37. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Hochdruckliga e. V. DHL® –
Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention

Current congress

Messe und Congress Centrum Halle Münsterland, Münster

12.–14. Dezember 2013

Quelle: Presseamt Münster, Tilmann Roßmöller

Quelle: Presseamt Münster

4 Vaskuläre Salzsensitivität
Salzhaltige Lebensmittel fördern die vorzeitige Alterung der Blutgefäße. Besonders empfindlich auf eine hohe Natriumzufuhr ist das vaskuläre Endothel. Ein kürzlich entwickelter Salzbluttest erfasst die vaskuläre Salzsensitivität. Dies könnte die Motivation zur sinnvollen Prävention erheblich steigern.

8 Genetik des Myokardinfarkts
Durch technische und methodische Entwicklungen ergibt sich heute ein deutlich klareres Bild über die genetischen Ursachen der Atherosklerose und des Myokardinfarkts. Nun gilt es, die zugrunde liegenden Pathomechanismen aufzuklären, um neue therapeutische Optionen zu entwickeln.

13 Münster
Die Stadt Münster hat mit ihren Sehenswürdigkeiten für jeden Geschmack etwas zu bieten. Besonders zur Weihnachtszeit taucht die Stadt durch die beleuchteten Häuser in eine stimmungsvolle Atmosphäre, die zu einem Bummel auf dem Weihnachtsmarkt einlädt.

Liebe Gäste, liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir begrüßen Sie sehr herzlich zum 37. Wissenschaftlichen Kongress der Deutschen Hochdruckliga e. V. DHL® – Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention in der Münsterlandhalle in Münster! Mit unserem Kongress möchten wir einen Bogen spannen zwischen Wissenschaft und Klinik und Ihnen eine interessante Übersicht über die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie geben. Wo stehen wir in der klinischen Versorgung: Welche Rolle spielt die Niere im Management der arteriellen Hypertonie? Was sollen wir bei therapierefraktärer Hypertonie tun? Wie behandeln wir metabolische Begleiterkrankungen? Darüber hinaus möchten wir mit Ihnen die wichtigsten Neuigkeiten im Bereich der Grundlagenforschung diskutieren: Was können wir von der Erforschung des Genoms und des Proteoms erwarten? Welche Rolle spielen MicroRNAs zukünftig? Welche neuen Erkenntnisse gibt es über die hypertonieinduzierte endotheliale Schädigung?

Der diesjährige Kongress steht unter dem Motto „Gemeinsam für einen guten Blutdruck“. Die arterielle Hypertonie ist in vielen Ländern die Volkskrankheit Nummer 1 und führt mit ihren Folgeerkrankungen sehr häufig zu unterschiedlichen chronischen Erkrankungen und zum Tod. Durch interdisziplinäre Kooperationen von Wissenschaft und Klinik können neue Erkenntnisse gewonnen werden, die mit dazu beitragen können, den stetigen Anstieg an Patienten mit Hypertonie in Deutschland aufzuhalten. Dieses Ziel sollten engagierte Kollegen von Fachgesellschaften gemeinsam mit Vertretern aus der Politik, der Landwirtschafts- und Ernährungsbranche sowie den Betroffenen verfolgen.

Die Umsetzung von Lebensstiländerungen steht hier an erster Stelle. Schulungsprogramme, medikamentöse und interventive Therapien sowie Selbsthilfegruppen können mit dazu beitragen, die Folgeerkrankungen der Hypertonie positiv zu beeinflussen und somit vielen Patienten zu einem besseren und längeren Leben zu verhelfen. Erstmalig findet eine gemeinsame Sitzung der Selbsthilfegruppen und Regionalbeauftragten am Donnerstagnachmittag vor der Mitgliederversammlung statt: „Förderung der Compliance“. Es folgen 2 Symposien zur nichtmedikamentösen Behandlung der Hypertonie: „Stressabbau – Gesünder durch Musik und Entspannung“ sowie „Ernährung und Sport: Was essen, wie laufen?“ Weiterhin findet am Freitag im Erbdrostenhof das Patientenseminar statt.

Wir freuen uns, dass viele Fachgesellschaften unserer Einladung gefolgt sind, in gemeinsamen Symposien neue Erkenntnisse zu präsentieren und mit Ihnen zu diskutieren:

- Deutsche Gesellschaft für Angiologie
- Deutsche Gesellschaft für Arterielle Gefäßsteifigkeit
- Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgen
- Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik
- Deutsche Diabetes Gesellschaft
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
- Biopsychosoziale Medizin

Der 37. Wissenschaftliche Kongress ist erstmals unter das Endorsement der European Society of Hypertension (ESH) gestellt. Dies verdeutlicht auch die zunehmende Einbindung der Deutschen Hypertoniegesellschaft auf internationaler Ebene. Den europäischen Hypertoniespezialisten erleichtert dies den Erhalt der Bezeichnung, da die Teilnahme von der ESH anerkannt wird. Für die Hypertensiologen und Hypertonieassistenten werden wie in den Jahren zuvor spezielle Fortbildungen angeboten, spezielle Symposien sind als „Hypertensiologischer Pfad“ ausgewiesen. Erstmalig werden Live-Interventionen übertragen: renale Denervation (RDN) mit unterschiedlichen Systemen.

Wir wünschen Ihnen in den nächsten Tagen einen angenehmen Aufenthalt, eine Bereicherung Ihres Wissens, spannende Diskussionen, angenehme Gespräche und Entspannung von Ihrer beruflichen Routine im vorweihnachtlichen Münster.

Mit herzlichen Grüßen
Ihre Kongresspräsidenten

Dr. Siegfried Eckert
Herz- und Diabeteszentrum NRW,
Bad Oeynhausen,
Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum

Prof. Dr. Hermann-Joseph Pavenstädt
UKM Münster

KARL Demeter Verlag

Donnerstag, den 12.12.2013

	Congress Saal	Weißer Saal	Roter Saal	Blauer Saal
7:30			Sitzungen des Deutschen Institutes für Bluthochdruck-forschung (DIB e.V.)	
8:00				
8:30				
9:00			Kuratoriumssitzung	Sitzung der Regional-beauftragten
9:30				
10:00			Gemeinsame Sitzung: Vor-stand, Regionalbeauftragte, Kuratorium, Sektionen, Kommissionen	
10:30				
11:00	Kongresseröffnung und Keynote Lecture „Lewis K. Dahl und seine Wissen-schaft"			
11:30				
11:45	Sitzung der Sektion Hoch-druckdiagnostik Update sekundärer Hyperto-nieformen	Sitzung der Selbsthilfegrup-pen und Regionalbeauf-tragten Förderung der Compliance	Ernährung und Sport: Was essen, wie laufen?	RAAS, Blutdrucksenkung und kardiale Protektion
12:00				
12:30				
12:45				Pressekonferenz
13:00				
13:30	Sitzung der Kommission Interventionelle Hochdruck-therapie	Stressabbau - Gesünder durch Musik, Entspannung, Lachen		Renokardiales Syndrom
14:00				
14:30				
15:00	President's Session Adipositas			
15:30				
16:00				
16:30		Mitgliederversammlung		
17:00				
17:30				
18:00				
18:15	Feierliche Eröffnung und Preisverleihung			
18:30				
19:00				
19:30				
19:45				
20:00				

Donnerstag, den 12.12.2013

	Pavillon 2	VIP-Lounge	Foyer
7:30			
8:00			
8:30			
9:00			
9:30	Sitzung der Kommissionen Interventionelle Hochdruck-therapie		
10:00			
10:30			
11:00			
11:30			
11:45			
12:00			Permanente Posteraus-stellung
12:30			
12:45			
13:00			
13:30			
14:00			
14:30			
15:00			
15:30			
16:00			
16:30			
17:00			
17:30			
18:00			
18:15			
18:30			
19:00			
19:30			
19:45			
20:00			

Freitag, den 13.12.2013

	Congress Saal	Grüner Saal	Weißer Saal	Roter Saal
8:00				
8:30				
9:00	Interventionelle Behandlung der therapiefraktären Hypertonie? Live-Case Sitzung	Genomics und Proteomics in der Hypertonieforschung	Sitzung der Kommission Diabetes, Adipositas und Hypertonie mit der AG Herz und Diabetes der DDG „Me-tabolism meets hypertension & heart"	Forum junge Hypertensiologie Aktuelles aus der experimen-tellen Hypertensiologie
9:30				
10:00				
10:30				
10:45		Kardiovaskuläre Protektion mit der Polypille	Sitzung der Kommission Schlaganfall	Sitzung der Kommission Vaskuläre Struktur und Funktion
11:00				
11:30				
12:00				
12:15				
12:30	„Kardiovaskuläre Risiko-patienten – Routine oder Herausforderung?" Bayer Vital GmbH	Innovative Hypertoniethera-pie 2013 Berlin-Chemie AG	Angewandte Hypertoniebe-handlung - Von der Gefäßelas-tizität bis zur evidenzbasierten Therapie in der Praxis Servier Deutschland GmbH	Renale Denervierung: Hype und Hoffnung - Zukunftaus-sichten Medtronic GmbH
13:00				
13:30				
14:00	Sitzung der Kommission Sportmedizin Sport- und Ernährungsmedizin in der Hochdrucktherapie	Joint Session DHL, Inter-nationale Gesellschaft für Biopsychosoziale Medizin Wie erreichen wir einen guten Blutdruck?	Sitzung der Kommission Versorgungsstrukturen Epidemiologie der Hypertonie und Versorgungsmedizin	Endotheliale Signale und Gefäßschädigung
14:30				
15:00				
15:30	Franz Gross Lecture			
16:00	Hochdruckleitlinien - was ist in der Praxis realisierbar?	Sitzung der Sektion Arz-neimittel Neue ESH/ESC Hypertonieleit-linien: Implikationen für die tägliche Praxis	Zirkulierende mikroRNAs und Hypertonie	Joint Session: DHL und Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik Neue technische Entwicklun-gen zur Blutdruckdiagnostik und -therapie
16:30				
17:00				
17:30				
18:00				
18:30				
19:00				

Samstag, den 14.12.2013

	Congress Saal	Grüner Saal	Weißer Saal	Roter Saal
9:00	Sitzung des Wissenschaftlicher Beirates Blood cells in cardiovascular pathology	Der Patient im Fokus – die Individualisierung der Thera-pie des Patienten mit einem hohem kardiometabolischem Risiko AstraZeneca GmbH und Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Joint Session: DHL® und Deutsche Diabetes Gesellschaft Gemeinsame Therapieziele bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus	Das Elektrolyt Magnesium und Hypertonie
9:30				
10:00				
10:30				
11:00	Joint Session DHL und DEGAG Arterielle Gefäßsteifigkeit Therapieeffekte auf die Gefäß-steifigkeit bei Hypertonikern	Joint Meeting AWMF gemein-sam mit der DGK Leitlinien im Gesundheits-wesen	Joint Session: FJH Cardiologist of Tomorrow Hypertonus und seine Komorbidität	Salz als vaskulärer Schädi-gungsmediator
11:30				
12:00				
12:30	Hot Topics	Sitzung der Hypertonie Akademie DHL „Fortbildung zum Hyperten-siologen"		Sitzung der Sektion Hyperto-nie-Zentrum DHL®
13:00				
13:30				
14:00				

Freitag, den 13.12.2013

	Blauer Saal	Galerie	Pavillon 1	Pavillon 2	VIP-Lounge	Foyer
8:00	Sitzung der Sektion Arzneimittel	Kommission Niere	Kommission Herz	Sitzung des Wissenschaftlichen Beirats	Sitzung der Sektion Hochdruckdiag-nostik	
8:30						
9:00	Joint Session: DHL® und DGA Deutsche Gesellschaft Angiologie Nierenarterien-angioplastie					Permanente Posteraus-stellung
9:30						
10:00						
10:30						
10:45	Joint Session: DHL® und DGA Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fett-stoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen Behandlung der Dyslipopro-teinämie bei Hypertonie					
11:00						
11:30						
12:00						
12:15						
12:30	Blutdruck im Schlaf: Bedeu-tung und Notwendigkeit der kontinuierlichen nächt-lichen Blutdruckmessung SOMNOmedics GmbH					
13:00						
13:30						
14:00		Barostim neo : Barore-zeptorstimulation bei resistenter Hypertonie CVRx Inc.				
14:30						
15:00	Qualifizierungskurs für Hypertonieassistentinnen/ Hypertonieassistenten DHL® gemäß § 4 VPO					
15:30						
16:00						
16:30						
17:00						
17:30						Moderierte Poster-sessions
18:00						
18:30						
19:00						

Samstag, den 14.12.2013

	Blauer Saal	Galerie	Pavillon 1	Pavillon 2	VIP-Lounge	Foyer
9:00	Qualifizierungskurs für Hypertonieassistentinnen/ Hypertonieassistenten DHL® gemäß § 4 VPO					Permanente Posteraus-stellung
9:30						
10:00						
10:30						
11:00						
11:30						
12:00						
12:30						
13:00						
13:30						
14:00						
14:30						
15:00						
15:30						
16:00						

Ton und Tonus – Blutdrucksenkung mit Musik

Entwicklung einer telemedizinisch gestützten bioakustischen Hypertonietherapie mittels „Virtual Lab“

P. Friedrich

B. Wolf

Akustische Signale können metabolische und zentralnervöse Funktionen modulieren und rufen physiologische Wirkungen beim Menschen hervor [1–3]. Speziell die blutdrucksenkende Wirkung bestimmter iterativer Klangmuster als Interventionsmöglichkeit bei essenzieller Hypertonie wird mit dem von der Hochschule für angewandte Wissenschaften Kempten realisierten virtuellen telemedizinisch gestützten Labor untersucht. In diesem Beitrag erläutern Prof. Petra Friedrich, Kempten, und Prof. Bernhard Wolf, München, die Motivation des neuen systemischen Therapieansatzes mittels Musik, die grundlegende Reizwirkungskette akustischer Signale sowie den Aufbau und die Bedeutung des „Virtual Lab“. Sie zeigen, dass die der Intervention dienenden akustischen Sequenzen und Klangstrukturen den Blutdruck signifikant senken können. Das implementierte virtuelle Telemedizinlabor bietet zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten in der Diagnostik und der Therapie.

Der hohe Verbreitungsgrad von Bluthochdruck beziehungsweise der essenziellen Hypertonie und den damit verbundenen Risiken sowie multifaktoriellen Ursachen erfordert neue Therapiekonzepte. Diese Anstrengungen, die aus der wissenschaftlichen Literatur von Implantaten über neue pharmakologische Konzepte bis hin zur Musiktherapie beschrieben werden, werden vom AAL Labor KoKeTT[1] und Labor für Akustik der Hochschule für angewandte Wissenschaften Kempten durch eine interventionsgesteuerte nichtinvasive musikalische Feedback-Therapie erweitert.

Warum bietet sich ein feedbackgesteuertes Interventionsverfahren an?

Ein feedbackgesteuertes Interventionsverfahren bietet sich an, da bei der häufig auftretenden stressinduzierten Hypertonie grundsätzlich Entspannungsverfahren und Lebensstiländerungen bedeutsam sind. Unterstützend kommt hinzu, dass die Blutdruckselbstmessung durch die Patienten heutzutage sehr einfach durchzuführen und aus medizinischer Sicht akzeptiert ist. Dass die selbst gemessenen Blutdruckwerte besser mit dem aktuellen Gesundheitszustand korrelieren als die im ärztlichen Umfeld gemessenen und somit bessere, gesichertere und authentischere Werte liefern, wurde bereits in vielen Studien nachgewiesen [4]. Der sogenannte „Weißkitteleffekt“ ist jedoch lediglich ein Beispiel dafür, welches Ausmaß psychophysische Reaktionen auf das physiologische Messsignal haben können.

Untersuchungen mit dem „Virtual Lab“

Mit dem „Virtual Lab“ wurde die Wirkungsweise verschiedener Klangmuster und deren Eignung für die systemischen Interventionen untersucht. Erste Ergebnisse wurden im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie an 20 Patienten mit Hypertonie ermittelt. Zusammenfassend konnte ein sehr positiver, signifikanter Effekt der Musik auf den Blutdruck (RR systolisch 1,3 %, diastolisch 0,3 %) bei der Hälfte der Patienten festgestellt werden [5].

System ermittelt authentische Datenmuster in personalisierter Umgebung

Diese klinische Untersuchung und weitere Messserien mit dem beschriebenen System haben gezeigt, dass Messungen im authentischen Umfeld eine präzise Zuordnung der Messdaten zur jeweiligen Umgebung ermöglichen [5]. Die Akzeptanz bei den Versuchspersonen war unter anderem aufgrund der technischen Reife des interaktiven Systems sehr gut. Es ist möglich, authentische Datenmuster in personalisierter Umgebung der Patienten zu erheben und damit erstmals einen unmittelbaren wirklichkeitsgetreuen Eindruck von beliebigen Interventionsstrukturen zu erhalten.

Virtuelle Laborumgebung als Entwicklungsplattform für personalisierte Therapien

Das System ist nicht auf die Messung des Blutdruckes beschränkt, sondern kann durch die Integration von weiteren Sensoren, beispielsweise in die Blutdruckmanschette, komplexe interventionskorrelierte Datenmuster erzeugen. Um individualisierte Therapien zu ermöglichen, ist ebenso die Evaluation der zirkadianen oder genderspezifischen Wirk- und Compliance-Strukturen notwendig. Die virtuelle Laborumgebung ist somit eine ideale Entwicklungs- und Erprobungsplattform für personalisierte Therapien sowie weiterer musiktherapeutischer Konzepte.

Bild: MEV

Prof. Dr.-Ing. Petra Friedrich, AAL Labor KoKeTT und Labor für Akustik, Fakultät Elektrotechnik, Hochschule für angewandte Wissenschaften Kempten,
Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Wolf, Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik der TU München

Literatur

1 Spintge R, Droh R. MusicMedicine. Gilsum, NH: Barcelona Publishers; 1992
2 Friedrich P. Etablierung einer bioakustischen Hypertonie-Therapie mittels Virtual Lab. Dissertation am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, Technische Universität München; 2010
3 To WTH, Bertolo T, Dinh V et al. Mozart Piano Sonatas as a Nonpharmacological Adjunct to Facilitate Sedation Vacation in Critically Ill Patients. Music and Medicine 2013; 5: 119–127
4 Middeke M. Arterielle Hypertonie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2005
5 Friedrich P, Weber R, Messmer A et al. Erprobung einer personalisierten Biofeedback-Therapie im Rahmen eines virtuellen Labs am Beispiel der essentiellen Hypertonie; 30. wissenschaftlicher Kongress „Hypertonie 2006“, München. DMW 2006; 131 (Suppl. 6): 169

Donnerstag, 12. Dezember 2013

Stressabbau – gesünder durch Musik und Entspannung
13:30–15:00 Uhr, Weißer Saal
(13:55–14:20 Uhr: Blutdrucksenkung durch Musik)

[1] AAL, KoKeTT = Ambient Assisting Living, Kompass Kempten Test- und Trainingszentrum

---

Forum der Industrie

Organprotektion: Herz und Nieren gleichzeitig schützen

Das auf dem diesjährigen Kongress der „European Society of Hypertension“ (ESH) in Mailand vorgestellte neue Update der ESH/ESC-Leitlinie zum Management der arteriellen Hypertonie [1] hebt wie frühere Versionen den Endorganschutz als höchstes Ziel der Hochdrucktherapie hervor. Mit Blick auf dieses Ziel wies Dr. Gérard London, Ste-Geneviève des Bois Cedex (Frankreich) darauf hin, dass das kardiovaskuläre und das renale Outcome des Hypertonikers eng miteinander zusammenhängen.

Bei Typ-2-Diabetikern ist bereits die Mikroalbuminurie mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Je mehr die Proteinurie zunimmt, desto häufiger treten kardiovaskuläre Ereignisse auf [2]. „Zur Kardioprotektion gehört deshalb untrennbar die Nephroprotektion und umgekehrt, so London. Beides erreichen lässt sich mit einer Kombinationstherapie aus Perindopril plus Indapamid (BiPreterax®N).

Renales und kardiales Risiko senken

So nahm in der ADVANCE[1]-Studie [3] unter der Kombination von Perindopril und Indapamid das Risiko für das Neuauftreten einer Mikroalbuminurie bei Typ-2-Diabetikern mit Hypertonie signifikant um 21 % ($p<0{,}0001$), das Risiko für das Fortschreiten einer bestehenden Albuminurie signifikant um 22 % ($p<0{,}0001$) ab. In der Perindopril/Indapamid-Gruppe erreichten sogar 16 % mehr Patienten eine Regression des Albuminuriestadiums um mehr als eine Stufe ($p=0{,}002$). Das Risiko für renale Ereignisse sank insgesamt um 21 % ($p<0{,}0001$). Auch die Gesamtmortalität verringerte sich unter Perindopril/Indapamid signifikant um 14 % ($p=0{,}025$), und die kardiovaskuläre Mortalität sank um 18 % ($p=0{,}027$).

Offenbar sind ACE-Hemmer in der kardiorenalen Protektion effektiver als Angiotensin-2-Rezeptorblocker, erklärte Prof. Luis M. Ruilope, Madrid (Spanien). Denn auch laut einer aktuellen Cochrane-Analyse [4] senkten ACE-Hemmer das Risiko für die Entwicklung einer Albuminurie bei Diabetikern signifikant um 29 % und das Risiko für Gesamtmortalität um 16 %. Bei Angiotensin-2-Rezeptorblockern ergab sich in beiden Punkten kein signifikanter Effekt. Möglicherweise beruht dieser Unterschied auf dem Bradykinineffekt der ACE-Hemmer. Bradykinin stimuliert die Produktion von Stickstoffmonoxid und erhöht die Ischämietoleranz des Myokards.

Mikrozirkulation normalisieren

Prof. Harry A. J. Struijker Boudier, Maastricht (Niederlande), verwies auf das Wechselspiel zwischen der Makro- und der Mikrozirkulation als den entscheidenden Mechanismus für die Entwicklung von Endorganschäden. Mit der Versteifung der Wände großer Arterien nimmt der Pulsdruck zu. Der erhöhte Druck erreicht auch das Mikrostromgebiet, in dem der Widerstand in der Folge allmählich ansteigt. Die großen Arterien wiederum reflektieren den erhöhten Druck, was die Pulswelle augmentiert.

In der REASON[2]-Studie [5] hat Perindopril/Indapamid den zentralen Blutdruck in der Aorta und den Augmentationsindex signifikant gesenkt, während unter Atenolol beide zunahmen ($p<0{,}001$). Demnach scheint die Kombination aus dem ACE-Hemmer und dem Sulfoniddiuretikum die Mikrozirkulation zu verbessern.

Dafür gibt es auch Belege aus experimentellen und klinischen Studien. Zum einen normalisierte Indapamid die verminderte Dichte und Perfusion von Nagelfalzkapillaren bei Patienten mit Hypertonie [6]. Bei spontan hypertensiven Ratten erhöhte Perindopril/Indapamid die verminderte Kapillardichte im Myokard und den verringerten Durchmesser von Arteriolen signifikant [7]. In einem anderen Rattenmodell steigerte die Gabe von Perindopril/Indapamid auch die renale Perfusion und reduzierte die Proteinurie und Glomerulosklerose [8]. Auf eine Verbesserung der Mikrozirkulation durch diese Kombinationstherapie bei Hypertoniepatienten weisen auch Studien hin, bei denen die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) als bildgebendes Verfahren eingesetzt wurde. Die verminderte Myokardperfusion und Koronarreserve nahm in diesem Patientenkollektiv innerhalb von 6 Monaten signifikant zu [9, 10].

Fazit

Eine Verbesserung der Mikrozirkulation, wie sie unter der Gabe von Perindopril/Indapamid gezeigt werden konnte, ist zwar die Basis von organprotektiven Effekten. Doch letztlich kommt es darauf an, das Risiko für renale und kardiale Endpunkte sowie die Mortalität des Hypertonikers zu senken, sagte Ruilope abschließend. Und dies sei für die Kombinationstherapie aus Perindopril und Indapamid umfassend belegt.

Literatur

1 Mancia G et al. Eur Heart J 2013; 34: 2159–2219
2 Miettinen H et al. Stroke 1996; 27: 2033–2039
3 Patel A et al. Lancet 2007; 370: 829–840
4 Ly J et al. Cochrane Database Syst Rev 2012; 12: CD004136
5 Asmar RG et al. Hypertension 2001, 38: 922–926
6 Debbabi H et al. Am J Hypertens 2010; 23: 1136–1143
7 Rakusan K et al. Mikrovasc Res 2000; 59: 243–254
8 Renaud IM et al. Fundam Clin Pharmacol 2004; 18: 437–447
9 Mourad JJ et al. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2003; 4: 94–95
10 Neglia D et al. J Hypertens 2011; 29: 364–372

Quelle: Symposium „Benefits of ACE inhibition/diuretic along the cardiorenal continuum“ im Rahmen der 23. Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie und kardiovaskuläre Protektion in Mailand am 14.06.2013, veranstaltet von der Servier Deutschland GmbH, München

[1] Action in Diabetes and VAscular disease: Preterax and DiamicroN MR Controlled Evaluation
[2] Preterax and REgression of Arterial stiffness in a cONtrolled double blind study

Die chronische Nierenerkrankung

Neue Erkenntnisse zu Phosphat und Endothel

M. Brand

Die chronische Nierenerkrankung (CKD) ist mit einem signifikant erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. Das Risiko nierenerkrankter Patienten für einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall ist etwa 10- bis 100-mal höher als bei nierengesunden Personen vergleichbaren Alters. Das kann dazu führen, dass beispielsweise junge Patienten im Alter zwischen 25 und 34 Jahren, die auf eine Nierenersatztherapie angewiesen sind, eine im Vergleich zu gleichaltrigen, nierengesunden Personen etwa 375-fach erhöhte Mortalität haben. Patienten mit einer Nierenerkrankung leiden häufig unter Begleiterkrankungen (z. B. arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus), die zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führen können. Dennoch gibt es vermutlich weitere, bisher unentdeckte Schlüsselmechanismen, die das hohe kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten triggern. Die Arbeitsgruppe um Prof. Marcus Brand, Münster, fokussiert dabei insbesondere auf die Erforschung der Mechanismen, die zu einer CKD assoziierten vaskulären Fehlfunktion und einer gestörten Angiogenese führen.

Sowohl bei CKD-Patienten als auch in verschiedenen Tiermodellen der Urämie konnte in den letzten Jahren nachgewiesen werden, dass insbesondere die vaskuläre Fehlfunktion, das heißt zum Beispiel die endotheliale Dysfunktion oder die Gefäßarteriosklerose, mit ursächlich für das CKD assoziierte hohe kardiovaskuläre Risiko sind.

Hyperphosphatämie – ein wichtiger Risikofaktor für die akzelerierte Gefäßwandkalzifikation

Die Mechanismen, die bei einer Nierenerkrankung zu einer Gefäßwandverkalkung führen können, wurden in den letzten Jahren intensiv beforscht. Dabei konnte gezeigt werden, dass erhöhte Phosphatspiegel über eine osteoblastenartige Differenzierung glatter Gefäßmuskelzellen zu einer Kalzifikation der Tunica media der Gefäßwand führen, die dann konsekutiv in einer Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit mündet [1]. Tatsächlich konnten Beobachtungsstudien in der Allgemeinbevölkerung aber auch bei CKD-Patienten zeigen, dass erhöhte Serumphosphatspiegel mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität dieser Patienten assoziiert sind [2, 3].

Anorganisches Phosphat beeinflusst die endotheliale Gesundheit

Kürzlich konnte nachgewiesen werden, dass erhöhte Phosphatspiegel auch direkte toxische Effekte auf Gefäßendothelzellen ausüben. In verschiedenen In-vitro-Modellen wurde nachgewiesen, dass erhöhte Phosphatspiegel eine Endothelzellapoptose induzieren, die endotheliale Produktion von Stickstoffmonoxid reduzieren und zur Generierung gefäßschädigender, freier Sauerstoffradikale beitragen [4]. In vivo konnte im sogenannten CAM[1]-Modell nachgewiesen werden, dass Phosphat in erhöhten Konzentrationen das Aussprossen kleiner Gefäße (Angiogenese) inhibiert beziehungsweise zu einer Regression der vorhandenen Mikrostrombahn führt (Abb. 1). Darüber hinaus wurde mittels Rasterkraftmikroskopie nachgewiesen, dass Phosphat die endotheliale Zellsteifigkeit – ein struktureller und funktioneller Marker für die endotheliale Gesundheit – beeinflusst [5].

Interessanterweise führen hohe Phosphatspiegel zu einer vermehrten, aktiven Formation sogenannter endothelialer Mikropartikel. Diese Mikropartikel sind kleine Membranpartikel (0,1–1,0 µm), die unter Konditionen zellschädigender Einflüsse (z.B. Hyperphosphatämie) gebildet werden. Eine erhöhte Anzahl im Blut zirkulierender Mikropartikel korreliert mit einer funktionellen Störung des Endothels.

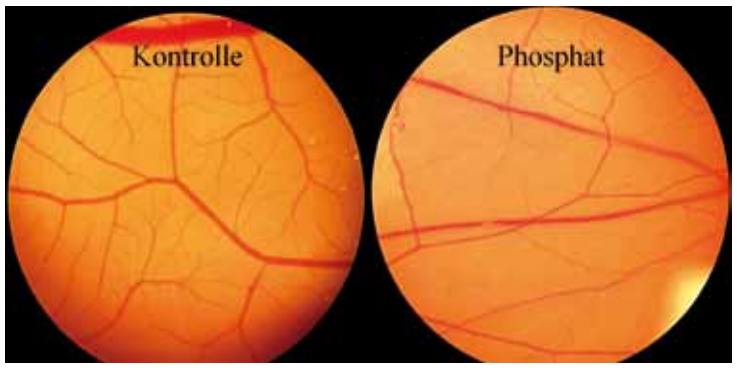


Abb. 1 **Antiangiogene Effekte hoher Phosphatspiegel auf die Chick-Chorioallantoic-Membran (CAM-Modell). Lokale Behandlung der CAM-Oberfläche mit physiologischer Kochsalzlösung (Kontrolle) und 10 µl einer 2,5 mmol/l-Phosphatlösung (Phosphat). Während in der Kontrollmembran ein engmaschiges vaskuläres Gefäßnetz zu erkennen ist, führt die Phosphatbehandlung zu einer signifikanten Reduktion der Mikrostrombahn.** Quelle: Univ.-Prof. Dr. Marcus Brand, Münster

Wie triggern erhöhte Phosphatspiegel die endotheliale Dysfunktion?

Mittels Proteomanalyse wurden endotheliale Zellen, die einem Hochphosphatmedium ausgesetzt waren, analysiert und dabei mit Zellen verglichen, die mit normalem Phosphatmedium behandelt wurden. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Hochphosphatbehandlung das endotheliale Annexin-II-Protein signifikant herabregulierte. Diese Ergebnisse konnten durch die Behandlung endothelialer Zellen mit Patientenserum, das erhöhte Phosphatspiegel aufwies, reproduziert werden [5].

Welche Bedeutung hat Annexin II für die Endothelzellen?

Annexin II ist ein pleiotropes Protein, das für die Steuerung verschiedener zellulärer Prozesse in endothelialen Zellen von zentraler Bedeutung ist. Das Protein ist unter anderem in die Prozesse der Fibrinolyse, der Zelladhäsion, der Signaltransduktion und der Angiogenese involviert. Es konnte gezeigt werden, dass die mit einer Hyperphosphatämie assoziierte Herunterregulation von endothelialem Annexin-II-Protein nicht genexpressionsvermittelt verläuft, sondern vielmehr über einen aktiven Verlust von Annexin II über die

[1] CAM = Chick-Chorioallantoic-Membran

Vaskuläre Salzsensitivität des Menschen

Entschlüsselt Blut dieses Rätsel?

H. Oberleithner

Unsere traditionellen Lebensmittel (z. B. Brot, Käse, Wurst, Soßen, Fertiggerichte, etc.) enthalten häufig hohe Mengen an Kochsalz (Natriumchlorid) und fördern somit die vorzeitige Alterung der Blutgefäße. Besonders empfindlich auf eine hohe Natriumzufuhr ist das vaskuläre Endothel, das durch Salz seine schützenden negativen Oberflächenladungen verliert. Die in der Blutbahn zirkulierenden Erythrozyten reiben sich an diesen Oberflächen „wund". Ein kürzlich entwickelter sogenannter Salzbluttest (SBT) quantifiziert dieses Geschehen und gewährt dadurch einen Einblick auf den Zustand der Blutgefäße. Der Test erfasst die vaskuläre Salzsensitivität, was die Motivation zur sinnvollen Prävention erheblich steigern könnte, meint Prof. Hans Oberleithner, Münster.

Über Millionen von Jahren hinweg hat sich der Mensch mit etwa 1 g Salz (NaCl) pro Tag begnügt und erst jüngst, seit vielleicht 8000 Jahren, seinen täglichen Salzkonsum um das 10-Fache gesteigert. Damit sind die Nieren in ihrer Ausscheidungskapazität häufig überfordert.

Salz schädigt die endotheliale Glykokalyx

Natrium wird im Körper in den Zwischenzellräumen abgelagert und schädigt dadurch langfristig den Organismus. Einer der ersten „Ankerplätze" des durch die Nahrung aufgenommenen Natriums ist der negativ geladene Oberflächenfilm der Gefäßinnenwand, die endotheliale Glykokalyx. Diese Schutzschicht wird durch Salz geschädigt, wodurch die Endothelzellen zunehmend steif werden. Da jedoch nur elastische Endothelzellen ausreichend das gefäßerweiternde Gas Stickstoffmonoxid (NO) erzeugen können, wird der periphere Gefäßwiderstand steigen und sich allmählich ein arterieller Bluthochdruck einstellen. Die Folgen werden erst erkannt, wenn klinische Symptome auftreten, da diese Entwicklung schleichend und weitgehend unbemerkt abläuft. Allerdings sind dann meist bereits Schäden am Gefäßsystem vorhanden, die nicht mehr rückgängig gemacht werden können. Daher ist es von großer Bedeutung

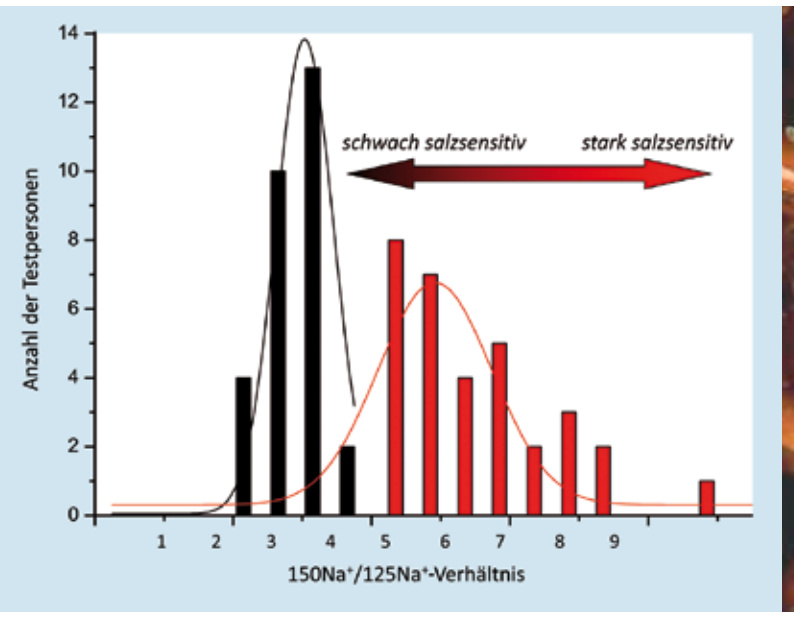


Abb. 1 **Häufigkeitsverteilung der Salzsensitivität von 61 gesunden Testpersonen (Durchschnittsalter: 23 Jahre). Die Zahlen der x-Achse spiegeln die Verhältnisse der Sedimentationsgeschwindigkeiten von Erythrozyten in jeweils 2 Lösungen unterschiedlicher Natriumkonzentration (125 bzw. 150 mM) wider. Je höher diese Zahl, umso salzempfindlicher ist das Individuum. Der Doppelgipfel weist auf 2 unterschiedliche Populationen hin.** Quelle: nach [2]

– auch aus volkswirtschaftlicher Sicht – bereits frühzeitig die Salzsensitivität eines Individuums zu erfassen, um entsprechend vorzubeugen.

Erythrozyten als Indikatoren der Gefäßwand

Überraschenderweise „berichten" Erythrozyten über den Zustand der Gefäßbahn, in der sie sich bewegen [1]. Weist nämlich Letztere eine „verwundete" endotheliale Glykokalyx auf, wird die Erythrozytenoberfläche – wahrscheinlich durch mechanische Interaktion – ebenfalls in Mitleidenschaft gezogen. Genauer gesagt verlieren ebenfalls die Erythrozyten ihre negativen Ladungen, da sie an den „entladenen" Gefäßwänden „entlangschleifen". Natrium spielt dabei eine Schlüsselrolle, da dieses Kation bevorzugt die negativen Ladungen des Endothels und auch der Erythrozyten besetzt und damit die unerwünschte Interaktion zwischen Blut und Gefäßwand herbeiführt.

Salzbluttest bestimmt Salzsensitivität der Blutgefäße innerhalb einer Stunde

Auf dem oben geschilderten Prinzip baut der Salzbluttest auf [2]. Er

Freisetzung endothelialer Mikropartikel beeinflusst wird. Annexin II konnte dabei in Mikropartikeln nachgewiesen werden, die aus mit Hochphosphat behandelten Endothelzellen freigesetzt wurden [5].

Diesen Ergebnissen folgend bleibt zu spekulieren, ob eine pharmakologische Beeinflussung der endothelialen Annexin-II-Expression zu einem dysfunktionalen, prokoagulativen und proinflammatorischen Phänotyp dieser Zellen führen kann. Genau diese endothelialen Alterationen finden sich interessanterweise sowohl in Tiermodellen der Urämie als auch bei Patienten mit einer Nierenerkrankung. Um diese pathophysiologische Interaktion zwischen einer Hyperphosphatämie und Annexin II genauer zu verstehen, sind weitere Studien erforderlich.

Fokus zukünftiger Studien: Interaktion zwischen Phosphat und Gefäßendothel

Diese aktuellen Studien belegen, dass eine Hyperphosphatämie über verschiedene zelluläre Mechanismen zu einer vaskulären Dysfunktion führen kann. Das genauere Verständnis der biologischen Einflüsse des Phosphats auf die Endothelfunktion könnte es zukünftig ermöglichen, die zugrundeliegenden Mechanismen der vaskulären Dysfunktion von Patienten mit einer Nierenerkrankung besser zu verstehen und geeignete Maßnahmen zu entwickeln, um das hohe kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten effektiv zu senken.

Univ.-Prof. Dr. Marcus Brand,
Medizinische Klinik D,
Universitätsklinikum Münster

Literatur

1 Ellam TJ, Chico TJ. Phosphate: the new cholesterol? The role of the phosphate axis in non-uremic vascular disease. Atherosclerosis 2012; 220: 310–318
2 Ganesh SK, Stack AG, Levin NW et al. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 2131–2138
3 Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. Circulation 2005; 112: 2627–2633
4 Di Marco GS, Hausberg M, Hillebrand U et al. Increased inorganic phosphate induces human endothelial cell apoptosis in vitro. Am J Physiol Renal Physiol 2008; 294: F1381–7
5 Di Marco GS, König M, Stock C et al. High phosphate directly affects endothelial function by downregulating annexin II. Kidney Int 2013; 83: 213–222

Donnerstag, 12. Dezember 2013

Renokardiales Syndrom
13:30–15:00 Uhr, Blauer Saal
(13:30–13:50 Uhr: Niereninsuffizienz und Angiogenese)

beruht auf der Beobachtung, dass die Oberfläche von Erythrozyten Natrium „puffern“ kann, und zwar umso besser, je mehr elektrische Ladungen vorliegen. Da Letztere die „Qualität“ der Gefäßwand widerspiegeln, ist es möglich, aus einer Blutprobe die Salzsensitivität der Blutgefäße unabhängig von Alter und Geschlecht zu bestimmen. Dafür ist eine kleine Menge gewaschener Erythrozyten notwendig, die in 2 Elektrolytlösungen unterschiedlicher Natriumkonzentration schwerkraftabhängig sedimentieren. Erythrozyten mit einer hohen Natriumpufferkapazität (hohe Dichte von negativen Oberflächenladungen) verkleben weniger stark miteinander und sinken deshalb langsamer ab als solche mit einer geringen Natriumpufferkapazität. Aus diesem labortechnisch einfachen Ansatz, der nur etwas Blut, 2 Natriumlösungen, einige wenige Hämatokritröhrchen und eine einfache Tischzentrifuge benötigt, kann innerhalb einer Stunde die Salzsensitivität eines Individuums bestimmt und dessen Gefäßstatus eingeschätzt werden (Abb. 1).

Prof. Dr. Hans Oberleithner, Institut für Physiologie II, Universität Münster

Literatur

1 Oberleithner H. Vascular endothelium leaves fingerprints on the surface of erythrocytes. Pflugers Arch 2013; 465: 1451–1458
2 Oberleithner H, Wilhelmi M. Determination of erythrocyte sodium sensitivity in man. Pflugers Arch 2013; 465: 1459–1466

Samstag, 14. Dezember 2013

Salz als vaskulärer Schädigungsmediator
11:00–12:30 Uhr, Roter Saal
(11:00–11:20 Uhr: Bestimmung der Salzsensitivität des Menschen anhand einer Blutprobe)

Zirkulierende microRNAs und Hypertonie

Welche Rolle spielen microRNAs bei der Gefäßschädigung?

A. Schober

Nichtkodierende, kurze RNA-Moleküle, sogenannte microRNAs, sind häufig evolutionär hoch konserviert und spielen eine wichtige Rolle in der Feinregulation der Genexpression [1]. Durch komplementäre Bindung von 7 Nukleotiden der microRNA an die Ziel-mRNA (meist in der nichttranslatierten Region im 3' terminalen Bereich [3'UTR]) wird entweder die Translation gehemmt oder die mRNA degradiert. Die Kürze der Erkennungssequenz führt dazu, dass eine einzelne microRNA hunderte von Ziel-mRNAs regulieren kann. Obwohl die Effekte von microRNAs auf die Proteinsynthese meist milde ausgeprägt sind (typischerweise <50%), kann dies ausreichen, um die Funktion eines Proteins abzuschalten oder die Proteinmenge in einen optimalen Bereich zu justieren. MicroRNAs werden häufig zellspezifisch exprimiert und regulieren die Differenzierung und die Aktivierung, insbesondere von Leukozyten, berichtet Univ.-Prof. Andreas Schober, München.

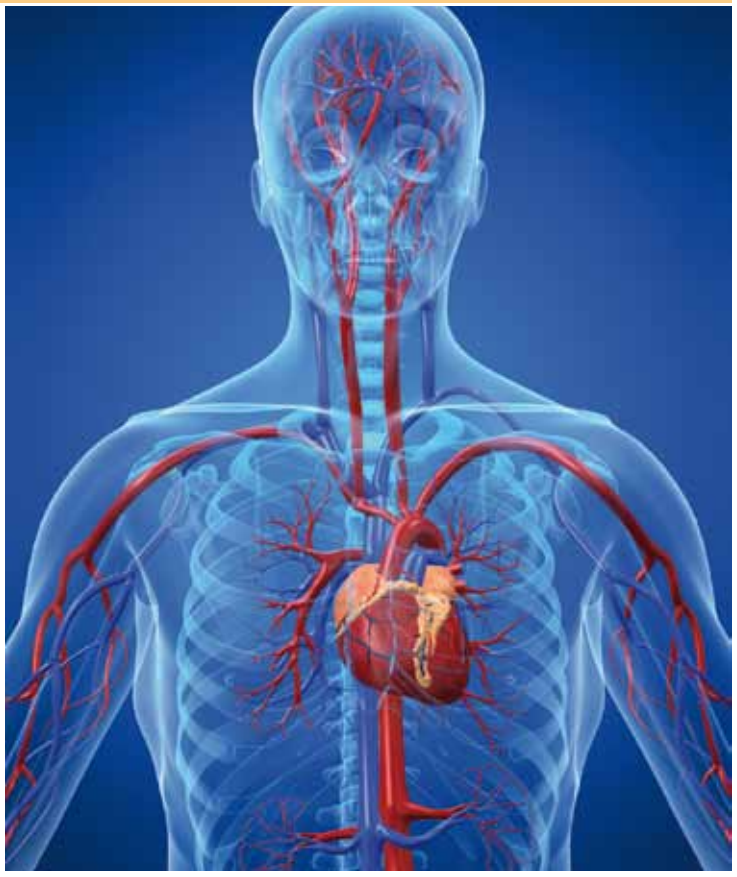
Die microRNAs miR-143 und -145 werden in glatten Muskelzellen hoch exprimiert und sind von großer Bedeutung für deren Differenzierung, indem sie unter anderem Krüppel-like factor 4/5 und das Angiotensin konvertierende Enzym (ACE) supprimieren. In Tiermodellen der akuten Gefäßverletzung, der Atherosklerose und der Aneurysmabildung konnte gezeigt werden, dass die Expression von miR-143/145 vermindert ist. Eine experimentell induzierte Steigerung der miR-143/145-Bildung führt umgekehrt zu einer geringeren Neointimabildung und Atherosklerose.

Die microRNA miR-126 spielt eine wichtige Rolle in der Angiogenese

In Endothelzellen ist miR-126 eine der am stärksten gebildeten microRNAs und spielt eine wichtige Rolle in der Angiogenese, indem diese das intrazelluläre Signalling des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) durch Suppression von SPRED1 (sprouty-related, EVH1 domain-containing protein 1) fördert. Entsprechend ist in miR-126-Knockout-Mäusen die Angiogenese nach einem Myokardinfarkt stark vermindert. Ferner wird miR-126 von geschädigten Endothelzellen im Rahmen der Atherosklerose in Mikropartikeln freigesetzt und parakrin auf benachbarte Zellen übertragen [2]. Dies dient als Signal in den Zielzellen für eine verstärkte Bildung des Chemokins CXCL12 (kurz für CXC-Motiv-Chemokin 12), das wiederum die Endothelzellregeneration verbessert. Entsprechend hat die Applikation von miR-126 in atherosklerotischen Gefäßen therapeutische Effekte, indem miR-126 die Plaquebildung verringert.

MicroRNAs vermitteln auch Signale an andere Zellen

Diese Befunde zeigen auch exemplarisch, dass microRNAs nicht nur in den Zellen, in denen sie gebildet werden, eine Rolle spielen, sondern durch den Transfer in membranumschlossenen Partikeln auch Signale an andere Zellen vermitteln. In diesem Zusammenhang ist es interessant, dass die Konzentration an miR-126 in der Zirkulation bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder Diabetes vermindert ist, vermutlich aufgrund eines Defekts der Verpackung dieser microRNA in Mikropartikel.



Quelle: Photolia

miR-155 bewirkt inflammatorische Aktivierung von Makrophagen

Leukozyten, insbesondere Monozyten/Makrophagen, werden im Rahmen der Atherosklerose oder des vaskulären Remodelings in die geschädigte Gefäßwand rekrutiert und sind essenziell an der Läsionsbildung beteiligt. In der fortgeschrittenen Atherosklerose ist die inflammatorische Aktivierung von Makrophagen durch miR-155 vermittelt. Diese microRNA reduziert die Bildung des antiinflammatorischen Transkriptionsfaktors Bcl6 (B-cell lymphoma 6) und dadurch unter anderem die Expression von CCL23 (Chemokine [C-C Motif] Ligand 23). Die gesteigerte Expression von miR-155 in inflammatorischen Makrophagen wird wiederum durch die miR-342-5p gesteuert, die die Bildung von Akt1, einem negativen Regula-

Angioplastie von Nierenarterienstenosen

Was spricht dagegen?

J. Radermacher

Die Angioplastie von Nierenarterienstenosen wird seit über 25 Jahren unter der Annahme durchgeführt, dass sich der Blutdruck und die Nierenfunktion hierunter verbessern müssten. In insgesamt 7 randomisierten Studien wurde diese Annahme bislang getestet und in keiner gelang der Nachweis eines Nutzens [1, 2], berichtet Prof. Jörg Radermacher, Minden.

Die EMMA[1]-Studie mit 49 Patienten und die schottische Studie von Webster [1] mit 55 Patienten, beide 1998 publiziert, fanden keinen blutdruckverbessernden Effekt der Angioplastie im Vergleich zu einer reinen medikamentösen Therapie. Die antihypertensive Medikation konnte geringfügig gesenkt werden, dafür war die Komplikationsrate in der Angioplastiegruppe höher. Eine Post-hoc-Analyse der Webster-Studie ließ jedoch Raum für Hoffnung, da der Blutdruck bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose deutlich fiel.

DRASTIC bestätigt Ergebnisse von EMMA- und Webster-Studie

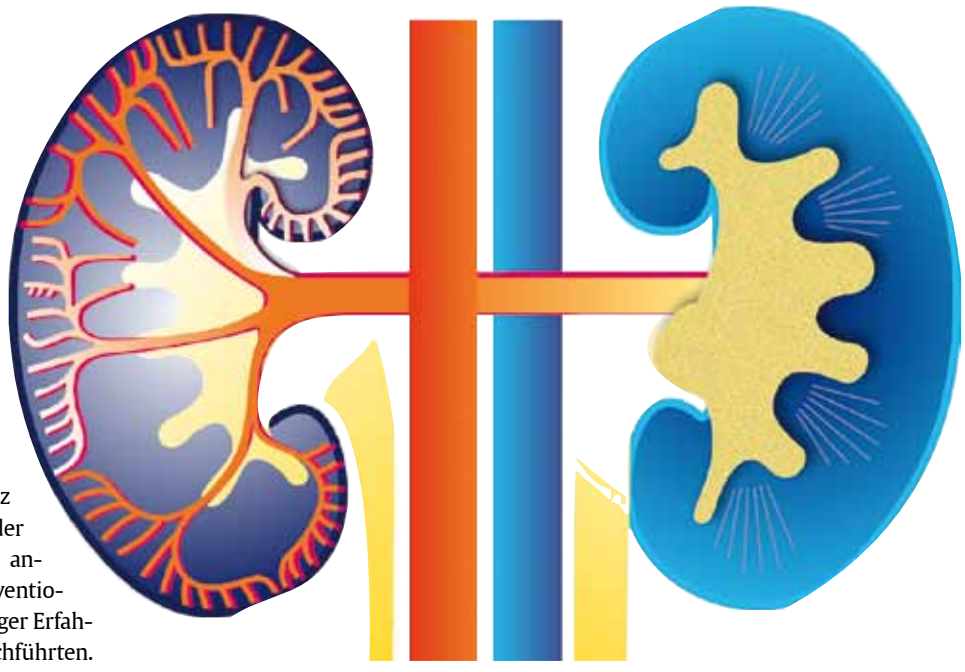
Die DRASTIC[2]-Studie [1] mit 106 Patienten bestätigte diese Ergebnisse, wurde aber heftig kritisiert, da kaum Stents verwendet und 22 von 50 Patienten aus dem Medikamentenarm nach 3 Monaten doch einer Angioplastie unterzogen wurden. Dies gab Anlass zur Hoffnung, dass künftige Studien bessere Ergebnisse für die Angioplastie zeigen könnten.

STAR-Studie: erste Studie mit renalem Endpunkt

Die STAR[3]-Studie [1] nahm 140 Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) <80 ml/min auf und war die erste Studie mit einem renalen Endpunkt (Abfall der GFR um 20% oder mehr). Während des Studienzeitraums von 2 Jahren kam es weder zu einer Nierenfunktions- noch zu einer Blutdruckverbesserung. Insgesamt 3 Todesfälle und eine terminale Niereninsuffizienz wurden jedoch direkt oder indirekt der Angioplastie angelastet, obwohl nur Interventionalisten mit über 10-jähriger Erfahrung die Angioplastie durchführten. Eine Angioplastie wurde lediglich bei 46 von 64 (72%) der Patienten in dieser Gruppe durchgeführt, da bei 18 Patienten bei der digitalen Subtraktionsangiografie (DAS) nur Stenosegrade <50% auftraten. Dies deutete auf eine Ungenauigkeit der verwandten Screeningmethoden MRT und CT-Angiografie hin.

ASTRAL: auch hier verbesserten sich Nierenfunktion und Blutdruck nicht

In der ASTRAL[4]-Studie [1] mit insgesamt 806 Patienten verbesserte sich weder die Nierenfunktion noch der Blutdruck im Vergleich zur optimalen medikamentösen Therapie im Beobachtungszeitraum von 5 Jahren. Allein die Zahl der Antihypertensivaklassen sank signifikant von 2,97 auf 2,77, wobei dieser Unterschied klinisch wenig bedeutsam ist. Die Komplikationsrate akut (37 vs. 1) und im Verlauf (69 vs. 0) war im Angioplastiearm höher. Auch diese Studie wird heftig kritisiert. Es wurden zum Beispiel nur Patienten aufgenommen, bei denen der betreuende Arzt unsicher war, ob sie von einer Angioplastie profitieren würden oder nicht.



Quelle: Thieme Verlagsgruppe, R. Stockinger

Subgruppenanalysen zeigten ebenfalls keinen Nutzen

Diese Studie erlaubte erstmals Subgruppenanalysen. Allerdings zeigte sich auch hier kein Nutzen der Angioplastie, wenn nur Patienten mit einer erfolgreichen Angioplastie mit solchen Patienten verglichen wurden, die im medikamentösen Arm bleiben konnten. Zudem profitierten selbst Patienten mit einer bilateralen Stenose >70% oder einer Stenose >70% in einer Einzelniere nicht von der Angioplastie. Auch andere Endpunkte wie ein akutes oder terminales Nierenversagen oder die Mortalität wurden nicht positiv beeinflusst.

NITER-Studie und Marcantoni 2: keine Vorteile der Angioplastie

In der NITER[5]-Studie [1] wurden Patienten mit hochgradiger Stenose (>70%) und eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 30–60 ml/min) hinsichtlich der Nierenfunktion und kardiovaskulärer Ereignisse untersucht. Erneut fand sich kein Vorteil für die Angioplastie, jedoch eine erhöhte Komplikationsrate. Diese Studie wurde bislang nur als Abstrakt veröffentlicht. Die Studie Marcantoni [2] fand bei 84 Patienten mit koronarer Herzerkrankung und einer Nierenarterienstenose (50–80%) keine Verbesserung der linkskventrikulären Hypertrophie.

---

1 EMMA = Essai Multicentrique Medicaments vs. Angioplastie
2 DRASTIC = Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative
3 STAR = Atherosclerotic Renal Artery Stenosis
4 ASTRAL = Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions
5 NITER = Nephropathy Ischemic Therapy
6 CORAL = Cardiovascular Outcomes with Renal Atherosclerotic Lesions
7 METRAS = Medical and Endovascular Treatment of Atherosclerotic Renal Artery Stenosis
8 RADAR = RAndomised multi-centre prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with hemoDynamically relevant atherosclerotic renal ARtery stenosis

tor der miR-155-Expression, vermindert. Dies bedeutet, dass miR-342-5p und miR-155 ein funktionelles Tandem in der Aktivierung von Makrophagen sind [4].

Synthetische microRNAs – eine neue Klasse von Medikamenten?

Synthetische Antisense-microRNAs können experimentell (nach intravenöser Applikation) die Effekte von microRNAs in der Gefäßwand hemmen und sind daher möglicherweise eine neue Klasse von Medikamenten. Erste klinische Studien zeigen etwa, dass die Hemmung der miR-122 in Patienten mit Hepatitis C eine vielversprechende Therapieoption sein könnte [5]. Demgegenüber ist der pharmakologische Ersatz einer vermindert exprimierten microRNA aufgrund der geringen Stabilität der microRNA mimics (ähnlich der siRNA-Applikation) deutlich schwieriger. Geeignete Verpackungssysteme, wie Nanopartikel oder Liposomen, sind für die therapeutische Verwendung von microRNAs deshalb von großer Bedeutung. Möglicherweise könnte dabei die Anreicherung der microRNAs in Mikropartikel als Vorlage dienen.

Univ.-Prof. Dr. Andreas Schober,
Experimentelle Gefäßmedizin, Institut für Prophylaxe und Epidemiologie der Kreislaufkrankheiten (IPEK), Klinikum der Universität München (KUM), Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München

Literatur

1 Wei Y, Nazari-Jahantigh M, Neth P et al. MicroRNA-126, -145, and -155: a therapeutic triad in atherosclerosis? Arterioscler Thromb Vasc Biol 2013; 33: 449–454
2 Zernecke A, Bidzhekov K, Noels H et al. Delivery of microRNA-126 by apoptotic bodies induces CXCL12-dependent vascular protection. Sci Signal 2009; 2: ra81
3 Nazari-Jahantigh M, Wei Y, Noels H et al. MicroRNA-155 promotes atherosclerosis by repressing Bcl6 in macrophages. J Clin Invest 2012; 122: 4190–4202
4 Wei Y, Nazari-Jahantigh M, Chan L et al. The microRNA-342-5p fosters inflammatory macrophage activation through an Akt1- and microRNA-155-dependent pathway during atherosclerosis. Circulation. 2013; 127: 1609–1619
5 Janssen HL, Reesink HW, Lawitz EJ et al. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. N Engl J Med 2013; 368: 1685–1694

Freitag, 13. Dezember 2013

Zirkulierende microRNAs und Hypertonie
16:00–17:30 Uhr, Weißer Saal
(16:30–17:00 Uhr: Die Rolle der microRNAs bei der Gefäßschädigung)

„Polypill“ – ein Therapieansatz bei Hypertonie?

Fixkombination zur Therapie multipler Risikofaktoren versus kardiovaskuläre Prävention bei Gesunden

R. Düsing

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten ist zur medikamentösen Hypertoniebehandlung eine Kombinationstherapie mit 2 und mehr Wirkstoffen notwendig. Grobe Schätzungen gehen davon aus, dass etwa ein Drittel aller Patienten die Zielwerte (<140/90 mmHg) mit nur einem Wirkstoff (Monotherapie) erreicht, ein weiteres Drittel benötigt hierzu eine Kombinationstherapie mit 2 Substanzen und das letzte Drittel 3 und mehr Antihypertensiva [1], berichtet Prof. Rainer Düsing, Bonn.

Quelle: ccvision

Viele Hypertoniepatienten weisen zudem behandlungsbedürftige weitere Risikofaktoren und Erkrankungen auf, die die kardiovaskuläre und renale Prognose verschlechtern (z. B. Lipidstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus), oder hatten bereits kardiovaskuläre Akuterkrankungen, die eine medikamentöse Sekundärprävention erfordern. Letztlich leiden insbesondere betagte Patienten an einer Vielzahl weiterer Krankheitsbilder (z. B. pneumologische Erkrankungen oder solche aus dem rheumatischen Formenkreis). Als Folge dieser Multimorbidität gerade älterer Menschen, die auch die Mehrzahl der Hypertoniepatienten bilden, sind Tablettenzahlen >10 pro Tag mit multiplen täglichen Dosierungszeitpunkten keine Seltenheit.

Polypharmazie wird derzeit intensiv diskutiert

Diese Polypharmazie – üblicherweise definiert als die gleichzeitige Einnahme von ≥5 Arzneimitteln – ist derzeit Gegenstand intensiver Diskussion. Unter dem Aspekt multipler und bei Einnahme mehrere Wirkstoffe weitgehend unklarer Arzneimittelinteraktionen wurde zum Beispiel eine Beschränkung der Therapie auf ein Maximum von 5 Wirkstoffen gefordert. Dies würde bedeuten, dass bei multimorbiden Patienten im Einzelfall für einzelne Indikationen gesicherte Therapien unterlassen werden. Inwieweit dieser Ansatz praktikabel und ethisch sowie juristisch vertretbar ist, erscheint derzeit noch unklar.

Tablettenzahl beeinflusst die Einnahmetreue negativ

Ein weiteres Problem multipler Arzneimittelverordnungen ist die langfristige Therapietreue der Patienten. Non-Compliance unter einer medikamentösen Therapie ist ein äußerst vielschichtiges Problem. Neuere Forschungsarbeiten zeigen, dass die Therapie selbst eine wichtige Einflussgröße ist. Neben der Verträglichkeit der einzelnen Substanzen und der Zahl der täglichen Dosierungszeitpunkte ist es insbesondere die Tablettenzahl, die die Einnahmetreue der Patienten negativ beeinflusst [2].

Die meisten Leitlinien empfehlen fixe Kombinationen

Aus diesem Grund empfehlen die meisten Leitlinien zur Hypertoniebehandlung die Verwendung sogenannter fixer Kombinationen, die im angelsächsischen Sprachraum als „single pill combinations“ bezeichnet werden. Aktuell sind bei der Indikation Hypertonie Fixkombinationen mit bis zu 3 Wirkstoffen in unterschiedlicher Dosierung verfügbar. Verschiedene Arbeitsgruppen haben darüber hinaus die Frage aufgeworfen, ob man einer antihypertensiven Therapie nicht zusätzlich andere häufig notwendige Substanzen wie zum Beispiel einen Lipidsenker (Statin), Azetylsalizylsäure (ASS) oder Metformin zufügen sollte. Solche Fixkombinationen mit 4 und mehr Wirkstoffen werden als „Polypill“ bezeichnet. Sie zielen nicht mehr gezielt auf einzelne klassische Indikationen, sondern indikationsüberschreitend auf die kardiovaskuläre Prävention.

Polypill-Debatte: Zwischen welchen Ansätzen sollte unterschieden werden?

Vor 10 Jahren wurde anlehnend an die Daten großer Interventionsstudien im British Medical Journal unter dem Titel „A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%“ der Effekt einer fixen Kombination aus 3 niedrig dosierten Blutdrucksenkern, einem Statin, ASS und Folsäure kalkuliert [3]. Der neue Ansatzpunkt dieser Arbeit war, dass nicht mehr von einer individuell indizierten Behandlung von Risikopatienten, sondern von allen Menschen ≥55 Jahre ausgegangen wurde. Bei der Polypill-Debatte sollte demnach zwischen dem Ansatz, notwendige und im Einzelfall indizierte Therapien aus Vereinfachungsgründen in einer Tablette anzubieten, und einer Bevölkerungsstrategie ohne klinische Indikationsstellung im Einzelfall unterschieden werden.

„Polypill Prevention Programme“ im Internet abrufbar

In der praktischen Umsetzung dieses Konzeptes wird seit Juni 2013 über das Internet für Patienten >50 Jahre ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen unter dem Titel „Polypill Prevention Programme – Reduce your risk of heart attack and stroke by about two thirds“ nach Ausfüllen eines kurzen Online-Fragebogens eine weder in England noch in Deutschland offiziell zugelassene Polypille mit 20 mg Simvastatin, 12,5 mg Hydrochlorothiazid, 25 mg Losartan und 2,5 mg Amlodipin für den Preis von etwa 35 € pro Monat angeboten [4]. Dabei ist hervorzuheben, dass bis heute keine Studien zu Wirksamkeit und Risiken einer solch breiten Pharmakotherapie bei Patienten ohne individuelle klinische Indikationsstellung vorliegen.

Polypille ist in Europa und den USA nicht zugelassen

Eine Polypille mit 4 und mehr Substanzen ist zur Hypertoniebehandlung oder kardiovaskulären Prävention in Europa und den USA derzeit nicht zugelassen. Aus Gründen einer langfristigen Medikamenten-Compliance erscheint das Konzept fixer Kombinationen jedoch interessant und sollte weiterverfolgt werden. Der Einsatz einer Polypille (mit niedrig dosierten Wirkstoffen zur Blutdruck- und Cholesterinsenkung) im Sinne einer Bevölkerungsstrategie ist bei fehlenden soliden Daten zur Nutzen/Risiko-Abwägung meines Erachtens abzulehnen.

Prof. Dr. Rainer Düsing,
Hypertoniezentrum Bonn, Schwerpunktpraxis Kardiologie, Angiologie, Prävention, Rehabilitation;
www.hypertoniezentrum-bonn.de

Literatur

1 Düsing R. Optimizing blood pressure Control through the use of fixed combinations. Vasc Health Risk Manag 2010; 6: 321–325
2 Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. Arch Intern Med 2005; 165: 1147–1152
3 Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. BMJ 2003; 326: 1419–1424
4 Im Internet: https://www.polypill.com/ (Stand: 02.09.2013)

Freitag, 13. Dezember 2013

Kardiovaskuläre Protektion mit der Polypille
10:45–12:15 Uhr, Grüner Saal
(11:25–11:45 Uhr: Bedeutung der Polypille bei Hypertonikern)

Ergebnisse von CORAL, METRAS und RADAR dringend erwartet

Die Ergebnisse der Studien CORAL[6] [3] (geplant 1080 Patienten), METRAS[7] [4] oder RADAR[8] [5] werden dringend erwartet. Diese versuchen, die Kritikpunkte der anderen Studien zu vermeiden. Die potenziellen Gründe dafür, warum die Angioplastie entgegen der Erwartung nicht zu einer Blutdruck- und Nierenfunktionsverbesserung führt, sind möglicherweise folgende: eine zugrunde liegende ischämische Nephropathie, eine Cholesterinembolie, eine Kontrastmitteltoxizität oder Komplikationen bei der Angioplastie.

Angioplastie sollte bislang nur im Rahmen randomisierter Studien durchgeführt werden

Solange der Beweis für einen Vorteil der Angioplastie bei Nierenarterienstenosen nicht erbracht ist, sollte eine Angioplastie vorzugsweise nur im Rahmen randomisierter Studien durchgeführt werden. Potenziell für eine Angioplastie derzeit geeignet sind Patienten mit einer bilateralen Stenose >70% oder einer Stenose >70% in einer Einzelniere mit therapierefraktärem Hochdruck (trotz ACE-Hemmer und Diuretikum), progredienter Nierenfunktionsverschlechterung, plötzlichem Lungenödem oder unerklärlicher akuter Herzinsuffizienz.

Prof. Dr. Jörg Radermacher,
Schwerpunkt Nephrologie,
Zentrum für Innere Medizin, Minden

Literatur

1 Kumbhani DJ, Bavry AA, Harvey JE et al. Clinical outcomes after percutaneous revascularization versus medical management in patients with significant renal artery stenosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am Heart J 2011; 161: 622–630 e1
2 Marcantoni C, Zanoli L, Rastelli S et al. Effect of renal artery stenting on left ventricular mass: a randomized clinical trial. Am J Kidney Dis 2012; 60: 39–46
3 Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A et al. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial. Am Heart J 2006; 152: 59–66
4 Rossi GP, Seccia TM, Miotto D, et al. The Medical and Endovascular Treatment of Atherosclerotic Renal Artery Stenosis (METRAS) study: rationale and study design. J Hum Hypertens 2012; 26: 507–516
5 Schwarzwalder U, Hauk M, Zeller T. RADAR – A randomised, multi-centre, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with haemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis. Trials 2009; 10: 60

Freitag, 13. Dezember 2013

Deutsche Gesellschaft Angiologie Nierenarterienangioplastie
09:00–10:30 Uhr, Blauer Saal
(09:20–09:40 Uhr: Angioplastie Nierenarterienstenose: Contra)

Genetik des Myokardinfarkts

Neue therapeutische Optionen erfordern Aufklärung der Pathomechanismen

J. Erdmann

Durch technische und methodische Entwicklungen ergibt sich heute ein deutlich klareres Bild über die genetischen Ursachen der Atherosklerose und des Myokardinfarkts als noch vor wenigen Jahren. Nun gilt es, die zugrunde liegenden Pathomechanismen aufzuklären, um neue therapeutische Optionen zu entwickeln, konstatiert Prof. Jeanette Erdmann, Lübeck.

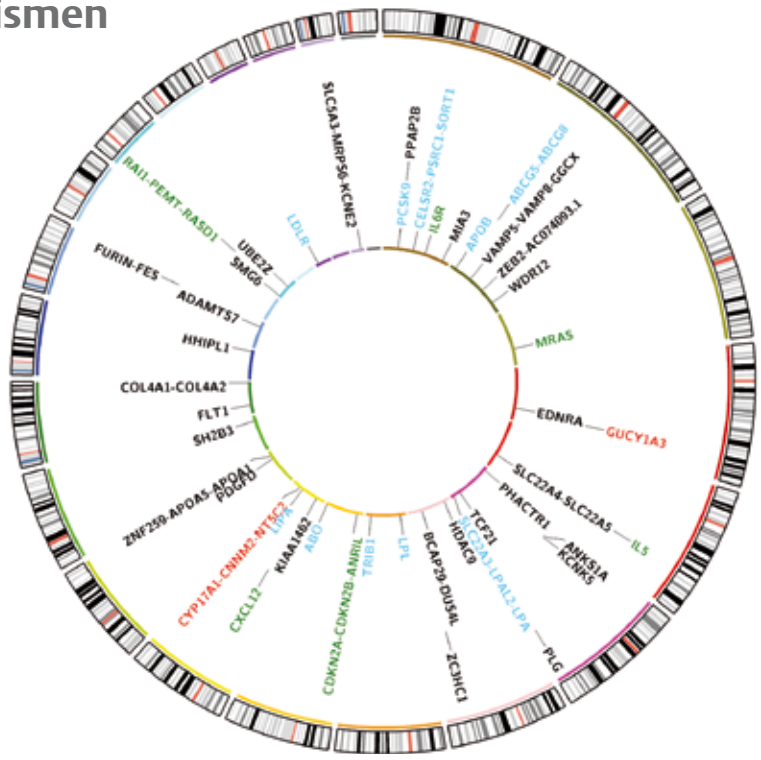


Abb. 1 **Darstellung der bislang 46 identifizierten Risikogenorte für den Myokardinfarkt. Die unterschiedlichen Farben ordnen die Gene innerhalb der Genorte den bislang bekannten Pathomechanismen für die Erkrankung zu. Grün: Inflammation, türkis: Lipidstoffwechsel, rot: Hypertonie, schwarz: bislang unbekannte Pathomechanismen.** Quelle: Prof. Dr. rer. nat. Jeanette Erdmann, Universität zu Lübeck

Der Myokardinfarkt gehört laut Statistik der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu den häufigsten Todesursachen in der westlichen Welt. Neben den traditionellen Risikofaktoren wie ein hoher LDL-Wert, Übergewicht, Rauchen und Diabetes erkennt man seit mehr als 20 Jahren die positive Familienanamnese als einen der stärksten Risikofaktoren an.

Bislang wurden 46 genetische Varianten in Studien identifiziert

Durch nationale und internationale Forschungskooperationen (CARDIoGRAM, CARDIoGRAMplusC4D) konnten seit 2007 mehr als 50 000 KHK[1]-/Herzinfarktpatienten und 130 000 gesunde Kontrollpersonen mittels genomweiter Assoziationsstudien analysiert werden. Diese Studien identifizierten bislang 46 genetische Varianten, die das Risiko der KHK und des Herzinfarkts signifikant beeinflussen (Abb. 1). Daten, die einen Einblick in die zugrunde liegenden Pathomechanismen erlauben, liegen bislang jedoch nur für eine Handvoll dieser Loci vor [1].

Pathomechanismus einer der ersten Varianten noch nicht vollständig aufgeklärt

Eine der ersten Varianten, der ein erhöhtes Risiko der KHK eindeutig und reproduzierbar zugeordnet werden konnte, liegt auf Chromosom 9p21.3 [2]. Die genetische Variante rs1333 049 erhöht das Krankheitsrisiko um 25 % pro Allel. Dieser Effekt ist vergleichbar mit der Risikoerhöhung durch eine diastolische Blutdruckerhöhung um 10 mmHg. Bei homozygoten Trägern der Variante (etwa 25 % der Deutschen) steigt das Risiko um 50 %. Obwohl diese Variante bereits vor mehr als 5 Jahren identifiziert wurde, ist der Pathomechanismus noch nicht vollständig aufgeklärt. Die funktionelle Zuordnung ist schwierig, da die Variante in einer nichtkodierenden chromosomalen Region liegt und die benachbarten Gene, CDKN2A und CDKN2B, 100 kb entfernt liegen. Aktuelle Studien lassen jedoch vermuten, dass die Variante die Regulation einiger Gene des Zellzyklus beeinflusst. Zudem scheint die nichtkodierende mRNA ANRIL eine Rolle bei der Krankheitsentstehung zu spielen [3].

Weitgehendes Verständnis der Variante im SORT1-Gen

Im Gegensatz dazu ist ein Beispiel für ein bereits recht weitgehendes Verständnis des Pathomechanismus eine Variante im SORT1-Gen auf Chromosom 1p13.3 [4]. Für den Locus konnte neben der Assoziation zur KHK und zum Herzinfarkt auch eine Assoziation zum LDL-Spiegel beschrieben werden. Der molekulare Mechanismus beruht auf der Veränderung einer Bindestelle für den Transkriptionsfaktor C/EBP, was zu einer veränderten Genexpression führt. Hierdurch reduzieren sich die Sortilin-1-Spiegel, die wiederum mit einem erhöhten LDL-Spiegel einhergehen. Weiterführende Versuche ergaben, dass Sortilin-1 Teil des Golgi-Apparates und beim Metabolismus von Apolipoprotein B enthaltenden Partikeln entscheidend beteiligt ist. Dieser KHK assoziierte Signalweg des Fettstoffwechsels war bisher nicht bekannt und ist ein Beispiel dafür, dass die Identifikation genetischer Varianten ein wichtiger Bestandteil zum besseren Verständnis der KHK ist [5].

Verständnis der Pathomechanismen kann neue therapeutische Ansätze eröffnen

Für die Zukunft besteht die berechtigte Hoffnung, dass die Entschlüsselung der zugrunde liegenden Pathomechanismen völlig neue therapeutische Ansätze sowohl bei der Prävention als auch bei der akuten Behandlung ermöglicht. So zeigt eine Variante im ADAMTS7-Gen, wie in der Praxis mögliche neue Therapieansätze identifiziert werden können. ADAMTS7 gehört zu der Familie der Metalloproteinasen, die auch durch die rheumatoide Arthritis bekannt sind. Es wird vermutet, dass diese Metalloproteinasen beim Schutz der Gefäße eine Rolle spielen. So konnte in unserer Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass ADAMTS7-Knockout-Mäuse nach gezielter Gefäßverletzung keine Neointimabildung (ein Risiko für KHK) aufweisen. Das weitere Ziel ist es jetzt, den Mechanismus vollständig aufzuklären, um somit geeignete therapeutische Ansätze zu identifizieren, die bei Trägern der ADAMTS7-Variante eine gefäßprotektive Wirkung erreichen.

Ausblick

Die unterschiedlichen genetischen Faktoren, die mit einem Myokardinfarkt assoziiert sind, zeigen, wie vielfältig die zugrunde liegenden Pathomechanismen sind. Ziel der aktuellen Forschung ist es daher, diese Mechanismen aufzuklären und neue therapeutische Optionen zu entwickeln.

Prof. Dr. rer. nat. Jeanette Erdmann, Institut für Integrative und Experimentelle Genomik, Universität zu Lübeck

[1] KHK = koronare Herzerkrankung

Literatur

1 Kessler T, Erdmann J, Schunkert H. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction--2013. Curr Cardiol Rep 2013; 15: 368
2 Samani NJ, Erdmann J, Hall AS et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. N Engl J Med 2007; 357: 443–453
3 McPherson R. Chromosome 9p21.3 Locus for CAD: How little we know. J Am Coll Cardiol 2013; pii: S0735-1097(13)02877-5
4 Linsel-Nitschke P, Samani NJ, Schunkert H. Sorting out cholesterol and coronary artery disease. N Engl J Med 2010; 363: 2462–2463
5 Musunuru K, Strong A, Frank-Kamenetsky M et al. From noncoding variant to phenotype via SORT1 at the 1p13 cholesterol locus. Nature 2010; 466: 714–719

Freitag, 13. Dezember 2013

Genomics und Proteomics in der Hypertonieforschung
09:00–10:30 Uhr, Grüner Saal
(09:50–10:15 Uhr: Genetik des Herzinfarkts: Erklären seltene Varianten die „missing heritability“?)

Vorhofflimmern bei Hypertonie

Welche Mechanismen stecken dahinter und

D. Linz

Vorhofflimmern zählt wie die linksventrikuläre Hypertrophie, die koronare Herzkrankheit und die Herzinsuffizienz zu den hypertensiven kardialen Endorganschäden. Bluthochdruck und die damit verbundene Zunahme der kardialen Nachlast erhöhen den linksatrialen Druck. Die Folgen sind eine ausgeprägte mechanische Dehnung der Kardiomyozyten und konsekutiv eine Dilatation des Vorhofs. Eine länger anhaltende atriale Volumen- und Druckbelastung führt zu einer Aktivierung des neurohumoralen Systems sowie profibrotischer und hypertrophierender Signalkaskaden [1], berichtet Dr. Dominik Linz, Homburg.

In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass unter anderem Komponenten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) zur Entstehung eines strukturellen arrhythmogenen Substrates im Vorhof, charakterisiert durch lokale Fortleitungsstörungen, beitragen (Abb. 1). Somit ist das Substrat bei Bluthochdruck vergleichbar zu dem bei einer Herzinsuffizienz [2, 3].

[1] CPAP = kontinuierlich positiver Atemwegsdruck

Bluthochdruck ist mit erhöhter sympathischer Aktivierung assoziiert

Darüber hinaus ist ein Bluthochdruck mit einer erhöhten sympathischen Aktivierung assoziiert, die – zusammen mit der Vorhofdehnung – zu vermehrt auftretenden spontanen elektrischen Entladungen führen kann. Diese können ein relevanter Trigger für Vorhofflimmern sein [1]. Zusätzlich kann insbesondere bei therapierefraktären Patienten mit Hypertonie ein obstruktives

Proteomics in der Hypertonie

Können neue Verfahren zur besseren Beur

C. Delles

Die molekularen Ursachen der Hypertonie sind in den meisten Fällen unklar. Ebenso wenig lässt sich das Zusammenspiel zwischen Bluthochdruck und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren hinsichtlich des individuellen Risikos für Komplikationen wie Nierenerkrankungen, Herzinfarkt oder Schlaganfall bei Patienten mit Bluthochdruck präzise bewerten. Biomarker können hierbei helfen, berichtet Dr. Christian Delles, Glasgow. Die gleichzeitige Analyse von hunderten Peptiden und Proteinen, die mittels der modernen „Proteomics“-Techniken möglich ist, kann sowohl das Verständnis der Ätiologie und Pathophysiologie der Hypertonie als auch die Diagnose und die Prädiktion ihrer Folgeerkrankungen verbessern.

Unter Proteomics (Proteomanalyse) versteht man die Identifizierung und die Quantifizierung aller oder zumindest einer Vielzahl von Proteinen in biologischem Material. Während genetische und genomische Analysen auf einem einzelnen Molekül (DNA) beruhen, betrachtet die Proteomanalyse eine Vielzahl von verschiedenen Molekülen, die sich in ihrer Größe und elektrischen Ladung sowie in ihren chemischen Eigenschaften und Konzentrationen stark unterscheiden. Und anders als beim Genom, in dem im Wesentlichen alle Zellen des Körpers die gleiche genetische Information tragen, unterscheidet sich das Proteom signifikant zwischen verschiedenen Zelltypen, Geweben und Organen. Dies ist in erster Linie eine enorme technische Herausforderung. Gleichzeitig hat jedoch eine Beschreibung des Proteinfingerabdrucks das Potenzial, das genaue Stadium eines Krankheitsprozesses und insbesondere seine Frühphasen erkennen und beschreiben zu können.

Welche technischen Herausforderungen gibt es?

Während für wissenschaftliche Zwecke Untersuchungen in den betroffenen Geweben und Organen am interessantesten sind, wird man für klinische Anwendungen Körperflüssigkeiten wie Serum, Plasma oder Urin bevorzugen. Diese können allerdings nur indirekt über die Vorgänge in den Organen Auskunft geben, doch dieses Problem stellt sich auch bei den traditionellen Laboruntersuchungen. Messungen im Urin haben den Vorteil, dass hier normalerweise keine größeren Mengen an Proteinen vorkommen, wohl aber Proteinfragmente (Polypeptide), die einer Messung zuträglicher sind und aus denen sich mittels Datenbanken und biomathematischer Verfahren ableiten lässt, von welchem Protein sie ursprünglich abstammen.
Um die Vielzahl von Peptiden aufzutrennen, wird eine Kombination von verschiedenen Verfahren be-

welche Therapieansätze gibt es?

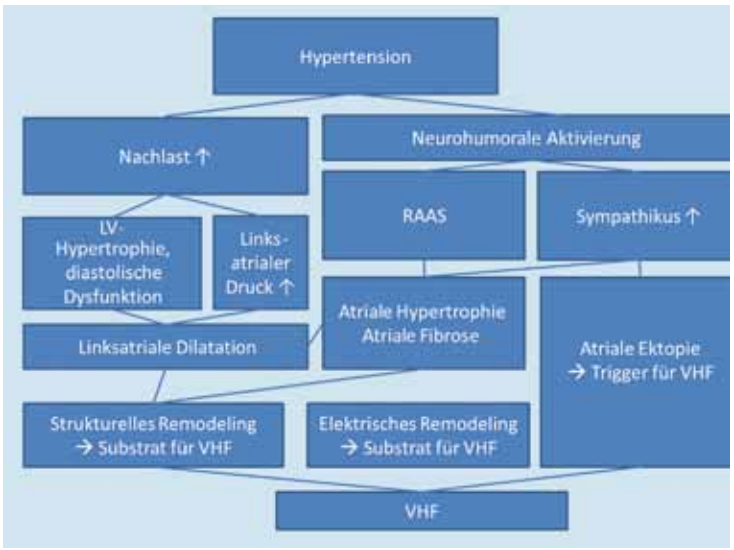


Abb. 1 **Komponenten des RAAS tragen zur Entstehung eines strukturellen arrhythmogenen Substrates im Vorhof bei.**
(LV = linksventrikulär, VHF = Vorhofflimmern, RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System)
Quelle: Dr. Dominik Linz, Uniklinikum Homburg

Schlafapnoe-Syndrom durch eine apnoeassoziierte gemischt sympathovagale Aktivierung während obstruktiv respiratorischer Ereignisse zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern beitragen [4].

Betablocker-Therapie zur Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern

Zur Frequenzkontrolle während des Vorhofflimmerns bietet sich eine antihypertensive Therapie mit einem kardioselektiven Betablocker an. Zudem scheint eine medikamentöse RAAS-Blockade zur Verhinderung des strukturellen Remodeling-Prozesses und sekundärprophylaktisch zum Erhalt des Sinusrhythmus im Sinne einer „Upstream"-Therapie anderen Antihypertensiva überlegen zu sein [5].

Welche weiteren Therapieansätze gibt es?

Ein Hypertonus ist mit einem erhöhten Wiederauftreten und einer Stabilisierung von Vorhofflimmern assoziiert. Bei Patienten mit Schlafapnoe kann eine effektive CPAP[1]-Therapie wiederauftretendes Vorhofflimmern nach elektrischer Kardioversion und nach Pulmonalvenenisolation deutlich reduzieren [6]. Ein zusätzlicher interessanter Therapieansatz bei therapierefraktären Patienten mit Hypertonie ist eine Nierenarteriendenervation. Bei Patienten mit resistentem Bluthochdruck konnte eine Nierenarteriendenervation signifikant den Blutdruck senken und wiederauftretendes Vorhofflimmern nach einer Pulmonalvenenisolation reduzieren [7]. Im Schweinemodell zeigte eine Nierenarteriendenervation sogar zusätzliche blutdruckunabhängige antiarrhythmische Effekte [4].

Thrombembolische Ereignisse als klinisch relevanteste Komplikation

Die klinisch relevanteste Komplikation bei Patienten mit Vorhofflimmern sind thrombembolische Ereignisse. Zur Risikostratifizierung eignet sich der CHA2DS2-VASc2-Score. Eine orale Antikoagulation ist indiziert, wenn neben dem Hypertonus ein weiterer Risikofaktor vorliegt.

Dr. Dominik Linz,
Kardiologie, Uniklinikum Homburg

Literatur

1 Schotten U, Verheule S, Kirchhof P et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. Physiol Rev 2011; 91: 265–325
2 Lau DH, Mackenzie L, Kelly DJ et al. Hypertension and atrial fibrillation: evidence of progressive atrial remodeling with electrostructural correlate in a conscious chronically instrumented ovine model. Heart Rhythm 2010; 7: 1282–1290
3 Li D, Fareh S, Leung TK et al. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. Circulation 1999; 100: 87–95
4 Linz D, Mahfoud F, Schotten U et al. Renal sympathetic denervation suppresses postapneic blood pressure rises and atrial fibrillation in a model for sleep apnea. Hypertension 2012; 60: 172–178
5 Schneider MP, Hua TA, Bohm M et al. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 2299–2307
6 Ng CY, Liu T, Shehata M et al. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. Am J Cardiol 2011; 108: 47–51
7 Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 1163–1170

Samstag, 14. Dezember 2013

Hypertonus und seine Komorbidität
11:00–12:30 Uhr, Weißer Saal
(12:05–12:30 Uhr: Vorhofflimmern und Hypertonie – Mechanismen und Therapieansätze)

teilung des kardiovaskulären Risikos beitragen?

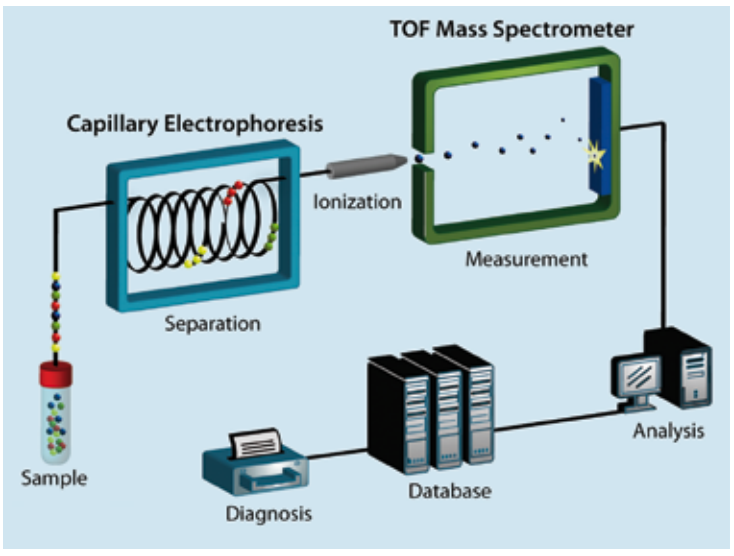


Abb. 1 **Prinzip der Proteomanalyse. Als Beispiel ist die Kapillarelektrophorese (Capillary Electrophoresis) gekoppelt an ein Massenspektrometer (TOF Mass Spectrometer) gezeigt. Die gleichen Prinzipien gelten für andere Verfahren (z. B. Flüssig-Chromatografie/Massenspektrometrie [LC/MS]). Als Probe (Sample) dienen z. B. Serum oder Urin. Nach der Aufspaltung werden die Proben analysiert (Analysis) und mit existierenden Daten (Database) zur Struktur und pathophysiologischen Rolle der Peptide verglichen. In der klinischen Proteomanalyse kann daraus eine Diagnose (Diagnosis) erstellt werden.** *(TOF = time of flight)*
Quelle: Dr. Christian Delles und Prof. Harald Mischak, University of Glasgow

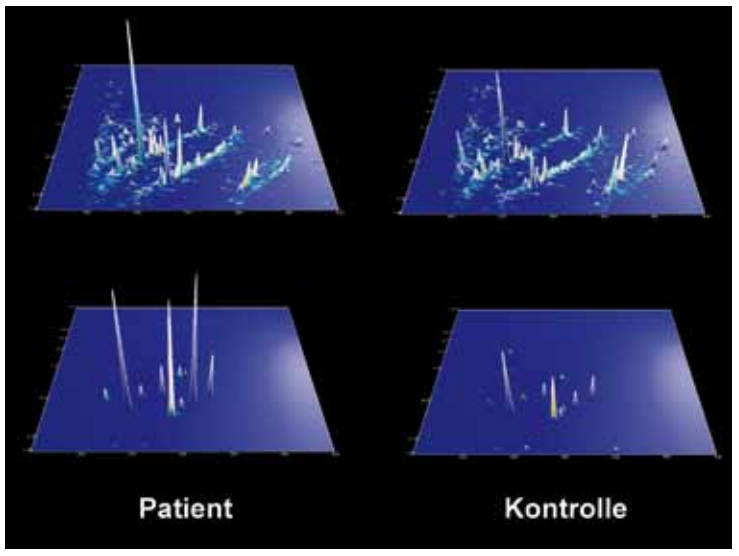


Abb. 2 **Krankheitsspezifische Muster (vereinfachtes Schema). Mittels CE-MS (Abb. 1) können Urinproben von Patienten (links) mit denen von gesunden Kontrollen (rechts) verglichen werden. Die oberen Abbildungen zeigen alle Peptide in den Proben, die unteren Abbildungen nur diejenigen Peptide, die für eine jeweilige Erkrankung charakteristisch sind. Die einzelnen Peptide sind nach der Masse und der Laufzeit in der Elektrophorese aufgetrennt dargestellt. Die Höhe der Signalspitzen ist ein Maß für die Konzentration der einzelnen Peptide.**
(CE = Kapillarelektrophorese, MS = Massenspektrometrie)
Quelle: Dr. Christian Delles und Prof. Harald Mischak, University of Glasgow

nötigt. In der Regel folgt einem ersten chromatografischen oder elektrophoretischen Schritt ein weiterer mittels Massenspektrometrie (und gegebenenfalls noch ein dritter Schritt im Sinne einer Tandem-Massenspektrometrie). In unseren Untersuchungen im Urin bevorzugen wir eine Kombination aus Kapillarelektrophorese („capillary electrophoresis") und Massenspektrometrie (Abb. 1) [1].

Klinische Proteomanalyse – der Gesamteindruck zählt

Die Vielzahl der Peptide zum Beispiel im Urin ergibt charakteristische Muster für bestimmte kardiovaskuläre und andere Erkrankungen (Abb. 2). Während es für Untersuchungen der Pathophysiologie entscheidend ist, die einzelnen Peptide und Proteine zu identifizieren (Sequenzanalyse) und ihre Konzentration zu messen, spielt dies bei der klinischen Verwendung eine geringere Rolle. Hier würde man beispielsweise bei Patienten mit Hypertonie testen, ob das Peptidmuster Hinweise auf Folgeerkrankungen ergibt, die somit in frühen Stadien erkannt werden könnten. Charakteristische Muster für koronare Herzerkrankungen, Schlaganfall, Präeklampsie und Herzinsuffizienz wurden bereits beschrieben [2] und werden von uns gegenwärtig weiter untersucht (www.eu-mascara.eu). Die Daten stammen jedoch häufig aus kleineren Studien und sind sicher noch nicht reif für eine uneingeschränkte klinische Nutzung.

Schwerpunkte in der Forschung: Niere und Blutgefäße

Weiter fortgeschritten in der Entwicklung ist hingegen ein Muster aus 273 Peptiden (CKD273), das Nierenerkrankungen wie die diabetische Nephropathie frühzeitig erkennen kann [3, 4]. Eine klinische Studie (PRIORITY), die auf diesem Test beruht, läuft gegenwärtig (www.eu-priority.org). Gleichzeitig untersuchen wir und andere Arbeitsgruppen die molekularen Veränderungen in den Nieren im Menschen und in einer Reihe von experimentellen Modellen (www.syskid.eu). Der andere Schwerpunkt unserer Arbeit, und gleichzeitig der andere wesentliche pathogenetische Aspekt der Hypertonie, ist die Studie der vaskulären Veränderungen im Rahmen einer Hypertonie, eines Diabetes und anderer Ursachen der Arterio- und Atherosklerose. Eine vergleichende Analyse von experimentellen Daten in Modellsystemen und Proteommustern von Patienten kann der Schlüssel zu neuen und gezielten Therapien sein. Ob hingegen ein hoher Blutdruck an sich – also unabhängig von den hervorgerufenen Organschäden – zu Veränderungen im Urin- oder Plasmaproteom führt, die diagnostisch und prognostisch bedeutsam sein können, ist noch nicht genau untersucht, jedoch Gegenstand von laufenden Studien.

Dr. Christian Delles,
University of Glasgow, Schottland

Literatur

1 Stalmach A, Albalat A, Mullen W et al. Recent advances in capillary electrophoresis coupled to mass spectrometry for clinical proteomic applications. Electrophoresis 2013; 34: 1452–1464
2 Delles C, Neisius U, Carty DM. Proteomics in hypertension and other cardiovascular diseases. Ann Med 2012; 44 (Suppl 1): S55–64
3 Good DM, Zürbig P, Argilés A et al. Naturally occurring human urinary peptides for use in diagnosis of chronic kidney disease. Mol Cell Proteomics 2010; 9: 2424–2437
4 Zürbig P, Jerums G, Hovind P et al. Urinary proteomics for early diagnosis in diabetic nephropathy. Diabetes 2012; 61: b3304–3313

Freitag, 13. Dezember 2013

Genomics und Proteomics in der Hypertonieforschung
09:00–10:30 Uhr, Grüner Saal
(09:00–09:25 Uhr: Proteomics in der Hypertonie)

Neue Verfahren zur kontaktlosen Messung von kardiovaskulären Signalen

Einsatz von Kameratechnik zur Messung von Herzfrequenz und Perfusion

H. Malberg

Mit neuen Kamerasensoren lassen sich die für das menschliche Auge nicht sichtbaren Perfusionsänderungen schlaggenau detektieren und visualisieren. Dies eröffnet völlig neue Möglichkeiten bei der Entwicklung klinischer und außerklinischer Medizintechnik, berichtet Prof. Hagen Malberg, Dresden.

Die Medizintechnik ist im Wandel begriffen: Begriffe wie „Ambient Assited Living“ (AAL) und Telemedizin werden zwar vielfältig publiziert und präsentiert, dennoch haben praktikable Lösungen bisher keine größere Verbreitung gefunden.
Ein zentrales Problem ist die Patienten- beziehungsweise Kundenakzeptanz, insbesondere für die Anwendungen in der Prävention. In diesem Zusammenhang sind auch die Begriffe Motivation und Spaß zu benennen, die mit unserer klassischen, klinischen Medizintechnik nun eher nicht verbunden werden können.

Kontaktlose Messverfahren als Schwerpunkt technischer Entwicklungen

Gerade in diesem Kontext gibt es neue Entwicklungen in der Sensortechnik, die neue Anwendungsgebiete in der Kardiologie ermöglichen. Ein Schwerpunkt technischer Entwicklungen sind kontaktlose Messverfahren, die entweder über eine Distanz hinweg oder durch die Kleidung hindurch kardiovaskuläre Parameter registrieren können. Sie haben ein hohes Innovationspotenzial, insbesondere für Anwendungen, die im häuslichen Bereich liegen und dabei gerade nicht wie konventionelle Krankenhaustechnik gehandhabt werden sollen.

Smartphone-Technologie wird Routineanwendungen im häuslichen Bereich zulassen

Die technischen Voraussetzungen, die uns beispielsweise die Smartphone-Technologie bietet, werden Routineanwendungen im häuslichen Bereich zulassen. Eigene Entwicklungen haben gezeigt, dass die aktuelle Generation der Smartphones leistungsfähig genug ist, um komplexe mathematische Operationen, wie sie beispielsweise zur Bestimmung der Herzratenvariabilität benötigt werden, durchzuführen (Abb. 1). Obwohl die Rechenleistung aktueller Modelle ausreichend ist, müssen die Biosignale derzeit allerdings noch durch eine externe Sensorik gewonnen werden. Bei der zu prognostizierenden Verbesserung dieser Sensoren wird möglicherweise in Zukunft die im Smartphone integrierte Messtechnik genau genug sein, um Vitalparameter reproduzierbar messen zu können.
In der EKG-Entwicklung sind es kapazitive Sensoren, die neben akustischen, ballistokardiografischen, thermografischen und anderen Messprinzipien keinen direkten Hautkontakt benötigen. Auch mit Verfahren der Hochfrequenztechnik (z.B. Nahfeldradar, ein ähnliches Verfahren nutzen die sog. „Ganzkörperscanner“) lässt sich die Herzaktivität messen.

Abb. 1 **Das „Anti-Stress-Handy“ des Instituts für Biomedizinische Technik der TU Dresden zur Bestimmung der Herzratenvariabilität und interaktiver Führung durch Entspannungsübungen.** Quelle: IBMT, TU Dresden (Fotograf: Toni Klemm)

Messung der Perfusion und des Herzschlags auch mit einfachen Kameras möglich

Einen sehr wichtigen neuen Ansatz bietet das optische Verfahren der Kameratechnik. Diese Technik arbeitet per se kontaktlos und ist beispielsweise durch Webcams außerordentlich kostengünstig und weit verbreitet. Die kamerabasierte Messung kardiovaskulärer Signale ist etwa vergleichbar mit der Pulsoximetrie. Bei dieser werden aus der Änderung der optischen Eigenschaften des pulsierenden Blutes

Standardtherapie der arteriellen Hypertonie

Neben Lebensstiländerungen benötigen die meisten Patienten eine medikamentöse Therapie

M. Hausberg

Die arterielle Hypertonie ist in Deutschland eine Volkskrankheit. In der Altersgruppe der 45- bis 54-Jährigen ist jeder Zweite betroffen. Insgesamt liegt in Deutschland bei etwa 20 Millionen Menschen eine behandlungspflichtige arterielle Hypertonie vor, berichtet Prof. Martin Hausberg, Karlsruhe.

Im Rahmen der diagnostischen Abklärung müssen zunächst sekundäre Hypertonieformen ausgeschlossen werden. Davon sind etwa 10% der Hypertoniepatienten betroffen. Weiterhin muss das kardiovaskuläre Risiko abgeschätzt werden. Dies wird durch übliche kardiovaskuläre Risikofaktoren, durch Zielorganschäden im Rahmen der Hypertonie (z.B. linksventrikuläre Hypertrophie, subklinische Atherosklerose der peripheren und hirnversorgenden Arterien, Mikroalbuminurie, erhöhte Gefäßsteifigkeit) und durch hypertonieassoziierte Erkrankungen in der Vorgeschichte (z.B. ein zerebrovaskuläres Ereignis, ein Myokardinfarkt oder eine manifeste Niereninsuffizienz) bestimmt.

Für alle Patienten sind Lebensstiländerungen wesentlich

Für alle Patienten sind Lebensstiländerungen wesentlich. Hierzu

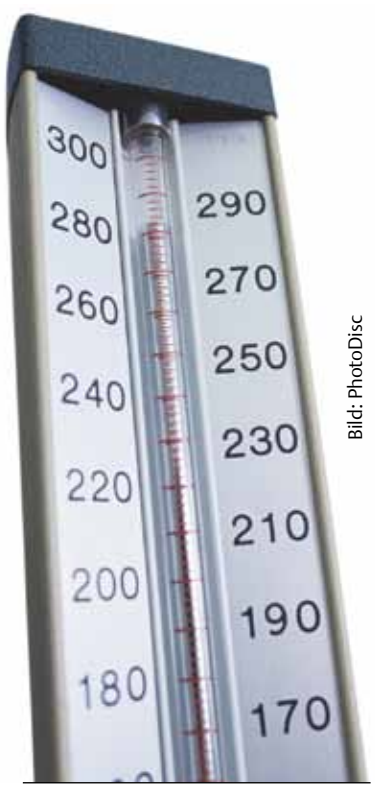


Bild: PhotoDisc

zählen eine Gewichtsabnahme bei Übergewicht (bis zu 20 mmHg systolische Blutdruckänderung bei 10 kg Gewichtsabnahme), regelmäßige sportliche Betätigung, eine kochsalzarme, ballaststoffreiche Diät, eine Moderation des Alkoholkonsums und das Management des psychosozialen Stresses. Weiterhin sollte der Nikotinkonsum aufgrund der damit verbundenen erheblichen Senkung des kardiovaskulären Risikos eingestellt werden (auch wenn durch den Nikotinverzicht im Allgemeinen keine Blutdrucksenkung erreicht werden kann). Darüber hinaus sind sekundäre Hypertonieformen durch gezielte Interventionen besser behandelbar.

Mehrheit der Patienten benötigt zusätzlich eine medikamentöse Therapie

Dennoch benötigt der überwiegende Teil der Patienten eine medikamentöse antihypertensive Therapie zusätzlich zu den oben genannten Maßnahmen [1]. Patienten mit einer Hypertonie WHO Grad III (RR>180/110 mmHg) benötigen eine unmittelbare medikamentöse Therapieeinleitung. Bei Patienten mit einer Hypertonie WHO Grad II (RR>160/100 mmHg) ist ebenfalls zumeist eine unmittelbare medikamentöse antihypertensive Therapie notwendig; bei niedrigem kardiovaskulären Risikoprofil kann einige Wochen unter Einhaltung der genannten Allgemeinmaßnahmen abgewartet werden. Patienten mit einer Hypertonie WHO Grad I (RR>140/90 mmHg) benötigen eine unmittelbare antihypertensive Therapie nur bei ungünstigem kardiovaskulären Risikoprofil, sonst kann bis zu mehreren Monaten unter Einhaltung der genannten Allgemeinmaßnahmen abgewartet werden. Bei älteren Patienten >80 Jahre ist der Wert einer medikamentösen antihypertensiven Therapie bei einer Hypertonie WHO Grad I derzeit umstritten.

Bei Hypertonie WHO Grad II und III ist eine Monotherapie meist nicht ausreichend

Antihypertensiva der ersten Wahl sind solche Substanzen, die als Monotherapie einsetzbar und gut verträglich sind sowie die kardiovaskuläre Ereignisrate senken (durch randomisierte kontrollierte Studien belegt). Dies sind Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems (RAS; ACE-Inhibitoren und Angiotensinrezeptorblocker), Kalziumantagonisten, Diuretika und Betablocker. Bei Patienten mit einer Hypertonie WHO Grad II und III ist eine antihypertensive Monotherapie meist nicht ausreichend. Daher sollte erwogen werden, hier bereits initial eine – zunächst niedrigdosierte – Kombinationstherapie einzusetzen. Günstig sind besonders Kombinationen von RAS-Hemmstoffen und Kalziumantagonisten sowie Kombinationen von RAS-Hemmstoffen und Diuretika. Der Zielblutdruck liegt bei <90 mmHg diastolisch und <140 mmHg systolisch. Bei Patienten mit Diabetes sollte ein diastolischer Blutdruck <85 mmHg erreicht werden, bei Patienten >80 Jahre ist ein systolischer Blutdruck zwischen 140 und 150 mmHg anzustreben. Weiterhin sollte ein diastolischer Blutdruck <70 mmHg unter Therapie vermieden werden. Zudem sind bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen niedrigere Zielblutdruckwerte (z.B. <130/80 mmHg) zu erwägen.

Empfehlungen bei therapierefraktärer Hypertonie

Eine therapierefraktäre Hypertonie ist als eine Hypertonie definiert, die durch 3 verschiedene Antihypertensiva in adäquater Dosierung einschließlich eines Diuretikums nicht auf den Zielblutdruck gesenkt werden kann. Die Prävalenz beträgt etwa 10%. Hier sind zunächst die Umsetzung der oben genannten Allgemeinmaßnahmen, der Ausschluss sekundärer Hochdruckformen und die Überprüfung der Medikamentenadhärenz entscheidend. Bei einer dann noch fortbestehenden Therapieresistenz gelingt häufig die Einstellung durch eine Hinzunahme anderer Antihypertensiva (Alphablocker, zentrale Sympathikolytika, direkte Vasodilatatoren, Aldosteronantagonisten). Alternativ können interventionelle Verfahren zur Hochdrucktherapie wie die perkutane renale Sympathikusablation und die Barorezeptorstimulation erwogen werden. Diese Verfahren benötigen jedoch eine strenge Indikationsstellung.

Prof. Dr. Martin Hausberg, Medizinische Klinik I mit Schwerpunkt allgemeine Innere Medizin, Nephrologie, Rheumatologie und Pneumologie, Städtisches Klinikum Karlsruhe

Literatur

1 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31: 1281–1357

Samstag, 14. Dezember 2013

Sitzung der Sektion Hypertonie-Zentrum DHL®
12:30–13:30 Uhr, Roter Saal
(12:30–12:50 Uhr: Standardtherapie der Hypertonie)

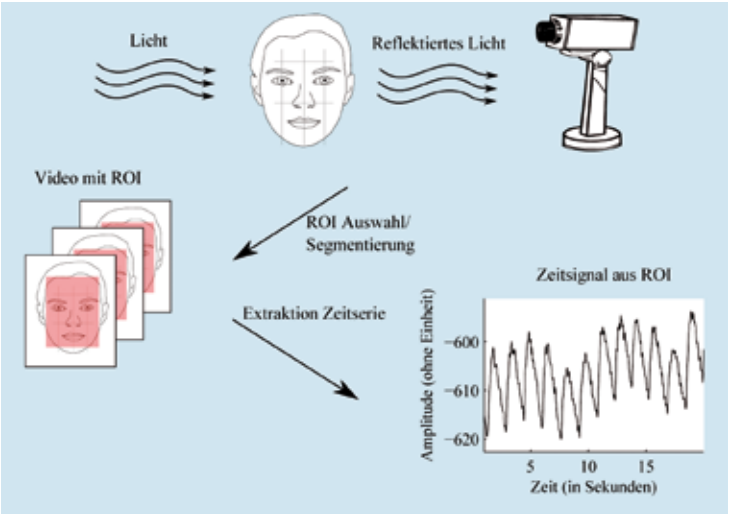


Abb. 2 **Messprinzip zur Aufnahme des Herzschlags mit Kameras.**
(ROI = Region of Interest) Quelle: IBMT, TU Dresden

die Herzfrequenz und die Sauerstoffsättigung ermittelt. Mit der kamerabasierten Messung („remote pulse plethysmography", rPPG) lassen sich dagegen mehr physiologische Informationen synchron gewinnen: die Herzfrequenz (Abb. 2), die räumliche und zeitliche Verteilung der peripheren Perfusion pro Herzschlag (Abb. 3) sowie die Respiration. Dabei werden die optischen Eigenschaften des Blutes, die durch die für das menschliche Auge nicht sichtbaren Perfusionsänderungen verursacht werden, gemessen und visualisiert.

Artefaktbehandlung – ein besonderes Problem der rPPG

Ein besonderes Problem der rPPG ist die Artefaktbehandlung. Die Bewegung des Patienten im Raum und in seiner Position zur Kamera, aber auch äußere Störeinflüsse wie Bewegungen und Licht stören dominierend die Signalaufnahme. Hierbei können modellbasierte Verfahren als ein aktives Tracking der „Region of Interest" (ROI) eingesetzt werden.

Technologie der Zukunft

Diese Technologie steht noch am Anfang ihres medizinischen Einsatzes. Die prinzipielle Funktionalität wurde gezeigt, jetzt müssen die gemessenen Phänomene mit klinischen Verläufen korreliert werden. Hier besteht die Chance, mit einem unkonventionellen Messprinzip eine völlig andere Biosignalaufnahme zu ermöglichen, die für den außerklinischen Bereich ein deutlicher Fortschritt sein würde.

Prof. Dr.-Ing. habil. Hagen Malberg, Institut für Biomedizinische Technik, TU Dresden

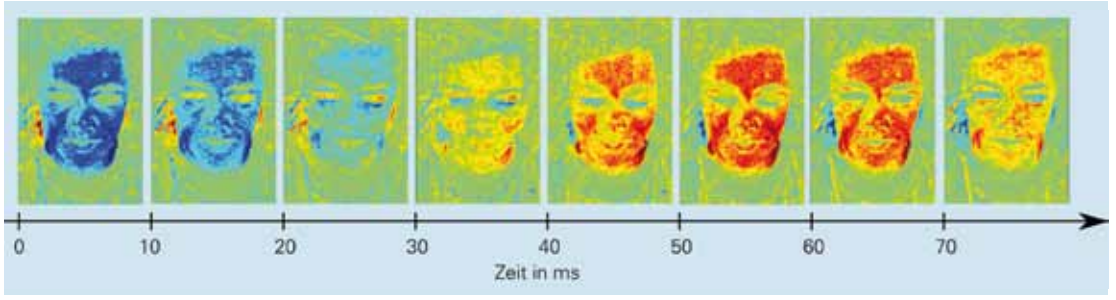


Abb. 3 **Farblich kodierte Perfusionsänderung eines im Gesicht des Probanden gemessenen Herzschlags.** Quelle: IBMT, TU Dresden

Freitag, 13. Dezember 2013

Neue technische Entwicklungen zur Blutdruckdiagnostik und -therapie
16:00–17:30 Uhr, Roter Saal
(17:00–17:30 Uhr: Neue Verfahren zur kontaktlosen Messung von kardiovaskulären Signalen)

AT_2-Rezeptor-Stimulation als vaskuläre Protektion

AT_2-Rezeptor-Agonist bewirkt antifibrotisches kardiovaskuläres Remodeling ohne Blutdrucksenkung

T. Unger

Als „enigmatisch" wurde der AT_2-Rezeptor lange Zeit bezeichnet, seit seiner Entdeckung in den späten 80er Jahren des letzten Jahrhunderts [1]. Sein gleichzeitig mit ihm beschriebener „großer Bruder", der Angiotensin-AT_1-Rezeptor, wurde schnell und umfangreich in seiner Funktion beschrieben – als derjenige Rezeptor, der die klassischen Rollen des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) vermittelt. Hierzu zählen die Vasokonstriktion und die Regulation des Salz- und Wasserhaushaltes in der Niere, beide physiologisch unter Umständen lebensrettend, aber pathophysiologisch zu Bluthochdruck und gefährlichen Störungen der Nierenfunktion führend sowie zur Atherosklerose, zur Herzhypertrophie oder zum metabolischen Syndrom beitragend, berichtet Prof. Thomas Unger, Maastricht.

All diese und eine Reihe weiterer Funktionen konnten schnell und mit großer Sicherheit dem AT_1-Rezeptor zugeschrieben werden [2]. Welche Rolle aber spielte der enigmatische kleine Bruder, der AT_2-Rezeptor, an den das Effektorpeptid des Systems, Angiotensin II, mit gleicher Stärke bindet wie an den AT_1-Rezeptor?

Deutung der Funktion des AT_2-Rezeptors

Erste Versuche einer Deutung der Funktion des AT_2-Rezeptors scheiterten mit der Annahme, er würde Ähnliches bewirken wie der AT_1-Rezeptor, lediglich in modulierter Form, vielleicht etwas schwächer oder in anderen Organen oder Situationen. Keine der klassischen Funktionen des RAS ließ sich auf ihn anwenden. Im Gegenteil: Mithilfe selektiver Rezeptor-Antagonisten zeigte sich in zahlreichen Experimenten in vitro und Tierversuchen in vivo, dass Angiotensin II über den AT_2-Rezeptor die klassischen Bahnen verlässt und Funktionen vermittelt, die denen des AT_1-Rezeptors zumeist entgegengesetzt sind oder in gänzlich neue Gebiete führen: Vasodilatation statt Vasokonstriktion, Antiinflammation statt Inflammation, Antifibrose statt Fibrose, Hemmung statt Förderung der Angiogenese und – völlig neu für das RAS – Neuroregeneration [1, 2].

AT_2-Rezeptor ist bei Erwachsenen in vielen Organen unterdrückt

Erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist dabei auch, dass der AT_2-Rezeptor im Gegensatz zum AT_1-Rezeptor im erwachsenen Organismus in vielen Organen unterdrückt ist und erst dann in hohem Maße produziert wird, wenn krankhafte Ereignisse auftreten, seien sie ischämisch wie beim Herzinfarkt oder Schlaganfall oder anders bedingt, wie zum Beispiel bei einer Traumatisierung des Nervensystems. Dieses Auftreten bei einer Gewebeschädigung ist jedoch kein isoliertes Epiphänomen, sondern – wie wir heute aus zahlreichen Experimenten wissen – mit gewebeschützenden, regenerierenden Aktivitäten des AT_2-Rezeptors verbunden.

AT_2-Rezeptor zeigt sich im Tierexperiment weitgehend blutdruckneutral

Unsere Arbeitsgruppe hat zusammen mit etlichen anderen Arbeitsgruppen rund um den Globus in jahrzehntelanger experimenteller Arbeit viele Mosaiksteinchen zum Verständnis des AT_2-Rezeptors zusammengefügt. Ein solches Steinchen ist der Einfluss dieses Rezeptors auf die Struktur von Blutgefäßen. Entgegen der ursprünglichen Annahme, Angiotensin II würde über diesen Rezeptor eine Blutdrucksenkung hervorrufen, zeigt sich der AT_2-Rezeptor im Tierexperiment weitgehend blutdruckneutral. Da er aber antifibrotisch wirksam ist, sind wir der Frage nachgegangen, ob er nicht eine antifibrotische Modulation der Gefäßwand hypertoner Tiere unabhängig von einer Blutdrucksenkung bewirken könnte.

Dies trifft tatsächlich zu: Die Behandlung hypertensiver (L-NAME) Ratten mit dem hochselektiven AT_2-Rezeptor-Agonisten Compound 21 senkte den erhöhten Blutdruck nicht, führte jedoch unter anderem zu einer signifikanten Reduktion der Gefäßhypertrophie, des Kollagengehaltes und der Pulswellengeschwindigkeit („pulse wave velocity", PWV) [3].

Ergebnisse gewinnen zunehmend an Bedeutung

Diese Befunde mögen zunächst eher unspektakulär erscheinen, insbesondere weil wir beim Hypertoniepatienten natürlich auch den Blutdruck senken wollen. Allerdings gibt es genügend Fälle, bei denen wir therapeutisch ein antifibrotisches kardiovaskuläres Remodeling ohne Blutdrucksenkung anstreben. Zudem gewinnen unsere Ergebnisse an Bedeutung, da die PWV heute zunehmend als kardiovaskulärer Risikoprädiktor erkannt wird und eine Reduktion der PWV bisher nicht von der des Blutdrucks entkoppelt werden konnte. Darüber hinaus konnten wir mit Compound 21 nach experimentellem Herzinfarkt akut und chronisch eine deutliche Verbesserung der diastolischen Herzfunktion ebenfalls ohne Blutdrucksenkung erkennen. Diese kann unter anderem wiederum auf die antifibrotische Wirkung einer AT_2-Rezeptor-Stimulation zurückgeführt werden [4].

Therapeutische Relevanz des neuen Wirkprinzips muss weiter überprüft werden

Mithilfe des AT_2-Rezeptor-Agonisten Compound 21 sind wir somit am Herz und an den Gefäßen auf ein neuartiges antifibrotisches, blutdruckunabhängiges therapeutisches Wirkprinzip der selektiven AT_2-Rezeptor-Stimulierung gestoßen und haben bisher unberührtes Gelände betreten. Weiterführende klinische Studien müssen nun die therapeutische Relevanz dieses neuen Prinzips überprüfen.

Prof. Dr. Thomas Unger, CARIM – School for Cardiovascular Diseases, Maastricht University, Niederlande

Literatur

1 Unger T. The angiotensin type 2 receptor: variations on an enigmatic theme. J Hypertens 1999; 17(12 Pt 2): 1775–1786
2 de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T et al. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. Pharmacol Rev 2000; 52: 415–472
3 Paulis L, Becker ST, Lucht K et al. Direct angiotensin II type 2 receptor stimulation in Nω-nitro-L-arginine-methyl ester-induced hypertension: the effect on pulse wave velocity and aortic remodeling. Hypertension 2012; 59: 485–492
4 Kaschina E, Grzesiak A, Li J et al. Angiotensin II type 2 receptor stimulation: a novel option of therapeutic interference with the renin-angiotensin system in myocardial infarction? Circulation 2008; 118: 2523–2532

Donnerstag, 12. Dezember 2013

RAAS, Blutdrucksenkung und kardiale Protektion
11:45–12:45 Uhr, Blauer Saal
(12:10–12:35 Uhr: AT_2-Rezeptor-Stimulation als vaskuläre Protektion)

Münster

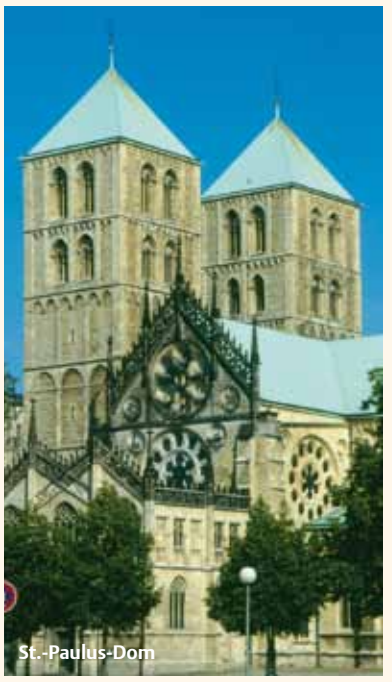
Fotos: Presseamt Münster, Tilmann Roßmöller, Joachim Busch

Prinzipalmarkt

Schloss Münster

Hafen

Rathaus


St.-Paulus-Dom

Sehenswertes

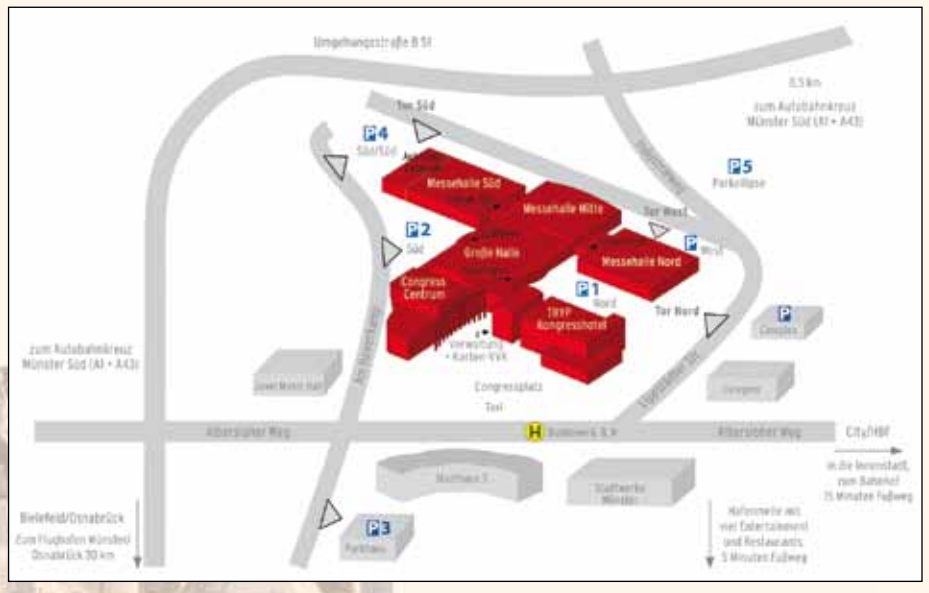
St.-Paulus-Dom

Der St.-Paulus-Dom, eine römisch-katholische Kirche, steht im Herzen der Stadt auf einer kleinen Anhöhe, dem Horsteberg. Für das Bistum hat der Dom eine besondere Bedeutung. Die markante Kathedrale zählt zu den bedeutendsten Kirchenbauten in Münster und mit seinen zahlreichen Kunstwerken zu den herausragendsten Gotteshäusern Westfalens. In der Domkammer findet man Kunst und Kultur aus 12 Jahrhunderten. Besonders aufgrund ihrer Objekte der Goldschmiede- und Textilkunst zählt sie zu den bedeutendsten Schatzkammern Europas. Zudem ist der Dom neben dem historischen Rathaus eines der Wahrzeichen der Stadt Münster.

Der Dom in seiner heutigen Gestalt – im Wesentlichen ein Werk des 13. Jahrhunderts – ist die dritte Kirche an dieser Stelle. Das Glockenspiel und der Umgang der Heiligen Drei Könige der astronomischen Uhr, ein Wunderwerk des Spätmittelalters, sind besonders zu empfehlen (Glockenspiel: Mo–Sa 12:00 Uhr, So und feiertags 12:30 Uhr).
Öffnungszeiten Dom:
sonn- und feiertags: 06:30–19:30 Uhr
werktags: 06:30–19:00 Uhr

Schloss Münster

Das Schloss Münster ist eine ehemals fürstbischöfliche Residenz mit reichem Figurenschmuck an den Fassaden, die 1767–1787 als 3-flügelige Anlage von Johann Conrad Schlaun erbaut wurde. Der Architekt errichtete den barocken Bau für Münsters vorletzten Fürstbischof Maximilian Friedrich von Königsegg-Rothenfels. Nach völliger Zerstörung des Schlosses im Jahr 1945 wurde die Außenansicht nach dem Krieg wieder originalgetreu aufgebaut. Die 91 Meter lange Schlossanlage mit 5-achsigem Mittelrisalit zeichnet sich durch die Verwendung von rotem Backstein und hellem Sandstein aus. Heute ist das Schloss Sitz der Universitätsverwaltung Münster. Auf dem Schlossplatz findet 3-mal im Jahr der große Jahrmarkt – der Send – statt, der zahlreiche Besucher anzieht. Zudem ist das Schloss ein guter Ausgangspunkt für einen Bummel durch die Straßen Münsters, da sich viele Sehenswürdigkeiten in unmittelbarer Nähe befinden.



Der Prinzipalmarkt – die „gute Stube“ Münsters

Der Prinzipalmarkt ist ein Straßenzug im westfälischen Münster und wird auch als „gute Stube“ der Stadt bezeichnet. Die Entwicklung als bürgerliche Marktstraße am Rand der Domfreiheit und an der östlichen Domburggrenze begann im 12. Jahrhundert. Der Name bedeutet Hauptmarkt, im Unterschied zum Roggenmarkt und Fischmarkt, die im weiteren Verlauf der Straße folgen. Mit seinem Grundriss und der Bebauung dokumentiert der Prinzipalmarkt die geschichtliche und bauliche Entwicklung des wirtschaftlichen und politischen Zentrums von Münster und zählt heute zu den schönsten Plätzen Deutschlands. Das Stadtleben von Münster spielt sich hauptsächlich hier ab: Neben dem Empfang von Staatsgästen und dem Feiern von Festen wird hier gerne flaniert, eingekauft und das Leben genossen.

Historisches Rathaus

Das Historische Rathaus von Münster – ein gotischer Bau aus der Mitte des 14. Jahrhunderts – befindet sich am Prinzipalmarkt. Nachdem das charakteristische Bogenhaus im Zweiten Weltkrieg weitgehend zerstört wurde, wurde es in den 1950er Jahren wieder originalgetreu aufgebaut. Neben dem St.-Paulus-Dom ist das Gebäude eines der Wahrzeichen der Stadt Münster. Bekannt wurde das Rathaus unter anderem durch die Beschwörung des Spanisch-Niederländischen Friedens, die im Friedenssaal des Gebäudes 1648 stattfand. (Öffnungszeiten Friedenssaal: Di–Fr 10:00–17:00 Uhr; Sa, So, feiertags 10:00–16:00 Uhr; Mo geschlossen)

Hafen Münster

Münsters Stadthafen wurde 1899 durch Kaiser Wilhelm II eröffnet. Der Hafen war von Beginn an vor allem als Importhafen für Getreide und Holz ausgelegt. Nach schwerer Beschädigung im Zweiten Weltkrieg wurde er bereits 1946 wieder eröffnet. Heute hat sich der Stadthafen vom Warenumschlagplatz zum Kreativkai entwickelt, der sich durch eine Mischung aus umgebauten Speicherhäusern und moderner Architektur besonders auszeichnet. Hauptsächlich sind im Hafengebiet kulturelle und gastronomische Betriebe angesiedelt, sodass sich die Münsteraner und ihre Gäste hier gerne rund um die Uhr tummeln.

Erlebenswertes

150 Jahre Porzellanmalerei in Münster
(Dauerausstellung)
bis 31.12.2013; Mo–Fr 09:00–12:00 Uhr, Mo–Do 14:00–16:00 Uhr und So 16:00–18:00 Uhr;
Porzellanmuseum, Gasselstiege 33

Geschichte der Stadt Münster
(Schausammlung)
bis 31.12.2013; Di–Fr 10:00–18:00 Uhr; Sa, So und feiertags 11:00–18:00 Uhr, Mo geschlossen;
Stadtmuseum Münster, Salzstraße 28

Domkammer der Kathedralkirche St. Paulus
(Dauerausstellung)
bis 31.12.2013; So und feiertags 11:00–16:00 Uhr, werktags (außer Mo) 11:00–16:00 Uhr;
St. Paulus-Dom, Horsteberg

Henri Matisse – Figur und Ornament
bis 16.02.2014; Di–So und feiertags 10:00–18:00 Uhr;
Kunstmuseum Pablo Picasso, Picassoplatz 1

The Bollock Brothers (UK) + who‘s Anna (D)
(Konzert)
14.12.2013; 21:00 Uhr
Gleis 22, Hafenstraße 34

Impro 005 – Die Weihnachtsshow
(Improvisationstheater)
12.–14.12.2013; 20:00 Uhr;
Theaterbühne im Kreativ-Haus, Diepenbrockstraße 28

Die Satirische Nacht
(Theater und Kabarett)
13.12.2013; 20:00 Uhr
Bürgerhaus Kinderhaus, Idenbrockplatz 8

Altstadtführung (Stadt-Lupe Münster e. V.)
12.–14.12.2013, 11:30–13:00 Uhr;
Abfahrt ab Haltestelle Touristikzentrale/Clemenskirche

Offene Licht und Schatten Führung (k3 Stadtführungen Münster)
13. und 14.12.2013;
21:00–22:30 Uhr;
Treffpunkt: vor dem Rathaus unter den Spitzbögen

Der Nachtwächter-Rundgang (StattReisen Münster e. V.)
14.12.2013; 21:00–22:30 Uhr;
Treffpunkt: Rathausinnenhof, Chillida-Bänke

Weihnachtsmeditation – Die Botschaft der Engel
13.12.2013; 20:00 Uhr;
Hörsaal H1 der Universität, Bäckergasse/Ecke Schlossplatz

Genießenswertes

Ristorante Villa Medici
Ostmarkstr. 15
Tel.: 0251/34218
Fax: 0251/3834863
Öffnungszeiten: Di–Sa ab 18:00 Uhr, So und Mo Ruhetag

Restaurant Giverny
Spiekerhof 25
Tel.: 0251/511435
Öffnungszeiten: Di–Sa ab 12:00 Uhr und ab 18:00 Uhr, feiertags ab 18:00 Uhr, So und Mo Ruhetag (Küche: 12:00–14:00 und 18:00–22:00 Uhr)

Gaststätte Pinkus Müller
Kreuzstr. 4–10
Tel.: 0251/45151
Fax: 0251/57136
Öffnungszeiten: Mo–Sa 12:00–24:00 Uhr (Küche 12:00–23:00 Uhr), sonn- und feiertags geschlossen

Restaurant Hof Zur Linde
Handorfer Werseufer 1, Münster-Handorf
Tel.: 0251/32750
Fax: 0251/327513
Öffnungszeiten: tägl. 12:00–14:00 Uhr und 18:30–23:00 Uhr

El Flamenco
Marktallee 9
Tel.: 02501/2129
Öffnungszeiten: tägl. 11:30–14:30 Uhr und 17:30–24:00 Uhr, Mo und Sa mittags geschlossen

Cavete Münster
Kreuzstraße 37/38
Tel.: 0251/4143516
Öffnungszeiten: tägl. ab 18:00 Uhr (warme Küche So–Do bis 23:00 Uhr, Fr und Sa bis 24:00 Uhr)

Gaststätte Drübbelken
Buddenstraße 14–15
Tel.: 0251/42115
Fax: 0251/42195
Öffnungszeiten: Mo–Fr 11:30–14:30 Uhr und 17:30–24:00 Uhr, Sa und So 11:30–24:00 Uhr

Kafé Kelim
Jüdefelderstr. 43
Tel.: 0251/44167
Fax: 0160/8855855
Öffnungszeiten: Mo, Di, Do, So ab 19:00 Uhr; Mi, Fr, Sa ab 21:00 Uhr
(Happy Hour: Mo, Di, Do, So 19:00–21:00 Uhr)

Magnesium und Hypertonie

Patienten mit Hypertonie können von alleiniger Magnesiumtherapie profitieren

K. Kisters

Ein Magnesiummangel spielt bekanntlich bei einer Vielzahl von kardiovaskulären Erkrankungen eine wichtige pathogenetische Rolle. Die arterielle Hypertonie ist die häufigste internistische Erkrankung. Gerade bei Patienten mit Hypertonie tritt in vielen Fällen ein Mangel an Magnesium auf [1], berichtet Prof. Klaus Kisters, Herne.

Ebenso konnte in Studien der letzten Jahre belegt werden, dass eine Magnesiumtherapie vorteilhaft bei der Behandlung der Hypertonie sein kann. So wurde in 2 kürzlich veröffentlichten Studien gezeigt, dass Patienten mit einer Grenzwerthypertonie oder einer beginnenden Hypertonie von einer alleinigen Magnesiumtherapie profitieren können und sich die Blutdruckwerte in vielen Fällen wieder normalisieren lassen [1, 2]. Auch bei einer bereits etablierten Hypertonie hat Magnesium in der Therapie einen wichtigen Stellenwert und führt zu einer weiteren Blutdrucksenkung sowie gegebenenfalls zur Einsparung von Medikamenten zur Hypertoniebehandlung [1].

Magnesium besonders bei lebensgefährlichen Herzrhythmusstörungen wirksam

Die Problematik eines Magnesiummangels beim Auftreten von Herzrhythmusstörungen ist seit vielen Jahren ebenfalls gut dokumentiert. Besonders Patienten mit lebensgefährlichen Herzrhythmusstörungen vom Typ der

Quelle: DigitalVision

Torsades-de-Pointes-Tachykardien sprechen sehr gut auf eine Magnesiumtherapie an. Hier ist Magnesium bekanntermaßen das Mittel der Wahl. Ebenfalls wurde ein positiver Einfluss von Magnesium auf supraventrikuläre Tachykardien und auf eine gehäufte Extrasystolie beschrieben. Darüber hinaus hat sich in den letzten Jahren zusätzlich gezeigt, dass sich ein ausgeglichener Magnesiumhaushalt – und hier auch eine erfolgte Magnesiumtherapie – ebenfalls günstig auf eine bestehende Herzinsuffizienz auswirken können. Die Patienten haben hierbei eine bessere Lebensqualität, eine längere Lebenserwartung und signifikant gehäuft weniger Herzrhythmusstörungen [3].

Magnesiummangel sollte in jedem Fall therapiert werden

Zusammengefasst hat Magnesium einen hohen Stellenwert bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und ein Mangel an Magnesium sollte in jedem Fall beachtet und therapiert werden.

Prof. Dr. Klaus Kisters, Medizinische Klinik I, St. Anna Hospital, Herne

Literatur

1 Kisters K, Gröber U. Magnesium in health and disease. Plant and Soil 2013; 368: 155–165
2 Kisters K, Gröber U. Lowered magnesium in hypertension. Hypertension 2013; [Epub ahead of print]
3 Vierling W, Liebscher DH, Micke O et al. Magnesiummangel und Magnesiumtherapie bei Herzrhythmusstörungen. Empfehlungen der Gesellschaft für Magnesium-Forschung e. V. DMW 2013; 22: 1165–1171

Samstag, 14. Dezember 2013

Das Elektrolyt Magnesium und Hypertonie
09:00–10:30 Uhr, Roter Saal
(09:00–09:20 Uhr: Magnesium und Hypertonie)

Impressum

Redaktionsleitung
Stephanie Schikora (V.i.S.d.P.)
Tel. 0711/8931-440

Redaktion
Simone Müller
Tel. 0711/8931-416

Herstellung & Layout
Wolfgang Eckl

Verantwortlich für den Anzeigenteil
Thieme.media
Pharmedia Anzeigen- und Verlagsservice GmbH
Conny Winter (Anzeigenleitung)
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart
oder
Postfach 30 08 80, 70448 Stuttgart
Tel.: 0711/8931-509
Fax: 0711/8931-563
Conny.Winter@pharmedia.de
Zurzeit gilt Anzeigenpreisliste Nr. 12, gültig seit 1.10.2013

Druck
Grafisches Centrum Cuno, Calbe

Verlag
Karl Demeter Verlag
im Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart

Die Beiträge unter der Rubrik „Forum der Industrie“ stehen nicht in Zusammenhang mit den wissenschaftlichen Inhalten der Kongresszeitung. Die Rubrik „Forum der Industrie“ enthält Beiträge, die auf Unternehmensinformationen basieren und erscheint außerhalb der Verantwortung des Kongresspräsidiums.