

Diplomarbeit

**Effekte einer Vitamin D Supplementierung auf den
nächtlichen Blutdruck bei hypertensiven
Patientinnen und Patienten**

eingereicht von

Sabrina Lichtenegger, BSc.

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie der
Universitätsklinik für Innere Medizin Graz**

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Stefan Pilz, PhD.

und

Dr.med.univ. Martin Grübler, BSc.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 01.01.2018

Lichtenegger Sabrina eh

Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle herzlich bei meinem Betreuer Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Stefan Pilz, PhD für seine unkomplizierte Betreuung und seine Geduld bedanken.

Ein großer Dank gilt auch meinen Eltern und Großeltern, die mich immer unterstützt und mir den Rücken gestärkt haben. Ich danke euch, dass ihr mir meinen Traum des Medizinstudiums ermöglicht habt. Ohne euch wäre das niemals möglich gewesen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Freund Gilbert Traxler. Du warst mir immer eine wertvolle Stütze und hattest ein offenes Ohr für meine Sorgen. Danke, dass du auf mich auf diesem nicht immer ganz einfachen Weg begleitet hast und immer an mich geglaubt hast.

Außerdem möchte ich meinen Freundinnen und Freunden sowie meinen Studienkolleginnen und -kollegen danken. Ihr habt meine Studienzeit unvergesslich gemacht.

Zusammenfassung

Einleitung:

Das Lebenszeitrisiko an arterieller Hypertonie zu erkranken beträgt bei Personen mittleren Alters etwa 90 Prozent. Insbesondere der nächtliche Bluthochdruck geht mit einer hohen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einher. Mit einer Prävalenz von etwa 50 Prozent ist auch der Vitamin D Mangel in unseren Breiten häufig; zu den Risikogruppen zählen unter anderem die ältere Population und Personen mit wenig Sonnenexposition. Dass Vitamin D Supplementation einen günstigen Einfluss auf den Blutdruck hat, konnte in bisher durchgeführten Studien noch nicht eindeutig nachgewiesen werden. Insbesondere der Einfluss von Vitamin D auf den nächtlichen Blutdruck wurde bis dato kaum untersucht.

Zielsetzung:

Ziel dieser Studie ist es, herauszufinden, ob die Supplementation von Vitamin D bei hypertensiven Patientinnen und Patienten einen Einfluss auf das nächtliche Blutdruckverhalten hat. Primäre Outcome-Parameter waren der systolische und der diastolische nächtliche 24-Stunden Blutdruck in mmHg.

Methoden:

Die Studie wurde im Rahmen der Styrian Hypertension Study durchgeführt. Es handelt sich um eine monozentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Studie. Insgesamt nahmen 183 Personen mit arterieller Hypertonie und D-Hypovitaminose teil, welche in einer 1: 1 Ratio einer Vitamin D- oder einer Placebogruppe randomisiert zugeteilt wurden. In der Vitamin D Gruppe wurden über einen Zeitraum von 54 ± 10 Tagen täglich 2800 IU Vitamin D oral eingenommen. Bei der Baseline- und der Abschlussvisite erfolgte eine 24h-ABDM Messung.

Ergebnisse:

Die Studienpopulation wies bei der Baseline Visite eine 25(OH)D Serumkonzentration von $22,1 \pm 5,4$ ng/ml (Vitamin D Gruppe) respektive $20,3 \pm 5,7$ ng/ml (Placebo Gruppe) auf. Bei der Auswertung des primären Outcome Parameters zeigte sich sowohl beim nächtlichen systolischen wie auch beim nächtlichen diastolischen Blutdruck kein signifikanter Behandlungseffekt.

Diskussion:

Auch andere RCTs und Metaanalysen lieferten widersprüchliche Ergebnisse bezüglich des möglichen Blutdruck-senkenden Effekts einer Vitamin D Supplementation. Unter Berücksichtigung der bereits vorliegenden Literatur wäre es daher überlegenswert, eine Studie mit einer hypertensiven Studienpopulation durchzuführen, deren 25(OH)D Serumspiegel deutlich erniedrigt ist. Ein länger andauerndes Behandlungsintervall von mindestens drei Monaten sollte ebenso in Betracht gezogen werden.

Schlagnworte:

Hypertonie, nächtlicher Blutdruck, Vitamin D, Cholecalciferol, randomisierte kontrollierte Studie

Abstract

Introduction: The lifetime risk for developing hypertension is about 90 percent. Especially elevated night time blood pressure (BP) is associated with high morbidity and mortality. Vitamin D insufficiency is very common in our latitudes; the prevalence is about 50 percent. There are inconsistent data on whether vitamin D has a BP lowering effect. Besides, there are hardly any vitamin D studies with focus on night time BP.

Objective: The aim of this study is to determine whether vitamin D supplementation has an impact on night time BP in hypertensive patients. Primary outcome measures were systolic and diastolic night time BP in mmHg.

Methods: The trial is a single-center, double-blind, randomised, placebo-controlled parallel group study, which was conducted in the framework of the Styrian Hypertension Study. 183 study participants with arterial hypertension and 25(OH)D serum levels below 30 ng/ml were allocated in a 1: 1 ratio to either a vitamin D or a placebo group. The vitamin D group received a daily dose of 2800 IU vitamin D orally over a period of 54 ± 10 days. A 24h-ABDM was performed at the baseline and the follow-up visit.

Results: The mean 25(OH)D serum levels were $22,1 \pm 5,4$ ng/ml (vitamin D group) and $20,3 \pm 5,7$ ng/ml (placebo group), respectively. The primary outcome measures showed no significant treatment effect, neither on systolic nor on diastolic night time BP.

Discussion: The results of other RCTs and meta-analyses were inconsistent regarding the BP lowering effect of vitamin D supplementation. Based on the findings of available literature it should be considered to conduct another trial in hypertensive patients with significantly lowered vitamin D serum levels. Moreover, a treatment interval of at least three months should be considered.

Key words: hypertension, night time BP, blood pressure, vitamin D, cholecalciferol, randomized controlled trial

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	vi
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xii
1 Einleitung	1
2 Arterielle Hypertonie	2
2.1 Definition	2
2.1.1 Hypertonieformen	3
2.2 Pathophysiologie	5
2.2.1 Renale Hypertonie	7
2.2.2 Endokrine Hypertonie	8
2.3 Diagnostik und Blutdruckmessung	10
2.3.1 Blutdruckmessung	10
2.3.2 Eigen- und Familienanamnese	13
2.3.3 Körperliche Untersuchung	15
2.3.4 Labordiagnostik	16
2.3.5 Spezielle diagnostische Tests	16
2.3.5.1 Diagnostik auf sekundäre Hypertonie	16
2.4 Komplikationen	20
2.4.1 Gefäßsystem	20
2.4.2 Herz	21
2.4.3 Gehirn	22
2.4.4 Niere	22
2.4.5 Maligne Hypertonie	23
2.4.6 Hypertensive Krise und hypertensiver Notfall	23
2.5 Kardiovaskuläres Risiko	24
2.6 Therapie	25
2.6.1 Zielblutdruck	27
2.6.2 Lifestyle Modifikation	28
2.6.2.1 Salzarme Diät	29

2.6.2.2	Mediterrane Kost.....	29
2.6.2.3	Gewichtsreduktion.....	30
2.6.2.4	Körperliche Aktivität	30
2.6.2.5	Raucherentwöhnung	30
2.6.3	Medikamentöse Therapie	31
2.6.3.1	Betablocker	33
2.6.3.2	Diuretika	34
2.6.3.3	Kalziumantagonisten.....	34
2.6.3.4	ACE-Hemmer und AT ₁ -Blocker.....	35
2.6.3.5	Reserve-Antihypertonika	36
3	Vitamin D.....	38
3.1	Vorkommen von Vitamin D in Nahrungsmitteln.....	38
3.2	Vitamin D Metabolismus.....	39
3.3	Wirkung	41
3.4	Vitamin D Mangel	42
4	Methoden	44
4.1	Studiendesign	44
4.2	Studienteilnehmer	44
4.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	44
4.3	Intervention	45
4.4	Messungen.....	45
4.5	Statistische Analysen	46
5	Ergebnisse	47
5.1	Deskriptive Statistik.....	47
5.2	Effekt der Vitamin D Supplementierung auf den nächtlichen Blutdruck ..	48
6	Diskussion.....	49
7	Literaturverzeichnis	51

Glossar und Abkürzungen

1,25(OH) ₂ D	1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol ≙ (Calcitriol) ≙ aktives Vitamin D Hormon
25(OH)D	25-Hydroxy-Cholecalciferol; schwach wirksame Vorstufe von 1,25(OH) ₂ D
ABDM	ambulantes Blutdruckmonitoring
ABI	ankle-brachial-index ≙ Knöchel-Arm-Index
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin Converting Enzym
ACS	akutes Koronarsyndrom
ACTH	adrenokortikotropes Hormon
AGS	androgenitales Syndrom
AHA	American Heart Association
AME-Syndrom	Syndrom des apparenten Mineralokortikoidexzesses
AT ₁ -Blocker	AT ₁ -Rezeptorblocker ≙ AT ₁ -(Rezeptor)-Antagonisten ≙ Angiotensin II-Antagonisten ≙ Angiotensin-Rezeptorblocker ≙ Sartane
Bevacizumab	monoklonaler Antikörper (Behandlung von Krebserkrankungen)
Ca ²⁺	Kalzium
CVD	cardiovascular disease ≙ kardiovaskuläre Erkrankung
Cyclosporin	Immunsuppressivum
DALY	disability-adjusted life year ≙ behinderungsbereinigte Lebensjahre DALY ist die Summe aus Lebensjahren, die mit einer krankheitsbedingten Behinderung verbracht werden, und der verlorenen Lebensjahre aufgrund der Krankheit (1).
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
GFR	estimated glomerular filtration rate ≙ geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
KCl	Kaliumchlorid
LDL	Low Density Lipoprotein
LVH	Linksventrikelhypertrophie

NaCl	Natriumchlorid (Kochsalz)
NO	Stickstoffmonoxid
ÖGH	Österreichische Gesellschaft für Hypertonie
oGTT	oraler Glukosetoleranz-Test
OSAS	obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	randomized controlled trial \triangleq randomisierte kontrollierte Studie
RR	Blutdruck (Riva-Rocci)
SLE	systemischer Lupus erythematodes
Sorafenib	Arzneistoff zur Krebstherapie
SPECT	Single Photonen-Emissions-CT
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (Antidepressivum)
Sunitinib	Arzneistoff zur Krebstherapie
TIA	transitorische ischämische Attacke
TPR	total peripher resistance \triangleq totaler peripherer Widerstand
UV _B -Strahlen	Teil des Sonnenlichts; Wellenlänge ~ 300 nm
VDR	Vitamin D Rezeptor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:

Prinzip der Hochdruckentstehung in Silbernagl & Lang (2013), S. 223 (10). 6

Abbildung 2:

Renin-Angiotensin-System, adaptiert nach Tafel 7.19 in Silbernagl & Lang (2013), S. 225 (10)..... 8

Abbildung 3:

Blutdruck & kardiovaskuläre Mortalität. Burr et. al (2008), S 203 (12)..... 13

Abbildung 4:

„*Retinopathia hypertensiva bei 45-jähriger Frau. Harte Exsudate, Cotton-Wool-Herde, Blutungen. Enge und stenotische Arteriolen. Papillenödem, retinales Ödem in der Umgebung*“, Reim et al. (2004) S. 136, Abb. 4.9 (14). 21

Abbildung 5:

Risikostratifizierung für das kardiovaskuläre Risiko nach ESH/ESC Leitlinie in Mancia et al. (2013), S. 2166 (8). 25

Abbildung 6:

Indikationen zur Einleitung von Lifestyle-Modifikationen und medikamentöser Therapie nach ESH/ESC Leitlinie in Mancia et al. (2013), S. 2182 (8)..... 27

Abbildung 7:

Kombinationsmöglichkeiten der Antihypertensiva-Substanzgruppen nach ESH/ESC Leitlinie in Mancia et al. (2013), S. 2193 (8). 32

Abbildung 8:

Biosynthese von Calcitriol adaptiert nach Horn (2015), S. 443f. (55)..... 40

Abbildung 9:

Mit Vitamin D (Calcitriol) Mangel assoziierte, chronische Erkrankungen, adaptiert nach Tuohimaa (2009), S. 79 (78)..... 43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:

Definition und Klassifikation von Praxisblutdruck nach ESH/ESC-Leitlinie adaptiert nach Mancia et. al (2013), S. 2165 (8). 2

Tabelle 2:

Normalwerte des ABDM adaptiert nach Herold (2017), S. 304 (2). 13

Tabelle 3:

Anamnese und Symptome für kardiovaskuläre Vorerkrankungen adaptiert nach Mancia et. al (2013), S. 15 (8). 15

Tabelle 4:

Wichtigste Vertreter der Betablocker nach Beubler (2011), S. 64 (32). 33

Tabelle 5:

Wichtigste Kalziumantagonisten nach Beubler (2011), S. 67 und Herold (2017), S. 309 (2,32). 34

Tabelle 6:

Wichtigste ACE-Hemmer und AT₁-Blocker nach Beubler (2011), S. 66 (32). 36

Tabelle 7:

Vitamin D Gehalt verschiedener Lebensmittel nach Souci/Fachmann/Kraut (2008) in (53) S. 3. 39

Tabelle 8:

Charakteristika der Studienpopulation bei der Baseline Visite. 47

Tabelle 9:

Primäre Outcome Parameter zur Basis- und Abschlussvisite sowie Behandlungseffekte. 48

1 Einleitung

Die arterielle Hypertonie ist mit einer Prävalenz von ca. 50% in Europa weit verbreitet und zählt zu einem der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen (2); diese wiederum stellen die Haupttodesursache in Österreich dar (3).

Eine besondere Stellung kommt dabei dem nächtlichen Blutdruck zu, da vor allem die nächtlichen Blutdruckwerte sehr stark mit der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität korrelieren (2). Somit sollte der Therapie von pathophysiologischem Dipping-Verhalten im Hypertonie-Management besondere Beachtung geschenkt werden.

Auch Vitamin D-Mangel ist in unseren Breiten weit verbreitet: Bei bis zu 50% der Bevölkerung, insbesondere bei älteren Menschen, ist der Vitamin D-Serumspiegel zu niedrig. Neben den bekannten ossären Wirkungen hat Vitamin D auch möglicherweise einen positiven Einfluss auf kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) und Hypertonie; dies wird zurzeit in zahlreichen Studien untersucht (2).

Bisherige Studien zeigten keine eindeutigen Ergebnisse, ob Vitamin D Supplementierung tatsächlich einen Einfluss auf die arterielle Hypertonie hat. Belegt werden konnte allerdings, dass ein niedriger 25-Hydroxyvitamin D Serumspiegel mit arterieller Hypertonie assoziiert ist, wobei in Beobachtungsstudien natürlich kein Rückschluss auf Kausalität gezogen werden sollte (4). Im Rahmen der Styrian Hypertension Study konnten leider keine signifikanten Ergebnisse bezüglich des Effekts von Vitamin D Supplementation bei hypertensiven Patienten auf den 24-Stunden-Blutdruck erzielt werden (5). In der vorliegenden Arbeit wird anhand derselben Studienpopulation in einer nicht vorselektierten post-hoc Analyse überprüft, ob Vitamin D Supplementation einen signifikanten Einfluss auf den nächtlichen Blutdruck hat.

Vorab sollen die Kernthemen dieser Arbeit – arterieller Hypertonus und Vitamin D – theoretisch abgehandelt werden. Bezüglich des Vitamin D sollen neben den allseits bekannten Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel insbesondere die extraossären Wirkungen betrachtet werden.

2 Arterielle Hypertonie

Bluthochdruck ist mit einer Prävalenz von 44 Prozent in Europa sowie 28 Prozent in den USA sehr weit verbreitet. Die Framingham Studie zeigte, dass das Lebenszeitrisko an arterieller Hypertonie zu erkranken bei der Allgemeinbevölkerung mittleren Alters etwa 90 Prozent beträgt; bei rund 60 Prozent liegt eine höhergradige Hypertonie vor, die medikamentös behandelt werden muss. Damit ist diese Erkrankung ein großer Einflussfaktor für Gesundheitswesen und Ökonomie (6,7).

In einer im Lancet Journal veröffentlichten Studie wurden weltweit Risikofaktoren in Bezug auf ihr Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko miteinander verglichen. Die arterielle Hypertonie steht noch vor Nikotinabusus und Luftverschmutzung an erster Stelle der Hauptrisikofaktoren für globale Krankheitslast. Hypertonie verursachte 2010 9,4 Millionen Todesfälle sowie sieben Prozent des Verlustes der weltweiten behinderungsbereinigten Lebensjahre (DALY). Diese Ergebnisse zeigen, wie wichtig es ist, weltweit Initiativen zur Reduktion des Bluthochdrucks zu starten (1).

2.1 Definition

In der 2013 erschienenen ESH/ESC Leitlinie werden Werte von mehr als 140 mmHg systolisch bzw. 90 mmHg diastolisch als arterielle Hypertonie definiert. Dieser Cut-off-Wert wurde gewählt, da ab diesem Wert in randomisierten Studien ein positiver Effekt einer blutdrucksenkenden Therapie gezeigt werden konnte (2). Die nachfolgende Tabelle zeigt die Kategorien der arteriellen Hypertonie:

Kategorie	Systolisch (mmHg)	Diastolisch (mmHg)
Optimal	< 120 und	< 80
Normal	120 - 129 und/oder	80 - 84
Hoch-normal	130 - 139 und/oder	85 - 89
Hypertonie Grad 1	140 - 159 und/oder	90 - 99
Hypertonie Grad 2	160 - 179 und/oder	100 - 109
Hypertonie Grad 3	≥ 180 und/oder	> 110
Isoliert syst. Hypertonie	≥ 140 und	< 90

Tabelle 1: Definition und Klassifikation von Praxisblutdruck nach ESH/ESC-Leitlinie adaptiert nach Mancia et. al (2013), S. 2165 (8).

Zu beachten ist dabei, dass es sich bei diesen Angaben um die in der Arztpraxis gemessenen Blutdruckwerte handelt. Beim ABDM und der häuslichen Blutdruckmessung gelten niedrigere Grenzwerte: bei der häuslichen Messung ist das Limit 135/85 mmHg und beim 24-Stunden-ABDM 130/80 mmHg (8).

Im Gegensatz zur genannten europäischen ESH/ESC Guideline definiert die 2017 unter der Leitung von ACC und AHA veröffentlichte, amerikanische Guideline bereits niedrigere Blutdruckwerte als Hypertonie: so werden Werte von 130-139 mmHg systolisch oder 80-89 mmHg diastolisch als Hypertonie Grad 1 klassifiziert und Werte über 140 mmHg systolisch oder über 90 mmHg diastolisch als Hypertonie Grad 2. In die Kategorie erhöhter Blutdruck fallen Werte zwischen 120-129 mmHg systolisch und 80 mmHg diastolisch. Der normale Blutdruck sollte laut dieser aktuellen Guideline unter 120 mmHg systolisch und 80 mmHg diastolisch liegen. Bei den Blutdruckangaben handelt es sich um die Messwerte bei der ärztlichen Blutdruckmessung (9).

2.1.1 Hypertonieformen

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen primärer (essentieller) und sekundärer Hypertonie; daneben gibt es noch etwaige Sonderformen (2).

Etwa 90% aller Hypertonikerinnen und Hypertoniker leiden an der primären, idiopathischen Form. Maßgeblich für diese Diagnose ist das Nichtvorhandensein sekundärer Ursachen; demnach stellt sie eine Ausschlussdiagnose dar. Die häufig erst im Alter auftretende Erkrankung entsteht multifaktoriell und polygen. Begünstigend wirken Ernährungsfaktoren wie Übergewicht, Insulinresistenz, erhöhte Kochsalzaufnahme und erhöhter Alkoholkonsum sowie auch verringerte Aufnahme von Kalium und Kalzium. Daneben sind auch Faktoren wie Stress, Rauchen, hohes Lebensalter und das Vorliegen eines niedrigen sozioökonomischen Status ätiologisch bedeutend (2).

Bei sekundären Hypertonien ist die Ursache des Hochdrucks bekannt und lässt sich kausal therapieren. Zwar machen sie nur etwa zehn Prozent aller Hypertonien aus, jedoch führen sie sehr früh zu irreparablen Folgeschäden, weshalb sie möglichst frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden sollten (10).

Häufig liegt eine renale Hypertonie vor; diese entsteht entweder aufgrund einer vaskulären oder einer parenchymatösen Läsion der Niere. Letztere inkludiert Erkrankungen wie beispielsweise Glomerulonephritis, diabetische Glomerulosklerose und die autosomal dominante polyzystische Nephropathie. Endokrine Ursachen, die zur Entstehung des arteriellen Hypertonus führen, sind Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom; häufigste sekundär endokrine Hypertonieform), ein Phäochromozytom, Morbus Cushing bzw. ein Cushing-Syndrom, AGS (androgenitales Syndrom), Akromegalie und Hyperthyreose (2). Der genaue Pathomechanismus der renalen und der endokrinen Hypertonie wird im folgenden Kapitel erörtert.

Andere sekundäre Hypertonieformen stehen im Zusammenhang mit Aortenisthmusstenose bzw. Aortensklerose, SLE (systemischer Lupus erythematodes) und Vaskulitiden.

Hypertonie kann auch iatrogen bedingt sein und durch die Einnahme bestimmter Medikamente und Drogen auftreten.

Neurogene Hypertonieformen treten beispielsweise bei Enzephalitis, Hirntumoren und –blutungen aufgrund einer zentralnervösen Sympathikusreizung auf.

Schmerzzustände können Ursache einer psychogenen Hypertonie sein.

Sehr selten können auch monogenetische Ursachen einer Hypertonie zugrunde liegen; Beispiele hierfür sind das Liddle-Syndrom, das AME-Syndrom und das Gordon-Syndrom (2,10).

Sonderformen

„Weißkittelhochdruck“ ist ein isolierter Praxishochdruck und charakterisiert durch Blutdruckwerte von 140/90 mmHg oder höher, jedoch nur bei Messung in der Arztpraxis; bei häuslichen Messungen und beim ambulanten Blutdruckmonitoring (ABDM) sind die Messwerte im Normalbereich. Bei dieser Form der Hypertonie ist das kardiovaskuläre Risiko geringer als bei Patientinnen und Patienten, die unabhängig vom Ort der Messung einen zu hohen Blutdruck haben (2).

Gegensätzlich verhält es sich beim maskierten Hypertonus – hierbei handelt es sich um einen isolierten ambulanten Hypertonus, während der in der Praxis gemessene Blutdruck unter 140/90 mmHg liegt. Oft tritt der maskierte Hypertonus

bei jungen Männern auf; Risikofaktoren sind außerdem Nikotinabusus, vermehrter Alkoholkonsum, Stress, Diabetes mellitus und familiär gehäufte Hypertonie. Bei dieser Sonderform des Hypertonus treten CVD zweimal häufiger auf als bei Patientinnen und Patienten ohne Bluthochdruck (2).

2.2 Pathophysiologie

Der Blutdruck ist das Produkt aus Herzzeitvolumen (HZV) und totalem peripheren Widerstand (TPR); Hypertonus entsteht also durch Erhöhung von HZV, TPR oder beiden Parametern gemeinsam. Ein Wechsel zwischen normalen und erhöhten Blutdruckwerten wird als labiler Hypertonus bezeichnet; dieser geht oftmals in einen fixierten Hypertonus über.

Ist das erhöhte HZV die Ursache, spricht man von hyperdynamischem Hochdruck. Da sich das HZV durch Schlagvolumen mal Herzfrequenz zusammensetzt, ist die HZV-Erhöhung Folge einer gesteigerten Herzfrequenz oder eines erhöhten Extrazellulärvolumens. Letzteres verursacht einen vermehrten venösen Rückstrom zum Herzen und führt aufgrund des Frank-Starling-Mechanismus zu einer Erhöhung des Schlagvolumens. Weitere Ursachen, die das HZV erhöhen, sind eine zentralnervöse Steigerung der Sympathikusaktivität sowie eine erhöhte Ansprechbarkeit auf Katecholamine durch Kortisol oder Schilddrüsenhormone.

Ist ein erhöhter TPR die Ursache der Hypertonie, wird dies als Widerstandshochdruck bezeichnet. Dieser Widerstand kann durch die Flusseigenschaften des Blutes selbst hervorgerufen werden; ein erhöhter Hämatokrit führt z.B. zu einer Viskositätserhöhung. Zumeist wird der TPR aber durch die Vasokonstriktion der Arteriolen erhöht. Diese Vasokonstriktion erfolgt entweder aufgrund einer erhöhten Angiotensin-II-Konzentration im Plasma oder – ebenso wie beim hyperdynamischen Hochdruck – aufgrund gesteigerter Sympathikusaktivität oder erhöhter Katecholaminreagibilität.

Zu einer Kombination von hyperdynamischem Hochdruck und Widerstandshochdruck kommt es zumeist bei länger bestehendem hyperdynamischem Hochdruck. Organe wie Niere oder Gastrointestinaltrakt reagieren auf die hohe Blutdruckamplitude autoregulatorisch mit Vasokonstriktion; der TPR steigt. Des Weiteren kommt es zur Hypertrophie oder vasokonstriktorischen Muskulatur und zur Gefäßschädigung; dadurch wird die Hypertonie fixiert (10). Dieses Prinzip wird in Abbildung 1 veranschaulicht.

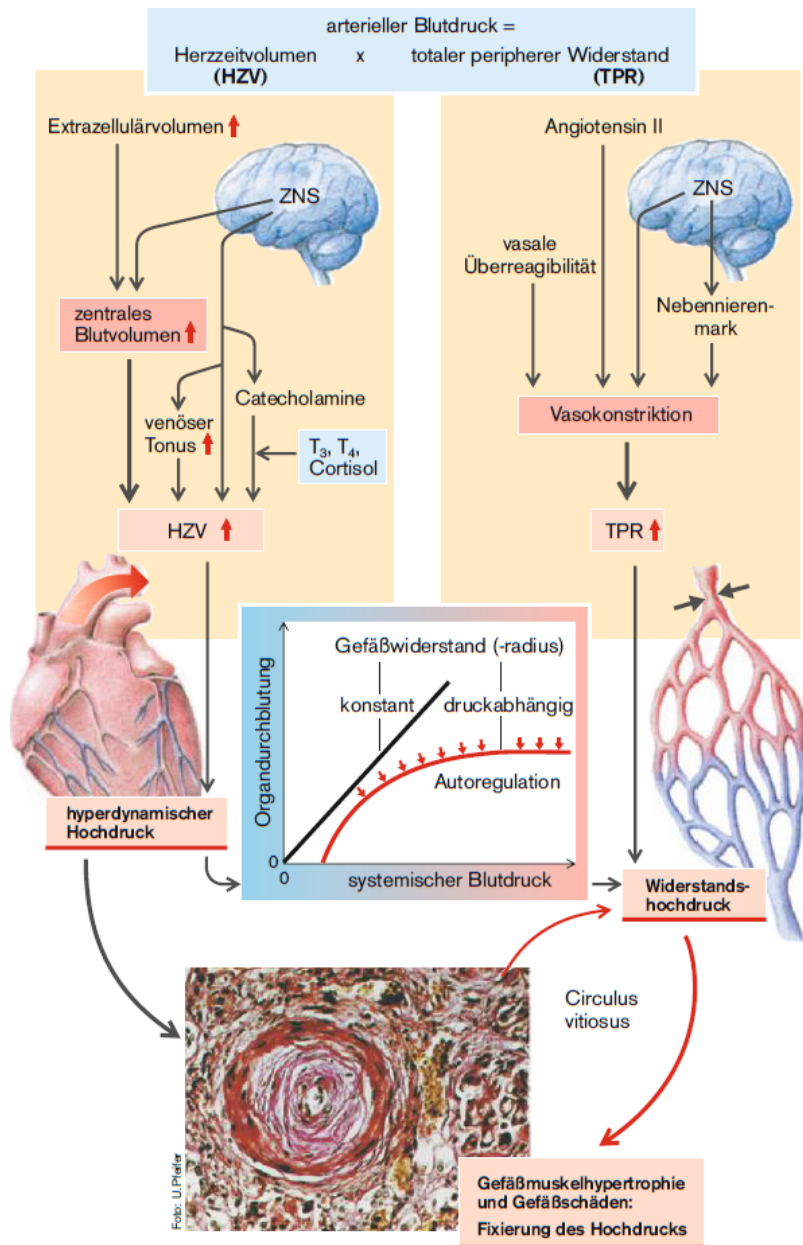


Abbildung 1: Prinzip der Hochdruckentstehung in Silbernagl & Lang (2013), S. 223 (10).

Ein wichtiger Faktor bei der Entstehung des essentiellen Hypertonus ist die Ernährung. Besonders die Zufuhr von hohen Mengen an Kochsalz (NaCl) wirkt hochdruckfördernd; als hoch gilt die Zufuhr von 10-15 g NaCl pro Tag; diese Menge ist in Industrieländern jedoch durchaus üblich.

Bei Menschen mit erhöhter „Kochsalzempfindlichkeit“ – rund ein Drittel aller an essentieller Hypertonie leidender Personen – ist der Organismus nicht in der Lage durch Herabregulation der Ausschüttung von Aldosteron zu autoregulieren, da die Aldosteronfreisetzung schon bei normaler Zufuhr von rund 5,8g Natrium pro Tag auf ein Minimum reduziert ist.

Aldosteron bewirkt im Sammelrohr der Niere die Resorption von Natrium über epitheliale Na^+ -Kanäle (ENaC) und Na^+ -K⁺-ATPasen. Die in weiterer Folge entstehende Hypernatriämie bewirkt eine Erhöhung des Extrazellulärvolumens, wodurch der Hypertonus entsteht.

Neben den Nieren gibt es auch am Gefäßendothel ENaC-Kanäle, über die bei Hypernatriämie überschüssiges Natrium aus dem Plasma resorbiert wird; dabei bindet die negativ geladene Glykokalix der Endothelzellen das Natrium, damit es nicht so schnell ins Zytoplasma einströmt. Bei einer chronischen Hypernatriämie wird diese Schutzfunktion jedoch gestört und die erhöhten Natriumkonzentrationen im Zytosol führen zur Hypertonie. Außerdem reduziert die Hypernatriämie die endotheliale NO-Produktion; dies führt zu einer Tonuserhöhung der Gefäßmuskulatur, was ebenfalls erhöhte Blutdruckwerte hervorruft (10).

2.2.1 Renale Hypertonie

Bei der renalen Hypertonie ist die Ursache meist eine renale Ischämie; diese kann bedingt sein durch eine Nierenarterienstenose, eine Aortenisthmusstenose oder durch Schädigung der Arteriolen und Kapillaren in der Niere selbst, etwa durch Glomerulonephritis oder Arteriosklerose; auch polyzystische Nierenerkrankungen können zur renalen Ischämie führen. Diese bewirkt eine Renin-Freisetzung; unter dem Renin-Einfluss wird aus Angiotensinogen Angiotensin I abgespalten. Durch ACE (Angiotensin-Converting-Enzym) wird es unter Abspaltung von zwei Aminosäuren in Angiotensin II umgewandelt. Dieses bewirkt eine Blutdrucksteigerung, indem es einerseits den TPR erhöht und andererseits Aldosteron aus der Nebennierenrinde freisetzt; dadurch steigen die Natriumresorption und das Extrazellulärvolumen (EZV) (10).

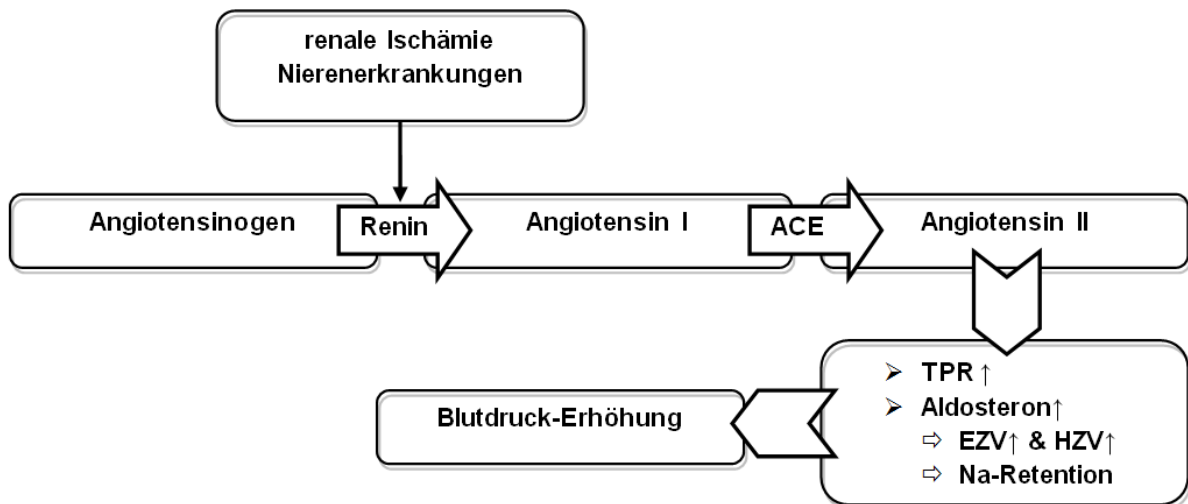


Abbildung 2: Renin-Angiotensin-System, adaptiert nach Tafel 7.19 in Silbernagl & Lang (2013), S. 225 (10).

Diese hypervolämische Form der renalen Hypertonie kommt auch bei diversen Nierenerkrankungen wie Glomerulonephritis, Niereninsuffizienz und Schwangerschaftsnephropathie vor; eine weitere Ursache sind Renin-produzierende Tumoren, welche jedoch absolute Raritäten darstellen. Aber auch wenn die Ursache nicht primär von der Niere ausgeht, ist sie dennoch das zentrale Organ bei allen Hypertonieformen: Chronischer Hypertonus verursacht sekundäre Schädigungen im Sinne von Arteriosklerose und Gefäßwandhypertrophie an der Niere (10).

2.2.2 Endokrine Hypertonie

Beim AGS (androgenitales Syndrom) liegt eine Störung der Kortisolproduktion in der Nebennierenrinde vor. Über einen Rückkoppelungsmechanismus ruft der Kortisonmangel eine vermehrte Ausschüttung von ACTH aus der Hypophyse hervor. Dies bewirkt wiederum die Produktion von Kortisol- und Aldosteron-Vorstufen in der Nebennierenrinde, welche durch ihre mineralkortikoide Wirkung eine Erhöhung des Extrazellulärvolumens verursachen, wodurch der Blutdruck steigt. Beim AGS gibt es allerdings eine Reihe unterschiedlicher Subtypen, die teils sehr unterschiedliche Einflüsse auf den Blutdruck haben können (10).

Beim Hyperaldosteronismus bewirkt der Aldosteronüberschuss eine starke Natriumretention in der Niere, wodurch das Extrazellulärvolumen und damit der Blutdruck steigen. Beim primären Hyperaldosteronismus, dem sogenannten Conn-

Syndrom, ist die Ursache meistens entweder ein Aldosteron-produzierender Nebennierenrindentumor oder eine beidseitige Nebennierenrindenhypertrophie; der sekundäre Hyperaldosteronismus tritt z.B. als Begleiterkrankung bei Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, Nierenarterienstenose oder Diuretika-Therapie auf (2,10).

Endokrine Hypertonie kann auch durch Hyperkortisolismus, das Cushing-Syndrom, verursacht sein. Ätiologisch unterscheidet man das exogene, iatrogene Cushing-Syndrom, welches durch Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden entsteht, vom endogenen Cushing-Syndrom, welches deutlich seltener auftritt.

75 Prozent der endogenen Cushing-Syndrome haben ein ACTH-produzierendes Adenom im Hypophysenvorderlappen als Ursache.

In bis zu zehn Prozent der Fälle handelt es sich um eine paraneoplastische ACTH-Produktion bei Tumoren anderer Lokalisation; häufig liegt hierbei ein kleinzelliges Lungenkarzinom vor; diese produzieren aber insgesamt selten Cushing-Symptome, aber wenn dann führen die paraneoplastischen (ektopen) Cushing Syndrome zu einer massiv ausgeprägten Klinik.

Das adrenale Cushing-Syndrom ist die primäre Form und tritt mit einer Häufigkeit von etwa 15 Prozent im Bezug auf alle Cushing Syndrome auf; dabei produziert in der Regel ein Tumor in der Nebennierenrinde erhöhte Mengen an Kortisol (2).

Unabhängig von der Ursache ist die Folge des hohen Plasmakortisolspiegels eine Verstärkung sowohl der Katecholaminwirkung, welche eine Erhöhung des TPR bewirkt, als auch der mineralkortikoiden Wirkung, welche das Extrazellulärvolumen steigert; beides führt zur arteriellen Hypertonie (10).

Eine weitere Ursache der endokrinen Hypertonie stellt das Phäochromozytom oder Paragangliom dar; dabei handelt es sich um einen katecholaminproduzierender Tumor im Nebennierenmark oder den extraadrenalen Paraganglien. Das sezernierte Noradrenalin und/oder Adrenalin bewirkt sowohl eine Steigerung des HZV als auch des TPR und führt somit zur Hypertonie; auch Blutdruckkrisen sind nicht selten. Obwohl das Phäochromozytom sehr selten ist, ist eine frühe Diagnose wichtig, da Phäochromozytome sehr häufig erst post mortem diagnostiziert werden, sie aber bei untherapierten Patienten und Patientinnen praktisch immer tödlich verlaufen. (2,10).

2.3 Diagnostik und Blutdruckmessung

Blutdruckmessungen in der Hausarztpraxis, wie sie häufig durchgeführt werden und auch Bestandteil der Vorsorgeuntersuchung sind, dienen nicht der sicheren Diagnose von Hypertonie und sollen lediglich als Screeningmaßnahme dienen. Die ÖGH (österreichische Gesellschaft für Hypertonie) empfiehlt zur sicheren Diagnosestellung ein 24 Stunden-ABDM bei allen Patientinnen und Patienten, die bei der Ordinationsmessung einen Blutdruck von 140/90 mmHg oder höher hatten, durchzuführen. Ist dies nicht möglich, kann dieses Monitoring mithilfe von mindestens 30 Selbstmessungen mit einem validierten Blutdruckmessgerät ersetzt werden. Für diese Selbstmessungen ist es jedoch unbedingt erforderlich die Patientinnen und Patienten strukturiert zu schulen und zu kontrollieren. Zu Beginn soll der Blutdruck morgens und abends 2-3-fach gemessen und dokumentiert werden. Dennoch ist zu betonen, dass die Messung mittels ABDM deutliche Vorteile hat, da die Selbstmessung im Gegensatz zur Ordinationsmessung zwar Weißkittel-Hypertonus und maskierten Hypertonus ausschließen kann, aber keinen genauen Einblick in das Blutdruckverhalten liefern kann; durch das ABDM werden innerhalb von 24 Stunden etwa 80-90 Messwerte ermittelt – diese hohe Anzahl stellt die Bandbreite des Blutdrucks beim einzelnen Individuum besser dar. Außerdem können so auch der zirkadiane Rhythmus sowie der nächtliche Blutdruck erfasst werden; letztere sind für die Prognosebeurteilung essentiell (11).

Neben der Diagnosebestätigung sollte die initiale Diagnostik bei arterieller Hypertonie auch erfassen, ob eventuell eine sekundäre Hypertonieform vorliegt. Ebenso wichtig ist die Einschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos, insbesondere in Hinblick auf Endorganschäden und Begleiterkrankungen. So gehören zur Basisdiagnostik bei arterieller Hypertonie die folgenden Schritte: Blutdruckmessung, Eigen- und Familienanamnese, körperliche Untersuchung, Labordiagnostik und eventuell spezielle diagnostische Tests (8).

2.3.1 Blutdruckmessung

Grundsätzlich sind zwei verschiedene Messmethoden zu unterscheiden: die direkte („blutige“) Blutdruckmessung mittels Statham-Druckwandler, welche nur zur intensivmedizinischen Überwachung verwendet wird und die weit verbreitete, indirekte Blutdruckmessung; dabei stehen sowohl mechanische Geräte zur

Auskultation der Korotkoff-Geräusche als auch vollautomatische, oszillometrische Messgeräte zur Verfügung. Letztere ermitteln die Blutdruckwerte anhand der Pulswellenform des arteriellen Blutflusses (2).

Der Blutdruck wird im Sitzen gemessen; davor sollten zwei bis drei Minuten Ruhepause eingehalten werden. Die Durchführung von mindestens zwei Messungen erhöht die Genauigkeit. Unterscheiden sich die Werte stark, sollten weitere Bestätigungsmessungen in Betracht gezogen werden.

Die Manschette wird am Oberarm auf Herzhöhe angebracht. Das Standardmodell ist 12-13 cm breit und 35 cm lang; um Messfehler zu vermeiden, sollte bei Armumfängen über 32 cm eine größere Manschette verwendet werden und bei sehr dünnen Armen eine dementsprechend kleinere Manschette (2,8).

Blutdruckmessung nach Riva-Rocci:

Nachdem die aufblasbare Manschette straff am Oberarm fixiert wurde, wird sie auf etwa 30 mmHg über dem zu erwartenden systolischen Blutdruck aufgeblasen. Danach wird das Stethoskop über der Arteria brachialis in der Cubita angelegt und der Manschettendruck langsam – dies entspricht etwa zwei bis vier mmHg pro Sekunde – abgelassen. Erscheinen nun erste, pulssynchrone Geräusche, die Korotkoff-Geräusche, wird der systolische Wert am Manometer abgelesen. Werden diese Geräusche dumpfer und leiser bis nicht mehr hörbar, erfolgt die Ablesung des diastolischen Blutdruckwertes (10).

Bei der Erstuntersuchung wird an beiden Armen gemessen und der höhere Wert als Referenzwert verwendet. Liegt der Unterschied zwischen rechtem und linkem Arm über einem Schwankungsbereich von 20/15 mmHg (systolisch/diastolisch), muss eine weitere Abklärung erfolgen, da dieser Befund das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Ursache wird meist keine gefunden, jedoch kann die Blutdruckdifferenz Symptom eines Aortenbogensyndroms, einer Stenose oder eines Verschlusses der Arteria subclavia, einer Aortenisthmusstenose oder einer Aortendissektion sein (2,8).

Wichtig ist auch das Screening auf orthostatische Hypertonie, welche vor allem bei älteren Personen, Diabetikern mit autonomer Neuropathie und unter medikamentöser Therapie vorkommt. Dafür wird der Blutdruck nach dem

Aufstehen aus liegender Position sofort und ein zweites Mal nach zwei bis drei Minuten gemessen (2,8).

Während bei der vollautomatischen Messung die Pulsfrequenz gleichzeitig erhoben wird, muss diese bei der konventionellen Blutdruckmessung abschließend noch bestimmt werden, indem für mindestens 30 Sekunden der Puls getastet wird (8).

Ambulantes 24-Stunden-Blutdruckmonitoring (ABDM):

Beim ABDM, welche stets nur mit validierten Geräten durchgeführt werden sollte, wird der Blutdruck über eine Zeitspanne von 24 Stunden aufgezeichnet. Die Messintervalle liegen dabei zwischen 15 Minuten tagsüber und 30 Minuten nachts. Neben Blutdruck und Herzfrequenz können diese Geräte auch den Pulsdruck messen; dabei handelt es sich um einen Parameter zur Beurteilung der Gefäßsteifigkeit. Er dient der Abschätzung der Prognose, da erhöhte Gefäßsteifigkeit mit gesteigertem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht. Das Gerät wird so programmiert, dass der Tagesblutdruck zwischen 9:00 und 21:00 Uhr aufgezeichnet wird und der nächtliche Blutdruck von 1:00 bis 6:00 Uhr; dies ist wichtig, da der nächtliche Blutdruck während der tatsächlichen Schlafphase gemessen werden soll. Dadurch können die verschiedenen Varianten des zirkadianen Blutdruckrhythmus unterschieden werden:

Im Schlaf soll der Blutdruck um etwa 10 bis 20 Prozent niedriger sein als tagsüber. Dies wird als *Dipping* bezeichnet.

Von einem *Non-Dipping-Verhalten* spricht man, wenn der nächtliche Blutdruck nicht zumindest 10 Prozent unter den Tageswert sinkt.

Extrem-Dipping ist gekennzeichnet durch ein Absinken des nächtlichen Blutdrucks um mehr als 20 Prozent im Vergleich zum Tages-Blutdruck.

Steigt der Nacht-Blutdruck im Vergleich zum Tages-Blutdruck sogar an, wird dies als *Inverses Dipping* oder *Reversed Dipping* bezeichnet.

Die Ursachen von abnormem Dipping-Verhalten sind vielfältig; dazu zählen linksventrikuläre Hypertrophie, sekundäre Hypertonie, OSAS, diabetische Nephropathie und Schwangerschaftshypertonie. Fest steht jedoch, dass insbesondere nächtlich erhöhte Blutdruckwerte das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse stark erhöhen; die Korrelation zwischen nächtlichen hypertonen Werten und gesteigertem kardiovaskulären Risiko ist in der folgenden Abbildung graphisch dargestellt:

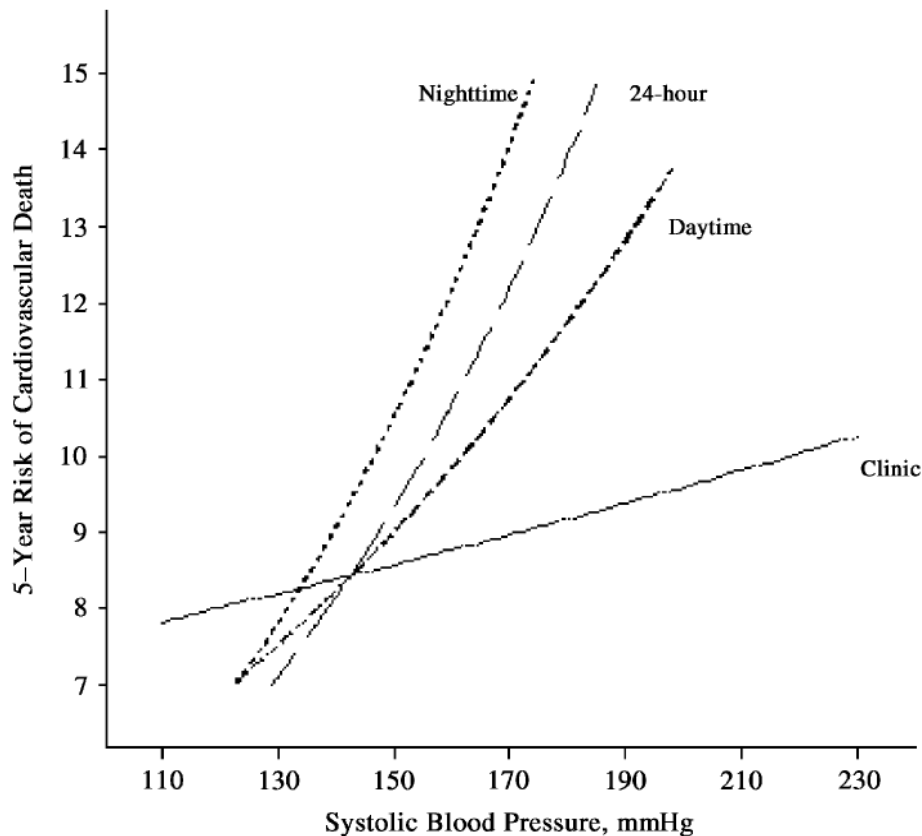


Abbildung 3: Blutdruck & kardiovaskuläre Mortalität. Burr et. al (2008), S 203 (12).

Auch ein erhöhter mittlerer Blutdruckwert beim ABDM geht mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität einher. Die Normwerte des 24-Stunden-ABDM sehen folgendermaßen aus:

Mittlerer 24h-Blutdruck	≤ 130/80 mmHg
Mittlerer Tages-Blutdruck	≤ 135/85 mmHg
Mittlerer nächtlicher Blutdruck	≤ 120/75 mmHg

Tabelle 2: Normalwerte des ABDM adaptiert nach Herold (2017), S. 304 (2).

Bei der Auswertung des ABDM ist es wichtig darauf zu achten, dass mindestens 80 Prozent der Messungen erfolgreich waren, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten.

2.3.2 Eigen- und Familienanamnese

Die Anamnese ist ein wesentlicher Bestandteil der Basisdiagnostik bei arterieller Hypertonie. Wichtigster Punkt dabei ist zu erheben wie lange der Blutdruck schon erhöht ist und wie hoch die Werte waren. Zudem sollte erfragt werden, ob für

Hypertonie typische Symptome wie Kopfschmerzen, Ohrensausen, Palpitationen oder Belastungsdyspnoe bestehen (2,8).

Des Weiteren wird mit einigen gezielten Fragen ein Screening auf die sekundären Hypertonieformen durchgeführt. Bezüglich der renalen Hypertonie gehören dazu familiäre Nierenerkrankungen wie beispielsweise polyzystische Nieren sowie auch anamnestische Hinweise auf parenchymatöse Nierenerkrankungen, welche durch rezidivierende Harnwegsinfekte, Hämaturie oder Analgetikaabusus ausgelöst werden.

Da neben den gerade erwähnten Analgetika auch andere Medikamente zu Hypertonie führen können, sollte die Einnahme von Stoffen der folgenden Liste abgefragt werden:

- Amphetamine
- Bevacizumab
- Cyclosporin
- Erythropoetin
- Glukokortikoide
- Kokain
- Lakritz
- Mineralkortikoide
- nicht-steroidale Antiphlogistika
- orale Kontrazeptiva
- Sorafenib
- Sunitinib
- vasokonstriktive Nasentropfen

Beschwerden wie Schweißausbrüche, Kopfschmerzen, Palpitation und Angstzustände können auf ein Phäochromozytom hinweisen; Muskelschwäche und Tetanien wiederum auf einen primären Hyperaldosteronismus. Ob Symptome oder Befunde einer Schilddrüsenerkrankung vorliegen, sollte ebenfalls erfragt werden (2,8).

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Anamnese bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren. Dazu zählt die Eigen- und Familienanamnese bezüglich arterieller Hypertonie, kardiovaskulärer Erkrankungen, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus.

Auch der Raucherstatus, Ernährungsgewohnheiten, Adipositas, körperliche Aktivität, Schnarchen bzw. Schlafapnoe und niedriges Geburtsgewicht sollten erhoben werden (8).

Da arterieller Hypertonus einer der Hauptrisikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen ist, sollten auch eventuell vorliegende Symptome von Endorganschäden erfragt werden; diese sind in Tabelle 3 dargestellt (8):

Anamnese und Symptome für kardiovaskuläre Vorerkrankungen

Zentrales Nervensystem und Augen:	Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, TIA, motorische oder sensorische Störungen, Schlaganfall, Carotis-Revaskularisation
Herz:	Thoraxschmerzen, Dyspnoe, geschwollene Knöchel, Myokardinfarkt, Revaskularisation, Synkopen, Palpitationen, Arrhythmien – besonders Vorhofflimmern
Nieren:	Durst, Polyurie, Nykturie, Hämaturie
Periphere Gefäße:	kalte Extremitäten, Claudicatio intermittens, schmerzfreie Gehstrecke, periphere Revaskularisation
Schnarchen, chronische Lungenerkrankung, Schlafapnoe	
Kognitive Dysfunktion	

Tabelle 3: Anamnese und Symptome für kardiovaskuläre Vorerkrankungen adaptiert nach Mancia et. al (2013), S. 15 (8).

Abschließend sollte das derzeitige und vergangene Management der Hypertonie erhoben werden. Dazu zählt die derzeitige und frühere Medikation inklusive deren Wirksamkeit und eventueller Nebenwirkungen. Auch die Compliance bezüglich der Therapietreue sollte exploriert werden (8).

2.3.3 Körperliche Untersuchung

Auch die Stuserhebung ist wichtig für die Diagnose des arteriellen Hypertonus sowie zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos. Neben dem bereits beschriebenen Blutdruck- und Pulsmessen sollte eine Auskultation des Herzens, der Karotiden und der Nierenarterien erfolgen. Etwaige Geräusche sollten je nach Lokalisation mittels Echokardiographie, Karotissonographie oder Ultraschall der Nierengefäße abgeklärt werden. Außerdem sollten Größe und Gewicht erhoben

werden um den BMI berechnen zu können; ebenso sollte der Bauchumfang gemessen werden, da dieser auch zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos dient. Bei der Abdomen-Palpation können vergrößerte Nieren im Sinne einer polyzystischen Nierenerkrankung entdeckt werden. An den Extremitäten werden die Pulse palpiert und die Knöchel auf Ödeme untersucht. Bei der Inspektion achtet man zudem auf Anzeichen für das Cushing-Syndrom sowie auf die für Neurofibromatose typischen Café-au-lait Flecken, was ein Hinweis auf das Vorliegen eines Phäochromozytoms sein kann (8).

2.3.4 Labordiagnostik

Zur Basisdiagnostik gehört die Blutabnahme, bei der Routineparameter wie Hämoglobin und/oder Hämatokrit, Nüchternblutzucker, Blutfette (Gesamtcholesterin, LDL, HDL), Nüchterntriglyceride, Elektrolyte (Kalium, Natrium), Harnsäure, Serumkreatinin und GFR-Berechnung erhoben werden. Zudem wird ein 12-Kanal-EKG geschrieben und ein Harnstreifentest zum Ausschluss einer Proteinurie durchgeführt.

2.3.5 Spezielle diagnostische Tests

Nur wenn bei den vorangegangenen Untersuchungsschritten auffällige Befunde erhoben wurden, sollten weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Zu diesen speziellen Tests gehören der HbA1c (bei vorbekanntem Diabetes oder Nüchternblutzucker über 102 mg/dl), quantitative Proteinbestimmung und Kalium- und Natriumkonzentration im Urin sowie deren Verhältnis (wenn Harnstreifentest positiv), der Knöchel-Arm-Index, Langzeit- und Belastungs-EKG, Pulswellengeschwindigkeit, Fundoskopie sowie diverse Ultraschalluntersuchungen des Herzens, der Karotiden, der abdominalen und renalen Gefäße.

Bei therapieresistentem und kompliziertem arteriellen Hypertonus können bzw. sollen noch weitere Untersuchungen inklusive der Diagnostik auf sekundäre Hypertonie erfolgen (8).

2.3.5.1 Diagnostik auf sekundäre Hypertonie

Indiziert ist die Abklärung einer sekundären Hypertonieform bei jungen Patientinnen und Patienten sowie beim Vorliegen von sehr schwerer Hypertonie, die auch mit einer 3er-Kombination an Blutdrucksenkern nicht zu normalisieren ist

(=resistenter arterieller Hypertonus). Auch Auffälligkeiten im zirkadianen Rhythmus wie Non-Dipping oder Reversed-Dipping sollten genauer untersucht werden. Konkrete Hinweise auf eine sekundäre Hypertonieform ergeben sich meist durch Anamnese, Status und Routinelabor, die drei Eckpfeiler der Basisdiagnostik. Diese sollten weitere, der Verdachtsdiagnose entsprechende spezielle Untersuchungen nach sich ziehen (2,8).

Parenchymatöse Nierenerkrankung

Eine positive Anamnese bezüglich rezidivierender Harnwegsinfekte oder -Obstruktionen, Hämaturie, Analgetikaabusus sowie polyzystischer Nierenerkrankung weist neben Auffälligkeiten bei den Laborparametern (Protein, Erythrozyten, Leukozyten im Harn; erniedrigte GFR) auf eine renale Hypertonieform hin; Zystennieren können bei der Statuserhebung manchmal sogar palpiert werden. Primär erfolgt dann diagnostisch eine Nierensonographie. Die Diagnosebestätigung erfolgt mittels erweiterter nephrologischer Diagnostik (8).

Vaskuläre Nierenerkrankung, z. B. Nierenarterienstenose

Anamnestisch weist, vor allem bei Frauen, ein früher Beginn der Erkrankung auf eine Nierenarterienstenose aufgrund einer fibromuskulären Dysplasie hin; bei arteriosklerotisch bedingter Stenose sind in der Anamnese häufig ein plötzlicher Beginn der Hypertonie, zunehmend hohe und schlecht therapierbare Blutdruckwerte sowie passagere Lungenödeme zu finden. Im Status sind oft Gefäßgeräusche im Abdomen auskultierbar. Ein weiterer Hinweis ist ein Größenunterschied der Nieren von mehr als 1,5 cm im Ultraschall. Klassisch ist auch eine rasche Verschlechterung der Nierenfunktion, oft in Folge einer blutdrucksenkenden Therapie, die das Renin-Angiotensin-System als Wirkungsort hat.

Diagnostisch sollte umgehend eine Nieren Duplex-Sonographie erfolgen. Beweisend für das Vorliegen einer Nierenarterienstenose ist die Bildgebung mittels MR-Angiographie, Spiral-CT oder digitaler Subtraktionsangiographie (8).

Conn Syndrom

Auf das Vorliegen eines primären Hyperaldosteronismus weisen oft Muskelschwäche, familiäre Häufung, früh einsetzender Hypertonus und

cerebrovaskuläre Ereignisse vor dem 40. Lebensjahr hin. Auch bzw. vor allem die Hypokaliämie ist ein Anhaltspunkt; diese zeigt sich labordiagnostisch in der Routinediagnostik und kann unter anderem auch zum Auftreten von Arrhythmien führen.

Zum Screening wird die Aldosteron-Renin-Ratio im Blut bestimmt. Um das Ergebnis nicht zu verfälschen, sollten gemäß aktueller Richtlinien vier Wochen vor der Blutabnahme Medikamente, die einen signifikanten Einfluss auf das Renin-Angiotensin-System haben, abgesetzt werden. Neben einigen Blutdrucktherapeutika haben aber auch unter anderem Ovulationshemmer mit Drospirenon und SSRIs einen Einfluss auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Des Weiteren sollte auf eine ausgewogene Salzzufuhr geachtet werden und keine Lakritze oder Kautabak konsumiert werden. Die Kaliumwerte im Serum sollten für die Diagnostik im Normalbereich liegen. Die Blutabnahme erfolgt morgens, im Sitzen, nach 5-10 Minuten Ruhe.

Zur Diagnosebestätigung sind Volumenbelastungstests (bzw. Salzbelastungstests) verfügbar, die zeigen, ob sich das Aldosteron supprimieren lässt. Eine Möglichkeit ist der Kochsalzbelastungstest, der am häufigsten verwendet wird und dessen Sensitivität und Spezifität bei ca. 85 Prozent liegen. Dazu werden morgens über vier Stunden zwei Liter 0,9-prozentige Kochsalzlösung intravenös verabreicht; vor und nach Infundierung erfolgt eine Bestimmung der Aldosteronwerte im Plasma. Liegen die Werte über 50 ng/l, ist die Verdachtsdiagnose bestätigt. Eine andere Möglichkeit ist der Fludrocortison-Hemmtest; er hat die höchste Sensitivität und Spezifität und ist somit der Goldstandard. Dazu werden im Rahmen eines stationären Krankenhausaufenthaltes vier Tage lang alle sechs Stunden 0,1 mg Fludrocortison und 3 x 2 g NaCl intravenös verabreicht. Um das Plasmakalium dabei auf einem Wert von 4 mmol/l zu halten, wird es substituiert. Am vierten Tag erfolgt vormittags eine Blutabnahme im Sitzen zur Bestimmung der Aldosteron- und Reninwerte im Plasma. Liegt der Aldosteronwert über 60 ng/l, ist die Verdachtsdiagnose gesichert; bei Werten unter 50 ng/l kann ein Hyperaldosteronismus ausgeschlossen werden.

Zur Bestimmung der Ätiologie des Conn-Syndroms stehen Bildgebung mittels CT oder MR und die seitentrennte Bestimmung von Aldosteron und Kortisol aus einem Nebennierenvenenkatheter zur Verfügung (2,8).

Phäochromozytom

Paroxysmale Hypertonie sowie Blutdruckkrisen bei bestehender Hypertonie sowie Symptome wie Kopfschmerzen, Schwitzen, Palpationen und Blässe weisen auf das Vorliegen eines Phäochromozytoms hin; oft tritt es auch familiär gehäuft auf. Hautläsionen wie Café-au-lait-Flecken und Neurofibrome weisen auf Neurofibromatose hin. Auch zufällig bei einer CT- oder MR-Untersuchung entdeckte Inzidentalome sind verdächtig für ein Phäochromozytom, vor allem wenn sie relativ groß sind und teils auch Einblutungen aufweisen.

Bei verdächtiger Klinik sollte der Nachweis autonomer Katecholaminproduktion mittels Bestimmung der Katecholaminmetabolite (Metanephrin und Normetanephrin) im Blut oder Urin erfolgen. Zur Lokalisationsdiagnostik erfolgt nach biochemischer Diagnosestellung die Bildgebung mittels CT oder MR von Becken und Abdomen. Ist dieses unauffällig, kann mittels Szintigraphie oder SPECT mit ¹²³Jod-Metajodbenzylguanidin nach einem extraadrenalen Phäochromozytom gesucht werden. Ist das Phäochromozytom bestätigt, sollte eine genetische Beratung und Diagnostik bezüglich unter anderem des MEN 2-Syndroms bzw. anderer familiärer Phäochromozytom/Paragangliom Syndrome erfolgen (2,8).

Cushing Syndrom

Das Cushing-Syndrom präsentiert sich klinisch mit relativ rascher und deutlicher Gewichtszunahme, Polyurie, Polydipsie und psychischen Veränderungen. Im Status ist der typische Cushing-Habitus mit Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Stiernacken, Striae rubrae und Hirsutismus wegweisend. Im Routinelabor zeigt sich oft eine Hyperglykämie.

Diagnostisch sollte bei entsprechender Klinik die Bestimmung der Kortisolausscheidung im 24-Stunden-Harn, die mitternächtliche Speichelkortisolbestimmung bzw. ein Dexamethasonhemmtest erfolgen (2 verschiedene Teste sollten für die Diagnosestellung positiv sein). Bezüglich des 1 mg Dexamethason-Hemmtest wird um Mitternacht 1 mg Dexamethason peroral verabreicht; liegen bei der Blutabnahme am darauffolgenden Tag um 8 Uhr morgens die Kortisolwerte über 1,8 µg/dl, konnte das Kortisol nicht supprimiert werden und es liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Cushing-Syndrom vor.

Danach sollte mittels weiterer Tests differenziert werden, ob es sich um ein zentrales, ektopes oder adrenales Cushing-Syndrom handelt (2,8).

2.4 Komplikationen

Die Komplikationen der arteriellen Hypertonie sind vielfältig. Für die Berechnung des kardiovaskulären Risikos sind jedoch nicht nur klinisch manifeste, sondern auch asymptomatische Organschäden von Bedeutung. Daher sollten die im Folgenden erläuterten Organsysteme auch bei beschwerdefreien Patientinnen und Patienten gezielt untersucht werden. Dafür eignen sich beispielsweise Karotis-Sonographie, Berechnung der Pulswellengeschwindigkeit, Echokardiographie sowie Harnuntersuchung auf Mikroalbuminurie (8).

2.4.1 Gefäßsystem

Hypertonikerinnen und Hypertoniker haben ein deutlich höheres Risiko für vorzeitige Arteriosklerose (2).

Die durch den Hypertonus hervorgerufene Druckbelastung der Gefäße führt zu Läsionen im Gefäßendothel, durch die LDL-Lipoproteine in die Intima gelangen; dies führt zu einer Inflammationsreaktion. In weiterer Folge entstehen arteriosklerotische Veränderungen, die von Lipidflecken ("fatty streaks") über Atherome bis hin zu Plaques und komplizierten Läsionen reichen können. Je höhergradiger die Läsion ist, desto stärker manifestieren sich die Endorganschäden: neben einem Bauchortenaneurysma können aufgrund der Minderdurchblutung ein Myokardinfarkt, ein Insult oder ein Extremitätengangrän/pAVK entstehen (13).

Diagnostisch können an der Arteria Carotis sonographisch arteriosklerotische Plaques oder eine Wandverdickung (Verhältnis Intima-/Mediadicke $\geq 0,9$ mm) dargestellt werden (2).

Gefäßveränderungen treten auch an der Netzhaut des Auges auf; diese werden Retinopathia hypertensiva genannt.

Zur Einteilung wird die Klassifikation nach Neubauer verwendet, welche sich nach dem Schweregrad der Hypertonie richtet:

- Stadium I: labile Hypertonie
- Stadium II: Fixierter Hypertonus mit erhöhtem diastolischen Blutdruck

- Stadium III: Maligne Hypertonie
- Stadium IV: Maligne Hypertonie mit Urämie

Die Retinopathia hypertensiva ist charakterisiert durch stets beidseitiges Auftreten, Cotton-Wool-Herde (weiche Exsudate) und harte Exsudate; letztere treten rund um die Makula auf und bilden die sogenannte Sternfigur der Makula. Zudem kann es zu Blutungen und zu Ödemen der Netzhaut und der Papille kommen (14). All diese Befunde sind in Abbildung 4 dargestellt.

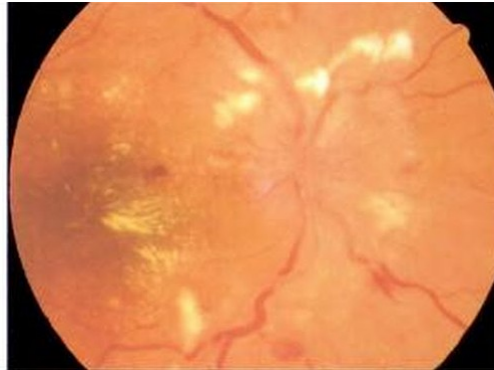


Abbildung 4: „Retinopathia hypertensiva bei 45-jähriger Frau. Harte Exsudate, Cotton-Wool-Herde, Blutungen. Enge und stenotische Arteriolen. Papillenödem, retinales Ödem in der Umgebung“, Reim et al. (2004) S. 136, Abb. 4.9 (14).

Auch an der Aorta treten Gefäßschäden aufgrund von arterieller Hypertonie auf. So haben etwa zehn Prozent aller männlichen Hypertoniker über 65 Jahren ein Bauchaortenaneurysma. Zudem treten Aortendissektionen zu 80 Prozent bei Hypertonie-Patientinnen und Patienten auf (2).

2.4.2 Herz

Zwei Drittel aller Hypertonikerinnen und Hypertoniker sterben an koronarer Herzkrankheit (KHK) oder Linksherzinsuffizienz.

Die Schädigungen, die die chronische Hypertonie am Herzen verursacht, werden unter dem Begriff *hypertensive Herzkrankheit* zusammengefasst und umfassen folgende Symptome und Erkrankungen:

Durch die konstant hohe Druckbelastung kommt es zur Linksventrikelhypertrophie; die zunächst konzentrische Vergrößerung geht ab einem kritischen Herzgewicht von 500 g in die exzentrische Form über. Dabei kommt es auch zur Hyperplasie der Herzmuskelfasern.

Die hypertensive Kardiomyopathie beginnt mit einer diastolischen Dysfunktion und aufgrund der späteren systolischen Dysfunktion entwickelt sich eine Insuffizienz

des linken Ventrikels. Kommt es dabei zur Dekompensation, fällt der Blutdruck wieder, was als „geköpfte Hypertonie“ bezeichnet wird.

Die KHK ist ebenfalls eine Komplikation arterieller Hypertonie; sie manifestiert sich als Angina pectoris, Myokardinfarkt, Linksherzinsuffizienz, Herzrhythmusstörung oder plötzlicher Herztod.

Neben der KHK als Makroangiopathie kommt es auch zur Mikroangiopathie in den Koronargefäßen.

Zudem kommt es auch zu Funktionsstörungen am Endothel: durch die Hypertonie wird weniger gefäßerweiterndes NO, jedoch vermehrt vasokonstriktorisch wirkendes Angiotensin II und Endothelin ausgeschüttet (2).

2.4.3 Gehirn

Sowohl Ischämien als auch hypertensive Massenblutungen sind möglich; an den zerebralen Komplikationen der arteriellen Hypertonie sterben ca. 15 Prozent aller Hypertonikerinnen und Hypertoniker. Zerebrale Ischämie und Hirninfarkte sind wesentlich häufiger als die Massenblutung und in erster Linie durch Arteriosklerose bedingt (2).

Die hypertensive Enzephalopathie ist eine akute, zerebrale Komplikation, welche im Rahmen eines hypertensiven Notfalls auftreten kann.

Übersteigt der Blutdruck einen gewissen, individuell unterschiedlichen Schwellenwert, funktioniert die Autoregulation der intrakraniellen Gefäße nicht mehr und es kommt zur Vasodilatation und Hyperperfusion, wodurch sich ein Hirnödem entwickelt. Dementsprechend langsam progredient ist auch die neurologische Symptomatik, welche aus Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Schwindel, Parästhesien, Krampfanfällen oder Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma bestehen kann (15).

2.4.4 Niere

Die hypertensive Nephropathie definiert sich durch das Vorliegen einer Mikroalbuminurie (30-300 mg/d oder 20-200 mg/l), einer hypertensiven Nephrosklerose und Niereninsuffizienz bei Schrumpfnieren aufgrund sklerotischer Veränderungen der Arterien und Arteriolen. Bei der Nephrosklerose handelt es sich um eine Verhärtung des Nierenparenchyms aufgrund von Vernarbungen, da gesundes Nierenparenchym krankheitsbedingt durch kollagenes Bindegewebe ersetzt wird. Diese Veränderungen treten nicht nur bei der renalen Hypertonie auf;

aufgrund der durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems bedingten Vasokonstriktion kommt es auch bei der essentiellen Hypertonie zu einer Verminderung der Nierendurchblutung. Die Nierenschädigung kann somit auch bereits bei milder bis moderater Hypertonie entstehen (2,16).

2.4.5 Maligne Hypertonie

Maligne Hypertonie ist die schwerwiegendste Form der Hypertonie. Sie ist charakterisiert durch diastolische Blutdruckwerte über 130 mmHg und geht mit einem aufgehobenen zirkadianen Rhythmus des Blutdrucks einher. Klinisch manifestiert sie sich durch Organschäden, insbesondere am Auge (höhergradige Retinopathia hypertensiva); auch Herz und Gehirn sind betroffen. Zudem verursacht sie eine Verschlechterung der Nierenfunktion, was sich durch erhöhte Harnstoff- und Kreatinin-Werte im Serum sowie Proteinurie äußert.

Die maligne Hypertonie muss unbedingt therapiert werden, da sie unbehandelt bei der Hälfte der Betroffenen innerhalb eines Jahres zum Tode führt. Therapeutisch ist eine Senkung des diastolischen Blutdrucks auf Werte zwischen 110 und 120 mmHg innerhalb von 24 Stunden anzustreben (2,17).

2.4.6 Hypertensive Krise und hypertensiver Notfall

Als krisenhaft wird ein akuter Blutdruckanstieg auf Werte über 180 mmHg systolisch oder 120 mmHg diastolisch bezeichnet (8).

Im Gegensatz zum hypertensiven Notfall, liegt bei der hypertensiven Krise keine Gefahrensituation vor; neben den Blutdruckspitzen treten lediglich unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel oder Nasenbluten auf – jedoch keine akuten Endorganschädigungen.

Beim hypertensiven Notfall treten immer Symptome auf, die mit dem akuten Auftreten oder der Verschlechterung bestehender Organschäden in Zusammenhang stehen. Klinische Zeichen sind Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit, Übelkeit/Erbrechen, Krampfanfälle und Sehstörungen.

Die Komplikationen des hypertensiven Notfalls sind zu 45 Prozent zerebral (Insult, Enzephalopathie, Blutung), zu 49 Prozent kardial (Lungenödem, Herzinsuffizienz, ACS) und zu sechs Prozent vaskulär (Aortendissektion, Eklampsie) bedingt.

Die Blutdruckmessung sollte an beiden Armen erfolgen und in kurzen Intervallen wiederholt werden (2,15).

Jeder hypertensive Notfall erfordert eine Klinikeinweisung; die erste Therapie sollte unverzüglich bereits vom Notarzt eingeleitet werden. Zum Einsatz kommen schnell wirksame Antihypertensiva mit einem Wirkungseintritt innerhalb von zehn Minuten. Der Blutdruck darf dabei innerhalb der ersten Stunde nur um 30 Prozent gesenkt werden; die Ausnahme bilden die folgenden Situationen:

- akute Linksherzinsuffizienz: RR \leq 140/90 mmHg innerhalb von 15 Minuten
- Aortendissektion: RR < 120 mmHg systolisch
- intrazerebrale Blutung: RR < 140 mmHg systolisch innerhalb einer Stunde
- ischämischer Insult: RR \geq 160 mmHg (2,15)

2.5 Kardiovaskuläres Risiko

Da die Therapie der arteriellen Hypertonie in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Risiko initiiert wird, ist es essentiell dieses zu berechnen. Die ESH/ESC Leitlinien 2013 unterteilen dabei das kardiovaskuläre Risiko in vier Kategorien ein:

- low risk – niedriges Risiko
- moderate risk – moderates Risiko
- high risk – hohes Risiko
- very high risk – sehr hohes Risiko (8)

Die entscheidenden Parameter sind dabei zum einen die Blutdruckkategorie (normal oder Hypertonie Grad 1-3) und zum anderen das Vorliegen von Risikofaktoren und Begleiterkrankungen. Die Risikofaktoren sind:

- männliches Geschlecht
- Alter (Männer \geq 55, Frauen \geq 65 Jahren)
- Nikotinabusus
- Dyslipidämie
 - Gesamtcholesterin > 190 mg/dl
 - LDL > 115 mg/dl
 - HDL bei Frauen < 46 mg/dl und bei Männern < 40 mg/dl
 - Triglyceride > 150 mg/dl
- Prädiabetes (pathologischer oGTT, Nüchternblutzucker 102–125 mg/dl)
- Adipositas (BMI \geq 30 kg/m²)
- Viszerale Adipositas
 - Bauchumfang \geq 88 cm bei Frauen, \geq 102 cm bei Männern

- positive Familienanamnese bezüglich CVDs
 - z. B. Myokardinfarkt oder zerebraler Insult bei Männern ≥ 55 und bei Frauen ≥ 65 Jahren (8)

Asymptomatische Endorganschäden, die das kardiovaskuläre Risiko steigern, sind:

- Parameter der erhöhten Gefäßsteifigkeit
 - Pulsdruck > 60 mmHg, Pulswellengeschwindigkeit > 10 m/s
- Anzeichen von kardialer Dysfunktion oder LVH in der Echokardiographie
- pathologische Karotis-Sonographie
 - arteriosklerotische Plaques, Intima/Mediadicke-Verhältnis $\geq 0,9$ mm
- Marker für pAVK (ABI < 0.9)
- eingeschränkte Nierenfunktion
 - GFR 30–60 ml/min/1,73 m², Mikroalbuminurie (8)

Unter Einbezug all dieser Parameter wurde eine Tabelle zur Risikostratifizierung der arteriellen Hypertonie bezüglich der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität erstellt; diese ist in der folgenden Abbildung dargestellt:

Other risk factors, asymptomatic organ damage or disease	Blood Pressure (mmHg)			
	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥ 180 or DBP ≥ 110
No other RF		Low risk	Moderate risk	High risk
1–2 RF	Low risk	Moderate risk	Moderate to high risk	High risk
≥ 3 RF	Low to Moderate risk	Moderate to high risk	High Risk	High risk
OD, CKD stage 3 or diabetes	Moderate to high risk	High risk	High risk	High to very high risk
Symptomatic CVD, CKD stage ≥ 4 or diabetes with OD/RFs	Very high risk	Very high risk	Very high risk	Very high risk

BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DBP = diastolic blood pressure; HT = hypertension; OD = organ damage; RF = risk factor; SBP = systolic blood pressure.

Abbildung 5: Risikostratifizierung für das kardiovaskuläre Risiko nach ESH/ESC Leitlinie in Mancia et al. (2013), S. 2166 (8).

2.6 Therapie

Wie bei jeder anderen Erkrankung ist auch bei der arteriellen Hypertonie die kausale Therapie der symptomatischen vorzuziehen; dies ist bei sekundären

Hypertonieformen oft möglich. So können Auslöser wie Aortenisthmusstenose oder Nierenarterienstenose operativ saniert werden; auch endokrine Hypertonien können in der Regel kausal therapiert werden (2).

Zumeist ist jedoch nur eine symptomatische Therapie der arteriellen Hypertonie möglich; Allgemeinmaßnahmen, die sogenannte Lifestyle Modifikation, sind die Basistherapie jeder Hypertonie. Änderungen des Lebensstiles stellen ebenso eine wirkungsvolle Prävention von arterieller Hypertonie dar. Ergänzend wird in Abhängigkeit vom Schweregrad und der individuellen Situation des Patienten bzw. der Patientin (kardiovaskuläre Risikofaktoren, Komorbiditäten) eine medikamentöse Therapie eingeleitet (2,8).

Die folgende Abbildung zeigt das in der 2013 ESH/ESC Leitlinie empfohlene Therapieschema. Der Zielblutdruck ist bei allen Patientengruppen ein Wert unter 140/90 mmHg. Dies entspricht auch dem Ausgangsblutdruck bei hoch-normalem Blutdruck, daher kommen hier – auch beim Vorliegen vieler Risikofaktoren oder schwerer Begleiterkrankung ausschließlich Lebensstilveränderung als therapeutische Maßnahme zum Einsatz. Ab Hypertonie Grad I kommen entweder anschließend einer Lifestyle Modifikation oder sofort Antihypertensiva zum Einsatz; dies ist abhängig vom kardiovaskulären Risiko, welches durch dieselbe farbige Hinterlegung wie in Abbildung 5 graphisch dargestellt ist (8).

Other risk factors, asymptomatic organ damage or disease	Blood Pressure (mmHg)			
	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥180 or DBP ≥110
No other RF	• No BP intervention	• Lifestyle changes for several months • Then add BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting <140/90
1–2 RF	• Lifestyle changes • No BP intervention	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting <140/90
≥3 RF	• Lifestyle changes • No BP intervention	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting <140/90
OD, CKD stage 3 or diabetes	• Lifestyle changes • No BP intervention	• Lifestyle changes • BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting <140/90
Symptomatic CVD, CKD stage ≥4 or diabetes with OD/RFs	• Lifestyle changes • No BP intervention	• Lifestyle changes • BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • BP drugs targeting <140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting <140/90

BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DBP = diastolic blood pressure; HT = hypertension; OD = organ damage; RF = risk factor; SBP = systolic blood pressure.

Abbildung 6: Indikationen zur Einleitung von Lifestyle-Modifikationen und medikamentöser Therapie nach ESH/ESC Leitlinie in Mancia et al. (2013), S. 2182 (8).

Im Gegensatz zur 2013 ESC/ESH Guideline empfiehlt die 2017 ACC/AHA Guideline bereits bei niedrigeren Blutdruckwerten eine therapeutische Intervention, was in erster Linie auf die Ergebnisse der zwischenzeitlich publizierten SPRINT Studie zurückzuführen ist: Bei erhöhtem Blutdruck laut ACC/AHA (RR 120-129/<80 mmHg) wird zu einer nicht-medikamentösen Therapie geraten, welche nach drei bis sechs Monaten reevaluiert werden soll. Bei Grad 1 Hypertonie nach Definition der ACC/AHA (RR 130-139/80-89 mmHg) wird bei niedrigem kardiovaskulärem Risiko zu derselben Behandlungsstrategie geraten. Liegt ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen vor, soll neben der Lifestyle-modifizierenden Therapie bereits eine medikamentöse Behandlung initiiert werden. Für Hypertonie Grad 2 gemäß ACC/AHA (RR ≥140/90 mmHg) wird grundsätzlich die Kombination einer nicht-medikamentösen mit einer medikamentösen Therapie empfohlen (9).

2.6.1 Zielblutdruck

Wie bereits erwähnt, empfiehlt die 2013 ESH/ESC Guideline einen Blutdruck unter 140/90 mmHg als Zielwert (8).

Die 2017 ACC/AHA Guideline jedoch empfiehlt einen Blutdruck unter 130/80 mmHg als Zielwert der antihypertensiven Therapie bei Hypertonikerinnen und Hypertonikern – insbesondere wenn ein hohes kardiovaskuläres Risiko besteht (9).

Die Ergebnisse der SPRINT-Studie untermauern die Empfehlung eines niedrigeren Zielblutdruckes: Hypertonikerinnen und Hypertoniker mit hohem kardiovaskulärem Risiko, aber ohne Diabetes mellitus, profitieren von einem niedrigeren Blutdruck enorm – sowohl die Gesamtmortalität als auch die Rate von tödlichen und nicht tödlichen kardiovaskulären Ereignissen waren bei einem systolischen Zielblutdruck unter 120 mmHg signifikant niedriger als bei Werten unter 140 mmHg. Zu beachten ist jedoch, dass unter der intensivierten Therapie mit einem systolischen Zielblutdruck unter 120 mmHg häufiger unerwünschte Nebeneffekte auftraten; diese umfassten Hypotension, Synkopen, Elektrolytstörungen sowie akute Nierenfunktionsstörungen. Interessanterweise haben in der SPRINT Studie vor allem die älteren Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer von einer intensiven Blutdrucksenkung profitiert, was im Gegensatz zu der häufigen klinischen Praxis steht, dass man bei diesen Patientinnen und Patienten eher zurückhaltend mit einer aggressiven Blutdrucksenkung ist (18).

2.6.2 Lifestyle Modifikation

Klinische Studien haben gezeigt, dass die konsequente Lebensstilveränderung allein ebenso effektiv ist wie eine Monotherapie mit einem Antihypertensivum (19).

Bei Grad I Hypertonikern kann die Initiierung einer medikamentösen Therapie durch Lebensstiländerung vermieden oder zumindest verzögert werden. Wird der Hochdruck bereits medikamentös behandelt, kann konsequente Lifestyle Modifikation eine Dosisreduktion der Antihypertensiva erzielen (20).

Zu den Lebensstilveränderungen, die den Blutdruck senken können, zählen Gewichtsreduktion (BMI ca. 25 kg/m^2), regelmäßige körperliche Aktivität und Ernährungsumstellung; letztere beinhaltet Kochsalz-Restriktion, reduzierten Alkoholkonsum und ausgewogene, fettarme Kost, die reich an Gemüse ist. Zudem hat die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren einen positiven Einfluss (2,8,21).

Außerdem sollte zugunsten der Risikominimierung für kardiovaskuläre Erkrankungen das Rauchen eingestellt werden (8).

Bezüglich der nicht-medikamentösen Therapie der Hypertonie empfiehlt auch die 2017 ACC/AHA Guideline Lifestyle-modifizierende Maßnahmen. Diese umfassen ebenso wie bei der europäischen Guideline von 2013 Gewichtsabnahme bei übergewichtigen Personen, eine Ernährungsumstellung, Salzrestriktion, Steigerung der physischen Aktivität und Alkoholreduktion.

Die Supplementierung von Kalium wird von der amerikanischen Guideline ausdrücklicher empfohlen als von der europäischen. Diese sollte im Idealfall durch eine Ernährungsumstellung erfolgen; zu beachten sind jedoch Kontraindikationen wie die chronische Niereninsuffizienz oder die Einnahme von Medikamenten, die die Kaliumausscheidung reduzieren (9).

2.6.2.1 Salzarme Diät

Eine Reduktion des täglichen Salzkonsums hat bei normotensiven Personen einen blutdrucksenkenden Effekt von 1-2 mmHg; bei Hypertonikern sinkt der Blutdruck sogar um 4-5 mmHg. Etwa die Hälfte aller Hochdruck-Patientinnen und Patienten sind salzempfindlich, daher ist die Kochsalzreduktion auf 4-6 g/d von großer Bedeutung. Die praktische Umsetzung ist nicht einfach, da etwa 80 Prozent des Salzes „versteckt“ mit Lebensmitteln, vor allem jedoch Fertigprodukten, aufgenommen werden. Patientinnen und Patienten sollten daher angewiesen werden kochsalzreiche Fertigprodukte zu vermeiden und kein zusätzliches Salz zu verwenden. Zudem kann das Risiko einer Hypokaliämie als Nebenwirkung einer Diuretikatherapie unter salzarmer Diät verringert werden. Auch die Verwendung von Diätsalz auf KCl-Basis kann in Erwägung gezogen werden; dem enthaltenen Kalium wird ein blutdrucksenkender Effekt zugeschrieben (2,8,21).

2.6.2.2 Mediterrane Kost

Die protektive Wirkung der mediterranen Diät bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen und Mortalität konnte in zahlreichen klinischen Studien belegt werden; neben der blutdrucksenkenden Wirkung kann das Risiko eines Myokardinfarkts um ca. 50 Prozent gesenkt werden (2,22).

Diese Ernährungsform ist charakterisiert durch einen hohen Anteil von Obst, Gemüse, Hülsenfrüchten und komplexen Kohlenhydraten. Zudem sollten Fisch, Nüsse und Olivenöl regelmäßig konsumiert werden, tierisches Fett jedoch reduziert werden. Alkoholkonsum wird nur in moderaten Mengen empfohlen;

grundsätzlich sollte die Grenze von 10-20 g/d bei Frauen respektive 20-30 g/d bei Männern nicht überschritten werden (2,8,22).

2.6.2.3 Gewichtsreduktion

Ein erhöhter BMI ist ebenso mit erhöhten Blutdruckwerten assoziiert. Außerdem kann bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem BMI und abdomineller Adipositas der Blutdruck schwerer eingestellt werden. Insbesondere weibliche Hypertoniker haben eine hohe Prävalenz von Adipositas und abdomineller Adipositas (23).

Eine Meta-Analyse zeigt, dass ein durchschnittlicher Gewichtsverlust von 5,1 kg durch kalorienreduzierte Diät, körperliches Training oder die Kombination von beidem zu einer Blutdrucksenkung von 4,44 mmHg systolisch respektive 3,57 mmHg diastolisch führt (24).

Ziel der Gewichtsabnahme sollte ein BMI von etwa 25 kg/m² sowie eine Verringerung des Bauchumfanges auf unter 88 cm bei Frauen sowie 102 cm bei Männern sein; dies wird am besten durch die Kombination von Ernährungsumstellung und körperlicher Bewegung erreicht (2,8).

2.6.2.4 Körperliche Aktivität

Ausdauertraining reduziert den Gefäßwiderstand; dadurch sinkt der Blutdruck. In einer groß angelegten Studie konnte der Blutdruck bei der Gesamtpopulation durch Ausdauertraining um 3,0/2,4 mmHg gesenkt werden; bei der hypertensiven Patientengruppe war der Effekt mit einer Blutdrucksenkung von 6,9/4,9 mmHg noch deutlicher (25).

Empfohlen sind dabei Sportarten wie Schwimmen, Laufen oder Walken. Drei- bis viermal pro Woche über 30-45 Minuten ausgeführt, verringert es das Risiko eines Myokardinfarktes um 50 Prozent (2).

2.6.2.5 Raucherentwöhnung

Rauchen (inklusive Passivrauchen) ist einer der stärksten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Arteriosklerose, KHK, zerebraler Insult, Aortenaneurysma und pAVK (8,26).

Damit ist eine der effektivsten Präventionsmaßnahmen mit dem Rauchen aufzuhören; eine systematische Übersichtsarbeit belegt eine Reduktion der Mortalität um 36 Prozent bei KHK-Patientinnen und Patienten (27).

Raucherentwöhnung sollte multimodal stattfinden und beinhaltet motivierende Gespräche, Entwöhnungskurse und Hilfsmittel wie Nikotinersatzpräparate oder Anticraving-Medikamente wie das Antidepressivum Bupropion. Dennoch sind die Erfolgsraten mit etwa 30 Prozent nach einem Jahr nicht besonders hoch (2).

2.6.3 Medikamentöse Therapie

Für den positiven Effekt der medikamentösen Therapie ist in erster Linie der blutdrucksenkende Effekt per se verantwortlich; dabei ist es nicht so entscheidend mit welcher Substanzgruppe dieser Erfolg erzielt wird.

Geeignete für die antihypertensive Therapie sind primär Diuretika (Thiazide, Chlortalidon, Indapamid), Betablocker, Kalziumantagonisten und RAAS-Antagonisten (ACE-Hemmer, AT₁-Blocker) – sowohl als Monotherapie als auch im Rahmen einer Kombinationstherapie (8).

Auch die 2017 ACC/AHA Guideline empfiehlt Thiazide, Kalziumkanalblocker und ACE-Hemmer oder AT₁-Blocker als Antihypertensiva erster Wahl. Betablocker jedoch werden dieser Guideline zufolge nur mehr für Post-Myokardinfarkt Patientinnen und Patienten und bei stabiler Angina pectoris als first-line Therapie empfohlen (9).

Ob sofort mit einer Kombinationstherapie begonnen wird oder zunächst eine Monotherapie initiiert wird, hängt vom Grad der Hypertonie und dem kardiovaskulären Risiko ab. Vorteile der sofortigen Kombinationstherapie sind das schnellere Erreichen des Zielblutdruckes bei der Mehrzahl der Patientinnen und Patienten; zudem ist eine Kombinationstherapie meist wirkungsvoller als die Dosissteigerung eines Monopräparates (8,28).

Durch die sich ergebenden Synergien der kombinierten Substanzgruppen kann schon mit niedrigeren Dosen eine ausreichende Blutdruckreduktion erzielt werden; Nebenwirkungen durch Hochdosis-Therapie werden somit vermieden (8).

Zudem zeigt eine Studie, dass die Therapietreue bei Kombinationstherapie höher ist als bei der Monotherapie (29).

Bei der Kombination der Antihypertensiva hat man die folgenden Optionen:

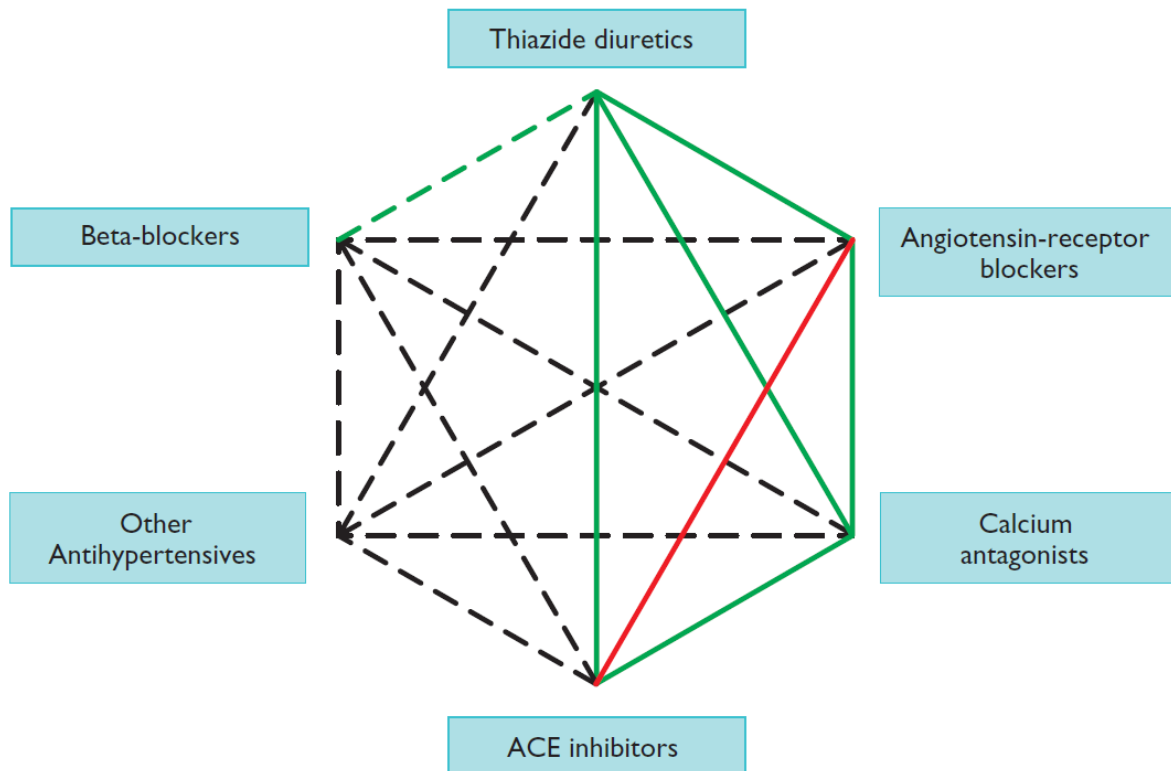


Abbildung 7: Kombinationsmöglichkeiten der Antihypertensiva-Substanzgruppen nach ESH/ESC Leitlinie in Mancina et al. (2013), S. 2193 (8).

Die durch grüne Linien verbundenen Präparate zeigen die gängigsten Präparatkombinationen an. Betablocker und Thiazide (grün gestrichelte Linie) sind unter einigen Vorbehalten ebenso nützlich; zwar erwies sich diese Kombination als ebenso wirksam wie die anderen, jedoch wurde eine Steigerung der Inzidenz von Diabetes mellitus bei diesbezüglich sensitiven Personen beobachtet (8,30).

Kombinationstherapien, die durch schwarz gestrichelte Linien markiert sind, sind ebenfalls möglich, jedoch liegen dazu erst wenige Studiendaten vor (8).

Die durch die rote Linie gekennzeichnete Kombination von ACE-Hemmern und AT₁-Blockern sollte unbedingt vermieden werden, da die Kombination von zwei Präparaten, die beide in das RAAS eingreifen, aufgrund von hohem Nebenwirkungspotential kontraindiziert ist. Eine klinische Studie zur Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Renininhibitor musste aufgrund des Auftretens von terminalem Nierenversagen vorzeitig abgebrochen werden (8,31).

2.6.3.1 Betablocker

Betablocker verursachen über ihre Bindung an β_1 -Rezeptoren eine Verringerung der Herzfrequenz, des Herzminutenvolumens und der Kontraktionskraft des Herzens. In hohen Dosen wirken aber auch β_1 -selektive Betablocker zusätzlich an den β_2 -Rezeptoren der peripheren Gefäße, was zu einer TPR-Erhöhung führen kann.

Zudem drosseln Betablocker auch die Noradrenalinfreisetzung sowie die Reninausschüttung und damit die Bildung von Angiotensin II.

Durch ihre kardiale Wirkung können Betablocker periphere Durchblutungsstörungen verursachen. Zudem können sie bei Patientinnen und Patienten mit pulmonologischen Erkrankungen Bronchospasmen hervorrufen. Besonders bei Asthmatikerinnen und Asthmatikern sollte es deswegen nicht unkritisch angewendet werden; in der Asthmatherapie angewandte β -Sympathomimetika antagonisieren zudem die Wirkung der Betablocker (32).

β_1-selektive Betablocker:	vasodilatierende Betablocker:
<ul style="list-style-type: none">• Atenolol	<ul style="list-style-type: none">• Celiprolol
<ul style="list-style-type: none">• Bisoprolol	<ul style="list-style-type: none">• Nebivolol
<ul style="list-style-type: none">• Metoprolol	<ul style="list-style-type: none">• Carvedilol
<ul style="list-style-type: none">• Esmolol	
<ul style="list-style-type: none">• Betaxolol	

Tabelle 4: Wichtigste Vertreter der Betablocker nach Beubler (2011), S. 64 (32).

Besonders bei Patientinnen und Patienten, die kürzlich einen Myokardinfarkt erlitten, sind Betablocker zur Reinfarkt-Prophylaxe unverzichtbar; auch bei Herzinsuffizienz sind sie sehr effektiv (33).

Neuere, vasodilatatorisch wirkende Betablocker wie Celiprolol, Carvedilol oder Nebivolol vermögen im Gegensatz zu den älteren Präparaten wie Atenolol und Metoprolol auch den zentralen Pulsdruck zu verringern; daher senken sie das Risiko für cerebrovaskuläre Ereignisse (34–36). Zudem verschlechtert Nebivolol in Kombination mit dem Diuretikum HCT auch nicht die Glukosetoleranz; ein Neuauftreten von Diabetes mellitus wird also nicht gefördert (37).

2.6.3.2 Diuretika

Saluretika, wie Diuretika noch genannt werden, senken den Kochsalzbestand im Körper. Sie fördern die renale Ausscheidung von Natrium und Flüssigkeit, wodurch das Herzzeitvolumen und das Extrazellulärvolumen gesenkt werden; der TPR wird dauerhaft gesenkt. Hauptsächlich werden langwirksame Substanzen wie Hydrochlorothiazid (HCT) und Chlorthalidon eingesetzt (32).

Zur Blutdrucksenkung werden Diuretika oft in Kombination mit anderen Antihypertensiva eingesetzt und niedrig dosiert (z. B. HCT 12,5-25mg/d); höhere Dosen haben keinen stärkeren Effekt (2).

Diuretika sind laut WHO seit jeher eine der zentralsten Substanzgruppen in der antihypertensiven Therapie (38). Zudem sind sie zum Start einer blutdrucksenkenden Monotherapie mitunter am besten geeignet (39,40).

2.6.3.3 Kalziumantagonisten

Non-Dihydropyridin-Typ	Dihydropyridin-Typ	
<ul style="list-style-type: none">• Verapamil	<ul style="list-style-type: none">• Nifedipin	<ul style="list-style-type: none">• Nimodipin
<ul style="list-style-type: none">• Diltiazem	<ul style="list-style-type: none">• Amlodipin	<ul style="list-style-type: none">• Isradipin
<ul style="list-style-type: none">• Gallopamil	<ul style="list-style-type: none">• Felodipin	<ul style="list-style-type: none">• Nisoldipin
	<ul style="list-style-type: none">• Nitrendipin	<ul style="list-style-type: none">• Nilvadipin
	<ul style="list-style-type: none">• Lercanidipin	

Tabelle 5: Wichtigste Kalziumantagonisten nach Beubler (2011), S. 67 und Herold (2017), S. 309 (2,32).

Kalziumantagonisten werden auch als Kalziumkanalblocker bezeichnet und bewirken eine Senkung des TPR durch Vasodilatation. Dies resultiert aus einer Blockade der Typ L (long lasting) Kalziumkanäle; dadurch dass kein Kalzium mehr in die Gefäßmuskelzellen einströmen kann, dilatieren die arteriellen Gefäße und die Nachlast wird gesenkt. *Non-Dihydropyridin-Typ* Kalziumantagonisten führen am Herzen zur Verminderung der Kontraktionskraft, der Herzfrequenz und der Reizleitung. Sie dürfen keinesfalls mit Betablockern kombiniert werden, da dies einen AV-Block und/oder eine Bradykardie auslösen kann.

Kalziumantagonisten vom *Dihydropyridin-Typ* wirken gefäßselektiv, können jedoch Reflextachykardien auslösen; dies kann jedoch durch die Kombination mit einem

Betablocker vermieden werden. Es werden bevorzugt Substanzen mit langer Halbwertszeit eingesetzt; auch eine Gabe in retardierter Darreichungsform ist möglich. Kurzwirksame Präparate haben eine ungünstige prognostische Wirkung und sollten daher zurückhaltend eingesetzt werden; bei Patientinnen und Patienten mit instabiler Angina pectoris oder akutem Myokardinfarkt sind sie kontraindiziert (2,32).

Metaanalysen weisen darauf hin, dass Kalziumantagonisten zur Prävention von Schlaganfällen besser geeignet sind als andere Antihypertensiva (33,41,42). Ob dieser Effekt darauf beruht, dass Kalziumantagonisten einen größeren Einfluss auf das zerebrale Gefäßsystem haben oder lediglich darauf, dass sie den Blutdruck effektiver senken als andere Substanzgruppen, ist noch nicht geklärt (43).

2.6.3.4 ACE-Hemmer und AT₁-Blocker

ACE-Hemmer blockieren – wie der Name schon sagt – das Enzym ACE und bewirken somit eine Verringerung des TPR-steigernden Angiotensin II; dadurch werden der systolische und der diastolische Blutdruck gesenkt.

Eine recht häufige Nebenwirkung ist das Auftreten von Reizhusten.

Dieser erklärt sich dadurch, dass neben der Angiotensin-Umwandlung die Inaktivierung von Bradykinin ein weiterer Effekt des ACE ist. Bradykinin ist ohne den Abbau durch das ACE in hohen Konzentrationen in der Lunge vorzufinden, wo es Bronchospasmen auslösen kann; dies äußert sich klinisch als starker Reizhusten. Therapieabbrüche sind dadurch nicht selten.

Tritt diese Nebenwirkung auf, kann anstatt des ACE-Hemmers ein AT₁-Blocker eingesetzt werden. Diese hemmen ebenfalls die vasokonstriktorische Wirkung des Angiotensin II, jedoch indem sie die AT₁-Rezeptoren an den peripheren Gefäßen blockieren (32,44).

Sowohl ACE-Hemmer als auch AT₁-Blocker sind weit verbreitet in der antihypertensiven Therapie; in der ONTARGET Studie konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der Effektivität zwischen Ramipril und Telmisartan festgestellt werden. Auch bezüglich der Inzidenz von Diabetes mellitus unter Antihypertensiva-Therapie unterscheiden sie sich nicht signifikant (45).

Bei Patientinnen und Patientin mit begleitender Nephropathie hat der Einsatz der beiden RAAS-Hemmer einen besonders hohen Stellenwert; sie sind zur Reduktion der Proteinurie besser geeignet als andere Antihypertensiva (46,47).

ACE-Hemmer:	AT ₁ -Blocker:
• Captopril	• Losartan
• Enalapril	• Valsartan
• Lisinopril	• Candesartan
• Ramipril	• Eprosartan
• Cilazapril	• Irbesartan
• Fosinopril	• Olmesartan
• Perindopril	• Telmisartan
• Quinapril	
• Spirapril	

Tabelle 6: Wichtigste ACE-Hemmer und AT₁-Blocker nach Beubler (2011), S. 66 (32).

2.6.3.5 Reserve-Antihypertonika

Der prognostische Nutzen bezüglich Gesamtmortalität sowie kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität der folgenden Präparate konnte noch nicht belegt werden, daher gelten sie als Reservetherapie (2,44).

Der Renininhibitor Aliskiren ist das dritte Medikament, das in das RAAS eingreift. Die Enzymhemmung bewirkt eine Senkung der Angiotensin II- und Aldosteronspiegel und damit eine Blutdrucksenkung. Ob er eine Prognoseverbesserung bewirkt, konnte allerdings in Studien noch nicht nachgewiesen werden (2): In der ASTRONAUT-Studie wurde Aliskiren einer Standardtherapie zur Blutdrucksenkung hinzugefügt; dadurch konnten jedoch weder die Gesamtmortalität noch die Anzahl der Krankenhauseinweisungen reduziert werden (48). Die ALTITUDE-Studie, in der Aliskiren einer RAAS-hemmenden antihypertensiven Therapie hinzugefügt wurde, musste aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen werden; diese umfassten Hyperkaliämie, Nierenfunktionsstörungen und Hypotension (31).

Alpha₁-Rezeptor-Blocker wie Doxazosin, Prazosin und Urapidil hemmen die postsynaptische Noradrenalinwirkung und sollen somit zur Blutdrucksenkung führen. Jedoch zeigte die ALLHAT-Studie, dass Doxazosin im Vergleich mit dem

Diuretikum Chlortalidon das Risiko der Entwicklung einer Herzinsuffizienz erhöht; daher ist die Monotherapie mit Alpha₁-Rezeptor-Blockern nicht indiziert (44,49).

Zu den zentral wirksamen Antihypertensiva zählt unter anderem der Alpha₂-Rezeptor-Agonist Clonidin. Durch die Hemmung der Sympathikusaktivität erzielt er eine Senkung von Blutdruck, Herzfrequenz und Herzzeitvolumen. Zudem verfügen Alpha₂-Rezeptor-Agonisten über eine periphere Wirkkomponente; diese besteht darin die Noradrenalinfreisetzung aus sympathischen Nervenendigungen zu hemmen. Zu beachten ist, dass ein abruptes Absetzen Blutdruckkrisen auslösen kann (2,44).

Vasodilatoren wie Dihydralazin und Minoxidil senken an den Arteriolen den Muskeltonus; dadurch wird der TPR gesenkt. Beide können reflektorische Tachykardien auslösen und werden daher mit einem Betablocker kombiniert. Ihr Einsatzgebiet sind therapierefraktäre Hypertonien (2,44).

3 Vitamin D

Vitamin D ist streng genommen gar kein Vitamin; es handelt sich um ein Prohormon des Steroidhormons 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D), welches Calcitriol genannt wird (50). Vitamin D wurde erstmalig 1922 von McCollum im Zusammenhang mit Rachitis beschrieben; er konnte mithilfe von Vitamin D Supplementation diese Störung der Knochenmineralisation behandeln (51).

Der Körper kann Vitamin D mithilfe von Sonnenlicht selbst herstellen; geringere Mengen können aber auch über ausgewählte Nahrungsmittel zugeführt werden; zudem sind zahlreiche Nahrungssupplemente im Handel erhältlich. Bevor das zugeführte oder unter UV-Strahlung produzierte Vitamin D seine Wirkung entfaltet, muss es im Körper in aktive Formen metabolisiert werden (52).

Vitamin D ist ein zentrales Hormon im Knochenstoffwechsel, da es die Kalziumkonzentration im Serum reguliert. Ein Vitamin D Mangel kann Osteomalazie und Rachitis verursachen, weshalb Vitamin D auch als *antirachitisches Vitamin* bezeichnet wird. Doch in jüngerer Zeit wurden neben den ossären Wirkungen auch weitere, extraossäre Wirkungen von Vitamin D entdeckt: es soll das Immunsystem beeinflussen und die Muskelkraft stärken; auch auf das kardiovaskuläre System, Hypertonie und Diabetes mellitus könnte es möglicherweise eine positive Wirkung haben (2).

3.1 Vorkommen von Vitamin D in Nahrungsmitteln

Im Durchschnitt werden mit der Ernährung lediglich zwei bis vier Mikrogramm Calciferol aufgenommen. Nahrungsmittel, welche Vitamin D enthalten, sind sehr begrenzt und meist tierischen Ursprungs; mit Abstand den höchsten Vitamin D Gehalt haben fettreiche Fische, wie beispielsweise der Hering mit bis zu 25 Mikrogramm pro 100 Gramm (53). Zum Vergleich: Lebertran enthält rund 330,00 µg/100g Colecalciferol (54).

Die folgende Tabelle zeigt den Vitamin D Gehalt ausgewählter Lebensmittel, nach dem Gehalt in Mikrogramm pro 100 Gramm in absteigender Reihenfolge geordnet.

Lebensmittel	Vitamin D Gehalt ($\mu\text{g} / 100\text{g}$)
Hering	7,80 – 25,00
Lachs	16,00
Hühnereigelb	5,60
Makrele	4,00
Hühnerei, gesamt	2,90
Margarine	2,50 – 7,50
Eierschwammerl	2,10
Champignons	1,90
Rinderleber	1,70
Gouda (45% Fett in Trockenmasse)	1,30
Butter	1,20
Kalbsleber	0,33
Vollmilch (3,5% Fett)	0,09

Tabelle 7: Vitamin D Gehalt verschiedener Lebensmittel nach Souci/Fachmann/Kraut (2008) in (53) S. 3.

3.2 Vitamin D Metabolismus

Die Biosynthese von Calcitriol ist ein aufwändiger Prozess, der an mehreren Lokalisationen im Organismus erfolgt; zum leichteren Verständnis wird dieser Vorgang in Abbildung 8 dargestellt.

Die endogene Synthese beginnt in der Leber mit dem Ausgangsstoff *Cholesterin*, welches durch die Cholesterin-Dehydrogenase zu *7-Dehydro-Cholesterin* umgewandelt wird; dieses wird in die Haut transportiert.

Die UV_B-Strahlen des Sonnenlichts spalten einen Ring des 7-Dehydro-Cholesterins, wodurch eine Vorstufe entsteht, die spontan zum *Cholecalciferol* (*Vitamin D₃*) umgewandelt bzw. isomerisiert wird.

Vitamin D₃ selbst ist biologisch kaum wirksam, daher wird es weiter metabolisiert. Dazu wird es zunächst in die Leber zurücktransportiert, wo es an C²⁵ hydroxyliert wird; dadurch entsteht *25-Hydroxy-Cholecalciferol* (*25(OH)D*). Dasselbe geschieht auch mit dem mit der Nahrung aufgenommenen Vitamin D₃ und D₂ (Ergocalciferol).

25-Hydroxy-Cholecalciferol wird in den Nieren zu *1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol* (*Calcitriol*) umgewandelt; dies erfolgt mithilfe des Enzyms C¹-Hydroxylase (1 α -

Hydroxylase), welches unter anderem durch hohe Parathormon- und niedrige Phosphatspiegel aktiviert wird. Im Falle hoher Kalzium- und Phosphatspiegel im Serum wird diese Reaktion durch negative Rückkopplung gehemmt. Calcitriol hat einen positiven Effekt auf die Knochenmineralisation, indem es die Resorption von Kalzium und Phosphat im Darm fördert und deren renale Ausscheidung hemmt (2,50,55).

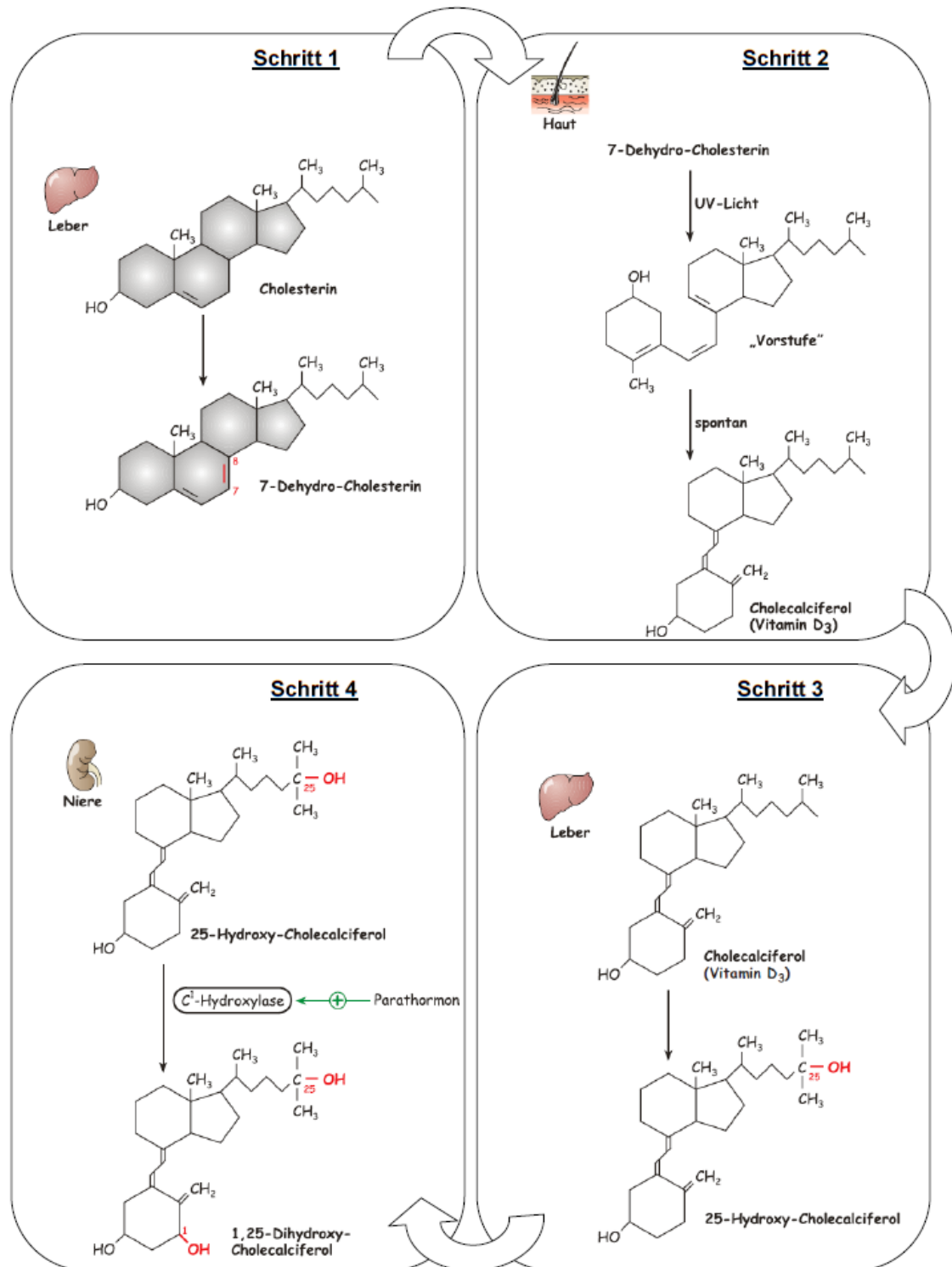


Abbildung 8: Biosynthese von Calcitriol adaptiert nach Horn (2015), S. 443f. (55).

3.3 Wirkung

Seine Wirkung entfaltet das lipophile Calcitriol durch die Bindung an den Vitamin D Rezeptor (VDR); er gehört zur Klasse der Steroidrezeptoren und befindet sich im Zytosol der Zelle. Nach Bindung von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ wird er in den Zellkern geschleust, wo infolgedessen verschiedene Gene aktiviert oder inaktiviert werden. Die Hauptlokalisationen des VDR sind Darm, Knochen und Nieren.

Im *Darm* fördert Calcitriol die Resorption von Kalzium (Ca^{2+}), indem es die Mukosazellen zur Bildung von Ca^{2+} -bindendem Protein anregt. Die Phosphatresorption wird ebenso reguliert. Im *Knochen* bewirkt $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ eine gesteigerte Knochenmineralisation durch Osteoblastenstimulation und Bildung von Hydroxylapatitkristallen. In der *Niere* wird die renale Elimination von Kalzium und Phosphat gehemmt; dieser Vorgang geschieht jedoch nur abhängig von dementsprechend hohen Parathormon-Spiegeln (55).

Zusammenfassend fördert Calcitriol den Knochenstoffwechsel, indem es an unterschiedlichen Lokalisationen im Körper dafür sorgt, dass die Kalzium- und Phosphat-Serumspiegel ausreichend hoch sind.

Oben genannte Vitamin D Rezeptoren sind jedoch im gesamten Organismus zu finden – auch am Herzen und den Blutgefäßen. Zudem kann $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ autokrin und parakrin wirken, da sich die 1α -Hydroxylase nicht nur – wie lange Zeit angenommen – in der Niere befindet, sondern auch in den Zellen des Herzkreislaufsystems. Die Umwandlung von $25(\text{OH})\text{D}$ in $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ durch dieses Enzym ist größtenteils von der Konzentration an zirkulierendem $25(\text{OH})\text{D}$ abhängig, jedoch beeinflussen auch Zytokine diesen Prozess(50,56,57).

Die Aktivität der VDR beeinflusst viele Mechanismen und Prozesse im Körper: In einer experimentellen Studie zeigte sich, dass die völlige Gen-Inaktivierung des VDR oder der 1α -Hydroxylase bei Mäusen zu Myokardhypertrophie, überaktivem RAAS und Hypertonie führt; auch die Thrombogenität und das Fortschreiten von Atherosklerose nahm zu (50,56,57).

Die Aktivierung des VDR hemmt die Parathormon-Synthese; dies wirkt sich kardioprotektiv aus, da hohe Parathormon-Spiegel mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind (50,56–58).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass durch die VDR-Aktivierung das RAAS gehemmt wird; das deutet auf eine antihypertensive Wirkung hin (50,59–61). Studien suggerieren, dass die Aktivierung des VDR antidiabetisch wirke, da es die Insulinsekretion und -Sensitivität fördern und die Betazellen des Pankreas vor Dysfunktion und Zelltod schützen soll (50,62,63).

3.4 Vitamin D Mangel

Der Vitamin D Status wird anhand des 25(OH)D-Spiegels im Serum gemessen. In dieser Form wird der tatsächliche Wert besser wiedergespiegelt als in Form des kurzlebigen, sehr aktiven 1,25(OH)₂D, da 25(OH)D die Hauptform ist, in der Vitamin D im Blut zirkuliert. Das Screening auf D-Hypovitaminose sollte gemäß Richtlinien der Endocrine Society bei allen Risikogruppen für Vitamin D Mangel erfolgen (64).

Zu den Risikogruppen zählen unter anderem:

- ältere Population
- Personen, die wenig Sonnenexposition haben
- Personen, deren Dauermedikation mit Calcitriol interagiert (z. B. Phenytoin)
- Patientinnen und Patienten mit Malabsorptionssyndrom (2)

Von einem Vitamin D Mangel spricht man bei einem 25(OH)D-Serumspiegel unter 20ng/ml; bei einem Wert von 21-29 ng/ml liegt eine Vitamin D Insuffizienz vor (65). Es gibt jedoch in der wissenschaftlichen Literatur teilweise auch unterschiedliche Definitionen der cut-off Werte für einen Vitamin D Mangel.

Vitamin D Mangel ist sehr weit verbreitet; Studien zeigten, dass definitionsabhängig ca. 20-100 Prozent der älteren Population in Europa, Kanada und den USA betroffen sind (64–70) . Doch auch in jüngeren Altersgruppen ist die Prävalenz hoch: 32 Prozent der Studierenden und des ärztlichen Personals im Boston Hospital wiesen z.B. in einer anderen Studie einen Vitamin D Mangel auf (65,71).

Dass die D-Hypovitaminose Rachitis, Osteomalazie und Osteoporose verursacht, ist bereits hinlänglich bekannt. Das Osteoid wird nur unzureichend mineralisiert, da aufgrund des niedrigen Calcitriol-Serumspiegels zu wenig Kalzium und Phosphat eingelagert werden kann. Ist das Knochenwachstum noch nicht

abgeschlossen, spricht man von Rachitis, danach von Osteomalazie. Skelettschmerzen und Verbiegungen der Knochen sind die Folge (2). Wirksam in der Prävention und Therapie von Rachitis, Osteomalazie und Frakturen ist die Vitamin D-Supplementation (50,72–75). Daher wurden in den 1930er und 1940er Jahren Milchprodukte in den USA und Großbritannien auch mit Vitamin D angereichert und zum Sonnenbaden aufgerufen um Rachitis zu verhindern bzw. zu therapieren (50,76,77).

Wie Abbildung 9 zeigt, ist eine D-Hypovitaminose mit zahlreichen weiteren Erkrankungen assoziiert. Erkrankungen, die im Laufe des Lebens auftreten können, treten bei Vitamin D Mangel deutlich früher auf als bei einem balancierten Vitamin D Haushalt (78,79).

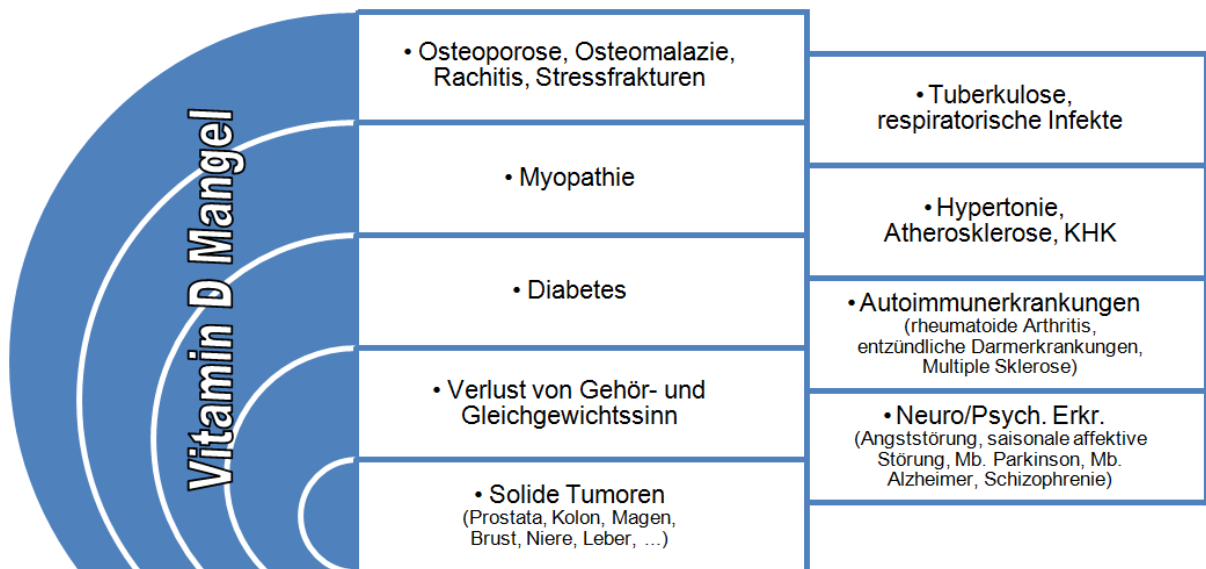


Abbildung 9: Mit Vitamin D (Calcitriol) Mangel assoziierte, chronische Erkrankungen, adaptiert nach Tuohimaa (2009), S. 79 (78).

Angesichts der langen Liste an assoziierten Erkrankungen gilt es weitere Untersuchungen bezüglich der Kausalität durchzuführen. Aufgrund der hohen Prävalenz des Vitamin D Mangels, würde er ein massives Problem für das Gesundheitswesen darstellen, wenn nicht nur eine Korrelation, sondern auch ein kausaler Zusammenhang zwischen Vitamin D Mangel und den oben genannten chronischen Erkrankungen bestünde. Public Health Experten sind gefordert sich Strategien zu überlegen, eine ausreichende Vitamin D Zufuhr in der Allgemeinbevölkerung zu sichern (80).

4 Methoden

4.1 Studiendesign

Ziel dieser Studie ist es, herauszufinden, ob die Supplementation von Vitamin D bei hypertensiven Patientinnen und Patienten einen Einfluss auf das nächtliche Blutdruckverhalten hat. Primäre Outcome-Parameter dieser nicht vorspezifizierten post-hoc Analyse einer randomisierten Placebo kontrollierten Studie waren der systolische und der diastolische nächtliche 24-Stunden Blutdruck in mmHg.

Die Studie wurde im Rahmen der Styrian Hypertension Study durchgeführt. Es handelt sich um eine monozentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Studie, die an der Medizinischen Universität Graz durchgeführt wurde. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität genehmigt und wurde gemäß den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki designt und durchgeführt (5).

4.2 Studienteilnehmer

Als Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wurden Erwachsene über 18 Jahren mit Vitamin D Mangel und arterieller Hypertonie ausgewählt.

Die Rekrutierung erfolgte in der Ambulanz der Abteilung für Kardiologie und der Ambulanz der Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie der Universitätsklinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität Graz.

Alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung (Informed Consent) zur Teilnahme an der Studie.

Durchgeführt wurde die Studie von Juni 2011 bis August 2014 in der endokrinologischen Ambulanz (5).

4.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren das Vorliegen eines Vitamin D Mangels (Serum 25(OH)D 30ng/ml oder geringer) und arterieller Hypertonie; als solche klassifiziert wurden Blutdruckwerte $\geq 140/90$ mmHg in der ärztlichen Messung, respektive einem Mittelwert $\geq 125/80$ mmHg im ABDM, respektive Werten $\geq 130/85$ mmHg bei der Selbstmessung zuhause; auch

Personen mit bestehender medikamentöser antihypertensiver Therapie wurden eingeschlossen (5).

Ausgeschlossen wurden Personen, bei denen folgende Faktoren vorlagen:

- Hyperkalzämie (Serumkalzium > 2,65 mmol/l)
- schwangere und stillende Frauen
- Einnahme von Präparaten im Rahmen anderer Studien
- ACS oder cerebrovasculäres Ereignis zwei Wochen vor Studienbeginn
- eGFR < 15 ml/min/1,73m²
- Systolischer 24h-Blutdruck > 160 mmHg oder < 120 mmHg
- Diastolischer 24h-Blutdruck > 100 mmHg
- Änderung der antihypertensiven Therapie vier Wochen vor Studienbeginn oder während Studienzeit geplant; sowohl medikamentös als auch Lifestyle
- Erkrankungen, die die Lebenserwartung auf unter ein Jahr limitieren
- Klinisch signifikante akute Erkrankungen, die einer medikamentösen Therapie, Chemotherapie oder Bestrahlung bedürfen
- Regelmäßige Vitamin D Supplementation (> 880 IU/Tag) zusätzlich zur Studienmedikation, in den letzten vier Wochen vor Studienbeginn (5)

4.3 Intervention

Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wurden 1:1 in eine Interventions- und eine Placebogruppe randomisiert. Die Interventionsgruppe (Vitamin D Gruppe) erhielt täglich 2800 IU Vitamin D₃ in Form von sieben öligen Tropfen (Oleovit® D₃ der Firma Fresenius Kabi, Graz). Die Placebogruppe bekam täglich sieben ölige Tropfen ohne Wirkstoff. Die Zuteilung zu den Gruppen erfolgte mittels Blockrandomisierung und wurde bezüglich des Geschlechts stratifiziert (5).

4.4 Messungen

Bei der Baseline Visite, welche zwischen 7 und 11 Uhr morgens stattfand, erfolgte die klinische Untersuchung, die Medikamentenanamnese und eine Blutabnahme; am selben Tag erfolgte das 24h-ABDM. Am darauffolgenden Tag wurden die Teilnehmerinnen und Teilnehmer, welche die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, randomisiert und erhielten ihre Studienmedikation. Die Einnahme erfolgte

über einen Zeitraum von 54 ± 10 Tagen in der Interventionsgruppe, respektive 54 ± 9 Tagen in der Placebogruppe bis zur Abschlussvisite (5).

4.5 Statistische Analysen

Die statistischen Auswertungen wurden auf die Studienteilnehmer beschränkt, die eine nächtliche ambulante Blutdruckmessung bei der Baseline Visite und bei der Abschlussvisite hatten. Kontinuierliche Parameter wurden mittels deskriptiver Statistiken im Hinblick auf ihre Normalverteilung getestet; Parameter, die eine Normalverteilung aufwiesen, werden im Folgenden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) präsentiert, wohingegen Parameter, die signifikant von einer Normalverteilung abweichen, als Median mit 25. und 75. Perzentile dargestellt. Kategorielle Parameter werden als Prozentwerte dargestellt.

Um Unterschiede zwischen der Vitamin D- und der Placebogruppe bei der Baseline Untersuchung zu evaluieren, wurde für kontinuierliche Parameter der Student's T-Test verwendet und für kategorielle Parameter der Chi-Quadrat-Test. Bei nicht normal verteilten Variablen wurden für die Berechnung des Student's T-Test logarithmische transformierte ($\log e$) Werte herangezogen, da man durch eine logarithmische Transformation eine Normalverteilung des Parameters erreichen oder sich dieser stark annähern kann.

Zur Auswertung des primären Endpunktes der Studie, nämlich des Gruppenunterschiedes (Vitamin D versus Placebogruppe) der nächtlichen Blutdruckwerte, wurde eine Analysis of Co-Variance (ANCOVA) berechnet, bei der man die nächtlichen Blutdruckwerte bei der Abschlussvisite auf Unterschiede zwischen den Gruppen testete, wobei man dabei das statistische Modell für die Baseline Werte des nächtlichen Blutdruckes adjustierte.

Die statistischen Auswertungen erfolgten mittels des Programms SPSS Version 23.0. Das statistische Signifikanzniveau lag bei einem p-Wert kleiner 0,05.

5 Ergebnisse

5.1 Deskriptive Statistik

Von den insgesamt 200 randomisierten Patientinnen und Patienten hatten 183 eine nächtliche Blutdruckmessung bei der Baseline Visite und bei der Abschlussvisite. Die Charakteristika dieser Personen bei der Baseline Visite werden in Tabelle 8 gezeigt:

	Alle	Vitamin D	Placebo	P-Wert
Anzahl	183	91	92	
Männer (%)	51,9	53,8	50,0	0,603
Alter (Jahre)	60,1 ± 11,4	60,4 ± 11,2	59,7 ± 11,6	0,650
BMI (kg/m ²)	30,2 ± 5,0	30,5 ± 4,4	29,9 ± 5,6	0,414
25(OH)D (ng/ml)	21,2 ± 5,6	22,1 ± 5,4	20,3 ± 5,7	0,031
Parathormon (pg/ml)	49,0 (39,6-62,7)	48,9 (41,0-61,5)	50,2 (38,9-63,6)	0,779
Plasmakalzium (mmol/l)	2,37 ± 0,10	2,37 ± 0,10	2,73 ± 0,11	0,793
Diabetes ADA (%)	37,7	31,9	58,0	0,105
Aktiver Raucher (%)	15,3	17,6	13,0	0,394
<i>24h RR (mmHg)</i>				
Systolisch	131,5 ± 9,0	131,5 ± 8,1	131,6 ± 9,8	0,901
Diastolisch	77,8 ± 7,7	78,2 ± 7,4	77,4 ± 8,0	0,474
<i>Nächtlicher RR (mmHg)</i>				
Systolisch	120,9 ± 14,3	120,3 ± 10,6	121,4 ± 17,2	0,590
Diastolisch	69,3 ± 8,4	69,0 ± 8,6	69,5 ± 8,2	0,683
Antihypertensiva (Anzahl)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,205
LDL-Cholesterin (mg/dl)	112,4 ± 39,5	113,4 ± 40,7	131,6 ± 9,8	0,748
eGFR-EPI	83,0 ± 17,6	84,1 ± 17,4	81,8 ± 17,9	0,366

Die p-Werte wurden für die Gruppenunterschiede der Vitamin D- versus der Placebogruppe mit entweder Student's T-Test oder Chi Quadrat Test berechnet.

Kontinuierliche Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Median mit 25.-75. Perzentile gezeigt.

BMI= Body mass index; 25(OH)D= 25-Hydroxyvitamin D; Diabetes ADA= Diabetes gemäß Definition der American Diabetes Association; eGFR-EPI= estimated glomeruläre Filtrationsrate gemäß der CKD-EPI Formel

Tabelle 8: Charakteristika der Studienpopulation bei der Baseline Visite.

5.2 Effekt der Vitamin D Supplementierung auf den nächtlichen Blutdruck

Bei der Auswertung des primären Outcome Parameters zeigte sich sowohl beim nächtlichen systolischen wie auch beim nächtlichen diastolischen Blutdruck kein signifikanter Behandlungseffekt (siehe Tabelle 9).

Charakteristika	Baseline	Follow-up	Behandlungseffekt	p-Wert
Nächtlicher 24-Stunden Blutdruck systolisch (mmHg)				
Vitamin D (n=91)	120,3 ± 10,6	120,2 ± 11,7	-0,7 (-3,9 bis 2,6)	0,687
Placebo (n=92)	121,4 ± 17,2	121,4 ± 14,1		
Nächtlicher 24-Stunden Blutdruck diastolisch (mmHg)				
Vitamin D (n=91)	69,0 ± 8,6	69,7 ± 8,7	1,4 (-0,4 bis 3,2)	0,134
Placebo (n=92)	69,5 ± 8,2	68,7 ± 9,2		

Behandlungseffekte (mit 95% Konfidenzintervall) und p-Werte wurden mittels ANCOVA berechnet.

Die Daten werden ansonsten als Mittelwerte ± Standardabweichung präsentiert.

Tabelle 9: Primäre Outcome Parameter zur Basis- und Abschlussvisite sowie Behandlungseffekte

6 Diskussion

In der vorliegenden Studie konnte keine signifikante Senkung des nächtlichen Blutdrucks durch Vitamin D Supplementierung gezeigt werden. Diese Studienergebnisse können also keinen antihypertensiven Effekt von Vitamin D zeigen.

Über den Einfluss von Vitamin D Supplementation auf den nächtlichen Blutdruck wurden noch keine weiteren Studien durchgeführt, wodurch die Wichtigkeit der vorliegenden Studiendaten unterstrichen wird. Jedoch zeigten frühere Studien, dass Hypertoniker mit Non-Dipping Verhalten signifikant niedrigere 25(OH)D Serumspiegel haben als jene mit normalem Dipping. Es wird daher vermutet, dass Vitamin D Mangel mit Non-Dipping Verhalten assoziiert ist (81,82). In diesem Zusammenhang sind auch die vorliegenden Ergebnisse als hochrelevant einzustufen.

Bisherige randomisierte Placebo kontrollierte Vitamin D Studien und Metaanalysen lieferten widersprüchliche Ergebnisse bezüglich eines möglichen Blutdruck-senkenden Effekts einer Vitamin D Supplementation:

Der 24h-Blutdruck konnte bei derselben Studienpopulation wie in der vorliegenden Studie nicht gesenkt werden, wie dies in einer vorangegangenen Publikation der Styrian Hypertension Study gezeigt wurde (5).

Eine 2014 publizierte Meta-Analyse lieferte gemischte Ergebnisse bezüglich der Blutdruck-senkenden Wirkung von Vitamin D: Systolischer und diastolischer Blutdruck konnten in den untersuchten RCTs nicht gesenkt werden. Bei einer Subgruppen-Analyse zeigte sich jedoch, dass bei Patientinnen und Patienten mit bestehender kardiometabolischer Erkrankung der diastolische Blutdruck signifikant gesenkt werden konnte (83).

In einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie, welche den Blutdruck-senkenden Effekt einer 3-monatigen Vitamin D Supplementation bei Menschen mit dunkler Hautfarbe untersuchte, konnte eine geringe, jedoch statistisch signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks gezeigt werden (RR systolisch $-1,4$ mmHg). Dieses Ergebnis ist deshalb bedeutsam, da dunkelhäutige Menschen zum einen eher zu Bluthochdruck neigen und zum anderen niedrigere 25(OH)D Serumspiegel als Hellhäutige/Kaukasier aufweisen (84).

Bei einer in Dänemark durchgeführten randomisierten Placebo-kontrollierten Studie konnte der 24h-Blutdruck durch Vitamin D Supplementation nicht gesenkt

werden. Jedoch konnte der zentrale, systolische Blutdruck um 7/2 mmHg verringert werden. Zudem zeigte eine nachträgliche Subgruppen-Analyse, bei der Studienteilnehmer ausgeschlossen wurden, die bereits bei der Baseline Visite einen normalen Vitamin D Status hatten, eine signifikante Senkung des systolischen und diastolischen 24h-Blutdrucks (85).

Eine andere Placebo-kontrollierte Studie, deren Studienpopulation 70 Jahre oder älter war und an isoliertem systolischen Hypertonus litt, konnte keine Verbesserung der Blutdruckwerte unter Vitamin D Supplementation zeigen (86).

Auch die groß angelegte DAYLIGHT Studie mit 534 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern konnte auch bei Patientinnen und Patienten mit „Prä-Hypertonus“ und Hypertonie Grad 1 keinen Blutdruck-senkenden Effekt einer Vitamin D Supplementation feststellen. Anzumerken ist jedoch, dass sich die Blutdruckklassifizierung von der ESH/ESH Leitlinie unterscheidet und auch Personen mit einem systolischen Blutdruckwert von unter 120 mmHg eingeschlossen wurden (87).

Bei Patientinnen und Patientin mit resistentem Hypertonus konnte der Blutdruck unter 6-monatiger, intermittierender Vitamin D Supplementation ebenfalls nicht gesenkt werden (88).

Auch bei einer weiteren Placebo-kontrollierten Studie, in der Vitamin D über einen langen Studienzeitraum (18 Monate) supplementiert wurde, konnte kein blutdrucksenkender Effekt gezeigt werden. Jedoch handelte es sich bei der Studienpopulation im Gegensatz zu unserer vorliegenden Studie um normotensive Personen (mittlerer Blutdruck 123,4/76,3 mmHg in der Vitamin D Gruppe, respektive 122,6/75,6 mmHg in der Placebogruppe) (89).

Ungeachtet dessen konnte in großen Beobachtungsstudien und Meta-Analysen gezeigt werden, dass ein niedriger 25(OH)D Serumspiegel ein signifikanter Marker für arterielle Hypertonie ist (5,90,91), wobei man diesbezüglich jedoch nicht unkritisch einen kausalen Zusammenhang in den Raum stellen darf.

Unter Berücksichtigung all dieser Erkenntnisse wäre es daher überlegenswert, eine Studie mit einer hypertensiven Studienpopulation durchzuführen, deren 25(OH)D Serumspiegel deutlich erniedrigt ist. Ein länger andauerndes Behandlungsintervall von mindestens drei Monaten sollte ebenso in Betracht gezogen werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224–60.
2. Herold G. *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Köln: Gerd Herold; 2017.
3. Statistik Austria. Gestorbene insgesamt seit 1970 nach Todesursachen, absolut [Internet]. 2014 [cited 2016 Dec 2]. Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/todesursachen/todesursachen_im_ueberblick/index.html
4. Burgaz A, Örsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2011;29(4):636–45.
5. Pilz S, Gaksch M, Kienreich K, Gröbler M, Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A, et al. Effects of Vitamin D on Blood Pressure and Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Controlled Trial. *Hypertension*. 2015;65(6):1195–201.
6. Eber B, Weber T. State of the art - Arterielle Hypertonie. *Osterr Arzteztg*. 2006;(5):34–44.
7. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002 Feb 27;287(8):1003–10.
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2013 Jul 21;34(28):2159–219.
9. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Pr. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2017 Nov 13;HYP.0000000000000067. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/>
10. Silbernagl S, Lang F. *Taschenatlas Pathophysiologie*. 4. Auflage. Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag; 2013.
11. Watschinger B, Arbeiter K, J A, Drexel H, Eber B, Fasching P, et al. Klassifikation, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie 2013: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH). *J für Hypertonie - Austrian J Hypertens*. 2013;17(3):99–108.
12. Burr ML, Dolan E, O'Brien EW, O'Brien ET, McCormack P. The value of ambulatory blood pressure in older adults: The Dublin outcome study. *Age Ageing*. 2008;37(2):201–6.
13. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler G, Kreipe H. *Pathologie*. 5. Pathologie. München; Jena: Elsevier, Urban und Fischer; 2012.
14. Reim M, Kirchhof B, Wolf S. *Diagnosen am Augenhintergrund: vom Befund zur Diagnose*. Stuttgart; New York: Thieme; 2004.
15. Bönner G. *Der hypertensive Notfall*. DMW - Dtsch Medizinische

- Wochenschrift. 2017 Sep 22;142(19):1437–45.
16. Freedman BI, Iskandar SS, Appel RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(2):207–21.
 17. Shantsila A, Lip GYH. Malignant hypertension revisited - Does this still exist? *Am J Hypertens.* 2017;30(6):543–9.
 18. SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2103–16.
 19. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, et al. Effects of Comprehensive Lifestyle Modification on Diet, Weight, Physical Fitness, and Blood Pressure Control: 18-Month Results of a Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2006 Apr 4;144(7):485–95.
 20. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. *Eur Heart J.* 2011 Dec 2;32(24):3081–7.
 21. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook J V, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2006;24(2):215–33.
 22. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010 Nov;92(5):1189–96.
 23. Romero R, Bonet J, de la Sierra A, Aguilera MT, on Behalf of the Esoph Study Investigators. Undiagnosed obesity in hypertension: Clinical and therapeutic implications. *Blood Press.* 2007 Jan 8;16(6):347–53.
 24. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of Weight Reduction on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension.* 2003 Nov 1;42(5):878–84.
 25. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension.* 2005;46(4):667–75.
 26. Andreas S, Bartsch G, Batra A, Effertz T, Gohlke H, Jähne A, et al. "Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums" - S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. 2015;(AWMF-Register Nr. 076-006).
 27. Critchley JA, Capewell S. Mortality Risk Reduction Associated With Smoking Cessation in Patients With Coronary Heart Disease. *JAMA.* 2003 Jul 2;290(1):86–97.
 28. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. *Am J Med.* 2009;122(3):290–300.
 29. Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens.* 2010 Jul;28(7):1584–90.
 30. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens.* 2006 Jan;24(1):3–10.
 31. Parving H-H, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2012 Dec 6;367(23):2204–13.
 32. Beubler E. *Kompandium der Pharmakologie.* 3rd ed. Wien: Springer; 2011.

33. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009 May 19;338(may19 1):b1665.
34. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, Hengstler J, Dartois N, Laloux B, et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation*. 2000 Jun 6;101(22):2601–6.
35. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 2008 Feb;26(2):351–6.
36. Kampus P, Serg M, Kals J, Zagura M, Muda P, Karu K, et al. Differential Effects of Nebivolol and Metoprolol on Central Aortic Pressure and Left Ventricular Wall Thickness. *Hypertension*. 2011 Jun 1;57(6):1122–8.
37. Stears AJ, Woods SH, Watts MM, Burton TJ, Graggaber J, Mir FA, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial Comparing the Effects of Amiloride and Hydrochlorothiazide on Glucose Tolerance in Patients With Essential Hypertension. *Hypertension*. 2012 May 1;59(5):934–42.
38. World Health Organization. Arterial hypertension. Report of a WHO expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1978;(628):7–56.
39. Whitworth JA, World Health Organization IS of HWG. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003 Nov;21(11):1983–92.
40. Chobanian A V., Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003 Dec 1;42(6):1206–52.
41. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2005 Jun 27;165(12):1410–9.
42. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Channel Blockers for Coronary Heart Disease and Stroke Prevention. *Hypertension*. 2005 Aug 1;46(2):386–92.
43. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009 Nov;27(11):2121–58.
44. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. *Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016.
45. Caputo R, Doostzadeh J, Ph D, Cao S, Simonton CA, Sudhir K, et al. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med*. 2008 Apr 10;358(15):1547–59.
46. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*. 2007 Apr;369(9568):1208–19.
47. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JFE. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med*. 2008 Jan 1;148(1):30–48.
48. Gheorghide M, Böhm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, et

- al. Effect of Aliskiren on Postdischarge Mortality and Heart Failure Readmissions Among Patients Hospitalized for Heart Failure. *JAMA*. 2013 Mar 20;309(11):1125.
49. Sica DA. Doxazosin and congestive heart failure. *Congest Hear Fail*. 2002;8(3):178–84.
50. Pilz S, Verheyen N, Grübler MR, Tomaschitz A, März W. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. *Nat Rev Cardiol*. 2016 May 6;13(7):404–17.
51. McCollum E V. The paths to the discovery of vitamins A and D. *J Nutr*. 1967 Feb;91(2):Suppl 1:11-6.
52. Wiesenauer M, Pschyrembel Redaktion. Vitamin D [Internet]. Pschyrembel online. [cited 2017 Sep 19]. Available from: <https://www-1pschyrembel-1de-1pschyrembel.han.medunigraz.at/Vitamin-D/H00DT/doc/>
53. BfR, DGE, MRI. Ausgewählte Fragen und Antworten zu Vitamin D [Internet]. [cited 2017 Sep 19]. Available from: <https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/ws/faq/FAQ-VitaminD-DGE-BfR-MRI.pdf>
54. IVB Neue Medien GmbH. Vitamine und Nährstoffe im Lebertran [Internet]. [cited 2017 Sep 19]. Available from: <https://www.vitamine.com/lebensmittel/lebertran/>
55. Horn F. *Biochemie des Menschen*. 6. überarb. Stuttgart: Thieme; 2015.
56. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. *Endocr Rev*. 2008 Oct;29(6):726–76.
57. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016 Jan 17;96(1):365–408.
58. van Ballegooijen AJ, Reinders I, Visser M, Brouwer IA. Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am Heart J*. 2013 May;165(5):655–664.e5.
59. Yuan W, Pan W, Kong J, Zheng W, Szeto FL, Wong KE, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Suppresses Renin Gene Transcription by Blocking the Activity of the Cyclic AMP Response Element in the Renin Gene Promoter. *J Biol Chem*. 2007 Oct 12;282(41):29821–30.
60. Li YC. Molecular Mechanism of Vitamin D in the Cardiovascular System. *J Investig Med*. 2011 Aug 1;59(6):868–71.
61. Chen S, Sun Y, Agrawal DK. Vitamin D deficiency and essential hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2015 Nov;9(11):885–901.
62. Mathieu C. Vitamin D and diabetes: Where do we stand? *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 May;108(2):201–9.
63. Pilz S, Kienreich K, Rutters F, de Jongh R, van Ballegooijen AJ, Grübler M, et al. Role of Vitamin D in the Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2013 Apr 25;13(2):261–70.
64. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
65. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–30.
66. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. EPIDOS Study

- Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Mar;81(3):1129–33.
67. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jun;90(6):3215–24.
 68. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med.* 2006 Sep;260(3):245–54.
 69. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006 Mar;81(3):353–73.
 70. Greene-Finestone LS, Berger C, de Groh M, Hanley DA, Hidiroglou N, Sarafin K, et al. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. *Osteoporos Int.* 2011 May;22(5):1389–99.
 71. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med.* 2002 Jun 1;112(8):659–62.
 72. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jan;96(1):53–8.
 73. Cashman KD, Kiely M. Recommended dietary intakes for vitamin D: where do they come from, what do they achieve and how can we meet them? *J Hum Nutr Diet.* 2014 Oct;27(5):434–42.
 74. German Nutrition Society. New Reference Values for Vitamin D. *Ann Nutr Metab.* 2012;60(4):241–6.
 75. Cashman KD. Vitamin D: dietary requirements and food fortification as a means of helping achieve adequate vitamin D status. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015 Apr;148:19–26.
 76. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol.* 2013 Jan 27;5(1):51–108.
 77. Zittermann A. Vitamin D and cardiovascular disease. *Anticancer Res.* 2014 Sep;34(9):4641–8.
 78. Tuohimaa P. Vitamin D and aging. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009;114:78–84.
 79. Tuohimaa P. Vitamin D, aging, and cancer. *Nutr Rev.* 2008 Oct;66(10 Suppl 2):S147–52.
 80. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016 Apr;103(4):1033–44.
 81. Yilmaz S, Sen F, Ozeke O, Temizhan A, Topaloglu S, Aras D, et al. The relationship between vitamin D levels and nondipper hypertension. *Blood Press Monit.* 2015 Dec;20(6):330–4.
 82. Demir M, Günay T, Özmen G, Melek M. Relationship between vitamin D deficiency and nondipper hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2013;35(1):45–9.
 83. Kunutsor SK, Burgess S, Munroe PB, Khan H. Vitamin D and high blood pressure: causal association or epiphenomenon? *Eur J Epidemiol.* 2014 Jan;29(1):1–14.
 84. Forman JP, Scott JB, Ng K, Drake BF, Suarez EG, Hayden DL, et al. Effect

- of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2013 Apr;61(4):779–85.
85. Larsen T, Mose FH, Bech JN, Hansen AB, Pedersen EB. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Hypertens*. 2012 Nov;25(11):1215–22.
 86. Witham MD, Price RJG, Struthers AD, Donnan PT, Messow C-M, Ford I, et al. Cholecalciferol treatment to reduce blood pressure in older patients with isolated systolic hypertension: the VitDISH randomized controlled trial. *JAMA Intern Med*. 2013 Oct 14;173(18):1672–9.
 87. Arora P, Song Y, Dusek J, Plotnikoff G, Sabatine MS, Cheng S, et al. Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension: the DAYLIGHT trial. *Circulation*. 2015 Jan 20;131(3):254–62.
 88. Witham MD, Ireland S, Houston JG, Gandy SJ, Waugh S, Macdonald TM, et al. Vitamin D therapy to reduce blood pressure and left ventricular hypertrophy in resistant hypertension: randomized, controlled trial. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2014 Apr;63(4):706–12.
 89. Scragg R, Slow S, Stewart AW, Jennings LC, Chambers ST, Priest PC, et al. Long-term high-dose vitamin D3 supplementation and blood pressure in healthy adults: a randomized controlled trial. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2014 Oct;64(4):725–30.
 90. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: Meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:205–21.
 91. Kienreich K, Grubler M, Tomaschitz A, Schmid J, Verheyen N, Rutters F, et al. Vitamin D, arterial hypertension & cerebrovascular disease. *Indian J Med Res*. 2013 Apr;137(4):669–79.