

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System – komplexer als bisher gedacht

Gunter Wolf¹

ZUSAMMENFASSUNG

□ **Hintergrund:** Angiotensin II (ANG II) ist ein wichtiger Faktor für das Fortschreiten von Nierenerkrankungen. Neben der bekannten blutdrucksteigernden Wirkung hat ANG II eine Vielzahl von pleiotropen Effekten wie proinflammatorische und profibrogene Wirkungen auf die Niere.

□ **Neue Erkenntnisse:** Organe haben lokale ANG-II-generierende Systeme, die vom klassischen endokrinen Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) völlig unabhängig sind. So können beispielsweise proximale Tubuluszellen der Niere in den Primärharn ANG-II-Konzentrationen abgeben, die bis zu 10 000fach über dem Serumspiegel liegen. Diese lokalen Systeme werden durch Standard Dosen von ACE-Hemmern oder AT₁-Blockern nur unvollständig gehemmt. Es gibt neben ACE auch andere Enzymsysteme, die ANG II generieren können. Durch alternative Stoffwechselwege können Peptide erzeugt werden, die wie Angiotensin 1-7 gegenteilige Wirkung im Vergleich zu ANG II haben. Abbauprodukte von ANG II wie Angiotensin IV binden an separate Rezeptoren und können Fibrose initiieren. Die Entdeckung von AT₁-Rezeptor-Dimeren und agonistischen Antikörpern kompliziert das System zusätzlich.

□ **Klinische Bedeutung:** Aufgrund der Komplexität des RAAS ist aus pathophysiologischen Überlegungen heraus eine Doppelblockade des Systems mit ACE-Hemmern wie auch AT₁-Rezeptor-Antagonisten sinnvoll. Erste Studien haben gezeigt, dass in bestimmten Risikopopulationen die Progression der chronischen Niereninsuffizienz durch eine solche Doppelblockade im Vergleich zur Monotherapie signifikant verlangsamt werden kann. Dies zeigt, dass neue pathophysiologische Erkenntnisse Eingang in die Klinik finden.

Schlüsselwörter: Angiotensin II · Aldosteron · Renin · Niere · Progression von chronischen Nierenerkrankungen · ACE · Chymase

Med Klin 2005;100:471-7.

DOI 10.1007/s00063-005-1071-8

ABSTRACT

The Renin-Angiotensin-Aldosterone System – More Complex as Previously Thought

□ **Background:** Angiotensin II (ANG II) is an important factor for the progression of renal diseases. ANG II has many pleiotropic effects on the kidney such as pro-inflammatory and profibrotic actions besides the well-known blood pressure-increasing effect.

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und die Progression von chronischen Nierenerkrankungen

Obwohl auch akute Erkrankungen, wie z.B. die rasch progrediente Glomerulonephritis, innerhalb kurzer Zeit zum irreversiblen Verlust der Nierenfunktion führen können, verlaufen viele primäre Nierenerkrankungen chronisch, und es dauert oft Jahre, bis die terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit erreicht ist. Hierbei schreitet der Verlust der Nierenfunktion kontinuierlich fort, obwohl teilweise die primäre Nierenerkrankung ganz oder teilweise ausgeheilt ist [1]. Bei anderen Nierenerkrankungen, wie z.B. der Schädigung im Rahmen eines Diabetes mellitus, ist die Niere dauernd den schädlichen Einflüssen der diabetischen Stoffwechsellage und des Hypertonus ausgesetzt. Unabhängig von der Ätiologie der primären Erkrankung scheint dieses Fortschreiten (Progression) nach einem ähnlichen Muster abzulaufen. Initial werden nicht alle Nephronen gleichmäßig vom Schädigungsereignis wie z.B. einer Nephritis betroffen [2]. Wichtig für das Fortschreiten von Nierenerkrankungen sind Veränderungen, die sich an den nicht betroffenen Nephronen abspielen. Initial kommt es zu einer Überfunktion der noch intakten, nicht geschädigten Nephronen, um den Verlust von funktionellem Nierengewebe durch die primäre Nierenerkrankung auszugleichen. Brenner konnte in experimentellen Studien Anfang der 80er Jahre zeigen, dass der initiale Verlust von funktionellen Nephronen zu einer Hyperperfusion und Hyperfiltration der verbliebenen Glomeruli führt, die damit die Filtrationsarbeit des ausgefallenen Nierengewebes mit übernehmen [3]. Durch erhöhte glomeruläre Drücke sowie aktive Wachstumsvorgänge, wie Proliferation von Mesangiumzellen, aber auch Hypertrophie von Tubuluszellen, kommt es insgesamt zu einer Vergrößerung der verbliebenen Nephronen. Diese initial

¹ Klinik für Innere Medizin III, Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Eingang des Manuskripts: 27. 4. 2005.

Annahme des Manuskripts: 27. 4. 2005.

HOT TOPIC

sinnvolle kompensatorische Überfunktion führt jedoch längerfristig zu einer Maladaptation, und es treten irreversible Nierenschädigungen auf. Histologisch sind diese Schäden durch eine Atrophie des tubulären Apparats, interstitielle Fibrose, Infiltration von Entzündungszellen und Glomerulosklerose, aber auch noch verbliebenen hypertrophischen Glomeruli und Tubuluszellen sowie Proliferation von Mesangiumzellen und ein verstärktes Auftreten von Myofibroblasten gekennzeichnet [4]. Durch den erhöhten intraglomerulären Druck und die glomeruläre Hypertonie werden Podozyten geschädigt, und es tritt eine Veränderung der glomerulären Ultrafiltrationsbarriere ein. Es bildet sich eine Proteinurie aus, die zur weiteren Schädigung insbesondere des tubulointerstitiellen Raums beiträgt [4].

So komplex diese pathophysiologischen Mechanismen der Progression von chronischen Nierenerkrankungen auf den ersten Blick erscheinen, belegt eine Vielzahl von klinischen und experimentellen Untersuchungen, dass Angiotensin II (ANG II) ein zentraler Mediator dieser Veränderung ist (Abbildung 1). ANG II hat als Vasokonstriktor hämodynamische Effekte, stimuliert tubuläre Transportvorgänge, wirkt als autokriner und parakriner Wachstumsfaktor, induziert profibrogene Zytokine und hat proinflammatorische Effekte [2, 5]. Des Weiteren spielt ANG II bei der direkten Aktivierung von Proliferation von Entzündungszellen eine Schlüsselrolle und beeinflusst auch den LDL- und HDL-Metabolismus [5]. Schließlich kommt es unter ANG-II-Wirkung zu einer Transdifferenzierung von Tubulusepithelzellen in Myofibroblasten, die über eine gesteigerte Bildung von extrazellulärer Matrix zur Fibrosebildung der Niere beitragen (Abbildung 1).

Klinische Studien konnten zuerst bei Patienten mit Typ-1-Diabetes belegen, dass eine Behandlung mit einem ACE-Hemmer zu einer Verlangsamung der Progression der diabetischen Nephropathie führte [6]. In mehreren klinischen Studien konnten diese Effekte auch eindeutig bei Patienten mit unterschiedlichsten, nichtdiabetischen Nierenerkrankungen nachgewiesen werden (Übersicht bei [7]). Es gibt Hinweise, dass diese protektiven Effekte der ACE-Hemmer-Behandlung unabhängig von der Blutdrucksenkung

□ **Novel Knowledge:** Organs have local ANG II-generating systems that work independently from their classic systemic counterpart. Renal proximal tubular cells could generate and secrete ANG II into the urine in concentrations that are 10,000 times higher than those found in serum. These local systems are only incompletely blocked by currently used doses of ACE inhibitors or AT₁ antagonists. There are other enzyme systems besides ACE that contribute to the formation of ANG II. Alternative pathways generate peptides such as angiotensin 1–7 that have antagonistic effect compared with ANG II. Degradation products of ANG II such as angiotensin IV bind at separate receptors and could mediate fibrosis. The discovery of AT₁ receptor dimers and agonistic antibodies against AT₁ receptors contributes to the complexity of the system.

□ **Clinical Relevance:** The complexity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) implies that dual blockade with ACE inhibitors and AT₁ receptor antagonists makes sense for pathophysiological reasons. First clinical studies have shown that such as dual therapy reduces progression of chronic renal disease more efficiently than the respective monotherapies in certain risk populations. This shows that novel pathophysiological data could lead to innovative clinical treatment strategies.

Key Words: Angiotensin II · Aldosterone · Renin · Kidney · Progression of chronic renal disease · ACE · Chymase

Med Klin 2005;100:471–7.
DOI 10.1007/s00063-005-1071-8

sind [8]. Ähnlich protektive Effekte konnten in klinischen Studien, zumindest bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, durch eine Behandlung mit AT₁-Rezeptor-Antagonisten belegt werden [9]. Obwohl eine Behandlung

mit ACE-Hemmern oder AT₁-Rezeptor-Antagonisten die Progression und chronische Nierenerkrankung zweifelsohne verlangsamt, werden die Mechanismen der chronischen Nierenschädigung nicht vollständig durch diese

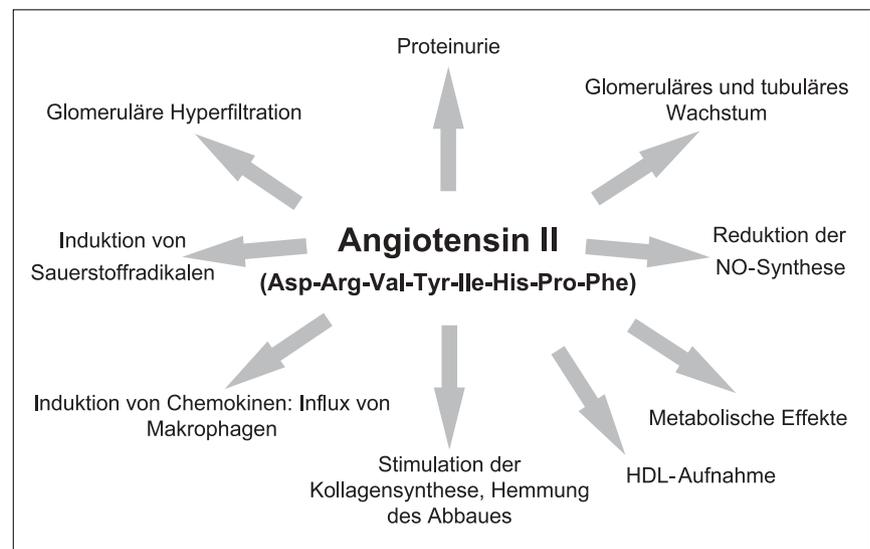


Abbildung 1. Übersicht über die Wirkungen von Angiotensin II in der Niere. Neben der Regulation des Blutdrucks und der glomerulären Hämodynamik hat das Oktapeptid verschiedenste pleiotrope Wirkungen, die zu einem Fortschreiten von chronischen Nierenerkrankungen beitragen können.

Therapie blockiert. Dies liegt daran, dass das RAAS wesentlich komplexer als bisher angenommen ist und in den letzten Jahren entscheidende neue Erkenntnisse gewonnen werden konnten.

Das RAAS: ein äußerst komplexes Hormonsystem

Das klassische Paradigma des RAAS mit einer Produktion von Angiotensinogen in der Leber, einer Freisetzung von Renin aus der Niere, Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II durch das Angiotensinkonversionsenzym (ACE), hauptsächlich im Endothel der Lunge lokalisiert, und schließlich der Freisetzung von Aldosteron durch Angiotensin II in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde bedarf der Ergänzung. Seit fast 20 Jahren ist bekannt, dass Organe lokale ANG-II-generierende Systeme haben, die vom klassischen endokrinen RAAS völlig unabhängig sind [10]. So sind beispielsweise in der proximalen Tubuluszelle der Niere alle Komponenten eines funktionierenden RAAS (Angiotensinogen, Renin, ACE, unterschiedliche Arten von ANG-II-Rezeptoren) vorhanden (Abbildung 2). Durch Mikrodialyse und Mikropunktionsuntersuchungen konnte gezeigt werden, dass proximale Tubuluszellen in den Primärharn sowie in das Blut ANG-II-Konzentrationen abgeben, die bis zu 10 000fach über der im Blut zirkulierenden Konzentration des Vasopeptids liegen [11, 12] (Abbildung 2). Damit tragen diese Zellen zu hohen ANG-II-Spiegeln in der Niere bei. Des Weiteren kann intaktes ANG II möglicherweise über Oberflächenproteine wie Megalin oder auch über rezeptorvermittelte Endozytose nach Bindung von Angiotensin II an AT_1 -Rezeptoren in Tubuluszellen aufgenommen werden [13, 14]. Intrazellulär liegt ANG II in Endosomen vor [15]. Weitere experimentelle Studien konnten zeigen, dass ANG II direkt in Hauptzellen des Sammelrohrs unabhängig von Aldosteron zu einer Induktion von Natriumkanälen und damit zu einer gesteigerten Rückresorption von Natrium führt [19].

Diese Mechanismen tragen zu einem volumenabhängigen hochdruckaktivierten RAAS unabhängig von Aldosteron bei. Klinisch wichtig ist die Beobachtung, dass die systemische Administration eines ACE-Hemmers zwar zur

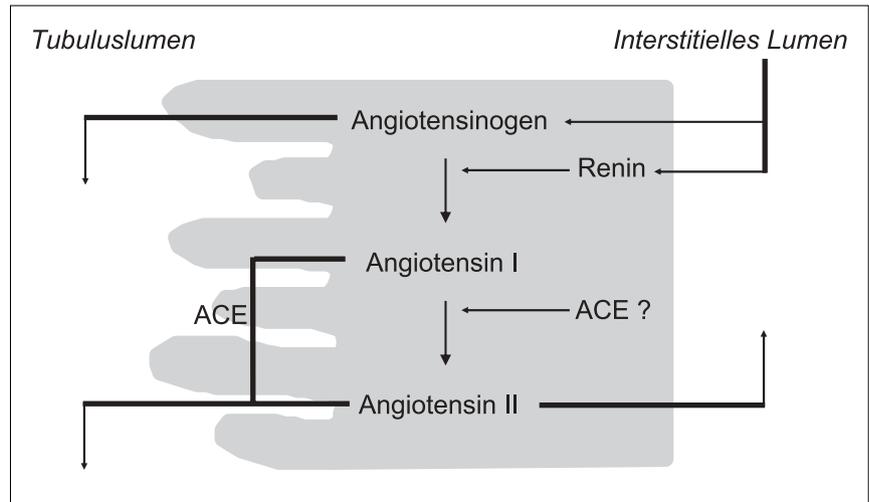


Abbildung 2. Alle Komponenten des Renin-Angiotensin-Systems befinden sich in der proximalen Tubuluszelle. Aktives Angiotensin II in hoher Konzentration (10^{-6} M) kann in der Tubuluszelle synthetisiert werden und in das tubuläre Lumen (Primärharn) abgegeben oder über das Interstitium in Kapillaren aufgenommen werden. Es wird auch Angiotensinogen in den Urin sezerniert. Über das interstitielle Lumen kann aus der Zirkulation aktiv Renin in Tubuluszellen aufgenommen werden. Im Bürstensaum der Tubuluszelle befindet sich eine hohe Konzentration von Angiotensinkonversionsenzym (ACE). Ob auch intrazelluläres ACE zur Angiotensin-II-Synthese beiträgt, ist strittig.

vollständigen Suppression der systemischen ANG-II-Formation führt, dass aber intrarenal und insbesondere tubulär die ANG-II-Produktion nur wenig gehemmt wird [20]. Damit muss grundsätzlich in Frage gestellt werden, ob die systemische Gabe von ACE-Hemmern auch zu einer Blockierung des intrarenalen RAAS führt.

Zu verschiedenen Komponenten des RAAS wie ACE, Angiotensinogen sowie AT_1 -Rezeptoren liegen beschriebene Polymorphismen vor [21]. Mit am weitesten untersucht ist der ACE-Polymorphismus. Hierbei führt das D-Allel des ACE-Gens zu einer höheren Enzymaktivität und möglicherweise zu höheren lokalen ANG-II-Spiegeln. Unterschiedliche Erkrankungen wurden im Auftreten und in der Progression mit diesem ACE-Genpolymorphismus identifiziert. Jedoch sind die einzelnen Studien z.T. widersprüchlich, und Assoziationen sind immer nur in bestimmten ethnischen Populationen beschrieben worden [21]. Trotzdem führt eine experimentelle Überexpression von drei Kopien des ACE-Gens zu einer stärkeren diabetischen Nephropathie in Mäusen im Vergleich zu Tieren mit reduzierter ACE-Genexpression [22]. Diese Daten deuten darauf hin, dass die Enzymaktivität von ACE ein wichtiger

HOT TOPIC

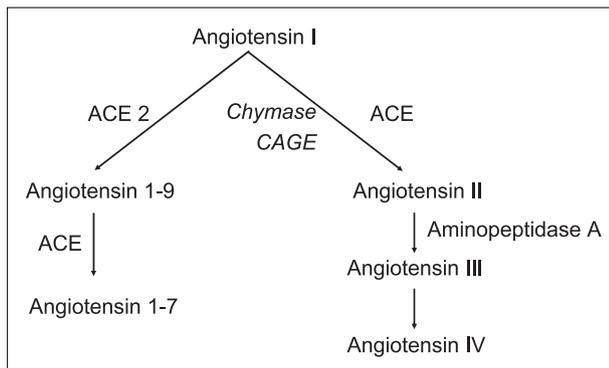


Abbildung 3. Stoffwechselwege von Angiotensin I. Aktives Angiotensin II wird über ACE, aber auch über andere Enzyme wie Chymase, die nicht durch ACE-Hemmer geblockt werden, erzeugt. Angiotensin II kann in der Niere darüber hinaus zu Angiotensin IV weitermetabolisiert werden, das über spezifische Rezeptoren (AT_4 -Rezeptoren), die nicht durch Sartane antagonisiert werden, profibrogene Wirkungen hat. Zum anderen kann Angiotensin I über ACE 2 zu Angiotensin 1-7 metabolisiert werden. Angiotensin 1-7 hat gegenteilige Wirkungen von Angiotensin II, induziert beispielsweise eine Vasodilatation und wirkt antifibrotisch.

Faktor in der Synthese von ANG II ist. Der Angiotensinogen-T235-Polymorphismus bedingt höhere Konzentrationen von Angiotensinogen, aber auch diese Assoziation mit bestimmten Erkrankungen ist widersprüchlich.

ACE-Hemmer können möglicherweise auf Zellen unabhängig unter Beeinflussung des RAAS Effekte haben. So konnte beispielsweise in kultivierten Endothelzellen gezeigt werden, dass der ACE-Hemmer Ramipril zu einer Phosphorylierung des Serinrestes 1270 von ACE führt [23]. Des Weiteren führte die Gabe eines ACE-Hemmers zu einer Zunahme der Phosphorylierung von c-Jun. Diese Effekte wurden auch durch andere ACE-Hemmer wie Perindopril induziert. Diese Arbeiten deuten darauf hin, dass ACE-Hemmer in Endothelzellen zur direkten Aktivierung von Signaltransduktionsmolekülen führen können [23].

Neben ACE gibt es auch noch andere Enzyme, die zur Formatierung von ANG II beitragen können (Abbildung 3). Ein wichtiges Beispiel ist die Serinprotease Chymase. ACE-Inhibitoren beeinflussen nicht die Chymaseaktivität, es sind aber zwischenzeitlich spezifische Chymaseinhibitoren entwickelt worden [24]. Es konnte gezeigt werden, dass > 80% der ANG-II-Bildung im Herzen und > 60% im Gefäß durch Chymase vermittelt sind [25, 26]. Spezifische Chymaseinhibitoren verbessern die

hauptsächlich im Tubulus [28]. Im Gegensatz zur ACE-Expression war die Intensität des histochemischen Nachweises der Chymase in diesen Biopsien eng mit der Ablagerung von extrazellulären Matrixproteinen korreliert. Diese Daten deuten darauf hin, dass es unter pathologischen Situationen zu einer Hochregulation von Chymase und gesteigerter lokaler Bildung von ANG II im Gewebe kommen kann, ohne dass diese Prozesse durch ACE-Hemmer beeinflussbar wären.

Neben ACE existiert eine weitere Zinkmetallopeptidase, das sog. Angiotensin-converting-Enzym 2 (ACE 2) [29]. Sie ist das einzige bekannte Homolog von ACE beim Menschen und interessanterweise der extrazelluläre Rezeptor für das SARS-Virus („severe acute respiratory syndrome“). Wie in Abbildung 3 dargestellt, spaltet ACE 2 Angiotensin I in Angiotensin 1-9. Dieses Angiotensin 1-9 wird durch das klassische ACE weiter in Angiotensin 1-7 umgewandelt [29]. Angiotensin 1-7 ist ein Vasodilatator [30]. Möglicherweise führt diese Substanz durch Aktivierung von AT_2 -Rezeptoren zu Wirkungen, die antagonistisch zu ANG II sind. Weitere experimentelle Studien zeigen, dass Angiotensin 1-7 antiinflammatorische und antifibrotische Wirkungen haben kann. Daher entscheidet möglicherweise die lokale Expression von ACE 2 über die Konzentration von Angiotensin 1-7

Herzfibrose und die ANG-II-induzierte TGF- β - („transforming growth factor- β “) Expression in Tiermodellen [27]. Da Chymase in Mastzellen synthetisiert wird und eine Akkumulation von Mastzellen in atherosklerotischen Plaques vorkommt, könnte Chymase zu einer ACE-unabhängigen Synthese von ANG II bei der Atherosklerose beitragen. In Nierenbiopsien von Patienten mit diabetischer Nephropathie kommt es zu einer starken Hochregulation von Chymase,

und führt damit zur zumindest teilweisen Aufhebung der Effekte von ANG II. Welche Mechanismen ACE 2 regulieren, ist zurzeit unbekannt.

ANG-II-Rezeptoren

AT_1 und AT_1 -Rezeptoren sind die Hauptrezeptoren für ANG II und heterogen in der Niere verteilt [31]. Beide Rezeptoren sind kloniert und haben die Konfiguration von sieben Transmembranrezeptoren, aber nur etwa 30% Proteinhomologie. AT_1 -Rezeptoren sind an heterotrimere G-Proteine gekoppelt und aktivieren unterschiedliche Signaltransduktionswege, wie beispielsweise Aktivierung von Phospholipasen, Inhibition der Adenylatcyclase, Stimulierung von Tyrosinkinase sowie anderer Second Messenger [31]. Über mögliche Signaltransduktionswege der AT_2 -Rezeptoren ist weniger bekannt, es kommt jedoch in manchen Systemen zu einer Zunahme der intrazellulären Proteinphosphataseaktivität. Die AT_1 -Rezeptor-Expression ist hochreguliert durch unterschiedliche Stimuli wie z.B. Hypercholesterinämie und Veränderung der Osmolalität, ist jedoch supprimiert in Gegenwart von hohen ANG-II-Spiegeln. Im Gegensatz hierzu werden AT_2 -Rezeptoren nicht durch hohe ANG-II-Spiegel supprimiert [31]. Interessanterweise kommt es zu einer Hochregulation von AT_2 -Rezeptoren im entzündlich veränderten und verletzten Gewebe. AT_1 -Rezeptoren können Dimere bilden [32]. So sind z.B. Heterodimere zwischen AT_1 -Rezeptoren und Bradykinin (B_2 -Rezeptoren) in Thrombozyten und Gefäßen von Frauen mit Präeklampsie beschrieben worden [32]. Diese heterodimeren Rezeptoren zeigen nach Stimulation mit ANG II eine signifikant erhöhte Aktivierung von Signaltransduktionswegen. Homodimere zwischen AT_1 -Rezeptoren konnten auf Monozyten bei Patienten mit essentiellen Hypertonus, aber nicht bei normotensiven Personen nachgewiesen werden [33]. Diese Homodimere, die am Glutaminrest 315 der intrazellulären Seite der AT_1 -Rezeptoren miteinander verbunden sind, weisen auch hier erhöhte Signaltransduktionsaktivität auf [33]. Eine erhöhte Faktor-XIIIa-Transglutaminaseaktivität in Monozyten ist für diese kovalente Bindung der AT_1 -Rezeptoren zu Dimeren verantwortlich.

Der Faktor XIIIa, der durch hohes ANG II stimuliert wird, kann über diesen Mechanismus ANG II zu einer positiven Verstärkung der Signaltransduktion über homodimere AT₁-Rezeptoren führen [33].

Fast alle ANG-II-induzierten physiologischen und pathophysiologischen Funktionen wie Vasokonstriktion, Freisetzung von Aldosteron, Stimulation des tubulären Transports, proinflammatorische und profibrogene Effekte sowie Wachstumsfaktoren sind über AT₁-Rezeptoren vermittelt [31]. Die physiologische Funktion von AT₂-Rezeptoren ist weniger klar, aber einige Daten deuten darauf hin, dass die Aktivierung dieser Rezeptoren grundsätzlich gegenteilige Effekte wie die Bindung von ANG II an AT₁-Rezeptoren hat [34]. So kommt es beispielsweise durch die Aktivierung von AT₂-Rezeptoren zur Vasodilatation, möglicherweise über eine Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) und Bradykinin, Apoptose, Hemmung der Proliferation und Differenzierung [34]. Mäuse mit einer Deletion des AT₂-Rezeptors haben einen signifikant erhöhten Blutdruck. Es konnte jedoch auch gezeigt werden, dass die Aktivierung von AT₂-Rezeptoren zu proinflammatorischen Effekten mit der Freisetzung von Chemokinen wie RANTES führt [35]. Hierbei führt nicht nur die Bindung von ANG II an AT₁-Rezeptoren, sondern auch an AT₂-Rezeptoren zur Aktivierung des proinflammatorischen Transkriptionsfaktors NF-κB.

Interessanterweise sind agonistische Antikörper gegen den AT₁-Rezeptor, die an die extrazelluläre Domäne des Rezeptors binden und diesen stimulieren, nachgewiesen worden [36]. Diese agonistischen Antikörper wurden zuerst bei Schwangeren mit Präeklampsie beschrieben [37]. Sie treten aber auch gehäuft bei Patienten mit sekundärem malignem Hypertonus sowie in geringer Prozentzahl (< 20%) bei Patienten mit essentiellen Hypertonus und selbst bei normotensiven Gesunden auf [38]. Diese Antikörper gegen den AT₁-Rezeptor führen zu einer Stimulation des Rezeptors, die sich durch AT₁-Rezeptor-Antagonisten blockieren lässt [39]. Vor kurzem konnte gezeigt werden, dass nierentransplantierte Patienten mit chronischem Transplantatversagen ohne klassische Anti-HLA-Antikörper solche

agonistischen Antikörper gegen den AT₁-Rezeptor aufweisen [39]. Neben Hypertonus führen diese Antikörper bei Patienten mit chronischem Transplantatversagen zu einer Vaskulitis und Zerstörung des Nierentransplantats [39]. Eine Entfernung der agonistischen Anti-AT₁-Rezeptor-Antikörper durch Plasmapherese und gleichzeitige Behandlung mit einem AT₁-Rezeptor-Antagonisten besserte die Nierenfunktion bei diesen Patienten. Diese interessanten Befunde bedürfen weiterer Bestätigung; insbesondere ist unklar, warum ein Teil der Gesunden, die diese agonistischen Anti-AT₁-Rezeptor-Antikörper aufweisen, keinen Hypertonus entwickelt und welche Faktoren zusätzlich vorhanden sein müssen.

Metabolismus von ANG II und Erzeugung von alternativen Peptiden

ANG II wird durch Peptidasen wie beispielsweise Aminopeptidase A (APA) in Angiotensin III und dann weiter in Angiotensin IV (ANG IV) metabolisiert [40]. ANG IV bindet an spezifische Rezeptoren, die als AT₄-Rezeptoren bezeichnet werden. Diese Rezeptoren sind in der Niere u.a. in Endothelzellen sowie proximalen und distalen Tubuli exprimiert [41]. Diese AT₄-Rezeptoren können nicht durch AT₁-Rezeptor-Antagonisten blockiert werden. ANG IV stimuliert beispielsweise den Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 (PAI-1). Die Expression in proximalen Tubuluszellen und in Endothelzellen erfolgt über Aktivierung des AT₄-Rezeptors [42]. Da PAI-1 durch Hemmung von Proteasen zu einer Reduktion des Abbaus glomerulärer Matrix führt, kann ANG IV zur Entwicklung einer renalen Fibrose unabhängig von der Aktivierung von AT₁- und AT₂-Rezeptoren beitragen [42]. ANG-IV-bildende Enzyme wie APA sind in Situationen mit hohen lokalen ANG-II-Konzentrationen und bei der diabetischen Nephropathie hochreguliert [43]. Diese Hochregulation könnte verstärkt ANG II in ANG IV abbauen, welches dann nach Bindung an AT₄-Rezeptoren zur Fibrose beitragen könnte. Andere beschriebene Effekte von ANG IV sind die Freisetzung von NO sowie die Phosphorylierung der fokalen Adhäsionskinase [41].

Kürzlich konnte ein spezifischer Rezeptor für Renin identifiziert und klo-

niert werden [44]. Der humane Reninrezeptor ist ein 350 Aminosäuren enthaltendes Protein mit einer einfachen Transmembrandomäne und ohne Homologie mit anderen bekannten Proteinen. In der Niere ist dieser Rezeptor in Mesangiumzellen und im Subendothel der Nierenarterie exprimiert [44]. Bindung von Renin an diesen Rezeptor führt zu einer Phosphorylierung von Serin- und Tyrosinresten und zu einer Aktivierung der mitogenaktivierten Proteinkinasen (MAP) Erg 1,2 [44]. Diese Daten belegen, dass Renin zelluläre Effekte unabhängig von der Generierung von ANG II haben kann.

Aldosteron

Im klassischen Modell des RAAS wird Aldosteron in der Nebennierenrinde gebildet und induziert im Sammelrohr die Rückresorption von Natrium und die Sekretion von Kalium und Wasserstoffionen. In der klassischen Vorstellung bindet Aldosteron an zytoplasmatische Rezeptoren, die dann in den Kern translozieren, und führt über diesen Mechanismus zu einer gesteigerten Transkription von bestimmten Zielgenen (genomische Effekte). Darüber hinaus belegen aber neuere Daten sog. nicht-genomische Effekte von Aldosteron, wie die Aktivierung von bestimmten Signaltransduktionswegen innerhalb kürzester Zeit, ohne dass eine veränderte Gentranskription eine Rolle spielt. Inzwischen weiß man auch, dass Aldosteron in verschiedenen Geweben wie Gehirn, Gefäßen und Myokard gebildet wird. Es beeinflusst parakrin die vaskuläre Funktion und kann zumindest in experimentellen Tiermodellen endotheliale Dysfunktionen, Entzündungen und Fibrose verursachen. Aldosteron potenziert die Wirkung von ANG II, induziert die Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen und führt zu einer Verstärkung der durch ANG II induzierten Aktivierung von MAP-Kinasen [45]. Durch Blockade von Tetrahydrobiopterin, einem Cofaktor der endothelialen NO-Synthese, hemmt Aldosteron die NO-Produktion [46]. Klinisch relevant ist die Tatsache, dass es in der Blockade des RAAS mit ACE-Hemmern oder AT₁-Rezeptor-Antagonisten nach einem initialen Abfall des Serumaldosterons zu einem Wiederanstieg kommt

HOT TOPIC

(sog. Aldosteron-Escape) [47]. Die RALES- (Randomized Aldactone Evaluation Study) und die EPHEUS-Studie (Eplerenone Postacute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) haben eindrucksvoll gezeigt, dass Spironolacton bzw. der neue Aldosteronblocker Eplerenone bei Patienten mit Herzinsuffizienz bzw. linksventrikulärer Dysfunktion nach Myokardinfarkt die Mortalität signifikant senken (Übersicht bei [47]). In ersten unkontrollierten Studien zeigt sich, dass sich bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen durch eine zusätzliche Behandlung mit Spironolacton zur ACE-Hemmer-Basistherapie die Proteinurie reduzieren lässt [48]. Größere kontrollierte Studien mit harten Endpunkten bezüglich einer Verbesserung der Nierenfunktion und Reduktion der Progression zur terminalen Niereninsuffizienz stehen jedoch noch aus.

Klinische Bedeutung

Aufgrund der oben dargestellten Komplexität des RAAS ist aus pathophysiologischen Überlegungen heraus eine Doppelblockade des Systems mit ACE-Hemmern wie auch AT_1 -Rezeptor-Antagonisten sinnvoll [49]. In der Tat hat eine ganze Reihe von kleineren Studien den Effekt einer solchen Kombinationstherapie auf das Fortschreiten von unterschiedlichen chronischen Nierenerkrankungen untersucht. Ein Nachteil vieler dieser Studien ist, dass anstelle von „harten“ Parametern wie Dialysepflichtigkeit oder Verdoppelung des Serumkreatinins nur Surrogatparameter wie Proteinurie untersucht wurden [49]. Des Weiteren führte in vielen dieser Studien die Doppelblockade des RAAS durch ACE-Hemmer und AT_1 -Rezeptor-Antagonisten zu einer besseren Blutdruckkontrolle als das jeweilige Einzelmedikament. Von daher bleibt unklar, ob der Nutzen der Doppelblockade auf die Nierenfunktion nicht letztendlich durch eine bessere Blutdruckkontrolle der Kombinationstherapie bedingt war.

In einer neueren prospektiven Studie, der COOPERATE-Studie aus Japan, konnte gezeigt werden, dass die Kombinationstherapie mit dem ACE-Hemmer Trandolapril und dem AT_1 -Rezeptor-Blocker Losartan zu einer signifikanten Reduktion der Patienten mit Kreatininverdoppelung oder Dialy-

sepflichtigkeit führte [50]. Hierbei war in der Therapiegruppe mit Doppelblockade das Erreichen des kombinierten Endpunkts im Vergleich zu den Monotherapien um etwa 50% reduziert [50]. Diese Effekte waren nicht durch eine bessere Blutdruckkontrolle der Kombinationstherapie bedingt, da die Blutdruckwerte bei Doppelblockade des RAAS nicht signifikant im Vergleich zu den Monotherapien reduziert waren [50]. Auch in einer Subgruppe der Patienten, bei denen 24-h-Blutdruckmessungen durchgeführt wurden, zeigten sich keine Unterschiede im Blutdruckprofil [51]. Obwohl diese Daten vielversprechend sind, sollten weitere Studien abgewartet werden, bevor eine generelle Empfehlung zur Behandlung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz durch Doppelblockade mit ACE-Hemmern und AT_1 -Rezeptor-Antagonisten ausgesprochen werden kann. Da die COOPERATE-Studie hauptsächlich Patienten mit IgA-Nephropathie und so gut wie keine Patienten mit diabetischer Nephropathie beinhaltet [50], bleibt unklar, ob ähnliche Ergebnisse auch für Patienten mit diabetischer Nephropathie zu erwarten sind. Trotzdem erscheint eine Doppelblockade mit ACE-Hemmern und AT_1 -Rezeptor-Antagonisten bei Patienten, die bei optimaler Blutdruckkontrolle eine Proteinurie von $> 1 \text{ g}/24 \text{ h}$ aufweisen, ein pathophysiologisch sinnvoller begründeter Therapieansatz. Allerdings sind diese Patienten bezüglich der möglichen Entwicklung einer Hyperkaliämie engmaschig zu überwachen. Vor allem die zusätzliche Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika sollte unterbleiben. Zu einer Tripeltherapie mit ACE-Hemmern, AT_1 -Rezeptor-Antagonisten und Aldosteronantagonisten liegen bisher keine klinisch verwertbaren Daten vor. Eine solche Therapie hätte ein erhöhtes Risiko der Hyperkaliämie.

Literatur

- Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med* 1988;318:1657–66.
- Wenzel UO, Dominiak P, Neumayer HH, et al. Hemmung des Fortschreitens von chronischen Nierenerkrankungen durch Blockierung des Renin-Angiotensin-Systems. *Dtsch Arztebl* 2003;100:A2072–9.
- Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 1985;249:F324–37.
- Hostetter TH. Hyperfiltration and glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003;23:194–9.
- Wolf G, Butzmann U, Wenzel UO. The renin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology. *Nephron Physiol* 2003;93:p3–13.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456–62.
- Wenzel UO. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of renal disease: evidence from clinical studies. *Contrib Nephrol* 2001;135:200–11.
- Ruggenti P, Perna A, Loriga G, et al., for the REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic renal disease (REIN-2): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005;365:939–46.
- Remuzzi G, Ruggenti P, Perna A, et al., RENAAL Study Group. Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of the RENAAL trial results. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3117–25.
- Jin M, Wilhelm MJ, Lang RE, et al. Endogenous tissue renin-angiotensin systems. *Am J Med* 1988;84:Suppl 3A:28–36.
- Nishiyama A, Seth DM, Navar LG. Renal interstitial fluid concentrations of angiotensins I and II in anesthetized rats. *Hypertension* 2002;39:129–34.
- Seikaly MG, Arant BS Jr, Seney FD Jr. Endogenous angiotensin concentrations in specific intrarenal fluid compartments of the rat. *J Clin Invest* 1990;86:1352–7.
- Navar LG, Nishiyama A. Why are angiotensin concentrations so high in the kidney? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:107–15.
- Gonzalez-Villalobos R, Klassen RB, Allen PL, et al. Megalin binds and internalizes angiotensin II. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:F420–7.
- Imig JD, Navar GL, Zou LX, et al. Renal endosomes contain angiotensin peptides, converting enzyme, and AT_{1A} receptors. *Am J Physiol Renal Physiol* 1999;277:F303–11.
- Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. *Eur J Clin Invest* 2004;34:785–96.
- Perico N, Codreanu I, Schieppati A, et al. Pathophysiology of disease progression in proteinuric nephropathies. *Kidney Int* 2005;94:s79–82.
- Kobori H, Nishiyama A, Harrison-Bernard LM, et al. Urinary angiotensinogen as an indicator of intrarenal angiotensin status in hypertension. *Hypertension* 2003;41:42–9.
- Beutler KT, Masilamani S, Turban S, et al. Long-term regulation of ENaC expression in kidney by angiotensin II. *Hypertension* 2003;41:1143–50.
- Nishiyama A, Seth DM, Navar LG. Renal interstitial fluid angiotensin I and angiotensin II concentrations during local angiotensin-converting enzyme inhibition. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2207–12.
- Carluccio M, Soccio M, De Caterina R. Aspects of gene polymorphisms in cardiovascular disease: the renin-angiotensin system. *Eur J Clin Invest* 2001;31:476–88.
- Huang W, Gallois Y, Bouby N, et al. Genetically increased angiotensin I-converting enzyme level and renal complications in the diabetic mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:13330–4.
- Kohlstedt K, Brandes RP, Müller-Esterl W, et al. Angiotensin-converting enzyme is involved in outside-in signaling in endothelial cells. *Circ Res* 2004;95:60–7.
- Husain A, Li M, Graham RM. Do studies with ACE N- and C-domain-selective inhibitors provide evidence for a non-ACE, non-chymase angiotensin II-forming pathway? *Circ Res* 2003;93:91–3.
- Wei CHCH, Tian B, Perry G, et al. Differential ANG II generation in plasma and tissue of mice with decreased expression of the ACE gene. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H2254–8.
- Hollenberg NK, Fisher NDL, Price DA. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue. Evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension* 1998;32:387–92.

27. Matsumoto T, Wada A, Tsutamoto T, et al. Chymase inhibition prevents cardiac fibrosis and improves diastolic dysfunction in the progression of heart failure. *Circulation* 2003;107:2555–8.
28. Huang XR, Chen WY, Truong LD, et al. Chymase is upregulated in diabetic nephropathy: implications for an alternative pathway of angiotensin II-mediated diabetic renal and vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1738–47.
29. Li N, Zimpelmann J, Cheng K, et al. The role of angiotensin converting enzyme 2 in the generation of angiotensin 1–7 by rat proximal tubules. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:F353–62.
30. Walters PE, Gaspari TA, Widdop RE. Angiotensin-(1–7) acts as a vasodepressor agent via angiotensin II type 2 receptors in conscious rats. *Hypertension* 2005;45:1–7.
31. Bader M, Peters J, Baltatu O, et al. Tissue renin-angiotensin systems: new insights from experimental animal models in hypertension research. *J Mol Med* 2001;79:76–102.
32. AbdAlla S, Lother H, El Massiery A, et al. Increased AT₁ receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat Med* 2001;7:1003–9.
33. AbdAlla S, Lother H, Langer A, et al. Factor XIIIa transglutaminase crosslinks AT₁ receptor dimers of monocytes at the onset of atherosclerosis. *Cell* 2004;119:343–54.
34. Carey RM. Update on the role of the AT₂ receptor. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:67–71.
35. Wolf G, Ziyadeh FN, Thaïss F, et al. Angiotensin II stimulates expression of the chemokine RANTES in rat glomerular endothelial cells. Role of angiotensin type 2 receptor. *J Clin Invest* 1997;100:1047–58.
36. Ingelfinger JR. Agonistic autoantibodies and rejection of renal allografts. *N Engl J Med* 2005;352:617–9.
37. Thway TM, Shlykov SG, Day MC, et al. Antibodies from preeclamptic patients stimulate increased intracellular Ca²⁺ mobilization through angiotensin receptor activation. *Circulation* 2004;110:1612–9.
38. Fu MLX, Herlitz H, Schulze W, et al. Autoantibodies against the angiotensin receptor (AT₁) in patients with hypertension. *J Hypertens* 2000;18:945–53.
39. Dragun D, Müller DN, Bräsen JH, et al. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med* 2005;352:558–69.
40. Wolf G, Mentzel S, Assmann KJ. Aminopeptidase A: a key enzyme in the intrarenal degradation of angiotensin II. *Exp Nephrol* 1997;5:364–9.
41. Chai SY, Fernando R, Peck G, et al. The angiotensin IV/AT₄ receptor. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:2728–37.
42. Abrahamson CT, Pullen MA, Schnackenberg CG, et al. Effects of angiotensins II and IV on blood pressure, renal function, and PAI-1 expression in the heart and kidney of the rat. *Pharmacology* 2002;66:26–30.
43. Wolf G, Wenzel U, Assmann KJ, et al. Renal expression of aminopeptidase A in rats with two-kidney, one-clip hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1935–42.
44. Nguyen G, Delarue F, Burckle C, et al. Pivotal role of the renin/prorenin in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002;109:1417–27.
45. Mazak I, Fiebeler A, Müller DN, et al. Aldosterone potentiates angiotensin II-induced signaling in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2004;109:2792–800.
46. Chun TY, Pratt JH. Non-genomic effects of aldosterone: new actions and questions. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:353–4.
47. Wenzel U, Wolf G. Blood pressure independent effects of antihypertensive agents. *Internist (Berl)* 2005;46:548–56.
48. Sato A, Hayashi K, Naruse M, et al. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003;41:64–8.
49. Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int* 2005;67:799–812.
50. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117–24.
51. Nakao N, Seno H, Kasuga H, et al. Effects of combination treatment with losartan and trandolapril on office and ambulatory blood pressures in non-diabetic renal disease: a COOPERATE-ABP sub-study. *Am J Nephrol* 2004;24:543–8.

Korrespondenzanschrift
Prof. Dr. Gunter Wolf
Klinik für Innere Medizin III
Klinikum
der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Erlanger Allee 101
07740 Jena
Telefon (+49/3641) 9324-300
Fax -302
E-Mail: Gunter.Wolf@med.uni-jena.de