

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

ROSENKRANZ A

Sympathikus-Überaktivität aus dem Blickwinkel der Nephrologie

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2004;
8 (Sonderheft 2), 17-19*

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.

SYMPATHIKUS-ÜBERAKTIVITÄT AUS DEM BLICKWINKEL DER NEPHROLOGIE

SYMPATHIKUS-
ÜBERAKTIVITÄT
AUS DEM BLICK-
WINKEL DER
NEPHROLOGIE

Summary

Several factors including sodium retention, volume expansion and increased activity of the renin-angiotensin-aldosterone-system have been described in the pathogenesis of chronic renal insufficiency. Recent studies provide evidence for a role of the activated sympathetic nervous system. Renal afferent activity could directly activate specific regions in the brain, which are involved in the regulation of blood pressure and

could induce blood pressure increase by efferent signals. A new group of antihypertensive drugs, the I1-imidazoline-receptor antagonists (Rilmenidine), bring in a new starting point for treatment of hypertension in patients with chronic renal insufficiency. Recent data show that Rilmenidine does not only lower blood pressure, but also prevents end organ damage like left ventricular hypertrophy or microalbuminuria leading to a cardiovascular risk reduction.

gung dieser Ursachen durch medikamentöse Blockade des RAAS und Volumenentzug an der Dialyse nicht immer zu einer Normalisierung des Blutdruckes führen. Dies läßt darauf schließen, daß sehr wohl noch andere Faktoren eine Rolle spielen könnten, wie zum Beispiel die Überaktivierung des sympathischen Nervensystems (SNS).

ZUSAMMENFASSUNG

Verschiedene Faktoren wie Natriumretention, Volumenexpansion und vermehrte Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems 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 der geschädigten Niere können Areale im Gehirn aktivieren, die in die noradrenerge Regulation des Blutdruckes 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 Blutdrucksenkung auch Endorganschädigung wie Linksventrikelhypertrophie oder Mikroalbuminurie erfolgreich beeinflußt werden und somit zur Senkung des kardiovaskulären Risikos beitragen könnten.

EINLEITUNG

Die Hypertonie stellt die häufigste Comorbidität bei Patienten mit Nierenerkrankungen dar und kann entweder die Folge oder die Ursache einer renalen Erkrankung sein [1]. In beiden Fällen kommt es mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung meist zu einer weiteren Blutdruckerhöhung. 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 bestehen bleibt. Hypertonie selbst trägt zur Progression der Nierenerkrankung bei und ist der stärkste Prädiktor für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit bei Dialysepatienten. Sie leistet daher einen signifikanten Beitrag zur erhöhten kardiovaskulären Mortalität bei Dialysepatienten.

Die Pathogenese der Hypertonie bei Patienten mit Nierenerkrankung und bei solchen an der Hämodialyse ist multifaktoriell und abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung. Die wichtigsten Faktoren stellen neben der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), die Volumenexpansion aufgrund der Natriumretention dar. Die klinische Erfahrung zeigt aber, daß die Beseiti-

AKTIVITÄT DES SYMPATHISCHEN NERVENSYSTEMS (SNS) BEI CHRONISCHER NIERENINSUFFIZIENZ

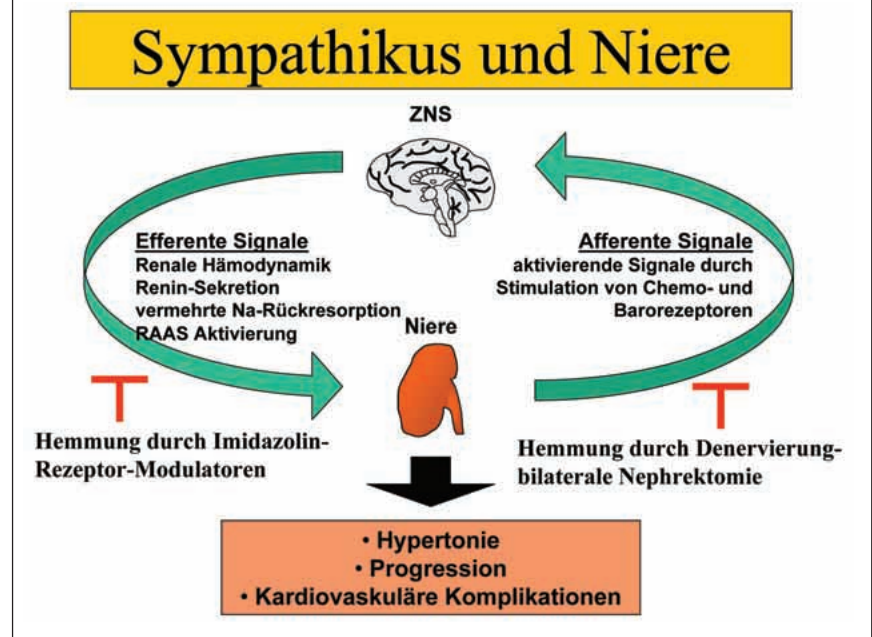
Es gibt deutliche Hinweise für eine erhöhte Aktivität des SNS bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CNI) [2]. Eine Stimulation des Sympathikus führt zu einem erhöhten „cardiac output“, sowie über die renale sympathische Innervierung zur Aktivierung juxtaglomerulärer Zellen afferenter Arteriolen, 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 (Abbildung 1). Weiters finden sich bei Dialysepatienten auch erhöhte Norepinephrin- (NE-) Spiegel, ein Stimulator der β_1 - und α -adrenergen Rezeptoren und somit potenter Vasokonstriktor [3]. Ein direkter Zusammenhang zwischen erhöhten NE-Spiegeln und kardiovaskulären Ereignissen bzw. Mortalität in dieser Patientengruppe wurde rezent gezeigt [4]. Trotz des Nachweises erhöhter Sympathikusaktivität bei Dialysepatienten [5] fehlt noch der direkte Beweis des Zusammenhanges 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 Pathogenese der Hypertonie gezeigt werden. Bei diesen Tieren waren Umsatz und Sekretionsrate von NE aus den Nuclei posterior des Hypothalamus deutlich höher als bei den Kontrolltieren [6, 7]. Ebenso konnte eine bilaterale dorsale Leitungsblockade (Rhizotomie) die Entwicklung einer Hypertonie und den vermehrten Umsatz von NE in Ratten mit CNI stoppen [6]. Campese und Mitarbeiter postulieren daher, daß die Nuclei posterior des Hypothalamus durch afferente Signale aus der Niere aktiviert werden [7]. Gestützt wird diese Hypothese von der Tatsache, daß die Niere als ein 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. Stimulation dieser renalen Rezeptoren durch Adenosin, Harnstoff oder elektrische Impulse rufen Reflexe hervor, die die Aktivität des SNS und den Blutdruck erhöhen können [2].

In einem weiteren eleganten Tiermodell, in dem durch lokale Injektion von Phenolrot in den unteren Nierenpol eine Hypertonie induziert wurde, konnte die neurogene Komponente der Hypertonie demonstriert werden. In diesem Modell waren Faktoren wie Volumenüberladung und Natriumretention, wie sie bei der CNI gesehen werden, ausgeschaltet, da es zu keiner Beeinträchtigung der Nierenfunktion kam. Ablation der betroffenen Niere führte zu einer Normalisierung des Blutdruckes und damit einer Verminderung der Aktivität des SNS [7].

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 Sympathi-

Abbildung 1: Sympathikus und Niere (aus J Kardiol 2003; 10 (Suppl D): 14–15)



kusaktivität bei nephrektomierten Dialysepatienten als bei solchen mit noch vorhandenen Eigennieren [5]. Ligtenberg berichtete von erhöhter sympathischer Muskelaktivität bei Patienten mit CNI und Renin-abhängiger Hypertonie im Vergleich zu Alters- und Gewicht-gematchten Kontrollpersonen [8]. Ähnliche Daten wurden zu 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 Unterbrechung der afferenten Signale zurück und nicht auf die Beseitigung der Reninsekretion (Abbildung 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 zentralen 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 I1-Imidazolin-Rezeptoren bei gleichzeitig nur geringer Affinität für α_2 -adrenerge Rezeptoren, die die bekannten Nebenwirkungen wie Sedierung oder Mundtrockenheit vermitteln [10]. Die I1-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, welches bereits in einer Reihe von randomisierten Doppel-Blindstudien untersucht wurde [11] und ähnliche blutdrucksenkende Effekte im Vergleich zu Hydrochlorothiazid, Atenolol, Captopril oder Amlodipin zeigte. Rezente Daten mit Moxonidin, einem vom Wirkprofil mit Rilmenidin vergleichbaren Präparat, zeigte im Tiermodell der chronischen Niereninsuffizienz (subtotal nephrektomierter Ratte) eine Blutdruck-unabhängige Reduktion der Glomerulosklerose und Proteinurie [12], sowie vermin-

derte Expression von Genen, die in Zusammenhang mit der Progression der Niereninsuffizienz gesehen werden [13].

Betreffend der Endorganschädigung fand sich bei Hypertoniepatienten eine Reduktion der Linksventrikelhypertrophie – eine Wirkung, die über den blutdrucksenkenden Effekt hinausging [14]. Bezüglich der Wirkung an der Niere gibt es ebenfalls bereits vielversprechende Daten. In einer rezenten Pilotstudie wurde bei nicht-insulinabhängigen Typ II-Diabetikern mit Mikroalbuminurie gezeigt, daß Rilmenidin ebenso effektiv, sowohl in der Blutdrucksenkung als auch in der Reduktion der Mikroalbuminurie, im Vergleich zum ACE-Hemmer Captopril wirkt [15].

Zusammenfassend läßt sich daher feststellen, daß Patienten mit CNI zu jener 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 11-Imidazolin-Rezeptor-modulatoren wie Rilmenidin in dieser Patientengruppe.

Literatur:

- Galla J, Luke R. Hypertension in renal parenchymal disease. In: Brenner B, Rectgor F (ed). 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 Report Newsletter 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.
- Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, Tripepi G, Bonanno G, Rapisarda F, Fatuzzo P, Seminara G, Cataliotti A, Stancanelli B, Malatino LS, Cataliotti A. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. Circulation 2002; 105: 1354–9.



Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz

Von 1980 bis 1989 Medizinstudium und Promotion an der Universität Wien. Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Floridsdorfer Allergieambulatorium (1989–1990). Vertragsassistent am Institut für Immunologie der Universität Wien (1991–1993). Assistenzarzt an der Klinischen Abteilung für Nephrologie und Dialyse der Universitätsklinik für Innere Medizin III (1993–1996 und 1998–1999). Erwin Schrödinger Auslandsstipendium an der Vascular Research Division, Dept. Pathology, Harvard Medical School (1996–1998). Assistenzarzt an der Klinischen Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin Innsbruck (ab 1999). Facharzt für Innere Medizin (seit 2000). Stationsführender Oberarzt und Leiter des Nephrologischen Labors an der Abteilung Nephrologie seit 2000. Additiv-facharzt für Nephrologie (seit 2002). Habilitation im Fach Innere Medizin (2001).

Preise: Forschungspreis der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie 1995; Young Investigator Award der North American Vascular Biology Organisation 1998; Membrana-Award der European Society of Artificial Organs 1999; Carl-Ludwig-Preis der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie 2000; Josef-Skoda-Preis der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin 2000; Forschungspreis der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie 2003.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz
Klinische Abteilung für Nephrologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-mail: alexander.rosenkranz@uibk.ac.at

- Converse R, Jacobsen T, Toto R, Jost C, Consentino F, Fouad-Tarazi F, Vicotr 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 hchronic 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.
- Ligtenberg G, Blankrdtijn P, Oey P, Klein I, et al. 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, Blankestijn 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 11 imidazoline receptors: their role in blood pressure regulation. Am J Hypertens 2000; 13: 845–885.
- Reid J. Rilmenidine: a clinical overview. Am J Hypertens 2000; 13: 106S–111S.
- Amann K, Rump LC, Simonaviciene A, Oberhauser V, Wessels S, Orth SR, Gross ML, Koch A, Bielenberg GW, Van Kats JP, Ehmke H, Mall G, Ritz E. Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotaly nephrectomized rats. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 1469–78.
- Vonend O, Apel T, Amann K, Sellin L, Stegbauer J, Ritz E, Rump LC. Modulation of gene expression by moxonidine in rats with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 2217–22.
- 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.
- Bauduceau 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

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