

Einfluß von Veränderungen der 24-h-Blutdruckrhythmik auf die Progression früher arteriosklerotischer Gefäßveränderungen der A. carotis: eine prospektive 3-Jahres Studie

D. Sander, Ch. Kukla, J. Klingelhöfer¹, J. J. Schwarze¹, K. Winbeck, B. Conrad
Neurologische Klinik der TU München und des ¹Klinikums Chemnitz

Zusammenfassung

Der arterielle Hypertonus stellt einen wesentlichen Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen dar. Verschiedene Untersuchungen zeigten, daß Endorganschäden häufiger bei Hypertonikern mit hoher Blutdruckvariabilität auftreten. Von daher analysierten wir prospektiv (durchschnittliche Nachbeobachtungszeit 3,3 Jahre) den Zusammenhang zwischen zirkadianer Blutdruckrhythmik und der Progression früher arteriosklerotischer Veränderungen der A. carotis communis bei 286 Patienten über 55 Jahre. Die zirkadianen Blutdruckmuster wurden mit einer nichtinvasiven 24-h-Blutdrucklangzeitmessung ermittelt und das Ausmaß arteriosklerotischer Veränderungen durch die Analyse der Intima-Media-Dicke (IMT) bestimmt. Zwischen Patienten mit normaler (<15 mm Hg) bzw. erhöhter Blutdruckvariabilität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, Nikotinkonsum, Cholesterin- bzw. Triglyzeridspiegel und Inzidenz eines Diabetes mellitus. Die IMT-Zunahme war bei Patienten mit erhöhter Blutdruckvariabilität auch nach Korrektur für die anderen Risikofaktoren signifikant größer (0,13 mm/Jahr [95% Konfidenzintervall 0,10; 0,15] vs. 0,05 mm/Jahr [0,03; 0,08]; $p < 0,005$). Eine multivariate Regressionsanalyse ergab, daß die systolische Tagesblutdruckvariabilität den besten Prädiktor für die Progression der IMT darstellt. Die IMT-Progression war bei Patienten mit erhöhter Blutdruckvariabilität und zusätzlichem nächtlichen Blutdruckanstieg am stärksten ausgeprägt (0,18 mm/Jahr [0,15; 0,21]). Eine erhöhte systolische Tagesblutdruckvariabilität ist mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung früher arteriosklerotischer Veränderungen (4,1 [1,5; 11,3]; $p < 0,01$) und kardiovaskulärer Ereignisse (1,87 [1,08; 3,20]; $p < 0,01$) assoziiert.

Schlüsselwörter: ABDM, Intima-Media-Dicke, Arteriosklerose, Duplexsonographie, kardiovaskuläre Erkrankungen

Impact of circadian blood pressure patterns on the progression of early carotid atherosclerosis: a 3-years prospective follow-up study

D. Sander, Ch. Kukla, J. Klingelhöfer, J. J. Schwarze, K. Winbeck, B. Conrad

Abstract

Arterial hypertension is a major risk factor for cerebrovascular diseases and cardiovascular damage. Several studies suggest that target organ damage is greater in hypertensive people with high blood pressure variability than in those with low variability. We prospectively studied the relationship between circadian blood pressure changes and progression of early carotid atherosclerosis in 286 patients aged over 55 years during 3.3 years of follow-up. Blood pressure patterns were evaluated noninvasively with a long-term blood pressure monitor and extent of atherosclerosis was measured as the intima to media wall thickness (IMT) of the common carotid artery. Patients were subdivided according to blood pressure variability. No significant differences regarding age, sex, smoking, diabetes, cholesterol and triglycerides were found between both patient groups. The progression of IMT was significantly larger in the patients with increased systolic blood pressure variability (>15 mm Hg) (0.13 mm/year [95% confidence interval 0.10, 0.15] vs. 0.05 mm/year [0.03, 0.08]; $p < 0.005$) even after adjustment for the other risk factors. Multivariate regression analysis revealed the daytime systolic blood pressure variability as the strongest predictor for the progression of IMT. Raised daytime systolic blood pressure variability (>15 mm Hg) is associated with an increased relative risk of developing early atherosclerosis (4.1 [1.5, 11.3]; $p < 0.01$) and of cardiovascular events (1.87 [1.08, 3.20]; $p < 0.01$). The daytime systolic blood pressure variability is the strongest predictor of the progression of early carotid atherosclerosis measured with B-mode ultrasonography and is useful to define the risk-benefit ratio of therapeutic approaches.

Key words: ABPM; intima-media-thickness; atherosclerosis; duplex sonography; cardiovascular disease

Neurol Rehabil 1999; 5 (6): 313-320

Einleitung

Experimentelle, epidemiologische und klinische Befunde zeigen, daß der arterielle Hypertonus einen wesentlichen Risikofaktor für zerebrovaskuläre Erkrankungen und kardiovaskuläre Komplikationen darstellt. Eine Ursache für diesen Zusammenhang ist die Entwicklung arteriosklerotischer Läsionen der großen und kleinen Gefäße, die auch als Makro- bzw. Mikroangiopathie bezeichnet werden. Mit der nichtinvasiven Duplexsonographie ist die Bestimmung der sogenannten Intima-Media-Dicke (IMT) der A. carotis communis (ACC), die einen zuverlässigen Parameter für frühe arteriosklerotische Veränderungen darstellt [3, 35], möglich. Verschiedene Studien ergaben bisher jedoch nur einen inkonstanten Zusammenhang zwischen Hypertonus und Arteriosklerose der ACC [4, 7, 22, 41]. So zeigte eine kürzlich durchgeführte Untersuchung keinen Zusammenhang zwischen Hypertonus und der Progression arteriosklerotischer Veränderungen [38].

Intraarterielle kontinuierliche Blutdruckmessungen zeigten, daß der Blutdruck sehr variabel ist [23]. Trotz der Schwierigkeit, die Blutdruckvariabilität insbesondere mit nichtinvasiven Methoden adäquat zu erfassen [8], lassen Ergebnisse von Populationsstudien vermuten [32, 33], daß Hypertoniker mit ausgeprägter Blutdruckvariabilität häufiger Endorganschäden aufweisen. In einer prospektiven Studie [11] bestand zwischen intraarteriell ermittelter Blutdruckvariabilität und dem Ausmaß von späteren Endorganschäden eine enge Korrelation. Eine erhöhte systolische Tagesblutdruckvariabilität ist auch mit einer vaskulären Demenz assoziiert [42]. Verdecchia et al. [43] beschrieben eine signifikante Beziehung zwischen erhöhter Blutdruckvariabilität und einer linksventrikulären Hypertrophie. In einer retrospektiven Untersuchung konnten wir kürzlich den wesentlichen Einfluß zirkadianer Blutdruckparameter auf die Entwicklung früher arteriosklerotischer Veränderungen der A. carotis nachweisen [39, 40]. Kammarck et al. [21] beobachteten eine Korrelation zwischen einer ausgeprägten Blutdruckreaktion bei mentalem Streß und verstärkter Arteriosklerose der ACC.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, prospektiv die Beziehung zwischen zirkadianen Blutdruckmustern, insbesondere der Blutdruckvariabilität und der Progression früher arteriosklerotischer Veränderungen der A. carotis über einen Zeitraum von mindestens drei Jahren zu analysieren.

Patienten und Methodik

Patienten

Von den in einer retrospektiven Untersuchung [39, 40] eingeschlossenen 424 konsekutiven Patienten über 55 Jahre (mittleres Alter 68 [95% Konfidenzintervall: 66, 70] Jahre; 200 Frauen, 224 Männer; für Details siehe Sander und Klingelhöfer [39, 40]) konnten 286 Patienten in die vorliegende Studie aufgenommen werden. Eine Verlaufsuntersu-

chung war bei 138 Patienten wegen fehlenden Einverständnisses (n=59) oder Nichterreichbarkeit (n=79) nicht möglich. Ein »follow up« über mindestens drei Jahre konnte bei 272 Patienten durchgeführt werden, 14 Patienten verstarben während der Nachbeobachtungsperiode. Basierend auf den Ergebnissen der initialen 24-h-Blutdrucklangzeitmessung wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: 68 Patienten wiesen eine erhöhte systolische Blutdruckvariabilität (>15 mm Hg) und 204 Patienten eine normale Variabilität (≤ 15 mm Hg) auf. Wesentliche klinische Daten der beiden Patientengruppen sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Blutdruckmessung

Die 24-h-Blutdruckmessung erfolgte nichtinvasiv mittels oszillometrischer Meßmethode (Spacelabs ABD-Monitor 90207). Vergleichsstudien ergaben keine signifikanten Unterschiede für die durchschnittlichen systolischen (-2%) und diastolischen ($+1\%$) Blutdruckwerte im Vergleich zu intraarteriellen Messungen [47]. Die zirkadiane Blutdruckvariation wurde als durchschnittliche prozentuale Änderung der nächtlichen im Vergleich zu den Tagesblutdruckwerten, die Blutdruckvariabilität als intraindividuelle Standardabweichung der systolischen bzw. diastolischen Tagesblutdruckwerte definiert [42]. Eine systolische Tagesvariabilität >15 mm Hg wurde als pathologisch erhöht bezeichnet [39, 43]. Ein arterieller Hypertonus wurde diagnostiziert, wenn die durchschnittlichen diastolischen Tageswerte in der 24-h-Messung über 85 mm Hg lagen [2, 13, 29]. Die Patienten wurden instruiert, den Arm während der Meßperiode möglichst ruhig zu halten. Eine automatische Artefakterkennung verringerte mögliche Meßfehler. Während der Messungen erhielt kein Patient Medikamente, welche die zirkadiane Blutdruckrhythmik beeinflussen.

Bestimmung der IMT

Die initiale Duplexsonographie und die Verlaufsuntersuchungen wurden von den gleichen Untersuchern durchgeführt (ATL Ultramark V, Advanced Technology Labs, USA oder Acuson 128 XP4, USA). Auf dem zweidimensionalen Ultraschall-B-Bild der ACC stellen sich die Gefäßwände jeweils als zwei helle Linien dar, die von einem echoarmen Raum getrennt werden [35]. Verschiedene Untersuchungen konnten zeigen, daß die IMT der vom Schallkopf entfernten (posterioren) Wand die anatomische Intima-Media-Schicht am besten wiedergibt [35, 45]. Die IMT der posterioren Wand entspricht der Distanz zwischen dem lumenseitigen Beginn der inneren hellen Linie bis zum lumenseitigen Beginn der äußeren hellen Linie, wobei die erste Linie der Lumen-Intima-Grenzschicht und die zweite Linie der obersten Schicht der Adventitia entspricht [35, 45]. Die Messungen der IMT wurden ausschließlich an der posterioren Wand durchgeführt, da mittels B-Bild-Darstellung hier präzisere Messungen möglich sind [9]. Die IMT-Bestimmung erfolgte in Anlehnung an das Vorgehen der »atherosclerosis risk in communities« (ARIC) Studie [5,

	Variabilität ≤ 15	Variabilität > 15	p
Anzahl Patienten	204	68	
Alter (Jahre)	66 [63; 69]	68 [64; 71]	ns
Follow-up (Jahre)	3,3 [3,1; 3,5]	3,3 [3,0; 3,7]	ns
Geschlecht (m/w)	110/94	36/32	ns
Raucher (Anzahl)			
– aktuell	72 (35,3%)	26 (38,2%)	ns
– früher	33 (16,1%)	11 (16,1%)	ns
– nie	99 (48,5%)	30 (44,1%)	ns
Raucherpackungsjahre	24 [22; 26]	22 [18; 26]	ns
Diabetes mellitus (Anzahl)	31 (15,2%)	10 (14,7%)	ns
Koronare Herzerkrankung (Anzahl)	21 (10,3%)	16 (23,5%)	p<0,01
Blutdruck ¹			
– systolisch (mm Hg)	133 [131; 136]	136 [129; 142]	ns
– diastolisch (mm Hg)	81 [79; 83]	81 [77; 85]	ns
Cholesterin (mg/dl)	244 [235; 254]	239 [219; 258]	ns
Triglyceride (mg/dl)	163 [146; 181]	174 [134; 215]	ns
Blutdruckvariation ² (%)	-7,3 [-8,7; -5,8]	-14,3 [-18,6; -10,0]	p<0,01
Nächtlicher Blutdruckanstieg (Anzahl Patienten)	40 (19,6%)	8 (11,8%)	p<0,05
Tagesblutdruckvariabilität ³			
– systolisch (mm Hg)	13,6 [13,0; 14,1]	19,8 [18,0; 21,5]	p<0,001
– diastolisch (mm Hg)	11,3 [10,8; 11,8]	14,5 [13,5; 15,4]	p<0,05
Stenose A. carotis interna (Anzahl Patienten)			
– keine	181 (88,7%)	60 (88,2%)	ns
– mäßiggradig	20 (9,8%)	7 (10,3%)	ns
– hochgradig	3 (1,5%)	2 (2,9%)	p<0,05
Plaques (Anzahl Patienten)	106 (52,0%)	42 (61,7%)	p<0,01
IMT-Progression (mm/Jahr)	0,07 [0,05; 0,08]	0,12 [0,9; 0,15]	p<0,005
Korrigierte IMT-Progression (mm/Jahr) ⁴	0,05 [0,03; 0,05]	0,13 [0,10; 0,15]	p<0,005

Tab. 1: Wichtige Daten der Patienten mit normaler (≤15 mm Hg) und erhöhter (>15 mm Hg) systolischer Tagesblutdruckvariabilität. Die Werte in eckigen Klammern geben das 95% Konfidenzintervall an, **ns** nicht signifikant

¹initiale durchschnittliche Tagesblutdruckwerte in der ersten 24-h-Blutdruckmessung, ²durchschnittliche prozentuale Änderung der mittleren nächtlichen Blutdruckwerte im Vergleich zu den Tageswerten, ³Standardabweichung aller Blutdruckmessungen während des Tages, ⁴IMT-Progression korrigiert für andere mögliche Risikofaktoren (Alter, Raucherpackungsjahre, systolischer und diastolischer Blutdruck, Cholesterin, Triglyzeride, zirkadiane Blutdruckvariation)

15, 16]. Nach Einstellung eines optimalen Längsschnittes erfolgte eine Speicherung auf einem Videorecorder. Dieses Vorgehen wurde für jede Seite dreimal wiederholt. Die longitudinalen B-Bilder wurden digitalisiert und mittels eines computerisierten Bildverarbeitungssystems (SigmaScan Pro, Jandel, USA) analysiert. Die IMT-Messungen erfolgten in einem Bereich von 8 bis 18 mm proximal der Spitze der Bifurkation [36]. Innerhalb dieses 1 cm-Segmentes wurden durch das Bildverarbeitungssystem insgesamt 11 IMT-Messungen in 1 mm-Schritten durchgeführt; die Gesamt-IMT stellte den Mittelwert der 11 Messungen dar. Bei jedem Patienten wurden die Verlaufsmessungen an der gleichen Lokalisation wie bei der ersten Messung durchgeführt. Verschiedene Populationsstudien konnten zeigen, daß mittels der Duplexsonographie reproduzierbare IMT-

Bestimmungen der ACC möglich sind, die geeignet sind, in klinischen Studien auch geringe Progressionsraten der arteriosklerotischen Läsionen zu erkennen [6, 18]. Eine frühe Arteriosklerose wurde als eine alterskorrigierte IMT >1,5 mm definiert [36]. Die Progression früher arteriosklerotischer Veränderungen wurde als Differenz zwischen der ersten und letzten IMT-Messung berechnet und als Veränderung der IMT pro Jahr angegeben.

Statistische Analyse

Alle Werte sind als Mittelwert und 95% Konfidenzintervall (KI) angegeben. Um Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu ermitteln, wurde der unabhängige t-Test verwendet. Die IMT-Variabilität zwischen den einzelnen Un-

tergruppen bezüglich der Risikofaktoren Alter, Raucherpackungsjahre, zirkadiane Blutdruckvariation, systolische und diastolische Tagesblutdruckvariabilität sowie systolischer und diastolischer Blutdruck wurde mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) untersucht. Eine schrittweise multiple Regressionsanalyse erfolgte, um eine unabhängige Korrelation zwischen Risikofaktoren und IMT zu ermitteln. Alter, Raucherpackungsjahre, Cholesterin, Triglyzeride, systolischer und diastolischer Blutdruck, zirkadiane Blutdruckvariation sowie systolische und diastolische Tagesblutdruckvariabilität wurden als unabhängige Variablen in das Modell aufgenommen, die IMT stellte die abhängige Variable dar. Die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität wurde erfaßt und mittels Kaplan-Meier-Kurven und Mantel (log-rank)-Test analysiert. Eine Differenz von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

Ergebnisse

Zwischen den beiden Patientengruppen mit normaler bzw. erhöhter Blutdruckvariabilität bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, Nikotinkonsum, Diabetes, systolischem und diastolischem Blutdruck, Cholesterin- und Triglyzeridspiegeln (Tab. 1). Die Patienten mit erhöhter Blutdruckvariabilität zeigten eine signifikant stärkere IMT-Progression (Tab. 1). Dieser Zusammenhang war auch nach Korrektur für die anderen Risikofaktoren mittels ANCOVA unverändert nachweisbar. Allerdings zeigten sich deutliche Unterschiede im Ausmaß der IMT-Progression in Abhängigkeit von den zirkadianen Blutdruckmustern (Abb. 1). Wir beobachteten die ausgeprägteste IMT-Progression bei normotonen und hypertonen Patienten mit erhöhter systolischer Blutdruckvariabilität ($>15\%$) und zusätzlichem pathologischen nächtlichen Blutdruckanstieg (ANCOVA: $p < 0,001$; Abb. 1: Gruppe D). Die hypertonen Patienten wiesen in allen Subgruppen (A–D) größere IMT-Werte auf, ohne daß jedoch signifikante Unterschiede zu den normotonen Patienten bestanden (Scheffe post-hoc Test, Abb. 1). Ein Vergleich der Subgruppen untereinander ergab für beide Patientengruppen

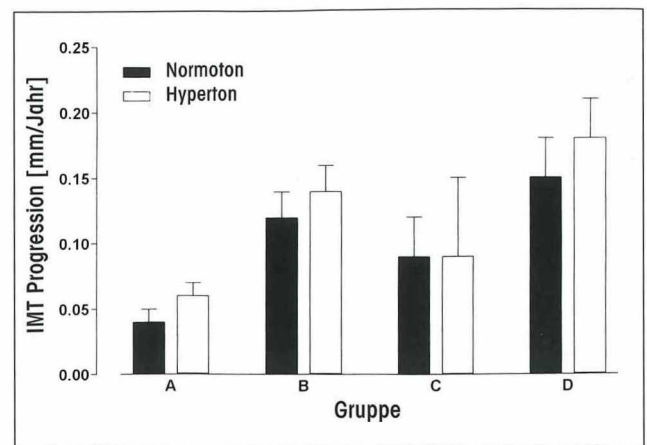


Abb. 1: Progression der alterskorrigierten IMT (Mittelwert und 95% Konfidenzintervall) in Abhängigkeit von der systolischen Tagesblutdruckvariabilität und der zirkadianen Blutdruckvariation bei den normotonen und hypertonen Patienten. **Gruppe A:** systolische Tagesblutdruckvariabilität ≤ 15 mm Hg und nächtliche Blutdruckreduktion; **Gruppe B:** systolische Tagesblutdruckvariabilität > 15 mm Hg und nächtliche Blutdruckreduktion; **Gruppe C:** systolische Tagesblutdruckvariabilität ≤ 15 mm Hg und nächtlicher Blutdruckanstieg; **Gruppe D:** systolische Tagesblutdruckvariabilität > 15 mm Hg und nächtlicher Blutdruckanstieg

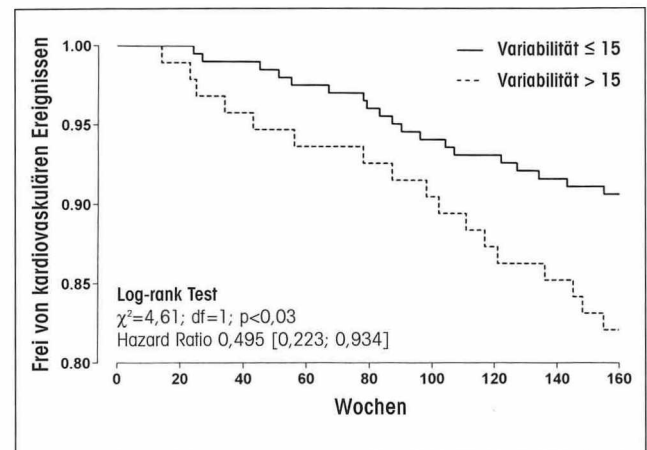


Abb. 2: Kaplan-Meier Analyse für tödliche und nichttödliche kardiovaskuläre Ereignisse bei den Patienten mit erhöhter (>15 mm Hg) bzw. normaler (≤ 15 mm Hg) Blutdruckvariabilität

	Koeffizient [95% KI]	Standardisierter partieller Regressionskoeffizient	p<
Systolische Tagesblutdruckvariabilität ¹	0,008 [0,005; 0,012]	0,435	0,001
Systolischer Blutdruck ²	0,001 [0,0006; 0,002]	0,245	0,01
Alter	0,001 [0,0004; 0,003]	0,182	0,04
Raucherpackungsjahre	0,002 [0,001; 0,004]	0,172	0,05
Gesamtes R-Quadrat		0,36	0,001

Tab. 2: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zwischen IMT und Risikofaktoren. Die Werte in eckigen Klammern geben das 95% Konfidenzintervall an. Der Koeffizient gibt an, um welchen Wert sich die abhängige Variable (IMT) ändert, wenn der entsprechende Risikofaktor sich um den Wert 1 erhöht und die anderen Variablen konstant bleiben. Der standardisierte partielle Regressionskoeffizient ist der Koeffizient der Regressionsanalyse, der sich ergibt, wenn alle Variablen standardisiert wurden. Im Falle nur einer signifikanten Variablen entspricht dieser Parameter dem Korrelationskoeffizienten.

¹Standardabweichung aller Blutdruckmessungen während des Tages, ²initiale durchschnittliche systolische Tagesblutdruckwerte in der ersten 24h-Blutdruckmessung

	Frühe Arteriosklerose	Keine frühe Arteriosklerose	p
Anzahl Patienten	70	166	
Alter (Jahre)	69 [64; 73]	66 [64; 68]	ns
Geschlecht (m/w)	43/27	81/75	ns
Raucherpackungsjahre	28 [24; 32]	20 [18; 22]	p<0,01
Diabetes mellitus (Anzahl)	15 (21,4%)	24 (14,5%)	ns
Blutdruck ¹			
– systolisch (mm Hg)	140 [135; 146]	132 [129; 135]	p<0,05
– diastolisch (mm Hg)	84 [80; 88]	80 [78; 82]	ns
Cholesterin (mg/dl)	248 [238; 258]	225 [209; 241]	ns
Triglyzeride (mg/dl)	173 [155; 199]	145 [111; 179]	ns
Blutdruckvariation ² (%)	-9,9 [-13,7; -6,1]	-8,6 [-10,3; -6,9]	ns
Nächtlicher Blutdruckanstieg			
(Anzahl Patienten)	12 (17,1%)	30 (18,1%)	ns
Tagesblutdruckvariabilität ³			
– systolisch (mm Hg)	18,1 [16,5; 19,7]	14,8 [14,0; 15,5]	p<0,001
– diastolisch (mm Hg)	12,9 [11,6; 14,1]	10,7 [10,2; 11,1]	p<0,001
Initiale IMT (mm)	1,21 [1,10; 1,32]	1,15 [1,12; 1,20]	ns
IMT-Progression (mm/Jahr)	0,14 [0,11; 0,17]	0,06 [0,05; 0,07]	p<0,001
Korrigierte IMT-Progression (mm/Jahr) ⁴	0,12 [0,09; 0,15]	0,06 [0,05; 0,07]	p<0,005

Tab. 3: Vergleichende Gegenüberstellung der Patienten mit bzw. ohne Entwicklung früher arteriosklerotischer Veränderungen (IMT > 1,5 mm) während des 3-jährigen Nachbeobachtungszeitraumes. Die Werte in eckigen Klammern geben das 95% Konfidenzintervall an.

¹initiale durchschnittliche Tagesblutdruckwerte in der ersten 24-h-Blutdruckmessung, ²durchschnittliche prozentuale Änderung der mittleren nächtlichen Blutdruckwerte im Vergleich zu den Tageswerten, ³Standardabweichung aller Blutdruckmessungen während des Tages, ⁴IMT-Progression korrigiert für andere mögliche Risikofaktoren (Alter, Raucherpackungsjahre, systolischer und diastolischer Blutdruck, Cholesterin, Triglyzeride, zirkadiane Blutdruckvariation)

	Relatives Risiko [95% KI]	p
Variabilität (>15 vs. ≤15 mm Hg)	4,10 [1,5; 11,3]	<0,01
Variation (Nächtlicher Blutdruckanstieg vs. Reduktion)	1,27 [0,38; 4,3]	ns
Blutdruck (Hypertonie vs. Normotonie)	1,15 [0,55; 2,07]	ns

Tab. 4: Relatives Risiko [95% Konfidenzintervall] für die Wahrscheinlichkeit, während des Nachbeobachtungszeitraumes eine frühe Arteriosklerose zu entwickeln (alterskorrigierte IMT>1,5 mm) in Abhängigkeit vom Blutdruck, der systolischen Tagesblutdruckvariabilität und der Blutdruckvariation. Alle anderen Risikofaktoren wurden konstant gehalten

eine signifikant größere IMT der Gruppe B (systolische Blutdruckvariabilität >15 mm Hg und nächtlicher Blutdruckanstieg) im Vergleich zur Gruppe A (systolische Blutdruckvariabilität ≤15 mm Hg und nächtliche Blutdruckreduktion; p<0,01) sowie der Gruppe D (systolische Blutdruckvariabilität >15 mm Hg und nächtlicher Blutdruckanstieg) im Vergleich zur Gruppe C (systolische Blutdruckvariabilität ≤15 mm Hg und nächtlicher Blutdruckanstieg;

p<0,01). Zwischen den Gruppen A und C sowie B und D ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Um den Einfluß der verschiedenen Risikofaktoren auf die Progression der IMT genauer zu analysieren, wurde eine schrittweise lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Die systolische Tagesblutdruckvariabilität stellte den besten Prädiktor der IMT-Progression dar (Tab. 2). Zusätzlich fand sich eine signifikante Korrelation zwischen der IMT-Progression und dem systolischen Blutdruck, dem Alter und den Raucherpackungsjahren (Tab. 2). Alle anderen Risikofaktoren führten zu keiner Verbesserung der Regressionsanalyse.

Eine frühe Arteriosklerose (alterskorrigierte IMT >1,5 mm) bestand initial bei 36 der 272 Patienten (13,2%). Während der 3-jährigen Nachbeobachtungszeit entwickelten 70 (29,7%) der 236 Patienten mit einer initialen IMT ≤1,5 mm eine frühe Arteriosklerose. Ein univariater Vergleich der Risikofaktoren für die Patienten mit bzw. ohne frühe arteriosklerotische Veränderungen während der Nachbeobachtungsphase ergab signifikante Unterschiede für das Alter, die Raucherpackungsjahre, den systolischen Blutdruck und die systolische und diastolische Tagesblutdruckvariabilität (Tab. 3). Das relative Risiko früher arteriosklerotischer Läsionen (alterskorrigierte IMT >1,5 mm) war bei Patienten mit erhöhter Blutdruckvariabilität (>15 mm Hg; Tab. 4) auch nach Korrektur für die anderen

Risikofaktoren signifikant erhöht. Ein nicht signifikant erhöhtes Risiko bestand auch für die Faktoren »nächtlicher Blutdruckanstieg« und »Hypertonus« (Tab. 4). Während des Nachbeobachtungszeitraumes entwickelten 36 Patienten tödliche (n=14) bzw. nichttödliche kardiovaskuläre Ereignisse (TIA, Herzinfarkt, Schlaganfall). Eine Kaplan-Meier Analyse (Abb. 2) ergab eine signifikant größere Rate an kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit erhöhter Blutdruckvariabilität ($p<0,03$; Log-rank Test). Dementsprechend wiesen Patienten mit erhöhter Blutdruckvariabilität ein signifikant erhöhtes Risiko auf, kardiovaskuläre Ereignisse zu entwickeln (1,87 [1,08; 3,20]; $p<0,01$).

Diskussion

Die Ergebnisse dieser prospektiven Untersuchung zeigen, daß zirkadiane Blutdruckparameter, insbesondere die systolische Tagesblutdruckvariabilität, positiv mit der Progression der ACC-IMT, einem Marker für frühe arteriosklerotische Veränderungen, assoziiert sind. Eine multivariate lineare Regressionsanalyse ergab, daß dieser Parameter den besten unabhängigen Prädiktor der IMT-Progression darstellt. Unsere Daten ergeben eine zusätzliche IMT-Zunahme von 0,005 bis 0,012 mm/Jahr für jeden mm Hg Anstieg der Blutdruckvariabilität und ein signifikant erhöhtes Risiko, frühe arteriosklerotische Läsionen zu entwickeln (alterskorrigierte IMT $>1,5$ mm), wenn die systolische Tagesblutdruckvariabilität >15 mm Hg ist. Diese Ergebnisse lassen sich nicht auf den Einfluß bekannter kardiovaskulärer Risikofaktoren zurückführen, da die enge Korrelation zwischen IMT-Progression und Blutdruckvariabilität auch nach Adjustierung für andere Risikofaktoren nahezu unverändert nachweisbar war. Neben der Blutdruckvariabilität ergab sich im multivariaten Modell auch ein signifikanter Effekt des systolischen Blutdrucks auf die IMT-Zunahme. Allerdings war das Risiko, während des Nachbeobachtungszeitraums frühe arteriosklerotische Läsionen zu entwickeln, nicht mit dem Blutdruck assoziiert. Diese Ergebnisse decken sich mit den Befunden anderer Untersuchungen. Während einige Studien einen Zusammenhang zwischen Hypertonie und Arteriosklerose der A. carotis aufzeigen konnten [3, 4, 46], fehlte eine solche Korrelation in anderen Untersuchungen [22, 41]. Diese konträren Befunde wurden unter anderem auf die größere Zufallsvariabilität einzelner Blutdruckmessungen und die Unmöglichkeit, die Blutdruckhöhe aus früheren Lebensabschnitten heranzuziehen [28], zurückgeführt.

Eine wesentliche Determinante der Blutdruckvariabilität stellt die Empfindlichkeit des Barorezeptors der A. carotis dar. Floras et al. [10] konnten nachweisen, daß die Barorezeptorfunktion in einer inversen Beziehung zur Blutdruckvariabilität steht. Strukturelle Veränderungen der Gefäßwand können die Barorezeptorempfindlichkeit bei Hypertonikern reduzieren [1]. Von daher stellt sich die Frage, ob die erhöhte Blutdruckvariabilität Ursache oder nur einen Index der erhöhten IMT darstellt. Die inverse Beziehung zwischen Blutdruckvariabilität und Barorezeptorenemp-

findlichkeit [10, 44] ist unabhängig von der verminderten Barorezeptorensensitivität durch Alter oder Blutdruck [44]. Zusätzlich konnten wir keine signifikante Differenz in der initialen IMT bei Patienten, die im Verlauf frühe arteriosklerotische Veränderungen entwickelten, nachweisen. Von daher ist es unwahrscheinlich, daß eine veränderte Barorezeptorensensitivität durch arteriosklerotische Wandveränderungen für die erhöhte Blutdruckvariabilität dieser Gruppe verantwortlich ist. Mancina et al. [24] zeigten, daß eine verminderte nächtliche Blutdruckvariabilität mit einer erhöhten Barorezeptorensensitivität aufgrund einer verminderten Sympathikusaktivität assoziiert war. Unter Berücksichtigung dieser Befunde ist denkbar, daß die erhöhte Blutdruckvariabilität mit entsprechend verstärkter Progression der arteriosklerotischen Läsionen durch eine verminderte Barorezeptorfunktion aufgrund einer veränderten Funktion des autonomen Nervensystems verursacht wird. Auch Kar-mack et al. [21] beschrieben kürzlich bei gesunden finnischen Männern ausgeprägtere arteriosklerotische Läsionen der A. carotis und eine erhöhte IMT bei Nachweis einer verstärkten Blutdruckreaktion unter mentalem Streß. Sie beobachteten eine positive und signifikante Assoziation zwischen systolischer und diastolischer Blutdruckreaktivität mit der Ausprägung der Arteriosklerose und vermuteten, daß wiederholte Perioden erhöhter Blutdruckvariabilität zu einer verstärkten mechanischen Belastung des Endothels führen können. Verschiedene andere Untersucher [12, 20] vermuteten, daß blutdruckassoziierte Wandpulsationen eine Intimaschädigung akzentuieren können. Da die Wand der großen Arterien empfindlicher auf intermittierende als auf konstante Belastung reagiert [31], wäre vorstellbar, daß die verstärkten Blutdruckoszillationen bei erhöhter Blutdruckvariabilität über diesen Mechanismus an der Entstehung der Arteriosklerose beteiligt sind. Die Änderungen der Gefäßwandspannung führen offensichtlich über eine chronische Gefäßbelastung zu einer Makroangiopathie mit vorzeitiger Arteriosklerose.

Wir beobachteten eine signifikant höhere Rate kardiovaskulärer Komplikationen bei Patienten mit erhöhter Blutdruckvariabilität. Bereits frühere Untersuchungen zeigten, daß eine vergrößerte systolische Tagesblutdruckvariabilität mit vermehrten Endorganschäden [43], einer vaskulären Demenz vom Binswangertyp [42] und dem vermehrten Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert war [33]. Verdecchia et al. [43] beobachteten in einer prospektiven Untersuchung bei Patienten mit erhöhter Blutdruckvariabilität im Verlauf signifikant häufiger kardiovaskuläre Komplikationen. Unsere Ergebnisse einer ausgeprägten IMT-Progression bei Patienten mit erhöhter Blutdruckvariabilität liefern eine mögliche Erklärung für diese Beobachtungen. So stellt die mittels Duplexsonographie bestimmte IMT der ACC einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor dar und ist als Parameter früher arteriosklerotischer Veränderungen validiert [4, 14, 30, 45]. In einer prospektiven Untersuchung war jede Zunahme der IMT um 0,1 mm mit einem um 11% erhöhten Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarktes während der nächsten 3 Jah-

re assoziiert [37]. Diese Beobachtungen decken sich mit der positiven Korrelation zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und Arteriosklerose der A. carotis in klinischen, autoptischen und duplexsonographischen Untersuchungen [6, 14, 38]. Von daher ist vorstellbar, daß der Zusammenhang zwischen Blutdruckvariabilität und erhöhtem kardiovaskulärem und zerebrovaskulärem Risiko durch eine verstärkte Entstehung und Progression arteriosklerotischer Veränderungen im Bereich der ACC und möglicherweise auch der Koronarien zustande kommt. Die Reaktivitätshypothese, daß eine erhöhte Blutdruckvariabilität zu einer frühzeitigen Arteriosklerose führt, impliziert, daß sowohl vermehrter Streß als auch die Reaktion auf Streß zum Erkrankungsrisiko beitragen [25, 26]. Falls die Blutdruckreaktivität eine kausale Rolle in der Entwicklung der Arteriosklerose spielt, ist zu erwarten, daß die Korrelation zwischen Reaktivität und Arteriosklerose bei Patienten mit bereits unter Ruhebedingungen erhöhter Tagesblutdruckvariabilität am ausgeprägtesten ist.

Die Duplexsonographie ermöglicht es, den Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und Arteriosklerose bei Patienten mit frühen Läsionen zu analysieren. Basierend auf den Befunden dieser Untersuchung sollte die systolische Tagesblutdruckvariabilität neben anderen bekannten Risikofaktoren in zukünftigen Studien berücksichtigt werden, da dieser Parameter den besten Prädiktor für die Entwicklung und Progression früher arteriosklerotischer Läsionen der ACC darstellt. Obwohl zur Zeit keine systematischen Untersuchungen vorliegen, ob eine antihypertensive Medikation eine erhöhte Blutdruckvariabilität normalisieren kann, sollte bei Nachweis einer erhöhten Blutdruckvariabilität wegen des ausgeprägten Einflusses dieses Parameters auf die IMT-Progression eine frühzeitige antihypertensive Medikation erwogen werden. Zusätzlich ist zu erwarten, daß durch die Entwicklung von Antihypertensiva, die auch die Blutdruckvariabilität senken, der positive Einfluß dieser Medikamente auf kardiovaskuläre Komplikationen verstärkt wird [27, 34]. Da die Nutzen-Risiko-Relation einer antihypertensiven Therapie mit ansteigendem absoluten Risiko günstiger wird [17], stellt die zusätzliche Bestimmung zirkadianer Blutdruckmuster einen hilfreichen Parameter dar, um das gesamte Blutdruck-assoziierte kardiovaskuläre Risiko zu erfassen, und ermöglicht eine exaktere Beurteilung der Nutzen-Risiko-Relation einer antihypertensiven Therapie insbesondere bei nur leicht erhöhten Blutdruckwerten.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. D. Sander
Neurologische Klinik der TU München
Möhlstraße 28
81675 München
e-mail: Dirk.Sander@neuro.med.tu-muenchen.de

Literatur

1. Angell-James JE: Characteristics of single aortic and right subclavian fiber activity in rabbits with chronic renal hypertension. *Circ Res* 1973; 32: 149-155
2. Baumgart P, Walger P, Dorst KG, von Eiff M, Rahn KH, Vetter H: Can secondary hypertension be identified by twenty-four-hour ambulatory pressure monitoring? *J Hypertens (suppl 3)* 1989; 7: 25-28
3. Bots ML, van Swieten JC, Breteler MM et al: Cerebral white matter lesions and atherosclerosis in the Rotterdam Study. *Lancet* 1993; 341: 1232-1237
4. Bots ML, Hofman A, de Bruyn AM, de Jong PT, Grobbee DE: Isolated systolic hypertension and vessel wall thickness of the carotid artery. The Rotterdam Elderly Study. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 64-69
5. Burke GL, Evans GW, Riley WA et al: Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995; 26: 386-391
6. Craven TE, Ryy JE, Espeland MA et al: Evaluation of the association between carotid atherosclerosis and coronary artery stenosis. *Circulation* 1990; 82: 1230-1242
7. Crouse JR, Goldbourt U, Evans G et al: Risk factors and segment-specific carotid arterial enlargement in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke* 1996; 27: 69-75
8. Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G: Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-hour average blood pressure. *Hypertension* 1983; 5: 264-269
9. Espeland MA, Hoen H, Byington R, Howard G, Riley WA, Furberg CD: Spatial distribution of carotid intimal-medial thickness as measured by B-mode ultrasonography. *Stroke* 1994; 25: 1812-1819
10. Floras JS, Hassan MO, van Jones J, Osikowska BA, Sever PS, Sleight P: Factors of influencing blood pressure and heart rate variability in hypertensive humans. *Hypertension* 1988; 11: 273-281
11. Frattola A, Parato G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G: Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11: 1133-1137
12. Fry DL: Acute vascular endothelial changes associated with increased blood velocity gradients. *Circ Res* 1968; 22: 165-197
13. Graettinger WF, Lipson JL, Cheung DG, Weber MA: Validation of portable noninvasive blood pressure monitoring devices: comparisons with intra-arterial and sphygmomanometer measurements. *Am Heart J* 1988; 116: 1155-1160
14. Haapanen A, Koskenvuo M, Kaprio J, Kesäniemi YA, Heikilä K: Carotid arteriosclerosis in identical twins discordant for cigarette smoking. *Circulation* 1989; 80: 10-16
15. Howard G, Sharrett AR, Heiss G et al: Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 1993; 24: 1297-1304
16. Howard G, Burke GL, Evans GW et al: Relations of intimal-media thickness among sites within the carotid artery as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 1994; 25: 1581-1587
17. Jackson R: Which hypertensive patients should be treated? *Lancet* 1996; 343: 496-497
18. Joakimsen O, Bonna KH, Stensland-Bugge E: Reproducibility of ultrasound assessment of carotid plaque occurrence, thickness, and morphology. The Tromso study. *Stroke* 1997; 28: 2201-2207
19. Joensuu T, Salonen R, Winblad I, Korpela H, Salonen JT: Determinants of femoral and carotid artery atherosclerosis. *J Intern Med* 1994; 236: 79-8420. Joris E, Zand T, Majno G: Hydrodynamic injury of the endothelium in acute aortic stenosis. *Am J Pathol* 1982; 106: 394-408
20. Joris E, Zand T, Majno G: Hydrodynamic injury of the endothelium in acute aortic stenosis. *Am J Pathol* 1982; 106: 394-408
21. Kamarck TW, Everson SA, Kaplan GA et al: Exaggerated blood pressure responses during mental stress are associated with enhanced carotid atherosclerosis in middle-aged finish men. Findings from the Kuopio ischemic heart disease study. *Circulation* 1997; 96: 3842-3848
22. Lusiani L, Visonà A, Pagnan A: Noninvasive study of arterial hypertension and carotid atherosclerosis. *Stroke* 1990; 21: 410-414
23. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L et al: Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53: 96-104

24. Mancia G, Grassi G, Parati G, Daffonchio A: Evaluating sympathetic activity in human hypertension. *J Hypertens* 1993; 11: 13-19
25. Manuck SB, Kaplan JR, Adams MR, Clarkson TB: Behaviorally elicited heart rate reactivity and atherosclerosis in female cynomolgus monkeys. *Psychosom Med* 1989; 51: 306-318
26. Manuck SB, Kaplan JR, Clarkson TB: Behaviorally induced heart rate reactivity and atherosclerosis in cynomolgus monkeys. *Psychosom Med* 1983; 45: 195-108
27. Meredith PA, Perloff D, Mancia G, Pickering T: Blood pressure variability and its implications for antihypertensive therapy. *Blood Press* 1995; 4: 5-11
28. Middeke M, Schrader J: Nocturnal blood pressure in normotensive subjects and those with white coat, primary, and secondary hypertension. *Br Med J* 1994; 308: 630-632
29. Middeke M, Klüglich M, Holzgreve H: Circadian blood pressure rhythm in primary and secondary hypertension. *Chronobiol Int* 1991; 8: 451-459
30. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22
31. O'Rourke MF: Basic concepts for the understanding of large arteries in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7: 14-2134. Pickering TG: Utility of 24 h ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *Can J Cardiol* 1995; 11, Suppl H: 43H-48H
32. Palatini P, Penzo M, Racioppa A, Zugno E, Guzzardi G, Anaclerio M: Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1855-1860
33. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G: Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987; 5: 93-98
34. Pickering TG: Utility of 24 h ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *Can J Cardiol* 1995; 11, Suppl H: 43H-48H
35. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R: Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-1406
36. Riley WA, Barnes RW, Applegate WB et al: Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis: the Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study. *Stroke* 1992; 23: 1062-1068
37. Salonen R, Nyyssönen K, Porkkala E et al: Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; 92: 1758-1764
38. Salonen R, Salonen JT: Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990; 81: 33-41
39. Sander D, Klingelhöfer J: Diurnal systolic blood pressure variability is the strongest predictor of early carotid atherosclerosis. *Neurology* 1996; 47: 500-507
40. Sander D, Klingelhöfer J: Early carotid atherosclerosis of the internal and external carotid artery related to twenty-four-hour blood pressure variability. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7: 338-344
41. Szirmai IG, Kamondi A, Magyar H, Juhász C: Relation of laboratory and clinical variables to the grade of carotid atherosclerosis. *Stroke* 1993; 24: 1811-1816
42. Tohgi H, Chiba K, Kimura M: Twenty-four-hour variation of blood pressure in vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke* 1991; 22: 603-608
43. Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A et al: Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Pressure Monitoring* 1996; 1: 3-11
44. Watson RDS, Stallard TJ, Flinn RM, Littler WA: Factors determining arterial pressure and its variability in hypertensive man. *Hypertension* 1980; 2: 333-341
45. Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J: Arterial wall thickness in familial hypercholesterolemia. Ultrasound measurement of intima-media thickness in the common carotid artery. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 70-77
46. Whisnant JP, Homer D, Ingall TJ, Baker HL, O'Fallon WM, Wiebers DO: Duration of cigarette smoking is the strongest predictor of severe extracranial artery atherosclerosis. *Stroke* 1990; 21: 707-714
47. White WB, Lund-Johansen P, Omvik P: Assessment of four ambulatory blood pressure monitors by clinicians versus intraarterial blood pressure at rest and during exercise. *Am J Cardiol* 1990; 65: 60-66