



universität
wien

MASTERARBEIT / MASTER'S THESIS

Titel der Masterarbeit / Title of the Master's Thesis

„Pharmakotherapie der arteriellen Hypertonie“

verfasst von / submitted by

Caroline Glaser BSc

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magistra pharmaciae (Mag.pharm.)

Wien, 2020 / Vienna 2020

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

A 066 605

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Masterstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

Univ.-Prof.i.R. Mag. Pharm. Dr. Eckhard Beubler
Lehrstuhl für Pharmakologie
Medizinische Universität Graz

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei meinem Masterarbeitsbetreuer Herrn Univ. Prof. i. R. Mag. pharm. Dr. Eckhard Beubler für die freundliche sowie professionelle Unterstützung beim Erfassen der Masterarbeit bedanken. Er stand mir stets mit seiner fachlichen Kompetenz zur Seite.

Ein besonderer Dank gebührt meiner Familie, die mir nicht nur das Studium ermöglicht hat, sondern auch in schwierigen Situationen des Studiums an mich geglaubt sowie mich tatkräftig unterstützt hat. Ganz besonders gilt der Dank meiner Mutter.

Abschließend danke ich meinen besten Freunden und den tollsten Studienkollegen für den großartigen Zusammenhalt. Denn dadurch wurde für mich die Studienzeit unvergesslich gemacht und wird immer eine schöne Erinnerung in meinem Leben bleiben.

Zusammenfassung

Herz – Kreislauf – Erkrankungen zählen zu den weltweit häufigsten Todesursachen. Arterielle Hypertonie stellt dabei seit Jahren einen entscheidenden Risikofaktor für kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre sowie renale Folgeerkrankungen dar. Deshalb bilden die Prävention sowie Therapie dieser Komplikationen einen wesentlichen Anteil in der ärztlichen Tätigkeit.

Die arterielle Hypertonie bleibt aufgrund ihrer unspezifischen, kaum wahrnehmbaren Symptomatik oft lange unerkannt. Häufig wird sie durch die von ihr ausgelöste Erkrankung diagnostiziert. Die chronische Blutdruckerhöhung begünstigt arteriosklerotische Veränderungen in den Arterien, die einen Myokardinfarkt, eine koronare Herzkrankheit, Schlaganfälle sowie Nierenschäden zur Folge haben können. Es ist daher nicht abwegig, dass eine adäquate Senkung des Blutdrucks einen wesentlichen Faktor in der Prävention spielt.

Ein systolischer Blutdruck – Messwert von über 140 mmHg sowie ein diastolisches Blutdruck – Messergebnis mehr als 90 mmHg wird als Hypertonie definiert. Dabei ist zu beachten, dass der Blutdruck physiologischen Schwankungen unterliegt, die teilweise zu einer deutlichen Erhöhung der Messergebnisse führen können.

In der antihypertensiven Therapie gilt es in erster Linie das kardiovaskuläre Gesamtrisiko und weiters die bedeutenden Folgeschäden zu reduzieren. Eine Änderung des Lebensstils sowie eine an den Patienten individuell angepasste Therapiestrategie erzielen die bestmöglichen Ergebnisse. Zu den nicht - pharmakotherapeutischen Maßnahmen zählen Gewichtsreduktion, Nikotinverzicht, Vermeidung von übermäßigem Alkoholkonsum, regelmäßiger Ausdauersport und kochsalzarme Ernährung. Die medikamentöse Therapie kann abhängig vom Patienten als Monotherapie, niedrig dosierte Kombinationstherapie sowie sequentielle Therapie gestartet werden. Die initiale Monotherapie nimmt den gleichen Stellenwert wie die Kombination mehrerer Antihypertensiva ein. Die dafür verwendeten Wirkstoffe sind primär ACE – Hemmer, Angiotensin – Rezeptor – Antagonisten, Diuretika, β - Blocker und Calciumantagonisten.

Entscheidend für den Erfolg der blutdrucksenkenden Therapie ist weiters die Compliance der Patienten. Häufig ist den Hypertonikern aufgrund der Asymptomatik nicht bewusst, weshalb Medikamente, die Nebenwirkungen hervorrufen können, eingesetzt werden müssen. Die Aufklärung des Arztes über die schwerwiegenden Komplikationen spielt dabei eine wesentliche Rolle.

Abstract

Cardiovascular diseases are among the most frequent causes of death worldwide. Arterial hypertension has been a decisive risk factor for cardiovascular, cerebrovascular and renal secondary diseases for years. Therefore, the prevention and therapy of these complications form an essential part of medical practice.

Arterial hypertension often remains unnoticed for a long time due to its unspecific, hardly noticeable symptoms for a long time. It is often diagnosed by the disease it causes. The chronic increase in blood pressure favours arteriosclerotic changes in the arteries, which can lead to myocardial infarction, coronary heart disease, strokes and kidney damages. It is therefore not unreasonable that an adequate reduction of blood pressure plays an essential role in prevention.

A systolic blood pressure over 140 mmHg and a diastolic blood pressure - measurement result greater than 90 mmHg is defined as hypertension. It should be considered that blood pressure is subjected to physiological fluctuations, which can sometimes lead to a significant increase in the measurement results.

In the antihypertensive therapy the primary aim is to reduce the overall cardiovascular risk and also the significant consequential damages. A change in lifestyle and therapy strategies individually adapted to the patient achieve the best possible results. Non-pharmacotherapeutic measures include weight reduction, abstinence of nicotine, avoidance of excessive alcohol consumption, regular endurance sports and a low-salt diet. Depending on the patient, drug therapy can be started as monotherapy, low-dose combination therapy and sequential therapy. Initial monotherapy has the same significance as the combination of several antihypertensives. The active substances used for this are primarily ACE - inhibitors, angiotensin receptor antagonists, diuretics, β -blockers and calcium antagonists.

Another decisive for the success for antihypertensive therapy is patient compliance. Often hypertensive patients are not aware of the need for medication that can cause side effects because of the asymptomatic nature of the disease. The information provided by the doctor about the serious complications plays as an important role in this respect.

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.1	DEFINITION UND KLASSIFIKATION DER ARTERIELLEN HYPERTONIE	1
1.2	REGULATION DES BLUTDRUCKS	3
1.2.1	KURZFRISTIGE REGULATION	4
1.2.2	LANGFRISTIGE REGULATION	4
1.3	ÄTIOLOGIE	7
1.3.1	PRIMÄRE HYPERTONIE	7
1.3.2	SEKUNDÄRE HYPERTONIE	9
1.3.3	SONDERFORMEN DER BLUTDRUCKSTEIGERUNG	13
1.4	PATHOPHYSIOLOGIE	14
1.5	SYMPTOMATIK	14
1.6	DIAGNOSTIK	15
1.7	DIE GEFAHREN EINER ARTERIELLEN HYPERTONIE	17
2	<u>NICHTMEDIKAMENTÖSE MAßNAHMEN</u>	19
3	<u>MEDIKAMENTÖSE MAßNAHMEN</u>	20
3.1	RENIN – ANGIOTENSIN – ALDOSTERON – SYSTEM – MODULATOREN	21
3.1.1	DIREKTEN RENINHEMMER	22
3.1.2	ACE – HEMMER	23
3.1.3	AT1 – REZEPTOR – ANTAGONISTEN	26
3.1.4	ALDOSTERON – REZEPTOR - ANTAGONISTEN	28
3.2	PHYSIOLOGIE DER NIERE	30
3.2.1	DIE GLOMERULÄRE FILTRATIONSRATE	30
3.2.2	DAS TUBULOGLOMERULÄRE FEEDBACK	30
3.2.3	DIURETIKA	32
3.3	CALCIUMANTAGONISTEN	42
3.4	β – BLOCKER	45
3.5	RESERVE – ANTIHYPERTENSIVA	47
4	<u>THERAPIEEMPFEHLUNGEN</u>	49
4.1	MITTEL DER 1. WAHL	50
4.2	ALTERNATIVE ZU DEN 1. WAHL PRÄPARATEN	50
4.3	KOMBINATIONSEMPFEHLUNGEN	51
5	<u>DISKUSSION</u>	53
6	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	X
7	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	XV
8	<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	XVI

Abkürzungsverzeichnis

ABDM	ambulantes Blutdruck – Monitoring
ACE	Angiotensin – Converting – Enzym
ADH	Antidiuretisches Hormon
AGT	Angiotensinogen
AH	Arterielle Hypertonie
ANG I	Angiotensin I
ANG II	Angiotensin II
ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
AME	apparenter Mineralkortikoidexzess
AT1	Angiotensin I
BNP	B – Typ Natriuretisches Peptid
Ca ²⁺	Calcium
Cl ⁻	Chlorid
COX	Cyclooxygenase
ENac	epithelialer Natriumkanal
HCO ₃	Bikarbonat
HZV	Herzeitvolumen
IP ₃	Inositol – 1,4,5 – Triphosphat
KHK	Koronare Herzkrankheit
MRCd	Mineralkortikoid - Rezeptor – Defekte
Na ⁺	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
NO	Stickstoffmonoxid
NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PIP ₂	Phosphatidylinositol – 4,5 – bisphosphat
RAAS	Renin Angiotensin Aldosteron System
TPW	totaler peripherer Widerstand

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: ABHÄNGIGKEIT DER KARDIOVASKULÄREN MORBIDITÄT VOM SYSTOLISCHEN BLUTDRUCK [4]	1
ABBILDUNG 2 MESSFÜHLER FÜR DEN BLUTDRUCK [7]	3
ABBILDUNG 3: HAUPTWIRKUNGEN VON ANGIOTENSIN II	6
ABBILDUNG 4: WAND - LUMEN - RELATION UND WIRKUNG EINES VASOPRESSORS [4]	14
ABBILDUNG 5: BASISDIAGNOSTIK BEI ARTERIELLER HYPERTONIE (MODIFIZIERT NACH EINEM SCHEMA DER DEUTSCHEN LIGA ZUR BEKÄMPFUNG DES HOHEN BLUTDRUCKS).....	16
ABBILDUNG 6: ARTERIOSKLEROSE MIT EINENGUNG (STENOSE) DES BLUTGEFÄßES.....	17
ABBILDUNG 7: HERZ BEI ANGINA PECTORIS	18
ABBILDUNG 8: ZEREBROVASKULÄRE KOMPLIKATIONEN	18
ABBILDUNG 9: INDIKATIONEN FÜR DIE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	21
ABBILDUNG 10: MOLEKULARER WIRKUNGSMECHANISMUS DER ACE – HEMMER (Z.B. ENALAPRILAT, RECHTS)	23
ABBILDUNG 11: REGULATION DES TONUS DES VAS AFFERENS IM RAHMEN DES TUBULOGLOMERULÄREN FEEDBACKS SOWIE DER RENINFREISETZUNG (SIEHE TEXT) 50	31
ABBILDUNG 12: DOSIS - WIRKUNGSBEZIEHUNG VON DIURETIKA]	32
ABBILDUNG 13: VERSCHIEDENE ANGRIFFSPUNKTE DER DIURETIKA [53].....	33
ABBILDUNG 14: WIRKUNGSMECHANISMUS DER CARBOANHYDRASE IM PROXIMALEN TUBULUS	34
ABBILDUNG 15: MECHANIMUS DER NATRIUM - RÜCKRESORPTION IM FRÜHDISTALEN TUBULUS UND WIRKUNGSWEISE DER THIAZIDE	36
ABBILDUNG 16: MECHANISMUS DER NATRIUM - RÜCKRESORPTION IM DICKEN AUFSTIEGENDEN TEIL DER HENLE - SCHLEIFE UND WIRKUNGSWEISE DER SCHLEIFENDIURETIKA	38
ABBILDUNG 17: MECHANISMUS DER NATRIUM - RÜCKRESORPTION IM SPÄTDISTALEN TUBULUS UND IM SAMMELROHR UND WIRKUNGSWEISE DER KALIUMSPARENDEN DIURETIKA	40
ABBILDUNG 18: SCHEMATISCHE KONZENTRATIONS - WIRKUNGS - KURVEN FÜR DIE NEGATIV INOTROPE UND DIE VASODILATIERENDE WIRKUNG VON VERAPAMIL UND NIFEDIPIN AM HERZEN	43
ABBILDUNG 19: STRATEGIEN DER MEDIKAMENTÖSEN HOCHDRUCKBEHANDLUNG	50
ABBILDUNG 20: MÖGLICHE KOMBINATIONEN VON ANTIHYPERTENSIVEN SUBSTANZKLASSEN.....	51

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: EINTEILUNG DER HYPERTONIE NACH HÖHE DER BLUTDRUCKWERTE (ESH)	2
---	---

1 Einleitung

1.1 Definition und Klassifikation der arteriellen Hypertonie

Die arterielle Hypertonie (AH) ist eine der am häufigsten auftretenden chronischen Erkrankung des Herz – Kreislauf – Systems, die Milliarden von Menschen weltweit betrifft. Durch die chronische Erhöhung des Blutdrucks, speziell in den Arterien des Körperkreislaufs, kommt es zu bedeutungsvollen Veränderungen im Gefäßsystem. Die schwerwiegenden Komplikationen der AH, wie Schlaganfall, koronare Herzkrankheit (KHK) und Nierenfunktionsstörungen sind Hauptgründe für Morbidität und Mortalität in den Industrieländern. Bluthochdruck, wie im alltäglichen Sprachgebrauch oft bezeichnet, stellt deshalb einen potenten Risikofaktor für kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und renale Ereignisse dar. Jedoch durch eine adäquate Blutdruckreduktion ist es möglich, diese Komplikationen zu reduzieren oder auch zu verhindern. [1,2]

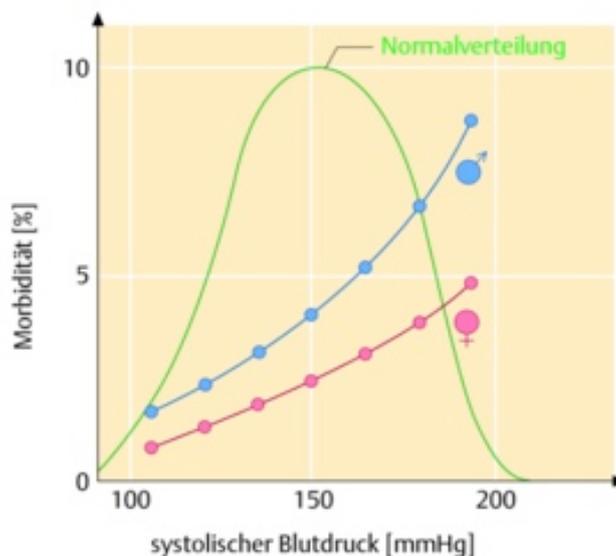


Abbildung 1: Abhängigkeit der kardiovaskulären Morbidität vom systolischen Blutdruck [4]

In Abbildung 1 kann man den Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck und kardiovaskulärer Morbidität klar erkennen. Diese Beziehung besteht auch für andere bedeutende Folgen der Hypertonie, wie Schlaganfall, Linksherzinsuffizienz und Myokardinfarkt.

Ausschlaggebend für die Höhe des Blutdrucks sind das Herzzeitvolumen und der Gefäßwiderstand: $\text{Blutdruck} = \text{Herzzeitvolumen} \times \text{Gefäßwiderstand}$. Anhand der Formel lässt sich erkennen, dass ein steigendes Herzzeitvolumen und/oder ein steigender Gefäßwiderstand eine Erhöhung des Blutdrucks zur Folge hat. Der Gefäßwiderstand steht in Abhängigkeit zum Durchmesser des Gefäßes: nimmt der Durchmesser ab, durch zum Beispiel arteriosklerotische Veränderungen, steigt der Widerstand und somit der Blutdruck an.

Die arterielle Hypertonie lässt sich nach der Hämodynamik in drei Hochdruckformen einteilen:

- **Volumenhochdruck:** durch ein pathologisch erhöhtes Herzzeitvolumen nimmt der systolische Blutdruck zu und der diastolische Blutdruck bleibt unverändert.
- **Widerstandshochdruck:** durch Zunahme des peripheren Widerstands nimmt der systolische und diastolische Blutdruck zu.
- **Elastizitätshochdruck:** durch Abnahme der Elastizität der Aorta und anderer Gefäße steigt der systolische Blutdruckwert, der diastolische Blutdruck nimmt ab.

Die Hypertonie lässt sich sowohl physikalisch, das bedeutet das Verhältnis zwischen der Halbwertszeit und dem totalen peripheren Widerstand ist verändert, als auch pathophysiologisch, das heißt die Akteure der Blutdruckregulation sind gestört, beschreiben.

Die Klassifizierung der arteriellen Hypertension ist in den letzten Jahren sehr kompliziert geworden. Es gibt jedoch Gründe für die Einteilung in optimalen, normalen und noch-normalen Blutdruck und genauso für die Einteilung in die unterschiedlichen Stadien. Denn den verschiedenen Klassen werden unterschiedliche Risiken zugeordnet, an die man das Therapievorgehen anpassen sollte. [3,4,5]

Prinzipiell lässt sich die arterielle Hypertonie in 3 Schweregrade (mild, moderat und schwer) einteilen, die anhand der Werte des systolischen und des diastolischen Druckes in Tabelle 1 dargestellt sind. Die Klassifizierung der ESH (European Society of Hypertension, Europäische Hochdruck Gesellschaft) ist eine von mehreren Blutdruckklassifikationen.[6]

Category	Systolic (mmHg)	Diastolic (mmHg)
Optimal	< 120	< 80
Normal	120–129	80–84
High normal	130–139	85–89
Grade 1 hypertension (mild)	140–159	90–99
Grade 2 hypertension (moderate)	160–179	100–109
Grade 3 hypertension (severe)	≥ 180	≥ 110
Isolated systolic hypertension	≥ 140	< 90

Tabelle 1: Einteilung der Hypertonie nach Höhe der Blutdruckwerte (ESH)

1.2 Regulation des Blutdrucks

Die Blutdruckregulation ist sehr bedeutungsvoll für den menschlichen Körper. Der Grund dafür ist, dass der Blutdruck für die ausreichende Blutversorgung von Zellen, Gewebe und Organen verantwortlich ist.

Prinzipiell ist es möglich, durch Änderungen der Herzfrequenz, des Herzzeitvolumens und des Gefäßdurchmessers den Blutdruck zu regulieren. Durch unterschiedliche Kreislaufsensoren werden Veränderungen gemessen und dadurch dem Körper signalisiert, dass Anpassungsmechanismen notwendig sind.

- **Pressorezeptoren** oder auch Barorezeptoren genannt, messen ziemlich genau, ob es aufgrund von Blutdruckschwankungen zu einer verstärkten Dehnung der Gefäßwände kommt. Sie sind in den Wänden des Aortabogens und der Karotisgabel lokalisiert.
- **Volumenrezeptoren** liegen in der Wand des rechten Vorhofs und werden durch Dehnung dieser aktiviert.
- **Chemorezeptoren** in der Wand des Aortenbogens und der Karotisgabel messen nicht direkt Schwankungen des Blutdrucks, sondern sind darauf spezialisiert, bei erhöhtem Sauerstoffbedarf zu reagieren.

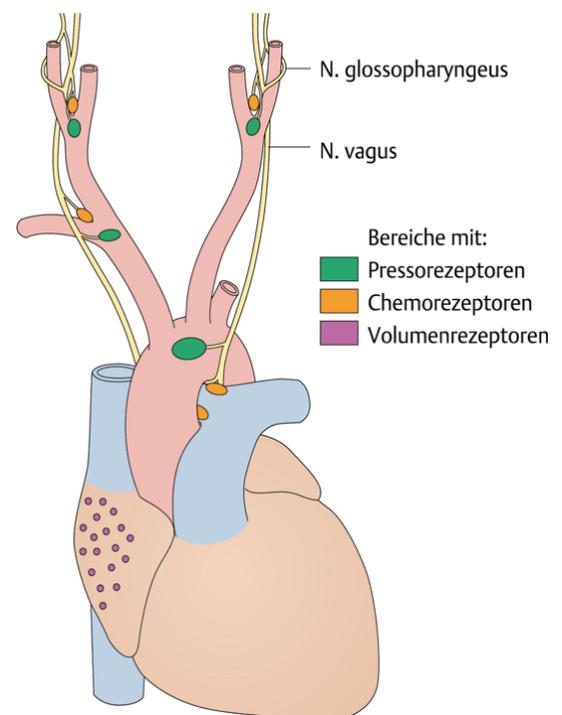


Abbildung 2 Messfühler für den Blutdruck [7]

Bei der Regulation des Blutdrucks werden kurzfristige und langfristige Regulationsmechanismen unterschieden, die bei Änderungen des Soll – Werts aktiviert werden, um starke Blutdruckschwankungen zu verhindern. [7,8]

1.2.1 Kurzfristige Regulation

Die kurzfristige Blutdruckregulation ist ein Anpassungsmechanismus, der unmittelbar nach Eintreten von Blutdruckveränderungen aktiviert wird. Man spricht hier auch von einem Pressorezeptorenreflex, da diese kontrollierte Gegenregulation überwiegend durch Pressorezeptoren in Gang gesetzt wird. Durch eine Erhöhung des Blutdrucks registrieren die Barorezeptoren Veränderungen in der Ausdehnung der Gefäßwand und leiten diese Informationen an das Kreislaufzentrum im Hirnstamm weiter. Dies hat zur Folge, dass die Sympathikusaktivität gehemmt wird, die Herzfrequenz abnimmt und Gefäße relaxieren. Kurz gesagt, der Blutdruck sinkt.

Dieser Mechanismus funktioniert aber auch umgekehrt: bei einer Blutdruckabnahme messen die Pressorezeptoren eine Abnahme der Gefäßwanddehnung, der Sympathikus wird aktiviert und der Blutdruck steigt an, da die Herzschlagfrequenz und der Gefäßwiderstand zunehmen. [7]

1.2.2 Langfristige Regulation

Renin – Angiotensin – Aldosteron – System (RAAS): Das Renin – Angiotensin – Aldosteron – System ist sehr bedeutsam für die Blutdruckregulation und kann durch unterschiedliche Stimuli aktiviert werden. So führt eine Abnahme der renalen Perfusion zu einer verstärkten und eine Zunahme der Nierendurchblutung zu einer verminderten Reninfreisetzung. Auch eine Stimulierung der β_1 – Rezeptoren im juxtaglomerulären Apparat über den Sympathikus hat eine gesteigerte Reninfreisetzung zur Folge. Zusätzlich spielt auch die Natriumchlorid - Konzentration eine wichtige Rolle, da eine erhöhte Kochsalzzufuhr die Reninfreisetzung hemmt und umgekehrt. [9]

Aktives Renin wird aus den juxtaglomerulären Zellen der Niere freigesetzt. Renin ist ein Enzym mit hormonähnlicher Wirkung, welches selbst durch eine Serinprotease aus der inaktiven Vorstufe Prorenin gebildet wird. [10] Renin katalysiert die Spaltung von Angiotensinogen (AGT) zu einem Decapeptid Angiotensin I. AGT stellt das einzige Propeptid für Angiotensin I (ANG I) dar und wird überwiegend in der Leber gebildet. Allerdings sind auch das Herz, die Nieren, die Gefäße und das Fettgewebe weitere Bildungsorte für AGT. Der nächste Schritt der Signalkaskade ist, dass ANG I zu Angiotensin II (ANG II) durch das Enzym Angiotensin – Converting –

Enzym (ACE) umgewandelt wird. [11] ACE steht sowohl frei als auch an Membranen gebunden zur Verfügung und wird hauptsächlich in Tubuluszellen der Niere, Epithelzellen des Nervensystems und auf Membranen der Endothelzellen exprimiert. Weiters katalysiert ACE den Abbau von Bradykinin und Kallidin in inaktive Formen und wird deshalb auch als Kininase II bezeichnet. Bradykinin ist ein Gewebshormon, welches vasodilatierend wirkt, die Abnahme des Blutdrucks und die Entstehung von Ödemen, Allergien sowie Diarrhoe begünstigt. [12,13,14] Obwohl Angiotensin II eine nur sehr geringe Plasmahalbwertszeit hat, ist es der wichtigste Mediator in der RAAS – Signalkaskade. Sowohl Renin, AGT als auch ANG I zeigen keine relevanten biologischen Wirkungen auf den Körper.

ANG II kann seine Wirkungen über die Bindung an ANG I – und ANG II – Rezeptoren entfalten, wobei die Stimulierung des ANG I - Rezeptors die wichtigere Funktion in der Regulation des Blutdrucks darstellt. Der G_q – gekoppelte – ANG I – Rezeptor bedingt eine Phospholipase C – Aktivierung. Das hat zur Folge, dass von Phosphatidylinositol – 4,5 – bisphosphat (PIP_2) Inositol – 1,4,5 – triphosphat (IP_3) abgespaltet wird und es zu einer Steigerung der Calcium – Konzentration in der glatten Muskulatur kommt. Daher führt Angiotensin II zu einer Kontraktion der Gefäße. Zusätzlich wird die Freisetzung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde stimuliert. Dies führt zu einer vermehrten Natrium - und Flüssigkeitsretention aus der Niere. Weitere AT1 – Rezeptor vermittelte Wirkungen sind Sympathikusaktivierung, denn bereits geringe Mengen von ANG II fördern die Freisetzung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark und Noradrenalin aus sympathischen Nervenendigungen. Auslösung eines Durstgefühls stellt einen weiteren Effekt von ANG II dar. Alle diese ausgelösten Wirkungen von ANG II durch Bindung an den ANG I - Rezeptor führen zu einer Steigerung des Blutdrucks.

Eine weitere, noch nennenswerte Wirkung von ANG II ist durch die Aktivierung der Proteinkinase C gegeben. Dadurch kommt es bei einer pathologisch bedingten RAAS – Aktivierung zu einer gesteigerten Proliferation der glatten Muskulatur und somit zur Hypertrophie des Herzmuskels. Denn ANG II gehört der Gruppe der Wachstumsfaktoren für Fibroblasten und Myozyten an.

ANG II – Rezeptor – vermittelte Effekte sind oft noch unklar, jedoch führt eine Aktivierung des Rezeptors zu einer Erweiterung der Gefäße und zu einer wachstumshemmenden Wirkung auf die Herzmuskelzellen. [9,15]

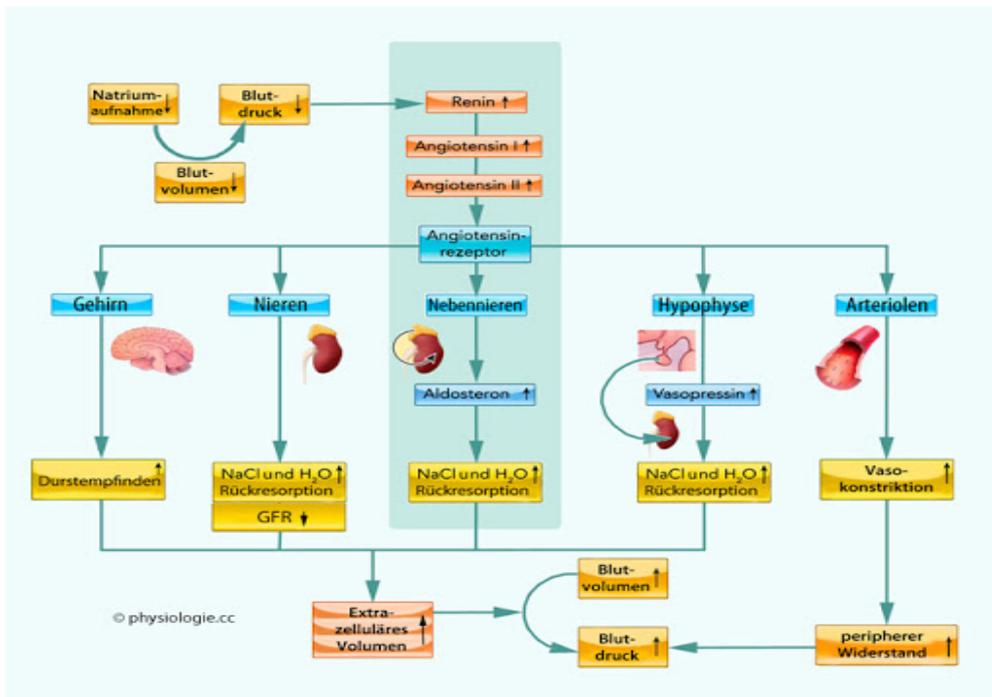


Abbildung 3: Hauptwirkungen von Angiotensin II

Antidiuretisches Hormon (ADH): Die Volumenrezeptoren registrieren bei einer Abnahme des Blutdrucks eine verminderte Anreicherung des rechten Vorhofs mit Blut. Das führt zu einer Aktivierung des Hypothalamus und einer gesteigerten Freisetzung von ADH. ADH entfaltet konzentrationsabhängig seine unterschiedlichen Wirkungen: in niedrigen Konzentrationen führt es zu einer verstärkten Flüssigkeitsretention, die Gesamtblutmenge im Organismus nimmt zu und der Druck im arteriellen System steigt an. Hingegen in hohen Konzentrationen kommt es zusätzlich zu einer Kontraktion der Gefäße, da durch Aktivierung des V₁(Vasopressin) – Rezeptors, ein G_q-gekoppelter Rezeptor, infolge einer Signalkaskade, genauso wie bei ANG II, der second messenger IP₃ gebildet wird. Das führt zu einer gesteigerten Calciumfreisetzung aus dem endoplasmatischen Retikulum und bewirkt eine Kontraktion der Gefäße. Aus diesem Grund wird ADH auch oft als Vasopressin bezeichnet.

Nehmen die Volumenrezeptoren eine Blutdruckzunahme wahr, wird weniger ADH freigesetzt, es kommt zu einem gesteigerten Flüssigkeitsverlust, das Blutvolumen und folglich der Blutdruck nehmen ab. Die Beziehung zwischen Blutdruckregulation und ADH nennt man auch „Gauer – Henry – Reflex“.

Ein weiterer Stimulus für eine vermehrte Freisetzung von ADH ist eine gesteigerte Kochsalzzufuhr. [7,9,16]

Natriuretische Peptide (ANP, BNP): Der Bildungsort für das Atriale Natriuretische Peptid und das B – Typ Natriuretische Peptid ist der Herzvorhof. Bei einer verstärkten atrialen Dehnung, das heißt bei einem Anstieg des Blutdrucks, werden diese Hormone aktiviert und führen einerseits zu einer Vasodilatation der glatten Muskulatur. Die Relaxation der Muskelzellen wird dadurch erklärt, dass ANP die membrangebundene Guanylatcyklase stimuliert. Die daraus resultierenden erhöhten cGMP – Spiegel aktivieren die Proteinkinase G und eine verminderte Ca^{2+} - Freisetzung ist die Folge.

Andererseits blockieren sie die Ausschüttung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde, es wird Natrium und Wasser vermindert rückresorbiert und der Blutdruck sinkt. [7,9]

1.3 Ätiologie

1.3.1 Primäre Hypertonie

Die primäre Hypertonie ist eine Form der Hypertonie, bei der man die Ursachen der erhöhten Blutdruckwerte nicht kennt. Schätzungsweise 90% der an Hypertonie erkrankten Personen leiden an einem essentiellen Hypertonus. Es handelt sich dabei um eine Erkrankung polygener Kausalität, die mit den unterschiedlichsten Faktoren in Zusammenhang steht. Dazu zählen genetische Prädisposition, Rauchen, Alkoholmissbrauch, höheres Alter, übermäßige Kochsalzzufuhr, metabolisches Syndrom sowie psychische Faktoren. Die Diagnose erfolgt mittels Ausschlussdiagnose. [17]

1. Genetik

Genetische Faktoren spielen eine wesentliche Rolle in der Entwicklung einer idiopathischen chronischen Blutdruckerhöhung. Wirft man einen Blick in die Zwillingsforschung, so lässt sich erkennen, dass eineiige Zwillinge, obwohl sie in unterschiedlichen Verhältnissen und unter unterschiedlichen Einflüssen aufwachsen, an einer vergleichbaren primären Hypertonie erkranken. [18]

2. Kochsalzzufuhr

Die übermäßige Kochsalzaufnahme stellt weiters einen begünstigten Faktor für die Entstehung dar. 1 g / Tag Kochsalz ist für die Aufrechterhaltung des Elektrolythaushaltes lebenswichtig, um die physiologischen Funktionen des Körpers zu gewährleisten. Im Allgemeinen wird empfohlen, die Aufnahme auf höchstens 5-6 g / Tag zu beschränken. Jedoch wird die

durchschnittliche tägliche Kochsalzzufuhr auf bis zu 9 – 12 g geschätzt. Die Hälfte aller Hypertoniker ist salzempfindlich und besonders für diese gilt 4 – 5 g weniger Salz mit der Nahrung aufzunehmen, denn dies hat eine Blutdrucksenkung von 5 mmHg zur Folge. Aufgrund der erhöhten Kochsalzzufuhr wird die Na^+ / K^+ ATPase blockiert und es resultiert daraus eine verstärkte intrazelluläre Natriumkonzentration. Dies führt zu einer erhöhten Calciumkonzentration und weiters zu einer Kontraktion der glatten Muskelzellen. Die Folge: der Blutdruck steigt. [18,19]

3. Alkoholkonsum

Alkoholkonsum ist einer der bedeutendsten Risikofaktoren und wirkt sich unterschiedlich auf die Pathogenese der essentiellen Hypertonie aus. Bei einem akuten Alkoholkonsum kommt es vorerst zu einer Relaxation der peripheren Gefäße. Dadurch kommt es zu einer Abnahme des Blutdrucks, die aber eine sofortige Aktivierung des Sympathikus zur Folge hat. Hingegen führt ein chronischer Alkoholabusus (mehr als 30 – 60 g Alkohol täglich) zu einem stark erhöhten Blutdruck. In mehreren Studien wurde festgestellt, dass eine Alkoholkarenz den Blutdruck signifikant senken kann. So wurde gezeigt, dass eine Abstinenz von Alkohol im Ausmaß eines Monats zu einer Abnahme des systolischen Blutdrucks um 7,2 mmHg und des diastolischen Blutdrucks um 6,6 mmHg führt. [20,21]

4. Metabolisches Syndrom

Die Hypertonie ist eine Adipositas – assoziierte Erkrankung, bei der das Hormon Leptin von hoher Bedeutung ist. Es wird in den Adipozyten gebildet und wirkt appetitzügelnd. Bei adipösen Patienten mit primärer Hypertonie ist der Leptinspiegel erhöht. Dadurch kommt es zu einer Stimulierung des sympathischen Nervensystems und zu einer Blutdruckerhöhung. Das lokale Renin – Angiotensin – Aldosteron – System im Fettgewebe dürfte auch eine wesentliche Rolle spielen. [22,23,24,25,26] Eine Gewichtsreduktion um 1 kg führt zu einer Abnahme des systolischen Blutdrucks um 1-2 mmHg. Das bedeutet, eine Gewichtsabnahme von 10 kg hat eine Senkung des Blutdrucks um bis zu 20 mmHg zur Folge. [19] Des Weiteren ist auch ein gestörter Zucker – und Fettstoffwechsel von zentraler Bedeutung. Aufgrund erhöhter Insulin – Konzentrationen im Blut kommt es zu einer verstärkten Natrium – und Flüssigkeitsrückresorption, da Insulin die Ausscheidung hemmt. Die dadurch entstehende Hypervolämie führt zur Blutdrucksteigerung. [2]

5. Psyche

Stress und andere physische Faktoren, wie beispielsweise Zeit – und Leistungsdruck stehen in engem Zusammenhang mit Hypertension. Dabei ist nicht akuter Stress für erhöhte Blutdruckwerte verantwortlich, sondern viel eher chronischer Stress, der zu erhöhten Noradrenalinspiegeln führt. In Studien wurde gezeigt, dass Strategien dagegen gemeinsam mit einer mediterranen Ernährung zu einer erfolgreichen Blutdrucksenkung führen. [27]

6. Hormone

Die Konzentration des Katecholamins Noradrenalin ist bei 25 % der Bluthochdruckpatienten erhöht. Der Grund dafür ist die gesteigerte Aktivität des sympathischen Nervensystems. In der Entwicklung der primären Hypertonie sind nicht nur die erhöhten Plasmanoradrenalin - Konzentrationen, sondern auch die Effektivität des Noradrenalins von wesentlicher Bedeutung. Hingegen spielt das Renin – Angiotensin – Aldosteron – System eine untergeordnete Rolle in der Krankheitsentstehung der essentiellen Hypertonie. [28]

1.3.2 Sekundäre Hypertonie

Die sekundäre Hypertonie betrifft schätzungsweise 10% aller Hypertoniker und entwickelt sich als Folge einer anderen Erkrankung. Eine effektive Therapie der Grunderkrankung ermöglicht eine Blutdrucksenkung.

1. Schlafapnoe – assoziierte Hypertonie

Obstruktive Schlafapnoe (OSA) und arterielle Hypertonie werden oft in Zusammenhang gebracht. Mehr als 50% der OSA – Patienten leiden an Bluthochdruck. In einigen Untersuchungen wurde gezeigt, dass die Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe eine Reduktion des Blutdrucks zur Folge hat. Es ist dann sogar möglich, die blutdrucksenkende Therapie zu reduzieren oder mitunter auch abzusetzen. Unter obstruktive Schlafapnoe versteht man eine Verengung der oberen Luftwege und dadurch vermehrte Atemstillstände in der Nacht. Der Körper versucht mittels Weckreaktionen die Atempausen und die damit ausgelöste Hypoxie zu unterbrechen und sich somit zu schützen. [29,30,31]

Aufgrund der Hypoxie registrieren Chemorezeptoren einen erhöhten Sauerstoffbedarf. Das führt zu einer gesteigerten Aktivierung des Sympathikus. Eine erhöhte Adrenalin – und Noradrenalinfreisetzung ist die Folge und der Blutdruck steigt an. [32] Des Weiteren, ist die über Stickstoffmonoxid ausgelöste Dilatation der Gefäße als Gegenregulation des

Blutdruckanstiegs bei Patienten mit OSA vermindert. [33] An OSA – erkrankten Personen entstehen während des Schlafs hohe Blutdruckspitzen und die physiologische Senkung des Blutdrucks fehlt. Mithilfe einer Nasenmaske, über die ein gleichmäßiger Druck wirkt, kann die gestörte Atmung wieder verbessert werden. [34]

2. Renale Hypertonie

Die renale Hypertonie ist die häufigste Ursache der sekundären Hypertonie. Man unterscheidet zwischen renoparenchymatöser und renovaskulärer Hypertension.

Bei der renoparenchymatösen Erkrankung liegt eine bereits angeborene oder im Alter erworbene Schädigung des Nierengewebes (Nierenparenchyms) zu Grunde. Zu den Erkrankungen zählen insbesondere Entzündungen des Glomerulums, diabetische Nephropathie oder auch angeborene Zystennieren.

Die Pathogenese entspricht dem 1 – Nieren Modell nach Goldblatt, das wichtig für das Verständnis ist: entfernt man eine Niere und engt die Arterie der zweiten Niere mithilfe einer Klammer ein, so kommt es zu einer Blutdruckerhöhung. Der Grund dafür ist die Verschlechterung der Nierendurchblutung und der renalen Ausscheidungsfunktion. Die Folge ist, dass Natrium und Wasser vermindert ausgeschieden werden und die zu Beginn erhöhten Reninkonzentrationen der zweiten Niere reduziert werden. Kurz gesagt, die Hypervolämie bedingt durch die verminderte Ausscheidung ist der Hauptgrund für den Anstieg des Drucks im arteriellen System. Nur in sehr seltenen Fällen kommt es zu höheren Plasmaproteinspiegeln.

Außerdem stellt die verminderte Produktion gefäßerweiternder Stoffe (Prostaglandine) aufgrund mangelhafter renaler Fähigkeit einen weiteren Auslöser der renoparenchymatöser Erkrankung dar.

Wichtig zu erwähnen ist, dass die Blutdruckerhöhung ihrerseits wiederum einen schlechten Einfluss auf das Voranschreiten der Nierenschädigung hat und deshalb dringlichste Behandlung benötigt. [35,36]

Die Entstehung der renovaskulären Hypertonie lässt sich anhand des 2 – Nieren Modells nach Goldblatt einfach erklären: entfernt man keine der beiden Nieren und engt man wieder die Nierenarterie einer Niere ein, so hat das folgende Konsequenzen: die Nierenarterienstenose führt zu einer Mangeldurchblutung, die mit einer gesteigerten RAAS – Aktivierung einhergeht und primär die Reninspiegel und folgedessen die ANG II – Konzentrationen erhöht sind.

Sekundär, führt die vermehrte Natrium - und Flüssigkeitsrückresorption zu einer Erhöhung des intravasalen Volumens und die Renin – Konzentrationen im Plasma nehmen ab. In der chronischen Phase ist daher der Anstieg des Blutdrucks wieder Folge einer Hypervolämie.

Am häufigsten ist die Arteriosklerose für die Entstehung der renovaskulären Hypertonie verantwortlich. Andere Auslöser sind Thrombosen, fibromuskuläre Dysplasie und Nierenverengungen aufgrund von Tumoren oder Zysten. [35,36]

3. Kardiovaskuläre Hypertonie

Als kardiovaskuläre Hypertonien werden Hypertonieformen bezeichnet, die durch Arteriosklerose – bedingte Veränderungen in der Aorta, Aortenisthmusstenose oder Aortenklappeninsuffizienz verursacht werden.

Bedingt durch die Arteriosklerose verliert die Aorta ihre Elastizität, wodurch ein Elastizitäts-hochdruck entsteht. Bei einer Aortenklappeninsuffizienz ist die Aortenklappe zwischen linker Herzkammer und Aorta nicht dicht. Dadurch ist es möglich, dass Blut in die linke Herzkammer zurückfließen kann und das Herz muss sich deutlich mehr anstrengen, was eine Blutdrucksteigerung zur Folge hat.

Von der linken Herzkammer ausgehend wird das mit Sauerstoff angereicherte Blut in die Aorta gepumpt. Durch die Verengung des Aortenisthmus herrscht in der Kammer ein erhöhter Druck, der sich auf die abzweigenden Gefäße auswirkt. Bei der Aortenisthmusstenose ist der Blutdruck nur in der oberen Körperhälfte erhöht. Im Rest des Körpers, also unterhalb der Engstelle, wird ein niedriger Blutdruck gemessen. [37]

4. Endokrine Hypertonie

Ursachen für eine endokrine Hypertonie sind zum einen Fehlaktivitäten endokriner Organe und zum anderen erhöhte Konzentrationen spezieller Hormone. [36] Zu den Endokrinopathien, die zu einer sekundären Hypertonie führen, zählen zum Beispiel Phäochromozytome, primärer und sekundärer Hyperaldosteronismus, Cushing Syndrom sowie Hyperthyreose. Nur bei etwa 1 % der Hypertoniker sind endokrine Störungen der Auslöser. [17,37]

5. Neurogene Hypertonie

Veränderungen aufgrund von Traumata, Entzündungen oder Arteriosklerose im Bereich des Karotissinus sind Ursachen für eine neurogene Hypertonie. Durch eine direkte Schädigung der Barorezeptoren ist die Blutdruckregulation gestört. [37]

6. Medikamenten - induzierte Hypertonie

Spezielle Pharmaka sind in der Lage, eine sekundäre Hypertonie auszulösen. Dazu zählen beispielsweise hormonelle Kontrazeptiva, NSAR, Steroide, Antirheumatika, Ciclosporin A sowie Sympathomimetika. Durch die Einnahme von Ovulationshemmern können schwere und durchaus auch maligne Formen der Hypertonie entstehen, da es zu einer verstärkten Aktivierung des RAA - Systems kommt und Östrogene die Expression von Angiotensinogen in der Leber fördern. Aus diesem Grund ist es wichtig, falls eine antihypertensive Therapie indiziert ist, die Einnahme oraler Kontrazeptiva auszuschließen. [4,37]

7. Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft

Schätzungsweise 10 % aller Schwangeren betreffen diese Formen der sekundären Hypertonie. Ein erhöhtes Risiko besteht bei Mehrlingsschwangerschaften und für Mütter im Alter von 40 Jahren und mehr. Hypertensive Erkrankungen während der Schwangerschaft stehen im engen Zusammenhang mit Frühgeburten, mageren und zu kleinen Säuglingen sowie erhöhtem kardiovaskuläres Risiko für die Mutter und das Kind. Schwangerschaftshypertonie tritt vor allem nach der 20. Schwangerschaftswoche auf und kann zu 25% in einer Praeklampsie enden. Die Präeklampsie im Gegensatz zur Gestationshypertonie zeichnet sich nicht nur durch einen erhöhten Blutdruck, sondern auch durch andere abnorme Veränderungen, wie beispielsweise Proteinurie, aus.

8. Monogenetische Hypertonieformen

Monogene Hypertonien, wie zum Beispiel Liddle Syndrom, apparenter Mineralkortikoidexzess (AME) oder Mineralkortikoid - Rezeptor - Defekte (MRCD) kommen in der Praxis nicht oft vor. [17]

Das Stresshormon Cortisol wird in der Niere durch die 11 – Hydroxysteroid – Dehydrogenase in das inaktive Cortison umgewandelt. Bei AME ist dieses Enzym mutiert und es resultieren daraus hohe Cortisol – Konzentrationen im Blut, die den Mineralkortikoid – Rezeptor verstärkt aktivieren. Es kommt zu einer erhöhten Natrium – und Wasserrückresorption und folglich zu einem erhöhten Blutdruck. Den gleichen Effekt kann man auch bei übermäßigem Konsum von Lakritze beobachten: die Glycyrrhetinsäure in der Lakritze blockiert die 11 – Hydroxysteroid – Dehydrogenase und die Umwandlung von Cortisol zu Cortison ist gestört. [38,39]

Bei Mineralkortikoid – Rezeptor - Defekten ist der Mineralkortikoid – Rezeptor aufgrund von Mutationen konstitutiv aktiviert. Auch hier entsteht die Hypertonie bedingt durch eine übermäßig erhöhte Natrium – und Wasserretention.

Das Liddle Syndrom ist gekennzeichnet durch eine verstärkte Natriumrückresorption, bedingt durch eine Mutation im epithelialen Natriumkanal (ENaC) der Niere. [40]

1.3.3 Sonderformen der Blutdrucksteigerung

1. Weißkittelhypertonie (isolierter Praxishochdruck)

Der Weißkittelhochdruck ereignet sich ziemlich oft in Arztpraxen. Der Definition nach spricht man hier von erhöhten Blutdruckwerten (>140/>90 mmHg) in einer ärztlichen Praxis. Erfolgen die Messungen aber zu Hause oder ambulant, liegen die gemessenen Werte aber im Normalbereich. Gründe dafür könnten zunehmende Aufregung und Nervosität beim Betreten einer Arztpraxis sein. Weißkittelhypertoniker benötigen keine antihypertensive Therapie, dennoch sollte man älteren Personen mit isoliertem Praxishochdruck erhöhte Aufmerksamkeit schenken. [17,41,42]

2. Maskierte Hypertonie (isolierter ambulanter Bluthochdruck)

Bei dieser Sonderform der Hypertonie sind die Blutdruckmessergebnisse in der Arztpraxis unter 140/90 mmHg, also im Normbereich. Führt man die Messungen selbstständig zu Hause durch oder wird der Blutdruck 24 Stunden lang ambulant überwacht, sind die Blutdruckwerte erhöht. Risikofaktoren für die Pathogenese der maskierten Hypertonie sind übermäßiger Alkoholkonsum, Rauchen, Erkrankungen wie Diabetes mellitus und psychische Faktoren, wie zum Beispiel Stress. Weiters sind junge Männer davon häufiger betroffen als das weibliche Geschlecht. [17]

3. Juvenile isolierte systolische Hypertonie (ISH)

An der juvenilen isolierten systolischen Hypertonie erkranken vor allem große, schlanke, sportliebende Jugendliche und junge Erwachsene. Nach häuslicher Selbstmessung des Blutdrucks am Oberarm, ist der systolische Blutdruckwert erhöht. Es ist keine antihypertensive Behandlung notwendig.[17]

1.4 Pathophysiologie

Der Körper hat unterschiedliche Möglichkeiten, sich an die chronische erhöhte Druckbelastung anzupassen. Die dadurch ausgelösten Veränderungen können durch eine effektive und adäquate Senkung des Blutdrucks wieder abnehmen.

Bei einem andauernd erhöhten Blutdruck hypertrophieren die Herzmuskelzellen und können dadurch eine ausreichende Pumpkraft des Herzens sowie eine ausreichende Sauerstoffversorgung aller Organe und Gewebe gewährleisten.

Auch die Widerstandsgefäße reagieren mit einer Vergrößerung der Muskelzellen, das heißt sie hypertrophieren ebenso. Der Gefäßwiderstand steht in Abhängigkeit zur Dicke des Gefäßes. Das heißt, dass bei einem immer gleichbleibenden Herzzeitvolumen die Wirkung beispielsweise von Noradrenalin und Angiotensin II einen stärkeren blutdrucksteigernden Effekt auf verdickte Gefäße hat, als auf Gefäße normaler Dicke, wie in Abbildung 4 erkennbar.

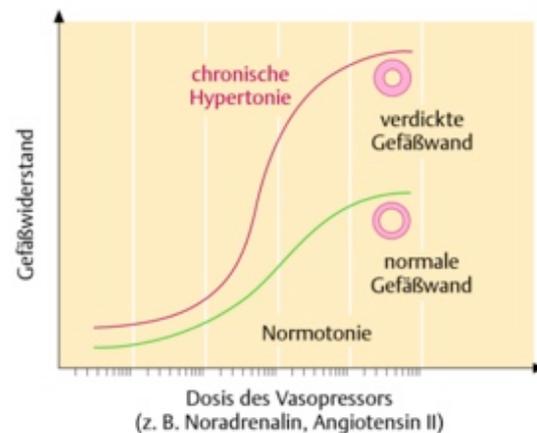


Abbildung 4: Wand - Lumen - Relation und Wirkung eines Vasopressors [4]

Ein weiterer Anpassungsmechanismus wird durch die Niere ausgeübt. Durch eine geringe Zunahme des Blutdrucks nimmt die Natriumausscheidung deutlich zu, um den Blutdruck zu senken. Man spricht hier von einer Druck – Natriuresis – Beziehung. Bei einem chronisch erhöhten Blutdruck ist die Kurve nach rechts verschoben. Das bedeutet, dass die gleiche Natriuresis erst bei einem erhöhten Druck stattfindet.

Bei den an Hypertonie erkrankten Personen ist der Barorezeptor auf einen anderen Sollwert eingestellt, als bei einem Gesunden. Das führt dazu, dass ein erhöhter Blutdruck als normal angesehen wird und die durch den Pressorezeptorenreflex ausgelöste Relaxation der Gefäße erst bei höherem Druck geschieht. [2,4]

1.5 Symptomatik

Arterielle Hypertonie wird oft erst relativ spät erkannt. Gründe dafür sind, dass die Symptomatik zum einem kaum wahrgenommen wird und zum anderen sehr unspezifisch verläuft. In den meisten Fällen wird die Hypertension aufgrund klinisch relevanter Komplikationen

erkannt. Kopfschmerzen, besonders im Hinterkopf, morgens, die im Laufe des Tages Besserung zeigen, sind typisch für einen Anstieg des Blutdrucks. Des Weiteren zählen auch Schwindel, Tinnitus, Abgeschlagenheit, Atemnot, Nasenbluten sowie Herzklopfen zu den unspezifischen Symptomen der arteriellen Hypertonie. Nächtlicher Hypertonus beeinflusst den Schlaf negativ und die Patienten berichten deshalb über Schlafstörungen.

Bei sekundären Hochdruckformen sind häufig die Krankheitsmerkmale der zu grundlegenden Erkrankungen ausschlaggebend für die Diagnostik. [2,17,44]

1.6 Diagnostik

Der Blutdruck ist keine konstante Größe und unterliegt starken physiologischen Schwankungen. Im fortgeschrittenen Alter ist es zum Beispiel nicht ungewohnt, dass der Blutdruck höher ist als bei Kindern und Jugendlichen. Der Grund dafür ist, dass die Elastizität der Aorta mit zunehmendem Alter abnimmt und daraus eine Erhöhung des systolischen Blutdruckwerts resultiert.

Des Weiteren unterliegt der Blutdruck einem zirkadianen Rhythmus. Der physiologische Blutdruckverlauf sieht folgendermaßen aus: morgens steigt der Blutdruck an, mittags fällt er ab und abends steigt er erneut. Während des Schlafs kommt es zu einem weiteren Blutdruckabfall um 10-15% („Dipping“). Bei sogenannten „Non-Dipper“ fehlt die nächtliche Blutdrucksenkung.

Der Blutdruck kann sich auch situationsbezogen verändern. So führen insbesondere Schmerzen, Sport, Stress, Nervosität, Angst und Aufregung zu einer Erhöhung des Blutdrucks, die teilweise Blutdruckwerte im Bereich einer mittelschweren Hypertonie erreichen können.

Hier spricht man überall von physiologischen Blutdruckveränderungen, die nicht mit einer chronischen arteriellen Hypertonie vergleichbar sind. [18,43]

Für die aussagekräftige Diagnostik der arteriellen Hypertonie ist eine einmalige Messung nicht ausreichend und nicht repräsentativ für den ganzen Tag. Es ist notwendig, den Blutdruck mindestens dreimal am Tag an zwei unterschiedlichen Tagen zu messen. Oft reichen die Messungen in der Arztpraxis alleine nicht aus und es werden häusliche Selbstmessungen sowie das ambulante Blutdruck – Monitoring über 24h in die Diagnostik miteinbezogen. Die kardiovaskulären Komplikationen können durch die Blutdruckmesswerte in der Nacht sowie durch den Mittelwert der Blutdruckmessergebnisse beim ABDM besser beurteilt werden als bei

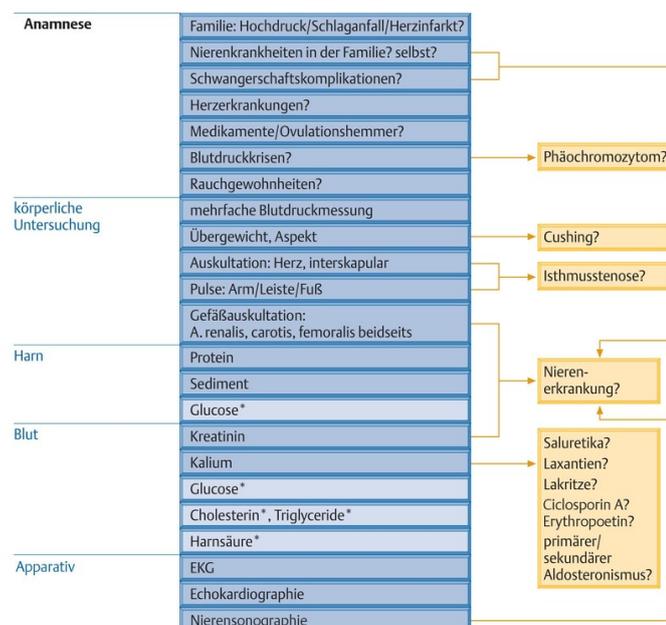
Messungen in der Arztpraxis. Bei der Blutdruckmessung werden zwei Werte angegeben: das systolische und das diastolische Blutdruckmessergebnis. Der systolische Blutdruck ist jener Druck, der beim Entleeren der linken Herzkammer auftritt, während der diastolische Blutdruck den Druck während der Füllungsphase widerspiegelt. Die Einheit wird immer als „mmHg“ angegeben, die für „Millimeter Quecksilbersäule“ steht. Dies hat historische Gründe, da früher der Blutdruck mithilfe einer mit Quecksilber gefüllten Säule bestimmt wurde.

Es ist wichtig, dem Patienten mitzuteilen, dass Messungen am Oberarm die genauesten Messungen darstellen. Messungen an den Fingern sowie am Handgelenk sind nicht empfohlen. Um Fehler in der Diagnostik zu vermeiden, ist es wichtig, das Blutdruckmessgerät auf etwaige Defekte zu überprüfen und die richtige Größe der Manschette auszuwählen. [17]

Die Diagnostik der arteriellen Hypertonie hat drei wichtige Aufgaben:

1. Die Grunderkrankung zu finden, die eventuell verantwortlich für die Entwicklung einer sekundären Hypertonie ist.
2. Den Schweregrad der Hypertonie festzustellen.
3. Das kardiovaskuläre Risiko mithilfe von Risikofaktoren und bereits Beschädigungen von Herz, Augen und Nieren zu beurteilen. Das ist ausschlagend für die antihypertensive Therapie.

Außerdem verfolgt der diagnostische Ablauf eine bestimmte Strategie, wie in Abbildung 5 erkennbar ist. [2]



* zur Hochdruckdiagnostik nicht unbedingt erforderliche, aber zur Erfassung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren empfehlenswerte Untersuchungen

Abbildung 5: Basisdiagnostik bei arterieller Hypertonie (modifiziert nach einem Schema der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks)

1.7 Die Gefahren einer arteriellen Hypertonie

Die arterielle Hypertonie bleibt aufgrund ihrer Asymptomatik oft lange unentdeckt. In dieser Zeit können bereits Schäden an den einzelnen Organen entstehen. Obwohl die Hypertension häufig beschwerdefrei abläuft oder sich durch eine sehr individuelle, unspezifische Symptomatik auszeichnet, muss man den Patienten vor Augen halten, dass Bluthochdruck einen der wichtigsten Risikofaktoren für Folgeerkrankungen an Gefäßen, Augen, Herz, Nieren, und zentralen Nervensystem darstellt, die auch mitunter tödlichen Ausgang nehmen können. [2]

Die Komplikationen sind stark abhängig von der Höhe des Blutdrucks sowie von der Dauer, die die Gefäße dem hohen Druck standhalten müssen. Außerdem spielen die Lebensgewohnheiten eine zentrale Bedeutung, da eine Änderung des Lebensstils eine Reduktion des Risikos zur Folge hat. Grunderkrankungen, wie beispielsweise Diabetes mellitus oder andere Stoffwechselerkrankungen, fördern weiters die Entstehung von Komplikationen. [45]

• Gefäße

Die Mehrheit aller an Hypertonie erkrankten Patienten weisen bereits verfrüht schon arteriosklerotische Veränderungen im Gefäßsystem auf. Aufgrund von Gefäßverengungen kann eine ausreichende Durchblutung nicht mehr sichergestellt werden. So führen verengte Gefäße, vor allem in den Beinen, zu Schmerzen, die sich vermehrt bei Bewegung zeigen. Dieses Krankheitsbild findet man bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Oft wird sie auch als Schaufensterkrankheit bezeichnet, da die Schmerzen beim Verweilen vor einem Schaufenster, also in Ruhe, Besserung zeigen.

• Herz

75 % aller Hypertoniker sterben infolge von Herzerkrankungen, insbesondere an den Folgeschäden eines Myokardinfarkts sowie bei Herzinsuffizienz. Schätzungsweise bei der Hälfte aller an Hypertonie erkrankten Patienten lässt sich im Echokardiogramm eine Hypertrophie der linken Herzhälfte erkennen. Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz und der plötzliche Herztod sind Folgen einer Linksherzhypertrophie.

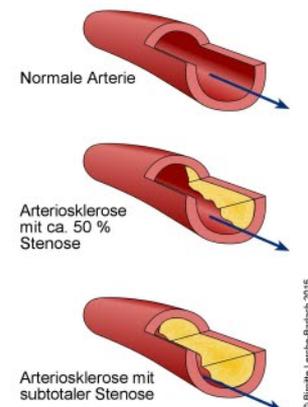


Abbildung 6: Arteriosklerose mit Einengung (Stenose) des Blutgefäßes

Des Weiteren kann es zu einer Verschlechterung der KHK kommen. Der Pathogenese der KHK liegen Arteriosklerose bedingte Gefäßveränderungen in den Koronararterien zu Grunde, die die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels stark beeinträchtigen. Die Entstehung von Herzinfarkt und Herzinsuffizienz wird dadurch begünstigt und die kardiale Mortalität steigt deutlich an.

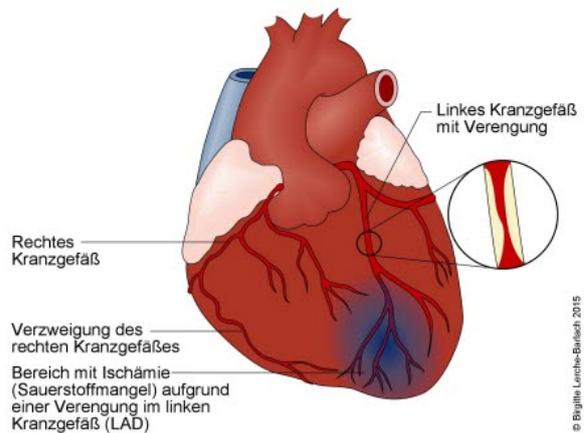


Abbildung 7: Herz bei Angina pectoris

- **Niere**

Die durch die Hypertonie bedingte Nephropathie fördert die Entstehung einer Nephrosklerose, die sich durch eine erhöhte Proteinausscheidung auszeichnet und eine Niereninsuffizienz zur Folge hat. Weiters führt die Nephrosklerose zu einer Verschlechterung anderer Nierenfunktionsstörungen wie beispielsweise der diabetischen Nephropathie. Für Hypertoniker, die an einer Proteinurie leiden, steigt die Wahrscheinlichkeit für eine spätere Dialysepflicht stark an.

- **Zentrales Nervensystem**

Schädigungen des zentralen Nervensystems führen bei ungefähr 15% der Hypertoniker zum Tod. Die zerebrale Ischämie und der Hirninfarkt sind häufige zerebrovaskuläre Komplikationen der arteriellen Hypertonie infolge eines vollständigen Verschlusses der Gefäße oder einer Hirnblutung. Durch eine adäquate blutdrucksenkende Therapie kann man das Risiko für die Entwicklung dieser Folgeschäden reduzieren.

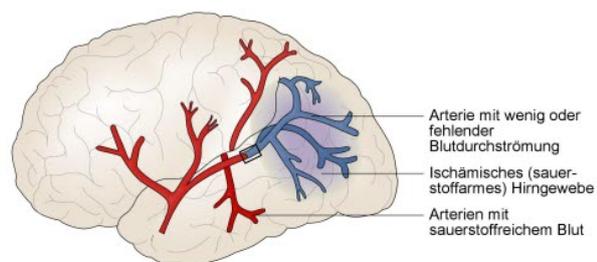


Abbildung 8: zerebrovaskuläre Komplikationen

Eine sehr schwerwiegende zerebrale Folgeerkrankung ist die hypertensive Massenblutung, die oft bei einem hypertensiven Notfall auftritt. Die akute Hochdruckenzephalopathie ist eine weitere Komplikation, die jedoch sehr selten im Rahmen der Hypertonie vorkommt.

- **Hypertensiver Notfall und hypertensive Krise**

Der hypertensive Notfall und die hypertensive Krise sind beide gekennzeichnet durch einen massiv erhöhten Blutdruck von über 180/120mmHg. Der hypertensive Notfall unterscheidet sich von der hypertensiven Krise durch lebensbedrohliche Schädigungen der Organe, wie zum

Beispiel Hochdruckenzephalopathie, Lungenödeme, intrakranielle und retinale Blutungen sowie Aortendissektion. Auch in der Therapiestrategie gibt es Unterschiede: der hypertensive Notfall bedarf einer sofortigen Therapie, während für die Behandlung der hypertensiven Krise eine Blutdruckkontrolle nach 30 min und die blutdrucksenkende Behandlung innerhalb von 24h notwendig ist.

Weitere Spätkomplikationen der arteriellen Hypertonie sind Aortendissektion, Bauchaaortenaneurysma, Augenschäden sowie die maligne Hypertonie (meist > 120mmHg diastolischer Blutdruckmesswert) [2,4,17,45]

2 Nichtmedikamentöse Maßnahmen

Die nichtmedikamentösen Maßnahmen reichen häufig schon aus, um den Blutdruck wieder ins Gleichgewicht zu bringen. Diese gelten vor allem für die milde bis mittelschwere arterielle Hypertonie mit kaum zusätzlichen Risikofaktoren. Es ist wichtig, den Patienten vollständig über die Spätfolgen des Bluthochdrucks aufzuklären und ihm die Einhaltung der Allgemeinmaßnahmen nahezu legen. [2]

- **Körperliche Aktivität und Gewichtsregulierung**

Körperliches Training wie Laufen und Schwimmen sowie die Gewichtsreduktion haben eine Senkung der Triglycerid – Spiegel und eine Stimulierung der Lipoproteinlipase A zur Folge. Das führt zu einem vermehrten Abbau von VLDL -, IDL - und LDL – Partikeln, sowie zu einer Steigerung der HDL – Partikeln – vermittelten Cholesterinausscheidung. [2,46,47]

Des weiteren wurden durch körperliche Aktivitäten Veränderungen in den Gefäßen gezeigt. Bei menschlichen Querschnittsuntersuchungen fand man höhere Konzentrationen von Nitrit und Nitrat im Blutplasma, die eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur bewirken. [48,49] Es ist wichtig, dass körperliches Training nicht alleine, sondern immer gemeinsam mit Änderungen der Ernährungsgewohnheiten stattfindet, weil damit eine erfolgreiche und langfristige Gewichtsreduktion gewährleistet werden kann. [50,51,52]

- **Ernährungsgewohnheiten**

Die Reduktion der Zufuhr von gesättigten Fettsäuren und die vermehrte Aufnahme von mehrfach ungesättigten Fettsäuren über die Nahrung wird empfohlen. Ballaststoffhaltige

Kohlenhydratquellen sowie die in Obst und Gemüse enthaltenen antioxidativ wirksamen Vitamine haben einen wichtigen Stellenwert in der nichtmedikamentösen Therapie. Durch eine mediterrane Ernährung ist es möglich, das Myokardinfarkttrisiko um 50% zu senken. Auch kaliumreiche Lebensmittel senken das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis. [17,53,54,55]

Insbesondere gilt für salzsensitive Hypertoniker eine kochsalzarme Ernährung, die die maximale tägliche Aufnahme von 5-6 g nicht überschreitet. Es wird empfohlen, die Mahlzeiten mit Gewürzen und Kräutern zu verfeinern und nicht Salz als Geschmacksverstärker zu verwenden. Nicht alle Hypertoniker können nach einer kochsalzreduzierenden Ernährung von einer Blutdrucksenkung profitieren. Dies ist wahrscheinlich genetisch bedingt. Jedoch wird das Ansprechen auf die antihypertensive Therapie bei allen Patienten erhöht. [2]

- **weitere Allgemeinmaßnahmen**

Für eine langfristige Blutdrucknormalisierung ist ein chronischer Alkoholabusus zu vermeiden, sowie der Konsum von Zigaretten zur Gänze einzustellen. Rauchen führt zwar nicht direkt zu einer blutdrucksteigernden Wirkung, jedoch wird das kardiovaskuläre Risiko deutlich erhöht. Strategien zur Stressbewältigung und Entspannungstechniken können individuell zur Blutdrucksenkung beitragen.

3 Medikamentöse Maßnahmen

Das Ziel der medikamentösen Therapie ist die Gefahr von Komplikationen der arteriellen Hypertonie zu vermindern und somit die Mortalität sowie Morbidität zu reduzieren. Bei den sekundären Hochdruckformen steht die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund. In der Bluthochdrucktherapie werden Blutdruckmesswerte von unter 140/90mmHg angestrebt. Es ist von sehr großer Bedeutung, den Patienten, neben der medikamentösen Therapie, auch über die begleitende Basistherapie, wie oben beschrieben, aufzuklären. So erreicht man die besten Erfolge in der antihypertensiven Therapie. Weiters ist für den Behandlungserfolg wichtig, dass Hypertoniker ausreichende Informationen über die verschriebenen Medikamente bekommen. So sollten Mediziner auf temporäre Symptome, wie Schwindel, Müdigkeit und Abgeschlagenheit zu Therapiebeginn hinweisen und die Medikation mit geringer Dosierung starten und bei Bedarf schrittweise erhöhen. Entscheidend für den Therapieansatz ist das

kardiovaskuläre Risiko des Patienten, sowie der Schweregrad der Hypertension, wie in Abbildung 9 zu sehen ist. [2]

Risikofaktoren (RF), Endorganschäden (EOS), kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD)	Blutdruck (mmHg)			
	hochnormal	Grad 1	Grad 2	Grad 3
keine RF	keine Intervention	• AM für einige Monate • ggf. Medikation	• AM für einige Wochen • dann Medikation	• AM • sofort Medikation
1–2 RF	• AM • keine Medikation	• AM für einige Wochen • dann Medikation	• AM für einige Wochen • dann Medikation	• AM • sofort Medikation
≥3 RF	• AM • keine Medikation	• AM für einige Wochen • dann Medikation	• AM • Medikation	• AM • sofort Medikation
EOS, CNI Stadium 3 oder Diabetes mellitus	• AM • keine Medikation	• AM • Medikation	• AM • Medikation	• AM • sofort Medikation
symptomatische CVD, CNI Stadium 4 oder Diabetes mit EOS/RFs	• AM • keine Medikation	• AM • Medikation	• AM • Medikation	• AM • sofort Medikation

Abbildung 9: Indikationen für die medikamentöse Therapie

Ein häufiges Problem in der Bluthochdrucktherapie stellt die „Non-Compliance“ der Patienten dar. Aufgrund der Asymptomatik ist es für Hypertoniker oft nicht verständlich, Medikamente einzunehmen, die zu Nebenwirkungen führen können. Daher ist es von hoher Bedeutung, dass der behandelnde Arzt den Patienten vor der Therapie genau auf Themen, wie Definition des Blutdrucks, erhöhter Blutdruck und seine Spätfolgen, Nebenwirkungen sowie Einnahmedauer vorbereitet. Eine antihypertensive Therapie stellt in den meisten Fällen eine lebenslange Therapie dar. [18]

3.1 Renin – Angiotensin – Aldosteron – System – Modulatoren

Alle Renin – Angiotensin – Aldosteron – System – Modulatoren haben eines gemeinsam: den Angriffspunkt im RAA - System. Man unterscheidet zwischen den direkten Reninhemmern, den ACE – Hemmern, den AT1 – Rezeptor - Antagonisten sowie den Aldosteron – Rezeptor – Antagonisten. Aldosteron – Rezeptor – Antagonisten haben einen besonderen Stellenwert, da sie in manchen Lehrbüchern auch der Gruppe der Diuretika zugeordnet sind. [9,56]

3.1.1 Direkten Reninhemmer

Aliskiren zählt zu den direkten Reninhemmern und ist seit 2007 zugelassen. Es wird zur Behandlung der essentiellen Hypertonie eingesetzt.

- **Wirkungsmechanismus**

Aliskiren hemmt kompetitiv die Peptidase Renin und dadurch kommt es zu keiner Spaltung von Angiotensinogen zu Angiotensin I. Des Weiteren führen verminderte Angiotensin I – Konzentrationen zu geringeren Angiotensin II – Plasmaspiegeln und die Effekte von Angiotensin II bleiben aus. Dies hat eine Blutdrucksenkung zur Folge. Die grundlegende Idee gleich den ersten Kaskadenschritt im RAA - System zu inhibieren, klingt fürs erste ziemlich vielversprechend, dennoch hat sich gezeigt, dass ACE – Hemmer, AT1 – Rezeptor - Antagonisten sowie Diuretika Aliskiren überlegen sind. Deshalb stellen direkte Reninhemmer Reservemittel in der Therapie der arteriellen Hypertonie dar.

- **Pharmakokinetik**

Prinzipiell wird Aliskiren einmal am Tag oral eingenommen. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei 2-3% und wird durch Nahrung mit hohem Fettanteil um 70% verringert.

Aus diesem Grund sollte die Einnahme auf nüchternen Magen erfolgen, um starke Änderungen der Plasmakonzentrationen zu vermeiden. Aliskiren wird überwiegend biliär ausgeschieden.

- **Wechselwirkungen**

Die blutdrucksenkende Wirkung kann durch eine Kombination mit ACE – Hemmern sowie Thiaziddiuretika verstärkt werden. Dennoch ist das Kombinieren von verschiedenen RAAS – Modulatoren aufgrund verstärkter Hyperkalämiegefahr zu vermeiden. Auch die gleichzeitige Gabe von Aliskiren mit kaliumsparenden Diuretika erhöht das Risiko einer Hyperkalämie.

- **Nebenwirkungen**

Diarrhoe und Athralgien gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen. Hautreaktionen, wie Hautausschläge, sind eine Ausnahme unter Einnahme von Aliskiren.

- **Kontraindikation**

Aliskiren ist ein P – Glykoprotein - Substrat. Deshalb ist eine Kombination mit starken P – Glykoprotein – Inhibitoren (Ciclosporin, Chinidin, Verpamil) kontraindiziert. Weitere Gegenanzeigen stellen die Schwangerschaft im 2. und 3. Trimenon dar, sowie das Auftreten von Angioödemem beim Patienten in seiner Lebenszeit.

- **Dosierung**

Die Therapie beginnt mit einer Initialdosis von 150mg/d und kann auf maximal 300mg/d erhöht werden. Dadurch wird eine Abnahme der Renin – Aktivität um 50-70% erreicht. Erhöhte Dosen führen zu keiner verstärkten Blutdruckreduktion, sondern sind viel mehr mit einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen verbunden. [9,56,57]

3.1.2 ACE – Hemmer

ACE – Inhibitoren haben einen hohen Stellenwert in der Therapie der arteriellen Hypertonie. Auch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, sowie bei Hypertonikern mit einer diabetischen Nephropathie als zusätzliche Erkrankung, sind ACE- Hemmstoffe indiziert.

Der erste Vertreter dieser Gruppe, der zugelassen wurde, war Captopril. Prinzipiell lassen sich die ACE – Inhibitoren in zwei Gruppen einteilen: Pharmaka, die bereits schon wirksame ACE – Hemmer darstellen und Substanzen, die erst nach einer Aktivierung in der Leber zu wirksamen Carbonsäuren („Prilate“) gespalten werden. Hier spricht man von sogenannten „Prodrugs“. Dazu zählen Ramipril, Enalapril, Fosinopril und Quinapril. Zu den bereits aktiven Substanzen gehören Captopril und Lisinopril. [9]

- **Wirkungsmechanismus**

Wie bereits am Namen erkennbar, hemmen ACE - Inhibitoren kompetitiv das Angiotensin – Converting – Enzym. ACE-Hemmstoffe stellen Dipeptid- oder Tripeptidanaloga der C-terminalen Aminosäuresequenz von Angiotensin I dar und werden fälschlicherweise als Substrat von ACE erkannt. Captopril komplexiert mithilfe seiner Sulfhydrylgruppe das Zink im aktiven Zentrum des ACE. Hingegen die aktuelleren ACE – Hemmstoffe binden mit ihrer Carboxylgruppe an das katalytische Zentrum des ACE, Fosinopril mit seiner Phosphinoylgruppe.

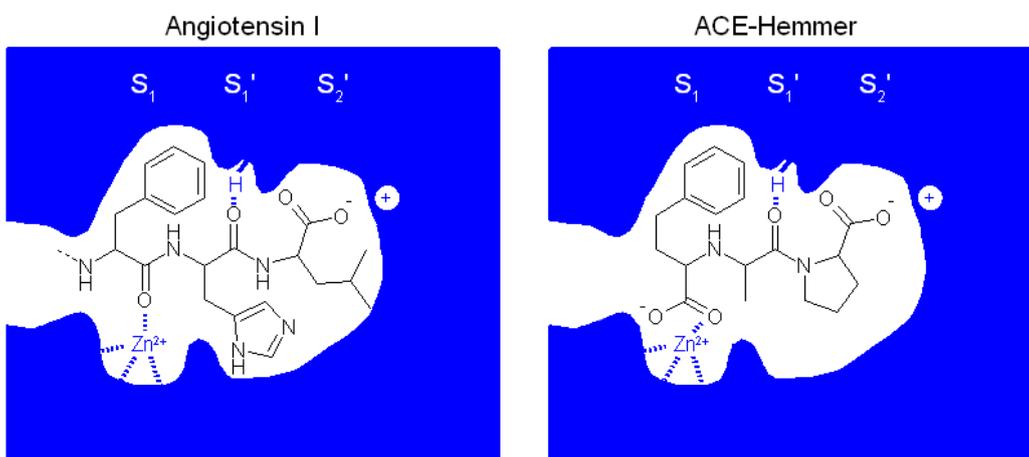


Abbildung 10: Molekularer Wirkungsmechanismus der ACE – Hemmer (z.B. Enalaprilat, rechts)

Allen gemeinsam ist, dass sie die Umwandlung des für die biologische Wirkung irrelevanten ANG I in das wirksame ANG II blockieren. Die Senkung des ANG II – Spiegels hat eine Relaxation der Gefäße sowie eine verminderte Aldosteron – Stimulation zur Folge. Die Reduktion der Aldosteronausschüttung führt zu einer geringeren Natrium - und Wasserrückresorption. Das sind primär die wesentlichen Gründe der antihypertensiven Wirksamkeit. Weitere Folgen sind die Abnahme des peripheren Widerstands sowie die Rückbildung der Myokard – und Gefäßhypertrophie. Auch eine Reduktion der Catecholaminfreisetzung durch ACE – Hemmer wurde in manchen Studien bestätigt. ACE - Hemmer blockieren nicht nur die Spaltung von ANG I, sondern auch den Abbau von Bradykinin, Kallidin und Substanz P in seine inaktiven Metaboliten. Das führt zu erhöhten Plasmaspiegeln dieser Peptide, die eine vermehrte Freisetzung von Stickstoffmonoxid sowie von Prostaglandinen aus den Endothelzellen bewirken. Daher hat die Therapie mit ACE – Hemmern noch einen zusätzlichen Effekt: Anstieg vasodilatativ wirksamer Peptide, die die Blutdrucksenkung unterstützen.

Trotz Hemmung des ACEs findet man noch ANG II – Konzentrationen im Blut. Der Grund dafür ist, dass die Spaltung von ANG I zu ANG II über die Enzyme Chymase und Cathepsin G aufrecht erhalten bleibt. Das erklärt, warum die ANG II – Konzentrationen nur zu 90% gesenkt werden unter der Therapie von ACE – Inhibitoren. Man spricht hier vom „angiotensin escape“ – Phänomen. Aufgrund dieses Phänomens ist es auch möglich, dass die ANG II – Plasmakonzentrationen wieder auf den Normalwert ansteigen beziehungsweise diesen sogar überschreiten bei längerer ACE – Hemmer – Einnahme.

Angiotensin – Konversionsenzym – Hemmstoffe führen zu keinem reflektorisch bedingten Anstieg der Sympathikusaktivität und zu keiner verstärkten Natrium – und Wasserrückresorption. Gründe dafür sind zum einen keine Noradrenalinfreisetzung aus sympathischen Nervenendigungen und zum anderen bleibt die Aldosteronstimulation durch die Blockade der ANG II – Synthese aus.

- **Pharmakokinetik**

Der Großteil aller ACE – Hemmer sind Prodrugs, die durch hydrolytisch aktive Enzyme in der Leber in die wirksamen Metabolite umgewandelt werden. Nur ein kleiner Teil stellt schon bereits aktive Moleküle dar. Die Veresterung erhöht die Resorption aus dem gastrointestinalen Trakt. Die ACE – Hemmer werden überwiegend über die Niere ausgeschieden: das erklärt die Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion. Ausnahmen stellen Captopril, Fosinoprilat sowie Spiraprilat dar, da sie sowohl über die Leber und über die Niere eliminiert

werden. Die orale Bioverfügbarkeit der einzelnen ACE – Inhibitoren ist ziemlich unterschiedlich, wobei Captopril mit 60% die beste Bioverfügbarkeit darstellt.

- **Wechselwirkungen**

Antazida führen aufgrund der Komplexbildung zu einer verminderten Bioverfügbarkeit der ACE- Hemmer. Des weiteren steigen die Lithium – Plasmakonzentrationen infolge einer verminderten renalen Ausscheidung unter der Therapie mit ACE- Hemmstoffen an. Die antihypertensive Wirkung wird durch Substanzen, wie Diuretika, Narkotika/Hypnotika, trizyklische Antidepressiva oder Neuroleptika verstärkt. COX – Hemmer hingegen, schwächen die Wirkung ab, denn die Bradykinin – vermittelte Prostaglandinbildung in den Endothelzellen bleibt aus. Es ist nicht empfohlen RAAS – Modulatoren zu kombinieren, da das Hyperkalämie – Risiko deutlich zunimmt. Auch die Kombination ACE – Hemmstoffe und kaliumsparende Diuretika ist nicht indiziert. Eine weitere Wechselwirkung stellt die gleichzeitige Therapie mit Immunsuppressiva, Zytostatika, Allopurinol oder Glukokortikoiden dar. Der Grund dafür ist das erhöhte Leukopenie – Risiko. Für Diabetiker ist es wichtig zu wissen, dass unter der Therapie mit ACE- Inhibitoren die Abnahme des Blutzuckers durch orale Antidiabetika sowie Insulin steigt.

- **Nebenwirkungen**

ACE – Inhibitoren werden im Wesentlichen von Patienten gut vertragen. Die häufigste Nebenwirkung stellt der trockene Reizhusten dar. Dieser ist bedingt durch die hohen Bradykininspiegel in der Lunge und führt oft zum Abbrechen der Therapie. Insbesondere in der Lunge ist die ACE – Aktivität deutlich erhöht, wodurch die Blockade hier mit massiven Folgen verbunden ist. Angioneurotisches Ödem ist eine weitere Nebenwirkung, die lebensbedrohlich sein kann. Angioneurotisches Ödem zeichnet sich durch eine starke Schwellung der Haut und Schleimhäute im Gesicht sowie der Glottis, der Zunge und des Kehlkopfes aus. Es betrifft vor allem Patienten mit einem Aminopeptidase P – Mangel, denn dieses Enzym führt neben ACE zum Bradykinin – Abbau. Schwellungen im Bereich des Kehlkopfes können zum Ersticken führen. Andere seltene unerwünschte Wirkungen sind Übelkeit, Durchfall, Oberbauchschmerzen, Kopfschmerzen, Benommenheit, Schwindel und Müdigkeit. Aufgrund der verminderten Aldosteronfreisetzung kommt es zu einer Reduktion der Kaliumausscheidung und eine Hyperkalämie kann entstehen, insbesondere durch Kombinieren mit anderen Antihypertensiva, wie oben bereits beschrieben. Zu Beginn der Therapie mit ACE – Hemmstoffen kann eine überschießende Blutdrucksenkung ausgelöst werden, abhängig von der Aktivität des RAA - Systems. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder bei Behandlung mit Diuretika ist die RAAS –

Aktivität stark erhöht, wodurch eine ärztliche Überwachung nach der ersten Dosis wichtig ist. Weitere Nebenwirkungen, die vor allem dosisabhängig bei Captopril auftreten, sind Hautausschläge, Neutropenie, nephrotisches Syndrom sowie Geschmacksveränderungen. Man vermutet, dass die Sulfhydrylgruppe dafür verantwortlich ist.

Die Nebenwirkungen der ACE – Hemmer sind gruppenspezifisch, das bedeutet, dass ein Wechsel des Präparats auf einen anderen ACE – Hemmer mit keiner Reduktion der Nebenwirkungen verbunden ist. Die Therapieumstellung auf einen AT – 1 – Rezeptor – Antagonisten wäre hier zielführend.

- **Kontraindikationen**

Nierenarterienstenose, sowohl einseitig aber insbesondere beidseitig stellen eine absolute Kontraindikation dar. Die Stenose führt zu einem deutlich verminderten Perfusionsdruck in der Niere. Die lokalen ANG II – Konzentrationen sind für die Funktion der Niere lebenswichtig, um eine ausreichende glomeruläre Filtrationsrate zu gewährleisten. Auch bei einem kardiogenen Schock, einer hypertrophen Kardiomyopathie, einer schweren Aorten- oder Mitralklappenstenose ist die Niere auf das lokale ANG II angewiesen. Angioneurotisches Ödem in der Vorgeschichte, Schwangerschaft, Stillzeit sowie Gabe von ACE – Hemmern nach einer Nierentransplantation stellen weitere Gegenanzeigen für die Therapie dar. [9,17,46,51]

- **Dosierung**

Die Dosierung der einzelnen ACE- Hemmstoffe ist individuell. Im Allgemeinen ist empfohlen, die Pharmakotherapie niedrig dosiert zu beginnen und langsam auf die optimal wirksame Dosis zu erhöhen, um einen starken Blutdruckabfall initial zu vermeiden. [51]

3.1.3 AT1 – Rezeptor – Antagonisten

AT1 – Rezeptor – Antagonisten werden auch oft als ARB oder Sartane bezeichnet. Da die blutdrucksteigernden Effekte durch die Aktivierung der AT1 – Rezeptoren von ANG II vermittelt werden, wurde schon früh versucht, potenzielle Antagonisten zu entwickeln. Durch Veränderung am Peptid ANG II gelang es, einen peptidischen Blocker namens Saralasin zu gewinnen. Jedoch aufgrund seiner Proteineigenschaften war eine orale Gabe nicht möglich und seine Anwendung eingeschränkt. Später wurde Losartan entwickelt und zugelassen: der erste nicht-peptidischer Antagonist am AT1 – Rezeptor. Losartan, gehört neben Eprosartan und Valsartan der Gruppe der kompetitiven Antagonisten an. Hingegen

Candesartan, Irbesartan, Olmesartan, Telmisartan und der aktive Metabolit von Losartan stellen nicht – kompetitive Antagonisten dar. Alle Vertreter binden mit hoher Affinität an den AT₁ – Rezeptor.

- **Wirkungsmechanismus**

AT₁-Rezeptor-Antagonisten blockieren die vom AT₁-Rezeptor-vermittelten Effekte von Angiotensin II. Ihre Wirkung ist daher vergleichbar mit der Wirkung der ACE-Hemmer. Es gibt jedoch auch Unterschiede. Während ARB die Wirkungen von ANG II auf den AT₁ – Rezeptor vollständig aufheben, werden durch ACE – Hemmstoffe die ANG II- Spiegel nur zu 90% reduziert, da Alternativwege durch bestimmte Enzyme zur Bildung von ANG II aktiviert werden. Sartane führen im Gegensatz zu ACE – Inhibitoren zu keinem Abbau der Peptide Bradykinin, Kallidin und Substanz P, wodurch der trockene Reizhusten sowie angioneurotische Ödeme nur selten unter der Therapie mit ARB beobachtet wurden. Da die Reninfreisetzung nach Bindung von ANG II an den AT₁ – Rezeptor durch die Rezeptorblockade nicht mehr gehemmt wird, steigt die Reninkonzentration an. Das führt wiederum zu erhöhten ANG II – Spiegeln, die nun aber den AT₁ – Rezeptor nicht mehr besetzen können, sondern zur verstärkten Aktivierung der AT₂ – Rezeptoren führen, die die Blutdrucksenkung unterstützen.

Da AT₁ – Rezeptor – Antagonisten sehr kostspielig sind, wird nur bei einer ACE – Hemmer – Unverträglichkeit auf diese Therapie umgestellt.

- **Pharmakokinetik**

Die orale Bioverfügbarkeit der Sartane ist sehr unterschiedlich, jedoch stellt Irbesartan den einzigen Vertreter dar, bei dem die Bioverfügbarkeit über 50% beträgt. Aufgrund der langsamen Dissoziation vom AT₁ – Rezeptor liegt die Wirkdauer aller Vertreter bei 24h. Deshalb ist eine einmalige Dosis pro Tag ausreichend. Candesartan sowie Olmesartan werden in Form von Prodrugs (Candesartan – Cilexetil, Olmesartan – Medoxomil) verabreicht und durch hydrolytische Enzyme in der Darmschleimhaut in die aktiven Metabolite gespalten. Die Veresterung hat eine verbesserte Resorption zur Folge. Losartan wird in der Leber in das wirksame Stoffwechselprodukt EXP – 3174 umgewandelt, das deutlich stärker an den AT₁ – Rezeptor bindet als Losartan.

Die meisten AT₁-Rezeptor-Antagonisten wie Losartan, Valsartan, Irbesartan sowie Telmisartan werden hauptsächlich biliär ausgeschieden. Eprosartan wird überwiegend über die Niere eliminiert.

- **Wechselwirkungen**

Für AT1- Rezeptor – Antagonisten gilt, genauso wie für ACE – Hemmer, dass Kombinationen mit kaliumsparenden Diuretika oder mit anderen RAAS – Modulatoren das Risiko einer Hyperkalämie deutlich erhöhen. Die gleichzeitige Behandlung mit NSAR führt zu einer Abnahme des blutdrucksenkenden Effekts. Antazida führen zu keiner Reduktion der oralen Bioverfügbarkeit.

- **Nebenwirkungen**

Die unerwünschten Wirkungen entsprechen den Nebenwirkungen der ACE – Hemmer. Jedoch, wie oben bereits erwähnt, treten trockener Reizhusten sowie angioneurotische Ödeme mit deutlich niedrigerer Frequenz auf. Daher kommt der Therapieabbruch vonseiten der Patienten nur relativ selten vor. Sehr selten wurde eine Thrombozytopenie unter der Therapie von AT1 – Rezeptor – Antagonisten beobachtet.

- **Kontraindikationen**

Neben den Kontraindikationen der ACE – Hemmer, die auch für die ARB gelten, kommen noch cholestatische Leberfunktionsstörungen hinzu.

- **Dosierung**

Die Dosierung ist wie bei den ACE – Inhibitoren unterschiedlich und muss individuell angepasst werden. Auch hier ist eine einschleichende Dosierung von Bedeutung, um schweren Hypotonien entgegenzuwirken. [9,56,58]

3.1.4 Aldosteron – Rezeptor - Antagonisten

Aldosteron – Rezeptor – Antagonisten spielen primär bei der Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz und Hyperaldosteronismus eine wichtige Rolle. Sie stellen Reservemittel bei einer schwer kontrollierbaren Hypertonie dar. Die wichtigsten Vertreter dieser Gruppe sind Spironolacton sowie Eplerenon. In manchen Lehrbüchern werden sie aufgrund der diuretischen Effekte auch häufig zu den Diuretika gezählt.

- **Wirkungsmechanismus**

Aldosteron – Rezeptor – Antagonisten hemmen kompetitiv die Bindung von Aldosteron an seinen nukleären Rezeptor. Aldosteron ist ein Steroidhormon, das die Expression sowie den Einbau von Natriumkanälen und der Na^+/K^+ - ATPase in der Niere (ENaC) fördert. Dadurch kommt es zu einer verstärkten Natrium – und Wasserretention, die eine Hypervolämie und Blutdrucksteigerung zur Folge hat. Weiters fördert Aldosteron die Kalium – und

Protonenausscheidung. Das mitogene Potential von Aldosteron führt zum Wachstum der Fibroblasten im Myokard und dadurch zu einer Fibrose. Alle diese Effekte werden durch Spironolacton und Eplerenon gehemmt. Die Stärke der Wirksamkeit hängt von den körpereigenen Aldosteron – Konzentrationen ab. Eplerenon bindet sich sehr selektiv an den Mineralkortikoid – Rezeptor, während Spironolacton zu verschiedenen Steroidrezeptoren eine Affinität zeigt.

- **Pharmakokinetik**

Spironolacton sowie Eplerenon haben eine orale Bioverfügbarkeit von ungefähr 70% und werden in der Leber stark metabolisiert. Aldosteron – Rezeptor – Antagonisten weisen aufgrund des nukleären Angriffspunktes einen verzögerten Wirkeintritt auf.

- **Wechselwirkungen**

Die gleichzeitige Behandlung mit kaliumsparenden Diuretika, sowie anderen Pharmaka mit Angriffspunkt im RAA – System führen zu einer verstärkten Hyperkalämie – Gefahr. Des Weiteren schwächen NSAR die antihypertensive Wirkung ab.

- **Nebenwirkungen**

Aufgrund der verminderten Kalium – Ausscheidung unter der Therapie mit Aldosteron – Rezeptor – Antagonisten besteht das Risiko einer Hyperkalämie, insbesondere wenn Patienten zusätzlich an einer Nierenfunktionsstörung leiden. Die reduzierte Protonenelimination kann einer Azidose zur Folge haben.

Da Spironolacton sich auch an andere Steroidrezeptoren bindet, kann es bei Männern zu einer Gynäkomastie, sowie zu Potenzstörungen kommen. Frauen leiden unter Menstruationsstörungen bis hin zu Amenorrhö.

- **Kontraindikationen**

In der Schwangerschaft und Stillzeit ist die Behandlung mit Aldosteron – Rezeptor – Antagonisten kontraindiziert. Spironolacton und Eplerenon dürfen auch nicht bei vorliegender Hyperkalämie sowie Hyponaträmie gegeben werden. Patienten mit akutem Nierenversagen, Niereninsuffizienz und Anurie sollten mit dieser Substanzklasse nicht therapiert werden. [9,58]

3.2 Physiologie der Niere

3.2.1 Die glomeruläre Filtrationsrate

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) hat eine wesentliche Bedeutung in der Abschätzung der Nierenfunktion. Aufgrund der geringeren Körperoberfläche eines Neugeborenen ist die GFR beim Erwachsenen physiologisch höher und nimmt mit fortgeschrittenem Alter ab. Ab dem 50. Lebensjahr nimmt die GFR in Abständen von 10 Jahren schätzungsweise um 10% ab. Das geht oft mit einer Dosisanpassung renal eliminerter Substanzen einher. Das Glomerulum stellt eine Art Filtersystem dar, das für die Filtration flüssiger Bestandteile des Blutes unter Bildung des Primärharns verantwortlich ist. Die GFR beträgt beim jungen Erwachsenen ungefähr 120 Milliliter pro Minute, das bedeutet 180 Liter pro Tag. Sekundärharn, also die Menge des Primärharns die tatsächlich ausgeschieden wird, liegt in etwa bei 1,5 Liter pro Tag. Die tubuläre Rückresorption von Elektrolyten und Wasser führt zur Produktion des Sekundärharns, der wieder in den Körperkreislauf zurückgeführt wird. Den Anpassungsmechanismus der GFR an die Rückresorption im Tubulussystem bezeichnet man als das tubuloglomeruläre Feedback, wie im nächsten Punkt beschrieben. [59]

3.2.2 Das Tubuloglomeruläre Feedback

Das Tubuloglomeruläre Feedback (TGF) ist ein autoregulatorischer Mechanismus, der zwischen dem renalen Tubulussystem (Makula densa) und dem Glomerulum (Vas afferens) abläuft. Mithilfe dieses Feedbacks wird die Filtration jedes einzelnen Nephrons reguliert. Bestimmte spezialisierte Tubulus – Zellen, die sogenannten Makula densa - Zellen, fungieren als Natrium – Sensoren und messen die Konzentration von Natriumchlorid im Ultrafiltrat. In Abhängigkeit der Natriumchlorid – Konzentration, wird die GFR der Nephrons durch Kontraktion oder Dilatation der Vasa afferentia angepasst. Somit wird entweder der Blutstrom im Vas afferens gedrosselt oder erhöht. Wurde eine ausreichende Menge NaCl resorbiert, messen die Makula densa Zellen im Tubulussystem wenig NaCl und die GFR steigt. Wird hingegen eine hohe Konzentration registriert, nimmt die GFR ab, sodass die Niere genügend Zeit hat, die Rückresorption von Natrium aus dem Ultrafiltrat zu gewährleisten und somit einem hohen NaCl – und Wasserverlust entgegenzuwirken.

Das TGF schützt nicht nur vor hohem Salz – und Flüssigkeitsverlust, sondern reguliert auch die Nierendurchblutung, sodass der Perfusionsdruck zwischen 80 und 170mmHg konstant gehalten wird. Weiters schützt dieser Mechanismus das Gefäßsystem der Niere vor übermäßiger Druckexposition. [49]

In der Gefäßwand der Vasa afferentia befindet sich das sogenannte Polkissen. Dabei handelt es sich um im Epithel befindliche Muskelzellen, die das Hormon Renin produzieren und auf bestimmte Reize freisetzen. An der Membranoberfläche sitzen G - Protein gekoppelte Rezeptoren, sowohl an ein stimulierendes (G_s) und ein inhibitorisches (G_i) G – Protein gekoppelt. Durch Aktivierung des G_s – Protein gekoppelten Rezeptors (Prostaglandinrezeptor) durch Prostaglandine (PGE_2 und PGI_2) kommt es über eine Signalkaskade zu einer Erhöhung des cAMP – Spiegels und daraus resultieren folgende Wirkungen:

Renin wird freigesetzt und die Makula densa - Zellen detektieren die Natriumkonzentration; bei niedriger Konzentration werden mehr Prostaglandine ausgeschüttet, die zu einer Dilatation der Vasa afferentia führen und die GFR steigt.

Für den Fall, dass die spezialisierten Tubuluszellen Natriumüberschuss messen, nimmt die Zelle mithilfe des $Na^+/K^+/2Cl^-$ – Symporters die Elektrolyte auf. Natrium hemmt die Cyclooxygenase 2 (COX2) – Expression und somit die Bildung der Prostaglandine und der G_s – Protein – gekoppelte Prostaglandinrezeptor wird nicht aktiviert. Die Na^+/K^+ -ATPase pumpt energieabhängig Natrium – Ionen aus und Kalium – Ionen in die Makula densa - Zellen. Durch den hohen Verbrauch von ATP wird Adenosin gebildet und der Adenosin – A_1 - Rezeptor wird stimuliert und die GFR sinkt. [7,9,58,60,61,62]

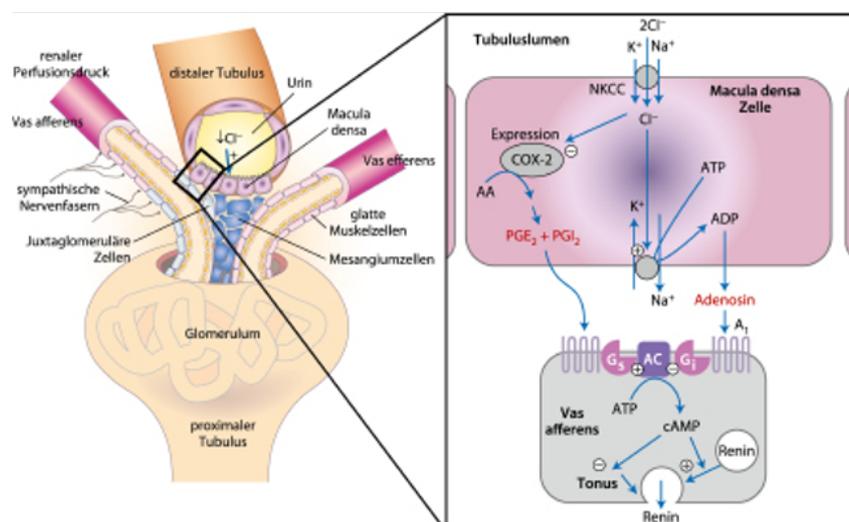


Abbildung 11: Regulation des Tonus des Vas afferens im Rahmen des tubuloglomerulären Feedbacks sowie der Reninfreisetzung (siehe Text) 50

3.2.3 Diuretika

Diuretika sind harntreibende Substanzen, die bei den unterschiedlichsten Krankheiten, beispielsweise Herzinsuffizienz, Hypertonie und Ödemen, zum Einsatz kommen. Das Ziel der Diuretika ist es, durch eine verminderte Natriumrückresorption im Tubulussystem der Niere eine negative Flüssigkeitsbilanz zu erreichen. Aufgrund des osmotischen Gradienten hat eine vermehrte Natriumausscheidung eine erhöhte Wasserausscheidung zur Folge. Die natriuretische Wirkung ist jedoch zeitlich begrenzt, denn kompensatorische Mechanismen fördern eine Natriumretention („natriuretische Bremse“, „postdiuretische Retention“). Dazu gehören zum Beispiel Aktivierung des RAA – Systems, Steigerung der Sympathikusaktivität und Blutdruckreduktion.

Diuretika lassen sich je nach Dosis – Wirkungsbeziehung in 2 Gruppen einteilen:

- 1) Low – Ceiling – Diuretika
- 2) High Ceiling Diuretika [56,63]

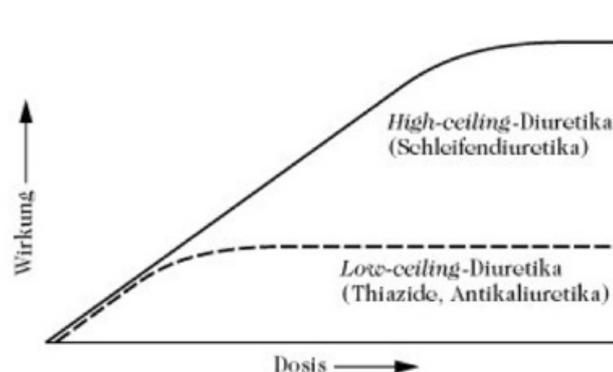


Abbildung 12: Dosis - Wirkungsbeziehung von Diuretika]

Klassische High – ceiling – Diuretika sind Schleifendiuretika. Durch zunehmende Dosis resultiert eine verstärkte Diurese. Bei Low – ceiling – Diuretika kommt es ab einer bestimmten Dosis (Wirkmaximum) zu einer Abflachung der Kurve. Im Gegensatz zu Schleifendiuretika würde eine weitere Dosissteigerung zu keiner Verstärkung der Diurese führen, wie in Abbildung 2 erkennbar ist. Zu der Gruppe der Low – ceiling – Diuretika gehören Thiazide und kaliumsparende Diuretika. [64]

Diuretika entfalten auf unterschiedlichste Art und Weise ihre Wirkungen und werden hinsichtlich ihres Angriffspunktes in folgende Wirkstoffklassen eingeteilt:

- Carboanhydrase – Hemmer
- Thiazid – Diuretika
- Schleifendiuretika
- Kaliumsparende Diuretika
- Osmodiuretika [9]

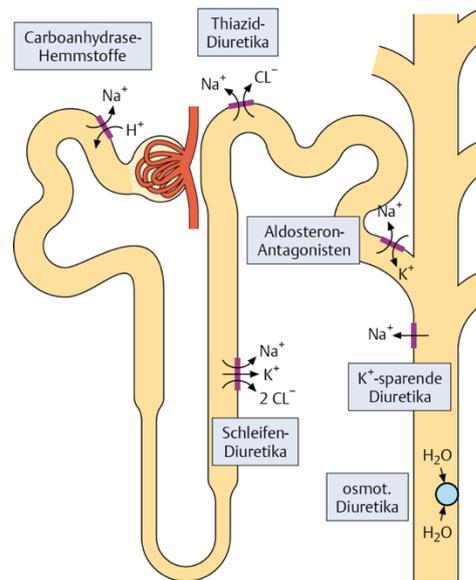


Abbildung 13: Verschiedene Angriffspunkte der Diuretika [53]

3.2.3.1 Carboanhydrase – Hemmer

Carboanhydrase – Inhibitoren spielen mittlerweile eine untergeordnete Rolle in der Therapie der arteriellen Hypertonie. Viel eher finden sie Einsatz in der Glaukom - Therapie, sowie in der Behandlung der akuten Höhenkrankheit. Neben Acetazolamid, gehören noch Dorzolamid, Brinzolamid und Diclofenamid dieser Gruppe an.

- **Wirkungsmechanismus**

Carboanhydrase – Hemmer wirken im proximalen Tubulus und hemmen das Enzym Carboanhydrase. Die Carboanhydrase katalysiert die Reaktion von Kohlenstoffdioxid (CO_2) und Wasser (H_2O) zu Kohlensäure (H_2CO_3) und man findet sie neben der Niere, auch in den roten Blutkörperchen, in den Belegzellen des Magens, im Ziliarkörper des Auges, im Pankreas, sowie im Zentralnervensystem. Durch die Inhibition der Carboanhydrase kommt es zu einer verminderten Bildung von H_2CO_3 in den Tubuluszellen der Niere. Daraus resultiert eine Abnahme der intrazellulären H^+ - Ionenkonzentration, wodurch weniger Protonen für den Austausch mithilfe des Na^+/H^+ - Antipporters zur Verfügung stehen. Folglich wird Natrium gemeinsam mit Wasser vermehrt ausgeschieden. Intratubulär führt die Abnahme der H^+ - Ionen zu einer verminderten Bildung von H_2CO_3 mit Bikarbonat (HCO_3^-). Des Weiteren bleibt die Carboanhydrase - vermittelte Spaltung der noch vorhandenen H_2CO_3 – Konzentrationen in H_2O und CO_2 aus.

Der schwach diuretische Effekt ist darauf rückzuführen, dass einerseits Carboanhydrase – Inhibitoren bereits sehr früh die Natrium – Rückresorption hemmen und dadurch hohe Na^+ - Konzentrationen in den Makula densa – Zellen detektiert werden. Folglich nimmt die GFR ab. Andererseits wird eine vermehrte NaHCO_3 – Ausscheidung durch eine spätere erhöhte NaCl – Rückresorption kompensiert. Die verstärkte HCO_3^- - Ausscheidung geht mit einer Abnahme der Chlorid - Elimination einher. Etwa 5-8% des Glomerulusfiltrats werden unter der Therapie von Carboanhydrase – Hemmern vermehrt ausgeschieden.

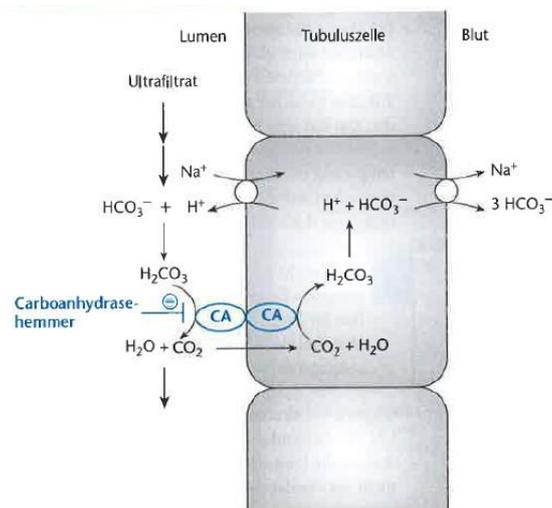


Abbildung 14: Wirkungsmechanismus der Carboanhydrase im proximalen Tubulus

- **Pharmakokinetik**

Azetazolamid wird oral eingenommen und rasch und fast vollständig resorbiert. Weiters wird es kaum hepatisch metabolisiert und überwiegend über die Niere eliminiert.

- **Wechselwirkungen**

Eine gleichzeitige Einnahme von Carboanhydrase – Inhibitoren mit Lithium, führt zu einer verminderten renalen Ausscheidung von Lithium. Andere Diuretika, wie Thiazide, Schleifendiuretika sowie kaliumsparende Diuretika fördern die Natriumausscheidung. Azetazolamid potenziert die antihypertensive Wirkung anderer Pharmaka und führt zur Abnahme der blutzuckersenkenden Effekte durch Antidiabetika. Laxantien und Glukokortikoide intensivieren die durch Carboanhydrase – Inhibitoren vermittelten Kaliumverluste.

- **Nebenwirkungen**

Durch die verminderte NaHCO_3 – Rückresorption im Tubuluslumen wird in den weiter distal gelegenen Abschnitten des Nephrons vermehrt NaCl resorbiert. Die Folge ist eine vermehrte Kaliumausscheidung, die häufig zu einer Hypokalämie führt. Aufgrund der HCO_3^- – Elimination

ist die metabolische Azidose eine weitere wichtige Nebenwirkung. Da es sich bei Carboanhydrase – Inhibitoren, chemisch gesehen, um Sulfonamidverbindungen handelt, kann die Therapie bei bestehender Sulfonamidallergie zu allergischen Hautreaktionen führen. Da die Ausschüttung von Insulin aus dem Pankreas gehemmt wird, kann eine Hyperglykämie entstehen. Die Hyperurikämie, sowie die Harnsteinbildung aufgrund des alkalischen Harns stellen weitere Nebenwirkungen dar.

- **Kontraindikationen**

Bei einem pathologisch veränderten Säure – Base – Haushalt, wie beispielsweise bei einer Leberzirrhose oder Niereninsuffizienz, ist der Einsatz von Carboanhydrase – Inhibitoren kontraindiziert. Weitere Kontraindikationen stellen Elektrolytstörungen wie Hyponaträmien, sowie Hypokalämien dar. Bei einer metabolischen Azidose, Sulfonamidallergie, Schwangerschaft und Stillzeit darf diese Gruppe der Diuretika nicht angewendet werden. [9,56,58,65]

3.2.3.2 Thiazid – Diuretika

Thiazid – Diuretika werden sehr häufig in der Therapie der arteriellen Hypertonie eingesetzt. Zu den klassischen Diuretika dieser Gruppe zählen neben Hydrochlorothiazid auch die Thiazidanaloga Xipamid, Indapamid sowie Chlortalidon.

- **Wirkungsmechanismus**

Thiazid – Diuretika entfalten ihre Wirkung im frühdistalen Tubulus der Niere. Durch Bindung an das Chlorid - Ion des Na^+/Cl^- - Symporters kommt es zu einer reversiblen Hemmung des Transportersystems. Das führt zu erhöhten Natrium – und Chloridkonzentrationen im Tubuluslumen und zu einer verstärkten Wasserausscheidung. Die Diurese nimmt zu. Kompensatorisch wird Natrium vermehrt gegen Kalium getauscht, was eine erhöhte Kaliumausscheidung bewirkt. Thiazide führen zu einer gesteigerten Ca^{2+} - Rückresorption. Der Grund dafür ist die Reduktion der Na^+ - Konzentrationen in der Tubuluszelle. Das führt zur Aktivierung des $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ - Transporters auf der basolateralen Seite und zu einer verminderten Ca^{2+} - Ausscheidung. Da Thiazid – Diuretika aus den Vorreitern Carboanhydrase – Inhibitoren hergestellt wurden, ist es nicht verwunderlich, dass Thiazide die Carboanhydrase im proximalen Tubulus teilweise hemmen. Da Carboanhydrase – Hemmer, wie oben beschrieben, zu einer Abnahme der GFR führen, sinkt die diuretische Wirkung. Thiazide wirken jedoch hauptsächlich im frühdistalen Tubulus, das heißt distal der Macula densa und führen daher zu kaum

einem selbstlimitierenden Effekt, betreffend die Diurese. Der akute diuretische Effekt setzt verzögert und langsamer ein im Vergleich zu den Schleifendiuretika, jedoch bleibt die Wirkung länger aufrechterhalten.

Thiazide führen primär zu einer Senkung des Blutdrucks bedingt durch die Reduktion des Plasmavolumens, jedoch kann man bei längerer, regelmäßiger Einnahme eine Abnahme des peripheren Widerstands beobachten.

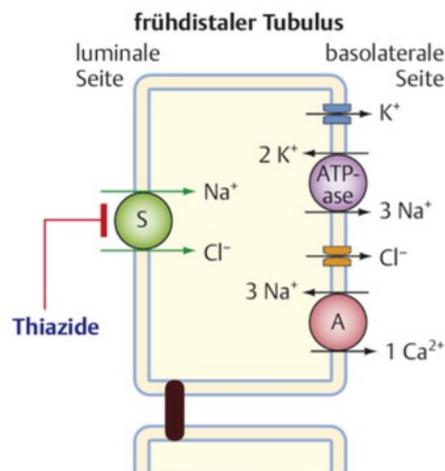


Abbildung 15: Mechanismus der Natrium - Rückresorption im frühdistalen Tubulus und Wirkungsweise der Thiazide

- **Pharmakokinetik**

Thiazid – Diuretika werden nach oraler Aufnahme gut resorbiert und variieren in ihren Plasmahalbwertszeiten. So hat beispielsweise Chlortalidon eine Wirkdauer von 24h – 72h und Hydrochlorothiazid von 12h - 24h und das erklärt auch, warum Thiazide länger wirken als Schleifendiuretika. Die Mehrzahl der Thiazide unterliegen einer renalen Elimination. Sie liegen in deutlich größeren Mengen im Tubuluslumen als im Plasma vor.

- **Wechselwirkungen**

Thiazide reduzieren die Ausscheidung von Lithium und Methotrexat durch die Niere sowie die Harnsäureausscheidung durch Probenecid sowie Benzbromaron. Aufgrund der Abnahme der Kaliumspiegel kann die Wirkung der Digitalisglykoside verstärkt werden. Thiazid – Diuretika fördern die blutdrucksenkende Wirkung anderer Antihypertensiva und reduzieren die Effekte der Antidiabetika. Das Hypokaliämie – Risiko wird durch Einnahme von Glukokortikoiden, Laxantien und Amphotericin B erhöht. Des weiteren schwächen Probenecid, Methotrexat und Colestyramin die diuretische Wirkung ab.

- **Nebenwirkungen**

Einer der wichtigsten Nebenwirkungen ist der übermäßige Kaliumverlust, der zu einer Hypokalämie führt, die wiederum eine Hyperglykämie auslösen kann. Weitere Elektrolytstoffwechselstörungen wie Hypomagnesiämie und Hypercalcämie verursachen weitere unerwünschte Nebenwirkungen dar. Durch die verstärkte Chloridausscheidung kann eine hypochlorämische Alkalose die Folge sein. Weiters kommt es zu einem gestörten Fettstoffwechsel, der zu einem erhöhten LDL – Cholesterin – sowie Triglycerid – Spiegel führt. Die Hyperurikämie und das dadurch gesteigerte Risiko eines akuten Gichtanfalls sowie allergische Reaktionen stellen zusätzliche Nebenwirkungen dar.

- **Kontraindikationen**

Während der Schwangerschaft und Stillzeit dürfen Thiazide nicht eingesetzt werden. Zu den weiteren Kontraindikationen zählen neben Sulfonamidallergie, auch schwere Elektrolythaushaltsstörungen (Hyponaträmie, Hypokalämie, Hypercalcämie) sowie Leber - und Nierenfunktionsstörungen. Bei einer Abnahme der GFR < 30ml/min sollen Thiazide aufgrund fehlender Wirksamkeit nicht angewendet werden. [9,56,57,58]

3.2.3.3 Schleifendiuretika

Schleifendiuretika stellen eine sehr stark wirksame Gruppe der Diuretika dar. Furosemid, Bumetanid, Piretanid sowie Torsasemid sind bekannte Vertreter.

- **Wirkungsmechanismus**

Schleifendiuretika inhibieren reversibel den $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ - Cotransporter im dicken aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife durch Bindung an die Cl^- und K^+/Cl^- - Bindungsstelle des Transportsystems. Folglich bleiben die Elektrolyte im Lumen des Tubulussystems zurück und die Flüssigkeitsausscheidung nimmt zu. Weiters kommt es zu einer Abnahme der Mg^{2+} sowie Ca^{2+} - Resorption und die Ausscheidung der K^+ - Ionen wird einerseits aufgrund des erhöhten Na^+ - Angebots verstärkt, andererseits kommt es zu einer Stimulierung des RAA – Systems, da unter der Therapie von Schleifendiuretika die Ausschüttung von Renin aus den juxtaglomerulären Zellen sowie die Aktivität des Sympathikus zunimmt. Hier ist auch eine vermehrte Kaliumausscheidung die Folge. Carboanhydrase – Inhibitoren und zum Teil Thiazid – Diuretika führen zu einer Abnahme der GFR, während Schleifendiuretika zu keinem Abfall der GFR führen. Der Grund dafür ist, dass durch die Blockade des $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ - Cotransporters in den

Makula densa – Zellen das tubuloglomeruläre Feedback inaktiviert wird. Die Folge ist, dass durch die vermehrte Prostaglandin – Freisetzung die GFR ansteigt. Daher ist diese Gruppe der Diuretika auch bei stark niereninsuffizierten Patienten (GFR < 30 ml/min) einsetzbar.

Schleifendiuretika stellen sehr hochwirksame Diuretika dar, die die Harnproduktion auf 35-45 Liter steigern können. Man spricht hier von einer „forcierten Diurese“. Etwa 20-25% des filtrierten Volumens im Glomerulum werden in höheren Dosen ausgeschieden.

Nach Einnahme des Diuretikums setzt die diuretische Wirkung rasch und stark ein, wodurch die „natriuretische Bremse“, ein Gegenregulationsmechanismus, aktiviert wird. Die Folge ist eine verstärkte Na^+ - Resorption basierend auf der zuvor massiv erhöhten Natrium – Elimination. Man bezeichnet dieses Phänomen als „postdiuretische Na^+ - Retention“, welches bei Thiazid – Diuretika aufgrund der geringeren natriuretischen Wirkung nicht beobachtet wird.

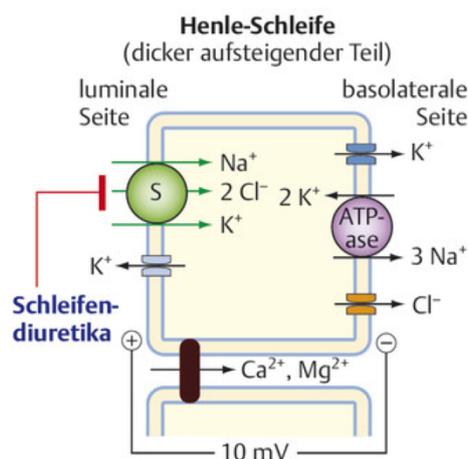


Abbildung 16: Mechanismus der Natrium - Rückresorption im dicken aufsteigenden Teil der Henle - Schleife und Wirkungsweise der Schleifendiuretika

- **Pharmakokinetik**

Der Großteil der Schleifendiuretika weisen eine gute orale Bioverfügbarkeit auf. Dennoch wird Torasemid aufgrund seiner kaum schwankenden Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe und seiner längeren Plasmahalbwertszeit bei beispielsweise Hypertonie bevorzugt eingesetzt.

Die Halbwertszeiten liegen zwischen 1 – 3h und werden bei Erkrankungen wie Niereninsuffizienz deutlich verlängert. Piretanid sowie Torasemid werden sowohl über die Niere als auch metabolisch ausgeschieden, bei Furosemid überwiegt die renale Elimination. Schleifendiuretika wirken im Tubuluslumen und liegen dort in 20 – 50 – fach höheren Konzentrationen als

im Blutplasma vor. Das ist der Grund, warum sie mit hoher Selektivität das $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ - Cotransportersystem in der Niere hemmen und nicht auch in anderen Organen.

- **Wechselwirkungen**

Schleifendiuretika hemmen die Harnsäureausscheidung von Probenecid und Benzbromaron. Die Elimination von Methotrexat und Lithium durch die Niere wird durch Schleifendiuretika weiters inhibiert. Ototoxische Wirkungen von Aminoglykosiden und Cisplatin sowie nieren-schädigenden Wirkungen von Aminoglykosiden, Amphotericin B sowie Cephalosporinen werden unter der Behandlung mit Schleifendiuretika potenziert. Die blutdrucksenkende Wirkung der Antihypertensiva wird verstärkt und die blutzuckersenkende Wirkung wird abgeschwächt. Aufgrund der verminderten Kaliumspiegel ist die Gefahr einer verstärkten Herzglykosid – Wirkung erhöht.

Des Weiteren können anderen Medikamente die Wirkung von Schleifendiuretika verändern: die Natriumausscheidung bedingt durch Schleifendiuretika kann durch Methotrexat und Probenecid reduziert werden. Auch COX- Hemmstoffe beeinflussen die Natriumelimination sowie die antihypertensive Wirkung negativ. Die Hypokalämie - Gefahr wird durch Laxantien, Glukokortikoide und Amphotericin B deutlich erhöht.

- **Nebenwirkungen**

Die wichtigsten Nebenwirkungen stellen, genauso wie bei Thiaziddiuretika, die Störungen des Elektrolythaushaltes dar: Hyponaträmie, Hypokalämie, Hypomagnesämie sowie Hypocalämie. Die K^+ - Verluste können durch Kombination mit kaliumsparenden Diuretika, AT_1 -Rezeptor - Antagonisten und ACE- Hemmern kompensiert werden. Die Chloridverluste können eine hypochlorämische Alkalose auslösen. Aufgrund des massiv erhöhten Flüssigkeitsverlustes können Kopfschmerzen und Schwindel die Folge sein. Eine weitere Folge des gestörten Flüssigkeitshaushaltes ist die Zunahme der Zellbestandteile des Blutes (Hämokonzentration), wodurch das Thromboserisiko erhöht wird. Werden hohe Dosen intravenös verabreicht, kann es auch zu einer Blockade der $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ - Cotransporter im Ohr führen, die mit Hörstörungen einhergehen. Bedingt durch die verminderte Insulinfreisetzung (Hypokalämie!) kann eine Neigung zu Hyperglykämien erhöhen. Weitere Nebenwirkungen stellen Hyperurikämien und als Folge Gichtanfälle bei längerer Einnahme dar, aufgrund der verminderten renalen Uratausscheidung. Weiters wird unter der Therapie mit Schleifendiuretika das Lipidprofil negativ beeinflusst: Cholesterin-, LDL – und Triglycerid – Konzentrationen nehmen zu, HDL – Spiegel werden gesenkt.

- **Kontraindikationen**

Bei Sulfonamidallergien, Coma hepaticum und schweren Hypokalämien sowie Hyponatriämien sind Schleifendiuretika kontraindiziert. Ebenso dürfen sie bei Hypovolämie, Dehydratation und anurischem Nierenversagen nicht eingesetzt werden. [9,56,58]

3.2.3.4 Kaliumsparende Diuretika

Zu der Gruppe der kaliumsparenden Diuretika gehören die schwachen Basen Amilorid sowie Triamteren, die in der Monotherapie kaum Anwendung finden, die aber in der Kombinationstherapie viele Vorteile mit sich bringen.

- **Wirkungsmechanismus**

Amilorid und Triamteren hemmen im spätdistalen Tubulus sowie im Sammelrohr den epithelialen Na^+ - Kanal, der Aldosteron – abhängig exprimiert und eingebaut wird. Die Na^+ - Exkretion steigt durch die Blockade um 2-4% an. Zum einen nimmt folglich die Wasserausscheidung zu, zum anderen wird die Entstehung des lumennegativen Potentials vermindert. Das bedeutet, dass die Elimination der Kalium – Ionen abnimmt, wodurch die Bezeichnung „kaliumsparende Diuretika“ erklärt wird. Sie stellen die einzigen Diuretika dar, die trotz der natriuretischen Wirkung, die Kaliumausscheidung über die luminalen K^+ - Kanäle blockieren und somit zu einer Kalium – Retention führen. Eine weitere Folge der Abnahme des lumennegativen Potentials ist die Verringerung der H^+ , Ca^{2+} und Mg^{2+} - Exkretion.

Die GFR wird durch Einnahme der kaliumsparenden Diuretika nicht beeinflusst. Sie werden sehr oft mit Schleifen – sowie Thiaziddiuretika kombiniert, um die Kaliumverluste dieser auszugleichen.

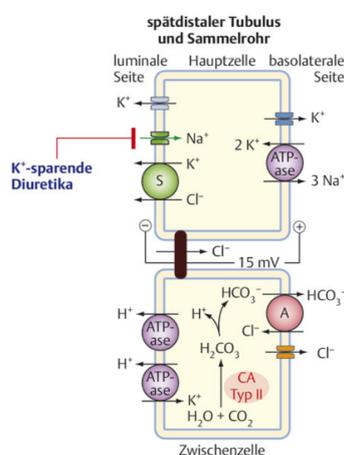


Abbildung 17: Mechanismus der Natrium - Rückresorption im spätdistalen Tubulus und im Sammelrohr und Wirkungsweise der kaliumsparenden Diuretika

- **Pharmakokinetik**

Die beiden kaliumsparenden Diuretika Amilorid und Triamteren werden langsam resorbiert und die Bioverfügbarkeit liegt bei ungefähr 50%. Die beiden unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Wirkungsdauer sowie Elimination. Während Amilorid 10h wirkt und hauptsächlich unverändert über die Niere ausgeschieden wird, wirkt Triamteren nur 5h und wird stark metabolisiert. Die Ausscheidung erfolgt über die Niere und auch über die Galle. Der aktive Metabolit von Triamteren ist 4 – Hydroxytriamteren.

- **Wechselwirkungen**

Wichtig ist hier das erhöhte Hyperkalämie – Risiko bei gleichzeitiger Einnahme von ACE – Hemmern sowie anderer Pharmaka, die zu einer K^+ - Retention führen. Außerdem reduzieren sie die Effekte der oralen Antidiabetika sowie Herzglykoside und steigern die antihypertensiven Wirkungen anderer blutdrucksenkender Medikamente. Da es sich bei Triamteren um einen schwachen Folsäure – Antagonisten handelt, ist die Gefahr einer Blutbildungs – Störung unter der gleichzeitigen Einnahme von Methotrexat sowie Trimethoprim erhöht. Während Cimetidin die diuretische Wirkung abschwächt, unterstützt Trimethoprim, bedingt durch zusätzliche Hemmung des epithelialen Na^+ - Kanals, die Natriumausscheidung.

- **Nebenwirkungen**

Die wichtigsten Nebenwirkungen stellen Störungen des Elektrolythaushaltes dar. Weiters können vermehrt Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Hautausschläge sowie Krämpfe durch kaliumsparende Diuretika ausgelöst werden.

- **Kontraindikationen**

Die Einnahme von kaliumsparenden Diuretika ist bei einer Hyperkalämie, deutlicher Hyponatämie und Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert. Schwangerschaft, Stillzeit und Kinder stellen weitere Gegenanzeigen dar. Aufgrund der verstärkten Hyperkalämie – Gefahr dürfen Aldosteron – Rezeptorantagonisten sowie Kaliumsalze während der Therapie mit Triamteren und Amilorid nicht eingesetzt werden. Bei einem vorliegenden Folsäure – Mangel soll Triamteren nicht verschrieben werden. [9,56,58]

3.2.3.5 Osmodiuretika

Die Osmodiuretika Mannitol und Sorbitol wirken im gesamten Nephron. Sie werden glomerulär filtriert, jedoch nicht vollständig im Tubulussystem rückresorbiert. Die Folge ist eine Abnahme der Wiederaufnahme von Wasser, da Osmodiuretika Wasser osmotisch binden. Die diuretische Wirkung setzt ein. Der Zuckeralkohol Mannitol wird bevorzugt angewendet und wird vor allem in der Notfallmedizin bei beispielsweise akutem Hirnödem oder akutem Glaukom eingesetzt. Es müssen hohe Dosen der osmotischen Diuretika verabreicht werden, um eine Wirkung zu erzielen. Da diese Gruppe der Diuretika vergleichsweise zu den anderen Diuretika die Natrium – Exkretion nicht erhöhen, sind sie zur Therapie peripherer Ödeme nicht einsetzbar. [9,58]

3.3 Calciumantagonisten

Calcium – Kanal – Blocker kann man nach ihrer chemischen Struktur sowie ihrer Wirkungsweise in drei Gruppen einteilen:

- **Dihydropyridine:** Amlodipin, Nifedipin, Felodipin, Nimodipin, Nilvadipin, Isradipin, Nitrendipin, Lacidipin, Lercandipin, Nicardipin
- **Benzothiazepine:** Verapamil, Gallopamil
- **Phenylalkylamine:** Diltiazem

Es gibt unterschiedliche Typen des Calcium – Kanals, wobei der L-(long lasting)Typ - Kanal die Zielstruktur der Calciumantagonisten darstellt.

- **Wirkungsmechanismus**

L – Typ – Calciumkanäle sind für den Calciumeinstrom in Zellen der glatten Gefäßmuskulatur sowie Muskelzellen des Herzens verantwortlich. Bei Blockade dieser wird der Einstrom der Calcium – Ionen gehemmt.

Dihydropyridine zeichnen sich durch eine sehr gefäßselektive Wirkung aus, da sie nur an den Gefäßen und nicht, wie Benzothiazepine und Phenylalkylamine, zusätzlich am Herzen eine Wirkung hervorrufen. Dihydropyridine führen zu einer Relaxation der Gefäße insbesondere der Arterien, Arteriolen und Koronararterien und der periphere Widerstand (Nachlastsenkung) nimmt ab. Folglich kommt es zu einer Senkung des Blutdrucks. Nifedipin, ein kurzwirkendes Dihydropyridin mit geringer Halbwertszeit, kann aufgrund der schnellen Blutdruckabnahme zu einer Aktivierung des Sympathikus sowie des RAA – Systems führen. Diese

Gegenregulationsmechanismen sind in der Lage, eine Reflextachykardie auszulösen, die durch den verstärkten Sauerstoffbedarf Angina pectoris - Beschwerden induzieren kann. Hier würde die zusätzliche Gabe eines β - Blockers einen großen Vorteil mit sich bringen. Hingegen die langwirksamen Dihydropyridine, die sich durch eine längere Halbwertszeit auszeichnen, führen zu einer gleichmäßigen Senkung des Blutdrucks und die Gefahr einer Reflextachykardie ist stark vermindert. Hier spricht man von den Dihydropyridinen der 2. und 3. Generation.

Dihydropyridin – Calciumantagonisten zeigen unter allen Calcium – Kanal – Inhibitoren die stärkste vasodilatatorische Wirkung und, wie oben bereits erwähnt, keine antiarrhythmischen Effekte am Herzen.

Phenylalkylamine sowie Benzothiazepine wirken sowohl an den Gefäßen und auch am Herzen. Sie gehören der Klasse IV – Antiarrhythmika an und wirken negativ chronotrop, dromotrop und inotrop. Man spricht hier von einer kardiodepressiven Wirkung, die zu einer Abnahme des Sauerstoff – Bedarfs im Myokard führt. Ebenso führen sie zu einer Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur. Während Diltiazem in geringen Konzentrationen vor allem zu einer Vasodilatation der Gefäße führt und noch keine Effekte am Herzen hervorruft, kann man bei Phenylalkylaminen die beiden Wirkungen, kardial sowie vaskulär, nicht mehr voneinander trennen.

Hinsichtlich der kardiodepressiven Effekte der drei Gruppen kann man noch erwähnen, dass Dihydropyridine in 50-100 fach höheren Konzentrationen eingesetzt werden müssen, um eine negativ chronotrope, dromotrope und inotrope Wirkung zu erzielen. Bei Phenylalkylaminen setzt die kardiodepressive und vasodilatierende Wirkung bei therapeutischen Konzentrationen gleichzeitig ein und Diltiazeme befinden sich zwischen diesen beiden Gruppen.

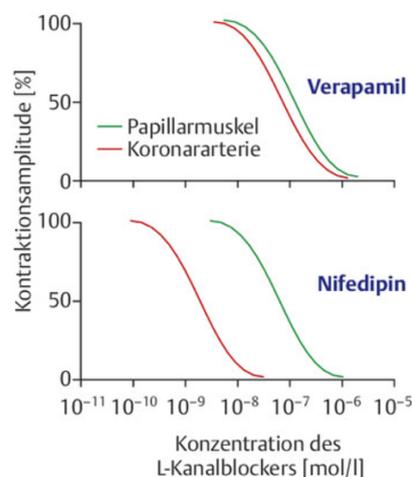


Abbildung 18: Schematische Konzentrations - Wirkungs - Kurven für die negativ inotrope und die vasodilatierende Wirkung von Verapamil und Nifedipin am Herzen

Die Gründe dafür sind, dass Verapamil nur an aktivierte Kanäle bindet und man häufiger offene Kanäle am Herzen als in der glatten Gefäßmuskulatur findet. Dort sind die L – Typ – Calciumkanäle nämlich oft inaktiviert und die Bindung der Dihydropyridine steht hier im Vordergrund. Des Weiteren gibt es strukturelle Unterschiede zwischen den Calciumkanal – Untereinheiten des Herzens und des Gefäßes, die anscheinend durch Nifedipin erkannt werden und Verapamil diese nicht registriert.

- **Pharmakokinetik**

Calciumantagonisten werden gut aus dem Magen – Darm – Trakt resorbiert. Sie unterliegen einem starken Metabolismus und zeigen deswegen keine vollständige orale Bioverfügbarkeit. Calcium – Kanal – Inhibitoren werden überwiegend über CYP3A4 metabolisiert. Sie werden kaum über die Nieren ausgeschieden, das bedeutet, es ist keine Anpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion notwendig.

- **Wechselwirkungen**

Die Abnahme des Blutdrucks wird durch gleichzeitige Gabe von anderen Antihypertensiva mit Calciumantagonisten erhöht. Inhibitoren des CYP 3A4 führen zu einer verminderten Ausscheidung der Calcium – Kanal – Blocker und höherer Konzentrationen im Blut. Daraus resultiert eine Zunahme der Wirkung. Hingegen haben CYP 3A4 – Induktoren eine Wirkungsabschwächung zur Folge. Verapamil zählt selbst zu den CYP 3A4 – sowie P – Glykoprotein – Hemmern und kann die Plasmakonzentrationen, bedingt durch eine verminderte Ausscheidung von Digoxin, Ciclosporin, Tacrolimus, Midazolam und Statine, in deren Toxizitätsbereiche anheben lassen.

- **Nebenwirkungen**

Häufige Nebenwirkungen sind Gesichtsröte („Flush“), Kopfschmerzen, Schwindel und Herzklopfen aufgrund verstärkter Vasodilatation. Oft liegen hier eine erhöhte Dosis sowie ein zu rasches Anfluten der Pharmaka zu Grunde. Auch Knöchelödeme, bedingt durch eine starke Relaxation der Widerstandsgefäße in den Beinen, können entstehen. Wie bereits oben beschrieben ist die Reflertachykardie als Folge einer zu raschen Blutdrucksenkung eine weitere unerwünschte Wirkung, die Angina pectoris – Anfälle auslösen kann.

Die oben genannten Nebenwirkungen können vor allem durch die Anwendung langwirksamer Dihydropyridine oder retardierter Formen vermindert werden.

Weitere Nebenwirkungen stellen die Bradykardie, AV – Block sowie Obstipation insbesondere unter der Therapie von Phenylalkylaminen und Benzothiazepinen dar.

- **Kontraindikationen**

Aufgrund teratogener Wirkungen in präklinischen Versuchen sind Calciumantagonisten während der Schwangerschaft und Stillzeit absolut kontraindiziert. Schwere Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris, akuter Herzinfarkt stellen weitere Gegenanzeigen dar. Der Einsatz von Verapamil, Gallopamil sowie Diltiazem ist bei vorliegender Bradykardie, AV – Block 2. und 3. Grades und bei pathologisch veränderter Funktion des Sinusknotens nicht erlaubt. Kombinationstherapien von Phenylalkylaminen und Benzothiazepinen mit β -Blockern ist aufgrund der Gefahr eines AV – Blockes kontraindiziert. [9,17,56]

3.4 β – Blocker

β – Blocker lassen sich nach ihrer Rezeptor - Selektivität sowie nach ihren physikalischen und chemischen Charakteristika unterscheiden. Bei β_1 -selektiven Antagonisten stehen hauptsächlich die kardialen Wirkungen im Vordergrund, während die unselektiven β -Blocker, die sowohl an β_1 - und β_2 – Rezeptoren andocken, die unterschiedlichsten Wirkungen auf die Organe zeigen. Zu den kardioselektiven β_1 – Antagonisten gehören Bisoprolol, Atenolol, Metoprolol sowie Nebivolol. Der selektive Antagonismus ist dosisabhängig: zu hohe Dosen eines β_1 – selektiven Blockers führen zusätzlich zu einer unerwünschten Blockade der β_2 – Rezeptoren in der Peripherie. Da die Aktivierung der β_2 – Rezeptoren zu einer Zunahme des peripheren Widerstands in den Gefäßen führt und das den Bluthochdruck negativ beeinflusst, werden β_1 – selektive Blocker in der Therapie bevorzugt.

- **Wirkungsmechanismus**

Die Blockade der β – Rezeptoren hat eine Verdrängung der Katecholamine Adrenalin sowie Noradrenalin vom Rezeptor zur Folge und weiters eine Reduktion derer vermittelten Effekte auf den Organismus. Bei β – Rezeptoren handelt es sich um G_s – Protein – gekoppelte Rezeptoren, wodurch bei Aktivierung dieser, erhöhte cAMP – Spiegel resultieren. Die gesteigerten cAMP – Konzentrationen im Zytosol führen in den Muskelzellen des Myokards zu einer Zunahme der Kontraktionskraft, der Leitungsgeschwindigkeit, der Herzfrequenz sowie der Erregbarkeit. In der glatten Gefäßmuskulatur, beispielsweise in Blutgefäßen, Bronchien sowie im Gastrointestinaltrakt hingegen, kommt es zu einer Relaxation. Bei Blockade der β – Rezeptoren, insbesondere der β_1 – Rezeptoren, wird dadurch eine negative inotrope, dromotrope, chronotrope und bathmotrope Wirkung am Herzen hervorgerufen. Das bedeutet, dass es zu

einer Abnahme der Kontraktionskraft, der Leitungsgeschwindigkeit, der Herzfrequenz sowie der Erregbarkeit des Herzens kommt. Das erklärt die Abnahme des Blutdrucks sowie die Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Im Normalfall zeigen β – Blocker keine gefäßerweitenden Effekte, jedoch führen Carvediol durch α - Blockade, Celiprolol durch eine zusätzliche β_2 – Aktivierung sowie Nebivolol aufgrund der Stimulierung der NO-Produktion in den Endothelzellen zu einer Vasodilatation. β – Blocker zählen auch zur Antiarrhythmika Klasse II. Die antihypertensive Wirkung der β – Blocker tritt innerhalb von 2 – 3 Wochen ein. Der zu Beginn erhöhte periphere Widerstand nimmt bei längerer Einnahme ab. Gründe dafür sind die Abnahme des Herzzeitvolumens, die Reduktion der renalen Reninfreisetzung durch Blockade von β_1 – Rezeptoren sowie die Zunahme der Pressorezeptoren – Empfindlichkeit. Des Weiteren wird die Noradrenalin – Ausschüttung durch Inhibierung der präsynaptischen β_2 – Rezeptoren gehemmt.

- **Pharmakokinetik**

Die orale Bioverfügbarkeit schwankt sehr stark zwischen den einzelnen β – Rezeptoren – Antagonisten. Wie oben bereits beschrieben, gibt es Unterschiede in den physiko - chemischen Eigenschaften. Während lipophile β – Blocker stärker ZNS – gängig sind und bevorzugt über die Leber ausgeschieden werden, werden hydrophile β – Blocker überwiegend renal eliminiert. Alle β – Rezeptor – Blocker, bis auf Celiprolol, werden über CYP2D6 metabolisiert. Bei einem CYP2D6 – Polymorphismus werden die Wirkstoffe, die über CYP2D6 biotransformiert werden, langsamer eliminiert. Daraus resultieren erhöhte Plasmakonzentrationen, die mit Überdosierungen einher gehen können. Es ist hier wichtig, die entsprechende Dosis zu reduzieren.

- **Wechselwirkungen**

Die blutdrucksenkende Wirkung anderer Antihypertensiva wird potenziert. Die kardiodepressiven Effekte durch Calciumantagonisten (Phenylalkylamine, Benzothiazepine) und Herzglykosiden werden bei gleichzeitiger Behandlung mit β – Blockern erhöht. Die Reduktion der Glucose – Konzentrationen vermittelt durch Insulin und Antidiabetika wie Sulfonylharnstoffe wird verstärkt.

- **Nebenwirkungen**

Durch Blockade der β_2 – Rezeptoren werden die bronchodilatierenden Wirkungen aufgehoben und dadurch treten vermehrt Bronchospasmen auf. Des weiteren berichten Patienten oft von kalten Händen und Füßen, die durch periphere Durchblutungsstörungen erklärbar sind.

Bei einer Insulin – vermittelten Hypoglykämie wird reflektorisch Adrenalin ausgeschüttet, um der Hypoglykämie entgegenzuwirken. Adrenalin steigert die hepatische Glycogenolyse. Ist jedoch der β_2 – Rezeptor in der Leber durch β – Blocker blockiert, treten bei Patienten vermehrt Insulin – vermittelte Hypoglykämien auf. Außerdem werden die Prodromi einer Hypoglykämie oft durch β – Rezeptor – Antagonisten maskiert. Es ist aber möglich, dass durch

β_2 – Rezeptor - Inhibition die verminderte Insulin – Freisetzung aus dem Pankreas die Hyperglykämie neigung verstärkt. Weitere Nebenwirkungen sind Depressionen, Müdigkeit, Bradykardie sowie Veränderungen des Lipidprofils mit Anstieg der Triglycerid – Spiegel.

Ein plötzliches Absetzen der β – Blocker ist nicht empfohlen. Durch die Hemmung werden die β – Rezeptoren auf der Oberfläche der Membran vermehrt upreguliert und es kann ein Rebound- Effekt hervorgerufen werden. Typische Symptome sind Unruhe, Schwitzen, Angst, Zunahme des Blutdrucks bis hin zum Myokardinfarkt. Hier ist wichtig zu erwähnen, dass man bei β – Blocker die Dosierung immer ausschleichen lassen sollte, um dieser unerwünschten Wirkung entgegenzuwirken.

- **Kontraindikationen**

Schwere Hypotonie sowie Bradykardie, dekompensierte Herzinsuffizienz, Erkrankungen des Sinusknotens und AV > 1. Grades sind wichtige Gegenanzeigen. Während Asthma bronchiale eine Kontraindikation darstellt, dürfen bei COPD β_1 – selektive Rezeptor – Blocker eingesetzt werden. [9,17,56]

3.5 Reserve – Antihypertensiva

Diese Gruppe der Antihypertensiva wird nur angewendet, wenn alle oben beschriebenen Pharmaka keine entsprechende Wirkung zeigen oder Unverträglichkeiten sowie Kontraindikationen vorliegen.

1. α_2 – Adrenozeptor – Agonisten

Zu dieser Gruppe zählen die zentral angreifenden Sympathikolytika Clonidin, Moxonidin und Methyldopa. Clonidin aktiviert die zentralen postsynaptischen - und peripheren präsynaptischen α_2 – Adrenozeptoren. Folglich kommt es zu einer Reduktion der Sympathikusaktivität sowie zu einer Senkung der Noradrenalin – Freisetzung. Dadurch nehmen die Herzfrequenz, das Herzzeitvolumen und infolge der Blutdruck ab. Moxonidin stimuliert genauso wie Clonidin die α_2 – Adrenozeptoren, jedoch kommt es zusätzlich zu einer Aktivierung der Imidazolin –

Rezeptoren in der Medulla oblongata. α -Methyldopa führt nach Metabolisierung als „falscher Neurotransmitter“ zu ebenfalls einer Aktivierung der zentralen α_2 – Rezeptoren in der Medulla oblongata. α -Methyldopa ist nur noch in der Schwangerschaftshypertonie indiziert.

2. α_1 – Rezeptor – Antagonisten

Doxazosin, Prazosin, Terazosin sowie Urapidil hemmen den α_1 – Rezeptor. Die Folge ist eine Abnahme des totalen peripheren Widerstands und eine Blutdrucksenkung. Zusätzlich zeigen sie noch positive Wirkungen auf das Lipidprofil.

3. Arteriolen Vasodilatoren

Dihydralazin, Hydralazin und Minoxidil gehören zu der Gruppe der arteriolen Vasodilatoren. Dihydralazin sowie Hydralazin führen aufgrund bis heute unbekannter Art und Weise zu einer Relaxation kleiner Arterien und Arteriolen und dadurch sinkt der periphere Widerstand. Aufgrund starker Gegenregulationsmechanismen sind sie in der Monotherapie nicht zugelassen. Minoxidil stellt als Kaliumkanalöffner durch die Reduktion des peripheren Widerstandes einen hochwirksamen Blutdrucksenker dar. Minoxidil erhöht die Wahrscheinlichkeit ATP – abhängiger K^+ - Kanäle sich zu öffnen und die daraus resultierende Hyperpolarisation hat einen verminderten Calcium – Einstrom in die glatte Muskelzelle und weiters eine Vasodilatation zur Folge. [9,17]

4 Therapieempfehlungen

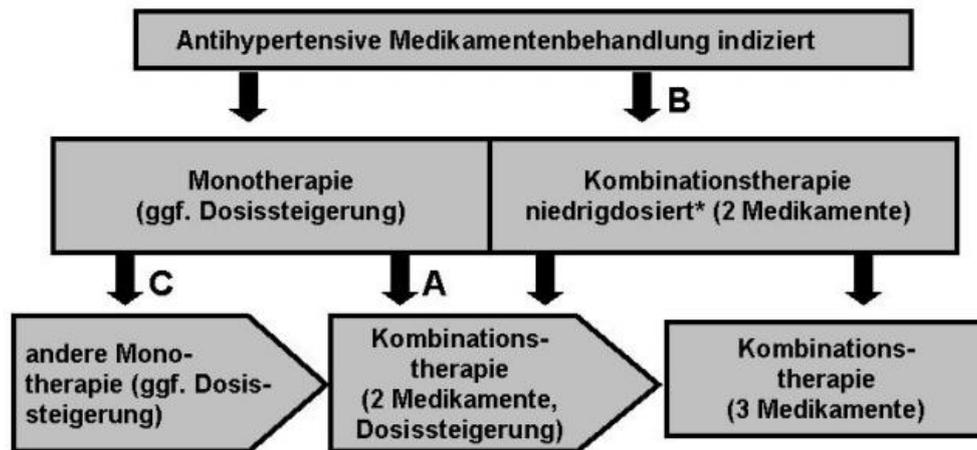
Die antihypertensive Therapie hat in erster Linie das Ziel, den Blutdruck adäquat zu senken und gleichzeitig möglichst wenig Nebenwirkungen hervorzurufen. Da der Blutdruck einem zirkadianen Rhythmus unterliegt und er morgens seinen Maximalwert und während des Schlafes sein Minimum erreicht, ist es empfohlen, die blutdrucksenkenden Medikamente immer in der Früh nach dem Aufstehen einzunehmen. Mittels ABDM – Messungen kann überprüft werden, ob noch eine zusätzliche Einnahme am Abend notwendig ist. Das ist zum Beispiel bei „Non – Dippern“ und Patienten, die an einem morgendlichen Bluthochdruck leiden, der Fall.

Auf dem Markt gibt es zum einen Pharmaka, die bevorzugt eingesetzt werden (Mittel der 1. Wahl) und zum anderen Wirkstoffe, die nur eine Alternative darstellen. Es gibt unterschiedliche Therapieschemata, die ein Arzt anwenden kann:

- **Stufentherapie (A):** Hier startet man mit einer Monotherapie und gibt ein zusätzliches Antihypertensivum dazu, falls die Blutdrucksenkung nicht den Vorstellungen entspricht.
- **Kombinationstherapie (niedrig dosiert, B):** Hier kombiniert man vor allem ACE – Hemmer + Diuretikum oder β - Blocker. Die Mehrzahl, der an Hypertonie erkrankten Personen, profitieren von dieser Therapiestrategie. Insbesondere jene mit Hypertonie Grad 2 und 3 sowie zusätzlichen Risikofaktoren.
- **Sequentielle Monotherapie (C):** Hier ändert man das blutdrucksenkende Medikament so lange, bis die gewünschte Blutdrucksenkung eingetreten ist. [17]

Welche Art der Therapiestrategie ausgewählt wird, hängt von folgenden Faktoren ab: die Verträglichkeit, die Höhe des Blutdrucks, Nebenwirkungen, Komorbiditäten sowie das kardiovaskuläre Risiko des individuellen Patienten. Kurz gesagt, die medikamentöse Therapie muss auf jeden Patienten entsprechend angepasst werden. Wichtig bei der Auswahl des Antihypertensivums ist, die jeweiligen Interaktionen sowie Kontraindikationen zu berücksichtigen.

Strategien der medikamentösen Hochdruckbehandlung



A: Stufentherapie („stepped care“), B: Primäre niedrigdosierte Kombinationstherapie
C: Sequentielle Monotherapie (Wechsel des Monotherapeutikums bei Ineffizienz und Nebenwirkungen)

Abb. 3

HypertonieLiga 2005

Abbildung 19: Strategien der medikamentösen Hochdruckbehandlung

4.1 Mittel der 1. Wahl

Zu den Mitteln der 1. Wahl zählen ACE – Hemmer, Angiotensin – Rezeptor – Blocker, langwirksame Calciumantagonisten sowie β – Blocker. Hier gibt es Beweise, dass sie die Mortalität und Morbidität senken. Der β - Blocker Atenolol wird oft nicht mehr als Mittel der Wahl empfohlen, da einige Studien zeigten, dass Atenolol die zerebrovaskulären Komplikationen kaum vermindert. ACE – Hemmer sowie Angiotensin – Rezeptor – Blocker senken die Progredienz einer diabetischen Nephropathie oder anderer Nierenfunktionsstörungen.

4.2 Alternative zu den 1. Wahl Präparaten

α -1 – Rezeptor – Blocker, zentral wirksame Antisymphotonika sowie direkte Reninhemstoffe gehören der Gruppe der Alternativpräparate an. Die Gründe dafür sind, dass eine verbesserte Prognose hinsichtlich Folge – und Begleiterkrankungen sowie eine Mortalität – und Morbidität – Abnahme nicht nachgewiesen werden konnte. Sie werden nur bei Kontraindikationen und Unverträglichkeiten der First – line – Pharmaka in der Therapie eingesetzt. Außerdem werden Dihydralazin, Minoxidil, Reserpin und α - Methyl dopa für die längere Behandlung der arteriellen Hypertonie nicht empfohlen.

4.3 Kombinationsempfehlungen

Die Kombinationstherapie sollte immer vor einer Dosissteigerung bei entsprechender Unwirksamkeit bevorzugt werden. Eine Kombination mehrerer blutdrucksenkender Wirkstoffe hat folgenden Nutzen im Vergleich zu einer Monotherapie:

- Die blutdrucksenkende Wirkung wird aufgrund unterschiedlicher Angriffspunkte der einzelnen Antihypertensiva verstärkt.
- Da Thiazide und Ca^{2+} - Antagonisten dazu neigen, den Sympathikus sowie das RAA – System zu aktivieren und dadurch ihre Wirksamkeit abnimmt, wäre eine Kombination mit ACE – Hemmer/ARB/ β -Blocker hier sinnvoll.
- Ebenso können Nebenwirkungen reduziert werden. Ein Beispiel hierfür wäre das Kombinieren eines ACE – Hemmers und eines Thiazid – Diuretikums, um die Kaliumverluste zu vermeiden. Außerdem kann das Auftreten einer Reflextachykardie unter der Therapie mit Calciumkanalblockern (Dihydropyridine) mit gleichzeitiger Gabe eines β -Blockers verringert werden.
- Auch die Patienten – Adhärenz kann mithilfe von Kombinationstherapien erhöht werden.

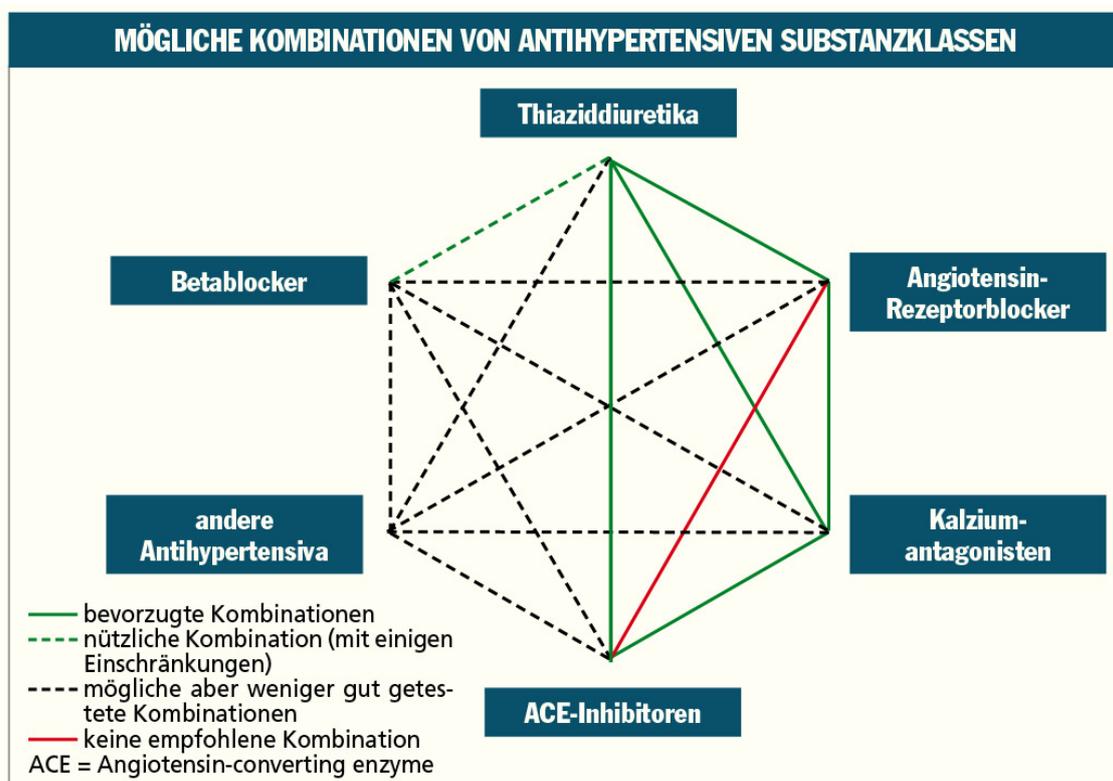


Abbildung 20: Mögliche Kombinationen von antihypertensiven Substanzklassen

Abbildung 20 zeigt die möglichen Kombinationen der Pharmaka erster Wahl. Die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin – Rezeptor – Antagonisten und ACE – Hemmstoffen ist aufgrund des erhöhten Hyperkalämie – Risikos nicht empfohlen. Dem noch hinzuzufügen ist, dass nur Dihydropyridine mit β - Blockern als Kombinationstherapie angeboten werden soll, da Phenylalkylamine und Benzothiazepine die Gefahr eine AV – Blockes erhöhen. [6]

Führt die Kombination zweier Wirkstoffe zu keiner erwünschten Blutdrucksenkung, kann die Kombination aus drei Antihypertensiva in Erwägung gezogen werden. Hiefür bietet sich die gleichzeitige Therapie mit Diuretikum + Calciumantagonist + ACE – Hemmer/ARB an. [17,56,57]

5 Diskussion

Erkrankungen des Herz – Kreislaufsystems stellen die weltweit häufigsten Todesursachen in den Industrieländern dar. Die Therapie der arteriellen Hypertonie, einem potenten Risikofaktor kardiovaskulärer, zerebrovaskulärer sowie renaler Komplikationen, hat deshalb einen besonders hohen Stellenwert in der ärztlichen Tätigkeit. Nicht nur die effektive Behandlung, sondern auch ein kooperatives Verhalten der Betroffenen hinsichtlich der regelmäßigen Einnahme ihrer blutdrucksenkenden Medikamente sowie die vorgestellten nicht medikamentösen Maßnahmen sind ausschlaggebend für den Erfolg der antihypertensiven Therapie. Mediziner können mithilfe ausreichender Aufklärung über die Definition des Blutdrucks, die schwerwiegenden Auswirkungen des chronisch erhöhten Druckes in den Arterien sowie die auftretenden Nebenwirkungen, die durch Antihypertensiva hervorgerufen werden, zu einer deutlich besseren Compliance der Hypertoniker beitragen.

Die Einhaltung der nicht – pharmakotherapeutischen Maßnahmen, dazu zählen Nikotinverzicht, Gewichtsreduktion, Ausdauersport, Kochsalzrestriktion sowie Reduktion des Alkoholkonsums, führen neben einer Verbesserung des Bluthochdrucks auch weiters zu einer allgemeinen Besserung der körperlichen Gesundheit. Häufig müssen jedoch diese Maßnahmen mit einer medikamentösen Therapie begleitet werden. In erster Linie werden dabei ACE – Hemmstoffe, Angiotensin – Rezeptor – Blocker, Diuretika, β - Blocker sowie Calciumantagonisten eingesetzt. Angiotensin – Rezeptor – Antagonisten werden nur bei Unverträglichkeiten der ACE – Hemmer angewendet. Außerdem werden eine β_1 – selektive Rezeptorblockade sowie langwirksame Calciumkanalblocker in der Therapie bevorzugt. Gründe dafür sind, dass eine Antagonisierung der β_2 – Rezeptoren zu einem Anstieg des peripheren Widerstands führt, was negative Auswirkungen auf die Hypertension darstellt. Weiters kommt es bei langwirksamen Calciumantagonisten zu keiner Reflextachykardie, wodurch ihr Einsatz im Gegensatz zu kurz wirksamen Blockern im Vordergrund steht. Für diese Wirkstoffe wurde die Reduktion der Mortalität und Morbidität nachgewiesen.

Bei vorliegenden Unverträglichkeiten sowie Kontraindikationen werden Mittel der 2. Wahl in der antihypertensiven Therapie herangezogen. Zu dieser Gruppe gehören α -1 – Rezeptor – Blocker, zentral wirksame Antisymphotonika, direkte Reninhemmstoffe und arterioläre Vasodilatoren.

Die Monotherapie, niedrigdosierte Kombinationstherapie sowie sequentielle Therapie stellen drei Arten von Therapiestrategien dar. Welche Art bevorzugt angewendet werden soll, hängt stark vom Patienten ab und sollte an diesen immer individuell angepasst werden. Reicht eine Kombination aus zwei Antihypertensiva für eine entsprechende Blutdrucksenkung nicht mehr aus, kann die Gabe eines zusätzlichen Wirkstoffes in Erwägung gezogen werden.

Zusammenfassend ist es wichtig zu sagen, dass die arterielle Hypertonie und ihre negativen Auswirkungen vermehrt in das Bewusstsein der Menschen gerufen werden sollte, um den schwerwiegenden Folgeschäden entgegenzuwirken. Die Prävention dieser Erkrankung sollte deutlich im Vordergrund stehen.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Kallikazaros I.; Arterial Hypertension. *Hellenic J Cardiol.* 2013; 54: 413-416.
- [2] Braun J.; Müller-Wieland D.; Renz-Polster H.; et al.: *Basislehrbuch Innere Medizin*, 6. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München, 2018.
- [3] Middeke M.; *Arterielle Hypertonie*. 1.Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 2005.
- [4] Greten H.; Rinninger F.; Greten T.: *Innere Medizin*. 13. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 2010.
- [5] Silbernagl S.; Despopoulos A.; Draguhn A.; *Taschenatlas Physiologie*, 9. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 2008.
- [6] Williams B.; Mancia G.; Spiering W.; et al.: *Europäische Hypertonie-Leitlinie der ESC/ESH: 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension*. *Eur Heart J* 2018.
- [7] Bley C.; Centgraf A.; Cieslik A.: *Anatomie Physiologie I care*, Thieme Verlag, Stuttgart, 2015.
- [8] Klaus Golenhofen: *Basislehrbuch Physiologie*. 4. Auflage. Urban & Fischer Verlag, 2006.
- [9] Aktories.; Förstermann.; Hofmann.; et al.: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 11. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München, 2013.
- [10] Hsueh WA, Baxter JD 1991 Human prorenin. *Hypertension* 17: 469-477.
- [11] Soubrier F, Wie L, Hubert C, Clauser E, Alhenc-Gelas F, Corvol P, 1993 Molecular biology of the angiotensin I-converting enzyme: II. Structure-function. Gene polymorphism and clinical implications. *J Hypertens* 11: 599 – 604.
- [12] Erdos EG, Skidgel RA 1997 Metabolism of bradykinin by peptidases in health and disease. In: Farmer SG, ed. *The kinin system: handbook of immunopharmacology*. London: Academic Press; 112 – 141
- [13] Dray, A.; Perkins, M., *Trends Neurosci.*, (1993) 16, 99–104
- [14] Linz W, Weirner G, Gohlke P, Unger T, Scholkens BA 1995 Contribution of kinases to the cardiovascular actions of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Pharmacol Rev* 47: 25 – 49
- [15] De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger TH, 2000 International Union of Pharmacology. XXIII. The angiotensin receptors. *Pharmacol Rev* 52: 415-472
- [16] Schmidt R.; *Physiologie des Menschen*, Springer – Verlag, 2013.
- [17] Herold G.; et al.: *Innere Medizin*, Herold, Köln, 2019.

- [18] Stimpel M.; Arterielle Hypertonie, Walter des Gruyter Verlag. Berlin/New York, 1990.
- [19] https://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/folien/Foliensatz_3.pdf [Zugriff am 08.04.2020]
- [20] Zernig G, Saria A, Kurz M, O' Malley SS. Handbuch Alkoholismus. Verlag der Universitätsklinik für Psychiatrie Innsbruck, 2000; 239–44.
- [21] Aguilera MT, de la Sierra A, Coca A, Estruch R, Fernandez-Sola J, Urbano-Marquez A. Effect of alcohol abstinence on blood pressure: assessment by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 1999; 33: 653–7.
- [22] Megumi Aizawa-Abe, Ogawa Y, Mesuzaki H, Nakao K. Pathophysiological role of leptin in obesity related hypertension. *J Clin Invest* 2000; 105: 1243–52.
- [23] Agata J. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1171–4.
- [24] Pausova Z et al. Role of tumor necrosis factor- α gene locus in obesity and obesity associated hypertension in french Canadians. *Hypertension* 2000; 36: 14–9.
- [25] David Nelson, Michael Cox: *Lehninger Principles of Biochemistry*. 4. Ausgabe, W. H. Freeman, New York, 2005.
- [26] A. Bado, S. Levasseur, S. Attoub, S. Kermorgant, J. P. Laigneau, M. N. Bortoluzzi, L. Moizo, T. Lehy, M. Guerre-Millo, Y. Le Marchand-Brustel, M. J. Lewin: The stomach is a source of leptin. In: *Nature*. Band 394, Nummer 6695, August 1998, S. 790–793.
- [27] Müller R, Weninger S, Wenzel RR. *Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension* (4),148-151. 2013. [Zugriff am 02.04.2020]
- [28] Vaupel P, Scheible HG, Mutschler E, Thews G. *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*, 7. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2015.
- [29] Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230–5.
- [30] Gilason T, Björnsson JK, Kjeld M, Kristbjarnarson H. Snoring, hypertension, and the sleep apnea syndrome. An epidemiologic survey of middle aged women. *Chest* 1993; 103: 1147–51.
- [31] Mendelson WB. Sleepiness and hypertension in obstructive sleep apnea. *Chest* 1992; 101: 903–9.
- [32] Carlson JT, Davies R, Ehlenz K, Grunstein R, Hedner J, Podszus T, Sinoway L, Stradling J, Telakivi T, Zwillich C. Obstructive sleep apnea and blood pressure elevation: What is the relationship? *Blood Pressure* 1993; 2: 166–82.

- [33] Hedner J, Kraiczi H, Grote L, Peker Y. Modified vascular function – a hallmark of OSA. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (Suppl): A527(Abstrakt).
- [34] Jenkinson C, Davies RJO, Mullins R, Stradling JR. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomized prospective parallel trial. *Lancet* 1999; 353: 2100–5.
- [35] Thüroff J.; et al.: *Urologische Differenzialdiagnose*, 2. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart 2007.
- [36] Riede U.; Schaefer H.; et al.: *Allgemeine und spezielle Pathologie*, 4 Auflage, Thieme Verlag Stuttgart/ New York 1995.
- [37] Klaus A.; Werner D.; Diener H.; et al.: *THIEMEs INNERE MEDIZIN*, Thieme Verlag Stuttgart/ New York 1999.
- [38] J. W. Funder: Apparent mineralocorticoid excess. In: *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. Bd. 165, Pt A01 2017, S. 151–153.
- [39] Xu R.; Liu X.; Yang J.: A Semi-Physiologically Based Pharmacokinetic Pharmacodynamic Model for Glycyrrhizin-Induced Pseudoaldosteronism and Prediction of the Dose Limit Causing Hypokalemia in a Virtual Elderly Population. *PLoS ONE* 9(12): 2014
- [40] Vaupel P.; Scheible HG.; Mutschler E.; Thews G.: *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*, 7 Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2015.
- [41] Franklin S.; Thijs L.; Asayama K.; et al.: The cardiovascular risk of white-coat hypertension, *JACC* 2016.
- [42] Mancia G.; Grassi G.: The heterogeneous nature of white-coat hypertension, *JACC* 2016.
- [43] F. S. Routledge, J. A. McFetridge-Durdle, C. R. Dean: Night-time blood pressure patterns and target organ damage: a review. In: *The Canadian journal of cardiology*. Band 23, Nummer 2, Februar 2007, S. 132–138.
- [44] *Chronopathologie und Chronotherapie*, Martin Middeke, Blutdruckinstitut München, *Kompodium Herz-Kreislauf* 2007; 3 (1)
- [45] <https://deximed.de/home/b/herz-gefaesse-kreislauf/patienteninformationen/bluthochdruck-hypertonie/bluthochdruck-komplikationen/> [Zugriff am 08.04.2020]
- [46] Baumstark MW, Frey I, Berg A (1993) Acute and delayed effects of prolonged exercise on serum lipoproteins. II. Concentration and composition of low-density lipoprotein subfractions and very low-density lipoproteins. *Eur J Appl Physiol* 66: 526–30.

- [47] Halle M, Berg A, König D, Keul J, Baumstark MW (1997) Differences in the concentration of low-density lipoprotein sub-fraction particles between sedentary and trained hypercholesterolemic men. *Metabolism* 46:186–91.
- [48] Poveda JJ, Riestra A, Salas E, Cagigas ML, Berrazueta JR (1997) Contribution of nitric oxide to exercise-induced changes in healthy volunteers: effects of acute exercise and long-term physical training. *Eur J Clin Invest* 27:967–71.
- [49] Jungersten L, Ambring A, Wall B, Wennmalm A (1997) Both physical fitness and acute exercise regulate nitric oxide formation in healthy humans. *J Appl Physiol* 82:760–764
- [50] Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC (1992) A comparison of results of meta-analysis of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *Treatments for myocardial infarction. JAMA* 268:240–248.
- [51] Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR, et al (1994) Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 89:975–90.
- [52] O’Conner GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Paffenbarger RS, Hennekens CH, et al (1989) An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 80: 234–244.
- [53] Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM (1993) Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Nat Acad Sci USA* 90:7915–22.
- [54] Hanefeld M (1995) Therapie des metabolischen Syndroms bei KHK. *Therapiewoche* 22:1285–92.
- [55] Stamler J: Assessing diets to improve world health nutritional research on disease causation in populations. *Am J Clin Nutr* 59:146–56.
- [56] Graefe KH.; Lutz W.; Bönisch H.: *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2016.
- [57] Karow T.; Lang Roth R.: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 26. Auflage, 2018
- [58] Freissmuth.; Öffermanns.; Böhm.: *Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie*, 2. Auflage, Springer Verlag, Berlin 2016.

- [59] Menche N.; et al.: Biologie, Anatomie, Physiologie, 7 Auflage, Urban & Fischer Verlag, München 2012.
- [60] Lüllmann H.; et al.: Pharmakologie und Toxikologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2006. S. 291
- [61] <http://physiologie.cc/IX.2.htm> [Zugriff am 27.03.2020]
- [62] R C Harris, et al.: Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. J Clin Invest. 1994 Dec; 94(6): 2504-2510
- [63] Schnermann & Sayegh. Kidney Physiology. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1998
- [64] <https://www.spektrum.de/lexikon/ernaehrung/diuretika/2216> [Zugriff am 27.03.2020]
- [65] Dellas C. Kurzlehrbuch Pharmakologie. Kurzlehrbuch, 1. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München 2014.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Greten H.; Rinninger F.; Greten T.: Innere Medizin. 13. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 2010.

Abbildung 2: Bley C.; Centgraf A.; Cieslik A.: Anatomie Physiologie I care, Thieme Verlag, Stuttgart, 2015.

Abbildung 3: <http://physiologie.cc/X.2.htm> [Zugriff am 27.03.2020]

Abbildung 4: Greten H.; Rinninger F.; Greten T.: Innere Medizin. 13. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 2010.

Abbildung 5: Greten H.; Rinninger F.; Greten T.: Innere Medizin. 13. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 2010.

Abbildung 6: <https://deximed.de/home/b/herz-gefaesse-kreislauf/patienteninformatio-nen/bluthochdruck-hypertonie/bluthochdruck-komplikationen/> [Zugriff am 08.04.2020]

Abbildung 7: <https://deximed.de/home/b/herz-gefaesse-kreislauf/patienteninformatio-nen/bluthochdruck-hypertonie/bluthochdruck-komplikationen/> [Zugriff am 08.04.2020]

Abbildung 8: <https://deximed.de/home/b/herz-gefaesse-kreislauf/patienteninformatio-nen/bluthochdruck-hypertonie/bluthochdruck-komplikationen/> [Zugriff am 08.04.2020]

Abbildung 9: <https://www.allgemeinarzt-online.de/archiv/a/aktuelle-therapie-empfehlun-gen-1743903> [Zugriff am 08.04.2020]

Abbildung 10: <https://de.wikipedia.org/wiki/ACE-Hemmer#Wirkmechanismus> [Zugriff am 13.04.2020]

Abbildung 11: Freissmuth.; Öfffermanns.; Böhm.: Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie, 2. Auflage, Springer Verlag, Berlin 2016.

Abbildung 12: <https://www.spektrum.de/lexikon/ernaehrung/diuretika/2216>

Abbildung 13: https://viamedici.thieme.de/lernmodule/physiologie/diure-tika#_896255DB_0131_41ED_9673_E1EE656A914A [Zugriff am 08.04.2020]

Abbildung 14: Dellas C. Crashkurs Pharmakologie. 3. Auflage. S.L.: Urban Fischer Verlag - Lehrbücher; 2011.

Abbildung 15: Graefe KH.; Lutz W.; Bönisch H.: Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2016.

Abbildung 16: Graefe KH.; Lutz W.; Bönisch H.: Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2016.

Abbildung 17: Graefe KH.; Lutz W.; Bönisch H.: Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2016.

Abbildung 18: Graefe KH.; Lutz W.; Bönisch H.: Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2016. Abbildung 19: <https://www.cardio-guide.com/therapie/bluthochdruck-behandlung/> [Zugriff am 23.04.2020]

Abbildung 20: <https://www.medmedia.at/aerzte-krone/neue-europa-leitlinien-fur-hypertonie-prasentiert/> [Zugriff am 23.04.2020]

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Williams B.; Mancia G.; Spiering W.; et al.: Europäische Hypertonie-Leitlinie der ESC/ESH: 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018. [Zugriff am 08.04.2020]