

Die U-förmige Beziehung zwischen nächtlichem Blutdruck und Organschäden

M. Middeke

U-shaped relationship between nocturnal blood pressure and organ impairment

Jüngste Untersuchungen zeigen, dass bei Hypertonikern der nächtliche Blutdruck das kardiovaskuläre Risiko am besten voraussagt, gefolgt vom 24-Stunden-Blutdruck, dem Tagesblutdruck und der konventionellen Praxismessung (1). Dies betrifft sowohl die systolische als auch die diastolische nächtliche Hypertonie. Eine optimale Organperfusion von Hirn, Herz und Nieren ist insbesondere in der Nacht nur innerhalb bestimmter Blutdruckgrenzen gewährleistet. Dies gilt besonders für Hypertoniker, ältere Menschen und Patienten mit kardio- und zerebrovaskulären Schäden. Als „dipping“ wird im angloamerikanischen Sprachgebrauch die physiologische nächtliche Blutdruckabsenkung bezeichnet. Überschreitungen der Grenzen nach oben („non-dipper“ und „inverted dipper“) erhöhen das Risiko für Organschäden und gehen im Vergleich zu Hypertonikern mit normaler nächtlicher Blutdrucksenkung („normal dipper“) mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher (3, 9, 10, 11, 12, 13, 15).

Es gibt aber auch Hinweise dafür, dass insbesondere bei älteren Patienten mit manifester Koronar- oder Zerebralsklerose ein zu starker Blutdruckabfall („extreme dipper“) in der Nacht mit einer Zunahme myokardialer und zerebraler Ischämien einhergeht (2, 3, 4, 7, 10, 12). Offensichtlich besteht eine J- bzw. U-förmige Beziehung zwischen nächtlichem Blutdruck und Organschämie, wobei der Umschlagpunkt wahrscheinlich bei 70 mmHg diastolisch als Nachtmittelwert aus der ambulanten Blutdruck-Langzeitmessung (ABDM) liegt (6, 9, 11).

Die im Folgenden beschriebenen Varianten der zirkadianen Blutdruckregulation und des nächtlichen Blutdruckverhaltens sind daher von großem klinischem Interesse. Sie können mit der normalen ABDM-Analyse erfasst werden.

kurzgefasst: Die Beurteilung des nächtlichen Blutdrucks hat bei bestimmten Patientengruppen diagnostische und prognostische Bedeutung sowie therapeutische Konsequenzen.

Definitionen

Die folgenden Definitionen leiten sich aus den bisherigen Publikationen zu der Thematik ab. Sie haben bisher noch keinen Niederschlag in nationalen oder internationalen Leitlinien gefunden.

- **Normale Nachtabsenkung („normal dipper“):** nächtliche Blutdrucksenkung $>10\%$ und $<20\%$ des Tagesmittelwertes der ABDM.
- **Verminderte nächtliche Blutdrucksenkung („non-dipper“):** nächtliche Blutdrucksenkung $>0\%$ und $<10\%$ des Tagesmittelwertes der ABDM.
- **Inversion des Tag/Nacht-Rhythmus („inverted dipper“ oder „reverse dipper“):** nächtliche Blutdrucksenkung $<0\%$ des Tagesmittelwertes, bzw. nächtlicher Blutdruckanstieg mit einer Inversion des Tag/Nacht-Rhythmus.
- **Überschießende nächtliche Blutdrucksenkung („extreme dipper“ oder „overdipper“):** nächtliche Blutdrucksenkung $>20\%$ des Tagesmittelwertes.

Normale Nachtabsenkung („normal dipper“)

Insgesamt ist das Blutdruckniveau bei Hypertonikern zwar über 24 Stunden, also auch in der Nacht, im Vergleich zu Normotonikern erhöht; die Mehrzahl der Patienten mit primärer Hypertonie hat jedoch einen normalen nächtlichen Blutdruckabfall von $>10\%$ des Tagesmittelwertes. Bei diesen Patienten ist die medikamentöse Therapie mit der morgendlichen Einmalgabe einer langwirksamen antihypertensiven Substanz bzw. einer niedrig dosierten Kombination insbesondere bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie ausreichend für eine erfolgreiche Blutdrucksenkung über 24 Stunden.

Verminderte nächtliche Blutdrucksenkung („non-dipper“)

Fällt der Blutdruck in der Nacht bei Hypertonikern nicht ab, oder ist die Blutdrucksenkung deutlich vermindert, so ist aufgrund der erhöhten Blutdrucklast über 24 Stunden das Risiko im Vergleich zum „normal dipper“ deutlich erhöht (3, 4, 9, 10, 11, 12, 13, 15). Be-

Institut
Blutdruckinstitut München

Korrespondenz
Prof. Dr. med. Martin Middeke · Blutdruckinstitut München · Osterwaldstraße 69 · 80805 München ·
Tel.: 089/36103947 · Fax: 089/36104026 www.blutdruckinstitut.de

eingereicht: 19.8.2005 · **akzeptiert:** 20.10.2005

Bibliografie
DOI: 10.1055/s-2005-922048

Dtsch Med Wochenschr 2005; 130:2640–2642 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

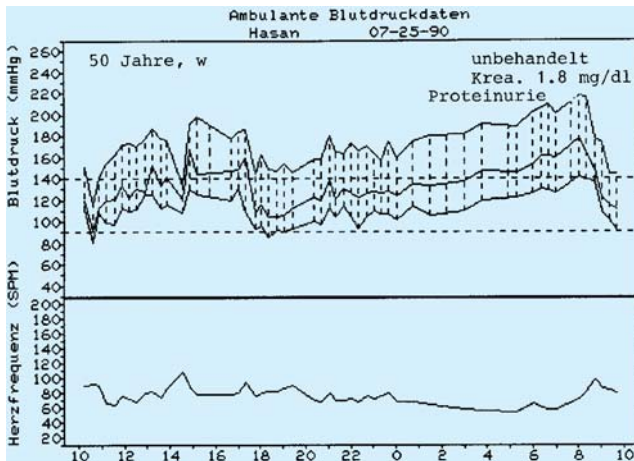


Abb.1 Originalausdruck einer ambulanten Langzeitblutdruckmessung (ABDM) eines unbehandelten 50-jährigen Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin 1,8mg/dl und Proteinurie) mit schwerer Hypertonie („inverted dipper“). Die nächtliche Absenkung der Herzfrequenz (im Gegensatz zum Blutdruck) ist ein wichtiger Hinweis auf eine ungestörte Nachtruhe (aus Middeke: Arterielle Hypertonie. Thieme, Stuttgart 2005).

treffen sind besonders Patienten mit hypertensiven Organschäden, sekundären Hochdruckformen, therapierefraktärer Hypertonie, Niereninsuffizienz und Schlafapnoesyndrom sowie hypertensive Diabetiker (6, 8). Mit der ABDM können auch Patienten (z. B. Diabetiker) identifiziert werden, die zwar einen normalen Tagesblutdruck haben, aber eine nächtliche Hypertonie.

Ist der Blutdruck am Tage noch normal oder nur leicht erhöht, und besteht eine Indikation für eine antihypertensive Therapie (z.B. bei Proteinurie und/oder Niereninsuffizienz), kann eine alleinige abendliche Dosierung ausreichend sein (7, 8). Diese Therapiestrategie muss jedoch mittels ABDM gesteuert und kontrolliert werden. Bei leichter Tageshypertonie und fehlender Nachtabsenkung sind hierbei ebenfalls langwirksame Substanzen zu bevorzugen.

kurzgefasst: Bei „non-dippem“ mit normalem Tagesblutdruck kann die alleinige abendliche Dosierung eines Antihypertensivums ausreichend sein.

Inversion des Tag/Nacht-Rhythmus („inverted dipper“, „reverse dipper“)

Patienten mit einer Inversion des zirkadianen Blutdruckrhythmus, also höheren Werten in der Nacht als am Tage, haben in der Regel eine schwere fortgeschrittene Hochdruckkrankheit, oft mit eingeschränkter Nierenfunktion oder anderen schwerwiegenden Organschäden. Das Risiko ist bei diesem Blutdruckverlauf im Vergleich mit den anderen nächtlichen Hypertonieformen am höchsten, da hier die höchste Blutdrucklast über die Zeit auf das Gefäßsystem einwirkt (Abb.1).

Die Therapie zur Senkung der hohen nächtlichen Werte und zur Wiederherstellung eines normalen Tag-Nacht-Rhythmus ist sehr schwer. Diese Patienten sind häufig therapierefraktär. Es bedarf in der Regel einer Mehrfachkombination mit mehreren Dosierungsintervallen. Bei therapierefraktärer nächtlicher Hypertonie kann eine zusätzliche abendliche/nächtliche Gabe von Clonidin oder eines Alphablockers erfolgreich sein.

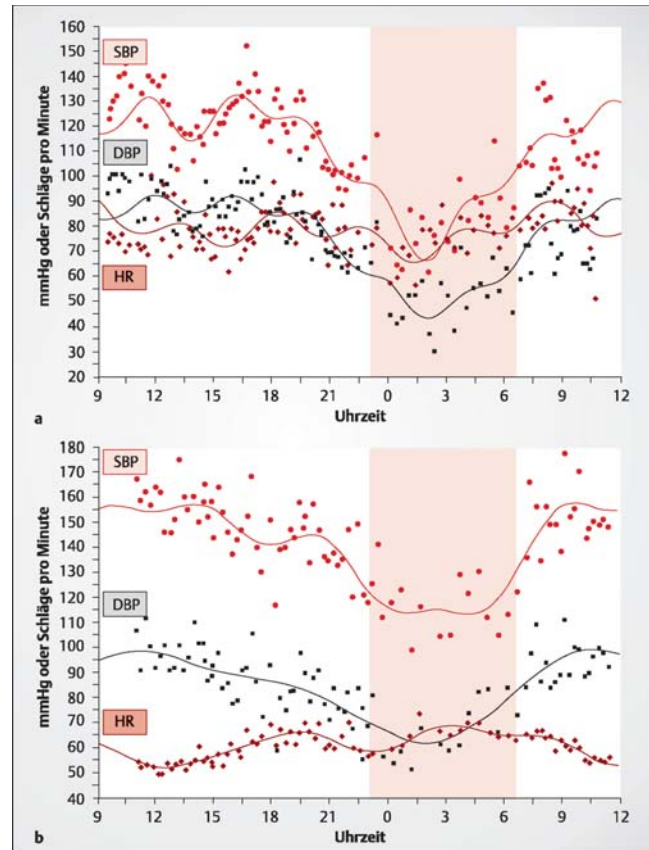


Abb.2 Originalausdruck der Langzeitmessung eines Patienten mit Hypertonie („extreme dipper“) mit nächtlicher Myokardischämie (schwere Angina pectoris) unter einer antihypertensiven Übertherapie (Selbstmedikation) mit abendlicher Dosierung (a) und nach Reduktion (b) mit Normalisierung des nächtlichen Blutdrucks auf ein Niveau ohne Induktion einer Myokardischämie (aus Middeke: Arterielle Hypertonie. Thieme, Stuttgart 2005).

kurzgefasst: Bei Inversion des zirkadianen Blutdruckrhythmus, also höheren Werten in der Nacht als am Tage liegt meist eine fortgeschrittene Hochdruckkrankheit vor. Die Therapie ist schwierig und erfordert häufig eine Mehrfachkombination.

Überschießende nächtliche Blutdrucksenkung („extreme dipper“, „overdipper“)

Es gibt Hinweise dafür, dass vor allem bei älteren Patienten mit manifester Koronar- und Zerebralsklerose ein zu starker Blutdruckabfall in der Nacht mit einer Zunahme myokardialer und zerebraler Ischämien einhergeht. Der medikamentösen Therapie kommt in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle zu: Bei unbehandelten Patienten mit Hypertonie und KHK werden nächtliche Ischämien häufiger beobachtet, wenn der nächtliche Blutdruck nicht absinkt („non-dipper“), als bei normaler nächtlicher Blutdrucksenkung. Die medikamentöse Therapie (Nitrate, Atenolol oder Verapamil) führte zu einer deutlichen Verminderung nächtlicher Myokardischämien bei „non-dippers“, hatte keinen Effekt bei „normal dippers“, führt jedoch zu einer Zunahme bei „extreme dippers“ (12). Wird bei der medikamentösen Therapie ein Schwellenwert unterschritten, so nimmt die Ischämiehäufigkeit und -dauer wieder deutlich zu

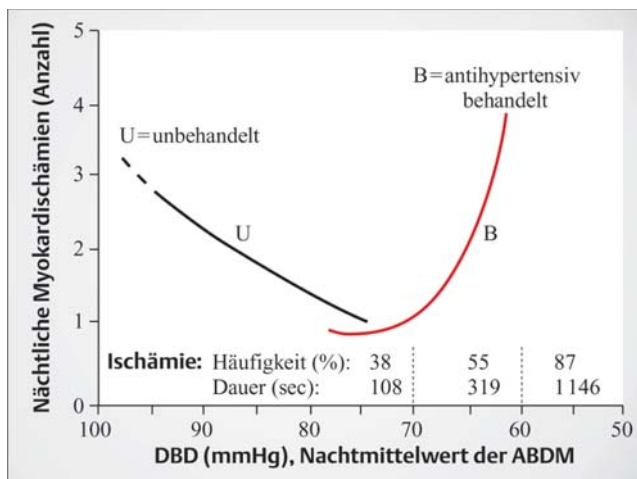


Abb. 3 Beziehung zwischen nächtlichem diastolischem Blutdruck (DBD: Mittelwert der Nachtperiode aus der ABDM) und nächtlichen Myokardischämien (anhand der Daten von 10,12) (aus Middeke: Arterielle Hypertonie. Thieme, Stuttgart 2005).

(Abb. 2). Es besteht offensichtlich eine J- bzw. U-förmige Beziehung zwischen nächtlichem Blutdruck und Organischämie (Abb. 3), wobei der Umschlagspunkt wahrscheinlich bei 70 mmHg diastolisch als Mittelwert der Nachtperiode aus der ABDM liegt (10, 12). Bisher liegen keine prospektiven Untersuchungen zur Beziehung zwischen überschießender nächtlicher Blutdrucksenkung und Herzinfarkt vor. Für die Erfassung (auch) stummer Myokardischämien bei Hypertonikern bietet sich die kombinierte Langzeit-EKG- und -Blutdruckmessung (ABDM) an (16).

Ganz ähnlich sind die Zusammenhänge zwischen dem Auftreten zerebraler Ischämien bei alten Patienten, dem nächtlichen Blutdruck und der antihypertensiven Therapie. Die Prävalenz und Inzidenz zerebraler Ischämien ist bei „extreme dippers“ und „inverted dippers“ am höchsten, bei „normal dippers“ am niedrigsten (2, 3, 4). Unter antihypertensiver Therapie zeigt sich ebenfalls wieder eine U-förmige Beziehung. Hirnblutungen scheinen häufiger bei „nondippers“ aufzutreten, während Ischämien häufiger bei „extreme dippers“ beobachtet werden (4, 15). Eine U-förmige Beziehung beschreiben Shimada und Kario (13) nicht nur zwischen lakunären Infarkten bei älteren Patienten und dem nächtlichen Blutdruckverhalten, sondern tendenziell auch bezüglich einer linksventrikulären Hypertonie (n.s.) und Mikroalbuminurie (n.s.) bei diesen Patienten.

Die Entstehung und Progression eines Normaldruckglaukoms ist offensichtlich ebenfalls mit dem nächtlichen Blutdruckverhalten assoziiert, wobei insbesondere eine zu starke Nachtabsenkung als Risiko betrachtet wird (5, 14).

Eine Unterschreitung der autoregulatorischen Grenze des zerebralen Blutflusses und der Koronarperfusion in der Nacht sollte insbesondere bei Älteren und bei Patienten mit manifester KHK verhindert werden. In diesem Zusammenhang ist die Vermeidung einer antihypertensiven Übertherapie mit abendlicher Dosierung von klinischer Bedeutung. Aus klinischer Sicht ist eine unzureichende nächtliche Blutdrucksenkung bzw. der Blutdruckanstieg in der Nacht das größere Problem, da diese Phänomene sehr viel häufiger zu beobachten sind als eine überschießende Nachtabsenkung.

kurzgefasst: Die überschießende Nachtabsenkung („extreme dipper“) ist von quantitativ untergeordneter Bedeutung, kann aber zu vermehrten zerebralen und myokardialen Ischämien führen.

Konsequenz für Klinik und Praxis

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

Autorenerklärung: Der Autor erklärt, dass keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma bestehen, deren Produkt in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt herstellt).

Literatur

- 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: 156–161
- Hoshida Y, Kario K, Schwartz JE et al. Incomplete benefit of antihypertensive therapy on stroke reduction in older hypertensives with abnormal nocturnal blood pressure dipping (extreme-dippers and reverse-dippers). *Am J Hypertens* 2002; 15: 844–850
- Kario K, Matsuo T et al. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. *Hypertension* 1996; 27: 130–135
- Kario K, Pickering Th, Matsuo T et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure fall in older hypertensives. *Hypertension* 2001; 38: 852–857
- Meyer JH, Brandi-Dohrn J, Funk J. Twenty four hour blood pressure monitoring in normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 864–867
- Middeke M, Schrader J. Nocturnal blood pressure in normotensive subjects and those with white coat, primary, and secondary hypertension. *BMJ* 1994; 308: 630–632
- Middeke M, von Bielski C. Antihypertensive Therapie beim Diabetes. Historische und aktuelle Aspekte. *Münch Med Wochenschr* 1996; 138: 749–753
- Middeke M. Risk factor nocturnal hypertension. Causes and consequences. *Cardiovasc Risk Factors* 1997; 7: 214–221
- Mousa T, el-Sayed MA, Motawea AK et al. Association of blunted nighttime blood pressure dipping with coronary artery stenosis in men. *Am J Hypertens* 2004; 17: 977–980
- Müller JFM, Tönnemann U, Schaupp S, Franz IW. Nocturnal Blood Pressure and Myocardial Ischemia in Patients with CAD. *J Hypertens* 1996; 14: S252(Suppl 1)
- Ohkubo T, Hotawa A, Yamaguchi J et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002; 20: 2183–2189
- Pierdomenico D, Bucci A, Costantini F et al. Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1627–1634
- Shimada K, Kario K. Altered circadian rhythm of blood pressure and cerebrovascular damage. *Blood Press Monit* 1997; 2: 333–338
- Tokunaga T, Kashiwagi K, Tsumura T et al. Association between nocturnal blood pressure reduction and progression of visual field defect in patients with primary open-angle glaucoma or normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2004; 48: 380–385
- Tsivgoulis G, Vemmos KN, Zakopoulos N et al. Association of blunted nocturnal blood pressure dip with intracerebral hemorrhage. *Blood Press Monit* 2005; 10: 189–195
- Uen S, Baulmann J, Düsing R et al. 24-hour blood pressure and ECG monitoring in patients with arterial hypertension – importance of silent myocardial ischemia. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 2482–2485