

H. Schunkert

## Interaktion neurohumoraler Systeme bei der Blutdruckregulation

*Interaction of neurohormonal systems in the regulation of blood pressure homeostasis*

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Regensburg

### Zusammenfassung

Physiologische Stellgrößen, deren Homöostase eine vitale Rolle zukommt, werden in der Regel durch vielfältige Mechanismen reguliert. Dies trifft insbesondere für den arteriellen Blutdruck zu. So sind mit Herz, Gefäßsystem, Niere, Nebenniere sowie dem Gehirn gleich eine Vielzahl von Organen in die Regulation des Blutdruckes eingebunden. Eine besondere Rolle spielen dabei neurohumorale Systeme, welche den verschiedenen Organen ein interaktives Kommunikationsnetzwerk zur Verfügung stellen und darüber hinaus lokale Effekte ausüben. Bei der arteriellen Hypertonie ist diese Homöostase gestört; allerdings kann sie durch medikamentöse Modulation der neurohumoralen Systeme in vielen Fällen wieder ins Gleichgewicht zurück versetzt werden. Zur Illustration der Komplexität dieser Regulationsmechanismen einerseits und den sich daraus ergebenden Angriffspunkten für Antihypertensiva andererseits beleuchtet diese Übersicht das Renin-Angiotensin-System und den Sympathikus, welche im neurohumoralen Netzwerk eine zentrale Position innehaben.

**Schlüsselwörter:** Renin-Angiotensin-System, Blutdruckregulation, Hypertonie

### Renin-Angiotensin-System

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System repräsentiert eine Kette von enzymatischen Schritten, welche aus dem Substrat Angiotensinogen das aktive Peptid Angiotensin II produzieren. Dieses Effektorpeptid hat eine Reihe von physiologischen Aufgaben inklusive Vasokonstriktion, Wachstumsstimulation und Natrium-Rückresorption. Darüber hinaus greift das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System in die Regulation weiterer Neurohormone inklusive der Katecholamine, Aldosteron, Endothelin, Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) und Bradykinin ein.

Eine Hypoperfusion der Niere stellt den klassischen Aktivierungsmechanismus des Renin-Angiotensin-Systems dar. Experimentell macht man sich diese Situation bei der renovaskulären oder Goldblatt-Hypertonie zunutze, bei der es durch Ligation einer Nierenarterie zu einer ausgeprägten Aktivierung des zirkulierenden Renin-Angiotensin-Systems und damit einer arteriellen Hypertonie kommt. Die Abbildung 1 zeigt, dass eine Kaskade von enzymatischen Schritten unter

### Summary

Physiological systems that play a vital role in human physiology are usually regulated by multiple mechanisms. In particular, this holds true for the regulation of arterial blood pressure. Indeed, multiple organs including heart, vessels, kidney, adrenal gland, and brain are involved in its regulation. In addition, neurohumoral systems play a crucial role as they provide an interactive communication network as well as multiple local effects on various tissues. In patients with arterial hypertension and left ventricular hypertrophy (LVH) this homeostasis is disturbed. However, modulation of neurohumoral systems may readjust the system if applied appropriately. For illustration of the complex regulatory mechanisms this review describes the central role of renin angiotensin system and the sympathetic nervous system in the network of neurohumoral systems.

**Key words:** renin-angiotensin system, hypertension, heart, growth regulation

Einbeziehung verschiedener Organe erforderlich ist, um die zirkulierenden Angiotensin-II-Spiegel zu erhöhen.

Die Aktivierung des zirkulierenden Renin-Angiotensin-Systems bleibt jedoch für pathophysiologische Extremsituationen, wie Hypovolämie, Nierenarterienstenose und dekompensierte Herzinsuffizienz, reserviert. Für den langlebigen menschlichen Organismus ist dagegen die subtilere Regulation der organständigen, lokalen Renin-Angiotensin-Systeme von Bedeutung (5). So verfügen alle kardiovaskulären Organe und sogar manche Zelltypen über Renin-Angiotensin-Systeme, welche lokal Wachstumsprozesse in Myozyten und Fibroblasten, inflammatorische Prozesse in der Gefäßwand oder die Nierenperfusion und Natriumrückresorption beeinflussen (11). Insbesondere eine Druckbelastung des Herzens oder der Gefäße führt zu einer lokalen Aktivierung der Angiotensin-II-Produktion, welche somit unmittelbar im Zielgewebe die gewünschten oder pathologischen Angiotensin-II-Wirkungen in Gang setzen kann (Abb. 2) (6).

Diese vielfältigen lokalen Angiotensin-II-Effekte werden heutzutage auch als der wesentliche Angriffspunkt der or-

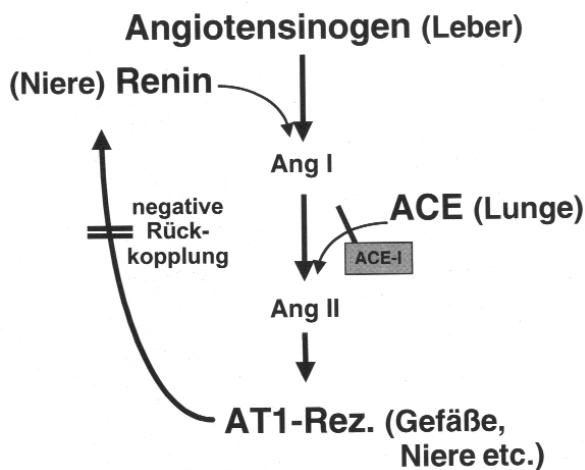


Abbildung 1: Die wesentlichen Komponenten des zirkulierenden Renin-Angiotensin-Systems. ANGI steht für Angiotensin I; ANGII = Angiotensin II; ACE = Angiotensin-Konversionsenzym; AT1-Rez. = Angiotensin Typ 1-Rezeptor.

ganprotektiven ACE-Inhibitoren und AT1-Blocker angeschlossen. In der Tat waren die günstigen Effekte dieser Medikamente auf die Inzidenz des Myokardinfarktes sowie die Progression der Niereninsuffizienz weitgehend unabhängig von dem eher diskreten Abfall des systolischen Blutdruckes (10,16).

## Sympathikus

Während insbesondere die lokalen Renin-Angiotensin-Systeme die chronische Adaptation des Herz-Kreislauf-Systems erlauben, kann der Sympathikus akut durch Katecholaminfreisetzung die Perfusion der Organsysteme modulieren und die Kontraktionskraft des Herzens steigern. Ähnlich wie das Renin-Angiotensin-System kann beim Sympathikus ein zirkulierender und lokal-aktiver Schenkel unterschieden werden. Während die systemischen Wirkungen im Wesentlichen von Adrenalin aus der Nebenniere gesteuert werden, wird lokal überwiegend Noradrenalin freigesetzt, um an verschie-

denen Rezeptoren die gewünschten Wirkungen, wie positive Inotropie, positive Lusitropie, Bronchodilatation sowie Vaso-  
konstriktion bzw. -dilatation, zu erzielen.

## Interaktion von Sympathikus und Renin-Angiotensin-System

Während sowohl der Sympathikus und das Renin-Angiotensin-System für sich genommen bereits relativ komplex reguliert werden, ist die biologische Komplexität im Gesamtorganismus noch wesentlich differenzierter. So besteht ein regelrechtes Netzwerk an Regulations- und Gegenregulationsmechanismen, welches insgesamt betrachtet wahrscheinlich wesentlich bedeutsamer ist, als die Regulation einer einzelnen Komponente. Zum Beispiel ist ein Mindestmaß an Sympathikusaktivität erforderlich, um die Reninproduktion in die Höhe schnellen zu lassen (7). Dies ist besonders evident, wenn der Rückkopplungsmechanismus im Renin-Angiotensin-System deaktiviert wird (Abb. 1). So kommt es bei fehlender Aktivität des AT1-Rezeptors der juxtaglomerulären Zelle zur massiven Heraufregulation der Reninsynthese. Z. B. führt die Gabe eines ACE-Hemmers zur maximalen Steigerung der Reninproduktion. Allerdings funktioniert dieser Mechanismus nur solange auch der Sympathikus aktiv ist und dies zulässt. Umgekehrt lässt sich durch Gabe eines Betablockers die Reninproduktion drastisch drosseln (8). Auch der Sympathikus wird in seiner Aktivität durch das Renin-Angiotensin-System moduliert. So zeigen Untersuchungen bei dekompensierter Herzinsuffizienz, dass eine ACE-Inhibition zum Abfall der Katecholaminspiegel führt (13). Somit ist auch erklärbar, dass es trotz Blutdruckabfalls unter ACE-Inhibitoren oder AT1-Blockern nicht zu einer reflektorischen Tachykardie kommt.

Diese Interaktion von Sympathikus und Renin-Angiotensin-System impliziert auch, dass ein medikamentöser Eingriff durch Betablocker oder ACE- bzw. AT1-Inhibitoren nicht nur das jeweils namensgebende System beeinflusst, sondern darüber hinaus modulierenden Einfluss im jeweils anderen System ausüben kann.

## Weitere Schaltstellen im neurohumoralen Netzwerk

Sympathikus und Renin-Angiotensin-System beeinflussen sich nicht nur gegenseitig, sondern sind darüber hinaus mit praktisch allen bekannten vasoaktiven Systemen verknüpft (Abb. 3). So führt die Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems einerseits zu einer Stimulation des vasostringierenden Endothelinsystems und andererseits zu einer Induktion von vasodilatierenden Prostaglandinen (15). Andere vasodilatierende Systeme wie das Kininsystem (vermehrter Abbau von Bradykinin durch ACE) und die natriuretischen Peptidsysteme (Suppression der ANP- und BNP-Synthese) werden durch das Renin-Angiotensin-System gebremst (12). Natürlich ist das Renin-Angiotensin-System nicht der einzi-

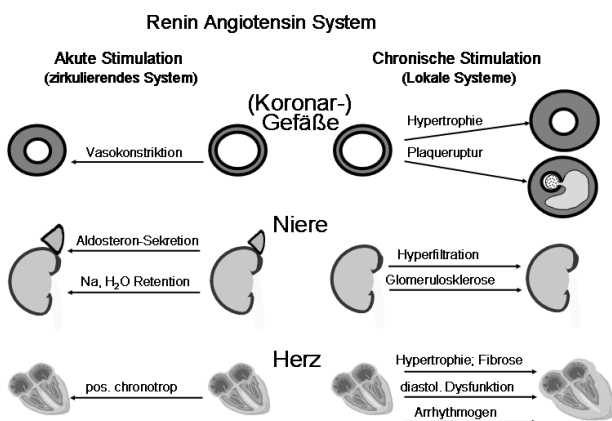


Abbildung 2: Gegenüberstellung der Effekte einer akuten bzw. chronischen Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems. Während sich die akute Stimulation wesentlich im zirkulierenden System bemerkbar macht, spielt sich eine chronische Stimulation subtiler im Bereich der Zielorgane ab.

ge Regulationsmechanismus dieser vasoaktiven Stoffe. Genauso wenig ist deren Funktion ausschließlich in der Regulation des Gefäßtonus zu sehen. Vielmehr handelt es sich sowohl auf der regulatorischen Seite als auch auf der funktionellen Seite um eine enorme Diversität. Es ist daher anzunehmen, dass die Zielorgane die Einflüsse von vielen vasoaktiven, wachstums- bzw. inflammationsmodulierenden Liganden integrieren, welche dann in den jeweiligen Zielzellen in eine differenzierte Regulation der Substrate, Enzyme und Effektormoleküle einmünden. Anders gesagt wird in vivo eine Endothel- oder Gefäßmuskelzelle nicht nur einer einzigen vasoaktiven Substanz ausgesetzt, sondern einem Cocktail aus vasoaktiven, trophischen und pro- bzw. antikoagulatorischen Substanzen, welche neben ihrer Kernaufgabe eine Vielzahl von modulatorischen Effekten anderer Natur ausüben.

Die Vielzahl der involvierten Systeme und Substanzen sowie die unterschiedlichen integratorischen Prozesse stellen

Suppression der Angiotensinbildung durch ACE-Hemmer fehlt und damit deren indirekte Effekte wahrscheinlich für den therapeutischen Nutzen mit ausschlaggebend sind.

## Sport und neurohumorale Regulation

Auch die körperliche Aktivität nimmt Einfluss auf die Regulation von Sympathikus und Renin-Angiotensin-System. Ein leichteres Training bewirkt während der sportlichen Aktivität zunächst eine Abschwächung des Parasympathikus. Während eines intensiven Trainings kommt es zudem zu einer deutlichen Steigerung des Sympathikotonus sowie einem Anstieg der Plasma-Reninaktivität und der funktionell aktiven Angiotensin-II-Plasmakonzentration (1). Der Stimulation während der Akutphase steht beim trainierten Sportler ein Überwiegen des Parasympathikus während der Ruhephase entgegen (4). Auffälligstes Zeichen hierfür ist die ausgeprägte Trainingsbradykardie mit Zunahme der Herzfrequenzvariabilität.

Komplementär hierzu findet sich eine Herabregulation des Sympathikotonus (4). Bezüglich des Renin-Angiotensin-Systems sind die Ergebnisse jedoch weniger konsistent. So findet sich auch unmittelbar nach einer intensiven körperlichen Belastung eine Steigerung der Plasma-Reninaktivität (14). Ob sich beim körperlich Gesunden das Renin-Angiotensin-System in Abhängigkeit vom Trainingszustand während der anschließenden Ruhephasen verändert, bleibt derzeit noch unklar, da widersprüchliche Aussagen vorliegen (4). Dies ist insofern nicht verwunderlich, als dass beim körperlich Gesunden in Ruhe und bei ausgeglichener Salzhushalt lediglich eine geringe Aktivität des zirkulierenden Renin-Angiotensin-Systems

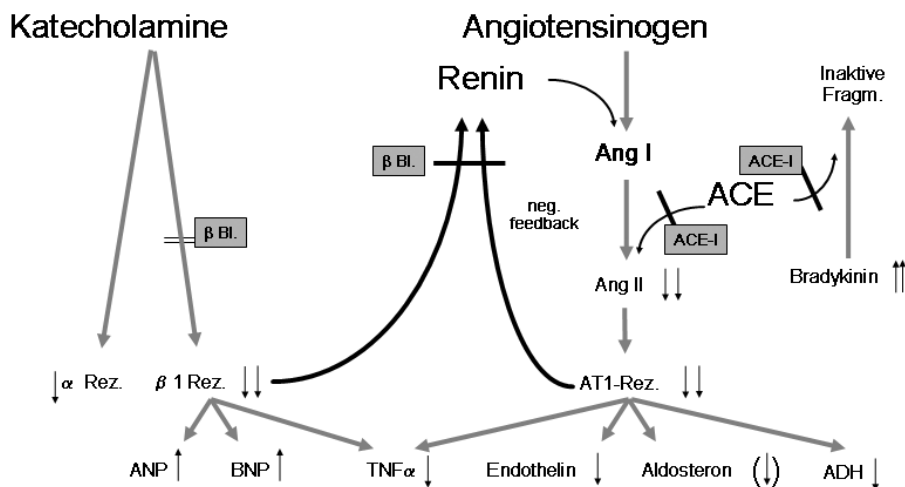


Abbildung 3: Interaktion des Renin-Angiotensin-Systems bzw. des Sympathikus und dessen Inhibition mit einer Vielzahl von vasoaktiven Substanzen. Ein ANP kürzt atriales natriuretisches Peptid ab, BNP = Brain natriuretic peptide,  $TNF-\alpha$  = Tumornekrosefaktor  $\alpha$ , ADH = antidiuretisches Hormon, ACE = Angiotensinkonversionsenzym, Ang I = Angiotensin I, Ang II = Angiotensin II, ACE-I = ACE-Inhibitor,  $\beta$  Bl. = Beta-Blocker.

das traditionelle Konzept der Physiologie des Renin-Angiotensin-Systems bzw. des Sympathikus in Frage. So ist es unwahrscheinlich, dass diese neurohumoralen Systeme eine mono- bzw. oligofunktionelle Rolle im Gesamtorganismus spielen. Vielmehr scheint es so zu sein, dass neben ihren prominentesten Aufgaben, Sympathikus und Renin-Angiotensin-System über die Verknüpfung mit den vielfältigsten und funktionell divergenten Systemen als Schaltzellen in einem neuronalen Netzwerk anzusehen sind. Dies bedeutet auch, dass ein Eingriff im Renin-Angiotensin-System nicht ausschließlich auf unmittelbare Angiotensin-II-Wirkungen abzielt, sondern mit einer vielfältigen, wenn auch diskreten Modulation von vielen vasoaktiven, inflammatorischen und Wachstumsprozessen einhergeht. Die Gesamtheit dieser Effekte kann auch einen erheblichen Nettoeffekt, zum Beispiel auf den Blutdruck, mit sich bringen. In der Tat ist es so, dass bislang der Nachweis einer substantiellen, langandauernden

feststellbar ist. Bei der Herzinsuffizienz kann dies dagegen anders sein, da in dieser Situation schon in Ruhe das System aktiviert ist. So finden sich interessanterweise zunehmend Hinweise dafür, dass ein körperliches Training neben dem Sympathikus auch das Renin-Angiotensin-System des herzinsuffizienten Organismus unter Ruhebedingungen herabreguliert (17).

Komplementär zu den Auswirkungen eines regelmäßigen körperlichen Trainings stellen sich die Veränderungen im Renin-Angiotensin-System und Sympathikus bei der Adipositas dar. So findet sich bei Adipositas auch in Ruhe eine inadäquate Erhöhung der Plasmareninspiegel sowie eine Erhöhung der Sympathikusaktivität (9). Interessant ist zudem, dass im Kontext mit den o.g. regulatorischen Funktionen von Sympathikus und Renin-Angiotensin-System auch die assoziierten inflammatorischen, vasoaktiven und wachstumsmodulierenden Hormonsysteme bei Adipositas und re-

gelmäßigem körperlichen Training gegenläufig reguliert werden (9). Zusammengefasst unterstreichen diese Befunde die mögliche zentrale Rolle von Sympathikus und Renin-Angiotensin-System in der Homöostase der vielfältigen neurohumoralen Systeme.

### Praktischer Ausblick

Die Komplexität der genannten Regulationsmechanismen kann insbesondere für die Therapie des Bluthochdruckes eine Rolle spielen. So scheint es wichtig zu sein, die entscheidenden Schalter so zu beeinflussen, dass möglichst viele der nachgeordneten bzw. interagierenden Systeme in gewünschter Weise moduliert werden. Eine regelmäßige sportliche Aktivität im aeroben Bereich hat diesbezüglich sicherlich einen günstigen Effekt (4). Auch unter medikamentösen Gesichtspunkten sollten die vielfältigen Interaktionen Berücksichtigung finden, da eine überflüssige Therapie mit redundanter Inhibition nach Möglichkeit zu vermeiden ist (3). Die subtile Interaktion der neurohumoralen Komponenten macht es allerdings schwer, einen solchen *master switch* vorherzusagen. Auch die Messung des Blutdruckabfalles kann den klinischen Nutzen von antihypertensiven Medikamenten auf Grund der vielfältigen indirekten Effekte kaum vorhersagen. Dies gilt insbesondere für die medikamentöse Organprotektion, welche zur Vermeidung von Herzinfarkten, Schlaganfällen und Nierenversagen angestrebt wird. Diese kann nur in groß angelegten Endpunktstudien ermittelt werden, welche zwischenzeitlich den klinischen Nutzen von ACE-Hemmern bzw. Betablockern als Monosubstanz bzw. in Kombination eindrücklich dokumentieren (2, 3, 10, 16). Auf Grund der vielfältigen Interaktionen scheint die Nettobeeinflussung des Blutdruckes oder der Herzinsuffizienz unter den genannten Medikamenten sowohl qualitativ als auch quantitativ in gewünschtem Umfang bei vielen Patienten durchführbar zu sein. Die oben angestellten Überlegungen legen zudem nahe, dass neben der Kernaufgabe, d.h. der Herabsetzung der Aktivität am beta1- bzw. AT1-Rezeptor, noch eine Vielzahl von Systemen diskret moduliert wird, so dass eine schonende und allgemein gut verträgliche Therapie möglich ist. Darüber hinaus scheint insbesondere durch die gegenseitige Amplifikation eine Kombination von Betablocker und ACE-Hemmer wirkungsvoll zu sein, da beide Substanzen kreuzweise im jeweils anderen System die Inhibition verstärken und damit eine Potenzierung in ihrer Wirksamkeit möglich ist.

### Literatur

- Bergeron R, Kjaer M, Simonsen L, Bülow J, Skovgaard D, Howlett K, Galbo H: Splanchnic blood flow and hepatic glucose production in exercising humans: role of renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 281 (2001) R1854-R1861
- Böhm M, Maack C: Treatment of heart failure with beta-blockers. Mechanisms and results. *Basic Res Cardiol* 95 (2000) 115-24
- Cohn JN, Tognoni G, the Valsartan Heart Failure Trial Investigators: A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 346 (2001) 1667-1675
- Dickhuth H-H, Nies AM, Röcker K, Heitkamp H-C: Die Bedeutung der körperlichen Aktivität für die physiologische Streßreaktion. *Z Kardiol* 88 (1999) 305-314
- Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, Cohen J, Dahlöf B, Deanfield J, Diez J, Drexler H, Ferrari R, van Gilst W, Hansson L, Hornig B, Husain A, Johnston C, Lazar H, Lonn E, Luscher T, Mancini J, Mimran A, Pepine C, Rabelink T, Remme W, Ruilope L, Ruzicka M, Schunkert H, Swedberg K, Unger T, Vaughan D, Weber M: The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 88 (2001) Suppl 1, 1-20
- Holmer SR, Schunkert H: Adaptive and genetic alterations of the renin angiotensin system in cardiac hypertrophy and failure. *Basic Res Cardiol* 91 (1996) Suppl 2, 65-71
- Holmer SR, Kaissling B, Putnik K, Pfeifer M, Kramer BK, Riegger GA, Kurtz A: Beta-adrenergic stimulation of renin expression in vivo. *J Hypertens* 15 (1997) 1471-1479
- Holmer SR, Hense HW, Danser J, Mayer B, Riegger GAJ, Schunkert H: Beta-adrenergic blockers lower renin in patients treated with ACE-inhibitors and diuretics. *Heart* 80 (1998) 45-48
- Kaiser T, Schunkert H: Kardiovaskuläre Veränderungen bei Adipositas. *Herz* 26 (2001) 194-201
- PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358 (2001) 1033-1041
- Sadoshima J, Xu Y, Slayter HS, Izumo S: Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell* 75 (1993) 977-984
- Schrör K: Role of prostaglandins in the cardiovascular effects of bradykinin and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 20 (1992) Suppl 9, S68-73
- Sigurdsson A, Amtorp O, Gundersen T, Nilsson B, Remes J, Swedberg K: Neurohormonal activation in patients with mild or moderately severe congestive heart failure and effects of ramipril. The Ramipril Trial Study Group. *Br Heart J* 72 (1994) 422-427
- Staessen J, Fagard R, Hespel P, Lijnen P, Vanhees L, Amery A: Plasma renin system during exercise in normal men. *J Appl Physiol* 63 (1987) 188-194
- Teisman AC, van Veldhuisen DJ, Boomsma F, de Kam PJ, Tjeerdsma G, Pinto YM, de Zeeuw D, van Gilst WH: Chronic beta-blocker treatment in patients with advanced heart failure. Effects on neurohormones. *Int J Cardiol* 31 (2000) 7-12
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342 (2000) 145-153
- Zucker IH, Wang W, Pliquett RU, Liu JL, Patel KP: The regulation of sympathetic outflow in heart failure. The roles of angiotensin II, nitric oxide, and exercise training. *Ann N Y Acad Sci* 940 (2001) 431-443

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Heribert Schunkert  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II  
Franz-Josef-Strauss-Allee 11  
93053 Regensburg  
Fax 0941/944 7235

E-Mail: heribert.schunkert@klinik.uni-regensburg.de