

Ein prognostisch wichtiger Parameter

# Die Bedeutung der Blutdruckvariabilität

Bluthochdruck ist weltweit einer der wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren. Während die negativen kardiovaskulären Folgen eines zu hohen Blutdrucks, wie Myokardinfarkt und Schlaganfall, bereits in zahlreichen Studien nachgewiesen werden konnten, sind die zugrunde liegenden Mechanismen teils noch unklar. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass nicht nur der durchschnittliche Blutdruckwert sondern auch der maximale Blutdruck und die Blutdruckvariabilität eine prognostisch gewichtige Rolle spielen (1).

**L'hypertension est un des facteurs de risque cardio-vasculaires majeurs dans le monde entier. Tandis que les conséquences cardiovasculaires indésirables de l'hypertension artérielle, telles que l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral, ont pu être détectées dans de nombreuses études, les mécanismes sous-jacents sont en partie pas encore clairs. Ces dernières années, il a été démontré que non seulement la valeur de la pression artérielle moyenne, mais aussi la variabilité maximale de la pression artérielle jouent un rôle important dans le pronostic (1).**

Der Blutdruck (BD) unterliegt ständigen Schwankungen: von Herzschlag zu Herzschlag, über einen Tag, zwischen Tag und Nacht, von Arztbesuch zu Arztbesuch und von Sommer zu Winter. Diese Blutdruckschwankungen werden als Blutdruckvariabilität (BDV) bezeichnet. Man teilt sie in kurz-, mittel- und langfristige Variabilitäten auf.

## Was ist die Blutdruckvariabilität? Definitionen und beeinflussende Faktoren:

Unter BDV versteht man die ständige Schwankung des BD um einen Mittelwert. Sie lässt sich je nach angewandter Messmethode in kurz-, mittel- und langfristig unterteilen und wird oft als Standardabweichung angegeben (Tab. 1).

Die zeitlich kürzeste Variante der BDV ist die von Pulsschlag zu Pulsschlag (beat-to-beat) gemessene. Diese konnte erstmals vor circa 40 Jahren durch die intra-arterielle BD-Messung quantifiziert werden (2). Aufgrund der aufwendigen Messtechnik konnte sich diese jedoch nicht etablieren, sodass aktuell die manschettenbasierte ambulante 24-Stunden BD-Messung die Referenz für die kurzfristige BDV ist – mit Messungen alle 15–30 Minuten. Neue BD-Messgeräte, welche den BD basierend auf der Puls-Transit-Zeit von Pulsschlag zu Pulsschlag messen können, könnten in Zukunft eine neue praktikable Methode bieten, die ehemals intraarteriell bemessene beat-to-beat BDV breiter zu untersuchen, hier sind entsprechende Resultate jedoch noch ausstehend. Einflussfaktoren auf die BDV über den Verlauf eines Tages sind die Herzfrequenz, das Herzschlagvolumen



Dr. med. Philipp Krisai  
Basel



Dr. med. Thilo Burkard  
Basel

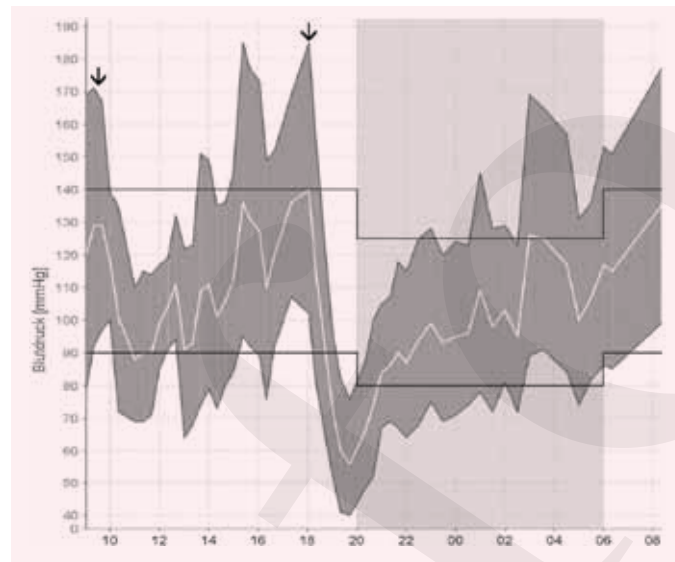
und der Gefässwiderstand (3). Diese Parameter unterliegen zentraler sympathischer und parasympathischer Modulation, humoralen Einflüssen von Katecholaminen, Insulin, Stickstoffoxid, dem Renin-Angiotensin-Aldosteron System sowie vaskulären Eigenschaften wie der Gefässelastizität und der Blutviskosität. Hinzu kommen Umwelteinflüsse wie das Wetter, die Tagesverfassung, physische Aktivität, Schlaf, emotionale Stimuli und Medikamente (Abb. 1). Eine Sonderform der kurzfristigen BDV stellt das nächtliche BD-Dipping, der Blutdruckabfall während des Schlafes, dar. Um eine Vermischung mit der hier behandelten BDV zu vermeiden, wird in Folge nicht mehr näher auf das BD-Dipping eingegangen.

Die mittelfristige Tag-zu-Tag BDV wird durch Heimblutdruckmessungen bestimmt (4). Durch die hohe Akzeptanz bei Patienten geben Heimblutdruckmessungen wichtige Informationen über die BD-Kontrolle und erlauben frühzeitige Anpassungen der BD-Medikation. Aufgrund der fehlenden Standardisierung gibt es jedoch keine einheitlichen Protokolle zur Berechnung und Evaluation der Heim-BDV, was die Interpretation der Studienlage wie auch die klinische Anwendung erschwert. Die mittelfristige BDV wird vor allem durch unterschiedliche Tagesstrukturen zwischen Arbeitstagen und Wochenende, Lifestylefaktoren wie Alkohol- und Zigarettenkonsum jedoch auch von chronischen Erkrankungen wie der peripheren, arteriellen Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus und chronischer Niereninsuffizienz beeinflusst. Zusätzlich nimmt die mittelfristige BDV mit dem Alter zu (4).

Die langfristige BDV beschreibt die Variabilität von Arztbesuch zu Arztbesuch über einen längeren Zeitraum. Sie ist gut reproduzierbar. Meist wird die langfristige BDV durch einzelne BD Messungen in der Arztpraxis bestimmt. Aufgrund von Störfaktoren, wie unter anderem der Weisskittelhypertonie, empfiehlt es sich den Patienten zu instruieren während den letzten 7 Tage vor dem Arztbesuch standardisierte, zweimal tägliche Heimblutdruckmessungen durchzuführen. Diese Werte sollten zum Vergleich mit den Werten des entsprechenden Arztbesuches herangezogen werden (4).

TAB. 1 Übersicht der unterschiedlichen Zeitformen der Blutdruckvariabilität, Messmethoden und wichtigsten Einflussfaktoren		
Blutdruckvariabilität	Messmethoden	Einflussfaktoren
Kurzfristig	24h BD-Messung Intraarterielle BD-Messung	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Herzfrequenz</li> <li>– Herzschlagvolumen</li> <li>– Gefäßwiderstand, -elastizität</li> <li>– Blutviskosität</li> <li>– zentrale Modulation (Sympathikus, Parasympathikus)</li> <li>– humorale Faktoren (Katecholamine, Insulin, Stickstoff, RAAS)</li> <li>– Umwelteinflüsse (Wetter)</li> <li>– Physikalische Aktivität, emotionale Stimuli</li> <li>– Medikamente</li> </ul>
Mittelfristig	Heimblutdruckmessung Mehrere 24h BD-Messungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tagesstruktur (Arbeit, Wochenende)</li> <li>– Lifestyle (Alkohol, Zigaretten)</li> <li>– Alter</li> <li>– Diabetes mellitus</li> <li>– Niereninsuffizienz</li> <li>– Peripher arterielle Verschlusskrankheit</li> <li>– Medikamentendosierung, -adhärenz</li> </ul>
Langfristig	BD-Messung bei Arztbesuch	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Jahreszeiten</li> <li>– Medikamentendosierung, -adhärenz</li> <li>– Alter</li> <li>– Diabetes mellitus</li> <li>– Niereninsuffizienz</li> <li>– Periphere arterielle Verschlusskrankheit</li> </ul>

BD = Blutdruck, RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron System



**Abbildung 1:** Beispiel eines 24 Stunden Blutdruckprofils einer 81-jährigen Patientin mit medikamenteninduzierter erhöhter Blutdruckvariabilität (systolischer 24-Stundenmittelwert 136 mmHg, Standardabweichung 26 mmHg), Pfeile kennzeichnen die Gabe von jeweils Moxonidin 0.3 mg mit nachfolgendem Blutdruckabfall.

Haupteinflussfaktoren auf die langfristige BDV sind zum einen die Medikamentendosierung und -adhärenz, zum anderen aber auch Umweltfaktoren wie die Jahreszeiten. Bei kalten Aussentemperaturen kommt es zu einem Anstieg aller Blutdruckindizes. Bei sehr heißen Temperaturen kann es wiederum zu einem paradoxen Nachtblutdruckanstieg kommen (5). Die oben erwähnten Einflussfaktoren auf die mittelfristige BDV wie Alter und chronische kardiovaskuläre Erkrankungen spielen zusätzlich auch eine Rolle bei der langfristigen BDV (6).

Die Berechnung der BDV kann durch verschiedene Methoden erfolgen: durch die Standardabweichung, den Variationskoeffizienten, welcher die Durchschnittsblutdruckwerte miteinbezieht, und die durchschnittliche, wirkliche Variabilität («average real variability»), welche auch den Durchschnitt zwischen aufeinanderfolgenden BD-Messungen mitberücksichtigt (7). Die letztgenannten Berechnungsmethoden eignen sich auf Grund der höheren Komplexität jedoch eher für wissenschaftliche Studien. Für die Praxis hat sich keine einheitliche Berechnung durchgesetzt. Ausgewählte Blutdruckmessgeräte geben eine BDV basierend auf der Standardabweichung an. Es empfiehlt sich jedoch auf alle oben erwähnten Berechnungsmethoden zurückzugreifen, um ein ganzheitliches Bild der BDV zu erhalten.

Die unterschiedliche Einteilung der BDV mit jeweils unterschiedlichen Einflüssen sowie verschiedenen Berechnungsmethoden zeigen bereits, dass es sich um einen bislang wenig standardisierten Parameter handelt, der somit noch schwierig in der täglichen Praxis anzuwenden ist.

### Unabhängiger Risikofaktor?

Die wichtigste klinische Frage ist, ob die BDV einen eigenständigen, vom durchschnittlichen BD unabhängigen, Risikofaktor für Endorganschäden und das gesamte kardiovaskuläre Risiko darstellt. Die beste Datenlage besteht hier für die Assoziation von erhöhter BDV und dem Schlaganfallrisiko. Eine erhöhte langfristige

BDV konnte als Risikofaktor für ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle identifiziert werden. Diese Assoziation war unabhängig vom durchschnittlichen Blutdruck (1). Zusätzlich ist eine erhöhte BDV ein unabhängiger Risikofaktor für kognitive Dysfunktion (8). Die wichtigste, zugrunde liegende Pathophysiologie ist wahrscheinlich eine Schädigung der zerebralen, kleinen Gefäße durch eine erhöhte BDV (9). Diese Schädigung kommt möglicherweise über erhöhte Scherkräfte mit Aktivierung von pro-oxidativen Prozessen zustande (10). Hierdurch kann es zu einer Zunahme der arteriellen Steifigkeit, einer endothelialen Dysfunktion und Atherosklerose der Gefäße kommen (11). Dies kann im langfristigen Verlauf zu einer kognitiven Dysfunktion führen und das Risiko, durch Blutdruckspitzen einen Schlaganfall zu erleiden, erhöhen.

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse konnte zusätzlich zeigen, dass kurz-, mittel- und langfristig erhöhte BDV, unabhängig vom mittleren Blutdruck, mit erhöhter Gesamtmortalität assoziiert sind (12). Die langfristig erhöhte BDV zeigte zusätzlich eine Assoziation mit kardiovaskulärer Mortalität und Myokardinfarkt und scheint auch ein Prädiktor für Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt, unabhängig von klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie oder Rauchen, zu sein (12, 13). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind sowohl die BDV erhöht wie auch der nächtliche Blutdruckabfall vermindert oder sogar invertiert (14). Es gibt jedoch keine klaren Daten, die zeigen ob die BDV durch die Niereninsuffizienz erhöht wird oder ob BDV generell ein unabhängiger Risikofaktor für die Progression einer Niereninsuffizienz ist (6).

### Medikamentöser Einfluss auf die Blutdruckvariabilität

Im Vergleich zu der sehr guten Studienlage der senkenden Effekte von Antihypertensiva auf den mittleren BD und damit auch auf die Prognose der Patienten, gibt es für deren Einfluss auf die BDV nur sehr wenige Daten. In einer Metaanalyse von Studien, welche primär die Effekte von Antihypertensiva auf den mittleren BD untersuchten und zusätzlich die BDV berichteten, konnte gezeigt werden, dass Calciumkanalblocker die BDV am günstigsten beeinflussen, gefolgt von nicht-Schleifendiuretika, wie zum Beispiel

Chlortalidon oder Indapamid (15). Dieser Effekt war unabhängig von der Senkung des mittleren BD. Durch die Einnahme dieser Medikamente zeigte sich in Post-Hoc-Analysen ein signifikant niedrigeres Schlaganfallrisiko, ebenfalls unabhängig vom mittleren Blutdruck. Für das Risiko eines Herzinfarkts und kardiovaskulärer Mortalität zeigte sich ein neutraler Effekt. ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker und Beta-Blocker führten hingegen zu einer Erhöhung der BDV und zu einem höheren, vom mittleren Blutdruck unabhängigen, residuellen Risiko für Schlaganfall im Vergleich zu Calciumkanalblocker (15). Einschränkend liegen jedoch bislang keine prospektiven, randomisierten Outcome-Studien zur Beeinflussung der BDV vor.

Die zugrunde liegenden Mechanismen wie es zu einer reduzierten BDV durch Calciumkanalblocker kommt sind nicht endgültig geklärt. Eine Möglichkeit scheint eine Reduktion der arteriellen Gefäßsteifigkeit zu sein (16). Diese verbesserte arterielle Compliance tritt jedoch erst nach einigen Monaten Behandlung auf. Es konnte aber bereits ein vermindertes Schlaganfallrisiko durch Calciumkanalblocker nach wenigen Wochen gezeigt werden. Dieser sehr frühe Effekt scheint durch direkte Einflüsse auf die BD-Kontrolle durch Vasodilatation miterklärt zu sein (17). In Kombination mit Calciumkanalblocker konnten Statine die BDV weiter redu-

zieren. Dies ist ebenso durch eine eventuell verminderte arterielle Steifigkeit bzw. eine positive Beeinflussung der Atherosklerose durch Statine zu erklären (17).

### Fazit für die Praxis

Die BDV beschreibt die ständige Schwankung des BD und ist ein wichtiger vaskulärer Parameter und kardiovaskulärer Risikofaktor, unabhängig vom mittleren BD.

Für die klinische Praxis gibt es keine standardisierte Messmethode, sodass sich die routinemässige Verwendung in der Klinik noch nicht etablieren konnte.

Ebenfalls gibt es noch keine prospektiven Studien, die sich primär auf die Beeinflussung der BDV als Zielparame-ter und nicht auf die Blutdrucksenkung fokussieren.

**Dr. med. Philipp Krisai**

**Dr. med. Thilo Burkard**

Klinik Ambulante Innere Medizin/Kardiologie  
 Universitätsspital Basel, Petersgraben 4, 4031 Basel  
 thilo.burkard@usb.ch

**+** **Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### Take-Home Message

- ◆ Der Blutdruck unterliegt ständigen Schwankungen, die mit der Blutdruckvariabilität (BDV) beschrieben werden. Diese wird in kurz-, mittel- und langfristig eingeteilt
- ◆ Eine erhöhte BDV ist ein unabhängiger Risikofaktor für Schlaganfall, kognitive Dysfunktion, Mortalität und Myokardinfarkt
- ◆ Calciumkanalblocker, besonders in Kombination mit Statinen, beeinflussen die BDV günstig. Beta-Blocker und RAAS Hemmer hingegen können die BDV erhöhen

### Messages à retenir

- ◆ La pression artérielle est soumise à des fluctuations constantes qui sont décrites par la variabilité de la pression artérielle (VPA). On distingue entre pression artérielle courte, moyenne et longue
- ◆ Une VPA augmentée est un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral, d'un dysfonctionnement cognitif, de la mortalité et de l'infarctus du myocarde
- ◆ Les bloqueurs des canaux calciques, en particulier en combinaison avec les statines influencent favorablement la VPA. Les bêta-bloquants et les inhibiteurs de RAAS, cependant, peuvent augmenter la VPA

### Literatur:

1. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet Lond Engl.* 2010;375:895–905.
2. Littler WA, Honour AJ, Sleight P, Stott FD. Continuous recording of direct arterial pressure and electrocardiogram in unrestricted man. *Br Med J.* 1972;3:76–78.
3. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17:537.
4. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion J-M, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y, European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2014;32:1359–1366.
5. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Massetti L, Panci G, Lumachi C, Giglio A, Bilo G, Caldara G, Lonati L, Orlandini S, Maracchi G, Mancia G, Gensini GF, Parati G. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertens Dallas Tex.* 2006;47:155–161.
6. Irigoyen M-C, De Angelis K, Dos Santos F, Dartora DR, Rodrigues B, Consolim-Colombo FM. Hypertension, Blood Pressure Variability, and Target Organ Lesion. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18:31.
7. Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Richart T, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Maljutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Imai Y, Wang J, Ibsen H, O'Brien E, Staessen JA, International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertens Dallas Tex.* 2010;55:1049–1057.
8. Yano Y, Ning H, Allen N, Reis JP, Launer LJ, Liu K, Yaffe K, Greenland P, Lloyd-Jones DM. Long-term blood pressure variability throughout young adulthood and cognitive function in midlife: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Hypertens Dallas Tex.* 2014;64:983–988.
9. Filomena J, Riba-Llena I, Vinyoles E, Tovar JL, Mundet X, Castañé X, Vilar A, López-Rueda A, Jiménez-Baladó J, Cartanyà A, Montaner J, Delgado P, ISSYS Investigators. Short-Term Blood Pressure Variability Relates to the Presence of Subclinical Brain Small Vessel Disease in Primary Hypertension. *Hypertens Dallas Tex.* 2015;66:634–640; discussion 445.
10. Nagai M, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Visit-to-visit blood pressure variations: New independent determinants for carotid artery measures in the elderly at high risk of cardiovascular disease. *J Am Soc Hypertens.* 2011;5:184–192.
11. Liu Z, Zhao Y, Lu F, Zhang H, Diao Y. Day-by-day variability in self-measured blood pressure at home: effects on carotid artery atherosclerosis, brachial flow-mediated dilation, and endothelin-1 in normotensive and mild-moderate hypertensive individuals. *Blood Press Monit.* 2013;18:316–325.
12. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ, McManus RJ. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;354:i4098.
13. Vishram JKK, Dahlöf B, Devereux RB, Ibsen H, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Mancia G, Okin PM, Rothwell PM, Wachtell K, Olsen MH. Blood pressure variability predicts cardiovascular events independently of traditional cardiovascular risk factors and target organ damage: a LIFE substudy. *J Hypertens.* 2015;33:2422–2430.
14. Leoncini G, Viazzi F, Storace G, Deferrari G, Pontremoli R. Blood pressure variability and multiple organ damage in primary hypertension. *J Hum Hypertens.* 2013;27:663–670.
15. Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 2010;375:906–915.
16. Ichihara A, Kaneshiro Y, Sakoda M, Takemitsu T, Itoh H. Add-on amlodipine improves arterial function and structure in hypertensive patients treated with an angiotensin receptor blocker. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;49:161–166.
17. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet Lond Engl.* 2010;375:938–948.