

Hypertonie

Chronopathologie und Chronotherapie

Martin Middeke
Blutdruckinstitut München

Die Blutdruckvariabilität und der Blutdruckrhythmus bestimmen neben der Blutdruckhöhe das Ausmaß von Endorganschäden. Aus klinischer Sicht hat der Tag-Nacht-Rhythmus des Blutdrucks (zirkadianer Rhythmus) 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.



Wie kaum eine andere biologische Funktion unterliegt der Blutdruck einer großen Variabilität und ständigen Fluktuationen, die einerseits Ausdruck endogener (spontaner) Oszillationen im hohen Frequenzbereich sind, andererseits Ausdruck von Rhythmen, die zirkadianen, saisonalen und anderen Einflüssen unterliegen. Trotz dieser großen Variabilität verläuft der Blutdruck normalerweise wohl geordnet in der Zeit.

Die Blutdruckvariabilität und der Blutdruckrhythmus bestimmen neben der Blutdruckhöhe das Ausmaß von Endorganschäden. Aus klinischer Sicht hat der Tag-Nacht-Rhythmus des Blutdrucks (zirkadianer Rhythmus) dabei die größte Bedeutung. Dieser Rhythmus ist nicht angeboren, sondern entwickelt sich erst im Laufe der ersten Lebenswochen. Die zirkadiane Blutdruckvariabilität wird unter Alltagsbedingungen entscheidend beeinflusst von der Abfolge von Aktivitäts- und Ruhephasen sowie von psychosozialen Verhaltensweisen und emotionalen Einflüssen.

Abweichungen von der normalen Zeitstruktur des Blutdrucks sind relativ häufig und haben vielfältige Ursachen. Die Chronopathologie beschreibt die verschiedenen Phä-

nomene 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 wohl geordnet in der Zeit in einem zirkadianen Rhythmus. Der zirkadiane Rhythmus stellt die stärkste Ausprägung eines Blutdruckrhythmus dar - mit normalen Tag-Nacht-Schwankungen von ca. 10-30 mmHg bei Normotonikern mit normalem Blutdruckniveau. Dieser 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. Mit der Entwicklung eines ausgeprägten Tag-Nacht-Rhythmus mit kontinuierlichem Wechsel von Aktivitäts- und Schlafphasen entwickelt sich auch ein zirkadianer Rhythmus des Blutdrucks.

Die erste Beschreibung einer tageszeitabhängigen Periodik des Blutdrucks geht auf die Untersuchungen von Zadek aus dem Jahre

1881 zurück. Aufgrund seiner Messungen vormittags und nachmittags an fünf Patienten folgerte er, dass „der Blutdruck sich im Laufe des Nachmittags erhebt - unabhängig von der Mittagsmahlzeit - und gegen Abend sinkt“. Zadek beobachtete auch die den Blutdruck steigernde Wirkung der Muskelarbeit. Ende des vorletzten Jahrhunderts berichteten dann die englischen Autoren Howell und Hill über den Blutdruckabfall während des Schlafs.

Wir wissen heute aufgrund direkter (intraarterieller) und indirekter (unblutiger) Blutdrucklangzeitmessungen, dass die o.g. Autoren die wesentlichen Charakteristika der zirkadianen Blutdruckperiodik damit bereits Ende des vorletzten Jahrhunderts beschrieben haben. Der Blutdruck steigt am frühen Morgen steil an und erreicht einen morgendlichen Gipfel gegen 9.00-10.00 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 2.00 bis 3.00 Uhr erreicht.

Der zirkadiane Blutdruckrhythmus von Hypertonikern entspricht dem von Normotonikern, allerdings auf einem höheren Niveau. Die Frage, ob der morgendliche Blutdruckanstieg bereits vor dem Aufwachen erfolgt oder erst danach, wurde lange kontrovers diskutiert. Eigene Untersuchung 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). Die Reproduzierbarkeit der Blutdruckschwankungen im Tagesverlauf ist sehr gut.

Die zirkadianen Blutdruck-

schwankungen sind bei Normotonikern um so ausgeprägter, je höher der Blutdruck ist. Bei Erwachsenen mit niedrigem Blutdruck (systolisch <100 mmHg) beträgt die Tag-Nacht-Differenz dagegen oft nur einige mmHg und das Blutdruckprofil ist demzufolge sehr flach. Die Herzfrequenz zeigt in der Regel ein zum Blutdruck parallel verlaufendes zirkadianes Profil.

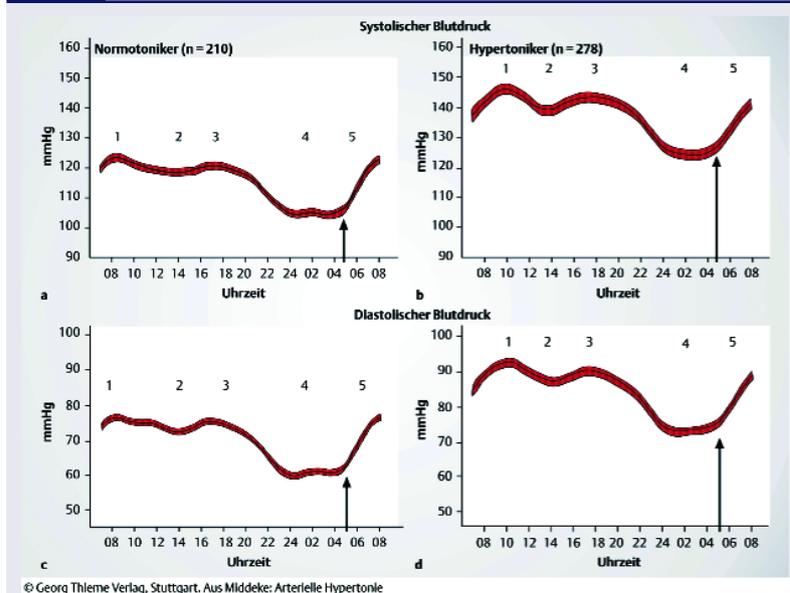
■ Klinische Aspekte

Das zirkadiane Blutdruckprofil von Patienten mit primärer (essentieller) Hypertonie entspricht dem Profil von Normotonikern auf einem höheren Blutdruckniveau.

Katsch und Pansdorf berichteten bereits 1922 über einen erhöhten nächtlichen Blutdruck bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Schon seit längerem ist auch bekannt, dass es im Rahmen einer Schwangerschaftshypertonie (EPH-Gestose) zu abendlichen und nächtlichen Blutdrucksteigerungen kommt. Untersuchungen von Bock und Kreuzenbeck zeigten eine Aufhebung des Tag-Nacht-Rhythmus bei Patienten mit maligner Hypertonie. Abweichungen vom normalen Blutdruckprofil findet man auch bei verschiedenen anderen sekundären Hypertonieformen, wie Nierenarterienstenose, renoparenchymatöser Hypertonie, primärem Hyperaldosteronismus und Phäochromozytom. Beim Cushing-Syndrom wurden dagegen unterschiedliche Befunde erhoben. Der erhöhte Blutdruck als Folge einer Aortenisthmusstenose zeigt ein normales Blutdruckprofil.

Welche pathophysiologischen Mechanismen 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

Abb. 1 Zirkadiane Profile von Normotonikern und Hypertonikern



Zirkadiane Profile (geglättet) des systolischen und diastolischen Blutdrucks von Normotonikern (n=210) und unbehandelten Hypertonikern (n=278); 1:morgendlicher Blutdruckgipfel, 2:mittägliche Blutdrucksenkung, 3:abendlicher Blutdruckgipfel, 4:nächtliche Blutdrucksenkung, 5:frühmorgendlicher Blutdruckanstieg. Der frühmorgendliche Blutdruckanstieg erfolgt vor dem Erwachen/Aufstehen (Pfeil).

Blutdruck nicht abfallen lassen. Der fehlende nächtliche Blutdruckabfall (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. 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

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 hy-

pertensiven Organschäden die Morbidität und Mortalität reduzieren soll, ist eine dauerhafte Blutdrucksenkung über 24 Stunden mit erhaltenem oder wieder hergestelltem Blutdruckrhythmus notwendig. An diesen Vorgaben muss sich jede antihypertensive Substanz messen lassen.

„Wir würden unendlich mehr Gutes stiften, wenn wir mit diesen Veränderungen des Körpers die Zeit und die Dose der Medicamente in ein harmonisches Verhältnis bringen würden“ schrieb J.C. Reil bereits 1796 im Archiv für Physiologie (Halle). 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.

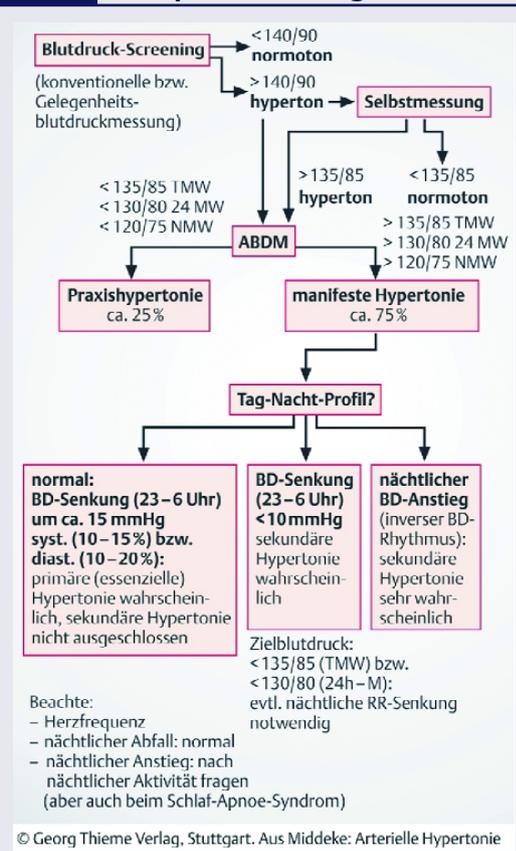
Mit Blick auf den zirkadianen Blutdruckrhythmus und die vielfältigen Formen des nächtlichen Blutdruckverhaltens ist eine individuelle Anpassung der Dosierungsintervalle bei einigen besonderen Patientenkollektiven zwingend notwendig. Insbesondere eine nächtliche Blutdrucksenkung und die Wiederherstellung eines normalen zirkadianen Rhythmus sind wichtige Therapieziele bei Risikopatienten mit nächtlicher Hypertonie (non dipper) oder einer Inversion des Blutdruckrhythmus (inverted dipper).

Betroffen sind insbesondere hypertensive Diabetiker, Patienten mit hypertensiven Organschäden wie Niereninsuffizienz und LVH, und Pa-

Chronotherapie Studie

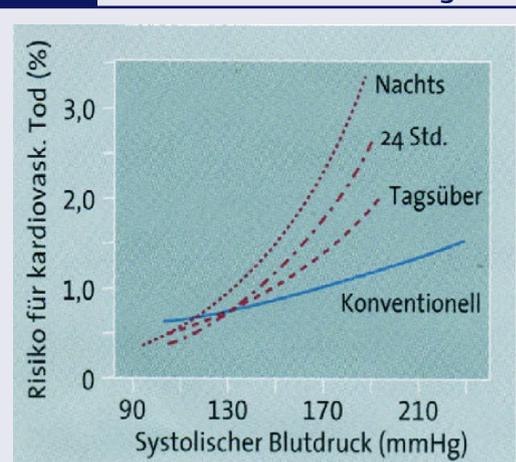
Blutdruck Substanz	Patienten (n)	Dosis (mg)	Dauer (Tage, Wo.) Design	Einnahmezeitpunkt	Tags	Blutdrucksenkung Nachts	24h-Profil	Literatur
Normotonie								
Nifedipin I.R.	12	10	Einzel-dosis cross over	08.00h 19.00h	↓ ↓	↓↓ ↓	erhalten erhalten	Lemmer et al., 1991
Primäre Hypertonie								
Captopril plus HCTZ	13	25 12,5	3 Wochen cross over	08.00h 18.00h	↓↓ ↓↓	↓↓ ↓↓	erhalten erhalten	Middeke et al., 1991
Renale Hypertonie								
Isradipin	16	5	4 Wochen cross over	08.00h 20.00h	↓↓ ↓	↓↓ ↓↓↓	gestört normalisiert	Portaluppi et al., 1995
Isolierte Systolische Hypertonie bei Diabetes								
Trandolapril	16; 8 Dippers 8 Non-Dippers	2-4	4 Wochen parallele Gruppen	07.00h 19.00h	↓↓ ↓↓	↓↓ ↓↓↓	erhalten normalisiert	Middeke et al., 1998

Abb. 2 Flowchart zu Diagnose und Therapieentwicklung



Ambulante Blutdruck-Langzeitmessung (ABDM), konventionelle Gelegenheitsblutdruckmessung (GBDM) und Blutdruckselbstmessung in der Diagnostik der manifesten Hypertonie und in der Therapieentscheidung

Abb. 3 Vergleich ABDM und konventionelle Messung



Prognostische Bedeutung der ABDM (Nacht-, Tag- und 24-Std.-Mittelwerte) und der konventionellen Messung in der Praxis für kardiovaskulären Tod (1)

tienten mit einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSA). Beim OSA reicht eine morgendliche Einmaldosierung weder mit einem Betablocker, Diuretikum, ACE-Hemmer oder Alpha-Blocker, um den erhöhten Blutdruck in der Nacht ausreichend zu senken.

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.

Auch bei Patienten mit abgeschwächter oder aufgehobener nächtlicher Blutdrucksenkung ist zunächst ein Therapieversuch mit langwirksamen Substanzen und morgendlicher Einnahme angezeigt. Sollte hiermit keine ausreichende nächtliche Blutdrucksenkung erreichbar sein, ist evtl. eine zusätzliche abendliche Gabe eines Kalziumantagonisten, von Clonidin oder eines Alpha-Blockers angezeigt.

Diese zusätzliche abendliche Therapie ist bei Patienten mit einer Inversion des zirkadianen Blutdruckrhythmus 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.

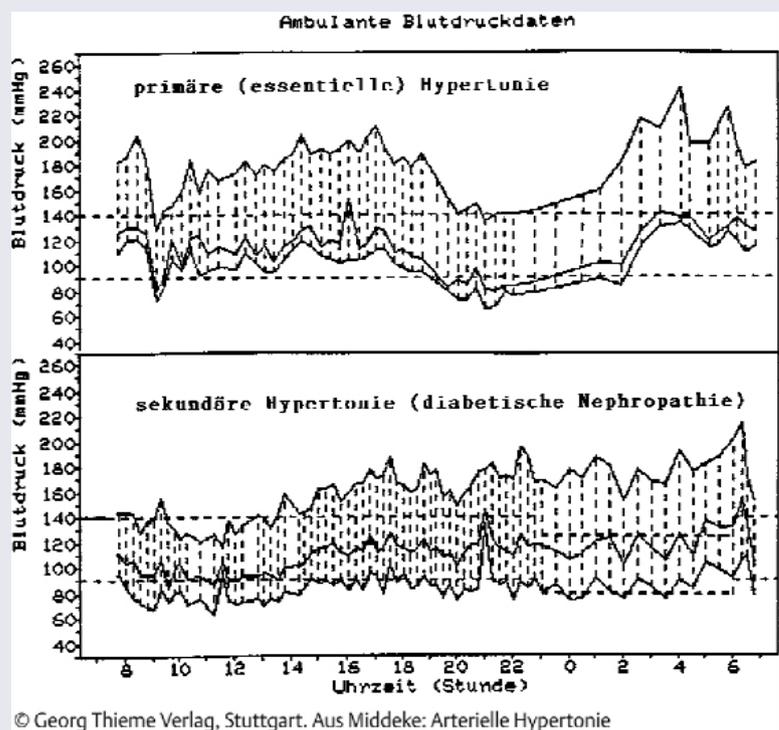
Bei älteren Hypertonikern hat der nächtliche Blutdruck eine ganz

besondere Bedeutung: in der australischen nationalen Blutdruckstudie (ANBP 2) hatte nur der nächtliche Blutdruck eine signifikante Relation zu kardiovaskulären Ereignissen oder Tod, nicht jedoch der Tages-

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

- **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, AT1-Blocker, oder einem Diuretikum bzw. einer Kombination, evtl. zusätzliche abendliche Dosierung notwendig.
- **Inverted Dipper**
Zusätzliche abendliche Dosierung zwingend notwendig. In therapieresistenten 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.

Abb. 4 Computerdruck einer ABDM



Original-Computerausdrucke einer ABDM eines Patienten mit schwerer primärer systolischer und diastolischer Hypertonie mit erhaltener Nachtabsenkung, und eines Patienten mit sekundärer Hypertonie (diabetische Nephropathie) mit einer Inversion des Tag/Nacht-Rhythmus.

blutdruck und nicht der Praxisblutdruck. Jede nächtliche Blutdruckerhöhung um 10 mmHg ist mit einer Risikosteigerung von 18% verbunden (30)

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.

Literatur

1. Bock KD, Kreuzenbeck W. Spontaneous blood-pressure variations in hypertension; the effect of antihypertensive therapy and correlations with the incidence of complications. In: F. Gross (ed): Antihypertensive therapy-principles and practice. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1966, pp.224-237

2. Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46 (1) 156-61

3. Fujiwara T, et al. Seasonal differences in diurnal blood pressure of hypertensive patients living in a stable environmental temperature. *J Hypertens* 1995;13:1747-1752

4. Gemelli M, Manganaro R, Mami C, et al. Circadian blood pressure pattern in full-term newborn infants. *Biol Neonate* 1989; 56: 315-23

5. Hill L, Lond MB. On rest, sleep, and work and the concomitant changes in the circulation of the blood. *Lancet* 1899/1: 282

6. Howell WHA. Contribution to the physiology of sleep, based on plethysmographic experiments. *J exp Med* 1897; 2: 313

7. Kario K, Pickering ThG, Umeda Y, et al. Morning Surge in Blood Pressure as a Predictor of Silent and Clinical Cerebrovascular Disease in Elderly Hypertensives. A prospective Study. *Circulation* 2003; 107: 1401-1406

8. Katsch G, Pansdorf H. Die Schlafbewegung des Blutdrucks. *Münch Med Wochenschr* 1922; 69: 1715-1718

9. Lemmer, B. The cardiovascular system and daily variation in response to antihypertensive and antianginal drugs: recent advances. *Pharmacol Ther* 1991; 51, 269-274

10. Lemmer B. Timing of cardiovascular medications-pitfalls and challenges. *Brit J Cardiol* 1995; 2: 303-309

11. Lemmer B. Chronopharmacokinetics: Implications for Drug Treatment. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51: 887-890

12. Lemmer B. The importance of circadian rhythms on drug response in hypertension and coronary heart disease—from mice and man. *Pharmacol & Therapeutics* 2006; 111: 629-651

13. Middeke M, et al. Ambulante indirekte Blutdrucklangzeitmessung bei primärer und sekundärer Hypertonie. *Klin Wochenschr* 1989; 67: 713-716

14. Middeke M. Das Blutdruck-Tagesprofil. *Münch Med Wochenschr* 1990; 132: 568-570

15. Middeke M, Klüglich M, Holzgreve H. Chronopharmacology of captopril plus hydrochlorothiazide in hypertension: morning versus evening dosing. *Chronobiology International* 1991; 8: 506-510

16. Middeke M, Baumgart P, Gotzen R, et al. Ambulante Blutdruck-Langzeitmessung (ABDM). Grundlagen und praktische Anwendung. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1992

17. Middeke M, Schrader J. Nocturnal blood pressure in normotensive subjects and those with white coat, primary, and secondary hypertension. *BMJ* 1994; 308: 630-632

18. Middeke M, Klüglich M. Gestörte nächtliche Blutdruckregulation bei Hypertonikern im höheren Lebensalter. *Geriat Forsch* 1995; 5: 125-132

19. Middeke M. Effect of nocturnal blood pressure measurement on sleep and blood pressure during sleep. *Z Kardiol* 1996; 85, Suppl.3: 99-105

20. Middeke M. Chronopathology of blood

pressure in the early stage of hypertension. In: Lemmer; 8th ed. From the biological clock to chronopharmacology. *Medpharm. Sci. Publ. Stuttgart* 1996, pp.119-128

21. Middeke M. Drug effects on blood pressure rhythm in secondary hypertension. *Annals NY Academy of Science*. 1996; 783: 270-277

22. Middeke M, von Bielinski C. Antihypertensive Therapie beim Diabetes. Historische und aktuelle Aspekte. *Münch Med Wochenschr* 1996; 138: 749-753

23. Middeke M. Chronopathologie der Hypertonie: von der Praxishypertonie zur manifesten Hypertonie. *Fortschr Med* 1997; 115: 57-58

24. Middeke M, Anlauf M, Baumgart P, et al. Ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABDM). *Dtsch Med Wochenschr* 1998; 123: 1426-1430

25. Middeke M. Die U-förmige Beziehung zwischen nächtlichem Blutdruck und Organschäden. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 2640-2642

26. Muller JE, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985; 313: 1315-1322

27. Muller JE, et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987; 75: 131-138

28. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Prediction of mortality by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama. *J Hypertens*. 1997; 15: 357-364

29. Portaluppi F, et al. Time-dependent effect of isradipine on the nocturnal hypertension of chronic renal failure. *Am J Hypertens*. 1995; 8: 719-726

30. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure — an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793-801

31. Verdecchia P, Reboldi G, Porcellati C, et al. Risk of cardiovascular disease in relation to achieved office and ambulatory blood pressure control in treated hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 878-885

32. Zadek I. Die Messung des Blutdrucks am Menschen mittels des Baschschens Apparates. *Z. klin. Med.* 1881; 2: 509-551

Chronotherapie der Hypertonie

- Morgendosis mit dem Aufstehen
- Antihypertensiva mit nachgewiesener Langzeitwirkung nach ABDM-Kriterien bei unkomplizierter Hypertonie / Normal Dipper
- Morgendliche und abendliche Dosierung (Kombinationstherapie) bei nächtlicher Hypertonie (Non Dipper / Inverted Dipper)
- Evtl. Clonidin, alpha-Blocker zusätzlich zur Nacht
- bei nächtlicher Hypertonie
- Evtl. singuläre abendliche Dosis bei nächtlicher Hypertonie und normalen Tagesblutdruck ?
- Keine abendliche Dosis bei Extreme Dipper
- Einnahmezeitpunkt bei Schichtarbeit berücksichtigen

Buchtip

Arterielle Hypertonie

M. Middeke
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2005
ISBN 3-13-126521-3

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Martin Middeke
Blutdruckinstitut München
Osterwaldstr. 69
80805 München
www.blutdruckinstitut.de
mail: info@blutdruckinstitut.de