

Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Conrad)

Bedeutung der Blutdruckvariabilität für das Auftreten intrazerebraler Blutungen

Andreas Thiess

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. D. Sander
2. Univ.-Prof. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 23.01.2007 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 23.07.2007 angenommen.

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung.....	4
1.1 Apoplektischer Insult (Schlaganfall).....	4
1.2 Zerebrale Hochdruckfolgen.....	5
1.3 Ursachen eines Schlaganfalls bei Hochdruckpatienten.....	5
1.4 Hypertonie.....	6
1.5 Anfänge und Entwicklung der Blutdruckmessung.....	7
1.6 Die ambulante 24h-Blutdruckmessung im Vergleich.....	10
1.7 Definition des Tag-Nacht Blutdrucks.....	14
1.8 Zirkadiane Rhythmik.....	15
1.9 Antihypertensive Therapie und Blutdruckvariabilität.....	18
2. Fragestellung.....	20
1. Blutdruckvariabilität als unabhängiger Risikofaktor.....	20
2. Vergleich mit einer Kontrollgruppe.....	20
3. Unterschiede bei Schlaganfallsgruppen.....	21
4. Vergleich von Subgruppen.....	21
5. Klinische Relevanz.....	21
3. Patienten und Methodik.....	22
3.1 Patienten.....	22
3.1.1 Selektion der Kontrollgruppe.....	23
3.2 Methoden.....	23
3.2.1 Blutdruckmessgerät.....	23
3.2.2 Datenaufzeichnung.....	24
3.2.2.1 Positionierung der Blutdruckmanschette und des Monitors.....	24
3.2.2.2 Aufzeichnung der Monitorsignale.....	24
3.3.1 Datenweiterverarbeitung mit SPSS.....	25
3.3.2 Deskriptive Analyse.....	25
3.3.3 Multivariate Analyse.....	27
3.3.3.1 Logistische Regression.....	27

3.3.3.2 ROC-Kurve.....	28
4. Ergebnisse.....	29
4.1 Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs.....	29
4.1.1 Alter.....	30
4.1.2 Geschlecht.....	30
4.1.3 Diagnose.....	31
4.1.4 Blutdruck.....	32
4.1.5 Zirkadiane Rhythmik.....	34
4.1.6 Korrelation Blutdruckhöhe-Blutdruckvariabilität.....	39
4.1.7 Berechnung des Variationskoeffizienten.....	40
4.2 Multivariate Analyse.....	41
4.2.1 ROC-Kurven und Logistische Regression	41
4.2.2 Gegenüberstellung für die Blutdruckvariabilität.....	41
4.2.3 Logistische Regression für den Variationskoeffizienten.....	42
5. Diskussion.....	44
5.1 Blutdruckvariabilität als unabhängiger Risikofaktor.....	44
5.2 Vergleich der Schlaganfallssubtypen mit einer Kontrollgruppe.....	45
5.3 Unterschiede bei Schlaganfallssubgruppen.....	49
5.4 Vergleich der Schlaganfallssubgruppen.....	50
5.5 Klinische Relevanz.....	51
6. Zusammenfassung.....	52
7. Literaturverzeichnis.....	55
8. Danksagung.....	79

Bedeutung der Blutdruckvariabilität für das Auftreten intrazerebraler Blutungen

1. Einleitung

1.1 Apoplektischer Insult (Schlaganfall)

In Deutschland erkranken jährlich etwa 200.000 Menschen an einem Schlaganfall, an dessen Folgen ca. 20% versterben. Damit ist der Schlaganfall nach koronarer Herzerkrankung und Krebserkrankungen die dritthäufigste Todesursache. Als Ursachen von Spätinvalidität und Pflegebedürftigkeit stehen die Folgen eines Schlaganfalls sogar an erster Stelle. Fast 95% aller Schlaganfälle treten bei Personen jenseits des 65. Lebensjahres auf (Gleixner et al., 2005). Der Begriff beinhaltet dabei atherothrombotische Insulte, kardiale oder extrazerebrale Embolien sowie intrazerebrale und subarachnoidale Hämorrhagien.

Wichtigster Risikofaktor für den Schlaganfall ist die arterielle Hypertonie: Zwischen der Höhe des systolischen wie auch des diastolischen Blutdrucks und der Häufigkeit des Schlaganfalls besteht eine enge Korrelation. So wird das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, durch die Hypertonie auf das 2-3fache erhöht. Bestehen außerdem weitere Erkrankungen, die das Auftreten eines Schlaganfalls begünstigen (kardiale Embolien, autochthone Thrombosen etc.), steigt das Risiko zusätzlich um das 2-4fache an. Auch die im Alter häufige isolierte systolische Hypertonie geht mit einem hohen Risiko für Schlaganfall einher. Insgesamt ist bei einem Fünftel der Kranken, das an den Folgen eines Hochdrucks stirbt, ein Schlaganfall die Todesursache. Von diesen könnten etwa 40% durch eine rechtzeitige und konsequente Hochdruckbehandlung vermieden werden, da eine Blutdruckreduktion das Risiko für alle Subtypen des Schlaganfalls signifikant senkt.

Im Einzelnen ließ sich nachweisen, dass bei allgemein erhöhtem diastolischem Blutdruck das Risiko um 42% erhöht ist. Nach Senken des diastolischen Wertes um 6-8 mmHg fand sich eine Risikoreduktion auf 38% (Parati G. et al., 2001; Casetta I. et al., 2002).

1.2 Zerebrale Hochdruckfolgen

Das Spektrum von zerebralen Erkrankungen, an deren Entstehung ein Hochdruck direkt oder indirekt beteiligt sein kann, ist vielfältig und reicht von Hirninfarkt über die Hirnblutung und Subarachnoidalblutung bis zur akuten hypertensiven Enzephalopathie oder zerebralen Mikroangiopathie. Direkte Folgen einer arteriellen Hypertonie stellen die allgemeine hypertensive Enzephalopathie sowie zerebrale Blutungen dar, die nicht selten zusätzlich Blutdruckanstiege auslösen. Für die Entwicklung anderer zerebraler Erkrankungen ist der Bluthochdruck nur ein begünstigender Faktor, sei es durch Förderung einer zerebralen Makroangiopathie (Hirninfarkt, TIA), zerebralen Mikroangiopathie (vaskuläre Demenz), oder durch kardiale Hochdruckfolgen (hypertensive Kardiomyopathie mit Vorhofflimmern und kardiogener Hirnembolie). Dementsprechend schwankt die Häufigkeit eines Hochdrucks bei den genannten Erkrankungen zwischen 35% und 50% (bei TIA) und 100% (bei der hypertensiven Enzephalopathie). Bei der Hirnblutung ist ein vorbestehender Bluthochdruck häufiger (60-70%) als beim ischämischen Hirninfarkt (30-50%) (Deutsche Hochdruckliga, 2005; Gleixner et al., 2005).

1.3 Ursachen eines Schlaganfalls bei Hochdruckpatienten

Pathologisch-anatomisch soll vor allem die Ruptur der von Charcot und Bouchard beschriebenen miliaren Mikroaneurysmen für eine Hirnblutung verantwortlich sein, und zwar sowohl für die kleinen Kugelblutungen als auch für die mittelgroßen und schweren Massenblutungen.

Die zerebrale Mikroangiopathie bei Hochdruck besteht aus einer lipohyalinhaltigen und fibrinoiden Nekrose der kleinen Gefäße und führt zu subkortikalen lakunären Infarkten und einer Demyelinisierung des Marklagers. Nebenbei ist sie auch Ursache der vaskulären Demenz, die die typische zerebrale Gefäßkrankheit im Gefolge einer lange bestehenden arteriellen Hypertonie darstellt.

Von den Schlaganfällen insgesamt ist der ischämische Hirninfarkt mit 80% das überwiegende Ereignis. Fast die Hälfte davon ist die Folge einer arterio-arteriellen Embolie aus großen extra- oder intrakraniellen Hirngefäßen oder einer kardiogenen Embolie infolge Vorhofflimmerns oder anderer Erkrankungen. Mit 15% folgen die

zerebralen Blutungen und mit 5% schließlich die Subarachnoidalblutungen (Deutsche Hochdruckliga, 2005; Gleixner et al., 2005).

1.4 Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist mit 20% Prävalenz in den westlichen Industrienationen, und mit fast 40% in den Vereinigten Staaten, eine der häufigsten Erkrankungen. Gleichzeitig stellt sie die Hauptursache eines apoplektischen Insults sowie auch einen wichtigen Risikofaktor bei der Entstehung der koronaren Herzkrankheit, der chronischen Herzinsuffizienz, bei chronischem Nierenversagen und bei peripheren Durchblutungsstörungen dar (Gleixner et al., 2005). Die dadurch ausgelösten Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems bestimmen einen großen Anteil der Morbidität und Mortalität in Deutschland. Pro Jahr versterben mehr als 400.000 Menschen an Krankheiten aus dieser Gruppe, davon etwa 43% aller Männer und über 50% aller Frauen.

Bei über 90% der bekannten Hypertoniefälle, die unter der Bezeichnung essentielle Hypertonie zusammengefasst werden, kann keine Ursache festgestellt werden. Die Diagnose sekundäre Hypertonie beinhaltet Ursachen, bei denen man einen renalen, endokrinen oder gefäßpathologischen Ursprung identifizieren kann.

Da sich der Blutdruck physiologisch betrachtet aus der Multiplikation des Herzzeitvolumens und des peripheren Widerstandes zusammensetzt, kommen als Auslöser eine Erhöhung einer der beiden Faktoren oder beider Faktoren gleichzeitig in Frage. Letztlich tritt die häufigste Form, die essenzielle Hypertonie, meist gemeinsam im Zuge weiterer Erkrankungen, im Sinne des so genannten metabolischen Syndroms auf. Unter diesem Syndrom fasst man vor allem die Insulinresistenz mit konsekutiver Hyperinsulinämie und Entwicklung einer vorzeitigen Arteriosklerose, die stammbetonte Adipositas, die Dyslipoproteinämie sowie die Hyperurikämie zusammen. Es handelt sich dabei um eine multifaktorielle, polygene Erkrankung, die meist erst jenseits des 30. Lebensjahres manifest wird. 60% der Fälle sind dabei erblich prädisponiert (Gleixner et al., 2005).

Bei einigen Patienten konnte mittels Kernspintomographie als weitere Ursache auch ein aberranter Verlauf der Arteria cerebelli posterior inferior festgestellt werden, die

pulssynchron auf das Steuerzentrum für den arteriellen Blutdruck in der Medulla oblongata drückt. Nach einer Dekompressionsoperation konnte der Blutdruck zumindest teilnormalisiert werden (Grehl et al., 2000).

Andere begünstigende Faktoren, die eine Rolle bei der Entwicklung eines Hypertonus spielen, betreffen vor allem die individuelle Konstitution, die Ernährung (Kaffee, Alkohol, NaCl, Übergewicht), Stress, Rauchen und endokrine Faktoren (Gleixner et al., 2005).

Im Gegensatz zu vielen anderen Risikofaktoren kann eine Hypertonie durch nicht-invasive, wenig belastende und in der Praxis fast überall verfügbare Verfahren festgestellt werden. Des Weiteren ist die Erhöhung des Blutdrucks im Allgemeinen reversibel und durch geeignete nicht-medikamentöse und medikamentöse Maßnahmen zu senken. Die gefürchteten Folgen und Komplikationen der arteriellen Hypertonie können dadurch ebenso effektiv reduziert werden.

Man schätzt jedoch, dass trotz verbesserter und anerkannter Therapie mindestens 20% der Hypertoniker nicht wissen, dass sie einen Bluthochdruck haben, wobei wiederum von den bekannten Hypertonikern 20% nicht und 20% nur unzureichend behandelt werden. Trotz dieser günstigen Voraussetzungen im Hinblick auf die Diagnose und Therapie bleibt die Versorgung der Hypertoniker in der Bevölkerung folglich weit hinter den Möglichkeiten und Erwartungen zurück (Lipicky R., 1994).

In diesem Sinne bleibt die Hypertonie auch weiterhin der wichtigste Risikofaktor bei der Entstehung apoplektischer Insulte.

1.5 Anfänge und Entwicklung der Blutdruckmessung

Die Ära, in der erste Messungen zur Erhebung von Blutdruckdaten stattfanden, wurde Anfang des 17. Jahrhunderts von Santorio, einem Physiker in Venedig, eingeleitet. Er benutzte dazu ein so genanntes „Pulsilogium“, um den Puls sichtbar zu machen. Vor 111 Jahren schließlich, im Dezember 1896, stellte Scipione Riva-Rocci den ersten praktisch einsetzbaren und verlässlichen Ansatz zur unblutigen Blutdruckmessung vor, obwohl natürlich vorher schon einige Vorgänger seines Gerätes entwickelt worden waren. So vor allem von dem Briten Hales, in Frankreich von Poiseuille und Herrison und in Deutschland von dem Physiologen Karl von

Vierordt, um nur einige zu nennen, die sich dieser Herausforderung widmeten. Hales soll schon sowohl die Blutdruckvariabilität als auch den so genannten „white-coat effect“ im Tierversuch beobachtet haben (Zanchetti et al., 1996). Letztlich war es wohl vor allem Vierordts Prinzip, das von vielen verbessert und ausgebaut wurde, und auch Roccis Konzept basiert letztlich auf diesem. Der österreichische Pathologe S. von Basch, der Italiener Mosso und der Franzose Marey waren besonders führend in der Weiterentwicklung der Idee Vierordts. Bis weit in das 19. Jahrhundert hinein konnte man den Blutdruck nur direkt bestimmen, das heißt durch das Einführen von Messsonden in große Körperarterien. Diese "blutige" Methode war für die Betroffenen mit Ängsten, Beschwerden und bestimmten Risiken, wie Infektionen, verbunden. Erst die Entwicklung der "unblutigen" Verfahren erlaubte die Bestimmung des Blutdrucks auf einfache und risikolose Weise (Parati et al., 1996). In seiner Arbeit „Un nuovo sfigmomanometro“, herausgegeben in der *Gazzetta di Medica di Torino*, beschrieb Riva-Rocci zum ersten Mal eine kritische Auswertung von bisher existierenden Methoden, und stellte gleichzeitig sein Verfahren, die „Pulsamplitude“ im Menschen zu quantifizieren, vor. Er war wahrscheinlich der erste, der den „white-coat effect“ am Menschen beschrieb und gleichzeitig empfahl, mehrere Messungen durchzuführen, um dadurch eine möglichst genaue Repräsentation des tatsächlichen Durchschnittsdruckes zu erhalten.



Abbildung 1: Scipione Riva-Rocci

Riva-Roccis Apparat bestand aus einem Fahrradschlauch, den er als Oberarmmanschette benutzte, aus einem Gummiballon zum Aufblasen der Manschette und aus einem Quecksilberbarometer, mit dem er den Druck in der Arteria brachialis maß. Durch Überprüfung des Pulsus radialis prüfte Riva-Rocci das Verschwinden des Pulses bei steigendem Druck (Medicine Worldwide, 2003). Trotz der Erleichterung für die Patienten und der neuen Möglichkeiten für die Ärzte stieß seine Methode nicht unerwartet auf heftige Proteste gegen die angebliche "Entsubjektivierung der Diagnostik". Schon während der Forschungsphase gab es viel Spott und viele Wissenschaftler zweifelten an dem wirklichen Wert solcher Forschung überhaupt (Parati et al., 1996). Doch setzte sich Riva-Roccis' Methode vor allem in Krankenhäusern rasch durch. Und schon um die Jahrhundertwende war die Illusion traditionsorientierter Ärzte, "dass kein Instrument den Finger zu ersetzen vermag", angesichts des unaufhaltsamen Einzugs technisch erzeugter Körperdaten in die medizinische Praxis zerstört. Dies besonders, nachdem der amerikanische Neurochirurg Harvey W. Cushing den Wert der Erfindung bei der Überwachung von Blutdruckkrisen während Operationen entdeckte (Mancia G. et al., 1996). Im Jahre 1905 verbesserte der russische Militärarzt Nikolai Sergejewitsch Korotkow (1874-1920) die von Riva-Rocci angegebene Methode, wobei er das Stethoskop zur Bestimmung des Blutdrucks einsetzte. Dadurch war es möglich, die nach ihm benannten typischen, durch Verwirbelung des Blutes verursachten "Korotkowschen Geräusche" zu hören. Ihm oblag es, die Auskultationstechnik für systolischen und diastolischen Blutdruck sowie auch die Verwendung des Riva-Roccischen Sphygmomanometer zu beschreiben (Parati et al., 1996). Ab Ende der 1920er Jahre waren Blutdruckmessgeräte nach dem "System Riva-Rocci" nicht nur in Krankenhäusern, sondern auch in ärztlichen Praxen anzutreffen. Nach dem 2. Weltkrieg wurden die Instrumente kleiner und bestanden im Wesentlichen aus einer Art Blasebalg mit Federmanometer und Staumanschette (E. O'Brian, 1996). 1968 kam erstmals ein vollautomatischer Blutdruckmesser als Vorläufer der modernen 24-Stunden-Blutdruckgeräte zum Einsatz. Seit 1976 gibt es handliche, leicht zu bedienende elektronische Selbstmessgeräte, die auch in den Händen von Patienten die Blutdruckbestimmung ohne Arzt erlauben. Seit 1989 sind Geräte zur

Blutdruckmessung am Zeigefinger und seit 1992 elektronische Blutdruck-Messgeräte mit Handgelenkmanschette verfügbar.

1.6 Die ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung im Vergleich

Die Blutdruckmessung ist der Grundpfeiler für die Diagnose, das Management, die Therapie, die Epidemiologie und wissenschaftliche Untersuchungen der arteriellen Hypertonie. Alle Entscheidungen, die diese Aspekte der arteriellen Hypertonie betreffen, werden durch die Genauigkeit der Messung positiv oder negativ beeinflusst.

Neben der indirekten Messung durch den Arzt („Gelegenheitsmessung“ oder „Praxismessung“) haben sich Selbstmessungen unter häuslichen Bedingungen, Messungen der Aktivitäten während des Tages und im Nachtschlaf (ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung oder ABDM) und die Messung während ergometrischer Leistung zu wichtigen komplementären Messmethoden entwickelt. Es ist hierbei wünschenswert, dass die Gelegenheitsmessung durch die Blutdruckselbstmessung oder die ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung ergänzt wird. Aufgrund prognostischer, diagnostischer und therapeutischer Überlegungen kann bei nur wenigen Patienten auf eine komplementäre Messmethode - z.B. zur Abgrenzung der „Weißkittelhypertonie“- verzichtet werden.

Von den schon oben angesprochenen Methoden, zur Erfassung von Blutdruckdaten – Klinikmessung, Selbstmessung, ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung –, hat sich vor allem die ambulante 24h-Messung durchgesetzt. Ebenso hat sich auch herausgestellt, dass die Selbstmessung sowohl zur Identifizierung als auch zur Differenzierung von hypertensiven Patienten und Patienten mit „Weißkittelhypertonie“ reproduzierbare und zuverlässige Messdaten liefert. Sie ist somit in dieser Hinsicht der ambulanten Messung gleichwertig. Für die Selbstmessung spricht außerdem ihr wirtschaftlicher Vorteil, da sie preisgünstiger ist. Auf der anderen Seite liegt ihr Nachteil darin, dass sie keine Aufzeichnung von Blutdruckdaten während der Schlafperiode erlaubt.

Für die Diagnosestellung Hypertonie und für den Ausschluss eines „Weißkittelleffektes“ werden daher Geräte zur Selbstmessung empfohlen. Wenn danach noch Unklarheiten bestehen oder die Beantwortung wissenschaftlicher

Fragestellungen sichergestellt werden soll, ist eine ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung in Betracht zu ziehen (Padfield et al., 1996).

Im Gegensatz dazu bestehen die Nachteile der klinischen Messung zum einen in der möglicherweise unregelmäßigen Nachkontrolle der Patienten, sei es aufgrund der mangelnden Einbestellung durch den Behandelnden oder sei es aufgrund fehlender Compliance auf Seite der Patienten. Zum anderen können bei dieser Methode aufgrund des „Weißkitteleffektes“ die Messergebnisse nachweislich verfälscht sein. Aufgrund der noch unzureichenden Einsicht in die Pathogenese der „Weißkittelhypertonie“ besteht noch nicht die Möglichkeit für eindeutig reproduzierbare und verlässliche Interpretationen der Ergebnisse der klinischen Arztmessung. Doch ist sie weiterhin ein praktisches und schnelles Verfahren, zumindest eine grobe Einschätzung der Blutdrucklage des Patienten zu gewinnen, um von dieser ausgehend weitere Schritte, beispielsweise im Sinne einer 24-Stunden-Blutdruckmessung, in die Wege zu leiten.

Vorteile der Selbstmessung gegenüber der Arztmessung sind also zusammengefasst folgende:

- Aufdeckung einer Praxishypertonie bei erhöhten ärztlichen Messwerten, aber normalen Selbstmessungen.
- Bessere Reproduzierbarkeit der Messwerte (geringere Schwankung) und damit exaktere Klassifizierung.
- Zuverlässige und kostengünstigere Therapieüberwachung.
- Verbesserte Therapietreue
- Unterscheidung zwischen „therapierefraktärer Hypertonie“ und pseudothherapierefraktärer Hypertonie“.
- Genaue und reproduzierbare Erfassung von Therapieeffekten in der Dosistitrationsphase und Langzeittherapie

Die meisten Studien kommen zu dem einstimmigen Ergebnis, dass sich die ambulante Messung über 24 Stunden als genaueste und realitätsnahste Methode erweist (Verdecchia P. et al., 1989; Smolensky M. and Portaluppi F., 1996), denn es können über einen längeren Zeitraum viele Messungen aufgezeichnet werden, die

das Auftreten von Zufallsfehlern verringern. Zudem ist es möglich, den Blutdruckverlauf über 24 Stunden bzw. die zirkadiane Rhythmik zu beurteilen, deren Bedeutung weiter unten aufgezeigt wird. Die Blutdruckvariabilität stellt dabei einen weiteren, von allen anderen Faktoren unabhängigen Risikofaktor dar (Y. Imai et al., 1996; Frattola A. et al., 1993).

Mittels der 24-Stunden-Messung kann man auch das nächtliche Blutdruckverhalten, das sowohl prognostische Wertigkeit bei kardiovaskulären Ereignissen hat als auch einen wichtigen Parameter bei der Entstehung von zerebralen Ischämien und Hämorrhagien darstellt, aufgezeichnet werden (Staessen J. et al., 1991). Zum anderen findet die Messung in einer repräsentativeren Umgebung statt, so dass der „Weißkittelhypertonus“ vernachlässigbar wird. Die Messung soll dabei möglichst bei gewohntem Tagesablauf, eingeschlossen der täglichen Arbeit, aufgezeichnet werden.

Bei Durchführung einer Studie mit standardisierten Aktivitäten und standardisierter Position des zu Untersuchenden zeigte sich in der klinischen wie auch in der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung insgesamt eine mäßige Reproduzierbarkeit mit einer Tendenz zu der letzteren Methode, die mit Zunahme der Messungen besser ausfiel (Gerin et al., 1993). Untersuchungen, bei denen die Messungen mit einer Frequenz von 15 Minuten oder in noch größeren Abständen durchgeführt wurden, könnten nach Angaben von Gerin et al. hinsichtlich der Messfrequenz nicht ausreichend für eine Schätzung der Variabilität hinsichtlich ihrer Reproduzierbarkeit sein und sind deshalb mit Vorsicht zu interpretieren.

Die 24-Stunden-Blutdruckmessung weist folgende Vorteile auf:

- Exakte Klassifizierung von Hochdruckkranken und Aufdeckung einer Praxishypertonie.
- Aufdeckung eines gestörten Tag-Nacht-Rhythmus und somit verbessertes Screening auf sekundäre Hypertonie.
- Verbessertes Einschätzen des individuellen kardio- und zerebrovaskulären Risikos.
- Verbesserte Therapieüberwachung (Vermeiden von Über- bzw. Unterbehandlung; auch nachts)

So machen die erwähnten weiteren Vorteile und Rahmenbedingungen die ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung bislang zur Methode der Wahl zur Erfassung der Hypertonie. Die Definition und Klassifikation von Blutdruckbereichen in mmHg, die auch von der WHO derzeit empfohlen werden und auch für die 24-Stunden-ABDM Gültigkeit haben, zeigt folgende Tabelle.

Tabelle 1

<u>Klassifikation</u>	<u>Systolisch(mmHg)</u>	<u>Diastolisch(mmHg)</u>
Optimal	<120	<80
Normal	<130	<85
„Noch“-normal	130-139	85-89
Leichte Hypertonie (Schweregrad1)	140-159	90-99
Mittelschwere Hypertonie (Schweregrad 2)	160-179	100-109
Schwere Hypertonie (Schweregrad 3)	> 180	> 110
Isolierte systolische Hypertonie	> 140	< 90

Dabei gelten folgende Normwerte ergänzend für die ABDM (Quelle: Deutsche Hochdruckliga, 2003):

Tabelle 2 : Blutdrucknormwerte

Mittlerer 24h- Blutdruckwert:	130/80 mmHg
Tagesmittelwert (7-22 Uhr)	< 135/85 mmHg
Nachtmittelwert	< 120/70 mmHg
Zirkadianer Mittelwertabfall Nacht zu Tag	>10%
Werte über 140/90 mmHg am Tag	< 25%

1.7 Definition des Tag-Nacht-Blutdrucks

Um sowohl weitere Differenzierungsmöglichkeiten zwischen normo- und hypertensiven Patienten zu gewinnen als auch den unterschiedlichen prognostischen Aussagewert des Nacht- und Tagesblutdruckes hinsichtlich Endorganschaden, Morbidität und Mortalität aus gemessenen Daten zu prüfen, ist eine strenge Zuordnung von Tages- und Nachtdaten unabdingbar, da einerseits die Normwerte für die Grenzen des Tages- und Nachtblutdrucks verschieden, andererseits die jeweiligen Messungen in ihrer Wertigkeit hinsichtlich der Prognose und des Risikos für Folgeerkrankungen, wie beispielsweise Hirnblutung oder Hirnischämie, nicht gleich zu interpretieren sind. Weiterhin ist die Beurteilung der Tag-Nachtdifferenz des Blutdrucks von Bedeutung, wie weiter unten noch genauer ausgeführt wird. Folglich ist es zunächst wesentlich, eine plausible Grenze zwischen dem Ende der Tagesblutdruckmessung und dem Beginn der Nachtblutdruckmessung und vice versa zu definieren.

Dazu wurde erstens zwischen einer uhrzeitabhängigen und zweitens einer uhrzeitunabhängigen Methode mit den jeweiligen statistischen Möglichkeiten der Auswertung hinsichtlich Reproduzierbarkeit, Präzision und praktischer Anwendbarkeit differenziert und diese miteinander verglichen. Als optimale Methode wurde ein zeitabhängiges Konzept befunden, das heißt, es werden feste Zeiten festgelegt, die den jeweiligen Abschnitt Tages- oder Nachtmessung festlegen. Dabei wird nicht berücksichtigt, dass diese nicht notwendigerweise mit Tag oder Nacht übereinstimmen, denn individuell treten auch inverse Tag-Nachtmuster auf. Auch die Einteilung individuell „Zeit im Bett“ oder „Zeit außerhalb des Bettes“ hat sich als problematisch herausgestellt, da die Patienten nicht sofort einschlafen oder nach dem Aufwachen nicht sofort aufstehen. Eine der vornehmlichen Schwierigkeiten ist es also, den genauen Zeitpunkt des Einschlafens oder Aufwachens zu bestimmen.

Als günstigste Lösung wurde deswegen das zeitabhängige Konzept in Kombination mit einer Übergangszeit befunden. Damit konnten die genannten Schwierigkeiten umgangen werden, indem man die jeweils für die zwei Phasen des 24-Stunden-Zyklus festgelegte Übergangszeit nicht in die Auswertung mit einbezieht. Wenn beispielsweise die Tageszeit von 10.00 bis 20.00 Uhr und die Nachtzeit von 00.00

bis 6.00 Uhr definiert würde, würde der Patient gebeten, zwischen 20.00 und 00.00 zu Bett zu gehen und zwischen 6.00 und 10.00 aufzustehen.

Der Vorteil besteht darin, dass die Lebensgewohnheiten der meisten Patienten beibehalten werden können, ohne künstliche Störungen zu schaffen, die sich auch auf den Blutdruck auswirken müssen. Weiterhin macht die Einfachheit der Anwendung der Methode sie sowohl für klinische als auch epidemiologische Untersuchungen verfügbar.

1.8 Zirkadiane Rhythmik

Eine der wichtigsten Entdeckungen der ambulanten Blutdruckmessung- erstmals von Janeway beschrieben - ist die reproduzierbare 24-Stunden-Rhythmik, die auch die Hauptursache der Blutdruckvariabilität darstellt. Zur Erklärung werden zwei verschiedene Modelle oder deren Kombination herangezogen.

Diskutiert wird einerseits eine „innere Uhr“, die den Blutdruck über eine 24-Stunden-Periode oszillieren lässt, die wiederum von Kurzzeitoszillationen überlagert wird. Das andere Modell beschreibt den Rhythmus auf einer Geraden, die als tonische Komponente einen konstanten Blutdrucklevel repräsentiert. Entlang dieser verlaufen Kurzzeitoszillationen, die die phasische Komponente darstellen und hauptsächlich Reaktionen auf äußere Einflüsse widerspiegeln.

Der Hauptunterschied liegt darin, dass erstere Theorie die Tagesvariationen vor allem auf endogene Ursachen zurückführt, während letztere überwiegend äußere Einflüsse dafür verantwortlich macht, wobei ein endogen vorgegebenes Blutdruckniveau angenommen wird. Für das erste Modell und damit eine hauptsächlich genetisch bedingte Ursache spricht unter anderem ein Vergleich von Zwillingen hinsichtlich der Blutdruckvariabilität. Eines der Individuen wurde von allen bekannten kritischen Umwelteinflüssen isoliert und einer Periode signifikant länger als 24 Stunden ausgesetzt. Dabei war trotzdem die typische 24-Stunden-Dynamik deutlich erkennbar (Otsuki K. Et al., 1997).

Letztlich sind beide Modelle umstritten, doch sprechen einige Befunde sehr für das zweite Modell. Zum einen hat man während ambulanter Messungen wiederholt festgestellt, dass Blutdruckvariationen vornehmlich aufgrund von äußeren Aktivitäten

entstanden, die sich im Vergleich weitgehend unbeeinflusst von Messungen an unterschiedlichen Tageszeiten zeigten. Patienten, die gezwungenermaßen 24-Stunden Bettruhe einhalten mussten, wiesen zum anderen einen abgeschwächten 24-Stunden-Rhythmus auf. Sie hatten vielmehr zwei Blutdrucklevel, jeweils gemäß ihres Aktivitätsniveaus, einen Wach- und einen Schlafzustandblutdruck. Weitere Hinweise in diesem Sinne ergab eine Untersuchung von bestimmten Berufsgruppen, deren Arbeit eine veränderte Anpassung an den Tag-Nachtrhythmus erforderte. So scheint bei Schichtarbeitern der Blutdruck ebenso dem Aktivitätszustand zu folgen (Clark I., 1987; Turianijama V., 1991)

Blutdruckvariabilität

Die Blutdruckvariabilität wird inzwischen von einigen Autoren als eigenständiger und unabhängiger Risikofaktor bei der Entstehung zerebraler Ischämien und Hämorrhagien angesehen. Dabei wird zwischen einer Langzeit- und einer Kurzzeitvariabilität unterschieden. Erstere bezeichnet vor allem saisonale Schwankungen oder Schwankungen, die definitionsgemäß länger als eine halbe Stunde andauern.

Die Kurzzeitvariabilität beschreibt die Schwankungen, die innerhalb einer halben Stunde auftreten und vor allem emotionaler und psychischer Natur sind oder durch Aktivität hervorgerufen werden. Die Kurzzeitvariabilität scheint dabei zwei Drittel bis drei Viertel, und damit den Grossteil der Gesamtvariabilität, auszumachen und ist auch für die vaskuläre Pathogenese bedeutender, da Gefäße eher gegen konstanten Stress resistent sind, jedoch gegen das Auftreten von unregelmäßigen Blutdruckmustern, wie sie bei der Kurzzeitvariabilität vorkommen.

Auch die geringere nächtliche Blutdruckreduktion, die bei Hypertonikern oft auftritt, bedeutet zusätzlichen vaskulären Stress, wie im folgenden Kapitel näher erläutert wird (Coca A., 1994).

Insgesamt zeigt die Kurzzeitvariabilität große Unterschiede in ihrem Umfang und ihrer Größe. So bereitet sie vor allem bei der Diagnoseerhebung große Schwierigkeiten durch die kurzweiligen Schwankungen, wie unter anderem an der „Weisskittelhypertonie“ deutlich wird.

Nachtverhalten

Die größte Blutdrucksenkung tritt gegen 3 Uhr morgens auf. Die nächtliche Reduktion ist dabei weniger stark ausgeprägt, wenn der Großteil des Tages in ruhendem Zustand verbracht wird. Als nicht-pathologisch definiert hat man dabei das nächtliche Blutdruckverhalten, wenn der nächtliche Wert mindestens 10% niedriger als der Tageswert ausfällt. Daraus ergibt sich die Unterscheidung zwischen „Dipper“ und „Non-Dipper“. Der nächtliche „Blutdruckdip“ tritt ebenso bei hypertensiven Patienten auf und variiert auch hier interindividuell. Dasselbe Blutdruckverhalten in der Nacht zeigt sich ebenso bei nachmittäglichen Schlafpausen (Pelosio et al., 1996). Zu beachten ist, dass die Einteilung in diese beiden Gruppen willkürlich ist und durchaus individuelle Unterschiede bestehen, so dass man weder von den Tagesblutdruckdaten auf die Nachtwerte schließen, noch eine Pathologie in den entsprechenden Bereichen impliziert werden kann.

Das Nachtverhalten des Blutdrucks scheint weitreichende Konsequenzen nach sich zu ziehen. In einer Studie von O'Brien konnte beispielsweise bei einem Vergleich von hypertensiven Patienten in der Gruppe „Non-Dipper“ eine größere Häufigkeit von Patienten mit stattgefundener zerebraler Ischämie festgestellt werden (O'Brien, 1988). Des Weiteren tritt bei Non-Dippern auch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf, wobei dies offensichtlich mit einer erhöhten linksventrikulären Muskelmasse einhergeht und das Nachtverhalten so als schädigender Risikofaktor identifiziert wird. Nach dem erwähnten Tiefpunkt des Blutdrucks gegen 3 Uhr morgens steigt der Blutdruck wieder stetig an, mit einem Maximum um ca. 10 Uhr, wobei die Steilheit des Anstiegs um diese Zeit am stärksten ausgeprägt ist. Dem Aufwachen geht dabei grundsätzlich ein Blutdruckanstieg voraus. Wichtig dabei zu bemerken ist, dass am Morgen, in der Übergangsphase vom Schlaf zu geistiger Wachheit und körperlicher Aktivität zwischen 7 und 10 Uhr, nicht nur die Steilheit des Anstiegs, sondern auch die Häufigkeit kardio- wie auch zerebrovaskulärer Ereignisse am größten ist. Diese Ereignisse sind folglich nicht notwendigerweise nur mit den höchsten oder niedrigsten Werten verbunden, sondern ebenso spielt die Dynamik des Anstiegs oder des Abfallens eine Rolle.

Auf ähnliche Weise tragen humorale Mechanismen, die ebenfalls einer inneren Uhr zu folgen scheinen, zu einer erhöhten Vulnerabilität für pathologische Ereignisse am

Morgen, wie beispielsweise zerebrale Ischämien, bei. Natürlich bestehen Variationen der zirkadianen Periodik, die endogener individueller Art oder auch den Lebensgewohnheiten zugrunde liegender Natur sein können. Nicht nur bei Schichtarbeitern, sondern auch bei einer Reihe von Krankheitsbildern wie Phäochromozytom, Präeklampsie oder Cushingsyndrom, um nur einige zu nennen, kann sich die 24-Stunden-Periodik beispielsweise ins Gegenteil umkehren. Tendenziell zeigte sich jedoch, dass eine fehlende Nachtreduktion mit einem schweren Hypertonus korrelierte. Dagegen hatten Patienten mit einem extremen „Dipping“ (> 20%) das größte Aufkommen von Ischämien und Infarkten, während normale „Dipper“ das geringste Aufkommen zeigten (White W., 1997).

Letztlich lassen sich zusammenfassend vor allem drei wichtige Parameter bezüglich des Nachtverhaltens differenzieren, die im Zusammenhang mit vermehrten pathologischen Ereignissen zu stehen scheinen und deshalb aus klinischer Sicht besonderer Beachtung bedürfen. Zum einen handelt es sich um eine verminderte nächtliche Reduktion, zum anderen um einen gesteigerten nächtlichen Anstieg über das Tagesniveau, und schließlich um ein extremes „Dipping“.

1.9 Antihypertensive Therapie und Blutdruckvariabilität

Zur Primärprävention des Schlaganfalls ist die Optimierung aller bekannten Risikofaktoren notwendig (u.a. Hypertonie, Rauchen, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Adipositas). Am vordringlichsten ist die frühzeitige und konsequente Behandlung einer arteriellen Hypertonie. In der Verhinderung des Schlaganfalls verzeichnet die medikamentöse antihypertensive Therapie ihre größten Erfolge. In allen bisherigen Interventionsstudien wurde eine deutliche Senkung der Schlaganfallrate nachgewiesen. Diese Erfolge wurden nicht nur bei schwerer und mittelschwerer Hypertonie, sondern auch bei milder und isolierter systolischer Hypertonie und auch bei älteren Hypertonikern jenseits des 65. Lebensjahres erreicht. Bei wirksamer Blutdrucksenkung kommt es innerhalb von 2-3 Jahren zu einer Reduktion der tödlichen und nichttödlichen Schlaganfälle um etwa 40% (Deutsche Hochdruckliga, 2003).

Allerdings kann es durch die Einnahme von antihypertensiven Medikamenten auch zu einer Erhöhung der Blutdruckvariabilität kommen, die durch die Wirkdauer und die jeweiligen pharmakokinetischen Eigenschaften des Medikamentes beeinflusst wird. So wurde festgestellt, dass nicht nur Patienten mit den höchsten, sondern auch jene mit sehr niedrigen- durch eine antihypertensive Therapie gesenkten- Blutdruckwerten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und zerebrale Ereignisse aufwiesen: durch den niedrigen Blutdruck ergab sich ein ausgeprägter Abfall der Nachtwerte, der mit dem Schweregrad von stummen zerebrovaskulären Ereignissen positiv korrelierte (Mancia G. et al., 1994). Folglich muss sich der Blutdruck auch in den unteren Bereichen in noch zu definierenden optimalen Grenzen befinden.

Ein weiterer Faktor, der in diesem Zusammenhang die Effektivität und damit das Ergebnis der Behandlung entscheidend mitbeeinflusst, ist der Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme. Der Blutdruck unterliegt einer zirkadianen Rhythmik, die markante Perioden aufweist, die mit dem bevorzugten Auftreten pathologischer Ereignisse in Zusammenhang stehen. Solche sind unter anderem das Ausmaß des morgendlichen Blutdruckanstiegs und der nächtlichen Senkung. Je nach Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme variierten sowohl die Pharmakodynamik wie auch die Pharmakokinetik des einzelnen Medikamentes. Auch die Variabilität der neurohumoralen Mechanismen scheinen die Behandlungswirkung zu modulieren (Portaluppi et al., 1996).

2. Fragestellung

Dass Bluthochdruck sich als schädigend für Herz und Gefäße, aber auch viele andere Organe wie beispielsweise das Gehirn, erweist, ist hinreichend bekannt. So zielt auch die Therapie auf eine möglichst dauerhafte Senkung in einen adäquaten Bereich ab, um die beschriebenen negativen Folgen möglichst zu senken bzw. zu eliminieren.

Weitere Studien weisen nun darauf hin, dass auch eine ausgeprägte Blutdruckvariabilität einen eigenständigen Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse darstellt, unabhängig vom mittleren Blutdruck. So wurden tatsächlich bei Patienten mit erhöhter Variabilität entsprechend ausgeprägtere Endorganschäden festgestellt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, im Rahmen eines Vergleichs zwischen Schlaganfallpatienten mit ischämischem Insult und solchen mit zerebraler Blutung, die Blutdruckvariabilität sowie auch das Nachtverhalten möglichst exakt darzustellen, um mögliche Unterschiede herausstellen zu können. Anhand dieser Daten sollte geprüft werden, ob aufgrund dieser Parameter Rückschlüsse auf verschiedene Schlaganfallssubtypen möglich sind.

Methode der Wahl war hierfür die 24-Stunden-Blutdruckmessung, die, wie schon oben bereits dargestellt, die Erfassung dieser beiden Parameter einerseits in diesem Umfang überhaupt erst ermöglicht (Nachtmessung), und andererseits eine möglichst genaue Wiedergabe des 24-Stunden-Blutdrucks garantiert. Des Weiteren soll vor diesem Hintergrund versucht werden, folgende Fragen im Einzelnen zu beantworten:

1. Blutdruckvariabilität als unabhängiger Risikofaktor

Kann die Blutdruckvariabilität als unabhängiger Risikofaktor mit entsprechender Signifikanz für einen ischämischen bzw. hämorrhagischen Schlaganfall identifiziert werden?

2. Vergleich mit einer Kontrollgruppe

Bestehen Unterschiede zwischen Patienten mit Hirnblutungen bzw. solchen mit zerebraler Ischämie und einer Kontrollgruppe untereinander hinsichtlich der Blutdruckvariabilität und des Nachtverhaltens?

3. Unterschiede bei Schlaganfallsgruppen

Lassen sich Unterschiede zwischen den Patienten der Schlaganfallsgruppen bezüglich der Blutdruckvariabilität erkennen?

4. Vergleich von Subgruppen

Lassen sich Unterschiede innerhalb der Patientensubgruppen mit einfachen und solchen mit multiplen Blutungsereignissen hinsichtlich der Blutdruckvariabilität darstellen?

5. Klinische Relevanz

Inwieweit sind signifikante Ergebnisse, soweit interpretierbar, im Rahmen dieser retrospektiven Studie, für die Klinik bedeutsam?

3. Patienten und Methodik

Die Auswahl des Patientenkollektivs umfasst den Zeitraum der Jahre 1997 bis einschließlich 2002. Die im Folgenden beschriebenen Untersuchungen wurden in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Rechts der Isar in München durchgeführt.

3.1 Patienten

Die Studie umfasst 150 Patienten, die in drei Gruppen zu jeweils 50 Patienten entsprechend ihrer Diagnose zerebrale Ischämie oder Hirnblutung bzw. in eine Kontrollgruppe aufgeteilt wurden. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war für die Schlaganfallpatienten eine eindeutige Diagnose, die eine Unterscheidung in zerebrale Ischämie, einzelnes oder multiples Blutungsereignis zulässt. Weiterhin wurde die Gruppe mit der Diagnose Hirnblutung den Ursachen entsprechend in Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma und solche ohne aufgeteilt. Für die vorliegende Studie waren nur die Patienten relevant, die eine zerebrale Hämorrhagie ohne nachweisliches Trauma erlitten. Ebenso erfolgte die ätiologische Zuordnung der Gruppe mit der Diagnose zerebraler Ischämie nach den international gültigen TOAST-Kriterien, die vor allem die arteriosklerotisch bedingte Makroangiopathie, die Mikroangiopathie und kardioembolische Ereignisse und „Sonstige“ beinhaltet. Für die vorliegende Studie waren nur die Patienten relevant, die eine zerebrale Hämorrhagie ohne nachweisliches Trauma erlitten bzw. die Patienten mit zerebraler Ischämie, die bei Zuordnung zu den TOAST-Kriterien unter „Sonstige“ fallen. Auf diese Weise soll gewährleistet werden, dass vor allem die unterschiedlichen Blutdruckvariabilitäten als Ursache für die untersuchten zerebralen Ereignisse angenommen werden können. Für die Einbeziehung der Patienten der Kontrollgruppe galt entsprechend, dass jedwede zerebrale Pathologie ausgeschlossen werden konnte, andere Erkrankungen hingegen kein Ausschlusskriterium darstellten.

3.1.1 Selektion der Kontrollgruppe

Schon in der deskriptiven Analyse wie auch später bei der multivariaten Analyse fielen fast gleiche Muster bei Vergleich der Kontrollgruppe mit den Schlaganfalluntergruppen vor allem bei der Darstellung des nächtlichen Blutdruckverhaltens, der Blutdruckvariabilitäten und der Blutdruckamplitude auf. Dies ist dadurch zu erklären, dass unter die Kontrollgruppe zwar keine Patienten mit zentralen Erkrankungen fallen, aber einerseits Schmerzpatienten, deren Blutdruckverhalten und -variabilität sicherlich im Sinne einer Blutdruckerhöhung mitbeeinflusst werden. Andererseits zählen aber auch Herz-Kreislaferkrankungen wie die Hypertonie zur Diagnoseoption der Kontrollgruppe, welche den Vergleich weiterhin schwierig machen, da sie mit dieser Diagnose prädisponierte Patienten unter anderem vor allem für ein zentrales Ereignis wie einen Schlaganfall oder Hirnblutung sein können und so entsprechende Muster wie die untersuchten Gruppen aufweisen können.

Von daher können die erwähnten Hypertoniepatienten der Kontrollgruppe die Differenzierungsmöglichkeiten zwischen den beiden Gruppen verzerren und zu inadäquaten Schlussfolgerungen führen. Ziel war es aus diesem Grunde, durch Filterung der Hypertoniepatienten aus der Kontrollgruppe, den Differenzierungsgrad zwischen den beiden abhängigen Variablen Ischämie bzw. Blutung und Kontrolle zu erhöhen und mögliche Verfälschungen im Vergleich zu beseitigen.

Die ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung erfolgte an einem üblichen Arbeitstag mit den entsprechenden Einflussfaktoren auf den Blutdruck der Patienten, um eine möglichst zuverlässige Erfassung der individuellen Blutdruckdaten zu erhalten.

3.2 Methoden

3.2.1 Blutdruckmessgerät

Für die Darstellung des 24-Stunden-Blutdrucks wurde der Ambulante Blutdruckmonitor ABD 90207 der Firma Spacelabs Medical verwendet (Spacelabs International, Inc., England).

3.2.2 Datenaufzeichnung

3.2.2.1 Positionierung der Blutdruckmanschette und des Monitors

Die Blutdruck- und Pulsmessungen werden über eine am Oberarm angelegte Druckmanschette nach Riva-Rocci vorgenommen. Bei der Durchführung einer 24-Stunden-Blutdruckmessung tragen die Patienten den Monitor an der Seite in einer Tasche, die mit einem Gürtel oder einem Riemen befestigt wurde und die dem Arm mit der Manschette gegenüberliegt.

3.2.2.2 Aufzeichnung der Monitorsignale

Die von dem Gerät gespeicherten Blutdruckwerte werden zur Erstellung eines Berichts an das Spacelabs ABD-Analyse-System Modell 90209 übertragen. Über das ABD-Analysesystem werden unter anderem Monitorfunktionen programmiert, die als Überwachungsperiode, Patienteninformationen, Zeitformat, Messintervall, Messwerte und Anzahl der Messungen aufgeführt werden. Die Daten werden dann über einen Modem- oder Direktanschluss an das ABD-Messsystem übertragen.

Dabei wurde eine oszillometrische Blutdruckmessmethode angewendet, bei der bis zu 240 Messwerte gespeichert werden können. Der Blutdruckmessbereich erstreckte sich bei diesem Monitor systolisch von 70 bis 285 mmHg sowie diastolisch von 40 bis 200 mmHg. Die Manschettenaufpumpzeit betrug regelmäßig 15 Sekunden im Tagbetrieb und 20 Sekunden im Nachtbetrieb. Bei größeren Manschetten kann dies auch etwas länger dauern. Die Tagesmessung fand von 6:00 bis 22:00 Uhr statt, die Nachtmessung entsprechend von 22:00 bis 6:00 Uhr. Die Genauigkeit der Messungen entspricht den PTB-Anforderungen.

Im Analysebericht werden die einzelnen Blutdruckmessungen ihrer zeitlichen Reihenfolge nach wiedergegeben. Für die Berechnung der Blutdruckvariabilität wurde die Standardabweichung verwendet, die sich aus den Einzelmessungen zusammensetzt.

3.3.1 Datenweiterverarbeitung mit SPSS

Unter den 3.2.2.2 genannten Bedingungen wurden die Daten des gesamten Patientenkollektivs untersucht und ausgewertet. Die Daten wurden dabei für die Auswertung in die SPSS-Software Version 11.5 übertragen und im ersten Schritt anhand einer deskriptiven Analyse und in einem weiteren Schritt anhand einer multivariaten Analyse ausgewertet.

3.3.2 Deskriptive Analyse

Zunächst wurde eine deskriptive Analyse hinsichtlich der Parameter Alter, Geschlecht, Diagnose, Blutdruck, Blutdruckvariabilität, Nachtverhalten und Tag-Nachtamplitude erstellt, nachdem die Patientengruppen wie in 3.1 beschrieben ihrer Ätiologie entsprechend aufgeteilt wurden. Dabei wurden die Patienten der Gruppe „Hirnblutung“ unterteilt nach „SHT“ (Schädel-Hirn-Trauma) und „Nicht-SHT-verursacht“, wobei bei diese zwei Untergruppen nochmals jeweils nach individuelen und multiplen Blutungsereignissen unterschieden wurden. Weiterhin wurden die Patienten mit der Diagnose zerebrale Ischämie nach den international gültigen TOAST-Kriterien (Adams HP Jr. et al., 1993) ätiologisch unterteilt in die Untergruppen „arteriosklerotisch bedingte Makroangiopathie“ bzw. „Mikroangiopathie“, „kardioembolische Genese“ sowie „Sonstige“. Die unter dem Begriff „Sonstige“ zusammengefassten Patienten wie auch die „Nicht-SHT-bedingten“ zerebralen Blutungen stellen die für diese Studie relevanten Patienten dar; denn bei diesen kann nun, nach Ausschluss der bekannten Ursachen, vor allem die zu untersuchende Blutdruckvariabilität ätiologisch eine wichtige Rolle spielen.

Die Blutdruckergebnisse wurden gemäß der WHO-Klassifikation aufgeteilt in „Normotonie“, „Hypotonie“, „Isolierte systolische Hypertonie“ und „Hypertonie“. Der Parameter Blutdruck repräsentiert den errechneten mittleren Blutdruck aus den einzelnen Blutdruckmesswerten der 24-Stunden-Blutdruckmessung und wurde gemäß den Definitionen der Deutschen Hochdruckliga zugeordnet. Dabei wurden diastolische Werte unter 60 mmHg als hypoton, über 85 mmHg als hyperton definiert. Der Bereich von 61 mmHg bis einschließlich 84 mmHg erfasst folglich die Diagnose Normotonie. Für die Systole gelten tagsüber mittlere Werte um 135 mmHg als

normoton, während der systolische Nachtmittelwert unter 120 mmHg als normal definiert ist. Eine Systole von 140 mmHg wird hyperton bezeichnet. Alle Messergebnisse ab systolischen Werten über 136 mmHg und gleichzeitigen diastolischen Werten im Normbereich fallen in dieser Studie in die Definition der isolierten systolischen Hypertonie. Ansonsten wird bei Überschreiten der diastolischen Schwelle von 85 mmHg die Diagnose Hypertonie verwendet. Für den normalen Tagesmittelwert der 24-Stunden-Blutdruckmessung wurden Werte kleiner als 135/85 mmHg festgelegt, entsprechend der Nachtmittelwert auf kleiner 120/70 mmHg. Der zirkadiane Mittelwertabfall zwischen Nacht und Tag soll physiologischerweise gemäß der Deutschen Hochdruckliga über 10% betragen (vgl. Kapitel 1.6).

Die Blutdruckergebnisse der Nachtmessungen wurden zur genaueren Bestimmung eingeteilt in die Parameter „normale nächtliche Reduktion“, „verminderte nächtliche Reduktion“, „pathologischen nächtlichen Anstieg“ und „Sonstige“, wobei die Einteilung ebenso gemäß den Richtlinien der deutschen Hochdruckliga erfolgte. Der Parameter Nachtverhalten beschreibt die Reduktion des Blutdrucks bei Nacht, wobei als physiologisch eine Reduktion von mehr als 10% der durchschnittlichen Tageswerte definiert wird. Zu beachten ist, dass diese Definition willkürlich ist, auch wenn sich die Mehrzahl der gesunden Menschen hinsichtlich des Nachtverhaltens im definierten Bereich befindet. Die Variable „Normale Reduktion“ entspricht den Patienten, die nach der oben erwähnten Definition ein physiologisches Nachtprofil aufweisen. Die der Gruppe „verminderte nächtliche Reduktion“ zugeteilten Patienten weisen eine Reduktion von weniger als 10% auf, während die in die Gruppe „Pathologischer nächtlicher Anstieg“ sogar einen Blutdruck über dem Tagesniveau aufweisen. Unter der Variable „Sonstige“ sind all diejenigen Patienten zusammengefasst, deren nächtliche Blutdruckmessung fehlerhaft oder zu keinem verwertbaren Ergebnis geführt hat.

Die Blutdruckvariabilität schließlich wurde errechnet aus der Standardabweichung des mittleren arteriellen systolischen bzw. diastolischen Blutdruckwertes der sich aus der 24-Stunden-Blutdruckmessung ergab. Dabei wurde die systolische bzw. diastolische Blutdruckvariabilität jeweils für die Tagmessung von 6:00 bis 22:00 Uhr und die Nachtmessung entsprechend von 22:00 bis 6:00 berechnet. Die

Blutdruckamplitude schließlich wurde errechnet aus der Differenz des systolischen mittleren Blutdruckwertes tags und des diastolischen Blutdruckwertes tags sowie aus dem systolischen mittleren Blutdruckwert nachts und dem diastolischen mittleren Blutdruck nachts. Weiterhin wurde der Variationskoeffizient berechnet, der die tatsächliche Blutdruckvariabilität in Prozent widerspiegelt. Der Variationskoeffizient stellt den Quotienten aus dem mittleren Blutdruck und der Variabilität dar.

3.3.3 Multivariate Analyse

3.3.3.1 Logistische Regressionen

Dabei wurden die Gruppen „Kontrolle, Ischämie, Blutung, Einfach- und Mehrfachblutung“ jeweils paarweise als abhängige Variablen hinsichtlich ihrer Korrelation und Signifikanz in Abhängigkeit zu den jeweilig gewählten unabhängigen Variablen untersucht. Ziel war es dabei, möglichst Tendenzen, bzw. Einflussgewichte festzustellen, die Rückschlüsse auf den Zusammenhang zwischen der jeweiligen Variabilität, respektive Systole oder Diastole sowie tags oder nachts, und einem gegebenen Krankheitsbild zulassen würden.

Weiterhin erlaubt SPSS bei Berechnung der logistischen Regression ein Erstellen einer zur aktuellen Regression gehörigen „Klassifikationstabelle“. Die Klassifikationstabelle gibt weitere Hinweise für die Interpretation der Ergebnisse. Sie stellt im Prinzip eine Kreuztabellierung der beobachteten und der vorhergesagten Werte der abhängigen Variablen dar und erlaubt eine erste Einschätzung der Leistungsfähigkeit des Modells. Je weniger inkorrekt vorhergesagte Werte vorliegen, umso besser bzw. leistungsfähiger ist dieses. Liegt eine Beobachtung über dem Anwender-Definierten Cut-Off (voreingestellt ist 0,5), wird der vorhergesagte Wert der abhängigen Variable als 1 behandelt, andernfalls als 0. Liegen die Werte in einer Zelle auf einer Diagonalen, so sind das korrekte Vorhersagen.

Im einzelnen wurde schließlich so vorgegangen, dass die Analyse zunächst ohne Kovariablen berechnet wurde, also nur mit intervallskalierten Variablen und im zweiten Schritt mit Kovariablen, d.h. mit Gruppierungsvariablen, um eventuelle Unterschiede oder Zusammenhänge aufzuzeigen. Dabei zeigen sich nur bei der

Berechnung ohne Kovariablen signifikante Ergebnisse, wie im nachstehendem Kapitel zu sehen sein wird.

Untersucht wurde zunächst, ob die pathologischen Ereignisse Hirnblutung und Hirninfarkt allgemein aufgrund der zu untersuchenden Parameter von der Kontrollgruppe abgrenzbar sind. Im nächsten Schritt wird der Fokus der Analyse darauf gerichtet, ob sich die beiden Gruppen, zerebrale Hämorrhagie und Ischämie untereinander, bezüglich vor allem des Parameters „Blutdruckvariabilität“ unterscheiden bzw. in Zusammenhang stehen.

Schließlich interessiert es im letzten Schritt, ob Tendenzen bei den Ereignissen Einfach- und Mehrfachblutung bestehen, die es möglich machen, diese aufgrund der verwendeten Parameter voneinander abzugrenzen und zu identifizieren.

3.3.3.2 ROC-Kurven (Receiver Operator Characteristic)

Die ROC-Kurven eignen sich vor allem für die Identifizierung einzelner Variablen als Risikofaktoren und deren Darstellung in den typischen ROC-Diagrammen. So wurden bei der Auswertung die relevanten Variablen, die sich bei der Berechnung der logistischen Regression als signifikant erwiesen, als ROC-Kurven für die beiden jeweils untersuchten Gruppen dargestellt. Die ROC-Diagramme geben dabei einen Überblick über Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Tests, indem die jeweiligen unabhängigen signifikanten Variablen für verschiedene „Cut-Offs“ gegeneinander aufgetragen werden. Die auf der Y-Achse aufgetragene Sensitivität beschreibt mit welcher Wahrscheinlichkeit die Methode die unabhängigen Variablen als Risikofaktor nachweist, wenn die Krankheit auch tatsächlich vorliegt. Die Spezifität zeigt auf, ob die Methode bei gesunden Patienten auch tatsächlich keine als pathologisch definierten Parameter nachweist. Die in den dazugehörigen Tabellen aufgeführten Flächenwerte dienen dabei als Vorhersagewerte, die bei dem Wert 1 ideal sein würden. Je größer der Flächenwert ist, desto größer ist entsprechend die Sensitivität.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs

Wie in 3.3.2 beschrieben wurde das Patientenkollektiv für den Erhalt der relevanten Patienten nach ätiologischen Kriterien aufbereitet und auf verschiedene Parameter hin analysiert und beschrieben. Einen Überblick über die Gesamtergebnisse gibt Tabelle 3.

Tabelle 3: Gesamtüberblick				
Parameter	Gruppen			
	Einfach- blutung	Mehrfach- blutung	Ischämie	Kontrolle
Alter	67 (±12)	76 (±11)	62 (±15)	64 (±15)
Geschlecht (m/w in %)	52/48	50/50	68/32	74/26
Blutdruck (in %)				
Normoton	48	50	50	96
Hypotonie	3	13	0	4
Isol. sys. Hypertonie	23	13	32	0
Hypertonie	26	25	18	0
Nachtverhalten (in %)				
Sonstige	10	0	5	22
Normale Reduktion	32	50	33	22
Vermind. Nächtl. Reduktion	39	13	43	43
Patholog. Nächtl. Anstieg	19	38	19	13
Systolenvariabilität tags	13 (±4)	14 (±3)	14 (±4)	13 (±4)
Systolenvariabilität nachts	11 (±7)	10 (±2)	11 (±5)	12 (±5)
Diastolenvariabilität tags	10 (±3)	11 (±2)	10 (±3)	10 (±3)
Diastolenvariabilität nachts	8 (±4)	10 (±2)	10 (±4)	10 (±4)
Systolenamplitude Tag-Nacht	16 (±35)	9 (±13)	14 (±34)	15 (±32)
Diastolenamplitude Tag-Nacht	13 (±22)	5 (±10)	12 (±19)	9 (±17)
Variationskoeff. Syst.Tags	10 (±2)	10 (±3)	10 (±2)	10 (±2)
Variationskoeff. Syst. Nachts	9 (±4)	10 (±3)	9 (±4)	10 (±4)
Variationskoeff. Diast. Tags	12 (±3)	14 (±4)	13 (±3)	13 (±3)
Variationskoeff. Diast. Nachts	12 (±5)	14 (±3)	14 (±5)	14 (±5)

Angaben mit Klammern entsprechen den Mittelwerten mit den jeweiligen Standardabweichungen

4.1.1 Alter

Das Alter betrug im Durchschnitt 65 ± 14 Jahre, wobei sich innerhalb der Gruppen keine signifikanten Abweichungen ergeben. (Abbildung 2). Es lassen sich keine weiteren Auffälligkeiten oder spezifischen Zusammenhänge zwischen dem Alter und einer Pathologie herausstellen.

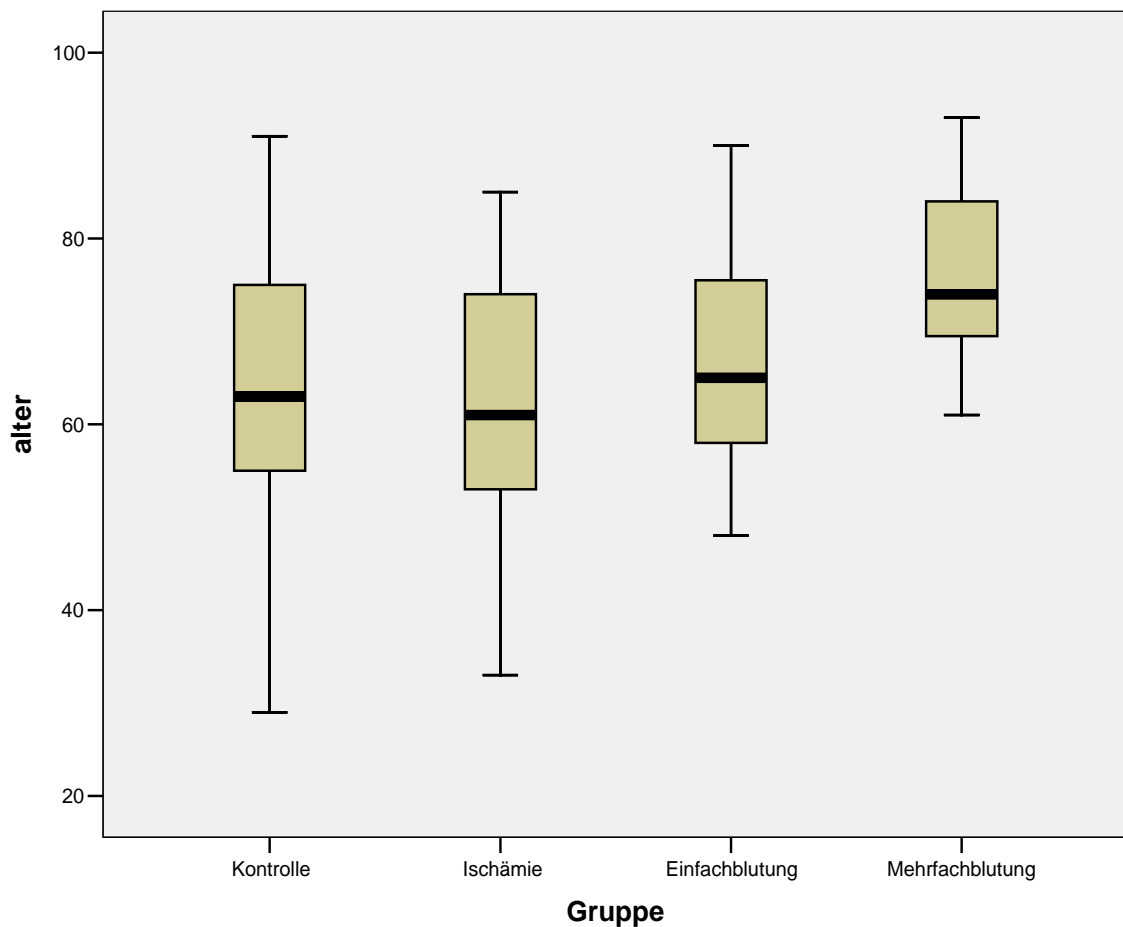


Abbildung 2: Altersverteilung

4.1.2 Geschlecht

Der Anteil der Männer überwiegt im gesamten Kollektiv mit 58%, wobei sich innerhalb der einzelnen Gruppen die Geschlechter wie folgt unterschiedlich verteilen:

In der Blutungsgruppe insgesamt wie auch in den Untergruppen Einmalblutung und Mehrfachblutung besteht ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis von jeweils ca. 50%, wobei der Männeranteil bei den Patienten mit einer einzelnen Blutung mit fast 52% gegenüber den Frauen leicht überwiegt. Der Männeranteil ist weiterhin sowohl im Ischämiekollektiv mit ca. 68% wie auch in der Kontrollgruppe mit etwa 74% vorherrschend (Tabelle 3/Abbildung 3).

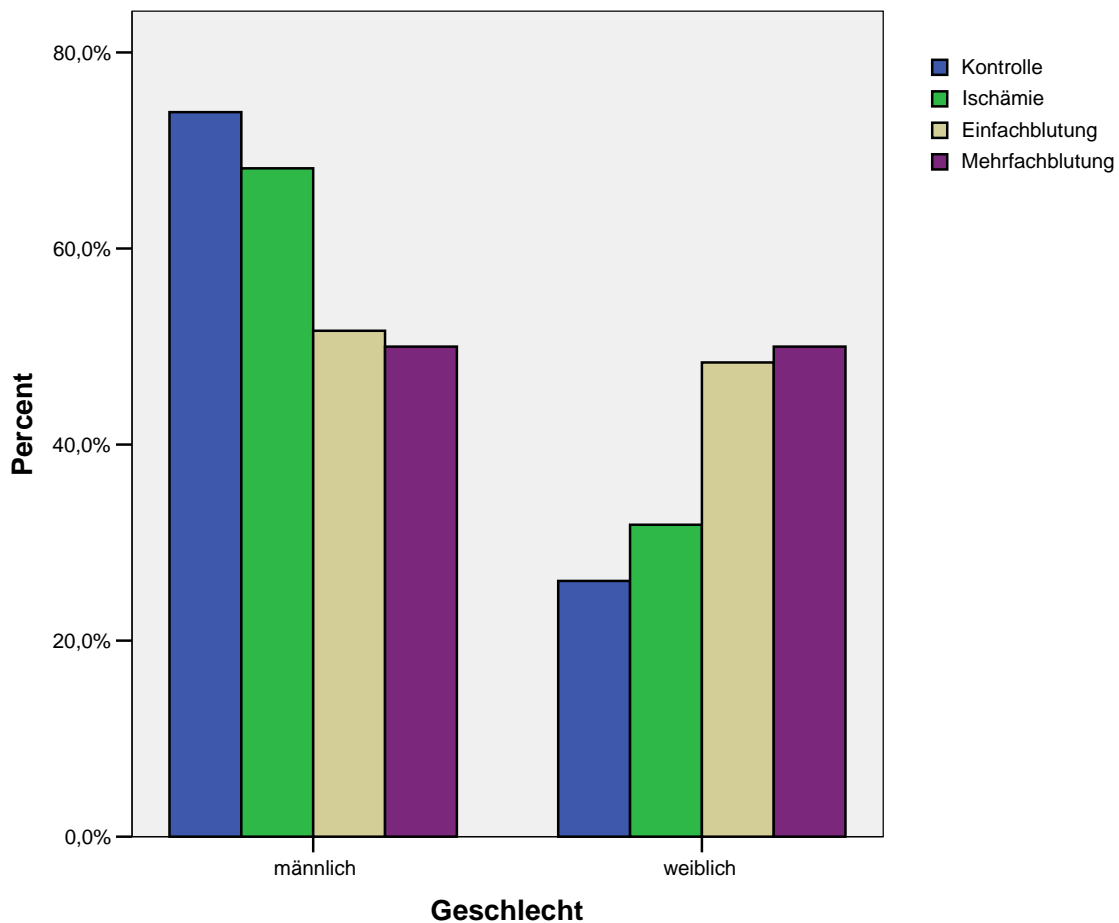


Abbildung 3: Geschlechterverhältnis der einzelnen Gruppen

4.1.3 Diagnose

Entsprechend der Diagnose sind die Patienten den erwähnten Gruppen Blutung, Ischämie und Kontrollgruppe zugeordnet worden. Jede Gruppe umfasste zunächst mit 50 Patienten jeweils ein Drittel des gesamten Kollektivs. Die Blutungsgruppe

wurde für eine detailliertere Auswertung weiter in die Untergruppen Einfach- und Mehrfachblutung unterteilt. Weiterhin wurden, wie in Kapitel 3.1 beschrieben, die Patienten jeder Gruppe gemäß der Ätiologie weiter unterteilt und so die relevanten Patienten herausgearbeitet. So verbleiben in der Kontrollgruppe 23 und in der Ischämiegruppe 22 Patienten. In der Blutungsgruppe beläuft sich die Anzahl der Patienten mit einem einzelnen Blutungsereignis auf 31, die mit multiplen Blutungen auf 8 Patienten. In der folgenden Tabelle sind die einzelnen Werte prozentual aufgeführt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Häufigkeit der Ereignisse

Diagnose	Häufigkeit(%)
Zerebrale Blutung (Gruppe 1)	40
Einfachblutung	32
Mehrfachblutung	9
Ischämie (Gruppe 2)	26
Kontrolle (Gruppe3)	27

4.1.4 Blutdruck

Für die Systole tags ergab sich insgesamt ein Mittelwert von 135 mmHg mit einer Standardabweichung von 17 mmHg, während der diastolische Mittelwert tags bei 80 mmHg mit einer Standardabweichung von 10 mmHg liegt. Entsprechend betragen die Mittelwerte für die Systole nachts 121 mmHg mit einer Standardabweichung von 35 mmHg, für die Diastole 69 mmHg mit einer Standardabweichung von 21 mmHg. Eine Normotonie ließ sich mit 61,9% im gesamten Patientenkollektiv am häufigsten nachweisen. Zusammengefasst bilden die beiden Hypertoniegruppen insgesamt mit 35,5% den anteilmäßig zweitgrößten Anteil aller Patienten. Davon weisen 17,8% der Patienten eine isolierte systolische Hypertonie und weitere 16,7% eine Hypertonie auf. Die Minderheit mit 3,6% insgesamt bilden die Patienten mit der

Diagnose Hypotonie. Auf die einzelnen Gruppen bezogen wird zunächst deutlich, dass die Kontrollgruppe mit 96,7% erwartungsgemäß den größten Anteil an Normotonikern beinhaltet, gefolgt von der Ischämiegruppe und den Patienten mit multiplen Blutungsereignissen mit jeweils 50%. Ebenso findet sich bei den Patienten mit nur einem einzelnen Blutungsereignissen mit 48,4% ein ähnlich großer Anteil an Normotonikern. Hypertoniker sind bei den Patienten mit sowohl einem einzelnen als auch mit multiplen Blutungsereignissen mit 25,8% bzw. 25% fast gleich häufig vertreten, während sich in der Ischämiegruppe nur 18,2% und in der Kontrollgruppe kein Hypertoniker befindet. Eine isolierte systolische Hypertonie ist in der Ischämiegruppe mit 31,8% am häufigsten nachzuweisen, gefolgt von den Patienten mit einem einzelnen Blutungsereignis mit 22,6%. Nur 12,5% der Patienten mit multiplen Blutungsereignissen weisen dieses Merkmal auf, während es in der Kontrollgruppe nicht vertreten ist. Der größte Anteil an hypotonen Patienten befindet sich in der Patientengruppe mit multiplen Blutungsereignissen mit 12,5%, gefolgt von der Kontrollgruppe mit 4,4% und den Patienten mit einem einzelnen Blutungsereignis mit 3,2%. In der Ischämiegruppe sind keine Hypotoniker repräsentiert (Abbildung 4).

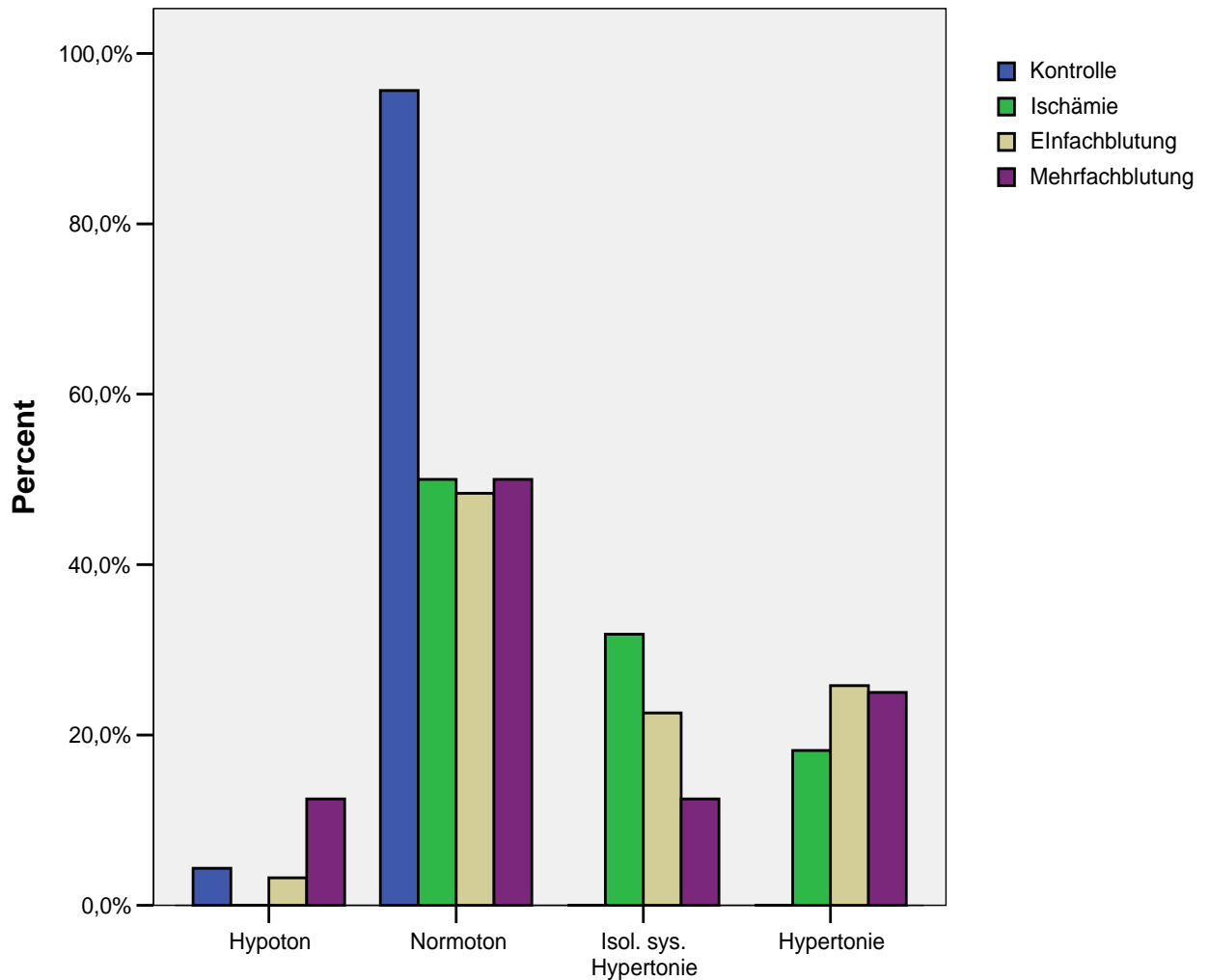


Abbildung 4: Blutdruckverhältnisse der einzelnen Gruppen

4.1.5 Zirkadiane Rhythmik

Für eine detailliertere Untersuchung des Blutdruckverlaufs und zirkadianer Charakteristika werden die Blutdruckdaten im Folgenden hinsichtlich weiterer Parameter, wie Mittelwerte der Systole und Diastole, die Systolen- und Diastolenvariabilitäten und die Systolen- und Diastolenamplitude jeweils für Tag- und Nachtwerte beschrieben und analysiert.

Blutdruckvariabilität

Die Blutdruckvariabilität wurde aus dem Durchschnittswert der Systole und Diastole der 24h-Blutdruckmessung bestimmt. Die Systolenvariabilität schwankt tagsüber um 13 mmHg (± 4), während sie sich nachts um den Wert von 12 mmHg (± 5) bewegt. Dementsprechend liegt die Diastolenvariabilität tagsüber bei 10 mmHg (± 3), wobei sie sich nachts auf 10 mmHg (± 4) beläuft. In der Gesamtübersicht sind zunächst keine Auffälligkeiten ersichtlich. Vielmehr verlaufen die Variabilitäten bei allen drei Gruppen nach einem fast gleichen Muster, wobei die Systolenvariabilität tagsüber wie auch nachts insgesamt meist etwas stärker ausgeprägt ist als die korrespondierende diastolische Variabilität. Weiter ist ersichtlich, dass der Wert der systolischen Variabilität am Tag meist über der nächtlichen liegt. Ebenso verhält sich dies bei Vergleich der diastolischen Tag- Nacht- Werte. Bei Vergleich der Gruppen zeigt sich weiterhin bei den Schlaganfallgruppen die systolische Blutdruckvariabilität tags gegenüber der Kontrollgruppe regelmäßig erhöht. Dagegen zeigt sich die durchschnittliche Systolenvariabilität nachts in der Kontrollgruppe über derjenigen der Schlaganfallgruppen (Abbildung 5).

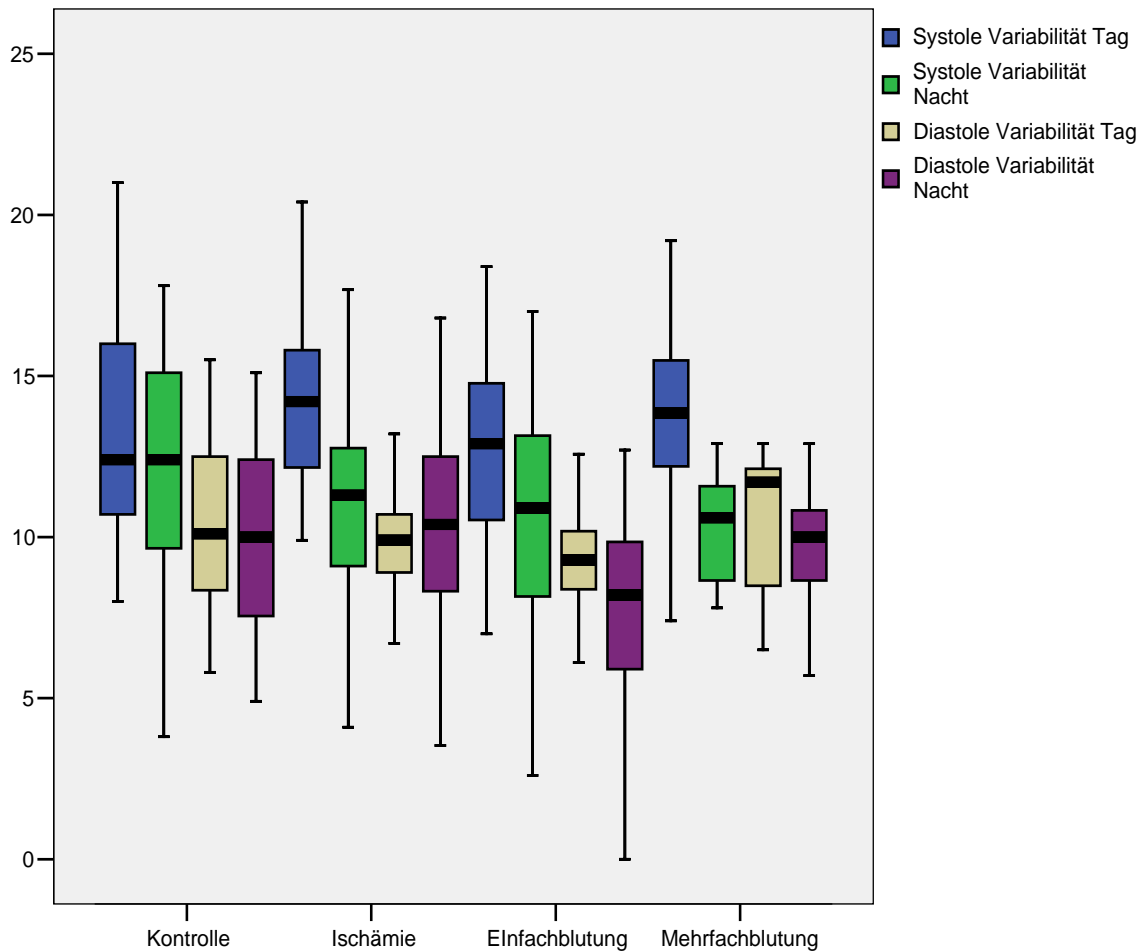


Abbildung 5: Darstellung der Blutdruckvariabilität

Blutdruckamplitude Tag-Nacht

Bei Betrachtung der Blutdruckamplituden in Abbildung 6 zeigt sich, dass sich für beide Blutungsgruppen eine etwas höhere mittlere Systolenamplitude feststellen lässt als in den anderen Gruppen. Die übrigen Parameter der einzelnen Gruppen verhalten sich nach einem sehr ähnlichen Muster. So liegen die Mediane bei allen Gruppen auf fast gleicher Höhe (Abbildung 6). In diesem Sinne ergeben sich bei der Berechnung der systolischen sowie diastolischen Tag-Nacht-Amplitude keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

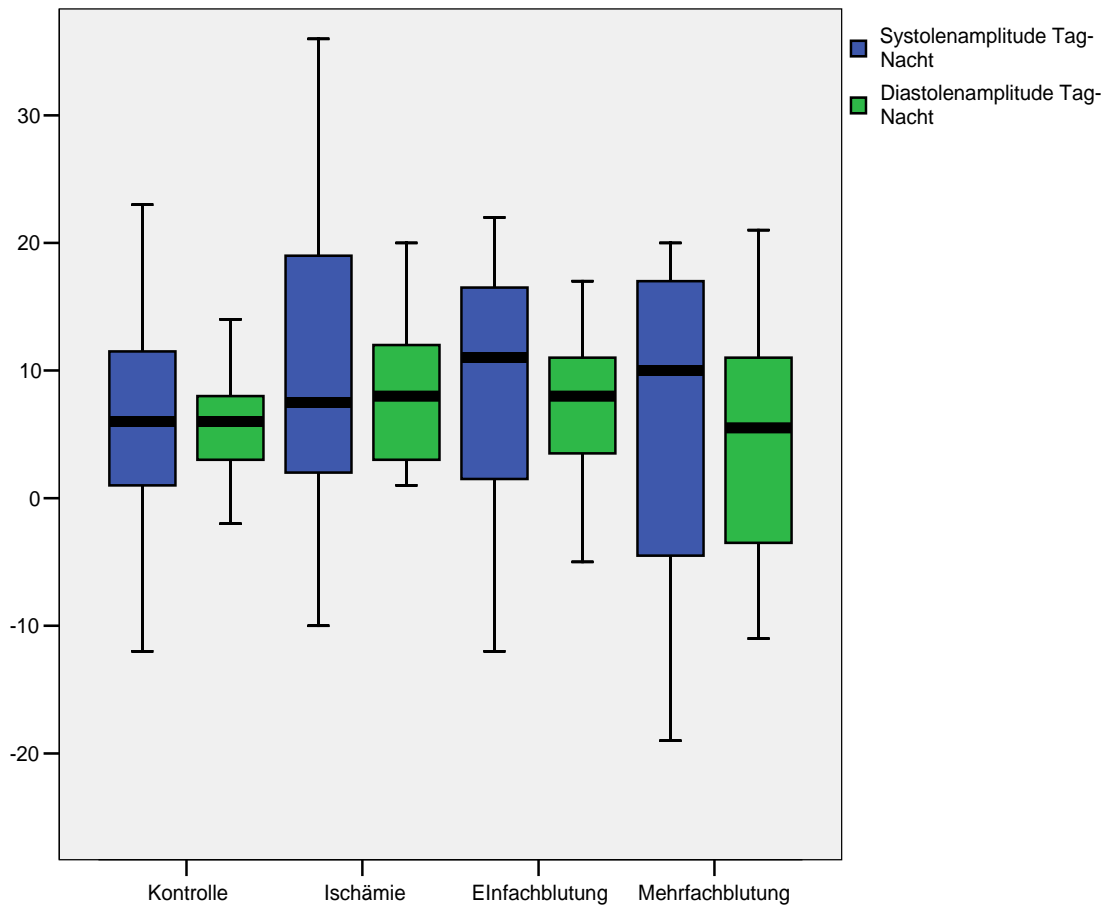


Abbildung 6: Darstellung der Blutdruckamplitude

Nachtverhalten

Im gesamten Kollektiv sind die Patienten mit verminderter nächtlicher RR-Reduktion mit 39,4% am stärksten vertreten, gefolgt von den Patienten mit einer physiologischen nächtlichen Reduktion mit 31,1%. Die Patienten mit der Diagnose „pathologischer nächtlicher Anstieg“ folgen mit einem Anteil von 19,3%. Der Rest mit

11% entfällt unter die nicht zu beurteilenden oder fehlgemessenen Daten, die mit „Sonstige“ bezeichnet wurden (Tabelle 5).

Tabelle 5: Verteilung des Nachtverhaltens im gesamten Patientenkollektiv

Nachtverhalten	Häufigkeit(%)
Sonstige	11
Normale Reduktion	31
Verminderte nächtl. Reduktion	39
Patholog. nächtl. Anstieg	19

Auf die einzelnen Gruppen berechnet, zeigt sich, dass sich in der Gruppe mit der Diagnose „Mehrfachblutung“ der größte Anteil an Patienten mit einer normalen nächtlichen Blutdruckreduktion von 50% befindet. Es folgen mit einem fast gleich großen Anteil die Patienten mit einer Einfachblutung mit jeweils 33,2% und die Ischämiegruppe mit 33,3% mit einer normalen nächtlichen Reduktion. In der Kontrollgruppe weisen 21,7% der Patienten dieses Merkmal auf. Eine verminderte nächtliche Reduktion lässt sich zu fast gleichen Teilen am häufigsten in der Kontrollgruppe mit 43,5% und in der Ischämiegruppe mit 42,9% nachweisen. In der Gruppe „Einfachblutung“ sind 38,7% der Patienten mit diesem Merkmal vertreten, während in der Gruppe der Patienten mit den Mehrfachblutungen nur 12,5% repräsentiert sind. Dagegen befindet sich der größte Anteil an Patienten mit einem pathologischen, nächtlichen Blutdruckanstieg in der Gruppe „Mehrfachblutung“ mit 37,5%. Mit einem fast gleich großem Anteil von 19% bzw. 19,4% folgen die Patienten der Ischämiegruppe bzw. der Gruppe „Einfachblutung“. Nur 13% der Patienten mit einem gesteigerten, pathologischen Nachtverhalten entfallen auf die Kontrollgruppe. Weiterhin befinden sich in der Kontrollgruppe der größte Anteil an Patienten mit 21,7%, die unter der Bezeichnung „Sonstige“ geführt werden, d.h. keine verwertbare

Datenerhebung verzeichnet werden konnte. Zwischen den einzelnen Gruppen bestanden hinsichtlich des Nachtverhaltens keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 7).

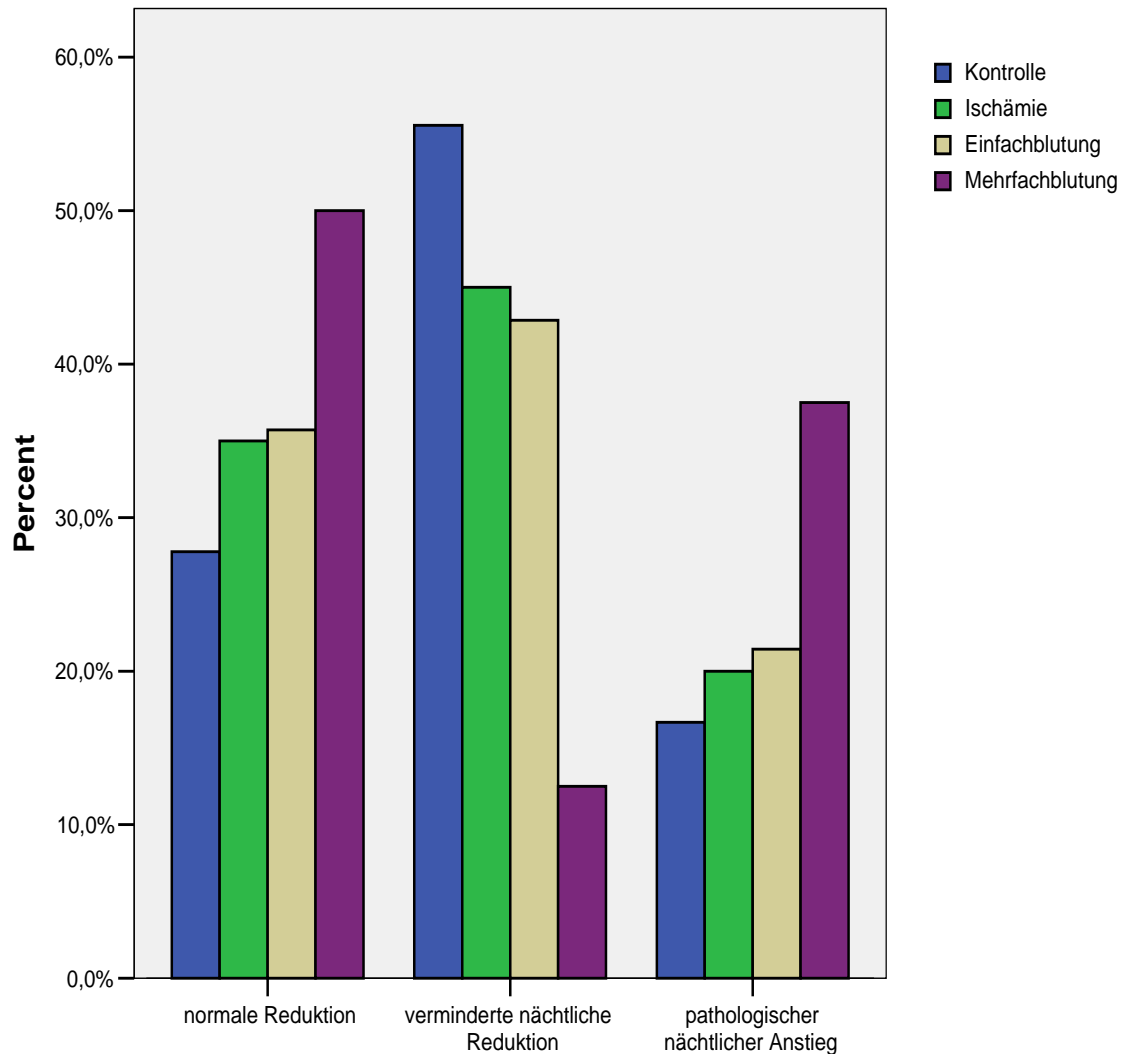


Abbildung 7: Darstellung des nächtlichen Blutdrucks

4.1.6 Korrelation Blutdruckhöhe vs. Blutdruckvariabilität

Um bisherige Studienergebnisse zu überprüfen, die eine positive Korrelation zwischen Blutdruckhöhe und Blutdruckvariabilität gezeigt haben, wurde auch in vorliegender Studie eine entsprechende Berechnung zwischen diesen beiden

Parametern erstellt. Dabei wurde jeweils eine Korrelation der einzelnen systolischen und diastolischen Blutdruckvariabilitäten jeweils tags und nachts mit dem entsprechenden zugehörigen Blutdruckwerten berechnet. Dabei ergab sich, dass bei Betrachtung des ganzen Kollektivs insgesamt auch in vorliegender Studie diese beiden Parameter signifikant miteinander positiv korrelieren. Bei Überprüfung dieses Zusammenhangs in den einzelnen Gruppen ergab sich für die Ischämiegruppe wie auch für die Patienten mit einem einzelnen Blutungsereignis eine positive signifikante Korrelation. Dagegen lässt sich bei den Patienten mit multiplen zerebralen Blutungen wie auch in der Kontrollgruppe zwar eine positive Korrelation feststellen; diese stellte sich jedoch als nicht signifikant dar.

4.1.7 Berechnung der Variationskoeffizienten

Zusätzlich wurde neben der Blutdruckvariabilität, die als Standardabweichung der mittleren Blutdruckwerte dargestellt ist, der Variationskoeffizient für die Schlaganfallsubgruppen berechnet. Bei der Ischämiegruppe lässt sich zunächst ein erhöhter diastolischer Variationskoeffizient vor allem nachts gegenüber den anderen Schlaganfallgruppen feststellen, während die anderen Parameter einen relativ ähnlichen Verlauf aufweisen (Abbildung 8). Insgesamt ergaben sich diesbezüglich keine signifikanten Ergebnisse.

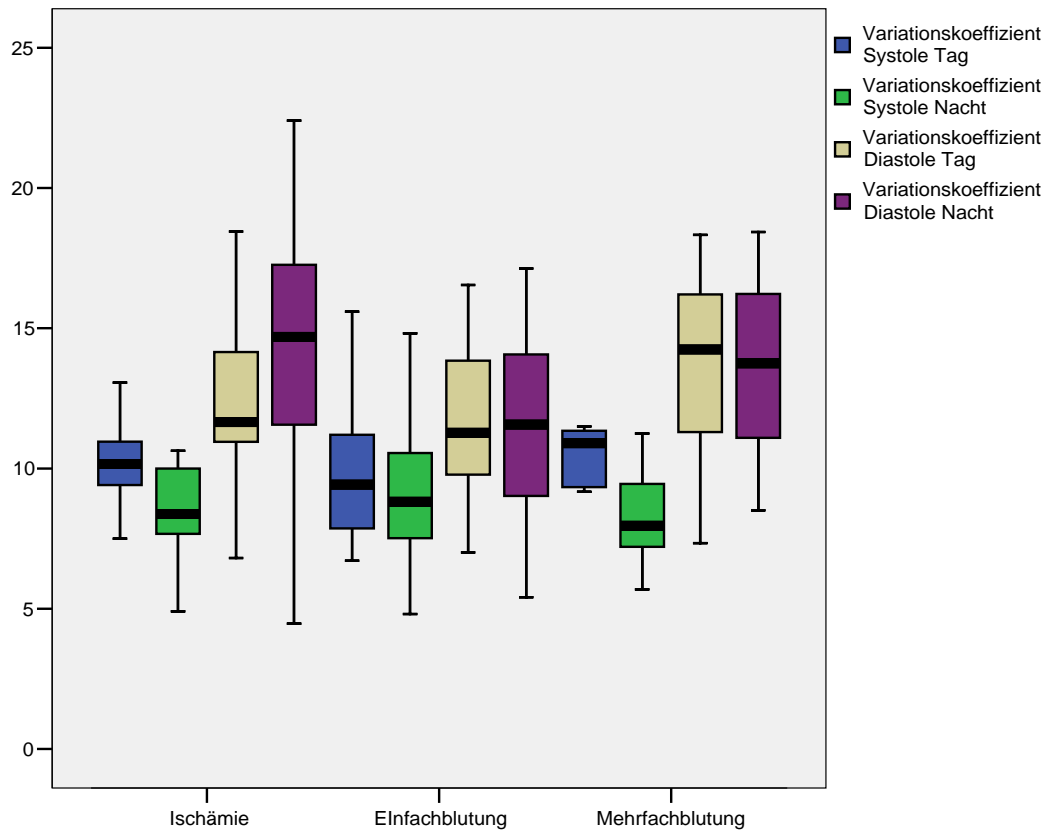


Abbildung 8: Darstellung der Variationskoeffizienten

4.2 Multivariate Analyse

4.2.1 ROC-Kurven und Logistische Regression für die Blutdruckvariabilität

4.2.2 Logistische Regression für die Blutdruckvariabilität

Vergleich Ischämie- vs. Kontrollgruppe

Bei Berechnung der logistischen Regression wurden als unabhängige Variablen die Systolen- und Diastolenvariabilität für jeweils tags und nachts zusammen verwendet. Die abhängigen Variablen sind in dieser Darstellung die Ischämie- und die Kontrollgruppe, die jeweils mit dem Wert 1 bzw. 0 kodiert sind. Es ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der Blutdruckvariabilität.

Vergleich Blutungs- vs. Kontrollgruppe

Ebenso zeigten sich keinerlei signifikante Ergebnisse bei Einbeziehung der Gruppen Blutung und Kontrolle in die logistische Regression, wobei die abhängigen Variablen

in diesem Fall die Blutungs- und die Kontrollgruppe waren. Als unabhängige Variablen wurden auch hier die Blutdruckvariabilität systolisch wie auch diastolisch zur Tag- wie auch Nachtzeit verwendet.

Vergleich Ischämie- vs. Blutungsgruppe

Auch bei Betrachtung der logistischen Regression unter Einbeziehung der Ischämie- und der Blutungsgruppe, die unter Verwendung der unabhängigen Variablen „Systolen- und Diastolenvariabilität tags und nachts“ berechnet wurden, zeigten sich keine signifikanten Resultate.

Vergleich Einfach- vs. Mehrfachblutung

Weiterhin ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse bei Einbeziehung der beiden Untergruppen mit den Patienten mit einzelner und solchen mit multiplen Blutungsereignissen. Auch hier wurde die systolische wie auch diastolische Variabilität tags und nachts für die Berechnung der logistischen Regression verwendet.

4.2.3 Logistische Regressionen für den Variationskoeffizienten

In der weiteren Analyse wurde auch für die systolischen und diastolischen Variationskoeffizienten jeweils tags und nachts logistische Regressionen für die einzelnen Schlaganfallgruppen berechnet, um Einflüsse der Blutdruckvariabilität in Abhängigkeit vom Blutdruck, wie in Kapitel 4.1.7 schon erwähnt, nochmals genauer einschätzen zu können.

Vergleich der Schlaganfallgruppen und der Kontrollgruppe

Bei Gegenüberstellung sowohl der Schlaganfallgruppe Ischämie mit der Kontrollgruppe wie auch bei Gegenüberstellung der Blutungsgruppe mit der Kontrollgruppe ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse. Ebenso bei Vergleich der Schlaganfallsubgruppen Mehrfach- und Einfachblutung ergaben sich keinerlei Signifikanzen.

Dagegen ergab die Berechnung der logistischen Regression beim Vergleich der beiden Gruppen Blutung und Ischämie ein signifikantes Ergebnis für den

diastolischen Variationskoeffizienten nachts. Dabei ist die Ischämiegruppe mit 0, die Blutungsgruppe mit 1 kodiert worden.

So stellt sich für den Parameter diastolischer Variationskoeffizient nachts eine signifikantes Ergebnis von 0,04 dar (Tabelle 6).

Tabelle 6: Darstellung für die abhängigen Variablen Blutung und Ischämie

	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Signifikanz
Variationskoeffizient Systole tags	-0,17	0,18	0,33
Variationskoeffizient Systole nachts	0,09	0,09	0,34
Variationskoeffizient Diastole tags	0,06	0,13	0,66
Variationskoeffizient Diastole nachts	-0,17	0,08	0,04

5. Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einfluss der Blutdruckvariabilität auf das Auftreten von hämorrhagischen Schlaganfällen zu untersuchen. Dazu wurde ein Vergleich der Patientengruppe mit zerebralen Blutungen und einer Patientengruppe mit zerebralen Ischämien unternommen. Weiterhin wurde zur Differenzierung ein Vergleich mit einer Kontrollgruppe durchgeführt. Ferner sollte innerhalb der Patientengruppe mit einem hämorrhagischen Insult untersucht werden, ob Patienten mit solitären und solche mit multiplen Blutungen Unterschiede bei der Betrachtung der Blutdruckvariabilität aufweisen.

5.1 Blutdruckvariabilität als unabhängiger Risikofaktor

Zunächst sollte die Relevanz der Blutdruckvariabilität als signifikanter, unabhängiger Risikofaktor untersucht werden. Es stellte sich dabei die Frage, ob die Blutdruckvariabilität als Risikofaktor für einen Schlaganfall bzw. eine Hirnblutung identifiziert werden kann.

Für die Darstellung der verschiedenen Einflüsse und der Identifizierung von signifikanten Parametern wurde, wie in Kapitel 4.2 aufgeführt, eine multivariate Analyse durchgeführt. Im ersten Schritt wurde dabei eine logistische Regression für sämtliche Blutdruckvariabilitäten erstellt.

Wie den Ergebnissen der logistischen Regressionen zu entnehmen war, zeigte sich bei allen Gegenüberstellungen der jeweiligen Gruppenvergleiche bei Einbeziehung der Blutdruckvariabilität kein signifikantes Ergebnis. In diesem Sinne konnte die Blutdruckvariabilität zunächst nicht als unabhängiger Risikofaktor nachgewiesen werden. Der Mittelwert der Standardabweichung, der hier die Blutdruckvariabilität darstellt, kann unter Umständen für die Darstellung der Variabilität ungeeignet sein, da nicht die relative Abhängigkeit von der Höhe des zugrunde liegenden Blutdrucks berücksichtigt wird. Dies könnte teilweise erklären, warum sich bei Berechnung der logistischen Regression unter Einbeziehung der Variabilität keine signifikanten Ergebnisse ergeben. Diese Möglichkeit wurde mit der Berechnung der Variationskoeffizienten umgangen, die die relativen Blutdruckschwankungen im Verhältnis zum mittleren Blutdruck berücksichtigen. Um die Blutdruckschwankungen

im Folgenden weiterführend zu untersuchen, wurde die logistische Regression mit den entsprechenden systolischen und diastolischen Variationskoeffizienten tags und nachts durchgeführt. Dabei zeigte sich allein bei Gegenüberstellung der Ischämiegruppe mit der Blutungsgruppe ein signifikantes Ergebnis für den diastolischen Variationskoeffizienten nachts.

Verschiedene andere Untersuchungen konnten ebenso in diesem Sinne bereits aufzeigen, dass die Blutdruckvariabilität einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von Organschäden, vor allem für eine zerebrale Ischämie, darstellt: Dabei wurde insbesondere ein positiver Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Blutdruckvariabilität und den jeweiligen Endorganschäden gefunden (Pepperell J.C., 2004; Parati G., 2005). Ebenso stellte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Ausprägung der Blutdruckvariabilität und hämorrhagischen Schlaganfall heraus (Manfredini et al., 2005; Tsivgoulis et al., 2005).

Bei Gegenüberstellung der beiden Schlaganfallsubgruppen Einfach- und Mehrfachblutung zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang in der logistischen Regression. Somit konnte die Blutdruckvariabilität in diesem Vergleich nicht als unabhängiger Risikofaktor festgestellt werden.

5.2 Vergleich der Schlaganfallsubgruppen mit einer Kontrollgruppe

Ziel des Vergleichs der Patienten mit zerebralen Blutungen bzw. mit zerebraler Ischämie und einer Kontrollgruppe war es, zu untersuchen, ob eine Veränderung der Blutdruckvariabilität und des Nachtverhaltens, gemäß anderen Studienergebnissen, in Zusammenhang mit den jeweiligen zerebralen Ereignissen steht bzw. Hinweise für ein Auftreten dieser Ereignisse geben kann und damit eine Differenzierung zwischen den einzelnen Gruppen erlaubt.

Vergleich der Gruppen Ischämie und Kontrolle

Hinsichtlich des Blutdrucks fällt in der Ischämiegruppe der Anteil an normotonen Patienten mit ungefähr der Hälfte auf, während der Anteil an Hypertonikern nur 25% beträgt. Dies ist insofern ungewöhnlich, als dass die Hypertonie mit einem Anteil von 70% als wichtigster Risikofaktor für das Auftreten von zerebralen Ischämien

beschrieben worden ist, wobei bei Vorliegen einer Hypertonie mit einer 12-fachen Erhöhung des Risikos einer Ischämie zu rechnen war (Gleixner et al., S.140 ff, 2005). In der Kontrollgruppe zeigte sich erwartungsgemäß ein stark ausgeprägter Anteil an Normotonikern.

Vor allem der Einsatz antihypertensiver Medikamente kann als Erklärung für den hohen Anteil an normotonen Patienten dienen. In der deskriptiven Analyse finden sich weiterhin, wie in Kapitel 4.1.5 und 4.1.6 dargestellt, keine Unterschiede zwischen der Ischämie- und der Kontrollgruppe hinsichtlich der Blutdruckvariabilität und der Blutdruckamplitude. Die Variabilität ist dabei sowohl für die Systole wie auch für die Diastole jeweils tagsüber meist höher als nachts, was die reduzierten nächtlichen bzw. die gesteigerten Aktivitäten am Tag reflektiert. Auch bei Betrachtung der Standardabweichung der Blutdruckvariabilität sowie der Standardabweichung der Blutdruckamplitude zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede.

Im Vergleich mit anderen Studien finden sich Gemeinsamkeiten, bei denen die zirkadianen Blutdruckverläufe sowohl der normotonen als auch der hypertonen Patienten nach einem ähnlichen Muster verliefen. Für beide Gruppen konnte ein erhöhtes Risiko für zerebrale Infarkte festgestellt werden. Dabei ähnelte das zirkadiane Blutdruckmuster dem physiologischen Blutdruckverlauf, wobei sich dabei vor allem morgendliche Blutdruckspitzen als entscheidend erwiesen, die, auch unabhängig von der Blutdruckhöhe, mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer zerebralen Ischämie einhergingen (Bjorklund et al, 2004; Kario et al., 2003). In einer anderen Untersuchung dagegen war das Risiko für einen Schlaganfall bei Patienten mit einem erhöhten systolischen oder diastolischen Blutdruck zusätzlich erhöht (Yong M. et al, 2005). Bei Betrachtung des Parameters Nachtverhalten ergaben sich teilweise ähnliche Ergebnisse wie bei anderen Untersuchungen, wobei das Nachtverhalten vor allem unter folgenden wesentlichen Gesichtspunkten betrachtet werden sollte:

Zum einen haben Patienten mit einem höheren Nacht- als Tagesblutdruck ein erhöhtes Risiko für zerebrale Blutungen (Bhalla et al., 2002; Shimada K., 1997). Zum anderen entwickeln extreme Dipper häufiger ischämische Insulte. Als möglicher Grund wird die durch die vermehrte nächtliche Blutdruckreduktion ausgelöste und

damit gleichzeitig erhöhte Variabilität vermutet (Shimada K. et al., 1997). Schließlich weisen Patienten mit einer verminderten nächtlichen Blutdruckreduktion von definitionsgemäß weniger als 10/5mmHg ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko für einen Hirninfarkt unabhängig von Alter, Geschlecht, Körpergewicht oder Tagesblutdruck auf (Yamamoto et al., 2005; Jain et al., 2004; O`Brian et al., 1997). Auch andere Studien weisen übereinstimmend darauf hin, dass für Patienten mit verminderter nächtlicher Reduktion sowie einem erhöhtem Nachtblutdruck über das Tagesniveau hinaus eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Ereignis Hirninfarkt besteht (Fava C. et al., 2005; Pringle E. et al, 2003). Weiterhin konnten hinsichtlich der Blutdruckwerte in einer retrospektiven Studie von Hata Y. et al. für das Ereignis Hirninfarkt signifikant erhöhte diastolische Messwerte nachts und damit eine verminderte nächtliche Blutdruckreduktion herausgestellt werden (Hata y. et al., 2000).

Vergleich der Gruppen Blutung und Kontrolle

Die Normotoniker stellen in der Blutungsgruppe mit insgesamt ca. 49% den größten Anteil. Im Gegensatz dazu liegt bei Patienten mit hämorrhagischen Schlaganfällen in bisherigen Statistiken der Anteil an Patienten mit einem Bluthochdruck bei ca. 80% (Gleixner et al., 2005).

Als Erklärung hierfür kann vor allem die Anwendung einer antihypertensiven Therapie bei den vormals hypertensiven Patienten dienen. Da die Diagnose Hypertonie einen ursächlichen Faktor sowohl für eine pathologische Entwicklung als auch für ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall darstellt, sind die Patienten auch in vorliegender Untersuchung entsprechend der Dringlichkeit und Notwendigkeit mit einer antihypertensiven Medikation eingestellt worden. Dies kann ebenso den geringen Anteil an Hypotonikern von 8% in dieser Gruppe erklären.

Weiterhin entfallen fast 39% in dieser Gruppe auf Patienten mit einer verminderten nächtlichen Reduktion und ca. weiter 19% auf Patienten mit einem gesteigerten pathologischen Nachtverhalten. Auch in einer anderen Untersuchung von Tsivgoulis et al. erwies sich damit übereinstimmend eine unzureichende Absenkung des nächtlichen Blutdrucks als Risikofaktor für einen zerebrale Blutung (Tsivgoulis et al., 2005).

Bei Vergleich der Kontrollgruppe und der Gruppe mit individuellem Blutungsereignis unterscheiden sich die systolischen und diastolischen Blutdruckamplituden jeweils für Tag und Nacht kaum. Ebenso verhalten sich bei dieser Gegenüberstellung die Mittelwerte der Blutdruckvariabilitäten nach einem ähnlichen Muster. Unterschiedlich zeigt sich lediglich eine erhöhte Standardabweichung der Systolenvariabilität nachts. Die höhere Systolenvariabilität nachts der Patienten mit einem solitärem Blutungsereignis kann den bisherigen Ergebnissen entsprechen, bei denen eine erhöhte systolische Blutdruckvariabilität mit einem erhöhten Risiko für nächtliche, zerebrale Ereignisse einherging (Pringle E. et al, 2003). Da tags physiologischerweise eine höhere Blutdruckvariabilität aufgrund der täglichen Aktivitäten festzustellen ist, kann eine erhöhte Blutdruckvariabilität gerade nachts eine zusätzliche vaskuläre Belastung darstellen.

Weiterhin wurde in anderen Studien wiederholt nachgewiesen, dass auch bei einem hämorrhagischen Schlaganfall nicht nur die Blutdruckhöhe, sondern unabhängig davon, das zirkadiane Blutdruckverhalten von signifikanter Bedeutung ist (Gallerani et al. 2003). Dabei waren nicht die Mittelwerte der Blutdruckvariabilitäten für die Differenzierung der Gruppen entscheidend, sondern vielmehr bestimmte Eigenschaften im zirkadianen Blutdruckverlauf, unabhängig von der Blutdruckhöhe, wie beispielsweise der ausgeprägte Blutdruckanstieg in den Morgenstunden. Dies betraf normotone und hypertone Patienten gleichermaßen (Bjorklund et al., 2004). Dies kann auch beim Vergleich dieser beiden Gruppen eine Erklärung dafür sein, dass die Blutdruckhöhe bzw. der Verlauf der Blutdruckvariabilität in der deskriptiven Analyse keine signifikanten Unterschiede aufzeigt.

Die Patientengruppe mit multiplen Blutungen unterscheidet sich von der Kontrollgruppe durch fast um die Hälfte niedrigere Mittelwerte der Blutdruckamplituden. Die geringer ausgeprägten Blutdruckamplituden lassen sich durch einen gesteigerten nächtlichen Blutdruck erklären. Weiterhin ergaben sich bei der Betrachtung der Gruppen Blutung vs. Kontrolle bei Einbeziehung der Blutdruckvariabilität in die Berechnung der logistischen Regression keine signifikanten Zusammenhänge. Andere Untersuchungen unterscheiden sich insofern von den vorliegenden Ergebnissen, als dass die Blutdruckvariabilität als Risikofaktor

für einen zerebrale Blutung im Vergleich mit einer Kontrollgruppe herausgestellt werden konnte (Wang et Xie, 2005; Parati G., 2005).

5.3 Unterschiede der Schlaganfallssubtypen

Untersucht werden sollte, ob die beiden Schlaganfallssubtypen Hirnischämie und Hirnblutung hinsichtlich der Blutdruckvariabilität sowie des Nachtverhaltens Charakteristika aufweisen, die eine Differenzierung aufgrund dieser Parameter erlauben.

Vergleich der Gruppen Blutung und Ischämie

Der Anteil an Hypertonikern ist in beiden Gruppen verglichen mit anderen Untersuchungen relativ niedrig, wobei in der Blutungsgruppe insgesamt ca. 21%, in der Ischämiegruppe 25% vorliegen. In der Literatur ist, wie schon erwähnt, der Anteil an Hypertonikern mit ca. 80% für erstere und ungefähr 70% für letztere Gruppe stark ausgeprägt. Eine Erklärung kann die antihypertensive Therapie darstellen, die alle Patienten erhielten. Dies kann die Blutdruckdaten beeinflussen und die Anzahl in den einzelnen Gruppen vermindern. Hinsichtlich des Nachtverhaltens zeigt sich mit ca. 43% in der Ischämiegruppe und ca. 27% in der Blutungsgruppe insgesamt ein hoher Anteil an Patienten mit verminderter nächtlicher Reduktion. Ebenso ist der Anteil an Patienten mit pathologisch gesteigertem nächtlichem Blutdruck in beiden Gruppen relativ stark vertreten.

Diese beiden Merkmale entsprechen unter anderem einem für diese zerebrale Pathologie typischen Nachtverhalten, das bei Vorliegen eines Hypertonus wahrscheinlich ist. Dieser kann ursächlich für einen unzureichenden Blutdruckabfall nachts bzw. eine nächtliche Blutdrucksteigerung sein (Kekes E., 2002). Übereinstimmungen ergeben sich mit Studien, die bestätigen konnten, dass eine verminderte nächtliche Reduktion des Blutdrucks im Zusammenhang mit einer zerebralen Ischämie steht (Hassler et al., 2005; Gallerani et al., 2002; Feigin et al., 2001). Dies würde eine zunehmende Schädigung der Gefäße und damit ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall unterlegen. Weiterhin konnte auch für Patienten mit

zerebraler Blutung eine verminderte nächtliche Reduktion als signifikanter Einflussfaktor festgestellt werden (Tsivgoulis et al, 2005).

Bezüglich der Blutdruckvariabilität wie auch der Blutdruckamplitude lassen sich in der deskriptiven Analyse zunächst, wie in Kapitel 4.1 dargestellt, keine signifikanten Unterschiede erkennen, die typische Merkmale einer Gruppenzugehörigkeit anhand dieser Parameter markieren.

In der logistischen Regression allerdings erwies sich bei Einbeziehung der Variationskoeffizienten in die Berechnung der diastolische Variationskoeffizient nachts als signifikant. Teilweise Übereinstimmung besteht mit anderen Untersuchungen, in denen ebenfalls die Blutdruckvariabilität mit zerebraler Ischämie in signifikanten Zusammenhang gebracht werden konnte. Zusätzlich wurde die Blutdruckvariabilität auch für den hämorrhagischen Schlaganfall als signifikanter Risikofaktor festgestellt (Manfredini et al., 2005; Tsivgoulis et al., 2005).

Weitere Unterschiede ergeben sich insofern, als dass in einer Studie von Kawano et al. vor allem erhöhte systolische Werte ein vermehrtes Auftreten von Hirninfarkten nach sich zog, während eine erhöhte Diastole auf eine größere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Ereignisses Hirnblutung hinwies (Kawano Y. et al., 2000). In einer anderen Untersuchung konnte jedoch gezeigt werden, dass sowohl erhöhte diastolische wie auch systolische Werte von Bedeutung für das Auftreten einer Hirnischämie sind. Durch eine medikamentöse Blutdrucksenkung konnte dort eine Verminderung des Risikos erreicht werden (Chobanian et al., 2003).

5.4 Vergleich der Schlaganfallsgruppen

Es sollte im Rahmen dieser Studie untersucht werden, ob sich die beiden Schlaganfallsgruppen Einfachblutung und Mehrfachblutung anhand der Blutdruckvariabilität unterscheiden lassen. Nach der Aufteilung der Patienten in der Hauptgruppe „Hirnblutung“ auf diese zwei Schlaganfallsgruppen, entfällt der Großteil der Patienten mit 80% auf die Gruppe mit einem einfachen Blutungsereignis. Eine Erklärung für die hohe Anzahl an Normotonikern kann, wie bereits erwähnt, einerseits die antihypertone Therapie sein, die vor allem bei Patienten mit hämorrhagischem Infarkt dringlich ist und zu einer entsprechenden Veränderung der

ursprünglichen Blutdruckverhältnisse führt. Das Nachtverhalten zeigt bei der Gruppe mit dem Ereignis Einfachblutung mit 39% eine verminderte Reduktion, wobei auch etwa 19% ein pathologisch gesteigertes Nachtverhalten aufweisen. Bei den Patienten mit multiplen Blutungsereignissen entfällt mit 38% ein hoher Anteil auf das Merkmal „gesteigertes pathologisches Nachtverhalten“. Diese Ergebnisse stimmen mit anderen Untersuchungen überein, die beide Parameter in signifikantem Zusammenhang mit dem Ereignis zerebrale Blutungen nachwies (Tsvivoglīs et al., 2005, Manfredini et al., 2003). Zusätzlich wurde festgestellt, dass ein Hypertonus, wie auch in vorliegender Studie, mit einem gesteigerten, nächtlichen Blutdruck korreliert (Gleixner et al., 2005; Kekes E., 2002).

Bei Betrachtung der Mittelwerte der Blutdruckamplituden und der Blutdruckvariabilitäten lassen sich bei Vergleich dieser beiden Gruppen keine nennenswerten Unterschiede erkennen. Im Gegensatz dazu fällt jedoch auf, dass die Standardabweichung der Blutdruckamplituden in der Patientengruppe mit den Einfachblutungen höher ist. Dies könnte Ausdruck des größeren Anteils an Hypertonikern in dieser Gruppe sein.

5.5 Klinische Relevanz

Die gewonnenen Daten unterstützen die Annahme, dass die Blutdruckvariabilität allgemein als unabhängiger Risikofaktor bei der Entstehung von ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen mit beteiligt und insofern klinisch bedeutsam ist. Dabei zeigte nur die Gegenüberstellung der beiden Schlaganfallgruppen Ischämie und Blutung in der logistischen Regression ein signifikantes Ergebnis für den Parameter diastolischer Variationskoeffizient nachts an. Dies stimmt mit anderen Studien überein, die für beide Schlaganfallgruppen die Blutdruckvariabilität wie auch das Verhalten des nächtlichen Blutdruckerhaltens als signifikante Einflussfaktoren feststellen konnten (Fava C. et al., 2005; Bjorklund K. et al., 2004).

Bei Vergleich sämtlicher Gruppen in der deskriptiven Analyse ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Blutdruckvariabilität bzw. des Variationskoeffizienten oder des Blutdruckverhaltens allgemein. Eine Erklärung hierfür konnten andere Untersuchungen geben, die nicht die Mittelwerte der

Blutdruckvariabilität für die Unterscheidung der Schlaganfallgruppen entscheidend fanden, sondern, unabhängig von der Blutdruckhöhe, besondere Muster des zirkadianen Blutdruckverlaufs, wie beispielsweise ein morgendlicher verstärkter Blutdruckanstieg, als signifikante Risikofaktoren für ein zerebrales Ereignis feststellten, wobei die Blutdruckvariabilität als entsprechender Risikofaktor bei normotonen Patienten sowohl für ischämische wie auch hämorrhagische Schlaganfälle nachgewiesen wurde (Manfredini et al., 2003).

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die Blutdruckvariabilität einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von zerebralen Ischämien hat und die Bestimmung dieses Parameters im praktischen Alltag sinnvoll ist. Diese Bestimmung ist umso dringlicher, da noch keine verlässlichen Ergebnisse über eine genaue Einschätzung der Größe des Einflusses bzw. des Risikos vorliegen (Sega et al., 2002; Inagawa T., 2003; Gallerani et al., 2003).

6. Zusammenfassung

Apoplektische Insulte stellen die dritthäufigste Todesursache, nach Herzinfarkt und malignen Tumoren, in Deutschland dar. Ca. 85% davon sind ischämisch bedingt, die restlichen 15% entfallen auf hämorrhagische Infarkte, wobei der Hypertonus als Hauptrisikofaktor identifiziert werden konnte. Vor allem die Erhöhung des nächtlichen Blutdrucks bzw. eine verminderte nächtliche Blutdruckreduktion scheint dabei einen wichtigen Parameter zu repräsentieren. Ebenso gibt es Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hirninfarkte bei Patienten mit einem extrem niedrigen nächtlichen Blutdruck. Weiterhin wurde in verschiedenen Studien die Blutdruckvariabilität als eigener, unabhängiger Risikofaktor herausgestellt.

Das Thema der vorliegenden Arbeit war es, Unterschiede und Zusammenhänge der Blutdruckvariabilität hinsichtlich zerebraler Hämorrhagien genauer zu untersuchen. Um dieses Ziel zu erreichen, wurde versucht, diese vor allem anhand eines Vergleichs mit einer Patientengruppe mit der Diagnose Hirninfarkt abzugrenzen. Zusätzlich wurde auch ein Vergleich mit einer Kontrollgruppe durchgeführt. Weiterführende Untersuchungen wurden innerhalb der Blutungsgruppe unternommen, indem die Patienten mit einer Hirnblutung in zwei Gruppen,

bestehend aus Patienten mit einer einfachen und solchen mit multiplen Blutungsereignissen aufgeteilt wurden.

Das Patientenkollektiv bestand aus 150 Patienten, die in drei Gruppen aufgeteilt wurden, so dass zunächst jeweils 50 Patienten auf eine Gruppe entfielen. Die Gruppen wurden entsprechend ihrer Diagnose Ischämiegruppe, Blutungsgruppe und Kontrollgruppe benannt. Die Blutungsgruppe wurde weiterhin ätiologisch nach Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma und solche ohne aufgeteilt, wobei die letzteren als relevante Patienten in vorliegende Studie aufgenommen wurden. Ebenso wurde die Ischämiegruppe nach den international anerkannten TOAST-Kriterien ihrer Ätiologie entsprechend (Makroangiopathie, Mikroangiopathie, Kardioembolisch und Sonstige) aufgeteilt. Die notwendigen Blutdruckmessungen wurden mit Hilfe der indirekten ambulanten 24-Stunden-Messung erhoben, um sowohl die Blutdruckhöhe als auch insbesondere die Blutdruckvariabilität und das Nachtverhalten ermitteln zu können. Die Blutdruckvariabilität wurde zur genaueren Differenzierung, neben der Einteilung in diastolische und systolische Werte, jeweils in Tag- und Nachtmessungen unterteilt, um zusätzliche Feinheiten des Einflusses der Variabilität auf bestimmte Ereignisse darstellen zu können. Die Variabilität entsprach in dieser Studie der Standardabweichung der gemessenen einzelnen Blutdruckdaten der 24-Stunden-Messung. Die Daten wurden mit einem Spacelab-Monitor aufgezeichnet, der die Messungen mit einer Frequenz von 15 Minuten tags sowie nachts alle 20 Minuten vornahm.

Weiterhin wurden die Variationskoeffizienten zu den entsprechenden systolischen und diastolischen Blutdruckvariabilitäten tags wie auch nachts berechnet, womit die Darstellung der Variabilität in Abhängigkeit von der Blutdruckhöhe möglich wurde. Der Variationskoeffizient errechnet sich dabei aus dem Quotienten des mittleren Blutdrucks und der Blutdruckvariabilität.

Die 24-Stunden-Messung beinhaltete neben der Aufteilung der Patienten hinsichtlich des Blutdruckverhaltens (hypoton, normoton, hyperton, isolierte systolische Hypertonie) auch eine Zuordnung ihres jeweiligen Nachtverhaltens (normale Reduktion, verminderte nächtliche Reduktion, pathologisch gesteigerter Blutdruck, Sonstige). In entsprechenden Signifikanztests konnten bei der deskriptiven Analyse hinsichtlich der Blutdruckvariabilität, des Variationskoeffizienten, der

Blutdruckamplitude, des Blutdruckverhaltens sowie auch des Nachtverhaltens keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Die Auswertung, die neben einer deskriptiven Analyse auch multivariate Berechnungen in Form der logistischen Regression und der ROC-Diagramme beinhaltet, zeigte zunächst keine signifikanten Ergebnisse, die einen Zusammenhang hinsichtlich der Blutdruckvariabilität zwischen den Schlaganfallgruppen aufzeigte.

Grundsätzlich erlaubte dabei die logistische Regression die Darstellung von mehreren Variablen gleichzeitig in einer Berechnung, wodurch die Einflussgewichte mehrerer ausgewählter Parameter betrachtet werden konnten. Die ROC-Analyse untersuchte den jeweils signifikanten Parameter der logistischen Regression, um dessen jeweilige Signifikanz alleine gegebenenfalls herauszustellen. Weiterhin wurden schließlich logistische Regressionen nach demselben Modell unter Einbeziehung derselben Parameter ebenso für die Variationskoeffizienten berechnet, um eventuelle Unterschiede bezüglich der Variabilität aufzudecken.

Bei den verschiedenen Gegenüberstellungen in der logistischen Regression konnte ein signifikantes Ergebnis bei Gegenüberstellung der Gruppen Ischämie und Blutung unter Einbeziehung der Variationskoeffizienten aufgezeigt werden. Dabei zeigte sich der diastolische Variationskoeffizient nachts signifikant, wobei Patienten mit zunehmender Höhe des Variationskoeffizienten mit einer größeren Wahrscheinlichkeit der Ischämiegruppe zugeordnet werden konnten.

7. Literaturverzeichnis

Adams H.P. Jr, Bendixen B. H., Kappelle L. J., Biller J., Love B. B., Gordon D. L., Marsh E. E.

Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST.

Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

Stroke 1993; 24:35-41

Asmar R., Boutelant S., Chaigon M., Guedon J., Topouchian J., Mallion J.-M. and Safar M.

Repeated measurements of non-invasive ambulatory blood pressure: distinction between reproducibility and the proper effect of placebo

Blood Pressure Monitoring 1996, 1: 283-288

Beevers M. and Beevers D. G.

Blood pressure measurement in the next century: a plea for stability

Blood Pressure Monitoring 1996, 1 (suppl 2):S117-120

Berrut G., Bouhanick B., Fabbri P., Guioteau G., Lalanne P., Marre M. and Fressinaud P.

Loss of the nocturnal decline in blood pressure in subjects with essential hypertension and microalbuminuria

Blood Pressure Monitoring 1996, 1:469-473

Bhalla A., Singh R., Sachdev A., D`Cruz S., Duseja A.

Circadian pattern in cerebrovascular disorders

J Hum Hypertens 2002;50:526-7

Bieniaszewski L., Staessen J. A., Thijs L. and Fagard R.

Ambulatory blood pressure monitoring in clinical trials

Annals of the New York Academy of Sciences 1996, Vol 783, Issue 1 298-303

Bjorklund K., Lind L., Zethelius B., Berglund L., Lithell H.

Prognostic significance of 24-h ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men
Hypertens 2004 Sep; 22(9):1663-6

Boley E., Pickering T. G., James G. D., de Simone G., Roman M. J., and Devereux R. B.

Relations of ambulatory blood pressure level and variability to left ventricular and arterial function and to left ventricular mass in normotensive and hypertensive adults
Blood Pressure Monitoring 1997, 2: 323-33

Carey B. J., Eames P., Blake M., Phanerai R., Potter J.

Dynamic Cerebral Autoregulation Is Unaffected by Aging
Stroke 2000; 31: 2895- 2900

Casetta I., Graniero E., Fallica E., Cecilia O., Paolino E., Manfredini R.

Patient Demographic and Clinical Features and Circadian Variation in Onset of Ischemic Stroke
Arch Neurol. 2002;59:48-53

Casetta I., Granieri E., Portaluppi F., Manfredini R.

Circadian Variability in Hemorrhagic Stroke
JAMA, 2002- Vol 287, No 10

Chamontin B.

Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive drugs: methodological aspects
Blood Pressure Monitoring 1996, 1:213-216

Chamontin B., Jacques A., Isabelle G.-F. and Michel S.

Dippers and non-dippers among overweight hypertensive men
Blood Pressure Monitoring 1996, 1:329-332

Chau N. P. and Chanudet X.

The trough: peak ratio and the normalization of blood pressure profiles
Blood Pressure Monitoring 1996, 1: 267- 271

Chobanian A. V.; Bakris G. L.; Black H. R., Cushman W. C.; Green L. A.; Izzo J. L., Jr;
Jones D. W.; Materson B. J.; Oparil S.; Wright J. T., Jr; Roccella E. J., Frattola A.,
Parati G., Cuspidi C., Albin F. and Mancia G.
Prognostic value of 24-hour blood pressure variability
Journal of Hypertension 1993, 11: 1133- 1137

Clement D. L., De Buyzere M. and Duprez D. D.
Influence of drugs on blood pressure variability
Journal of Hypertension 1994, 12 (suppl 8): S49- 53

Clement D. L., De Buyzere M. and Duprez D.
Why do we need to perform ambulatory blood pressure monitoring? Conversation with
the patient
Blood Pressure Monitoring 1996, 1: S231-233

Coats A. J. S.
Circadian and other variability in blood pressure and heart rate
Blood Pressure Monitoring 1996, 1 (suppl 1): S3- S6

Coats A. J. S.
What blood pressure measurements should be used for the ideal clinical trial?
Blood Pressure Monitoring 1996,1 (suppl 2): S41-44

Coca A.

Circadian rhythm and blood pressure control: physiological and pathophysiological factors

Journal of Hypertension 1994, 12 (suppl 5): S13- S21

Colin I. J.

New Pharmacologic Approaches to the Management of Hypertension

American Journal of Hypertension 1997;10:299

Conway J.

Blood Pressure and Heart Rate Variability

Journal of Hypertension 1986, 4:261- 263

Cuspidi C., Meani S., Salerno M., Valerio C., Fusi V., Severgnini B., Lonati L.,
Magrini F., Zanchetti A.

Reproducibility of nocturnal blood pressure fall in early phases of untreated essential hypertension: a prospective observational study

J Hum Hypertens 2004 Jul;18(7):503-9

Dandapani B. K., MD; S. Suzuko, MD; Roger E. Kelley, MD; Yolanda Reyes-Iglesias, MD; Robert C. Duncan, PhD

Relation Between Blood Pressure and Outcome in Intracerebral Hemorrhage
Stroke 1995; 26: 21-24

Dart R. A. and Berg R. L.

The clinical utility of ambulatory blood pressure monitoring in a multispecialty clinic setting

Blood Pressure Monitoring 1996, 1: 475-480

Deepak L. B., James G. D., Pickering T. G. and Devereux R. B.

Relation of arterial pressure level and variability to left ventricular geometry in normotensive and hypertensive adults

Blood Pressure Monitoring 1996,1: 415- 424

Del Torre M., Mormino P., Roman E., Michieletto M. and Palatini P.
Comparison between office and ambulatory blood pressure in young and elderly
subjects with isolated systolic hypertension
Blood Pressure Monitoring 1996, 1: 457-462

Deutsche Hochdruckliga
AWMF online, Leitlinie Arterielle Hypertonie 2004

Dawson S. L., MRCP; Manktelow B. N., MSc; Robinson T. G., MD; Panerai R. B.,
PhD; Potter J. F., DM
Which Parameters of Beat-to- Beat Blood Pressure and Variability Best Predict Early
Outcome After Acute Ischemic Stroke?
Stroke
2000;31: 463- 468

Dorsch N. W. C.
Haemorrhagic stroke
Australian Family Physician Vol.26, No 10, Oct 1997

Donner-Banzhoff N., Chan Y., Szalai J. P. and Hilditch J. R.
Is the clinic-home blood pressure difference associated with psychological distress? A
primary care- based study
Journal of Hypertension 1997, 15:585-590

Dutrey-Dupagne C., Vaur L., Genes N., Mallion J.- M., Meredith P. and Elkik F.
Errors in through:peak ratio determinations induced by patient behaviour
Blood Pressure Monitoring 1996, 1: 273-277

Eames P. J.; Blake M. J.; Dawson S. L.; Panerai R. B.; Potter J. F.
Dynamic cerebral autoregulation and beat to beat blood pressure control are
impaired in acute ischaemic stroke

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 72: 467-72

Elliott H. J.

Blutdruckkontrolle über 24 Stunden

Science Press 1995

Elliott H. J.

Trough: peak ratio and twenty-four-hour blood pressure control

Journal of Hypertension 1994, 12 (suppl 5): S29- S33

Elliott H. L. and Meredith P. A.

Clinical implocation of the trough:piak ratio

Blood Pressure Monitoring 1996, 1 (suppl 1): S47- S51

Eto M, Toba K., Akishita M, Kozaki K., Watanabe T., Kom S., Hashimoto M., Ako J., Iijima K., Sudoh N., Yoshizumi M., Ouchi Y.

Impact of blood pressure variability on cardiovascular events in elderly patientes with hypertension

Hypertens Res. 2005 Jan;28(1):1-7

Faggard R., Staessen J. and Thijs L.

Ambulatory blood pressure during antihypertensive therapy guided by conventional pressure

Blood pressure Monitoring 1996, 1:279- 281

Fagard R., Staessen J. and Thijs L.

Optimal definition of daytime and night-tome blood pressure

Blood Pressure Monitoring 1997, 2: 315-321

Fagard R., Staessen J. and Thijs L.

Twenty-four-hour- blood pressure measurements analytic aspects

Blood Pressure Monitoring 1996, 1 (suppl 1): S23-25

Fava C., Burri P., Almgren P., Arcaro G., Groop L., Lennart Hulthen U., Melander O.
Dipping and variability of blood pressure and heart rate at night are heritable traits
Am J Hypertens. 2005 Nov; 18(11):1402-7

Feigin V. L., Anderson N. E., Broad J. B., Pledger M. J., Bonita R.
Is there a temporal pattern in the occurrence of subarachnoid hemorrhage in the
southern hemisphere?
Stroke 2001 Mar; 32(3):613-9

Feigin V. L., Anderson C. S., Rodgers A., Bennett D. A.
Subarachnoid hemorrhage occurrence exhibits a temporal pattern- evidence from
meta-analysis
Eur J Neurol. 2002 Sep;9(5):511-6

Fogari R. , Corradi L., Zoppi A., Lusardi P. and Poletti L.
Repeated office blood pressure controls reduce the prevalence of white-coat
hypertension and detect a group of white-coat normotensive patients
Blood Pressure Monitoring 1996, 1:51-54

Gallerani M., MD; Portaluppi F., MD; Maida G., MD; Chiergato A., MD; Calzolari F.,
MD; Trapella G., MD; Manfredini R., MD
Circadian and Circannual Rhythmicity in the Occurrence of Subarachnoid Hemorrhage
Circulation 2003;108:e72

Gerin W., Rosofsky M., Pieper C. and Pickering T. G.
A test of reproducibility of blood pressure and heart rate variability using a controlled
ambulatory procedure
Journal of Hypertension 1993, 11: 1127- 1131

Gleixner, Müller, Wirth
Neurologie und Psychiatrie

Medizinische Verlags- und Informationsdienste 2005

Gosse P.

Methods of measurement

Blood Pressure Monitoring 1996, 1:211

Gosse P., Bougaleb M., Egloff P., Lematyer P. and Clementy J.

Clinical significance of white-coat hypertension

Journal of Hypertension 1994, 12 (suppl 8):S43-47

Gosse P., Campello G., Roudaut R., and Dallacchio M.

High Night Blood Pressure in Treated Hypertensive Patients: Not Harmless

American Journal of Hypertension 1988; 1: S195-198

Grosch S., Saint-Remy A., Krzesinski J. M.

Blood pressure variability

Rev. Med. Liege 2005 Mar; 60(3):147-53

Hata Y, Kimura Y, Muratani J; Fukiyama K; Kawano Y; Asjida T; Yokouchi M; Imai Y;

Ozawa T; Fujii J; Omai T

Office blood pressure variability as a predictor of brain infarction in elderly hypertensive patients

Hypertens Res 2000; 23: 553-60

Hassler C., Burnier M.

Circadian variations in blood pressure: implications for chronotherapeutics

Am J Cardiovasc Drugs 2005;5(1):7-15

Hickey J. V., Salmeron E. T., Lai J. M.

Twenty-four- Hour blood pressure variability after acute ischemic stroke

Crit Care Nurs Q. 2002 Aug.;25(2):1-12;quiz 74-5

Hossman V.

Circadian changes of Blood Pressure and Stroke
Cerebral Circulation and Stroke 1971; 203-208

Imai Y., Abe K., Munakata M., Sakuma H., Hashimoto J., Imai K., Sekono H. and
Yodhinaga K.

Does ambulatory blood pressure monitoring improve the diagnosis of secondary
hypertension?

Journal of Hypertension 1990, 8 (suppl 6): S71- S75

Imai Y., Ohkubo T., Sakuma M., Tsuji I., Satoh H., Nahai K., Hisamichi S. and Abe K.
Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood
pressure measures at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective
observation in a cohort from Ohasama, northern Japan

Blood Pressure Monitoring 1996, 1: 251-254

Imai Y., Ohkubo T., Tsuji I., Nagai K., Satoh H., Hisamichi S. and Abe K.

Prognostic value of ambulatory and home blood pressure measurements in
comparison to screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama

Blood Pressure Monitoring 1996; 1 (Suppl 2): S51- 58

Inagawa T.

Seasonal variations in the incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in
hospital- and community-based studies

Neurosurg. 2002 Mar; 96(3):497-509

Inagawa T.

Diurnal and seasonal variations in the onset of primary intracerebral hemorrhage in
individuals living in Izumo City, Japan

J Neurosurg. 2003 Feb;98(2):326-36

Inagawa T., Takechi A., Yahara K., Sito J., Moritake K., Kobayashi S., Fujii Y., Sugimura C.

Primary intracerebral and aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan.

Part 1: incidence and seasonal and diurnal variations

Neurosurg. 2000 Dec;93(6):958-66

Jain S., Nanboodri K. K., Kumari S., Prabhakar S.

Loss of circadian rhythm of blood pressure following acute stroke

BMC Neurol. 2004 Jan 6;4:1

Johnston K. C., MD; A. F. Connors, Jr, MD; D.P. Wagner, OhD; W. A. Knaus, MD; .-

Q- Wang, MS; E. Clarke Haley, Jr, MD;

A predictive risk model for outcomes of ischemic stroke

Stroke 2000; 31: 448-455

Jönsson B. G.

Cost-benefit of treating hypertension

Journal of Hypertension 1994, 12 (suppl 10): S65- S70

Kario K., Pickering T. G., Umeda Y., Hoshide S., Hoshide Y., Morinari M. Murata M.,

Kuroda T., Schwartz J. E., Shimada K.

Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study

Circulation 2003 Mar 18; 107(10):1401-6

Kekes E.

Diurnal changes in blood pressure and their consequences

Orv Hetil. 2002 Oct. 6;143(40):2273-7

Kikuya M., Hozawa A., Ohodubo T., Tsuji I., Michimata M., Matsubara M., Ota M.,

Nagai K., Araki T., Satoh H., Ito S., Hisamichi S., Imai Y.

Prognostic Significance of Blood Pressure and Heart Rate Variabilities

Hypertension 2000; 36: 901-906

Lantelme P. and Milon H.

Hypertension, Blood Pressure Variability, and Target Organ Damage

Fundam Clin Pharmacol 1998; 12 (Suppl 1): 57s- 63s

Laroche P.

Circadian variation in blood pressure: dipper or nondipper

J Clin Hypertens 2002 Jul- Aug;4(4 Suppl 1):3-8

Lipicky R. jr.

Through: Peak ratio: the rationale behind the United States and Drug Administration recommendations

Journal of Hypertension 1994, 12 (suppl 8):S17-S19

Kouame N., Cleroux J., Lefebvre J., Elliso R. and Lacourciere Y.

Incidence of overestimation and underestimation of hypertension in a large sample of Canadians with mild-to moderate hypertension

Blood Pressure Monitoring 1996, 1:389-396

Makino Y., MD; Kawano Y., MD; Minami J., MD; Yamaguchi T., MD; Takishita S., MD

Risk of Stroke in Relation to Level of Blood Pressure and Other Risk Factors in Treated Hypertensive Patients

Stroke 2000; 31:48-52

Mallion J.-M., Baguet J.- P., Noirclerc M., Remell F., Siche J.- P., Boutelant S., De Gaudermaris R.

Blood pressure measurement in other illnesses and hypotension : usefulness of ambulatory measures of blood pressure measurements

Blood Pressure Monitoring 1996, 1 (suppl 2): S19-26

Mallion J.-M., De Gaudemaris R., Baguet J.-P., Azzouzi L., Quesada J.-L., Sauzeau C., Siche J.-P., Tremel F. and Boutelant S.

Acceptability and tolerance of ambulatory blood pressure measurement in the hypertensive patient

Blood Pressure Monitoring 1996,1: 197- 203

Mallion J.- M., De Gaudemaris R., Sivhe J.- P., Maitre A. and Pitiot M.

Day and night blood pressure values in normotensive and essential hypertensive subjects assessed by twenty- four- hour ambulatory monitoring

Journal of Hypertension 1990, 8 (Suppl 6): S49- S55

Mancia G., Ferrari A., Gregorini L., Parati G., Pomidossi G., Bertinierti G., Grassi G., Di Rienzo M., Pedotti A. and Zanchetti A.

Blood Pressure and Heart Rate Variabilities in Normotensive and Hypertensive Human Beings

Circ Re 1983, 53: 96-104

Mancia G., Frattola A., Groppelli A., Omboni S., Parati G., Ulian L. and Villani A.

Blood pressure reduction and end-organ damage in hypertension

Journal of Hypertension 1994, 12 (suppl 8): S35- S42

Mancia G. and Parati G.

Commentary on the revised British Hypertension Society protocol for evaluation of blood pressure measuring devices: a critique of aspects related to 24-hour ambulatory blood pressure measurement

Journal of Hypertension 1993, 11:595-597

Manfredini R., Boari B., Portaluppi F.

Morning Surge in Blood Pressure as a Predictor of Silent and Clinical Cerebrovascular Disease in Elderly Hypertensives

Circulation 2003 Sep;108(10) : e72-3

Manfredini R., Boari B., Smolensky M. H., Salmi R., la Cecilia O., Maria Malagoni A., Haus E., Manfredini F.

Circadian variation in stroke onset: identical temporal pattern in ischemic and hemorrhagic events

Chronobiol Int. 2005;22(3):417-53

Mansoor G. A.

Paper alert

Blood Pressure Monitoring 1997, 2: 353-354

Mansoor G. A., Filho A. J. P. and White W. B.

Effects of three methods of analysis on ambulatory blood pressure indicis and the early morning rise in blood pressure

Blood Pressure Monitoring 1996,1:355-360

Mansoor G. A. and White W. B.

The patient with an exaggerated white- coat effect

Blood Pressure Montitoring 1996, 1:75-79

Marshall J.; MD

Diurnal Variation in Occurence of Strokes

Stroke 1977; 8; 230-231

Messerli F. H. and Michalewicz L.

Caridiac Effects of Combination Therapy

American Journal of Hypertenion 1997, 10:146-152

Meyer- Sabellek W. A.

Is it possible to file and approve a new antihypertensive without ambulatory blood pressure monitoring?

Blood Pressure Monitoring 1996, 1:317-319

Morfis L., Schwartz R. S., Poulos R., Howes L. G.
Blood Pressure Changes in Acute Cerebral Infarction and Hemorrhage
Stroke 2003, 28 (7): 1401

Musso N. R. and Lotti G.
Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring
Blood Pressure Monitoring 1996, 1:105-109

Myers M. G.
The white-coat effect in treated hypertension
Blood Pressure Monitoring 1996, 1:247-249

Nishioka Y., Sashika H., Andho N., Tochikubo O.
Relation between 24-h heart rate variability and blood pressure fluctuation during
exercise in stroke patients
Circ J 2005 Jun; 69(6):717-21

Nyquist P. A., Brown R. D. Jr., Wiebers D. O., Crowson C. S., O'Fallon W. M.
Circadian and seasonal occurrence of subarachnoid and intracerebral hemorrhage
Neurology 2001 Jan. 23;56(2):190-3

Otsuka K., Cornelissen G., Halberg F. and Oehlerts G.
Excessive circadian amplitude of blood pressure increases risk of ischaemic stroke
and nephropathy
Journal of Medical Engineering and Technology 1997, Vol 21, No 1, S.23- 30

O'Brien E., Atkins N. and Staessen J.
Are overnight dip and target-organ damage related? A clinical perspective
Blood Pressure Monitoring 1996, 1(suppl 1):S41-46

O'Brien E.
Where are we now? Sphygmomanometry in the 20th century
Blood Pressure Monitoring 1996, 1 (suppl 2): S9- S13

O'Brien E.

How will we ensure accuracy in the future?

Blood Pressure Monitoring 1996, 1 (suppl 2): S109- 112

O'Brien E., Sheridan J., O'Malley K.

Dippers and Non-Dippers

Journal of Geriatr Soc 1984; 32:896-99

Omae T., Oito J. and Ueda K.

The Japanese experience in hemorrhagic stroke

Journal of Hypertension 1994, 12 (suppl 10): S19-23

O'Rourke M. F.

Arterial pressure: what should we be measuring?

Blood Pressure Monitoring 1996,1 (suppl 2): S 97- S103

Padfield P. L., Stewart M. J. and Gough K.

The role of self-measurement of blood pressure in the management of hypertension

Blood Pressure Monitoring 1996, 1 (suppl 2): S15-S18

Parati G.

Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension

J Hypertens 2005 Apr; 23 Suppl 1: S19-25

Parati G., Di Rienzo M. and Mancia G.

Neural cardiovascular regulation and 24- Hour blood pressure and heart rate variability

Annals of the New York Academy of Sciences, Vol 783; 1996

Parati G., Di Rienzo M., Ulian L., Santucci C., Tortorici E. and Mancia G.

Blood pressure variability: methodological aspects, mechanisms and clinical relevance

Blood Pressure Monitoring 1996, 1 (suppl 2): S87- S96

Parati G., Ravogli A., Frattola A., Gropelli A., Ulian L., Santucci C. and Mancia G.
Blood pressure variability: clinical implications and effects of antihypertensive treatment

Journal of Hypertension 1994, 12 (suppl 5): S35-40

Parati G., Ravogli A., Mutti E., Santucci C., Omboni S. and Mancia G.
Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive drugs

Journal of Hypertension 1994, 12 (suppl 8): S9-15

Parati G., Pomidossi G., Albini F., Malaspina D. and Mancia G.

Relationship of 24hour Blood Pressure Mean and Variability to Severity of Target-Organ Damage in Hypertension

Journal of Hypertension 1987, 5:93-98

Parati G., Pomidossi G., Cadadei R., Ravogli A., Gropelli A., Cesana B. and Mancia G.

Comparison of the cardiovascular effects of different laboratory stressors and their relationship with blood pressure variability

Journal of Hypertension 1988, 6:481- 488

Parati G., Ulian L., Santucci C. and Mancia G.

Reproducibility of blood pressure measurements

Blood Pressure Monitoring 1996, 1:205-209

Parati G., Zanchetti A. and Mancia G.

One hundred years of blood pressure measurement: a tribute to Scipione Riva-Rocci

Blood Pressure Monitoring 1996, 1 (suppl 2): S3- S7)

Pelosio A., Longhi C., Marchetti P., Menniti-Ippolito F., Traversa G.

Siesta, night sleep and blood pressure dropping

Blood Pressure Monitoring 1996, 2:27-30

Pessina A. C. and Palatini P.

Blood pressure reduction during treatment: day and night or daytime only?

Journal of Hypertension 1994, 12 (suppl 8): S63- S66

Phillips R. A., Sheinart K. F., Godbold J. H., Mahboob R., Tuhim S.

The association of blunted nocturnal blood pressure dip and stroke in a multiethnic population

Am J Hypertens 2000 Dec; 13(12):1250-5

Pickering T. G.

Clinical aspects of twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring

Blood and Pressure Monitoring 1996, 1 (suppl 1): S17- S 21

Pickering T. G.

The ninth Sir George Pickering memorial lecture

Ambulatory monitoring and the definition of hypertension

Journal of Hypertension 1992, 10: 401-409

Pickering T. G.

White-coat hypertension in a changing era of medical care

Blood Pressure Monitoring 1996, 1(suppl 2):S27-32

Pickering T. G. and James G. D.

Ambulatory blood pressure and prognosis

Journal of Hypertension 1994, 12 (suppl 8): S29-33

Plat F. and Ravi S.
Management of Hypertension
The Role of Combination Therapy
American Journal of Hypertension 1997;10:262-271

Poirier L., Cleroux J., Lefebvre J., Yardley C. and Lacourciere Y.
Usefulness of ambulatory blood pressure monitoring in detecting the additional antihypertensive effect of non-pharmacologic treatment
Blood Pressure Monitoring 1996, 1:33-38

Portaluppi F., Cortelli P., Provini F., Plazzi G., Manfredini R. and Lugaresi E.
Alteration of sleep and circadian blood pressure profile
Blood Pressure Monitoring 1997, 2: 301-313

Prasad N., MacFayden R. J., Peebles L., Anderson J. and MacDonald T. M.
The white-coat response in ambulatory blood pressure monitoring: elimination and attenuation
Blood Pressure Monitoring 1996, 1:481-484

Pringle E., Phillips C., Thijs L., Davidson C., Staessen J. A., de Leeuw P. W., Jaaskivi M., Nachev C., Parati G., O'Brien E. T., Tuomilehto J., Webster J., Bulpitt C. J., Fagard R. H;
Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population
J Hypertens 2003 Dec;21(12):2251-7

Roman M. J., Pickering T. G., Schwartz J. E., Cavallini M. C., Pini R. and Devereux R. B.
Is the absence of a normal nocturnal fall in blood pressure (nondipping) associated with cardiovascular target organ damage?
Journal of Hypertension 1997, 15: 969-978

Sacco R. L., MD, M.A. Foulkes, PhD, J.P. Mohr, MD, P.A. Wolf, MD, E.G. Hier, MD
and T.E. Price, MD

Determinants of Early Recurrence of Cerebral Infarction

Stroke 1989; 20: 983- 989

Sega R., Corrao G., Bombelli M., Beltrame L., Facchetti R., Grassi G., Ferrario M.,
Mancia G.

Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the
PAMELA study

Hypertension 2002 Oct;40(4):e7

Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation,
and Treatment of High Blood Pressure

Hypertension 2003, 42(6):1206

Sever P. S.

Blood Pressure Control for the Hypertensive Patient- What can we do better?

American Journal of Hypertension 1997; 10:S128- 130

Shaw D. B., Knapp M. S., Davies D. H.

Variation of blood-pressure in hypertensives during sleep

Lancet 1963, 1: 797- 799

Shimada K. and Kario K.

Altered circadian rhythm of blood pressure and cerebrovascular damage

Blood Pressure Monitoring 1997, 2: 333-338

Smolensky M. H. and Portaluppi F.

Ambulatory blood pressure monitoring. Application to clinical medicine and
antihypertension medication trials

Annals of the New York Academy of Sciences, 1996, Vol 783, Issue 1 295- 303

Sollers J. J., Merritt M. M., Silver R. A., Evans M. K., Zonderman A. B., Thayer J. F.
Understanding blood pressure variability: a spectral indices as a function of gender and age

Biomed Sci Instrum 2005;41:43-7

Staessen J. A.

Epidemiology of ambulatory blood pressure monitoring

Blood Pressure Monitoring 1997, 2:61-64

Staessen J., Celis H., De Cort P., Fagard R., Thijs L. and Amery A.

Methods for describing the diurnal blood pressure curve

Journal of Hypertension 1991, 9 (suppl 8): S16- S18

Staessen J. A., Celis H., Ginocchie G., Thijs L., Van Hoof T., Wang J. and Fagard R.

Measurement of the trough: peak ratio by ambulatory blood pressure monitoring

Blood Pressure Monitoring 1996, 1 (suppl 2): S45- S50

Staessen J., O'Brian E., Atkoms N. and Amery A., on behalf of the Ad-Hoc Working Group

Short Report: Ambulatory blood pressure in normotensive compared with hypertensive subjects

Journal of Hypertension 1994, 12 (suppl 7): S1- S12

Stevo J.

Current Trends in the Treatment in Hypertension: A Mixed Picture

American Journal of Hypertension 1997; 10:300S-305S

Tsementzis, MD, Gill J. S., Hitchcock E. R., Gill K. S., and Beevers D. G.

Diurnal Variation of and Activity during the Onset of Stroke

Neurosurgery 1985, 17: 901- 904

Tsivgoulis G., Vemmos K. N., Zakopoulos N., Spengos K., Manios E., Sofia V., Zis V., Mavrikakis M.

Association of blunted nocturnal blood pressure dip with intracerebral hemorrhage
Blood Press Monit. 2005 Aug.; 10(4):189-95

Van den Meiracker A. H., Tulen J. H. M., Man in't Veld Arie J., Balk Aggie H.M.M., Steenis H. G. van and Schalekamp M. A. D. H.

Blood pressure and heart rate variability in clinical models of cardiac denervation, sympathicolysis and sympathico- and parasympathicolysis
Journal of Hypertension 1993, 11 (Suppl 5): S152-153

Verdecchia P.

The clinical value of circadian variations of blood pressure
Blood Pressure Monitoring 1997, 2: 297-299

Verdecchia P., Borgioni C., Ciucci A., Gattobigio R., Schillaci G., Sacchi N., Santucchi A., Santucchi C., Reboldi G. and Porcellati C.

Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension
Blood Pressure Monitoring 1996, 1: 3-11

Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C., Ciucci A., Gattobigio R. and Porcellati C.

Nocturnal pressure is the true pressure
Blood Pressure Monitoring 1996, 1 (suppl 2): S81-85

Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C., Ciucci A., Garrobigio R., Gierrieri M., Comparato E., Benemio G. and Porcellati C.

Altered circadian blood pressure profile and prognosis
Blood Pressure Monitoring 1997, 2: 347- 352

Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C., Ciucci A., Gattobibio R., Sacchi N., Guerrieri M., Comparato E. and Porcellati C.

Identification of subjects with white-coat hypertension and persistently normal ambulatory blood pressure
Blood Pressure Monitoring 1996, 1:217-222

Waeber B., Heynen G. and Brunner H. R.
Analysis of ambulatory blood pressure monitoring:
The problem of white-coat hypertension, responders and non-responders
Blood Pressure Monitoring 1996, 1:289-291

Wang J. G., Liu G., Wang X., Jian M., Liu Y., Chen Y., Yan X., Zhang H.,
Birkenhäger W. H., Staessen J. A., Fagard R., Gong L. and Liu L., on behalf of the
Syst-China Investigators
Predictive value of clinic blood pressure variability for pressure changes during
placebo in elderly hypertensives
Blood Pressure Monitoring 1997, 2: 15-20

Wang D. S., Xie H. H., Shen F. M., Cai G. J., Su D. F.
Blood pressure variability, cardiac baroreflex sensitivity and organ damage in
experimentally hypertensive rats
Clin Exp Pharmacol Physiol 2005 Jul;32(7):545-52

Weber B. and Brunner H. R.
Combination Antihypertensive Therapy: Does It Have a Role in Rational Therapy
American Journal of Hypertension 1997,10:131-137

White W. B.
Clinical relevance of ambulatory versus clinic blood pressure when evaluating
antihypertensive therapy
Blood Pressure Monitoring 1996, 1:170-173

White W. B.

Circadian variation of blood pressure: clinical relevance and implications for cardiovascular chronotherapeutics

Blood Pressure Monitoring 1997, 2: 47-51

White W. B.

Twenty- four-hour blood pressure load and hypertensive target-organ involvement

Blood Pressure Monitoring 1996, 1(suppl 1): S27- S30

White W. B., Daragjati C., Mansoor G. A. and McCabe E. J.

The Management and follow-up of patients with white-coat hypertension

Blood Pressure Monitoring 1996, 1 (suppl 2)S33-36

White W. B. and Pickering T. G.

The inaugural issue of Blood Pressure Monitoring

Blood Pressure Monitoring 1996, 1:1

Wonka F., Thümmler M. and Schöppe A.

Clinical test of a blood pressure measurement device with a wrist cuff

Blood Pressure Monitoring 1996, 1:361-366

Yamamoto Y., Akiguchi I., Oiwa K., Hayashi M., Ohara T., Ozasa K.

The relationship between 24-hor blood pressure readings, subcortical ischemic lesions and vascular dementia

Cerebrovasc Dis. 2005; 19(5):302-8

8.Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle meinen Eltern, die mir das ganze Studium hindurch bis zur Promotion jegliche Unterstützung zukommen ließen und mir diese Ausbildung ermöglichten. Ebenso danke ich meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. D. Sander für Initiierung und hervorragende Betreuung der vorliegenden Studie. Die Umsetzung wurde durch Herrn Professor Dr. B. Conrad ermöglicht, an dessen Klinik die Durchführung und Auswertung realisiert wurde.