

Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Heinrich Heine
HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DÜSSELDORF

2007/2008



d|u|p

düsseldorf university press

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2007/2008**

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2007/2008**

**Herausgegeben vom Rektor
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Univ.-Prof. Dr. Dr. Alfons Labisch**

**Konzeption und Redaktion:
Univ.-Prof. em. Dr. Hans Süßmuth**

d|u|p

© düsseldorf university press, Düsseldorf 2008
Einbandgestaltung: Wiedemeier & Martin, Düsseldorf
Titelbild: Schloss Mickeln, Tagungszentrum der Universität
Redaktionsassistentz: Georg Stüttgen
Beratung: Friedrich-K. Unterweg
Satz: Friedhelm Sowa, L^AT_EX
Herstellung: Uniprint International BV, Meppel, Niederlande
Gesetzt aus der Adobe Times
ISBN 978-3-940671-10-3

Inhalt

| | |
|---|-----|
| Vorwort des Rektors Alfons Labisch | 11 |
| Grußwort des Amtsnachfolgers H. Michael Piper | 17 |
| Gedenken | 19 |
| Hochschulrat | |
| ANNE-JOSÉ PAULSEN | |
| Der Hochschulrat der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf | 23 |
| Rektorat | 29 |
| ALFONS LABISCH | |
| Zur Lage und zu den Perspektiven der deutschen Universität in unserer Zeit | 31 |
| MATTHIAS HOFER, NATALIE BÖDDICKER und HILDEGARD HAMMER | |
| Lehren – entweder man kann es, oder man kann es lernen! Hochschuldidaktik an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf | 43 |
| HILDEGARD HAMMER, DORIS HILDESHEIM, VICTORIA MEINSCHÄFER und JUTTA SCHNEIDER | |
| Die Campus-Messe der Heinrich-Heine-Universität | 61 |
| Medizinische Fakultät | |
| <i>Dekanat</i> | 79 |
| <i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i> | 81 |
| BERND NÜRNBERG (Dekan) | |
| Düsseldorfer Hochschulmedizin 2008: Die Zukunft hat längst begonnen | 93 |
| INGE BAUER, LEONIE HALVERSCHEID und BENEDIKT PANNEN | |
| Hepatoprotektive Wirkungen des Hämoxygenase-Stoffwechsels: Der Einfluss von Anästhetika | 99 |
| ARNDT BORKHARDT | |
| Biologische Grundlagen der Immunrestitution nach allogener Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen | 117 |
| LARS CHRISTIAN RUMP und OLIVER VONEND | |
| Pathomechanismen der arteriellen Hypertonie | 127 |
| JÖRG SCHIPPER | |
| Gründung und Aufbau des „Hörzentrums Düsseldorf“ | 141 |

| | |
|--|-----|
| ATTILA STEPHAN ANTAL, GABRIELA KUKOVA und BERNHARD HOMEY Juckreiz: Vom Symptom zum Mechanismus | 147 |
| WOLFGANG WÖLWER und WOLFGANG GAEBEL Kompetenznetz Schizophrenie: Konzept, Ergebnisse, Perspektiven | 153 |
| STEPHAN LUDWIG ROTH und WILFRIED BUDACH Überlebensvorteil durch präoperative Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen, nicht-inflammatorischen Brustkrebs | 171 |
| GEORG WINTERER Nikotin: Molekulare und physiologische Mechanismen im Zentralen Ner- vensystem – Ein neues nationales Schwerpunktprogramm der Deutschen Forschungsgemeinschaft | 191 |
| Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät | |
| <i>Dekanat</i> | 201 |
| <i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i> | 203 |
| ULRICH RÜTHER (Dekan) Die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät im Jahr 2008 | 209 |
| MARTIN MÖHLE Nachkommen und Vorfahren im Blickpunkt der Mathematischen Populationsgenetik | 213 |
| JÜRGEN KLÜNERS Faktorisierung von Polynomen – Ein wichtiges Problem der Computeralgebra | 225 |
| MARTIN LERCHER Wie Bakterien an neue Gene kommen und was sie damit machen | 237 |
| MATTHIAS U. KASSACK, ALEXANDRA HAMACHER und NIELS ECKSTEIN Resistenzmechanismen von Tumoren gegen Platinkomplexe: Neue Drug Targets und diagnostische Marker | 249 |
| MARGARETE BAIER Sicherheit und Kontrolle im pflanzlichen Kraftwerk – Beiträge zur Regulation des plastidären antioxidativen Schutzsystems | 263 |
| SEBASTIAN S. HORN, REBEKAH E. SMITH, and UTE J. BAYEN A Multinomial Model of Event-Based Prospective Memory | 275 |

Philosophische Fakultät

| | |
|--|-----|
| <i>Dekanat</i> | 287 |
| <i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i> | 289 |
| ULRICH VON ALEMANN (Dekan) | |
| Wissenschaft. Leben – Die Philosophische Fakultät als tragende Säule von Lehre und Forschung | 293 |
| MICHAEL BAURMANN | |
| Soziologie des Fundamentalismus: Der Ansatz der sozialen Erkenntnistheorie | 301 |
| AXEL BÜHLER und PETER TEPE | |
| Kognitive und aneignende Interpretation in der Hermeneutik..... | 315 |
| ROBERT D. VAN VALIN, JR. | |
| Universal Grammar and Universals of Grammars | 329 |
| GERD KRUMEICH | |
| Nationalsozialismus und Erster Weltkrieg – Ein Forschungsprojekt des Historischen Seminars | 339 |
| ANNETTE SCHAD-SEIFERT | |
| Heiratsverhalten, sinkende Geburtenrate und Beschäftigungswandel in Japan | 359 |
| KARL-HEINZ REUBAND | |
| Rauchverbote in Kneipen und Restaurants. Reaktion der Bürger und der gastronomischen Betriebe – Das Beispiel Düsseldorf | 373 |

Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät

| | |
|---|-----|
| <i>Dekanat</i> | 383 |
| GUIDO FÖRSTER (Dekan) | |
| Situation und Perspektiven der Wirtschaftswissenschaftlichen Fakultät | 385 |
| WINFRIED HAMEL | |
| Autonomie des Unternehmens – ein frommes Märchen | 395 |
| ULRIKE NEYER | |
| Die Verzinsung der Mindestreserve und die Flexibilität der Geldpolitik im Eurogebiet | 405 |

Juristische Fakultät

| | |
|---|-----|
| <i>Dekanat</i> | 421 |
| DIRK LOOSCHELDERS (Dekan) | |
| Situation und Perspektiven der Juristischen Fakultät | 423 |
| NICOLA PREUSS | |
| Die Reform der Juristenausbildung unter den Rahmenbedingungen des reglementierten Rechtsberatungsmarktes | 429 |
| KLAUS-DIETER DRÜEN | |
| Steuerliche Förderung von Wissenschaft und Forschung | 443 |
| CHRISTIAN KERSTING | |
| Informationshaftung Dritter: Vertrauen auf Verlässlichkeit | 457 |
| JAN BUSCHE, ANETTE TRAUDE und JOHANNA BOECK-HEUWINKEL | |
| Herausforderungen und Chancen bei der Sicherung und Verwertung von „Intellectual Property“ durch die Hochschulen – Der Düsseldorfer Weg | 471 |

Zentrale wissenschaftliche Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Humanwissenschaftlich-Medizinisches Forschungszentrum Zur Diskussion gestellt: Stammzellforschung

| | |
|---|-----|
| JOHANNES REITER | |
| Menschenwürde oder Forschungsfreiheit? | 487 |
| DIETER BIRNBACHER | |
| Ist die Stammzellforschung unmoralisch? | 495 |

Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e.V.

| | |
|--------------------------|-----|
| OTHMAR KALTHOFF | |
| Jahresbericht 2007 | 503 |

Private Stiftungen für die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

| | |
|---|-----|
| CHRISTOPH J. BÖRNER und H. JÖRG THIEME | |
| Die Schwarz-Schütte-Förderstiftung für die Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät | 507 |

Sonderforschungsbereiche der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

| | |
|---|-----|
| JEAN KRUTMANN und FRITZ BOEGE | |
| Der Sonderforschungsbereich 728 „Umweltinduzierte Alterungsprozesse“ | 517 |
| PETER WESTHOFF | |
| Wie Zellen verschieden werden – Der Sonderforschungsbereich 590..... | 531 |

Graduiertenkollegs der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

REGINE KAHL

Das Graduiertenkolleg 1427

„Nahrungsinhaltsstoffe als Signalgeber

nukleärer Rezeptoren im Darm“ 545

Graduiertenausbildung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

CHRISTIAN DUMPITAK, LUTZ SCHMITT und DIETER WILLBOLD

Die NRW-Forschungsschule BioStruct – Neue Wege interdisziplinärer

Graduiertenausbildung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 555

Nachwuchsforschergruppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

DANIEL SCHUBERT

Epigenetische Kontrolle der Pflanzenentwicklung 565

**Kooperation der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
und des Forschungszentrums Jülich**

KARL ZILLES

Medizin im Forschungszentrum Jülich 579

KARL-ERICH JAEGER und MANFRED KIRCHER

Der Cluster für Industrielle Biotechnologie – CLIB²⁰²¹ 601**Ausgründungen aus der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

JOACHIM JOSE, RUTH M. MAAS und GUNTER FESTEL

Autodisplay Biotech GmbH – Entwicklung von maßgeschneiderten

Ganzzellbiokatalysatoren und *small protein drugs* 611**Zentrale Einrichtungen der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf*****Zentrale Verwaltung***

SÖNKE BIEL

Hochschulstandortentwicklungsplanung 625

Universitäts- und Landesbibliothek

IRMGARD SIEBERT

Elektronische Medien in der Informationsversorgung der Universitäts- und

Landesbibliothek Düsseldorf 639

Zentrum für Informations- und Medientechnologie

- ELISABETH DREGGER-CAPPEL und STEPHAN OLBRICH
 Erneuerung der Server- und Speicherinfrastruktur am ZIM –
 Basis für zentrale Dienste zur dezentralen IKM-Versorgung 653

Sammlungen in der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf

- JUDITH VOLLMER und MAX PLASSMANN
 40 Jahre „1968“ – 30 Jahre Studierendenstreik 1977/1978.
 Studentischer Protest im Spiegel der Plakat- und Flugblattsammlungen des
 Universitätsarchivs Düsseldorf 669

- GISELA MILLER-KIPP
 Die Sammlung „Janusz Korczak“ der Universitäts- und Landesbibliothek
 Düsseldorf und ein Versuch, Janusz Korczak als „Klassiker“ der Pädago-
 gik zu lesen 687

- RUDOLF SCHMITT-FÖLLER
 Die Flechtheim-Sammlung der Universitäts-
 und Landesbibliothek Düsseldorf 697

Geschichte der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- ULF PALLME KÖNIG
 Die Gründungsgeschichte der Juristischen Fakultät
 der Heinrich-Heine-Universität 723

- SVENJA WESTER und MAX PLASSMANN
 Univ.-Prof. Dr. Hans-Joachim Jesdinsky und die
 Einführung der Medizinischen Statistik an der Universität Düsseldorf 727

Forum Kunst

- JÜRGEN WIENER
 Architektur, Stadt- und Landschaftsplanung der Heinrich-Heine-Universität:
 Eine Bestandsaufnahme 743

Chronik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- ROLF WILLHARDT
 Chronik 2007/2008 775

Campus-Orientierungsplan 787**Daten und Abbildungen aus dem Zahlenspiegel
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 793****Autorinnen und Autoren 805**

Pathomechanismen der arteriellen Hypertonie

Einleitung

Bluthochdruck und seine Folgen bleiben die häufigste Todesursache in der westlichen Welt. Man weiß aus großen Untersuchungen, dass etwa 50 Prozent der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland daran leiden. Bluthochdruck beginnt ab einem Blutdruck von 140/90 mmHg und ist keinesfalls nur eine Erkrankung des älteren Menschen. So ist ein Bluthochdruck der wichtigste kardiovaskuläre Risikofaktor für das Auftreten von Herz- und Niereninsuffizienz sowie eines Schlaganfalls. Neben der hohen Prävalenz in Deutschland ist eine unzureichende Erkennung und Behandlung von Bluthochdruck (Hypertonie) ein ernstzunehmendes Problem in der derzeitigen Patientenversorgung (Abb. 1). Eine konsequente Diagnostik und daran individuell angepasste Therapie sind notwendig, um die kardiovaskulären Folgeerkrankungen zu begrenzen. Früher stand die so genannte primäre Hypertonie häufig assoziiert mit Übergewicht, einer schlechten Ernährung und sportlicher Inaktivität ganz im Zentrum des Interesses. Nach der deutlichen Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten sind sekundäre Hypertonieformen aber immer wichtiger geworden, deren Diagnose aber offenbar immer noch unzureichend ist.¹ Die Gründe sind insgesamt unklar, aber unzureichende Kenntnisse nationaler Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Hypertonie könnten neben länderspezifischen Compliance-Unterschieden als Erklärung herangezogen werden.² Eine aus unserer Sicht bisher eher vernachlässigte Ursache liegt möglicherweise in einer unzureichenden Diagnostik sekundärer Hypertonieformen. Man nimmt an, dass bei etwas zehn bis 20 Prozent der erwachsenen Bevölkerung solch eine heilbare Form der Hypertonie zugrunde liegt.

Leider zeigen aktuelle Untersuchungen, dass nur etwa 15 Prozent der Patienten mit Bluthochdruck effektiv behandelt sind. Die Etablierung von Exzellenzzentren ist ein Teil der Strategie der „Europäischen Gesellschaft für Hypertonie“, um hier Abhilfe zu schaffen. Auf ihrem Kongress in Berlin wurden Kliniken ausgezeichnet, die auf höchstem Niveau eine umfassende Diagnostik und Therapie der Hypertonie ermöglichen. Exzellenzzentren verfügen über mehrere ausgebildete und geprüfte Hypertensiologen. Die ärztlichen Mitarbeiter müssen eine breite Expertise in der klinischen Versorgung und in der Forschung auf dem Gebiet der Hypertonie nachweisen. Der Klinik für Nephrologie ist unter der Leitung des ESH Hypertension Specialist® Univ.-Prof. Dr. Lars Christian Rump der Titel eines international zertifizierten Zentrums für Hypertensiologie verliehen worden. Lediglich vier solche Zentren sind deutschlandweit bisher damit ausgezeichnet worden. In der Klinik für Nephrologie an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf wird nach evidenzbasierten Standards behandelt und Diagnostik und Therapie in regelmäßigen Standardkonferenzen auf den neuesten wissenschaftlichen Stand gebracht.

¹ Vgl. Wolf-Maier *et al.* (2003).

² Vgl. Hagemeister *et al.* (2001).

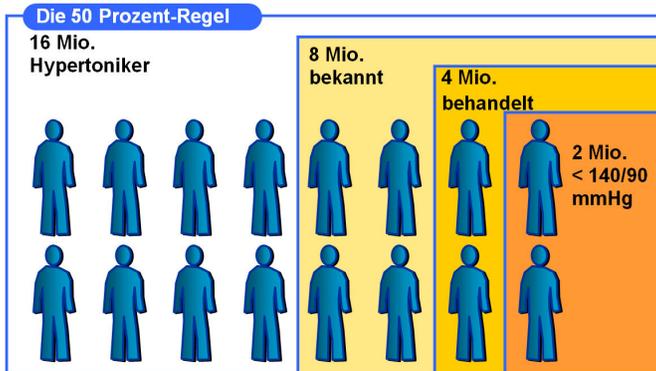


Abb. 1: Die 50-Prozent-Regel mit Prävalenz von behandelter und nicht behandelter Hypertonie in Deutschland (vgl. Mengden *et al.* 2001)

Professor Rump ist seit über 25 Jahren aktiv auf dem Gebiet des Bluthochdrucks und Mitglied des Vorstandes der Deutschen Hochdruckliga. Große Bedeutung hat auch der Nachweis einer interdisziplinären Kooperation mit anderen Fachabteilungen wie beispielsweise der Radiologie, Endokrinologie, Kardiologie und Gefäßchirurgie. Weiterführende Informationen finden Sie auch auf den Internetseiten der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie (<http://www.esh-online.org> oder unter <http://www.hochdruckliga.de>).

Es werden primäre und sekundäre Hypertonieformen unterschieden. Im Gegensatz zur primären Hypertonie besteht die Möglichkeit, eine sekundäre Hypertonie zu heilen, sofern die zugrunde liegende Ursache identifiziert wird. Dieser Beitrag soll neue Erkenntnisse in der Hypertoniegenese fokussieren, insbesondere solche, bei denen sekundäre Ursachen eine zentrale Rolle spielen. Die dabei erforderlichen diagnostischen Möglichkeiten werden dabei vorgestellt und optimierte Behandlungsstrategien angesprochen.

Primäre Hypertonie

Die Pathogenese der primären Hypertonie ist multifaktoriell und ihr Verständnis wird erschwert durch das von Individuum zu Individuum unterschiedliche Zusammenspiel von Genetik und Umwelt. Zahlreiche Hypothesen zur Genese der primären Hypertonie wurden formuliert. Definitiv spielen das sympathische Nervensystem, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und renale Mechanismen der Natrium- und Wasserausscheidung entscheidende Rollen. Diese Systeme beeinflussen sich in ihrer Aktivität. Es ist anzunehmen, dass eine Imbalance der Regulationsmechanismen zu einem altersabhängigen Blutdruckanstieg führt, der die Karriere des Hypertonikers zum kardiovaskulär morbiden Patienten vorbestimmt. Die endotheliale Dysfunktion ist das früheste messbare Zeichen auf diesem vorgezeichneten Weg.³ Daneben steht die Beteiligung inflammatorischer Prozesse an der Entstehung hypertonieassoziiierter Zielorganschäden und Begleiterkran-

³ Vgl. Taddei *et al.* (2006).

kungen in letzter Zeit im Vordergrund des wissenschaftlichen Interesses.⁴ Andererseits gibt es Hinweise, dass nicht allein die Gene von Geburt an den Weg eines primären Hypertonikers vorzeichnen. So wurde in epidemiologischen Studien wiederholt gezeigt, dass ein niedriges Geburtsgewicht zu höheren Blutdruckwerten beim Erwachsenen prädestiniert. Eine schlüssige Erklärung steht aus. Aber die verminderte Anzahl von Nephronen könnte eine wichtige pathophysiologische Bedeutung haben.⁵ Neue Ansichten gibt es zur Pathogenese der vielleicht häufigsten Form der Hypertonie – der isolierten systolischen Hypertonie. Diese im höheren Lebensalter ganz im Vordergrund stehende Form des Bluthochdrucks ist Folge einer vermehrten Gefäßsteifigkeit der großen elastischen Gefäße und entwickelt sich vermutlich unabhängig von klassischen Mechanismen der Bluthochdruckentstehung.⁶

Sekundäre Hypertonie

Sekundäre Hypertonieformen werden in Lehrbüchern mit lediglich fünf bis zehn Prozent als eine eher seltene Ursache von Bluthochdruck genannt, was zu diagnostischer Zurückhaltung verleiten kann. In letzter Zeit mehren sich die Hinweise, dass sekundäre Hypertonieformen viel häufiger sind, als bisher angenommen wurde. Offenbar muss diese konservative Einschätzung revidiert werden.⁷ Bedenkenswert ist auch, dass ein großer Prozentsatz hypertensiver Patienten drei oder mehr Antihypertensiva erhält, ohne den gewünschten Zielblutdruck zu erreichen. Bei diesen *per definitionem* therapierefraktären Patienten besteht der dringende Verdacht, dass diese an einer sekundären Hypertonie leiden.

Chronische Nierenerkrankungen, Nierenarterienstenosen, Hyperaldosteronismus und Schlafapnoe sind nur einige der bekannten sekundären Hypertonieformen. Diese Formen werden von unserer Arbeitsgruppe klinisch und experimentell zielstrebig erforscht. Entsprechend wollen wir in diesem Beitrag neue pathophysiologische Konzepte dieser sekundären Hypertonieformen vorstellen und zeigen, dass sie nicht nur häufiger sind, als bisher angenommen, sondern dass auch ein fließender Übergang zur primären Hypertonie besteht.

Nierenarterienstenose

Durch Aktivierung des RAAS führt die Nierenarterienstenose zu einer nur schwer medikamentös einstellbaren Hypertonie. Insbesondere bei Patienten mit einer plötzlich aufgetretenen Hypertonie oder bei jüngeren Patienten, die mehr als zwei antihypertensive Medikamente erhalten, sollte an das Bestehen einer Nierenarterienstenose gedacht werden. Auch die schwer einstellbare Hypertonie bei einer einseitig verkleinerten Niere sollte an eine Nierenarterienstenose denken lassen. Während bei jüngeren Patienten eine fibromuskuläre Dysplasie ursächlich in Frage kommt, sind bei älteren Patienten arteriosklerotische Plaques für die Stenose verantwortlich. Als nicht-invasives und kontrastmittelfreies Tool zur Diagnosestellung einer Nierenarterienstenose hat sich die farbcodierte Duplexsonografie herauskristallisiert. In der Hand eines erfahrenen Untersuchers kann durch dieses

⁴ Vgl. Ruiz-Ortega *et al.* (2006).

⁵ Vgl. Zandi-Nejad *et al.* (2006).

⁶ Vgl. Savoia und Schiffrin (2004).

⁷ Vgl. Buchner *et al.* (2006).

Verfahren zuverlässig eine Nierenarterienstenose identifiziert werden (Abb. 2). Neben verminderten, nicht-altersentsprechenden intrarenalen Widerstandsindizes (RI) können Flussbeschleunigungen in der Nierenarterie detektiert werden. Durch eine Angiografie der Nierenarterie und durch Ballonkatheterdilatation (Abb. 2) kann eine Nierenarterienstenose noch genauer identifiziert, bestätigt oder ausgeschlossen und gegebenenfalls einer erfolgreichen Therapie zugeführt werden.

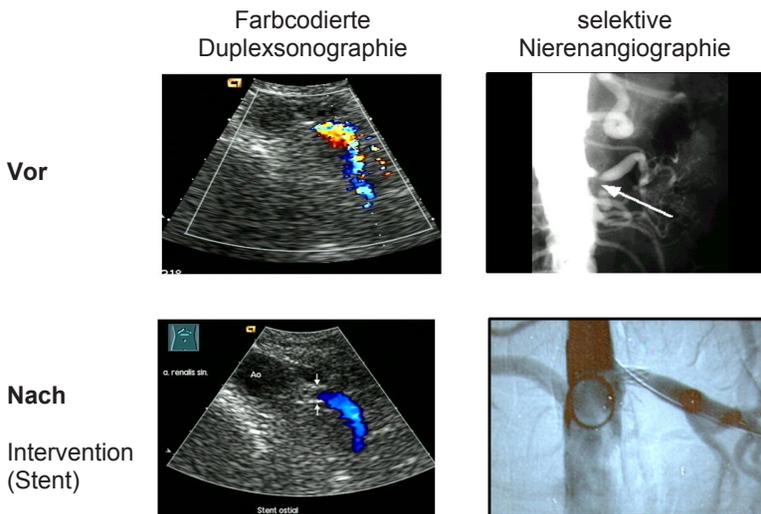


Abb. 2: Eine abgangsnahen Nierenarterienstenose links mit Strömungsbeschleunigungen und Turbulenzen, die im Duplex als hellblaue und hellgelbe Farbtöne (Aliasing-Phänomen) erkennbar sind. In der selektiven Nierenangiografie lässt sich diese Stenose bestätigen. Nach Ballondilatation und Stent-Anlage ist ein homogener Fluss ohne Aliasing duplexsonografisch zu beobachten.

Hypertonie bei chronischen Nierenerkrankungen

Nierenerkrankungen sind mit einer Prävalenz von zehn Prozent häufig.⁸ Sie gehen oft mit einer schwer einstellbaren Hypertonie einher. Neben der renovaskulären Hypertonie, der eine Nierenarterienstenose zugrunde liegt, die einer duplexsonografischen Diagnostik sehr gut zugänglich ist (siehe oben), ist die renoparenchymatöse Hypertonie häufige Ursache der sekundären Hypertonie. In epidemiologischen Studien wurde gezeigt, dass bereits eine leicht eingeschränkte Nierenfunktion (Stadium 2 bis 3) und eine Mikroalbuminurie unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren sind.⁹ Sicherlich kann die Mikroalbuminurie, auf die beim Diabetiker ein besonderes Augenmerk zu richten ist, als frühes Zeichen einer Gefäßschädigung angesehen werden (Abb. 3).

Darüber hinaus ist bei der chronischen Niereninsuffizienz eine übermäßige Aktivierung des sympathischen Nervensystems festzustellen. Die Mechanismen, wie es zu einer Sym-

⁸ Vgl. Jones *et al.* (1998).

⁹ Vgl. Go *et al.* (2004).

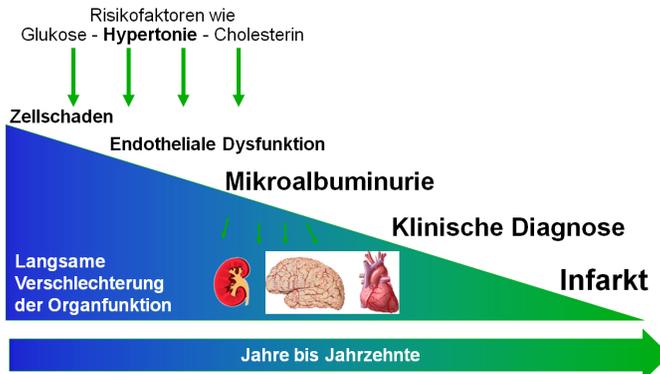


Abb. 3: Risikofaktoren wie Hypertonie und Diabetes verursachen Zellschäden insbesondere an reich vaskularisierten Organen. Die Mikroalbuminurie ist als Marker dieser generalisierten Schädigung weit früher festzustellen als die klinische Diagnose Herzinfarkt oder Schlaganfall.

pathikusaktivierung kommt, sind bisher nur in Ansätzen verstanden.¹⁰ Es konnte jedoch gezeigt werden, dass der Sympathikus eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Hypertonie spielt und auch zur Progression der Nierenerkrankung selbst beiträgt.¹¹

Sympathikusaktivität bei Niereninsuffizienz

Erhöhte Plasmaspiegel von Noradrenalin als Hinweis auf eine gesteigerte Sympathikusaktivität bei chronischer Niereninsuffizienz sind seit 30 Jahren bekannt. Allerdings wurde dieser Befund nicht als Hinweis für eine efferent gesteigerte Sympathikusaktivität gewertet. Hierfür wurden eine verminderte renale *Clearance* und eine gestörte neuronale Wiederaufnahme von Noradrenalin verantwortlich gemacht. Kürzlich wurde eine weitere Ursache einer verminderten Noradrenalin-*Clearance* bei Nierenerkrankungen identifiziert. Gesunde Nieren sezernieren eine lösliche Monoamin-Oxidase (Renalase), die zirkulierende Katecholamine abbaut und dadurch den Blutdruck zu regulieren vermag.¹² Renalase-Plasmaspiegel sind bei terminaler Niereninsuffizienz deutlich verringert. Welche pathophysiologische Rolle der Renalase bei hypertensiven Nierenerkrankungen tatsächlich zukommt, ist nicht bekannt. Durch die Einführung der Mikroneurografie, die eine direkte Messung der efferenten sympathischen Nervenaktivität erlaubt, konnte zunächst bei terminal niereninsuffizienten Patienten die Rolle des Sympathikus für die Hypertonieentstehung bei Niereninsuffizienz belegt werden.¹³ Nach bilateraler Nephrektomie war die gesteigerte Sympathikusaktivität normalisiert und der Blutdruck niedriger als bei Dialysepatienten ohne Nephrektomie. Heute wissen wir, dass diese Sympathikusaktivierung nicht auf terminal niereninsuffiziente Patienten beschränkt ist. Eine Sympathikusaktivierung findet sich bei allen bekannten Nierenerkrankungen unabhängig von der exkretorischen Nie-

¹⁰ Vgl. Rump *et al.* (2000).

¹¹ Vgl. Vonend *et al.* (2003b) sowie Amann *et al.* (2000).

¹² Vgl. Xu *et al.* (2005).

¹³ Vgl. Converse *et al.* (1992).

renfunktion. Bei nierentransplantierten Patienten und Patienten mit polyzystischer Nierenerkrankung zeigt sich trotz normaler Glomerulärer Filtrationsrate (GFR) eine gesteigerte Sympathikusaktivität, die der von Dialysepatienten vergleichbar ist.¹⁴ Nur solche Patienten mit polyzystischer Nierenerkrankung sind hypertensiv, bei denen eine gesteigerte Sympathikusaktivität vorliegt. Dabei ist die Sensitivität des Barorezeptorreflexes bei Niereninsuffizienz unverändert. Die Sympathikusaktivierung hat sich offenbar unabhängig von der renalen Grunderkrankung etabliert. Denn in den zitierten Studien waren Patienten mit chronisch interstitieller Nephritis, IgA-Nephropathie, fokal segmental sklerosierender Glomerulonephritis, obstruktiver Uropathie und Analgetikanephropathie eingeschlossen worden. Selbst bei der renovaskulären Hypertonie ist die efferente Sympathikusaktivität pathophysiologisch entscheidend.¹⁵ Überträgt man die in den USA gewonnenen epidemiologischen Daten auf die Situation in Deutschland, kann man von mindestens fünf Millionen Bürgern mit einer bereits bestehenden Nierenerkrankung im Stadium 1 bis 3 ausgehen (Abb. 4).¹⁶ Bei vielen Patienten, bei denen ein gering erhöhtes Serum-Kreatinin eigentlich an das Bestehen einer chronischen Nierenerkrankung denken lassen müsste, aber die Diagnose doch fälschlicherweise „primäre Hypertonie“ lautet, liegt in Wahrheit schon eine nephrogen bedingte Aktivierung des Sympathikus ursächlich zugrunde.

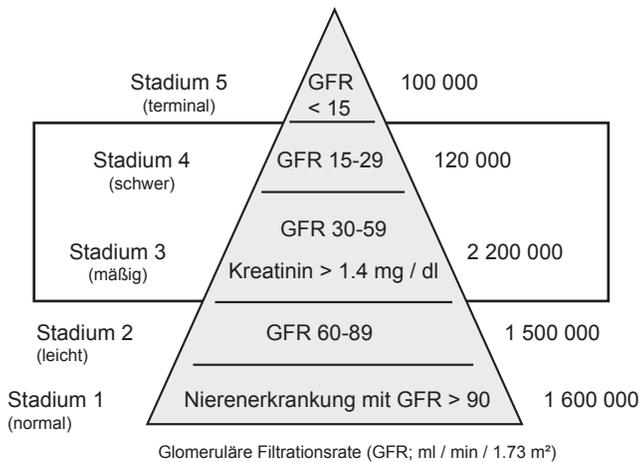


Abb. 4: Geschätzte Häufigkeit chronischer Nierenerkrankungen in Deutschland (modifiziert nach Buchner *et al.* 2006)

Mechanismus der Sympathikusaktivierung

Da die gesteigerte Sympathikusaktivität nur bei Dialysepatienten ohne beidseitige Nephrektomie auftritt, lässt sich vermuten, dass die geschädigten Nieren Ursprung der Sym-

¹⁴ Vgl. Ligtenberg *et al.* (1999).

¹⁵ Vgl. Johansson *et al.* (1999).

¹⁶ Vgl. Jones *et al.* (1998).

pathikusaktivierung sind.¹⁷ In tierexperimentellen Untersuchungen konnte der Pathomechanismus teilweise aufgeklärt werden. Afferente Nervenfasern, die entlang der Nierenarterie verlaufen, werden durch Mechano- und Chemorezeptoren aktiviert und projizieren über die Hinterhörner des thorako-lumbalen Rückenmarks (Th6 - L3) zu den an der Blutdruckregulation beteiligten Hirnregionen. Als afferente Neurotransmitter sind Substanz P und *calcitonin gene related peptide* (CGRP) beteiligt. Im zentralen Nervensystem (ZNS) spielt Angiotensin-II als Neurotransmitter eine wesentliche Rolle. Eine verminderte Aktivität der neuronalen NO-Synthase wurde nachgewiesen. Hemmstoffe des RAAS sind dazu in der Lage, die efferente Sympathikusaktivität bei Niereninsuffizienz zu reduzieren. Da nicht alle verwendeten RAAS-Hemmstoffe die Blut-Hirn-Schranke ohne weiteres überschreiten, ist denkbar, dass auch periphere Effekte von Angiotensin-II an der afferenten Signalübertragung beteiligt sind. Entscheidend für die Aktivierung sensorischer Afferenzen ist eine lokale renale Ischämie mit konsekutiver Freisetzung von Adenosin. Interessanterweise führt schon eine lokal begrenzte Nierenschädigung durch Injektion von Phenol im Tierexperiment zu einer permanenten neurogenen Hypertonie. Die Durchtrennung afferenter und sympathisch efferenter Nierennerven verhindert die Hypertonie bei Niereninsuffizienz.¹⁸ Eine vom ZNS unabhängige, gesteigerte renale Freisetzung von Noradrenalin wurde ebenfalls nachgewiesen und deutet auf eine präsynaptische Fehlregulation hin.¹⁹ Eine verminderte Autoinhibition der Noradrenalinfreisetzung wurde aber nur im Hypothalamus und nicht in der Niere selbst nachgewiesen.²⁰ Möglicherweise trägt die durch Angiotensin-II vermittelte präsynaptische Steigerung der Noradrenalinfreisetzung zur Genese der Hypertonie bei Nierenschädigung bei.²¹ Welche intrarenalen Mechanismen im Detail die Aktivierung der afferenten renalen Nervenfasern aufrechterhalten, ist bis heute nicht geklärt.

Sympathikusaktivität als Risikomarker und Progressionsfaktor

Die Bedeutung der Sympathikusaktivität für die Prognose von Patienten mit koronarer Herzerkrankung, linksventrikulärer Hypertrophie und Herzinsuffizienz ist gut bekannt. Die Bedeutung des Sympathikus für die Prognose kardiovaskulärer Erkrankungen wurde bisher kaum beachtet. In der Zwischenzeit wurden Hinweise für renoprotektive Effekte einer Sympathikusinhibition gefunden. So konnte an einem Modell der chronischen Niereninsuffizienz histomorphologisch sowie funktionell gezeigt werden, dass das Sympatholytikum Moxonidin zu einer Verzögerung der renalen Progression führt. Moxonidin senkt in einer nicht blutdruckwirksamen Dosis die Albuminurie chronisch nierenkranker Ratten, hemmt die Entwicklung der Glomerulosklerose und beeinflusst die renale Genexpression.²² Ein wesentlicher Teil der schädigenden Wirkung wird über α - und β -Rezeptoren vermittelt.²³ Allerdings sind mitogene Effekte anderer sympathischer Kostransmitter wie

¹⁷ Vgl. Rump *et al.* (2002).

¹⁸ Vgl. Rump *et al.* (2000) sowie Rump *et al.* (2002).

¹⁹ Vgl. Amann *et al.* (2000).

²⁰ Vgl. Klein *et al.* (2005).

²¹ Vgl. Stegbauer *et al.* (2005).

²² Vgl. Vonend *et al.* (2004).

²³ Vgl. Amann *et al.* (2001).

ATP und Neuropeptid Y (NPY) beteiligt.²⁴ In einer großen Studie an Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz im Stadium 4 (GFR 15 bis 29 ml/min) wurde gezeigt, dass Moxonidin zusätzlich zu RAAS-Hemmstoffen unabhängig vom Blutdruck renoprotektiv wirkt.²⁵ Wie oben erwähnt, führen ACE-Hemmer und AT1-Blocker bei Niereninsuffizienz zu einer Reduktion der efferenten Sympathikusaktivität.²⁶ Eine Normalisierung der Sympathikusaktivität wird jedoch erst durch eine Kombination aus ACE-Hemmer und Moxonidin erreicht.²⁷ Die Bedeutung der Sympathikusaktivität als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wird durch Arbeiten von Zoccali unterstrichen. Er konnte zeigen, dass das kardiovaskuläre Überleben niereninsuffizienter Patienten ohne wesentliche Einschränkung der kardialen Pumpfunktion von der Höhe der Plasmaspiegel von Noradrenalin und dem sympathischen Kostransmitter NPY abhängt.²⁸

Hyperaldosteronismus

Progressionsfaktor für Hypertonie und kardiovaskuläre Mortalität

Die Rolle des Hyperaldosteronismus bei der Entwicklung der arteriellen Hypertonie wird derzeit unterschätzt. In einer kürzlich erschienenen Untersuchung an 1688 nicht-hypertensiven Probanden konnte anhand der gemessenen Plasma-Aldosteronspiegel eine Vorhersage getroffen werden, inwieweit sich nach vier Jahren eine Hypertonie entwickelt.²⁹ Das Risiko, hyperten zu werden, war unter hoch-normalen Serum-Aldosteronspiegeln (14 bis 72 ng/dl) 1,6-fach höher als unter niedrig-normalen Werten (2 bis 6 ng/dl). Die Mechanismen, geschweige das Zusammenspiel der Einzelfaktoren in diesem Bereich sind größtenteils noch nicht aufgeklärt. Neuere Daten zeigen, dass Aldosteron nicht nur die renale Natriumresorption reguliert, sondern zahlreiche, von Angiotensin-II unabhängige, pleiotrope Wirkungen am kardiovaskulären System vermittelt. *In-vivo*- und *In-vitro*-Untersuchungen belegen, dass Aldosteron durch eine direkte Stimulation von Mineralokortikoidrezeptoren proliferative und inflammatorische Effekte auf Kardiomyozyten und Fibroblasten vermittelt, eine linksventrikuläre Hypertrophie induziert sowie zu einer koronaren Dysfunktion führt.³⁰ Auch soll die Thrombozytenaggregation gesteigert und die zentrale Aktivierung des sympathischen Nervensystems durch Aldosteron verursacht werden können.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Aldosteron nicht nur Angiotensin-II vermittelt aus der Nebenniere sezerniert, sondern auch lokal im Gefäßsystem und im Herz produziert wird.³¹ Diese Mechanismen bilden den Hintergrund für die so wichtigen Ergebnisse der „Randomized Aldactone Evaluation Study“ (RALES).³² Diese Untersuchung an 1.663 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz zeigte eine dramatische, circa 30-prozentige Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität durch den Einsatz von Spirono-

²⁴ Vgl. Vonend *et al.* (2002), Vonend *et al.* (2005) sowie Vonend *et al.* (2003a).

²⁵ Vgl. Vonend *et al.* (2003b).

²⁶ Vgl. Ligtenberg *et al.* (1999).

²⁷ Vgl. Neumann *et al.* (2004).

²⁸ Vgl. Zoccali *et al.* (2003).

²⁹ Vgl. Vasan *et al.* (2004).

³⁰ Vgl. Buchner *et al.* (2006).

³¹ Vgl. Buchner *et al.* (2006).

³² Vgl. Pitt *et al.* (1999).

lacton. Dies wurde in einer noch größeren Studie mit dem selektiven Aldosteronrezeptor-Antagonisten Eplerenon bestätigt.³³

Normokaliämischer primärer Hyperaldosteronismus

Die Prävalenz von primärem Hyperaldosteronismus (PHA) als Ursache von sekundärer Hypertonie ist im Vergleich zur „Lehrbuchmeinung“ in den letzten Jahren deutlich angestiegen (Tabelle 1).³⁴

| Autor | Jahr | Patienten n | Prävalenz des PHA Hypertonie |
|--------------|------|----------------|---------------------------------|
| Hiramatsu | 1981 | 348 | 2.6 % |
| Gordon | 1994 | 199 | 8.5 % |
| Lim | 2000 | 495 | 9.2 % |
| Lazurowa | 2000 | 100 | 8.0 % |
| Rayner | 2000 | 205 | 3.3 % |
| Fardella | 2000 | 305 | 4.9 % |
| Loh | 2000 | 350 | 4.6 % |
| Rossi | 2002 | 1046 | 6.3 % |
| Mulatero | 2002 | 2160 | 7.0 % |
| Fogari | 2003 | 750 | 6.0 % |
| Seiler | 2004 | 345 | 14.2 % |
| Williams | 2006 | 346 | 3.2% |
| Summe | | 6649 | 6.5 % |

Tabelle 1: Prävalenz des PHA unter Verwendung des Aldosteron-Renin-Quotienten

Die sekundäre Hypertonie in Form von PHA hat dabei aber nicht deshalb zugenommen, weil es etwa zu einer „epidemieartigen“ Häufung der Erkrankung gekommen ist; die Erklärung liegt vielmehr in einem besseren Screening hypertensiver Patienten. Wenngleich Conn selbst PHA-Fälle auch ohne die von ihm aufgestellte Trias „Hypertonie, Hypokaliämie und metabolische Alkalose“ beschrieb und ebenso zur Untersuchung auch normokaliämischer hypertensiver Patienten riet, dauerte es Jahrzehnte, bis die australische Arbeitsgruppe um Gordon mit Hilfe des Serum Aldosteron-Renin-Quotienten den normokaliämischen PHA wieder neu entdeckte.³⁵ Die Arbeitsgruppe fand eine Verzehnfachung der Häufigkeit des PHA. Mittlerweile folgten zahlreiche Untersuchungen auch anderer Kliniken, die dies bestätigen konnten (Tabelle 1).³⁶ Nur etwa jeder zehnte Patient wies die hypokaliämische klassische Variante auf. Als Ursache des PHA wird in mehr als 99 Prozent der Fälle ein Aldosteron produzierendes Adenom oder eine bilaterale Nebennierenhyperplasie gefunden. In den letzten Jahren ist eine deutliche Verschiebung zugunsten der bilateralen Nebennierenhyperplasie im Vergleich zum Aldosteron produzierenden Adenom eingetreten. Während vor 20 bis 40 Jahren in fast 70 Prozent aller Fälle von PHA ein Aldosteron produzierendes Adenom diagnostiziert wurde, sind es heute weniger als 30 Prozent (Abb. 5).

³³ Vgl. Pitt *et al.* (2003).

³⁴ Vgl. Vonend und Rump (2006).

³⁵ Vgl. Gordon (2004).

³⁶ Vgl. Seiler *et al.* (2004) sowie Vonend und Rump (2006).

Deutlich seltener sind monogenetische, durch Dexamethason suppressierbare Formen des PHA.³⁷ Als Screening ist der Aldosteron-Renin-Quotient gut geeignet. Ein Bestätigungstest zur Diagnosesicherung ist erforderlich. Empfehlenswert ist der Kochsalzbelastungstest, bei dem es nach Infusion von zwei Litern 0,9-prozentiger NaCl über vier Stunden zu einer deutlichen Suppression des Aldosterons kommt.³⁸

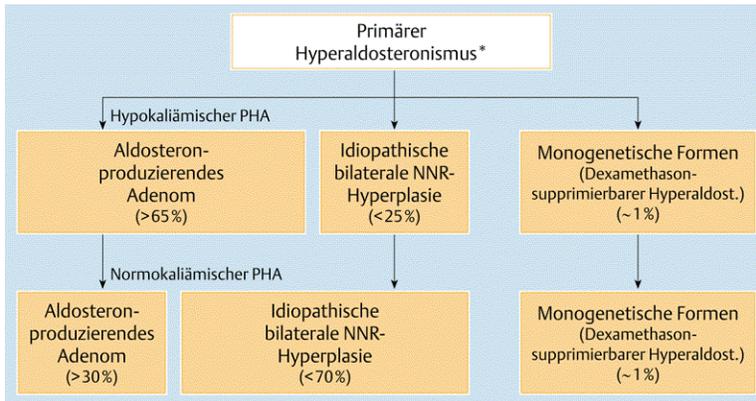


Abb. 5: Ursachen des PHA. Prävalenz des PHA bei hypertensiven Patienten 3,0 bis 14,2 Prozent, davon mindestens 60 Prozent normokaliämisch verlaufend (vgl. Buchner *et al.* 2006 sowie Seiler *et al.* 2004).

Zeigt die computertomografische Bildgebung, die nur eine Sensitivität und Spezifität von 60 Prozent aufweist, keinen eindeutigen Befund, wird zusätzlich eine seitentrennte Nebennierenvenen-Blutentnahme mit Aldosteron- und Cortisolbestimmung durchgeführt. Die Kanülierung vor allem der rechten Nebennierenvene erfordert zwar viel Geschick seitens des Radiologen, ist jedoch hilfreich, um zwischen Aldosteron produzierendem Adenom und bilateraler Hyperplasie unterscheiden zu können. Liegt ein Aldosteron produzierendes Adenom vor, findet sich ein mindestens dreifach erhöhter Aldosteron-Cortisol-Quotient auf der tumortragenden Seite.³⁹ Als Therapie bietet sich beim Adenom die möglichst laparoskopisch durchgeführte Adrenaektomie an. Die bilaterale Hyperplasie kann mit Spironolacton oder Eplerenon behandelt werden.

Schlafapnoe

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist gekennzeichnet durch wiederholte nächtliche Unterbrechungen des Atemflusses infolge von partieller oder kompletter Verlegung der pharyngealen Atemwege. Die Schwere der Erkrankung findet in der Häufigkeit der respiratorischen Ereignisse pro Stunde ihren Niederschlag (Apnoe/Hypopnoe-Index, AHI), obwohl hierdurch nicht alle pathologischen Veränderungen der OSA ausreichend gewürdigt werden. Etwa jeder fünfte Erwachsene hat einen AHI von mehr als fünf Ereignissen

³⁷ Vgl. Vonend *et al.* (2007a) sowie Quack *et al.* (2008).

³⁸ Vgl. Vonend *et al.* (2007b).

³⁹ Vgl. Vonend *et al.* (2007b) sowie Vonend und Rump (2006).

pro Stunde (entsprechend einer leichten OSA), 6,6 Prozent weisen eine schwerere OSA (AHI von mehr als 15 Ereignissen pro Stunde) auf.⁴⁰ Unmittelbare Folgen einer Apnoe sind in einem Abfall der Sauerstoffsättigung zu sehen sowie in einer Induktion einer zentralnervösen Weckreaktion. Infolge der frustrierten Atembemühungen gegen verschlossene Atemwege kommt es zu einem zunehmend negativen intrathorakalen Druck, der Werte bis -100 mmHg erreicht. Die Mechanismen der OSA-assoziierten Hypertonie sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden (Abb. 6). Die OSA tritt bei Hypertonikern deutlich häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auf. So leiden etwa 50 Prozent der Hypertoniker an einer OSA. Noch häufiger ist die OSA bei Hypertonikern ohne ausreichende Nachtabsenkung (*non-dipping*, hier liegt die Prävalenz der OSA bei 90 Prozent) sowie bei Patienten mit schlecht einstellbarem Bluthochdruck. Andererseits ist auch die Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei OSA-Patienten stark erhöht. So fand sich in einer großen epidemiologischen Studie mit 4.991 Teilnehmern ohne vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung eine arterielle Hypertonie bei 40 bis 60 Prozent der OSA-Patienten. Der Zusammenhang zwischen dem AHI und dem Vorliegen einer Hypertonie war unabhängig von anderen Einflussfaktoren.⁴¹ Typischerweise fehlt bei OSA-Patienten die physiologische Nachtabsenkung. Unsere Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass eine CPAP⁴²-Therapie (nächtliche Maskenbeatmung) von Patienten mit bereits milder OSA das kardiovaskuläre Risiko signifikant verringert.⁴³ Diese und andere epidemiologische Studien deuten stark auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Hypertonie, kardiovaskulärer Mortalität und OSA hin. In unserer Klinik werden demzufolge Patienten, die ein entsprechendes Risiko aufweisen, auf das Vorliegen schlafbezogener Atemerkkrankungen mittels Somnoscreen[®] untersucht.

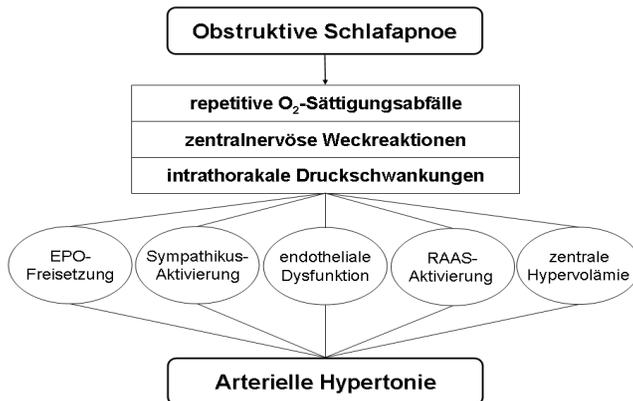


Abb. 6: Pathomechanismen der arteriellen Hypertonie bei obstruktiver Schlafapnoe

⁴⁰ Vgl. Buchner *et al.* (2006).

⁴¹ Vgl. Newman *et al.* (2001).

⁴² *continuous positive airway pressure*

⁴³ Vgl. Buchner *et al.* (2007).

Zusammenfassung

Bei vielen Patienten spielt eine lediglich durch ein gering erhöhtes Serum-Kreatinin dokumentierte und damit häufig unbeachtete Einschränkung der Nierenfunktion eine wesentliche Rolle für die Genese der Hypertonie. Zusätzlich wichtige sekundäre Hypertonieformen, wie die renovaskuläre Hypertonie bei Nierenarterienstenose, der primäere Hyperaldosteronismus und auch die obstruktive Schlafapnoe, werden sicherlich immer noch zu selten diagnostiziert.

Insbesondere bei Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie kann nur eine systematische Diagnostik helfen, hier eine geeignete Therapie zu finden. Nicht selten ist in solch einem Patientengut eine sekundäre Hypertonieform Ursache des Bluthochdrucks, der dann gezielt behandelt oder gar geheilt werden kann.

Literatur

- AMANN, K., L. C. RUMP, A. SIMONAVICIENE, V. OBERHAUSER, S. WESSELS, S. R. ORTH, M. L. GROSS, A. KOCH, G. W. BIELENBERG, J. P. VAN KATS, H. EHMKE, G. MALL und E. RITZ (2000). „Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotaly nephrectomized rats“, *Journal of the American Society of Nephrology* 11, 1469–1478.
- AMANN, K., A. KOCH, J. HOFSTETTER, M. L. GROSS, C. HAAS, S. R. ORTH, H. EHMKE, L. C. RUMP und E. RITZ (2001). „Glomerulosclerosis and progression: effect of subantihypertensive doses of alpha and beta blockers“, *Kidney International* 60, 1309–1323.
- BUCHNER, N., O. VONEND und L. C. RUMP (2006). „Pathophysiology of hypertension: what’s new?“, *Herz* 31, 294–302.
- BUCHNER, N. J., B. M. SANNER, J. BORGEL und L. C. RUMP (2007). „Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk“, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 176, 1274–1280.
- CONVERSE JR., R. L., T. N. JACOBSEN, R. D. TOTO, C. M. JOST, F. COSENTINO, F. FOUAD-TARAZI und R. G. VICTOR (1992). „Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure“, *The New England Journal of Medicine* 327, 1912–1918.
- GO, A. S., G. M. CHERTOW, D. FAN, C. E. MCCULLOCH und C. Y. HSU (2004). „Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization“, *The New England Journal of Medicine* 351, 1296–1305.
- GORDON, R. D. (2004). „Primary aldosteronism – actual epidemics or false alarm?“, *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 48, 666–673.
- HAGEMEISTER, J., C. A. SCHNEIDER, S. BARABAS, R. SCHADT, G. WASSMER, G. MAGER, H. PFAFF und H. W. HOPP (2001). „Hypertension guidelines and their limitations – the impact of physicians’ compliance as evaluated by guideline awareness“, *Journal of Hypertension* 19, 2079–2086.
- JOHANSSON, M., M. ELAM, B. RUNDQVIST, G. EISENHOFER, H. HERLITZ, G. LAMBERT und P. FRIBERG (1999). „Increased sympathetic nerve activity in renovascular hypertension“, *Circulation* 99, 2537–2542.
- JONES, C. A., G. M. MCQUILLAN, J. W. KUSEK, M. S. EBERHARDT, W. H. HERMAN, J. CORESH, M. SALIVE, C. P. JONES und L. Y. AGODOA (1998). „Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey“, *American Journal of Kidney Diseases* 32, 992–999.
- KLEIN, K., M. DASCHNER, M. VOGEL, J. OH, T. J. FEUERSTEIN und F. SCHAEFER (2005). „Impaired autofeedback regulation of hypothalamic norepinephrine release in experimental uremia“, *Journal of the American Society of Nephrology* 16, 2081–2087.

- LIGTENBERG, G., P. J. BLANKESTIJN, P. L. OEY, I. H. KLEIN, L. T. DIJKHORST-OEI, F. BOOMSMA, G. H. WIENEKE, A. C. VAN HUFFELEN und H. A. KOOMANS (1999). „Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure“, *The New England Journal of Medicine* 340, 1321–1328.
- MENGDEN, T., S. UN, A. TISSLER, R. DUSING, H. VETTER und M. ILLYES (2001). „The virtual hypertension clinic – telemedicine in the management of arterial hypertension“, *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 126, 1335–1341.
- NEUMANN, J., G. LIGTENBERG, L. OEY, H. A. KOOMANS und P. J. BLANKESTIJN (2004). „Moxonidine normalizes sympathetic hyperactivity in patients with eprosartan-treated chronic renal failure“, *Journal of the American Society of Nephrology* 15, 2902–2907.
- NEWMAN, A. B., F. J. NIETO, U. GUIDRY, B. K. LIND, S. REDLINE, T. G. PICKERING und S. F. QUAN (2001). „Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study“, *American Journal of Epidemiology* 154, 50–59.
- PITT, B., F. ZANNAD, W. J. REMME, R. CODY, A. CASTAIGNE, A. PEREZ, J. PALENSKY und J. WITTES (1999). „The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators“, *The New England Journal of Medicine* 341, 709–717.
- PITT, B., W. REMME, F. ZANNAD, J. NEATON, F. MARTINEZ, B. RONIKER, R. BITTMAN, S. HURLEY, J. KLEIMAN und M. GATLIN (2003). „Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction“, *The New England Journal of Medicine* 348, 1309–1321.
- QUACK, I., O. VONEND, L. SELLIN, J. STEGBAUER, G. DEKOMIEN und L. C. RUMP (2008). „A tale of two patients with Mendelian hypertension“, *Hypertension* 51, 609–614.
- RUIZ-ORTEGA, M., V. ESTEBAN, M. RUPEREZ, E. SANCHEZ-LOPEZ, J. RODRIGUEZ-VITA, G. CARVAJAL und J. EGIDO (2006). „Renal and vascular hypertension-induced inflammation: role of angiotensin II“, *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 15, 159–166.
- RUMP, L. C., K. AMANN, S. ORTH und E. RITZ (2000). „Sympathetic overactivity in renal disease: a window to understand progression and cardiovascular complications of uraemia?“, *Nephrology Dialysis Transplantation* 15, 1735–1738.
- RUMP L. C., K. AMANN und E. RITZ (2002). *Sympathetic innervation of the kidney in health and disease*. New York und Basel.
- SAVOIA, C. und E. L. SCHIFFRIN (2004). „Significance of recently identified peptides in hypertension: endothelin, natriuretic peptides, adrenomedullin, leptin“, *Medical Clinics of North America* 88, 39–62.
- SEILER, L., L. C. RUMP, J. SCHULTE-MONTING, M. SLAWIK, K. BORM, H. PAVENSTADT, F. BEUSCHLEIN und M. REINCKE (2004). „Diagnosis of primary aldosteronism: value of different screening parameters and influence of antihypertensive medication“, *European Journal of Endocrinology* 150, 329–337.
- STEBAUER, J., O. VONEND, S. HABEL, I. QUACK, L. SELLIN, V. GROSS und L. C. RUMP (2005). „Angiotensin II modulates renal sympathetic neurotransmission through nitric oxide in AT2 receptor knockout mice“, *Journal of Hypertension* 23, 1691–1698.
- TADDEI, S., A. VIRDIS, L. GHIADONI, D. VERSARI und A. SALVETTI (2006). „Endothelium, aging, and hypertension“, *Current Hypertension Reports* 8, 84–89.
- VASAN, R. S., J. C. EVANS, M. G. LARSON, P. W. WILSON, J. B. MEIGS, N. RIFAI, E. J. BENJAMIN und D. LEVY (2004). „Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons“, *The New England Journal of Medicine* 351, 33–41.
- VONEND, O., V. OBERHAUSER, I. VON KUGELGEN, T. W. APEL, K. AMANN, E. RITZ und L. C. RUMP (2002). „ATP release in human kidney cortex and its mitogenic effects in visceral glomerular epithelial cells“, *Kidney International* 61, 1617–1626.

- VONEND, O., T. GROTE, V. OBERHAUSER, I. VON KUGELGEN und L. C. RUMP (2003a). „P2Y-receptors stimulating the proliferation of human mesangial cells through the MAPK42/44 pathway“, *British Journal of Pharmacology* 139, 1119–1126.
- VONEND, O., P. MARSALEK, H. RUSS, R. WULKOW, V. OBERHAUSER und L. C. RUMP (2003b). „Moxonidine treatment of hypertensive patients with advanced renal failure“, *Journal of Hypertension* 21, 1709–1717.
- VONEND, O., T. APEL, K. AMANN, L. SELLIN, J. STEGBAUER, E. RITZ und L. C. RUMP (2004). „Modulation of gene expression by moxonidine in rats with chronic renal failure“, *Nephrology Dialysis Transplantation* 19, 2217–2222.
- VONEND, O., A. OKONEK, J. STEGBAUER, S. HABEL, I. QUACK und L. C. RUMP (2005). „Renovascular effects of sympathetic cotransmitters ATP and NPY are age-dependent in spontaneously hypertensive rats“, *Cardiovascular Research* 66, 345–352.
- VONEND, O. und L. C. RUMP (2006). „Normokalemic primary hyperaldosteronism“, *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 131, H24–H27.
- VONEND, O., C. ALTENHENNE, N. J. BUCHNER, G. DEKOMIEN, C. MASER-GLUTH, S. M. WEINER, L. SELLIN, S. HOFERBAUER, J. T. EPPLEN und L. C. RUMP (2007a). „A German family with glucocorticoid-remediable aldosteronism“, *Nephrology Dialysis Transplantation* 22, 1123–1130.
- VONEND, O., J. STEGBAUER, P. KOKULINSKY, S. ADAMS, D. LIERMANN, K. HAHN und L. C. RUMP (2007b). „Comparison of adrenal imaging and selective adrenal vein sampling in primary hyperaldosteronism“, *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 132, 2436–2441.
- WOLF-MAIER, K., R. S. COOPER, J. R. BANEGAS, S. GIAMPAOLI, H. W. HENSE, M. JOFFRES, M. KASTARINEN, N. POULTER, P. PRIMATESTA, F. RODRIGUEZ-ARTALEJO, B. STEGMAYR, M. THAMM, J. TUOMILEHTO, D. VANUZZO und F. VESCIO (2003). „Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States“, *Journal of the American Medical Association* 289, 2363–2369.
- XU, J., G. LI, P. WANG, H. VELAZQUEZ, X. YAO, Y. LI, Y. WU, A. PEIXOTO, S. CROWLEY und G. V. DESIR (2005). „Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure“, *The Journal of Clinical Investigation* 115, 1275–1280.
- ZANDI-NEJAD, K., V. A. LUYCKX und B. M. BRENNER (2006). „Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming“, *Hypertension* 47, 502–508.
- ZOCCALI, C., F. MALLAMACI, G. TRIPEPI, F. A. BENEDETTO, S. PARLONGO, S. CUTRUPI, D. IELLAMO, G. BONANNO, F. RAPISARDA, P. FATUZZO, G. SEMINARA, A. CATALIOTTI und L. S. MALATINO (2003). „Prospective study of neuropeptide y as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease“, *Journal of the American Society of Nephrology* 14, 2611–2617.

