

Arterielle Hypertonie: Verstehen, vorbeugen, behandeln

Prof. em. Dr. med. Bernard C. Rossier

Biologische und Medizinische Fakultät der Universität Lausanne, Lausanne

Mehr als 1,2 Milliarden Menschen leiden an Bluthochdruck. Das stellt ein grosses Problem für das Gesundheitswesen dar. Das Verständnis der Ursachen ist Voraussetzung dafür, Vorbeugung und Behandlung auf der Grundlage wissenschaftlicher Evidenz zu definieren.

Einleitung

Im Laufe der letzten 20 Jahre haben die klinischen, experimentellen und genetischen Nachweise in Kombination mit detaillierten Erkenntnissen über die Physiologie der Natrium- und Kalium-Homöostase durch die Niere die Vorstellung vollständig bestätigt, dass arterielle Hypertonie eine Nierenkrankheit ist. In jüngerer Vergangenheit haben phylogenetische Studien und neue Erkenntnisse über den Ursprung und die Entwicklung des *Homo sapiens* und seine Migration «out of Africa» zu einem besseren Verständnis der kulturellen, umweltbedingten und genetischen Ursachen der heutigen Pandemie geführt [1].

Wir präsentieren aktuelle Daten der Nierenphysiologie, welche das Aldosteron-Paradoxon erklären, nämlich wie die Sekretion dieses Hormons von scheinbar gegensätzlichen Stimuli gefördert wird: Hypovolämie (Natriummangel) und hohes Serumkalium (Hyperkaliämie). Wir diskutieren zudem diesen Mechanismus vor dem Hintergrund der heutigen Hypertonie-Pandemie.

Fortschritte in der Nierenphysiologie: Erkenntnisse über die Mechanismen des «Aldosteron-Paradoxons»



Bernard C. Rossier

Der «Kaliumschalter»

Aldosteron hat paradoxe Wirkungen: Bei Hypovolämie steigert es die Rückresorption von Natriumchlorid (NaCl), ohne das Kaliumgleichgewicht spürbar zu verändern. Bei Hyperkaliämie dagegen fördert es die Ausscheidung von Kalium, ohne sich auf Natriumgleichgewicht und Blutvolumen auszuwirken. Wie kann ein Hormon je nach physiologischen Umständen zwei ge-

gensätzliche Wirkungen haben? Die Lösung liegt im Verständnis der Mechanismen der Kaliumsekretion im aldosteronsensitiven Teil des distalen Nephrons (ASDN) und des «Kaliumschalters» im Tubulus contortus distalis (DCT1 und DCT2) (Abb. 1).

Kaliumsekretion

Sie findet in den Hauptzellen des ASDN statt: im zweiten Abschnitt des Tubulus contortus distalis (DCT2), im Verbindungstubulus (CNT), im kortikalen Sammelrohr (CCD) und im Sammelrohr (CD). Die Niere reguliert die Kaliumausscheidung im Harn, um sie der Zufuhr über die Nahrung anzupassen. Dazu moduliert sie die Sekretion von Kalium im ASDN. Die Kaliumsekretion im ASDN wird maximiert, wenn ein Anstieg der Aldosteron-Konzentration mit einem erhöhten Natriumfluss einhergeht, der den ASDN erreicht, wo die aldosteronsensitiven Hauptzellen exprimiert werden. Die Kaliumsekretion über diese Zellen läuft in zwei Etappen ab: (1) aktiver Transport von Blut in die Zelle mittels Natrium-Kalium-ATPase, (2) passives Ausströmen in den Primärharn über Kaliumkanäle (ROMK und BK). Das Kalium strömt aufgrund eines elektrischen Gradienten, den die epithelialen Natriumkanäle (ENaC) erzeugen, über die apikale Membran aus der Hauptzelle aus. Die Kaliumausscheidung steigt also, wenn der Natriumfluss an der Hauptzelle und die ENaC-Aktivität erhöht sind. Aldosteron aktiviert die ENaC, unabhängig von der Ursache seines Anstiegs: Kaliumüberschuss oder Hypovolämie. Der Zustrom von Natrium zum ASDN dagegen ist in den beiden Hyperaldosteronismus-Zuständen bemerkenswert unterschiedlich: Im Falle von Hypovolämie ist der distale Durchfluss von Natrium supprimiert, da es in den davorliegenden Tubulusabschnitten (DCT1 und DCT2) stark rückresor-

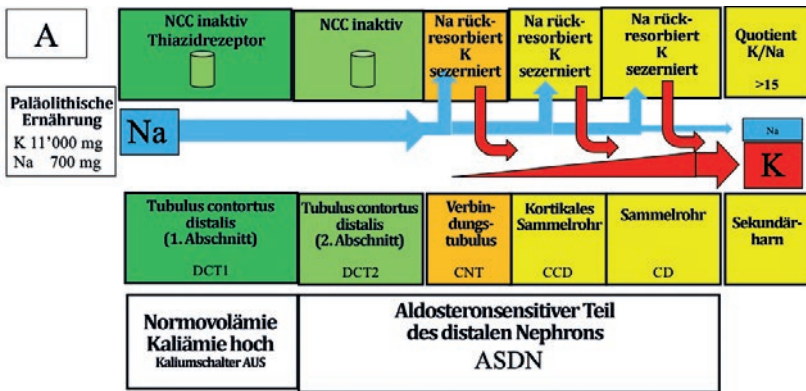


Abbildung 1: Schematische, lineare Darstellung des distalen Nephrons: DCT1 (dunkelgrün), DCT2 (hellgrün), CNT (orange), CCD, CD und Sekundärharn (gelb). Die Rückresorption von Na ist blau dargestellt, die Kaliumsekretion rot. Der «Kaliumschalter» ist ein Mechanismus, der im Tubulus contortus distalis (DCT1 und DCT2) neu identifiziert wurde, wo der Natrium-Chlorid-Kotransporter (NCC) exprimiert wird und die gegen Hypertonie als Mittel erster Wahl eingesetzten Thiaziddiuretika angreifen. Aktuelle Studien zufolge aktiviert Aldosteron den NaCl-Transport im DCT nicht direkt. Am basalen Zellpol im DCT wird ein Rezeptor (ein Kaliumkanal) exprimiert, der sehr empfindlich auf die physiologischen Schwankungen der Kalämie zwischen 3,5 (niedrig) und 5,5 mmol/l (hoch) reagiert. Der Signalweg dieses Rezeptors ist eine Phosphorylierungskaskade, die durch die Kinasen WNK1, dann WNK4 und schliesslich SPAK gesteuert wird, die den NCC phosphorylieren und an der apikalen Zellmembran aktivieren. Die Bedeutung dieses Signalwegs wird dadurch unterstrichen, dass funktionssteigernde WNK1- und WNK4-Mutationen zur familiären hyperkaliämischen Hypertonie (Gordon-Syndrom) führen.

A) Paläolithische Standardernährung: «Kaliumschalter AUS». Diese Ernährung ist sehr kaliumreich (11'000 mg) und natriumarm (700 mg). Durch die chronische Salzretention im ASDN bleibt das Blutvolumen normal, die hohe Kaliumzufuhr gewährleistet eine hohe Kaliumkonzentration im Plasma, was zur Deaktivierung des WNK- und SPAK-Signalwegs führt, der nicht phosphorylierte NCC ist folglich inaktiv («Kaliumschalter AUS»). NaCl wird im DCT nicht mehr rückresorbiert und der Natriumanstieg im CNT, CCD und CD ermöglicht die Ausscheidung grosser Kaliummengen. Der Quotient K/Na im Sekundärharn ist sehr hoch (> 15).

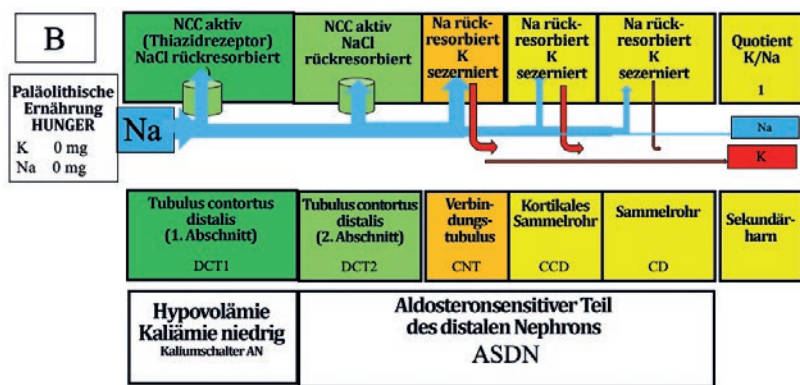


Abbildung 1: Paläolithische Ernährung in Hungerperioden: «Kaliumschalter AN». In Hungerperioden sinkt die Natrium- und Kaliumzufuhr auf null. Die Kalämie ist niedrig und der «Kaliumschalter» steht auf «AN». Bei vollständiger Natriumrestriktion (Hypovolämie) ist das RAAS stark aktiv, was zu einem Anstieg von Aldosteron und Angiotensin II führt, die den NCC aktivieren. Dies wiederum löst die starke Rückresorption von NaCl im DCT aus, gefolgt von der Rückresorption von Natrium im CNT, CCD und CD über die von Aldosteron aktivierten ENaC. Aufgrund der Aktivierung des NCC erreicht verhältnismässig wenig Natrium die Hauptzellen im CNT, CCD und CD, um gegen Kalium ausgetauscht zu werden. Im Sekundärharn wird also möglichst wenig Kalium und Natrium ausgeschieden, solange die Hungerperiode andauert. Der Quotient K/Na im Sekundärharn beträgt rund 1.

biert wird (Abb. 1B). Bei Kaliumüberschuss ist der distale Natriumdurchfluss erhöht, da in DCT1 und DCT2 Natrium nicht mehr rückresorbiert wird (Abb. 1A).

Bedeutung des «Kaliumschalters» für das Verständnis der heutigen Pandemie

Man muss diesen Mechanismus im Zusammenhang mit der Entwicklung des *Homo sapiens* sehen, der in Afrika seit dem Mittelpaläolithikum vor etwa 200 000 oder 300 000 Jahren fossil belegt ist und dann in mehreren Etappen den Kontinent verlässt, um schliesslich in der Jungsteinzeit vor rund 12 000 Jahren den gesamten Planeten zu besiedeln. Die Lebensweise und die Ernährung im Paläolithikum sind jene der Jäger und Sammler (Abb. 1A). In Ermangelung der Möglichkeit, Nahrung zu konservieren (vor allem durch Einsalzen), müssen sie den Grossteil ihres Alltags mit der Nahrungssuche verbringen, was immer wieder kürzere oder längere Hungerperioden impliziert, wenn das Jagen oder Sammeln wenig erfolgreich ist (Abb. 1B). Die oben beschriebene Regulierung des Natrium- und Kaliumhaushalts spiegelt die hervorragende Anpassung an die Lebensumstände im Paläolithikum wider. Die Ernährung des *Homo sapiens* war kaliumreich und natriumarm. Er lebte in einem warmen Klima, was zu Salzverlust führen konnte. Folglich bedeute ein leistungsfähiges Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) einen unleugbaren Anpassungsvorteil [1]. Eine Hungerperiode von einigen Tagen war kein grosses Problem, da die Kaliumsekretion rasch gesenkt und gleichzeitig der Natriumhaushalt im Gleichgewicht gehalten werden konnte, auch bei starker Einschränkung der Natriumaufnahme (Abb. 1B). Ab der Jungsteinzeit und bis heute ändert sich die Ernährung des *Homo sapiens* drastisch: Sie wird immer kalorien- und salzreicher und kaliumärmer, was zur heutigen Pandemie führt (Abb. 1C). Aufgrund der (vom Standpunkt der Evolution gesehenen) Raschheit des Anstiegs der täglichen Salzzufuhr von 0,5 g auf durchschnittlich 10 g in den meisten Industrieländern konnte keine Anpassung durch Selektion «diuretischer Gene» stattfinden, was zum Teil die derzeitige Hypertonie-Pandemie erklärt. Darüber hinaus ist der Selektionsdruck für diese Gene wahrscheinlich gering, da Hypertonie erst nach der Reproduktionsphase prävalent wird und die Fruchtbarkeit nicht signifikant zu beeinflussen scheint [1].

Ausblick

Die Erkenntnisse über die Pandemieursachen lassen uns nur wenige Optionen im Hinblick auf Vorbeugung und Behandlung.

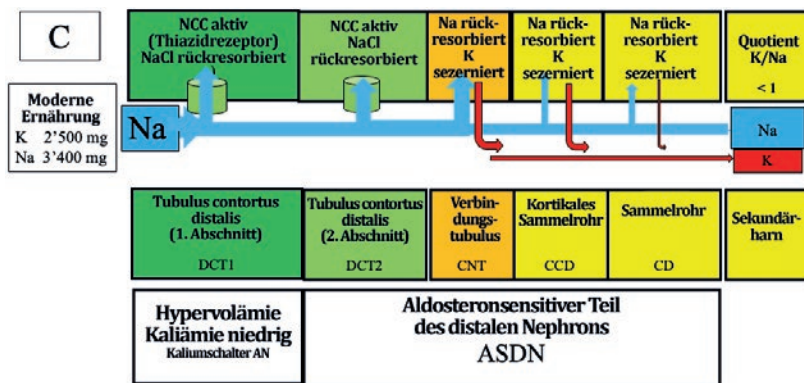


Abbildung 1: C) Moderne natriumreiche und kaliumarme Ernährung: «Kaliumschalter AN». Heute ist die Natriumzufuhr über die Nahrung sehr hoch (3'400 mg und mehr), während die Kaliumzufuhr sehr gering ist (2'500 mg und darunter). Aufgrund der hohen Natriumzufuhr ist auch das Blutvolumen hoch und wird das RAAS gehemmt. Die Aldosteron-Konzentration ist niedrig, und infolge der geringen Kaliämie bleibt der «Kaliumschalter» auf «AN» und wird Natrium im DCT und ASDN stark rückresorbiert. Der Quotient K/Na im Sekundärharn beträgt üblicherweise < 1.

Vorbeugung

Kontrollierte klinische Studien (über mehrere Wochen) zeigen eindeutig, dass eine kaliumreiche und natriumarme Ernährung die wirksamste und für das Gesundheitswesen kostengünstigste Vorbeugung ist [2]. Unglücklicherweise wirkt die langfristige Umstellung der Ernährungsgewohnheiten ein schwer lösbares Compliance-Problem auf.

Behandlung

Aus pharmakokinetischer Perspektive

Arterielle Hypertonie lässt sich sehr wirksam behandeln, doch erneut stellt sich ein Adhärenzproblem, da man schätzt, dass lediglich 40% der Hypertonie-Patientinnen und -Patienten die empfohlenen Blutdruckziele erreichen.

Einige Verbesserungsmöglichkeiten sind vorstellbar: Ein unkompliziertes, ambulantes und nicht invasives Verfahren zur Messung des arteriellen Blutdrucks rund um die Uhr könnte eine bessere und wirksamere Selbstüberwachung der Krankheit ermöglichen [3]. Die Ärztin bzw. der Arzt liest die Daten aus der Entfernung ab und kann die Behandlung anpassen.

Durch ein besseres Verständnis der Pathophysiologie und der Pharmakokinetik der Arzneistoffe könnte die Behandlung individueller angepasst werden. Der Pharmakogenetik kommt in dieser Hinsicht eine wichtige Rolle zu.

Klassische Diuretika, die auf den DCT oder das ASDN (Thiaziddiuretika, Amilorid, Spironolacton) abzielen,

sind weiterhin ein Schlüsselement der Behandlung. Wer hätte gedacht, dass die im proximalen Tubulus stark diuretisch wirkenden Inhibitoren des Natrium-Glukose-Kotransporters (SGLT) die Behandlung der diabetischen Nephropathie, die oftmals mit starker Hypertonie einhergeht, revolutionieren würden?

Aus pharmakodynamischer Perspektive

Die Identifizierung neuer Angriffspunkte bleibt die Domäne der universitären Forschung. Mithilfe der Bevölkerungsgenomik können neue Angriffsziele erkannt werden, etwa Uromodulin oder Corin [1]. Ein vielversprechender Ansatz ist jener der «darwinistischen Medizin». Ein Ansatz, der auf zwischen den Spezies vergleichender Physiologie und Genomik beruht, könnte erstaunliche Ergebnisse liefern. Als aktuelles Beispiel möchte ich den Fall der Giraffe nennen: Sie hat sich erstaunlich angepasst an ihre «physiologische Hypertonie» mit einem systolischen Druck von 300 mmHg, was bei ihr zu keinerlei Herz-Kreislauf-Erkrankung führt [4].

Hinweis

Die Akronyme, die sich auf das distale Nephron beziehen, folgen der englischsprachigen Nomenklatur: DCT: Distal Convoluted Tubule; CNT: Connecting Tubule; CCD: Cortical Collecting Duct; CD: Collecting Duct; ASDN: Aldosterone-sensitive Distal Nephron. Leserinnen und Leser, die sich für die Physiologie des «Kaliumschalters» interessieren, können die hervorragenden Ausführungen von PA Welling über diesen Link konsultieren (auf Englisch): <https://twitter.com/PAWellingMD/status/1087035220266766336>.

Danksagung

Dank geht an die Professoren Jean-Pierre Guignard, Grégoire Wuerzner und François Verrey für das aufmerksame Korrekturlesen des Artikels sowie die konstruktiven Vorschläge und an Alain Meystre für die Infographik.

Disclosure Statement

Der Autor hat deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

Literatur

- Rossier BC, Bochud M, Devuyst O. The Hypertension Pandemic: An Evolutionary Perspective. *Physiology (Bethesda)*. 2017;32:112–25.
- Juraschek SP, Miller ER 3rd, Chang AR, Anderson CAM, Hall JE, Appel LJ. Effects of Sodium Reduction on Energy, Metabolism, Weight, Thirst, and Urine Volume: Results From the DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)-Sodium Trial. *Hypertension*. 2020;75:723–9.
- Vybornova A, Polychronopoulou E, Wurzner-Ghajarzadeh A, Fallet S, Sola J, Wuerzner G. Blood pressure from the optical Aktiia Bracelet: a 1-month validation study using an extended ISO81060-2 protocol adapted for a cuffless wrist device. *Blood Press Monit*. 2021;26:305–11.
- Liu C, Gao J, Cui X, Li Z, Chen L, Yuan Y, et al. A towering genome: Experimentally validated adaptations to high blood pressure and extreme stature in the giraffe. *Sci Adv*. 2021;7(12):eabe9459.

Korrespondenz:
 Prof. em. Dr. med.
 Bernard C. Rossier
 Faculté de biologie et de
 médecine
 Université de Lausanne
 Rue du Bugnon 27
 CH-1005 Lausanne
 Bernard.Rossier[at]unil.ch