

Antihypertensive Chronotherapie

Grundlage renaler Hochdruckformen ist häufig ein gestörter Tag-Nacht-Rhythmus

Martin Middeke

Hypertoniezentrum München HZM®
(Leitung: Prof. Dr. Martin Middeke)

Die Chronopathologie der Hypertonie beschreibt die verschiedenen Phänomene der Normabweichung im zeitlichen Verlauf der Blutdruckregulation, ihre Charakteristika, die Ursachen, die diagnostische und prognostische Bedeutung sowie die therapeutischen Konsequenzen. Bei der renalen Hypertonie sind der nächtliche Blutdruck und der Tag-Nacht-Rhythmus von besonderem Interesse. Daher sind die chronopharmakologischen Aspekte der antihypertensiven Therapie, also die Berücksichtigung von Pharmakokinetik und -dynamik in Abhängigkeit von der Tageszeit, der Applikation und der Wirkdauer der Substanzen, von großer klinischer Bedeutung bei Patienten mit renalen Hochdruckformen. Insbesondere eine nächtliche Blutdrucksenkung und die Wiederherstellung eines normalen zirkadianen Rhythmus sind wichtige Therapieziele bei Risikopatienten mit unzureichender Nachtabsenkung („non-dipper“) oder einer Inversion des Blutdruckrhythmus („inverted dipper“). Andererseits verbietet sich eine abendliche Dosierung bei Patienten mit spontan ausgeprägter nächtlicher Blutdruckabsenkung („super dipper“), um nächtliche Ischämien zu vermeiden. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten und für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. Bei diesen Patienten sind eine individuelle Steuerung der antihypertensiven Medikation und eine Anpassung der Dosierungsintervalle nur mittels ambulanter Blutdrucklangzeitmessung möglich. Dieses Vorgehen beschreibt die antihypertensive Chronotherapie.

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 [1, 2].

Der zirkadiane Blutdruckrhythmus

Der Blutdruck verläuft normalerweise innerhalb von 24 Stunden wohl geordnet in einem zirkadianen Rhythmus. Der zirkadiane Rhythmus ist die stärkste Ausprägung eines Blutdruckrhythmus. Bei Normotonikern mit normalem Blutdruckniveau sind Tag-Nacht-Schwankungen von circa 10–30 mmHg normal. 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 [3]. Mit der Entwicklung eines ausgeprägten Tag-Nacht-Rhythmus mit kontinuierlichem Wechsel von Aktivitäts- und Schlafphasen entwickelt sich auch ein zirkadianer Rhythmus des Blutdrucks.

Nach einem Mittagstief steigt der Blutdruck nachmittags, nachts fällt er drastisch ab

Die erste Beschreibung einer tageszeitabhängigen Periodik des Blutdrucks geht auf die Untersuchungen von Zadek aus dem Jahre 1881 zurück [4]. Aufgrund seiner Messungen vormittags und nachmittags an 5 Patienten folgerte er, dass „der Blutdruck sich im Laufe des Nachmittags erhebt – unabhängig von der Mittagsmahlzeit – und gegen Abend sinkt“. Zadek beobachtete auch die Blutdruck steigernde Wirkung der Muskelarbeit.

Ende des vorletzten Jahrhunderts berichteten dann die englischen Autoren Howell und Hill über den Blutdruckabfall während des Schlafs [5, 6]. Aufgrund direkter (intraarterieller) und indirekter (unblutiger) Blutdrucklangzeitmessungen wissen wir heute, dass diese Autoren damit be-

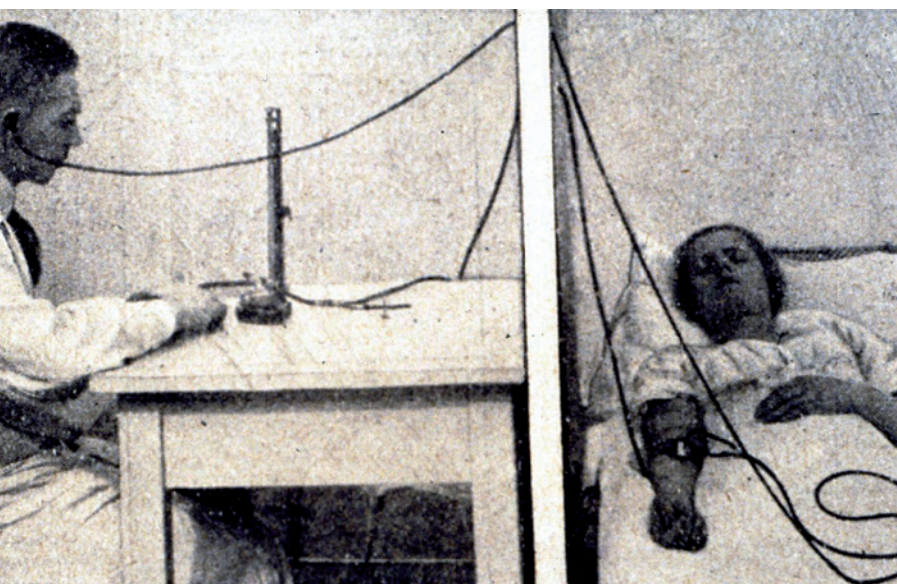


Abb. 1 Nächtliche Blutdruckmessung durch die Wand mit einem verlängerten Stethoskop in 1922 durch G. Katsch bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. nach [17]

reits Ende des vorletzten Jahrhunderts die wesentlichen Charakteristika der zirkadianen Blutdruckperiodik 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 2. kleineren Gipfel am Abend, und fällt in der Nacht, insbesondere während der Schlafphase, drastisch ab. Die niedrigsten Werte werden normalerweise gegen 2.00–3.00 Uhr erreicht.

Bei Nierenkranken fehlt die nächtliche Blutdruckabsenkung

Der zirkadiane Blutdruckrhythmus von Hypertonikern entspricht dem von Normotonikern, al-

lerdings auf einem höheren Niveau. Der steilste Blutdruckanstieg erfolgt dann mit dem Aufstehen bis in den frühen Vormittag (morgendlicher Blutdruckanstieg).

Wie Katsch und Pansdorf bereits 1922 in ihrem Beitrag „Die Schlafbewegung des Blutdrucks“ [7] beschrieben haben, fällt bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz die nächtliche Absenkung des Blutdrucks aus (Abb. 1). Normabweichungen des Tag-Nacht-Rhythmus („non dipper“, „inverted dipper“) sind bei bei renalen Hochdruckformen am häufigsten verbreitet [8, 9]. Bereits bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und primärer Hypertonie gibt es Hinweise auf eine erhöhte Vasokonstriktion in der 1. Nachthälfte [10].

Heute können wir mit der ambulanten Blutdrucklangzeitmessung (ABDM) über 24 Stunden den Tag-Nacht-Rhythmus und viele andere Parameter sehr einfach messen (Abb. 2). Dabei ist der Befund einer unzureichenden Nachtabsenkung, bzw. ein Anstieg des Blutdrucks in der Nacht keineswegs als Artefakt bei schlechter Schlafqualität oder als Alarmreaktion infolge der Blutdruckmessung zu interpretieren [11]. Insbesondere das diskrepante Verhalten von Blutdruck und Puls in der Nachtphase ist Ausdruck einer schweren Dysregulation des nächtlichen Blutdrucks (Abb. 2).

Chronopathologie der Hypertonie

Die Chronopathologie der Hypertonie beschreibt die verschiedenen Phänomene der Normabweichung im zeitlichen Verlauf der Blutdruckregulation, ihre Charakteristika, die Ursachen, die diagnostische und prognostische Bedeutung sowie die therapeutischen Konsequenzen [12, 13].

Enge Korrelation zwischen Nierenfunktion und nächtlicher Blutdruckabsenkung

Untersuchungen von Bock und Kreuzenbeck zeigten eine Aufhebung des Tag-Nacht-Rhythmus bei Patienten mit maligner Hypertonie [14]. Abweichungen vom normalen Blutdruckprofil findet man auch bei verschiedenen anderen renalen und endokrinen Hypertonieformen [8, 9]. Das größte Kollektiv mit gestörter Nachtabsenkung sind hypertensive Diabetiker [9]. Bei den endokrinen Hochdruckformen scheint eine unveränderte Aktivität der hormonellen und neuroendokrinen Systeme auch während der Nacht den Blutdruck nicht abfallen zu lassen.

Zwischen der Nierenfunktion und der nächtlichen Blutdrucksenkung besteht eine enge Korrelation: je schlechter die Kreatinin-clearance umso geringer ist die Nachtabsenkung [12]. Ursächlich hierfür ist wahrscheinlich eine gestörte zirkadiane Natriumausscheidung mit erhöhter pressorischer Wirkung in der Nacht [15]. Die gestörte Tag-Nacht-Rhythmik kann ihrerseits die Nieren-

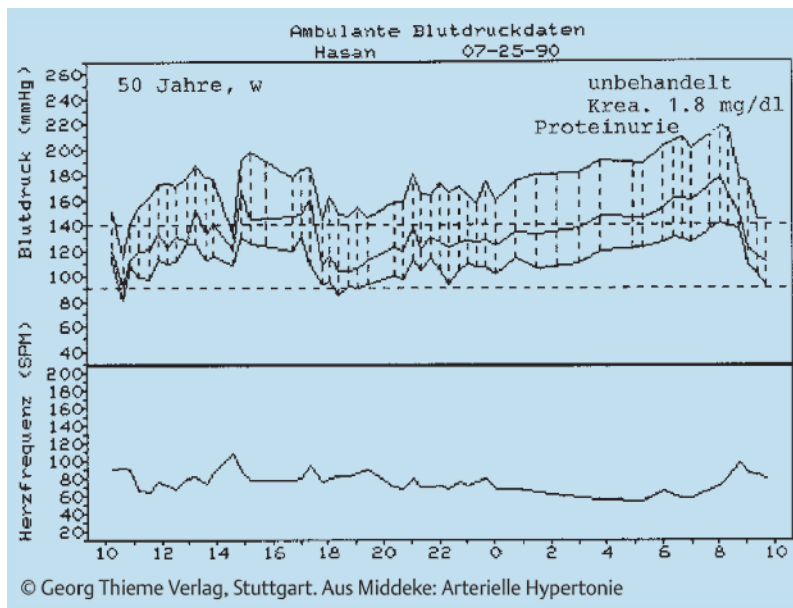


Abb. 2 Original-Computerausdrucke eines ambulanten Blutdruckmonitorings (ABDM) bei einer 50-jährigen Patientin mit schwerer systolischer und diastolischer Hypertonie und diabetischer Nephropathie mit Proteinurie. Bemerkenswert ist die Inversion des Blutdruckrhythmus bei normaler Absenkung der nächtlichen Pulsfrequenz.

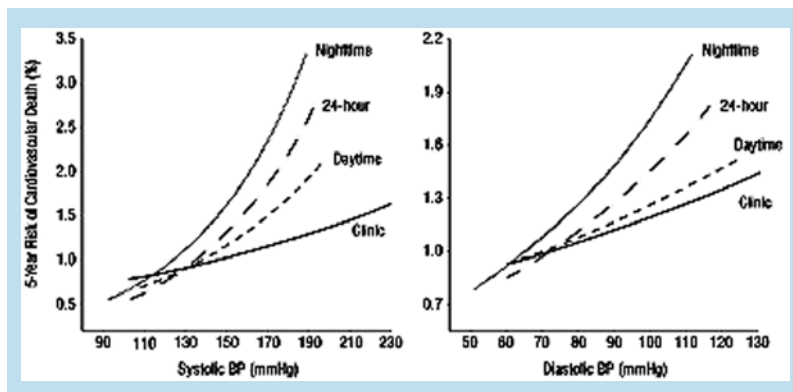


Abb. 3 Prognostische Bedeutung des ambulanten Blutdruckmonitorings (ABDM; Nacht-, Tag- und 24-h-Mittelwerte) und der konventionellen Messung in der Praxis für den kardiovaskulären Tod.

funktion weiter verschlechtern [16]. Eine Reihe von Untersuchungen beschreiben den Zusammenhang von gestörter zirkadianer Blutdruckregulation, nächtlicher Hypertonie und Progression der Nierenfunktionsstörung, insbesondere bei diabetischer Nephropathie [17–22].

Blutdruckstörung entscheiden über Endorganschäden

Der fehlende nächtliche Blutdruckabfall bzw. der nächtliche Blutdruckanstieg erklärt die Häufigkeit und Schwere von Endorganschäden bei den sekundären Hypertonieformen. Daher überrascht es nicht, dass die prospektive Dublin-Studie dem nächtlichen Blutdruck die höchste prognostische Bedeutung für die kardiovaskuläre Mortalität bescheinigt [23].

Die gestörte Blutdruckvariabilität und der aufgehobene Blutdruckrhythmus bestimmen neben der Blutdruckhöhe das Ausmaß von Endorganschäden. Hierzu liegen viele klinische Daten vor [23–33]. Wie die Häufung kardialer Komplikationen (Herzinfarkt und plötzlicher Herztod) und zerebraler Ereignisse (Schlaganfall) in den Morgenstunden mit einem Gipfel um circa 9 Uhr zeigt, kommt dem morgendlichen Blutdruckanstieg hierbei eine ursächliche Rolle zu [29].

Daher sind die chronopharmakologischen Aspekte der antihypertensiven Therapie, das heißt die Berücksichtigung der Pharmakokinetik und -dynamik in Abhängigkeit von der Tageszeit, der Applikation und der Wirkdauer der Substanzen von großer klinischer Bedeutung

Chronopharmakologie und Chronotherapie

Antihypertensiva müssen den Blutdruck über 24 Stunden dauerhaft senken

Die blutdrucksenkende Wirkung einer Substanz kann ohne Berücksichtigung der Tageszeit, des Messzeitpunkts und des Zeitpunkts der Einnahme nicht wirklich 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 mit oder ohne hypertensive Organschäden die Morbidität und Mortalität reduzieren soll, ist eine dauerhafte Blutdrucksenkung über 24 Stunden notwendig, die den Blutdruckrhythmus erhält oder wieder herstellt. An diesen Vorgaben müssen sich jede antihypertensive Wirksubstanz und jede Therapieform 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 [34]. Prägnanter kann man die Bedeutung der Chronopharmakologie und Chronotherapie auch heute nicht formulieren. Dies trifft in besonderem Maße auf die antihypertensive Medikation zu.

Antihypertensiva und Dosierungsintervall individuell auswählen

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Antihypertensiva sind ganz wesentlich von der Tageszeit abhängig [35–40]. 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“) zum Beispiel

Tab. 1 Therapieschema in Abhängigkeit vom nächtlichen Blutdruckverhalten.

Blutdruckprofil	Definition*	Therapie
„normal dipper“	10–20%	Alleinige morgendliche Einnahme einer langwirksamen Substanz bzw. Kombination bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie ist meist ausreichend.
„non-dipper“	> 0 und < 10%	Zunächst langwirksame ACE-Hemmer, AT ₁ -Blocker oder ein Diuretikum bzw. eine Kombination davon geben, evtl. ist eine zusätzliche abendliche Dosis notwendig.
„inverted dipper“	< 0%	Eine zusätzliche abendliche Dosierung ist zwingend notwendig. In therapierefraktären Fällen unter Mehrfachkombination evtl. zusätzlich Alphablocker, Kalziumantagonist oder Clonidin zur Nacht geben.
„extreme dipper“	> 20%	Keine abendliche Dosis; am Tag evtl. nur eine kurzwirksame Substanz oder Kombination geben
*nächtliche Blutdrucksenkung im Vergleich zum Tagesmittelwert des ambulanten Blutdruckmonitorings		

Tab. 2 Chronotherapie der Hypertonie (Therapiesteuerung mittels ABDM).

Maßnahmen
<ul style="list-style-type: none"> • Morgendosis mit dem Aufstehen einnehmen • Antihypertensiva mit nachgewiesener Langzeitwirkung nach ABDM-Kriterien bei unkomplizierter Hypertonie mit normalem Tag-Nacht-Rhythmus („normal dipper“) • morgendliche und abendliche Dosierung bei erhöhtem Tagesblutdruck und unzureichender Nachtabsenkung des Blutdrucks („non-dipper“/“inverted dipper“) • zusätzlich Kalziumantagonist, Alphablocker (z. B. Doxazosin) oder Clonidin als abendliche Dosis bei therapierefraktärer nächtlicher Hypertonie („non dipper“/“inverted dipper“) • evtl. singuläre abendliche Dosis bei nächtlicher Hypertonie und normalem Tagesblutdruck • keine abendliche Dosierung beim „extreme dipper“ • Einnahmezeitpunkt bei Schichtarbeit berücksichtigen (stets zu Beginn der aktiven Phase)
ABDM = ambulantes Blutdruckmonitoring

bei der renalen Hypertonie. Portaluppi [41] konnte erstmalig zeigen, dass nur die abendliche Gabe von Isradipin – nicht jedoch die morgendliche Verabreichung – die Nachtabenkung des Blutdrucks bei renaler Hypertonie wiederherstellen kann.

Betroffen sind insbesondere hypertensive Diabetiker, Patienten mit hypertensiven Organschäden wie Niereninsuffizienz oder Hochdruckherz, und Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom. Ein weiteres Therapieziel ist heute, den überschießenden morgendlichen Blutdruckanstieg zu verhindern, 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 ebenso notwendig, wie das richtige Dosierungsintervall (Tab. 1 und 2).

Therapie mit morgendlicher Einnahme einer langwirksamen Substanz beginnen

Bei der Mehrzahl der Patienten mit primärer Hypertonie ist ein normaler zirkadianer Rhythmus vorhanden. Nehmen diese Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie mit dem Aufstehen eine langwirksame Substanz in Monotherapie oder einer Kombinationstherapie ein, erreichen sie eine Blutdrucknormalisierung über 24 Stunden. 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 zu erreichen sein, ist eventuell eine zusätzliche abendliche Gabe eines Kalziumantagonisten, eines Alphablockers oder von Clonidin 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 [40].

Bei älteren Patienten ist der nächtliche Blutdruck entscheidend

Bei älteren Patienten (> 70 Jahre) ist häufig die Nachtabenkung des Blutdrucks vermindert [42]. Doch gerade 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 Tagesblutdruck und nicht der Praxisblutdruck. Jede nächtliche Blutdruckerhöhung um 10 mmHg ist mit einer Risikosteigerung von 18 % verbunden [33].

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 [26–28, 32, 43]. Bei einer spontanen Blutdrucksenkung von über 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.

Eine abendliche Dosierung eines Antihypertensivums ist nur sinnvoll und auch nur erlaubt, wenn mittels ABDM eine nächtliche Hypertonie nachgewiesen ist. Die individuelle Steuerung der antihypertensiven Medikation und eine Anpassung der Dosierungsintervalle sind bei den beschriebenen Patienten nur mittels ABDM möglich. Dieses Vorgehen beschreibt die antihypertensive Chronotherapie.

Fazit

Renale Hochdruckformen sind häufig gekennzeichnet durch eine nächtliche Hypertonie mit

Chronopathology of hypertonia – A basic reason for renal hypertension is often a disturbed day-and-night rhythm

Chronopathology of hypertonia describes the various phenomena of deviations from the normal levels when blood pressure values vary and are under control, as well as their characteristic features, causes, diagnostic and prognostic significance, and therapeutic consequences. Of particular interest in renal hypertension are the nocturnal blood pressure and the day-and-night rhythm. Hence, in patients with varieties of renal hypertension, particular interest is focused on the chrono-pharmacological aspects of antihypertensive therapy, that is to say, special attention is paid to pharmacokinetics and to pharmacodynamics in relation to the time of the day, application, and the duration of action of the substances, all of which are clinically highly important. Of particular importance in high-risk patients with unsatisfactory nocturnal blood pressure reduction (“non-dippers”) or an inversion of the blood pressure rhythm (“inverted dippers”), are therapeutic aims at nocturnal blood pressure reduction and the re-establishment of a normal circadian rhythm. On the other hand, one must definitely avoid dosage in the evening in patients with a pronounced blood pressure drop at night (“super dippers”) to avoid nocturnal ischemias. This applies in particular to elderly patients and to patients suffering from cardiovascular diseases. In such cases, individual piloting of the antihypertensive medication and an adequate adaptation of the dosage intervals is possible only with long-time ambulatory long-term blood pressure measurement. Antihypertensive chronotherapy describes this approach.

Key words

hypertonia – chronotherapy – chronopharmacology – blood pressure rhythm

gestörtem Tag-Nacht-Rhythmus. An eine gestörte nächtliche Blutdruckregulation ist auch bei älteren Menschen mit Hinweisen auf stumme zerebrale oder myokardiale Ischämien, Diabetikern, Hypertonikern mit Endorganschäden und weiteren sekundären Hochdruckformen – einschließlich Schlafapnoesyndrom – zu denken. Sowohl eine unzureichende Nachtabsenkung oder ein Anstieg des Blutdrucks („non-dipper“ und „inverted dipper“), als auch eine zu starke Blutdrucksenkung („extreme dipper“) ist mit einem erhöhten Risiko verbunden. Bei diesen Patienten ist eine individuelle ABDM-gesteuerte Pharmakotherapie unter besonderer Berücksichtigung der Dosierungsintervalle notwendig.

Literatur

- 1 Fujiwara T, Kawamura M, Nakajima J et al. *J Hypertens* 1995; 13: 1747–1752
- 2 Middeke M. *Münch Med Wochenschr* 1990; 132: 568–570
- 3 Gemelli M, Manganaro R, Mami C et al. *Biol Neonate* 1989; 56: 315–323
- 4 Zadek I. *Z Klin Med* 1881; 2: 509–551
- 5 Hill L, Lond MB. *Lancet* 1899; 1: 282
- 6 Howell WHA. *J exp Med* 1897; 2: 313
- 7 Katsch G, Pansdorf H. *Münch Med Wochenschr* 1922; 69: 1715–1718
- 8 Middeke M, Mika E, Schreiber MA et al. *Klin Wochenschr* 1989; 67: 713–716
- 9 Middeke M, Schrader J. *BMJ* 1994; 308: 630–632
- 10 Scholze A, Burkert A, Mardanzai K et al. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 60–67
- 11 Middeke M. *Z Kardiologie* 1996; 85 (Suppl. 3): 99–105
- 12 Middeke M. *Annals NY Academy of Science* 1996; 783: 270–277
- 13 Middeke M. *Fortschr Med* 1997; 115: 57–58
- 14 Bock KD, Kreuzenbeck W. Spontaneous blood-pressure variations in hypertension; the effect of antihypertensive therapy and correlations with the incidence of complications. In: Gross F, ed. *Antihypertensive therapy-principles and practice*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer; 1966: 224–237
- 15 Burnier M, Coltamai L, Maillard M, Bochud M. *Semin Nephrol* 2007; 27: 565–571
- 16 Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, Brotman DJ. *Arch Intern Med* 2006; 166: 846–852
- 17 Astrup AS, Nielsen FS, Rossing P et al. *J Hypertens* 2007; 25: 2479–2485
- 18 Farmer CK, Goldsmith DJ, Quin JD et al. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 635–639
- 19 Kempe HP, Hasslacher C. *Z Kardiologie* 1996; 85 (Suppl. 3): 118–120
- 20 Knudsen ST, Laugesen E, Hansen KW et al. Ambulatory pulse pressure, decreased nocturnal blood pressure reduction and progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2009; 52: 698–704
- 21 Palmas W, Pickering Th, Teresi J et al. *J Clin Hypertens* 2008; 10: 12–20
- 22 Sturrock ND, George E, Pound N et al. *Diabet Med* 2000; 17: 360–364
- 23 Dolan E, Stanton A, Thijs L et al. *Hypertension* 2005; 46: 156–161
- 24 Boggia J, Thijs L, Hansen TW et al. *Lancet* 2007; 370: 1219–1229
- 25 Fagard RH, Celis H, Thijs L et al. *Hypertension* 2008; 51: 55–61
- 26 Hoshida Y, Kario K, Schwartz JE et al. *Am J Hypertens* 2002; 15: 844–850
- 27 Kario K, Matsuo T, Kobayashi H et al. *Hypertension* 1996; 27: 130–135
- 28 Kario K, Pickering TG, Matsuo T et al. *Hypertension* 2001; 38: 852–857
- 29 Kario K, Pickering TG, Umeda Y et al. *Circulation* 2003; 107: 1401–1406
- 30 Muller JE, Stone PH, Turi ZG et al. *N Engl J Med* 1985; 313: 1315–1322
- 31 Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I et al. *J Hypertens* 1997; 15: 357–364
- 32 Pierdomenico SD, Bucci A, Costantini F et al. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1627–1634
- 33 Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G et al. *Hypertension* 1994; 24: 793–801
- 34 Reil JC, Hrsg. *Archiv für die Physiologie*. Halle: Curt; 1796
- 35 Lemmer B. *Pharmacol Ther* 1991; 51: 269–274
- 36 Lemmer B. *Brit J Cardiol* 1995; 2: 303–309
- 37 Lemmer B. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51: 887–890
- 38 Lemmer B. *Pharmacol & Therapeutics* 2006; 111: 629–651
- 39 Middeke M, Klüglich M, Holzgreve H. *Chronobiology International* 1991; 8: 506–510
- 40 Middeke M, von Bielinski C. *J Hypertens* 2008; 26 (Suppl. 1): S208
- 41 Portaluppi F, Vergnani L, Manfredini R et al. *Am J Hypertens* 1995; 8: 719–726
- 42 Middeke M, Klüglich M. *Geriat Forsch* 1995; 5: 125–132
- 43 Middeke M. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 2640–2642

Korrespondenz

Prof. Dr. Martin Middeke
Hypertoniezentrum München HZM
Dienerstr.12
80331 München
info@hypertoniezentrum.de