

Journal für
Hypertonie

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Aktuelles: Zentrale

**Sympatholytika: Stiefkind in der
Hypertoniebehandlung**

Lechleitner P

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2014; 18

(4), 187-188

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

boso TM-2450

kleiner
leichter
leiser*



**BOSCH
+SOHN**

boso

Präzises ABDM – das neue 24-Stunden-Blutdruckmessgerät
Noch mehr Komfort für Ihre Patienten, noch mehr Leistungsfähigkeit für Sie.

- | Kommunikation mit allen gängigen Praxis-Systemen über GDT
- | Inklusive neuer intuitiver PC-Software profil-manager XD 6.0 für den optimalen Ablauf in Praxis und Klinik
- | Übersichtliche Darstellung aller ABDM-Daten inklusive Pulsdruck und MBPS (morgendlicher Blutdruckanstieg)
- | Gerät über eindeutige Patientenummer initialisierbar
- | Möglichkeit zur Anzeige von Fehlmessungen (Artefakten)
- | Hotline-Service

*im Vergleich mit dem Vorgängermodell boso TM-2430 PC 2



Ausführliche Informationen
erhalten Sie unter boso.at

boso TM-2450 | Medizinprodukt
BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG
Handelskai 94-96 | 1200 Wien

Aktuelles: Zentrale Sympatholytika: Stiefkind in der Hypertoniebehandlung

P. Lechleitner

■ Einleitung

Das sympathische Nervensystem spielt bei der Pathogenese der primären Hypertonie eine relevante Rolle. Zahlreiche Studien zeigen eine adrenerge Überstimulation bei dieser Erkrankung (neuroadrenerge Hypothese). Die gängigen pharmakologischen Strategien (inkl. Betablocker) sind bezüglich der Reduktion des zentralen sympathischen Outflows im Rahmen der arteriellen Hypertonie wenig effektiv. Die gesteigerte Aktivität des zentralen sympathischen Nervensystems spielt eine wichtige Rolle in der Triggerung und Erhaltung der primären Hypertonie. Die Mechanismen, die dieser neuronalen Dysfunktion zugrunde liegen, sind multifokal. Dabei spielen Hormone, neuronale Afferenzen (arterieller Baro- und Chemoreflex), zentrale neuronale Strukturen (kardiovaskuläre Hirnstammzentren wie der Nucleus tractus solitarii) und neuronale Efferenzen (z. B. die sympathische Nervenaktivität und der adrenerge Rezeptor-Polymorphismus) eine Rolle [1].

Messung einer sympathischen Überaktivität:

- Diese konnte über die Bestimmung von Noradrenalin aus dem venösen Plasma oder dem Urin erfolgen. Allerdings werden dabei regionale Variationen im sympathischen Nervensystem nicht berücksichtigt.
- Ein spezifischerer Zugang ist die Isotopenverdünnungsmethode, wobei der Noradrenalin-Spillover von individuellen Organen bestimmt wird. Allerdings ist diese Messmethode relativ invasiv und daher nicht praktikabel.
- Leichter zu messen sind Spektralanalysen der Herzfrequenz- oder Blutdruckvariabilität. Es bleibt abzuwarten, inwieweit diese Messmethoden eine verlässliche Wiedergabe der sympathischen Überaktivität darstellen.
- Schließlich bleibt noch die wiederum etwas invasive Technik der Mikroneurographie, wobei direkte intraneuronale Ableitungen des efferenten postganglionären sympathischen Nervensystems gemessen werden.

■ Bisherige medikamentöse Strategien

Das klassische Repertoire unserer antihypertensiven Medikation umfasst ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Betablocker, Kalziumkanalblocker und Diuretika. Inwieweit diese Pharmaka (einzeln oder in ihrer Kombination) den zentralen sympathischen Outflow modulieren, ist unklar, wobei hier widersprüchliche Resultate vorliegen [2]. Für ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker wurden minimale Veränderungen der sympathischen Muskelnerveaktivität bei Patienten mit unkomplizierter essenzieller Hypertonie gemessen. Betablocker haben vermutlich einen neutralen Effekt auf den zentralen sympathischen Outflow. Im Gegensatz dazu kann die langzeitige Verabreichung von Diuretika und Dihydropyridin-Kalziumantagonisten den zentralen sympathischen Outflow steigern. Dies wurde besonders für Chlortalidon bei hypertensiven Patienten nachgewiesen. Dieser Effekt

konnte durch die Applikation von Spironolacton vermieden werden. Schließlich konnte auch noch nachgewiesen werden, dass die Kombination eines Angiotensin-Rezeptorblockers mit einem Diuretikum bei Patienten mit frisch diagnostizierter essenzieller Hypertonie zu einer chronischen Stimulation der sympathischen Muskelnerveaktivität führte, dies vermutlich aufgrund eines Baroreflex-Unloadings [2].

■ Neue Möglichkeiten medikamentöser Beeinflussung der zentralen sympathischen Überaktivierung

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass Stickstoffmonoxid („nitric oxide“ [NO]) eine wichtige Rolle in der Regulation des zentralen sympathischen Outflows spielt. NO wird aus L-Arginin synthetisiert, wobei das Enzym NO-Synthase dabei eine zentrale Rolle spielt. Insgesamt sind 3 Isoformen dieser NO-Synthase (NOS) bekannt, sie alle werden im zentralen Nervensystem exprimiert. Aus Tierversuchen ist nun bekannt, dass NO eine Schlüsselrolle bei der Regulation des sympathischen Outflows aus dem Hirnstamm spielt. Die Infusion eines kompetitiven NOS-Inhibitors bei gesunden Menschen führte zu einer sympathischen Überaktivierung mit konsekutiver Blutdrucksteigerung. Es liegt also nahe, dass eine physiologische Akkumulation eines endogenen NOS-Inhibitors zu einer Aktivierung des zentralen sympathischen Nervensystems führt. Ein solcher endogener NOS-Inhibitor ist das asymmetrische Dimethylarginin (ADMA), dessen Konzentration bei essenzieller Hypertonie und sekundärer Hypertonie auf Basis einer Niereninsuffizienz erhöht ist. Eine Erhöhung von ADMA ist mit einer erhöhten Plasmakonzentration von Noradrenalin verbunden. Die NOS-Verfügbarkeit hängt auch vom Vorhandensein reaktiver Sauerstoffmoleküle und der Aktivität des antioxidativen Systems zusammen. Die Reduktion von reaktiven Sauerstoffmolekülen (ROS) könnte zu einem Rückgang der zentralen sympathischen Nervenaktivität und zu einer Verbesserung der endothelialen Funktion führen, indem die NO-abhängige Vasodilatation wiederhergestellt wird. In diesem Zusammenhang kommen Antioxidantien wie Vitamin C und Vitamin E ins Spiel. Ein interessanter Ansatz, den NO-Pathway zu beeinflussen, ist durch die Verabreichung von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, den Statinen, gegeben. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Verabreichung von Statinen die renale und die zentrale sympathische Nervenaktivität vermindert, die Herzfrequenzvariabilität verbessert und die NO-Synthaseaktivität hochreguliert werden konnten [2].

■ Zentrale Sympatholytika

Der Hypothalamus und die rostrale ventrolaterale Medulla spielen eine wesentliche Rolle in der Blutdruckregulation. Vagale Afferenzen enden im Nucleus tractus solitarii und werden von da in die rostrale ventrolaterale Medulla weitergelei-

tet. Von hier entspringen sympathische Neuronen, welche in der intermediolateralen Säule des Rückenmarks enden und hier den Ursprung für die wesentliche exzitatorische Stimulation sympathischer Neuronen im Rückenmark darstellen. Wenn sympathische Nervenaktivität stimuliert wird, so wird Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt freigesetzt, was eine der physiologischen Stressreaktionen darstellt, um eine normale Homöostase unter diesen Bedingungen aufrechtzuerhalten. Allerdings führt eine inappropriately chronische Stimulation des sympathischen Nervensystems zu zahlreichen Organveränderungen. Neben der Etablierung einer essenziellen Hypertonie kann dies zu kardialer Hypertrophie, Arrhythmien, verstärkter Arteriosklerose, verminderter Nierenperfusion und gestörter Glukosetoleranz führen [3].

Bisher sind 3 medikamentöse Möglichkeiten, dieses System zu beeinflussen, bekannt:

1. die zentrale Modulation über Pharmaka wie Clonidin, Moxonidin oder (in 2. Generation) Rilmenidin,
2. die Veränderung der Formation von Noradrenalin in sympathischen Nervenendigungen durch das Pharmakon Nepicastat (nicht für die klinische Anwendung zur Verfügung stehend) oder
3. die Betablockade.

Die 1. Generation zentraler Sympatholytika wie α -Methyldopa und Guanfacine hat ihre Wirkung über α 2-Adrenorezeptoren im Nucleus tractus solitarii ausgeübt. Die Verabreichung von Clonidin oder Moxonidin, einem selektiven Imidazolin-1-Rezeptoragonisten, konnte eine effiziente Senkung der zentralen sympathischen Nervenaktivität und des Blutdrucks erwirken [4]. Dabei wurden auch einige unangenehme Nebenwirkungen wie Schwindel, orthostatische Dysregulation und Mundtrockenheit wahrgenommen, welche zu einer Weiterentwicklung der Medikation führten. Zuletzt konnte der Zweitgeneration-Imidazolin-Agonist Rilmenidin eine ähnlich gute Wirkung auf den Blutdruck bei weitgehender Vermeidung der beschriebenen Nebenwirkungen erzielen. Auch konnte ein günstiger Einfluss auf die linksventrikuläre Hypertrophie gezeigt werden. Im Unterschied zu Clonidin hat Rilmenidin eine geringere Affinität für den α 2-Rezeptor, welcher für den Großteil der Nebenwirkungen verantwortlich ist. Die Blutdruckreduktion und die Nebenwirkungsrate von Rilmenidin können mit jener der ACE-Hemmer verglichen werden. Gegenüber der antihypertensiven Aktivität anderer Antihypertensiva wie Betablocker, Kalziumantagonisten oder Diuretika zeigen diese Medikamente keinen Nachteil. Auch ist ein Rebound-Effekt, wie er von Clonidin bekannt ist (exzessive Blutdrucksteigerung beim Absetzen), unter Rilmenidin nicht beobachtet worden [5]. Günstig ist auch der neutrale Effekt auf die Lungenfunktion und auf den Lipid- sowie Glukosestoffwechsel. Die häufigste Nebenwirkung ist Mundtrockenheit, welche in etwa 3 % der Fälle auftritt und im Laufe der Zeit deutlich nachlässt [3].

■ Mögliche Indikationen für zentrale Sympatholytika

- Adipöse Patienten (mit Lipid- und Zuckerstoffwechselstörungen)
- COPD-Patienten mit Betablocker-Unverträglichkeit
- Patienten mit Niereninsuffizienz* (positiver Effekt auf Proteinurie)
- Orthostatische Dysregulation unter antihypertensiver Medikation
- Ältere Patienten
- Frauen in der Menopause
- Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie
- Patienten mit Impotenz unter Antihypertensiva
- Kombinationspartner für alle Antihypertensiva, ausgenommen Betablocker

■ Zusammenfassung

Zentrale Sympatholytika werden in der Hypertoniebehandlung selten eingesetzt, obwohl sie die einzige Medikamentengruppe sind, die den zentralen sympathischen Outflow relevant reduzieren. Da die 2. Generation dieser Medikamentengruppe sehr gut verträglich ist, sollte in besonderen Situationen der Hypertoniebehandlung an den Einsatz dieser Substanzen als Mono- oder Kombinationstherapie gedacht werden.

Literatur:

1. McManus F, Mackenzie SM, Freel EM. Central mineralocortic receptors, sympathetic activity, and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11: 224–30.
2. Fisher JP, Fadel PJ. Therapeutic strategies for targeting excessive central sympathetic activation in human hypertension. *Exp Physiol* 2010; 95: 572–80.
3. Benedict CR. Centrally acting antihypertensive drugs: re-emergence of sympathetic inhibition in the treatment of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 1999; 4: 305–12.
4. Grassi G. Sympathetic and baroreflex function in hypertension: implications for current and new drugs. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 3579–89.
5. Esler M, Lux A, Jennings G, et al. Rilmenidine sympatholytic activity preserves mental stress, orthostatic sympathetic responses and adrenaline secretion. *J Hypertens* 2004; 22: 1529–34.

Fachkurzinformation siehe Seite 174

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Lechleitner
Abteilung für Innere Medizin
A. ö. Bezirkskrankenhaus Lienz
A-9900 Lienz
Emanuel-von-Hibler-Straße 5
E-Mail: p.lechleitner@kh-lienz.at

*Bei Rilmenidin: Keine Dosisanpassung bei einer Kreatinin-clearance > 15 ml/min (siehe Fachinformation).

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](#)