

23

Blutdruck

C. Maack und M. Böhm

Frühere Bearbeitung: P. Greminger, W. Vetter und W. Siegenthaler

23.1 Physiologische Grundlagen ... 662

Größen, die den Blutdruck bestimmen ... 662

Faktoren, die den Blutdruck regulieren ... 662

Autonomes Nervensystem ... 662

Endotheliale Funktion ... 664

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ... 665

Ouabain ... 666

Endothelin ... 666

Natriuretische Peptide ... 667

23.2 Allgemeine Pathophysiologie ... 667

Hypertonie ... 667

Definition der Hypertonie ... 667

Einteilung der Hypertonie ... 668

Hypotonie ... 669

Definition der Hypotonie ... 669

Einteilung der Hypotonie ... 669

Orthostasesyndrom ... 669

23.3 Spezielle Pathophysiologie der Hypertonie ... 670

Primäre Hypertonie ... 670

Adipositas ... 670

Genetische Faktoren ... 670

Kochsalz und Salzsensitivität ... 670

Chronischer Stress ... 671

Alkohol ... 671

Sekundäre Hypertonie ... 672

Renale Hypertonien ... 672

Endokrine Hypertonien ... 673

Kardiovaskuläre Hypertonien ... 675

Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom ... 675

Neurogene Hypertonie und neurovaskuläre Kompression ... 675

Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie ... 676

Exogene Hypertonie ... 676

23.4 Spezielle Pathophysiologie der Hypotonie ... 677

Primäre Hypotonie ... 677

Sekundäre Hypotonie ... 677

Endokrine Hypotonie ... 677

Kardiovaskuläre Hypotonie ... 677

Neurogene Hypotonie ... 678

Hypotonie im Rahmen von Infektionen ... 678

Hypovolämische Hypotonien ... 678

Medikamentös bedingte Hypotonien ... 678

23.5 Folgen der Hypertonie ... 679

Endorganschäden ... 679

Gefäße ... 679

Gehirn ... 679

Herz ... 679

Niere ... 680

Retinopathie ... 680

Sexualfunktion ... 680

Skelettmuskulatur ... 680

23.1 Physiologische Grundlagen

Größen, die den Blutdruck bestimmen

Der durch die Kontraktion des linken Ventrikels erzeugte arterielle Blutdruck erreicht sein Maximum in der Auswurfphase des Herzens (systolischer Blutdruck, SBD) und sein Minimum am Ende der Ventrikelrelaxation (diastolischer Blutdruck, DBD). Der DBD wird durch die Windkesselfunktion der Aorta aufrecht erhalten.

Mittlerer arterieller Druck. Der mittlere arterielle Druck (MAP) entspricht nicht dem arithmetischen Mittel von systolischem und diastolischem Druck, sondern liegt in der Größenordnung von diastolischem Druck plus ein Drittel der Blutdruckamplitude:

$$\text{MAP} = \text{DBD} + \frac{\text{SBD} - \text{DBD}}{3}$$

Dieser Mitteldruck wird durch das Produkt von Herzminutenvolumen (HMV) und peripherem Widerstand (R) bestimmt:

$$\text{MAP} = \text{HMV} \cdot R.$$

Einzelne Faktoren des peripheren Widerstands gemäß der Formel von Poiseuille sowie die Einteilung des Gefäßsystems in seine verschiedenen Abschnitte werden im Kap. 26, „Periphere Zirkulation“ ausführlich besprochen.

Faktoren, die den Blutdruck regulieren

Der Blutdruck nimmt bei einem Anstieg des HMV und/oder des peripheren Gefäßwiderstands zu. Ein Anstieg des HMV erfolgt durch eine Zunahme der Kontraktionskraft (Inotropie) und/oder der Herzfrequenz (Chronotropie), während die Zunahme des peripheren Gefäßwiderstands durch Vasokonstriktion zustande kommt. Eine Zunahme des Blutvolumens steigert in erster Linie das HMV über eine vermehrte Füllung der Ventrikel, was gemäß dem Frank-Starling-Mechanismus eine Zunahme der Ejektionsfraktion bedingt (s. Kapitel 22).

Autonomes Nervensystem

Neben dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ist das sympathische Nervensystem (Abb. 23.1) der wohl wichtigste Regulator des Blutdrucks. Es besteht aus Sympathikus und Parasympathikus, welche sich hinsichtlich ihrer Effekte auf den Blutdruck gegenseitig antagonisieren. Der Netto-

effekt auf den Blutdruck spiegelt daher das Gleichgewicht zwischen sympathischer und parasympathischer Aktivität wider.

Zentrale Regulationsmechanismen. Die Blutdruckregulation wird im bulbären Kreislaufzentrum der Medulla oblongata sowie in den diesem übergeordneten hypothalamischen und kortikalen Zentren kontrolliert.

Barorezeptoren und afferente Fasern. Die übergeordneten Kreislaufzentren erhalten über afferente, im N. glossopharyngeus und im N. vagus verlaufende Fasern Impulse von den Barorezeptoren, die im Karotissinus, im Aortenbogen und in den Herzhöhlen lokalisiert sind. Bei Blutdruckanstieg führen die gesteigerten afferenten Reize zu einer Hemmung der efferenten Impulse, bei Blutdruckabfall haben die verminderten afferenten Reize eine Zunahme der efferenten Impulse zur Folge. Den Barorezeptoren kommt hierbei vorwiegend bei akuten Kreislaufveränderungen eine regulierende Wirkung zu.

Sympathikus. Die efferenten Fasern sowohl des Sympathikus als auch des Parasympathikus bestehen aus einem prä- und einem postganglionären Neuron. Das präganglionäre Neuron des Sympathikus entspringt aus dem Brustmark und den oberen 2–3 Segmenten des Lendenmarks (thorakolumbales System). Die Ganglien liegen paravertebral im Grenzstrang (organfern). Von hier ziehen die postganglionären Neurone u. a. zu Herz, glatter Gefäßmuskulatur, Fettzellen sowie anderen Organen und Drüsen.

Parasympathikus. Der Parasympathikus geht aus dem Hirnstamm und dem Sakralmark hervor (kraniosakrales System). Die Ganglien liegen organnah auf oder in der Wand der Erfolgsorgane (intramural). Die für den Blutdruck relevanten Anteile sind die das Herz versorgenden Nerven, welche präganglionär im zehnten Hirnnerv (N. vagus) verlaufen. Mit Ausnahme der Arterien der Geschlechtsorgane und des Gehirns innerviert der Parasympathikus *nicht* die glatte Gefäßmuskulatur.

Neurotransmitter. Der präganglionäre Neurotransmitter sowohl des Sympathikus als auch des Parasympathikus ist Acetylcholin, welches postsynaptisch an nikotinerge Acetylcholinrezeptoren bindet. Postganglionär ist Noradrenalin der Transmitter des Sympathikus, welcher postsynaptisch in erster Linie an β_1 - und weniger an β_2 - und α_1 -Adrenozeptoren (AR) wirkt. Der parasympathische postganglionäre Neurotransmitter ist Acetylcholin, welches an muskarinerge Acetylcholinrezeptoren bindet.

Nebennierenmark. Neben der neuronalen weist der Sympathikus auch eine humorale Komponente auf. Das Nebennierenmark ist evolutionär ein postganglionäres Neuron, welches von präganglionären Neuronen des Sympathikus aus dem Thorakalmark reguliert wird. Im

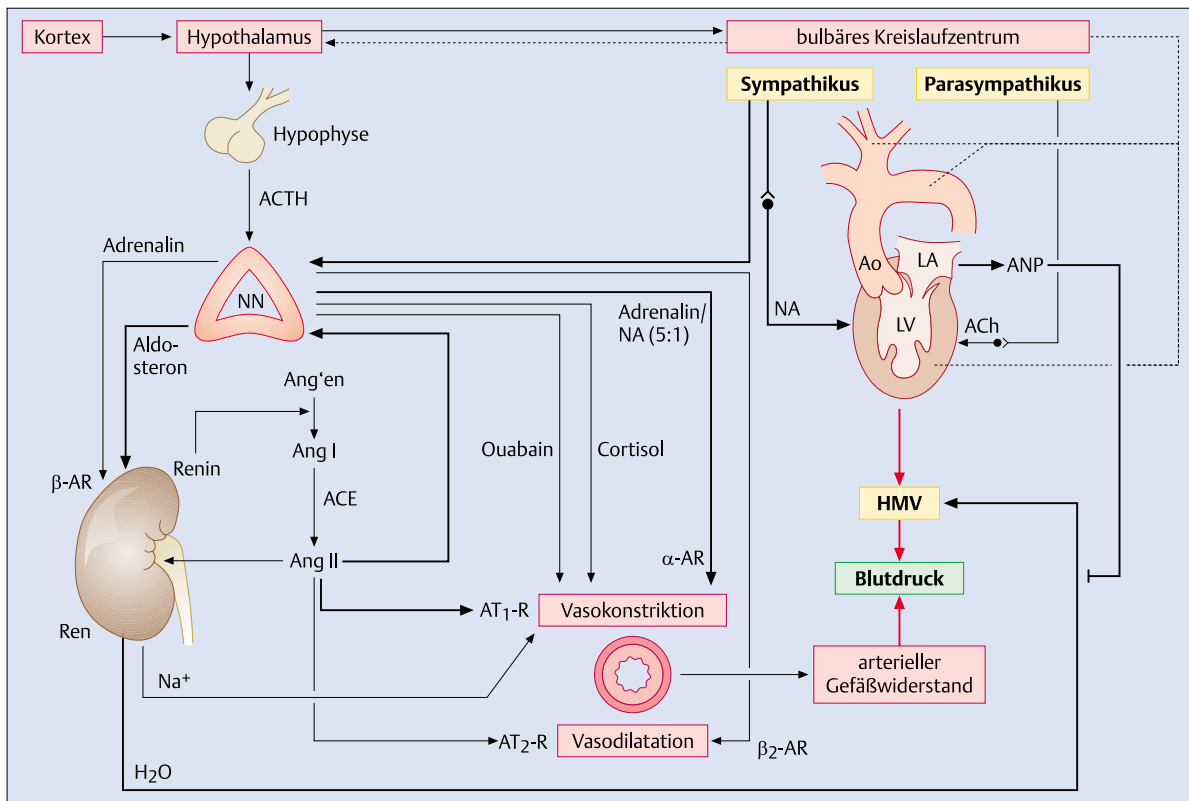


Abb. 23.1 Blutdruckregulation durch das sympathische Nervensystem und das RAAS. NA = Noradrenalin, ACh = Acetylcholin, Ao = Aorta, LA = linker Vorhof, LV = linker Ventrikel, ANP = atriales

natriuretisches Peptid, HMV = Herzminutenvolumen, Ang'en = Angiotensinogen, Ang = Angiotensin, ACE = Angiotensin-Konversionsenzym, Ren = Niere, NN = Nebenniere.

Nebennierenmark wird Adrenalin gemeinsam mit Noradrenalin im Verhältnis 5 : 1 in die Blutbahn abgegeben, von wo beide als humorale Hormone insbesondere an nicht sympathisch innervierten Organen ihre Wirkung entfalten. Die adrenale Katecholaminausschüttung ist zusammen mit der synaptischen (lokalen) Noradrenalinfreisetzung besonders bei physischem und emotionalem Stress als Notfallreaktion („fight or flight“) von Bedeutung.

Adrenozeptoren und Signaltransduktion. Adrenalin bindet mit gleicher Affinität an β_1 - und β_2 -AR, und mit 8fach geringerer Affinität an α -AR. Im Gegensatz dazu weist Noradrenalin eine Selektivität für β_1 - gegenüber β_2 - und α_1 -AR von 20 : 1 : 2 auf. β_1 -AR koppeln über das stimulatorische GTP bindende Protein (G_s) an die Adenylatzyklase, wodurch vermehrt zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) entsteht. Dieses aktiviert die Proteinkinase A, welche wiederum Zielproteine phosphoryliert, die in erster Linie in die Regulation der intrazellulären Ca^{2+} -Homöostase und kardialen Kontraktion involviert sind (Phospholamban, L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle, Myosin-ATPase). β_2 -AR koppeln in Herzmuskelzellen ebenfalls an G_s , nach vermehrter Stimulation jedoch auch an das inhibitorische G-Protein (G_i).

Sympathikoadrenale Aktivierung. Die Effekte von Noradrenalin und Adrenalin auf den Blutdruck sind zum einen

vom Ausmaß der sympathischen Aktivierung (und somit der lokalen Noradrenalin- und Adrenalin-Konzentration) und zum anderen von der relativen und absoluten Dichte der verschiedenen AR-Subtypen an den jeweiligen Geweben abhängig. Am Herzmuskel wirkt Noradrenalin über β_1 -AR positiv inotrop, chronotrop und dromotrop, wodurch das HMV gesteigert wird. Noradrenalin und Adrenalin vermitteln eine Dilatation der Koronararterien sowie der Arterien der Skelettmuskulatur durch Stimulation von β_2 -AR. Hierdurch wird die Blut- und O_2 -Versorgung des Herzens und der Skelettmuskeln an den gesteigerten O_2 -Bedarf angepasst. Im Gegensatz dazu erfolgt in den Arterien der Haut und der Verdauungsorgane eine α_1 -AR-medierte Vasokonstriktion, welche die Umverteilung des Blutflusses zu Herz, Gehirn und Skelettmuskulatur ermöglicht. Die Stimulation venöser α_1 -AR ermöglicht über Vasokonstriktion einen erhöhten Blutrückfluss zum Herzen und vermittelt so über eine gesteigerte Vorlast (im Sinne des Frank-Starling-Mechanismus) eine Zunahme des HMV. Die Summe der Effekte von Noradrenalin und Adrenalin ist eine Erhöhung des arteriellen Blutdrucks.

Wechselwirkungen zwischen sympathischem Nervensystem und RAAS. An den Nieren wird durch β_1 -AR-Stimulation die Freisetzung von Renin gesteigert, was zur Aktivierung des RAAS führt (s. unten, Abb. 23.1). Auf der anderen Seite wird durch Angiotensin II die Noradrenalin-



ren, welche insbesondere durch eine verminderte Bioverfügbarkeit von NO hervorgerufen wird.

Das Ausmaß einer endothelialen Dysfunktion kann klinisch durch die intrakoronare Applikation von Acetylcholin getestet werden. Bei intakter Endothelfunktion bewirkt Acetylcholin durch die Stimulation der eNOS eine Vasodilatation. Bei Patienten mit endothelialer Dysfunktion ist diese endothelvermittelte Vasodilatation jedoch aufgehoben. Bei schwerer endothelialer Dysfunktion verursacht Acetylcholin sogar eine Vasokonstriktion, was durch die Stimulation muskarinerger Acetylcholinrezeptoren an glatten Gefäßmuskelzellen bewirkt wird. Das Ausmaß einer endothelialen Dysfunktion korreliert mit dem Risiko für ein koronares Ereignis (akutes Koronarsyndrom oder Myokardinfarkt).

wird die Reninfreisetzung durch Angiotensin II, Arginin-Vasopressin, atriales natriuretisches Peptid (ANP) und K⁺ in hohen Konzentrationen gehemmt. Eine Stimulation der Reninfreisetzung erfolgt durch das Absinken des transmuralen Druckgradienten, β-adrenerge Stimulation, Prostaglandine, Histamin, Dopamin sowie durch einen Blutdruckabfall im Karotissinus. Die *Macula densa* ist eine am oberen Ende des dicken aufsteigenden Schenkels der Henle-Schleife lokalisierte Zellgruppe, die auf den aktiven Transport von Cl⁻ (z.B. bei Salzüberladung) mit einer Hemmung der Reninfreisetzung reagiert.

Angiotensinogen. Hierbei handelt es sich um ein Plasmaprotein, das in der Leber synthetisiert wird. Renin spaltet 4 Aminosäuren von Angiotensinogen ab, wodurch das biologisch inaktive Angiotensin I (Ang I) entsteht. Die Bildung und Freisetzung von Angiotensinogen wird durch bilaterale Nephrektomie, Glucocorticoide, Östrogene, Schilddrüsenhormon und Angiotensin II stimuliert.

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) (Abb. 23.3) reguliert den Blutdruck zum einen über den Gefäßtonus (Angiotensin II), allerdings auch über die Regulation des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts (Angiotensin II und Aldosteron).

Angiotensin-Konversionsenzym (ACE). Dieses kommt insbesondere in Endothelzellen vor, ist eine Peptidase und katalysiert durch Abspaltung eines Dipeptids von Ang I (1 – 10) die Synthese von Ang II (1 – 8). ACE ist relativ unspezifisch und kann auch Bradykinin, Enkephaline, Substanz P und die β-Kette von Insulin abbauen. Alternativ katalysiert auch die Chymase die Konversion von Ang I zu Ang II.

Renin. Renin wird in den Granula des juxtaglomerulären Apparats der Niere gebildet und gespeichert. Die Reninfreisetzung wird durch Dehnung der Gefäßwand der afferenten Glomerulusarteriole gehemmt. Darüber hinaus

ACE2. Während ACE ubiquitär in Endothelzellen des gesamten Körpers exprimiert wird, befindet sich das ACE-Homolog ACE2 insbesondere im Endothel von Koronar-

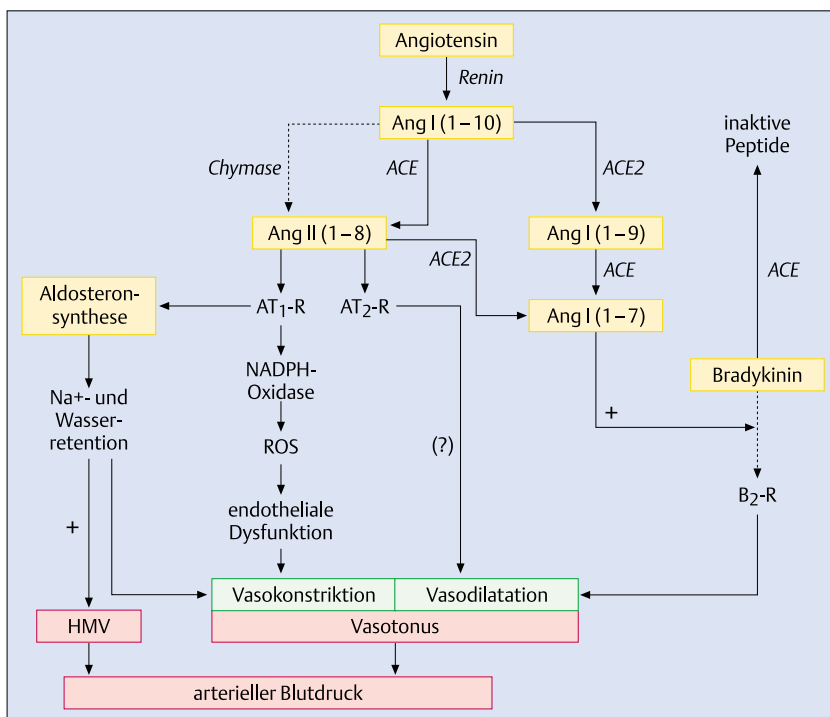


Abb. 23.3 Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Ang = Angiotensin, ROS = reaktive Sauerstoffspezies, B2-R = Bradykinin-2-Rezeptor.

und Nierenarterien. ACE2 spaltet ein Peptid vom Carboxylende des Ang I (1–10) ab, wodurch das biologisch inaktive Ang I (1–9) entsteht (Abb. 23.3). ACE2 kompetiert so mit ACE um das gemeinsame Substrat Ang I (1–10) und reguliert hierdurch die endotheliale Produktion von Ang II (1–8). Durch Abspaltung zweier Aminosäuren von Ang I (1–9) durch ACE entsteht Ang I (1–7), welches durch Potenzierung der Bradykinin-Wirkung am Bradykinin-2-Rezeptor vasodilatierend wirkt. Alternativ vermittelt ACE2 die Abspaltung eines Peptids von Ang II (1–8), wodurch ebenfalls Ang I (1–7) entsteht. Es wird vermutet, dass ein genetischer Defekt des ACE2 zusammen mit multiplen anderen genetischen Defekten zur Entstehung der Hypertonie beitragen kann (21).

Angiotensinrezeptoren. Angiotensin II vermittelt seine Wirkung über Angiotensinrezeptoren (AT₁- und AT₂-R). Der AT₁-R kommt insbesondere an glatter Gefäßmuskulatur, Herz, Lunge, Gehirn, Leber, Niere und Nebenniere vor und koppelt u. a. an die Phospholipasen A₂, C und D, die Adenylatzyklase und verschiedene Kinasen. Durch Aktivierung von Ca²⁺-Kanälen kommt es zum Ca²⁺-Einstrom, was die Vasokonstriktion hervorruft. Darüber hinaus stimuliert der AT₁-R auch die renale Na⁺-Rückresorption im proximalen Tubulus (und somit auch Flüssigkeitsretention), Reninsekretion, Durstgefühl sowie positiv inotrope und chronotrope Effekte am Vorhofmyokard. In der Nebenniere fördert Angiotensin II die Freisetzung von Aldosteron und Adrenalin und in der Hypophyse von Vasopressin. Darüber hinaus verursacht AT₁-R-Stimulation zelluläre Hypertrophie, Proliferation und Apoptose. Die Rolle des AT₂-R ist hingegen weniger klar. Er vermittelt im Rahmen von Zellwachstum und Entwicklung antiproliferative Effekte und könnte somit AT₁-R-medierte Prozesse antagonisieren. Der AT₂-R wird in adulten Geweben weniger als der AT₁-R exprimiert. Allerdings wird er unter pathophysiologischen Bedingungen (Neointima-Bildung nach Gefäßverletzung, kardiales „Remodeling“ nach Myokardinfarkt) vermehrt exprimiert (20).

Angiotensin II und endotheliale Funktion. Bei der Regulation des Gefäßtonus ist die AT₁-R-vermittelte Aktivierung der NAD(P)H-Oxidase von besonderer Bedeutung, welche durch Arachidonsäuremetabolite und die Membrantranslokation der kleinen GTPase rac-1 mediert wird. Die NAD(P)H-Oxidase produziert in Endothelzellen, glatten Gefäßmuskulzellen, Fibroblasten und Herzmuskulzellen Superoxidradikale (O₂⁻), welche mit NO zu Peroxynitrit (ONOO⁻) reagieren. Bei vermehrter Angiotensin-II-vermittelter O₂⁻-Produktion verursacht die Inaktivierung von NO eine verringerte endothelabhängige Vasodilatation. Diese wird durch O₂⁻-induzierte Entkopplung der eNOS noch weiter verstärkt, da diese in der Folge auch O₂⁻ anstatt nur NO produziert. Darüber hinaus induziert oxidativer Stress durch redoxensitive Signaltransduktionsprozesse vaskuläre und myokardiale Hypertrophie. Erstere begünstigt einen Anstieg des vaskulären (peripheren) Widerstands, Letztere anfänglich einen Anstieg des HMV. Somit werden beide Stellfaktoren des Blutdrucks (HMV und peripherer Widerstand) durch AT₁-R-Aktivierung beeinflusst (20).

Aldosteron. Aldosteron ist ein Steroidhormon, das in der Nebenniere produziert und dessen Sekretion bei verringertem intravasalem Volumen durch Angiotensin II stimuliert wird. Aldosteron fördert die renale Reabsorption von Na⁺ (und Wasser) im Austausch gegen K⁺ im distalen Tubulus der Henle-Schleife. Auch eine Hyperkaliämie stimuliert die Aldosteronsekretion. Aldosteron bewirkt synergistisch mit Angiotensin II eine Vasokonstriktion und fördert das Durstgefühl und die Blutgerinnung.

Lokale Aldosteronsynthese. Darüber hinaus wird Aldosteron auch in peripheren Organen (z. B. Herz und Gefäßen) synthetisiert und trägt dort zu strukturellen Umbauprozessen nach Gewebsverletzung bei, z. B. myokardiale Hypertrophie und Fibrose nach Myokardinfarkt. Dieses myokardiale „Remodeling“ wird durch eine Stimulation von Chemotaxie, Leukozytenadhäsion und -aktivierung, Zytokinproduktion sowie die Förderung des Fibroblastenwachstums mit vermehrter Synthese von Kollagen I und III bewerkstelligt (32).



Das RAAS ist der wichtigste Ansatzpunkt für die Behandlung einer Hypertonie. Sowohl ACE-Hemmer als auch AT₁-Antagonisten senken den peripheren Gefäßwiderstand durch die Abschwächung Angiotensin-II-vermittelter Effekte auf den Gefäßtonus. Das ACE2 wird durch ACE-Hemmer nicht inhibiert. ACE-Hemmer und AT₁-Antagonisten verbessern eine endotheliale Dysfunktion durch eine erhöhte Bioverfügbarkeit von NO. Aldosteronantagonisten senken ebenfalls den Blutdruck, reduzieren hypertensive Endorganschäden und vermindern das myokardiale Remodeling nach einem Herzinfarkt.

Ouabain

Endogenes Ouabain ist ein weiteres Hormon, welches in der Nebennierenrinde produziert wird und ein wichtiger Vertreter der kardiotonen Steroide ist.

Seine Synthese und Freisetzung wird durch Katecholamine (α-AR) und Angiotensin II (AT₂-R) stimuliert. An glatten Gefäßmuskulzellen (und auch anderen Zelltypen) inhibiert Ouabain die Na⁺-K⁺-ATPase, was einen Anstieg der zytosolischen Na⁺-Konzentration zur Folge hat. Dies erhöht den Ca²⁺-Einstrom über den Na⁺-Ca²⁺-Austauscher, was zur Kontraktion der glatten Gefäßmuskulzelle und somit zur Vasokonstriktion führt (27).

Endothelin

Endothelin-1 wird in Endothelzellen produziert und zur abluminalen Seite hin sezerniert, wo es an Endothelin-A-Rezeptoren (ET_A-Rezeptoren) der glatten Gefäßmuskulzellen bindet und eine Vasokonstriktion auslöst (parakriner Wirkmechanismus). ET_B-Rezeptoren hingegen vermitteln eine Vasodilatation.



Die Produktion von Endothelin-1 wird durch Angiotensin II, Katecholamine, Vasopressin, Wachstumsfaktoren, Insulin, Hypoxie und Wanddehnung stimuliert und durch ANP, Prostaglandin, Prostacyclin und NO inhibiert. Ein Teil der hypertrophen Effekte von Angiotensin II wird durch Endothelin-1 vermittelt. Auf der anderen Seite kann Endothelin-1 die Konversion von Angiotensin I zu Angiotensin II stimulieren und die Angiotensin-II-induzierte Produktion von Aldosteron potenzieren. Darüber hinaus steigert Endothelin-1 die vasokonstriktorische Wirkung von Noradrenalin, und Katecholamine potenzieren die Wirkung von Endothelin-1 (14).



Der nichtselektive ET_A -/ ET_B -Rezeptor-Antagonist Bosentan wird zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie eingesetzt. In der Therapie der arteriellen Hypertonie hat sich diese Substanz jedoch nicht durchgesetzt. Neuere Studien suggerieren, dass eine selektive ET_A -Rezeptor-Blockade ein effektiveres Wirkprinzip darstellt, da ET_B -Rezeptoren eine Vasodilatation vermitteln.

Natriuretische Peptide

Die natriuretischen Peptide (NP) sind endogene Antagonisten zum RAAS und dem sympathischen Nervensystem und bestehen aus 3 Isoformen. Das atriale natriuretische Peptid (ANP) sowie das Brain natriuretische Peptid (BNP) werden unter physiologischen Bedingungen im Vorhofmyokard gebildet. Die NP inhibieren die Proliferation glatter Gefäßmuskulatur sowie die myokardiale Hypertrophie.

ANP und BNP. ANP fördert die Na^+ - und Wasserausscheidung, inhibiert die Renin- und Aldosteronsekretion so-

wie die Endothelin-1-Produktion und hat sympatholytische Effekte. Die ANP- und BNP-Produktion wird durch eine Zunahme des intraatrialen Druckes, durch vermehrte Na^+ -Aufnahme sowie eine Abnahme der linksventrikulären Funktion stimuliert. Bei ventrikulärer Hypertrophie oder Zunahme der ventrikulären Wandspannung wird BNP auch im Ventrikelmuskard gebildet. Aus diesen Gründen dient die Plasmakonzentration von BNP oder Pro-NT-BNP als prognostischer Marker bei chronischer Herzinsuffizienz.

CNP. Natriuretisches Peptid vom C-Typ (CNP) wird in Endothelzellen gebildet, und seine Freisetzung wird durch Scherstress stimuliert. Im Gegensatz zu ANP und BNP, welche ihre Wirkung systemisch entfalten und als endokrine Hormone gelten, vermittelt CNP parakrin eine Vasodilatation an glatten Gefäßmuskelzellen.

Abbau. Die NP werden entweder durch den NP-Clearance-Rezeptor internalisiert oder durch die neutrale Endopeptidase (NEP) abgebaut, die u. a. in Endothelzellen, glatten Gefäßmuskelzellen, Kardiomyozyten und Nierenepithelzellen vorkommt (36).



Die Inhibition der NEP erhöht die Plasmakonzentrationen von NP und anderen vasodilatierenden Peptiden wie Bradykinin und Substanz P. Da NEP allerdings auch am Abbau vasokonstriktorischer Peptide wie Angiotensin II und Endothelin-1 beteiligt ist, wird durch selektive NEP-Blockade keine konsistente Abnahme des Blutdrucks erzielt. Die kombinierte Inhibition von NEP und ACE umgeht diesen Nachteil und führt zu einer effektiveren Blutdruckreduktion als ein ACE-Hemmer allein. Allerdings kommt es durch die kombinierte NEP- und ACE-Blockade zu höheren Bradykinin-Konzentrationen. Die sog. Vasopeptidase-Inhibitoren konnten sich bisher jedoch nicht als Antihypertensiva durchsetzen.

23.2 Allgemeine Pathophysiologie

Hypertonie

Definition der Hypertonie

Da das Risiko für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen exponentiell mit der Höhe des Blutdrucks korreliert, ist in den letzten Jahren die Definition der Normo- und Hypertonie zunehmend komplexer geworden. In Tab. 23.1 ist die derzeit in Europa gültige Einteilung von Blutdruckbereichen aufgeführt (10, 17, 35).

Normotonie. Neu ist insbesondere die Einteilung der Normotonie in optimalen, normalen und noch normalen Blutdruck.



Menschen mit noch normalem Blutdruck haben ein bis zu 2,5fach höheres Risiko als solche mit optimalem Blutdruck. Zwar ist ein noch normaler Blutdruck nicht unbedingt eine Behandlungsindikation, doch profitieren z. B. Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenerkrankungen bei noch normalem Blutdruck von einer antihypertensiven Therapie (26).

Manifeste Hypertonie. Als manifeste Hypertonie gilt ein Blutdruck von >140 mmHg systolisch und/oder >90 mmHg diastolisch bei mindestens zwei Messungen an unterschiedlichen Tagen. Sie wird in leichte, mittelschwere und schwere Hypertonie unterteilt. Eine isolierte systolische Hypertonie tritt typischerweise im höheren Lebensalter auf und ist meist Ausdruck eines vasku-

Tabelle 23.1 Definition und Klassifikation von Blutdruckbereichen in Anlehnung an die Empfehlungen der WHO und ISH, der Deutschen Hochdruckliga und der European Society of Hypertension

Kategorie	Systolischer Blutdruck (mmHg)	Diastolischer Blutdruck (mmHg)
Optimaler Blutdruck	< 120	< 80
Normaler Blutdruck	< 130	< 85
Noch normaler Blutdruck	130 – 139	85 – 89
Grad 1: leichte Hypertonie	140 – 159	90 – 99
▶ Untergruppe: Borderline	140 – 149	90 – 94
Grad 2: mittelschwere Hypertonie	160 – 179	100 – 109
Grad 3: schwere Hypertonie	> 180	> 110
Isolierte systolische Hypertonie	> 140	< 90
▶ Untergruppe Borderline	140 – 149	< 90

lären Endorganschadens an den großen Gefäßen mit erhöhter Steifigkeit derselben. Im Gegensatz dazu tritt eine isolierte diastolische Hypertonie eher im jungen Lebensalter auf und wird meist durch eine kombiniert systolische und diastolische Hypertonie gefolgt.

Einteilung der Hypertonie

Pathogenetische Einteilung. Eine Blutdruckerhöhung tritt auf, wenn das HMV, der periphere Widerstand oder beide Größen erhöht sind. Eine rein pathogenetische Einteilung der Hypertonie in Volumenhochdruck und Widerstandshochdruck ist allerdings nicht ohne weiteres möglich, da bei vielen Hypertonieformen beide Größen verändert sind oder aber sich im Verlaufe der Zeit verändern.

Ätiologische Einteilung. Insbesondere hinsichtlich der therapeutischen Konsequenzen wird daher eine ätiologische Einteilung bevorzugt. Diese entspricht der klassischen Einteilung in essenzielle und sekundäre Hypertonie:

- ▶ Die *sekundäre* Hypertonie macht nur etwa 5–10% aller Hypertoniefälle aus und bezeichnet die Blutdruckerhöhung aus einer klar definierten, singulären Ursache, die häufig ursächlich korrigierbar ist.
- ▶ Als *essenzielle* Hypertonie werden hingegen die Hypertonieformen bezeichnet, bei denen keine sekundäre Hypertonie vorliegt und deren Ursachen lange Zeit als unbekannt galten. In den letzten Jahren wurden jedoch zunehmend die pathogenetischen Mechanismen der essenziellen Hypertonie aufgeklärt, sodass der Begriff essenziell (= „Ursache unbekannt“) verlassen wird zugunsten der Bezeichnung *primäre* Hypertonie (17).

Die primäre Hypertonie ist mit 90% der Fälle die häufigste Hypertonieform und eine multifaktorielle Erkrankung, die in der Regel genetische Komponenten sowie Einflüsse von Umwelt und Lebensstil aufweist. In Tab. 23.2 ist die ätiologische Einteilung der Hypertonie aufgeführt.

Tabelle 23.2 Ätiologische Einteilung der Hypertonieformen

1. Primäre Hypertonie
2. Sekundäre Hypertonie
Renale Hypertonie
▶ renal-parenchymatöse Hypertonie
– doppelseitige Nierenparenchymerkrankung
– einseitige Nierenparenchymerkrankung
– Nierenparenchymerkrankung bei Systemerkrankung
▶ renovaskuläre Hypertonie
– arteriosklerotische Stenose
– fibromuskuläre Dysplasie
– andere vaskuläre Nierenerkrankungen
Endokrine Hypertonie
▶ Mineralocorticoidhypertonie
– Phäochromozytom
– Cushing-Syndrom
– primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)
– sekundärer Hyperaldosteronismus
– Glucocorticoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus
– apparenter Mineralocorticoidexzess
– Liddle-Syndrom
– Geller-Syndrom
▶ Hyperthyreose, Hypothyreose
▶ Akromegalie
▶ primärer Hyperparathyreoidismus
Kardiovaskuläre Hypertonie
▶ Windkesselhypertonie
▶ Aortenisthmusstenose
▶ erhöhtes Schlag- und Herzminutenvolumen
– Aorteninsuffizienz
– offener Ductus Botalli
– AV-Block III. Grades
Schlafapnoesyndrom
Neurogene Hypertonie
Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
Exogene Hypertonie
▶ Ovulationshemmer
▶ Lakritze
▶ nichtsteroidale Antirheumatika
▶ andere Medikamente und exogene Substanzen



Hypotonie

Definition der Hypotonie

Beträgt der systolische Blutdruck weniger als 100 mmHg, so liegt eine Hypotonie vor.



Von klinisch weitaus größerer Bedeutung ist allerdings ein Blutdruckabfall beim Lagewechsel vom Liegen zum Stehen (orthostatische Hypotonie).

Einteilung der Hypotonie

Entsprechend der ätiologischen Klassifikation der Hypertonie wird auch die Hypotonie in *primäre* und *sekundäre* Hypotonie eingeteilt (Tab. 23.3).

Symptome. Die Symptome der Hypotonie können unterteilt werden in solche, die direkt der verminderten Organperfusion zuzuschreiben sind (z. B. Schwindel infolge zerebraler Minderdurchblutung), und in solche, die aus der Aktivierung kompensatorischer Mechanismen resultieren (z. B. Tachykardie infolge Stimulation des Sympathikus). Bei bestimmten Hypotonieformen (z. B. neurogene Hypotonie) können diese Kompensationsmechanismen allerdings fehlen.

Tabelle 23.3 Ätiologische Einteilung der Hypotonieformen

1. Primäre Hypotonie
2. Sekundäre Hypotonie
Endokrine Hypotonie
➤ Morbus Addison
➤ Hypophysenvorderlappeninsuffizienz
➤ Phäochromozytom
➤ Bartter-Syndrom
Kardiovaskuläre Hypotonie
➤ Kardiomyopathien, Vitien
➤ Karotissinussyndrom
➤ vasovagale Hypotonie
➤ verminderter venöser Rückfluss
➤ Pericarditis exsudativa
Neurogene Hypotonie
➤ primäre autonome Insuffizienz
➤ sekundäre autonome Insuffizienz
Hypotonie im Rahmen von Infektionen
Hypovolämische Hypotonie
Medikamentös bedingte Hypotonie

Orthostasesyndrom

Da sich die Hypotonie oft als Orthostasesyndrom manifestiert, sollen die sich beim Lagewechsel physiologischerweise abspielenden hämodynamischen Veränderungen kurz besprochen werden.

Physiologische Reaktionen. Durch Erreichen der aufrechten Körperhaltung verschieben sich rund 300–400 ml Blut in die venösen Kapazitätsgefäße der Beine und der Splanchnikusregion, worauf der venöse Rückfluss abnimmt. Dadurch vermindert sich das HMV um rund 20%, und der arterielle Blutdruck fällt, was wiederum über die Barorezeptoren im Aortenbogen und Karotissinus und über das bulbäre Kreislaufzentrum zu einer Aktivierung des Sympathikus und Hemmung des Vagus führt. Dies bewirkt einen positiv inotropen und chronotropen Effekt am Herzen sowie eine Konstriktion der peripheren Arteriolen, was in einer Zunahme der Herzfrequenz, einem gleich bleibenden oder höchstens leicht abfallenden systolischen Blutdruck sowie einem gleich bleibenden oder höchstens leicht ansteigenden diastolischen Blutdruck resultiert (Abb. 23.4).

Schellong-Test. Zur Objektivierung der Orthostase dient in erster Linie der Schellong-Test. In unklaren Fällen kann das Blutdruck- und Pulsverhalten bei Lagewechsel zusätzlich durch den Einsatz des Kipptisches untersucht werden.

Pathophysiologische Reaktionsformen. Pathophysiologisch sind 2 Reaktionsformen von Bedeutung (31):

- **Sympathikotone orthostatische Hypotonie:** Diese ist durch eine übermäßige kompensatorische Aktivierung des Sympathikus mit deutlichem Anstieg des diastolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz gekennzeichnet.
- **Asympathikotone Form:** Hier fehlen die sympathischen Gegenmechanismen, weshalb kein Anstieg des diastolischen Blutdrucks und keine Tachykardie zu beobachten sind. Dieses Orthostasesyndrom tritt typischerweise bei neurologischen Störungen auf.

Die normale Kreislaufregulation bei Lagewechsel sowie das Beispiel einer sympathikotonen und einer asympathikotonen Regulationsstörung sind in Abb. 23.4 dargestellt.

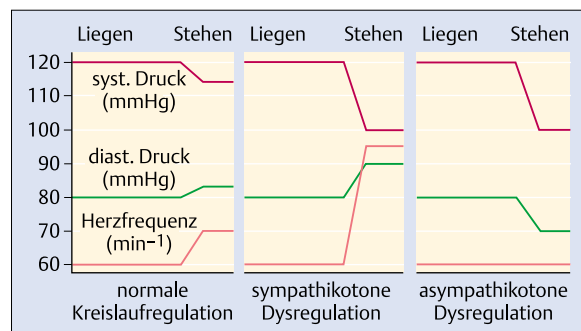


Abb. 23.4 Orthostatische Regulationsstörungen.

23.3 Spezielle Pathophysiologie der Hypertonie

Primäre Hypertonie

Die häufigste Hypertonieform ist die primäre Hypertonie. Ihre Pathogenese ist meist multifaktoriell. Die wichtigsten Faktoren sind Adipositas, genetische Prädisposition, Kochsalzsensitivität und chronischer Stress.

Da viele dieser Faktoren anamnestisch oder durch Untersuchungen eruierbar sind, ist die primäre Hypertonie nicht unbedingt nur eine Ausschlussdiagnose (17). Folgende Faktoren sprechen für eine primäre Hypertonie:

- Beginn zwischen der 3. und 5. Lebensdekade,
- leichte Hypertonie (140–159 mmHg systolisch, 90–99 mmHg diastolisch),
- langsamer, klinisch stummer Beginn,
- kein Hinweis auf sekundäre Hypertonie (Anamnese, Basisdiagnostik),
- Übergewicht und Bewegungsmangel,
- Hinweise auf chronische Stressbelastung (Beruf, Familie etc.),
- hoher Alkoholkonsum,
- gutes Ansprechen auf medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen.

Adipositas

Die Adipositas ist der häufigste Risikofaktor für die Entwicklung einer Hypertonie. Über die Hälfte der Hypertoniker sind übergewichtig, und der Body Mass Index (BMI) korreliert linear mit dem Hypertonierisiko. Folgende Prozesse induzieren eine Zunahme des Blutdrucks bei Adipositas:

- **Erhöhte Sympathikusaktivität:** Diese wird zum Teil durch die Freisetzung von Leptin aus dem Fettgewebe verursacht, welches an hypothalamischen Sympathikuskerne eine Stimulation hervorruft. Die sympathische Aktivierung steigert das HMV sowie den peripheren Gefäßwiderstand.
- **Aktivierung des RAAS:** Diese wird durch die Stimulation renaler β_1 -AR herbeigeführt, die eine vermehrte Reninfreisetzung verursachen. Angiotensin II und Aldosteron bewirken eine Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes sowie die Volumenexpansion und vermehrte Na^+ -Rückresorption.
- **Hyperinsulinämie:** Bei der Adipositas liegt häufig eine Insulinresistenz vor, wodurch es zu vermehrter Insulinausschüttung kommt. Insulin stimuliert die tubuläre Na^+ -Rückresorption sowie die Sympathikusaktivität, was die Volumenexpansion und Zunahme des HMV weiter aggraviert.
- **Strukturelle Veränderungen der Niere:** Langfristig kommt es bei der Adipositas zur Destruktion von Nephronen und somit zu einer Abnahme der Nierenfunktion, wodurch die Hypertonie fixiert wird.



Durch Gewichtsreduktion kann eine Senkung des Blutdrucks um etwa 0,5–1,0 mmHg/kg Körpergewicht erzielt werden.

Genetische Faktoren

Man unterscheidet monogenetische und polygenetische Hypertonieformen.

Monogenetische Formen. Hierzu gehören z.B. das Liddle-Syndrom, Glucocorticoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus und apparenter Mineralocorticoidexzess. Diese Formen der Hypertonie sind meist autosomal dominant vererbt und der Gruppe der sekundären Hypertonie zuzuordnen (s.u.). Sie treten extrem selten auf und haben eine erhöhte renale Na^+ -Rückresorption als gemeinsamen Pathomechanismus.

Polygenetische Formen. Diese Formen „familiärer Hypertonie“ sind im Gegensatz zu den monogenetischen wesentlich häufiger (etwa 30–40% der Fälle) und beruhen meist auf Polymorphismen mehrerer Gene. Zu diesen zählen u.a. die Gene für Angiotensinogen, ACE2, α -Adducin, den β_2 -AR, die β_3 -Untereinheit des G-Proteins und die β -Untereinheit des epithelialen Na^+ -Kanals. Einzeldefekte dieser Gene führen in der Regel nicht zu einer Hypertonie. Die Gesamtheit der Defekte verursacht jedoch (gemäß der Guyton-Hypothese) eine renale Dysfunktion, die eine Salz- und Wasserretention zur Folge hat und eine Salzsensitivität hervorruft (17).

Kochsalz und Salzsensitivität

Etwa die Hälfte der Hypertoniker ist salzsensitiv und reagiert auf eine kochsalzreiche Kost mit einer Zunahme des Blutdrucks. Der kritische Schwellenwert für die Salzaufnahme liegt hierbei um 3–4 g pro Tag. In Bevölkerungsgruppen, die weniger als 3 g Salz pro Tag zu sich nehmen (z.B. in Brasilien oder Afrika), tritt praktisch keine Hypertonie auf. Der durchschnittliche Kochsalzkonsum in westlichen Ländern hingegen beträgt etwa 9 g pro Tag.



Durch Salzreduktion der Kost lässt sich bei salzsensitiven Hypertonikern ein relevanter Blutdruckabfall erzielen (8, 12).

Pathomechanismen. Ein wichtiger Pathomechanismus der Salzsensitivität ist die Unfähigkeit der Niere, eine vermehrte Na^+ -Aufnahme durch eine adäquate Na^+ -Ausscheidung zu kompensieren. Ein solcher Defekt kann genetisch bedingt sein und tritt bei Schwarzen häufiger als bei Weißen auf. Die erhöhte Serumkonzentration an Na^+ ist mit einem erhöhten Blutvolumen assoziiert (3).



Die erhöhte $[Na^+]$ im Serum führt auch zu einer Zunahme des peripheren Gefäßwiderstands. Dies wird durch kardiotope Steroide vermittelt, deren wichtigster Vertreter das in der Nebennierenrinde produzierte Ouabain ist. Die Ouabain-Plasmakonzentration ist bei 50% der Hypertoniker erhöht. Kochsalzaufnahme steigert die zentrale Sympathikusaktivität, und die Ouabain-Freisetzung aus der Nebennierenrinde wird durch α_1 -AR-Aktivierung stimuliert. Ouabain inhibiert die Na^+K^+ -ATPase von glatten Gefäßmuskelzellen, wodurch es zu einem Anstieg der zytosolischen Na^+ -Konzentration ($[Na^+]_i$) kommt. Die erhöhte $[Na^+]_i$ aktiviert den zytosolischen Ca^{2+} -Influx über den Na^+-Ca^{2+} -Austauscher. Ein Anstieg der $[Ca^{2+}]_i$ verursacht Vasokonstriktion sowie eine erhöhte Sensibilität der Gefäßmuskelzellen gegenüber vasokonstriktorischer Rezeptorstimulation (z. B. über α -AR oder AT_1 -R) (3, 13).

Chronischer Stress

In etwa 20% der Fälle ist chronisch psychischer Stress ein wichtiger Auslöser für eine Hypertonie. In der heutigen Gesellschaft ist Stress meist beruflich oder familiär bedingt. Auch besondere Umweltbelastungen, wie ständiger Lärm (z. B. Straßen- oder Fluglärm) oder Hitze (insbesondere am Arbeitsplatz), erzeugen Stress. Allerdings ist die individuelle Stressverarbeitung dafür entscheidend, ob Stress letztendlich auch zu einer Hypertonie führt oder nicht (7, 37). Durch psychischen Stress wird die zentrale Sympathikusaktivität gesteigert, wodurch das HMV zunimmt. Durch die Koaktivierung des RAAS nehmen auch das Blutvolumen und der periphere Gefäßwiderstand zu.

Alkohol

Milder Alkoholkonsum verursacht keine Hypertonie. Oberhalb eines Konsums von 30 g/Tag (entsprechend etwa 300 ml Wein) steigert jedoch jede zusätzliche Zufuhr von 10 g Alkohol am Tag den Blutdruck um durchschnittlich 1–2 mmHg. Die in Abb. 23.5 aufgeführten Mechanismen der alkoholassoziierten Hypertonie sind komplex und noch nicht vollständig aufgeklärt. Wichtig hierbei ist jedoch die Unterscheidung peripherer und zentraler Effekte des Alkohols (24).

Periphere Effekte. Alkohol wird in der Leber durch die Alkoholdehydrogenase zu Acetaldehyd metabolisiert, welches zum einen *direkt* eine Vasokonstriktion bewirkt und zum anderen *indirekt* über eine Stimulation der Katecholaminfreisetzung den Blutdruck erhöht.

Zentrale Effekte. Die Stimulation der Corticotropin-Releasing-Hormon-(CRH-)Sekretion bewirkt einerseits eine Steigerung postganglionärer sympathikoadrenerger Efferenzen. Zum anderen bewirkt die Suppression des Barorezeptorenreflexes eine verminderte Erregung parasympathischer Strukturen, sodass insgesamt eine verstärkte rezeptorvermittelte Reaktion von Katecholaminen resultiert. Im zerebralen Zirkulationsgebiet bewirkt Alkohol eine globale Vasodilatation. Darüber hinaus inhibiert Alkohol GABA-(γ -Amino-Buttersäure-)erge Synapsen, die physiologischerweise einen hemmenden Einfluss auf das zentrale Nervensystem ausüben, und führt somit zu zentraler Erregung.

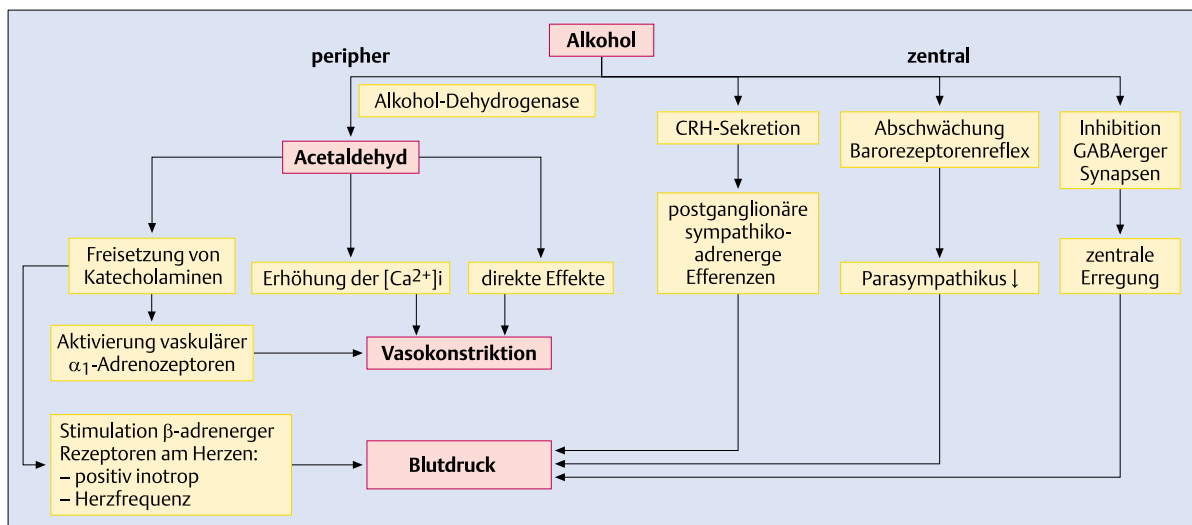


Abb. 23.5 Periphere und zentrale Effekte von Alkohol auf die pressorische Regulation des arteriellen Blutdruckes (CRH = Corticotropin Releasing Hormone) (nach 24).