

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

MAYER G

*SNS-Überaktivität bei Hypertonie und kardiovaskulären
Erkrankungen - ein "neuer" Ansatz für die Therapie?*

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2002;
6 (Sonderheft 4), 4-5*

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.

SNS-ÜBERAKTIVITÄT BEI HYPERTONIE UND KARDIOVASKULÄREN ERKRANKUNGEN – EIN „NEUER“ THERAPIEANSATZ?

ZUSAMMENFASSUNG

Obwohl viele Hinweise existieren, daß einer gesteigerten Aktivität des sympathischen Nervensystems (SNS) eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Hypertonie und ihrer Folgeerkrankungen zukommt, ist es bislang nicht gelungen, die Bedeutung eines erhöhten Sympathikotonus exakt zu definieren. Dies liegt unter anderem an den komplexen Wechselwirkungen des autonomen Nervensystems mit anderen Faktoren, die ebenfalls mit der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert sind. So führt z. B. eine α -adrenerg vermittelte Vasokonstriktion zu einer Abnahme der Durchblutung der Skelettmuskulatur. Dies vermindert die periphere Glukoseaufnahme und trägt so zur Hyperinsulinämie und zur Insulinresistenz bei. Ein erhöhter renaler Sympathikotonus führt zur Natriumretention und aktiviert das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem, Angiotensin II wiederum erhöht den zentralen Sympathikustrom und verstärkt die periphere Noradrenalinwirkung. Trotz dieser Komplexität erlauben es einfache klinische Untersuchungen, wie z. B. die Messung der Herzfrequenz, die Sympathikusaktivität abzuschätzen und somit kardiovaskuläre RisikopatientInnen zu identifizieren. In den letzten Jahren werden therapeutische Interventionen zunehmend auch unter dem Gesichtspunkt der Beeinflussung des Sympathikotonus evaluiert. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden es erlauben, die klinische Relevanz der sympathischen Überaktivität bei PatientInnen mit Hypertonie und kardiovaskulären Erkrankungen besser einzuschätzen.

SYMPATHISCHES NERVENSYSTEM UND HYPERTONIE

Die Bedeutung des sympathischen Nervensystems für die Blutdruckregulation ist unbestritten. Mit unterschiedlichen Methoden (zuletzt vor allem mittels der Mikroneurographie und der regionalen Messung von radioaktiv markiertem Noradrenalin in Organdrainagevenen [1]) wurde auch bei einer großen Anzahl von PatientInnen mit Hypertonie ein erhöhter Sympathikotonus festgestellt, wobei die Sympathikusaktivität mit der Blutdruckhöhe korreliert. Pathophysiologisch kommen sowohl ein verstärkter zentralnervöser Sympathikotonus, aber auch eine erhöhte periphere Noradrenalinfreisetzung bzw. Noradrenalinwirkung am Rezeptor in Frage.

Neben einer direkten Wirkung am Gefäßsystem, dem Herzen und der Niere scheinen komplexe Interaktionen des sympathischen Nervensystems mit anderen Regelkreisen, die ebenfalls mit einem Blutdruckanstieg bzw. Endorganschädigungen assoziiert sind, von wesentlicher Bedeutung zu sein. So reduziert die α -adrenerg vermittelte Vasokonstriktion den Transport von Glukose und Insulin zum Skelettmuskel und trägt damit ebenso wie eine über Beta-Rezeptoren vermittelte vermehrte Bildung von insulinresistenten Muskelfasern zur Glukosestoffwechselstörung und zur Hyperinsulinämie bei. Eine adrenerge Vasokonstriktion reduziert die periphere und die hepatale Chylomikronenclearance und führt damit zur Hyperlipidämie [2]. Insgesamt entsteht somit ein proatherogenes Milieu, das noch durch andere negative Effekte des erhöhten Sympathikotonus, wie eine Hämokonzentration, ein Fehlen der nächtlichen Blutdruckabsenkung oder eine Thrombozytenaktivierung verstärkt wird [3]. Eine weitere wichtige Interaktion besteht zwischen dem auto-

nomen Nerven- und dem Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem [4]. Ein erhöhter Sympathikotonus vermehrt die Reninsekretion in den myoepithelialen Zellen des Vas afferens der Glomerula, Angiotensin II wiederum verstärkt die zentrale Sympathikusaktivität und die periphere Noradrenalinfreisetzung.

Vor allem in größeren und mittleren Arterien erhöht ein gesteigerter Sympathikotonus die Steifigkeit der Gefäße, am Herzen trägt er zur Genese der Linksventrikelhypertrophie bei. In den arteriellen Widerstandsgefäßen kommt es zu einer konzentrischen Zunahme der Wanddicke. Dieses Remodelling erhöht den peripheren Widerstand und damit den Blutdruck und reduziert die Kapazität zur Vasodilatation. Im Koronargefäßsystem nimmt konsekutiv die Neigung zu Koronarspasmen zu und die Flußreserve ab. Da renal die Natriumexkretion unter Sympathikuseinfluß abnimmt, kommt es zu der besonders unangenehmen Situation einer Volumenexpansion bei peripherer Vasokonstriktion (wie auch z. B. bei der renovaskulären Hypertonie).

Ein besondere Rolle dürfte der Sympathikotonus auch in der Pathogenese der Adipositas bzw. der Hypertonie bei Übergewicht spielen [2]. Prinzipiell wurden zwei Theorien zur Aktivität des Sympathikus bei Adipositas vertreten. Einerseits wird diskutiert, daß eine ständige Stimulation von Beta-Rezeptoren zu einer Abnahme ihrer Dichte führt. Diese sind jedoch unter anderem auch für die Thermogenese bei Kalorienzufuhr verantwortlich, eine Abnahme der beta-adrenergen Aktivität führt dementsprechend zu einer verstärkten Neigung zur Gewichtszunahme. Andererseits haben Landsberg und Mitarbeiter postuliert, daß eine chronische Überernährung die Sympathikusaktivität über eine Stimulation des Hypothalamus durch Insulin steigert, um so die Energiebilanzierung über eine gesteigerte Thermogenese zu erleichtern. Dafür müssen aller-

dings andere negative Effekte, wie z. B. eine Blutdrucksteigerung, in Kauf genommen werden [5].

Neben einer gestörten Barorezeptorfunktion (reduzierte Gegenregulation) wird neuerdings auch der Hyperleptinämie eine gewisse Bedeutung in der Sympathikusaktivierung bei Übergewicht beigemessen [6].

Leptin, ein Produkt des Fettgewebes, reduziert den Appetit und steigert über eine Sympathikusaktivierung die Thermogenese. Inwieweit allerdings diese bei Nagern erhobenen Befunde auch auf den Menschen übertragen werden können, ist unklar [2]. Während bei normotensiven Übergewichtigen die renale Sympathikusaktivität nahezu verdoppelt ist und auch die Aktivität der sympathischen Nervenfasern am Skelettmuskel steigt, nimmt die kardiale Aktivität um 50 % ab. Bei adipösen Hypertonikern hingegen ist die kardiale Aktivität normal bzw. sogar leicht erhöht. Somit könnte man schließen, daß bei Adipositas die renale Überaktivität des sympathischen Systems eine Voraussetzung, aber nicht die Ursache für die Genese einer Hypertonie ist [7].

Klinisch kann das Sympathikus-/Parasympathikusverhältnis einfach und gut durch die Messung der Herzfrequenz bestimmt werden. Eine Tachykardie ist häufig gemeinsam mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie dem metabolischen Syndrom, einem Nikotinabus oder physischer Inaktivität anzutreffen. Allerdings ist eine Herzfrequenzsteigerung selbst nach Berücksichtigung dieser zusätzlichen Faktoren mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität verbunden. Auch bei Kindern ist eine Tachykardie mit höheren Blutdruckwerten assoziiert, bei normotensiven Erwachsenen ist sie ein prädiktiver Marker für die spätere Entwicklung einer Hypertonie. Eine Tachykardie erhöht die Gefahr von malignen Rhythmusstörungen, aber auch den pulsatilen Streß für die Gefäße und damit die Atherosklerose-

neigung. Es konnte gezeigt werden, daß sowohl die konstante, über den arteriellen Mitteldruck vermittelte, als auch die pulsatile Wandspannung, welche über die Herzfrequenz bzw. die Blutdruckamplitude gesteuert wird, die Rupturneigung elastischer Fasern in der Gefäßwand vor allem bei Männern erhöht [8].

Obwohl eine antihypertensive Therapie ohne Frage die Morbidität und Mortalität reduziert, entsprechen die Erfolge in der Prävention kardialer Ereignisse nicht den Erwartungen. Möglicherweise ist in diesem Zusammenhang ein therapeutischer Ansatz erfolgreicher, der einer Reduktion des Sympathikotonus eine hohe Bedeutung beimißt. Diesem Ziel werden nicht alle Interventionen, die wir derzeit einsetzen, im selben Ausmaß gerecht. So nimmt der Sympathikotonus zwar bei Gewichtsreduktion und aerober körperlicher Tätigkeit, nicht aber bei einer Einschränkung der Kochsalzzufuhr ab [2, 9].

Pharmakologische Interventionen unterscheiden sich vor allem in ihrer Wirkung auf die präsynaptische Beeinflussung der Noradrenalinfreisetzung. Diese wird z. B. durch Diuretika oder kurz- und auch manche langwirksame Dihydropyridin- und nicht-Dihydropyridinkalziumantagonisten verstärkt, durch Beta-Blocker, α_2 -Agonisten, ACE-Hemmer bzw. All-Rezeptorblocker und manche langwirksame Dihydropyridinkalziumantagonisten aber reduziert. Durch die relativ gleichartige Wirkung auf die postsynaptischen α_1 -adrenergen Rezeptoren bleibt die antihypertensive Wirkung der unterschiedlichen Medikamente erhalten, allerdings werden die Beta-Rezeptoren unter Umständen erhöhten Noradrenalinspiegeln ungeschützt ausgesetzt (klinisches Zeichen ist abermals eine Tachykardie). Inwieweit z. B. eine therapeutische Reduktion des zentralen Sympathikotonus in der Lage ist, harte kardiovaskuläre Endpunkte zu reduzieren, wird derzeit in mehreren Studien untersucht.

Eine bereits beschriebene Abnahme der linksventrikulären Masse bzw. einer Mikroalbuminurie lassen jedoch die Hoffnung aufkommen, daß diese Substanzen neben einer günstigen Beeinflussung von Stoffwechselfparametern eine spezifische kardiovaskulär protektive Wirkung aufweisen.

Literatur:

1. Grassi M, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens* 1999; 17: 719–34.
2. Esler M, Rumantir M, Wiesner G, Kaye D, Hastings J, Lambert G. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *Am J Hypertens* 2001; 14: 304S–309S.
3. Palatini P. Sympathetic overactivity in hypertension: a risk factor for cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3 (Suppl 1): S3–S9.
4. Grassi G. Renin angiotensin-sympathetic crosstalks in hypertension: reappraising the relevance of peripheral interactions. *J Hypertens* 2001; 19: 1713–6.
5. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system and adaptive thermogenesis. *Q J Med* 1986; 236: 1081–90.
6. Haynes WG, Sivitz WI, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL. Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension* 1997; 30: 619–23.
7. Esler M, Rumantir M, Kaye D, Lambert G. The sympathetic neurobiology of essential hypertension: disparate influences of obesity, stress, and noradrenaline transporter function? *Am J Hypertens* 2001; 14: 139S–146S.
8. Thomas F, Bean K, Provost JC, Guize L, Benetos A. Combined effects of heart rate and pulse pressure on cardiovascular mortality according to age. *J Hypertens* 2001; 19: 863–9.
9. Meredith IT, Friberg P, Jennings GL, Dewar EM, Fazio VA, Lambert GW, Esler MD. Regular exercise lowers renal but not cardiac sympathetic activity in man. *Hypertension* 1991; 18: 575–82.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer
Klinische Abteilung für Nephrologie,
Universitätsklinik für Innere Medizin
Leopold-Franzens-Universität
Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-mail: Gert.Mayer@uibk.ac.at

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