JOURNAL FÜR HYPERTONIE

WATSCHINGER B

Das Autonome Nervensystem als therapeutischer Ansatzpunkt

Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2003; 7 (Sonderheft 1), 8-11

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Indexed in EMBASE/
Excerpta Medica

B. Watschinger

Das autonome Nervensystem als therapeutischer Ansatzpunkt

Einleitung

Eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems (SNS) ist ein prognostischer Faktor für viele kardiovaskuläre Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Koronare Syndrome oder Herzinsuffizienz. Sie ist auch Ursache für viele hämodynamische, metabolische und prokoagulatorische Veränderungen [1] (Tabelle 1). Die Überaktivität kann als Folge eines inadäquat hohen sympathischen Ausstroms aus zerebralen Zentren, eines Anstiegs der synaptischen Neurotransmitter-Ausschüttung in der Peripherie oder eines verstärkten Neurotransmitter-Signals am Zielorgan auftreten. Während die sympathische Überaktivität in der kurzfristigen Kontrolle des arteriellen Blutdrucks schon früh unumstritten war, wurde die pathophysiologische Rolle des sympathischen Nervensystems für die chronische Blutdruckregulation erst durch Studien der letzten Jahre bestätigt [2]. Neuere Untersuchungen weisen auch auf negative Effekte des Sympathikus auf die Entwicklung von Endorganschäden hin (z. B. kardiale, vaskuläre Hypertrophie oder Glomerulosklerose) oder zeigen einen klaren Zusammenhang zwischen der sympathischen Überaktivität und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität [3]. In einer vor kurzem publizierten Studie konnte unter anderem ein enger Zusammenhang der sympathischen Aktivität (gemessen durch Plasma-Noradrenalin-Spiegel) mit dem Überleben niereninsuffizienter Patienten nachgewiesen werden [4].

Lange Zeit war eine sympathische Aktivitätssteigerung nur durch indirekte Zeichen, wie etwa erhöhte Plasmaspiegel des adrenergen Neurotransmitters, Noradrenalin oder eine Erhöhung der Herzfrequenz nachweisbar. Mittels Mikroneurographie können sympathische Efferenzen zur Skelettmuskulatur beim Menschen nun auch direkt gemessen werden. Dazu wird über perkutan gesetzte Mikroelektroden die muskelsympathische Nervenaktivität (MSNA) in Faszikeln peripherer Nerven (z. B. N. Peronaeus, dessen sympathische Fasern Blutgefäße der Muskulatur und Haut der unteren Extremität innervieren) abgeleitet [5, 6].

Sympathische Nervenfaser finden sich weit verbreitet in Herz, Gefäßen, Nieren und Gebieten peripherer Barorezeptoren. Diese Verteilung läßt eine Bedeutung in der Kontrolle des Flüssigkeitshaushaltes, des Cardiac Output und des peripheren Gefäßwiderstandes vermuten. Tatsächlich ist das Gleichgewicht zwischen sympathischer und parasympathischer Erregung wesentlich für die kardiovaskuläre Homöostase und ist bei vielen kardiovaskulären Erkrankungen verändert [2].

Hypertonie

Schon in der Frühphase einer Hypertonie ist das sympathische Nervensystem aktiviert. Bei Patienten mit milder Hypertonie können eine Aktivierung von kardialen Beta- und vaskulären Alpha-Adrenozeptoren, erhöhte Plasma-Noradrenalin-Spiegel und eine verstärkte Noradrenalin-Ausschüttung in Herz und Nieren nachgewiesen werden. Auch ein Anstieg der muskulären, sympathischen Nervenaktivität ist bei milden Hypertonikern nachweisbar.

Koronare Herzerkrankung

Eine verstärkte Aktivität des Sympathikus kann bei Patienten mit bestehender koronarer Herzerkrankung negative Effekte auf die Entwicklung akuter koronarer Syndrome und/oder tachykarder Rhythmusstörungen haben.

Tabelle 1: Sympathische Überaktivität – unterschiedliche Effekte

Hämodynamische Effekte
Tachykardie
Hypertonie
Anstieg des Cardiac Output
Koronare Vasokonstriktion
Verminderte myokardiale O_2-Reserve
Proarrhythmogene Effekte
Renale Vasokonstriktion
Strukturelle / trophische Effekte
Endotheliale Dysfunktion
Vaskuläre Hypertrophie
Kardiale Hypertrophie
Glomeruläre Hypertrophie
Metabolische Effekte
Insulinresistenz
Diabetes
Dyslipidämie
Adipositas
Thrombotische und humorale Effekte
Hämatokrit-Anstieg
Prokoagulation
Plättchenaktivierung
RAAS-Aktivierung
Natrium-Retention

Herzinsuffizienz

Die stark herabgesetzte Linksventrikelfunktion und die damit verbundene Hypotonie und verminderte Organperfusion führt möglicherweise zu einer Aktivierung des Baroreflexmechanismus und zu einer relevanten Sympathikusaktivierung [7, 8]. Der Grad der Sympathikusaktivierung, gemessen durch die Höhe der Plasma-Noradrenalin-Spiegel, ist eng mit der Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz verbunden [9].

Renale Erkrankungen

Eine sympathische Überaktivität konnte bei akuter renaler Schädigung, bei Patienten mit nephroti-

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

schem Syndrom oder polyzystischer Nierenerkrankung nachgewiesen werden [10–12]. Neuere mikroneurographische Studien weisen sowohl bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien der Nierenerkrankung, als auch bei Dialysepatienten eine erhöhte sympathische Aktivität nach [13, 14]. Eine sympathische Überaktivität ist in der Pathophysiologie der chronischen Niereninsuffizienz ein frühzeitiges Ereignis. Sie gilt als wichtiger Progressionsfaktor [15–18] und dürfte bei Niereninsuffizienz durch die geschädigten Nieren mitverursacht sein [14, 19].

Einfluss verschiedener Antihypertensiva auf die Sympathikusaktivität

Aufgrund der großen Bedeutung, die das sympathische Nervensystem bei Patienten mit kardiovaskulären und renalen Erkrankungen hat, erscheint es klinisch bedeutsam, die unterschiedlichen, zur antihypertensiven Therapie zur Verfügung stehenden Substanzen auf ihre Sympathikusbeeinflussende Wirkung zu untersuchen. Tatsächlich weisen die verschiedenen Substanzklassen divergierende Effekte auf.

Bei der Bewertung der Auswirkung verschiedener Medikamente auf die Sympathikusaktivität ist aber zu berücksichtigen, daß der Zeitpunkt der Aktivitätsmessung eine wichtige Rolle spielt. Wird die Sympathikusaktivität unmittelbar nach der Medikamenteneinnahme gemessen, finden sich oft andere Ergebnisse als bei Langzeittherapie.

Grundsätzlich lassen sich die zur Verfügung stehenden Substanzen in jene mit einem primär zentralen Angriffspunkt und jene mit Hauptwirkung in der Peripherie unterteilen.

Zentralwirksame Antihypertensiva

Bei den zentralwirksamen Sympatholytika befinden sich neben den bekannten α_2-adrenergen Substanzen (z. B. Clonidin) seit einigen Jahren auch die Imidazolin-I1-Rezeptor-Agonisten (Rilmenidin und Moxonidin) im klinischen Einsatz. Diese Substanzklassen senken durch eine Reduktion der Plasma-Noradrenalin-Spiegel, der Noradrenalin-Ausschüttung und der sympathischen Reizleitung die in die Peripherie gelangende sympathische Aktivität. Die Verwendung der frühen Generationen zentralwirksamer Sympatholytika war wegen Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Mundtrockenheit oft limitiert. Die Gruppe der Imidazolin-I1-Rezeptor-Agonisten zeigt hingegen ein deutlich verbessertes Nebenwirkungsprofil und ist für den klinischen Einsatz gut geeignet. Die günstigen metabolischen Wirkungen der Imidazolin-I1-Rezeptor-Agonisten Rilmenidin und Moxonidin werden durch den Nachweis einer verbesserten Insulinsensitivität unterstrichen. Die Reduktion der sympathischen Entladung aus dem zentralen Nervensystem durch Imidazolin-I1-Rezeptor-Agonisten führt zu einer Blutdruckreduktion.

Aus nephrologischer Sicht ist die unter Rilmenidin und Moxonidin beobachtete Reduktion der Mikroalbuminurie von Interesse. Erhoffte positive Effekte in der Behandlung herzinsuffizienter Patienten konnten für Moxonidin überraschenderweise nicht nachgewiesen werden [20]. In dieser Indikation zeigten Betablocker-behandelte Patienten bessere Ergebnisse in Hinblick auf die Mortalität.

Betablocker

Betablocker werden seit vielen Jahren in der Behandlung der arteriellen Hypertonie eingesetzt. Ihre Fähigkeit, den arteriellen Blutdruck zu senken, ist einerseits durch ihre inhibitorische Wirkung auf kardiale Effekte und andererseits auf die reduzierte, durch Beta-Adrenozeptoren in der *Macula densa* der Nieren vermittelte Renin-Ausschüttung zurückzuführen. Diese bewirkt eine Absenkung vasokonstriktorisch wirkender, zirkulierender Angiotensin-II-Spiegel.

Betablocker sind auch imstande, über die Aktivierung von präsynaptischen β_2-Rezeptoren die Ausschüttung von Noradrenalin in sympathischen Nervenendigungen und von Katecholaminen in der adrenalen Medulla negativ zu beeinflussen. Neben ihren antihypertensiven Fähigkeiten sind für Betablocker in vielen kontrollierten Studien auch positive Effekte bei Herzinsuffizienz sowie auf eine Reduktion kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität gezeigt worden.

Hemmer des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Zwischen dem sympathischen Nervensystem und dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) besteht eine wechselseitige Beziehung. Als Bindeglied zwischen den beiden Systemen dienen intrarenale β_1-Rezeptoren, die nach Stimulation eine vermehrte Renin-Ausschüttung bewirken. Andererseits konnte experimentell gezeigt werden, daß Angiotensin-II das sympathische Nervensystem aktiviert, indem es im Hirnstamm spezifische Bindungsstellen aktiviert. Auf präsynaptischem Niveau führt Angiotensin-II an sympathischen Nervenendigungen zu einer vermehrten Noradrenalinfreisetzung.

Neben ihrer blutdrucksenkenden Wirkung verbessern RAAS-Hemmer (Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker) die Beschwerdesymptomatik bei Patienten mit gestörter Linksventrikelfunktion und/oder Herzinsuffizienz und reduzieren die Zahl koronarer Ereignisse und Todesfälle. Die positiven Effekte von RAAS-Hemmern bei sympathischer Überaktivität konnten in einer mikroneurographischen Studie vor

kurzem auch bei Patienten mit renaler Insuffizienz nachgewiesen werden [13]. Welchen Einfluß die Reduktion der sympathischen Aktivität in der Fähigkeit von RAAS-Hemmern, kardiovaskuläre Ereignisse bei hypertensiven Risikopatienten zu verhindern, spielt, kann durch derzeit vorliegende Daten nicht abschließend bewertet werden.

Diuretika und/oder periphere Vasodilatatoren

Die Therapie mit Diuretika und/oder peripheren Vasodilatatoren führt durch Volumsreduktion bzw. durch starke Gefäßerweiterung reflektorisch zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Diese Aktivierung ist möglicherweise an den unter Diuretikagabe beobachteten, metabolischen Veränderungen mitbeteiligt. Das Ausmaß der durch die Sympathikusaktivierung induzierten Vasokonstriktion wird unter Thiazidtherapie durch die vasodilatatorischen Wirkungen von Thiaziden signifikant reduziert [21, 22]. Insgesamt weisen Thiazide eine gute antihypertensive Wirksamkeit auf, die auch in rezenten Empfehlungen ihren Niederschlag findet [23].

Alpha$_1$-Blocker

Obwohl α_1-Blocker selektiv wirken und die postsynaptischen α_1-Rezeptoren direkt blockieren, kann bei dieser Therapie ein Anstieg der Herzfrequenz und ein Anstieg der Plasma-Noradrenalin-Spiegel beobachtet werden. Diese reflektorische Sympathikusaktivierung kann, wenn nicht gleichzeitig eine adäquate Betablokkade stattfindet, über kardiale Beta-Adrenozeptoren zu einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Komplikationen, wie sie in der ALLHAT-Studie beobachtet wurden, beitragen [24]. Aufgrund dieser Beobachtungen werden derzeit α_1-Blocker in Monotherapie nicht empfohlen.

Kalziumantagonisten

Kalziumantagonisten sind durch ihre direkte Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur potente Vasodilatatoren und Antihypertensiva. Vor einigen Jahren wurde eine Therapie mit Kalziumantagonisten mit erhöhten Raten kardiovaskulärer Ereignisse und Todesfälle in Zusammenhang gebracht. Genaue Analysen der retrospektiv erhobenen Daten ließen vermuten, daß diesen schweren Nebenwirkungen eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems zugrunde liegt.

Weitere Untersuchungen zeigten, daß der Einfluß auf den Sympathikus von der verwendeten Substanz abhängig ist. Kurzwirksame Kalziumantagonisten führen über eine markante Vasodilatation und ihre negativ inotropen Wirkungen zu einer Baroreflex-Aktivierung, Herzfrequenzsteigerung sowie zu einem Anstieg von Plasma-Noradrenalin-Spiegeln und der muskulären, sympathischen Nervenaktivität. Kalziumantagonisten mit anderer Struktur oder Galenik, wie langwirksame Dihydropyridine oder Nicht-Dihydropyridine, bleiben in Hinblick auf das sympathische Nervensystem meist neutral oder inhibitorisch.

Nicht-pharmakologische Maßnahmen

Bei der Therapie einer sympathischen Überaktivität sollen keinesfalls nicht-pharmakologische Maßnahmen unerwähnt bleiben. Der Gewichtsreduktion und der regelmäßigen körperlichen Aktivität kommt hier die größte Bedeutung zu. Bei einem Großteil hypertensiver Patienten mit einem Body Mass Index > 27 kg/m^2 läßt sich eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems nachweisen. Die Reduktion des Körpergewichts bewirkt neben einer Normalisierung der oft gleichzeitig bestehenden metabolischen Veränderungen (Hyperlipidämie, Hyperinsulinämie) auch ein Absenken erhöhter Plasma-Noradrenalin-Werte [25]. Unbestritten sind auch die positiven Effekte eines regelmäßigen körperlichen Trainings auf die Reduktion der sympathischen Aktivität. Möglicherweise ist diese Verminderung auch für die trainingsbedingte Verbesserung metabolischer Variablen, wie z. B. Insulinsensitivität, verantwortlich.

Zusammenfassung

Die sympathische Überaktivität dürfte eine wichtige Rolle in der Hypertonieentstehung spielen [16]. Sie ist auch ein bedeutender prognostischer Faktor bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder Herzinsuffizienz, sowie bei Patienten mit renalen Erkrankungen [2, 19]. Die Modulation der sympathischen Aktivität stellt daher ein wichtiges Therapieziel in der Behandlung dieser Patientengruppen dar. Viele klinisch verwendete Antihypertensiva und Herz-Kreislaufmedikamente beeinflussen das sympathische Nervensystem auf direkte oder indirekte Weise [26, 27]. Die detaillierte Erforschung des Einflusses dieser Pharmaka auf die Sympathikusaktivität wird es in Zukunft ermöglichen, für unterschiedliche Patientengruppen eine maßgeschneiderte Therapie anzubieten.

Literatur:

1. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. Am J Hypertens 2000; 13: 112S–122S.

2. Corti R, Binggeli C, Sudano I, Spieker LE, Wenzel RR, Luescher TF, et al. The Beauty and the Beast: Aspects of the Autonomic Nervous System. News Physiol Sci 2000; 15: 125–9.

3. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. Hypertension 1999; 34: 724–8.

4. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, Tripepi G, et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. Circulation 2002; 105: 1354–9.

5. Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. J Hypertens 1999; 17: 719–34.

6. Schlaich MP, Esler MD. [Sympathetic nerve activity in essential hypertension. New pathophysiologic aspects]. Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 677–81.

7. Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS. Clinical and hemodynamic correlates of sympathetic nerve activity in normal humans and patients with heart failure: evidence from direct microneurographic recordings. J Am Coll Cardiol 1990; 16: 1125–34.

8. Leimbach WN Jr, Wallin BG, Victor RG, Aylward PE, Sundlof G, Mark AL. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. Circulation 1986; 73: 913–9.

9. Cohn JN. Plasma norepinephrine and mortality. Clin Cardiol 1995; 18 (Suppl I): I9–12.

10. Ye S, Gamburd M, Mozayeni P, Koss M, Campese VM. A limited renal injury may cause a permanent form of neurogenic hypertension. Am J Hypertens 1998; 11: 723–8.

11. Rahman SN, Abraham WT, Van Putten VJ, Hasbargen JA, Schrier RW. Increased norepinephrine secretion in patients with the nephrotic syndrome and normal glomerular filtration rates: evidence for primary sympathetic activation. Am J Nephrol 1993; 13: 266–70.

12. Cerasola G, Vecchi M, Mule G, Cottone S, Mangano MT, Andronico G, et al. Sympathetic activity and blood pressure pattern in autosomal dominant polycystic kidney disease hypertensives. Am J Nephrol 1998; 18: 391–8.

13. Ligtenberg G, Blankestijn PJ, Oey PL, Klein IH, Dijkhorst-Oei LT, Boomsma F, et al. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. N Engl J Med 1999; 340: 1321–8.

14. Converse RL, Jr., Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. N Engl J Med 1992; 327: 1912–8.

15. Campese VM, Kogosov E, Koss M. Renal afferent denervation prevents the progression of renal disease in the renal ablation model of chronic renal failure in the rat. Am J Kidney Dis 1995; 26: 861–5.

16. Esler M. The sympathetic system and hypertension. Am J Hypertens 2000; 13: 99S–105S.

17. Amann K, Rump LC, Simonaviciene A, Oberhauser V, Wessels S, Orth SR, et al. Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotally nephrectomized rats. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 1469–78.

18. Strojek K, Grzeszczak W, Gorska J, Leschinger MI, Ritz E. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a sympathicoplegic agent: novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy? J Am Soc Nephrol 2001; 12: 602–5.

19. Habicht A, Watschinger B. Sympathetic overactivity and the kidney. Wien Klin Wochenschr 2003; in press.

20. Coats AJ. Heart Failure 99 – the MOXCON story. Int J Cardiol 1999; 71: 109–11.

21. Calder JA, Schachter M, Sever PS. Direct vascular actions of hydrochlorothiazide and indapamide in isolated small vessels. Eur J Pharmacol 1992; 220: 19–26.

22. Pickkers P, Garcha RS, Schachter M, Smits P, Hughes AD. Inhibition of carbonic anhydrase accounts for the direct vascular effects of hydrochlorothiazide. Hypertension 1999; 33: 1043–8.

23. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560–72.

24. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA 2000; 283: 1967–75.

25. Tuck ML, Sowers J, Dornfeld L, Kledzik G, Maxwell M. The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. N Engl J Med 1981; 304: 930–3.

26. Grassi G. Sympathetic deactivation as a goal of nonpharmacologic and pharmacologic antihypertensive treatment: rationale and options. Curr Hypertens Rep 2003; 5: 277–80.

27. de Champlain J. Do most antihypertensive agents have a sympatholytic action. Curr Hypertens Rep 2001; 3: 305–13.

Korrespondenzadresse:
a.o. Univ.-Prof.
Dr. Bruno Watschinger
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse
A-1090 Wien,
Währinger Gürtel 18–20
E-mail:
Bruno.Watschinger@akh-wien.ac.at

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,– (Stand 1.1.2011)
(im Ausland zzgl. Versandspesen)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm