

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Renale Konsequenzen sympathischer
Überaktivität

Rosenkranz AR

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2003; 10 (Supplementum D)
14-15*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Renale Konsequenzen sympathischer Überaktivität

A. R. Rosenkranz

Kurzfassung: Verschiedene Faktoren wie Natriumretention, Volumenexpansion und vermehrte Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) wurden bisher in der Pathogenese der Hypertonie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion beschrieben. In den letzten Jahren erschienen neue Studien, die zunehmend eine Rolle für die Aktivierung des sympathischen Nervensystems diskutieren. Afferente Impulse von der geschädigten Niere können Areale im Gehirn aktivieren, die in die noradrenerge Regulation des Blutdrucks involviert sind und so einen Beitrag zur renalen Hypertonie leisten (efferente Signale). Hier bietet eine neue Gruppe von zentral wirksamen Antihypertensiva, wie der I₁-Imidazolin-Rezeptorantagonist Rilmenidin, einen Ansatzpunkt in der Behandlung der Hypertonie bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Rezente Daten weisen darauf hin, daß neben einer effizienten Blutdrucksen-

kung auch Endorganschädigungen, wie Linksventrikelhypertrophie oder Mikroalbuminurie, erfolgreich beeinflußt werden und somit zur Senkung des kardiovaskulären Risikos beitragen könnten. Obwohl derzeit noch prospektive Langzeitstudien bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ausstehen, könnte Rilmenidin eine vielversprechende alternative Behandlungsoption bei dieser Patientengruppe darstellen.

Abstract: The Influence of Increased Activity of the Sympathetic Nervous System on the Kidney.

Several factors including sodium retention, volume expansion and activation of the renin-angiotensin-aldosterone-system have been implicated in the pathogenesis of hypertension in patients with chronic renal insufficiency. In recent years evidence has been put forward that indicates an important role of the injured

kidney in triggering the sympathetic stimulation via a central nervous mechanism. Therefore, it would be worthwhile to study centrally acting antihypertensive drugs, which are known to cause peripheral sympathoinhibition. The first I₁-imidazoline receptor selective antihypertensive rilmenidine seems a suitable substance in treating hypertension in patients with chronic renal insufficiency. Recent studies have shown that, besides efficient reduction of blood pressure, target organ damage as left ventricular hypertrophy or microalbuminuria can be favourably influenced. This can add to the reduction of cardiovascular morbidity. Although prospective long-term studies in patients with renal insufficiency are still missing, treatment with rilmenidine seems to be a promising option in treating hypertension in patients with kidney diseases. **J Kardiol 2003; 10 (Suppl D): 14–5.**

■ Einleitung

Hypertonie stellt eine der häufigsten Komorbiditäten bei Patienten mit Nierenerkrankungen dar und kann entweder die Folge oder die Ursache einer renalen Erkrankung sein [1]. Obwohl die Form der Hypertonie, die mit renoparenchymatösen Erkrankungen vergesellschaftet ist, nur ungefähr 5 % aller Hypertonieformen umfaßt, nimmt die Prävalenz der Hypertonie bei Patienten mit Progression zur terminalen Niereninsuffizienz zu. Der Blutdruck steigt im gleichen Maße an, wie sich die Nierenfunktion einschränkt. Die Folge davon ist, daß die meisten Patienten bereits vor Beginn der Dialyse hypertensiv sind und, unabhängig von der Ätiologie des Nierenversagens, die Hypertonie trotz adäquater Dialyse und Medikation bestehenbleibt. Hypertonie selbst trägt zur Progression der Nierenerkrankung bei und ist der stärkste Prädiktor für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit bei Dialysepatienten. Daher leistet sie einen signifikanten Beitrag zur erhöhten kardiovaskulären Mortalität bei dieser Risikogruppe.

Die Pathogenese der Hypertonie bei Patienten mit Nierenerkrankung und bei jenen an der Hämodialyse ist multifaktoriell und abhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung. Den wichtigsten Faktor stellt, neben der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), die Volumenexpansion aufgrund der Natriumretention dar. Die klinische Erfahrung zeigt aber, daß die Beseitigung dieser Ursachen, wie medikamentöse Blockade des RAAS und Volumenentzug, an der Dialyse nicht immer zu einer Normalisierung des Blutdrucks führen. Dies läßt darauf schließen, daß sehr wohl noch andere Faktoren eine Rolle spielen könnten, unter anderem die Überaktivierung des sympathischen Nervensystems (SNS).

Aus der klinischen Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Leopold-Franzens-Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Rosenkranz, Klin. Abt. f. Nephrologie, Univ.-Klinik f. Innere Medizin, Leopold-Franzens-Universität Innsbruck, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck; E-Mail: alexander.rosenkranz@uibk.ac.at

■ Aktivität des sympathischen Nervensystems (SNS) bei chronischer Niereninsuffizienz

Es gibt deutliche Hinweise für eine erhöhte Aktivität des SNS bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CNI) [2]. Eine Stimulation des Sympathikus führt zu einem erhöhten „cardiac output“ sowie über die renale sympathische Innervation zur Aktivierung juxtaglomerulärer Zellen afferenter Arteriolen, die dadurch Renin freisetzen. Das somit aktivierte RAAS führt zu einer vermehrten Natriumrückresorption und über Angiotensin II (ATII) zu einer Vasokonstriktion des Vas efferens und damit zu einer Erhöhung des peripheren Widerstandes (Abb. 1). Weiters findet sich bei Dialysepatienten auch ein erhöhter Norepinephrin (NE)-Spiegel, ein Stimulator der β_1 - und α_1 -adrenergen Rezeptoren und somit ein potenter Vasokonstriktor [3]. Trotz des Nachweises erhöhter Sympathikusaktivität bei Dialysepatienten [4], fehlt noch der direkte Beweis des Zusammenhangs zwischen einem neurogenen Signal der Niere und der vermehrten Aktivität des SNS im Humansystem.

Im Tiermodell der 5/6-nephrektomierten Ratte konnte der Zusammenhang zwischen CNI und der Rolle der SNS in der

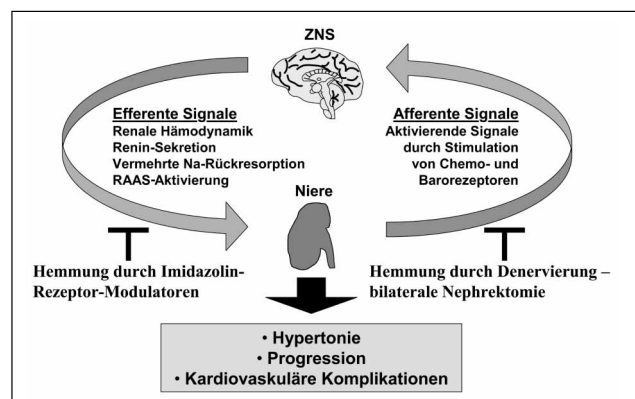


Abbildung 1: Sympathikus und Niere

Pathogenese der Hypertonie gezeigt werden. Bei diesen Tieren waren der Umsatz und die Sekretionsrate von NE aus den Nuclei posterior des Hypothalamus deutlich höher als bei den Kontrolltieren [5, 6]. Ebenso konnte eine bilaterale dorsale Leitungsblockade (Rhizotomie) die Entwicklung einer Hypertonie und den vermehrten Umsatz von NE bei Ratten mit CNI stoppen [5]. Campese und Mitarbeiter postulieren daher, daß die Nuclei posterior des Hypothalamus durch afferente Signale aus der Niere aktiviert werden [6]. Gestützt wird diese Hypothese von der Tatsache, daß die Niere als sensorisches Organ reichlich mit Baro- und Chemorezeptoren ausgestattet ist. Weiters sind afferente Bahnen aus der Niere direkt oder indirekt mit Zonen im ZNS verbunden, die für die Blutdruckregulation von Bedeutung sind. Eine Stimulation dieser renalen Rezeptoren durch Adenosin, Harnstoff oder elektrische Impulse ruft Reflexe hervor, die die Aktivität des SNS und den Blutdruck erhöhen können [2]. Eine Rolle für afferente renale Impulse fand sich auch bei Calcineurin-Inhibitor-induzierter Hypertonie im Tierexperiment [7].

In einem weiteren eleganten Tiermodell, in dem durch lokale Injektion von Phenolrot in den unteren Nierenpol eine Hypertonie induziert wird, konnte die neurogene Komponente der Hypertonie demonstriert werden. In diesem Modell sind Faktoren wie Volumenüberladung und Natriumretention, wie sie bei der CNI gesehen werden, ausgeschaltet, da es zu keiner Beeinträchtigung der Nierenfunktion kommt. Die Ablation der betroffenen Niere führte zu einer Normalisierung des Blutdrucks und damit zu einer Verminderung der Aktivität des SNS [6].

Rezente klinische Studien weisen auf die Bedeutung der afferenten Signale von geschädigten Nieren und damit einer Aktivierung des SNS im Humansystem hin. So fanden Converse und Mitarbeiter eine geringere Sympathikusaktivität bei nephrektomierten Dialysepatienten als bei solchen mit noch vorhandenen Eigennieren [4]. Ligtenberg berichtete von erhöhter sympathischer Muskelaktivität in Patienten mit CNI und reninabhängiger Hypertonie im Vergleich zu alters- und gewichtsgemachten Kontrollpersonen [8]. Ähnliche Daten wurden bei Patienten mit polyzystischer Nierenerkrankung, unabhängig vom Grad der Niereninsuffizienz, gefunden [9].

All diese Daten unterstützen die Hypothese, daß vermehrte afferente nervale Signale von erkrankten Nieren zu den entsprechenden Regionen des sympathischen Nervensystems im ZNS gelangen und so zur Pathogenese der Hypertonie einen Beitrag leisten. Die Beseitigung der Hypertonie durch bilaterale Nephrektomie geht höchstwahrscheinlich auf die Unterbrechung der afferenten Signale zurück, und nicht auf die Beseitigung der Reninsekretion (Abb. 1).

■ Klinische Aspekte

In den letzten Jahren wurden zentral wirksame Antihypertensiva aufgrund des Nebenwirkungsprofils (Mundtrockenheit, Sedierung, Depression) und entsprechender Alternativen in deutlich geringerer Frequenz verwendet. Rezente Daten weisen jedoch darauf hin, daß einige Imidazolinderivate den zen-

tralen sympathischen Tonus und den Blutdruck auf anderem Wege als z. B. Methyl-Dopa und Clonidin senken können. Anstelle als Agonisten am α_2 -Rezeptor zu wirken, binden Imidazolinsubstanzen hochselektiv an spezifischen I_1 -Imidazolin-Rezeptoren bei gleichzeitig nur geringer Affinität für α_2 -adrenerge Rezeptoren, die die bekannten Nebenwirkungen wie Sedierung oder Mundtrockenheit vermitteln [10]. Die I_1 -Imidazolin-Rezeptoren wurden sowohl im Hirnstamm als auch am renalen Tubulusapparat gefunden. Beide Stellen können daher zur antihypertensiven und natriuretischen Wirkung der Imidazoline beitragen. Eine der ersten getesteten Substanzen war Rilmenidin, das bereits in einer Reihe von randomisierten Doppelblindstudien untersucht wurde [11]. Es konnte kein Unterschied hinsichtlich des blutdrucksenkenden Effekts im Vergleich zu Hydrochlorothiazid, Atenolol, Captopril oder Amlodipin gefunden werden.

Betreffend die Endorganschädigung fand sich bei Hypertoniepatienten eine Reduktion der Linksventrikelhypertrophie, eine Wirkung, die über den blutdrucksenkenden Effekt hinausgeht [12]. Bezüglich der Wirkung an der Niere gibt es ebenfalls bereits vielversprechende Daten. In einer rezenten Pilotstudie wurde bei nichtinsulinabhängigen Typ-II-Diabetikern mit Mikroalbuminurie gezeigt, daß Rilmenidin im Vergleich zum ACE-Hemmer Captopril ebenso effektiv, sowohl in der Blutdrucksenkung als auch in der Reduktion der Mikroalbuminurie, wirkt [13].

Zusammenfassend läßt sich daher feststellen, daß Patienten mit CNI zur Gruppe mit dem höchsten kardiovaskulären Risiko gehören. Der Zustand erhöhter sympathischer Aktivierung bei dieser Erkrankung, der für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie für die Progression der CNI eine wichtige Rolle spielt, bildet die Rationale für den Einsatz von I_1 -Imidazolin-Rezeptormodulatoren wie Rilmenidin bei dieser Patientengruppe.

Literatur

- Galla J, Luke R. Hypertension in renal parenchymal disease. In: Brenner B, Rector F (eds). *The Kidney*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000; 2035–58.
- Campese V, Chiu J, Zhong H, Ye S. Kidney, sympathetic nervous system and hypertension. *SNS Rep Newsl* 2002; 7: 2–4.
- Campese V, Romoff M, Levitan D, Lane K, Massry S. Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia. *Kidney Int* 1981; 20: 246–53.
- Converse R, Jacobsen T, Toto R, Jost C, Consentino F, Fouad-Tarazi F, Victor R. Sympathetic overactivity in patients with CRF. *N Engl J Med* 1992; 327: 1912–8.
- Bigazzi R, Kogosov E, Campese V. Altered norepinephrine turnover in the brain of rats with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1901–7.
- Ye S, Ozgur B, Campese V. Renal afferent impulses, the posterior hypothalamus, and hypertension in rats with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 722–7.
- Zhang W, Victor R. Calcineurin inhibitors cause renal afferent activation in rats: a novel mechanism of cyclosporine-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 999–1004.
- Ligtenberg G, Blankstijn P, Oey P, Klein I. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1999; 340: 1321–8.
- Klein I, Ligtenberg G, Oey P, Koomans H, Blankstijn P. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2427–33.
- Bousquet P. Identification and characterization of I_1 imidazoline receptors: their role in blood pressure regulation. *Am J Hypertens* 2000; 13: 84S–88S.
- Reid J. Rilmenidine: a clinical overview. *Am J Hypertens* 2000; 13: 106S–111S.
- Lengyel M, Borbas S, Zorandi A. Regression of left ventricular hypertrophy in mild-moderate hypertension in one year of treatment with rilmenidine. *Eur Heart J* 2000; 21: 101.
- Baudouin B, Mayaudon H, Dupuy O. Rilmenidine in the hypertensive type 2 diabetic: a controlled pilot study versus captopril. *J Cardiovasc Risk* 2000; 7: 57–61.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

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](#)