

M. Middeke

CHRONOPATHOLOGIE DER HYPERTONIE – KLINISCHE BEDEUTUNG UND EINFLUSS AUF DIE THERAPIEENTSCHEIDUNG

Die Blutdruckvariabilität und der Blutdruckrhythmus bestimmen neben der Blutdruckhöhe das Ausmaß von Endorganschäden. Aus klinischer Sicht hat der Tag-Nacht-Rhythmus (zirkadianer Rhythmus) des Blutdrucks dabei die größte Bedeutung. Abweichungen von der normalen Zeitstruktur des Blutdrucks sind relativ häufig und haben vielfältige Ursachen. Die Chronopathologie beschreibt die verschiedenen Phänomene der Normabweichung im zeitlichen Verlauf, ihre Charakteristika, die Ursachen, die diagnostische und prognostische Bedeutung sowie die therapeutischen Konsequenzen.

ZIRKADIANER BLUTDRUCKRHYTHMUS – DAS BLUTDRUCK-TAGESPROFIL

Der Blutdruck verläuft normalerweise innerhalb von 24 Stunden wohlgeordnet in der Zeit in einem sogenannten zirkadianen Rhythmus. Dieser stellt die stärkste Ausprägung eines Blutdruckrhythmus dar, mit Tag-Nacht-Schwankungen von ca. 10–30 mmHg bei Normotonikern [1]. Der zirkadiane Rhythmus ist nicht angeboren, sondern er entwickelt sich im frühen Lebensalter (1.–4. Woche) über einen ultradianen Rhythmus, der primär von der Aktivität im Zusammenhang mit dem Füttern abhängt [2]. Mit der Entwicklung eines ausgeprägten Tag-Nacht-Rhythmus mit kontinuierlichem

Wechsel von Aktivitäts- und Schlafphasen entwickelt sich auch ein zirkadianer Rhythmus des Blutdrucks.

Der Blutdruck steigt am frühen Morgen steil an und erreicht einen morgendlichen Gipfel gegen 09.00 bis 10.00 Uhr. Gegen Mittag kommt es zu einer Blutdrucksenkung, parallel zur Abnahme der Herzfrequenz und der Körpertemperatur. Im Laufe des Nachmittags steigt dann der Blutdruck erneut kontinuierlich an bis zu einem zweiten kleineren Gipfel am Abend und fällt in der Nacht, insbesondere während der Schlafphase, drastisch ab. Die niedrigsten Werte werden normalerweise gegen 02.00 bis 03.00 Uhr erreicht. Die Frage, ob der morgendliche Blutdruckanstieg bereits vor dem Aufwachen erfolgt oder erst danach, wurde lange kontrovers diskutiert. Eigene Untersuchungen zu dieser Fragestellung zeigen jedoch, daß sowohl bei Normotonikern als auch bei Hypertonikern der Blutdruck bereits vor dem Aufwachen ansteigt (Abb. 1). Der steilste Anstieg erfolgt dann mit dem Aufstehen bis in den frühen Vormittag (morgendlicher Blutdruckanstieg).

KLINISCHE ASPEKTE

Das zirkadiane Blutdruckprofil von Patienten mit primärer (essentieller) Hypertonie entspricht in den meisten Fällen

dem Profil von Normotonikern auf einem höheren Blutdruckniveau (Abb. 2). Hypertensive Diabetiker, Patienten mit hypertensiven Organschäden wie Niereninsuffizienz und LVH sowie Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSA) weisen im Gegensatz dazu häufig einen erhöhten nächtlichen Blutdruck („nondipper“) oder gar eine Umkehr des Blutdruckrhythmus („inverted dipper“) auf. Untersuchungen von Bock und Kreuzenbeck zeigten eine Aufhebung des Tag-Nacht-Rhythmus bei Patienten mit maligner Hypertonie [3]. Schon seit längerem ist auch bekannt, daß es im Rahmen einer Schwangerschaftshypertonie (EPH-Gestose) zu abendlichen und nächtlichen Blutdrucksteigerungen kommt [4].

Abweichungen vom normalen Blutdruckprofil findet man auch bei verschiedenen sekundären Hypertonieformen, wie Nierenarterienstenose, renoparenchymatöser Hypertonie, primärem Hyperaldosteronismus und Phäochromozytom.

Welche Pathomechanismen für den fehlenden nächtlichen Blutdruckabfall bei den sekundären Hochdruckformen verantwortlich sind, ist noch nicht ausreichend untersucht. Bei den endokrinen Hochdruckformen ist davon auszugehen, daß wahrscheinlich eine unveränderte Aktivität der hormonellen und neuroendokrinen Systeme auch während der Nacht den Blutdruck nicht abfallen läßt [5]. Der fehlende nächtliche Blut-

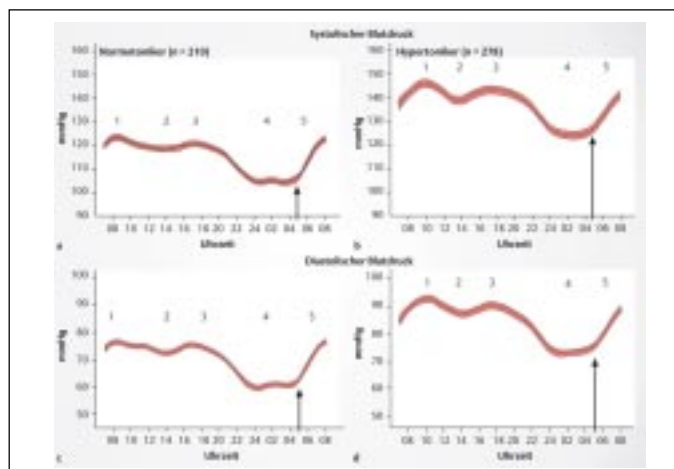


Abbildung 1: Zirkadiane Profile des systolischen und diastolischen Blutdrucks von Normotonikern und unbehandelten Hypertonikern. Der frühmorgendliche Blutdruckanstieg erfolgt vor dem Erwachen/Aufstehen (Pfeil) (nach Middeke, Arterielle Hypertonie, Georg Thieme Verlag [8]). Copyright © 2005 Georg Thieme Verlag.

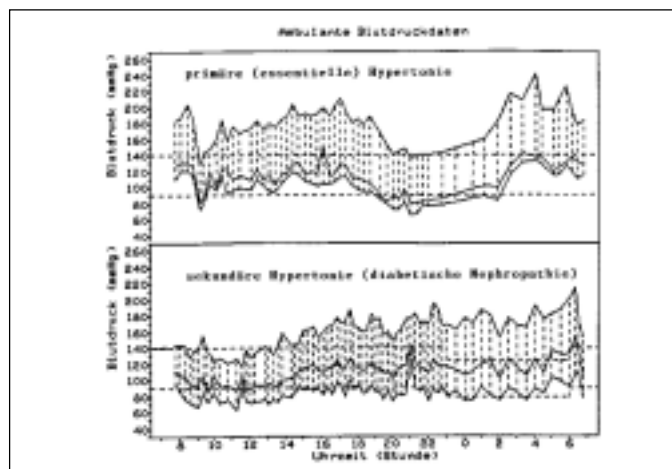


Abbildung 2: ABDM eines Patienten mit schwerer primärer systolischer und diastolischer Hypertonie mit erhaltener Nachtabenkung und eines Patienten mit sekundärer Hypertonie (diabetische Nephropathie) mit einer Inversion des Tag/Nacht-Rhythmus (nach Middeke, Arterielle Hypertonie, Georg Thieme Verlag [8]). Copyright © 2005 Georg Thieme Verlag.

druckabfall (in einigen Fällen kommt es sogar zum nächtlichen Blutdruckanstieg) erklärt die Häufigkeit und Schwere von Endorganschäden bei der sekundären Hypertonie.

Die Häufung kardialer Komplikationen (Herzinfarkt und plötzlicher Herztod) und zerebraler Ereignisse (Schlaganfall) in den Morgenstunden mit einem Gipfel um ca. 9 Uhr zeigt, daß dem morgendlichen Blutdruckanstieg hierbei eine ursächliche Rolle zukommt [6]. Auch die zirkadiane Blutdruckvariabilität hat prognostische Bedeutung. Daher sind die chronopharmakologischen Aspekte der antihypertensiven Therapie, d. h. die Berücksichtigung der Tageszeit der Applikation und der Wirkdauer der Substanzen, von großer klinischer Bedeutung.

CHRONOPHARMAKOLOGIE/CHRONOTHERAPIE

Mit Blick auf den zirkadianen Blutdruckrhythmus und die vielfältigen Formen des nächtlichen Blutdruckverhaltens ist eine individuelle Anpassung der Dosierungsintervalle bei einigen besonderen Patientenkollektiven zwingend notwendig. „Wir würden unendlich mehr Gutes stiften, wenn wir mit diesen Veränderungen des Körpers die Zeit und die Dose der Medikamente in ein harmonisches Verhältnis bringen würden“ schrieb J. C. Reil bereits 1796 im Archiv für Physiologie [7]. Prägnanter kann man die Bedeutung der Chronopharmakologie, insbesondere für die antihypertensive Therapie, auch heute nicht formulieren.

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Antihypertensiva sind ganz wesentlich von der Tageszeit abhängig. Die blutdrucksenkende Wirkung einer Substanz kann ohne Berücksichtigung des Meßzeitpunkts und des Zeitpunkts der Einnahme nicht ausreichend beurteilt werden. Dies ist besonders wichtig mit Blick auf die 24-Stunden-Wirkung. Ebenso muß eine optimale antihypertensive Therapie hinsichtlich Dosis und Dosierungsintervallen den individuellen Blutdruckrhythmus über die Zeit berücksichtigen. Für eine effektive antihypertensive Therapie, die insbesondere bei mittelschwerer bis schwerer Hypertonie und/oder hypertensiven Organschäden die Morbidität und Mortalität reduzieren

soll, ist eine dauerhafte Blutdrucksenkung über 24 Stunden mit erhaltenem oder wiederhergestelltem Blutdruckrhythmus notwendig. An diesen Vorgaben muß sich jede antihypertensive Substanz messen lassen.

NÄCHTLICHE HYPERTONIE/HYPOTONIE

Die nächtliche Blutdrucksenkung und die Wiederherstellung eines normalen zirkadianen Rhythmus sind wichtige Therapieziele bei Risikopatienten mit nächtlicher Hypertonie („nondipper“). Zunächst ist bei solchen Patienten ein Therapieversuch mit langwirksamen Substanzen und morgendlicher Einnahme angezeigt (Tab. 1). Sollte hiermit keine ausreichende nächtliche Blutdrucksenkung erreichbar sein, ist evtl. die zusätzliche abendliche Gabe eines Kalziumantagonisten oder eines Alphablockers sinnvoll. Diese zusätzliche abendliche Therapie ist bei Patienten mit einer Inversion des zirkadianen Blutdruckrhythmus („inverted dipper“) unumgänglich, um eine ausreichende nächtliche Blutdrucksenkung zu erreichen. Eigene Untersuchungen bei hypertensiven Diabetikern mit leichter bis mittelschwerer, vorwiegend systolischer Hypertonie zeigen, daß die alleinige abendliche Dosierung eines langwirksamen ACE-Hemmers bei aufgehobenem Tag-Nacht-Rhythmus zu einer vergleichbar guten Blutdrucksenkung über 24 Stunden führt wie die morgendliche Dosierung bei Patienten mit erhaltenem Tag-Nacht-Rhythmus [8].

Bei älteren Hypertonikern hat der nächtliche Blutdruck eine ganz besondere Bedeutung. In der australischen Blutdruckstudie (ANBP 2) hatte nur der nächtliche

Blutdruck eine signifikante Relation zu kardiovaskulären Ereignissen oder Tod, nicht jedoch der Tagesblutdruck und nicht der Praxisblutdruck. Jede nächtliche Blutdruckerhöhung um 10 mmHg ist mit einer Risikosteigerung von 18 % verbunden. Aber auch ein zu starker Blutdruckabfall in der Nacht („extreme dipper“) kann bei älteren Patienten, insbesondere mit einer manifesten KHK oder Zerebralsklerose die Gefahr nächtlicher myokardialer oder zerebraler Ischämien erhöhen.

Bei spontaner Blutdrucksenkung > 10 % in der Nacht darf daher keine abendliche Einnahme des Antihypertensivums erfolgen. Fällt der Blutdruck in der Nacht sehr stark ab, ist es sinnvoll, nach Maßgabe der Langzeitmessung am Tage nur eine Substanz mit mittellanger Wirkung einzusetzen [8].

MORGENHOCHDRUCK

Die Verhinderung eines überschießenden morgendlichen Blutdruckanstiegs ist heute als weiteres Therapieziel definiert, um die Häufung kardio- und zerebrovaskulärer Komplikationen in den Morgenstunden besser zu verhindern. Um diese Therapieziele zu erreichen, ist eine individuelle Auswahl der antihypertensiven Substanzen notwendig. Bei der Mehrzahl der Patienten mit primärer Hypertonie ist ein normaler zirkadianer Rhythmus vorhanden. Hier wird mit einer langwirksamen Substanz in Monotherapie oder einer Kombinationstherapie und Einnahme mit dem Aufstehen bei den Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie eine Blutdrucknormalisierung über 24 Stunden erreicht [8].

Normal Dipper	Alleinige morgendliche Einnahme einer langwirksamen Substanz bzw. Kombination bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie meist ausreichend.
Non Dipper	Zunächst Versuch mit einem langwirksamen ACE-Hemmer, AT ₁ -Blocker oder einem Diuretikum bzw. einer Kombination, evtl. zusätzliche abendliche Dosierung notwendig.
Inverted Dipper	Zusätzliche abendliche Dosierung zwingend notwendig. In therapierefraktären Fällen unter einer Mehrfachkombination, evtl. zusätzlich Clonidin, Alpha-Blocker oder Kalziumantagonist zur Nacht.
Extreme Dipper	Keine abendliche Dosierung zur Vermeidung eines zu starken nächtlichen Blutdruckabfalls; evtl. am Tage nur eine kurzwirksame Substanz.

Tabelle 1: Stufenschema zur Behandlung der Hypertonie in Abhängigkeit vom nächtlichen Blutdruckverhalten.

Prof. Dr. Martin Middeke

Facharzt für Innere Medizin. Hypertensiologe DHL, Clinical Hypertension Specialist ESH und Diabetologe DDG. Leiter des Privatärztlichen Blutdruckinstitutes in München.

Lehrtätigkeit an der Ludwig-Maximilians-Universität München und an der Universität Heidelberg.

Wissenschaftliche Arbeitsschwerpunkte: Hypertonie, Zirkadiane Blutdruckregulation und Chronopharmakologie, Telemedizin. Autor von mehr als 260 Veröffentlichungen, davon 70 Originalbeiträge zum Thema Hypertonie und Stoffwechsel, sowie Autor und Herausgeber von 7 Lehrbüchern. Mitglied in zahlreichen nationalen und internationalen Fachgesellschaften (1998–2004 Vorstand der Deutschen Hochdruckliga/Deutsche Hypertoniegesellschaft).

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Martin Middeke
Blutdruckinstitut München
D-80805 München, Osterwaldstraße 69
www.blutdruckinstitut.de



Literatur:

1. Middeke M. Das Blutdruck-Tagesprofil. Münch Med Wochenschr 1990; 132: 568–70.
2. Weinert D, Sitka U, Minors DS et al. The development of circadian rhythmicity in neonates. Early Hum Dev 1995; 36: 117–26.
3. Bock KD, Kreuzenbeck W. Spontaneous blood-pressure variations in hypertension; the effect of antihypertensive therapy and correlations with the incidence of complications. In: Gross F; (ed). Antihypertensive therapy-principles and practice. Springer Verlag, New York, 1996: 244–57.
4. Redman CWG, Beilin LJ, Bonnar J et al. Variability of blood pressure in normal and abnormal pregnancy. In: Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. Wiley Verlag, Weinheim, 51: 6879–89.
5. Vetter H, Berger M, Armbruster H. Episodic secretion of aldosterone in primary aldosteronism relationship to cortisol. Clin Endocr 1974; 3: 41–8.
6. Elliot WJ. Cyclic and circadian variations in cardiovascular events. Am J Hypertens 2001; 14: 291S–5S.
7. Reil JC. Von der Lebenskraft. Archiv fuer die Physiologie. Curtsche Buchhandlung, Halle, 1796.
8. Middeke M. Arterielle Hypertonie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Blutdruck unterliegt im Tagesverlauf physiologischen Schwankungen. Bei vielen Hypertonikern können durch die 24-Stunden-Blutdruckmessung pathologische

Veränderungen des Blutdruckprofils dargestellt werden, welche mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind. Um das Blutdruckprofil bei solchen Patienten wieder zu normalisieren, muß die Wahl des Blutdrucksenkers sowie dessen Einnahmezeitpunkt im Sinne der Chronotherapie angepaßt werden.