

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

**DFP/CME: Die Rolle des
sympathischen Nervensystems in der
Pathogenese und Behandlung der
arteriellen Hypertonie //Sympathetic nervous system in
pathogenesis and treatment of
arterial hypertension**

Weber T

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2019; 23

(1), 18-24

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

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.

Die Rolle des sympathischen Nervensystems in der Pathogenese und Behandlung der arteriellen Hypertonie



T. Weber

Kurzfassung: Eine Überaktivierung des sympathischen Nervensystems ist ein wesentlicher Faktor in der Entstehung und in der Aufrechterhaltung der arteriellen Hypertonie. Eine exakte Messung der Sympathikusaktivität ist wissenschaftlichen Untersuchungen vorbehalten. Klinisch ist eine erhöhte Sympathikusaktivierung mit Adipositas, obstruktiver Schlaf-Apnoe, akuten und chronischen Angstzuständen sowie Sinustachykardie assoziiert. Der vorliegende Artikel gibt einen Überblick über nicht-medikamentöse, medikamentöse und interven-

tionelle Möglichkeiten zur Reduktion eines erhöhten Sympathikotonus bei arterieller Hypertonie.

Schlüsselwörter: Sympathikus, Überaktivierung, arterielle Hypertonie

Abstract: Sympathetic nervous system in pathogenesis and treatment of arterial hypertension. Increased sympathetic nervous system activity is a key player in the pathogenesis and maintenance of arterial hypertension. Exact quantifi-

cation of sympathetic nerve activity is reserved to scientific research. Clinical characteristics associated with increased sympathetic activity include obesity, obstructive sleep apnea, acute and chronic anxiety, and sinus tachycardia. This review provides an overview on non-pharmaceutical, pharmaceutical, and interventional approaches to reduce sympathetic overactivity in hypertension. *J Hyperton* 2019; 23 (1): 18–24.

Keywords: sympathetic nervous system, overactivity, arterial hypertension

■ Einleitung

Die erste richtige Beschreibung der Anatomie des sympathischen Nervensystems erfolgte 1664 durch Willis. Im 19. Jahrhundert wurde die Innervation der Blutgefäße entdeckt, etwas später deren Rolle bei Vasokonstriktion und Vasodilatation. Im 20. Jahrhundert wurde das Modell der „Fight or flight“-Antwort auf Stress populär.

In den letzten Jahrzehnten wurden die heute gültigen Konzepte der Beziehung zwischen Sympathikus und kardiovaskulären Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, neurokardiogene Synkope und akute Stresskardiomyopathie etabliert, die letztlich zu den modernen therapeutischen Ansätzen zur Behandlung dieser Erkrankungen führten.

■ Wie kann man eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems wissenschaftlich messen?

- Mikroneurographie: Durch die Registrierung der Nervenaktivität mit Mikroelektroden kann die sympathische Innervation der Gefäße von Haut und Muskeln gemessen werden.
- Noradrenalin-Spillover: Diese Isotopenmethode ermöglicht es, organspezifisch (Herz, Niere etc.) die Sympathikusaktivität zu messen.
- Herzfrequenzvariabilität: Während die vagale Kontrolle die Herzfrequenz bei niedrigen und hohen Frequenzen moduliert, spielt die sympathische Kontrolle nur bei Frequenzen < 0,15 Hz eine Rolle. Dabei müssen aber andere Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht und Atmung berücksichtigt werden. Obwohl die Vielzahl der möglichen Berechnungsmethoden die Anwendung in der Routine schwierig macht,

konnte gezeigt werden, dass eine verminderte Herzfrequenzvariabilität bei Patienten nach Myokardinfarkt und bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit einer erhöhten Mortalität und mit vermehrten Arrhythmien einhergeht.

- Blutdruckvariabilität: Auch die Variabilität des Blutdrucks bei Beat-to-beat-Messungen hängt vom Sympathikotonus (Vasomototonus) ab. Allerdings bestehen auch hier komplexe Interaktionen zwischen neuronalen, genetischen, humoralen und endothelialen Faktoren, sodass die Spezifität im Alltag gering ist.
- Baroreflexsensitivität: Die einfachsten Methoden zur Evaluierung des Baroreflexes, der v.a. für die Kurzzeitregulation des Blutdrucks verantwortlich ist, setzen spontane Schwankungen von Blutdruck und Herzfrequenz in Beziehung.

Diese präzisen Messmethoden für den Sympathikotonus stehen weltweit nur an einigen hochspezialisierten Forschungseinrichtungen zur Verfügung. Im klinischen Alltag sind wir auf eher unspezifische Parameter wie Ruheherzfrequenz und andere angewiesen.

Die Bestimmung der Katecholamine im Serum oder Harn dient in der täglichen Routine dem Screening nach einem Phäochromozytom. Für die genaue Einschätzung der Sympathikusaktivierung im Alltag ist die Methode nicht geeignet. Darüber hinaus wird nur die Gesamtkörper-Aktivität des sympathischen Nervensystems erfasst, während man heute von einer differenzierten Aktivierung einzelner Organsysteme ausgeht.

■ Sympathikus und arterielle Hypertonie

Ganz leicht zu erkennen ist die Rolle des Sympathikus bei transienten Blutdrucksteigerungen, z. B. in Stress-Situationen. Bei der chronischen arteriellen Hypertonie spielt der Sympathikus sowohl in der Frühphase als auch bei der Aufrechterhaltung eine wesentliche Rolle. Bemerkenswert ist auch, dass das sympathische Nervensystem und das Renin-Angiotensin-System interagieren. Eine Aktivierung eines der beiden Systeme aktiviert auch das andere.

Eingelangt am: 04.06.2019, angenommen nach Review am: 11.06.2019
Aus der Abteilung für Innere Medizin II, Kardiologie und Intensivmedizin,
Klinikum Wels-Grieskirchen

Korrespondenzadresse: PD Dr. Thomas Weber, Abteilung für Innere Medizin II, Kardiologie und Intensivmedizin, Klinikum Wels-Grieskirchen, A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42, E-Mail: thomas.weber3@lwest.at

Tabelle 1: Klinische Hinweise auf neurogene Hypertonie

Adipositas
Obstruktive Schlafapnoe
Alkoholismus
Akute und chronische Angstzustände
Sinustachykardie
Anfallsweise Hypertonie

Mit modernen Methoden konnte eine vermehrte Sympathikusaktivierung von Herz, Nieren und Skelettmuskelgefäßen bei Hypertonikern nachgewiesen werden (im Mittel etwa auf das 2–3-fache, allerdings mit einer breiten Streuung). Auch eine direkte Dosis-Wirkungsbeziehung ließ sich nachweisen: je ausgeprägter die Hypertonie, desto stärker die Sympathikusaktivierung. In Kombination mit einer verminderten Parasympathikusaktivität resultieren eine autonome Imbalance und eine verminderte kardiale Baroreflexsensitivität. Man hat geschätzt, dass bei etwa der Hälfte aller Hypertoniker die Sympathikusaktivierung eine wesentliche Rolle spielt („neurogene essentielle Hypertonie“). Besonders die Effekte der erhöhten renalen Sympathikusaktivierung (vermehrte Reninfreisetzung, vermehrte Natriumrückresorption) dürften für die Aufrechterhaltung einer Hypertonie eine wichtige Rolle spielen.

Am Herzen bewirkt eine hohe Sympathikusaktivierung eine über das Blutdruckniveau hinausgehende Linksherzhypertrophie. An der Skelettmuskulatur nimmt bei hoher Sympathikusaktivierung die Durchblutung ab, was die insulinabhängige Glukoseaufnahme in den Muskel beeinträchtigt und zur Insulinresistenz beiträgt.

- Sympathikus und sekundäre Hypertonieformen: Bei terminaler Niereninsuffizienz besteht eine ausgeprägte Sympathikusaktivität (ähnlich wie bei Herzinsuffizienz). Diese lässt sich durch Nierentransplantation nicht reduzieren, wohl aber durch Explantation der Eigennieren. Als Erklärung wird die Sympathikusaktivierung durch renale Afferenzen aus den erkrankten Nieren herangezogen. Beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom kommt es über zentrale Chemorezeptoren für Hypoxie und Hyperkapnie zu einer ausgeprägten Sympathikusaktivierung. Demgegenüber ist der Sympathikotonus bei primärem Hyperaldosteronismus, beim Cushing-Syndrom und bei der renovaskulären Hypertonie nicht erhöht.
- Sympathikus und primäre Hypertonie: Die Ursachen der häufig vorkommenden Sympathikusaktivierung sind nicht vollständig geklärt. Bei der Adipositas-assoziierten Hypertonie könnte die Sympathikusaktivierung (Skelettmuskelgefäße, renaler Noradrenalin-Spillover) durch die chronische „Überfütterung“, den bewegungsarmen Lebensstil, die Hyperinsulinämie, das erhöhte Leptin oder ein Schlaf-Apnoesyndrom zu erklären sein. Leptin wird von Adipozyten produziert und wirkt appetitzügelnd, steigert den zentralen Sympathikotonus und die Thermogenese. Adipöse weisen eine partielle Leptinresistenz auf, die sich nur auf die (fehlende) Appetitzügelung, nicht aber auf die Erhöhung des Sympathikotonus bezieht. Auch chronischer psychischer Stress oder die Reaktion darauf kann eine Rolle spielen, z. B. fand man erhöhte Sympathikusaktivität auf mentalen Stress bei normotensiven Kindern von Hypertonikern. Erhöhter Stress während der Arbeit ist mit erhöhtem

Blutdruck während der Tagesstunden assoziiert, besonders wenn das Ausmaß der Autonomie am Arbeitsplatz gering ist („Job control“). Das sympathische Nervensystem kann hier eine wichtige Rolle spielen: Bei Laborversuchen mit mentalem Stress (z. B. Kopfrechnen) kommt es zu einer Erhöhung des Sympathikotonus und zum Blutdruckanstieg. Dies lässt sich auch in längerfristigen Experimenten belegen. Klinische Hinweise auf eine neurogene Hypertonie zeigt Tabelle 1.

■ Sympathikus und Prognose

Die Aktivierung des Sympathikus führt durch Vasokonstriktion und Steigerung des Herzminutenvolumens (Herzfrequenz und Schlagvolumen) zu einer Blutdrucksteigerung, wozu auch eine Aktivierung des Renin-Aldosteronsystems beiträgt. Durch die Vasokonstriktion wird die Durchblutung in der Mikrozirkulation verschlechtert, was die ungünstigen metabolischen Effekte (Hyperglykämie, Dyslipidämie) teilweise erklärt. Eine Erhöhung der Plättchenaggregation und des Hämatokrit kann neben der Blutdrucksteigerung und der kardialen Arrhythmie neigung zu vermehrten akuten klinischen Ereignissen (z. B. Herzinfarkten, Schlaganfällen) beitragen, die nach Naturkatastrophen (Erdbeben), aber auch nach sportlichen Großereignissen (Fußball-Weltmeisterschaft) vorkommen. Darüber hinaus kommt es durch Blutdruck-unabhängige Effekte einer Sympathikusaktivierung, die meist zu einer Verstärkung von Atherosklerose führen, zu einer Zunahme der Blutdruck-assoziierten Organschäden an Herz, Nieren, Arterien (erhöhte Gefäß-Steifigkeit) und Gehirn.

■ Therapeutische Ansätze bei primärer neurogener Hypertonie

Nicht-pharmakologische Maßnahmen

- Aerobes Ausdauertraining führt über verschiedene Mechanismen zur Blutdrucksenkung. In Studien konnte eine Normalisierung des zentralen Sympathikotonus bei Hypertonikern durch ein 4-monatiges aerobes Ausdauertraining gezeigt werden. Bei Hypertonikern beträgt die Blutdrucksenkung durch regelmäßiges Ausdauertraining im Mittel etwa 7/5 mmHg. Die Guidelines des Europäischen Hochdruckgesellschaft und der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft empfehlen zumindest 30 Minuten mäßig-intensives Ausdauertraining (Walking, Joggen, Radfahren, Schwimmen) an 5–7 Tagen in der Woche. Die Effekte von Krafttraining sind weniger gut untersucht.
- Gewichtsreduktion: Bei adipösen Hypertonikern führt eine Gewichtsabnahme durch Kalorienrestriktion (mit oder ohne Ausdauertraining) zu einer Reduktion des Sympathikotonus (Skelettmuskelgefäße und Herzfrequenzvariabilität). In einer Metaanalyse fand sich eine mittlere Blutdrucksenkung von 4,4/3,6 mmHg pro 5,1 kg Gewichtsabnahme. Da die Gewichtsabnahme häufig nur von kurzer Dauer ist, wird in den letzten Hypertonie-Guidelines die Aufrechterhaltung des Gewichtes (i.e. die Vermeidung einer weiteren Gewichtszunahme) als Therapieziel hervorgehoben.
- Reduktion von psychosozialen Stress: Der Einsatz von Techniken zur Stressreduktion (z.B. Biofeedback, apparativ unterstützte Respirationsverlangsamung) zur Blutdrucksenkung ist derzeit noch nicht ausreichend durch Studien

belegt. Im Einzelfall kann eine Stressreduktion aber sicher zur besseren Blutdruckregulation beitragen.

- Beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom ist die Anwendung einer nächtlichen Maskenbeatmung mit CPAP (continuous positive airway pressure) geeignet, Atemwegsobstruktionen, Sauerstoff-Entsättigungen und Sympathikusaktivierung zu reduzieren.

Medikamentöse Therapie

ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten haben nur geringe Auswirkungen auf die zentralen sympathischen Efferenzen (Skelettmuskelgefäße). Diuretika und Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ steigern im Gegensatz dazu die zentral-sympathischen Efferenzen.

Periphere **Alpha-Blocker** (Doxazosin, Prazosin, Terazosin, Urapidil) hemmen die postsynaptischen Alpha-1-Rezeptoren glatter Gefäßmuskelzellen und führen zu einer Vasodilatation der peripheren Widerstandsgefäße. Als Nebenwirkungen sind Orthostase, Flush, Flüssigkeitsrestriktion, Reflextachykardie und verstopfte Nase zu nennen. Erst-Dosis-Synkopen wurden v.a. bei dem am kürzesten wirksamen Prazosin beobachtet. Günstig ist die Wirkung auf das Lipidprofil (Senkung von Gesamtcholesterin und Triglyzeriden) und den Glukosestoffwechsel (Verbesserung von Insulinsensitivität und HbA_{1c}), als potentielle Ko-Indikation gilt die Prostatahyperplasie. Aufgrund der Studienlage sind die peripheren Alphablocker dennoch antihypertensive Reservemedikamente, weil in der groß angelegten ALLHAT-Studie die Behandlung mit dem Alphablocker Doxazosin mit vermehrtem Auftreten einer Herzinsuffizienz verbunden war. In der Kombinationstherapie bei resistenter Hypertonie haben die Alphablocker durchaus ihre Berechtigung. Doxazosin wurde z. B. erfolgreich als Medikament der 3. Linie in der ASCOT-Studie angewendet. Allerdings sind die Alphablocker (ebenso wie die Betablocker) bei resistenter Hypertonie (unter Dreifach-Therapie mit ACE-Hemmer, Diuretikum und Kalziumantagonist) hinsichtlich der antihypertensiven Wirkung dem Spironolakton unterlegen, wie erst kürzlich in der PATHWAY 2-Studie gezeigt wurde.

Urapidil führt einerseits peripher über die Blockade der postsynaptischen Alpha-1-Rezeptoren zur Verminderung des peripheren Widerstandes, andererseits über die zentrale Serotoninrezeptor-Typ-1A-Stimulation zur Hemmung der sympathischen Gegenregulation (Verhinderung von Reflextachykardie und Flüssigkeitsretention). Die wichtigste Bedeutung hat die Substanz in der intravenösen Behandlung des hypertensiven Notfalls.

Betablocker (Propranolol, Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol, Nebivolol, Carvedilol, Sotalol und andere) sind eine heterogene Substanzklasse. Unterschiede innerhalb der Betablocker existieren u.a. in Bezug auf Beta-1-Selektivität, intrinsische sympathikomimetische Aktivität (ISA), vasodilatierende Eigenschaften, Stoffwechselbeeinflussung und Pharmakokinetik (u.a. Lipidlöslichkeit). Betablocker wirken u.a. durch Reduktion von Herzfrequenz und Herzminutenvolumen antihypertensiv, es wurden aber auch Reduktion des peripheren Widerstandes (besonders bei vasodilatierenden Betablockern), Verminderung des Plasmavolumens, Resetting des Baroreflexes, Inhibierung der Reninfreisetzung und andere beschrie-

ben. Der zentrale Sympathikotonus dürfte nicht wesentlich beeinflusst werden. Bei älteren Hypertonikern, bei denen der Pathomechanismus der Blutdruckerhöhung meist eine zunehmende Steifigkeit der Aorta ist (erkennbar an der hohen Blutdruckamplitude bzw. am hohen Pulsdruck), sind klassische Betablocker anderen Substanzklassen wie RAAS-Hemmern hinsichtlich Blutdrucksenkung und Verhinderung kardiovaskulärer Endpunkte unterlegen. Betablocker werden in einigen Guidelines (Österreich, ESC/ESH) aufgrund der Studienlage nicht mehr zu den Antihypertensiva der 1. Wahl gezählt, wenn keine zwingenden Indikationen vorliegen. Diese umfassen in erster Linie Herzerkrankungen (Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, Rhythmusstörungen wie Vorhofflimmern).

Die Nebenwirkungen umfassen u.a. Bradykardie, Lethargie, Depression, Schlafstörungen, Verschlechterung einer Psoriasis und erhöhtes Diabetesrisiko (besonders in Kombination mit Thiaziden). Betablocker mit höherer Beta-1-Selektivität (zum Beispiel Bisoprolol) oder mit vasodilatatorischer Wirkung (Carvedilol, Nebivolol) zeigen geringer ausgeprägte Beta-2-vermittelte Nebenwirkungen (Zunahme der Insulinresistenz, Dyslipidämie). Betablocker mit Stimulierung der endothelialen NO-Produktion (Nebivolol) haben nur geringe negative Auswirkungen auf Libido und Potenz und schneiden hier signifikant besser als ältere Betablocker ab. Erwähnenswert ist eine Interaktion mit Nikotinkonsum: Zigarettenrauchen ist assoziiert mit einem zwei- bis dreifachen Anstieg der adrenergen Sekretion, die zumindest 30 Minuten andauert. Adrenalin stimuliert Beta-1-, -2- und Alpha-Rezeptoren, wobei ein nicht-beta-1-selektiver Betablocker zu einer unbalancierten Alpha-Stimulation (Vasokonstriktion) führt und damit sogar zu einem Blutdruckerhöhung. Dieser Effekt ist bei Beta-1-selektiven Betablockern weitaus weniger ausgeprägt oder fehlt völlig.

Zentral wirksame Sympathikolytika (Alpha-Methyldopa, Clonidin, Moxonidin, Rilmenidin) wirken durch Stimulierung von Alpha-2- und/oder Imidazolin-Rezeptoren im zentralen Nervensystem, wobei Alpha-Methyldopa an zentrale Alpha-2-Rezeptoren, Clonidin an zentrale Alpha-2- und Imidazolin-Rezeptoren, Moxonidin und Rilmenidin nur an Imidazolin-Rezeptoren binden. Dadurch wird eine zentrale Sympathikus-Inhibierung mit Verminderung der sympathischen Efferenzen zu Herz, Nieren und Skelettmuskel-Gefäßen bewirkt.

Das Nebenwirkungsprofil von Alpha-Methyldopa umfasst Ödeme, Mundtrockenheit, allgemeine Sedierung, Flüssigkeitsretention, extrapyramidal-motorische Störungen und Orthostase. Aufgrund der langen Erfahrung kann die Substanz in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Die Nebenwirkungen von Clonidin umfassen Schläfrigkeit, Müdigkeit, Libido- und Potenzverlust, Mundtrockenheit, Obstipation und Orthostase. Nach dem Absetzen kann ein Rebound-Phänomen auftreten. Die neueren Substanzen Moxonidin und Rilmenidin dürften verträglicher sein, günstig oder neutral sind auch die Stoffwechseleffekte (Verbesserung des Lipid- und Glukosestoffwechsels). Insbesondere konnte unter Rilmenidin eine erhaltene Reaktionsmöglichkeit des Sympathikus auf orthostatischen Stress gezeigt werden. Aufgrund des Fehlens großer klinischer Studien mit kardiovaskulären Endpunkten bleiben die zentralen Sympathikolytika derzeit Reservesubstanzen in der Hypertoniebehandlung.

Tabelle 2: Medikamentöse Beeinflussung des sympathischen Nervensystems bei Hypertonie. Ausgewählte Medikamente (nur Monotherapie)*

Medikamenten- gruppe	Freiname	Handelsname in Österreich	Dosis pro Tag (mg)	Spezielle Zusatzindikation	Kommentar	
Alphablocker	(Prazosin)	(Minipress)		benigne Prostatahypertrophie	wegen kurzer Halbwertszeit nicht mehr in Verwendung	
	Doxazosin	Ascalan, Doxapress, Doxarutis, Hibadren, Supressin, Doxazosin-Generika	1 × 4–8	benigne Prostatahypertrophie		
	Terazosin	Vicard, Uroflo, Urocard	1 × 5–10	benigne Prostatahypertrophie		
	Urapidil	Ebrantil	i.v.; oral: 2–3 × 30–60	i.v. bei hypertensivem Notfall	zusätzlich Stimulation zentraler Serotoninrezeptoren	
Betablocker 1. Generation (nicht Beta-1-selektiv)				koronare Herzerkrankung, Herzrhythmusstörungen, z. B. tachykardes Vorhofflimmern	Rebound-Effekt	
	Propranolol	Inderal	2–3 × 40–200	Hyperthyreose		
	Sotalol	Sotacor, Sotastad, Sotahexal	2 × 40–160	supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien (als Klasse III Antiarrhythmikum)	Kontrolle des QTc-Intervalls!	
	2. Generation (Beta-1-selektiv)				koronare Herzerkrankung, Herzrhythmusstörungen, z. B. tachykardes Vorhofflimmern	
		Atenolol	Tenormin, Atehexal, Atenolan, Atenolol-Generika	1 × 25–50		
		Metoprolol	Beloc, Lanoc, Metoprolol-Generika	1–2 × 50–100		
	Metoprololsuccinat (CR/XL)	Seloken, Metohexal, Metoprololsuccinat-Generika	1 × 47,5–190	Bei der Indikation Herzinsuffizienz gilt ein anderes Dosierungs-Schema (siehe entsprechende Guidelines).		
	Bisoprolol	Concor, Bisoprolol-Generika, Bilokord, Bisocor, Bisostad, Rivacor	1 × 5–10	Bei der Indikation Herzinsuffizienz gilt ein anderes Dosierungs-Schema (siehe entsprechende Guidelines).		
	3. Generation (zusätzlich vasodilatierend)				koronare Herzerkrankung, Herzrhythmusstörungen z. B. tachykardes Vorhofflimmern	
		Nebivolol	Nomexor, Nebilan, Nebivolol-Generika	1 × 5	Bei der Indikation Herzinsuffizienz gilt ein anderes Dosierungs-Schema (siehe entsprechende Guidelines).	zusätzlich NO-medierte Vasodilatation
Carvedilol		Dilatrend, Carvedilol-Generika	1–2 × 12,5–25	Bei der Indikation Herzinsuffizienz gilt ein anderes Dosierungs-Schema (siehe entsprechende Guidelines).	zusätzlich peripherer Alpha-1-Antagonist	
Labetalol	Trandate	nur i.v.	hypertensive Krise / hypertensiver Notfall	zusätzlich peripherer Alpha-1-Antagonist		
Zentral wirksame Sympathikolytika	Alpha-Methyldopa	Aldometil	1–3 × 500–1000	Schwangerschaftshypertonie	zentraler Alpha-2-Agonist	
	Clonidin	Catapresan	Oral: 2 × 0,075–0,3	Sedierung als möglicher Zusatznutzen i.v. bei hypertensiver Krise / hypertensivem Notfall	zentraler Alpha-2-Agonist und zentraler Imidazolin-Agonist und peripherer präsynaptischer Alpha-2-Agonist; Rebound-Phänomen beim Absetzen	
	Moxonidin	Normohex, Moxonibene, Moxonidin-Generika	1 × 0,2–0,6		zentraler Imidazolin-Agonist	
	Rilmenidin	Iterium	1–2 × 1		zentraler Imidazolin-Agonist	

*Vor Anwendung der Medikamente beim individuellen Patienten ist unbedingt die Fachinformation zu konsultieren.

Tabelle 3: Ausgewählte Kontraindikationen gegen Medikamente, die den Sympathikus beeinflussen (zusätzlich zu Überempfindlichkeit gegen die jeweilige Substanz); Quelle: Austria Kodex-Fachinformation; hinsichtlich der Anwendung bei Nieren- und Leberinsuffizienz sowie in Schwangerschaft und Stillperiode bitte zusätzlich die aktuelle Fachinformation beachten!

Absolute Kontraindikation	
Alphablocker	Orthostatische Hypotonie, benigne Prostatahyperplasie PLUS Stauung oder chronische Infektion der oberen Harnwege oder Blasensteine (Doxazosin); Überlaufinkontinenz; Miktionssynkopen (Terazosin)
Betablocker	akute Herzinsuffizienz; kardiogener Schock; AV-Block II. oder III. Grades; Sinusknotensyndrom; sinuatrialer Block; symptomatische Bradykardie; symptomatische Hypotonie; schweres Asthma bronchiale oder schwere, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; schwere Formen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit; schwere Formen des Raynaud-Syndroms; metabolische Azidose; unbehandeltes Phäochromozytom; Prinzmetal-Angina; Hypoglykämie-neigung (Propranolol); Hypokaliämie (Sotalol), Hypomagnesiämie (Sotalol)
Zentral wirksame Sympathikolytika	
Alpha-Methyl-dopa	aktive Leberkrankungen oder eine anamnestische Lebererkrankung aufgrund einer früheren Behandlung mit Methyl-dopa; gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmern; Depression in der Anamnese; schwere Nierenfunktionsstörungen; Katecholamin-produzierender Tumor wie Phäochromozytom oder Paragangliom; Coombs-positive hämolytische Anämie; schwere Herzinsuffizienz; Porphyrrie
Clonidin	Erregungsbildungs- und Erregungsleitungsstörungen des Herzens, z. B. Sinusknotensyndrom oder AV-Block II. oder III. Grades; Bradykardie unter 50 Schlägen pro Minute; Depressionen
Moxonidin	Sick-Sinus-Syndrom oder sinuatrialer Block; Bradykardie (< 50 Schläge/min Ruhe); AV-Block II. oder III. Grades; Herzinsuffizienz; maligne Arrhythmien; schwere Lebererkrankung; GFR < 30ml/min; Angioödem; Claudicatio intermittens; Mb Parkinson; epilept. Erkrankungen; Glaukom; Depressionen
Rilmenidin	schwere Depression; stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatininclearance <15 ml/min);

Experimentelle Ansätze

Stickstoffmonoxid (NO) spielt eine wichtige Rolle in der endothelabhängigen Vasodilatation, die Produktion erfolgt u.a. über endotheliale NO-Synthase (eNOS). Seine verminderte Bioverfügbarkeit wurde bei Hypertonie schon mehrfach nachgewiesen. Im zentralen Nervensystem existiert ebenso eine – neuronale – NO-Synthase, die bei der Regulation des zentralen Sympathikotonus eine Rolle spielt (nNOS). In experimentellen Modellen führt eine Hemmung dieser nNOS zur Sympathikusaktivierung und Blutdrucksteigerung. Ein klinisches Korrelat stellt der endogene NOS-Hemmer ADMA (asymmetrisches Dimethylarginin) dar, der bei Niereninsuffizienz stark erhöhte Plasmakonzentrationen aufweist. Die sympathische Aktivierung bei Niereninsuffizienz wurde ja bereits besprochen.

Reaktive Sauerstoffspezies (ROS; „freie Sauerstoffradikale“): Die Verfügbarkeit von NO hängt stark von der Balance zwischen ROS und antioxidativen Schutzmechanismen ab. Erhöhte ROS-Spiegel wurden bei primärer Hypertonie nachgewiesen. ROS dürfte neben den Wirkungen auf NOS eine direkte Aktivierung des zentralen Sympathikus bewirken. Die Versuche, mittels antioxidativer Vitamine (C, E) den Blutdruck zu senken, blieben jedoch erfolglos. Erfolgversprechend ist körperliches Training, das u.a. auf diesem Weg blutdrucksenkend wirkt. Auch Statine zeigen als einen der „pleiotropen“ Effekte eine Verminderung von ROS und eine Erhöhung der zentralen nNOS. Bei Menschen konnte durch 20 mg Atorvastatin täglich eine Verminderung der sympathischen Aktivität der Skelettmuskelgefäße um 20% und eine Verbesserung der Baroreflexsensitivität um 44 % erzielt werden.

Interventionelle antihypertensive Therapie

Vor der Einführung wirksamer antihypertensiver Medikamente war die chirurgische Sympathikusdenervierung eine Methode, die in den ersten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts bei schwerer Hypertonie erfolgreich angewandt wurde und sogar zu einer Mortalitätssenkung führte. Aufgrund des inak-

zeptablen Nebenwirkungsprofils wurde die Methode aber nach Einführung wirksamer Medikamente rasch verlassen.

Eine minimal-invasive Weiterentwicklung ist die interventionelle renale Sympathikusdenervierung. Dabei wird über einen Katheter, der im Lumen der Nierenarterien liegt, mittels Radiofrequenz- oder Ultraschallenergie eine partielle Verödung der in der Adventitia der Nierenarterien liegenden sympathischen Nervenfasern erzielt. Das Wirkprinzip (die Reduktion der Sympathikusaktivität um bis zu 50 %) wurde experimentell am Menschen nachgewiesen. Die ersten klinischen Studien bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie waren sehr erfolgversprechend, ebenso Registerdaten aus Österreich zur Anwendung der Methode im klinischen Alltag. Die erste randomisierte Doppelblindstudie brachte neutrale Ergebnisse, wobei leider sowohl die positiven als auch die neutralen Studien schwerwiegende Mängel im Design und in der Durchführung aufwiesen. Wesentliche Komplikationen der Methode sind nicht bekannt. Zuletzt konnte in sorgfältig durchgeführten randomisierten Doppelblindstudien unter Einbeziehung einer Schein-Prozedur (und somit höchsten Qualitätskriterien entsprechend) bewiesen werden, dass die renale Sympathikusdenervierung sowohl mit Radiofrequenz als auch mit Ultraschall eine Blutdrucksenkung bewirkt. Laufende Studien werden vermutlich zeigen, welche Patienten am meisten von diesen Interventionen profitieren.

Eine weitere Therapie der schweren Hypertonie ist ein chirurgisch implantierbarer Baroreflexstimulator. Durch kontinuierliche Stimulation im Karotissinus über einen speziellen Schrittmacher kann eine dauerhafte Blutdrucksenkung erzielt werden. Eine Reduktion der Herzfrequenzvariabilitäts-basierenden Maßzahlen der Sympathikusaktivität konnte gezeigt werden. Weitere Studien sind jedoch auch hier notwendig.

Die Rolle der Antisympathikolytika in rezenten Hypertonie-Guidelines

In den rezenten US-Guidelines werden Alphablocker, Betablocker und zentral wirksame Antihypertensiva als „secondary

agents“ bezeichnet. In den Europäischen (ESC/ESH) Guidelines, die für die meisten Patienten eine initiale antihypertensive Kombinationstherapie empfehlen, sind Betablocker bei Herzerkrankungen (koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Arrhythmien) Bestandteil der Initialtherapie, Alpha-blocker und zentral wirksame Antihypertensiva werden als Reservemedikamente bei resistenter Hypertonie diskutiert.

PD Dr Thomas Weber



1. Oberarzt an der Kardiologischen Abteilung im Klinikum Wels-Grieskirchen. Past-Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie.

■ **Interessenkonflikt**

T.W. erhielt in den vergangenen Jahren Vortragshonorare von Astra Zeneca, Novartis, Menarini, Servier, Merck, Takeda, Boehringer Ingelheim, MSD, boso, Jacobi Pharma.

Literatur:

1. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 2012; 33: 1058–66.
2. Fisher J, Fadel PJ. Therapeutic strategies for targeting excessive central sympathetic activation in human hypertension. *Exp Physiol* 2010; 95: 572–80.
3. Oparil S et al. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 2003; 139: 761–76.
4. McMurray JJV et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847.
5. Williams B, et al. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104.
6. Whelton PK, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertension* 2018; 71: e13–e115.
7. Cruickshank JM. The modern role of betablockers in cardiovascular medicine. People's medical publishing house – USA, 2011.
8. Mann SJ. Neurogenic essential hypertension revisited: the case for increased clinical and research attention. *Am J Hypertens* 2003; 16: 881–8.

Ärztlicher Herausgeber:

Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie

Lecture Board:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer, Abteilung für Innere Medizin 1 mit Kardiologie, interner Intensivmedizin und Akuteriatrie/Remobilisation, Krankenhaus St. Josef, Braunau

Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker, Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des Journals für Hypertonie werden approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „Akademie der Ärzte“ publiziert.



Ein Service der ÖÄK und der Österreichischen Akademie der Ärzte Über uns Kontakt OK

meindfp.at **akademie der ärzte**

Aktuelles **E-Learning** **DFP-Konto** SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

E-Learning > Fortbildungen > Detail

E-Learning

- > Fortbildungen
- > Statistik

DFP-Konto

- > Übersicht
- > Kontodetails
- > Punkte buchen
- > Diplome

Die Rolle des sympathischen Nervensystems in der Pathogenese und Behandlung der arteriellen Hypertonie AUTOR
T. Weber

1. Wie kann man die Aktivität des sympathischen Nervensystems messen? (3 Antworten richtig)
 a) Mikroneurographie, b) Noradrenalin-Spillover, c) Körpertemperatur, d) Pulsdruck, e) Herzfrequenzvariabilität

2. Bei welchen Hypertonieformen ist der Sympathikotonus erhöht? (3 Antworten richtig)
 a) terminale Niereninsuffizienz
 b) Cushing-Syndrom
 c) Adipositas-assoziierte Hypertonie
 d) Hypertonie assoziiert mit Schlaf-Apnoe-Syndrom
 e) primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)

3. Welche Substanzen sind zentral antihypertensiv wirksam (zentrale Sympathikolytika)? (3 richtige Antworten)
 a) Terazosin, b) Atenolol, c) Rilmenidin, d) Alpha-Methyldopa, e) Clonidin

4. Welche therapeutischen Ansatzpunkte zur Blutdrucksenkung durch Reduktion des zentralen Sympathikotonus sind etabliert? (3 richtige Antworten)
 a) Gewichtsreduktion
 b) zentral wirksame Sympathikolytika (z. B. Moxonidin, Rilmenidin)
 c) Alphablocker (z.B. Doxazosin, Terazosin)
 d) Ausdauertraining
 e) Reduktion freier Sauerstoffradikale durch Vitamin C und E

5. Betablocker zählen in den Europäischen Blutdruck-Guidelines zu den antihypertensiv wirksamen Medikamenten erster Wahl bei ... (2 Antworten richtig)
 a) unkomplizierter primärer Hypertonie
 b) arterieller Hypertonie mit begleitender koronarer Herzerkrankung
 c) arterieller Hypertonie mit hoher Blutdruckamplitude des älteren Menschen
 d) arterieller Hypertonie und tachykardem Vorhofflimmern
 e) arterieller Hypertonie und Asthma bronchiale

6. Klinische Hinweise auf das Vorliegen einer sog. neurogenen Hypertonie sind ... (3 Antworten richtig)
 a) Mondgesicht, b) hohe Ruhe-Herzfrequenz, c) Adipositas, d) Strömungsgeräusch Nierenarterien, e) chronische Angstzustände

[Abmelden](#)

Dr. Max Mustermann
 Arztnummer: t68880-30
[Stammdaten ändern](#)
[Übersicht](#)

Schnelleinstieg

- » Fortbildungen suchen
- » Veranstaltungen
- » E-Learning Angebot
- » ÖÄK-Arztnummer abfragen

Den Test zur Erlangung der DFP-Punkte finden Sie unter <https://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

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](#)