

# Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

**Aktuelles: Störungen des  
sympathischen autonomen  
Nervensystems als Ursache des  
instabilen Hypertonus  
(„Brittle-Hypertonus“) und die  
Anwendung von Rilmenidin**

Skrabal F

*Journal für Hypertonie - Austrian*

*Journal of Hypertension 2017; 21*

*(1), 33-36*

Homepage:

**[www.kup.at/hypertonie](http://www.kup.at/hypertonie)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für  
Hypertensiologie  
[www.hochdruckliga.at](http://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](http://boso.at)

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

# Aktuelles

## Störungen des sympathischen autonomen Nervensystems als Ursache des instabilen Hypertonus („Brittle-Hypertonus“)\* und die Anwendung von Rilmenidin

F. Skrabal

### ■ Zusammenfassung

Die antihypertensive Therapie beim unkomplizierten Hypertoniker ist mit den modernen Medikamenten eine einfache Sache geworden, wenn man sich an die internationalen Leitlinien zur Therapie hält. Probleme bei der antihypertensiven Einstellung gibt es erst, wenn die Akutregulation des Blutdrucks nicht mehr intakt ist, wie das z. B. im Rahmen von zentralen autonomen Störungen im Rahmen von Zerebralsklerose oder bei autonomen Neuropathien im Rahmen von Diabetes beobachtet wird. Die erwähnten Erkrankungen werden speziell im höheren Lebensalter sehr häufig beobachtet. In diesen Fällen wird oft eine orthostatische und postprandiale Hypotonie während des Alltags und eine supine Hypertonie während der Nachtstunden beobachtet. Große emotional ausgelöste Blutdruckschwankungen innerhalb kürzester Zeit sind ebenso unvermeidlich. In diesen Fällen braucht es andere, ergänzende therapeutische Konzepte. Zu diesen gehören das Vermeiden von Antihypertensiva, die orthostatische Hypotonien begünstigen, wie z. B. Saliuretika, kombinierte Alpha/Beta-blocker oder auch reine Alphablocker.

Auch die Sekretion und Wirkung von Angiotensin II ist ein wichtiger Teil des Barorezeptor-Vasokonstriktionssystems. Die verwendeten Antihypertensiva sollten das Barorezeptor-Vasokonstriktionssystem nicht beeinflussen, sondern eine positive Wirkung auf die Baroreflex-Sensitivität haben, wie z. B. das zentrale Antihypertensivum Rilmenidin [1]. Zusätzlich bedarf es spezieller Maßnahmen, um die nächtliche supine Hypertonie zu verhindern, dazu gehört neben der abendlichen Verabreichung von zentralen Antihypertensiva die abendliche Gabe eines länger wirksamen Nitroglycerins und physikalische Maß-

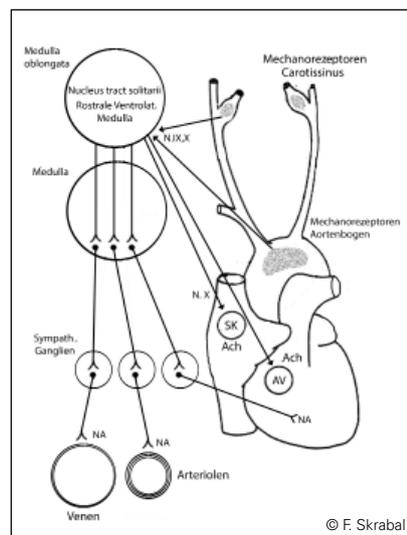
nahmen, wie Verhinderung von zu großen Flüssigkeitsverschiebungen durch Schlafen mit erhöhtem Oberkörper und abgesenktem Fußteil.

### ■ Einleitung

Gut wirksame, nebenwirkungsarme Antihypertensiva wie AT1-Blocker und

**Tabelle 1:** Ursachen für „Brittle“-Hypertonus\*

Höheres Lebensalter
Zerebralsklerose
Karotissklerose
Parkinson-Syndrom
„Pure Autonomic Failure“
Diabetes mellitus
B12-Mangel
Amyloidose
Paraproteinämien
Alkoholismus
Malignome



**Abbildung 1:** Darstellung des Barorezeptor-Vasokonstriktionssystems. Vermittelt durch den Barorezeptor wird bei einem Blutdruckabfall über die Umschaltstellen in der Medulla oblongata innerhalb von Sekunden der Vagotonus zurückgenommen und das sympathische Nervensystem aktiviert. Im Nucleus tractus solitarii sind dabei  $\alpha_2$ -Rezeptoren (aktiviert z. B. durch Clonidin [7]), in der rostralen ventrolateralen Medulla Imidazolinn1-Rezeptoren (aktiviert z. B. durch Rilmenidin) involviert.

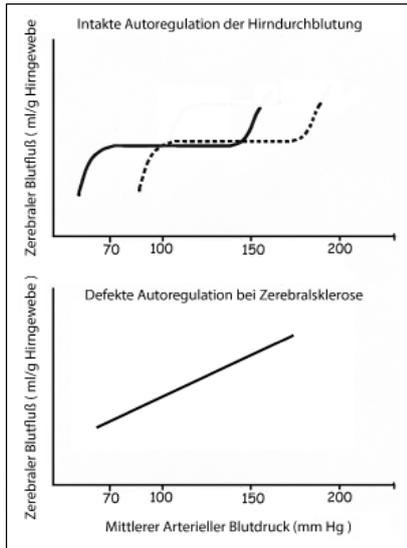
ACE-Hemmer mit oder ohne Zusatz von Hydrochlorothiazid, besonders lang wirksame Kalziumantagonisten, Beta-blocker und zentral wirksame Antihypertensiva haben die antihypertensive Therapie beim unkomplizierten Hypertoniker besonders einfach gemacht. Dabei wird vergessen, dass die Anstrengungen des Arztes bezüglich einer optimalen Blutdruckregulation, vermittelt im Hintergrund durch das autonome Nervensystems, vereinfacht wird und die Feinregulation des Blutdrucks weiter durch den Patienten selbst bereitgestellt wird.

### ■ Verlust der Kurzzeitregulation des Blutdrucks

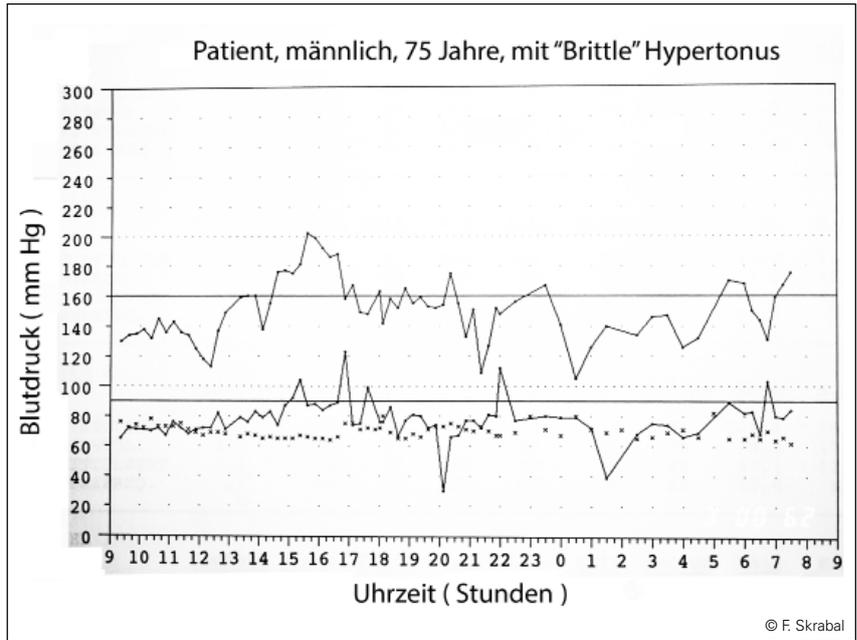
Abbildung 1 zeigt schematisch die autonomen Regulationssysteme, die den Blutdruck im gewünschten Niveau halten. Im Zentrum steht der Barorezeptor im Karototissinus, der über Nervus vagus und Nervus glossopharyngeus jede Änderung des Blutdrucks an die Medulla oblongata meldet. Die autonomen Zentren, nämlich im Nucleus tractus solitarii und in der rostralen ventrolateralen Medulla, können innerhalb von Sekunden Störungen des Systems ausgleichen, in dem der Gefäßtonus und die Herzfrequenz sofort adaptiert werden. Besonders im höheren Alter gibt es zahlreiche Erkrankungen, die diese Akutregulation des Blutdrucks gefährden (siehe Tabelle 1).

Genannt seien z. B. Folgen eines langjährigen Hypertonus mit Auftreten von zentraler Atherosklerose und Multiinfarktgeschehen, das Parkinsonsyndrom, Karotissklerose, die autonome Neuropathie, hervorgerufen im Rahmen von

\* „Brittle“-Hypertonus = instabiler Hypertonus (laut Prof. Falko Skrabal)



**Abbildung 2:** Autoregulation der Hirndurchblutung mit stabiler Hirndurchblutung über eine breite Streuung des Blutdrucks sowohl beim Normotoniker als auch beim Hypertoniker (allerdings auf einem höheren Niveau). Im Falle von Zerebralsklerose ist hingegen jede Änderung des Blutdrucks von einer geänderten Perfusion gefolgt, so dass sich das Leiden verschlimmert.



**Abbildung 3:** Blutdruckverhalten eines Patienten mit „Brittle-Hypertonus“ im Rahmen einer autonomen Störung. Blutdruckwerte zwischen 100 und 200 mmHg innerhalb eines Tages werden beobachtet. Auch Mahlzeiten führen zur Vasodilatation im Splanchnicus und zum Blutdruckabfall.

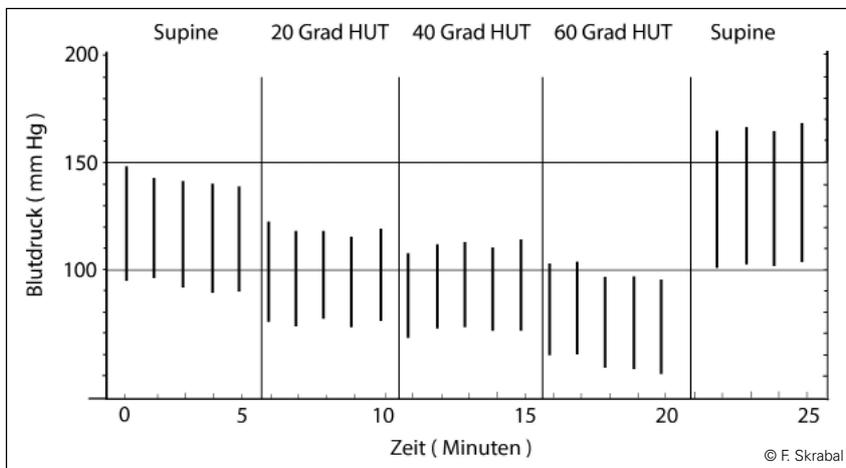
Diabetes mellitus, B12-Mangel, chronische, entzündliche Erkrankungen, Paraproteinämien, Alkoholismus und Malignome. In diesen Fällen werden Blutdruckanstiege, verursacht durch seelische Erregungszustände, oder Blutdruckänderungen, hervorgerufen durch Lageänderungen des Patienten, nicht mehr abgefangen, es kommt zu einem instabilen Kreislaufverhalten. In diesen Fällen ist eine optimale Blutdruckkontrolle manchmal nicht mehr möglich, was zu einer weiteren Schädigung der autonomen Zentren im Hirn und zu einer weiteren Verschlechterung der Kreislaufregulation führt. In diesen Fäl-

len ist ein *Circulus vitiosus* entstanden. Ich schlage für dieses Krankheitsbild in Anlehnung an den Brittle-Diabetes, bei dem auch die Autoregulation durch das sympathische Nervensystem und durch Glukagon versagt, den Namen „Brittle-Hypertonus“\* vor.

Abbildung 2 zeigt die Autoregulation der Hirndurchblutung bei intakter Physiologie und im Vergleich dazu den zerebralen Blutfluss bei Patienten mit zentraler Atherosklerose. Die Autoregulation geht verloren und jede Blutdruckänderung führt in diesen Fällen auch zu einer Änderung der Hirndurchblutung,

so dass in Fällen von Hypotonien oder Hypertonien eine weitere Schädigung des zentralen Nervensystems beobachtet wird. Mit den derzeit angestrebten, besonders langwirksamen Antihypertensiva sind diese Blutdruckschwankungen naturgemäß nicht auszugleichen.

Wichtigste Maßnahme ist in diesen Fällen, die Ursache der Blutdruckschwankungen, nämlich Lageänderung durch physikalische Maßnahmen, auszugleichen. Dazu gehört die „Reduktion des Orthostatic Load“, indem die Flüssigkeitsverschiebungen zwischen Tag- und Nachtstunden möglichst gering gehalten werden. Unter Orthostase kommt es zu einem Shift von ca. 700 ml Flüssigkeit in die abhängigen Körperpartien, welche durch den Barorezeptor nicht mehr ausgeglichen werden können. Die Lage während der Nachtstunden und während der Tagstunden sollte daher möglichst so angepasst werden, dass die Flüssigkeitsverschiebungen minimiert werden. Dies gelingt durch Schlafen des Patienten mit erhöhtem Oberkörper und abgesenktem Fußteil des Bettes, wodurch die Flüssigkeitsverschiebung verursacht durch Lagewechsel reduziert werden kann.



**Abbildung 4:** Blutdruckverhalten eines Patienten mit schwerer autonomer Störung im Rahmen eines langjährigen unbehandelten Vitamin-B12-Mangels am Kipptisch. Unter passiver Orthostase (HUT = Head Up Tilt) kann der Blutdruck abhängig vom Winkel der Körperlage auf ein gewisses Niveau „titriert“ werden. Beachte den gesteigerten Blutdruckanstieg nach dem Hinlegen. Automatische oszillometrische Blutdruckaufzeichnung jede Minute.

Die Verabreichung eines Glases kalten Wassers unmittelbar vor dem Aufstehen kann ebenfalls helfen, eine Vasokonstriktion und damit eine Stabilisierung

des Blutdrucks zu erreichen. Dieser Reflex scheint durch Osmorezeptoren in der Leber vermittelt, da isotone Flüssigkeiten weniger wirksam sind.

Abbildung 3 zeigt das Blutdruckverhalten bei einem Patienten mit autonomer Störung. Blutdruckschwankungen ausgelöst durch Lagewechsel, Einnahme von Mahlzeiten oder seelische Belastungen sind unvermeidlich. Für die postprandiale Hypotonie ist die Vasodilatation im Splanchnicus verantwortlich. Der Patient erlitt eine TIA (transitorische ischämische Attacke) unter der Therapie mit Diltiazem.

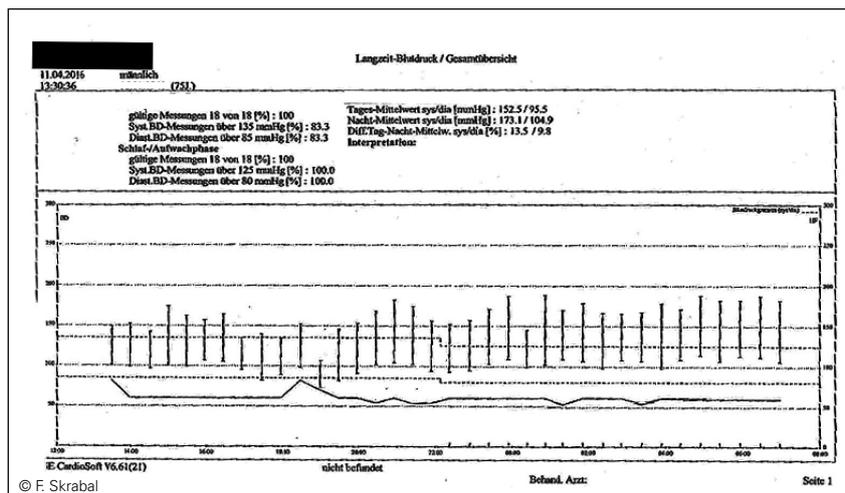


Abbildung 4 zeigt die Blutdruckänderungen bei einem Patienten mit autonomer Störung, abhängig von der Körperlage, hier untersucht am Kipptisch. Wie ersichtlich kann der Blutdruck allein durch die Lage des Patienten auf ein bestimmtes Niveau „titriert“ werden.

Abbildung 5 zeigt die durch eine autonome Störung oder eine autonome Neuropathie verursachte Veränderung im 24h-Tagesprofil. Wie ersichtlich kommt es nicht nur während des Tages zu massiven Blutdruckschwankungen, systolisch zwischen 100 und 170 mmHg, sondern auch in den Nachtstunden zu einer massiven Blutdruckerhöhung, bekannt als „Reverse Dipping“. Um die supine Hypertonie zu bekämpfen, wird die abendliche Verabreichung eines zentralen Sympathikolytikums empfohlen [7]. Iterium® ist wegen der geringeren Nebenwirkungen gegenüber Clonidin der Vorzug zu geben.

Alle konventionellen Antihypertensiva, wie ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Kalziumantagonisten, Betablocker, können meiner Erfahrung nach die Akutregulation des Blutdrucks kompromittieren. Die Sekretion von Angiotensin II, vermittelt durch das sympathische Nervensystem, ist ein wichtiger Bestandteil der durch Orthostase ausgelösten Vasokonstriktion, die dann über „receptor operated channels“ (ROCs) die Kontraktion der glatten Gefäßmuskeln bewirkt. Diese wird aber auch durch Kalziumantagonisten gehemmt. Saliuretika sind für die Aufrechterhaltung des extrazellulären Volumens wichtig, so dass diese prinzipiell die orthostatische Toleranz gefährden können. Auch die chronotrope Antwort des Herzens nach Aktivie-

**Abbildung 5:** „Reverse Dipping“, also erhöhte Blutdruckwerte während der Nacht bei einem Patienten mit autonomer Störung. Zusätzlich werden untertags auch orthostatisch oder durch Nahrungsaufnahme ausgelöste Blutdruckabfälle beobachtet. Nahrungsaufnahme führt zur Vasodilatation im Splanchnicus-Bereich, welche nicht durch periphere Vaskonstriktion abgefangen werden können.

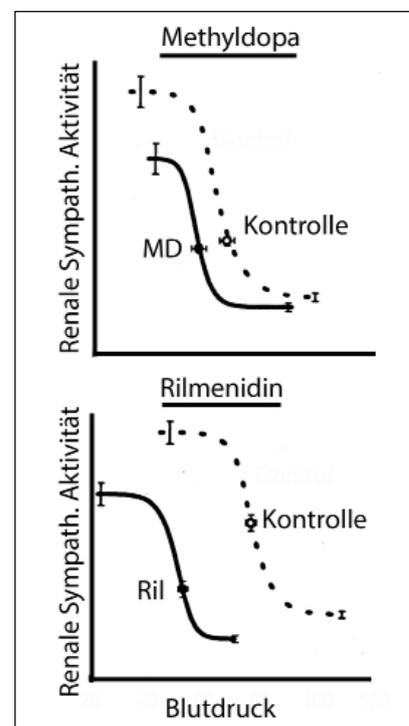
rung des Barorezeptors ist ein wichtiger Bestandteil des Reflexbogens, welche durch Betarezeptorenblocker geringer ausfällt. Alpha-Blocker und auch kombinierte Alpha-/Betablocker sind die hauptsächlichsten Gefährdungen beim älteren Menschen und sollten nach Möglichkeit unbedingt vermieden werden, um Synkopen und Stürze zu vermeiden. Stürze mit dadurch verursachter Schenkelhalsfraktur stellen häufig die Todesursache von älteren Menschen dar [5].

Abbildung 6 zeigt den Anstieg der renalen sympathischen Aktivität nach induzierter Blutdruckänderung und damit die Intaktheit des Barorezeptor-Reflexbogens unter dem klassischen zentralen Antihypertensivum Rilmenidin [6]. Wie ersichtlich bleibt der Barorezeptor-Reflexbogen intakt und wird nur auf ein niedrigeres Blutdruckniveau hin verschoben. Damit bleibt der sympathische Outflow aus der Medulla oblongata als Folge einer Barorezeptoraktivierung erhalten. Aus all diesen Gründen stellen nach meiner Meinung zentral wirksame Antihypertensiva eine besonders günstige Therapie dar. Nicht nur, dass sie die Nierenfunktion des älteren Patienten nicht verschlechtern, reduzieren sie den Blutdruck im Liegen und im Stehen in identer Weise.

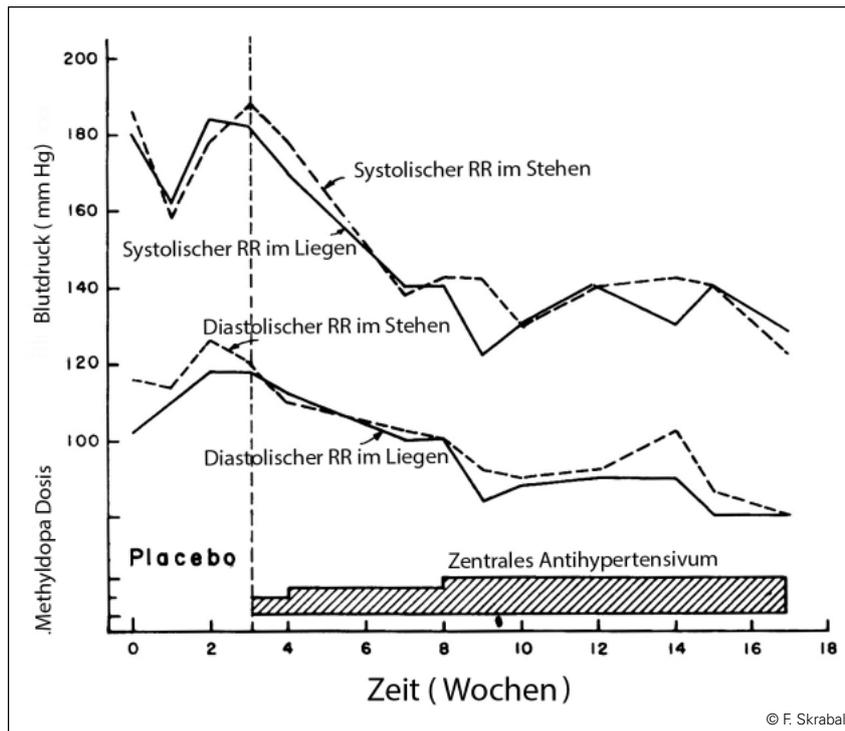
Abbildung 7 zeigt das Blutdruckverhalten unter einem klassischen zentral wirksamen Antihypertensivum. Wie ersichtlich wird der Blutdruck im Liegen und Stehen in identer Weise gesenkt, zumindest wenn keine autonome Störung

vorliegt. Bekanntlich ist in kontrollierten, randomisierten Studien Rilmenidin auch gleich gut wirksam wie Betablocker [2], Kalziumantagonisten [3] oder ACE-Hemmer [4] in Monotherapie.

Zusätzlich zur Verabreichung von Rilmenidin lohnt es sich in schweren Fällen, zusätzlich ein ca. 6 bis 8 Stunden wirksames Depot-Nitroglycerin zu ver-



**Abbildung 6:** Renale sympathische Aktivität in Abhängigkeit vom Blutdruck, unbehandelt und nach Applikation von Rilmenidin in die rostrale ventrolaterale Medulla bei Versuchstieren (mod. aus [6]). Der Reflexbogen bleibt intakt und ist nur zu niedrigeren Blutdruckwerten hin verschoben.



**Abbildung 7:** Blutdruckverhalten eines Patienten unter Verabreichung eines zentralen Antihypertensivums (ZAH). Der Blutdruck wird im Stehen und Liegen unter dieser Medikation in identer Weise gesenkt. Begünstigung von Orthostase wird nicht beobachtet.

abreichen [8], dessen Wirkung am Morgen abgeklungen ist. Mit all diesen Maßnahmen gelingt es zwar nicht, die Feinregulation des Blutdrucks völlig auszugleichen, aber eine Besserung der Symptome ist damit möglich.

Um die Flüssigkeitsverschiebung untertags weiter zu verringern, empfiehlt sich auch das Anlegen von festen Stützstrümpfen unmittelbar am Morgen und das Trinken von 250 ml einer hypotonen Flüssigkeit (Wasser). Um die postprandiale Vasodilatation zu vermeiden, empfiehlt sich außerdem die Einnahme von häufigen kleinen Mahlzeiten.

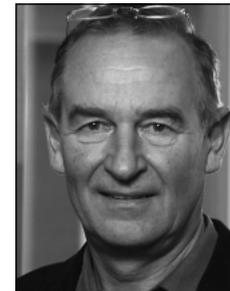
Bei den erwähnten Störungen bzw. Erkrankungen (siehe Tab. 1) handelt es sich keinesfalls um Raritäten, sondern diese werden im höheren Alter sehr häufig beobachtet. Bei diesen Fällen ist das übliche therapeutische Konzept, wie es beim unkomplizierten Hypertoner angewendet wird, durch die hier geschilderten Maßnahmen zu ergänzen bzw. zu ersetzen. Es gibt wenige kontrollierte Studien und Fallberichte für die Anwendung von zentralen Antihypertensiva bei autonomen Störungen. Auch wenn diese Berichte das Therapiekonzept untermauern, sind größere randomisierte Studien bei der Häufig-

keit dieses Krankheitsbildes im höheren Lebensalter unbedingt erforderlich.

#### Literatur:

1. Novak L et al. Blockade of sympathetic nervous system activity by rilmenidine increases plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertension* 2005; 18: 1470–5.
2. Dallachio M et al. [Rilmenidine, a new antihypertensive agent in the first line treatment of essential arterial hypertension. Multicenter double-blind study versus atenolol]. *Presse Med* 1991; 20: 1265–71.
3. De Luca N et al. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double-blind parallel study versus amlodipine. *J. Hypertension* 2000; 18: 1515–22.
4. Fiorentini C et al. [Multicenter, double-blind study comparing rilmenidine 1 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in 244 patients]. *Arch Mal Coeur* 1989; 82 (5): 34–46.
5. Katsoulis M et al. Excess mortality after hip fracture in elderly persons from Europe and the USA: the CHANCES project. *J Intern Med* 2017; 281: 300–10.
6. Mayorov DN et al. Influence of rostral ventrolateral medulla on renal sympathetic baroreflex in conscious rabbits. *Am J Physiol* 2001; 280: R577–R587.
7. Shibao C et al. Clonidine for the treatment of supine hypertension and pressure natriuresis in autonomic failure. *Hypertension* 2006; 47: 522–6.
8. Shibao C et al. Management of hypertension in the setting of autonomic dysfunction. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2006; 8: 105–9.

Fachkurzinformation siehe Seite 26



#### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Falko Skrabal  
 Institut für Herz-Kreislauf- und Stoffwechsel-Medizin  
 A8043 Graz, Mariatroster Straße 67  
 E-mail: office@icmed.at

# 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](#)