

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

BARTH S, FRIES I, GASSER R, KICKENWEIZ E, KÖPPEL H, RIGLER B
ZECHNER R

Hypertonie - Symptom oder Krankheit?

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 1999;
3 (4), 6-15*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

HYPERTONIE – SYMPTOM ODER KRANKHEIT?

Summary

Cardiovascular sciences have adopted various molecular and genetic research techniques over the recent years. Hypertension has been a major target in this context. The paper describes various types of genetic variants of hypertension. ACE-genpolymorphism, similar observations on ANP and upon the NO-synthetase as well as

some spectacular findings (like glucocorticoid-sensitive hyperaldosteronism and the Liddle syndrome) are listed. The authors include their own data on decreased myocardial GLUT 4 mRNA and increased EGR-1 mRNA expression in myocardial tissue of hypertensive patients and discuss whether hypertension should be defined as a disease or a symptom.

ZUSAMMENFASSUNG

Die kardiovaskuläre Forschung bediente sich in den letzten Jahren verschiedener molekularer und genetischer Forschungsmethoden, wobei die Erforschung der Ursachen systemischer Hypertonie eines der Hauptanliegen in diesem Zusammenhang bildete. Die vorliegende Publikation behandelt die bisher bekannten Formen genetischer Varianten der Hypertonie wie den ACE-Genpolymorphismus und ähnliche Beobachtungen im Zusammenhang mit ANP oder der NO-Synthetase und über seltene, genetisch festgelegte Symptome wie den Glukokortikoid-sensitiven Hyperaldosteronismus oder das Liddle Syndrom. Zudem werden Daten über molekulare Veränderungen bei Hypertonie wie die verringerte myokardiale GLUT 4 mRNA-Expression und die erhöhte EGR 1 mRNA-Expression im Myokard von hypertensiven Patienten vorgestellt und die Frage diskutiert, ob Hypertonie als *Krankheit* oder als *Symptom* bezeichnet werden soll.

EINLEITUNG

Die zunehmende Bedeutung von Genetik und Molekularbiologie in der kardiologischen Diagnostik einerseits und der pharmakologischen Beeinflussung von Krankheitsbildern in der Therapie andererseits haben dazu geführt, daß gewisse Krankheiten in einem anderen Licht zu sehen sind. In diesem Zusammenhang tritt auch die Frage nach einer neuen Betrachtungsweise der Hypertonie auf. In diesem kurzen Übersichtsartikel wird versucht, aufgrund bisheriger Kenntnisse und eigener Daten der genetischen und molekularen Natur der Hypertonie die Frage zu diskutieren, ob Hypertonie (Hochdruckkrankheit) eine *Krankheit per se* ist oder nur ein einheitliches Symptom einer oder mehrerer verschiedener Krankheiten darstellt. Wir haben zunächst die exakte Definition der Begriffe „*Krankheit*“, „*Symptom*“ und „*Hypertonie*“ untersucht:

Das Oxford English Dictionary gibt folgende Definitionen:
– „*Disease* is a condition of the

body, or of some part or organ of the body, in which its functions are disturbed or deranged.“

- „*Symptom* is a (bodily or mental) phenomenon, circumstance, or change of condition arising from and accompanying a disease or affection and constituting an indication or evidence of it; a characteristic sign of some particular diseases.“
- „*Hypertension* is an abnormally or excessively high tension or pressure of a bodily fluid.“

Das Konzept, dem unsere Vorstellung von Hypertonie aufgrund unserer Ausbildung und der Literatur folgt, wurde bereits 1893 im British Medical Journal begründet: „Hypertension and hypotension are regarded not as indications, but as *mala in se*“. In deutschen Lexika findet sich Hypertonie beschrieben als „krankhafter Zustand, gekennzeichnet durch über die Norm erhöhte Blutdruckwerte = Hochdruckkrankheit“.

Die Hypertonie ist kein homogener Prozeß, sondern ist ein Konglomerat aus genetischer Prädisposition und unterschiedlichsten Umweltfaktoren. In der Erforschung genetischer Ursachen der Hypertonie zeigen sich diverse Erschwernisse, unter anderem die *multilokuläre* Genese der Erkrankung: darunter versteht man die Tatsache, daß die Ursachen der Erkrankung an verschiedenen Lokalisationen im Körper sitzen können, sei es die Niere, das vaskuläre System selbst, das Herz, das Gehirn etc.

Auch die *multifaktorielle* Genese der Hypertonie erschwert die

Erforschung der genetischen Ursachen, zumal die Entwicklung der Hypertonie zu verschiedenen Altersstufen des Menschen durch unterschiedliche Faktoren beeinflußt und geprägt wird, sei dies die Kalzium- und Cholesterineinlagerung in der Gefäßwand und die Versteifung der Gefäßwand im höheren Lebensalter, sei dies andererseits eine Störung im Salz-Wasserhaushalt oder schlichtweg jahrelanger adrenerger *Overdrive* und vieles andere mehr.

Als *multifunktionelle* Genese der Entwicklung der Hypertonie wird jene Beobachtung bezeichnet, die darauf hinweist, daß die *Funktion* verschiedenster Organe bzw. deren Dysfunktion (Goldblatt-hochdruck bei Nierenperfusionstörung, Hyperaldosteronismus bei Nebennierenadenom etc.) eine Rolle in der Entwicklung der Hypertonie spielen. Wie alle besonders wichtigen Funktionen des Körpers durch das Zusammenwirken besonders vieler Steuerungssysteme gewährleistet sind, wird auch die Kontrolle des Blutdruckes durch eine große Anzahl verschiedener biologischer Feedbackmechanismen gesteuert, was gewährleistet, daß bei Ausfall oder Störung eines der Systeme immer noch die anderen funktionieren. Dies ist auch deshalb von besonderer Bedeutung, da das wichtigste Organ, das Gehirn, bei mangelnder Perfusion von bereits nur wenigen Minuten Dauer zugrunde geht. Die Aufrechterhaltung eines entsprechenden Perfusionsdruckes ist daher *quoad ad vitam* eine *conditio sine qua non*.

METHODEN

Für die Erforschung der *genetischen* Ursache der Hypertonie haben sich verschiedene Methoden durchgesetzt und bewährt, dazu gehören Zwillingsstudien, epidemiologische Studien, Untersuchungen an Adoptierten und Stammbaumforschung. Es wurden auch bestimmte, durch Einzelgene determinierte, nach Mendelschen Prinzipien vererbte, mit Hypertonie vergesellschaftete Krankheitsbilder wie das Liddle Syndrom, das Gordon Syndrom oder der Glukokortikoid-sensitive Hyperaldosteronismus untersucht, welche auch im folgenden abgehandelt werden. Erschwerend wirkt dabei, daß neben den genetischen Faktoren auch Umweltfaktoren wie Salzzufuhr, sozioökonomischer Status, Stress, Übergewicht und Alter des Patienten, Dauer der Hypertonie und das Vorhandensein von Endorganschäden eine beeinflussende Rolle auf die Manifestation der Hypertonie spielen. Eine Möglichkeit, diese beeinflussenden Faktoren auszuschließen, ist die Untersuchung von hypertensiven homogenen Subgruppen über sogenannte intermediäre Phänotypen [1]. Darunter versteht man klinische, physiologische oder chemische Prozesse, die über Pathogenese und Genidentifizierung spezifische, der Hypertonie zugrundeliegende, molekulare Mechanismen identifizieren. Intermediäre Phänotypen dienen ebenfalls der Suche von hypertonierelevanten Genen. Ein solcher intermediärer Phänotyp wäre zum Beispiel die Nieren-Volumen-Salz-Variante oder die zentralvenös-neurohumorale

Variante des Blutdruckes, bezogen auf Rasse, Alter usw. Ein anderer Versuch, methodisch an die Frage genetischer Ursachen der Hypertonie heranzugehen, wäre die Assoziation von Genpolymorphismen mit entsprechenden Phänotypen. Weiters finden sich Untersuchungen spezieller Anomalien im RR-Steuerungssystem; so gibt es zum Beispiel Patienten, welche auf ACE-Hemmer sehr gut ansprechen und somit eine Gruppe bilden, während andere Patienten überhaupt nicht ansprechen oder nur auf Beta-Blocker, wobei letzere eine andere spezielle Subgruppe bilden. An diesen Patienten wurden diverse human-genetische Untersuchungen durchgeführt.

BISHERIGE FORSCHUNGSERGEBNISSE

Bisher bekannte Beispiele möglicher genetischer Ursachen für die arterielle Hypertonie sind Störungen des Renin-Angiotensin-Systems, des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) und der NO-Synthetase.

1. Das Renin-Angiotensin-System

Im Renin-Angiotensinsystem (Abb. 1) steht an erster Stelle das Angiotensinogen (AGT). Es wurden Untersuchungen an Angiotensinogen (AGT) und einem möglichen Genpolymorphismus durchgeführt [2]. Es konnte gezeigt werden, daß dieser AGT-Genpolymorphismus zur Entwicklung der Hypertonie beiträgt, allerdings sind die erhobenen Daten teilweise wider-

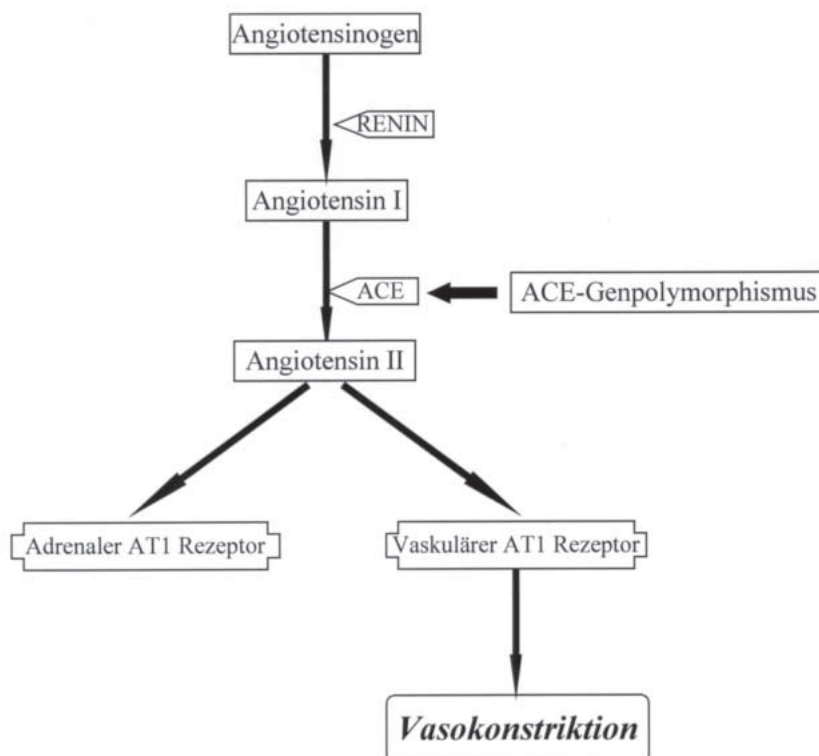
sprüchlich. Weiters wurden ACE-Genpolymorphismen beschrieben, die manchmal mit Hypertonie vergesellschaftet sind, manchmal nicht. Ein klassisches Beispiel für die Unsicherheit der wissenschaftlichen Forschung in diesem Bereich ist die Deutung des ACE-Genpolymorphismus und der diabetischen Nephropathie beim Typ I Diabetes: So wurde 1994 bei der Tagung der American Society of Nephrology in fast allen Abstracts ein solcher Zusammenhang nachgewiesen, während bei der Tagung im darauffolgenden Jahr, 1995, die Autoren praktisch aller Abstracts vom Gegenteil überzeugt waren [1]. Unter anderem wurden auch z. B. genetische Varianten des

Renin-Angiotensin-Systems dem 24 Stunden-Verhalten zugeordnet [3].

Darüber hinaus finden sich seltene, autosomal dominant vererbte Syndrome, die man mit „Knock out-Menschen“ (siehe „Knock out-Mäuse“) umschreiben könnte. Als erstes wäre der sogenannte Glukokortikoid-sensitive Hyperaldosteronismus (GRA) [4] zu erwähnen, eine genetisch festgelgte, massive Aldosteronproduktion durch die Nebenniere, welche sich durch die exogene Zufuhr von Glukokortikoiden unterdrücken läßt (Abb. 2a). Dabei kommt es durch „unequal crossing over“ zwischen dem Aldosteronsynthetase-Gen und

dem 11- β -Hydroxylasegen zur Ausbildung eines Hybridgens, das sowohl die Aldosteronsynthetase als auch die 11- β -Hydroxylase determiniert (Abb. 2b). Während normalerweise die Aldosteronsynthetase spezifisch für die Bildung von Aldosteron in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde ist und durch Angiotensin II reguliert wird, bewirkt dieses Hybridgen, daß in der Zona fasciculata der Nebenniere ACTH-abhängig Kortison, Aldosteron und 18-OH- sowie 18-Oxy-Kortisol produziert werden. Durch die Zufuhr von Kortison kann nun ACTH unterdrückt werden und damit die Aldosteronproduktion, welche zu Hypertonie führt [5].

Abbildung 1: Das Renin-Angiotensin-System: Ein ACE-Genpolymorphismus kann an der Entwicklung von Hypertonie beteiligt sein.



Ein anderes Syndrom ist das sogenannte Liddle-Syndrom [6], ein Pseudohyperaldosteronismus, der durch niedrige Plasma-Renin-Aktivität, verminderte Aldosteronsekretion und Hypokaliämien charakterisiert ist. Die Behandlung dieser Erkrankung erfolgt durch Triamteren und Amylorid. Ursächlich für dieses Syndrom ist die mangelhafte Ausbildung der β -Untereinheit des epithelialen Kaliumkanals in der Niere, der für die Rückresorption von Natrium verantwortlich ist. Die mangelhafte Ausbildung dieser β -Untereinheit führt dazu, daß die Rückresorption von Natrium vermehrt wird und durch diese Störung des Salz-Wasser-Haushaltes eine Hypertonie zustandekommt. Durch Amylorid und Triamteren kann dieser Kanal blockiert und somit die Hypertonie korrigiert werden.

Ein weiteres Syndrom ist in diesem Zusammenhang das Gordon-Syndrom [7], eine Hochdruck-

krankheit, die mit Hyperkaliämie einhergeht, wobei die glomeruläre Filtration normal ist.

Auch andere Moleküle wurden auf das eventuelle Vorhandensein von intermediären Phänotypen untersucht, wie der Natrium-Wasserstoff-Austauscher (Isoform 1), das Renin, das ACE selbst, der Angiotensin II-Rezeptor-Typ I etc. Diese Untersuchungen waren

allerdings nicht sehr erfolgreich und haben keine schlüssigen Ergebnisse gebracht.

2. Atriales Natriuretisches Peptid (ANP)

Eine Störung der Synthese oder Funktion des natriuretischen Peptids kann die Natriumhomöostase beeinflussen und damit den arteriellen Blutdruck.

Abbildung 2A: Glukokortikoid-sensitiver Hyperaldosteronismus (GRA): eine genetisch festgelegte Störung, bei welcher eine massive Aldosteronüberproduktion der Nebenniere über vermehrte Na^+ -Rückresorption eine Hypertonie bedingt. Durch Zufuhr von Kortison kann ACTH unterdrückt und dadurch in der Folge die Aldosteronproduktion vermindert werden.

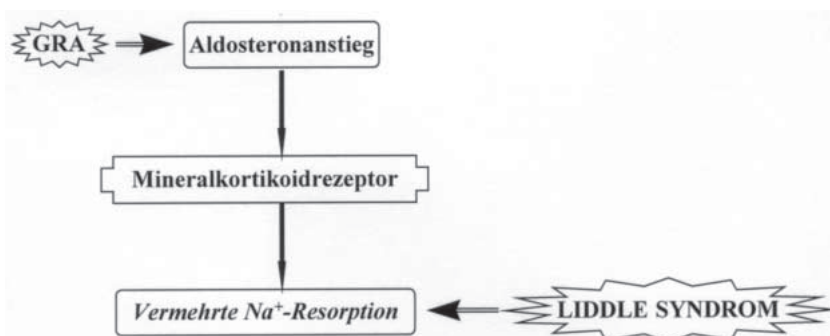
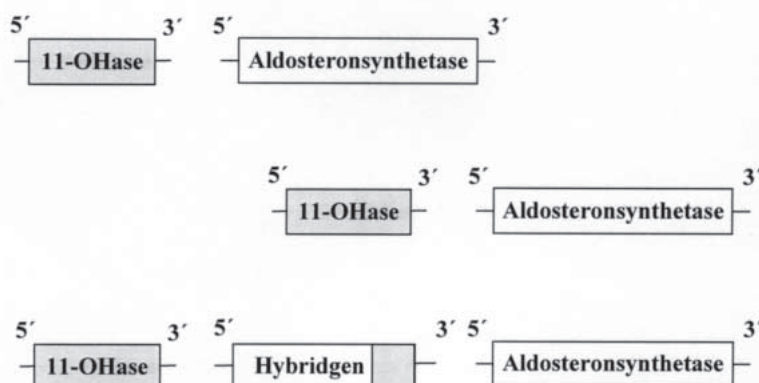


Abbildung 2B: Durch einen genetischen Fehler kommt es bei GRA durch „unequal crossing over“ zwischen dem Aldosteronsynthetasegen und dem 11- β -Hydroxylasegen zur Ausbildung eines Hybridgens, das sowohl Aldosteronsynthetase als auch 11- β -Hydroxylase determiniert.

Chimere Genduplikation bei GRA



In diesem Zusammenhang ist es gelungen, entsprechende Knock out-Mäuse herzustellen [8]. Dabei wiesen die homozygoten Formen der Knock out-Mäuse eine extreme Hypertonie auf, während die heterozygoten unter normaler Kost normoton waren. Wurde allerdings über die Nahrung eine erhöhte Salzmenge zugeführt, kam es zur Ausbildung von Hypertonie. In diesem Zusammenhang wurde auch ein ANP-Genpolymorphismus bei amerikanischen Farbigen untersucht [9], wobei durch mangelndes Studiendesign keine eindeutigen Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Hypertonie und diesem ANP-Genpolymorphismus aufgezeigt werden konnten.

3. Die NO-Synthetase

Vor allem die induzierbare NO-Synthetase in salzsensitiven Ratten wird – durch Beeinflussung des Blutdruckes über Modulation der Vasokonstriktion – mit Hypertonie assoziiert [10]. Beim Menschen konnte allerdings bisher kein gesicherter Zusammenhang zwischen induzierbarer und nicht-induzierbarer NO-Synthetase bzw. Hypertonie nachgewiesen werden.

MOLEKULARE URSACHEN DER HYPERTONIE

Im Rahmen einer experimentellen Hypertonie an Versuchstieren konnte mehrfach nachgewiesen werden, daß sich unter plötzlichem Hochdruck allein im Myokard die Transkriptionsrate von mehreren hundert Molekülen

ändert, wobei die Funktion der meisten dieser Moleküle noch nicht bekannt ist. Zwei wichtige Eckpunkte, um die molekularen Zusammenhänge im Rahmen der Hypertonie zu erklären sind der Glukosestoffwechsel und die Hypertrophie.

1. Verminderte mRNA-Expression des insulinabhängigen GLUT 4-Moleküls bei Patienten mit Hypertonie

Bei GLUT 4 handelt es sich um eines von im wesentlichen sieben transmembranösen Glukose-Transportmolekülen, wobei GLUT 4 als einziges insulinabhängig ist. Dieses Molekül ist wesentlich für den insulinsteuerten Glukosestoffwechsel des Herzens und der Skelettmuskel sowie im weiteren Sinne für Homöostase, Flüssigkeitshaushalt und Osmolarität. Bekannt ist, daß mit Störungen des Glukosestoffwechsels, wie gestörter Glukosetoleranz, Metabolischem Syndrom und Diabetes mellitus, häufig Hypertonie vergesellschaftet ist [11]. Bei vergleichenden Untersuchungen mittels nukleärer Magnetresonanztomographie an Herzen von normotensiven (WKY) und spontan hypertensiven Ratten (SHR) wurde die Glukose-Aufnahme vor und während Stimulation mit Insulin gemessen, wobei die mRNA Menge sowohl von GLUT 4 als auch von GLUT 1, dem Transporter für basale Glukoseaufnahme, untersucht wurden [12]. Bei den hypertensiven Ratten waren sowohl die Expression von GLUT 4-mRNA als auch die vorliegende Menge an Protein in den Membranen erniedrigt, und es entwickelte sich eine Hypertrophie mit Zunahme des Herz/Körpergewicht-

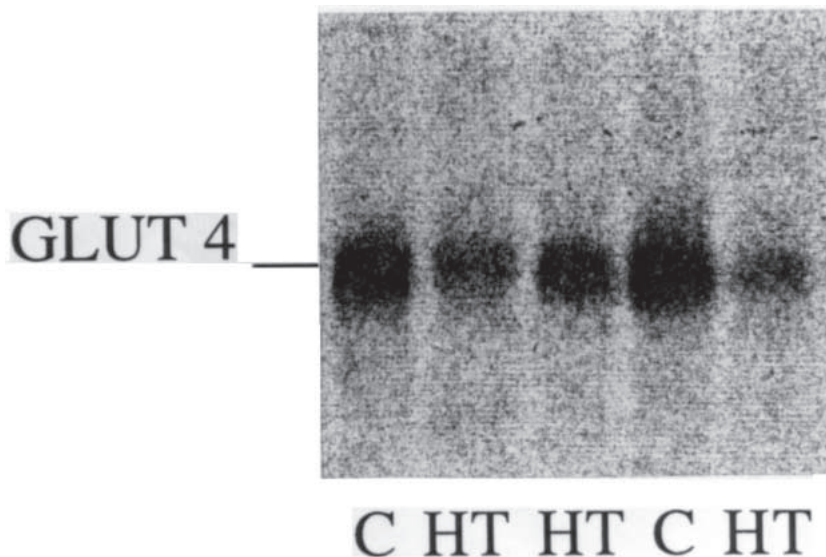
Index um 59 %. Dieselben Ergebnisse findet man auch bei Vasa afferentia und Glomerula der Niere bei experimentellem, Streptozotizin-induziertem Diabetes mellitus [13]. Bei den diabetischen Tieren waren die GLUT 4 und Polypeptid-Expression und damit die Glukose-Aufnahme der Zellen verringert, wobei vermutet wird, daß die daraus resultierende Verringerung von GLUT 4 den glomerulären renalen Blutfluß modulieren könnte und damit zu abnormer Hämodynamik und Hypertension in diabetischen Nieren führen könnte.

In eigenen Untersuchungen haben wir an unserer Abteilung in rechten Herzhöhlen von 43 Patienten mittels Northernblot die Expression von GLUT 4-mRNA untersucht. Das Material stammte

von herzchirurgischen Eingriffen, denen sich diese Patienten unterzogen hatten und bei welchen routinemäßig das rechte Herzohr entfernt wird. Dabei wurde im Myokard des rechten Herzohres von Hypertonikern im Vergleich zu normotonen Kontrollpatienten GLUT 4 um 25 % vermindert exprimiert ($p = 0,0028$; Abb. 3).

Aus diesen Untersuchungen wurden folgende Schlußfolgerung gezogen: Die verminderte GLUT 4-mRNA Expression bei Hypertonikern im *rechten* Herzohr (bei systemischer Hypertonie ist der kleine Kreislauf nicht betroffen!) könnte einer *systemischen Erkrankung* entsprechen, bei der es sich um einen gestörten transmembranösen Glukosetransport handelt, während die Hypertonie ein *Symptom* dieser Krankheit neben anderen ist.

Abbildung 3: GLUT 4 mRNA-Expression im Myokard der rechten Herzhöhlen von Patienten mit Hypertonie (HT) und normotensiven Kontrollen (C). Die verminderte Expression des insulin sensitiven transmembranösen Glukosetransportmoleküls tritt auch bei Patienten ohne faßbare Glukosetoleranzstörung auf. Eine systemische Erkrankung, deren *Symptom* Hypertonie ist?



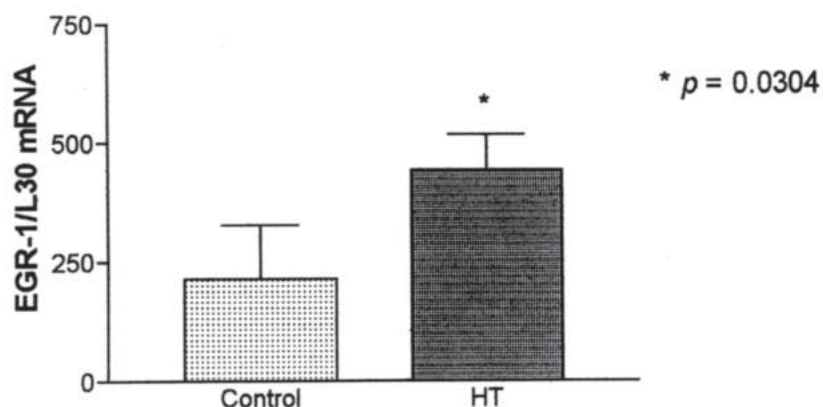
2. Hypertonie und Myokardhypertrophie

In der Entwicklung der Hypertrophie als Folge von Hypertonie kommt es zur Veränderung einer Vielzahl von Molekülen im kardiovaskulären System sowie zu einer Veränderung in der Stabilität der mRNA durch Änderung der Halbwertszeit [14–16]. Man unterscheidet prinzipiell zwei Arten einer veränderten Transkription: erhöhte und erniedrigte Transkriptionsraten. Erhöhte Transkriptionsraten findet man bei *Immediate Early Genes*. Dazu gehören EGR-1 und Protoonkogene (c-fos, c-jun, c-myc). Weiters finden wir *Late Response Genes*. Dabei handelt es sich um bestimmte Gene für einzelne Teile des kontraktilen Apparates, welche selektiv aktiviert werden, insbesondere kommt es zur Aktivierung von embryonalen Formen solcher Moleküle: z. B. atriale Myosin Leichtketten, α -Aktin von glatter und Skelettmuskulatur, β -

Tropomyosin, β -Myosin Leichtketten. Ein Beispiel für eine solche Veränderung der Transkriptionsrate betrifft den Isotyp V1 von Myosin Leichtketten, indem es anstelle dessen zu einer vermehrten Transkription des Isotyps V3 in Myosin Leichtketten kommt. Das bewirkt eine initial verzögerte kontraktile Verkürzung und vergrößert die kontraktile Effizienz. Man findet im kardiovaskulären System auch andere erhöhte Transkriptionsraten, nämlich bei ICAM-1 (interzelluläres Adhäsionsmolekül-1), PDGF (Plättchen Plasminogen Aktivator), MCP-1 (Monozyten chemotaktisches Protein), Endothelin 1 etc. Ein Beispiel für eine erniedrigte Transkriptionsrate ist SERCA, die Ca-ATPase des sarkoplasmatischen Retikulums. Downregulation führt zu einer Erhöhung des zytoplasmatischen Kalziums und damit zu einer vermehrten kontraktilen Kraftentwicklung.

In eigenen Untersuchungen haben wir die EGR-1-mRNA Expression im rechten Vorhof des menschlichen Herzens untersucht [17], wobei semiquantitative RT-PCR verwendet wurde, um die EGR-1-mRNA-Expression zwischen hypertensiven und nicht hypertensiven Patienten zu vergleichen. Wir fanden, daß bei hypertensiven Patienten gegenüber nicht hypertensiven Patienten die EGR-1-Expression (L-30-mRNA) in der hypertensiven Gruppe deutlich höher war als in der normotensiven ($p = 0,0304$; Abb. 4), wobei EGR-1 auf L-30-mRNA bezogen wird, da L30 als Indikator für die konstitutive Genexpression gilt. Aus diesen Ergebnissen läßt sich schließen, daß die EGR-1 Expression trotz der Tatsache, daß das rechte Herzohr mit systemischer Hypertonie nichts zu tun hat, zu einer Hochregulierung der Transkriptionsrate führt. Ursächlich dafür könnten humorale Trigger sein. Umgekehrt könnte es allerdings überhaupt die veränderte Transkriptionsrate von EGR-1 selbst sein, die zu einer Versteifung, einer Verdickung oder einer Vermehrung von Anteilen des kardiovaskulären Systems führt und damit einen Teil des eigentlichen Krankheitsbildes darstellt, dessen *Symptom* wiederum die Hypertonie ist.

Abbildung 4: Vermehrte mRNA-Expression des „early growth regulating“ (EGR) 1-Moleküls im rechten Herzohr von Patienten mit Hypertonie (RT-PCR). Wie auch in Abbildung 3 hat das rechte Herzohr (kleiner Kreislauf) mit der systemischen Hypertonie nichts zu tun. Wieder stellt sich die Frage: Liegt hier eine das gesamte kardiovaskuläre System betreffende Störung vor, deren *Symptom* Hypertonie ist?



KONKLUSION

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Gendefekte im klassischen Sinn mit Mendelschem Erbgang, wie zum Beispiel Morbus Liddle, GRA oder das Gordon Syndrom, nur bei ganz wenigen

Dr. phil. Sonja Barth

Geboren 1961 in Bruck/Mur, Steiermark. Studium der Biologie an der Karl-Franzens-Universität Graz, Promotion 1992. Von 1993 bis 1997 am Institut für Medizinische Biochemie der Karl-Franzens-Universität Graz, Arbeitsgruppe für Molekularbiologie, tätig. Von 1993 bis 1995 an der Universitäts-Frauenklinik Graz, Projekte „Insulin-Rezeptor Gen-Expression in der humanen Plazenta“ (Österr. Nationalbank); „Glukosetransportsysteme in der humanen Plazenta“ (Österr. FWF). Von 1995 bis 1996 an der Medizinischen Universitätsklinik Graz tätig, Arbeitsgruppe Experimentell Kardiologie, Projekt „Myokardiale K_{ATP} -Kanäle“ (Österr. FWF). Von 1996 bis 1997 an der Universitäts-Frauenklinik Graz, Projekt „Mitogene Effekte des Insulin in der humanen Plazenta“ (Österr. FWF). Seit 1997 Assistentin am Hygiene-Institut, Karl-Franzens-Universität Graz.

Korrespondenzadresse:

Dr. Sonja Barth
Hygiene-Institut der Karl-Franzens-Universität Graz
A-8010 Graz, Universitätsplatz 1



sehr seltenen Formen der Hypertonie eine Rolle spielen. Genpolymorphismen scheinen im Zusammenhang mit intermediären Phänotypen und im Rahmen veränderter Reaktionen auf Umweltfaktoren eine Bedeutung zu haben. So zeigte zum Beispiel Timio an 150 italienischen Nonnen [18], daß diese praktisch ausschließlich keine Hypertonie entwickelten, im Unterschied zu einer ethnisch vergleichbaren Gruppe von Frauen, welche in der Stadt und somit unter entsprechenden Stressbedingungen lebten und innerhalb von 25 Jahren zu einem größeren Teil eine Hypertonie entwickelten. Problematisch für die gesamte molekulare Forschung ist die Komplexität der endogenen und exogenen Steuerungsmechanismen des Blutdruckes und deren Zusammenspiel. Es zeigt sich somit, daß die Hypertonie weniger ein eigenständiges

Krankheitsbild, sondern eher ein Symptom von unterschiedlichen systemischen Krankheiten oder Einzelorganerkrankungen ist.

In diesem Zusammenhang möchten wir noch zwei Zitate erwähnen, zum einen von Folkow aus der Pickering Memorial Lecture in Dublin 1994 [19]: „... whichever the responsible genetic constellations are, they are bound to be expressed to some extent in almost all cells!“ Lifton aus Yale hat vor zwei Jahren jenen Satz gesagt, mit dem wir unseren Artikel abschließen möchten: „Investigation of the molecular genetics of human hypertension remains in its infancy“ [20].

Literatur:

1. Norman K, Hollenberg MD. Genes, hypertension, and intermediate phenotypes. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11: 457–63.
2. Hingorani AD, Jia H, Stevens PA, Hopper R, Dickerson JEC, Brown MJ. Renin-angiotensin system gene polymorphisms influence PB and the response to ACE inhibition. *J Hypertens* 1995; 13: 1602–9.
3. Brige J, Zilch D, Hohenbleicher H, Ringel J, Kunz R, Pistler A, Sharma A. Genetic variants of the renin-angiotensin system and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 503–8.
4. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S, Lalouel JM. A chimeric 11 β -hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992; 355: 262–5.
5. Pascoe L, Jeunemaitre X, Lebrethon MC, Curnow KM, Gomez-Sanchez CE, Gasc JM, Saez JM, Corvol P. Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism and adrenal tumors occurring in a single French pedigree. *J Clin Invest* 1995; 96: 2236–46.
6. Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, Nelson-Williams C, Hansson JH, Schambelan M, Gill JR, Ulick S, Milora RV, Findling JW. Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the β subunit of the epithelial sodium channel. *Cell* 1994; 97: 1780–4.
7. Gereda JE, Bonilla-Felix M, Kalil B, Dewitt SJ. Neonatal presentation of Gordon syndrome. *J Pediatr* 1996; 129 (4): 615–7.
8. Williams R, Hunt SC, Hopkins PN, Hasstedt SJ, Wu LL, Lalouel JM. Tabulations and expectation regarding the genetic of human hypertension. *Kidney Int* 1994; Supplement 45: 57–64.
9. Rutledge DR, Sun Y, Ross EA. Polymorphisms within the ANP gene in essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 953–5.
10. Deng AY, Rapp JP. Locus for the inducible, but not a constitutive, nitric oxide synthase cosegregates with BP in the Dahl salt-sensitive rat. *J Clin Invest* 1995; 95: 2170–7.

11. Björntorp P. Visceral obesity: a 'civilization syndrome' [review]. *Obesity Research* 1993; 1: 20622
12. Paternostro G, Clarke K, Heath J, Seymour AM, Radd GK. Decreased GLUT-4 mRNA content and insulin-sensitive deoxyglucose uptake show insulin resistance in the hypertensive rat heart. *Cardiovasc Research* 1995; 30 (2): 205–11.
13. Marcus R, England R, Nguyen K, Charron MJ, Briggs JP, Brosius FC. Altered renal expression of the insulin-responsive glucose transporter GLUT4 in experimental diabetes mellitus. *Am J Physiol* 1994; 267: F816–F824.
14. Neyses L, Pelzer T. Molekulare Adaptation des Herzens an Hypertonie. *Z Kardiologie* 1995; 84 (Suppl. 4): 71–6.
15. Slinker BK, Stephens RL, Fisher SA, Yang Q. Immediate early gene response to different cardiac loads in the ejecting rabbit left ventricle. *J Molecular Cellular Cardiol* 1996; 28: 1565–74.
16. Schunkert H, Weinberg EO, Bruckschlegel G, Rieger A-JG, Lorell B. Alteration of growth responses in established cardiac pressure overload hypertrophy in rats with aortic banding. *J Clin Invest* 1995; 96: 2768–74.
17. Katzer E, Barth S, Köppel H, Gasser R, Klein W, Friehs I, Rigler B. EGR-1 mRNA expression in right atrial auricle human myocardium is upregulated in hypertensive patients with myocardial hypertrophy. *Proceedings of the XIII. World Congress of Cardiology, Rio de Janeiro, Brazil, 26.–30.4.98*; Monduzzi Editore, Bologna 1998; 687–92.
18. Timio M, Verdecchia P, Venanzi S, Gentili S, Roncone M, Francucci B, Montanari N, Bichisao N. Age and blood pressure changes: a 20 year follow-up study in nuns in a secluded order. *Hypertension* 1988; 12: 457–61.
19. Folkow B. Integration of hypertension research in the era of molecular biology. G. W. Pickering Memorial Lecture (Dublin 1994). *J Hypertens* 1995; 13: 5–18.
20. Lifton RP. Molecular genetics of human hypertension. In: Mockrin St C (ed). *Molecular Genetics and gene therapy of cardiovascular disease*. Marcel Dekker Inc., New York-Basel-Hong Kong 1996; 111–34.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung