

2. PATHOPHYSIOLOGIE DES KARDIOVASKULÄREN SYSTEMS

2.3. TRAUMA, SCHOCK, SEPSIS – klinische Bedeutung, klinische Aspekte

Das Trauma ist nach seiner Definition eine plötzliche Wirkung, in deren Folge eine sofortige, möglicherweise auch tödliche Störung der Lebensfunktionen eintritt. Weltweit sterben pro Tag 3000 Menschen durch Verkehrsunfälle (in Ungarn pro Jahr 1500) und 140.000 Menschen werden verletzt (in Ungarn pro Jahr 150.000 Menschen). Das Maß der Missfunktion hängt vom Maß und dem Sitz des Traumas ab: z. B. ist eine Schädel oder Wirbelsäulenverletzung per Definition ein einfaches Trauma und kann doch zum Tod führen.

Von der Ausweitung und der physiologischen Wirkung ausgehend wird das sog. *einfache Trauma* (z. B. Knöchelbruch), das zu einer Schädigung des gegebenen Organs und seinem zeitweisen Ausfall führt aber im Allgemeinen keine Lebensgefahr bedeutet, unterschieden. Ein *Multitrauma* entsteht dann, wenn nicht lebenswichtige Organe verletzt sind und die Verletzungen sich nicht gegenseitig potenzieren, d. h. dass der Patient nicht in unmittelbarer Lebensgefahr ist. Das können z. B. mehrere gleichzeitige Knochenbrüche sein (z. B. Arm- und Beinbruch), Quetschungen usw. Vom *Polytrauma* spricht man bei einem schweren lebensbedrohlichen Zustand, in dessen Verlauf Organsysteme geschädigt werden und die gemeinsame und interaktive Wirkung dieser Schädigungen das Leben gefährden kann und die Morbidität und Mortalität hoch sind.

2.3.1. UNTERSUCHUNGEN DER LOKALEN UND ALLGEMEINEN AUSWIRKUNGEN EINES TRAUMAS

Die lokalen Veränderungen können nur gering sein (z. B. Quetschungen, kleinere Verletzungen), sie können aber auch schwer und an sich potentiell letal sein (z. B. Verletzungen der Arterien). Die möglichen Mortalitätsdaten von Traumata (der mögliche zeitliche Eintritt des Todes nach einem Trauma) werden in der Abbildung 2.24. dargestellt:

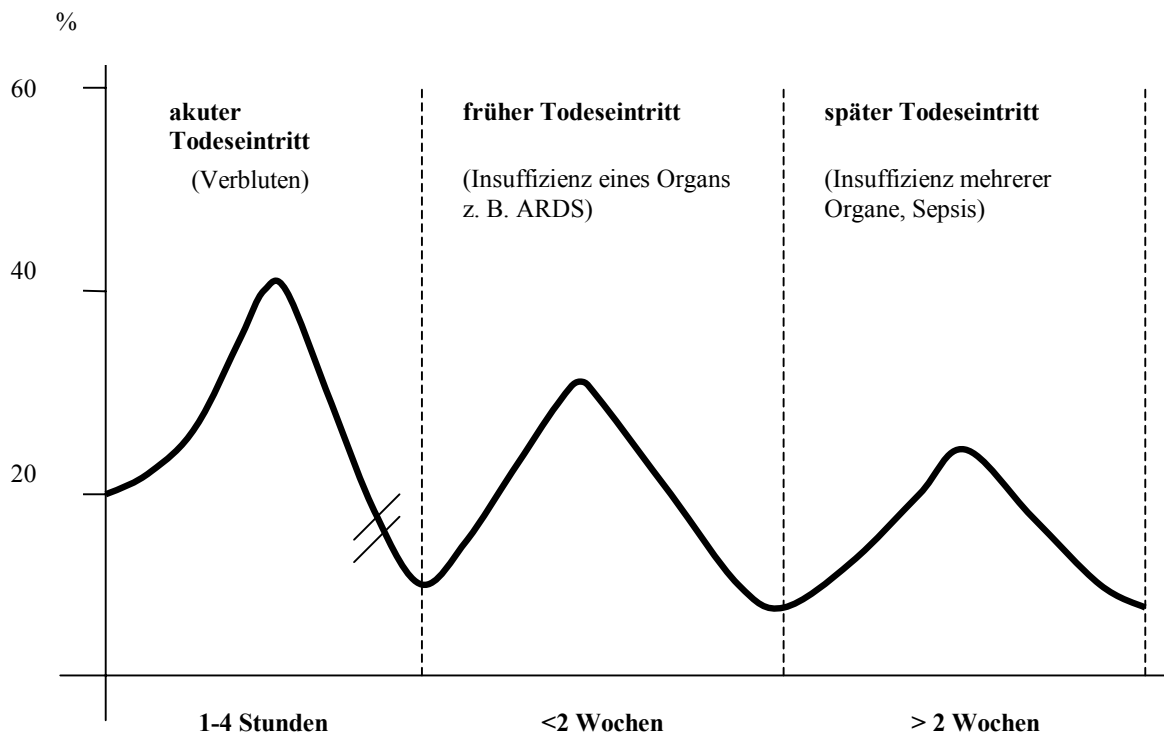


Abb. 2.24.: Der akute Todeseintritt (in %): z. B. in Folge von Blutungen, Schädel- oder Wirbelsäulentrauma tritt der Tod innerhalb von wenigen Stunden ein, während der frühere oder spätere Todeseintritt als Folge der primär Noxa erst nach Wochen oder gar Monaten eintreten kann.

Das Anfangsstadium eines schweren Traumas wird durch das Bild des hypovolämischen Schocks charakterisiert, das noch durch eine auf Grund des Traumas entstandene pathologische Blutverteilung ergänzt wird (in einigen Gefäßabschnitten kommt es zur Vasodilatation, der venöse Rückfluss vermindert sich). Die Ursache für die Blutung kann eine äußere (offene Gefäßverletzungen) oder aber auch eine innere Blutungsquelle (Quetschung des Brustkorbs oder des Bauchraumes, Verletzung des Retroperitoneums, Gefäßrisse, Organrisse) – dazu kommt noch die Verteilungsstörung. Bei einem gesunden Patienten werden die Anfangssymptome von einem Verlust von mindestens 10 – 15 % des zirkulierenden Blutes verursacht. Bei einem Verlust von 30 % des zirkulierenden Blutes (aber nicht vorher) kann ein bedeutender Blutdruckabfall festgestellt werden – dieser physiologische Faktor ist bis dahin relativ stabil. Als Ergebnis der Vasokonstriktion und der Verminderung des Schlagvolumens sinkt der Pulsdruck. Auf Grund des verminderten Blutdurchflusses der Niere sinkt die Stundendiurese (ml Harn/Stunde), die Hirnhypoperfusion führt zu einem eingeschränkten Bewusstsein, Verwirrung, Schläfrigkeit, Apathie (aber nicht zur Bewusstlosigkeit). Im Klinikum ist eine recht einfache und unabdingbar notwendige Untersuchung die Messung der Zeit, die für die Wiederfüllung der Kapillaren nötig ist: diese Wiederfüllzeit kann statt der normalen 1-2 Sekunden in diesem Fall auch bis zu 10 Sekunden betragen.

Bei Menschen, die schon früher an einem Herzleiden litten, kommt es bereits bei einem wesentlich geringeren Blutverlust zu einer Hypotension. Bei älteren Menschen und jüngeren Patienten, die β -Rezeptor-Blocker (mit negativ inotroper, chronotroper Wirkung) einnehmen, wird die Kompensationsmöglichkeit ebenfalls beschädigt.

Die Behandlung des Schocks erfordert ein schnelles und fachgerechtes Eingreifen, meist ist dies Aufgabe der Intensivstation, aber das Erkennen und die ersten therapeutischen Schritte sind die Verpflichtung des untersuchenden Arztes. In der Therapie muss gleichzeitig mit der Verabreichung von Sauerstoff und dem Flüssigkeit- bzw. Blutersatz die auslösende Ursache beseitigt werden, bei einer entsprechenden Monitorüberwachung (Messung des arteriellen Drucks, Messung des zentralen und kapillären Verschluss- (wedge) Drucks (s. 2.3.2.), Messung der O₂-Sättigung des Blutes, Kenntnis der Pulszahl und der Pulsqualität, Stundendiurese, Bewusstseinszustand des Patienten usw.)

Auch **schwere Infektionen** (ohne Blutverlust) können zu einem Schockzustand führen. Festgelegt von den Eigenschaften des Infektionserregers und abhängig von der Abwehrfähigkeit des Organismus bzw. sonstigen Krankheitszuständen kann es zu einer sog. Sepsis oder einem dafür typischen septischen Schock kommen. Im Weiteren stellen wir die Kriterien der Grundsymptome vor:

Infektion

Das ist ein mikrobielles Phänomen, das durch die auf Grund des Vorhandenseins von Mikroorganismen ausgelöste Entzündungsreaktion oder durch veränderte Funktion der von diesen Mikroorganismen überfluteten, ursprünglich sterilen Organe charakterisiert wird. Es können allgemeine (Entzündungs-) Symptome verursacht werden, aber massive Wirkungen in mehreren Organsystemen mit eventuellen Interaktionen können nicht festgestellt werden.

Bakteriämie

Das Vorhandensein von lebensfähigen Bakterien im Blut. Das bedeutet allerdings nicht, dass der Patient auch auf jeden Fall Symptome hat.

Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS)

Nicht spezifische systemische Reaktion auf jede Art einer schweren Verletzung. Die Reaktion kann sich in zwei oder mehr der unten aufgeführten Symptome zeigen:

T < 36 °C, oder T > 38 °C

Herzfrequenz > 90/min

Atmungszahl > 20/min, oder PaCO₂ < 32 mm Hg, evtl. pO₂ < 60 mm Hg

Leukozyten > 12-20 G/l, oder < 4 G/l, oder die unreife Form >10%

Sepsis

Systemische nicht spezifische Reaktion auf eine Infektion. Die Reaktion ist ähnlich wie bei SIRS (mindestens zwei der aufgeführten Symptome), die auslösende Ursache ist jedoch eine Infektion und keine Verletzung.

Schwere Sepsis

Mit einer Organinsuffizienz verbundene Sepsis, wird durch Hypoperfusion oder Hypotension charakterisiert. Die Veränderungen können eine Laktatazidose, eine Oligurie oder eine akute Veränderung des mentalen Status beinhalten.

Septischer Schock

Sepsis mit einer Hypotension (<90 mm Hg oder Abfall um 40 mm Hg), die trotz einer adäquaten Flüssigkeitstherapie bestehen bleibt, mit für eine Organhypoperfusion

typischen Symptomen, einschließlich einer Laktatazidose, Oligurie oder einer akuten Veränderung des mentalen Status.

Bei der Entstehung einer Sepsis oder eines septischen Schocks sind die häufigsten Pathogene die Gram-negativen E.coli, Pseudomonas, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Bacteroides und die Gram-positiven Bakterien: Staphylococcus, Streptococcus, Clostridium, sowie unter den Pilzen die Candida albicans. Man kann davon ausgehen, dass eine schwere Sepsis eher die Folge der Überstimulierung des angeborenen Immunsystems (PMN-Zellen /= polymorphkernige neutrophile Granulozyten = PMNL = polymorphonuclear leukocytes/, natürliche Antikörper, Makrophagen, NK-Zellen /natürliche Killerzellen/, Komplement-Koagulations-System) als der Überstimulierung des erworbenen Immunsystems (von T- und B-Zellen abhängige komplexe Immunprozesse) ist.

Unter dem Aspekt des Pathomechanismus weichen die Gram-positiven und negativen Infektionserregern voneinander ab. Im Falle einer Gram-negativen Sepsis binden die Lipopolysaccharid - LPS-bindendes Protein- (LPS-LBP) Komplexe an die an den Makrophagen und anderen Immunzellen befindlichen CD14-Rezeptoren, dadurch werden die Zellen zur Präsentation des Immunkomplexes fähig. Der TLR4, der zur Gruppe der sog. „Toll-like-Rezeptoren“ der Makrophagen und anderer Zellen gehört, kann die entstandenen Immunkomplexe binden, als Ergebnis werden Zytokine (z.B. Tumornekrosefaktor /TNF/, Interleukine /IL-1, IL-6, IL-8/), Adhensionsmoleküle, Leukotriene (LT), Thromboxan (TXA), Prostaglandine (PG), Elastase, Stickstoffmonoxid (NO), Plättchen-aktivierender Faktor (PAF) und reaktive freie Radikale (ROS) produziert und freigesetzt.

Neben den Zytokinen und den lipiden Mediatoren muss auch die Rolle der iNOS (induzierbare NO-Synthase) und des NO hervorgehoben werden. Sie sind gemeinsam für die Vasodilatation, die negative Inotropie und Lusitropie (für myokardiale Relaxationsstörung), sowie für die in Folge der Gewebehypoxie und der Azidose eingetretenen durchgängigen Nitrosylierung verantwortlich, die wiederum verantwortlich sind für die strukturellen und damit auch funktionalen Schädigungen der Proteine. Die gleichen Faktoren steigern auch die Permeabilität der Endothelzellen, was bei den meisten Organsystemen zum Verlust der Kompartimentalisation, d. h. der Integrität führt. Dazu kommt als genetischer Faktor die Aktivierung der Apoptosegene, wodurch die strukturelle Schädigung der Gewebe und die Verschlechterung der Funktion der Organe bzw. der Organsysteme gefördert werden.

Im Fall von Gram-positiven Mikroben ist der gesamte Mikroorganismus bzw. die Zellenwand der aktivierende Faktor, diese führen über die Bindung an Rezeptoren vom Typ CD14 über die Aktivierung der Rezeptorfamilie TLR2 zur massiven Freisetzung von intrazellulären Zytokinen. Es müssen auch noch einige Kokkenarten erwähnt werden, die mit Hilfe von sog. „Superantigenen“ eine hyperakute Reaktion generieren und dadurch in der Lage sind, ein sog. *toxisches Schocksyndrom* zu verursachen.

Der Prozess des traumatischen und des septischen Schocks (bzw. MODS) beeinflusst **phasenweise** den Energieumsatz. Den Ablauf der metabolischen Vorgänge („Ebb“-Phase /= „Ebbenphase“ = hypodynamie Phase = Akutphase/ und „Flow“-Phase /= „Flutphase“ = hyperdynamie Phase = Sekundärphase/ bzw. Rekonvaleszenz) stellt die Abbildung 2.25. dar. Die Phasen überschneiden sich teilweise. Vor allem bei der „Flow“-Phase ist hervorzuheben, dass pro-inflammatorische und anti-inflammatorische Vorgänge sowie die Schädigung verschiedener Organe simultan ablaufen und ihre Manifestation gegenseitig beeinflussen.

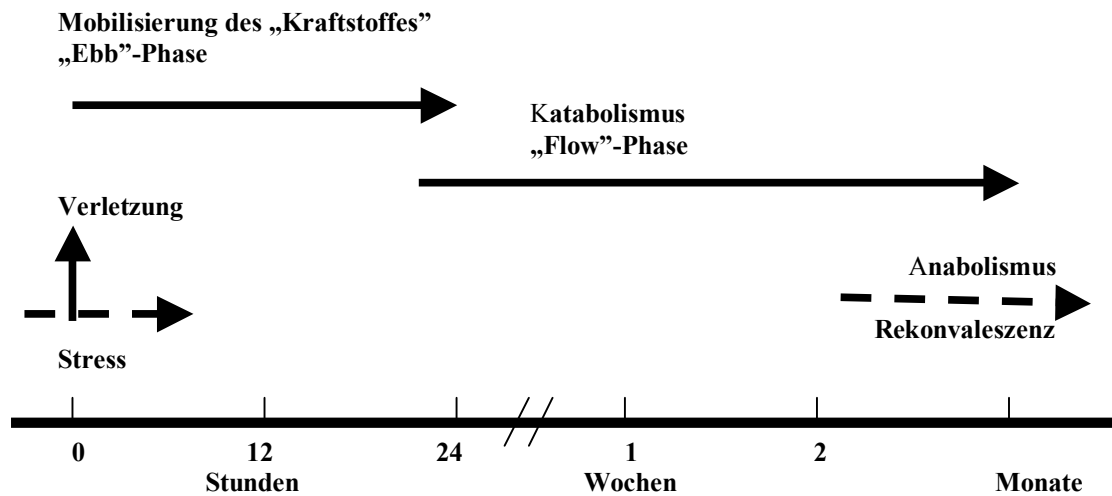


Abb. 2.25.: Der Ablauf metabolischer Veränderungen bei Trauma, SIRS, Sepsis

Charakteristika der „Ebb“-Phase: gesteigerte Substratmobilisierung, aber ein geringer Sauerstoffverbrauch und Stoffwechsel. Das Herzminutenvolumen und der Blutdruck sind niedrig. Der TPR steigt, die Perfusion des Fettgewebes sinkt extrem.

- Aktivierung des Sympathikussystems, gesteigerte Sekretion von Stresshormonen
- Verminderte adaptive Thermogenese (experimentell)
- Verminderte Insulinproduktion, gesteigerte Glukagonproduktion
- Verschlechterte Glukosetoleranz, Hyperglykämie
- Periphere Insulinresistenz (wurde beim Menschen kaum untersucht)
- Hyperglykämie (Glykogenolyse in der Leber durch die Katecholamine und den Insulinmangel)
- Gesteigerter Proteinkatabolismus und Glukoneogenese
- Oxidationsinhibierung des Pyruvats
- Aufspaltung des Triglyzerids im Fettgewebe (Lipolyse)
- gesteigerter NEFA- (nicht veresterte Fettsäure = non-esterified fatty acids) Transport aus den Fettspeichern
- niedriger Stoffwechsel, negatives N-Gleichgewicht

Charakteristika der „Flow“-Phase: Hoher Stoffwechsel und Sauerstoffverbrauch, stark gesteigerter Proteinkatabolismus. Es liegt eine Laktatazidose vor (Ursache: anaerobe Glykolyse der Leukozyten). Auf Grund von Anorexie und Immobilität ist der Stoffwechsel auf Hunger eingestellt, das Gewebe verbrennt vor allem Fette. Durch die Wirkung von Zytokinen, Entzündungsmediatoren und die iNOS-Aktivität kann es zur Vasodilatation und zum Verteilungsschock kommen. Kompensatorisch steigt die Produktion der antiinflammatorischen Mediatoren (IL-4, 10, 11, 13) und des transformierenden Wachstumsfaktors (TGF), was für die Entstehung des CARS (compensatory anti-inflammatory response syndrome = kompensatorisches antiinflammatorisches Reaktionssyndrom) verantwortlich ist und wodurch hypermetabolismus, Hypothermie und Leukopenie verursacht werden können. Fallweise wechseln sich hypermetabolische Entzündung und CARS ab. Eine zu starke Entzündung oder CARS können zum Tode führen (durch einen Verteilungsschock bzw. eine Infektionsverbreitung).

- Hyperglykämie, bei einem steigenden Insulinspiegel (Insulinresistenz)
- Hyperlaktazidämie
- Proteinspaltung (Harnstoffentleerung steigt mit Schwere), Glukoneogenese
- hyperdynamischer Kreislauf, Hypotension
- Tachykardie
- Tachypnoe

- Leukozytose (oder Leukopenie)
- Hyper- (oder Hypo-) Metabolismus, schwer negatives N-Gleichgewicht
- Hyper- (oder Hypo-) Thermie

Die Rekonvaleszenzphase: Bei einer Normalisierung des Kreislaufes und der Organfunktion ist das N-Gleichgewicht positiv.

PATHOLOGISCHE PROZESSE IM KREISLAUFSYSTEM

Im kardiovaskulären System *sinkt* der *SVR* (*systemic vascular resistance* = *systemischer Gefäßwiderstand, TPR*) (d. h., dass im Gegensatz zum hypovolämischen Schock eine Vasodilatation entsteht). Der Grund dafür liegt in erster Linie in der großen Menge NO, das im Verlauf der Funktion der von den Entzündungsmediatoren aktivierten induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) freigesetzt wird, aber auch Histamin, β -Endorphine, das gesteigerte C3-Komplement, der C3-Proaktivator und der erhöhte Prekallikreinpiegel spielen eine Rolle. Der pulmonale vaskuläre Widerstand (*PVR*) ist demgegenüber unverändert oder (vor allem in der späteren Phase der Sepsis) er steigt. Als Gründe dafür werden Endotoxine, die erhöhten vasoaktiven Amine, das Antithrombin, der Plättchen-aktivierende Faktor und das Thromboxan-A₂ genannt. Ein erhöhter PVR ist mit einer wesentlich höheren Mortalität verbunden.

Im Hintergrund der *venösen Kapazitätssteigerung* steht wahrscheinlich wiederum das NO, das durch die Verminderung des venösen Tonus auch eine relative Hypovolämie verursacht.

Die *Kapillarpermeabilität* steigt. Das durch Jod131-Isotope gekennzeichnete Albumin zeigt eine gesteigerte Clearance, deren Hauptgrund wiederum das NO bzw. das Auftreten der für die Adhäsion verantwortlichen Moleküle am Endothelium sind.

Auf Grund der *Behinderung der antikoagulatorischen Mechanismen des Blutgerinnungssystems* wird die Blutungsneigung stärker: dafür sind Antithrombin III, bzw. das aktivierte Protein-C verantwortlich.

Durch die *Inhibierung des fibrinolytischen Systems* kann es zu einer disseminierten intravaskulären Koagulation (DIC) kommen.

TNF α und IL1 β können eine direkte Myokarddepression hervorrufen, dadurch tritt eine sog. biventrikuläre (beide Kammern betreffende) systolische und diastolische Dysfunktion auf. Das trägt zur Verminderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei.

ENERGETISCH können die unten aufgeführten Veränderungen beobachtet werden:

Um den gesteigerten Energiebedarf des Gewebes zu erfüllen kommt es zur Mobilisierung der Glukose (Glykogenolyse und Glukoneogenese), der Glukoseverbrauch ist allerdings durch die Stoffwechselstörung des Gewebes (anaerober Art) geschädigt. Bei einer verminderten Gewebepfusion ist auch die Sauerstoffextraktion gering (die Gewebe sind nicht einmal in der Lage, den Sauerstoff zu nutzen). Darauf weist auch hin, dass die gemischt-venösen Sauerstoffsättigung steigt und die arteriovenöse O₂-Differenz (O₂-Ausnutzung = O₂-Utilisation, D(A-V)O₂) in hohem Maße sinkt. In der „Flow“-Phase steigt zwar der gesamte Sauerstoffverbrauch, der Stoffwechsel ist hoch, aber es ist auch eine Laktatazidose vorhanden.

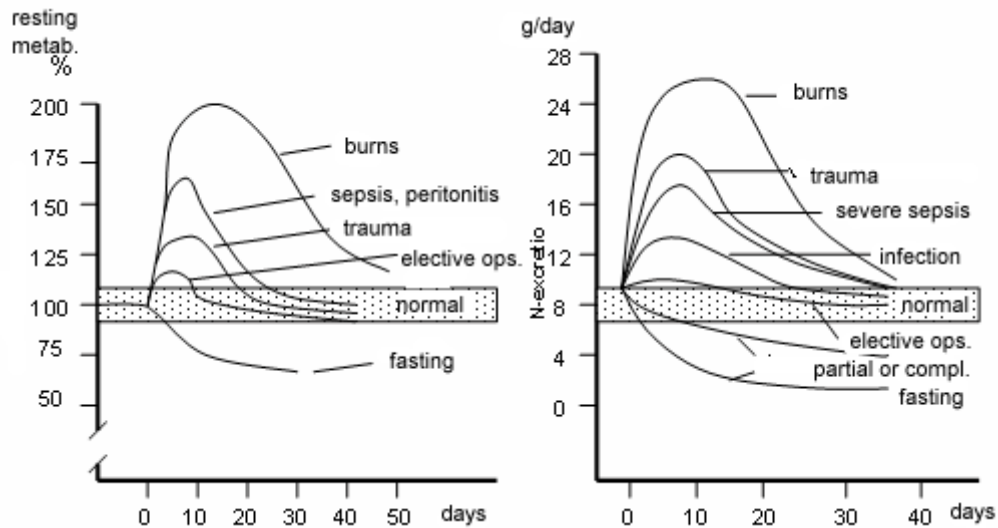


Abb. 2.26.: Die Veränderung der den Ruhestoffwechsel und die Eiweißaufspaltung charakterisierende N-Exkretion in der „Flow“-Phase bzw. bei einem hungernden Patienten.

Die Proteinmenge der Skelettmuskulatur sinkt (auf Grund der gesteigerten Spaltung steigt die Sekretion von Urea /Carbamid = Harnstoff, CN). Bei Mangel von mobilisierbarem Protein (altere, gestürzte Patienten, Patienten mit Sarkopenie) ist die Prognose schlechter, da sich der Zustand leicht in Richtung CARS verschiebt. In der Leber und in der Niere beginnt unter Verwendung von Ala, Ser, Gly eine Glukoneogenese. Die Proteinsynthese der Extremitätenmuskeln sinkt um 50%. Der Glutaminspiegel, als wichtigste Energiequelle der Enterozyten und der N-Spender der de novo organischen Basissynthese, sinkt um 50 %. Im Vergleich zur Muskulatur wird die Proteinsynthese der Leber gesteigert (spezifische Proteine), die Erklärung dafür liegt wahrscheinlich in dem hohen Aminosäuredurchfluss. Nur in der Rekonvaleszenzphase verändert sich das N-Gleichgewicht positiv.

Die Fettsäuren sind bei septischen Patienten die wichtigsten „Heizmaterialien“ des oxidativen Metabolismus – die septischen Mediatoren sind in der Lage einzelne, die Fettsäuresynthese katabolisierende enzymatischen Wege zu beschleunigen oder zu inhibieren. Einige Zytokine sind fähig zur Downregulierung der Lipoproteinlipase (LPL), so kann der Triglyzeridspiegel im Plasma steigen und die Ketogenese sinken, in anderen Fällen können ein höherer Fettsäurespiegel und eine höhere Ketogenese beobachtet werden. Gleichzeitig kann aber auch eine Insulinresistenz festgestellt werden, die zum Teil eine Folge der kontrainsulinären Stresshormone und der Entzündungsmediatoren bzw. möglicherweise der intrazellulären Störung des Glukosemetabolismus ist, da die Insulinkonzentration normal ist oder ein wenig höher, und keine Antikörper gegen Insulin vorhanden sind. Bei Patienten mit Übergewicht können schockartige Kreislauf- oder Stoffwechselstörungen die Prognose verschlechtern.

Störungen des Gewebestoffwechsels können zu komplexen Funktionsstörungen verschiedener Gewebe und mehrerer Organe führen (s. MODS, 2.3.2.).

Zusammengefasste Charakteristik des Sepsis-Syndroms und des septischen Schocks

Hyperdynamisches Sepsis-Syndrom

Hypodynamischer septischer Schock

Klinische Befunde:

Erhöhte Temperatur, Schüttelfrost	erhöhte oder verminderte Temperatur
warme, trockene Haut	kühle Haut
Tachykardie, Tachypnoe	Tachykardie, Tachypnoe
Blutdruck sinkt im Allgemeinen	Hypotension
Verwirrtheit	verwirrtes Bewusstsein, aber keine Bewusstlosigkeit
Veränderliche Harnmenge	Oligurie

Laborbefunde:

Leuk (Leukozyten): erhöht	Leuk: hoch oder niedrig, Thrombozytopenie
metabolische Azidose	metabolische Azidose, Laktat >2 mM/l
Laktat 1,5-2,0 mM/l	Hyper-/Hypoglykämie

Veränderungen der physiologischen Parameter:

↑VO ₂ (O ₂ -Aufnahme),	↓VO ₂ , ↓ D(A-V)O ₂
↑VCO ₂ (CO ₂ -Abgabe), /norm. D(A-V)O ₂ /	
↑Herzminutenvolumen, ↓SVR	inadequates Herzminutenvolumen (relativ/absolut ↓)
lokale mikrovaskuläre Schädigung	SVR sinkt nicht weiter, sondern steigt eher

2.3.2. MULTIORGAN-DYSFUNKTIONSSYNDROM (Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS)

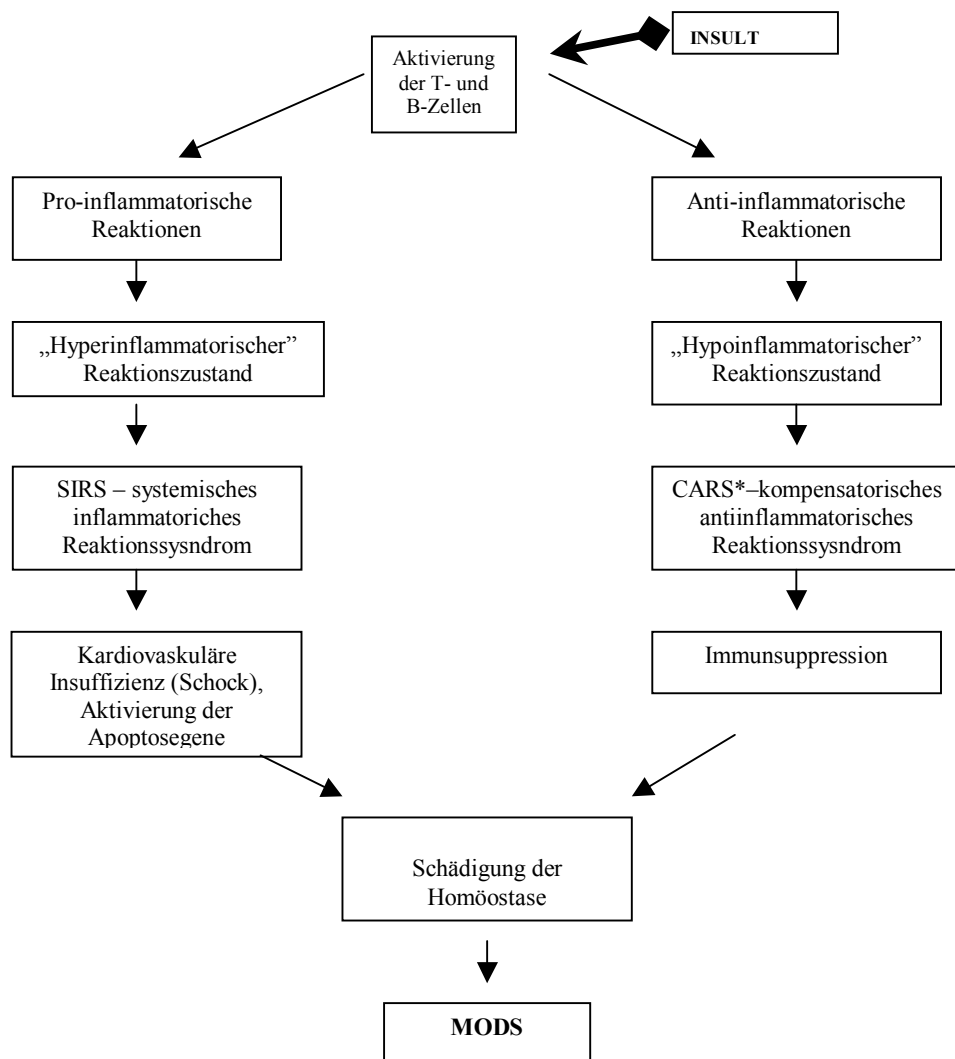
Das MODS wurde als pathophysiologischer Begriff und klinische Diagnose in den 70-er Jahren des 20. Jahrhunderts allgemein gebräuchlich. Zunächst wurde den älteren Terminus „Multiorganversagen“ (Multiple Organ Failure, MOF) benutzt. Diese Bezeichnung erwies sich jedoch auf Grund ihrer statischen Anschauung als nicht zutreffend – so wurde zu Beginn der 90-er Jahre der Begriff MODS eingeführt, der den Entstehungsprozess mit in Betracht zieht. Die Entstehung eines kritischen Zustands ist im Übrigen ein spiraler Prozess, der über das SIRS zu einer Organinsuffizienz und im Falle einer erfolglosen Therapie zum Tod führt. MODS ist tatsächlich ein intensivtherapeutischer Begriff, auch heute noch mit einer Mortalität von etwa 70 %, die von der Zahl der von diesem Prozess betroffenen Organe/Organsysteme beeinflusst wird.

Auf Grund der bisher bekannten Daten kann tatsächlich jeder noch so schwere Insult eine allgemeine Entzündungsreaktion (ausgebreitete gewebeischämische/entzündliche Reaktion) im Organismus hervorrufen, so z. B. ein Trauma, eine schwere Hypovolämie, eine Infektion, Verbrennung, Pankreatitis usw.) Die vom gegebenen Insult ausgehenden pathophysiologischen Prozesse sind jedoch keine linearen Ereignisse, sondern mehrere Krankheitsprozesse laufen nebeneinander ab und ihre Komplexität führt über eine Schädigung der Homöostase zum MODS (s. Abb. 2.27.)

Das kardiovaskuläre System

Durch die Wirkung des **NO** sinken **SVR (TPR), Inotropie und Lusitropie**. Für die Schädigung der beiden letzten sind allerdings auch der TNF α und das IL-1 β verantwortlich. In Folge der entstandenen Herzinsuffizienz **sinkt die Gewebepfusion**, was natürlich außer dem kardiovaskulären System auch die übrigen Organsysteme betrifft. In Folge einer **Endothelschädigung** nehmen eine Ödembildung und eine Flüssigkeitsredistribution ihren Anfang. Auf Grund der geschädigten Lusitropie und der verminderten Kammercompliance kann sich sowohl eine **systolische**

als auch eine diastolische Dysfunktion herausbilden, was die Morbidität und Mortalität wesentlich verschlechtert.



* Compensatory anti-inflammatory response syndrome

Abb. 2.27. : Die Entstehung von MODS

Das respiratorische System

Zunächst bilden sich durch die Wirkung der Gewebeveränderungen **Tachypnoe**, **Hypoxämie**, **Hypokarbie** (=Sinken des CO₂-Spiegels) aus. Das Alveolarsystem mit verminderter Funktion kann dem **gesteigertem O₂-Bedarf** nicht gerecht werden. Das Bild wird dadurch noch weiter verschlechtert, dass sich zu Beginn eine **ALI** [Acute Lung Injury, eine bilaterale Infiltration, *paO₂/FiO₂ (arterieller O₂-Druck/eingeatmete O₂-Fraktion) < 300 charakterisiert], später ein **ARDS** herausbildet. Letzteres ist ein so schwerer Krankheitszustand, bei dem selbst durch das Einatmen von 100 %-igem O₂ nicht erreicht werden kann, dass die Oxygenisierung des Patienten ausreichend ist. Das Krankheitsbild wird, ebenso wie die ALI, durch eine bilaterale Lungeninfiltration und

durch einen erhöhten pulmonalen kapillären Verschlußdruck (der mit Hilfe des sog. Swan-Ganz-Katheters* gemessen werden kann, s. unten) und $paO_2/FiO_2 < 200$ charakterisiert.

[* paO_2/FiO_2 = Oxygenierungsindex = Quotient des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks und der eingeatmeten Sauerstofffraktion (bei normaler Luft 0,20-21). Normalerweise $100/0,20 = 500$. Liegt der Wert bei < 300 spricht man von Hypoxie, liegt er bei < 200 spricht man von ARDS.]

***Der Swan-Ganz-Katheter:** Er wird seit etwa 1950 verwendet und ist ein sog. Ballon-Einschwemmkatheter. Er wird verbreitet bei MODS verwendet, um den pulmonalen Kreislauf, die Funktion der linken Herzkammer und die Gefahr eines Lungenödems (s. dort) zu untersuchen oder festzustellen. Das Wesen seiner Funktion besteht darin, dass sich am Ende des durch eine zentrale Vene (V. subclavia, V. jugularis interna) eingeführten Katheters ein kleiner, aufblasbarer Ballon befindet. Dieser Ballon fließt zunächst mit dem Blutstrom durch die Großvenen, den rechten Vorhof, dann in die rechte Kammer. Wird der Ballon im aufgeblasenen Zustand gehalten, dann wird er aus der rechten Kammer in irgendeinen der pulmonalen Arterienzweige fließen und sich dort verkeilen. Da sich am Ende des Ballons ein kleiner Druckmesser befindet, der mit Hilfe eines Signalumwandlers an einen Monitor angeschlossen werden kann, kann damit der Druck in den gegebenen Herzräumen sowie in dem verkeilten kleinen Arterienzweig gemessen werden. Diesen „eingekeilten“ Druck nennt man pulmonalen Verschlußdruck (wedge pressure). Sein Normalwert liegt bei 5-12 mm Hg. Berücksichtigt man, dass der Druck im Lungenkreislauf sowohl auf der arteriellen als auch auf der venösen Seite ähnlich ist, kann man aus dem pulmonalen Druck Schlussfolgerungen auf den Druck der anderen Seite, d. h. dem in der V. pulmonalis entstandenen Druck ziehen. Da dieser Druck dem Druck des linken Vorhofs nahe kommt, erhalten wir damit praktisch auch Informationen über den Füllungsdruck der linken Kammer, der nach dem Frank-Starling-Gesetz einer der Determinanten des Schlagvolumens ist. Eine Voraussetzung für die zuverlässige Verwendung des Swan-Ganz-Katheters ist selbstverständlich ein intaktes Klappensystem.]

Betroffenheit der Niere

Die Entstehung ist praktisch ausnahmslos **multifaktoriell**. Einerseits sind es die **aktivierten Proteasen** und **freien Radikale**, andererseits die in Folge des **niedrigen Herzminutenvolumens**, der **Hypovolämie** auftretende, mit einer schweren tubulären Hypoxie verbundene **Hypoperfusion**, sowie die **direkten nephrotoxischen Stoffe** (z. B. Antibiotika!), die in Folge **des gestiegenen Bauchraumdrucks** entstandene direkte Kompression sowie das im Verlauf der **Rhabdomyolyse** freigesetzte toxische Myoglobin, die für die akute Niereninsuffizienz verantwortlich sind.

Gastrointestinum

In Folge der bereits erwähnten **Nitrosylation im Zytoskelett** der Darmmukosa sowie einer **Ischämie** ist die **Permeabilität der Darmwand** stark erhöht. Das trifft nicht nur auf gelöste Stoffe, sondern auch auf die normalerweise im Darmlumen vorhandenen Bakterien zu. Damit trägt also auch der Darm als „endogene“ Bakterienquelle zur Ausbildung einer Bakteriämie bzw. durch die Bakteriämie zur Ausbildung einer Sepsis bei. Den letzten Prozess bezeichnet man als sog. **bakterielle Translokation**.

Eine weitere schädliche Auswirkung der Ischämie ist, dass sich **Stressgeschwüre** bilden, aus denen massive **Blutungen** entstehen können. Es können weiterhin eine **ischämische Hepatitis** mit einer hohen Mortalität, **akalkulöse** (d.h. ohne Stein) **Cholezystitis** und **akute Pankreatitis** entstehen.

Metabolische Veränderungen

Auf Grund einer **gesteigerten Glukoneogenese** und eines **verminderten Zuckerverbrauchs** kann es zu einer **Hyperglykämie** kommen. Der Spiegel der **freien Fettsäuren** im Plasma steigt. Das Absinken des Redoxpotentials der Leberzellen führt dazu, dass unter den **Ketonkörpern** der Spiegel der **β -Hydroxybuttersäure** steigt. Mit fortschreitendem MODS bildet sich auf Grund der verminderten **Triglyzeridclearance** eine **Hypertriglyzeridämie** heraus und es kommt **präterminal** auf Grund des **Stillstands der Glukoneogenese** zu einer **Hypoglykämie**.

Zentrales Nervensystem

Eine der direkten Wirkungen der **Zytokine** ist, dass es **Neuropathien** bzw. **Enzephalopathien** hervorrufen kann. Die Schwere der Enzephalopathie korreliert positiv mit dem Ausgang des MODS. Auf Grund der Neuropathie kann es etwas schwierig sein, den sowieso auf Beatmung angewiesenen Patienten vom Beatmungsgerät zu entwöhnen, was die Mortalität steigert.

Zusammengefasst sind SIRS und MODS pathophysiologische Prozesse, bei denen nebeneinander entstehende Organdysfunktionen und später Insuffizienzen parallel bzw. auf interaktive Weise den Zustand des Patienten verschlechtern. Die Parallelität kann auch durch die Tatsache deutlich gemacht werden, dass z.B. die experimentelle Therapie mit Zytokinantikörper die Lebenserwartungen des Patienten nicht nur nicht verbesserten oder sie gar nicht beeinflussten, sondern sie eher noch verschlechterten. Es gab Untersuchungen, die mit der Zeit abgebrochen werden mussten, weil die Mortalität des Patienten durch die verabreichten Zytokinantikörper stieg. SIRS und MODS sind also nicht ein einziger linearer Prozess, sondern mehrere einander folgende pathologisch parallel laufende Ereignisse.

2.4. ANOMALIEN DES ARTERIELLEN BLUTDRUCKS

Ein stabiler Blutdruck ist grundsätzlich wichtig, um die Kontinuität der Gewebepfusion sicher zu stellen. Ähnlich wichtig ist allerdings auch die Fähigkeit des Blutdrucks, sich zu verändern und sich dadurch an den aktuellen Bedarf des Gewebedurchflusses anzupassen. Der Blutdruckwert kann nur in seiner Wechselwirkung mit dem peripheren Gefäßwiderstand und dem Herzminutenvolumen interpretiert werden, sie bestimmen gemeinsam die Gewebepfusion ($P = Q \times R$, d.h., dass der systemische Blutdruck direkt proportional zum Multiplikator von Herzminutenvolumen und peripherem Widerstand ist.)

Die *Regulierung des Blutdrucks* erfolgt mit Hilfe von rapiden (Barorezeptorreflexe), mittelfristigen (das sympathoadrenale System) und langfristigen Mechanismen. Die letzteren beeinflussen angeschlossen an die Volumenregulation die Retention oder die Ausscheidung von Salz/Wasser: das RAAS, die natriuretischen Systeme sowie die intrarenalen Mechanismen (vor allem die Veränderung des Angiotensinpiegels), die möglich machen, dass sich bei einem stabilen Blutdruck/Nierendurchfluss und Filtration die Salz-/Wasserexkretion der Salz-/Wasseraufnahme anpasst (Abb. 2.28.) Dem schließen sich – vor allem unter pathologischen Bedingungen – Veränderungen des Nierenkreislaufs und eine Druckdiurese an.

Pressorische und depressorische Mechanismen renalen Ursprungs beeinflussen den Blutdruck kontinuierlich.

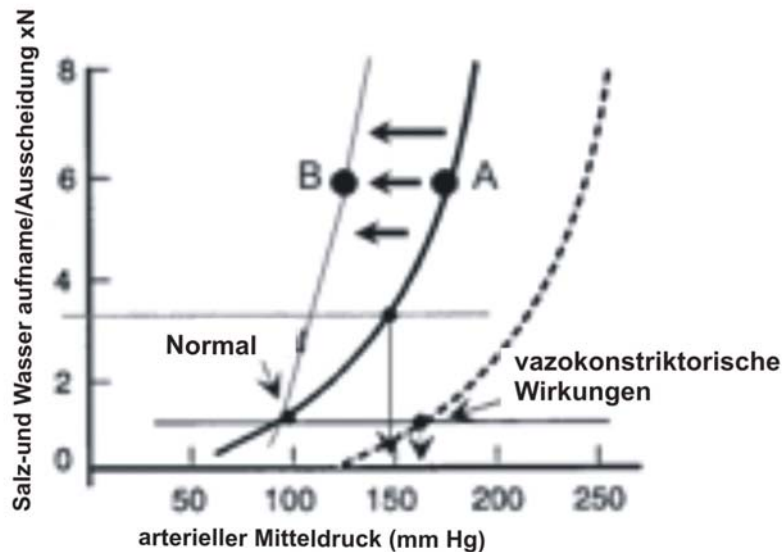


Abb. 2.28.: Druckdiurese-Kurven: bei einer normalen Niere mit normaler Salzaufnahme exkretiert das aufgenommene Salz bei einem arteriellen Mitteldruck von etwa 100 mm Hg. Im Falle eines akuten Verbrauchs von mehr Salz (gepunktete Linie) tritt das Salzgleichgewicht nur bei einem Druck von fast 150 mm Hg ein (die Verringerung des RAAS-Systems kompensiert noch nicht, während bei einem dauerhaften Salzüberschuss auf Grund des verringerten RAAS der Salzüberschuss auch schon bei niedrigerem Blutdruck exkretiert werden kann: Kurve A→B). Vor allem im Falle einer unter vasokonstriktorischer Wirkung stehenden Niere (gestrichelte Linie) kommt auch bei normaler Salzaufnahme das Gleichgewicht nur bei höherem Blutdruck zustande.

Die kardiopulmonalen Rezeptoren des Niederdrucksystems (aus den Vorhöfen und aus der Lunge) geben auf dem Weg der Vagus- und Sympathikusafferenzen Informationen über das Blutvolumen, noch bevor sich der arterielle Druck verändert und die Barorezeptoren der arteriellen Seite diese Veränderungen wahrnehmen. Durch die Wirkung ihrer Aktivierung steigt die renale Salz-/Wasserausscheidung, die Verteilung zwischen den interstitialen und intravaskulären Räumen verändert sich zu Gunsten des Interstitiums (durch die Verminderung des auf den präkapillären Sphinkter gerichteten Sympathikustonus und die Steigerung des intrakapillären Drucks), aber der Blutgehalt der Blut Speicher und der Kapazitätsgefäße (mit einem dem vorherigen ähnlichen Mechanismus) und die Sekretion der die Größe des extrazellulären Raumes beeinflussenden Hormone (ADH, RAAS, Atriopeptine) verändert sich ebenfalls.

Die vom Hochdrucksystem ausgehenden (z.B. Karotissinus) Barorezeptorreflexe stellen eine schnelle, wenn auch nicht perfekte Gegenregulierung sicher, deren Charakteristik die Adaptierung an den neuen Druck ist (dadurch wird z. T. die für dauerhafte Blutdruckveränderungen typische Verschiebung des Set-Points erklärt).

Es muss betont werden, dass die bei der Aufrechterhaltung des arteriellen Blutdrucks helfenden Regulierungsfaktoren gegenüber den dem Absenken eines überhöhten Blutdrucks dienenden Mechanismen in der Überzahl sind (die Efferentation des Sympathikus und das RAAS gemeinsam versus das natriuretische System von geringer Wirkung). Säugetiere und Menschen wurden offensichtlich häufiger mit der das Leben direkt gefährdenden Hypovolämie (Blutungen, Durchfall, Erbrechen usw.) konfrontiert und so erhielten in der Phylogenese die den Blutdruck potentiell steigernden Mechanismen (Vasokonstriktion und Volumensteigerung) das Übergewicht. Dadurch kann auch das Phänomen erklärt werden, dass im Verlaufe eines Blutverlustes die arterioläre Konstriktion auch dann noch erhalten bleibt, (ursprünglich im „Interesse“ der Wiederherstellung des arteriellen Blutdrucks), wenn das schon eindeutig zu einer Verschlimmerung der sowieso schon vorhandenen Insuffizienz der Mikrozirkulation führt. In den entwickelten Ländern sind Einwirkungen, die das Blutvolumen senken (mit Ausnahme von Traumata und dem Anstieg der Unfälle) im Allgemeinen seltener; so ist möglicherweise besser verständlich, warum die Bevölkerung dieser Länder eine stärkere Disposition zur Hypertonie hat.

Der optimale Blutdruck liegt bei einem Erwachsenen in Herzhöhe bei Werten zwischen 120/80 und 110/70 mm Hg. Der arterielle Mitteldruck (integrierter Wert) liegt bei etwa 100 mm Hg. Nach oben ist ein Druck von bis zu 130/85 mm Hg normal, darüber spricht man bei einem Blutdruck von bis zu 140/90 mm Hg von einem hohen normalen Blutdruck. Es ist zwar richtig, dass es mit fortschreitendem Alter immer mehr Menschen mit erhöhtem Blutdruck gibt, das bedeutet allerdings nicht, dass der normale Blutdruck mit dem Lebensalter steigen würde, nur der Anteil der Patienten mit Hypertonie ist höher. Bei kleinen Kindern und Schwangeren ist der Blutdruck niedriger. Körperliche Aktivität, Emotionen, Beklemmung und Stresssituationen erhöhen den Blutdruck vorübergehend und auch die Schwankungen im Laufe des Tages sind wesentlich (tagsüber ist der Blutdruck höher, nachts ist er niedriger) – das ist nicht pathologisch, mehr noch, das Fehlen dieser Schwankungen muss als pathologische Anpassungsunfähigkeit angesehen werden. Seit Neuestem werden Menschen, die normale diurnale Schwankungen des arteriellen Drucks aufweisen, als „Dipper“ bezeichnet (to dip = versinken, untertauchen), während man beim Fehlen dieser zirkadianen Schwankungen von „non-dipper“-Patienten spricht. Bei einer Hypertonie kann oft – gegenüber dem normalen diurnalen Rhythmus – ein nokturnaler Blutdruckrhythmus beobachtet werden; das bedeutet dass der Blutdruck nachts höher ist als am Tag.

Bei den einzelnen Gefäßen muss der hydrostatische Druck der Blutsäulen in Betracht gezogen werden, so beträgt der Druck bei stehender Körperposition in Knöchelhöhe ca. 180, am Scheitel ca. 60-70 mm Hg (Abb. 2.12.) – die Gefäße müssen sich den aus der Veränderung der Körperposition ergebenden Druckveränderungen anpassen können bzw. muss dies bei den speziellen Charakteristika der Kreisläufe verschiedener Organe mit in Erwägung gezogen werden.

2.4.1. MIT HYPOTENSION VERBUNDENE KRANKHEITSBILDER

Von Hypotension spricht man bei Blutdruckwerten von weniger als 110/70 mmHg. Neben akuten Krankheitsbildern, die mit einer schweren Hypotension verbunden sind (Kollaps, Schock) kennt man auch weniger akute Situationen (Fieber, Medikamentenwirkung, Alkohol usw.) und dauerhafte Hypotensionszustände.

Für die orthostatische Körperposition benötigt man sowohl auf der arteriellen als auch auf der venösen Seite eine schnelle und wirksame vaskuläre Anpassung (Abb. 2.13.). In stehender Körperposition kann man auch ohne eine solche Anpassung eine Veränderung der Blutverteilung und eine Blutansammlung in den Venen der unteren Körperhälfte erwarten, was einen Rückgang des venösen Rückflusses, und gleichzeitig damit einen starken Abfall des Herzminutenvolumens, des Blutdrucks und der Hirndurchblutung bedeuten würde. Im Falle einer entsprechenden Anpassung sowohl des arteriellen als auch des venösen Gefäßtonus kommt es zu keiner solchen Störung. Bei einer aus welchen Gründen auch immer verminderten Anpassungsfähigkeit kommt es bei einer orthostatischen Körperposition leicht zu einer orthostatischen Hypotension bzw. zu einer Insuffizienz des Hirnkreislaufs und zum Kollaps. (In horizontaler Körperposition verschlechtert sich der Hirnkreislauf nur im Falle eines arteriellen Drucks von unter 60-70 mm Hg wesentlich.)

Eine chronische orthostatische Hypotension kann sein:

- *idiopathisch*: außer einer Schwäche und einer Neigung zum Kollaps gibt es keine wesentlichen Folgen, sie kann allerdings hin und wieder Teil einer komplexen neuralen Degeneration sein (Blase, Darm, mit sexueller und kardiovaskulärer Dysfunktion); der Grund für die Kollapsneigung ist, dass der Hirnkreislauf leichter insuffizient wird. Bezüglich der zu erwartenden Lebensdauer ist das eher ein günstiger Zustand, aber im Fall einer vom Blutdruck unabhängigen Sklerose der Hirngefäße (und damit auch Unfähigkeit zur Vasodilatation) können wiederholt hypoxische Zustände des Hirns mit einer Verschlechterung der Hirnfunktion (vaskuläre Demenz) auftreten.
- *sekundär*: autonome Neuropathien (Diabetes mellitus, hohes Lebensalter, urämische, hepatische und andere Stoffwechselstörungen, Toxine, Alkohol, Enzephalo-/Neuropathien)
Nebenniereninsuffizienz
Hypophyseinsuffizienz

Hypothyreose
 Sympathektomie
 (Neben-) Wirkung von Medikamenten
 Hungerzustand, Malabsorption, Mangel einiger Vitamine (z. B. Beriberi)
 Dauerhafter Rückgang des intravaskulären Volumens (dauerhafte Dehydration)
 Aortenstenose, bikuspidale Stenose, konstriktive Perikarditis
 Kardiomyopathien (mit verminderter Kontraktionskraft)

Mit der Unterbewertung des Blutdruckwertes muss man aufpassen: bei chronisch hypertensiven Patienten kann ein akut normal scheinender (bei etwa 120/80 mm Hg) Blutdruck bereits einen Wert unterhalb der (nach oben verschobenen) Autoregulierungszone bedeuten und eine Hirnhypoxie, im gegebenen Fall auch eine hypoxische Apoplexie verursachen (d.h. schwere Hypotoniefolgen, bei einem normal scheinenden Blutdruck).

2.4.2. HYPERTONIEERKRANKUNG

Ein Blutdruck, der dauerhaft und auch im Ruhezustand hoch ist, d.h. bei über 140/90 mm Hg liegt, ist bereits pathologisch (allerdings werden in letzter Zeit Werte von über 130/85 mm Hg in die Kategorie „normal hoch“ eingestuft). Man muss auch die Schwierigkeiten der Definition erwähnen: gewöhnlich spricht man nicht von einer Hypertonieerkrankung, wenn der Ruheblutdruck nicht hoch ist, auch dann nicht, wenn der Patient bei einer minimalen Belastung hypertensiv reagiert und daraus folgend den größten Teil des Tages und seines Lebens mit einem erhöhten Blutdruck verbringt; hier kommt es später häufig zu einer Ruhehypertonie – es wäre besser, auch diese Zustände vor der Ausbildung einer Hypertonieerkrankung bereits ernst zu nehmen. Die Prävalenz der Hypertonie liegt in den unterschiedlichen Populationen bei Werten zwischen 5 und 30 % - in Ungarn und in den sog. entwickelten Ländern ist sie hoch. Die Bedeutung des Bluthochdrucks: es ist eine sehr häufige Krankheit, sie wird aber in vielen Fällen nicht oder nur sehr spät diagnostiziert: sie tritt oft ohne Symptome auf; sie kann meist in einem guten Gleichgewicht gehalten werden, wird sie nicht behandelt, kann sie allerdings zu schweren, oft auch tödlichen Komplikationen führen.

DIE EINTEILUNG DER HYPERTONIEN UND IHRE ÄTIOLOGIE

Entsprechend dem klinischen Verlauf unterscheidet man zwischen der benignen und der malignen (schnell progredierend) Formen. Nach ihrer Erscheinungsform kennt man diastolische und systolische Hypertonien. Der Anstieg des diastolischen Drucks ist wichtiger (was vor allem auf einen Anstieg des arteriellen Widerstands hinweist), im Allgemeinen kombiniert mit einem systolischen Druckanstieg, es gibt allerdings auch isolierte systolische Hypertonien, ob nun auf Grund eines durch das Herz weitergeleiteten Volumenanstiegs (Aorteninsuffizienz, AV-Fistel, Hyperthyreose, Fieber, hyperkinetischer Kreislauf), oder aber auf Grund der Steifheit der großen Gefäße (Sklerose, altersbedingte Unflexibilität). Man spricht auch noch von der sog. „Weißkittel“-Hypertonie (Bluthochdruck, die in ärztlicher Umgebung auftritt oder sich verschlimmert) sowie von der Schwangerschaftshypertonie: in der späten Schwangerschaft gilt ein Blutdruck, der ein wenig höher ist als 120/80 mm Hg bereits als Hypertonie.

Die wichtigste Einteilung der Hypertonien erfolgt auf Grund der Krankheitsursache: es werden primäre (die ursprüngliche Ursache ist nicht bekannt, die Hypertonie erscheint als primäre Erkrankung) und sekundäre (die ursprüngliche Ursache ist bekannt) Formen unterschieden. Die erste wird auch als essentielle Hypertonie bezeichnet.

2.4.2.1. SEKUNDÄRE HYPERTONIEN (die Ursache ist bekannt; 5-10 % der Fälle)

Renovaskuläre Hypertonie – renale parenchymatöse Hypertonie (Abb. 2.29.)

Bei Tierversuchen führte eine einseitige Verengung der Nierenarterie (kein Verschluss!) innerhalb dieser Niere zu einem Druckabfall und konsekutiv zu einer Steigerung der Reninproduktion des juxtaglomerulären Apparates und zu einer Aktivierung des gesamten Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Dieses Phänomen kann im Falle einer externen Kompression oder einer durch eine Fibrose oder Atherosklerose verursachten Verengung der A. renalis auch beim Menschen beobachtet werden. Das hat auf zweierlei Art eine pressorische Wirkung: das Angiotensin II ist ein Vasokonstriktor, das Aldosteron dagegen verursacht eine Salz-/Wasserretention und steigert das intravaskuläre Volumen (außerdem steigert das Angiotensin II die Salz- und Wasseraufnahme). Die ACE(angiotensin-converting enzyme)-Blocker können vorübergehend die Ausbildung einer Hypertonie verhindern, sie normalisieren aber nicht den Kreislauf und die Funktion der Niere mit verengter Arterie. Im Falle einer Auflösung der Verengung oder der Entfernung der Niere nach einem totalen Gefäßverschluss normalisiert sich der Blutdruck, da der auslösende Pressormechanismus verschwunden ist.

Im Falle einer dauerhaften Verengung sinkt, abhängig vom Grad der Verengung, auf Grund der intrarenalen Druckabhängigkeit der Diurese die Salz-/Wasserausscheidung, und auf Grund des Volumenüberschusses steigt der Blutdruck (Anfang noch in geringem Maße). Dafür ist die gesteigerte Aktivität des RAAS nicht mehr unbedingt notwendig, aber auf Grund des hohen Salz-/Wassergehalts der Gefäßwände (und der Rigidität der Bindegewebsfasern) bleibt der periphere Widerstand hoch. In der kontralateralen Niere allerdings steigt, gerade wegen der Druckabhängigkeit (Pressure-Diurese) die Salz-/Wasserausscheidung (im letzten Fall überkompensiert sie möglicherweise sogar die verengte Niere und verursacht eine Verminderung des extrazellulären Raums), was eine Senkung des RAAS verhindert. Der extrazelluläre Raum und das Herzminutenvolumen gehen also wieder auf den normalen Wert zurück oder möglicherweise auch darunter, während das RAAS in seinem relativen oder auch absoluten Wert hoch ist (in jedem Fall ist es unverhältnismäßig), der periphere Widerstand und der Blutdruck bleiben hoch. Dieser Blutdruck hängt verständlicherweise nicht mehr vom Renin ab und kann auch mit ACE-Blockern kaum noch beeinflusst werden.

Bei einer verspäteten Entfernung der Verengung, oder der Niere mit verengter Arterie bleibt der Blutdruck hoch und beweist damit, dass die Hypertonie nicht mehr durch den ursprünglich auslösenden Mechanismus aufrechterhalten wird. Im Falle einer Auflösung der Verengung und Entfernung der kontralateralen Niere allerdings normalisiert sich der Blutdruck. Die Verengung schützte die gegebene Niere vor den Auswirkungen der Hypertonie (mehr noch, die Hypertonie hatte pathophysiologisch gesehen die Wiederherstellung des Blutstroms dieser Niere zum Ziel), die kontralaterale Niere allerdings nicht. In gewisser Weise war die Niere verantwortlich für die Aufrechterhaltung der Hypertonie: der Modus ist vor allem im Versagen der depressorischen Mechanismen der kontralateralen Niere zu suchen. Die depressorische Funktion ist eine doppelte: das Nierenparenchym produziert renale Prostaglandine (und Kinine), die in den Kreislauf gelangt eine vasodilatatorische Wirkung ausüben, zum anderen werden auch Prostaglandine, Kinine und renomedulläre Lipide produziert, die eine Steigerung der tubulären Salz-/Wasserexkretion und die Depletion des extrazellulären Volumens verursachen. Wenn man ausschließlich mit der in ihrer Depressorfunktion erschöpften Niere rechnen kann, normalisiert sich der Blutdruck

nicht, sondern bleibt hoch. (Das Parenchym der Niere mit verengter Arterie allerdings bleibt gesund, und wenn diese Niere als einzige bleibt, ohne Verengung, dann kann sich der Blutdruck normalisieren.)

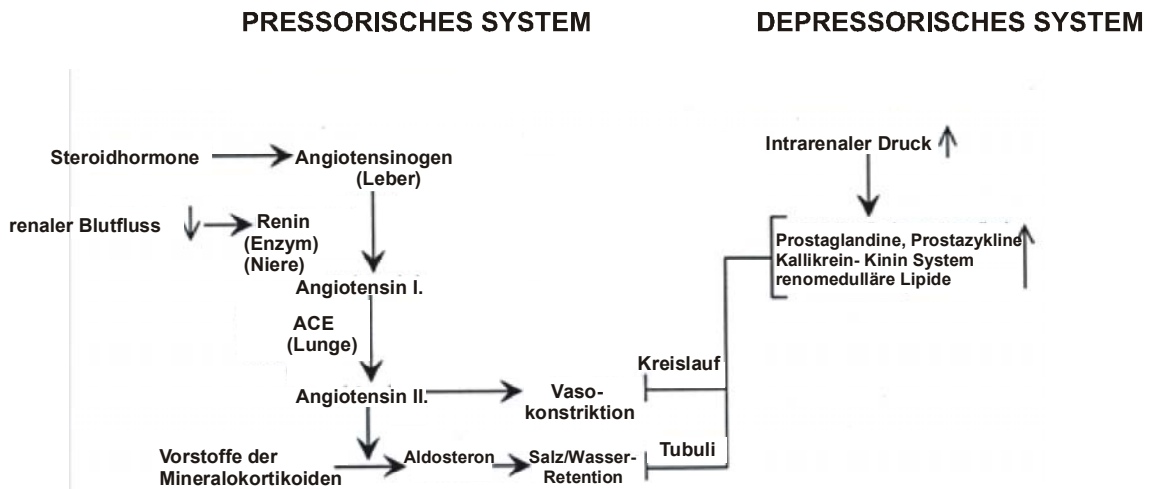


Abb. 2.29.: Die pressorischen und depressorischen Systeme der Niere. (ACE = angiotensin-converting enzyme)

Die Depressorinsuffizienz kann in beiden Nieren gleichzeitig auftreten, sofern die Hypertonie nicht renovaskulär ist, sondern durch irgendeinen anderen Faktor ausgelöst wurde. Genauer formuliert, in Folge einer aus welchem Grund auch immer verursachten Verminderung des Nierenparenchyms dringt immer weniger Depressorstoff (Vasodilatator) in den Kreislauf, was auch ohne Störung des Kreislaufs eine Hypertonie auslösen und aufrecht erhalten kann. In der reinsten Form tritt dieser Mechanismus bei Tierversuchen nach der Entfernung der Nieren auf, und zwar auch dann, wenn die Funktion der Niere durch Dialyse ersetzt wird (renoprive Hypertonie). Im Verlauf der progressiven Verminderung des Nierenparenchyms bildet sich also beim Menschen neben einer Niereninsuffizienz auch eine Hypertonie aus, die durch die allgemein zu beobachtende Neigung zur Salz-Wasser-Retention (Hypervolämie) noch verschlimmert wird. Da bekannt ist, dass die Hypertonie selbst auch das Parenchym schädigen kann, spielt die Niere tatsächlich (unabhängig von der auslösenden Ursache) eine wichtige Rolle beim Aufrechterhalten einer Hypertonie.

Endokrine Hypertonien

Ein Überschuss von Mineralokortikoiden bei primärem Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom), bzw. im Falle einer 11β - oder 17α -Hydroxylaseinsuffizienz, kann Hypertonie verursachen. Bei einem adrenogenitalen Syndrom verursachen die Enzymmängel der Nebennierenrinde auf Grund einer Störung der Cortisolsynthese eine Hypertrophie der Nebennierenrinde, was mit der Überproduktion der ansonsten schwachen Vorstoffe der Mineralokortikoiden verbunden ist. Der Mangel des 21β -Hydroxysteroiddehydrogenaseenzym verursacht dadurch, dass es dem Cortisol möglich ist, auf die Mineralokortikoidrezeptoren der Niere zu wirken, ebenfalls eine Hypertonie (bei einem gesunden Menschen neutralisiert das Enzym das in die Niere

gelangende Cortisol). In all diesen Fällen steigert die entstehende Salz-Wasser-Retention vor allem das Plasmavolumen. Da es auf Kapillarebene keinen wesentlichen Grund für die Veränderung des Salz-/Wasserumsatzes und den gesteigerten Ausstrom in Richtung Interstitium gibt, verändern sich auf dieser Ebene die hydrostatischen/osmotischen Druckverhältnisse nicht. So steht die Hypervolämie im Hintergrund der Hypertonie. Das bedeutet vorübergehend und in geringem Maße einen gesteigerten venösen Rückfluss, eine gesteigerte Kammerfüllung und ein höheres Schlagvolumen/Herzminutenvolumen. Auf das den Bedarf übersteigende Herzminutenvolumen reagiert die Autoregulation auf Gewebeebene mit der Konstriktion der Arteriolen (das verhindert eine übermäßige Mikrozirkulation oder die Entstehung bedeutender Druckveränderungen in der Mikrozirkulation), dadurch normalisiert sich auch das Herzminutenvolumen, allerdings ist der arterielle Blutdruck hoch.

Das sind zum großen Teil minder schwere und für Salzzug sensible Hypertonien. Gerade die durch die Hypervolämie induzierten "Escape-Mechanismen" (Escape = Flucht, der Organismus „flieht“ mit Hilfe der auf Grund der Überfüllung/Spannung der großen Venen und Vorhöfe stärker produzierten natriuretischen Hormone vor der durch Aldosteron verursachten Salz-/Wasserretention) stellen sicher, dass trotz des vielen Aldosterons keine extreme Salz/Wasserretention und kein Ödem entsteht. Zwar ist die Hypervolämie gering, so ist sie trotzdem von Dauer und verursacht eine „volumenbelastende“ Hypertonie. Der steigende Blutdruck erhöht auch unabhängig von den natriuretischen Faktoren die Salz-/Wasserausscheidung und limitiert die Volumenbelastung. Allerdings ist auf Grund des Aldosteronüberschusses (und anderer Mineralokortikoide) der K-Verlust kontinuierlich, dafür gibt es kein Escape.

Cortisol wirkt (z.B. beim Cushing-Syndrom, im Verlauf einer Glukokortikoidbehandlung) teilweise mit dem sog. "spillover" (= Überlauf) Phänomen auch auf die Mineralokortikoidrezeptoren, teilweise allerdings steigert es die Angiotensinogen synthese der Leber und die Aktivität des RAAS; bei Letzterem übt das Angiotensin II eine direkte vasokonstriktore Wirkung aus. Cortisol steigert auch die Katecholamin-Sensibilität.

Orale Verhütungsmittel wirken in ähnlicher Weise auf die Leber und erhöhen den Katecholaminspiegel sowie die Sensibilität gegenüber Angiotensin II (wichtig sind die vom Alter, dem Körpergewicht und dem genetischen Hintergrund abhängigen Unterschiede). Die Bedeutung der Angiotensinsensibilität zeigt sich auch darin, dass diese Sensibilität bei einer normalen Schwangerschaft sinkt (und trotz eines erhöhten Herzminutenvolumens ist der Blutdruck eher niedrig), während bei Schwangerschaftsvergiftungen die Angiotensinsensibilität erhalten bleibt (und der Blutdruck gefährlich steigt), der Grund dafür ist wahrscheinlich eine Insuffizienz der PG-Produktion in der Plazenta.

Phäochromozytom: die Hypertonie wird durch eine gesteigerte Katecholaminproduktion des Nebennierenmarks bzw. eine gesteigerte Freisetzung verursacht (weniger als 1 % aller an Hypertonie erkrankten Patienten). Außer der gesteigerten Katecholaminproduktion verschiebt sich das normale Verhältnis von Noradrenalin/Adrenalin von 1/5 zu Gunsten des Noradrenalin (bis hin zu einem Verhältnis von 1/1), so ist die Steigerung der Wirkung des α -Rezeptors, des vasokonstriktorisches Übergewichts verständlich. Das tritt bei der typischsten Form der Hypertonie anfallartig auf, von einem fast normalen Niveau kann der arterielle Druck

plötzlich auf bis zu 300/150 mm Hg steigen, häufig begleitet von Tachykardie, Schweißausbruch, Nausea und Angina pectoris, oft mit einer hypertonen Enzephalopathie. Bei 2/3 der Patienten ist der Blutdruck allerdings kontinuierlich hoch, ca. 10 % leiden an überhaupt keiner Hypertonie. Bei der Behandlung können vor allem α -adrenerge Blocker verwendet werden, bei der Diagnostik wendet man die Messung des Vanillinmandelsäuregehalts von 24-Stunden Urin an.

Hyperthyreose verursacht vor allem eine systolische Hypertonie, während bei der Hypothyreose auf Grund der Rigidität der Gefäße eher der diastolische Druck steigt (und der Pulsdruck sinkt).

Bei Akromegalie können die auf Grund des GH gesteigerte Salz-Resorption, die Bildung von endogener digitalisartiger Stoffe und die Steigerung des Herzminutenvolumens die Ursache für eine entstehende Hypertonie sein.

Hyperinsulinismus: Bei Patienten mit Diabetes Typ II können die Insulinwirkungen, d.h. renale Salz-/Wasserretention sowie eine gesteigerte Katecholamin-Sensibilität, zur Entstehung von Hypertonie führen.

Bei mit Hyperkalzämie verbundenen Krankheitsbildern steigt der Blutdruck im Allgemeinen. Nicht die diätmäßige Aufnahme von Ca ist dafür verantwortlich, bei einer Ca-reichen Diät sinkt der Blutdruck eher. Das intrazelluläre Ca könnte eine wichtige Rolle für die Gefäßwandzellen spielen: die Ca-Kanal-Blocker vermindern die Hypertonie.

Hämodynamisch verursachte Hypertonien

- Bei der Coarctatio aortae wird proximal der Verengung eine Hypertonie verursacht. Das Phänomen wird auch dadurch gekennzeichnet, dass die für die Blutdruckregulierung als wichtig betrachteten Set-Points der Baroreflexe relativ einfach nach oben verschoben werden – das kann auch bei Hypertonien vorkommen, die andere Ursachen haben.
- Bei einer ausgedehnten Atherosklerose steigert die Versteifung der großen Gefäße vor allem den systolischen Druck, in den kleinen Gefäßen (Arteriosklerose) steigt auch der diastolische Druck. Mit wachsendem Lebensalter verlieren die Gefäße auch ohne Sklerose ihre Flexibilität. Der Anstieg des Blutdrucks auf Grund der Gefäßveränderungen tritt charakteristischerweise in Form der „nicht salzempfindlichen“ Hypertension auf: die proportional zur Salzaufnahme stehende Salzausscheidung in der Niere funktioniert mehr oder weniger gut, bei einem lediglich höheren systemischen Blutdruck, der die Niere betrifft. (Abb. 2.28)
- Ein Anstieg des Plasmavolumens (z. B. unverhältnismäßige intravenöse Infusion bei Niereninsuffizienz oder extreme Infusion ohne Nierenschädigung) kann akut zu einem Tensionsanstieg führen. In chronischen Fällen allerdings kann bereits ein relativ kleiner Volumenüberschuss (z. B. primärer Aldosteron-, oder Salzüberschuss) eine Hypertension aufrechterhalten. Im Falle einer rein auf einen Volumenanstieg zurückzuführenden Hypertension steigt der periphere Gefäßwiderstand und das hält mit der Zeit den Blutdruck hoch (Abb. 2.30.).

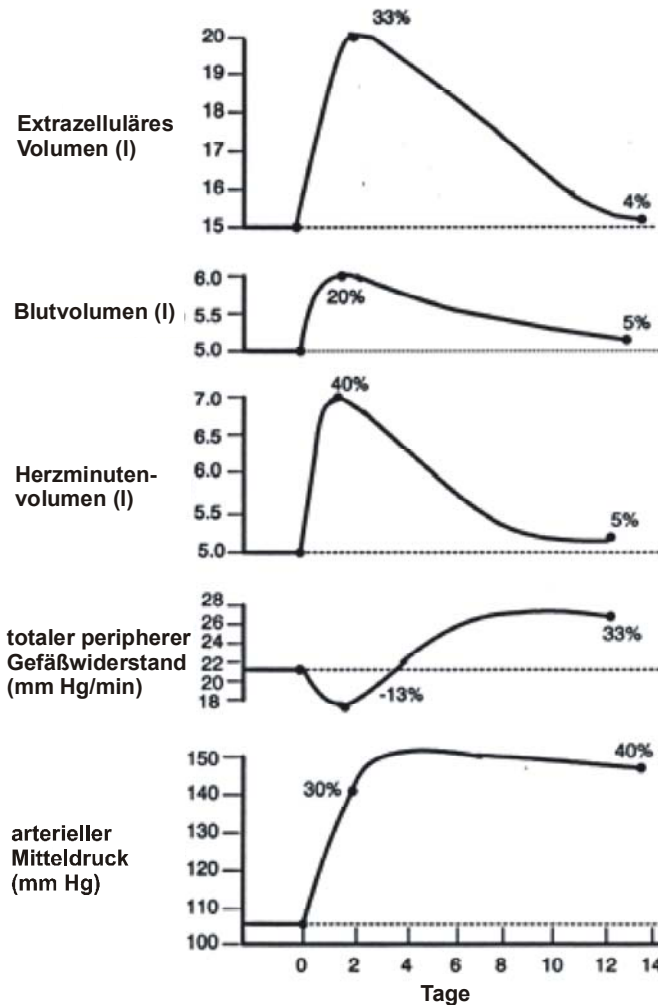


Abb. 2.30: Der Anstieg des extrazellulären (EZ) Raums (z. B. auf Grund einer Aldosteronwirkung oder Salzaufnahme) kann vorübergehend die Hypertension erklären: das Blutvolumen und das Herzminutenvolumen steigen, was der Rückgang des Gefäßwiderstands (TPR) nicht vollständig kompensieren kann. Ein paar Tage später steigt der TPR als Ergebnis der Autoregulation (und der Veränderung der Gefäßwandkonstruktion) des Gewebekreislaufs (Hyperperfusion wird abgewehrt), und obwohl der EZ-Raum, der Plasmaraum und das Herzminutenvolumen nur noch minimal höher liegen als die Ausgangswerte, hält der gestiegene TPR den Blutdruck weiter auf einem hohen Niveau. Hier kann auf Grund der vasokonstriktorischen Wirkung und dem relativ hohen RAAS nur ein hoher Blutdruck eine proportional zur Aufnahme stehende Salzausscheidung sicherstellen.

- Bei Polyzythämie steigert die erhöhte Viskosität des Blutes den Kreislaufwiderstand und den Blutdruck, was selbst durch einen geringen Anstieg des Blutvolumens nur noch verschlimmert wird. Androgene Hormone, chronische hypoxämische Hypoxie und eine proteinreiche Ernährung unterstützten die Ausbildung.

Neurogene Faktoren bei der Hypertonie

Die Bedeutung des Barorezeptorreflexes zeigt, dass bei einer Denervierung der Barorezeptoren eine Hypertonie entsteht. Auf ähnlich Weise verursachen Läsionen an den späteren Punkten des Reflexbogens, am Nucleus tractus solitarii (NTS) oder an der Lateralregion des Hypothalamus auch eine Erhöhung des Blutdrucks. Im Gegensatz

dazu wehrt eine im vorderen Teil der 3. Hirnkammer (AV3V-Region) verursachte Läsion diese neurogenen Hypertonien ab.

Im Allgemeinen verursacht ein Anstieg des intrakraniellen Drucks oder die Reizung der vasomotorischen Region einen Anstieg des Blutdrucks. Bei früheren Tierversuchen wurde das durch das Einspritzen von Kaolinsuspension in die Hirnkammer demonstriert. Auch aus klinischen Daten ist bekannt, dass der Anstieg des intrakraniellen Drucks in Folge des sog. Cushing-Reflexes mit einer Blutdrucksteigerung verbunden ist: das Zusammendrücken der Hirngefäße senkt den Blutdurchfluss im Hirngewebe, was die aus dem Vasomotorzentrum stammende hypertensive Reaktion kompensiert wird.

Welche Ursache die Hypertonien auch immer haben, früher oder später sind sie mit einer Verschiebung des „eingestellten“ Blutdruckniveaus (Set-Point) nach oben („Umstellung“ des Barorezeptorreflexes) verbunden – dann wird der Blutdruck auf diesem Niveau reguliert, niedrigere Werte (die als normal erscheinen) werden vom Organismus bereits als Hypotension bewertet. Die Verschiebung des Set-Points betrifft auch die für den Kreislauf einiger Organe wichtigen Autoregulationszonen (z. B. die des Hirns, wo sich in einem solchen Fall ein Wert von 120/80 mm Hg bereits unter der Autoregulationszone befindet und eine hypoxische Hirnschädigung verursachen kann.) Bei der Aufrechterhaltung einer chronischen Hypertonie, egal durch welche Ursache sie ausgelöst wurde, spielen die Steigerung der Katecholaminproduktion und des Sympathikotonus eine Rolle.

Unterschiedliche Stresssituationen steigern auf neuralem Weg den Blutdruck, das ist aber im Zusammenhang mit einer Hypertonieerkrankung eher für die essentielle Hypertonie wichtig.

2.4.2.2. PRIMÄRE (ESSENTIELLE) HYPERTONIEN (die genaue auslösende Ursache ist unbekannt)

Hier werden 90-95 % aller Hypertoniepatienten eingereiht, bei denen kein bestimmter, einziger auslösender Faktor festgestellt werden konnte. Bei der essentiellen Hypertonie ist es üblich, genetische Faktoren und Umweltfaktoren von einander zu unterscheiden.

Auf Grund von familiären Häufungen denkt man schon lange über die mögliche Rolle der Vererbung nach. Familienforschungen haben ergeben, dass hier mehrere Gene eine Rolle spielen können, die regeln allerdings eher die Zone der Blutdruckregulierung, als einen festen Blutdruckwert. Es kommt im Allgemeinen häufig vor, dass funktionelle Störungen auf Grund der Abweichung einzelner Gene sich nicht notwendigerweise manifestieren, wenn nicht irgendwelche Umweltfaktoren das Auslösen dieser Funktion notwendig machen (s. z. B. maligne Hyperthermie, Hämophilie). Das bezieht sich ganz besonders auf eine Hypertonieerkrankung: außer den genetischen Faktoren sind auch erworbene Faktoren, Umweltfaktoren (die verändert und beeinflusst werden können) wichtig.

Genetische Faktoren

Es wurden Gendefekte im 10. Chromosom nachgewiesen, die an der Produktion von ACE bzw. Angiotensinogen beteiligt sind. Die Funktionen im Zusammenhang mit der Regulierung des Blutdrucks sind auch an die Chromosomen 1,2,6,7,9 und 16 gebunden (der Erbgang ist also polygen).

Auch Rassenunterschiede können theoretisch eine Rolle bei der Entstehung von Hypertonie spielen, es ist allerdings schwer, sie von den Umweltbedingungen zu differenzieren. Bei der schwarzen Bevölkerung in den USA tritt Hypertonie häufiger auf, als bei der weißen Bevölkerung (das könnte auf einen genetischen Unterschied hinweisen), aber in der Ursprungsgebieten Afrikas, aus denen die Schwarzen stammen, ist die Häufigkeit von Hypertonie geringer.

Bei Tierversuchen ist es gelungen, Ratten- und Mäusestämme zu züchten, die in einem bestimmten Abschnitt ihres Lebens spontan hypertensiv werden (SHR = spontaneously hypertensive rat).

Mögliche Manifestationen genetisch bedingter Anomalien:

- Störung der Na-Ausscheidung
- Na-Transport durch die Membranen (der Na/K-Austausch sinkt, der Na/Li-Austausch steigt – das sind „genetische Marker“ bei hypertensiven Erkrankungen, keine direkten Ursachen)
- Störungen des zellulären Ca-Metabolismus
- Abweichungen der Reaktionsfähigkeit gegenüber sympathischen Reizen und Stress (Persönlichkeitstypen: Fahrstil, Abweichungen von Cold-Pressor-Test usw.)

Einige genetische Formen der Hypertension beim Menschen:

1 Hyperaldosteronismus mit Glukokortikoidsensibilität

Hypertension, die eine autosomale dominante Vererbung aufweist, bei der neben der 11 β -Hydroxylase und der Aldosteronsynthase noch ein weiteres Enzym in der Zona fasciculata für die Aldosteronproduktion zur Verfügung steht. Das so synthetisierte Aldosteron ist sensibel gegenüber dem die Funktion der Zona fasciculata regulierenden ACTH, d. h. durch die Gabe des den ACTH-Spiegel senkenden Cortisols (physiologische Dosis) sinken die Aldosteronsekretion und die Hypertonie. Die Aldosteron-Freisetzung der Zona fasciculata reagiert nicht auf Renin (die Reninaktivität ist im Übrigen niedrig, wie bei allen primären Hyperaldosteronismen).

2. "Scheinbares Aldosteronüberschuss"- Syndrom

Die normalen aldosteronproduzierenden Zellen werden vom 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Enzym gleichsam vor der stimulierenden Wirkung des Cortisols geschützt, da es das *Cortisol* in der Umgebung des Aldosteronrezeptorkomplexes in inaktives *Cortison* spaltet. Im Übrigen ist die Cortisolkonzentration um mindestens eine Größenordnung höher als die Aldosteronkonzentration. In dieser, eine autosomale rezessive Vererbung aufweisenden Störung ist die Aktivität der 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase nicht ausreichend, und so kann das Cortisol in normaler Konzentration an die Aldosteronrezeptoren binden und diese stimulieren. Als Folge kommt es auf Grund der Salz- und Wasserretention zur Hypertension, ohne Hyperaldosteronismus.

3. Liddle-Syndrom

Einer der angeborenen Funktionsstörungen der sog. Amilorid-sensiblen renalen Na-Kanäle (Überaktivität) ohne Hyperaldosteronismus, ohne Störung der Aldosteronrezeptoren und/oder Störungen der Zona fasciculata: ist mit einer Volumen-Hypertension verbunden.

Umwelt- (erworbene) Faktoren:

Ernährungsfaktoren:

– Nach epidemiologischen Untersuchungen ist eine hohe Salzaufnahme einer der häufigsten ätiologischen Faktoren der Hypertonie. In Ungarn liegt der durchschnittliche Salzverbrauch bei 12 g/Tag, das ist das etwa Fünffache der notwendigen Menge. Auch bei einer hohen Salzaufnahme kann das Salz-/Wasser-Gleichgewicht eintreten, die Salz-/Wasserausscheidung kann proportional steigen und der Blutdruck erhöht sich im Vergleich dazu nur gering, *wenn* das Nierenparenchym und die Nierenfunktion absolut normal sind und die Angiotensinwirkung supprimiert werden kann. Im gegenteiligen Fall ist eine erhöhte Salz-/Wasserausscheidung nur bei einem erhöhten und sich weiter erhöhenden Blutdruck möglich – es kommt konsekutiv zu einer Volumen-Hypertension. Die blutdrucksenkende Wirkung der Diuretika (= Saluretikum) beweist die Bedeutung dieses Prozesses.

– Die Aufnahme von K und Ca spielt eine der Salzaufnahme genau entgegengesetzte Rolle – sie verhindert die Entstehung einer Hypertonie.

– Bei Fettleibigkeit kommt es schon fast gesetzmäßig zu einer Hypertonie. Das höhere Körpergewicht an sich ist allerdings keine Erklärung: bei Spezies mit sehr unterschiedlicher Körpermasse liegt der arterielle Mittelblutdruck bei gleichermaßen ca. 100 mm Hg. Bei einer ebenfalls mit einer Steigerung der Körpermasse einhergehenden Schwangerschaft ist der Blutdruck niedriger. Bei der Hypertonie von Übergewichtigen kommt es in Folge/als Begleiterscheinung des Übergewichts zu einer durch eine Stoffwechselstörung induzierten Insulinresistenz, Hyperinsulinismus (und der damit regelmäßig verbundenen Salz-/Wasserretention), einem gesteigerten Herzminutenvolumen, einer Steigerung der Aktivität des Sympathikusystems und einem gesteigerten peripheren Widerstand. Diese Faktoren spielen bei der Entstehung der Hypertonie eine Hauptrolle. In einem späteren Stadium ist auch die Rigidität der Gefäße wichtig. Ein häufiger Begleitumstand ist die physische Inaktivität. Eine höhere Nahrungsaufnahme kann auch ohne Gewichtszunahme die Neigung zur Hypertonie erhöhen.

Eine gesteigerte Aufnahme von Ballaststoffen kann nicht nur die Obesitas, sondern auch die Entstehung von Hypertonie verhindern – der Mechanismus ist allerdings noch nicht geklärt.

– Chronischer Alkoholkonsum ist häufig mit Hypertonie verbunden. Zwar ist die direkte akute Wirkung des Alkohols meist eine Vasodilatation, in einigen Regionen (z.B. umbilikale Gefäße, möglicherweise die Koronargefäße) kann auch eine direkte vasokonstriktive Wirkung demonstriert werden. Darüber hinaus können die auf Grund einer höheren Flüssigkeitsaufnahme und -ausscheidung und des mit einem Brechreiz oder Erbrechen verbundenen Stresses eintretende hormonelle Veränderungen (gewaltige ADH-Schwankungen, ein Anstieg des ACTH/Cortisol-Spiegels, eine Steigerung der Katecholaminsekretion), sowie ein verminderter Vagustonus und das erhöhte Eindringen von Ca in die Zellen (konsekutive Gefäßtonussteigerung) eine Rolle für die Erklärung spielen. Bei Rattenversuchen wurden nach dauerhaften Alkoholbehandlungen Nierenveränderungen beschrieben: renale Hypertrophie, GFR(glomeruläre Filtrationsrate)-Senkung, Dilatation der distalen Tubuli, Azidose und als Symptome für Dehydratation ein Anstieg des Serum-Na-Spiegels, Hyperosmolarität.

Stressoren:

– Chronischer/wiederholter psychischer Stress, Frustration, Beklemmung: im Falle eines meist mit Aggressivität verbundenen (genetisch bedingten) Persönlichkeitstyps „A“ („Manager“) können diese hypertensive Zustände provozieren, bzw. im Laufe der Zeit zu einer Fixierung der Hypertonie führen.

– Wiederholte starke physische Reize (Töne, Licht, Kälte usw.) wurden bei Experimenten bei der Auslösung von hypertensiven Reaktionen und dem Anhalten der Hypertonie nachgewiesen. Bei Nonnen, die unter ruralen Bedingungen leben, steigt der durchschnittliche Blutdruck im Laufe des Lebensalters weniger an als beim Durchschnitt der urbanisierten Bevölkerung

– Soziale Faktoren (z. B. Gedränge), Kaffee, Rauchen (- auf Grund des Katecholaminüberschusses) unterstützen die Ausbildung einer Hypertonie. Auch Alkohol kann hier genannt werden.

– Körperliche Aktivität senkt die Disposition für Hypertonie, die Vasomotorik funktioniert besser in Richtung Dilatation und die Gefäße bewahren ihre Flexibilität besser.

Andere Dispositionsfaktoren:

Hyperreaktivität der Gefäßwand

Gefäßveränderungen mit zunehmendem Alter (nicht nur Sklerose)

Schwangerschaftstoxämie

orale Antikonzipienten

Schlafapnoesyndrom (s. 3.1.)

In der Pathogenese der essentiellen Hypertonie betont die von Page beschriebene *Mosaiktheorie* die Bedeutung der gemeinsamen Rolle und Wechselwirkung der unterschiedlichen Wirkungen an Stelle eines einzigen pathogenetischen Faktors.

Eine wichtige Regel bei jeder Art von Hypertonie ist die *Verschiebung der Set-Punkte* der Regulierung auf Barorezeptorebene und die Betroffenheit der Niere. Die *ineffektive Modulation des RAAS* ist ein gemeinsames Charakteristikum: bei der sog. "low-renin"-Hypertonie ist die Angiotensinsensibilität gesteigert, bei anderen Typen kann NaCl die Nebennieren und Nieren bezüglich ihrer Angiotensinproduktion nicht beeinflussen (der Angiotensinpiegel bleibt hoch), während bei der "high-renin"-Hypertonie der Blutdruck selbst nicht auf die Reninproduktion und die Funktion der Nebennieren wirken kann. Ein ebenfalls gemeinsames Charakteristikum ist die *gesteigerte vaskuläre Reaktivität* gegenüber Noradrenalin, vermutlich ist das durch die höhere Masse der glatten Muskulatur der Arteriolen begründet. Die strukturellen Veränderungen der Gefäße sind unabhängig von ihrer Ursache ähnlich und fördern die Aufrechterhaltung der Hypertonie.

2.4.2.3. DIE FOLGEN EINER HYPERTONIEERKRANKUNG

Während der systolische Druck von der Kontraktionskraft der linken Kammer und dem flexiblen Widerstand der Aorta/Großgefäße abhängt, hängt der diastolische Druck eher von dem Widerstand der Arteriolen ab, aber beide Werte sind abhängig von der Kammerfunktion (bei einem Stillstand der Kammer sinkt der Blutdruck auf Null). Es ist verständlich, dass ein dauerhaft hoher Blutdruck zu einer Belastung des Myokards und schließlich zu einer Schädigung führt. Andererseits ist auch zu verstehen, dass eine chronische Hypertonie zu Veränderungen in den Gefäßen führen kann. Im Wesentlichen können alle anderen Folgen auf die durch eine Hypertonie verursachten kardiovaskulären Veränderungen zurückgeführt werden.

Die Framingham-Studie (eine amerikanische Studie, die über mehrere Jahrzehnte lief) stellt fest, dass das kardiovaskuläre Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko auf das Doppelte steigen, wenn der Blutdruck statt bei 140/90 bei 160/95 mm Hg liegt. Zu Beginn des XX. Jahrhunderts lag die Lebenserwartung für einen Patienten, dessen Hypertonie gerade festgestellt wurde, die sich aber schon fast gesetzmäßig bereits in einem späten Stadium befand (und praktisch nicht zu behandeln war), bei 4 – 16 Monaten (regelmäßiges Blutdruckmessen und Blutdruckkontrolle begannen sich erst nach den 20-er/30-er Jahren weit zu verbreiten). Unter den heutigen Bedingungen kann bei Früherkennung und der entsprechenden Behandlung die durch eine chronische Hypertonie bedingte Mortalität wesentlich verringert werden, und – obwohl die Mortalität noch immer höher ist als bei gesunden Menschen – die Todesursachen sind andere als bei den unbehandelten Fällen:

NICHT BEHANDELT	32 %	Zentralnervensystem	23 %	BEHANDELT
	22 %	Kongestive Herzinsuffizienz	6 %	
	21 %	Erkrankung der Koronargefäße	42 %	
	2 %	Urämie	10 %	
	23 %	Sonstiges	19 %	

Es kann bewiesen werden, dass der Druckanstieg selbst die *Ursache* für die vaskulären Komplikationen ist. Bei Versuchstieren bildete sich vor den verengten Arterienabschnitten eine Sklerose aus. Beim Menschen kann im Falle der Coarctatio aortae eine Sklerose proximal von der Verengung beobachtet werden. Im Falle einer pulmonalen Hypertonie kann sich auch in der Arteria pulmonalis eine Sklerose bilden. Eine hypertensive Nephrosklerose betrifft die für gesund gehaltene Niere mit nicht verengten Arterien, nicht die mit verengten.

Die Spezifika der Gefäßveränderungen (Abbildungen 2.31, 2.32.):

Druck und Reibung verursachen vor allem bei steilen Gefäßverzweigungen eine Schädigung der Intima. Der Volumenüberschuss unterstützt die Ansammlung von Na, Ca und Wasser in der Gefäßwand und die Steigerung des vaskulären Tonus. Bei der Steigerung des Gefäßtonus können zum einen humorale Faktoren eine Rolle spielen (Thromboxane, Prostaglandine, Angiotensin, Katecholamine, Gewebefaktoren auf Grund lokaler Verletzungen/Ischämie usw.), andererseits können sie auch toxisch für die Gefäßwände sein. Die Schädigung der Intima ermöglicht eine Proteinexsudation, eine hyaline Degeneration in der Gefäßwand. Typisch sind eine Fibrose im Interstitium, sowie eine Anhäufung der Fasern und der Mukopolysaccharide und eine lymphozytische Infiltration. In den geschädigten Gefäßwänden kommt es häufig zur Ausbildung einer sklerotischen Plaque. Auch die Hypertrophie der muskulären Schicht trägt zu einer Verdickung der Gefäßwand und einer Lumenverengung bei. In den großen Gefäßen verursacht die Degeneration der Media die Ausdünnung der kollagenen und elastischen Fasern und zystische Veränderungen, was die Basis für die Bildung eines Aneurysmas (im Falle von einem Einriss: Aneurysma dissecans) sein kann, aber auch bei der Verbreiterung der Aortenwurzel eine Rolle spielt.

Im Falle einer *malignen Hypertonie* sind die Endothelschädigung und die Steigerung der Permeabilität noch stärker, typisch sind eine Adhäsion der Thrombozyten und neben der Bildung der intravaskulären Thromben auch fibrinoide Nekrosen, die Ausbildung einer Degeneration der glatten Muskulatur in der Wand, eine ausgesprochen lymphozytische Infiltration, möglicherweise mit den Symptomen einer

Periarteritis. Auch die Hyperplasie der Intima ist gesteigert und auch eine hyperplastische Arteriosklerose ist charakteristisch. Neben einer schnellen Verdickung der Gefäßwand verengt sich auch das Gefäßlumen stark. Meistens steht eine erhebliche Funktionssteigerung des RAAS im Hintergrund.

In den peripheren Arterien sind hypertensive Veränderungen gleichbedeutend mit Verengungen, mit einer Ischämie der zu versorgenden Region. Darauf können z. B. die beim Gehen auftretende schmerzhafte Claudicatio intermittens, aber auch Angina pectoris und Angina abdominalis zurückgeführt werden.

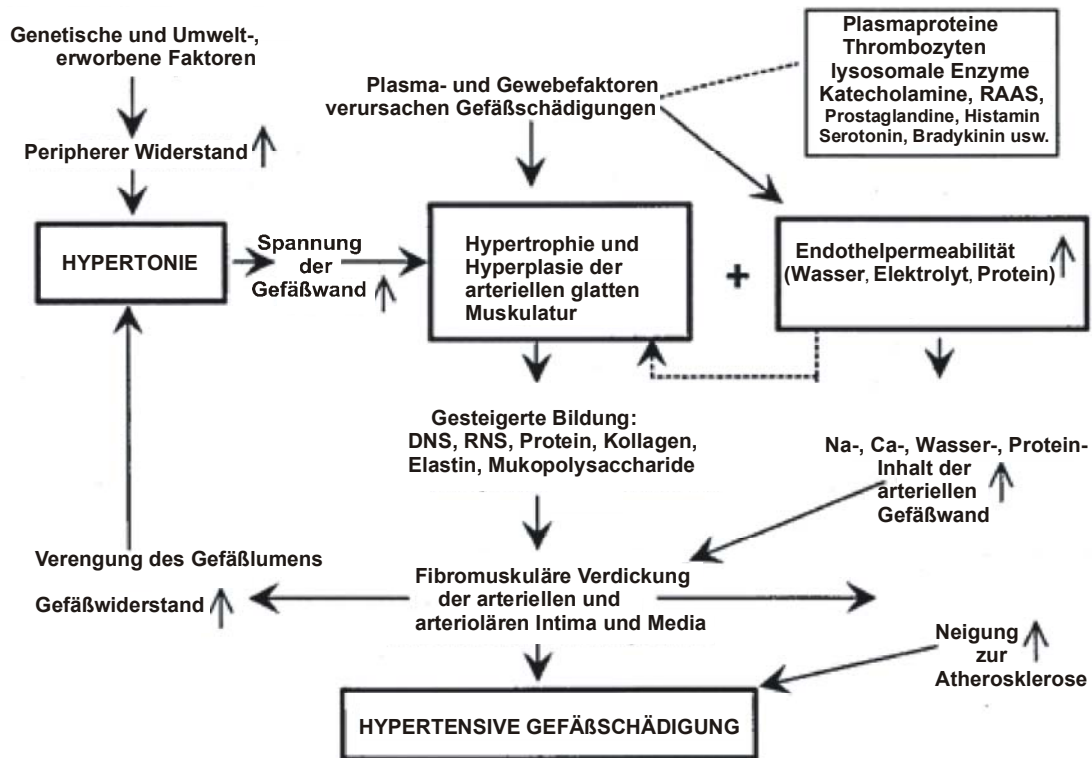


Abb. 2.31.: Die Entstehung einer hypertensiven Gefäßschädigung.

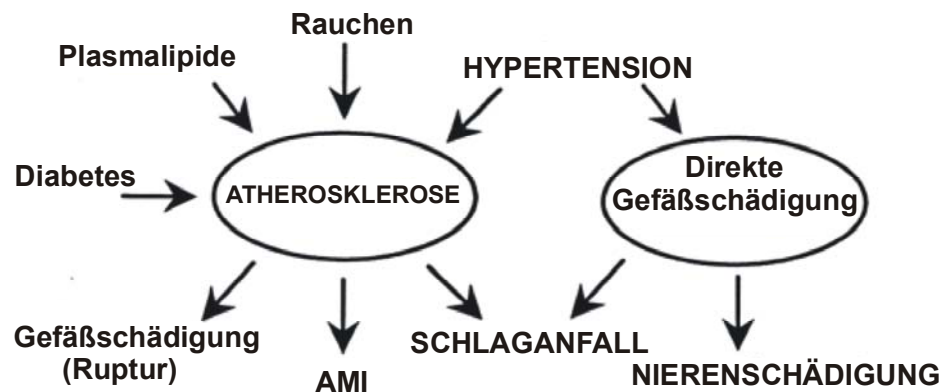


Abb. 2.32.: Die Rolle der Hypertension bei der Schädigung einiger Gefäßregionen.

Veränderungen am Herzen (Abb. 2.33.):

– Hypertrophie der linken Kammer: die konzentrische *Hypertrophie* steigert zunächst noch die Kontraktilität und verbessert die Leistungsfähigkeit des Herzens, später jedoch sinkt die Kammercompliance (entsprechend der hypertrophischen Kardiomyopathie), darüber hinaus wird auch eine Steigerung des enddiastolischen Volumens notwendig, möglicherweise auch trotz einer noch guten EF – dem folgt bereits die starke Dilatation des degenerierten Herzmuskels mit einer kongestiven *Herzinsuffizienz* (s. dort).

– Koronarsklerose und ihre Folgen (ischämische Herzerkrankung, Angina pectoris, *myokardialer Infarkt*); – zurzeit sind das die am häufigsten mit fatalem Ausgang verbundenen Komplikationen bei Hypertonie.

– Der degenerierte Herzmuskel kann die Quelle für gefährliche *Herzrhythmusstörungen* sein.

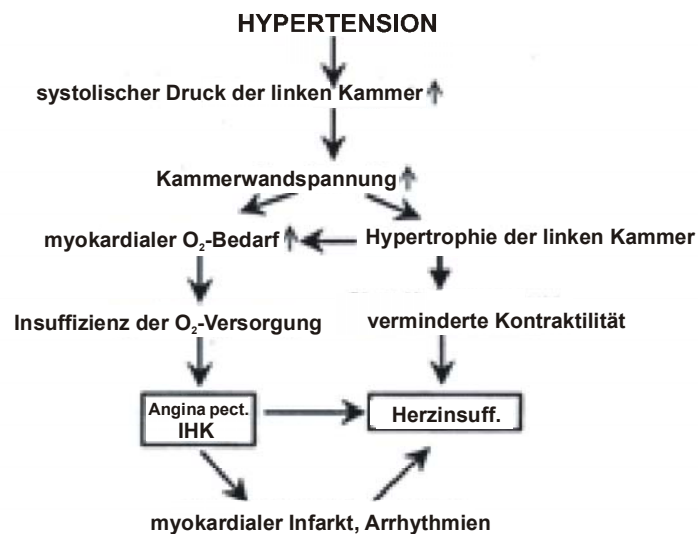


Abb. 2.33.: Die Schädigung des Herzens bei Hypertonie (IHK = ischämische Herzerkrankung)

Folgen für das Gehirn:

Mit dem Anstieg des Blutdruckniveaus steigt alle ca. 10 mm Hg das Risiko einer Apoplexie („Schlaganfall“, Stroke) um 10 %. Bei den durch Hypertonie verursachten Komplikationen mit tödlichem Ausgang stehen die Folgen für das Gehirn heute bereits an zweiter Stelle. Bei ihrer Entstehung sind der systolische und der diastolische Druck gleichermaßen wichtig. Die häufigsten Folgen sind Hirnatherosklerose, fibrinoide Nekrose mit asymmetrischen Aneurysmen in der Gefäßwand und die Embolisierung der Zerebralgefäße, sie können primär eine intrazerebrale Hämorrhagie (hämorrhagische Apoplexie), eine subarachnoideale Blutung bzw. eine hypoxische Apoplexie oder Enzephalomalazie mit akuten Symptomen verursachen. Ein häufiger postmortaler Befund sind lakunäre Veränderungen der tiefen Hirnregionen (in Folge von alten, häufig symptomfreien oder kaum wahrgenommenen kleineren Hirninfarkten können trabekuläre Räume mit einem Durchmesser von 0,5-15 mm entstehen).

Ein akuter Blutdruckanstieg ist verantwortlich für die sog. *hypertensive Enzephalopathie*. Der schnelle Druckanstieg durchbricht die Autoregulierung des Hirnkreislaufs, der intrakraniale Druck steigt plötzlich, es kommt zu Kopfschmerz, Brechreiz, Erbrechen, Schwindelgefühl, Bewegungsstörungen, Sturz, Sehstörungen,

Krämpfen, später zu Bewusstseinsstörungen und zum Koma, schließlich treten eine Apoplexie und Lähmungen auf. Ein *ophthalmologisches* Symptom ist das Papillenödem mit Exsudat und Retinopathie. Den Pathomechanismus der hypertensiven Enzephalopathie betreffend geht man gleichermaßen von einer Dilatation und Konstriktion der Zerebralgefäße, sowie einer Steigerung der Gefäßpermeabilität aus.

Renale Folgen:

- Vaskulär: die Wandstärke der A. afferens steigt, es kommt zum Anschwellen der glatten Muskulatur, zu Hypertrophie und Hyperplasie, sowie zu einer fibrinoiden Nekrose.
- Glomerulär: die kapilläre Basalmembran verdickt sich, es kommt zur Narbenbildung und zur Hyalinisation, die Permeabilität steigt (das ist die Basis für die Proteinurie).
- Funktional: der Plasmadurchfluss der Niere sinkt, und obwohl die Filtrationsfraktion steigen kann, wird die glomeruläre Filtration immer geringer. Die Zusammensetzung des Filtrats verändert sich, es kann früh zu einer nichtselektiven Proteinurie kommen. Die Progression der chronischen Niereninsuffizienz ist unterschiedlich schnell; es ist mit einer Schädigung des Parenchyms verbunden.

Veränderungen der Haut, die Skelettmuskulatur:

Dauerhafte Veränderungen der Hautgefäße (Gefäßverengung, vor allem in Fällen, die durch Rauchen noch verschlimmert werden) können die Bildung von ischämischen Unterschenkelgeschwüren fördern. Sie können verbunden mit einer Claudicatio intermittens (schmerzhafter Wadenkrampf beim Laufen) auftreten.

2.4.2.4. DIE GRUNDPRINZIPIEN DER BEHANDLUNG EINER HYPERTONIE

Nach Möglichkeit ist eine Ursachenbehandlung notwendig. Wichtig sind Vorbeugung und Früherkennung, eine frühe und ausgesprochen regelmäßige Behandlung. Leider kommen häufig nicht behandelte oder falsch behandelte (entweder unterbehandelte oder überbehandelte) Hypertonien vor. Eine zu schnelle („erfolgreiche“) Normalisierung des Blutdrucks kann auf Grund der früheren Verschiebungen im Autoregulationsbereich zu einer akuten Hypoperfusion im Hirngewebe mit all ihren Folgen (Schwindel, Bewusstseinsverlust, Apoplexie) führen. Der Blutdruck muss stufenweise auf das gewünschte Niveau gesenkt und dann kontinuierlich auf diesem Niveau gehalten werden.

Neben der Lebensweise und den Umweltfaktoren richtet sich die medikamentöse Behandlung zum Teil auf eine Verminderung des Plasmariums (Salzentzug, Diuretikum, ACE-Blocker, Angiotensinrezeptor-Blocker), zum Teil auf eine Verminderung des Gefäßtonus (ACE-Blocker), schließlich werden vasodilatative, sympathikolytische Mittel verabreicht (adrenerge α_2 /Blocker, Ca-Kanal-Blocker). Es muss während der Behandlung auch an die Prävention gegen mögliche Folgen (sekundäre und tertiäre Prävention) gedacht werden.