

Diplomarbeit

**Zusammenhang zwischen Kalziumausscheidung im 24
Stunden-Harn und Blutdruck**

eingereicht von

Christian Potz

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Univ. Klinikum für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. Stefan Pilz, PhD

Dr. Martin Gaksch

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 24.01.2015

Christian Potz eh.

Danksagungen

Zu allererst möchte ich mich bei meinem Betreuer Priv. Doz. Dr. Stefan Pilz sehr herzlich bedanken. Er hat mir nicht nur dieses Thema zur Verfügung gestellt, sondern ist mir auch stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Besonders hervorheben möchte ich auch seine sofortige Annahme von Fragen und Problemen, die bei der Diplomarbeit aufgetreten sind und seine fachliche Unterstützung bei der Ausarbeitung. Weiters möchte ich ihm für die Mühen der Korrektur danken.

Ein weiterer Dank geht an meinen Zweitbetreuer Dr. Martin Gaksch für die fachliche Unterstützung und Mithilfe bei dieser Studie.

Ein besonderer Dank geht an meine beiden Eltern, Erich und Dagmar, die mir dieses Studium überhaupt erst ermöglicht haben. Dabei möchte ich mich nicht nur für die finanzielle Unterstützung bedanken, sondern auch für ihren steten Rückhalt und ihr großes Interesse an meiner Arbeit.

Ein spezieller Dank geht an meine Freundin Viktoria, die während dieser Zeit viel Verständnis aufgebracht hat und mich mit ihrer fröhlichen und aufmunternden Art durch jedes Motivationsloch geführt hat. Ohne ihre liebevolle Unterstützung wäre diese Diplomarbeit niemals fertig geworden.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die arterielle Hypertonie ist sehr häufig und wurde als entscheidender Risikofaktor für Morbidität und Mortalität identifiziert. Trotz intensiver Forschung ist die Pathogenese der arteriellen Hypertonie in vielen Bereichen noch unklar und die Therapie bei vielen PatientInnen insuffizient. In diesem Kontext ist es wichtig zu erwähnen, dass epidemiologische Daten auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Harnkalziumausscheidung und Blutdruck hinweisen. Bisherige Studien zu diesem Thema waren jedoch meistens dadurch limitiert, dass man Daten des Mittelstrahlharns und einer ambulanten Blutdruckmessung verwendet hat. Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde daher bei hypertensiven PatientInnen untersucht ob es einen Zusammenhang zwischen den Werten einer 24 Stunden Blutdruckmessung und einer 24 Stunden-Harn Kalziumausscheidung gibt.

Methoden: Es wurden PatientInnen mit arteriellem Hypertonus in die Studie eingeschlossen, bei welchen als hochvalide Methoden der Blutdruckmessung und Harnkalziumausscheidung eine 24 Stunden Blutdruckmessung und eine 24 Stunden-Harnsammlung durchgeführt wurden. Die PatientInnen wurden im Rahmen der „Steirischen Bluthochdruckstudie“ an der Ambulanz für Endokrinologie und Stoffwechsel, der Medizinischen Universität Graz in den Jahren 2011 bis 2014 untersucht.

Ergebnisse: An der Studie nahmen insgesamt 240 PatientInnen teil (55% Frauen, Altersmittelwert 62,4 Jahre). Der mittlere 24 Stunden systolische und diastolische Blutdruck lag bei 127 ± 12 mmHg beziehungsweise bei 77 ± 8 mmHg. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Harnkalziumausscheidung und dem 24 Stunden systolischen Blutdruck (Pearson-Korrelationskoeffizient $r = .086$; $p = .185$). Es wurde jedoch ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Kalziumausscheidung und dem 24 Stunden diastolischen Blutdruck festgestellt ($r = .306$; $p < .001$).

Resümee: In dieser Querschnittstudie konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Harnkalziumausscheidung und einem erhöhten 24 Stunden diastolischen Blutdruck feststellen. Diese Daten weisen auf eine mögliche Rolle einer veränderten Kalzium Homöostase bei der Pathogenese des arteriellen Bluthochdrucks hin.

Abstract

Background Arterial hypertension is highly prevalent and has been identified as an important risk factor for morbidity and mortality. Despite intensive research, there remain substantial knowledge gaps regarding the pathogenesis of arterial hypertension, and many patients are insufficiently treated. In this context, it is important to note that epidemiological data indicate a potential association between urinary calcium excretion and blood pressure. Previous studies addressing this issue were however limited by using office blood pressure measurements and mid-stream urine samples. In this thesis, we therefore aimed to evaluate in hypertensive patients whether there exists an association between the values of a 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and 24-hour urinary calcium excretion.

Methods: We enrolled patients with arterial hypertension into the present work, who had undergone highly valid assessments of blood pressure and urinary calcium excretion, i.e. 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and 24-hour urinary sampling. These patients were examined between 2011 and 2014 as part of the Styrian Hypertension Study at the outpatient clinic of the Department of Endocrinology and Metabolism, Medical University of Graz, Austria.

Results: We included 240 men and women (55% females, mean age 62,4 years). Mean 24-hour systolic and diastolic blood pressure was 127 ± 12 mmHg and 77 ± 8 mmHg, respectively. There was no significant association between calcium excretion and 24-hour mean systolic blood pressure (Pearson correlation coefficient $r=.086$; $p=.185$), but we found a significant correlation between calcium excretion and 24-hour mean diastolic blood pressure ($r=.306$; $p<.001$).

Conclusions: In this cross-sectional investigation, we observed a significant association between total calcium excretion and elevated 24-hour diastolic blood pressure. These data support a role for altered calcium homeostasis in the pathogenesis of arterial hypertension.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis.....	v
Glossar und Abkürzungen.....	vii
Abbildungsverzeichnis.....	viii
Tabellenverzeichnis.....	ix
1 Einleitung.....	1
2 Allgemeiner Teil.....	3
2.1 Definition der Hypertonie.....	3
2.2 Pathophysiologie der Hypertonie.....	3
2.3 Blutdruck Diagnostik.....	5
2.3.1 Blutdruckmessung.....	5
2.3.2 Beurteilung des kardiovaskulären Gesamtrisikos.....	7
2.4 Blutdruck Therapie.....	8
2.4.1 Blutdruck Zielwerte.....	9
2.4.2 Therapie Allgemeinmaßnahmen.....	9
2.4.3 Medikamentöse Therapie.....	12
2.4.3.1 ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB).....	12
2.4.3.2 Betablocker.....	14
2.4.3.3 Kalziumantagonisten.....	14
2.4.3.4 Diuretika.....	15
2.4.3.5 Medikamentöse Kombinationstherapie.....	16
2.4.3.6 Mögliche Kombinationstherapien.....	18
2.5 Kalzium- und Phosphathaushalt.....	20
2.5.1 Hormonelle Steuerung des Kalziumhaushalts.....	21
2.5.2 Aufnahme von Kalzium aus der Nahrung.....	23
2.5.3 Störungen im Kalzium- und Phosphathaushalt.....	25
2.5.3.1 Hypokalzämie.....	25

2.5.3.2 Hyperkalzämie.....	26
2.6 Rezeptor für extrazelluläres Kalzium.....	27
2.6.1 Calcium-Sensing Rezeptor in der Niere.....	28
2.6.2 Rezeptormutationen.....	28
2.7 Renale Kalziumausscheidung.....	29
2.7.1 Harnkalzium.....	30
2.8 Wirkung von Diuretika auf den Kalziumhaushalt.....	31
3 Material und Methoden.....	33
3.1 Studienziel.....	33
3.2 Studienablauf.....	33
3.2.1 StudienteilnehmerInnen.....	33
3.2.2 Einschlusskriterien.....	34
3.2.3 Ausschlusskriterien.....	34
3.3 Labormethoden.....	34
3.3.1 Blutdruckmessungen.....	34
3.3.2 Blut- und Harnproben.....	35
3.4 Statistische Analysen.....	35
4 Ergebnisse.....	37
5 Diskussion.....	40
5.1 Limitierungen der Studie.....	44
6 Resümee.....	45
7 Literaturverzeichnis.....	46

Glossar und Abkürzungen

- ABDM... Ambulante 24 Stunden-Messung
- ADH... antidiuretische Hormon
- ARB... Angiotensin-Rezeptorblocker
- BMI... Body-Maß-Index
- CaSR... Calcium-Sensing Rezeptor
- CV... Kardiovaskuläres Gesamtrisiko
- ESC... European Society of Cardiology
- ESH... European Society of Hypertension
- GFR... glomeruläre Filtrationsrate
- HT... Arterieller Hypertonus
- HZV... Herzzeitvolumen
- PTH... Parathormon
- RAAS... Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
- TIA... Transitorische ischämische Attacke
- TPR... Totaler peripherer Widerstand
- UCa... Kalziumausscheidung im 24 Stunden-Harn

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Ohmsche Gesetz des Blutdrucks (9).....	4
Abbildung 2 Kardiovaskuläres Gesamtrisiko in Abhängigkeit von Blutdruck (in mmHg) und Risikofaktoren (8).....	7
Abbildung 3 Zusammenhang Salzzufuhr und Herzversagen (23).....	11
Abbildung 4 Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) (25).....	13
Abbildung 5 Therapiestrategien um den Zielblutdruck zu erreichen (17).....	17
Abbildung 6 Mögliche Kombinationen zwischen Antihypertensiva (32).....	18
Abbildung 7 Regulation des Kalziumhaushalts (35).....	22
Abbildung 8 Übersicht über die Funktionen des Calcium-Sensing Rezeptor im menschlichen Organismus (46).....	27
Abbildung 9 Pearson Korrelationskoeffizient.....	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Klassifikation Blutdruck (1).....	3
Tabelle 2 Blutdruck Grenzwerte (mmHg) (8).....	6
Tabelle 3 Absolute und relative Kontraindikationen für Antihypertensiva (17).....	15
Tabelle 4 Empfohlene Kalziumaufnahme in mg/Tag in verschiedenen Ländern (38).....	24
Tabelle 5 Basisdaten der Studienpopulation.....	37

1 Einleitung

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie (HT) ist in den westlichen Industrienationen insbesondere im höheren Lebensalter relativ hoch und beträgt in Europa ca. 50%. (1) Dies ist insofern von enormer gesundheitsökonomischer Bedeutung weil der HT ein entscheidender Risikofaktor für Morbidität und Mortalität ist. Trotz intensiver Forschung ist die Pathogenese der HT in vielen Bereichen noch unklar und die Therapie bei vielen PatientInnen insuffizient, d.h. es werden die Zielblutdruckwerte bei vielen PatientInnen mit HT trotz Therapie nicht erreicht. Die weitere Erforschung pathophysiologischer Mechanismen die zur HT führen ist daher von großer Bedeutung um so auch mögliche „drug targets“ d.h. Angriffstellen für antihypertensive Behandlungen zu identifizieren.

Relativ unbestritten ist die Rolle des Natrium Metabolismus bei der Pathogenese eines Hypertonus, wobei hierzu v.a. viele Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Kochsalzkonsum und HT durchgeführt wurden. Etwas komplexer und unklarer sieht die Situation bzw. Datenlage für den Kalziumhaushalt aus. In diesem Zusammenhang waren Langford und Watson 1972 die Ersten, die eine mögliche Korrelation zwischen Bluthochdruck und Kalziumausscheidung im Harn diskutierten. (2) Die Tatsache, dass PatientInnen mit HT ein signifikant höheres Risiko einer Nephrolithiasis haben als Menschen ohne einen erhöhten Blutdruck unterstützt die Hypothese, dass die Harnkalziumausscheidung in der Pathophysiologie des HT eine wichtige Rolle spielen könnte. Umgekehrt zeigt sich, dass PatientInnen mit Nierensteinen ein erhöhtes Risiko haben, im Laufe ihres Lebens einen HT zu entwickeln. Der größte Risikofaktor für einen Nierenstein selbst wiederum ist eine erhöhte Kalziumausscheidung im 24 Stunden-Harn (Uca). (3)

Etwa 75% aller Harnsteine setzen sich aus Kalziumoxalat zusammen. Generell gilt auch, dass bei eiweißreicher Kost die Kalziumausscheidung im Urin steigt und damit auch die Häufigkeit der Steinbildung. (4) Dies deutet ebenfalls auf einen Zusammenhang zwischen der Kalziumausscheidung und HT hin.

Weiters haben frühere Studien gezeigt, dass auch das Parathormon (PTH) offensichtlich eine Rolle bei der Entstehung eines arteriellen Hypertonus spielt. Das PTH selbst wird bei einem Absinken der Ca^{2+} Ionen im Plasma von den Nebenschilddrüsen sezerniert und war bei PatientInnen mit erhöhtem systolischem Blutdruck signifikant erhöht. (5)

Die oben angeführten Daten bzw. Feststellungen beweisen keinen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Harnkalziumausscheidung und erhöhtem Blutdruck, weisen jedoch stark darauf hin, dass der Kalziumhaushalt bei der Pathogenese der arteriellen Hypertonie eine durchaus entscheidende Rolle spielen könnte.

Etwas genereller betrachtet nimmt das Kalzium per se zahlreiche wichtige Funktionen im Körper wahr und die Gesamtkonzentration im Plasma sowie die Kalziumausscheidung werden sehr streng reguliert. Dies unterstreicht die fundamentale Bedeutung der Kalziumhomöostase für die menschliche Physiologie bzw. Gesundheit.

Kalzium ist zusammen mit Phosphat zum weitaus größten Teil im Knochen gespeichert. Dieser dient dabei als reversibler Speicher, in den je nach Bedarf Ca^{2+} eingelagert oder mobilisiert werden kann. Das täglich aufgenommene Kalzium wird zu etwa 10% im Darm resorbiert, der Rest wird wieder über den Stuhl ausgeschieden. Das in den Körper aufgenommene Kalzium wird wiederum über die Nieren eliminiert.

Eine erhöhte Kalziumausscheidung im Harn kann also vielfältige Ursachen haben, wie eine Nahrungsumstellung, eine veränderte intestinale Kalziumaufnahme oder auch eine gestörte Kalzium- Homöostase. (6)

Epidemiologische Daten weisen nun auf einen möglichen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Kalziumausscheidung im Harn und Bluthochdruck hin. Frühere Studienergebnisse zu dieser Thematik waren jedoch meistens dadurch limitiert, dass man Daten des Mittelstrahlharns und einer ambulanten Blutdruckmessung verwendet hat. Diese beiden Messmethoden stellen jedoch nicht die Goldstandardmethoden zur Messung des Blutdruckes und der Harnkalziumausscheidung dar weswegen diese Vordaten in ihrer Interpretation bzw. Validität limitiert sind. Um die bisherige Datenlage zum Zusammenhang zwischen Harnkalziumausscheidung und Blutdruck mittels valider Testmethoden zu erweitern wurde im Rahmen dieser Diplomarbeit untersucht ob es bei hypertensiven PatientInnen einen Zusammenhang zwischen den Werten einer 24 Stunden-Blutdruckmessung und einer 24 Stunden Harn-Kalziumausscheidung gibt.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Definition der Hypertonie

Nach WHO Definition wird von einer arteriellen Hypertonie gesprochen, wenn dauerhaft ein systolischer Blutdruck von ≥ 140 mmHg und/oder ein diastolischer Blutdruck von ≥ 90 mmHg bestehen. (7)

Das kardiovaskuläre Risiko ist dabei direkt proportional bis zu einem systolischen Blutdruck von 115-110 mmHg und einem diastolischen von 75-70 mmHg. Dieser Umstand macht den Begriff Hypertonie wissenschaftlich problematisch und seine Klassifikation mittels Grenzwerten willkürlich. Jedoch vereinfachen ebensolche Grenzwerte Diagnostik und Therapie in der Praxis erheblich, weshalb die Klassifikation des Bluthochdrucks aus den ESH/ESC Guidelines 2003 beibehalten wurde (s. Tabelle 1).

Ergänzt wurde die Klassifikation um folgende Punkte:

1. wenn systolische und diastolische Blutdruckwerte eines Patienten in verschiedene Kategorien fallen, soll die höhere Kategorie für die Therapieentscheidung sowie die Quantifizierung des kardiovaskulären Risikos herangezogen werden.
2. ein isolierter systolischer Blutdruck soll nach den gleichen Kriterien wie ein kombiniert systolisch- diastolischer Bluthochdruck eingestuft werden (Grad 1, 2 und 3).
3. bei der Therapieentscheidung soll neben den Grenzwerten der Hypertonie auch das kardiovaskuläre Risiko miteinbezogen werden. (8)

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

Tabelle 1 Klassifikation Blutdruck (1)

Neben den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten ist auch noch der Pulsdruck (systolischer - diastolischer Blutdruck) ein prädikativer Parameter bezüglich des kardiovaskulären Risikos. Dabei hat sich in großen Metaanalysen gezeigt, dass dies vor allem auf Patienten ≥ 55 . Lebensjahr zutrifft. Bei jüngeren Patienten hat der Pulsdruck keinen prädikativen Nutzen bezüglich des kardiovaskulären Risikos. Weiters gibt es keine Grenzwerte für einen als pathologisch geltenden Pulsdruck. (1) (8)

Generell gilt daher, dass bei der Therapieentscheidung eines Hypertonus die Klassifikation des Bluthochdrucks nach den ESH/ESC Guidelines herangezogen werden soll und der Pulsdruck als prädikativer Wert bezüglich des kardiovaskulären Risikos bei älteren Patienten zu sehen ist. (8)

2.2 Pathophysiologie der Hypertonie

Der Blutdruck selbst ist das Produkt aus Herzzeitvolumen (HZV) und totalem peripherem Widerstand (TPR). Das HZV setzt sich wiederum aus dem Produkt des Schlagvolumens * Herzfrequenz zusammen (s. Abbildung 1). (9)

Eine Hypertonie kann nun Folge eines erhöhten Herzzeitvolumens (\rightarrow Volumenhochdruck), eines erhöhten peripheren Widerstandes (\rightarrow Widerstandshochdruck) oder einer Kombination beider Faktoren sein. (1) Die Vergrößerung des HZV beruht entweder auf einer gesteigerten Herzfrequenz oder auf einem erhöhten Extrazellulärvolumen. Ein erhöhtes Extrazellulärvolumen führt zu einem vermehrten venösen Rückstrom zum Herzen und in weiterer Folge nach dem Frank-Starling-Mechanismus zu einem erhöhten Schlagvolumen. Auch eine erhöhte Sympathikusaktivität sowie eine erhöhte Ansprechbarkeit auf die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin können das HZV ansteigen lassen. (9)

$$\begin{array}{l} \text{Arterieller Blutdruck} \\ = \\ \text{Herzzeitvolumen (HZV)} \times \text{Totaler peripherer Widerstand (TPR)} \end{array}$$

Abbildung 1 Ohmsche Gesetz des Blutdrucks (9)

Der erhöhte periphere Widerstand ist auf eine starke periphere Vasokonstriktion oder eine sonstige Einengung peripherer Gefäße zurückzuführen. Diese Vasokonstriktion kann vielfältige Ursachen haben. Eine erhöhte Sympathikusaktivität, eine erhöhte Angiotensin - II-Konzentration im Plasma sowie autoregulatorische Vorgänge sind mögliche Ursachen. (9) Dabei begünstigen sich Volumen- und Widerstandshochdruck gegenseitig. Steigt beispielsweise der Blutdruck durch eine Erhöhung des HZV, schützen sich viele Organe vor diesem hohen Druck mit einer Engstellung ihrer Gefäße. Dies erhöht wiederum den totalen peripheren Widerstand. Schließlich folgen aufgrund des HT auch Gefäßschäden, die ebenfalls den TPR steigen lassen. Eine Hypertonie ist somit meist Folge eines erhöhten HZV und TPR. (1) (9)

2.3 Blutdruck Diagnostik

Die Diagnostik sollte darauf abzielen:

- den Schweregrad einer Hypertonie zu bestimmen
- mögliche Ursachen einer sekundären Hypertonie auszuschließen
- das kardiovaskuläre Risiko zu beurteilen durch das Erkennen von Risikofaktoren, klinischen Organschäden sowie Folge- und Begleiterkrankungen. (1) (8)

2.3.1 Blutdruckmessung

Der Blutdruck selbst zeichnet sich dadurch aus, dass er großen Schwankungen unterliegt. Deshalb sollte die Diagnose Hypertonie auf mehreren Blutdruckmessungen beruhen. Bei nur leicht erhöhten Blutdruckwerten sollten auf alle Fälle Blutdruckwerte über mehrere Monate lang erhoben werden, um eine tatsächliche Hypertonie sicher zu verifizieren. Generell gilt, dass die Diagnose Hypertonie zumindest auf zwei Blutdruckmessungen bei zwei unabhängigen Visiten des Patienten gestellt werden soll. (8)

Möglichkeiten der Blutdruckmessung:

- Selbstmessung zu Hause
- Blutdruckmessung durch den Arzt
- Ambulante 24 Stunden-Messung (1)

Selbstmessung zu Hause: Hier ist die richtige Einschulung des Patienten von entscheidender Bedeutung. Die Bedingungen, unter denen der Blutdruck gemessen wird, können die Messergebnisse bedeutend beeinflussen. Der Patient sollte zumindest 5 Minuten ruhen, die Messung selbst am besten in liegender Position und in einem ruhigen

Raum durchführen und das Ergebnis unmittelbar nach der Messung in ein sogenanntes Blutdrucktagebuch eintragen. Diese Selbstmessungen sollten täglich zum selben Zeitpunkt über zumindest eine Woche durchgeführt werden.

Ein durchschnittlicher systolischer Wert ≥ 135 mmHg und/oder ein diastolischer Wert ≥ 85 mmHg weisen auf einen erhöhten Blutdruck hin. (10)

Ambulante 24 Stunden-Messung: Die wichtigsten Indikationen für diese Art der Messmethode sind der isolierte Praxishochdruck (\rightarrow der sogenannte Weißkittelhochdruck), ein isolierter ambulanter Hypertonus und der nächtliche Bluthochdruck. (11)

Querschnittstudien haben weiters gezeigt, dass die ambulante 24 Stunden-Messung besser mit dem kardiovaskulären Risiko eines Patienten korreliert als andere Messmethoden.

Weitere wichtige Informationen die man erhält sind Blutdrucktages- und Nachtprofile, eine mögliche Tag-Nacht Blutdruckdifferenz und ein etwaiger morgendlicher Blutdruckanstieg. Dabei ist insbesondere die natürliche nächtliche Blutdruckabnahme von Bedeutung. (8)

Patienten, die keine 10-20prozentige Reduktion des Blutdrucks in der Nacht haben, werden als sogenannte non-dippers bezeichnet. Diese non-dippers haben ein signifikant höheres kardiovaskuläres Risiko. Im Speziellen, das sie eine vermehrte Linksventrikelhypertrophie, eine vermehrte Wandstärke der A. carotis, kognitive Beeinträchtigungen und eine Mikroalbuminurie entwickeln. (12)

Zu beachten sind die unterschiedlichen Grenzwerte bei der ambulanten 24 Stunden-Messung (ABDM). Generell gilt, dass ABDM- Werte um einige mmHg niedriger sind als einmalig durchgeführte Blutdruckmessungen (s. Tabelle 2).

	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
Office or clinic	140	90
24-hour	125–130	80
Day	130–135	85
Night	120	70
Home	130–135	85

Tabelle 2 Blutdruck Grenzwerte (mmHg) (8)

Die in Tabelle 2 angeführten Grenzwerte sollen dabei als ungefähre Richtlinie in der ABDM Auswertung dienen. (8)

2.3.2 Beurteilung des kardiovaskulären Gesamtrisikos

Das Konzept zur Beurteilung eines kardiovaskulären Gesamtrisikos (CV) wurde deshalb erstellt, weil nur ein sehr kleiner Teil der Patienten mit der Diagnose Hypertonie an einem erhöhten Blutdruck alleine leidet. Die große Mehrheit dieser Patienten weist zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Tatsache, dass ein Bluthochdruck und zusätzliche metabolische Risikofaktoren sich gegenseitig potenzieren, sodass das kardiovaskuläre Gesamtrisiko deutlich ansteigt.

Grundsätzlich gibt es viele Möglichkeiten das CV zu beurteilen. Sämtliche Einstufungen weisen dabei Vor- und Nachteile auf. Am meisten bewährt hat sich allerdings die Einteilung des Gesamtrisikos in ein leichtes, mäßig erhöhtes, hohes und sehr hohes Risiko. Abbildung 2 zeigt eben diese Einteilung bezogen auf ein 10-Jahres-Risiko, ein tödliches oder nichttödliches kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Dabei wird der Blutdruck in Relation zu möglichen Risikofaktoren, einem subklinischen Organschaden (OD), einem metabolischen Syndrom (MS) oder einer anderen Erkrankung gesetzt. (8)

Blood pressure (mmHg)					
Other risk factors, OD or Disease	Normal SBP 120–129 or DBP 80–84	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥180 or DBP ≥110
No other risk factors	Average risk	Average risk	Low added risk	Moderate added risk	High added risk
1–2 risk factors	Low added risk	Low added risk	Moderate added risk	Moderate added risk	Very high added risk
3 or more risk factors, MS, OD or Diabetes	Moderate added risk	High added risk	High added risk	High added risk	Very high added risk
Established CV or renal disease	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk

Abbildung 2 Kardiovaskuläres Gesamtrisiko in Abhängigkeit von Blutdruck (in mmHg) und Risikofaktoren (8)

Weiters stehen zahlreiche Risikokalkulatoren zur Verfügung, mit denen sich das 10-Jahres-Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses berechnen lässt. In Europa am gebräuchlichsten sind der PROCAM- Risikokalkulator, der sich auf tödliche und nichttödliche Ereignisse

bezieht und der ESC Risikokalkulator, der sich nur auf tödliche Ereignisse bezieht. Dabei haben Patienten mit hohem CV-Risiko ein 10-Jahres-Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses von 20% nach dem PROCAM- Score und von >5% nach dem ESC- Score. (1) Bei Patienten, die älter als 55 Jahre sind, ist ein erhöhter systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg ein größerer kardiovaskulärer Risikofaktor als ein erhöhter diastolischer Blutdruck. Auch verdoppelt sich das CV-Risiko für jede Zunahme des Blutdrucks um 20mmHg. (13)

Das CV bezieht sich grundsätzlich auf das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses innerhalb der nächsten 10 Jahre. Aufgrund der starken Abhängigkeit vom Alter kann bei jungen Patienten das CV trotz eines deutlich erhöhten Blutdrucks gering sein. Deshalb sollten Therapieentscheidungen bei jungen Patienten nicht durch derartige Risikoabschätzungen getroffen werden. (8)

2.4 Blutdruck Therapie

Die Entscheidung einer Hochdruckbehandlung sollte grundsätzlich auf zwei Kriterien beruhen:

1. die Höhe des systolischen und diastolischen Blutdrucks nach der Klassifikation wie in Tabelle 1
2. die Höhe des kardiovaskulären Gesamtrisikos wie in Abbildung 2 dargestellt (8)

Therapieziel ist eine dauerhafte Blutdrucknormalisierung und eine Reduktion des kardiovaskulären Gesamtrisikos. (1)

Bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck von 130-139mmHg und einem diastolischen Druck von 85-89mmHg muss ebenfalls an eine antihypertensive Therapie gedacht werden, wenn ein Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) stattgefunden hat oder ein Typ-2-Diabetes vorliegt. So hat nämlich die PROGRESS Studie gezeigt, dass ebensolche Patienten mit einem vorausgegangenem Schlaganfall oder einer TIA bei einem Blutdruck $< 140/90$ mmHg unbehandelt eine Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse von etwa 17% in 4 Jahren hatten und deren Risiko aber bei entsprechender Therapie um 24% gesunken ist. Die ABCD-Normotensive Studie hat weiters gezeigt, dass Patienten mit Typ-2-Diabetes und einem Blutdruck $< 140/90$ mmHg von einer Hochdrucktherapie hinsichtlich Schlaganfallsprävention und der Fortschreitung einer Proteinurie profitierten. (14)

Eine medikamentöse Therapie beim sogenannten hoch-normalen Blutdruck ($< 140/90$ mmHg) ist dennoch durchaus umstritten. Mehrere neue Studien können nämlich

keinen Vorteil hinsichtlich eines kardiovaskulären Ereignisses bei Patienten nachweisen, die schon bei einem hoch-normalen Blutdruck therapiert werden. Einzig bei Patienten mit vorbestehendem Schlaganfall scheint eine Blutdrucksenkung bereits ab einem hoch-normalen Blutdruck vorteilhaft. (15)

2.4.1 Blutdruck Zielwerte

In den neuen ESH/ESC Guidelines von 2013 wird ein Zielblutdruck von $<140/90\text{mmHg}$ für nahezu alle Patienten empfohlen. Folgende Ausnahmen sind allerdings zu beachten:

- Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ist ein diastolischer Blutdruck zwischen 80 und 85mmHg wünschenswert.
- Bei Patienten, die über 80 Jahre alt sind, ist ein systolischer Zielblutdruck von 140-150mmHg ausreichend.
- Bei Patienten mit zusätzlicher Proteinurie ist ein systolischer Blutdruck $<130\text{mmHg}$ anzustreben. (15)

Dass eben solche Blutdruck-Zielwerte Sinn haben, zeigt die VALUE Studie. In dieser Studie hatten Patienten, die durch eine medikamentöse Behandlung einen Blutdruck $<140/90\text{mmHg}$ aufwiesen, ein signifikant niedrigeres Risiko ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden als solche ohne festgelegte Blutdruck Zielwerte. (8) (16)

2.4.2 Therapie Allgemeinmaßnahmen

In erster Linie geht es bei den Allgemeinmaßnahmen um eine Modifikation des Lebensstils. Die Bedeutung solcher Allgemeinmaßnahmen lässt sich daran erkennen, dass dadurch bis zu 25% der Hypertonien vom Grad I normalisiert werden können. (1)

Modifikationen des Lebensstils, die nachweislich den Blutdruck oder das kardiovaskuläre Risiko senken, sind folgende: das Rauchen einstellen, eine Gewichtsreduktion, sparsamer Alkohol- und Kaffeeconsum, körperliche Aktivität, eine salzarme Diät und eine mediterrane Kost. (8)

Das Rauchen selbst ist in erster Linie ein kardiovaskulärer Risikofaktor. Bereits unmittelbar nach dem Rauchen einer Zigarette steigen Blutdruck und Herzfrequenz als Folge einer Stimulation des sympathischen Nervensystems an. Studien, die ABDM- Werte von Rauchern und Nichtrauchern ausgewertet haben, konnten zeigen, dass normotensive und nicht behandelte hypertensive Raucher höhere Blutdruckwerte aufwiesen als Nichtraucher. Wie bereits erwähnt, ist das Rauchen ein starker kardiovaskulärer

Risikofaktor, und das Rauchen einzustellen, ist vermutlich einer der effektivsten Lebensstiländerungen hinsichtlich der Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse wie Schlaganfall, Herzinfarkt oder periphere Gefäßerkrankungen. (17) Das Passiv-Rauchen ist dabei vermutlich ebenso gesundheitsschädlich. So konnte eine Studie bei jungen, gesunden Frauen nachweisen, dass auch das Passiv-Rauchen beachtliche Auswirkungen auf Blutdruck und Herzfrequenz hat. (18)

Bluthochdruck und Übergewicht sind in der Regel eng miteinander verbunden und eine Gewichtsreduktion führt zu einem niedrigeren Blutdruck. (17) Studien haben gezeigt, dass eine Zunahme des Body-Mass-Index (BMI) um $2.1/2.7 \text{ kg/m}^2$ zu einem um etwa 2.2mmHg höheren systolischen Blutdruck führt und umgekehrt ein Gewichtsverlust von 1kg zu einer Reduktion des systolischen Blutdrucks um 1mmHg führt. Weiters gibt es Hinweise darauf, dass das Ausmaß des Zusammenhangs zwischen Blutdruck und nachfolgenden kardiovaskulären Ereignissen bei Übergewichtigen stärker ist als bei Normalgewichtigen. (19) Ein normaler BMI ($<25 \text{ kg/m}^2$) und kein erhöhter Bauchumfang ($<102\text{cm}$ für Männer und $<88\text{cm}$ für Frauen) werden aber auch für Patienten empfohlen, die noch keinen HT aufweisen, um eben diesem vorzubeugen. (17)

Mehrere epidemiologische Querschnittstudien konnten einen klaren Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum, erhöhten Blutdruckwerten und einer arteriellen Hypertonie nachweisen. In einer Studie konnte auch gezeigt werden, dass Alkoholabstinenz bei schweren Alkoholikern über einen Monat lang zu einer signifikanten Abnahme des Blutdrucks führte. Diese Ergebnisse bekräftigen die Empfehlung bei Hypertonikern den Alkoholkonsum zumindest zu reduzieren. (20) Dabei wird empfohlen, dass der Alkoholkonsum bei Männern 20-30g und bei Frauen 10-20g Ethanol pro Tag nicht überschreitet. Weiters sollte der gesamte Alkoholkonsum für eine Woche nicht größer sein als 140g bei Männern und 80g bei Frauen. (17)

Körperliche Aktivität senkt das Risiko tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse sowohl bei Patienten mit normalem Blutdruck als auch bei solchen mit Bluthochdruck. In manchen Studien konnte bereits bei mäßiger körperlicher Aktivität eine 20%ige Abnahme der Sterblichkeit bei Patienten mit Hypertonie gezeigt werden. (21) (17) Patienten mit HT wird daher ein moderates Ausdauertraining (wie Walken, Laufen, Schwimmen) über zumindest 30-45 Minuten 5-7mal in der Woche empfohlen. (1) (17)

Die derzeitige Empfehlung der täglichen Salzzufuhr liegt bei 5-6g/d. (22) In den meisten Ländern Europas werden aber durchschnittlich 9-12g/d Salz konsumiert. Dabei hat sich gezeigt, dass eine Reduktion der Salzzufuhr auf die empfohlenen 5g/d den systolischen

Blutdruck bei Hypertonikern um durchschnittlich 4-5mmHg senkt. Dieser Effekt der Salzrestriktion ist bei der schwarzen Bevölkerung, älteren Leuten und Patienten mit Diabetes höher. (17) Weiters geht man davon aus, dass eine erhöhte Salzzufuhr nicht nur mit einem erhöhten Risiko für Bluthochdruck einhergeht, sondern auch mit einem erhöhten Risiko für eine Linksventrikelhypertrophie und -dysfunktion. Wie in Abbildung 3 dargestellt, steigt damit auch das Risiko eines Herzversagens. (23) Deshalb sollte man Patienten mit Bluthochdruck empfehlen, keine kochsalzreichen Speisen zu sich zu nehmen, das sind insbesondere Fertigprodukte, und generell die Speisen nicht zu salzen. (1) Unter einer mediterranen Kost versteht man grundsätzlich viel Obst und Gemüse, eine fischreiche Ernährung, die Verwendung von Olivenöl und wenig tierischem Fett. (1) Zahlreiche Studien und Metaanalysen haben gezeigt, dass die mediterrane Kost einen protektiven Effekt hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse hat. Daher wird Patienten mit Bluthochdruck empfohlen, zumindest zweimal in der Woche Fisch zu essen und 300-400g/d Obst und Gemüse zu sich zu nehmen. (17) Bezüglich des Kaffeekonsums bestehen widersprüchliche Angaben. So führt zwar das Koffein selbst definitiv zu einem Blutdruckanstieg, aber die Auswirkungen auf den Blutdruck bei regelmäßigem Kaffeekonsum sind weitestgehend unklar. Die meisten verfügbaren Studien zeigen keine signifikante Auswirkung des Kaffeekonsums auf den Blutdruck oder das kardiovaskuläre Risiko. Deshalb kann auch keine Empfehlung für oder gegen eine Reduktion des Koffeins bei Patienten mit Bluthochdruck gemacht werden. (24)

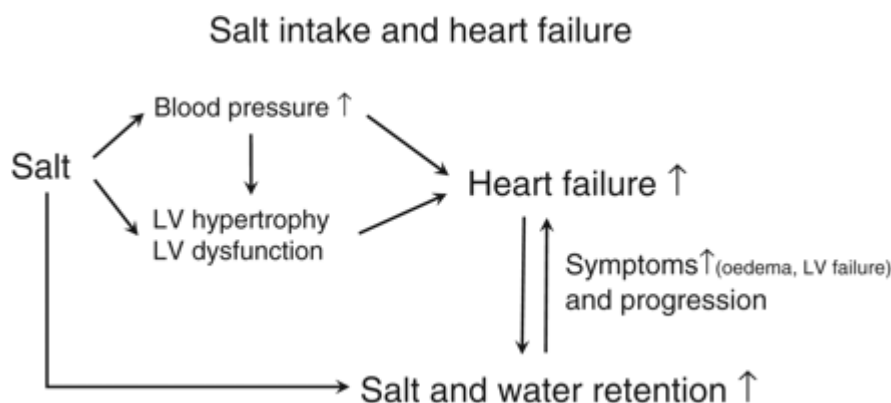


Abbildung 3 Zusammenhang Salzzufuhr und Herzversagen (23)

Die nun genannten Modifikationen des Lebensstils werden für alle Patienten mit Bluthochdruck empfohlen, um einerseits den Blutdruck zu senken und andererseits das kardiovaskuläre Gesamtrisiko zu reduzieren. Ausdrücklich zu betonen ist hierbei aber, dass

diese Lebensstiländerungen niemals eine notwendige medikamentöse Therapie verzögern sollen, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko. (17)

2.4.3 Medikamentöse Therapie

Grundsätzlich stehen zahlreiche Medikamentenklassen bei der Hochdrucktherapie zur Verfügung. Die Medikamente 1. Wahl sind nach dem ABCD-Schema die ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB), Betablocker, Kalziumantagonisten und Diuretika. (1) Große Metaanalysen zeigen dabei keine wesentlichen klinischen Unterschiede bei den Substanzgruppen. Nach den ESH/ESC Guidelines von 2013 sind alle oben genannten Substanzklassen sowohl für die Monotherapie als auch für eine Kombinationstherapie eines arteriellen Hypertonus geeignet. (17)

Zwei wesentliche Therapiestrategien können dabei primär eingesetzt werden, abhängig auch von der Situation des Patienten:

1. Stufentherapie: Hier wird mit einer Monotherapie begonnen und sollte damit keine ausreichende Blutdrucksenkung erreicht werden, kann man ein weiteres Antihypertensivum dazugeben.
2. Kombinationstherapie in niedriger Dosierung: Hier wird in aller Regel ein Diuretikum mit einem weiteren Antihypertonikum kombiniert. Für diese Therapiestrategie sprechen ein deutlich über den Zielwerten liegender Blutdruck (>20/10mmHg) oder aber andere Begleiterkrankungen, die eine Kombinationstherapie erforderlich machen, beispielsweise eine Herzinsuffizienz. (1)

2.4.3.1 ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB)

Beide Substanzklassen wirken am Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), aber an jeweils unterschiedlichen Angriffspunkten. ACE-Hemmer blockieren das Angiotensin-Converting-Enzym, das Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt. ARB hemmen die Wirkung von Angiotensin II am AT1-Rezeptor. (1) Alle für die Blutdruckregulation entscheidenden Wirkungen von Angiotensin II werden nämlich über den AT1-Rezeptor vermittelt. (26)

Abbildung 4 zeigt das RAAS und die Angriffspunkte der beiden Antihypertensiva. JGA steht dabei für den juxtaglomerulären Apparat der Niere, der bei einer Minderperfusion der Niere Renin ausschüttet und damit das ganze System überhaupt startet. (25)

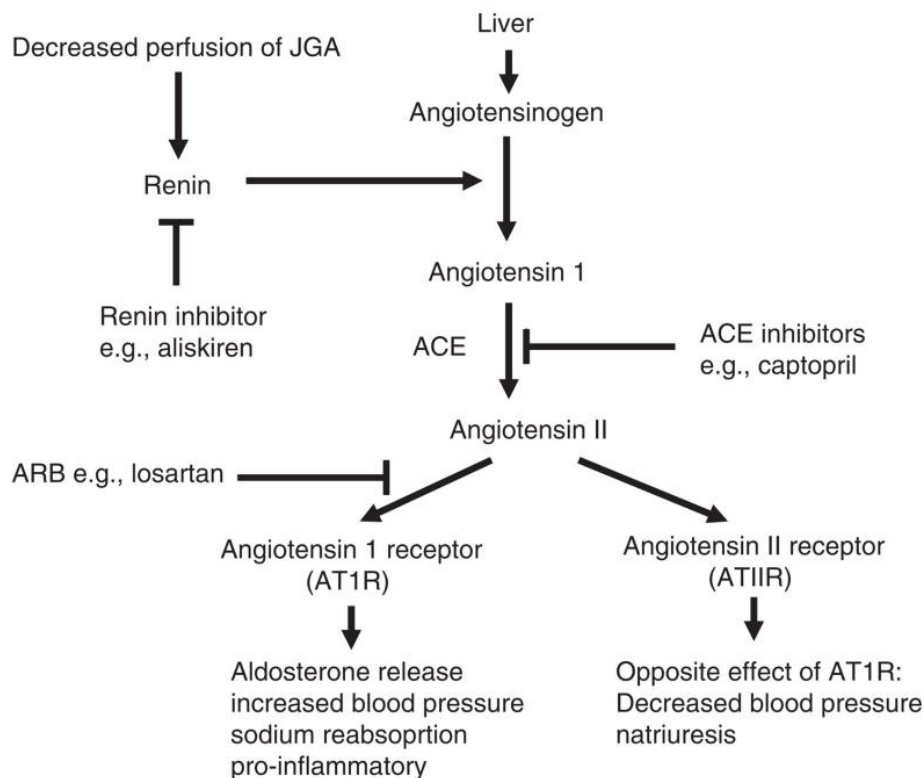


Abbildung 4 Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) (25)

Beide Substanzgruppen haben denselben blutdrucksenkenden Effekt. ACE-Hemmer senken den peripheren Gefäßwiderstand und führen zu einer verminderten Natrium- und Wasserretention durch geringere Stimulation der Aldosteronproduktion mit nachfolgender Volumenabnahme. Dasselbe gilt für Angiotensin-Rezeptorblocker durch Antagonisierung des Angiotensin II am AT1-Rezeptor. (1) (26)

Eine wichtige Kontraindikation für beide Medikamentenklassen ist eine ein- oder beidseitige Nierenarterienstenose. Die betroffene Niere ist hierbei nämlich auf die kompensatorische Vasokonstriktion durch Angiotensin II angewiesen, um eine ausreichende glomeruläre Filtration zu erreichen. (26)

Studien, die eine effektive Blutdrucksenkung und eine Verbesserung des kardiovaskulären Gesamtrisikos belegen, liegen vor, wie beispielsweise die ONTARGET- Studie für Telmisartan. (1) (17)

2.4.3.2 Betablocker

Der genaue antihypertensive Wirkmechanismus von Betablockern ist nicht bekannt, jedoch zählen sie laut ESC- Leitlinien weiterhin zu den 5 Antihypertonikern erster Wahl. Generell sollten β_1 - selektive Substanzen wie Metoprolol ohne sympathomimetische Eigenwirkung bevorzugt werden. (1) (26)

Das hoch β_1 - selektive und NO- freisetzende Nebivolol und der α - und β - Blocker Carvedilol zeichnen sich durch eine zusätzliche vasodilatatorische Wirkung aus. Damit sorgen sie für eine günstige hämodynamische Situation bei Patienten mit Bluthochdruck. (26)

Eine große Metaanalyse von Law et al. hat gezeigt, dass Betablocker insbesondere bei Postinfarktpatienten in Betracht zu ziehen sind. Die Ergebnisse zeigen, dass Betablocker hochwirksam sind bei der Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten, die vor kurzem einen Herzinfarkt erlitten hatten. Dieser Effekt war allerdings beschränkt auf wenige Jahre nach einem erlittenen Myokardinfarkt. (27)

2.4.3.3 Kalziumantagonisten

Die therapeutisch eingesetzten Kalziumkanalblocker wirken an den sogenannten L- (long lasting) Kanälen. Diese Ca^{2+} - Kanäle vom L-Typ sind der vorherrschende Kanaltyp in der Zellmembran von Muskelzellen. (1) (26)

An den Gefäßen führen Ca^{2+} - Blocker zu einer Vasodilatation und nach dem Frank-Starling-Mechanismus somit zu einer Nachlastsenkung. (1)

Chemisch unterscheidet man folgende Gruppen:

- Dihydropyridine wie Nifedipin
- Phenylalkylamine wie Verapamil
- Benzothiazepine wie Diltiazem (26)

Phenylalkylamine und Benzothiazepine wirken sowohl an den Gefäßen als auch am Herz. Sie führen zu einer Dilatation der arteriellen Gefäßmuskulatur und wirken negativ ino-, chrono-, und dromotrop am Herzen. Aufgrund der Gefahr eines AV-Blocks und/oder einer Bradykardie dürfen sie nicht mit Betablockern kombiniert werden.

Dihydropyridine wirken nur auf die Gefäße und dürfen auch mit Betablockern kombiniert werden. (1) (26)

2.4.3.4 Diuretika

Diuretika werden häufig in der Kombinationstherapie eingesetzt und sollten grundsätzlich in der antihypertensiven Therapie eher niedrig dosiert werden. Durch eine Dosissteigerung kann in aller Regel auch keine weitere Blutdrucksenkung erreicht werden. (1) Aufgrund ihrer langen Wirksamkeit eignen sich primär Thiazide. Sollten diese nicht ausreichend wirksam sein, kann man auf Schleifendiuretika zurückgreifen.

Der Wirkmechanismus von Thiaziden ist eine reversible Hemmung des $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ Cotransportsystems im distalen Tubulus der Niere. Der blutdrucksenkende Effekt erfolgt dann durch die Abnahme des zirkulierenden Plasmavolumens. (26)

Abschließend kann man sagen, dass alle nun genannten Antihypertensiva in etwa gleich fähig sind, den Blutdruck zu senken und generell auch gut von den Patienten toleriert werden. Deshalb ist es auch unangebracht, eine allgemein gültige Rangordnung für Antihypertensiva zu erstellen, die auf alle Patienten anwendbar wäre.

Vernünftiger ist es vielmehr, wie in den ESH/ESC Guidelines gemacht, eine Liste zu erstellen, wo eine bestimmte Medikamentenklasse eher vermieden und umgekehrt wo eher bevorzugt werden sollte. (28) Tabelle 3 zeigt hierfür absolute und relative Kontraindikationen für Antihypertensiva.

Drug	Compelling	Possible
Diuretics (thiazides)	Gout	Metabolic syndrome Glucose intolerance Pregnancy Hypercalcaemia Hypokalaemia
Beta-blockers	Asthma A–V block (grade 2 or 3)	Metabolic syndrome Glucose intolerance Athletes and physically active patients Chronic obstructive pulmonary disease (except for vasodilator beta-blockers)
Calcium antagonists (dihydropyridines)		Tachyarrhythmia Heart failure
Calcium antagonists (verapamil, diltiazem)	A–V block (grade 2 or 3, trifascicular block) Severe LV dysfunction Heart failure	
ACE inhibitors	Pregnancy Angioneurotic oedema Hyperkalaemia Bilateral renal artery stenosis	Women with child bearing potential
Angiotensin receptor blockers	Pregnancy Hyperkalaemia Bilateral renal artery stenosis	Women with child bearing potential
Mineralocorticoid receptor antagonists	Acute or severe renal failure (eGFR <30 mL/min) Hyperkalaemia	

Tabelle 3 Absolute und relative Kontraindikationen für Antihypertensiva (17)

2.4.3.5 Medikamentöse Kombinationstherapien

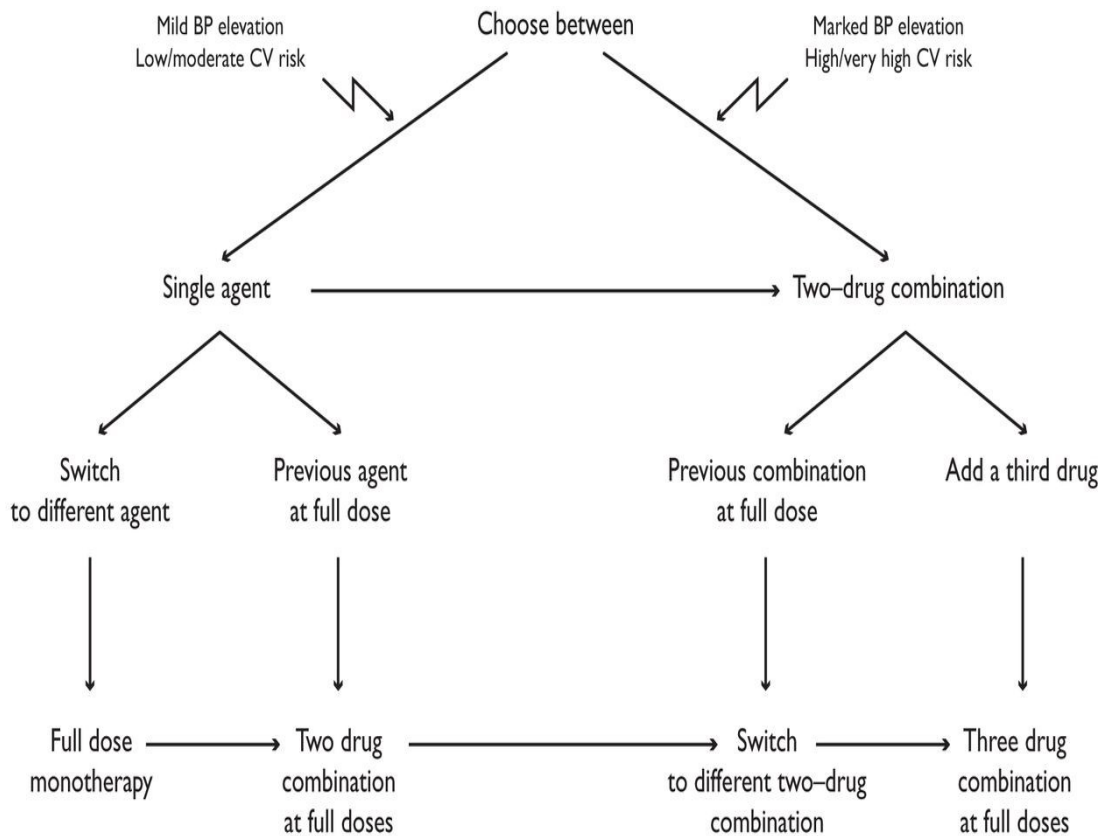
Wie bereits in den ESH/ESC Guidelines von 2007 gezeigt, gelingt es nur bei wenigen Patienten mit Hypertonie den Blutdruck mittels einer Monotherapie effektiv zu senken. Die meisten Patienten benötigen eine Kombinationstherapie, um die Blutdruck Zielwerte zu erreichen. (17)

Eine Metaanalyse von mehr als 40 Studien hat gezeigt, dass die Kombination von zwei unterschiedlichen Antihypertensiva den Blutdruck deutlich besser senkt, als eine Dosiserhöhung bei einer Monotherapie. (17) In dieser Metaanalyse verglich man die Kombinationstherapie mit zwei unterschiedlichen Substanzklassen (Thiazide, Betablocker, ACE-Hemmer und Kalziumkanalblocker) mit einer Monotherapie. Dabei war die Blutdrucksenkung bei der Kombination zweier unterschiedlicher Substanzgruppen um etwa 5-mal höher als bei einer Verdopplung der Dosis bei einer Monotherapie. (29) Der Vorteil, sofort eine Kombinationstherapie einzuleiten, besteht darin, dass eine größere Wahrscheinlichkeit besteht die Zielblutdruckwerte zu erreichen, insbesondere bei Patienten mit deutlich erhöhten Werten. Ein weiterer Vorteil ist das schnellere Ansprechen bei einer Mehrheit der Patienten. (17) Außerdem hat sich gezeigt, dass die fixe Kombination zweier Antihypertensiva die Therapietreue erhöht. (1)

In einer Studie hat sich auch gezeigt, dass die Kombinationstherapie das kardiovaskuläre Gesamtrisiko stärker senkt als eine Monotherapie. Auch wenn ursprünglich mit einer Monotherapie begonnen wurde und später auf eine Kombinationstherapie umgestellt wurde, steigt dadurch das Risiko hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse stärker an als bei sofortiger Einleitung einer Kombinationstherapie. (30)

Grundsätzlich sollte eine Kombinationstherapie vor allem bei Patienten mit deutlich erhöhten Blutdruckwerten und/ oder erhöhtem kardiovaskulären Gesamtrisiko in Betracht gezogen werden. Abbildung 5 zeigt hier eine mögliche Vorgehensweise bei der Einleitung einer Bluthochdrucktherapie. Sollte man dabei den Zielblutdruck mit der eingeleiteten Therapie nicht erreichen, stellt man auf eine intensivere Therapie um, indem man entweder die Dosis erhöht oder ein zusätzliches Antihypertensivum dazugibt. (17)

Wenn man allerdings bei einer Dreifach- Kombination keine ausreichende Blutdrucksenkung erreicht, spricht man von einem therapieresistenten Hochdruck, der unbedingt einer weiteren Abklärung bedarf. (1)



BP = blood pressure; CV = cardiovascular.

Abbildung 5 Therapiestrategien um den Zielblutdruck zu erreichen (17)

Die Monotherapie ist indiziert bei einer leichten Blutdruckerhöhung mit einem leichten oder mäßig erhöhten kardiovaskulären Risiko. Dabei sollte man die Therapie niedrig dosiert starten. Erreicht man damit keine ausreichende Blutdrucksenkung, ist eine Dosiserhöhung möglich oder man steigt auf eine andere Substanzklasse um. Der Umstieg auf eine andere Substanzklasse ist obligatorisch, wenn mit dem ersten Wirkstoff keine relevante Blutdrucksenkung erreicht wird oder schwere Nebenwirkungen auftreten. (8) Ein eindeutiger Vorteil der Monotherapie ist die Tatsache, dass nur ein Wirkstoff verabreicht wird. Damit lassen sich Therapieerfolg und eventuelle unerwünschte Nebenwirkungen dem Wirkstoff leichter zuordnen. (17)

Einigen Studien zufolge liegt allerdings die sogenannte Responder Rate (systolische Blutdrucksenkung ≥ 20 mmHg und diastolische Blutdrucksenkung ≥ 10 mmHg) bei einer Monotherapie nur bei etwa 50 %. (8) (31)

Abschließend bleibt hier zu sagen, dass eine antihypertensive Therapie individuell auf den Patienten zugeschnitten werden muss, abhängig auch von der individuellen Verträglichkeit und Begleiterkrankungen des Patienten. (1) (31)

2.4.3.6 Mögliche Kombinationstherapien

Grundsätzlich sollte die Kombination zweier Antihypertensiva so gewählt werden, dass die beiden Wirkstoffe synergistisch wirken. (26) Folgende Zweifach- Kombinationen haben sich dabei als gut wirksam und nebenwirkungsarm in randomisierten Studien erwiesen:

- Thiazide und ACE-Hemmer
- Thiazide und Angiotensin-Rezeptorblocker
- Kalziumantagonisten und ACE-Hemmer
- Kalziumantagonisten und Angiotensin-Rezeptorblocker
- Kalziumantagonisten und Thiazide
- Betablocker und Kalziumantagonisten (8)

Abbildung 6 veranschaulicht hierbei die möglichen Kombinationen zwischen unterschiedlichen Antihypertensiva. Die kontinuierliche grüne Linie zeigt bevorzugte Kombinationen an, die punktierte grüne Linie zulässige, die punktierte schwarze Linie weniger übliche und die rote Linie eine ungewöhnliche Kombination. (32)

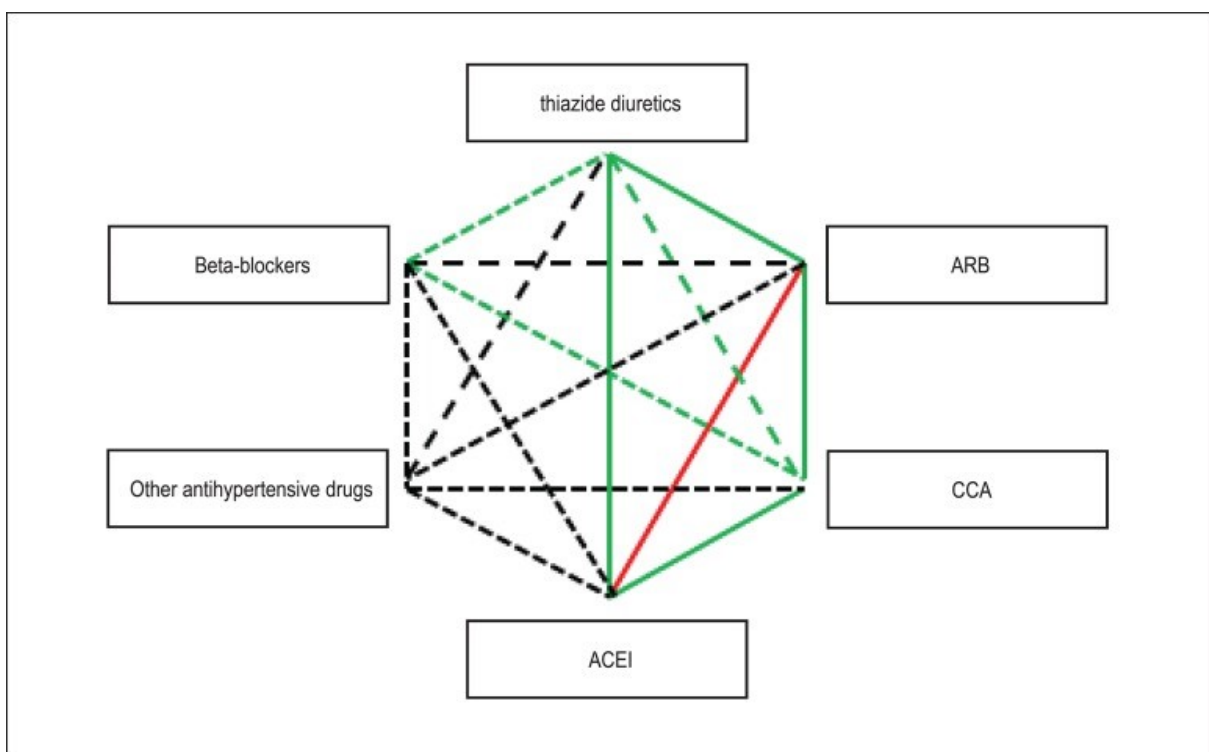


Abbildung 6 Mögliche Kombinationen zwischen Antihypertensiva (32)

ARB.. Angiotensin-Rezeptorblocker, CCA... Kalziumantagonisten, ACEI... ACE-Hemmer

Die ALLHAT- Studie legt nahe, dass bei einer Zweifach- oder Dreifach- Kombination immer ein Diuretikum (vorzugsweise ein Thiazid) Bestandteil einer Kombinationstherapie sein sollte. (26) In dieser Studie verglich man die Behandlung mit einem Kalziumkanalblocker oder einem ACE-Hemmer mit der Behandlung mit einem Diuretikum hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse. Dabei hat sich gezeigt, dass Diuretika vom Thiazid- Typ bezüglich der Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse überlegen sind. Für die Thiazide spricht weiters, dass sie den Blutdruck sehr effektiv senken, gut toleriert werden und kostengünstig sind. (33)

Eine Kombination kann allerdings aufgrund von Studienergebnissen nicht empfohlen werden, nämlich die Kombination zwischen einem ACE-Hemmer und einem Angiotensin-Rezeptorblocker. Sowohl in der ONTARGET- als auch in der ALTITUDE- Studie bei Patienten mit Diabetes zeigte sich bei dieser Zweifach- Kombination eine signifikante Erhöhung von Fällen einer Niereninsuffizienz. (17)

Vorsicht ist ebenfalls bei der Kombination von Betablockern und Thiaziden geboten. Hier liegen Studienergebnisse vor, die zeigen, dass diese Kombination zu einer Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage führt. (1) (8) Deshalb sollte diese Zweifach- Kombination bei Patienten mit metabolischem Syndrom oder bereits bestehendem Diabetes eher vermieden werden. (8)

Schließlich ist heutzutage bereits eine Kombination zweier unterschiedlicher Substanzen in einer Tablette erhältlich. Meist wird hier ein ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker mit einem Thiazid niedrig dosiert kombiniert. Häufig wird auch ein Kalziumantagonist mit einem Thiazid kombiniert. Dies hat für den Patienten den Vorteil, dass sich dadurch die Zahl seiner Tabletten reduziert, die er täglich einnehmen muss. (8)

Sollte eine Dreifach- Kombination für eine ausreichende Blutdrucksenkung erforderlich sein, wird folgende Kombination empfohlen: Diuretikum + Kalziumantagonist + ACE-Hemmer (1)

2.5 Kalzium- und Phosphathaushalt

Der Kalzium- und Phosphathaushalt sind eng miteinander verbunden, ähnlich wie die Elektrolyte Natrium und Kalium. (34)

Unser Körper enthält etwa 1kg Kalzium, wobei die überwiegende Mehrheit ($\geq 99\%$) im Knochen gespeichert wird. Hier wird das Kalzium gemeinsam mit dem Phosphat in Form von Hydroxylapatitkristallen ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$) eingelagert. Diese Kristalle dienen dabei einerseits als reversibler Speicher, in den je nach Bedarf Ca^{2+} eingelagert oder mobilisiert werden kann und andererseits sorgen sie für die Steifigkeit der Knochenstruktur. Kalzium aber auch Phosphat spielen eine bedeutende Rolle bei der Regulation der Zellfunktion. (6)

Das Kalzium hat vielfältige Effekte auf eine Zelle. Zwei wesentliche Wirkungen sind dabei folgende:

- Ca^{2+} - Ionen können in entsprechenden Zellen zu einer Freisetzung von Vesikeln führen (\rightarrow Exozytose), womit hier das Kalzium eine Funktion als zweiter Botenstoff übernimmt.
- Ca^{2+} - Ionen führen in Muskelzellen zu einer Kontraktion, was auch als Hauptfunktion des Kalziums anzusehen ist. (34)

Wie bereits oben erwähnt, befinden sich über 99% des Gesamtkalziums im Knochen und weniger als 1% in der Extrazellulärflüssigkeit. Allerdings ist es die Plasmakonzentration, die durch drei Hormone sehr genau reguliert wird. (6)

Die Ca^{2+} - Konzentration im Plasma liegt bei etwa 2,5mmol/l, wobei knapp 45% an Proteine gebunden sind, vorwiegend an Albumin. Weitere 10% sind an lösliche Komplexe mit anorganischen Anionen gebunden wie Phosphat. Dementsprechend ist nur knapp die Hälfte des Kalziums im Blut wirklich frei und damit auch biologisch aktiv und durch Hormone steuerbar. (6) (34)

Die tägliche Kalziumzufuhr über die Nahrung beträgt beim Menschen im Mittel etwa 800mg. Der Kalziumtransport im Darm erfolgt dabei bidirektional, das heißt, der Transport durch das Darmepithel kann in beide Richtungen erfolgen. So kann das Kalzium im Darm sowohl resorbiert als auch mit den Verdauungssäften sezerniert werden. Aus der Summe dieser beiden Vorgänge ergibt sich folglich die sogenannte Nettoresorption. Sowohl im

Darm als auch in der Niere wird der Transport der Ca^{2+} - Ionen über Hormone gesteuert und ist auf den Bedarf des Organismus abgestimmt.

Für einen ausgeglichenen Kalziumhaushalt müssen sich Kalziumaufnahme und Kalziumausscheidung die Waage halten. Deshalb wird für eine ausgeglichene Kalziumbalance die gesamte im Darm aufgenommene Kalziummenge über die Nieren ausgeschieden. Grundsätzlich werden etwa 90% des mit der Nahrung aufgenommenen Kalziums mit dem Stuhl und etwa 10% mit dem Harn wieder vollständig aus dem Körper entfernt. (6)

2.5.1 Hormonelle Steuerung des Kalziumhaushalts

Im Wesentlichen halten drei Hormone den Kalzium- und Phosphatspiegel im Blut konstant. Dabei geht es in erster Linie um die Regulation des Kalziums. Folgende Hormone sind für einen konstanten Kalziumspiegel verantwortlich:

- Parathormon, das für eine kurzfristige Anhebung des Kalziumspiegels im Blut sorgt.
- Calcitriol, das die Kalziumaufnahme im Darm steigert.
- Calcitonin, das den Kalziumspiegel im Blut senkt. (34)

Fällt das ionisierte Kalzium $<1,25\text{mmol/l}$ im Plasma ab, wird das Parathormon (PTH) aus den Epithelkörperchen der Nebenschilddrüse sezerniert. Zielstrukturen des Parathormons sind Knochen und Niere. Im Knochen bewirkt es eine Mobilisierung von Kalzium. In der Niere führt es in der Henle-Schleife und im distalen Tubulus zu einer vermehrten Resorption von Kalzium. Dadurch bewirkt das Parathormon eine direkte Anhebung des Kalziumspiegels im Blut.

Das Calcitriol wird erst durch Hydroxylierungsprozesse in der Leber und Niere gebildet, indem Cholecalciferol, das sogenannte Vitamin D₃, umgewandelt wird. Die Bildung von Calcitriol wird auch durch das Parathormon gefördert, indem es die Aktivität der renalen 1 α -Hydroxylase steigert. Calcitriol selbst wiederum beeinflusst den Kalziumspiegel, indem es die enterale Kalziumresorption fördert und damit wie das Parathormon zu einer Anhebung des Kalziumspiegels im Blut führt. (6)

Abbildung 7 zeigt hierfür schematisch die Wirkung des Parathormons und Calcitriols auf den Kalziumhaushalt.

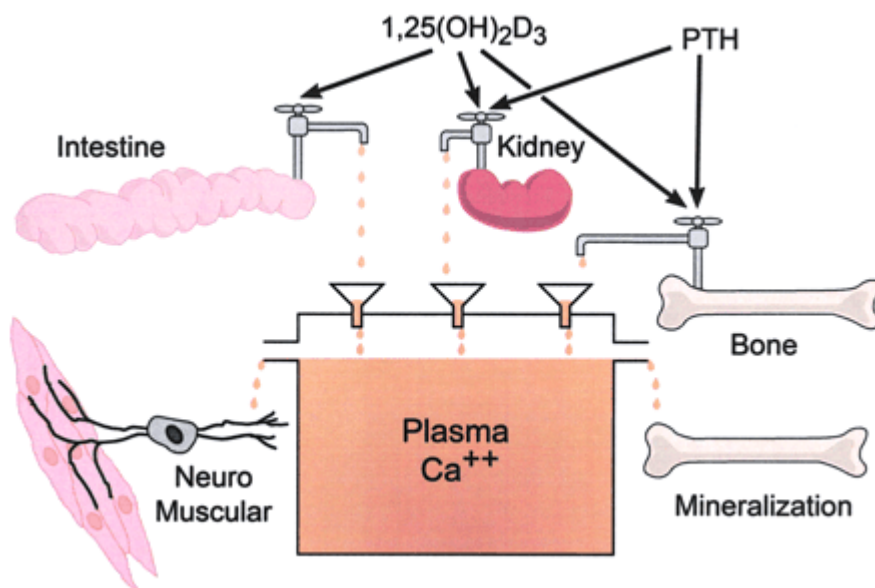


Abbildung 7 Regulation des Kalziumhaushalts (35)

Das Calcitonin ist nun der Gegenspieler des Parathormons und wird in den C-Zellen der Schilddrüse, aber teilweise auch in den Nebenschilddrüsen gebildet. Calcitonin wird bei einer Erhöhung des Kalziumspiegels im Blut ausgeschüttet und führt zu einer vermehrten Mineralisation des Knochens. Damit bewirkt es eine Senkung des Kalziumspiegels im Blut. (6)

Eine chronische Erhöhung von Calcitonin, beispielsweise durch Tumore, oder eine Erniedrigung, zum Beispiel durch eine Schilddrüsenentfernung, hat allerdings keine großen Auswirkungen auf den Kalziumhaushalt. Das bestätigt die Annahme, dass das Calcitonin in früheren Zeiten der Evolution wichtiger war und heute an Bedeutung verloren hat.

Entscheidend für die Höhe des Kalziumspiegels im Blut ist letztlich die PTH-Sekretion. Steigt der Kalziumspiegel im Blut über die Norm, sinkt über negative feed-back Regulation die Ausschüttung des Parathormons, was schließlich auch zur Senkung des Kalziums führt. (34)

2.5.2 Aufnahme von Kalzium aus der Nahrung

Grundsätzlich hängt die Menge Kalzium, die im Darm resorbiert wird, von der gewöhnlichen Kalziumaufnahme über Nahrungsmittel ab. Nimmt man wenig Kalzium über die Nahrung zu sich, wird der aktive transzelluläre Transport im Duodenum hinauf reguliert. Wenn dagegen die Kalziumzufuhr über die Nahrung hoch ist ($>800\text{mg/d}$) überwiegt der passive Diffusionsprozess, der überwiegend im Jejunum und Ileum stattfindet. (36)

Bei der passiven Absorption tritt Ca^{2+} an der Bürstensaummembran des Dünndarms über ein spezifisches Transportsystem passiv in die Zelle ein.

Die aktive Ca^{2+} - Absorption findet über einen transzellulären Ca^{2+} - Transporter statt. Diese aktive Resorption kann durch Calcitriol stimuliert werden. Calcitriol führt dabei vermutlich zu folgenden Effekten:

- Es stimuliert den Ca^{2+} - Einstrom an der Bürstensaummembran.
- Es erhöht die Menge eines zellulären Bindungsproteins.
- Es steigert den Transport durch die Kalziumpumpe ins Interstitium. (37)

Kalzium wird für das Wachstum und eine normale Entwicklung des Knochenskeletts benötigt. (38) Ein chronischer Kalziummangel - bedingt durch eine ungenügende Kalziumzufuhr oder eine schlechte intestinale Kalziumaufnahme - ist ein wesentlicher Faktor einer verminderten Knochendichte und schließlich einer klinisch relevanten Osteoporose. Dementsprechend ist eine ausreichende Kalziumzufuhr über die Nahrung in allen Abschnitten des Lebens wichtig. In jüngeren Jahren ist eine ausreichende Kalziumzufuhr entscheidend, um eine optimale Knochendichte zu erreichen. Im späteren Lebensalter soll sie die erreichte Knochendichte erhalten und dem natürlichen Knochenschwund im Alter entgegenwirken. (38) (39)

Über die tatsächlich benötigte Kalziummenge gibt es aber zahlreiche unterschiedliche Expertenmeinungen. Die täglich empfohlene Menge an Kalzium, die man über die Nahrung aufnehmen soll, variiert dabei auch zwischen den verschiedenen Ländern. Tabelle 4 gibt hier einen Überblick über die empfohlene Kalziumzufuhr in mg pro Tag in verschiedenen Ländern. Diese unterschiedlichen Empfehlungen resultieren oftmals aus einer abweichenden Interpretation von vorhandenen Studienergebnissen und verfügbaren wissenschaftlichen Daten. (38)

Country/Organization	Adults		Elderly	
	Men	Women	Men	Women
Australia	800	800	800	1,000
European Community	700	700	700	700
FAO/WHO	1,000	100	1,300	1,300
Mexico	800	800	800	800
United Kingdom	700	700	700	700
Food Nutrition Board	1,000	1,000	1,200	1,200
Japan	600	600	600	600

FAO/WHO: Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization.
Adapted from Looker

Tabelle 4 Empfohlene Kalziumaufnahme in mg/Tag in verschiedenen Ländern (38)

Dabei ist zu beachten, dass die in Tabelle 4 angeführten Empfehlungen nur für männliche und weibliche Erwachsene gelten. Für Kinder bis zum ersten Lebensjahr empfiehlt die WHO eine tägliche Kalziumaufnahme von etwa 400-500mg/Tag. Für heranreifende Erwachsene bis zum 18.Lebensjahr wird sogar eine Tagesdosis von bis zu 1300mg/Tag aufgrund der in dieser Zeit stattfindenden Wachstumsschübe empfohlen. Für schwangere Frauen empfiehlt die WHO ebenfalls eine höhere Kalziumzufuhr über die Nahrung von zumindest 1000 mg/Tag. In Industrienationen ist einer der wesentlichsten Gründe für eine Osteoporose die Menopause. Dementsprechend empfiehlt die WHO für postmenopausale Frauen eine tägliche Kalziumzufuhr von 1300mg.

Generell gibt es starke Schwankungen bei der Kalziumzufuhr über die Nahrung zwischen den verschiedenen Ländern. Die niedrigste Kalziumaufnahme weisen dabei Menschen in Entwicklungsländern auf, vornehmlich in Asien. Die höchste Kalziumaufnahme findet in den Industrienationen statt, insbesondere in Europa und Nordamerika. (40)

Grundsätzlich wurden schon zahlreiche Arbeiten publiziert, die den Zusammenhang zwischen Kalziumzufuhr und einem gesunden Knochen untersuchten. In einer Betrachtung von 52 Interventionsstudien mit Kalzium zeigten alle bis auf zwei, dass eine erhöhte Kalziumzufuhr zu verminderten Umbauprozessen im Knochen, zu einem reduzierten altersbedingten Knochenschwund und auch zu einem geringeren Frakturrisiko führte. Dieser Umstand beweist die Bedeutung des Kalziums für einen gesunden Knochen. (41)

Milch und andere Milchprodukte sind die zugänglichsten Quellen von Kalzium in der Ernährung. Milchprodukte haben den zusätzlichen Vorteil, dass sie auch reich an Proteinen und anderen Mikronährstoffen sind, die sowohl für die Knochen als auch für die generelle Gesundheit wichtig sind. Andere Nahrungsmittelquellen für Kalzium sind grünes Gemüse (wie beispielsweise Brokkoli oder Grünkohl), Fische, Haselnüsse, Mandeln und viele weitere. (38)

2.5.3 Störungen im Kalzium- und Phosphathaushalt

Wenn sich der Anteil der freien Ca^{2+} - Ionen im Plasma unter die Norm senkt, kommt es zu einer zunehmenden neuromuskulären Übererregbarkeit und in weiterer Folge zum klinischen Bild einer Tetanie. Die Symptome reichen dabei von einzelnen Muskelzuckungen über schmerzhafte tonische Krämpfe mit der klassischen Pfötchenstellung der Hände bis hin zu generalisierten Krampfanfällen. Ursache einer solchen Tetanie kann nun entweder eine zu geringere Konzentration des Gesamtkalziums sein (\rightarrow Hypokalzämie) oder aber eine Verminderung des freien Anteils der Ca^{2+} - Ionen. Eine solche Verminderung kann durch eine Alkalose bedingt sein, weil diese zu einer vermehrten Proteinbindung des Kalziums führt, womit sich zwar die Gesamtkonzentration im Plasma nicht verändert, aber der freie Anteil der Ca^{2+} - Ionen. (6)

2.5.3.1 Hypokalzämie

Wenn nicht ausreichend Vitamin D für die Biosynthese von Calcitriol zur Verfügung steht, kann im Darm nur ungenügend Kalzium absorbiert werden. Daraufhin sinkt die Ca^{2+} - Konzentration im Plasma (\rightarrow Hypokalzämie). Diese Hypokalzämie ist ein Stimulus für die Epithelkörperchen der Nebenschilddrüse, das Parathormon auszuschütten. Dieses führt wiederum zur Mobilisierung von Kalzium aus dem Knochen. Wenn eine Hypokalzämie nun länger bestehen bleibt, kommt es zu einer PTH- induzierten Osteolyse und Entkalkung des knöchernen Skeletts. Beim heranwachsenden Kleinkind entwickelt sich dadurch eine Rachitis, beim Erwachsenen eine Osteomalazie. (6) Die Rachitis imponiert klinisch durch ein vermindertes Längenwachstum, verkrümmte Röhrenknochen und eine Kyphoskoliose. Man findet sie allerdings hauptsächlich in Gebieten mit Mangelernährung und entsprechend ungenügender Vitamin D- Zufuhr. Die Osteomalazie äußert sich klinisch durch unspezifische Knochenschmerzen. Auch diese Erkrankung ist in Europa eher selten. (42)

Weiters kann eine operative Entfernung der Nebenschilddrüse oder eine Schädigung der Epithelkörperchen zu einer ungenügenden Sekretion von Parathormon führen. Man spricht dann von einem Hypoparathyreoidismus, womit der Körper keine Möglichkeit mehr hat, die großen Kalziumspeicher des Skeletts zu mobilisieren. Bei all diesen Krankheitsbildern kann sich eine hypokalzämische Tetanie entwickeln.

Auch eine chronische Niereninsuffizienz geht mit einer Hypokalzämie einher. Sind nämlich Teile des Nierenparenchyms zerstört, sinkt folglich auch die Aktivität der renalen 1α -Hydroxylase. Wie bereits in Kapitel 2.5.1 beschrieben, ist die 1α -Hydroxylase ein Schlüsselenzym des Vitamin D Metabolismus. Die daraus resultierende mangelnde Calitriolbildung führt zu einer verminderten Ca^{2+} -Resorption im Dünndarm. Gleichzeitig wird aufgrund der Nierenschädigung anorganisches Phosphat im Organismus retiniert, weil es nicht mehr ausreichend über die Nieren eliminiert werden kann. Die dadurch bedingte Erhöhung des Plasmaphosphats geht ebenso mit einer Hypokalzämie einher, weil ja das Löslichkeitsprodukt aus Ca^{2+} und HPO_4^{2-} konstant ist.

2.5.3.2 Hyperkalzämie

Grundsätzlich sind dem Anstieg der Gesamtkonzentration von Kalzium im Plasma aufgrund seiner begrenzten Löslichkeit Grenzen gesetzt. Wenn hohe Mengen Kalzium aus dem Darm resorbiert werden, wie das beispielsweise durch eine Vitamin D- Intoxikation der Fall sein kann, fällt Kalzium in den weichen Geweben aus. Die so entstehenden Verkalkungsherde führen zu einem Funktionsverlust des betroffenen Organs. So können zum Beispiel rezidivierende Kalziumphosphatsteine die Niere schädigen.

Eine weitere Ursache einer Hyperkalzämie ist der sogenannte primäre Hyperparathyreoidismus. (6) Hier liegt die auslösende Ursache in der Nebenschilddrüse, indem es zu einer inadäquat gesteigerten PTH-Sekretion kommt. Die Folge ist eine massive Ca^{2+} Mobilisierung aus den Knochen. Häufigste Ursache für eine solche Überfunktion der Nebenschilddrüsen sind gutartige Tumore wie ein Adenom. (43)

In etwa zwei Drittel der Fälle liegt allerdings eine tumorinduzierte Hyperkalzämie vor. Bronchial-, Mamma- und Prostatakarzinom sind hierbei die häufigsten auslösenden Tumore. Typisch für eine tumorinduzierte Hyperkalzämie ist die Tatsache, dass das intakte PTH aufgrund der negativen feed-back Regulation regelmäßig supprimiert ist. (44)

2.6 Rezeptor für extrazelluläres Kalzium

Der Rezeptor für extrazelluläres Kalzium wird auch als Calcium-Sensing Rezeptor (CaSR) bezeichnet und ist von entscheidender Bedeutung für die Kalziumhomöostase, indem er die extrazelluläre Ca^{2+} -Resorption misst. Den Prototyp dieses Calcium-Sensing Rezeptors findet man in der Nebenschilddrüse, aber er ist auch in vielen anderen Organen wie beispielsweise Magen, Darm, Haut und Nieren zu finden. (45)

In all diesen Organen nimmt der Calcium-Sensing Rezeptor zahlreiche verschiedene Aufgaben wahr. Abbildung 8 zeigt hier einen Überblick, wo man im Körper überall diesen Rezeptor findet und welche Funktionen er dabei übernimmt. (46)

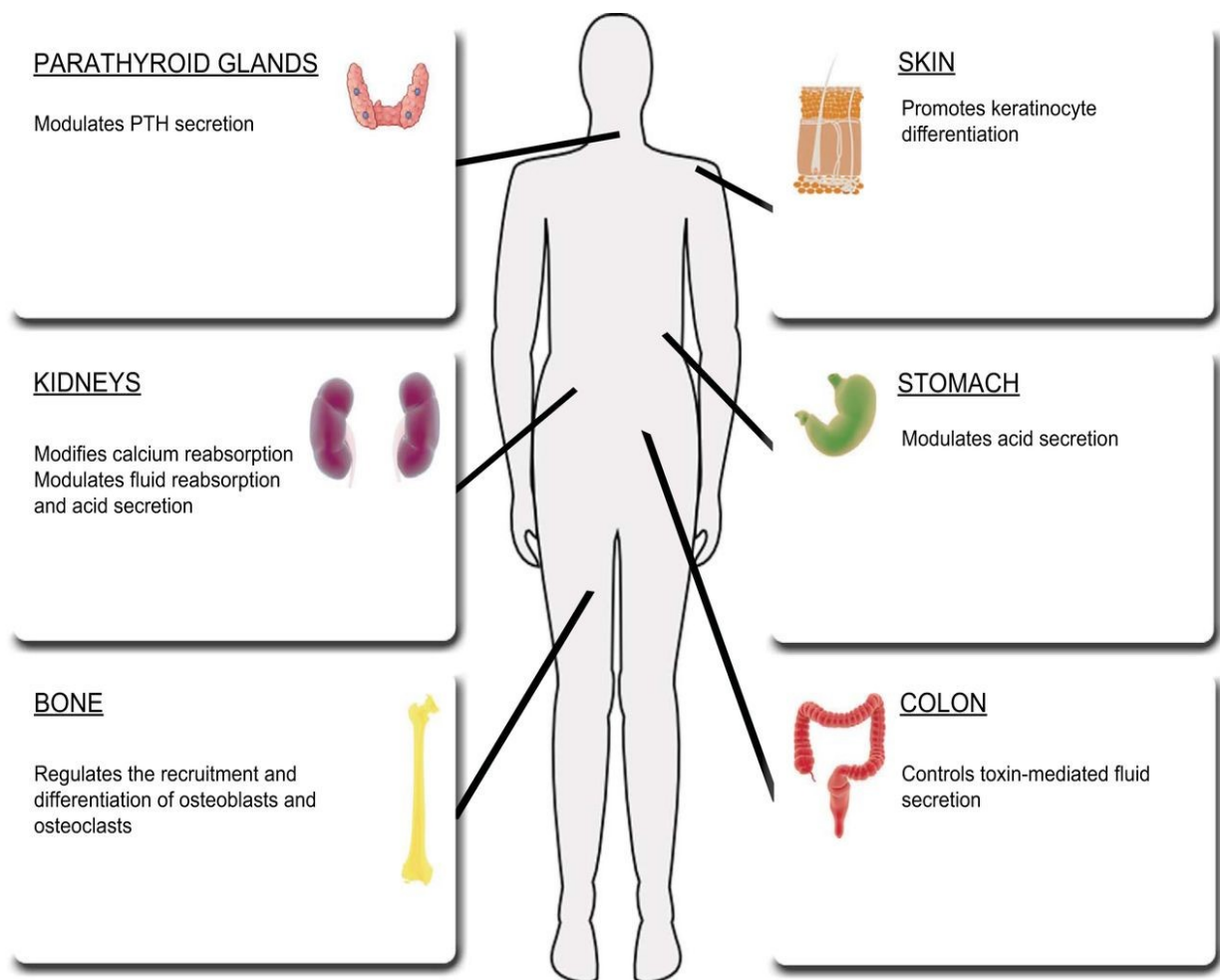


Abbildung 8 Übersicht über die Funktionen des Calcium-Sensing Rezeptor im menschlichen Organismus (46)

Der Calcium-Sensing Rezeptor selbst gehört zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Was ihn allerdings von anderen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren unterscheidet, ist das häufige Vorkommen in so vielen unterschiedlichen Organsystemen

des menschlichen Organismus. Einzigartig machen ihn weiters spezielle Sensoren, die an der extrazellulären Seite des Rezeptors zu finden sind und Veränderungen von zahlreichen Umgebungsreizen wahrnehmen. So misst der Sensor beispielsweise den NaCl- Gehalt, den pH-Wert oder auch die Konzentration der Aminosäuren.

Wie schon Abbildung 8 erahnen lässt, nimmt der Calcium-Sensing Rezeptor also eine bedeutende Rolle im menschlichen Körper ein. (46)

2.6.1 Calcium-Sensing Rezeptor in der Niere

Man findet den Calcium-Sensing Rezeptor in nahezu allen Nephronanteilen der Niere. In den proximalen Tubuluszellen hemmt er bei hohen extrazellulären Kalziumspiegeln die Synthese von Calcitriol. Dies führt - wie in Kapitel 2.5.1 beschrieben - indirekt zu einer Senkung des Kalziumspiegels im Plasma. Im distalen Tubulus ist er vermutlich für eine verminderte Kalzium- und Magnesiumresorption verantwortlich. Diese Funktion kommt ebenfalls bei hohen extrazellulären Kalziumspiegeln zum Tragen.

Generell geht man davon aus, dass die meisten renalen Wirkungen, die über den Calcium-Sensing Rezeptor vermittelt werden, lokal reguliert werden. Diese Annahme wird auch durch die Tatsache gestärkt, dass Patienten mit autosomal dominanter Hypokalzämie trotz der bestehenden Hypokalzämie eine erhöhte Kalziumausscheidung im Harn aufweisen. (45)

2.6.2 Rezeptormutationen

Eine Mutation im Calcium-Sensing Rezeptor ist die Ursache für die familiäre hypokalzurische Hyperkalzämie (FHH). Diese Mutation führt zu einer fehlenden Aktivierung des Rezeptors in der Nebenschilddrüse und in den Zellen der Niere. Die Folgen sind eine erhöhte Sekretion des Parathormons und eine gesteigerte Kalziumresorption mit hypokalzurischer Hyperkalzämie.

Ebenso sind Mutationen für die autosomal dominante Hypokalzämie verantwortlich. Hier kommt es zu einer ständigen Aktivierung oder verstärkten Funktion des Calcium-Sensing Rezeptors. Meist bleibt die autosomal dominante Hypokalzämie jedoch symptomlos. Bei der Supplementation von Kalzium und Vitamin D kann es allerdings zu einer Nephrolithiasis und in seltenen Fällen sogar zur Nephrokalzinose kommen. (45)

2.7 Renale Kalziumausscheidung

Die Niere hat eine entscheidende Funktion in der Regulation des Kalziumhaushalts, wobei die Kalziumausscheidung unter hormoneller Kontrolle steht. (47)

Parathormon (PTH), Calcitonin, Glucagon und das antidiuretische Hormon (ADH) erhöhen allesamt die Resorption von Kalzium in der Niere. Physiologisch wichtig sind hierfür in erster Linie die Wirkungen von PTH und Calcitonin, die die Ausscheidung von Phosphat fördern und die von Kalzium gleichzeitig senken. Die Hormone greifen dabei vor allem am dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife an. (48)

Wie bereits in Kapitel 2.5 erwähnt, beträgt die Plasmakonzentration von Kalzium etwa 2,5mmol/l, wobei etwas über die Hälfte an Plasmaproteine, vorwiegend Albumin, gebunden ist. Aufgrund dieser Proteinbindung wird Kalzium nur zu etwa 60% filtriert, also rund 1,5mmol/l. Der überwiegende Teil des filtrierten Ca^{2+} wird wiederum in den einzelnen Nephronabschnitten rückresorbiert. Im proximalen Tubulus werden dabei etwa 60%, in der Henle-Schleife rund 30% und in weiter distal gelegenen Abschnitten des Nephrons bis zu 9% resorbiert. Damit beträgt die fraktionelle Ausscheidung in der Regel nur 1-2%, maximal 5%.

Ein bedeutender Resorptionsmodus sowohl im proximalen Tubulus als auch im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife ist der parazelluläre Transport von Ca^{2+} , der passiv stattfindet. Triebkraft dieses parazellulären Transports ist das lumenpositive transzelluläre Potential. Schleifendiuretika vermindern dieses im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife und erhöhen damit die Kalziumausscheidung.

Einen anderen Resorptionsmodus findet man in den distalen Nephronabschnitten. Hier findet eine aktive transzelluläre Resorption statt. Diese transzelluläre Resorption setzt sich aus zwei Schritten zusammen. Zunächst gelangt das Kalzium mittels einem passiven Einstrom über Ca^{2+} -Kanäle in die Zelle. Über einen aktiven Transportschritt gelangt dann das Kalzium durch die basolaterale Membran wieder aus der Zelle ins Blut. In der Zelle selbst wird Ca^{2+} an das im Zytosol befindliche kalziumbindende Protein Calbindin gebunden. Dadurch können große Mengen an Kalzium durch die Zelle transportiert werden, ohne dass die Konzentration freier Ca^{2+} -Ionen steigt, die ja die intrazelluläre Signalgebung beeinflussen. Das Calcitriol führt dabei zu einer vermehrten Synthese von Calbindin. (47)

2.7.1 Harnkalzium

Die Menge Kalzium, die nicht im Tubulussystem der Niere resorbiert wird, ist der Teil der als Harnkalzium ausgeschieden wird.

Bei einer normalen glomerulären Filtrationsrate von 120ml/min werden in etwa 6,4mg/100ml an Kalzium filtriert. Damit werden in der Niere etwa 11,6g Kalzium pro Tag gefiltert. Die Kalziumausscheidung im 24 Stunden-Harn beträgt in den westlichen Industrienationen aber nur um die 160-200mg. Daraus folgt, wie in Kapitel 2.7 beschrieben, dass 98-99% des filtrierten Kalziums in der Niere wieder rückresorbiert werden.

Wie viel Kalzium allerdings tatsächlich über den Urin ausgeschieden wird, ist stark von der filtrierten Menge Kalzium abhängig. Eine Studie von MacFadyen legt diesen Schluss nahe. Hier wurde bei 27 Personen die Ernährung von einer durchschnittlichen Kalziumzufuhr auf eine niedrige Kalziumzufuhr umgestellt. Dabei zeigte sich, dass bereits eine Abnahme von nur 0,17mg/100ml Kalzium im Plasma zu einem Rückgang der Kalziumausscheidung um 63mg führte. Die Niere reagiert also äußerst sensitiv auf Änderungen der Ca^{2+} -Konzentration im Plasma.

Die untere Grenze von Kalzium, das täglich über die Nieren ausgeschieden wird, beträgt in den westlichen Industrienationen etwa 140mg, abhängig von der Menge an Eiweiß und Salz, die über die Nahrung zugeführt wird. Dieser untere Grenzwert ist ein obligatorischer Kalziumverlust über die Nieren, weil die filtrierte Menge an Kalzium nicht zur Gänze rückresorbiert werden kann. Bei einer erhöhten Kalziumzufuhr über die Nahrung steigt dagegen die Kalziumausscheidung an. Letztlich geht es bei der Kalziumausscheidung über die Niere immer darum, dass die Ca^{2+} -Konzentration im Plasma konstant gehalten wird, unabhängig von der Menge Kalzium, die über die Nahrung zugeführt wird. (40)

2.8 Wirkung von Diuretika auf den Kalziumhaushalt

Diuretika entfalten ihre Wirkung, indem sie die renale Ausscheidung von Salzen erhöhen. Dies geschieht durch eine Hemmung der tubulären Na^+ -Resorption. Die Folge ist eine gesteigerte renale Na^+ -Ausscheidung und eine dadurch bedingte negative Flüssigkeitsbilanz des Organismus.

Entsprechend ihren Angriffspunkten in den einzelnen Nephronabschnitten teilt man die Diuretika in folgende Gruppen ein:

- Schleifendiuretika, die im dicken aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife wirken.
- Thiazide, die im frühdistalen Tubulus wirken.
- Aldosteron- Antagonisten bzw. K^+ -sparende Diuretika, die im spätdistalen Tubulus und im Sammelrohr wirken.
- Osmodiuretika, die in allen Nephronabschnitten wirken.

Entscheidenden Einfluss auf den Kalziumhaushalt nehmen allerdings nur die Schleifendiuretika und Thiazide.

Schleifendiuretika führen zu einer reversiblen Hemmung des $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2 \text{Cl}^-$ -Cotransportsystems, wodurch die Fähigkeit der Niere zur Harnkonzentrierung reduziert wird. Weiters fällt aber auch die lumenpositive transepitheliale elektrische Potentialdifferenz zusammen, die - wie in Kapitel 2.7 beschrieben - vor allem für die passive Resorption von Kalzium im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife verantwortlich ist. Dadurch kommt es zu einer gesteigerten Ca^{2+} -Ausscheidung im Harn. Therapeutisch macht man sich diesen Effekt zunutze, indem man Schleifendiuretika zur Senkung des Ca^{2+} -Spiegels bei Hyperkalzämie verwendet.

Thiazide führen zu einer reversiblen Hemmung des $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ -Cotransportsystems im frühdistalen Tubulus. Dadurch steigt die NaCl -Konzentration im Lumen. Thiazide reduzieren also die Fähigkeit der Niere zur Harnverdünnung. Im Gegensatz zu den Schleifendiuretika senken die Thiazide allerdings die Ca^{2+} -Konzentration im Harn, indem sie die Ca^{2+} -Resorption im frühdistalen Tubulus fördern. Dieser Effekt beruht möglicherweise auf einer Abnahme der intrazellulären Na^+ -Konzentration, wodurch der $\text{Ca}^{2+} - \text{Na}^+$ -Austausch aktiviert wird und es zu einem vermehrten Ca^{2+} -Einstrom über die luminale Zellmembran kommt. Neben der arteriellen Hypertonie werden Thiazide auch bei einer Hyperkalzurie eingesetzt, weil sie die renale Ca^{2+} -Ausscheidung senken. Weiteres

therapeutisches Anwendungsgebiet von Thiaziden sind Ca^{2+} -haltige Konkreme in den ableitenden Harnwegen.

Diuretika werden primär zur Behandlung von Ödemen und Bluthochdruck eingesetzt. Bei Schleifendiuretika kann es als unerwünschte Nebenwirkung zu einer Hypokalzämie bei Hyperkalzurie kommen, weil diese ja die renale Ca^{2+} -Ausscheidung fördern. Bei Thiaziden kann es hingegen zu einer Hyperkalzämie kommen, da sie zu einer gesteigerten Ca^{2+} -Resorption führen.

Die häufigere Nebenwirkung von Schleifendiuretika und Thiaziden ist allerdings eine dosisabhängige Hypokaliämie. (50)

3 Material und Methoden

3.1 Studienziel

Ziel dieser Diplomarbeit ist es bei PatientInnen mit Bluthochdruck, einen möglichen Zusammenhang zwischen Werten der 24 Stunden Blutdruckmessung und der Kalziumausscheidung im 24 Stunden-Harn zu untersuchen.

Die Studie ist Teil der Steirischen Bluthochdruckstudie und ist als Beobachtungsstudie mit einer Querschnittanalyse angelegt. Die Ergebnisse dieser Studie lassen daher keine unmittelbaren Rückschlüsse auf eine Kausalität zu. Signifikante Ergebnisse können aber auf einen möglichen klinisch relevanten Zusammenhang hinweisen und erlauben es mögliche ursächliche Mechanismen einer theoretischen Erklärung zu unterziehen. Weiters berechtigen signifikante Ergebnisse, diesen möglichen Zusammenhang durch weitere Studien und Forschungsarbeit zu untersuchen.

3.2 Studienablauf

Die steirische Bluthochdruckstudie ist eine prospektive Kohortenstudie mit dem Hauptziel Biomarker in Bezug auf arteriellen Bluthochdruck und kardiovaskuläres Risiko zu untersuchen. (50)

Für die gegenwärtige Querschnittstudie schlossen wir PatientInnen aus der steirischen Bluthochdruckstudie ein, die die Ambulanz an der klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel an der Medizinischen Universität Graz zwischen Oktober 2011 und Januar 2014 besuchten. Die steirische Bluthochdruckstudie war von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt worden. Die Studie ist vereinbar mit den Prinzipien der Erklärung von Helsinki.

Die gesamte steirische Bluthochdruckstudie wurde bereits in früheren Publikationen im Detail beschrieben. (50) (51)

3.2.1 StudienteilnehmerInnen

An der Studie nahmen nur PatientInnen mit bekanntem Bluthochdruck teil, die die Ambulanz der klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel an der Medizinischen Universität Graz besuchten. Insgesamt schloss die Studie 240 Männer und Frauen ein. Das durchschnittliche Alter lag dabei bei 62.4 Jahren, der Frauenanteil bei 55%.

3.2.2 Einschlusskriterien

- Schriftliche Einverständniserklärung bzw. informed consent
- Alter ≥ 18 Jahre
- PatientInnen, welche an die Medizinische Universität Graz (klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel) mit bekanntem arteriellem Hypertonus überwiesen wurden.

3.2.3 Ausschlusskriterien

- Schwangerschaft
- Stillende Mütter
- Kardiovaskuläres Ereignis innerhalb der letzten 4 Wochen
- Voraussichtliche Lebenserwartung ≤ 1 Jahr

3.3 Labormethoden

Die Teilnehmer an der Studie wurden aufgefordert, 12 Stunden vor der Untersuchung nichts mehr zu essen, keine Medikamente einzunehmen und davor nicht zu rauchen.

3.3.1 Blutdruckmessungen

Zunächst wurde an beiden Armen der Blutdruck mittels der Korotkoff-Methode von einem geschulten Personal der medizinischen Universität Graz gemessen, nachdem der Patient zumindest fünf Minuten lang ruhig gesessen hatte. Aus diesen zwei Messwerten wurde dann der Mittelwert berechnet. Danach wurde der Armumfang des Patienten gemessen. An jenem Arm, wo ein höherer Blutdruck gemessen wurde, oder am nichtdominanten Arm, wenn die Messungen indifferent waren, wurde dann eine entsprechende Blutdruckmanschette für die ambulante 24 Stunden-Messung (ABPM) angelegt. Die Durchführung der APBM entspricht den praktischen Leitlinien der European Society of Hypertension von 2014 sowie dem Positionspapier für ambulante Blutdruckmessung von 2013. (11)

Für die ABPM selbst wurde dann ein Spacelabs 90217A (firmware-version: 03.02.16; OSI Systems Inc., Issaquah, Washington, USA) verwendet. Dabei wurde der Blutdruck tagsüber zwischen 06:00 Uhr früh und 22:00 Uhr abends viermal in der Stunde gemessen und nachts zwischen 22:00 Uhr und 06:00 Uhr zweimal in der Stunde.

3.3.2 Blut- und Harnproben

Alle Proben wurden zwischen 07:00 und 11:00 Uhr vormittags abgenommen und unverzüglich ins krankenhouseigene Labor des LKH Graz gebracht. Nach der Blutabnahme wurde ein Spontanharn gewonnen und die Kalzium/Creatinin-Ratio berechnet. Die PatientInnen wurden in weiterer Folge angewiesen, unmittelbar nach Abgabe des Spontanharns den 24 Stunden-Harn zu sammeln und um dieselbe Zeit des Tages die Harnsammlung zu beenden. Die Vollständigkeit der 24 Stunden-Harnproben wurde validiert nach der Creatininausscheidung und nur vollständige Proben wurden auch für die weiteren Analysen herangezogen. Die Probe wurde als valide angesehen, wenn die Creatininausscheidung zwischen 10,8-25,2mg/dl/kg bei Frauen und 14,4-33,6 mg/dl/kg bei Männern lag. (52) Die Bestimmung der Konzentration des Parathormons (PTH) im Plasma erfolgte durch Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) mittels eines Electrochemiluminescence Immunoassays mit einem Normbereich von 15-65pg/ml. Die 25(OH)D-Spiegel wurden über ein Chemiluminescence Verfahren bestimmt mithilfe eines IDS-iSYS multi-discipline automated analyzer (IDS, iSYS 25(OH)D; Immunodiagnostic systems Ltd, Bolden, UK). Die Schwankungsbreite des Variationskoeffizienten lag im Laufe des Tages zwischen 5,5-12,1% und zwischen zwei Tagen im Bereich von 8,9-16,9%. Die quantitative Bestimmung von Natrium und anderen Elektrolyten im Serum und Harn wurde durch standardisierte Labormethoden durchgeführt. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde gemäß der EPI Formel berechnet. Die Kalzium- und Natriumausscheidung im Harn ist jeweils definiert als die gesamte Menge Kalzium und Natrium in der 24 Stunden-Harnsammlung (in mmol/24h).

3.4 Statistische Analysen

Alle Parameter wurden auf eine normale Verteilung getestet mittels deskriptiver Statistiken inklusive des Histogramms und mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test. Nicht normal verteilte Werte wurden logarithmisch transformiert, bevor sie in parametrischen Tests verwendet wurden. Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert +/- Standardabweichung dargestellt. Kategorielle Daten wurden als Prozentwert angeführt.

Der Korrelationskoeffizient (Pearson-Korrelation) wurde verwendet, um den Zusammenhang zwischen der Kalziumausscheidung im 24 Stunden-Harn und der 24 Stunden Blutdruckmessung zu testen. Um die Beständigkeit der Zusammenhänge zwischen der Kalziumausscheidung im 24 Stunden-Harn und der ambulanten Blutdruckmessung zu testen, führten wir schrittweise multivariable Regressionsanalysen mit der

Kalziumausscheidung im 24 Stunden-Harn als abhängige Variable durch und inkludierten verschiedene Konfounder wie Alter, Geschlecht, BMI, durchschnittliche 24h Herzfrequenz, regelmäßige Einnahme von Beta-Blockern, ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptorblocker, Kalziumkanalblocker, Thiazide, GFR-EPI, 25(OH)D-Spiegel und Parathormon in das statistische Model.

Alle statistischen Analysen wurden mit dem Programm SPSS 20.0 (SPSS®, IBM, Armonk, United States) durchgeführt. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

4 Ergebnisse

In dieser Querschnittstudie schlossen wir 240 Männer und Frauen mit einer validen 24h Harnsammlung und einer 24 Stunden Blutdruckmessung ein. Tabelle 5 zeigt die Basisdaten der Studienpopulation. Insgesamt lag das mittlere Alter bei 62.4 Jahren, der Prozentsatz an Patienten mit einer Kalzium Supplementation lag bei 7% (N=18). Die mittlere 24 Stunden Kalziumausscheidung im Harn betrug 4.1mmol/Tag \pm 2.5 (Tabelle 5).

	N	M \pm SD
Age (years)	242	62.4
Female sex (%)	242	55
BMI (kg/m ²)	240	28.9 \pm 4.5
Present HTN (%)	242	95
Diabetes mellitus (%)	242	16
Any antihypertensive drug treatment (%)	242	83
Calcium supplementation (%)	242	7
Office SBP (mmHg)	240	139.5 \pm 17.3
Office DBP (mmHg)	240	86.3 \pm 10.8
24 hour SBP (mmHg)	240	127 \pm 12.2
24 hour DBP (mmHg)	240	76.5 \pm 8.1
Heart rate (BPM)	240	71.0 \pm 9.2
GFR-EPI (ml/min)	240	79.7 \pm 17.7
Serum sodium (mmol/l)	240	142
Serum total calcium (mmol/l)	240	2.4 \pm 0.1
24 hour urinary calcium conc. (mmol/l)	240	2.1
Total 24 hour urinary calcium (mmol/24h)	240	4.1 \pm 2.5
Total 24 hour urinary sodium (mmol/l)	240	153 \pm 70.8
Total cholesterol (mg/dl)	241	202 \pm 48
LDL (mg/dl)	237	117 \pm 37
Triglycerides (mg/dl)	241	110

Tabelle 5 Basisdaten der Studienpopulation

Abkürzungen in Tabelle 5:

M±SD... Mittelwert ±Standardabweichung

BMI... Body-Maß-Index

HTN... arterieller Bluthochdruck

SBP.. Systolischer Blutdruck

DBP... Diastolischer Blutdruck

GFR-EPI... Glomeruläre Filtrationsrate gemäß der EPI- Formel

In der Pearson-Korrelationsanalyse konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Harnkalziumausscheidung im 24 Stunden-Harn und dem 24 Stunden diastolischen Blutdruck (Pearson-Korrelationskoeffizient $r=.306$; $p<.001$) nachweisen, nicht jedoch mit dem 24 Stunden systolischen Blutdruck ($r=.086$; $p=.185$). (s. Abbildung 9)

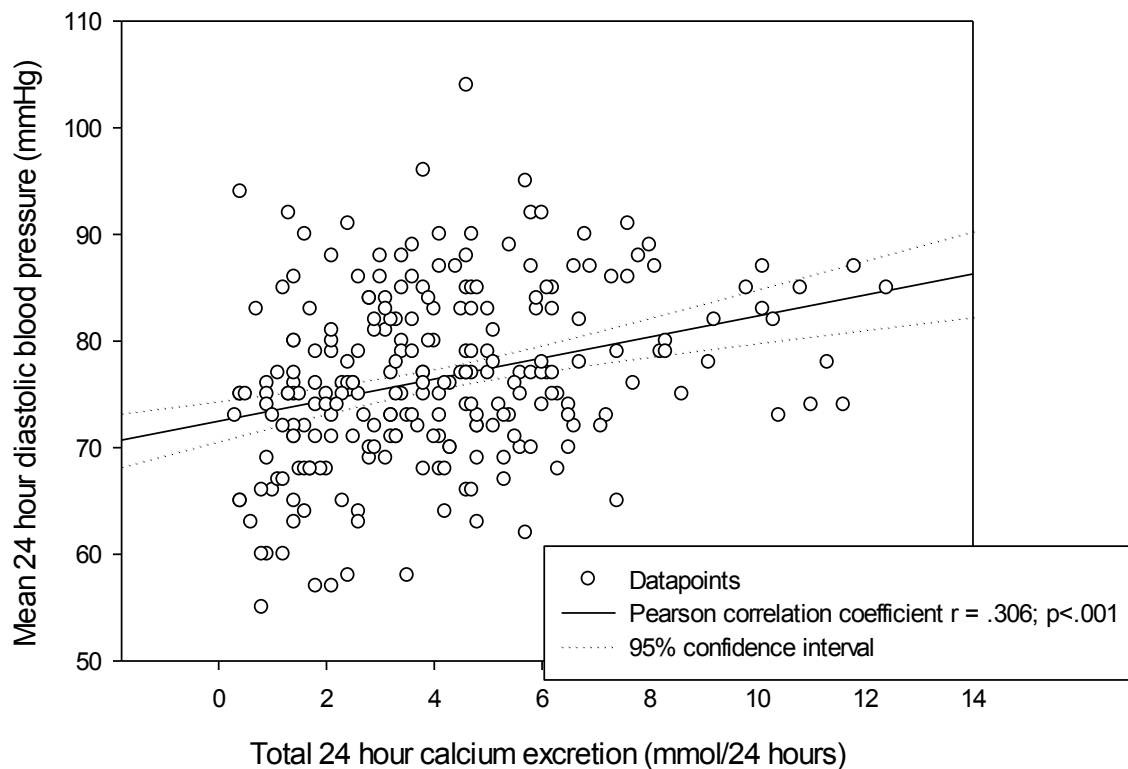


Abbildung 9 Pearson Korrelationskoeffizient

Der Zusammenhang zwischen 24 Stunden Harnkalziumausscheidung und 24 Stunden diastolischem Blutdruck blieb auch in der multivariablen Regressionsanalyse signifikant (beta coefficient = 0.166; p=.006). Für den systolischen Blutdruck zeigte sich auch nach Adjustierung für potenzielle Confounder bzw. Covarianten kein signifikanter Zusammenhang mit einer erhöhten Kalziumausscheidung im Harn.

5 Diskussion

In dieser Querschnittstudie konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem 24 Stunden diastolischen Blutdruck und der Kalziumausscheidung im 24 Stunden-Harn nachweisen. Dieser Zusammenhang blieb auch in einer multivariaten Regressionsanalyse nach Adjustierung für verschiedene Confounder bzw. Covarianten statistisch signifikant. Hierbei ist v.a. zu erwähnen, dass auch der Gebrauch von Thiazidduretika, die bekannte Effekte auf die Kalziumausscheidung haben, als Covariante inkludiert wurde und das Ergebnis bzw. Model trotzdem stabil blieb. Dies deutet daraufhin, dass die Kalziumausscheidung im 24 Stunden-Harn einen unabhängigen Zusammenhang mit dem diastolischen Blutdruck hat. Im Gegensatz zum diastolischen Blutdruck konnten wir einen Zusammenhang zwischen dem systolischen Blutdruck und der Harnkalziumausscheidung nicht nachweisen.

Aufgrund der Tatsache, dass es sich um eine Beobachtungsstudie handelt, können wir keine Rückschlüsse über mögliche Ursachen und Wirkungen des Zusammenhangs zwischen der Harnkalziumausscheidung und dem diastolischen 24 Stunden Blutdruck ziehen. In der Statistik blieb dieser Zusammenhang auch bestehen, unabhängig davon, ob die Harnkalziumausscheidung oder der diastolische Blutdruck die abhängige Zielvariable war. Unsere Ergebnisse können daher beide Richtungen der Kausalität unterstützen d.h. es ist hypothetisch denkbar dass eine erhöhte Harnkalziumausscheidung entweder die Ursache oder die Folge eines HT ist.

Grundsätzlich werden mögliche Ursachen und Auswirkungen einer erhöhten Kalziumausscheidung im Harn und ein gesteigerter Blutdruck in der wissenschaftlichen Literatur noch immer kontrovers diskutiert. So konnte eine Studie zeigen, dass Patienten mit einem Nierenstein ein höheres Risiko haben, im Laufe ihres Lebens einen arteriellen Hypertonus zu entwickeln. Weiters konnte gezeigt werden, dass sowohl der Blutdruck als auch die Nierensteinbildung bei der Behandlung mit einem Kalziumkanalblocker abnehmen, was die Annahme eines kausalen Zusammenhangs der Harnkalziumausscheidung mit einem erhöhten Blutdruck unterstützt. (53) (54)

Es gibt eine Vielzahl an Theorien über den zugrunde liegenden Zusammenhang und die Hyperkalzurie selbst kann auf eine Anhäufung verschiedener Prädispositionen zurückzuführen sein. Ernährungsfaktoren, wie ein erhöhter Konsum von Proteinen, sind mit einer Hyperkalzurie verbunden, ebenso wie eine kaliumarme Ernährung. (54) Diese kaliumarme Ernährung führt nämlich zu einem verminderten positiven luminalen elektrischen Potential, was normalerweise die treibende Kraft für die passive parazelluläre Ca^{2+} -Resorption ist. (55)

Die Auswirkungen auf den Blutdruck können das Ergebnis einer Ca^{2+} -Verminderung sein ebenso wie gegenregulatorische Vorgänge von kalziumregulierenden Hormonen oder Regulationen der renalen Resorption. Direkte Auswirkungen einer Ca^{2+} -Verminderung sind eine fehlende Aktivierung des Calcium-Sensing Rezeptors (CaSR) mit einer konsekutiv geringeren Suppression der Reninsekretion, einer veränderten zentralen Blutdruckregulation und einem gesteigerten Gefäßtonus. (56) (57)

Das kalziumregulierende Hormon PTH kann den intrazellulären Ca^{2+} -Spiegel in Zellen der glatten Gefäßmuskulatur ändern und wirkt somit auf den Vasotonus mit ein. Weiters reguliert es Leukozytenenzyme und greift direkt in die Regulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ein. (58) (59)

Es zeigt sich also, dass zahlreiche Faktoren Einfluss auf den Kalziumspiegel nehmen und in weiterer Folge auch auf den Blutdruck.

Bezüglich der Mechanismen der Kalziumresorption in der Niere spielen die folgenden Mechanismen eine wichtige Rolle und könnten somit auch Angriffspunkte für die Modulation der Harnkalziumausscheidung darstellen. Im proximalen Tubulus wird der Ca^{2+} -Transport durch passive parazelluläre Resorption erleichtert. Eine aktive Ca^{2+} -Aufnahme findet dagegen im distalen Konvolut und im Verbindungstubulus statt. Hier spielt vor allem der transient receptor potential vanilloid 5 (TRPV5) eine Rolle. Dabei handelt es sich um einen Ionenkanal, der für die Rückresorption von Kalzium verantwortlich ist, indem er als Pförtner für die Ca^{2+} -Aufnahme fungiert. Dieser Abschnitt ist außerdem sensitiv für einen Natriumüberschuss und eine Aldosteronaktivierung die beide zu einem Verlust von Ca^{2+} führen können. (60) (61)

Neben den Auswirkungen der Kalziumausscheidung im 24 Stunden-Harn auf den Blutdruck zeigen Patienten mit Bluthochdruck auch Veränderungen im Kalziumhaushalt, die eine gesteigerte Kalziumausscheidung zur Folge haben. Dadurch stellt sich natürlich die Frage, ob nun die erhöhte Kalziumausscheidung nicht Ursache, sondern Folge des erhöhten Blutdrucks ist.

Aldosteron, welches selbst den Blutdruck erhöhen kann, führt möglicherweise zu einem Ca^{2+} -Verlust, insbesondere bei einer sehr salzhaltigen Nahrungszufuhr. (59) (62) Es wird vermutet, dass Aldosteron sowohl die apikalen als auch die basolateralen Na^+ -Transportwege hinauf reguliert und darauffolgend die intrazellulären Ca^{2+} -Spiegel steigert. Gesteigerte intrazelluläre Ca^{2+} -Spiegel wirken als eine Barriere und die verminderte Einstromkapazität von Ca^{2+} führt dann zu einem Ca^{2+} -Verlust über die Nieren. (63)

Eine erhöhte Kalziumausscheidung im 24 Stunden-Harn könnte womöglich weder Ursache noch Folge eines gesteigerten Blutdrucks sein, aber liefert womöglich eine oder mehrere zugrundeliegende Voraussetzungen, um eine Blutdrucksteigerung zu begünstigen.

Wie bereits festgestellt, fördert eine erhöhte Natriumzufuhr über die Nahrung und eine darauffolgende erhöhte Natriumausscheidung über den Harn die Kalziumausscheidung. Schon seit längerem ist bekannt, dass ebendiese erhöhte Natriumzufuhr und anschließende Natriumausscheidung plus Kalziumausscheidung über den Harn mit einem gesteigerten Blutdruck einhergeht. (64) (65) In früheren Studien ging eine Reduktion von 100mmol Natrium im Harn mit einer Verringerung der Kalziumausscheidung im Harn von ungefähr 1.6 mmol pro Tag einher. Dies zeigte sich sowohl bei Männern als auch bei Frauen. (66) Umgekehrt führte ein geplanter Anstieg des Natriums von 100mmol zu einem Anstieg der Kalziumausscheidung im 24 Stunden-Harn von 1mmol/d bei normotensiven Patienten und von 2-3mmol/d bei Patienten mit hyperkalziurischer Nephrolithiasis.

Unsere Daten unterstützen die Annahme, dass sowohl die Natrium- als auch die Kalziumausscheidung einen Einfluss auf den diastolischen Blutdruck haben. In der Statistik blieb die Kalziumausscheidung im 24 Stunden-Harn ein unabhängiger Prädiktor für den diastolischen Blutdruck, auch in Bezug auf eine statistische Adjustierung für Natrium. Zu erwähnen ist hier noch, dass auch in anderen klinischen Studien trotz einer strikten Natriumeinschränkung nicht jeder Patient eine völlige Normalisierung der Harnkalziumausscheidung erreichte. (66)

In unserer Studie können wir nicht völlig ausschließen, dass andere Faktoren, wie die Ausscheidung von Harnsäure, Citrat oder Oxalat, den Rest der ungeklärten Varianz auf den diastolischen Blutdruck anstelle der Harnkalziumausscheidung erklären, da wir diese Komponenten auch nicht gemessen haben. Die Kalziumausscheidung im 24 Stunden-Harn wird also wahrscheinlich nicht nur großteils von der Natriumausscheidung beeinflusst bzw. modifiziert. Eine passende Studie von Taylor EN et al. dazu hat gezeigt, dass bei Patienten mit Bluthochdruck die Oxalat- und Harnsäureausscheidung höher sein kann, während die Citratausscheidung geringer ist, wobei dies alles Parameter sind die einen Einfluss auf die Harnkalziumausscheidung haben könnten. (67)

5.1 Limitierungen der Studie

Unsere Studie ist limitiert, da es sich um eine reine Beobachtungsstudie handelt und unsere Ergebnisse damit keine Kausalität beweisen können.

Eine weitere Limitation unserer Studie könnte die Vergleichbarkeit unserer Kohorte mit anderen Studienpopulationen sein, da es sich bei unserer Kohorte um vorwiegend ältere Patienten mit kaukasischer Ethnizität handelt und es somit fraglich ist ob unsere Studienergebnisse auch für andere Studienpopulation bzw. ethnische Gruppen Gültigkeit haben.

Die tägliche Abweichung in der 24 Stunden Harnausscheidung von Kalzium und Natrium könnte eine weitere Einschränkung in der Aussagekraft dieser Studie sein. Um die Aussagekraft diesbezüglich zu erhöhen, wären wiederholte 24 Stunden Harnproben nötig gewesen. Eine Studie von Siani et al. konnte diese tägliche Abweichung der Ausscheidung im 24 Stunden-Harn bei Natrium, Kalium und Kalzium nachweisen. (68) Dennoch möchten wir auch anmerken, dass gerade die Verwendung einer 24 Stunden Harnprobe ein signifikant valideres Messverfahren ist im Vergleich zur Analyse von Mittelstrahlharnproben.

6 Resümee

Zusammenfassend haben wir festgestellt, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem diastolischen 24 Stunden Blutdruck und der Kalziumausscheidung im 24 Stunden-Harn gibt. Dieser Zusammenhang blieb auch nach Adjustierung für multiple Confounder bzw. Covarianten statistisch signifikant. Einen solchen Zusammenhang konnten wir für den 24 Stunden systolischen Blutdruck nicht nachweisen. Diese aktuellen Daten sind von Bedeutung, da sie den möglichen Zusammenhang zwischen der Kalziumausscheidung und einer Blutdruckerhöhung bestärken. Weiters geben unsere Ergebnisse Anlass zu der Annahme, dass Thiazide die Wechselbeziehung zwischen Blutdruck und Kalziumausscheidung nicht beeinflussen und somit nicht die zugrundeliegende Ursache der kalziumbedingten Blutdruckerhöhung behandeln bzw. therapieren können. Strukturen im distalen Nephron wie der transient receptor potential vanilloid 5 (TRPV5) – Ionenkanal wären möglicherweise ein konkreterer Angriffspunkt für eine kalziumvermittelte Blutdruckerhöhung.

Ursache und Auswirkungen dieses Zusammenhangs sowie zugrundeliegende Mechanismen bedürfen weiterer Untersuchungen und klinischer Studien. Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit sollten somit Forschungsarbeiten in diese Richtung unterstützen bzw. anregen.

7 Literaturverzeichnis

- (1) Herold, Gerd. *Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung*. 3rd ed. Vol. 2. Köln: Herold, 2012. p.294-306.
- (2) Watson RL, Langford HG. A hypothesis about essential hypertension. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1972; 83:125-33.
- (3) Borghi, L., T. Meschi, A. Guerra, A. Briganti, T. Schianchi, F. Allegri, and A. Novarini. "Essential Arterial Hypertension and Stone Disease." *Kidney International* 55, no. 6 (June 1999): 2397–2406.
- (4) Herold, Gerd. *Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung*. 3rd ed. Vol. 2. Köln: Herold, 2012. p.638.
- (5) Jorde, Rolf, Johan Svartberg, and Johan Sundsfjord. "Serum Parathyroid Hormone as a Predictor of Increase in Systolic Blood Pressure in Men." *Journal of Hypertension* 23, no. 9 (September 2005): 1639–44.
- (6) Klinker, Rainer, and Rosemarie Baumann. *Physiologie*. Stuttgart; New York, NY: Thieme, 2010. p.406-11.
- (7) Chalmers, J., S. MacMahon, G. Mancia, J. Whitworth, L. Beilin, L. Hansson, B. Neal, A. Rodgers, C. Ni Murchu, and T. Clark. "1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization." *Clinical and Experimental Hypertension (New York, N.Y.: 1993)* 21, no. 5–6 (August 1999): 1009–60.
- (8) Authors/Task Force Members:, G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak, R. Cifkova, R. Fagard, G. Germano, et al. "2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)." *European Heart Journal* 28, no. 12 (December 7, 2006): 1462–1536.
- (9) Silbernagl, Stefan, Lang, Florian. *Taschenatlas Pathophysiologie*. Stuttgart; New York, NY: Thieme, 2009. p.222-27.
- (10) Parati, G, G S Stergiou, R Asmar, G Bilo, P de Leeuw, Y Imai, K Kario, et al. "European Society of Hypertension Practice Guidelines for Home Blood Pressure Monitoring." *Journal of Human Hypertension* 24, no. 12 (December 2010): 779–85.
- (11) O'Brien, Eoin, Gianfranco Parati, George Stergiou, Roland Asmar, Laurie Beilin, Grzegorz Bilo, Denis Clement, et al. "European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring." *Journal of Hypertension*, September 2013, 1.

- (12) Faye S Routledge, Judith A McFetridge-Durdle and CR Dean. "Night-time blood pressure patterns and target organ damage: A review" *Can J Cardiol*. Feb 2007; 23(2): 132–138.
- (13) Chobanian, Aram V., George L. Bakris, Henry R. Black, William C.ushman, Lee A. Green, Joseph L. Izzo, Daniel W. Jones, et al. "Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure." *Hypertension* 42, no. 6 (December 2003): 1206–52.
- (14) European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. "2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension." *Journal of Hypertension* 21, no. 6 (June 2003): 1011–53.
- (15) Kintscher, U., M. Böhm, F. Goss, R. Kolloch, R. Kreutz, R. Schmieder, and H. Schunkert. "Kommentar zur 2013-ESH/ESC-Leitlinie zum Management der arteriellen Hypertonie." *Der Kardiologe* 8, no. 3 (June 2014): 223–30.
- (16) Weber, Michael A, Stevo Julius, Sverre E Kjeldsen, Hans R Brunner, Steffan Ekman, Lennart Hansson, Tsushung Hua, et al. "Blood Pressure Dependent and Independent Effects of Antihypertensive Treatment on Clinical Events in the VALUE Trial." *The Lancet* 363, no. 9426 (June 2004): 2049–51.
- (17) Authors/Task Force Members, G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, J. Redon, A. Zanchetti, M. Bohm, et al. "2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)." *European Heart Journal* 34, no. 28 (July 2, 2013): 2159–2219.
- (18) Yarlioglu, Mikail, Mehmet Gungor Kaya, Idris Ardic, Bekir Calapkorur, Orhan Dogdu, Mahmut Akpek, Mehtap Ozdogru, et al. "Acute Effects of Passive Smoking on Blood Pressure and Heart Rate in Healthy Females:" *Blood Pressure Monitoring* 15, no. 5 (October 2010): 251–56.
- (19) Czernichow, S., T. Ninomiya, R. Huxley, A. P. Kengne, G. D. Batty, D. E. Grobbee, M. Woodward, B. Neal, and J. Chalmers. "Impact of Blood Pressure Lowering on Cardiovascular Outcomes in Normal Weight, Overweight, and Obese Individuals: The Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study Trial." *Hypertension* 55, no. 5 (May 1, 2010): 1193–98.
- (20) Teresa Aguilera, M., A. de la Sierra, A. Coca, R. Estruch, J. Fernandez-Sola, and A. Urbano-Marquez. "Effect of Alcohol Abstinence on Blood Pressure : Assessment by 24-

Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring.” *Hypertension* 33, no. 2 (February 1, 1999): 653–57.

(21) Williams, P. T. “Walking and Running Produce Similar Reductions in Cause-Specific Disease Mortality in Hypertensives.” *Hypertension* 62, no. 3 (September 1, 2013): 485–91.

(22) He, F. J., and G. A. MacGregor. “How Far Should Salt Intake Be Reduced?” *Hypertension* 42, no. 6 (December 1, 2003): 1093–99.

(23) He, F. J., M. Burnier, and G. A. MacGregor. “Nutrition in Cardiovascular Disease: Salt in Hypertension and Heart Failure.” *European Heart Journal* 32, no. 24 (December 2, 2011): 3073–80.

(24) Steffen, Mark, Carol Kuhle, Donald Hensrud, Patricia J. Erwin, and Mohammad H. Murad. “The Effect of Coffee Consumption on Blood Pressure and the Development of Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Journal of Hypertension* 30, no. 12 (December 2012): 2245–54.

(25) Belibi, Franck A, and Charles L Edelstein. “Novel Targets for the Treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease.” *Expert Opinion on Investigational Drugs* 19, no. 3 (March 2010): 315–28.

(26) Aktories, Klaus. *Repetitorium allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie mit 135 Tabellen*. München: Elsevier, Urban und Fischer, 2009. p.181-209.

(27) Law, M R, J K Morris, and N J Wald. “Use of Blood Pressure Lowering Drugs in the Prevention of Cardiovascular Disease: Meta-Analysis of 147 Randomised Trials in the Context of Expectations from Prospective Epidemiological Studies.” *BMJ* 338, no. may19 1 (May 19, 2009): b1665–b1665.

(28) Mancia, G. “Prevention of Risk Factors: Beta-Blockade and Hypertension.” *European Heart Journal Supplements* 11, no. Suppl A (March 1, 2009): A3–8.

(29) Wald, David S., Malcolm Law, Joan K. Morris, Jonathan P. Bestwick, and Nicholas J. Wald. “Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-Analysis on 11,000 Participants from 42 Trials.” *The American Journal of Medicine* 122, no. 3 (March 2009): 290–300.

(30) Corrao, G., F. Nicotra, A. Parodi, A. Zambon, F. Heiman, L. Merlino, I. Fortino, G. Cesana, and G. Mancia. “Cardiovascular Protection by Initial and Subsequent Combination of Antihypertensive Drugs in Daily Life Practice.” *Hypertension* 58, no. 4 (October 1, 2011): 566–72.

(31) Materson, Barry J., Domenic J. Reda, William C. Cushman, Barry M. Massie, Edward D. Freis, Mahendr S. Kochar, Robert J. Hamburger, et al. “Single-Drug Therapy for

Hypertension in Men -- A Comparison of Six Antihypertensive Agents with Placebo.” *New England Journal of Medicine* 328, no. 13 (April 1993): 914–21.

(32) Póvoa, Rui, Weimar Sebba Barroso, Andrea A Brandão, Paulo Cesar Veiga Jardim, Oswaldo Barroso, Oswaldo Passarelli Jr., João Roberto Gemelli, et al. “I Brazilian Position Paper on Antihypertensive Drug Combination.” *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2014.

(33) The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. “Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).” *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 288, no. 23 (December 18, 2002): 2981–97.

(34) Horn, Florian. *Biochemie des Menschen: das Lehrbuch für das Medizinstudium*. Stuttgart; New York, NY: Thieme, 2009. p.388-94.

(35) DeLuca, Hector F. “Overview of General Physiologic Features and Functions of Vitamin D.” *The American Journal of Clinical Nutrition* 80, no. 6 Suppl (December 2004): 1689S – 96S.

(36) Bronner, F., and D. Pansu. “Nutritional Aspects of Calcium Absorption.” *The Journal of Nutrition* 129, no. 1 (January 1999): 9–12.

(37) Speckmann, Erwin-Josef. *Physiologie*. München [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer, 2008. p.578.

(38) Peters, Bárbara Santarosa Emo, and Lígia Araújo Martini. “Nutritional Aspects of the Prevention and Treatment of Osteoporosis.” *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 54, no. 2 (March 2010): 179–85.

(39) Cashman, K. D. “Calcium Intake, Calcium Bioavailability and Bone Health.” *The British Journal of Nutrition* 87 Suppl 2 (May 2002): S169–77.

(40) World Health Organization, and Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition*. 2nd ed. Geneva : Rome: World Health Organization ; FAO, 2004.

(41) Heaney, R. P. “Calcium, Dairy Products and Osteoporosis.” *Journal of the American College of Nutrition* 19, no. 2 Suppl (April 2000): 83S – 99S.

(42) Böcker, Werner. *Repetitorium Pathologie*. München; Jena: Elsevier, Urban & Fischer, 2008. p.428-41.

- (43) Böcker, Werner., and Adriano. Aguzzi. *Pathologie*. München [etc.]: Urban & Fischer, 2008. p.412-14.
- (44) Herold, Gerd. *Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung*. 3rd ed. Vol. 2. Köln: Herold, 2012. p.577-78.
- (45) Siegenthaler, Walter, and Lucas M. Bachmann. *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart; New York: Thieme, 2001. p.919.
- (46) Alfadda, T. I., A. M. A. Saleh, P. Houillier, and J. P. Geibel. "Calcium-Sensing Receptor 20 Years Later." *AJP: Cell Physiology* 307, no. 3 (August 1, 2014): C221–31.
- (47) Klinker, Rainer, and Rosemarie Baumann. *Physiologie*. Stuttgart; New York, NY: Thieme, 2010. p.366-70.
- (48) Speckmann, Erwin-Josef. *Physiologie: mit 92 Tabellen*. München [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer, 2008. p.503-04.
- (49) Aktories, Klaus. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel*. München: Urban & Fischer Verlag in Elsevier GmbH, 2009. p.509-23.
- (50) Grübler, Martin R., Katharina Kienreich, Martin Gaksch, Nicolas Verheyen, Astrid Fahrleitner-Pammer, Johannes Schmid, Jana Grogorenz, et al. "Aldosterone to Active Renin Ratio Is Associated with Nocturnal Blood Pressure in Obese and Treated Hypertensive Patients: The Styrian Hypertension Study." *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)* 16, no. 4 (April 2014): 289–94.
- (51) O Hartaigh, Bríain, Martin Gaksch, Katharina Kienreich, Martin R. Grübler, Nicolas Verheyen, Winfried März, Andreas Tomaschitz, Thomas M. Gill, and Stefan Pilz. "Associations of Daytime, Nighttime, and 24-Hour Heart Rate With Four Distinct Markers of Inflammation in Hypertensive Patients: The Styrian Hypertension Study." *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, September 30, 2014.
- (52) Côté, Anne-Marie, Tabassum Firoz, André Mattman, Elaine M. Lam, Peter von Dadelszen, and Laura A. Magee. "The 24-Hour Urine Collection: Gold Standard or Historical Practice?" *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 199, no. 6 (December 2008): 625.e1–625.e6.
- (53) Strazzullo, P., G. Barba, P. Vuotto, E. Farinaro, A. Siani, V. Nunziata, F. Galletti, M. Mancini, and F. P. Cappuccio. "Past History of Nephrolithiasis and Incidence of Hypertension in Men: A Reappraisal Based on the Results of the Olivetti Prospective Heart Study." *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European*

- Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 16, no. 11 (November 2001): 2232–35.
- (54) López, Michelle, and Bernd Hoppe. “History, Epidemiology and Regional Diversities of Urolithiasis.” *Pediatric Nephrology* 25, no. 1 (January 2010): 49–59.
- (55) Vezzoli, Giuseppe, Annalisa Terranegra, Francesco Rainone, Teresa Arcidiacono, Mario Cozzolino, Andrea Aloia, Elena Dogliotti, Daniele Cusi, and Laura Soldati. “Calcium-Sensing Receptor and Calcium Kidney Stones.” *Journal of Translational Medicine* 9, no. 1 (2011): 201.
- (56) Maillard, Marc P, Andrée Tedjani, Christine Perregaux, and Michel Burnier. “Calcium-Sensing Receptors Modulate Renin Release in Vivo and in Vitro in the Rat.” *Journal of Hypertension* 27, no. 10 (October 2009): 1980–87.
- (57) Kobayashi-Torii, Mikako, Yoshiko Takahashi, Jinko Sunanaga, Megumi Fujita, Eun-Young Lee, Yuhei Ichimaru, Toshiro Fujita, Yuichi Kanmura, and Tomoyuki Kuwaki. “Possible Participation of Extracellular Calcium-Sensing Receptor in Blood Pressure Regulation in Rats.” *Brain Research* 1367 (January 2011): 181–87.
- (58) Tomaschitz, A., E. Ritz, B. Pieske, A. Fahrleitner-Pammer, K. Kienreich, J. H. Horina, C. Drechsler, et al. “Aldosterone and Parathyroid Hormone: A Precarious Couple for Cardiovascular Disease.” *Cardiovascular Research* 94, no. 1 (April 1, 2012): 10–19.
- (59) Geara, Abdallah Sassine, Mario R. Castellanos, Claude Bassil, Georgia Schuller-Levis, Eunkue Park, Marianne Smith, Michael Goldman, and Suzanne Elsayegh. “Effects of Parathyroid Hormone on Immune Function.” *Clinical and Developmental Immunology* 2010 (2010): 1–10.
- (60) Nijenhuis, Tom, Joost G. J. Hoenderop, and René J. M. Bindels. “TRPV5 and TRPV6 in Ca(2+) (re)absorption: Regulating Ca(2+) Entry at the Gate.” *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology* 451, no. 1 (October 2005): 181–92.
- (61) Boros, Sandor, René J. M. Bindels, and Joost G. J. Hoenderop. “Active Ca²⁺ Reabsorption in the Connecting Tubule.” *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology* 458, no. 1 (May 2009): 99–109.
- (62) Vidal, Alex, Yao Sun, Syamal K. Bhattacharya, Robert A. Ahokas, Ivan C. Gerling, and Karl T. Weber. “Calcium Paradox of Aldosteronism and the Role of the Parathyroid Glands.” *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 290, no. 1 (January 2006): H286–94.
- (63) Bonny, O., and A. Edwards. “Calcium Reabsorption in the Distal Tubule: Regulation by Sodium, pH, and Flow.” *AJP: Renal Physiology* 304, no. 5 (March 1, 2013): F585–600.

- (64) Clark, A. J., and S. Mossholder. "Sodium and Potassium Intake Measurements: Dietary Methodology Problems." *The American Journal of Clinical Nutrition* 43, no. 3 (March 1986): 470–76.
- (65) Holbrook, J. T., K. Y. Patterson, J. E. Bodner, L. W. Douglas, C. Veillon, J. L. Kelsay, W. Mertz, and J. C. Smith. "Sodium and Potassium Intake and Balance in Adults Consuming Self-Selected Diets." *The American Journal of Clinical Nutrition* 40, no. 4 (October 1984): 786–93.
- (66) Polónia, Jorge, João Maldonado, Rui Ramos, Susana Bertoquini, Mary Duro, Cristina Almeida, João Ferreira, Loide Barbosa, José Alberto Silva, and Luís Martins. "Estimation of Salt Intake by Urinary Sodium Excretion in a Portuguese Adult Population and Its Relationship to Arterial Stiffness." *Revista Portuguesa De Cardiologia: Órgão Oficial Da Sociedade Portuguesa De Cardiologia = Portuguese Journal of Cardiology: An Official Journal of the Portuguese Society of Cardiology* 25, no. 9 (September 2006): 801–17.
- (67) Taylor, Eric N., David B. Mount, John P. Forman, and Gary C. Curhan. "Association of Prevalent Hypertension with 24-Hour Urinary Excretion of Calcium, Citrate, and Other Factors." *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 47, no. 5 (May 2006): 780–89.
- (68) Siani, A., L. Iacoviello, N. Giorgione, R. Iacone, and P. Strazzullo. "Comparison of Variability of Urinary Sodium, Potassium, and Calcium in Free-Living Men." *Hypertension* 13, no. 1 (January 1989): 38–42.