

1 Einleitung und Problemstellung

1.1 Einleitung

Ein erhöhter Blutdruck ist in den westlichen Ländern das wahrscheinlich größte Problem des öffentlichen Gesundheitswesens [Williams, 1999]. Die Prävalenz in den Industrienationen liegt, abhängig vom Alter, zwischen 12-25%, in Referenzzentren, in denen die Patienten einer intensiven Diagnostik unterzogen werden, bei bis zu 35% [Williams, 1994]. Als Hypertonie wird dabei eine dauerhafte Erhöhung des Blutdrucks im arteriellen Gefäßsystem bezeichnet [WHO, 1999].

Als normale Blutdruckwerte gelten für den systolischen Blutdruck Werte kleiner 140 mmHg, für den diastolischen Blutdruck Werte kleiner 90 mmHg. Eine Einteilung der arteriellen Hypertonie nach systolischen und diastolischen Messwerten ist in folgender Tabelle aufgeführt:

Tabelle 1: Definition der Hypertonie [1999 WHO-ISO Guidelines for the Management of Hypertension, 1999]

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

Die Hypertonieerkrankung ist in die primäre bzw. die essentielle Hypertonie und in die sekundäre Hypertonie unterteilt. Die sekundäre Hypertonie beinhaltet die renale Hypertonie, die endokrine Hypertonie (Phäochromozytom, Cushing-Syndrom, Conn-Syndrom, Akromegalie, Hyperthyreose, etc.), die kardiovaskulären Hochdruckformen, wie bei Atherosklerose der Aorta oder Herzklappeninsuffizienz, und die neurogene Hypertonie [Bühling et al., 2000].

Die häufigste Form der Hypertonie ist die essentielle Hypertonie. Ihr Anteil macht mehr als 90 % aller Hypertonieerkrankungen aus [Siegenthaler, 2000]. Aus der Gruppe der sekundären Hypertonie bildet die renale Hypertonie die häufigste Hochdruckform und ist im Gesamtvergleich die zweithäufigste Hochdruckform. Sie macht ca. 5 % der Hypertonieerkrankungen aus. Kardiovaskuläre und endokrine Hochdruckformen machen allgemein einen Anteil von weniger als 1% aus [Siegenthaler, 2000].

Sekundäre Hypertonie

Bei der sekundären Hypertonie liegt eine spezifische, bekannte Ursache für die erhöhten Blutdruckwerte vor. Je nach Ursache werden die renale, die endokrine und die kardiovaskuläre Hypertonie unterschieden. Nachfolgend werden die wichtigsten Formen der sekundären Hypertonie dargestellt. Die renale Hypertonie ist in drei Formen zu unterteilen: (1) die renoparenchymatöse Hypertonie, (2) die Hypertonie bei Nierentumor und (3) die renovaskuläre Hypertonie bei Nierenarterienstenose. Die renoparenchymatöse Hypertonie ist die häufigste renale Hochdruckform. Zu dieser kann es bei allen diffusen Nierenerkrankungen mit Einschränkung der exkretorischen Funktion des Organs, wie zum Beispiel bei Glomerulonephritis oder Zystenniere kommen. Pathogenetisch liegt in erster Linie eine Flüssigkeitsretention mit einem erhöhten extrazellulären Flüssigkeitsvolumen zugrunde [Langenfeld, 2001].

Die renovaskuläre Hypertonie entsteht durch eine verminderte Perfusion des Nierengewebes, aufgrund einer Stenose der Hauptarterie oder durch größere Äste der Nierenarterie [Williams, 1999]. Morphologisch liegt bei rund zwei Drittel der Patienten eine arteriosklerotische Stenose vor und bei rund einem Drittel eine fibromuskuläre Dysplasie [Greminger, 1996]. Durch die verminderte Perfusion des Nierengewebes kommt es zur Stimulation des renalen Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Jede renale Minderdurchblutung, gleichgültig ob sie durch systemischen Blutdruckabfall oder eine lokale pathologische Veränderung der

Nierengefäße entsteht, führt zu einer vermehrten Freisetzung von Renin aus den granulierten Zellen des juxtaglomerulären Apparates der Niere und hat damit eine Steigerung des Blutdrucks zur Folge [Williams, 1999].

Die endokrine Hypertonie entsteht bei Funktionsstörungen oder Erkrankungen endokriner Organe, wobei hier die Hypertonie meist nur eines von vielen Symptomen ist [Girndt, 1990]. Die Hypertonie ist ein Merkmal vieler Erkrankungen der Nebennierenrinde, wie etwa beim primären Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom) oder dem Hyperkortisolismus (Cushing-Syndrom) [Williams 1999]. Der Nachweis der endokrinen Hypertonie ist, aufgrund der möglichen kardiovaskulären und metabolischen Komplikationen sowie der in vielen Fällen einfachen und zur Heilung führenden Operation, von großer Bedeutung [Sinclair et al., 1987].

Das Conn-Syndrom, der sogenannte primäre Aldosteronismus, ist ein Syndrom, das mit einer Übersekretion des wichtigsten Nebennieren-Mineralokortikoid, dem Aldosteron, einhergeht [Williams, 1999]. In 80% der Fälle liegt dem Conn-Syndrom ein solitäres Nebennierenrinden-Adenom zugrunde. In 20% der Fälle liegt eine ein- oder doppelseitige mikro- oder makronoduläre Hyperplasie der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde vor. Ein Nebennierenrindenkarzinom als Ursache einer erhöhten Aldosteronproduktion ist selten [Reinwein et al., 1992]. Aldosteron stimuliert die distaltubuläre Natriumrückresorption im Austausch gegen Kalium und Wasserstoff. Folge einer vermehrten Aldosteronwirkung sind Hyperkaliurese, Hypokaliämie und metabolische Alkalose. Die Leitsymptome des Conn-Syndroms sind eine leichte diastolische Hypertonie, kombiniert mit Hypokaliämie [Wolff, 2000]. Die Hypertonie entsteht wahrscheinlich durch die gesteigerte Natriumrückresorption und die Expansion des extrazellulären Volumens [Williams, 1999].

Bei schweren Fällen eines Cushing-Syndroms offeriert der natriumretenierende Effekt der großen Glukokortikoidmengen ebenfalls eine Erklärung für die bei diesem Krankheitsbild bestehende Hypertonie [Williams, 1999]. Bei ca. 80% der Patienten besteht eine Hypertonie [Siegenthaler, 2000]. Trotz der hohen Inzidenz des Hochdrucks ist diese Erkrankung nur eine seltene Ursache der chronischen arteriellen Hypertonie. Nur etwa 0,1% aller Hochdruckformen sind durch ein Cushing-

Syndrom bedingt. Für die Pathogenese des Hochdrucks spielt der mineralokortikoide Effekt des Kortisols die größte Rolle. Des Weiteren kommt es zu einer cortisolinduzierten gesteigerten Ansprechbarkeit von Gefäßrezeptoren auf Katecholamine und Angiotensin II. Als weitere Ursache des erhöhten Blutdrucks wird die gesteigerte Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems angesehen [Greminger, 1984].

Das Phäochromozytom ist ein Tumor neuroektodermalen Ursprungs, der zu einer vermehrten Ausschüttung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin führt. Beide Katecholamine können eine Blutdrucksteigerung verursachen. Adrenalin steigert den Blutdruck durch eine Zunahme der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens. Noradrenalin steigert den Blutdruck durch eine Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes [Witzleb, 1990].

Bei der Akromegalie kommt es durch vermehrte Sekretion von Wachstumshormonen aus einem meist eosinophilen Adenom des Hypophysenvorderlappens zu einem übersteigerten enchondralen und appositionellen Knochenwachstum sowie zu einer Wachstumsstimulation der Haut, der Hautanhangsgebilde und bisweilen der inneren Organe. Für die Hypertonie bei dieser Erkrankung ist eine vermehrte Natrium- und Wasserretention ursächlich [Machleidt, 1998].

Der primäre Hyperparathyreoidismus ist charakterisiert durch eine gesteigerte autonome Parathormon-Sekretion, die zu einer Hyperkalzämie und relativer Hypophosphatämie führt [Potts, 1999]. Das klinische Bild wird von Ausmaß und Dauer der Hyperkalzämie geprägt. Die Mehrzahl der Patienten ist klinisch asymptomatisch. Beim Hyperparathyreoidismus findet sich eine Hypertonie in Abhängigkeit von einer chronischen Erhöhung des Serumkalziumspiegels. Für die Blutdrucksteigerung wird die erhöhte pressorische Reagibilität der glatten Gefäßmuskulatur bei erhöhtem Kalziumgehalt verantwortlich gemacht. In den meisten Fällen liegt ein Hyperparathyreoidismus bei einem solitären Nebenschilddrüsenadenom zugrunde [Schettler, 1998].

Kardiovaskuläre Hochdruckformen finden sich bei der Aortenisthmusstenose, bei arteriovenösen Fisteln und bei der Aortenklappeninsuffizienz [Schölmerich, 1999].

Arteriovenöse Fisteln oder eine Aortenklappeninsuffizienz führen zu einem Anstieg des systolischen Blutdrucks. Gleichzeitig sinkt der diastolische Blutdruck, sodass der mittlere Druck unverändert bleibt. Die bei der Aortenisthmusstenose auftretende Hypertonie kann durch die Konstriktion selbst oder durch die Veränderung der Nierendurchblutung hervorgerufen werden [Williams, 1999]. Eine Koarktation der Aorta kann in verschiedenen Bereichen des Gefäßes auftreten, sowohl im Thorax als auch im Abdomen. Bei 98% der Fälle liegt die Stenose jedoch im Isthmusbereich der Arterie [Hahn, 1997]. Die Fehlbildung führt zu einer Blutdruckerhöhung im prästenotischen Bereich und zu einer Blutdrucksenkung und Minderdurchblutung im poststenotischen Bereich. Es bilden sich über die A. mammaria interna und die Interkostalarterien Kollateralgefäße aus, die die Durchblutung der unteren Körperhälfte sicherstellen [Schmaltz, 1993]. Die Kollateralisation ist an tastbaren Interkostalarterien oder an Rippenusuren im Röntgenbild nachweisbar. Bei prästenotischer Insertion des Ductus arteriosus Botalli wird von einem Erwachsenentyp oder auch postduktaler Aortenisthmusstenose gesprochen, bei poststenotischer Insertion von einem Neugeborenentyp oder auch präduktaler Aortenisthmusstenose gesprochen [Schmaltz, 1993]. Der Befund einer Aortenisthmus-Stenose wird beim Nachweis eines Druckgradienten in der Aorta bzw. bei einer regelmäßigen Blutdruckdifferenz zwischen der oberen und der unteren Extremität gestellt [Gross et al., 1996]. Häufig tritt eine prästenotische Hypertonie auf. Als deren Ursache werden eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems aufgrund der verminderten Nierendurchblutung sowie eine durch strukturelle Einflüsse auftretende Sensitivierung von Barorezeptoren im Kreislauf der oberen Körperhälfte diskutiert [Pfeundschuh et al., 2000].

Zu einer malignen Hypertonie kommt es bei etwa 1% der hypertensiven Patienten. Die maligne Hypertonie kann sich sowohl aus einer primären wie auch aus einer sekundären Hypertonie entwickeln. Die Symptome sind neben einer deutlichen Blutdruckerhöhung ein Papillenödem, Exsudation und Blutung in das Netzhautparenchym. Der Pathomechanismus der malignen Hypertonie ist insgesamt un-

bekannt. Mindestens zwei unabhängige Prozesse, die Dilatation der Hirngefäße und eine generalisierte fibrinoide Nekrose der Arterien, führen zu den entsprechenden Symptomen [Williams, 1999].

Primäre Hypertonie

Die Diagnose einer primären bzw. essentiellen Hypertonie wird gestellt, wenn eine arterielle Hypertonie ohne erkennbare Ursache besteht. An der Blutdruckregulation sind verschiedene Systeme beteiligt, wie das periphere und/oder zentral adrenerge, das renale, das hormonale und das vaskuläre System. Bei der primären Hypertonie kann nicht eindeutig geklärt werden, welches blutdruckregulierende System ursächlich für den erhöhten arteriellen Druck ist [Williams, 1999].

Bei Patienten mit primärer Hypertonie sind folgende allgemeine oder funktionelle Ursachen der Hypertonie bekannt: 70 % der Patienten mit primärer Hypertonie weisen eine positive Familienanamnese auf. Bei eineiigen Zwillingen findet sich eine signifikante Korrelation der Blutdruckwerte. Auch zwischen Eltern und ihren Kindern ist eine derartige Korrelation feststellbar [Girndt, 1990]. Der Kochsalzkonsum ist einer der Umwelteinflüsse für die potentielle Manifestation der essentiellen Hypertonie. Es sind Korrelationen zwischen dem durchschnittlichem Kochsalzkonsum und der Hypertonieprävalenz in verschiedenen Populationen gezeigt worden. Allerdings kommt der diätetischen Salzaufnahme möglicherweise nur für die Initiierung der Hypertonie Bedeutung zu. Nach Manifestation der Hypertonie besteht nur noch eine schwache Beziehung zwischen Salzzufuhr und Höhe des Blutdrucks [Dietze, 2000].

Die Assoziation zwischen Blutdruckhöhe und Ausmaß einer Adipositas ist unbestritten [Stengel et al., 2003]. Die Adipositas kann nach der Broca-Formel und nach dem Body-mass-index definiert werden [Classen, 1994]. Ein Übergewicht von

über 20 % bei Männern und über 10% bei Frauen nach der Broca-Formel wird als Adipositas bezeichnet. Der Body-mass-index errechnet sich aus Körpergewicht in kg dividiert durch das Quadrat der Körpergröße in Meter. Bei einem Body-mass-Index über 27 wird von Adipositas gesprochen. Bei manifester Hypertonie kann eine Gewichtsreduktion wieder zu einem Verschwinden der Hochdruckkrankheit führen [Girndt, 1990].

Chronischer Alkoholkonsum gilt als mitverantwortlich für die Entstehung der Hypertonie [Appel, 2003]. Alkohol hat sowohl zentrale als auch periphere Wirkung. Zum einen wird durch Alkohol der Barorezeptorenreflex durch Interaktion mit Rezeptoren im Hirnstamm abgeschwächt. Weiterhin fördert Alkohol die sympathischen Efferenzen, was zu einer verstärkten rezeptorvermittelten Reaktion von Katecholaminen in der Peripherie führt und somit eine vermehrte Vasokonstriktion und eine Steigerung der Herzfrequenz zur Folge haben kann [Rupp, 1996].

Insgesamt ist die Ursache der essentiellen Hypertonie unbekannt. Es häufen sich jedoch Befunde, dass bei der primären Hypertonie die relative oder absolute Wirkung der Vasokonstriktoren im Vergleich zu der Wirkung der Vasodilatoren dominiert. Dieses Ungleichgewicht könnte letztendlich zu dem erhöhten Gefäßtonus führen [Lüscher, 1992]. Schon im Jahre 1969 beobachteten Dahl et al. mit Hilfe von Parabioseversuchen, dass bei normotonen Ratten das Blut hypertoner Ratten einen Blutdruckanstieg bewirkt. Bianchi et al. beobachteten, dass nach Transplantationen von Nieren spontan hypertoner Ratten auf normotone Ratten die normotonen Ratten ebenfalls eine Hypertonie entwickelten. Nach der Übertragung von Nieren normotoner Ratten auf spontan hypertone Tiere normalisierte sich der Blutdruck der hypertonen Ratten [Bianchi, 1974].

Ähnliche Ergebnisse wurden im Jahre 1983 bei menschlichen Nierentransplantationen durch Curtis et al. beobachtet [Curtis et al., 1983].

1985 isolierten McCumbee und Wright aus hämolysierten und dialysierten Erythrozyten einen Faktor, der bei Injektion in eine normotone Ratte bei dieser einen Blutdruckanstieg bewirkte [McCumbee und Wright, 1985]. Aufgrund dieser Daten wurden vergleichende Untersuchungen an normotonen und hypertonen Ratten durchgeführt. Das Plasma der hypertonen Ratten wurde fraktioniert und den normotonen Ratten injiziert. Dabei wurde bei der hypertensiven Gruppe ein blutdrucksteigernder Effekt nachgewiesen [Zidek et al., 1985].

Die im Jahre 1986 von Zidek et al. durchgeführten Kreuzzirkulationsversuche konnten die gewonnenen Ergebnisse bestätigen. Innerhalb der Kreuzzirkulationsversuche wurden die Blutkreisläufe einer normotonen Ratte mit einer spontanhypertonen Ratte in definierten Austauschraten durchmischt, wobei der Blutdruck der normotonen Ratte anstieg und der Blutdruck der spontan hypertonen Ratte abfiel. Diese Versuche lassen also die Existenz eines unbekanntes blutdrucksteigernden Faktors im Blut von hypertonen Ratten vermuten, der bei normotonen Tieren nicht in vergleichbarer Konzentration zu finden ist [Zidek et al., 1986].

Nachdem Agha und Mitarbeiter erste Hinweise auf die Existenz unbekannter Vasokonstriktoren in menschlichen Thrombozyten gesammelt hatten [Agha, 1992], gelang 1994 die Identifizierung dieser vasoaktiven Substanzen als Diadenosinpentaphosphat, AP_5A und Diadenosinhexaphosphat, AP_6A [Schlüter, 1994], sowie als Diadenosinheptaphosphat, AP_7A [Jankowski, 1999]. Die vasokonstriktorische Wirkung konnte an der isolierten perfundierten Niere nachgewiesen werden. Weiterhin konnte beobachtet werden, dass sich unter Einfluss dieser Dinukleotide glatte Gefäßmuskulaturstreifen kontrahieren und zu einem Anstieg des intrazellulären freien Calciums führen [Schlüter et al., 1994].

Die vaskulären Effekte von natürlich vorkommenden Diadenosinpolyphosphaten, Adenosinpolyphosphaten und Diguanosinpolyphosphaten konnten an isolierten perfundierten Mesenterialarterien von Ratten nachgewiesen werden [Ralevic, 2001].

Einer der potentesten Vasokonstriktoren des Organismus ist das Angiotensin II, ein Oktapeptid, das eine zentrale Bedeutung in der Physiologie und Pathophysiologie der vaskulären Regulation spielt [Dinh et al., 2001]. Angiotensin II ist das wichtigste vasoaktive Hormon des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) und spielt eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie der Hypertonie.

Das Vorläuferprotein des Angiotensins ist das Angiotensinogen. Das in der Niere gebildete Renin, welches die Funktion eines proteolytischen Enzyms besitzt, spaltet aus dem von der Leber synthetisierten Angiotensinogen das Dekapeptid Angiotensin I ab. In der Lunge wird Angiotensin I durch das Angiotensin converting enzyme (ACE), das an der luminalen Oberfläche des Endothels lokalisiert ist, in das stark vasokonstriktorisch wirkende Oktapeptid Angiotensin II umgewandelt [Dorer, 1972; Phillips, 1993; Inagami, 1998]. Angiotensin II ist ein starker Vasokonstriktor und außerdem der stärkste Stimulator der Aldosteronsekretion. Aldosteron steigert die tubuläre Resorption von Natriumionen und Wasser sowie die Sekretion von Kalium- und Wasserstoffionen. Die vermehrte Wasser- und Salzretention führt somit zu einer Blutdrucksteigerung. Zugleich verstärkt Aldosteron die Erregbarkeit der glatten Gefäßmuskulatur gegenüber konstriktorischen Reizen und unterstützt somit die konstringierende Wirkung von Angiotensin II [Busse, 1995]. Angiotensin II wird nicht nur als sehr potenter Vasokonstriktor angesehen, sondern es wird mehr und mehr seine Bedeutung als Wachstumsfaktor und Zytokin wahrgenommen [Constantinescu, 1998]. Neben dem renalen Renin-Angiotensin-System existiert gleichzeitig ein lokales Renin-Angiotensin-System. Dieses lokale Renin-Angiotensin-System ist in vielen Organen, wie dem Gehirn, den Testes, sowie im Herz, im Blut und in den Blutgefäßen nachzuweisen [Busse, 1995].

Während die Funktion des renalen RAS bei der enzymatischen Herstellung des systemischen Angiotensin II geklärt ist, wurde in verschiedenen Publikationen der Frage nachgegangen, welche Funktion die Produktion von Angiotensin II im Gewebe durch das lokale RAS hat.

Von Relevanz für die pathophysiologische Rolle des lokalen RAS können Beobachtungen sein, die an adipösem Gewebe gemacht werden konnten. Adipöses Gewebe spielt eine bedeutende Rolle bei der Produktion von zirkulierendem Angiotensinogen und ist deshalb möglicherweise an der Blutdruckregulation und der Regulation des Natriumhaushaltes beteiligt [Gorzelnia, 2002].

Angiotensin converting enzyme (ACE) ist sowohl im Plasma als auch in vielen Organen, wie dem Herzen, dem Gehirn, den Blutgefäßen, der Niere, der Nebenniere und der Leber anzutreffen [Busse, 1995]. Das ACE, das aus dem Gewebe freigesetzt wird, hat möglicherweise bei der Regulation der Gewebsperfusion eine Funktion [Saris, 2000].

Sowohl Angiotensinogen als auch ACE werden in allen Schichten der Blutgefäße produziert. Die Produktion von Renin konnte dagegen nicht innerhalb der Blutgefäße nachgewiesen werden [Dzau, 1989; Naftilan, 1994; Morgan, 1996]. Es ist davon auszugehen, dass Renin nicht innerhalb des lokalen RAS gebildet werden kann. Aufgrund dieser Erkenntnis ist anzunehmen, dass die Entstehung von gewebeständigem lokalem Angiotensin II von dem zirkulierenden, renalen Renin abhängig ist. Das renale Renin spaltet aus dem lokalen Angiotensinogen das Angiotensin I ab, das durch das lokale ACE in das vasokonstringierende Angiotensin II umgewandelt wird.

1.2 Problemstellung

Die Pathogenese der arteriellen Hypertonie ist weiterhin ungeklärt. Es ist davon auszugehen, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt. Die Hypertonie ist letztlich auch die Folge der Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes. Zu einer Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes kommt es unter anderem durch verstärkte periphere Vasokonstriktion. In der Literatur sind Substanzen beschrieben, die zu einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes führen. Hierzu zählt auch das Angiotensin II, welches aus dem RAS hervorgeht.

Während die Rolle sowohl des lokalen als auch des renalen RAS detailliert untersucht worden ist, ist bis heute wenig darüber bekannt, inwieweit die korpuskulären Bestandteile des Blutes zur Angiotensin II-Produktion beitragen.

In der vorliegenden Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, inwieweit die korpuskulären Komponenten des strömenden Blutes an der Bildung des zirkulierenden Angiotensin II beteiligt sind. Im Rahmen dieser Arbeit soll geprüft werden, ob neben den Organen des Körpers, wie zum Beispiel der Niere, der Nebenniere und den Zellen der Gefäßwände, auch die korpuskulären Elemente eine vasokonstringierende Wirkung haben. Zu den korpuskulären Bestandteilen des Blutes zählen Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten. Die Leukozyten können unterteilt werden in neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten. Unsere Untersuchungen führten wir an mononukleären Leukozyten, den Lymphozyten, insbesondere den T-Lymphozyten (CD8+) und den B-Lymphozyten (CD19+), durch, die aus menschlichem Blut gewonnen wurden.