

Diplomarbeit

**Zusammenhang von Vitamin D-Mangel mit
arteriellem Hypertonus und dem Renin-
Angiotensin-Aldosteron System**

eingereicht von

Freya-Maria Peyrer

Mat.Nr.: 0312313

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ. Klinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin

unter der Anleitung von

Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Barbara Obermayer-Pietsch

Ass. Dr. Stefan Pilz

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

Unterschrift

Danksagungen

Ich möchte mich bei Frau Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Obermayer-Pietsch für die Bereitstellung des Themas und die rasche Erledigung aller formellen Schritte herzlichst bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Ass. Dr. Stefan Pilz für die große Unterstützung bei der Bearbeitung der Fragestellung. Von seiner Motivation und Fachkompetenz auf diesem Gebiet habe ich nicht nur für diese Arbeit sehr profitiert sondern kann viele neue Erkenntnisse über mein Themengebiet für die Zukunft mitnehmen.

Vielen Dank auch an Herrn Ass. Dr. Andreas Tomaschitz für die gute Einführung und Zusammenarbeit an der GECOH-Studie und an das ENM-Laborteam für die liebevolle Aufnahme.

Ein großes Dankeschön auch an meine Eltern, Monika und Josef Peyrer, die mir während der gesamten Studienzeit nicht nur finanziell, sondern auch emotional eine große Stütze waren und immer Verständnis für mich hatten.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Freund Josef bedanken, der mich durch seine Ermutigungen und sein Verständnis durch alle Krisen der Studienzeit getragen und mich stets aufs Neue motiviert hat. Besonders während der arbeitsintensiven Diplomarbeitszeit konnte ich immer auf seine Unterstützung bauen und bin liebevoll von ihm umsorgt worden.

Zum Schluss möchte ich mich bei all meinen Freunden bedanken, die mich immer motiviert haben und mir die Studienzeit zu einem so schönen und unvergesslichen Lebensabschnitt machten.

Danke!

Zusammenfassung

Hintergrund, Ziel: Einen unzureichenden Vitamin D-Status, definiert durch Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D (25[OH]D) < 30 ng/mL, findet man fast bei der Hälfte der Weltbevölkerung. Vorgehende Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen Vitamin D Mangel und erhöhtem Blutdruck sowie erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) hin, wobei dies bei BluthochdruckpatientInnen noch nicht ausreichend untersucht wurde. Ziel der Diplomarbeit ist es daher, den Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status und arteriellem Blutdruck zu evaluieren und zu überprüfen, ob diese Assoziation zumindest teilweise über das RAAS mediiert wird.

Material und Methoden: Im Rahmen der „Graz Endocrine Causes of Hypertension“ (GECOH) Studie, einer monozentrischen Diagnosestudie, wurden PatientInnen mit arterieller Hypertonie rekrutiert. Es erfolgte eine Messung des arteriellen Blutdrucks und es wurden 25(OH)D und 1,25-Dihydroxyvitamin D (1,25[OH]₂D) sowie Renin und Aldosteron bestimmt.

Ergebnisse: Es wurden 64 PatientInnen (59% Frauen; mittleres Alter 51,6 Jahre) rekrutiert. Bei 61,3% der PatientInnen zeigte sich ein unzureichender Vitamin D-Status. In für Alter- und Geschlecht-adjustierten Analysen zeigte sich ein statistisch signifikanter inverser Zusammenhang zwischen 25(OH)D und diastolischem Blutdruck (Korrelationskoeffizient = $-0,334$; P-Wert = $0,011$) sowie ein nichtsignifikanter Trend für eine inverse Assoziation von 25(OH)D und systolischem Blutdruck (Korrelationskoeffizient = $-0,231$; P-Wert = $0,084$). Es zeigten sich jedoch keine statistisch signifikanten Zusammenhänge von 25(OH)D oder 1,25(OH)₂D mit dem RAAS sowie von 1,25(OH)₂D mit systolischem oder diastolischem Blutdruck.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse legen einen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und erhöhtem Blutdruck nahe, wobei dieser Zusammenhang über andere Mechanismen als eine erhöhte RAAS-Aktivierung mediiert sein dürfte. Die vorliegenden Daten bilden eine gute Rationale um in zukünftigen Interventionsstudien zu evaluieren, ob eine Vitamin D-Supplementierung den arteriellen Blutdruck absenkt.

Abstract

Background: Vitamin D insufficiency which is defined as a 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) level less than 30 ng/mL affects almost half of the population worldwide. Previous studies suggest a link between vitamin D deficiency and high blood pressure as well as increased activity of the renin-angiotensin-aldosterone-system (RAAS), but these latter associations have not been specifically evaluated in patients with arterial hypertension. Hence, we aimed to test whether vitamin D status is association with blood pressure and whether this association is at least in part mediated by the RAAS.

Material and Methods: In the “Graz Endocrine Causes of Hypertension” (GECOH) study, a single-center diagnostic accuracy study, we enrolled patients with arterial hypertension. Office blood pressure was determined and 25(OH)D and 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25[OH]₂D) as well as renin and aldosterone were measured.

Results: We recruited 64 patients (59% females; mean age 51.6 years). Vitamin D insufficiency was found in 61.3% of all patients. In age- and sex-adjusted analyses there was a statistically significant association of 25(OH)D and diastolic blood pressure (correlation coefficient = -0.334; p-value = 0.011) and a non-significant trend for an inverse association of 25(OH)D and systolic blood pressure (correlation coefficient = -0.231; p-value = 0,084). There were, however, no significant associations of either 25(OH)D or 1,25(OH)₂D with the RAAS and of 1,25(OH)₂D with systolic or diastolic blood pressure.

Conclusion: Our results suggest an association of vitamin D deficiency with elevated blood pressure but this association seems to be mediated by other mechanisms than increased activity of the RAAS. These data provide a good rationale for future intervention studies to evaluate whether vitamin D supplementation decreases arterial blood pressure.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	viii
1 Einleitung	1
2 Allgemeiner Teil	3
2.1 Arterielle Hypertonie	3
2.1.1 Definition und Klassifikation	3
2.1.2 Epidemiologie	5
2.1.3 Pathophysiologie und Pathogenese.....	7
2.1.4 Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS).....	8
2.1.5 Ätiologie	11
2.1.6 Symptome der Hypertonie.....	13
2.1.7 Folgeveränderungen und Komplikationen der arteriellen Hypertonie	14
2.1.8 Prognose	16
2.1.9 Diagnostik	19
2.2 Vitamin D	23
2.2.1 Definition.....	23
2.2.2 Vitamin D-Stoffwechsel	23
2.2.3 Vitamin D-Rezeptor (VDR)	25
2.2.4 Vitamin D und seine Funktionen	26
2.2.5 Vitamin D-Analytik	33
2.2.6 Vitamin D-Status.....	34
2.2.7 Determinanten des Vitamin D-Status	34
2.2.8 Vitamin D und arterielle Hypertonie.....	37
2.2.9 Vitamin D-Supplementierung	40

3	Material und Methoden	42
3.1	<i>Studienhintergrund</i>	42
3.2	<i>Studienziel.....</i>	42
3.3	<i>Studienablauf.....</i>	43
3.4	<i>StudienteilnehmerInnen</i>	44
3.4.1	Einschlusskriterien.....	44
3.4.2	Ausschlusskriterien.....	45
3.5	<i>Beschreibung der Untersuchungsmethoden</i>	45
3.5.1	Evaluation des kardiovaskulären Risikoprofils	45
3.5.2	Labormethoden und Laboruntersuchungen	47
3.5.3	Kochsalzbelastungstest.....	49
3.6	<i>Studienrisiken</i>	51
3.7	<i>Statistische Analyse</i>	51
4	Ergebnisse – Resultate.....	53
4.1	<i>Deskriptive Analyse</i>	53
5	Diskussion	54
5.1	<i>Studienergebnisse</i>	54
5.2	<i>Limitierungen der Studie</i>	55
5.3	<i>Schlussfolgerungen – Resümeee.....</i>	56
6	Anhang.....	58
6.1	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	58
6.2	<i>Tabellenverzeichnis</i>	60
6.3	<i>Literaturverzeichnis</i>	61
	CURRICULUM VITAE	66

Glossar und Abkürzungen

25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D
1,25(OH) ₂ D	1,25-Dihydroxyvitamin D
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ng/mL	Nanogramm pro Milliliter
GECOH	Graz Endocrine Causes of Hypertension
ca.	zirka
WHO	World Health Organisation
P _S	systolischer Blutdruck
P _D	diastolischer Blutdruck
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
z.B.	zum Beispiel
ESH	European Society of Hypertension
ESC	European Society of Cardiology
HZV	Herzzeitvolumen
TPR	total peripherer Widerstand
JG-Zellen	juxtaglomeruläre Zellen
NaCl	Natriumchlorid
ANP	Atrial natriuretisches Peptid
PG	Prostaglandin
NO	Stickstoffmonoxid
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
AT-1	Angiotensin II- Typ-1-Rezeptor
CYP11B2	Aldosteron Synthase Gen
AARR	Aldosteron zu aktiven Renin-Ratio
PHA	primärer Hyperaldosteronismus
d.h.	das heißt
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika
RF	Risikofaktor
KHK	koronare Herzkrankheit
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit

g	Gramm
mg/d; g/d	Milligramm pro Tag; Gramm pro Tag
A.	Arterie
min.	Minute
cm	Zentimeter
sog.	sogenannter
bzw.	beziehungsweise
UV-B-Strahlung	Ultraviolett-B-Strahlung
1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol
25(OH)D ₃	25-Hydroxy-Cholrcalciferol
nm	Nanometer
DBP	Vitamin D-bindendes Protein
PTH	Parathormon
VDR	Vitamin D-Rezeptor
RXR	Retinoid-X-Rezeptor
VDRE	Vitamin D-Response-Element
Ca ²⁺	Kalzium
RANK	Receptor Activator of NF-κB
RANKL	Receptor Activator of NF-κB-Ligand
NSD	Nebenschilddrüse
M. tuberculosis	Myobacterium tuberculosis
IU	International Unit
u.a.	unter anderem
DNA	Desoxribonukleinsäure
HWZ	Halbwertszeit
nmol/L	Nanomol pro Liter
HPT	Hyperparathyreoidismus
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CREB	cAMP-Response Element Binding -Protein
CRE	cAMP-Response Element
EDRF	Endothel Relaxing Factor
EDCF	Endothel Contraction Factor
AGE	Advances Glycation End-Products
IU/d	International Unit per day

dbzgl.	diesbezüglich
µg	Mikrogramm
PHA	primärer Hyperaldosteronismus
KSBT	Kochsalzbelastungstest
mind.	mindestens
BMI	Body-Mass-Index

1 Einleitung

Es wird vermutet, dass ca. die Hälfte der Weltbevölkerung von insuffizienten Vitamin D-Konzentrationen betroffen ist. Hauptsächlich dafür verantwortlich zeigt sich eine reduzierte Sonnenexposition der Haut, welche für die Vitamin D-Produktion erforderlich ist. Es gibt einige Nahrungsmittel die Vitamin D beinhalten, jedoch ist es kaum möglich, einen ausreichenden Vitamin D-Status allein über die Nahrungszufuhr von Vitamin D aufrecht zu erhalten. (1)

Die am besten erforschte Funktion des Vitamin D ist seine Rolle im Knochenstoffwechsel und der Kalziumhomöostase. Die Entdeckungen der letzten zwei Jahrzehnte, dass die meisten Zellen und Gewebe im menschlichen Körper in der Lage sind aktives Vitamin D zu produzieren und einen Vitamin D-Rezeptor besitzen, wirft ein völlig neues Licht auf die Funktion dieses Hormons. Derzeit wird Schritt für Schritt erforscht, welchen Beitrag Vitamin D zur Senkung des Erkrankungsrisikos vieler chronischer Erkrankungen, inklusive Autoimmun-, Infektions-, kardiovaskulären und sogar Tumorerkrankungen, leistet. (2)

Die arterielle Hypertonie ist eine in allen Bevölkerungsgruppen und sozialen Schichten weit verbreitete Erkrankung und direkt oder indirekt für 6% der Todesfälle weltweit verantwortlich. (3) Studien, in denen der Blutdruck bei PatientInnen mit essentieller Hypertonie nur durch regelmäßige UV-B-Bestrahlung oder einer oralen Vitamin D₃-Supplementierung gesenkt werden konnte (4), und in denen Mäuse ohne einen Vitamin D-Rezeptor eine Hypertonie entwickelten (5), legen einen möglichen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und arterieller Hypertonie nahe. Der genaue Mechanismus ist jedoch noch nicht geklärt. Es wird vermutet, dass die antihypertensiven Effekte des Vitamin D über eine Suppression des RAAS und der Prävention eines Hyperparathyreoidismus vermittelt werden. Auch scheinen renoprotektive- und anti-inflammatorische Effekte von Vitamin D sowie Effekte auf die Zellen der Gefäßwand von Bedeutung zu sein. (6)

Der Zusammenhang zwischen dem Vitamin D Status und arteriellem Blutdruck sowie dem RAAS wurde jedoch bisher nur unzureichend bei BluthochdruckpatientInnen untersucht. In dieser Diplomarbeit wird daher evaluiert, wie häufig PatientInnen mit arterieller Hypertonie erniedrigte Serumkonzentrationen von 25(OH)D aufweisen und ob eine Korrelation von 25(OH)D oder 1,25(OH)₂D zum systolischen und/oder diastolischen Blutdruck

sowie zum RAAS besteht. Zur Durchführung dieser Arbeit wurde eine Kohorte von BluthochdruckpatientInnen inklusive einer Datenbank aufgebaut, wobei dies im Rahmen der GECOH-Studie erfolgte, die auch diverse andere wissenschaftliche Fragestellungen beantworten soll und als primäres Ziel hat, die diagnostische Genauigkeit der Aldosteron-zu-aktiven-Renin Ratio in der Abklärung des primären Hyperaldosteronismus zu evaluieren.

Im Rahmen der Diplomarbeit wird zuerst auf allgemeine Aspekte der arteriellen Hypertonie und des Vitamin D eingegangen. Anschließend erfolgt eine Beschreibung des Studiendesigns der GECOH-Studie und schließlich werden die Ergebnisse der Zusammenhänge zwischen Vitamin D-Status, arteriellem Blutdruck sowie dem RAAS präsentiert und schlussfolgernd diskutiert.

2 Allgemeiner Teil

In den folgenden Kapiteln werden die Grundlagen der arteriellen Hypertonie und des Vitamin D erläutert.

2.1 Arterielle Hypertonie

2.1.1 Definition und Klassifikation

Unter arterieller Hypertonie versteht man einen zu hohen arteriellen Blutdruck im Körperkreislauf. Mit zunehmender Höhe des systolischen und/oder diastolischen Blutdrucks nimmt auch das Risiko eines erwachsenen Menschen, an kardiovaskulären Erkrankungen, zerebralen Insulten oder einer Niereninsuffizienz zu erkranken linear zu. (3)

1999 definierte die WHO die arterielle Hypertonie als einen systolischen Blutdruck (P_S) von ≥ 140 mmHg und/oder einen diastolischen Blutdruck (P_D) von ≥ 90 mmHg. Heutzutage ist es nicht mehr so einfach, sich auf einen einzigen Zahlenwert zu einigen. Es fließen viele auf den „Lebensstil“ der heutigen Zeit bezogenen Änderungen mit in die Definition ein, wie z.B. ungesunde Ernährung, körperliche Inaktivität und Zigarettenkonsum. Folgen davon, wie Diabetes, Hyperlipidämien und Fettleibigkeit, erhöhen zusätzlich zur Hypertonie das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses und dies laut Studien bereits ab einem P_S von ≥ 115 mmHg und einem P_D von ≥ 75 mmHg. Darum sollte jede Definition der Hypertonie sowohl das individuelle kardiovaskuläre Risiko der PatientInnen, als auch die möglichen therapeutischen Optionen berücksichtigen. (7; 8)

Die European Society of Hypertension (ESH) und die European Society of Cardiology (ESC) definieren und klassifizieren die Hypertonie laut Tabelle 1 mit zusätzlichen Vorbehalten:

Kategorie	Systolisch	Diastolisch
Optimal	< 120	< 80
Normal	120 - 129	80 - 84
Hoch Normal	130 - 139	85 - 89
Grad 1 Hypertonie	140 - 159	90 - 99
Grad 2 Hypertonie	160 - 179	100 - 109
Grad 3 Hypertonie	≥ 180	≥ 110
Isolierte Systolische Hypertonie	≥ 140	< 90

Tabelle 1: Definition und Klassifikation der Blutdruckwerte (mmHg) (9)

- 1) Wenn der systolische und der diastolische Blutdruck in verschiedene Kategorien fallen, sollte die höhere Kategorie bestimmend sein für das kardiovaskuläre Risiko und die weitere Therapie.
- 2) Die isolierte systolische Hypertonie sollte in Abhängigkeit von der Höhe des systolischen Blutdrucks in drei Grade eingeteilt werden. Ein auffällig niedriger diastolischer Blutdruck (z.B. 60-70 mmHg) bedeutet dabei ein besonderes Risiko.
- 3) Die Schwelle zur Hypertonie und die Notwendigkeit der medikamentösen Therapie sollte, in Hinblick auf das Level der Hypertonie und dem Profil des totalen kardiovaskulären Risikos, als flexibel betrachtet werden. (z.B.: ein hohes Blutdrucklevel kann als unakzeptabel hoch betrachtet werden in Hinblick auf die Therapie, ist jedoch noch akzeptabel bei Patienten mit geringem Risiko.) (9)

2.1.2 Epidemiologie

Sowohl das mittlere Blutdruckniveau, als auch der altersabhängige Blutdruckanstieg sowie die Prävalenz der arteriellen Hypertonie variieren von Land zu Land und innerhalb eines Landes. Mit Ausnahme einiger weniger kulturell isolierter Populationen findet sich die arterielle Hypertonie in allen Bevölkerungsgruppen bzw. Gesellschaften. Es wird angenommen, dass die arterielle Hypertonie direkt oder indirekt 6% der Todesfälle weltweit verursacht. (3) International kam es in den letzten Jahrzehnten zu einem Rückgang der Prävalenz, vor allem der höhergradigen Hypertonie, und zu einem deutlichen Anstieg der medikamentösen Therapie. Die Prävalenz der Hypertonie ist jedoch – international und in Österreich – nach wie vor hoch. (10)

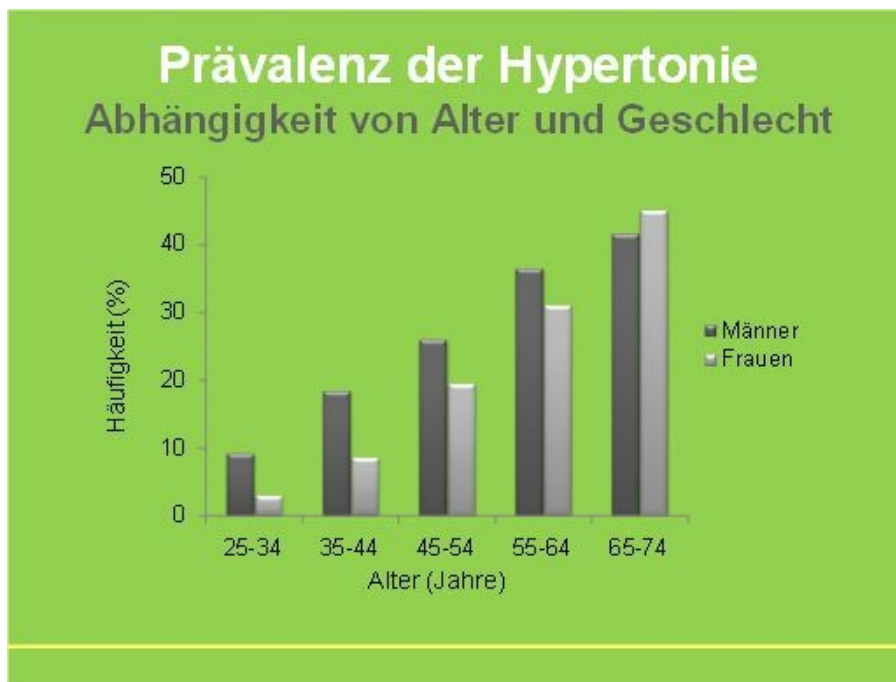


Abbildung 1: Diapräsentation von Solvay Pharma aus dem Jahr 2003 ©

In den westlichen Industrienationen liegt die Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei ca. 25%. Sie liegt bei Farbigen in den USA bei ca. 30% und ist am häufigsten in Nordjapan. In den Industrienationen steigt der P_S mit dem Lebensalter, während der P_D bis zum 55.–60. Lebensjahr steigt und sich danach leicht regredient verhält. Der rasche Anstieg der Prävalenz der arteriellen Hypertonie in der älteren Bevölkerung ist hauptsächlich auf die systolische Hypertension zurückzuführen. Die Häufigkeit des Bluthochdrucks nimmt auch in Abhängigkeit vom Gewichtsverhalten, sozioökonomischen Status (im städtischen Milieu häufiger)

und vom Geschlecht (häufiger bei Männern, aber zunehmend bei Frauen nach der Menopause) zu.

30% der Hypertoniker wissen nicht von ihrer Erkrankung und von den bekannten HypertonikerInnen sind ca. 50% unzureichend oder nicht therapiert. (11)



Abbildung 2: Diapräsentation von Solvay Pharma aus dem Jahr 2003 ©

Für Österreich stehen epidemiologische Daten der Hypertonie als Teil internationaler Studien, aus der Gesundheitsberichterstattung, aus Auswertungen von Gesundenuntersuchungen und Screeningprogrammen, self-reported Daten aus Bevölkerungssurveys, Daten zum Blutdruckbewusstsein sowie Daten über Indikationsgruppen verordneter Medikamente, zur Verfügung.

Die Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention Studie (CINDI) der WHO, die in Österreich im Bundesland Vorarlberg durchgeführt wurde, zeigte zwischen den Erhebungen 1991 und 1999 einen positiven Trend in Bezug auf die Hypertonieprävalenz. Demnach kam es in Vorarlberg zu einem Rückgang der Prävalenz der Hypertonie von 20,9% auf 16,6% bei den Frauen und von 24,7% auf 21,8% bei den Männern. Signifikant war dieser Trend aber nur bei den 55–64 jährigen Männern mit einer höhergradigen Hypertonie.

Im österreichischen Sample – 546 ArbeiterInnen im Raum Wien (Durchschnittsalter 39,8 Jahre) – zeigte sich eine Hypertonieprävalenz (> 140/90 oder Antihypertensiva) von 29,7%. Von den bis 30 jährigen hatten 8,8% eine

Hypertonie, von den 30–39 jährigen 21,2%, von den 40–49 jährigen 29,3 % und von den über 50 jährigen 53,6%.

Die „Austrian Stroke Prevention Study“ ergab eine Hypertonieprävalenz bei 50–70 jährigen GrazerInnen von 40,6%. (10)

2.1.3 Pathophysiologie und Pathogenese

Die Höhe des Blutdrucks ist abhängig vom Produkt aus Herzzeitvolumen (HZV) und dem totalen peripheren Widerstand (TPR). Das HZV ergibt sich aus dem Schlagvolumen, welches der linke Ventrikel in der Systole auswirft, und der Häufigkeit, mit der dieses pro Minute vom Herzen ausgeworfen wird, also der Herzfrequenz. Der TPR ist der Gesamtwiderstand aller Gefäßgebiete im Körperkreislauf. Infolge der Verzweigungsarchitektur des Gefäßsystems entsteht der größte Teil des gesamten Widerstandes in den Arteriolen und wird von Änderungen ihres Durchmessers bedingt. Der systolische Druck wird vor allem durch das Schlagvolumen, der diastolische durch den TPR bestimmt. (3; 12)

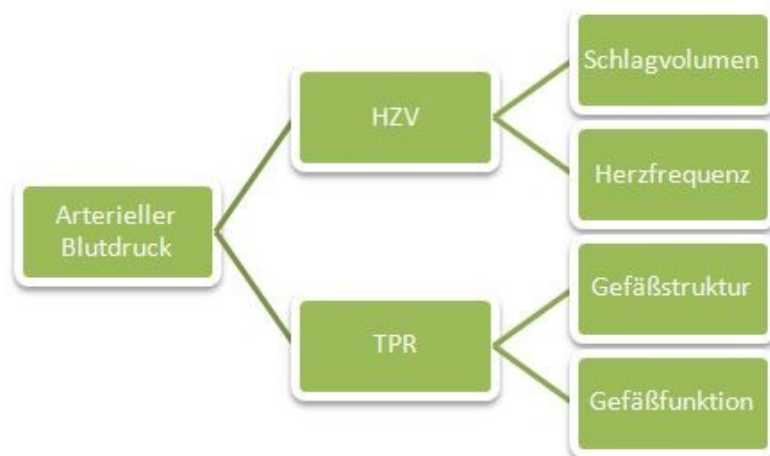


Abbildung 3: Determinanten des arteriellen Blutdrucks. (3)

Ein Hypertonus entsteht demnach durch Erhöhung von HZV, TPR oder von beidem. Die HZV-Vergrößerung nennt man hyperdynamischen Hochdruck, bei dem der P_S meist wesentlich stärker erhöht ist als der P_D . Zum hyperdynamischen Hochdruck kommt es aufgrund einer Zunahme des Extrazellulärvolumens, welches wiederum zu einem vermehrten venösen Rückfluss zum Herzen führt und dadurch auch zu einem erhöhten Schlagvolumen. Ebenfalls zu einer Zunahme des HZV kommt es über eine gesteigerte Herzfrequenz, die z.B. eine

zentralnervös verursachte Erhöhung der Sympathikusaktivität und/oder eine erhöhte Ansprechbarkeit auf Katecholamine, eventuell bedingt durch Kortisol oder Schilddrüsenhormone, zur Ursache hat.

Ist der TPR erhöht, spricht man von einem Widerstandshochdruck. Hier sind P_S und P_D entweder um den gleichen Betrag erhöht, oder der P_D ist höher. Dies ist der Fall, wenn ein gesteigerter TPR den Auswurf des Schlagvolumens verzögert. Eine Viskositäts-erhöhung des Blutes, z.B. über einen gesteigerten Hämatokrit, kann eine Ursache des Widerstandshochdrucks darstellen. In den meisten Fällen kommt es aber zu einer abnormal starken peripheren Vasokonstriktion durch eine erhöhte Sympathikusaktivität, durch verstärkte Katecholaminwirkung oder einer erhöhten Angiotensin-II-Konzentration im Plasma, die auf eine Dysregulation des RAAS schließen lässt.

Ein hyperdynamischer Hochdruck kann auch in einen Widerstandshochdruck übergehen. Wenn der Blutdruck aufgrund einer Zunahme des HZV steigt, kommt es bei druckempfindlichen Organen, wie z.B. den Nieren und im Magen-Darm-Trakt zu autoregulatorischen Vorgängen die eine Vasokonstriktion zur Folge haben, um sich vor den hohen Drücken zu „schützen“. In der Folge kommt es zu Gefäßschäden, die den TPR erhöhen und der Hochdruck wird fixiert. (13)

2.1.4 Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Das RAAS spielt eine führende Rolle in der Blutdruckregulation sowie bei der Aufrechterhaltung des Wasser- und Elektrolythaushaltes. (14) Es stimuliert über das Mineralkortikoid Aldosteron die Natrium- und Wasserrückresorption. Dies bedingt eine Zunahme des Blutvolumens und in weiterer Folge eine Zunahme des Blutdrucks. Zusätzlich bewirkt das Peptid Angiotensin II eine Vasokonstriktion. Am Beginn der Kaskade steht Renin, eine Endopeptidase, die in den juxtaglomerulären Zellen (JG-Zellen) der Niere gebildet wird. (15)

Die Reninfreisetzung aus den Nieren ist komplex geregelt. Zunächst einmal befinden sich Barorezeptoren in den Nieren, welche auf verminderten renalen Blutfluss und verminderten renalen Blutdruck reagieren. Ein zweites Kontrollelement ist der Macula Densa Mechanismus, der auf einen reduzierten NaCl-Transport im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife reagiert. Weiters wird über Stimulation von renalen β -adrenergen Rezeptoren der JG-Zellen, durch

gesteigerte sympathische Aktivität oder Katecholamine die Reninsekretion erhöht. Verminderte Reninsekretion findet man bei erhöhtem Blutdruck, bei erhöhten Angiotensin II-Spiegeln im Blut als Feedback-Mechanismus, und bei erhöhtem intrazellulär freiem Kalzium. (16)

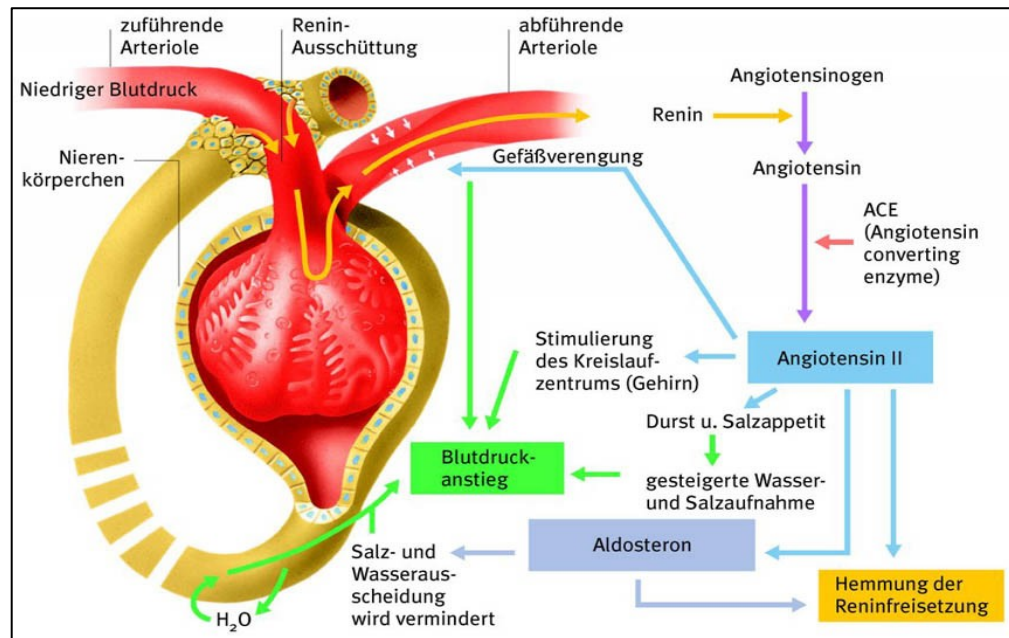


Abbildung 4: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron System

Aktuellen Studien zufolge spielt auch Vitamin D in der Regulation des RAAS eine wichtige Rolle. Durch Hemmung der Reninproduktion soll es blutdrucksenkend wirken. (4)

Zusätzlich zu den bereits genannten Regelkreisen gibt es verschiedene Systeme und lokale Faktoren, die ebenfalls in die Renin-Regulation involviert sind, z.B. das atriale natriuretische Peptid (ANP), Prostaglandine (PG), Endothelin, Dopamine, Stickstoffmonoxid (NO), Adrenomedullin, Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Glucagon. (17; 18; 19)

Nach Freisetzung in die Blutbahn katalysiert Renin die Bildung des pharmakodynamisch unwirksamen Angiotensin I aus dem in der Leber gebildeten Angiotensinogen. (3) Weiter geht die Kaskade mit der Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II mittels des Angiotensin Converting Enzyme (ACE). Angiotensin II ist der zentrale Effektor des RAAS und wirkt über Interaktionen mit den Angiotensin II-Rezeptoren, vor allem dem Typ 1 Rezeptor (AT1), in verschiedenen Geweben, wie z.B. dem Gehirn, den Nieren, dem Herz, peripheren Gefäßen und den Nebennieren. Es fungiert als potenter Vassopressor (10-mal

stärker als Adrenalin) und Wachstumsfaktor von kardialen Myozyten und glatten Muskelzellen. Zusätzlich regt es das Durstgefühl an und stimuliert die Aldosteronproduktion in den Nebennieren. (4; 20; 21)

Aldosteron ist ein Mineralkortikoid und wird in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde gebildet. Es stimuliert die Natrium-Rückresorption über epitheliale Natriumkanäle der renalen Sammelrohre. So spielt es auch eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung der Wasser- und Elektrolythomöostase. Natrium wird dabei gegen Kalium oder Wasserstoff ausgetauscht. Eine Hyperkaliämie stimuliert die Aldosteronsekretion. Erhöhte Aldosteronsekretion jedoch kann zu einer Hypokaliämie und Alkalose führen. (14)

Aldosteron gehört zu den Steroidhormonen, seine Synthese von Cholesterin zu Aldosteron läuft über viele Enzymreaktionen ab. Im letzten Schritt, der von der Aldosteron-Synthase (CYP11B2-Aldosteron-Synthase Gen) katalysiert wird, findet eine Umwandlung von Deoxycorticosteron zu Aldosteron statt. Über die Regulation des CYP11B2 wird also die Kapazität der Aldosteronproduktion in den Nebennieren bestimmt. Studien zeigen, dass Polymorphismen der CYP11B2 zu vermehrter Aldosteronbildung führen können, sowie in Zusammenhang mit erhöhten Blutdruckwerten stehen. (22; 23; 24)

Salzzufuhr mit der Nahrung ist ein wichtiger Regulator der Aldosteronsynthese in den Nebennieren. Das Salz steigert die Empfindlichkeit der Nebennieren für Angiotensin II. (14)

Es gibt viele Stimulatoren und Inhibitoren, ob in oder außerhalb der Nebennieren produziert, die Einfluss auf die Aldosteronproduktion nehmen; Endothelin-1, Nitrit, Serotonin, Katecholamine, Interleukin-6, Vasopressin und ANP sind nur einige davon. (25) Auch klinische Depressionen wurden mit erhöhten Aldosteronspiegeln in Zusammenhang gebracht. (26)

50-60% des Aldosterons wird in Schüben freigesetzt, es unterliegt also einem circadianen Rhythmus. Durch bestimmte Interventionen, wie verminderte Salzaufnahme mit der Nahrung, schlafen, essen, Stress und aufrechte Körperhaltung, wurde eine erhöhte Frequenz der pulsatilen Aldosteronsekretion beobachtet. (27)

Erhöhte Aldosteronkonzentrationen stehen also in Zusammenhang mit erhöhtem Blutdruck. Die Aldosteron-zu-aktiven Renin-Ratio (AARR) ist ein Indikator des Aldosteron-Exzesses, d.h., eine erhöhte AARR weist auf einen unangemessen

hohe Aldosteron-Sekretion in Bezug auf die vorliegenden Renin-Level hin. Eine Erhöhung der AARR steht in Zusammenhang mit erhöhten Blutdruckwerten und kann daher als ein Risikofaktor für Gefäß- und Myocardschäden gesehen werden. Zusätzlich stellt die Bestimmung der AARR auch die Screeningmethode der Wahl zur Abklärung des primären Hyperaldosteronismus (PHA) dar. (28; 29; 30)

2.1.5 Ätiologie

Der Ätiologie nach kann man die arterielle Hypertonie in zwei Formen unterteilen:

- Die „essentielle Hypertonie“, auch „primäre“ oder „idiopathische Hypertonie“, wird aufgrund der unbekannt Ursache der Blutdruckerhöhung so genannt. Ca. 90% aller HypertoniepatientInnen sind von dieser Form betroffen. Allerdings wird sie erst diagnostiziert, wenn alle bekannten Ursachen die zu einer Hypertonie führen können ausgeschlossen wurden.
- Die bekannten Ursachen die zur Entstehung einer Hypertonie führen, fallen in die Kategorie der sogenannten „sekundären Hypertonieformen“ und kommen in 10% der Fälle vor. (31)

2.1.5.1 Essentielle Hypertonie

Die für die Entstehung einer essentiellen Hypertonie verantwortlichen Ursachen sind bis dato noch nicht geklärt. Tatsache ist, dass mehrere Faktoren zusammenspielen, d. h., sie entsteht multifaktoriell. Genetischen Faktoren kommt dabei eine große Bedeutung zu. Studien an Adoptierten, Zwillingen und erstgradig Verwandten konnten die wesentliche Bedeutung genetischer Faktoren für die Hypertonieentwicklung belegen. Untersuchungen an Zwillingen zeigten, dass bis zu 60% der männlichen und immerhin bis zu 35% der weiblichen Geschwister an einer arteriellen Hypertonie litten. Ein hoher Blutdruck manifestiert sich bis zu 3,8-mal häufiger vor dem 55. Lebensjahr, wenn eine positive Familienanamnese besteht. Allerdings kann man in den meisten Fällen keine eindeutigen Gendefekte identifizieren, daher geht man davon aus, dass ein polygener Hintergrund vorliegt der im Zusammenspiel mit entsprechenden Umweltfaktoren zur arteriellen Hypertonie führt. (3)

Umweltfaktoren in diesem Zusammenhang sind z.B. Ernährungsgewohnheiten, Übergewicht, Insulinresistenz, erhöhter Alkoholkonsum und vermehrte Kochsalzaufnahme, sowie Stress, Rauchen, zunehmendes Alter und physische Inaktivität. (11)

2.1.5.2 Sekundäre Hypertonieformen

Die sekundären Hypertonieformen werden folgendermaßen nach ihrer Ätiologie unterteilt:

2.1.5.2.1 Renale Hypertonie:

- Verschiedene Nierenerkrankungen:
 - Glomerulonephritis und Pyelonephritis
- Erkrankungen der Nierenarterien:
 - Nierenarterienstenose, Atherosklerose, fibromuskuläre Dysplasie, Panarteriitis nodosa
- Schwangerschaftsnephropathien

2.1.5.2.2 Endokrine Hypertonie:

- Überproduktion bestimmter Hormone (in 3%)
 - Phäochromozytom → Adrenalin, Noradrenalin
 - Primärer Hyperaldosteronismus → Aldosteron
 - Cushing Syndrom → Kortison
 - Akromegalie → Somatotropes Hormon
- Adrenogenitales Syndrom → salzretinierender Typ
- Steigerung des HZV aufgrund einer Hyperthyreose

2.1.5.2.3 Kardiovaskuläre Hypertonie:

- Anatomische Veränderungen des Herzens und/oder der Gefäße
 - Aortenisthmusstenose

2.1.5.2.4 Neurogene Hypertonie:

- Traumatische oder entzündliche Veränderungen im Bereich der Barorezeptoren, im Karotissinus oder in den zentralen Vasomotorenzentren lösen einen Entzügelungshochdruck aus. (32)

2.1.5.2.5 Medikamentös induzierte Hypertonie:

- Ovaluationshemmer, Kortikosteroide, Erythropoetin, NSAR, Cyclosporin, Lakritze, Kokain, Amphetamin

2.1.5.2.6 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie

- Normotension vor der Schwangerschaft, Hypertonie in der Schwangerschaft
- bei 10% aller Schwangerschaften, bevorzugt jüngere Erstgebärende

2.1.5.2.7 Monogenetische Hypertonieformen:

- Liddle Syndrom, Syndrom des apparenten Mineralkortikoidexzess, Glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus, Gordon-Syndrom (11)

2.1.6 Symptome der Hypertonie

Es gibt nur sehr wenige Daten zu typischen Hypertonie-assoziierten Symptomen. Daher wird die Hypertonie seit langem als „silent killer“ bezeichnet, als eine schwerwiegende Erkrankung mit unbehandelt schlechter Prognose und meist ohne subjektiver Symptome. (33)

Die Symptome setzten oft verspätet ein und deuten meist schon auf eventuelle Organschäden hin. Typische Beschwerden, die zu Beginn auftreten sind Kopfschmerzen und Schwindel. Weiters wurde über Nasenbluten, Herzklopfen, Brustschmerzen, Belastungsdyspnoe, kalten Extremitäten, Störungen der Sensibilität und Motorik, transiente ischämische Attacken bis hin zu vermehrtem Durst, Polyurie und Hämaturie berichtet. (9) Allerdings sind die Beschwerden so unspezifisch, dass sie nicht nur der Hypertonie zugeordnet werden können,

sondern auch etliche andere Grunderkrankungen an denen die meisten HypertonikerInnen zusätzlich leiden als Auslöser dafür in Frage kommen. Tatsache ist, dass Kopfschmerzen und Schwindel häufiger bei HypertonikerInnen auftreten und abhängig von der Blutdruckhöhe und der Blutdruckeinstellung sind. (33)

2.1.7 Folgeveränderungen und Komplikationen der arteriellen Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist ein unabhängiger Risikofaktor (RF) für die Entwicklung und Progredienz einer Arteriosklerose, sowie für die sich daraus ergebenden klinischen Konsequenzen, einschließlich der Herzinsuffizienz, der koronaren Herzkrankheit (KHK), des ischämischen und hämorrhagischen zerebralen Insults, der chronischen Niereninsuffizienz und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). (3)

2.1.7.1 Herz (hypertensive Herzkrankheit)

Aufgrund der erhöhten Druckarbeit des linken Ventrikels bei einem Widerstandshochdruck kommt es zur Herzmuskelhypertrophie. Diese entwickelt sich zuerst konzentrisch, bevor sie nach Erreichen des kritischen Herzgewichtes von 500g in eine exzentrische Hypertrophie übergeht. Zusätzlich kommt es zu einer Durchblutungsstörung des Myocards mit Funktionseinschränkung des linken Ventrikels, die schließlich zu einer Linksherzinsuffizienz führt. (32)



Abbildung 5: Hypertrophie des linken Ventrikels

2.1.7.2 Niere (hypertensive Nephropathie)

Der Verdacht auf eine Hypertonie-bedingte Nierenschädigung tritt auf, wenn die Nierenfunktion sich verschlechtert oder eine Mikroalbuminurie (30-300 mg/d) aufgrund von Schäden am Nierenendothel auftritt. Später kommt es durch die zunehmende intrarenale Druckbelastung zu einer benignen hypertensiven Nephrosklerose mit Proteinurie von > 1 g/d. Dies steigert das Risiko der PatientInnen später dialysepflichtig zu werden. Wird der Blutdruck weiterhin nicht richtig eingestellt, führt die Hypertonie zur Bildung von arteriosklerotischen Schrumpfnieren mit anschließendem terminalem Nierenversagen. (31)

Durch eine chronische Minderdurchblutung der Nieren kann es über die Aktivierung des RAAS zu einer renalen Fixierung des Hypertonus kommen, der trotz Beseitigung der Ursache, z.B. einer Nierenarterienstenose, bestehen bleibt. (11)

2.1.7.3 Gehirn

Der arterielle Hypertonus stellt den wichtigsten RF für zerebrovaskuläre Erkrankungen dar. Häufige Komplikationen sind Infarkte, die hypertensive Massenblutung und die Subarachnoidalblutung. (32)

Das Schlaganfallrisiko steigt kontinuierlich mit zunehmender Hypertonie. Dies gilt insbesondere für den systolischen Blutdruck bei über 65 jährigen Menschen. (3)

2.1.7.4 Gefäßsystem

Die Mehrzahl aller HypertonikerInnen entwickelt frühzeitig eine Arteriosklerose und eine vaskuläre Hypertrophie. Patienten mit einer manifesten PAVK unterliegen einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. (3) Ein niedriger Knöchel-Arm-Index von $< 0,9$ zeigt eine manifeste, PAVK assoziierte Durchblutungsstörung an. (9) Auch ist es ratsam eine Fundoskopie bei HypertonikerInnen durchzuführen, da es wegen der Arteriosklerose auch zu Gefäßveränderungen am Augenhintergrund kommt, die sich durch strukturell veränderte Gefäße, Streifenhämorrhagien, weiche Exsudate („cotton-wool-Herde“) und bilaterale Papillenödeme darstellen und zur Erblindung führen können. (11)

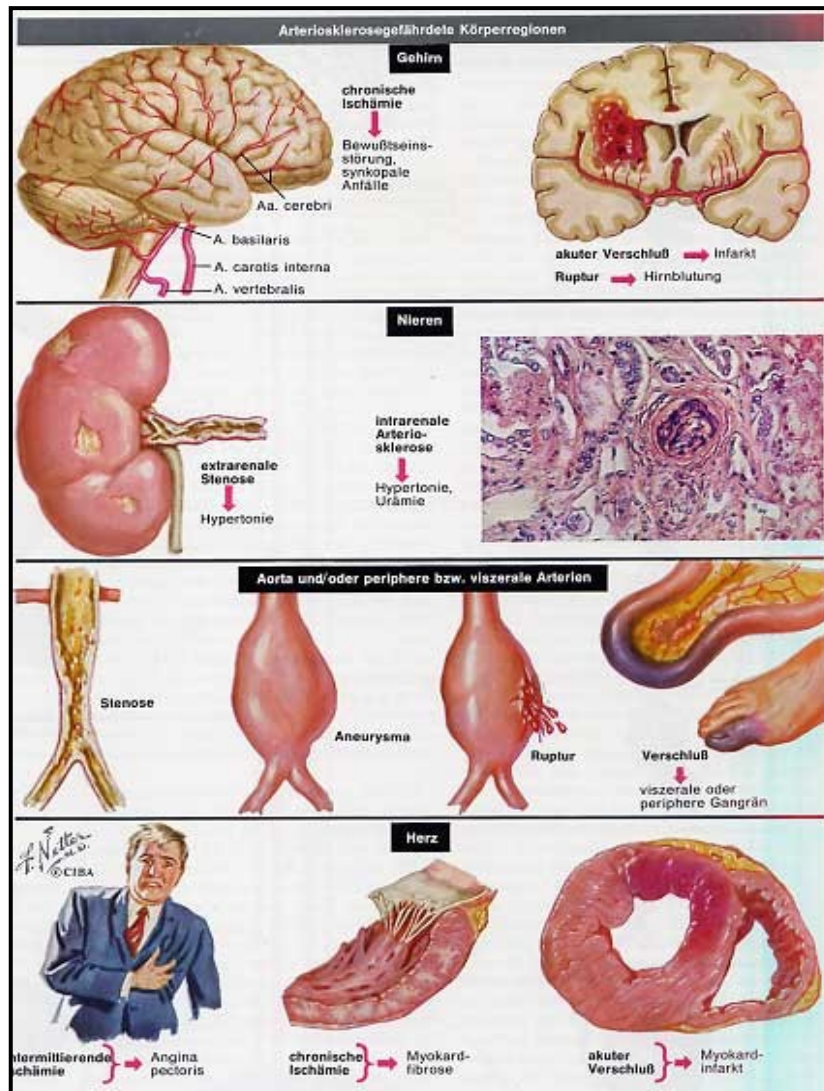


Abbildung 6: Bluthochdruckfolge – Arteriosklerose

2.1.8 Prognose

Für lange Zeit bestimmte nur die Höhe des Blutdrucks die Art der Behandlung. Allerdings haben nur die wenigsten HypertonikerInnen einen erhöhten Blutdruck allein, weswegen man heute die Diagnose und das Management der Hypertonie in Relation zum kardiovaskulären Gesamtrisiko sieht, mit dem Schwerpunkt, zusätzliche kardiovaskuläre RF zu optimieren. Dies vor allem daher, weil sich die einzelnen RF gegenseitig potenzieren und so die Gefahr eines kardiovaskulären Ereignisses erhöht wird. Deswegen sollte die Therapiestrategie vom initialem kardiovaskulären Risikolevel abhängig gemacht werden, welches durch den Grad der Hypertonie, koexistenten RF und eventuell bereits vorhandenen Organschäden sowie Krankheiten definiert ist. Für die Bestimmung dieses Risikos

gibt es mehrere Methoden, die alle Vorteile aber auch Limitierungen besitzen. Die 2007 ESH/ESC Guidelines klassifizieren das kardiovaskuläre Gesamtrisiko, wie in Tabelle 2 dargestellt, als durchschnittliches, leicht erhöhtes, mäßig erhöhtes, hohes und sehr hohes Risiko ein kardiovaskuläres Ereignis in den nächsten 10 Jahren zu erleiden. Diese Einteilung hat den Vorteil, leicht verständlich zu sein und ist deswegen sehr empfehlenswert. (9)

Andere RF u. Erkrankungen	Normal Syst. 120-129 Diast. 80-84	Hochnormal Syst. 130-139 Diast. 85-89	Grad 1 Syst. 140-159 Diast. 90-99	Grad 2 Syst. 160-179 Diast. 100-109	Grad 3 Syst. \geq 180 Diast. \geq 110
Keine anderen RF	Durchschnitt. Risiko	Durchschnitt. Risiko	Leicht erhöhtes Risiko	Mäßig erhöhtes Risiko	Hohes Risiko
1-2 RF	Leicht erhöhtes Risiko	Leicht erhöhtes Risiko	Mäßig erhöhtes Risiko	Mäßig erhöhtes Risiko	Sehr hohes Risiko
3 o. mehrere RF oder Diabetes oder Endorganschäden	Mäßig erhöhtes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Sehr hohes Risiko
Klinisch manifeste kardiovaskuläre o. renale Erkrankung	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko

Tabelle 2: Kardiovaskuläres Gesamtrisiko in Abhängigkeit von Blutdruck (mmHg) und Risikofaktoren (RF) (9)

Tabelle 3 bezeichnet die am häufigsten vorkommenden klinischen Variablen, die zur Risikostratifizierung benutzt werden sollen. Sie basieren auf RF wie Blutdruck, Blutzucker, Familienanamnese für premature kardiovaskuläre Erkrankungen, Rauchgewohnheiten, Fettstoffwechselstörungen, bereits vorhandene Organschäden, die Diagnose von Diabetes und dazugehörige klinische Konditionen wie in den 2007 ESH/ESC Guidelines beschrieben. (9)

RF für kardiovaskuläre Erkrankungen	Endorganschaden	Diabetes mellitus	Klinisch manifeste Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • Arterielle Hypertonie • Lebensalter: ♂ > 55 Jahre ♀ > 65 Jahre • Rauchen • Dyslipidämie: Gesamtcholesterin ↑ LDL-Cholesterin ↑ HDL-Cholesterin ↓ • Familienanamnese für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen im Alter von: ♂ < 55 Jahre ♀ < 65 Jahre • Bauchfettleibigkeit: ♂ ≥ 102 cm ♀ ≥ 88 cm • CRP ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • Linksventrikuläre Hypertrophie (EKG/Echo) • Sonographische Karotisveränderungen oder atherosklerotische Plaques • Serum Kreatinin ↑ • Mikroalbuminurie (30-300 mg/24h) 	<ul style="list-style-type: none"> • Eigenständiger Risikofaktor 	<ul style="list-style-type: none"> • Zerebrovaskuläre Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> – Ischäm. Schlaganfall – Zerebrale Blutung – TIA • Herzerkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> – Myocardinfarkt – Angina Pectoris – Koronarer Bypass, PTCA – Herzinsuffizienz • Nierenerkrankung: <ul style="list-style-type: none"> – Diab. Nephropathie – Chron. NINS – Proteinurie (<300mg/24h) • PAVK • Fortgeschrittene Retinopathie: <ul style="list-style-type: none"> – Hämorrhagie oder Exsudate, Papillenödem

Tabelle 3: Faktoren, die das kardiovaskuläre Risiko und die Prognose bestimmen. (11)

Alle vorhandenen Risikomodelle haben natürlich auch ihre Limitierungen. So wird z.B. nicht berücksichtigt wie lange eine Person dem RF oder der Erkrankung bereits ausgesetzt ist. Manchen RF wird mehr Beachtung geschenkt, während andere RF, wie Stress oder körperliche Aktivität, die ebenfalls das kardiovaskuläre Outcome beeinflussen können nur in geringerem Ausmaß einfließen. Auch sind nicht alle möglichen Organschäden gelistet worden, da z.B. die richtige Untersuchungsmethode oder der prognostische Wert noch nicht hinlänglich bekannt sind, oder praktische Probleme wie geringe Verfügbarkeit von Probanden

oder das Fehlen von Standardisierungen auftreten. Dies gilt es in Zukunft zu verbessern. Für den heutigen Stand sind diese Kalkulatoren jedoch unerlässlich um die bestmögliche Therapie der Hypertonie und ihren Kofaktoren zu gewährleisten. (9)

2.1.9 Diagnostik

Die erstmalige Diagnose einer arteriellen Hypertonie sollte der Anlass für eine möglichst genaue Anamnese sowie für eine das gesamte kardiovaskuläre Risikoprofil der PatientInnen erfassende klinische Untersuchung sein. (3)

Zu Beginn wird der Schweregrad der Hypertonie bestimmt. Dazu wird der Blutdruck wiederholt nach einem bestimmten Schema, auf das weiter unten noch genauer eingegangen wird, gemessen. Danach sucht man nach eventuellen sekundären Ursachen für die Blutdruckerhöhung, um zwischen einer essentiellen und einer sekundären Form der Hypertonie differenzieren zu können. Dies geschieht durch eine genaue Anamnese, welche die bisherige medizinische Geschichte der PatientInnen, die Familienanamnese vor allem bezüglich arterieller Hypertonie und kardiovaskulärer Vorerkrankungen sowie eine psychosoziale Anamnese und Fragen zu allen RF, welche das kardiovaskuläre Risiko steigern könnten, beinhaltet. Nachdem auch eine detaillierte körperliche und labormedizinische Untersuchung zum Erfassen von eventuell bereits vorhandenen Organschäden durchgeführt wurde, errechnet man zum Schluss das persönliche kardiovaskuläre Risiko. (9)

2.1.9.1 Die Blutdruckmessung

Charakteristisch für den Blutdruck sind große spontane Schwankungen, denen er innerhalb eines Tages, zwischen einzelnen Tagen, Monaten und Jahreszeiten unterliegen kann.

Daher ist es wichtig die definitive Diagnose Hypertonie nur nach mehrmaligen Blutdruckmessungen, welche bei verschiedenen Gelegenheiten und über einen gewissen Zeitraum durchgeführt wurden, zu stellen. Sind die Blutdruckwerte nur leicht erhöht, kann dieser Zeitraum auch einige Monate betragen, um den persönlichen Ausgangswert der PatientInnen bestimmen zu können. Haben PatientInnen jedoch einen sehr hohen Ausgangswert und dadurch eventuell

bereits vorhandene Organschäden oder ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko, sollte die Therapie innerhalb von Tagen beginnen. Die ESC/ESH Guidelines empfehlen, dass die Diagnose einer arteriellen Hypertonie auf mindestens zwei Messungen pro Untersuchungstermin und ungefähr zwei oder drei Terminen basieren sollte. (9)

Es gibt verschiedenen Arten der Blutdruckmessung sowie eine große Vielfalt an Blutdruckmessgeräten, aber alle sollten sie mit der richtigen Technik und nach bestimmten Standards durchgeführt werden, um die Werte vergleichen zu können.

2.1.9.1.1 Technik der Blutdruckmessung

Mit der klinisch üblichen indirekten Methode wird der Blutdruck nicht invasiv in einer großen Leitarterie (A. brachialis, A. femoralis) gemessen. (12) Heutzutage verwendet man keine Quecksilbermessgeräte mehr, sondern Barometer und automatische Blutdruckgeräte, die regelmäßig geeicht werden sollten.

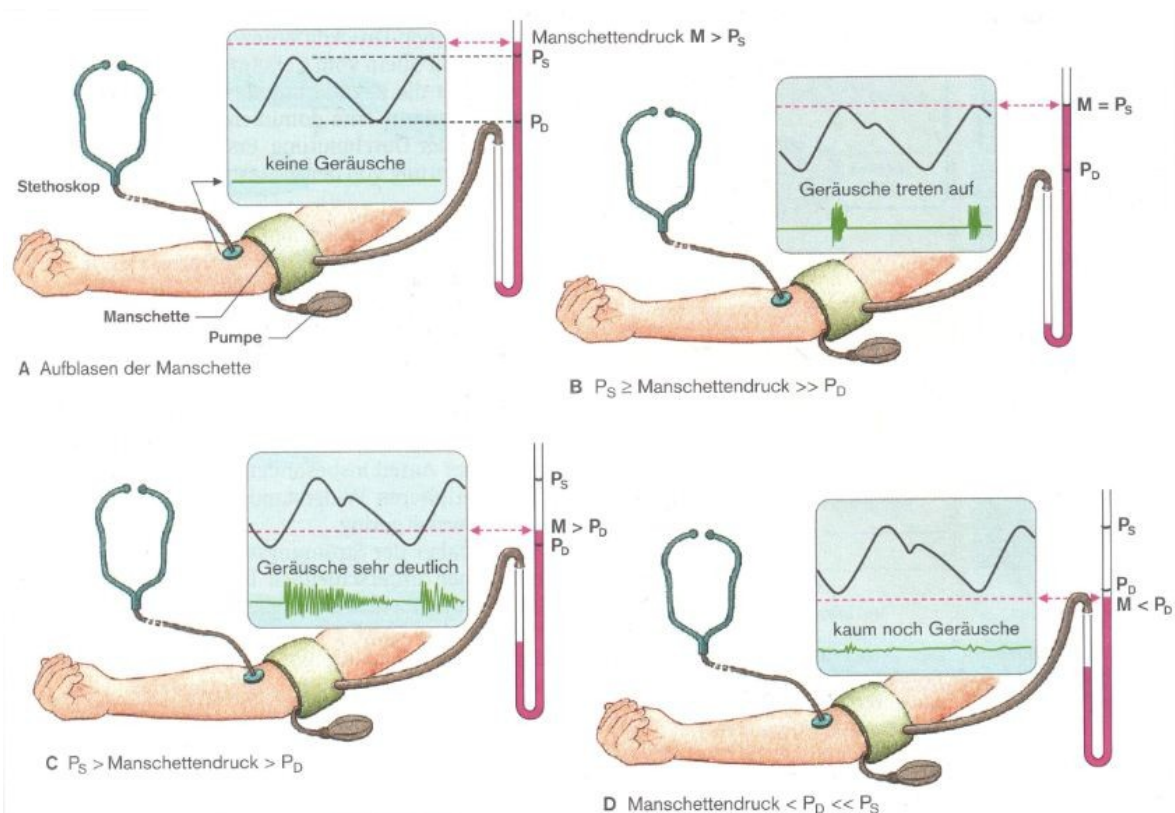


Abbildung 7: Indirekte Blutdruckmessung: Geräusche entstehen, wenn der Manschettendruck M den P_S unterschreitet (**B**), und werden wieder leiser oder verschwinden, wenn der P_D unterschritten wird (**D**). (12)

Die Blutdruckmessung kann vom Arzt/der Ärztin durchgeführt werden, als Selbstmessung durch die PatientInnen unter häuslichen Bedingungen oder als ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung. Für die ersten beiden gilt:

- Die PatientInnen sollen sich vor der Messung in einer ruhigen Umgebung für ca. 5 min. hinsetzen.
- Eine Standardmanschette (12-13 cm Breite x 24 cm Länge), eine breitere bei Oberarmumfang > 32 cm und eine schmalere für Kinder sollten bereitgehalten werden.
- Die Manschette muss sich während der Messung unbedingt auf Herzhöhe befinden.
- Der P_S wird abgelesen, wenn erstmals Korotkoff-Geräusche auftreten, der P_D befindet sich in jenem Bereich, in welchem die Geräusche gerade nicht mehr auskultiert werden können.
- Die erstmalige Messung soll immer an beiden Armen durchgeführt werden um eventuelle Druckunterschiede aufgrund von einer peripheren Gefäßerkrankung zu detektieren. In diesem Fall nimmt man den höheren Wert als Referenzwert.
- Zwischen aufeinander folgenden Messungen sollen immer 1-2 min. Pause gemacht werden.
- Speziell bei älteren PatientInnen, DiabetikerInnen und bei Hinweisen auf das Vorliegen einer orthostatischen Hypertonie sollte man den Blutdruck auch im Stehen messen. (34)

Bei der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung misst das Gerät alle 15-30 min voll automatisch den Blutdruck. Diese Methode kommt vor allem bei PatientInnen mit einer vermuteten „Weißkittelhypertonie“ zum Einsatz. Als „WeißkittelhypertonikerInnen“ bezeichnet man PatientInnen, die erhöhte Blutdruckwerte beim Arzt/der Ärztin aufweisen, deren Werte der Langzeitblutdruckmessung oder der Selbstmessung zu Hause jedoch ganz normal sind. Langzeitmessungen werden auch bei therapierefraktären symptomatischen Hypertonien sowie bei episodischer bzw. labiler Hypertonie empfohlen. (3)
Da sich die PatientInnen bei den verschiedenen Arten der Blutdruckmessung in verschiedenen Umgebungen und Situationen befinden, muss man diese

Umstände bei der Auswertung der Blutdruckdaten berücksichtigen. PatientInnen sind sicher aufgewühlter in einer Arztpraxis als bei einer Selbstmessung zu Hause in deren gewohnter Umgebung, deswegen liegt auch die Blutdruckschwelle, ab der man eine Hypertonie diagnostiziert in einer Arztpraxis höher als bei allen Messungen zu Hause. (siehe Tabelle 4)

	P_S	P_D
Praxismessung	140	90
Selbstmessung	130-135	85
24 h-Messung	125-130	80
Tag	130-135	85
Nacht	120	70

Tabelle 4: Blutdruckschwelle (mmHg) für die Diagnose Hypertonie bei verschiedenen Messmethoden (9)

Präziser als die indirekten sind die direkten Methoden, bei denen eine Kanüle invasiv in eine Arterie eingestochen und mit einem Druckmessgerät verbunden, oder ein sog. Kathetertipmanometer in das Gefäß eingeführt wird. Diese invasiven Verfahren sind jedoch besonderen Situationen, z.B. der Intensiv- und Notfallmedizin, vorbehalten. (12)

2.2 Vitamin D

2.2.1 Definition

Die D-Vitamine oder Calciferole leiten sich von den Steroiden ab, stehen also eher den Steroidhormonen nahe als der Gruppe der Vitamine. Die Biosynthese der biologisch aktivsten Form des Vitamin D, 1,25-Dihydroxyvitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), erfolgt aus Cholesterin in verschiedenen Organen des Körpers. (35)

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ist für die Aufrechterhaltung eines normalen Plasmakalziumspiegels von großer Bedeutung. Neueste Studien weisen aber auch darauf hin, dass die Wirkungen von Vitamin D noch weit über die Kalziumhomöostase hinausgehen. So soll ein Vitamin D-Mangel bei der Entstehung einer ganzen Reihe von Erkrankungen, z.B. Autoimmunerkrankungen, Infektionserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und sogar Tumorerkrankungen ursächlich beteiligt sein. Auch werden Effekte von Vitamin D-Metaboliten auf den Blutdruck diskutiert. (11)

2.2.2 Vitamin D-Stoffwechsel

Es ist schon lange bekannt, dass Vitamin D einen wichtigen Stellenwert in der Rachitis- und Osteomalazieprophylaxe besitzt und für eine ausreichende Resorption von Kalzium und Phosphat aus der Nahrung gebraucht wird. Früher wurde vermutet, dass eine Vitamin D-Aufnahme nur über die Nahrung erfolgt und man zählte es zu der Gruppe der Vitamine. Als beobachtet wurde, dass bei rachitiskranken Kindern durch eine vermehrte Sonnenlichtexposition eine Verbesserung der Symptome auftrat, widmete man sich intensiv dem Vitamin D-Stoffwechsel und konnte einen Zusammenhang der Vitamin D-Produktion und UV-Strahlung herstellen. Heute ordnet man Vitamin D aufgrund seiner Abstammung vom Cholesterin in die Gruppe der Steroidhormone ein. (36)

Der Körper bekommt sein benötigtes Vitamin D vor allem durch die Bestrahlung der Haut mit UV-B-Licht und zu einem geringeren Anteil auch über gewisse Nahrungsmittel, wie Fische mit hohem Fettanteil oder Lebertran, und heutzutage zusätzlich über diverse Nahrungsergänzungsmittel. (2)

Es gibt eine Vielzahl an Vitamin D-Metaboliten. Man unterscheidet hierbei das Vitamin D₂, das Ergocalciferol, vom Vitamin D₃, dem Cholecalciferol. Vitamin D₂ wird durch UV-B Einstrahlung des Ergosterols in geringen Mengen in Pflanzen bzw. Hefen gebildet und kann nur über die Nahrung aufgenommen werden. Hierbei handelt es sich also tatsächlich um ein Vitamin. Allerdings vermutet man, dass bei Vitamin D₂-Zufuhr ein geringerer Anstieg der 25(OH)D-Konzentration im Plasma erreicht wird als durch die orale Aufnahme von Vitamin D₃. (37)

Die Biosynthese des Vitamin D₃ beginnt in der Leber, wo aus dem Ausgangsstoff Cholesterin das 7-Dehydro-Cholesterin gebildet wird. Dieses wird in die Haut transportiert und durch UV-B Einstrahlung (290-315 nm) in Provitamin D₃ und schließlich zu Vitamin D₃ (Cholecalciferol) isomerisiert. (15) Diese Reaktion ist eine rein photochemische und kommt ganz ohne enzymatische Beteiligung aus. (38)



Abbildung 8: Vitamin D Metabolismus

Das in der Haut gebildete Vitamin D₃, sowie auch oral aufgenommenes Vitamin D₂ und Vitamin D₃, werden zurück zur Leber transportiert. Dort entsteht über die 25-Hydroxylase aus dem Vitamin D das 25(OH)D, welches im Plasma die höchste Konzentration aller Vitamin D-Metaboliten aufweist. (37)

Die Vitamin D-Metaboliten sind lipophile Moleküle. Da sie zwischen den einzelnen Syntheseschritten die Organe wechseln, werden sie beim Transport im Blut zu 99% an Plasmaproteine gebunden. Das wichtigste dieser Carrierproteine ist das Vitamin D-bindende Protein (DBP). Auch Albumin und Lipoproteine können solche Carrier sein. (36)

Der letzte Schritt der Vitamin D-Biosynthese findet in der Niere statt, wo 25(OH)D durch die 1 α -Hydroxylase zu 1,25(OH)₂D, dem aktivsten Metaboliten, hydroxyliert wird. Die Hydroxylierung wird durch das Parathormon (PTH) stimuliert.

1,25(OH)₂D wirkt am aktivsten auf die Kalzium- und Phosphatabsorption aus dem Darm. Die Produktion des 1,25(OH)₂D wird direkt über Kalzium und Phosphat, und indirekt über das Serumkalzium durch sinkende Serum PTH-Konzentrationen, über einen Feedbackmechanismus überwacht. (39) Die Serumspiegel des 1,25(OH)₂D werden hauptsächlich über die renale Produktion bestimmt. Neuere Studien haben aber gezeigt, dass nicht nur die Niere die Fähigkeit zur 1,25(OH)₂D-Produktion besitzt. Die 1 α -Hydroxylase konnte in vielen verschiedenen Zelltypen, inklusive Zellen der Gefäßwände und des Herzens, nachgewiesen werden. Jedoch wirken die dort produzierten 1,25(OH)₂D Mengen nur lokal und werden anschließend zu weniger aktiven Metaboliten abgebaut. (6)

2.2.3 Vitamin D-Rezeptor (VDR)

Der biochemische Wirkungsmechanismus von 1,25(OH)₂D beruht auf der Existenz von Vitamin D-Rezeptoren (VDR), die strukturell den Steroidhormonrezeptoren nahe stehen. (35) VDR wurden mittlerweile in beinahe jedem menschlichen Gewebe nachgewiesen. Diese universelle Präsenz des VDR war der erste wichtige Hinweis, dass die Aktivität des Vitamin D weit über die Kalziumhomöostase hinausgeht. (38) Wie alle Steroidrezeptoren agiert der VDR als ein liganden-aktivierter Transkriptionsfaktor. Nach der Bindung des 1,25(OH)₂D an den VDR kommt es zu einer Heterodimerisierung mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR). Es entsteht der RXR-VDR-Heterodimer. Dieser Komplex gelangt in den Zellkern, wo er an bestimmte DNA-Regionen, die sog. „Vitamin D Response Elements“ (VDRE), bindet. Diese VDRE sind in der Promotorregion diverser Gene lokalisiert, deren Transkriptionsrate durch die Bindung des RXR-VDR-Komplexes entweder erhöht oder reduziert wird. (36; 37) Ungefähr 3% des

menschlichen Genoms wird direkt oder indirekt vom Vitamin D-System reguliert, wodurch die immense Bedeutung des Vitamin D-Stoffwechsels weiter unterstrichen wird. (38)

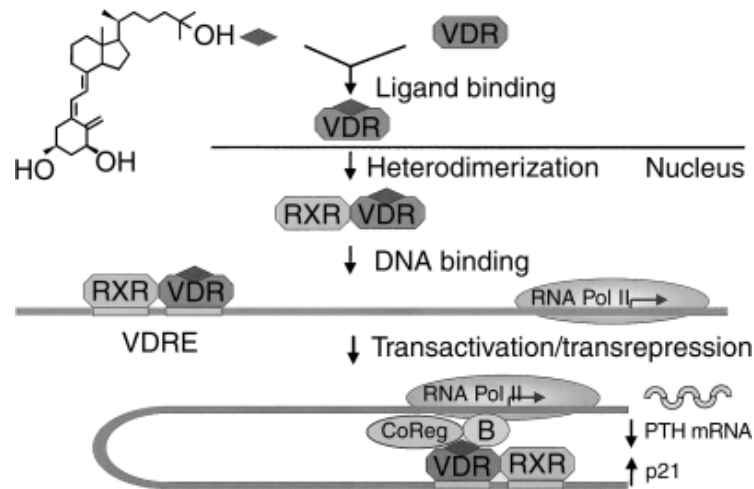


Abbildung 9: Regulation der Gentranskription durch Bindung des 1,25(OH)₂D an den VDR

2.2.4 Vitamin D und seine Funktionen

2.2.4.1 Vitamin D im Kalzium- und Knochenstoffwechsel

Die wohl am besten erforschte Funktion des Vitamin D ist seine entscheidende Rolle in der Kalziumhomöostase, die es gemeinsam mit PTH aus der Nebenschilddrüse und Kalzitinin aus der Schilddrüse regelt, sowie seine Rolle im Knochenstoffwechsel. Dabei ist Vitamin D eine wichtige Komponente in der Interaktion von Niere, Knochen, Nebenschilddrüse und Darm, um den engen Grenzbereich des Kalziumspiegels, welcher für die normale physiologische Zell- und Skelettfunktion von großer Relevanz ist, aufrecht zu erhalten. (36)

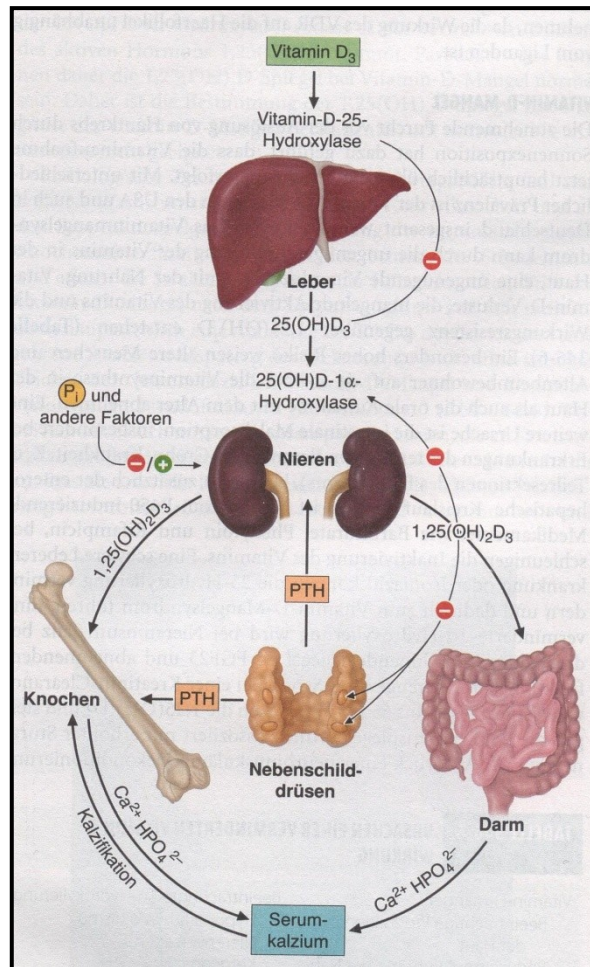


Abbildung 10: Der hormonelle Regelkreis des Vitamin D im Kalziumstoffwechsel (3)

2.2.4.1.1 Wirkung auf den Darm

Vitamin D ist essentiell zur Steigerung der enteralen Kalzium- und Phosphataufnahme aus der Nahrung. Ohne Vitamin D werden nur 10-15% des Kalziums (Ca^{2+}) und 60% des Phosphats aus der Nahrung aufgenommen. Durch die Interaktion des $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ mit dem VDR wird die Kalziumabsorption auf 30-40% und die des Phosphats auf ca. 80% gesteigert. (2)

Der Weg des Kalziums vom Darmlumen in den Blutstrom beginnt mit dem Eintritt in die Intestinalzelle über epitheliale Kalziumkanäle, den TRPV6 (auch bekannt als CaT1 oder ECaC2) und in kleinerem Ausmaß auch über den TRPV5 (ECaC1). Ein Kalzium-bindendes-Transportprotein, das Calbindin, transportiert Kalzium durch die Zelle zur basolateralen Membran. Dort wird es schließlich über einen $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher (NCX1) und einer Ca^{2+} -ATPase (PMCA1b) in den Blutstrom transportiert. Alle diese Schritte werden durch vermehrte Proteinexpression nach Bildung des RXR-VDR-Komplexes stimuliert.

Darüber hinaus stimuliert Vitamin D die Phosphatresorption im Intestinaltrakt. Hierbei spielt die gesteigerte Expression eines Na⁺/Pi-Symporters eine wichtige Rolle. (36)

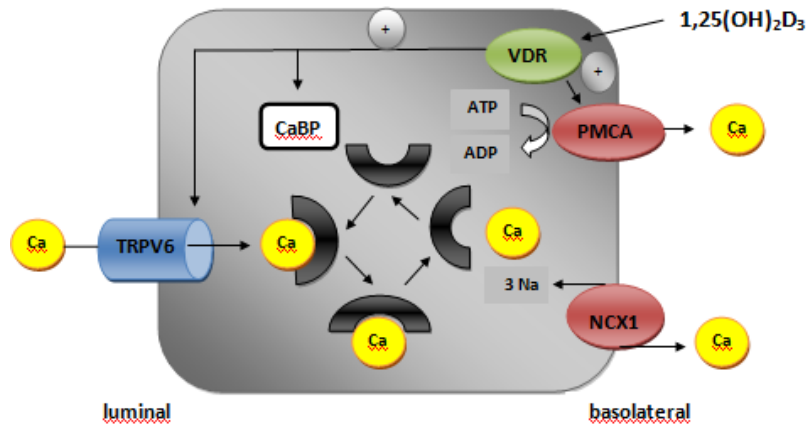


Abbildung 11: Regulation des epithelialen Ca²⁺-Transportes durch 1,25(OH)₂D₃

2.2.4.1.2 Wirkung auf den Knochen

Vitamin D spielt eine wichtige Rolle in der Entwicklung und Aufrechterhaltung des mineralisierten Skeletts. Einerseits stimuliert das 1,25(OH)₂D, nach Bindung an den VDR der Osteoblasten, die Produktion von Osteokalzin, Osteopontin und Matrixproteine des Knochens und senkt die Bildung von Typ-I-Kollagen. Andererseits hat es auch Auswirkungen auf die Knochenresorption. Durch die Bindung des 1,25(OH)₂D an den VDR der Osteoblasten kommt es zur vermehrten Produktion von RANK-Liganden (RANKL), die an den RANK-Rezeptor auf Vorstufen von Osteoklasten binden und sie somit zur Reifung bringen. Die reifen Osteoklasten setzen Kalzium und Phosphat aus dem Knochen frei um die Kalzium- und Phosphatspiegel im Blut aufrecht zu erhalten. PTH stimuliert ebenfalls die Osteoklastenaktivität. Ist der Ca²⁺-Einstrom aus dem Darm ins Plasma hoch genug, führt dies zu einer Unterdrückung der PTH-Sekretion und das Gleichgewicht zwischen der Aktivität der Osteoklasten und Osteoblasten verschiebt sich zugunsten letzterer. Die Knochenmatrix nimmt zu und wird durch über den Blutweg heranflutendes Ca²⁺ kalzifiziert. Defizite im Vitamin D-Haushalt, und der sich daraus ergebende Kalzium-Mangel, vermindern die Anlagerung von Kalzium an den Knochen und somit die Mineralisierung der Kollagenmatrix. Dies führt zu Rachitis bei Kindern, zu

Osteomalazie bei Erwachsenen und begünstigt das Auftreten von Osteoporose sowie Knochenbrüchen. (2; 12; 36)

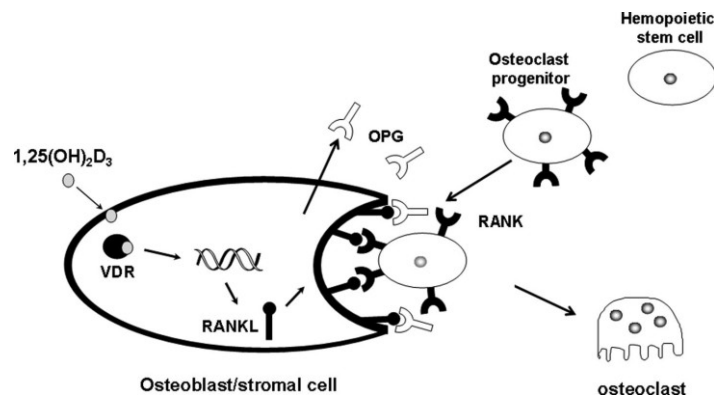


Abbildung 12: Funktion von Vitamin D auf die Osteoblasten (36)

2.2.4.1.3 Wirkung auf die Nebenschilddrüse

Vitamin D ist ein potenter Modulator der Nebenschilddrüsenfunktion. Ein Vitamin D-Mangel hat eine Hyperplasie der Nebenschilddrüse (NSD) und eine erhöhte PTH-Synthese und Sekretion zur Folge.

Hauptzielorgane der PTH-Wirkung sind Knochen, Nieren und Darm. Die NSD registriert kleinste Schwankungen der ionisierten Kalzium-Konzentration über einen speziellen Kalzium-Sensing-Rezeptor und reagiert mit einer Änderung der PTH-Synthese- und Sekretion, wobei die Synthese bei einer Hypokalzämie gesteigert, und bei einer Hyperkalzämie vermindert wird. PTH erhöht die tubuläre Rückresorption von Ca²⁺ und fördert die renale Phosphatausscheidung. Der sinkende Phosphatspiegel stimuliert die 1 α -Hydroxylase der Nieren zur 1,25(OH)₂D-Synthese, dies fördert wiederum die Ca²⁺- und Phosphat-Aufnahme aus dem Darm. Hohe 1,25(OH)₂D-Konzentrationen senken die PTH-Synthese und verhindern ein Wachstum der NSD. Wegen dieses Effekts eignen sich Vitamin D-Metaboliten zur Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus bei chronischer Niereninsuffizienz.

Pathologisch erhöhte PTH-Konzentrationen haben, aufgrund der PTH-Wirkung auf die Osteoklasten eine negative Kalziumbilanz des Knochens zur Folge. (2; 36)

2.2.4.1.4 Wirkung auf die Niere

Der wichtigste Effekt des $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ auf die Niere ist die strenge Kontrolle der eigenen Homöostase. Durch einen negativen Feedback Mechanismus kommt es, bei ausreichender $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Produktion, über PTH-Suppression zu einer verminderten 1α -Hydroxylase-Aktivität.

Weiters verstärkt $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ PTH-abhängig die tubuläre Rückresorption von Ca^{2+} und Phosphat. Durch den negativen Feedback Mechanismus wird aber eine Kalzium-Übersättigung verhindert. (36)

2.2.4.2 Nicht-klassische Effekte von Vitamin D

VDR finden sich praktisch auf allen Zellen des Körpers. Immer mehr Studien liefern Beweise dafür, dass sich Störungen des Vitamin D-Haushaltes nicht nur auf die Kalziumhomöostase auswirken, sondern in Zusammenhang zu erhöhtem Blutdruck, einer gestörten Muskelfunktion, erhöhter Infektanfälligkeit bis hin zu Autoimmunerkrankungen und sogar Krebs stehen. (36) Mehr als 200 Gene werden, direkt oder indirekt, über $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ kontrolliert. Dazu zählen Gene, die die zelluläre Proliferation, Differenzierung, Apoptose und Angiogenese regulieren. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ verringert die Proliferation sowohl in normalen Zellen als auch in Krebszellen und induziert ihre terminale Differenzierung.

Vitamin D-Mangel führt zu einer proximal betonten Muskelschwäche. Diese erhöht das Sturzrisiko, welches wiederum das Auftreten von Knochenbrüchen bei geschwächter Knochenstruktur begünstigt. (2)

Bereits vor mehr als 100 Jahren beobachtete Niels Finsen aus Dänemark eine positive Wirkung von Sonnenlicht auf Tuberkuloseerkrankte. Diese positive Wirkung auf die Immunabwehr beruht auf der These, dass die Stimulation der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Synthese zur Bildung von Cathelicin führt, einem Peptid, welches dabei hilft *M. tuberculosis* und andere infektiöse Erreger zu zerstören. (40) Dies könnte auch erklären, weshalb Afro-Amerikaner, die aufgrund ihrer dunklen Hautfarbe häufig an einem Vitamin D-Mangel leiden, eher dazu neigen an Tuberkulose zu erkranken als Weiße. Zusätzlich verläuft diese Krankheit bei Farbigen meist aggressiver als bei Weißen. (2)

Vitamin D besitzt auch anti-inflammatorische Wirkungen, von denen man annimmt, dass sie für den Zusammenhang zwischen niedrigen $25(\text{OH})\text{D}$ -

Konzentrationen und einem gehäuften Auftreten von Autoimmunerkrankungen, wie z.B. Multiple Sklerose, rheumatoider Arthritis oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen verantwortlich sein könnten. Studien haben gezeigt, dass Frauen, die mehr als 400 IU Vitamin D pro Tag einnehmen, ihr Risiko an Multipler Sklerose zu erkranken um 42% verringerten. Ähnliche Beobachtungen wurden auch für die rheumatoide Arthritis gemacht. Weiters wurde ein Zusammenhang zwischen Leben in höheren geographischen Breiten und einem erhöhten Risiko an Diabetes Typ I, Multiple Sklerose oder Morbus Crohn zu erkranken nachgewiesen. (2; 37)

Eine deutsche Studie hat bei PatientInnen mit psychiatrischen Krankheitsbildern niedrigere Vitamin D-Konzentrationen, verglichen zu gesunden Personen, festgestellt. Dies führt zu der Annahme, dass das zentrale Nervensystem ebenfalls ein Zielorgan der weitreichenden Vitamin D-Funktionen ist und diese Funktionen auch neuroprotektiver Natur sind. (41)

2.2.4.2.1 Vitamin D-Mangel und Tumorerkrankungen

Eine steigende Zahl an Studien widmet sich dem Zusammenhang zwischen einem Vitamin D-Mangel und Tumorerkrankungen. Viele davon unterstützen die Hypothese, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ anti-kanzerogene Wirkungen besitzt. Es wurde bereits eine inverse Assoziation zwischen ausreichender Sonnenlichtexposition, $25(\text{OH})\text{D}$ -Serumspiegeln und Vitamin D-Einnahme einerseits und dem Risiko an Krebs zu erkranken und/oder ihn zu überleben andererseits, nachgewiesen. (42) Ebenfalls als gesichert gilt die Tatsache, dass Menschen die in sonnenärmeren Regionen wohnen ein erhöhtes Risiko für Hodgkin Lymphome, Karzinome des Kolons, Pankreas, der Prostata, Ovarien, Brüste und diverser anderer Malignome aufweisen, sowie auch eher an diesen Krebserkrankungen sterben als Menschen in sonnenreichen Regionen. (2) In einer jüngst veröffentlichten Studie über 1179 postmenopausalen Frauen konnte erstmals nachgewiesen werden, dass eine tägliche Einnahme von 1100 IU Vitamin D zu einer signifikanten Reduktion des Neuauftretens maligner Erkrankungen führte. (37)

Die protektiven Effekte von Vitamin D resultieren aus seiner Rolle als Transkriptionsfaktor, der den Zellzyklus reguliert. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ antiproliferative bzw. antikarzinogene

Effekte u.a. durch eine Regulierung von p53 hat, wobei letzterem eine wichtige Funktion in der Behebung von DNA-Schäden zukommt. Weiterhin induziert $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ die Expression des für die DNA-Reparatur wichtigen BRCA-1 Gens sowie von E-Cadherin, einem Tumorsuppressorgen, welches über eine vermehrte Zelladhäsion, Zellteilung und Metastasierung hemmt. (37)

2.2.4.2.2 Vitamin D-Mangel und kardiovaskuläre Erkrankungen

Vitamin D-Insuffizienz wird mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in Verbindung gebracht. Ob diese Assoziation eine kausale Beziehung widerspiegelt ist noch unklar. Ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen sowie arterieller Hypertonie und einem Vitamin D-Mangel dürfte bestehen, vor allem bei Personen die in höheren Breiten leben. In einer Studie mit hypertensiven PatientInnen, die 3 mal die Woche für 3 Monate UV-B-Strahlung ausgesetzt wurden, stiegen die $25(\text{OH})\text{D}$ -Konzentrationen um ca. 180% an und sowohl der P_S als auch der P_D reduzierte sich um 6 mmHg. Vitamin D-Defizienz wird auch mit chronischer Herzinsuffizienz und einer erhöhten Konzentration von zirkulierenden Entzündungsfaktoren im Blut, wie C-reaktives Protein (CRP), in Verbindung gebracht. (2)

Versuche an Mäusen ohne einen VDR zeigten eine vielfach erhöhte RAAS-Aktivität der Niere und des Herzens, die zu Hypertension, myokardialer Hypertrophie und Dysfunktion führte. Fast alle Erwachsenen mit Herzinsuffizienz haben reduzierte Vitamin D-Spiegel. Da Vitamin D-Supplementierung nachweislich die Muskelkraft steigert erscheint es denkbar, dass es sich mit der „Herzmuskelkraft“ ähnlich verhält. In prospektiven Studien war Vitamin D-Mangel ein unabhängiger Risikofaktor für die Gesamtmortalität, Tod infolge von Herzinsuffizienz und plötzlichem Herztod. Neueste Erkenntnisse zeigten auch einen Zusammenhang zwischen niedrigen $25(\text{OH})\text{D}$ -Konzentrationen und dem Risiko, an Fettleibigkeit, Metabolischem Syndrom oder Diabetes Mellitus zu erkranken. Darüber hinaus gibt es auch Hinweise, dass Vitamin D eine Rolle in der Elastizität der Gefäße spielen könnte. (6; 37; 43)

Nicht-klassische Vitamin D-Effekte die in Erforschung sind:

- Reduktion des Tumorrisikos
- günstiger Einfluss auf Herz-Kreislauf Erkrankungen
- günstiger Verlauf von Autoimmunerkrankungen
- günstiger Verlauf von Infektionskrankheiten
- positiver Einfluss auf die Muskelkraft
- Neuroprotektion

Tabelle 5: Nicht klassische Vitamin D-Effekte

2.2.5 Vitamin D-Analytik

Die Klassifizierung des Vitamin D-Status erfolgt über die Bestimmung des 25(OH)D. 1,25(OH)₂D besitzt die höchste Affinität zum VDR, jedoch ist die Plasmakonzentration von 25(OH)D etwa 500- bis 1000-fach höher als die von 1,25(OH)₂D und seine Affinität zum VDR nur etwa 100- bis 500-fach geringer. Die 1,25(OH)₂D-Plasmakonzentration wird hauptsächlich über die 1 α -Hydroxylaseaktivität der proximalen Tubuluszellen reguliert, die Ca²⁺-abhängig 1,25(OH)₂D produzieren (niedriger Serumkalziumspiegel – hohe 1 α -Hydroxylierungsrate). Daher reflektiert die Serumplasmakonzentration von 1,25(OH)₂D eher den Kalziumhaushalt und die Nierenfunktion, als den Vitamin D-Status des gesamten Körpers. Des Weiteren ist 25(OH)D aufgrund seiner Halbwertszeit (HWZ) von ca. 3 Wochen geeigneter zur Klassifizierung des Vitamin D-Status als etwa das Vitamin D (HWZ: ca. 24h) oder das 1,25(OH)₂D (HWZ: ca. 4h). (37; 44)

2.2.6 Vitamin D-Status

Es ist sehr schwierig einen optimalen Vitamin D-Bedarf festzulegen, da viele verschiedene Faktoren, wie Alter, Hautfarbe, Gesundheitsstatus, Jahreszeit und geographische Lage den persönlichen Vitamin D-Metabolismus bestimmen. Um den Körper in einem suffizienten Vitamin D-Status zu halten, ist eine mindestens 25(OH)D-Konzentration von ≥ 30 ng/mL (≥ 75 nmol/L; zur Umrechnung von ng/ml in nmol/L wird um den Faktor 2,496 multipliziert) vonnöten. Diese Daten basieren vor allem auf Beobachtungsstudien und Interventionsstudien zeigten, dass eine Konzentration von mindestens 30 ng/mL notwendig ist um z.B. eine verminderte Knochendichte, erhöhtes Frakturrisiko, Muskelschwäche mit erhöhtem Sturzrisiko oder erhöhtes Kolonkarzinomrisiko herabzusetzen. Die optimalen Vitamin D-Werte zur Minimierung verschiedener Gesundheitsrisiken dürften zwischen 36 und 40 ng/mL, wenn nicht sogar noch viel höher liegen. Vitamin D-Intoxikationen wurden erst ab Konzentrationen von etwa 150-240 ng/mL beobachtet. (37) Werte < 20 ng/mL (50 nmol/L) definiert man als einen Vitamin D-Mangel (Vitamin D-Defizienz). Den Bereich dazwischen bezeichnet man als Vitamin D-Insuffizienz. (6) Laut diesen Definitionen leiden weit über eine Milliarde Menschen weltweit an einem Vitamin D-Mangel oder einer Vitamin D-Insuffizienz. (2)

Vitamin D-Defizienz:	Vitamin D-Insuffizienz:	Vitamin D-Suffizienz:
25(OH)D < 20 ng/mL	25(OH)D = 20-30 ng/mL	25(OH)D ≥ 30 ng/mL

Tabelle 6: Vitamin D-Status

2.2.7 Determinanten des Vitamin D-Status

Die wichtigste Vitamin D-Quelle des Menschen (80-90%) ist das unter Einwirkung von Sonnenlicht in der Haut gebildete 25(OH)D. Jeder Umstand der die Übertragung der UV-B-Strahlung auf die Erdoberfläche oder auf die menschliche Haut vermindert, wirkt sich direkt auf die dermale Vitamin D-Synthese aus. (1) Während der Wintermonate, vor allem in den nördlichen Breiten, muss das Sonnenlicht eine viel weitere Distanz durch die Atmosphäre zurücklegen, wodurch das meiste UV-Licht schon absorbiert wird. In den nördlichen Teilen der USA und Kanadas, sowie im Nordwesten Europas findet zwischen Oktober und März so gut

wie keine Vitamin D-Produktion in der Haut statt. Die folglich sehr ausgeprägten saisonalen Schwankungen der 25(OH)D-Werte betragen für Personen in Mitteleuropa durchschnittlich etwa 100%, d.h. doppelt so hohe Werte im Sommer verglichen mit dem Winter. (39) Länder in Äquatornähe und in den südlichen Breiten sind von diesen Schwankungen nicht so stark betroffen. Allerdings kann man auch in den sonnenreichsten Ländern der Erde häufig einen ausgeprägten Vitamin D-Mangel beobachten, da die Haut vor den Sonnenstrahlen geschützt wird. Kleidung verhindert die Photosynthese von Vitamin D und auch Sonnencremen senken die dermale Vitamin D-Produktion bei einem Schutzfaktor von 15 bereits um 99%. (1) Studien haben gezeigt, dass in Saudi Arabien, den Vereinigten Arabischen Emiraten, Australien, Türkei, Indien und dem Libanon 30-50% der Kinder und Erwachsenen einen 25(OH)D-Spiegel unter 20 ng/mL haben. (2)

Weiterhin wurde herausgefunden, dass dunkler pigmentierte Menschen weniger Vitamin D über die Haut produzieren als heller pigmentierte, da das Melanin der Haut die UV-B-Strahlung sehr effektiv absorbiert. In einer Studie mit weißen und farbigen Frauen konnte nachgewiesen werden, dass die 25(OH)D-Konzentrationen bei den farbigen Frauen das ganze Jahr über unter denen der weißen Frauen lagen. (1; 45)

Im höheren Lebensalter nimmt die Vitamin D-Synthesefähigkeit der Haut allmählich ab. Dies hat mit sinkenden 7-Dehydrocholesterol-Konzentrationen der Haut im Alter zu tun. Ein 70-jähriger Mensch hat nur noch ca. 25% der 7-Dehydrocholesterolspiegel verglichen mit einem jungen Erwachsenen, das macht einen Rückgang der Vitamin D-Synthesekapazität der Haut von 75%.

Auch Übergewichtige kämpfen vermehrt mit Vitamin D-Mangel, da sich die lipophilen Vitamin D-Metaboliten vermehrt im Fettgewebe einlagern und nur in verminderter Konzentration im Blut zirkulieren. (1; 46)

Wer sich nicht der Sonnenstrahlung aussetzen will oder kann, sollte versuchen seinen Vitamin D-Konsum über die Nahrung zu forcieren. Fettreiche Fische (Lachs, Makrelen), Lebertran und zu einem gewissen Anteil auch Eier und Milch enthalten Vitamin D. Viele Länder, allen voran die USA, setzen diversen Nahrungsmitteln, wie Milch oder Orangensaft Vitamin D zu. Andererseits ist es auch in Vitamin-Präparaten enthalten, die in Europa vor allem Vitamin D₃ und in den USA Vitamin D₂ enthalten. Leider ist die orale Vitamin D-Zufuhr, vor allem bei

älteren Personen, meist nicht ausreichend um einen fehlenden Aufenthalt im Freien zu ersetzen. Menschen in Europa nehmen pro Tag ungefähr 100 IU oder weniger Vitamin D zu sich. Andererseits können Personen, die sich mit größtenteils unbedeckter Haut in sonnenreichen Regionen aufhalten, 25(OH)D-Konzentrationen erreichen, die einer oralen Aufnahme von bis zu 20 000 IU entsprechen. (37; 39)

Außer mangelnde Vitamin D-Zufuhr und unzureichende UV-Bestrahlung gibt es noch einige seltenere Gründe, an einer Vitamin D-Defizienz zu leiden (siehe Tabelle 5). (11)

Vitamin D-Mangel	Störungen des Vitamin D-Stoffwechsels	Seltene Ursachen
<ul style="list-style-type: none"> • UV-Bestrahlung ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> • Lebererkrankung <ul style="list-style-type: none"> – Leberzirrhose 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Vitamin D in Muttermilch
<ul style="list-style-type: none"> • Vitamin D-Zufuhr ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> • Nierenerkrankung <ul style="list-style-type: none"> – NINS 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor-induzierte Osteomalazie
<ul style="list-style-type: none"> • Malassimilations-syndrom 	<ul style="list-style-type: none"> • Medikamente z.B.: <ul style="list-style-type: none"> – Glukokortikoide – Antikonvulsiva 	<ul style="list-style-type: none"> • primärer Hyperparathyreoidismus
		<ul style="list-style-type: none"> • Hyperthyreose
		<ul style="list-style-type: none"> • granulomatöse Erkrankungen
		<ul style="list-style-type: none"> • Mutation des VDR

Tabelle 7: Ursachen für einen Vitamin D-Mangel

2.2.8 Vitamin D und arterielle Hypertonie

Wie bereits oben erwähnt zeigen immer mehr Daten einen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und der Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung sowie einer arteriellen Hypertonie auf. Die potentiellen antihypertensiven Effekte des Vitamin D umfassen seine protektive Wirkung auf die Niere, die Suppression des RAAS, direkte Effekte auf die Zellen der Gefäßwand und seine Wirkung auf die Kalziumhomöostase inklusive der Prävention eines Hyperparathyreoidismus (HPT). Diese Eigenschaften scheinen vor allem bei Vitamin D-Defizienten Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten von großer Relevanz zu sein. (6) Jedoch sind dbzgl. Daten bei Bluthochdruckkollektiven rar.

2.2.8.1 Vitamin D und das Renin-Angiotensin-Aldosteron System

Wie bereits in Kapitel 2.1.4 erwähnt, spielt das RAAS eine wichtige Rolle in der Blutdruckregulation und im Wasser- und Elektrolythaushalt. Eine erhöhte Stimulation des RAAS führt zu Hypertonus, Herzerkrankungen und Schlaganfällen. In den letzten 20 Jahren haben klinische Studien eine inverse Beziehung zwischen der $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Plasmakonzentration und dem Blutdruck bzw. der Plasmarenin-Aktivität, bei Patienten mit normalem Blutdruck sowie bei Patienten mit einem essentiellen Hypertonus hergestellt. Auch UV-B-Licht-Exposition steht in inverser Beziehung zu Blutdrucksteigerung und zur Prävalenz eines Hypertonus in der Gesamtbevölkerung, zusätzlich besitzt UV-B-Licht blutdrucksenkende Eigenschaften. Weiters wurde berichtet, dass eine Vitamin D_3 -Supplementierung den Blutdruck bei Patienten mit essentieller Hypertonie senkt, und die Behandlung mit $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Blutdruck, Plasmarenin, Herzmuskelhypertrophie und Angiotensin II-Spiegel bei Patienten mit einem HPT vermindert.

Versuche an Mäusen, die keinen VDR besitzen, zeigten eine vielfach erhöhte RAAS-Aktivität der Niere und im Herzen, die zu Hypertension, kardialer Hypertrophie und vermehrter Wasseraufnahme führte und sich unabhängig vom Kalziummetabolismus zeigte. Bei Mäusen mit normaler VDR-Expression kam es nach Inhibition der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Synthese ebenfalls zu erhöhter Renin-Expression, sowie nach $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Injektion zu einer Renin-Suppression, der eine VDR-

vermittelte Unterdrückung der Renin-Transkription zugrunde liegt. Laut diesen Ergebnissen ist das $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ein negativer Regulator des RAAS. (4; 43)
Die Stimulation der Renin-Sekretion wird über eine Steigerung des intrazellulären cyclischen Adenosinmonophosphats (cAMP) vermittelt. Der Transkriptionsfaktor CREB (cAMP-response element-binding protein) bindet normalerweise an das CRE (cAMP-response element) in der Promotorregion des Renin-Gens und die Renin-Sekretion wird stimuliert. Studien haben gezeigt, dass Vitamin D die Bindung von CREB an CRE verhindert, indem der Liganden-aktivierte VDR das CREB bindet, CREB kann nun nicht mehr an CRE binden, und so wird die Expression des Renin Gens reduziert. (4; 47)

2.2.8.2 Vitamin D, Kalzium und Parathormon

Die Effekte eines Vitamin D-Mangels auf den Blutdruck könnten, über sich daraus ergebende erhöhte PTH-Konzentrationen oder einem Kalziummangel vermittelt sein. Wie bereits erwähnt, kommt es bei einem Vitamin D-Mangel zu erniedrigten Ca^{2+} -Konzentrationen im Serum. Dies führt zu einer erhöhten PTH-Sekretion in den NSD.

Pathologisch erhöhte PTH-Konzentrationen wurden in einigen Studien nun mit erhöhtem Blutdruck und Hypertonie in Verbindung gebracht. Der zugrunde liegende Mechanismus konnte noch nicht vollständig geklärt werden. Weiters wurde gezeigt, dass PTH einen pro-sklerotischen Effekt auf die glatten Muskelzellen der Gefäßwand ausübt, was möglicherweise, vor allem bei PatientInnen mit chronischen Nierenerkrankungen, zu einer Zunahme der Gefäßwanddicke und damit zu einem permanent erhöhten Blutdruck führen kann. Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass gesunde ProbandInnen auf PTH-Infusionen mit einer Erhöhung des Blutdrucks reagierten. (48)

2.2.8.3 Vitamin D und seine Effekte auf die Gefäßwand

Vitamin D und seine Metaboliten üben diverse Effekte auf die Zellen der Gefäßwand aus. Hiervon betroffen sind Endothelzellen, glatte Muskelzellen und Makrophagen, die den VDR und die 1α -Hydroxylase exprimieren. Das Endothel der Gefäße moduliert den Gefäßtonus durch Freisetzung von Stoffen, die die darunterliegenden glatten Muskelzellen relaxieren, aber auch

kontrahieren können. Im gesunden Endothel ist die Produktion solcher relaxierenden (EDRF) und kontrahierenden (EDCF) Faktoren ausbalanciert. Ein gestörtes Endothel jedoch neigt mehr zur Bildung von EDCF. Solch eine Endotheldysfunktion findet man z.B. bei Personen die unter einer Arteriosklerose, einem vorangegangenen Herzinfarkt oder arterieller Hypertonie leiden. Studien haben gezeigt, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ diese endothelabhängigen Kontraktionen durch eine Verminderung der freien Ca^{2+} -Konzentration im Zytosol verringert. (6; 49) Es wurde auch nachgewiesen, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Endothelzellen vor dem schädlichen Einfluss von AGEs (advanced glycation end products – Endprodukte der Glycosylierung) schützt, die vor allem bei Patienten mit Urämie oder Diabetes mellitus auftreten. Dies unterstützt die These, dass Vitamin D anti-inflammatorische und die Gefäße schützende Fähigkeiten besitzt. (50)

Die Wirkungen des Vitamin D und seiner Metaboliten auf die glatten Muskelzellen der Gefäßwand betreffen grundlegende Aspekte der Funktion und Pathophysiologie der Zellen, inklusive Kontraktilität, Wachstum, Migration und Entwicklung von Gefäßverkalkungen. Durch PTH und Östrogenkomponenten wird die 1α -Hydroxylase in diesen Zellen raufreguliert. Zusätzlich wurden vasodilatatorische-, antisklerotische- und vasoprotektive Eigenschaften des $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ nachgewiesen, wobei die dbzgl. Datenlage teilweise kontroversiell ist, sodass endgültige Schlüsse über die tatsächlichen Wirkungsweisen des Vitamin D auf die Gefäßwand noch nicht gezogen werden können. (6; 51)

2.2.8.4 Weitere Effekte von Vitamin D auf den Blutdruck

Studien ergaben, dass Vitamin D und seine Metaboliten auch eine protektive Wirkung auf die Nieren ausüben und dadurch antihypertensiv wirken könnten. Bei subtotal nephrectomierten Ratten entwickelte sich unter $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Therapie eine mildere Form der Glomerulosklerose und auch die Progression einer Albuminurie konnte gemildert werden. Ursächlich dafür wird die supprimierende Wirkung des Vitamin D auf die Mesangiumzell-Proliferation diskutiert. Weiters konnte ein Zusammenhang von Vitamin D mit einer Reduzierung der Podozytenhypertrophie und der Stabilisierung der Podozytenanzahl gezeigt werden. (52; 53)

Klinische Daten zeigen auch Assoziationen zwischen einem insuffizienten Vitamin D- und Kalziumstatus und einem Typ II Diabetes mellitus, da ein Vitamin D-Mangel vermutlich zu einer Insulinresistenz führt. Dies könnte ebenfalls eine Rolle in der Pathogenese einer Hypertonie spielen. (6)

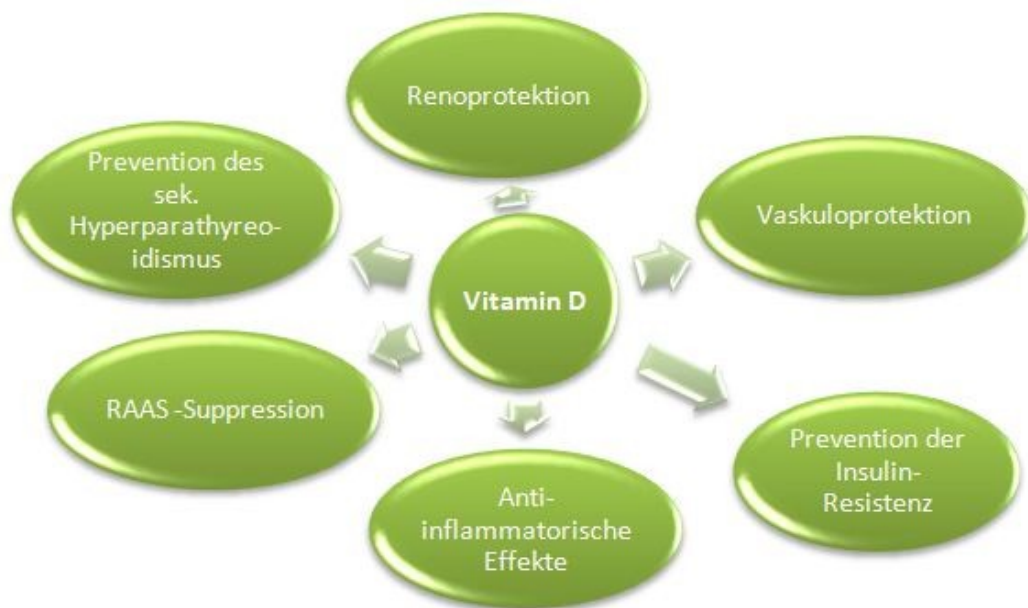


Abbildung 13: Die antihypertensiven Effekte von Vitamin D (6)

2.2.9 Vitamin D-Supplementierung

Die bisherigen Empfehlungen für eine orale Zufuhr von Vitamin D sahen eine Einnahme von 200 IU/d von Geburt an bis zum 50. Lebensjahr, 400 IU für die 50 – 70 jährigen und 600 IU/d für die > 70 jährigen vor. (54)

Diverse Studien haben jedoch gezeigt, dass diese Empfehlungen viel zu niedrig sind um einen Vitamin D-Mangel und seine Folgen, wie z.B. erhöhtes Sturz- und Frakturrisiko, zu verhindern. Bzgl. des Frakturrisikos konnte z.B. gezeigt werden, dass trotz täglicher Einnahme von 400 IU Vitamin D kein signifikanter Effekt auf die Frakturrate erzielt werden konnte. Im Gegensatz dazu konnte man bei PatientInnen, die 700 – 800 IU Vitamin D pro Tag eingenommen haben, eine deutliche Reduktion des Frakturrisikos beobachten. Alle diese PatientInnen hatten 25(OH)D-Serumkonzentrationen von > 72nmol/L.

Bei einer Vitamin D-Supplementierung von 400 IU/d steigt die 25(OH)D-Serumkonzentration um nur ca. 7–12 nmol/L an. Um die 25(OH)D-Konzentration

von 50 auf 80 nmol/L zu steigern, erfordert es schon eine zusätzliche Vitamin D-Dosis von ca. 1700 IU/d.

ExpertInnen empfahlen bisher, eine Höchstdosis von 2000 IU/d (50 µg), das sogenannte „safe tolerable upper intake level“, nicht zu überschreiten um keine Hyperkalzämie zu bekommen. Eine Interventionsstudie an gesunden Erwachsenen zeigte nun, dass bei einer täglichen Einnahme von 10 000 IU (250 µg) Vitamin D über einen längeren Zeitraum keinerlei Nebenwirkungen oder Toxizität im Vergleich zur Placebogruppe auftraten. Auch für PatientInnen mit erhöhter Vitamin D-Sensitivität, wie PatientInnen mit Sarkoidose, Tuberkulose oder Behandlung mit Thiaziddiuretika, ist diese Dosis von 10 000 IU/d als sicher zu betrachten, weshalb Experten das „safe upper intake level“ nun auf 10 000 IU/d angehoben haben. (54; 55)

Derzeit ist noch unklar, wie viel Vitamin D man nun täglich zu sich nehmen sollte. Sicher ist, dass 400 IU/d definitiv zu wenig sind und es mindestens 1000 IU/d, wenn nicht sogar noch mehr, sein sollten. (37)

Neuere Studien beschäftigten sich mit der Frage, ob man Vitamin D auch als wöchentliche oder gar monatliche Dosis verabreichen könnte. Die Resultate zeigten vergleichbare 25(OH)D-Serumkonzentrationen, egal ob Vitamin D täglich, wöchentlich oder einmal im Monat in der entsprechende Dosis eingenommen wurde. Anhand dieser Erkenntnisse kann somit, je nach Präferenz, eine tägliche, wöchentliche oder monatliche orale Vitamin D-Supplementierung durchgeführt werden. (56) Als grobe Faustregel erhöht eine tägliche Vitamin D-Dosis von 1000 IU den 25(OH)D Spiegel um ca. 10 ng/ml (25 nmol/L).

Zusammengefasst ist somit eine Vitamin D Therapie eine einfache, sichere und auch billige Therapieform zur Behandlung des Vitamin D-Mangels.

3 Material und Methoden

3.1 Studienhintergrund

Ein primärer Hyperaldosteronismus (PHA) ist durch eine hohe und autonome Aldosteronproduktion gekennzeichnet. Studien haben gezeigt, dass der PHA bei 5 - 10% aller PatientInnen mit arterieller Hypertonie vorkommt und somit die häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie ist. In den meisten Fällen wird er durch eine bilaterale adrenale Hyperplasie oder ein Aldosteron produzierendes Adenom der Nebennieren verursacht. Im Vergleich zu PatientInnen mit essentiellen arteriellem Hypertonus haben PatientInnen mit PHA bei gleichen Blutwerten ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und renale Erkrankungen. Deshalb ist die Diagnostik eines PHA von großer Bedeutung, um nachfolgend eine gezielte Behandlung durchführen zu können. (Als Referenz der Kapitel 3.1-3.6 ist das in englischer Sprache publizierte Studienprotokoll der GECOH-Studie zu werten, veröffentlicht im April 2009 in dem Journal BMC Endocrine Disorders. (57))

3.2 Studienziel

Primäres Studienziel der GECOH-Studie ist es, die Testgenauigkeit der AARR beim Screening auf einen PHA zu evaluieren.

Zusätzlich wird getestet, ob eine Beta-Blocker-Therapie die Testgenauigkeit der AARR signifikant beeinflusst.

Ebenfalls bestimmt wird die Testgenauigkeit des Kochsalzbelastungstests (KSBT). Darüber hinaus werden die derzeit im LKH Graz verwendeten Labormethoden zur Bestimmung von Aldosteron und Renin mit anderen Assays verglichen und validiert.

Weiters werden kardiovaskuläre Risikoprofile der PatientInnen erstellt und es wird verglichen, wie stark sich PatientInnen mit und ohne PHA in ihren Risikoprofilen unterscheiden.

Ein sekundäres Studienziel der GECOH-Studie ist es, Assoziationen zwischen 25(OH)D und 1,25(OH)₂D einerseits und systolischem und diastolischem Blutdruck sowie der Aktivität des RAAS andererseits zu evaluieren. (57)

3.3 Studienablauf

Die GECOH-Studie der klinischen Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin ist eine monozentrische Diagnosestudie.

In die GECOH Studie werden über einen Zeitraum von voraussichtlich drei Jahren 400 PatientInnen eingeschlossen, die routinemäßig an die Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin zur Abklärung eines endokrinen Hypertonus zugewiesen werden. Zudem werden nach 2,5- und 10 Jahren die behandelnden ÄrztInnen der PatientInnen sowie die PatientInnen selbst telefonisch kontaktiert, um sich über den Gesundheitszustand der PatientInnen zu informieren.

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit den ersten 64 PatientInnen, die an der GECOH-Studie teilgenommen haben. In der aktiven Phase der PatientInnen erfolgten zwei Studienvisiten im Abstand von ca. 2 bis 6 Wochen. Im Rahmen der Studienvisiten wurde bei jedem Patienten/jeder Patientin zweimal eine AARR unter standardisierten Bedingungen, nach 10 minütigem Sitzen, zwischen 8 und 11 Uhr vormittags, nüchtern und ohne morgendlicher Antihypertensiva-Einnahme, bestimmt. Ebenfalls bestimmt wurden Parameter, die in der Routineabklärung bei PatientInnen mit Verdacht auf einen endokrinen Hypertonus von klinischem Interesse sind (auch 25[OH]D und 1,25[OH]₂D).

Am Tage der zweiten AARR-Bestimmung wurde anschließend bei allen PatientInnen ein international standardisierter intravenöser KSBT durchgeführt, bei dem 2 Liter physiologische Kochsalzlösung (0,9%) über 4 Stunden infundiert wurden. Zwischen den Bestimmungen der AARR lag ein Zeitraum von 2 bis 6 Wochen. Bei PatientInnen mit laufender Beta-Blocker-Therapie wurde diese, sofern laut Einschätzung der ÄrztInnen klinisch vertretbar, bis zur Bestimmung der zweiten AARR vorübergehend abgesetzt und bei Bedarf die Dosierung der übrigen Blutdruckmedikation der PatientInnen erhöht oder andere Antihypertensiva, mit nur geringem Einfluss auf die AARR, neu verordnet.

Ein PHA wird diagnostiziert, wenn zumindest eine der beiden AARR bei einer vorliegenden Plasmaaldosteron-Konzentration von mindestens 9,0 ng/dL pathologisch erhöht ist und sich anschließend das Aldosteron im KSBT nicht ausreichend supprimieren lässt. (58)

Bei allen TeilnehmerInnen der GECOH-Studie wurde außerdem ein genetischer Test auf das Vorliegen eines Glukokortikoid-supprimierbaren Hyperaldosteronismus durchgeführt.

Im Rahmen des ersten Ambulanzbesuches wurden mehrere zusätzliche Untersuchungen und eine ausführliche Anamnese/Befragung der PatientInnen, zur Bestimmung des KHK-Risikos durchgeführt.

Zusätzlich wurde den PatientInnen ein Blutdruckmessgerät mitgegeben und sie wurden gebeten, 30 Blutdruckselbstmessungen zu Hause durchzuführen und diese in einem entsprechenden Blutdruckprotokoll aufzuzeichnen.

Nach Abschluss der aktiven Phase der GECOH-Studie (= Ende des KSBT) werden die PatientInnen, sofern indiziert, im Rahmen der klinischen Routine weiter abgeklärt bzw. behandelt. (57)

Der Untersuchungszeitraum der 64 PatientInnen erstreckte sich von Februar 2009 bis November 2009.

3.4 StudienteilnehmerInnen

Es werden ausschließlich PatientInnen rekrutiert, die an die Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin zur Abklärung eines endokrinen arteriellen Hypertonus überwiesen werden. Medikamente, welche signifikant mit Aldosteronwirkungen interferieren, d.h. Spironolactone, Canrenoate, Eplerenone, Amiloride und Triamteren, müssen mind. 4 Wochen vor Studienbeginn abgesetzt werden. (57)

3.4.1 Einschlusskriterien

- PatientInnen mit arteriellem Hypertonus, die zur Abklärung eines endokrinen Hypertonus an die Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin überwiesen werden
- Mindestalter von 18 Jahren

- KaukasierInnen
- Informierte schriftliche Einwilligung in die GECO-H-Studie (written informed consent) (57)

3.4.2 Ausschlusskriterien

- PatientInnen mit einer GFR (nach der MDRD-Formel) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (falls GFR < 30 bei einer Blutabnahme im Rahmen der GECO-H-Studie wird der Patient/die Patientin von der Studie ausgeschlossen)
- Herzinsuffizienz im NYHA Stadium 3 oder 4
- Leberzirrhose (Child-Pugh Stadium B oder C)
- Laufende Chemo-, Glukokortikoid- oder Immunsuppressive Therapie
- Akutes Koronarsyndrom innerhalb der letzten 2 Wochen
- Voraussichtliche Lebenserwartung von weniger als 12 Monaten
- Gravitas Intacta
- PatientInnen, bei denen nach Einschätzung der behandelnden ÄrztInnen aus anderen Gründen ein KSBT kontraindiziert bzw. nicht durchführbar ist (57)

3.5 Beschreibung der Untersuchungsmethoden

3.5.1 Evaluation des kardiovaskulären Risikoprofils

Im Rahmen der 2 Studienvsiten ist geplant, zur Evaluation des KHK-Risikoprofils folgende Untersuchungen bei allen ProbandInnen der Studie durchzuführen:

1. **EKG**-Aufzeichnung zur Bestimmung bereits bestehender Hypertrophiezeichen, Ischämiezeichen, etc..
2. Ultraschalluntersuchung zur Bestimmung der **Karotis-Intima-Media Dicke**
3. Bestimmung des **Knöchel-Arm Index**, ein Quotient aus systolischem Knöchel- und Armarteriendruck zur Bewertung des Verschlussgrades der Beinarterien

4. Die Bestimmung der **Endothelfunktion** erfolgt mittels der Sonde eines Photoplethysmographen (Mikro Medical, Rochester, Kent, U.K.), die am rechten Zeigefinger der PatientInnen platziert wird. Zuerst wird die Pulswelle in Ruhe und danach 10 Minuten nach Inhalation von 0,6 mg Salbutamol (Sultanol©) gemessen. Weiters wird eine Evaluierung der **Lungenfunktion (FEV1)** vor und nach dieser einmaligen Salbutamolinhalation durchgeführt. Salbutamol gehört zur Gruppe der Beta-2-Sympathomimetika und führt zu einer Erweiterung der peripheren Arteriolen, die zu einem geringgradigen Abfall des Blutdrucks mit kompensatorischer Erhöhung der Herzfrequenz führen kann. Deswegen wird in der GECOH-Studie eine Salbutamolinhalation bei PatientInnen mit Blutdruckwerten von systolisch unter 100 mmHg nicht durchgeführt.
5. Bestimmung der **Körpergröße**, des **Körpergewichts** sowie der „**waist to hip Ratio**“
6. Allen PatientInnen werden folgende **Fragebögen** mitgegeben, die sie sich zu Hause sorgfältig durchlesen, und beim nächsten Ambulanzbesuch ausgefüllt wieder retournieren sollten.
 - a. WHO (Fünf) – Fragebogen (Erfassung des Depressionsrisikos)
 - b. Internationaler Fragebogen zur körperlichen Aktivität
 - c. SF-36 Fragebogen (Fragebogen zur Lebensqualität)
 - d. Rose Fragebogen (KHK-Fragebogen)
 - e. „Sonnenfragebogen“ (Erfassung der UV-Exposition)
 - f. ERI Fragebogen
 - g. Ernährungsfragebogen EPIQ
 - h. Fragebogen zum kardiovaskulären Risikoprofil
7. Zusätzlich werden den PatientInnen ein Blutdruckmessgerät und ein **Blutdruckaufzeichnungsprotokoll** mitgegeben. Sie werden angehalten 30 Blutdruckselbstmessungen zu Hause durchzuführen und aufzuzeichnen und sie im Rahmen des nächsten ambulanten Besuches zur Kontrolle vorzuweisen.

Alle Ergebnisse dieser oben aufgelisteten Untersuchungen werden im GECOH-Datenerhebungsbogen erfasst, bzw. wird das EKG in die Studienmappe abgelegt.

(57)

3.5.2 Labormethoden und Laboruntersuchungen

Die maximale Gesamtblutmenge, die jedem Patienten/jeder Patientin im Rahmen der Blutabnahmen der GECOH-Studie abgenommen wird (Routineblutabnahmen plus studienbezogene Blutabnahmen) beträgt 71,5 ml über einen Zeitraum von ca. 2 bis 6 Wochen.

Erstkontakt/1. AARR-Bestimmung

Die Blutabnahmen erfolgen immer zwischen 8 und 11 Uhr vormittags mit möglichst geringer Stauung.

- **1. Blutabnahme:** Hier werden nur Parameter bestimmt, die in der Routineabklärung der PatientInnen mit Verdacht auf endokrinen Hypertonus von klinischem Interesse sind.
 - 1 kleines EDTA (3 ml): Blutbild und HbA1c
 - 1 Li-Heparin (8 ml): Aufnahmelabor (Natrium, Kalium, Chlorid, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, CK, LDH, ASAT, ALAT, GGT, AP, Bilirubin gesamt, Gesamteiweiß, Albumin, Cholesterin, Triglyzeride, Glukose, CRP), HDL/LDL, Phosphat und NT-pro-BNP
 - 1 großes EDTA plus 1 kleines EDTA (insgesamt 9 ml); beide gekühlt: Aldosteron, PTH, ACTH, Katecholamine, Metanephrine
 - 1 kleines EDTA (3 ml): Renin
 - 1 Serum (8 ml): TSH, fT3, fT4, **25(OH)D (Chemilumineszenz Assay), 1,25(OH)₂D (RIA Messung)** , Cortisol, Insulin, C-Peptid
 - 1 Natrium-Zitrat (4,5 ml): kleine Gerinnung (PZ, APTT, Fibrinogen)

- Zusätzliche Röhrchen für PatientInnen der GECOH-Studie (studienpezifisch):
 - 1 kleines EDTA (3 ml), 1 großes EDTA (6 ml), 1 Serum (8ml):
 - Das kleine EDTA wird unzentrifugiert auf 2 Eppendorfs aufgeteilt.
 - Das Plasma des großen EDTA wird auf 3 Eppendorfs aufgeteilt.
 - Das Serum des großen Serum-Röhrchens wird auf 4 Eppendorfs aufgeteilt.
 - Jedes Eppendorf wird mit der Studiennummer des Patienten/ der Patientin versehen und in eine Schachtel gegeben die ebenfalls

nummeriert ist (Schachtel 1 und 2 je ein EDTA Blut Eppendorf; Schachtel 3-5 je ein EDTA Plasma Eppendorf; Schachtel 6-9 je ein Serum Eppendorf; Alle Schachteln werden mit „GECOH“ und mit der Art des Probenmaterials beschriftet.)

- Alle Eppendorfs der GECOH-Studie werden bei -80° Celsius tiefgefroren.
 - Es sollten alle zu zentrifugierenden Blutröhrchen innerhalb von spätestens einer Stunde abzentrifugiert werden.
- **Mittelstrahlharn** (2 Röhrchen): Bestimmung von Albumin, Gesamteiweiß, Natrium, Kalium, Kalzium und Phosphat plus Schwangerschaftstest bei gebärfähigen Frauen. Ein Teil des Mittelstrahlharns wird ebenfalls in einem Eppendorf Röhrchen gesammelt, mit der Studiennummer des Patienten/der Patientin beschriftet und tiefgefroren (Schachtel Nummer 10).

Zweitkontakt/Bestimmung der 2. AARR plus Kochsalzbelastungstest

Die Blutabnahmen erfolgen hier über einen Venflon, der für den anschließenden KSBT gelegt wird.

- **1. Blutabnahme:** (zwischen 8 und 11 Uhr vormittags)
 - 1 kleines EDTA (3 ml): Renin
 - Das nicht für die Reninmessung benötigte EDTA Plasma wird gleichmäßig auf zwei Eppendorfs aufgeteilt. Jedes Eppendorf wird mit der Studiennummer des Patienten/der Patientin versehen und in eine Schachtel gegeben die mit 11 und 12 nummeriert ist, wobei jede Schachtel zusätzlich auch mit GECOH und EDTA Plasma beschriftet ist.
 - 1 kleines EDTA (3 ml); gekühlt: Aldosteron
 - 1 venöses BGA (1 ml): Kalium, Natrium, Chlorid, Sauerstoff, Kohlendioxid, Hydrogenbicarbonat, pH-Wert

- **2. Blutabnahme:** (nach einer Stunde)
 - 1 kleines EDTA (3 ml): Renin
 - Das nicht für die Reninmessung benötigte EDTA Plasma wird gleichmäßig auf zwei Eppendorfs aufgeteilt. Jedes Eppendorf wird mit der Studiennummer des Patienten/der Patientin versehen und in eine Schachtel gegeben die mit 13 und 14 nummeriert ist.
 - 1 kleines EDTA (3 ml); gekühlt: Aldosteron

- **3. Blutabnahme:** (unmittelbar nach Ende des KSBT)
 - 1 kleines EDTA (3 ml): Renin
 - Das nicht für die Reninmessung benötigte EDTA Plasma wird gleichmäßig auf zwei Eppendorfs aufgeteilt. Jedes Eppendorf wird mit der Studiennummer des Patienten/der Patientin versehen und in eine Schachtel gegeben die mit 15 und 16 nummeriert ist.
 - 1 kleines EDTA (3 ml); gekühlt: Aldosteron

- Bei allen PatientInnen der GECOH-Studie erfolgt eine PCR-Testung auf einen Glukokortikoid-supprimierbaren Hyperaldosteronismus. Bestimmt wird dieser aus dem tiefgefrorenen EDTA Vollblut aus der Schachtel Nummer 1. (57)

3.5.3 Kochsalzbelastungstest

Der KSBT ist ein sicherer, einfacher und relativ günstiger Test, um eine autonome Aldosteronsekretion bei erhöhter AARR zu bestätigen.

Der Fludrocortison Suppressions Test wird zwar meist als Gold-Standard zur Diagnose eines PHA angesehen, jedoch ist er viel aufwendiger und unangenehmer für die PatientInnen, verlangt er doch 3 bis 4 Tage stationären Aufenthalt und Einnahme von Fludrocortison-tabletten gemeinsam mit Salz und Kalium. Der KSBT wird ambulant durchgeführt und lässt sich innerhalb eines Vormittages erledigen. Beabsichtigt wird eine Suppression des Aldosterons durch intravenöse Kochsalzzufuhr. Geschieht dies nicht, kann bei initial erhöhter AARR ein PHA diagnostiziert werden. (30)

Im Rahmen der GECOH-Studie wird die Testgenauigkeit des KSBT evaluiert.

Durchführung:

- Der KSBT wird während der zweiten Studienvisite durchgeführt. Die PatientInnen kommen nüchtern und sollten auch die morgendlichen Blutdruckmedikamente noch nicht genommen haben. Nach einer Blutdruckmessung und einer Blutabnahme werden die PatientInnen im Tagesklinikstuhl in eine annähernd liegende Position gebracht, in der sie bis zum Ende des KSBT bleiben sollten.
- Nach 55 min. in liegender Position wird nochmals der arterielle Blutdruck gemessen. Der KSBT darf bei Blutdruckwerten von systolisch > 180 und/oder diastolisch > 110 mmHg nicht begonnen werden. Sollte der Blutdruck bei einem Patienten/einer Patientin dermaßen überhöht sein, wird mit einer antihypertensiven Therapie begonnen (1. Wahl: Nitro-Spray sublingual und/oder 2. Wahl: Urapidil intravenös). Das weitere Procedere verzögert sich bis ein Blutdruckwert \leq systolisch 180 und/oder diastolisch ≤ 110 gemessen wird. Falls dies bis 9.30 Uhr nicht geschieht, muss ein neuerlicher Termin zu einem KSBT vereinbart werden, und eventuell die antihypertensive Therapie des Patienten/der Patientin modifiziert werden.
- Nach 1 Stunde erfolgt die zweite Blutabnahme über den Venflon.
- Unmittelbar nach der Blutabnahme bekommen die PatientInnen eine Infusion mit 2 Litern physiologischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) über 4 Stunden infundiert, geregelt durch einen Infusomat. Der Beginn dieser Infusion muss zwischen 8 und 9.30 Uhr vormittags erfolgen.
- Während des KSBT wird bei den PatientInnen alle 30 min. Puls und Blutdruck gemessen und im KSBT-Protokollblatt im GECOHDatenerhebungsblatt aufgezeichnet. Etwaig auftretende Beschwerden von Seiten der PatientInnen bzw. Abweichungen vom normalen Procedere, z.B. zwischenzeitlicher Toilettengang, Nahrungs- und Getränkeaufnahme, etc., werden ebenfalls notiert.
- Bei Blutdruckanstiegen, die laut der behandelnden ÄrztInnen eine Blutdrucksenkung erforderlich machen, wird eine antihypertensive Therapie, wie bereits oben erwähnt, empfohlen, solange keine Kontraindikationen bestehen.
- Sofort nach Ende der Kochsalzinfusion erfolgt die 3. Blutabnahme. (57)

3.6 Studienrisiken

Mögliche Risiken für die PatientInnen liegen einerseits in dem durchzuführenden intravenösen KSBT, sowie andererseits in der für die Studie eventuell notwendige Adaptierung der laufenden antihypertensiven Therapie. Bezüglich des KSBT ist anzumerken, dass er als sicherer Test angesehen wird und in den bisherigen Studien, abgesehen von fallweise auftretenden moderaten Blutdruckerhöhungen, zu keinen Nebenwirkungen führte. Falls die Blutdruckerhöhungen eine Therapie verlangten, konnten sie gut durch Antihypertensiva kontrolliert werden. Darüber hinaus wird bei jedem Patienten/ jeder Patientin im Rahmen des KSBT alle 30 min. Blutdruck und Puls gemessen. (59)

Die möglicherweise bei einem Teil der PatientInnen notwendige Adaptierung der antihypertensiven Therapie, meist ein vorübergehendes Absetzen von Beta-Blockern, kann möglicherweise zu Problemen bei der Blutdruckeinstellung führen. Um Risiken der Blutdruckanstiege nach vorübergehender Pausierung bestimmter Antihypertensiver für die PatientInnen zu minimieren, werden sie angewiesen regelmäßig den Blutdruck zu messen, bzw. über den Hausarzt messen zu lassen. Bei Bedarf wird die Blutdruckmedikation der PatientInnen entsprechend adaptiert, wobei sie im Rahmen der Studie diesbezüglich die Möglichkeit haben, die betreuenden ÄrztInnen zu kontaktieren. Außerdem werden PatientInnen mit deutlich erhöhten Blutdruckwerten, d.h. mit ambulant gemessenen Werten von systolisch über 180 und/oder diastolisch über 110 mmHg, nicht in die Studie aufgenommen bzw. im Verlauf ausgeschlossen. (57)

3.7 Statistische Analyse

Alle parametrischen Variablen wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov Tests auf Normalverteilung getestet. Für die parametrischen Korrelationsanalysen wurden die nicht normalverteilten Variablen logarithmisch ($\log 10$) transformiert.

Die Daten der Studienpopulation wurden für normalverteilte Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung, und für nicht normalverteilte Variablen als Median mit der 25. und 75. Perzentile angegeben. Kategorielle Variablen wurden als Prozentwerte angegeben.

Es wurden Pearson Korrelationsanalysen durchgeführt um zu testen, ob es einen Zusammenhang zwischen 25(OH)D einerseits und P_S, P_D, Aldosteron, Renin und der AARR andererseits gibt.

Des Weiteren wurde mit einer partiellen Korrelationsanalyse getestet, ob es auch nach Adjustierung für Alter und Geschlecht einen Zusammenhang zwischen 25(OH)D einerseits und P_S, P_D, Aldosteron, Renin und der AARR andererseits gibt.

Alle oben erwähnten Korrelationsanalysen wurden statt für 25(OH)D auch für 1,25(OH)₂D durchgeführt.

Die Blutdruckmessungen für die Auswertungen waren Korotkoffmessungen, die nach 5 min sitzen an beiden Armen der PatientInnen gemessen wurden. Aus den gemessenen Werten wurde dann der Mittelwert gebildet.

Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm SPSS 16.0 durchgeführt und ein P-Wert unter 0,05 wurde als statistische signifikant angesehen.

4 Ergebnisse – Resultate

4.1 Deskriptive Analyse

Die Analyse der Basisdaten der Studienpopulation ist in Tabelle 8 aufgelistet.

Basisdaten der Studienpopulation	
Anzahl der ProbandInnen	64
Alter (Jahre)	51,6 ± 14,4
Frauen (%)	59,4
Vitamin D Suffizienz (%)	38,7
Vitamin D Insuffizienz (%)	27,4
Vitamin D Defizienz (%)	33,9
Primärer Hyperaldosteronismus (%)	10,9
Größe (cm)	168,1 ± 9,5
Gewicht (kg)	83,4 ± 23,5
Body Mass Index (kg/m ²)	27,8 (23,8-32,7)
Systolischer Blutdruck (mmHg)	151,3 ± 22,4
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	93,2 ± 10,8
25-Hydroxyvitamin D (ng/ml)	28,1 ± 13,8
1,25-Dihydroxyvitamin D (pg/ml)	103,7 ± 44,2
Aldosteron (ng/dL)	16 (12-21)
Renin (ng/L)	8,0 (4,0-20,5)
Aldosteron zu Renin Ratio (ng/dL/ng/L)	1,67 (0,72-4,27)

Daten werden entweder als Prozentwerte für kategorielle, und als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median mit 25.-75. Perzentile für kontinuierliche Variablen angegeben

Tabelle 8: Basisdaten der Studienpopulation

5 Diskussion

5.1 Studienergebnisse

Primäres Ziel der Diplomarbeit war es, den Zusammenhang eines Vitamin D-Mangels mit arteriellem Hypertonus und dem RAAS zu untersuchen.

Die Basiswerte der PatientInnen der GECOH-Studie werden in Tabelle 8 angegeben (siehe Kapitel 4.1). Auffallend dabei war, dass die meisten PatientInnen einen 25(OH)D Wert unter 30 ng/ml aufwiesen und somit einen unzureichenden Vitamin D-Status hatten. Die Diagnose eines PHA konnte bei 10,7% der PatientInnen gestellt werden. Ansonsten zeigte sich bei den PatientInnen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil mit hohem BMI, hoher „Waist to Hip Ratio“ und relativ hohen Blutdruckwerten.

Die Korrelationsanalysen werden in Tabelle 9 gezeigt. Bei den Korrelationsanalysen zeigte sich als statistisch signifikantes Ergebnis eine negative Korrelation zwischen 25(OH)D und diastolischem Blutdruck, wobei dieser Zusammenhang sowohl in der einfachen als auch der partiellen Korrelationsanalyse signifikant blieb. Ansonsten zeigte sich kein statistisch signifikantes Ergebnis, wobei jedoch die Korrelation zwischen 25(OH)D und systolischem Blutdruck nach Adjustierung für Alter und Geschlecht nahe an das Signifikanzniveau von 0,05 heranreichte und somit als starker nicht-signifikanter Trend angesehen werden kann.

Ein Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und dem RAAS konnte jedoch nicht gezeigt werden (siehe Tabelle 9).

Korrelationsanalysen von 25-Hydroxyvitamin D

<u>Einfache Korrelationsanalysen</u>			<u>Partielle Korrelationsanalysen*</u>		
Variable	R-Wert	P-Wert	Variable	R-Wert	P-Wert
Systolischer Blutdruck	-0,165	0,207	Systolischer Blutdruck	-0,231	0,084
Diastolischer Blutdruck**	-0,294	0,023	Diastolischer Blutdruck**	-0,334	0,011
Aldosteron	0,202	0,115	Aldosteron	0,098	0,466
Renin	0,030	0,819	Renin	0,031	0,817
Aldosteron zu Renin Ratio	0,054	0,676	Aldosteron zu Renin Ratio	0,010	0,941

*Adjustiert für Alter und Geschlecht

**Statistisch signifikantes Ergebnis mit einem P-Wert < 0,05

Korrelationsanalysen von 1,25-Dihydroxyvitamin D

<u>Einfache Korrelationsanalysen</u>			<u>Partielle Korrelationsanalysen*</u>		
Variable	R-Wert	P-Wert	Variable	R-Wert	P-Wert
Systolischer Blutdruck	-0,202	0,124	Systolischer Blutdruck	-0,181	0,181
Diastolischer Blutdruck	-0,053	0,690	Diastolischer Blutdruck	-0,031	0,821
Aldosteron	-0,144	0,267	Aldosteron	-0,139	0,830
Renin	0,031	0,812	Renin	0,029	0,830
Aldosteron zu Renin Ratio	-0,089	0,497	Aldosteron zu Renin Ratio	-0,086	0,523

*Adjustiert für Alter und Geschlecht

**Statistisch signifikantes Ergebnis mit einem P-Wert < 0,05

Tabelle 9: Korrelationsanalysen von 25-Hydroxyvitamin D und 1,25-Dihydroxyvitamin D

5.2 Limitierungen der Studie

Die Ergebnisse der durchgeführten Studie sind nur eingeschränkt aussagekräftig, da die Stichprobe von 64 untersuchten PatientInnen relativ klein ist.

Zudem wurde nur eine einmalige Blutdruckmessung, die im Rahmen der ersten Studienvisite durchgeführt wurde, für die Korrelationsanalysen verwendet.

Weiters ist das Patientenkollektiv relativ heterogen.

5.3 Schlussfolgerungen – Resümee

Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass ein Großteil der PatientInnen mit einem arteriellen Hypertonus einen Vitamin D-Mangel aufweisen. Weiters unterstreicht die signifikant negative Korrelation zwischen 25(OH)D und diastolischem Blutdruck sowie ein starker nicht-signifikanter Trend für eine inverse Assoziation von 25(OH)D und systolischem Blutdruck den Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und arteriellem Hypertonus. Ein Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status und dem RAAS konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden. Dies könnte darauf hindeuten, dass andere Mechanismen als eine erhöhte RAAS-Aktivierung den Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und Bluthochdruck medieren dürften. Aufgrund der relativ geringen Fallzahl und der zahlreichen Einflussfaktoren auf das RAAS kann jedoch eine Assoziation zwischen den Vitamin D-Metaboliten und dem RAAS nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Da unsere Studienergebnisse eine Assoziation zwischen Vitamin D-Mangel und Bluthochdruck nahe legen bilden diese Daten eine gute Rationale für zukünftige Interventionsstudien in denen evaluiert werden sollte, ob eine Vitamin D-Supplementierung bei BluthochdruckpatientInnen den systolischen und/oder diastolischen Blutdruck tatsächlich absenken kann. Dies ist eine für die allgemeine Bevölkerungsgesundheit wichtige und relevante Fragestellung, wenn man die hohe Prävalenz sowohl des Vitamin D Mangels als auch der arteriellen Hypertonie mit ihren Folgen auf das Herz-Kreislauf System berücksichtigt.

Ein definitiver Nachweis der antihypertensiven Vitamin D-Effekte wäre für die Hypertonietherapie von großer Bedeutung, da sich Vitamin D einfach, sicher und vor allem kostengünstig supplementieren lässt. Senkt man den systolischen Blutdruck um nur 5 mmHg, werden fatale Schlaganfälle um 14%, die kardiovaskuläre Mortalität um 9% und die Gesamtmortalität um 7% reduziert. (60) Unterstrichen werden sollten auch die zusätzlichen positiven Effekte auf die Gesundheit, die ein ausreichender Vitamin D-Status mit sich bringt, sei es ein gesunder Knochenstoffwechsel oder seine eventuell präventiven Wirkungen in Bezug auf chronische Erkrankungen bis hin zu Malignomen.

Anhand der vorliegenden Studienergebnisse ist es nicht gerechtfertigt eine allgemeine Empfehlung zur Vitamin D-Einnahme bei BluthochdruckpatientInnen

mit Vitamin D-Mangel zu geben. Grundsätzlich scheint jedoch vieles für eine solche Vitamin D-Therapie zu sprechen, vor allem wenn man den potentiellen Nutzen für den Körper gegen das potenzielle Risiko und die Kosten einer Vitamin D-Therapie abwägt.

6 Anhang

6.1 *Abbildungsverzeichnis*

Abbildung 1: Diapräsentation von Solvay Pharma aus dem Jahr 2003 © 5

Quelle: <http://www.kup.at/journals/abbildungen/gross/1581.html#start> [Online]

[Zitat vom 24. März 2010]

Abbildung 2: Diapräsentation von Solvay Pharma aus dem Jahr 2003 © 6

Quelle : <http://www.kup.at/journals/abbildungen/gross/1582.html#start> [Online]

[Zitat vom 24. März 2010]

Abbildung 3: Determinanten des arteriellen Blutdrucks. (3) 7

Abbildung 4: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron System..... 9

Quelle: <http://www.jameda.de/gesundheits-lexikon/bilder/506849.jpg> [Online]

[Zitat vom 24. März 2010]

Abbildung 5: Hypertrophie des linken Ventrikels 14

Quelle:

http://www.herz-praxis.ch/cms/index.php?Itemid=89&id=70&option=com_content&task=view

[Online] [Zitat vom 24. März 2010]

Abbildung 6: Bluthochdruckfolge – Arteriosklerose 16

Quelle: <http://www.kardiopraxis-greiz.de/bluthochdruck.htm> [Online]

[Zitat vom 24. März 2010]

Abbildung 7: Indirekte Blutdruckmessung: Geräusche entstehen, wenn der Manschettendruck M den P_S unterschreitet (B), und werden wieder leiser oder verschwinden, wenn der P_D unterschritten wird (D). (12) 20

Abbildung 8: Vitamin D Metabolismus..... 24

Quelle: http://ocw.tufts.edu/data/18/300846/300868_xlarge.jpg [Online]

[Zitat vom 24. März 2010]

Abbildung 9: Regulation der Gentranskription durch Bindung des 1,25(OH) ₂ D an den VDR.....	26
<i>Quelle:</i> http://www.nature.com/ki/journal/v63/n85s/images/4493809f1.gif [Online]	
[Zitat vom 24. März 2010]	
Abbildung 10: Der hormonelle Regelkreis des Vitamin D im Kalziumstoffwechsel (3).....	27
Abbildung 11: Regulation des epithelialen Ca ²⁺ -Transportes durch 1,25(OH) ₂ D ₃	28
<i>Quelle:</i> modifiziert von (36)	
Abbildung 12: Funktion von Vitamin D auf die Osteoblasten (36)	29
Abbildung 13: Die antihypertensiven Effekte von Vitamin D (6)	40

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition und Klassifikation der Blutdruckwerte (mmHg) (9)	4
Tabelle 2: Kardiovaskuläres Gesamtrisiko in Abhängigkeit von Blutdruck (mmHg) und Risikofaktoren (RF) (9)	17
Tabelle 3: Faktoren, die das kardiovaskuläre Risiko und die Prognose bestimmen. (11).....	18
Tabelle 4: Blutdruckschwelle (mmHg) für die Diagnose Hypertonie bei verschiedenen Messmethoden (9).....	22
Tabelle 5: Nicht klassische Vitamin D-Effekte	33
<i>Quelle:</i> modifiziert von (6)	
Tabelle 6: Vitamin D-Status	34
Tabelle 7: Ursachen für einen Vitamin D-Mangel	36
<i>Quelle:</i> modifiziert von (11)	
Tabelle 8: Basisdaten der Studienpopulation	53
Tabelle 9: Korrelationsanalysen von 25-Hydroxyvitamin D und 1,25-Dihydroxyvitamin D	55

6.3 Literaturverzeichnis

1. **Holick, M.F und Chen, T.C.** Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008, 87, S. 1080-1086.
2. **Holick, M.F.** Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007, 357, S. 266-281.
3. **Fauci, A. S., Braunwald, E., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L., Loscalzo.** *Harrisons Innere Medizin.* [Hrsg.] M., Suttrop, N., Zeitz, M. Dietel. 17. Auflage. Berlin : ABW Wissenschaftsverlag, 2009. S. 1907-1922. Bd. 2, Deutsche Ausgabe in Zusammenarbeit mit der Charité.
4. **Li, Y.C, et al.** 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002, 110, S. 229-238.
5. **Xiang, W, et al.** Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am.J.Physiol.Endocrinol.Metab.* 2005, 288, S. E125-E132.
6. **Pilz, S, et al.** Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat. Rev. Cardiol.* 2009, 6, S. 621-630.
7. **World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group.** 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement of management of hypertension. *Journal of Hypertension.* 2003, 21, S. 1983-1992.
8. **GESELLSCHAFT, DEUTSCHE HOCHDRUCKLIGA e.V. DHL® - DEUTSCHE HYPERTONIE. LEITLINIEN ZUR BEHANDLUNG DER ARTERIELLEN HYPERTONIE.** Heidelberg : AWMF online, 2008.
9. **Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., et al.** 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal.* 2007, 28, S. 1462-1536.
10. **Dorner, T., Rieder, A.** Epidemiologische Daten zur Hypertonie. *Journal für Hypertonie.* 2004, 8 (Sonderheft 2), S. 4-9.
11. **Herold, G., und Mitarbeiter.** *Innere Medizin.* [Hrsg.] Dr. med. Gerd Herold. Köln : s.n., 2010. S. 289-300.
12. **Klinke, R und Silbernagl, S.** *Lehrbuch der Physiologie.* 4., korrigierte Auflage. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2003.
13. **Silbernagl, S und Lang, F.** *Taschenatlas der Pathophysiologie.* 2. korrigierte Auflage. Würzburg und Tübingen : Georg Thieme Verlag KG, 2005. S. 208-213.

14. **Tomaschitz, A und Pilz, S.** Aldosteron to renin ratio - a reliable screening tool for primary aldosteronism? *Thieme eJournals*. [Online] 11. März 2010. [Zitat vom: 24.. März 2010.] <https://www.thieme-connect.com/ejournals>.
15. **Horn, F, et al.** *Biochemie des Menschen*. 2. grundlegend überarbeitete und erweiterte Auflage. Augsburg, Erlangen, München und Regensburg : Georg Thieme Verlag, 2005. S. 384-387.
16. **Persson, PB.** Renin: origin, secretion and synthesis. [Hrsg.] The Physiological Society 2003. *J Physiol*. 2003, 552.3, S. 667-671.
17. **Wagner, C, et al.** Control of the renal renin system by local factors. *Kidney Int Suppl*. September 1998, 67, S. 78-83.
18. **Schweda, F und Kurtz, A.** Cellular mechanism of renin release. *Acta PhysiolScand*. August 2004, 181(4), S. 383-390.
19. **Todorov, V, et al.** Tumor necrosis factor-alpha inhibits renin gene expression. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*. June 2002, 283, S. 1046-1051.
20. **Lavoie, J.L und Sigmund, C.D.** Minireview: Overview of the Renin-Angiotensin System-An Endocrine and Paracrine System. *Endocrinology*. 2003, 144(6), S. 2179-2183.
21. **Berry, C, et al.** Angiotensin receptors: signaling, vascular pathophysiology, and interactions with ceramide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* . 2001, 281, S. 2337-2365.
22. **Brand, E, et al.** Structural analysis and evaluation of the aldosteron synthase gene in hypertension. *Hypertension*. 1998, 32, S. 198-204.
23. **Davies, E, et al.** Aldosterone Excretion Rate and Blood Pressure in Essential Hypertension Are Related to Polymorphic Differences in the Aldosterone Synthase Gene CYP11B2. *Hypertension*. 1999, 33, S. 703-707.
24. **Lim, P.O, et al.** Variation at the Aldosterone Synthase (CYP11B2) Locus Contributes to Hypertension in Subjects with a Raised Aldosterone-to-Renin Ratio. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002, 87, S. 4398-4402.
25. **Spat, A und Hunyady, L.** Control of aldosteron secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways. *Physiol Rev*. 2004, 84, S. 489-539.
26. **Emanuele, E, et al.** Increased plasma aldosterone in patients with clinical depression. *Arch Med Res*. 2005, 36, S. 544-548.
27. **Fliser, D, et al.** Effects of Acute ACE Inhibition on Pulsatile Renin and Aldosterone Secretion and Their Synchrony. *Hypertension*. 1998, 32, S. 929-934.

28. **Ritz, E und Tomaschitz, A.** Aldosterone, a vasculotoxic agent—novel functions for an old hormone. *Nephrol Dial Transplant.* May 2009, 24, S. 2302-2305.
29. **Tomaschitz, A, et al.** Aldosterone and arterial hypertension. *Nature REV Endocrinology.* February 2010, 6, S. 83-93.
30. **Pilz, S, Tomaschitz, A und März, W.** Diagnostic procedures for primary aldosteronism. *J. Lab. Med.* 2009, 33(4), S. 202-209.
31. **Arastéh und K., Baenkler, H. W., Bieber, C., Brandt, R., Chatterjee, T., Dill, T., et al.** *Duale Reihe - Innere Medizin.* 2. Auflage. Stuttgart : Georg Thieme Verlag KG, 2009. S. 1000-1022.
32. **Böcker, W., Denk, H., Heitz, Ph. U.** *Pathologie.* 3. Auflage. München : Urban & Fischer Verlag, Elsevier GmbH München, 2004. S. 237-239.
33. **Bönner, G, et al.** Die Hypertonie ist nicht immer ein silent killer. [Hrsg.] Ein Projekt des Herz-Kreislauf-Telefons der Hochdruckliga mit Unterstützung von Servier Deutschland GmbH. *Management Hypertonie Journal by Fax.* 2007, 7. Jahrgang 2007; Nr. 18.
34. **Berdel, W.E., et al.** *Innere Medizin.* 5. Auflage. Münster, München, Köln, Würzburg, Bochum und Homburg/Saat : Urban & Fischer, 2004. S. 433-440.
35. **Löffler, G.** *Basiswissen Biochemie.* 5. Auflage. Regensburg : Springer-Verlag, 2002. S. 528-530; 624-626.
36. **Dusso, A.S., Brown, A.J. und Slatopolsky, E.** Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005, 289, S. 8-28.
37. **Pilz, S, et al.** Vitamin D-Mangel: Ein globales Gesundheitsproblem. *J Lab Med.* 2008, 32, S. 200-208.
38. **Bouillon, R und al, et.** Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr. Rev.* 2008, 29, S. 726-776.
39. **Lips, P.** Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Enocr. rew.* 2001, 22, S. 477-501.
40. **Zasloff, M.** Fighting infections with vitamin D. *Nat. Med.* 2006, 12, S. 388-390.
41. **Kiraly, S.J, et al.** Vitamin D as a neuroaktive substance: review. *TheScientificWorldJournal.* 2006, 6, S. 125-139.
42. **Ingraham, B.A, Bragdon, B und Nohe, A.** Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008, 1, S. 139-149.

43. **Zhou, C und al, et.** Calcium-independent and 1,25(OH)₂D₃-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1 alpha-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int.* 2008, 74, S. 170-179.
44. **Zerwekh, J.E.** Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr.* 2008, 87, S. 1087-1091.
45. **Harris, S.S und Dawson-Hughes, B.** Seasonal changes in plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations of young American black and white women. *Am J Clin Nutr.* 1998, 67, S. 1232-1232.
46. **Bolland, M.J, et al.** The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D and fat mass on a diagnosis of vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr.* 2007, 86, S. 959-964.
47. **Yuan, W und al, et.** 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, 282, S. 29821-29830.
48. **Snijder, M.B und al, et.** Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. *J. Intern. Med.* 2007, 261, S. 558-565.
49. **Wong, M.S, et al.** Vitamin D derivatives acutely reduce endothelium-dependent contractions in the aorta of spontaneously hypertensive rat. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2008, 295, S. H289-H296.
50. **Talmor, Y und al, et.** Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2008, 294, S. 1059-1064.
51. **Somjen, D und al, et.** 25-hydroxyvitamin D₃-1alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation.* 2005, 111, S. 1666-1671.
52. **Kuhlmann, A und al, et.** 1,25-dihydroxyvitamin D₃ decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotal nephrectomized rat. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2004, 286, S. F526-533.
53. **Hariharan, S und al, et.** 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on mesangial cell proliferation. *J. Lab. Clin. Med.* 1991, 117, S. 423-429.
54. **Vieth, R, et al.** The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am. J. Nutr.* 2007, 85, S. 649-650.

55. **Hathcock, J.N, et al.** Risk assessment for vitamin D. *AM. J. Clin. Nutr.* 2007, 85, S. 6-18.
56. **Ish-Shalom, S und al, et.** Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two month in elderly hip fracture patients. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2008, 93, S. 3430-3435.
57. **Pilz, S, et al.** *Graz Endocrine Causes of Hypertension (GECOH) study: a diagnostic accuracy study of aldosterone to active renin ratio in screening for primary aldosteronism.* s.l. : BMC Endocrine Disorders, 2009. Studienprotokoll. Ausgabe 9:11.
58. **Mosso, L, et al.** Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension.* 2003, 42(2), S. 161-165.
59. **Rossi, G.P und al, et.** Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosteron-producing adenoma. *J. Hypertens.* 2007, 25(7), S. 1433-1442.
60. **Chobanian, A.V, et al.** Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003, 42, S. 1206-1252.
61. **Zerwekh, J.E.** Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr.* 2008, 87, S. 1087-1091.
62. **Persson, P.B.** Renin: origin, secretion and synthesis. [Hrsg.] The Physiological Society 2003. *J Physiol.* 2003, 552.3, S. 667-671.

CURRICULUM VITAE



Persönliche Daten:

Name: Freya-Maria Peyrer
Geboren am: 06. April 1985 in Bad Aussee
Familienstand: ledig
Staatsbürgerschaft: Österreich
E-Mail: fpeyrer@gmx.at

Schulbildung:

1999 – 2003 Erzherzog Johann BORG Bad Aussee
1995 – 1999 HS Gröbming
1991 – 1995 VS Gröbming

Hochschulbildung:

Oktober 2003 – April 2010 Studium der Humanmedizin an der Med. Univ. Graz

März 2009 – Jänner 2010 Praktisches Studienjahr (3.Studienabschnitt):

5 Wochen: Universitätsklinik für Geburtshilfe, LKH Graz

10 Wochen: Universitätsklinik für Innere Medizin, FA Hämatologie, LKH Graz

10 Wochen: FA Anästhesiologie und Intensivmedizin, LKH Graz West

5 Wochen: Allgemeinmedizinfamulatur Praxis Dr. Karl WALTER, Radstadt

Famulaturen: (im Ausmaß von insg. 18 Wochen)

11.09.2006 – 29.09.2006: Allgemein- & Unfallchirurgie, DKH Schladming

09.07.2007 – 27.07.2007: Innere Medizin, LKH Rottenmann

13.08.2007 – 31.08.2007: Gynäkologie & Geburtshilfe, LKH Rottenmann

18.02.2008 – 29.02.2008: Allgemein- & Unfallchirurgie, DKH Schladming

03.09.2008 – 30.09.2008: Innere Medizin, DKH Schladming

Auslandsaufenthalte:

02.10.2007 – 19.10.2007: Radiology Department, Westmead Hospital Sydney (AUS)

Spezielle Studienmodule:

Klinisch – topographische Anatomie der Extremitäten

Klinisch – topographische Anatomie der Eingeweide

Klinisch – topographische Anatomie der Kopf – Halsregion

Klinische Endokrinologie – Interdisziplinär

Case Based Learning in Klinik und Praxis

Diplomarbeit:

„Zusammenhang von Vitamin D-Mangel mit arteriellem Hypertonus und dem Renin-Angiotensin-Aldosteron System“ an der Klin. Abt. für Endokrinologie und Nuklearmedizin der Univ. Klinik für Innere Medizin

Besondere Kenntnisse:

Fremdsprachen: Englisch gut in Wort und Schrift

EDV: MS Office

Sonstiges: Führerschein der Klasse B

Sonstige Ausbildungen und Tätigkeiten:

Seit 2000 ehrenamtliche Mitarbeiterin Rotes Kreuz, Gröbming

Seit 2001 Rettungssanitäterin