

# Chronopathologie der Hypertonie und antihypertensive Chronotherapie

## Chronopathology of Hypertension and Antihypertensive Chronotherapy

### Autor

Martin Middeke

### Institut

Hypertoniezentrum München HZM, München

### Schlüsselwörter

- Chronopathologie
- arterielle Hypertonie
- antihypertensive Chronotherapie

### Key words

- hypertensive chronopathology
- antihypertensive chronotherapy

### Was ist wichtig?

- **Zirkadianer Blutdruckrhythmus:** Der Blutdruck verläuft normalerweise wohl geordnet in der Zeit mit einem ausgeprägten Tag-Nacht-Rhythmus (zirkadianer Rhythmus). Eine erhöhte Variabilität des Blutdrucks sowie eine Störung des zirkadianen Rhythmus sind unabhängig von der Blutdruckhöhe mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden.
- **Chronopathologie der Hypertonie:** Während der zirkadiane Rhythmus bei der primären Hypertonie meist erhalten ist, sind renale Hochdruckformen häufig gekennzeichnet durch eine nächtliche Hypertonie mit gestörter zirkadianer Rhythmik. An eine gestörte nächtliche Blutdruckregulation ist auch zu denken bei Diabetikern sowie bei Hypertonikern mit anderen sekundären Hochdruckformen – einschließlich Schlafapnoesyndrom – und mit Endorganschäden. Insbesondere bei älteren Menschen mit Hinweisen auf stumme zerebrale oder myokardiale Ischämien ist evtl. eine zu starke nächtliche Blutdrucksenkung zu beobachten.
- **Chronotherapie:** Sowohl eine unzureichende Nachtabsenkung oder ein Anstieg des Blutdrucks in der Nacht (non-dipper und inverted dipper) als auch eine zu starke Blutdrucksenkung (extreme dipper) ist mit einem erhöhten Risiko verbunden. Bei diesen Patienten ist eine individuelle ABDM-gesteuerte Pharmakotherapie unter besonderer Berücksichtigung der Dosierungsintervalle notwendig. Dieses Vorgehen wird durch die antihypertensive Chronotherapie beschrieben.

### Zirkadianer Blutdruckrhythmus/ Blutdruck-Tagesprofil

**Physiologische Blutdruckvariabilität.** Wie kaum eine andere biologische Funktion unterliegt der Blutdruck einer großen Variabilität und ständigen Fluktuationen [1]. Die Variabilität lässt sich einteilen in Schwankungen mit jeder Herzaktion (beat-to-beat), Tag-Nacht-Schwankungen, Schwankungen von Tag zu Tag und saisonale Variationen. Die klinisch relevanteste und einfach messbare physiologische Blutdruckvariabilität spielt sich in zirkadianen und saisonalen Rhythmen ab. Der Blutdruck ist in den Wintermonaten durchschnittlich ca. 5 mmHg höher als im Sommer. Dieser saisonale Unterschied ist wahrscheinlich durch die niedrigeren Temperaturen mit vasokonstriktorischem Effekt und Vitamin-D-Mangel mit erhöhter Gefäßsteifigkeit im Winter bedingt. Die größte Bedeutung hat aber der mittels ambulanten Blutdruck-Langzeitmessung (ABDM) ermittelte zirkadiane Rhythmus (Tag-Nacht-Rhyth-

mus) mit einer Tag-Nacht-Differenz von normalerweise ca. 10–20 mmHg.

Der steilste Blutdruckanstieg erfolgt mit dem Aufstehen bis in den frühen Vormittag (morgendlicher Blutdruckanstieg) und erreicht einen Gipfel gegen 09:00–10:00 Uhr. Gegen Mittag kommt es zu einer Blutdrucksenkung, parallel zur Abnahme der Herzfrequenz und der Körpertemperatur. Im Laufe des Nachmittags steigt der Blutdruck dann erneut kontinuierlich an bis zu einem 2. kleineren Gipfel am Abend und fällt in der Nacht, insbesondere während der Schlafphase, drastisch ab. Die niedrigsten Werte werden normalerweise gegen 02:00–03:00 Uhr erreicht.

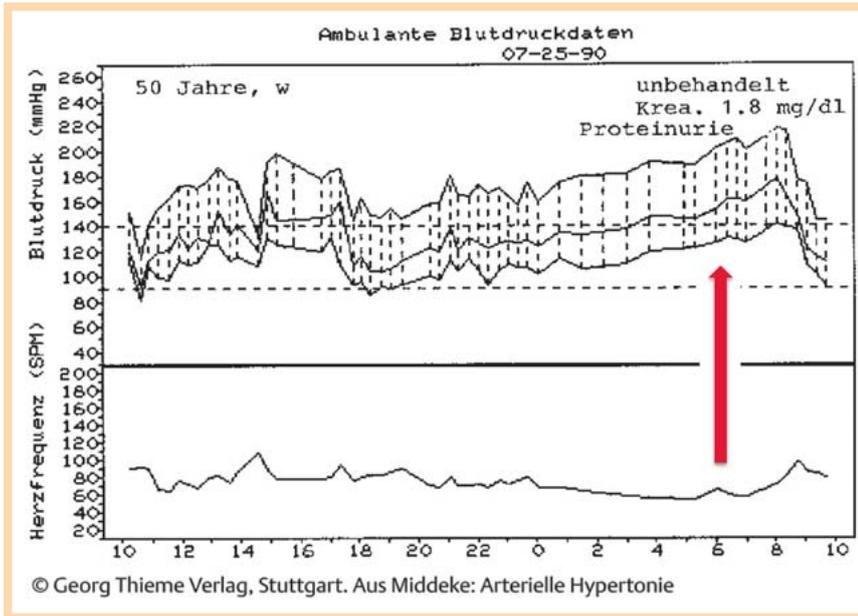
**Pathophysiologische Bedeutung der Blutdruckvariabilität.** Blutdruckvariabilität ist ein (unabhängiger) Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Eine erhöhte Blutdruckvariabilität am Tage erhöht das kardiovaskuläre Risiko, während eine normale nächtliche Blutdrucksenkung das Risiko vermindert. Die Blutdruckvariabilität ist bei Hypertonikern ausgeprägter und frequenter als bei

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1328503>  
 Aktuel Kardiol 2013; 2: 183–188  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York ·  
 ISSN 2193-5203

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Martin Middeke**  
 Hypertoniezentrum München  
 Hypertension Excellence Centre  
 of the European Society  
 of Hypertension (ESH)  
 Dienerstraße 12  
 80331 München  
 Tel.: 089-36 10 39 47  
 Fax: 089-36 10 40 26  
 info@hypertoniezentrum.de



**Abb. 1** Original-Computerausdrucke einer ABDM bei einer 50-jährigen Patientin mit schwerer systolischer und diastolischer Hypertonie und diabetischer Nephropathie mit Proteinurie. Bemerkenswert ist die Inversion des Blutdruckrhythmus bei normaler Absenkung der nächtlichen Pulsfrequenz.

Normotonikern und nimmt mit dem Alter zu. Das Ausmaß der hypertensiven Organschäden wird nicht nur von der absoluten Blutdruckhöhe bestimmt, sondern auch von der Variabilität des Blutdrucks. Der zirkadiane Blutdruckrhythmus von Hypertonikern entspricht meist dem von Normotonikern, allerdings auf einem höheren Niveau.

**Diagnostische Abklärung.** Heute können wir mit der ambulanten Blutdruck-Langzeitmessung (ABDM) über 24 Stunden den Tag-Nacht-Rhythmus und viele andere Parameter sehr einfach erfassen. Dabei ist der Befund einer unzureichenden Nachtabsenkung bzw. ein Anstieg des Blutdrucks in der Nacht keineswegs als Artefakt bei schlechter Schlafqualität oder als Alarmreaktion infolge der Blutdruckmessung zu interpretieren [2]. Insbesondere das diskrepante Verhalten von Blutdruck und Puls in der Nachtphase ist Ausdruck einer schweren Dysregulation des nächtlichen Blutdrucks (Abb. 1). Auf die Bedeutung des nächtlichen Blutdrucks wurde bereits sehr früh in unseren nationalen Leitlinien hingewiesen [3] und es wurden erstmalig Normwerte für die Nachtabsenkung des Blutdrucks vorgeschlagen [4].

#### Kurzgefasst

Der Blutdruck zeigt normalerweise eine ausgeprägte Variabilität. Dabei hat der physiologische zirkadiane Rhythmus die größte klinische Bedeutung. Eine erhöhte Blutdruckvariabilität hat eine wichtige prognostische Bedeutung. Das kardiovaskuläre Risiko sowie mögliche Endorganschäden werden nicht ausschließlich von der Höhe des Blutdrucks, sondern auch von seiner Variabilität beeinflusst.

### Chronopathologie der Hypertonie

Das zirkadiane Blutdruckprofil von Patienten mit primärer Hypertonie entspricht dem Profil von Normotonikern auf einem höheren Blutdruckniveau. Die Chronopathologie der Hypertonie beschreibt die verschiedenen Phänomene der Normabweichung im zeitlichen Verlauf der Blutdruckregulation, ihre Charakteristika, die Ursachen, die diagnostische und prognostische Bedeutung sowie die therapeutischen Konsequenzen.

Abweichungen vom normalen Blutdruckprofil findet man bei verschiedenen sekundären – v.a. renalen und endokrinen – Hypertonieformen [5–8]. Das größte Kollektiv mit gestörter Nachtabsenkung sind hypertensive Diabetiker.

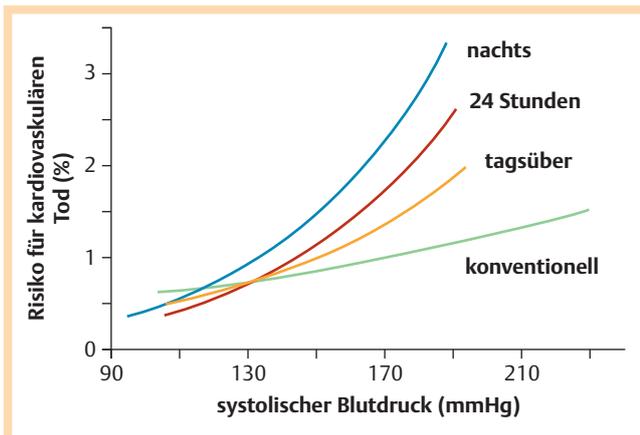
Zwischen der Nierenfunktion und der nächtlichen Blutdrucksenkung besteht eine enge Korrelation: je schlechter die Kreatinin-Clearance, umso geringer ist die Nachtabsenkung [9]. Ursächlich hierfür ist wahrscheinlich eine gestörte zirkadiane Natriumauscheidung mit erhöhter Druck-Natriurese in der Nacht [10,11]. Die gestörte Tag-Nacht-Rhythmik kann ihrerseits die Nierenfunktion weiter verschlechtern [12]. Eine Reihe von Untersuchungen beschreiben den Zusammenhang von gestörter zirkadianer Blutdruckregulation, nächtlicher Hypertonie und Progression der Nierenfunktionsstörung, insbesondere bei diabetischer Nephropathie [5,13–15].

Bei den endokrinen Hochdruckformen ist davon auszugehen, dass wahrscheinlich eine auch während der Nacht gleichbleibend hohe Aktivität der hormonellen und neuroendokrinen Systeme den Blutdruck nicht abfallen lässt.

Der fehlende nächtliche Blutdruckabfall bzw. der nächtliche Blutdruckanstieg erklärt die Häufigkeit und Schwere von Endorganschäden bei den sekundären Hypertonieformen. Daher hat es nicht überrascht, dass die prospektive Dublin-Studie bezüglich der kardiovaskulären Mortalität dem nächtlichen Blutdruck die höchste prognostische Bedeutung bescheinigt [16], Abb. 2.

Die gestörte Blutdruckvariabilität und der aufgehobene Blutdruckrhythmus bestimmen neben der Blutdruckhöhe das Ausmaß von Endorganschäden. Hierzu liegen viele klinische Daten vor [16–22]. Die Häufung kardialer Komplikationen (Herzinfarkt und plötzlicher Herztod) und zerebraler Ereignisse (Schlaganfall) in den Morgenstunden mit einem Gipfel um ca. 9 Uhr deuten darauf hin, dass dem morgendlichen Blutdruckanstieg hierbei eine ursächliche Rolle zukommt [8,23].

Daher sind die chronopharmakologischen Aspekte der Antihypertensiva, d.h. die Berücksichtigung der Pharmakokinetik und -dynamik in Abhängigkeit von der Tageszeit, der Applikation und der Wirkdauer der Substanzen von großer klinischer Bedeutung.



**Abb. 2** Prognostische Bedeutung der ABDM (Nacht-, Tag- und 24-Stunden-Mittelwerte) und der konventionellen Messung in der Praxis für das Risiko für kardiovaskulären Tod [16].

### Kurzgefasst

Bei der primären Hypertonie ist der Blutdruckrhythmus in der Regel erhalten. Ein abnormer zirkadianer Blutdruckrhythmus ist häufig bei renalen und endokrinen Hochdruckformen, bei Diabetikern und bei Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom sowie beim Vorliegen hypertensiver Organschäden. Dem gestörten Blutdruckrhythmus kommt dabei eine große pathophysiologische Bedeutung zu.

### Chronopharmakologie/Chronotherapie

Die blutdrucksenkende Wirkung einer Substanz kann ohne Berücksichtigung der Tageszeit, des Messzeitpunkts und des Zeitpunkts der Einnahme nicht umfassend beurteilt werden. Dies ist besonders wichtig mit Blick auf die 24-Stunden-Wirkung. Ebenso muss eine optimale antihypertensive Therapie hinsichtlich Dosis und Dosierungsintervallen den individuellen Blutdruckrhythmus über die Zeit berücksichtigen.

Für eine effektive antihypertensive Therapie, die insbesondere bei mittelschwerer bis schwerer Hypertonie mit oder ohne hypertensive Organschäden die Morbidität und Mortalität reduzieren soll, ist eine dauerhafte Blutdrucksenkung über 24 Stunden mit erhaltenem oder wieder hergestelltem Blutdruckrhythmus notwendig. An diesen Vorgaben muss sich jede antihypertensive Wirksubstanz und jede Therapieform messen lassen.

Zu beachten ist, dass Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Antihypertensiva ganz wesentlich von der Tageszeit abhängig sind [29,30], was bei der Dosierung und der Festlegung des Einnahmezeitpunkts berücksichtigt werden muss.

Mit Blick auf den zirkadianen Blutdruckrhythmus und die vielfältigen Formen des nächtlichen Blutdruckverhaltens ist eine individuelle Anpassung der Dosierungsintervalle bei einigen besonderen Patientenkollektiven zwingend notwendig.

Insbesondere eine nächtliche Blutdrucksenkung und die Wiederherstellung eines normalen zirkadianen Rhythmus sind wichtige Therapieziele bei Risikopatienten mit nächtlicher Hypertonie (non-dipper) oder einer Inversion des Blutdruckrhythmus (inverted dipper), z.B. bei der renalen Hypertonie. Portaluppi [24] konnte erstmalig zeigen, dass nur die abendliche Gabe von Isradipin – nicht jedoch die morgendliche Verabreichung – die Nachtabsenkung des Blutdrucks bei renaler Hypertonie wiederherstellen kann.

Betroffen sind insbesondere hypertensive Diabetiker, Patienten mit hypertensiven Organschäden, wie Niereninsuffizienz und Hochdruckherz, und Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom. Die Verhinderung eines überschießenden morgendlichen Blutdruckanstiegs ist heute als weiteres Therapieziel definiert, um die Häufung kardio- und zerebrovaskulärer Komplikationen in den Morgenstunden besser zu verhindern. Um diese Therapieziele zu erreichen, ist eine individuelle Auswahl der antihypertensiven Substanzen ebenso notwendig wie das richtige Dosierungsintervall.

Die MAPEC-Studie zeigte erstmalig eine bessere Überlebenskurve für Patienten, die mindestens ein Antihypertensivum zur Nacht einnahmen, mit einem deutlich stärkeren Blutdruckabfall in der Nacht und einer Reduktion der Non-dipper von 62 (!) auf 34% [25]. Es handelt sich um eine offene Studie aus einem Zentrum mit einigen Limitationen beim Studiendesign. Vorteilhafter wäre eine Differenzierung zwischen Dippern und Non-dippern mit entsprechend differenziertem Vorgehen gewesen. Daher sollte dieses Prinzip nicht unkritisch übernommen werden, sondern tatsächlich die abendliche Dosierung nach individuellem „Dipper-Status“ erfolgen, d.h. nur bei Patienten mit unzureichender Nachtabsenkung bzw. Inversion des zirkadianen Rhythmus.

Die MAPEC-Studie zeigte erstmalig eine bessere Überlebenskurve für Patienten, die mindestens ein Antihypertensivum zur Nacht einnahmen, mit einem deutlich stärkeren Blutdruckabfall in der Nacht und einer Reduktion der Non-dipper von 62 (!) auf 34% [25]. Es handelt sich um eine offene Studie aus einem Zentrum mit einigen Limitationen beim Studiendesign. Vorteilhafter wäre eine Differenzierung zwischen Dippern und Non-dippern mit entsprechend differenziertem Vorgehen gewesen. Daher sollte dieses Prinzip nicht unkritisch übernommen werden, sondern tatsächlich die abendliche Dosierung nach individuellem „Dipper-Status“ erfolgen, d.h. nur bei Patienten mit unzureichender Nachtabsenkung bzw. Inversion des zirkadianen Rhythmus.

### Chronotherapeutisches Vorgehen (Tab. 1 und 2)

**Patienten mit normalem zirkadianem Rhythmus.** Bei der Mehrzahl der Patienten mit primärer Hypertonie ist ein normaler zirkadianer Rhythmus vorhanden. Hier wird bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie mit einer langwirksamen Substanz in Monotherapie oder einer Kombinationstherapie und Einnahme mit dem Aufstehen eine Blutdrucknormalisierung über 24 Stunden erreicht.

**Patienten mit Störung der nächtlichen Blutdrucksenkung.** Auch bei Patienten mit abgeschwächter oder aufgehobener nächtlicher Blutdrucksenkung ist zunächst ein Therapieversuch mit langwirksamen Substanzen als Mono- oder Kombinationstherapie in Abhängigkeit vom Schweregrad der Hypertonie als morgendliche Einnahme angezeigt. Sollte hiermit keine ausreichende nächtliche Blutdrucksenkung erreichbar sein, ist evtl. eine zusätzliche abendliche Gabe bzw. die Aufteilung der Dosis in eine morgendliche und abendliche Gabe sinnvoll. Ist hiermit keine ausreichende Nachtabsenkung erreichbar, ist der abendliche Einsatz eines Kalziumantagonisten oder eines Alphablockers angezeigt.

**Patienten mit Inversion des zirkadianen Rhythmus.** Bei dieser Patientengruppe ist die zusätzliche abendliche Therapie mit Kalziumantagonisten, Alphablockern oder anderen Substanzen der zweiten Wahl unumgänglich, um eine ausreichende nächtliche Blutdrucksenkung zu erreichen.

Eine Besonderheit besteht bei normalem Tagesblutdruck oder nur einer leichten Hypertonie am Tage und aufgehobener Nachtabsenkung. Eigene Untersuchungen bei hypertensiven Diabetikern mit leichter bis mittelschwerer vorwiegend systolischer Hypertonie zeigen, dass die alleinige abendliche Dosierung eines langwirksamen ACE-Hemmers bei aufgehobenem Tag-Nacht-Rhythmus zu einer vergleichbar guten Blutdrucksenkung über 24 Stunden führen kann wie die morgendliche Dosierung bei Patienten mit erhaltenem Tag-Nacht-Rhythmus [26].

**Tab. 1** Therapieschema in Abhängigkeit vom nächtlichen Blutdruckverhalten (Therapiesteuerung mittels ABDM).

Blutdruckprofil	Definition*	Therapieschema
Normal Dipper	10% – 20%	alleinige morgendliche Einnahme einer langwirksamen Substanz bzw. Kombinationstherapie bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie meist ausreichend
Non-Dipper	> 0% – < 10%	zunächst Versuch mit einem langwirksamen ACE-Hemmer, AT <sub>1</sub> -Blocker oder einem Diuretikum bzw. einer Kombination; evtl. zusätzliche abendliche Dosis notwendig
Inverted Dipper	< 0% (nächtliche Blutdruckerhöhung)	zusätzliche abendliche Dosierung zwingend notwendig; in therapierefraktären Fällen unter Mehrfachkombination evtl. zusätzlich Kalziumantagonisten, Alphablocker, oder andere Substanzen der zweiten Wahl zur Nacht
Extreme Dipper	> 20%	keine abendliche Dosis; am Tag evtl. nur eine kurzwirksame Substanz oder Kombinationstherapie

\* nächtliche Blutdrucksenkung im Vergleich zum Tagesmittelwert des ambulanten Blutdruckmonitorings

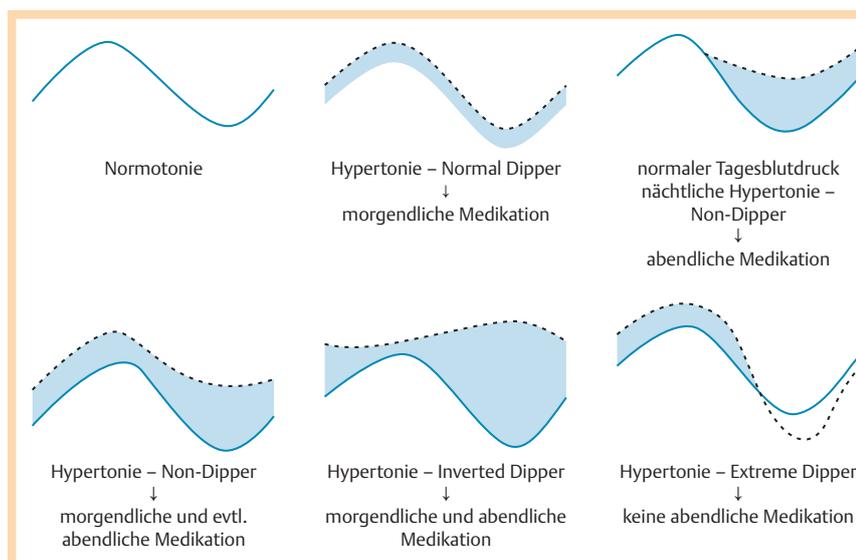
**Ältere Patienten.** Die Nachtabsenkung des Blutdrucks ist bei älteren Patienten (> 70 Jahre) häufig vermindert. Bei älteren Hypertonikern hat der nächtliche Blutdruck eine ganz besondere Bedeutung: in der australischen nationalen Blutdruckstudie (ANBP 2) hatte nur der nächtliche Blutdruck eine signifikante Relation zu kardiovaskulären Ereignissen oder Tod, nicht jedoch der Tagesblutdruck und nicht der Praxisblutdruck.

**Extreme Dipper.** Auch ein zu starker Blutdruckabfall in der Nacht (extreme dipper) kann bei älteren Patienten, insbesondere mit einer manifesten KHK oder Zerebralsklerose die Gefahr nächtlicher myokardialer oder zerebraler Ischämien erhöhen [19, 20, 22, 27, 28]. Eine zu starke Nachtabsenkung kann auch bereits im mittleren Lebensalter zu einer vaskulären Ophthalmopathie mit Beeinträchtigung der retinalen Perfusion und Gesichtsfeldausfällen führen. Bei spontaner Blutdrucksenkung > 20% in der Nacht (extreme dipper) darf daher keine abendliche Einnahme des Antihypertensivums erfolgen. Fällt der Blutdruck in der Nacht sehr stark ab, ist es sinnvoll, nach Maßgabe der Langzeitmessung am Tage evtl. nur eine Substanz mit mittellanger Wirkung einzusetzen.

Eine abendliche Dosierung eines Antihypertensivums ist nur sinnvoll und auch nur erlaubt, wenn mittels ABDM eine nächtliche Hypertonie nachgewiesen ist (Abb. 3).

**Tab. 2** Chronotherapie der Hypertonie.

- ▶ Morgendosis mit dem Aufstehen einnehmen, „auf der Bettkante“, um möglichst frühzeitig eine antihypertensive Wirkung zu initiieren
- ▶ Antihypertensiva mit nachgewiesener Langzeitwirkung nach ABDM-Kriterien bei unkomplizierter Hypertonie mit normalem Tag-Nacht-Rhythmus (normal dipper)
- ▶ morgendliche und abendliche Dosierung bei erhöhtem Tagesblutdruck und unzureichender Nachtabsenkung des Blutdrucks (non-dipper/inverted dipper)
- ▶ antihypertensive Kombinationstherapie und zusätzlich Kalziumantagonist, Alphablocker (z. B. Doxazosin) oder Clonidin als abendliche Dosis bei therapierefraktärer nächtlicher Hypertonie (non-dipper/inverted dipper)
- ▶ evtl. singuläre abendliche Dosis bei nächtlicher Hypertonie und normalem Tagesblutdruck
- ▶ keine abendliche Dosierung bei starker Nachtabsenkung des Blutdrucks (extreme dipper)
- ▶ Einnahmezeitpunkt bei Schichtarbeit berücksichtigen (stets zu Beginn der aktiven Phase)

**Abb. 3** Synopsis der chronopathologischen Hypertonieformen und der entsprechenden Therapieempfehlungen.

**Kurzgefasst**

Die individuelle Steuerung der antihypertensiven Medikation und eine Anpassung der Dosierungsintervalle unter Berücksichtigung des zirkadianen Rhythmus sind nur mittels ABDM möglich. Dieses Vorgehen beschreibt die antihypertensive Chronotherapie. Wichtig ist eine Differenzierung von Hypertonikern mit normaler Nachtabenkung des Blutdrucks, von „non-dipper“, von „inverted dipper“ und von „extreme dipper“. Während bei „non-dipper“ und „inverted dipper“ eine abendliche Gabe der Antihypertensiva zu einer Verbesserung des Therapieerfolgs führen kann, ist diese bei „extreme dipper“ streng kontraindiziert.

**Zusammenfassung**

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

**Abstract**

Chronopathology of hypertension describes deviations in blood pressure over time together with the characteristics, causes, and diagnostic and prognostic aspects of these deviations, and the implications for antihypertensive therapy. Nocturnal blood pressure and the circadian rhythm of blood pressure are of particular interest. Chronopharmacological aspects of antihypertensive medication, i. e. the changes in pharmacokinetics and -dynamics depending on the time of day, the administration of medication and the duration of its effectiveness, are clinically very important.

Ensuring a nocturnal fall in blood pressure and re-establishing a normal circadian rhythm are important therapeutic goals for high risk patients with an insufficient nocturnal drop in blood pressure (non-dipper) or an inversion of blood pressure rhythm (inverted dipper). In contrast, to prevent nocturnal ischemia, evening dosing of antihypertensive medication is contraindicated in patients with an extreme nocturnal fall in blood pressure (ex-

treme dipper). This is particularly relevant for elderly patients and for patients with cardiovascular disease. Antihypertensive chronotherapy is indicated in these patients, i.e., the individual guidance of antihypertensive medication and adjustment of dosing intervals to take account of the circadian rhythm using ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).

**Widmung**

Herrn Prof. Nepomuk Zöllner, München, anlässlich seines 90. Geburtstages gewidmet!

**Interessenkonflikt**

Der Autor erklärt, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

**Literatur**

- 1 *Middeke M.* Blutdruckvariabilität: Diagnostik, prognostische Bedeutung und therapeutische Konsequenzen. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 2361–2366
- 2 *Middeke M.* Effect of nocturnal blood pressure measurement on sleep and blood pressure during sleep. *Z Kardiol* 1996; 85 (Suppl. 3): 99–105
- 3 *Anlauf M, Baumgart P, Krönig B et al.* Statement zur „24-Stunden-Blutdruckmessung“ der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes. *Z Kardiol* 1991; 80 (Suppl. 1): 53–55
- 4 *Anlauf M, Baumgart P, Krönig B et al.* Statement on ambulatory blood pressure monitoring by the German Hypertension League. Blood Pressure Measurement Section of the Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes. *J Hum Hypertens* 1995; 9: 777–779
- 5 *Knudsen ST, Laugesen E, Hansen KW et al.* Ambulatory pulse pressure, decreased nocturnal blood pressure reduction and progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2009; 52: 698–704
- 6 *Middeke M, Mika E, Schreiber MA et al.* Ambulante indirekte Blutdrucklangzeitmessung bei primärer und sekundärer Hypertonie. *Klin Wochenschr* 1989; 67: 713–716
- 7 *Middeke M, Schrader J.* Nocturnal blood pressure in normotensive subjects and those with white coat, primary, and secondary hypertension. *BMJ* 1994; 308: 630–632
- 8 *Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G et al.* Day-night dip and early morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension* 2012; 60: 34–42
- 9 *Middeke M.* Drug effects on blood pressure rhythm in secondary hypertension. *Annals NY Academy of Science* 1996; 783: 270–277
- 10 *Burnier M, Coltamai L, Maillard M et al.* Renal sodium handling and nighttime blood pressure. *Semin Nephrol* 2007; 27: 565–571
- 11 *Uzu T, Takeji M, Yamauchi A et al.* Circadian rhythm and postural change in natriuresis in non-dipper type of essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 323–327
- 12 *Davidson MB, Hix JK, Vidt DG et al.* Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2006; 166: 846–852
- 13 *Astrup AS, Nielsen FS, Rossing P et al.* Predictors of mortality in patients with type 2 diabetes with or without diabetic nephropathy: a follow-up study. *J Hypertens* 2007; 25: 2479–2485
- 14 *Farmer CK, Goldsmith DJ, Quin JD et al.* Progression of diabetic nephropathy – is diurnal blood pressure rhythm as important as absolute blood pressure level? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 635–639
- 15 *Palmas W, Pickering T, Teresi J et al.* Nocturnal blood pressure elevation predicts progression of albuminuria in elderly people with type 2 diabetes. *J Clin Hypertens* 2008; 10: 12–20
- 16 *Dolan E, Stanton A, Thijs L et al.* Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46: 156–161
- 17 *Boggia J, Thijs L, Hansen TW et al.* Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1219–1229
- 18 *Fagard RH, Celis H, Thijs L et al.* Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 55–61

- 19 Hoshida Y, Kario K, Schwartz JE *et al.* Incomplete benefit of antihypertensive therapy on stroke reduction in older hypertensives with abnormal nocturnal blood pressure dipping (extreme-dippers and reverse-dippers). *Am J Hypertens* 2002; 15: 844–850
- 20 Kario K, Matsuo T, Kobayashi H *et al.* Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996; 27: 130–135
- 21 Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I *et al.* Prediction of mortality by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama. *J Hypertens* 1997; 15: 357–364
- 22 Pierdomenico D, Bucci A, Costantini F *et al.* Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1627–1634
- 23 Kario K, Pickering TG, Umeda Y *et al.* Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective Study. *Circulation* 2003; 107: 1401–1406
- 24 Portaluppi F, Vergnani L, Manfredini R *et al.* Time-dependent effect of isradipine on the nocturnal hypertension in chronic renal failure. *Am J Hypertens* 1995; 8: 719–726
- 25 Hermida RC, Ayala DE, Mojon A *et al.* Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010; 27: 1629–1651
- 26 Middeke M, von Bielinski C. Antihypertensive chronotherapy in diabetes. *J Hypertens* 2008; 26 (Suppl. 1): S208
- 27 Kario K, Pickering T, Matsuo T *et al.* Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure fall in older hypertensives. *Hypertension* 2001; 38: 852–857
- 28 Middeke M. Die U-förmige Beziehung zwischen nächtlichem Blutdruck und Organschäden. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 2640–2642
- 29 Lemmer B. The importance of circadian rhythms on drug response in hypertension and coronary heart disease—from mice and man. *Pharmacol Ther* 2006; 111: 629–651
- 30 Middeke M, Klüglich M, Holzgreve H. Chronopharmacology of captopril plus hydrochlorothiazide in hypertension: morning versus evening dosing. *Chronobiol Int* 1991; 8: 506–510

