgeführt werden können, unterschieden. Erst nach Ausschluss einer sekundären Hypertonie, die in etwa bei 5 - 10% aller Patienten mit hohem Blutdruck diagnostiziert werden kann, darf eine primäre oder essentielle Hypertonie angenommen werden {108, 109}.

### 1.4.3 Prävalenz der Hypertonie

Die Prävalenz der Hypertonie hängt – bei einer gegebenen Definition der Hypertonie – von der rassischen Zusammensetzung der Bevölkerung ab. In einer primär weißen städtischen Bevölkerung, wie sie zum Beispiel in der Framingham-Studie untersucht worden ist, hat fast ein Fünftel der Personen Blutdruckwerte größer als 160/95 mmHg. Fast die Hälfte aller Personen hat Blutdruckwerte größer als 140/90. In nicht-weißen Bevölkerungsgruppen werden noch höhere Prozentsätze vermutet {110}.

Die Prävalenz der verschiedenen Formen der *sekundären* Hypertonie hängt im wesentlichen davon ab, wie die Bevölkerungsgruppe zusammengesetzt ist. Es gibt keine zuverlässigen Daten, die die Häufigkeit sekundärer Hypertonien in einer Bevölkerung angeben. Bei mittelalten Männern soll sie für 6 % aller Hypertoniefälle verantwortlich sein. Andererseits werden von Referenzzentren, die die Patienten umfassend untersuchen, Zahlen von bis zu 35% genannt.

Die einzelnen Formen der Hypertonie verteilen sich danach wie folgt:

<b>Diagnose</b>	<b>Bevölkerung</b>	<b>Referenzzentrum</b>
I. Essentielle Hypertonie (%)	92-94	65-85
II. Renale Hypertonie (%)	3-5	8-21
- Parenchymal (%)	2-3	4-5
- Vaskulär (%)	1-2	4-16

III. Endokrine Hypertonie (%)	2,5-4,5	1-14,4
- Hyperaldosteronismus (%)	0,3	0,5-12
- Cushing Syndrom (%)	<0,1	0,2
- Phäochromozytom (%)	<0,1	0,2
- Orale Kontrazeptiva (%)	2-4	1-2
IV. Übrige (%)	0,2	1

**Tabelle 1:** Prävalenz der unterschiedlichen Formen der Hypertonie in einer Bevölkerung und an einem auf die Behandlung von Bluthochdruck spezialisiertem Referenzzentrum (Harrisons's principles of internal medicine, Thirteenth edition, Seite 1117).

## 1.5 Essentielle Hypertonie

Patienten, die an Bluthochdruck leiden, für den keine erkennbare Ursache angegeben werden kann, werden als primäre, *essentielle* oder *idiopatische* Hypertoniker bezeichnet. Die Schwierigkeit, bei diesen Patienten die für die Entstehung der Hypertonie maßgeblichen Faktoren aufzudecken, resultiert aus der Vielzahl der Systeme, die an der Blutdruckregulation beteiligt sind und aus der Vielzahl ihrer möglichen Interaktionen. Bei Patienten mit essentieller Hypertonie sind zahlreiche Abweichungen von der Normalität beschrieben worden; und oftmals werden diese Veränderungen als Ursachen des Hochdrucks angesehen. Es ist jedoch noch immer ungeklärt, ob die festgestellten Veränderungen *Ursache* oder *Folge* der Hypertonie sind. Das stetig anwachsende Datenmaterial legt eher die Vermutung nahe, dass die Veränderungen als *Folgen* des Hochdrucks aufzufassen sind. Insgesamt kann es als wahrscheinlich gelten, dass die essentielle Hypertonie als Folge einer Vielzahl pathologischer Veränderungen anzusehen ist.

Die Unterscheidung von primärer und sekundärer Hypertonie ist aus diesem Grunde unscharf. Man sollte daher nur solche Hypertonieformen als *sekundär* bezeichnen, bei denen ein einzelner Organdefekt für das Zustandekommen des Hochdrucks verantwortlich gemacht werden kann. Im Gegensatz hierzu werden Personen, die generalisierte oder funktionelle Defekte aufweisen, als *primäre* Hypertoniker bezeichnet. Zu diesen Defekten zählen:

### 1.5.1 Genetik

Schon seit langem wurde vermutet, dass *genetische* Faktoren bei der Entstehung der Hypertonie eine Bedeutung haben. Daten, die diese Annahme stützen, können sowohl in Tierstudien als auch in Studien an humanen Populationen gefunden werden. Zum Beispiel konnte im Rahmen von klinischen Studien eine Häufung der Hypertonie und anderer Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems innerhalb von einzelnen Familien beobachtet werden {111, 112, 113}.

Als Beispiel kann hier das Atriale Natriuretische Peptid (ANP) dienen. Dieses besitzt vasodilatatorische, diuretische sowie natriuretische Eigenschaften, welche eine Blutdruck-senkende Wirkung zur Folge haben. Alle diese Effekte werden durch die Bindung von ANP an den Typ A Guanylatcyclase-Rezeptor an der Zelloberfläche vermittelt. In Studien an monogenetisch veränderten Mäusen konnte gezeigt werden, dass dieses ANP/Guanylatcyclase Typ A-System an der Aufrechterhaltung der Blutdruckhomeostase beteiligt ist, und dass genetische Defekte dieses

Gleichgewicht stören und somit die Entstehung eines Hypertonus begünstigen können {114, 115}.

Als weiteres Beispiel sei hier die Hypertonie im Kindesalter angeführt. Bei Kindern sind die Gründe für die Entstehung eines Bluthochdrucks häufig verschieden von denen im Erwachsenenalter. Seit vielen Jahren sind Veränderungen in der Steroidbiosynthese in Verbindung mit einer angeborenen Hyperplasie der Nebennieren als Ursache einer Hypertonie im Kindesalter bekannt. Bei diesen Patienten begleitet der Bluthochdruck üblicherweise einen Phänotyp mit einer gestörten sexuellen Entwicklung. Die genetischen Defekte, die zur Entstehung dieser Hypertonieformen führen, verursachen alle eine gestörte Synthese, einen gestörten Stoffwechsel der Steroide oder verändern die Aktionen der Glukokortikoide an ihren Rezeptoren {116}.

Aber auch beim Erwachsenen kann eine abnormale Synthese von Steroiden an der Entstehung eines Bluthochdrucks beteiligt sein. Anders als beim Kind konnten Patienten identifiziert werden, bei denen ein autosomal dominant vererbter Defekt der Steroidbiosynthese vorliegt, ohne dass zusätzlich Veränderungen im Phänotyp der Patienten festgestellt werden konnten. Allen diesen Erkrankungen gemeinsam ist die Tatsache, dass die Plasma-Renin-Spiegel erniedrigt sind, dass die Plasma Natrium-Spiegel normal oder erniedrigt sind und dass durch Salzzufuhr ein ausgeprägter Bluthochdruck induziert werden kann. Letztendlich führt der veränderte Steroidmetabolismus zu einer Überaktivierung der Natrium- und Kalium-Kanäle im distalen Tubulus der Niere. Eine Überaktivität dieser Kanäle führt zu einer gesteigerten Natriumresorption und damit zu einer Volumenexpansion und zum Anstieg des Blutdrucks. Begleitet wird dieser Effekt von einem gleichzeitigen Verlust an Kalium {117}.

Aus diesen Studien ergibt sich, dass der genetische Einfluss auf die Entstehung der Hypertonie sehr variabel sein kann. Somit unterstreicht die Variabilität der Größe des genetischen Einflusses in den einzelnen Studien die Heterogenität der Gruppe der essentiellen Hypertoniker.

Zudem legen die meisten Studien die Annahme nahe, dass die essentielle Hypertonie einem multifaktoriellen Erbgang folgt und dass eine Vielzahl von verschiedenen genetischen Defekten als phänotypisches Korrelat einen erhöhten Blutdruck besitzt. Schließlich konnten auch monogenetische Defekte isoliert werden, die einen erhöhten Blutdruck zur Folge haben wie z.B. Glucocortikoid-sensibler Aldosteronismus {118}.

### 1.5.2 Umgebung

Von einer Vielzahl weiterer Faktoren ist bekannt, dass sie mit der Entwicklung einer Hypertonie in einem gewissen Zusammenhang stehen, wie zum Beispiel Übergewicht, Beruf, Alkoholkonsum, Familiengröße oder Wohnort. Diese Faktoren werden dafür verantwortlich gemacht, dass der Blutdruck in wohlhabenden Gesellschaften mit dem Alter steigt, während er in ärmeren Populationen mit dem Alter fällt {110}.

### 1.5.3 Salzsensitivität

Die Verbindung zwischen der alimentären Salzaufnahme und der Entstehung eines Bluthochdrucks ist in den vergangenen Jahrzehnten immer wieder kontrovers diskutiert worden {119, 120, 121, 122, 123, 124, 125}. Trotz zahlreicher epidemiologischer und experimenteller Studien, die eine Verbindung zwischen Salzaufnahme und der Entstehung eines Bluthochdrucks nahe legen, bleiben gewisse Zweifel bestehen. Diese Skepsis beruht zum Beispiel auf der Beobachtung, dass nicht alle Individuen Veränderungen des Blutdrucks nach erhöhter oder verminderter Natrium-Chlorid-Aufnahme zeigen {126}. Ein weiterer Grund zur Skepsis ist der verhältnismäßig geringe Effekt auf den Blutdruck, der sich nach einer Veränderung der Salzaufnahme bei normotensiven Personen oder bei Hypertonikern zeigt. Insgesamt scheint es akzeptiert zu sein, dass eine Reduktion der Salzaufnahme einen Einfluss auf den Blutdruck haben kann. Allerdings wird angenommen, dass dieser Effekt eher gering ausgeprägt ist, insbesondere angesichts der verhältnismäßig hohen pro Kopf Salzaufnahme in westlichen Industrienationen {127}.

In Gesellschaften, in denen die täglich alimentär zugeführte Menge an Natrium-Chlorid zwischen 50 und 100 mmol liegt, sind Bluthochdruck und seine Komplikationen selten. Die Häufigkeit steigt aber an, sobald die Menge an alimentär aufgenommenem Salz zunimmt.

Es erscheint zunächst verwunderlich, dass es nicht gelingt, einen festen Zusammenhang zwischen der Salzaufnahme und der Entstehung eines Bluthochdrucks zu etablieren, zumal in westlichen Industrienationen die tägliche Salzaufnahme mit über 120 mmol/die sehr hoch ist. Vermutlich ist nur in 60 Prozent der Fälle der Blutdruckanstieg durch die Menge der Salzaufnahme überhaupt zu beeinflussen {128}.

Die Ursache der Salzsensitivität ist variabel; in Betracht kommen primärer Hyperaldosteronismus, beidseitige Nierenarterienstenose, renal-parenchymatöse Erkrankungen und die sogenannte Hypertonie mit niedrigen Plasma-Renin-Spiegeln, die für insgesamt 50 Prozent der Fälle verantwortlich ist {129}.



Bei dem Rest der Patienten ist die Pathogenese der Hypertonie nicht geklärt. Es gibt aber Hinweise darauf, dass Kalzium- und Chloridkanaldefekte, generalisierte Membrandefekte und Insulin-Resistenz hierfür ursächlich sind {130}.

### 1.5.4 Bedeutung des Renins

Obwohl eine Vielzahl von Faktoren die Sekretion des Renin beeinflussen kann, scheint die hauptsächliche Determinante der Renin-Sekretion der Volumenstatus des Individuums in Abhängigkeit von der Salzaufnahme zu sein. Das Endprodukt der Renin-Sekretion ist das Polypeptid Angiotensinogen II. Die Antwort der Zielgewebe auf dieses Hormon ist ubiquitär durch den vorherigen diätetischen Salzbestand des Körpers bestimmt. Zum Beispiel moduliert die Salzaufnahme normalerweise die renale und adrenale Reaktion auf Angiotensin II. Bei Salzrestriktion werden die adrenalen Reaktionen auf Angiotensin verstärkt und die renalen Reaktionen abgeschwächt. Eine erhöhte Salzaufnahme hat den gegenteiligen Effekt. Die Spannweite der Plasma-Renin-Aktivität ist bei Hypertonikern wesentlich größer als bei Normotonikern. Aus diesem Grunde werden einige Hypertoniker als solche mit hohen Plasma-Renin-Spiegeln und andere als solche mit niedrigen Plasma-Renin-Spiegeln bezeichnet {131}.

#### 1.5.4.1 Essentielle Hypertonie mit niedrigen Plasma-Renin-Spiegeln

Ungefähr 20 Prozent aller Patienten, die nach Ausschluss aller anderen Ursachen eine essentielle Hypertonie haben, weisen supprimierte Plasma-Renin-Spiegel auf. Dieses Phänomen tritt häufiger bei schwarzen als bei weißen Personen auf {110}. Obwohl diese Patienten keine Hypokaliämie aufweisen, nimmt man an, dass in diesen Fällen das Extrazellulärvolumen vermehrt ist, was auf eine erhöhte Salzresorption mit konstruktiver Renin-Suppression aufgrund eines noch unbekanntes Mineralokortikoids hindeutet. Eine Beteiligung der Nebennierenrinde an der Pathogenese wird vermutet, weil es durch die Applikation von Spironolakton (Aldosteronrezeptorantagonist) oder durch Inhibition der Steroidsynthese durch Aminogluthimid zu Salzverlust und zu Blutdruckabfall kommt {132}.

Die Suche nach dem unbekanntes Mineralokortikoid war bislang erfolglos. Einige Studien messen dem Stickstoffmonoxyd in diesem Zusammenhang große Bedeutung bei. Stickstoffmonoxyd soll in der Nebennierenrinde eine erhöhte Sensitivität für Angiotensin II erzeugen. Dies würde zumindest die niedrigen Plasma-Renin Spiegel erklären {133}. Die Pathogenese der Hypertonie könnte wie folgt erklärt werden: Bei normaler oder erhöhter Salzaufnahme wird die

Aldosteron-Produktion nicht suprimiert. Dies führt zu einer Salz- und Wasser-Retention und damit zu einem Anstieg der extrazellulären Flüssigkeitsmenge, was wiederum einen Blutdruckanstieg zur Folge hat. Eben diese Salzsensitivität wird auch bei Patienten mit normaler Plasma-reninaktivität beobachtet; man kann daher davon ausgehen, dass es sich bei diesen beiden Formen der Hypertonie um zwei unterschiedliche Verlaufsformen desselben strukturellen Defektes handelt {134, 135}.

### 1.5.4.2 Essentielle Hypertonie mit normalen/erhöhten Plasma-Renin-Spiegeln

In einer anderen Gruppe der Hypertoniker kann man den gegenteiligen Defekt beobachten. In der Gruppe der Hypertoniker mit suprimierten Plasma-Renin-Spiegeln ist die adrenale Antwort auf eine reduzierte Salzaufnahme suprimiert. Bei diesen Patienten moduliert die Salzaufnahme nicht die Antwort der renalen oder adrenalen Gefäße auf das Angiotensin II. Aus diesem Grunde werden diese Hypertoniker als nicht Modulatoren bezeichnet, da die Möglichkeit der Zielgewebe fehlt, ihre Antwort auf einen Angiotensin II-Stimulus an die Salzaufnahme anzupassen. Etwa 20 bis 30 Prozent der Hypertoniker leiden an dieser Form der Hypertonie {110}. Sie haben normale oder erhöhte Plasma-Renin-Spiegel und eine salzsensitive Form des Bluthochdrucks aufgrund der Unfähigkeit der Niere, Natrium angemessen auszuschcheiden. Man vermutet einen genetischen Defekt als Ursache, da sich der Blutdruck durch die Gabe eines Angiotensin Converting Enzym Hemmers normalisieren lässt, ohne dass sich die Plasma Renin Spiegel ändern {136, 137, 138}.

### 1.5.4.3 Essentielle Hypertonie mit hohen Plasma-Renin-Spiegeln

Etwa 15 Prozent der Patienten mit essentieller Hypertonie weisen Plasma-Renin-Spiegel auf, die über dem Normalbereich liegen. Man nimmt an, dass die Plasma-Renin-Spiegel bei diesen Patienten ein wichtiger pathogenetischer Faktor für die Entstehung der Hypertonie sind. Jedoch konnte in Studien gezeigt werden, daß Saralasin - ein kompetetiver und potenter Angiotensin II-Antagonist - in weniger als in 50 Prozent der Fälle in der Lage war, den Blutdruck signifikant zu senken {139}. Dies lässt den Schluss zu, dass der erhöhte Blutdruck und die erhöhten Plasma-Renin-Spiegel sekundär als Folge eines erhöhten symphato-adrenergen Grundtonus entstanden sind. Dementsprechend wird die Auffassung vertreten, dass es sich bei den Patienten, bei denen durch die Applikation von Saralasin der Blutdruck gesenkt werden kann, um Nonmodulater mit einem sekundär erhöhten Palasma-Renin-Spiegel handelt {140}.

### 1.5.5 Bedeutung von Natrium, Kalzium und Chlorid

In den meisten Studien, die den Zusammenhang zwischen Hypertonie und Salz untersuchen, wird das *Natrium-Molekül* als für die Entstehung des Hochdrucks ursächlich angesehen {142, 143, 144, 145}. Einige Studien zeigen jedoch, dass das *Chlorid-Molekül* vermutlich eine ähnlich wichtige Rolle bei der Entstehung der Hypertonie spielt {146}. Diese Annahme beruht auf der Beobachtung, dass salzsensitive hypertone Tiere keinen signifikanten Blutdruckanstieg entwickeln, wenn sie mit einer chloridfreien, natriumreichen Diät ernährt werden {147}.

Auch *Kalzium* scheint bei der Entstehung einiger Hypertonieformen eine bedeutende Rolle zu spielen. In epidemiologischen Untersuchungen konnte eine niedrige alimentäre Kalzium-Aufnahme mit einem erhöhten Blutdruck in Zusammenhang gebracht werden {148, 149}. Die pathophysiologischen Zusammenhänge sind jedoch weitgehend ungeklärt. Beobachtet werden konnte ein Anstieg des cytosolischen Kalziums in den Leukozyten von salzsensitiven Hypertonikern {150}. Nicht zuletzt die Tatsache, dass Kalzium-Kanal-Blocker sehr effektive den Blutdruck senkende Medikamente sind, unterstreicht die Bedeutung des Kalziums bei der Entstehung der Hypertonie {151, 152}.

In einigen Studien konnten mögliche Verbindungen zwischen der salzsensitiven Hypertonie und *Kalzium* nachgewiesen werden {153}. Man nimmt an, dass es durch die Salzbeladung des Organismus' und die Unfähigkeit der Niere, es angemessen auszuschcheiden, zu einem sekundären Anstieg von im Blut zirkulierenden natriuretischen Faktoren kommt. Einer von diesen, der sogenannte Digitalis like natriuretic factor, inhibiert die Ouabain-sensible Natrium/Kalium-ATPase und führt damit zu einer Akkumulation von intrazellulärem Kalzium, was wiederum eine Hyperreagibilität der glatten Gefäßmuskelzellen zur Folge hat {154, 155}.

### 1.5.6 Bedeutung von Zellmembrandefekten

Eine andere mögliche Erklärung für die Entstehung eines salzsensitiven Hypertonus ist ein generalisierter *Zellmembrandefekt* {156}. Diese Hypothese wird hauptsächlich durch Untersuchungen gestützt, die an zirkulierenden Blutzellen durchgeführt worden sind, an denen Abweichungen beim Transport von Natrium durch die Zellmembran gefunden wurden {157, 158}. Da aber sowohl ein Anstieg als auch ein Abfall der Aktivität verschiedener Transportproteine gefunden wurde, nimmt man an, dass einige Veränderungen primär als pathogenetische Ursachen in Frage kommen, während andere nur sekundär als Reaktion auf den erhöhten Blutdruck oder die veränderte Salzaufnahme anzusehen sind {159}.

Man nimmt an, dass diese Abnormalität einen Defekt in der Zellmembran widerspiegelt, der wahrscheinlich in allen Körperzellen, aber insbesondere in den glatten Gefäßmuskelzellen auftritt {160}.

Als Folge dieses Defektes kommt es zu einer intrazellulären Akkumulation von Kalzium, was seinerseits eine überhöhte Reagibilität der Gefäßmuskelzellen auf vasoaktive Substanzen zur Folge hat. Man vermutet, dass 35 bis 50 Prozent aller essentiellen Hypertoniker an diesem strukturellen Defekt der Zellmembran leiden {161}.

Alle genannten Hypothesen haben als gemeinsame pathophysiologische Endstrecke eine Akkumulation von Kalzium im Zytosol der glatten Gefäßmuskelzellen mit der Folge einer gesteigerten Reagibilität der Zellen auf vasoaktive Substanzen. Vermutlich sind aber verschiedene Mechanismen gleichzeitig an der Akkumulation des intrazellulären Kalziums beteiligt.

### 1.5.7 Insulin-Resistenz

Man nimmt an, dass eine periphere Insulin-Resistenz und/oder eine Hyperglykämie an der Ausbildung einer Hypertonie beteiligt sein könnten; denn es ist offensichtlich, daß ein Großteil der Patienten mit einem Hypertonus auch eine Insulin-Resistenz und eine Hyperglykämie aufweist {162, 163, 164}.

Es ist aber nicht erwiesen, ob hier tatsächlich ein pathophysiologischer Zusammenhang besteht. Insulin-Resistenz ist häufig bei Patienten mit einem Typ II Diabetes oder bei Übergewicht. Beides, Übergewicht und Typ II Diabetes, treten bei Hypertonikern sehr viel häufiger auf als bei normotensiven Personen {165}. Einige Studien konnten zeigen, dass Hyperglykämie und Insulinresistenz auch bei Hypertonikern auftreten, die weder an einem Diabetes leiden noch übergewichtig sind {166, 167, 168}.

Hyperinsulinismus kann den Blutdruck durch mindestens vier Mechanismen erhöhen. Allen gemeinsam ist der Umstand, dass zwar einige, aber nicht alle Insulin-Zielgewebe gegenüber der Insulinwirkung resistent werden. Betroffen sind insbesondere die Gewebe, die an der Glucosehomeostase beteiligt sind und dadurch die Hyperglykämie erzeugen; demgegenüber bleiben die Gewebe empfindlich, die direkt an der Entstehung der Hypertension beteiligt sind. Die Hyperinsulinämie bewirkt dann zumindest in Akutsituationen eine renale Salzretention und erhöht den Sympathikotonus {169, 170, 171}. Jeder der beiden Mechanismen oder beide zusammen können zu einer Erhöhung des systemischen Blutdrucks führen {172}.

Ein dritter Mechanismus ist die Hypertrophie der glatten Gefäßmuskulatur aufgrund der mitogenen Wirkung von Insulin{173}.

Viertens werden durch Insulin Ionen-transportprozesse an der Zellmembran modifiziert, so dass es zu einer intrazellulären Akkumulation von Kalzium in den insulinsensiblen renalen und vaskulären glatten Muskelzellen kommt {174}.

### 1.5.8 Weitere Faktoren, die den Verlauf der Erkrankung beeinflussen

Auch weitere Faktoren wie Alter, Rasse, Geschlecht, Alkoholkonsum, Nikotinkonsum, Gewicht, Serumcholesterinspiegel und Glucose-Intoleranz können den Verlauf der Erkrankung beeinflussen. Je jünger der Patient bei der Diagnosestellung ist, um so größer ist die Reduktion der Lebenserwartung, wenn die Erkrankung nicht behandelt wird. In den Vereinigten Staaten haben junge schwarze Männer, die in Städten leben, ein fast doppelt so hohes Erkrankungsrisiko und eine vier mal höhere durch Hypertension bedingte Morbiditätsrate als die entsprechende weiße Bevölkerung {175}.

*Frauen* haben in allen Altersgruppen, auch innerhalb der schwarzen Bevölkerungsgruppe, insgesamt ein niedrigeres Erkrankungsrisiko und eine bessere Prognose als Männer. Die Prävalenz der Hypertonie ist bei prämenopausalen Frauen erheblich niedriger als bei postmenopausalen oder einer alterskorrigierten männlichen Bevölkerung. Allerdings ist das Risiko, an durch Hypertonie bedingten Folgeerkrankungen zu erkranken, für hypertensive Männer und Frauen gleich {110, 175}.

Eine progrediente *Arteriosklerose* ist eine unumgängliche Begleiterscheinung der Hypertonie. Es ist daher nicht verwunderlich, dass auch unabhängige Risikofaktoren assoziiert mit der Entstehung der Arteriosklerose wie - zum Beispiel ein erhöhter Serumcholesterinspiegel, Glucose Intoleranz oder Nikotinkonsum - das Risiko einer hypertoniebedingten Folgeerkrankung unabhängig von Alter Geschlecht oder Rasse signifikant erhöhen. Eindeutig bewiesen scheint auch der Zusammenhang zwischen dem arteriellen Blutdruck und dem Gewicht zu sein. Eine Gewichtszunahme ist verbunden mit einem erhöhten Auftreten von Hypertonie bei Personen mit einem normalen Blutdruck. Umgekehrt führt eine Gewichtsabnahme bei übergewichtigen Hypertonikern zu einer Abnahme des arteriellen Blutdruck und, sofern sie antihypertensiv behandelt werden, kann die Intensität der Medikation, die benötigt wird, um normotensive Blutdruckwerte zu erhalten, reduziert werden. Ob diese Veränderungen über Änderungen in der Insulinresistenz

zustände kommen, ist noch unklar. Es gibt jedoch keine Studien, die belegen können, dass Übergewicht die Hypertonie-assoziierte Mortalität ungünstig beeinflusst {176}.

Da die essentielle Hypertonie ein sehr heterogenes Krankheitsbild zeigt, gibt es neben dem arteriellen Blutdruck noch andere Faktoren, die den Verlauf der Erkrankung beeinflussen können. Die Wahrscheinlichkeit, ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis bei einem gegebenen Blutdruck zu erleiden, variiert daher und erhöht sich um das 20fache, wenn zusätzliche Risikofaktoren gegeben sind. Hierzu werden gezählt {177}:

- Diastolischer Druck über 115 mmHg
- Schwarze Hautfarbe
- Alkoholismus
- Raucher
- Diabetiker
- Übergewicht
- Hypercholesterinämie
- Jugendliches Alter
- Zeichen der Endorganschädigung
  - Herz: Hypertonie; Infarkt; Insuffizienz; EKG-Veränderungen
  - Augen: Retina Exsudate; Retina Blutungen; Papillenödem
  - Niere: eingeschränkte Funktionen
  - Nervensystem: Schlaganfall.

Das Risiko eines tödlichen kardiovaskulären Ereignisses verdoppelt sich mit dem Vorliegen jedes weiteren Risikofaktors {178}.

Obwohl Ausnahmen bekannt sind, werden die meisten Erwachsenen mit einem Bluthochdruck im Laufe der Zeit einen *weiteren* Blutdruckanstieg erfahren. Des weiteren konnte gezeigt werden, dass eine unbehandelte Hypertonie mit einer Verkürzung der Lebenserwartung um 10 bis 20 Jahre einhergeht, meist aufgrund der beschleunigten Arteriosklerose, wobei die Progression der Arteriosklerose gut mit der Höhe des Blutdrucks korreliert. Auch Patienten mit relativ milden Verlaufsformen der Erkrankung - z.B. ohne Endorganschäden - entwickeln ein erhöhtes Risiko für eine kardiovaskuläre Komplikation, wenn sie 7 bis 10 Jahre nicht behandelt werden. Fast 30 Prozent dieser Personen leiden unter Komplikationen, die durch die Arteriosklerose bedingt sind. Fast 50 Prozent weisen Endorganschäden - wie Kardiomegalie, kongestives Herzversagen, Nierenversagen, Retinopathie, Schlaganfall - auf, die mit der Hypertonie im Zusammen-

hang stehen {178}. Man kann daher sagen, dass die Hypertonie auch bei einer milden Verlaufsform eine tödliche Erkrankung ist, wenn sie nicht adäquat behandelt wird. 1995 konnten in Deutschland fast 50 Prozent aller krankheitsbedingten Todesfälle (411.404 Todesfälle) auf Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems zurückgeführt werden {179}.

## 1.6 Sekundäre Hypertonie

Nur bei einer geringen Anzahl von Patienten kann eine spezifische Ursache für einen erhöhten Blutdruck gefunden werden. Diese Gruppe bezeichnet man als *sekundäre* Hypertoniker. Ist diese Ursache erst einmal gefunden, so können diese Patienten relativ leicht behandelt werden. Aufgrund der bekannten Pathophysiologie der sekundären Formen können in diesen Fällen neue Einsichten über die Entstehung der *essentiellen* Hypertonie gewonnen werden, da fast alle sekundären Hypertonieformen mit Veränderungen der Hormonproduktion und der Nierenfunktion verbunden sind.

### 1.6.1 Renale Hypertonie

Bluthochdruck aufgrund einer Nierenerkrankung ist entweder das Resultat einer Veränderung der renalen Flüssigkeit- und der Natrium-Balance, die ihrerseits zu einer Expansion des extrazellulären Volumens und damit zu Hypertonie führt, oder aber das Ergebnis einer gesteigerten renalen Produktion von vasoaktiven Substanzen, die ihrerseits zu einem systemischen oder lokalem gesteigerten Tonus der Widerstandsgefäße führt.

Die beiden Unterformen der renalen Hypertonie sind der *renovaskuläre* Hypertonus - eingeschlossen Eklampsie und Praeeklampsie - und der *renoparenchymatöse* Hypertonus. Die Pathogenese der renovaskulären Hypertonie erscheint offensichtlich. Durch verminderte renale Perfusion kommt es zu einer gesteigerten Renin-Freisetzung. Diese führt zu einer erhöhten Plasma-Renin-Aktivität, welche ihrerseits eine gesteigerte Angiotensin-Produktion zur Folge hat. Angiotensin erhöht den Blutdruck durch direkte vasokonstriktorische Aktivität und durch Stimulation der Aldosteron-Sekretion; sie führt damit durch Wasser- und Natriumretention zu einer Volumenexpansion und durch eine Aktivierung des Sympathikoadrenergen-Systems zu einer Vasokonstriktion. Einige Studien legen jedoch die Annahme nahe, dass nur die Hälfte der Patienten mit einer renovaskulären Hypertonie auch erhöhte periphere Plasma-Renin-Spiegel aufweisen. In anderen Studien, bei denen die Plasma-Renin-Spiegel mit dem Salzbestand des Organismus korreliert wurden, ergaben sich wesentlich höhere Prozentzahlen (bis zu 90 Prozent) {180, 181, 182}.

Eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kann auch zur Erklärung des renoparenchymatösen Hypertonus bei akuten oder chronischen Nierenerkrankungen herangezogen werden. Der einzige Unterschied zwischen renovaskulärem und renoparenchymatösem Bluthochdruck wäre dann, dass in letzterem Falle die renale Minderperfusion durch entzündlich



oder fibrotisch bedingte Okklusion vor allem der kleinen intrarenalen Blutgefäße zustande käme. Allerdings gibt es ausreichend Unterschiede zwischen den beiden Krankheitsbildern, die es nahe legen, dass noch andere Pathomechanismen bei der Entstehung der Hypertonie auf dem Boden einer Erkrankung des Nierenparenchyms beteiligt sind. Zum einen sind die Plasma-Renin-Spiegel bei der renoparenchymatösen Hypertonie deutlich seltener erhöht als bei der renovaskulären Form {183}. Und zum anderen ist das Herzminutenvolumen bei der renoparenchymatösen Form der Hypertonie normal, während bei der renovaskulären Form der Hypertonie eine Herzinsuffizienz im Stadium des „High Output Failure“ besteht. Vorausgesetzt ist in beiden Fällen, dass keine Urämie das Krankheitsbild kompliziert {184}. Die Reaktionen des Herz-Kreislaufsystems auf den Kipptischversuch und das Valsalva Manöver sind bei der renovaskulären Hypertonie normal, während bei der renoparenchymatösen Hypertonie überschießende Reaktionen gemessen werden. Das zirkulierende Blutvolumen ist bei Patienten mit schwerer renovaskulärer Hypertonie erniedrigt, während Patienten mit schwerer renoparenchymatösen Hypertonie ein erhöhtes zirkulierendes Blutvolumen aufweisen {185}.

Eine seltene Form der renalen Hypertonie entsteht durch die exzessive Renin-Freisetzung aus Tumoren der juxtaglomerulären Zellen oder von Nephroblastomen. Das initiale Bild der Erkrankung ähnelt dem des Hyperaldosteronismus mit Hypertonie, Hypokaliämie und Aldosteron. Im Gegensatz zu Hyperaldosteronismus ist die periphere Plasma-Renin-Aktivität erhöht und nicht erniedrigt. Diese Erkrankungen sind von anderen Formen des sekundären Hyperaldosteronismus dadurch unterschieden, dass bei unauffälligen Nierenarterien und normaler Nierenfunktion eine einseitige Erhöhung der Renin-Konzentration in den Nierenvenen besteht {186}.

### 1.6.2 Endokrine Hypertonie

Bluthochdruck ist ein Merkmal einer Vielzahl von Erkrankungen der Nebennierenrinde. Bei den Erkrankungen aus dem Formenkreis des Aldosteronismus gibt es eine klare Korrelation zwischen der Aldosteroninduzierten Salzretention und dem Blutdruckanstieg. Normale Testpersonen oder Versuchstiere entwickeln nach der Gabe von Aldosteron nur dann einen Bluthochdruck, wenn sie gleichzeitig Salz zu sich nehmen. Da Aldosteron eine Salzretention durch eine Stimulierung des tubulären Austauschmechanismus' von Natrium gegen Kalium bewirkt, ist eine Hypokaliämie ein dominantes Symptom bei Patienten mit einem erhöhten Aldosteronangebot. Daher ist die Bestimmung des Serums Kalium auch ein einfacher und sicherer diagnostisch einsetzbarer Screening-Test für erhöhte Aldosteronspiegel.

Der Effekt von Salzretention und Volumenexpansion bei kritisch reduzierter Plasma-Renin-Aktivität ist von großer Bedeutung für die Diagnosestellung. In den meisten Fällen verändern sich Plasma-Renin-Aktivität und die Urin-Aldosteronsekretion parallel zueinander. Bei Patienten mit Hyperaldosteronismus hingegen sind die Aldosteronspiegel aufgrund der autonomen Aldosteron-Produktion hoch und relativ fixiert, während die Renin-Spiegel supprimiert sind und überschießend auf eine Salzverarmung reagieren. Ein primärer Hyperaldosteronismus kann auch sekundär bedingt durch einen Tumor oder eine Hyperplasie der Nebennierenrinden entstehen. Dies ist präoperativ von Bedeutung, da der Bluthochdruck im zweiten Fall durch die Operation normalerweise nicht beeinflusst wird.

Der salzretinierende Effekt großer Mengen an Glucokortikoiden bietet ebenfalls eine Erklärungsmöglichkeit für den Hypertonus beim Cushing Syndrom. Zusätzlich konnte bei einigen Patienten mit dieser Erkrankung eine gesteigerte Produktion von Mineralokortikoiden gefunden werden. Allerdings ist der Bluthochdruck in diesen Fällen bei vielen Patienten nicht volumenabhängig. Dies hat zu der Vermutung geführt, dass der Blutdruckanstieg sekundär aufgrund der Glukokortikoid-induzierten gesteigerten Produktion des Renin-Substrates Angiotensinogen (Angiotensin-induzierte Hypertonie) erhöht sein könnte. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit wäre eine Übersättigung der renalen 11- $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenasen durch das massive Überangebot an Glucokortikoiden. Diese Vermutung wird gestützt durch die Beobachtung, dass beim androgenitalen Syndrom der angeborene Defekt an C<sub>11</sub> oder C<sub>17</sub> Hydroxylasen zu einer Akkumulation von Desoxycortison führt, von dem salz- und volumenretinierende Eigenschaften bekannt sind {187}.

### 1.7 Niere und Hypertonie

1898 veröffentlichten Tigerstedt und Bergmann im American Journal of Physiology die Ergebnisse ihrer Arbeiten, in denen Sie die Existenz einer Substanz renalen Ursprungs im Blut postulierten, die in der Lage ist, einen Bluthochdruck zu erzeugen {188}. Initial wurde diesen Experimenten, bei denen ein Extrakt aus der Niere von Kaninchen in die Jugularvenen injiziert wurde nicht viel Bedeutung beigemessen. Heute beschäftigen sich jedoch jedes Jahr zahlreiche Studien mit der Bedeutung des Renins für die Entstehung der Hypertonie.

Renin ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Produktion von Angiotensin II aus Angiotensinogen. Da die Plasmakonzentration von Angiotensinogen in der Nähe der Michaelis-Menten Konstante des Enzyms liegt, kann ein Anstieg der Angiotensinogen Konzentration die Bildung von Angiotensin I und Angiotensin II ebenfalls beschleunigen und hierdurch einen Blutdruckanstieg herbeiführen {189}. Neben den gut bekannten direkten vasokonstriktorisches Eigenschaften des Angiotensin II, kann dieses auch indirekt am Nucleus tractus solitarius eine Vasokonstriktion herbeiführen {190}. Dieser Effekt wird vermutlich durch eine generalisierte Aktivierung des Sympathikus vermittelt {191}. Wirkt Angiotensin II jedoch an der kaudalen, ventrolateralen Medulla, besitzt es blutdrucksenkende Eigenschaften. Dieser Effekt wird vermutlich durch eine Hemmung von excitatorischen Neuronen vermittelt {192}.

Der stärkste Stimulus für die Bildung von Renin ist jedoch ein Abfall des renalen Perfusionsdruck {193}. Daraus kann man die Bedeutung des Renin-Angiotensin-Systems für die Aufrechterhaltung eines suffizienten glomerulären Filtrationsdrucks ableiten. Außerdem scheint Angiotensin II und damit auch Renin eine wichtige Rolle bei der Regulation des Blutdrucks bei veränderter Salzaufnahme zu spielen {194}. Grundsätzlich kann also ein Bluthochdruck, der aus der gesteigerten Freisetzung von Angiotensin II resultiert, einen Teufelskreis in Gang setzen: Durch den Hypertonus werden die Nieren geschädigt, was den Blutdruck weiter ansteigen lässt. Es ist daher nicht verwunderlich, dass eine Blockade von Angiotensin II den Blutdruck fallen lässt, renoprotektiv wirkt und die Ausscheidung von Proteinen mit dem Urin vermindert {195}. Interessanterweise reicht es während der Entwicklung von Lyon hypertensiven Ratten aus, das Renin-Angiotensin-System während einer kurzen Phase eines besonders starken Blutdruckanstieges zu blockieren, um eine Schädigung der Nieren zu verhindern {195}. Diese späte postnatale Phase in der Entwicklung der Ratte ist durch eine gesteigerte Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems gekennzeichnet {196}. Wenn die Blockade des Renin-Angiotensin-Systems wieder unterbrochen wird, steigt der Blutdruck erneut an, wohingegen die Entwicklung

der Glomerulosklerose und der Proteinurie verzögert wird. Dies legt die Vermutung nahe, dass das Renin-Angiotensin-System in der Niere histopathologische Veränderungen herbeiführen kann, die vom Bluthochdruck unabhängig sind {195}. Das Renin-Angiotensin-System ist aber nur eins der Regulationssysteme, die die Niere zu einem zentralen Organ der Blutdruckregulation machen.

Neben den zahlreichen andern Eigenschaften von Adrenomedullin {197, 198} führt diese Substanz bei erhöhten Plasmaspiegeln auch zu einer Steigerung des renalen Blutflusses, der glomerulären Filtrationsrate, der Urinproduktion und der Salzausscheidung. Außerdem werden zusätzlich die Wasseraufnahme und die Aldosteronfreisetzung durch das Adrenomedullin mit beeinflusst {199, 200}. Ferner deutet die Kolo-kalisation von Adrenomedullin-Bildung und Adrenomedullin-Rezeptoren auf die Bedeutung der Substanz für die Modulation der Nierenfunktion als autokriner und/oder parakriner Faktor hin. Bei einigen Formen des Bluthochdrucks steigen die Plasma-, Urin- und intrarenalen Konzentrationen zusammen mit erhöhten Spiegeln von mRNA für die Substanz und ihren Rezeptor an. Hieraus kann man einen Kompensationsmechanismus für den schädigenden Effekt des Bluthochdrucks durch eine blutdrucksenkende, eine natriuretische und durch eine diuretische Wirkung der Substanz ableiten {201}.

Tatsächlich wird der Kontrolle der Natriuresis und Diuresis eine zentrale Bedeutung bei Regulation des Blutdrucks durch die Nieren beigemessen. Neben den vielen Faktoren die die Volumen- und Natriumausscheidung kontrollieren {202, 203}, nimmt die Höhe des Blutdrucks eine zentrale Stellung ein {204}. Hierbei wird das verbindende Element zwischen Blutdruck einerseits und Flüssigkeits- und Natriumausscheidung andererseits in der Durchblutung des Nierenmarks gesehen.

Ist das Mark der Niere ausreichend volumenexpandiert, verlieren die Gefäße des Nierenmarks die Fähigkeit zur Autoregulation {204}. Ein Bluthochdruck würde also unter diesen Umständen den osmotischen Gradienten im Mark auswaschen und dabei die Fähigkeit der Niere zur Urinkonzentrierung einschränken. Hierbei scheinen freie Radikale {205, 206, 207} genauso wie die renalen Nerven {208, 209} eine wichtige Rolle bei der Regulation der Haemodynamik im Nierenmark zu spielen.

Stickstoffmonoxyd könnte hierbei ein wichtiger Gegenspieler der vasokonstriktorisches Effekte des Angiotensin II im Nierenmark sein {210}. Diese Erkenntnis entstammt aus der Beobachtung, dass Dahl-Salz-Sensitiven (S) Ratten die Fähigkeit fehlt, Stickstoffmonoxyd im äußeren Mark der Niere zu produzieren. Zusätzlich fehlt bei diesen Ratten ein reaktiver Anstieg der

medullären Konzentration von Stickstoffmonoxyd bei einer erhöhten Konzentration von Angiotensin II. Als Resultat findet man bei diesen Tieren ein Bluthochdruck, bei dem die Angiotensin II Spiegel nur geringfügig erhöht sind. Und zwar so geringfügig, dass sie bei normalen Ratten keinen Einfluss auf den Blutdruck haben.

Zusammengefasst kann die Niere auf vielfältige Arten Einfluss auf die Regulation des Blutdrucks ausüben und scheint insbesondere durch das Renin-Angiotensin-System eine fundamentale Bedeutung bei der Entstehung der verschiedenen klinischen Unterformen der Hypertonie zu haben.