

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

HITZENBERGER G
Hypertonie und Chronobiologie

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2001;
5 (4), 16-19*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

HYPERTONIE UND CHRONOBIOLOGIE

Summary: Hypertension and Chronobiology

The circadian rhythm of the variability of blood pressure with its sharp surge in the hours of the morning is often associated with the increase of cardiovascular events such as myocardial

infarction, stroke etc. Nearly all trials so far, to stop this phenomenon, have been without success. Therefore other pharmacological, more specific approaches are considered.

ZUSAMMENFASSUNG

Die zirkadiane Rhythmik der Variabilität des Blutdrucks, mit dessen starkem Anstieg in den Morgenstunden, wird immer wieder mit der Häufung kardiovaskulärer Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall etc.) in Zusammenhang gebracht. Nahezu alle bisherigen Versuche, dieses Phänomen therapeutisch in den Griff zu bekommen, sind bisher gescheitert. Andere pharmakologische, spezifischere Vorgehensweisen werden in Erwägung gezogen.

EINLEITUNG

Daß eine zirkadiane Rhythmik der Körperfunktionen – darunter auch des Herz-Kreislaufsystems – besteht, ist seit langem bekannt. So veröffentlichte bereits im Jahre 1815 R. Knox eine Arbeit mit dem Titel „On the relation subsisting between the time of day and various functions of the human body and on the manner in which pulsation of the heart and arteries are affected by muscular exertion“ [1]. Was nun den Blutdruck betrifft, war es zuerst die Arbeitsgruppe um E. B. Raftery [2, 3], welche in den 60er

Jahren des 20. Jahrhunderts Geräte entwickelte, welche den Tag-/Nachtverlauf des Blutdrucks exakt registrieren konnten. Sie entwickelten zuerst das sogenannte Oxford-Gerät, welches eine direkte invasive Blutdruckmessung gestattete. Später wurden die verschiedensten Geräte entwickelt, welche nicht-invasive Techniken ermöglichten und die heute im allgemeinen Praxisgebrauch fast ausschließlich angewendet werden. Eine typische zirkadiane Blutdruck- und Herzfrequenzverlaufskurve mit und ohne Placebo zeigt einerseits die gute Reproduzierbarkeit und andererseits – und dies ist das Thema der vorliegenden Übersicht – den typischen Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der Herzfrequenz in den Nachtstunden und einen drastischen Anstieg in den Morgenstunden, beginnend zwischen 5 und 7 Uhr früh [4] (Abb. 1).

EREIGNISSE

Eng korreliert mit diesen Blutdruckanstiegen schienen auch Ereignisse wie Schlaganfall, plötzlicher Herztod, Myokardinfarkt einherzugehen. Gekoppelt mit dieser Tagesverteilung von Ereignissen waren jedoch auch andere auslösende Faktoren, welche sich vor allem in den Morgenstunden verändern (siehe Tab. 1). So steigen in dieser Tageszeit die Katecholaminsekretion, der Sympathiko-Tonus, die Renin-Angiotensin-Aldosteronsekretion, die Cortisolsekretion, das cAMP sowie die Plättchenaggregation, wogegen die fibrinolytische Aktivität sinkt. Die Abbildungen 2 bis 4 zeigen die Verteilungen der Herzinfarkte, des plötzlichen

Abbildung 1: Zirkadiane Blutdruck- und Herzfrequenzverlaufskurven ohne und mit Placebo (nach [4])

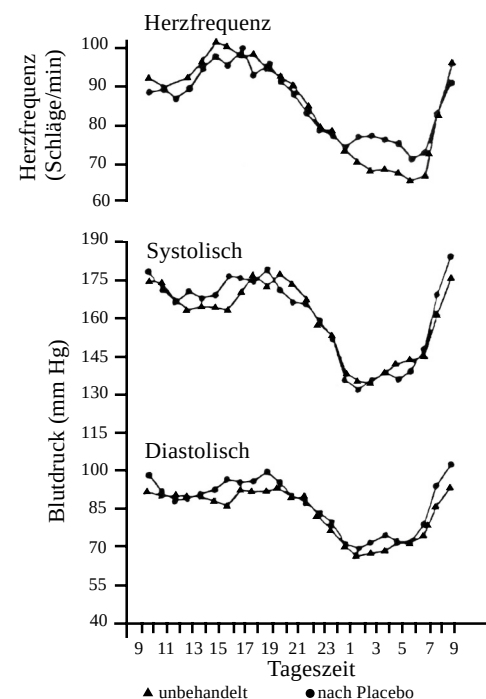
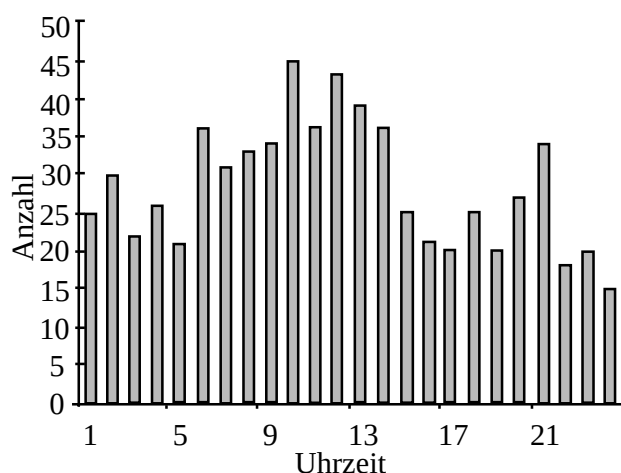


Abbildung 2: Verteilung von Herzinfarkten über den Tag (nach [5])



Herztods sowie der thrombotisch ausgelösten Schlaganfälle über den Tag. Es scheint aufgrund dieser Grafiken, daß die genannten Ereignisse nicht unmittelbar mit der Zeit des plötzlichen Blutdruckanstieges zusammenhängen, sondern etwas verspätet auftreten, doch ist eine entsprechende Tagesverteilung unverkennbar [5–7].

Auch im EKG aufgezeichnete ischämische Episoden der Patienten mit koronarer Herzkrankheit treten in den Morgenstunden stark gehäuft auf (Abb. 5) und die Dauer der ischämischen Episoden

ist ebenfalls um diese Zeit am längsten (Abb. 6) [7].

Abbildung 7 zeigt die Tagesrhythmik von tPA (tissue-type plasminogen activator) und PAi (plasminogen activator inhibitor), welche erklärt, daß die fibrinolytische Aktivität in den Morgenstunden am geringsten ist [5].

THERAPIE

Es ist immer wieder versucht worden, die antihypertensive

Therapie so zu gestalten, daß der Anstieg des Blutdrucks in den frühen Morgenstunden verhindert wird. Trotz der verschiedensten Dosierungsschemata (Abend- versus Morgenverabreichung) und trotz der Entwicklung von Medikamenten, welche eine 24 Stunden dauernde Blutdrucksenkung bewirken, ist es bisher kaum gelungen, die zirkadiane Rhythmik wirklich effektiv zu beeinflussen: Mit diesen Medikamenten mit langer Halbwertszeit wird wohl das Gesamtniveau des

Tabelle 1: Erhöhter myokardialer O_2 -Bedarf

Auslösender Faktor	Morgenstunden
Katecholaminsekretion	↑
Sympathikotonus	↑↑
Renin-Angiotensin-Aldosteronsekretion	↑↑
Kortisolsekretion	↑↑
cAMP	↑↑
Herzfrequenz	↑↑
Blutdruck	↑↑
Plättchenaggregation	↑↑
Fibrinolytische Aktivität	↓
(tPA ↓, PAI ↑)	

Abbildung 3: Verteilung von plötzlichem Herztod über den Tag (nach [6])

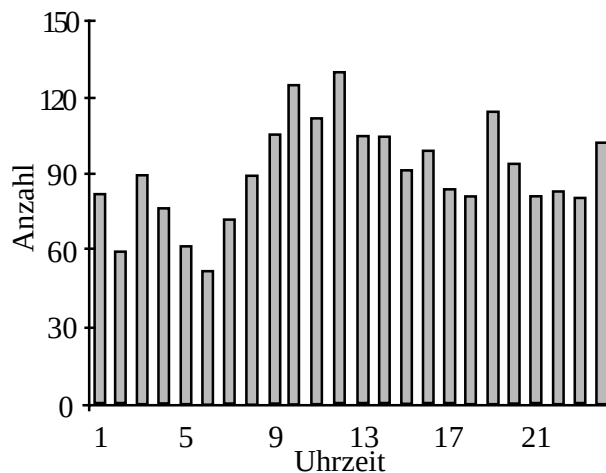


Abbildung 4: Verteilung von Schlaganfällen (thrombotisch) über den Tag (nach [7])

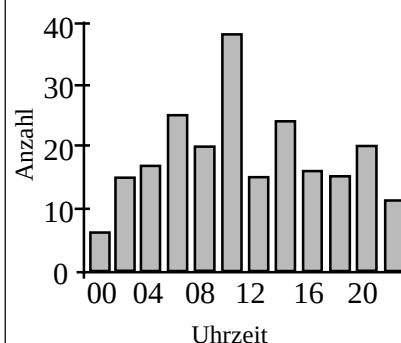


Tabelle 2: Fiktive Kombinationstherapie zur Verhinderung der in den Morgenstunden ausgelösten Ereignisse

Sympathikusaktivierung	Moxonidin
Katecholaminwirkung	Beta-alpha-Rezeptorenantagonisten
cAMP	
Renin-Angiotensin-Aktivierung	Lang wirksame ACE-Hemmer, AT II ₁ -Rezeptorantagonisten
Herzfrequenzsteigerung	Beta-Rezeptoren-Antagonisten
Blutdruck	ev. weitere Antihypertensiva
Plättchenaggregation	Aggregationshemmer

Blutdrucks gesenkt, nicht aber der morgendliche Anstieg blockiert. R. Straka et al. [8] haben in einer ausführlichen Literaturanalyse kaum Hinweise für eine solche günstige Wirkung, weder bei Kalzium-Antagonisten, ACE-Antagonisten, Beta-Rezeptoren-Antagonisten, Alpha-Rezeptoren-Antagonisten oder Diuretika gefunden. Auch für Angiotensin-

II₁-Rezeptorenblocker konnte bisher eine effektive Verhinderung des morgendlichen Blutdruckanstiegs nicht gefunden werden. Ausnahmen scheinen zu sein: Das PPR-Verapamil, am Abend um 22 Uhr verabreicht, und der Beta-Alpha-Rezeptoren-Antagonist Labetalol, 3 x täglich verabreicht.

AUSBLICK

Wie könnte man sich nun eine fiktive Kombinationstherapie zur Verhinderung der in den Morgenstunden ausgelösten Ereignisse vorstellen (fiktiv deshalb, da solche Kombinationstherapien bisher in keiner Studie überprüft wurden)? Zur Verhinderung der Sympathikusaktivierung Moxonidin abends verabreicht, zur Verhinderung der Katecholaminsekretion und der cAMP-Wirkung ein Beta-Alpha-Rezeptoren-Antagonist, ebenfalls abends verabreicht, zur Blockade der Renin-Angiotensin-Aktivierung lang wirksame ACE-Hemmer bzw. ATII₁-Antagonisten, zur Verhinderung der Frequenzsteigerung

Abbildung 5: Tagesverteilung ischämischer Episoden (nach [7])

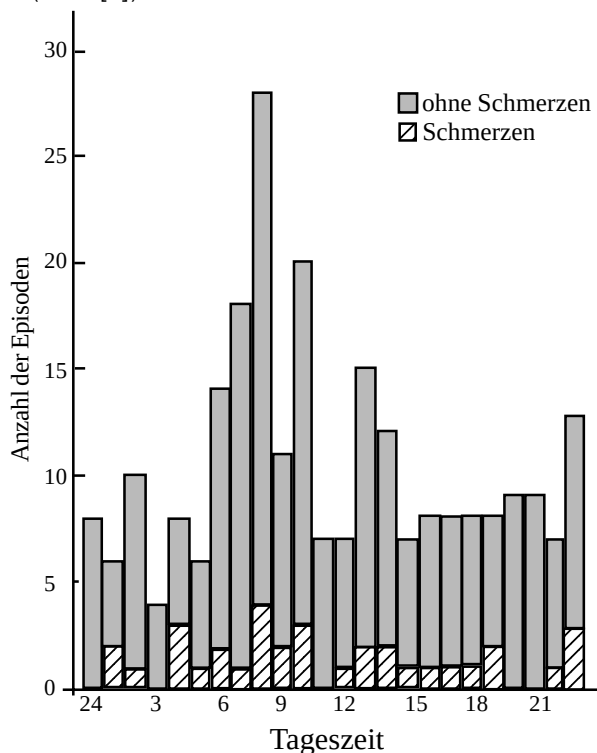
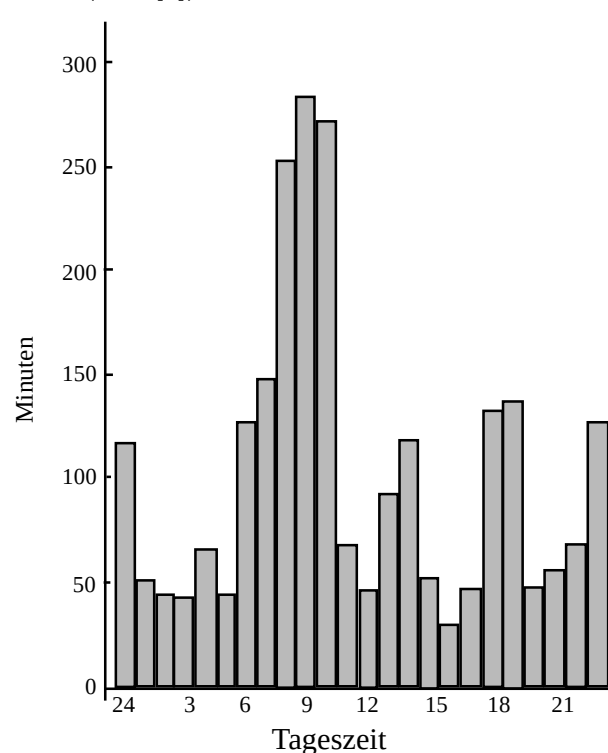


Abbildung 6: Tagesverteilung der Dauer ischämischer Episoden (nach [7])



langwirksame Beta-Rezeptoren-Antagonisten eventuell abends verabreicht, für die Blutdrucksenkung *per se* Kalzium-Antagonisten (PPR Verapamil) und wegen der verringerten Fibrinolyse Plättchenaggregationhemmer (siehe Tab. 2).

Ein solches Therapieschema würde aber derzeit von den Aposteln der „Evidence Based Medicine“ ebensowenig anerkannt werden wie – wegen der Kosten – von den Sozialversicherungsträgern.

Literatur:

1. Knox R. On the relation subsisting between the time of day and various functions of the human body; and on the manner in which pulsation of the heart and arteries are affected by muscular exertion. *Edinburgh Med Surg J* 1815; 11: 52–65.
2. Bevan AT, Honour AJ, Stett FD. Portable recorder for continuous arterial pressure measurement in man. *J Physiol London* 1966; 186: 3P.
3. Millar-Craig MW, Raftery EB, Bishop CN. Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1978; 1: 795.
4. Gould B. Auswirkung peripherer Vasodilatoren auf die Blutdruckvariabilität. In: Magometschnigg D, Hitzenger G (Hrsg). *Blutdruckvariabilität*. Uhlen-Verlagsgesellschaft m.b.H., Wien, 1983; 134–43.
5. Muller JE, Stone PH, Turi ZG et al. Circadian variation in the frequency of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1315–22.
6. Willich S, Levy D, Rocco M et al. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study Population. *Am J Cardiol* 1987; 60: 801–6.
7. Rocco MB, Barry J, Campbell S et al. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1987; 75: 395–400.
8. Straka RJ, Benson SR. Chronopharmacologic considerations when treating the patient with hypertension: a review. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 711–82.



Univ.-Prof. Dr. med. Gerhart Hitzenger

Geboren 1929 in Wien. Medizinstudium von 1947 bis 1953, Promotion zum Dr. med. univ. 1953. Von 1953 bis 1959 Tätigkeit an der I. Medizinischen Universitätsklinik Wien. 1959 Facharzt für Innere Medizin. Von 1960 bis 1964 Erster Oberarzt an der 2. Medizinischen Abteilung der Krankenanstalt Rudolfstiftung in Wien. Von 1964 bis 1967 Erster

Oberarzt an der 4. Medizinischen Abteilung des Wilhelminenspitals in Wien. Von 1965 bis 1966 „Trainee“ am Institut für Klinische Pharmakologie der Universität Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA. Von 1967 bis 1991 Leiter der Abteilung für Klinische Pharmakologie oder Hypertonieambulanz an der I. Medizinischen Universitätsklinik Wien. 1971 Erlangung der *Venia legendi* für das Fach „Innere Medizin mit spezieller Berücksichtigung der Klinischen Pharmakologie“ an der Medizinischen Fakultät der Universität Wien. Seit 1978 Titel eines a.o. Universitätsprofessors.

Seit 1971 regelmäßige Vorlesungen in Klinischer Pharmakologie.

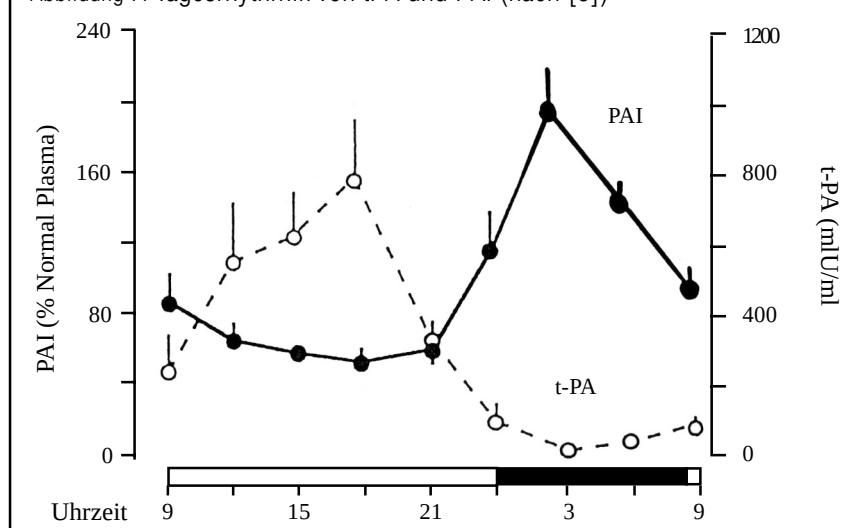
270 wissenschaftliche Publikationen und 313 Vorträge bei wissenschaftlichen Veranstaltungen oder Fortbildungstagen.

Gründungs- und Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie. Mitglied zahlreicher internationaler und österreichischer Fachgesellschaften. Redaktionsmitglied zahlreicher Fachzeitschriften.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Gerhart Hitzenger
Institut für Hypertoniker
A-1090 Wien, Kinderspitalgasse 10/15–17

Abbildung 7: Tagesrhythmik von tPA und PAI (nach [5])



Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung