

# I. DAS HYPERTONIE-SYNDROM

Pathophysiologie, Therapie & medikamentöse Behandlung

in Kooperation mit S. Mahboobi

## 1. Hypertonie - Einführung

### 1.1 Grundlagen

**Definition.** Als Hypertonie bezeichnet man jede die Norm überschreitende, anhaltende Steigerung des arteriellen Blutdrucks.

- **labile Hypertonie**  
Neben erhöhten Blutdruckwerten werden auch zeitweilig normale Blutdruckwerte gemessen, geht häufig in einen fixierten Hochdruck über.
- **maligne Hypertonie**  
Konstante Erhöhung des diastolischen Blutdrucks über 120 mm Hg

**Tab. 1: Hypertonieklassifizierung (WHO)**

Klassifizierung nach WHO	systolischer Druck [mm Hg]	diastolischer Druck [mm Hg]
Normotonie	< 140	< 90
Grenzwerthypertonie	140 - 150	90 - 95
Hypertonie	> 160	> 95
Schwere Hypertonie	> 180	> 110

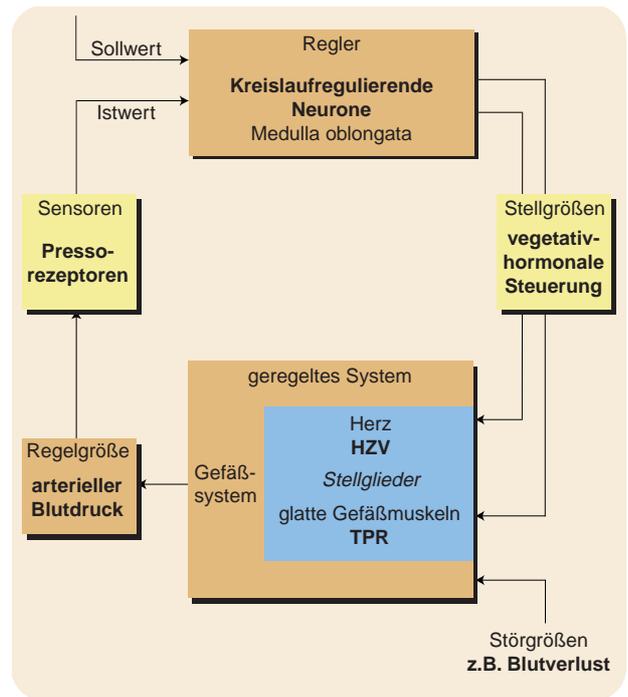
Da mit zunehmendem Alter der systolische Blutdruck aufgrund steifer werdender Arterien im Normalfall steigt, wurde die Normgrenze für Erwachsene von der „Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks“ heraufgesetzt:  
40 – 60 Jahre: 150 mm Hg; > 60 Jahre: 160 mm Hg

**Blutdruckregulation.** Der Blutdruck entsteht aus dem Produkt des Herzzeitvolumens (Schlagvolumen · Herzfrequenz) und des peripheren Widerstands. Eine Hypertonie entsteht durch Erhöhung einer der Faktoren oder durch eine Zunahme beider Parameter.

Als Regler fungiert das *Sympathikoadrenerge System*, welches innerhalb weniger Sekunden reagiert. Bei dauernder Beanspruchung tritt jedoch innerhalb von Tagen ein Wirksamkeitsverlust auf.

**Kreislaufkontrollzentrum im Gehirn:**

- **Vasomotorenzentrum**  
Bsp.: **Erregung** des Vasomotorenzentrums  
→ Erhöhung des Sympathikotonus  
→ Erhöhung des HZV und des peripheren Widerstandes → **Blutdruck steigt**



**Abb. 1.1.a Blutdruckregulation (schematisch)**

**Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.** Durch die Freisetzung von *Renin* in der Niere infolge eines starken Blutdruckabfalls kommt es zur Bildung von *Angiotensin II*.

**Angiotensin II Wirkungen:**

- **Konstriktion**  
starke **Konstriktion** der arteriellen Widerstandsgefäße  
→ Anstieg des peripheren Widerstandes und des Blutdrucks
- **Aldosteronsekretion**  
→ verstärkte Rückresorption von Natriumionen  
→ Blutvolumen bei Blutdruckabfall wird erhöht

**Hyperdynamischer Hochdruck.** Hochdruck durch Erhöhung des HZV, der auf *gesteigerter Herzfrequenz* oder einem *erhöhten Extrazellulärvolumen* (vermehrter venöser Rückstrom zum Herzen → erhöhtes Schlagvolumen) beruht.

Das HZV nimmt auch bei *Erhöhung der Sympathikusaktivität* oder hoher *Ansprechbarkeit auf Catecholamine* zu.

**Widerstandshochdruck.** Als Ursachen sind ein *erhöhter Hämatokritwert*<sup>1</sup> und *starke periphere Vasokonstriktion* zu nennen.

Die Vasokonstriktion kann durch erhöhte Sympathikusaktivität, vermehrte Ansprechbarkeit auf Catecholamine oder durch autoregulatorische Vorgänge bedingt sein.

1. Erythrozytenanteil des Gesamtblutvolumens in %

## 1.2 Hypertonieformen

**Primäre Hypertonie.** Diese auch essentielle Hypertonie genannte Form ist mit ca. 95% die häufigste Art. Die Ursachen sind noch weitgehend unbekannt.

**Diskutierte auslösende Faktoren:**

- **Genetische Disposition**  
Genetischer Defekt mit **verminderter Ausscheidung von Natriumionen** durch die Niere  
→ Hypothalamus setzt **natriuretisches Hormon frei** (Gegenregulation)  
→ Hemmung der renalen  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  - ATPase → Normalisierung der Natriumionenbilanz  
Es wird jedoch **auch die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  -ATPase** der **glatten Gefäßmuskulatur** gehemmt  
→ **erhöhter Gefäßtonus** der Muskelzellen  
→ Erhöhung des arteriellen Blutdrucks
- **Psychosoziale Faktoren: Streß**
- **Erhöhter Sympathikustonus**
- **Körpereigene Vasodilatantien werden vermindert gebildet**
- **Übergewicht**
- **Bewegungsarmut**

**Sekundäre Hypertonie.** Bei dieser Form der Hypertonie ist die Ursache eine Folge pathologischer Organveränderungen. Den bedeutendsten Anteil hat die sogenannte *renale Hypertonie*.

**Formen der sekundären Hypertonie:**

- **renale Hypertonie**
  - **renovaskulär:**  
stenosebedingte Mangel durchblutung der Niere  
→ gesteigerte Reninfreisetzung → Bluthochdruck
  - **renal-parenchymatös:**  
bei vielen Nierenerkrankungen (Glomerulonephritis<sup>1</sup>) im fortgeschrittenen Stadium  
Verlust von funktionstüchtigem Nierenparenchym  
→ Retention von Natrium und Wasser → Blutdruckanstieg
- **endokrine Hypertonie**
  - **Phäochromozytom:** Tumor, der vermehrt Katecholamine freisetzt
  - **Cushing-Syndrom:** vermehrte Glucokorticoidebildung
  - **Conn-Syndrom:** vermehrte Mineralokorticoidebildung
- **kardiovaskuläre Hypertonie**  
bei Arteriosklerose, Aortenisthmusstenose
- **neurogene Hypertonie**  
infolge organischer Erkrankungen des Nervensystems:  
Hirntumore, Enzephalitis, Vergiftungen

## 1.3 Folgen der Hypertonie

**Primäre Auswirkungen.** Zuerst treten *arteriosklerotische Schädigungen* der arteriellen Gefäße auf, die zu einer Widerstandserhöhung führen und den Hochdruck somit manifestieren.

**Sekundäre Auswirkungen.** Die arteriosklerotischen Veränderungen führen schließlich zur Ischämie verschiedener Organe.

**Organschädigungen:**

- **Herz**  
→ Herzinsuffizienz, Linksherzhypertrophie, KHK
- **Niere**  
→ Niereninsuffizienz
- **Gefäße**  
→ Arteriosklerose, Durchblutungsstörungen
- **Gehirn**  
→ Blutungen, Hirninfarkt

**Fazit.** Heute sind noch etwa 25% aller Todesfälle direkt oder indirekt auf eine Hypertonie zurückzuführen. Daher sollten Hochdruckpatienten möglichst frühzeitig erfasst werden und einer geeigneten Therapie zugeführt werden.

## 1.4 Therapieüberblick

**Allgemeines.** Die *primäre Hypertonie* erfordert eine symptomatische, medikamentöse Therapie. Die Auswahl des Antihypertons sollte durch das Alter des Patienten, seine speziellen Lebensumstände und eventuelle Begleiterkrankungen bestimmt werden.

**Zusätzliche Maßnahmen vor und während der Medikation:**

- **Gewichtsreduktion bei Übergewichtigen**
- **Verringerung der Kochsalzzufuhr**
- **regelmäßige körperliche Betätigung**
- **Einstellung des Rauchens**
- **Abbau von Streß**

Die *sekundäre Hypertonie* lässt sich teilweise durch die Behandlung des Primärleidens beheben.

**ACE - Hemmer.** Diese Substanzen blockieren das *Angiotensin-Konversions-Enzym<sup>2</sup>*, was zur Folge hat, daß die Bildung von Angiotensin II aus Angiotensin I unterdrückt wird. Der peripherer Widerstand wird gesenkt, da keine Vasokonstriktion durch Angiotensin II vermittelt wird. Als Zusatzeffekt wird der Aldosteronspiegel gesenkt, die fehlende Rückresorption von Natriumionen führt zu einem geringeren Plasmavolumen und der Blutdruck wird gesenkt.

**AT<sub>1</sub> - Rezeptorantagonisten.** Diese Arzneistoffe bewirken eine kompetitive Hemmung der Bindung von Angiotensin II an seinen Rezeptor. Die blutdrucksenkende Wirkung ist analog zu den Effekten der ACE - Hemmer.

**β-Blocker.** Sie werden aufgrund ihrer guten Verträglichkeit besonders häufig eingesetzt. Die Wirkung beruht auf einer kompetitiven Hemmung des β-adrenergen, sympathischen Systems.

1. akute oder chronisch entzündliche Veränderungen der Glomeruli

2. Angiotensin conversion enzyme (ACE)

**Wirkungen der  $\beta$ -Blocker:**

- **$\beta_1$ -Blockade:**  
Reduktion HF, Herzkontraktibilität, Reninfreisetzung
  - **$\beta_2$ -Blockade:**  
Kontraktion der **glatten Muskulatur**
- Therapeutisch erwünscht ist v.a. die  $\beta_1$ -Blockade

**$\alpha_1$ -Rezeptorblocker.** Sie bewirken eine Hemmung der Reaktion von *Noradrenalin* mit *postsynaptischen*  $\alpha$ -Adrenozeptoren was eine Vasodilatation hervorruft und somit eine Verringerung des peripheren Widerstandes.

**$\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten.** Eine Herabsetzung der Sympathikusaktivität wird durch die Aktivierung der  $\alpha_2$ -Rezeptoren erreicht. Aufgrund ihrer *zentralnervösen Nebenwirkungen* (Sedation) werden  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten nur als Kombinationspartner in Dreierkombinationen eingesetzt.

**Calcium-Antagonisten.** Diese Arzneigruppe *hemmt* den  $Ca^{2+}$ -Einstrom in die Muskelzellen durch die Blockade der langsamen, spannungsabhängigen Ca-Kanäle, andere Ionenströme werden nicht beeinflusst.

**Folgen der Blockade des  $Ca^{2+}$ -Einstroms:**

**Kontraktilität der glatten Gefäßmuskulatur herabgesetzt**  
→ Abnahme des peripheren Widerstandes → Blutdruck gesenkt

**Diuretika.** Eine weitere wichtige Substanzgruppe sind die Diuretika, die den Natriumhaushalt des Körpers beeinflussen.

**Blutdrucksenkung in 2 Phasen:**

- **Initiale Blutdrucksenkung**  
durch vermehrte renale Natriumionen- und Wasserausscheidung → Plasma- und Herzzeitvolumen sinkt
- **Aufrechterhaltung der Blutdrucksenkung**  
vermutlich über einer verminderten Ansprechbarkeit der glatten Gefäßmuskulatur auf vasokonstriktorische Reize infolge des **verringerten Natriumionengehalts** der Gefäßwand bzw. über eine **Down-Regulation von  $\alpha$ -Rezeptoren**

### 1.5 Stufenschema

**Allgemeines.** Die Therapie sollte mit einer Monosubstanz begonnen werden. *Zweier- oder Dreierkombinationen* werden eingesetzt, wenn das Therapieziel mit einer *normalen therapeutischen Dosis* der Monosubstanz nicht erreicht wird. Damit erhöht man die Erfolgsrate und man kann die Dosen der Kombinationspartner gering halten, was zu weniger unerwünschten NW führt. Mit einer *Dreierkombinationen* ist eine ausreichende Blutdrucksenkung in 90-95% der Fälle zu erreichen.

**Monotherapie:**

Eine Monotherapie wird durchgeführt mit Antihypertonika der 1. Wahl

- **Einsatz**  
vorwiegend **altersabhängig:**  
 $\beta$ -Blocker und ACE-Hemmer v.a. bei Patienten < 55 Jahre  
Diuretika und Ca-Antagonisten v.a. bei Patienten > 55 Jahre

**Kombination:**

Kombinationen von Antihypertensiva sind dann besonders wirksam, wenn die **Gegenregulationen** gegen die einzelnen Partner-substanzen **unterschiedlich sind** und sich gegenseitig aufheben

- **Beispiel für sinnvolle Kombination**  
**Benzothiadiazin-Saluretika** (Stimulation des RAA-Systems) mit  **$\beta$ -Blockern** (Hemmung des RAA-Systems)

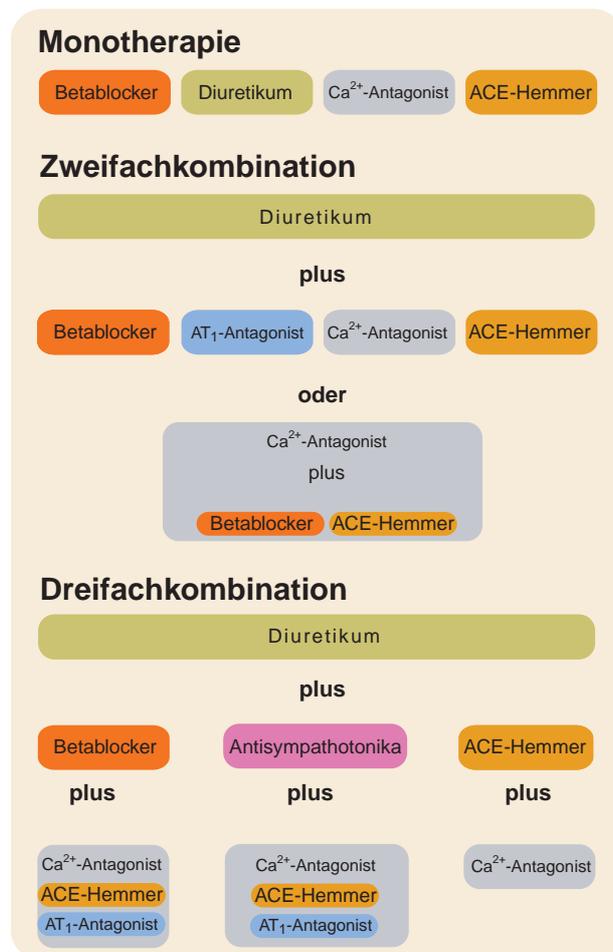


Abb. 1.5.a Stufenschema zur Medikation

## 2. Angriffspunkt: RAAS

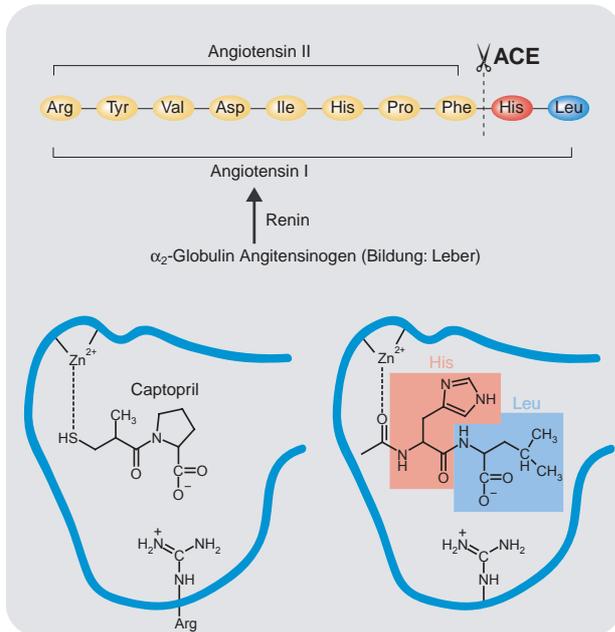
### 2.1 ACE-Hemmer

**Definition.** Das Angiotensin-Konversions-Enzym (ACE) ist eine *Peptidase* (exakt: *Carboxydiptidase*), welche die Umwandlung von Angiotensin I (AT I), durch *Abspaltung eines Dipeptids*, in aktives Angiotensin II (AT II) katalysiert (vgl. Abb. 2.1.a). Das Enzym inaktiviert zudem Bradykinin, da bei diesem Mediator eine Dipeptidabspaltung mit dem Funktionsverlust des Peptids verbunden ist. Angio-

tensin II ist ein *starker Vasokonstriktor* und wirkt indirekt durch die Freisetzung von *Katecholaminen* aus dem Nebennierenmark, Erleichterung der *Noradrenalinfreisetzung* aus den sympathischen Nervenendigungen und durch die Erhöhung des Sympathikustonus durch zentralen Angriff an der *Area postrema*. Die *Aldosteronfreisetzung* wird durch AT II gesteigert, was die Diurese verringert.

**Geschichte:**

Südamerikanische Viper **Bothrops jararaca** verursacht nach Biss starke Blutdrucksenkung  
 Die Peptidisolierung aus dem Schlangengift gelang Ende der 60er Jahre  
 Das Gift verstärkt die Wirkung von **Bradykinin** und greift am **RAAS** (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) an.  
 1981: **Captopril** erster zugelassener ACE-Hemmer



**Abb. 2.1.a** ACE-Hemmer / Angiotensin

In *Abb. 2.1.a* ist in der linken Enzymtasche Captopril zu erkennen, welches ein Analogon zum C-terminalen Ende des Angiotensin I darstellt und damit ACE *kompetitiv* hemmt<sup>1</sup>.

**Kinine.** Zu den Kininen, biologisch aktiven Peptiden, gehören das Nonapeptid *Bradykinin* sowie das Dekapeptid *Kallidin*. Sie entstehen im Blutplasma durch die Einwirkung von *Kallikreinen* (*Serin-Proteasen*) aus dem  $\alpha_2$ -Globulin *Kininogen*. Die inaktiven Vorstufen der *Kallikreine* entstehen aus den sogenannten *Präkallikreinen*, die z.B. im Blutplasma und Pankreas vorkommen.

**Abbau der biologisch wirksamen Kinine (vgl. Abb. 2.1.b):**

Der Abbau vollzieht sich innerhalb von Minuten durch spezifische Peptidasen.

- **Kininase I**  
spaltet **eine** Aminosäure am C-terminalen Ende ab

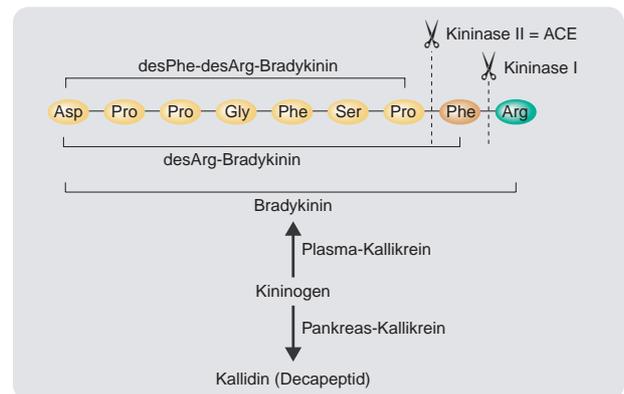
1. Durch die **nicht spaltbare Peptidbindung** im Captopril wird eine stärkere Hemmwirkung erzielt. Die **Sulfhydrylgruppe** sorgt für eine feste Bindung an das Zinkion.

- **Kininase II (=ACE)**  
spaltet **zwei** Aminosäure am C-terminalen Ende ab

**Wirkungen der Kinine:**

- **Herzzeitvolumen wird erhöht**
- **periphere Vasodilatation**
- **steigern Kapillarpermeabilität (Ödeme!)**
- **stark bronchokonstriktorische Wirkung**
- **können glatte Muskulatur des Darms sowohl kontrahieren als auch relaxieren**

Die Wirkungen kommen durch die Stimulation von Bradykininrezeptoren<sup>2</sup> zustande.



**Abb. 2.1.b** Bildung und Abbau von Bradykinin

**Indikation.** Einsatz von ACE-Hemmern bei *Koronarinsuffizienz*, *Hypertonie* und *Myokardinsuffizienz*.

*Einschleichende Therapie* ist bei Patienten mit bereits aktiviertem RAAS (Diuretikabehandlung oder Herzinsuffizienz) erforderlich, da hier deutlich höhere Blutdrucksenkung als beim Gesunden.

**Vorteile:**

- **bei Myokardinsuffizienz**  
die Nachlast sinkt, Schlagvolumen und Herzzeitvolumen nehmen zu, die linksventrikuläre Hypertrophie bildet sich zurück und die Koronarreserve steigt  
→ **Kardioprotektiver Effekt**
- **bei Diabetes mellitus**  
ACE-Hemmer sind **stoffwechselfneutral** ( $\beta$ -Blocker und Diuretika nicht!)

**Nebenwirkungen.** Trockener *Husten* (10%), *Geschmacksstörungen* (3%), *Hautveränderungen* und *Juckreiz* (1-5%), *Durchfall* und *Übelkeit* (1-3%) sind die häufigsten Nebenwirkungen, die bei der Einnahme von ACE-Hemmern zu beobachten sind.

**Ursache des Hustens:**

Ungleichgewicht zwischen Prostaglandinen **Thromboxan** und **Prostacyclin**. Die erhöhte Produktion von Prostanoiden und Prostaglandinen (PG I<sub>2</sub> und E<sub>2</sub>) lösen den Husten aus. Eine **Hemmung** des Hustens wird durch **Plättchenaggregationsinhibitoren** (z.B. Picotamid) erreicht (Thromboxansynthesehemmung und Thromboxan-Rezeptor-Antagonismus).

2. Bisher sind zwei Subtypen des G-Protein gekoppelten Rezeptors bekannt: B<sub>1</sub> und B<sub>2</sub>. Für die angeführten Wirkungen ist der B<sub>2</sub>-Subtyp verantwortlich, der Phospholipase A<sub>2</sub> aktiviert und damit eine vermehrte Bildung von Prostaglandin E<sub>2</sub> und Prostacyclin, was zur Vasodilatation sowie zur Kontraktion der Darmmuskulatur führt.



## 2.2 AT<sub>1</sub>-Blocker

**Definition.** Bei den AT<sub>1</sub>-Blockern, die auch *Sartane* oder *Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten* bekannt sind, wird im Gegensatz zu den ACE-Hemmern nicht die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II verhindert, sondern die Wirkung von Angiotensin II durch *Blockade des Angiotensin-II-Rezeptors* verhindert. Durch den in der Reaktionskaskade des RAAS-System weiter hinten stehenden Angriffspunkt AT<sub>1</sub>-Rezeptor kann man einige Nebenwirkungen der ACE-Hemmer vermeiden.

### Typisierung des AT-Rezeptors:

Der AT<sub>1</sub>-Rezeptor ist verantwortlich für **Wachstumsförderung**<sup>1</sup>, **Vasokonstriktion**<sup>2</sup> und **Natriumretention**<sup>3</sup>.

Durch den AT<sub>2</sub>-Rezeptor wird **Wachstumshemmung** und **Vasodilatation** vermittelt.

- **AT<sub>1A</sub>**  
Lunge, glatte Gefäßmuskulatur, Hirn, Leber, Niere
- **AT<sub>1B</sub>**  
Nebenniere, Hypophyse, Uterus
- **AT<sub>1C</sub>**  
Mesangialzellen, glatte Muskelzellen
- **AT<sub>2</sub>**  
Nebenniere, Hirn, Fetales Gewebe, Uterus, Ovarien, Endothel

**Indikation.** AT<sub>1</sub>-Blocker sind indiziert bei essentieller Hypertonie. Losartan darf auch zur Behandlung der Herzinsuffizienz in Kombination mit Diuretika und einem Herzglykosid zugelassen.

**Kontraindikation.** Während Schwangerschaft und Stillzeit keine Anwendung von AT I-Blockern und solchen Medikamenten, die in das RAAS eingreifen. Primärer Hyperaldosteronismus, hämodynamisch relevante Aorten- oder Mitralstenose, hypertrophe Kardiomyopathie, Leberinsuffizienz (Valsartan zusätzlich bei Gallenwegsobstruktion und bilärer Zirrhose) sind Diagnosen bei denen Sartane kontraindiziert sind.

Wegen Erfahrungsmangel sollte auf die Kombination mit Calciumantagonisten verzichtet werden, des weiteren ist keine Anwendung bei Einzelniere, Nierenarterienstenose, nach Nierentransplantation zu empfehlen.

Allgemein sollte bei Kindern und bei Herzinsuffizienzpatienten auf die Anwendung der AT<sub>1</sub>-Blocker verzichtet werden.

1. führt zur Hypertrophie (=) und Hyperplasie (=)  
2. direkt, indirekt (durch Sympathikusaktivierung)  
3. wegen Aldosteronausschüttung

## 3. Das adrenerge System

### 3.1 Einführung

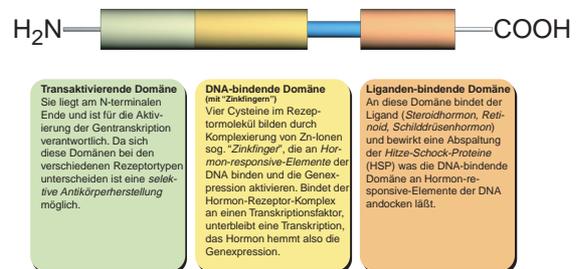


Abb. 3.1.a intrazellulärer Rezeptor