

Pulse Pressure in der Therapiesteuerung der Hypertonie?

Jürgen Scholze¹

Zusammenfassung

Anhand zahlreicher epidemiologischer Studien wird die eigenständige Bedeutung des Pulse Pressure (PP) als Risikofaktor für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten jenseits des 50. (60.) Lebensjahres aufgezeigt. Dabei stellen PP-Werte > 60–65 mmHg bei normalem oder nur leicht erhöhtem Mitteldruck ein besonderes Risiko für die koronare, bei deutlich erhöhtem Mittel- bzw. diastolischem Druck für die zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität dar. Ursache für die Steigerung des PP stellen Störungen der Dehnbarkeit der großen Gefäße (Windkesselfunktion), aber auch in beträchtlichem Maße eine verfrüht und verstärkt einsetzende Wellenreflexion dar, die wiederum entscheidend von der Steifheit der Gefäße, arteriosklerotischen Plaques und dem Remodeling in der Gefäßperipherie (eutroph/hypertroph mit

Verkleinerung des Lumen-Media-Verhältnisses) abhängt. Eine Verringerung des Schlagvolumens und Vasodilatation führen unter funktionellen Gesichtspunkten zu einer Verbesserung der vaskulären Compliance. Strukturelle Verbesserungen der Gefäßwand mit Erhöhung der Dehnbarkeit und substantieller Normalisierung des Media-Lumen-Verhältnisses in den Widerstandsgefäßen werden dagegen nur unter einer (Langzeit-) Therapie mit Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und in abgeschwächter Form mit Calciumantagonisten beobachtet. Dabei scheinen – auch im Hinblick auf das Ausmaß der PP-Reduktion – Angiotensin-I-(AT₁-) Antagonisten besonders vaskuloprotektiv zu sein, was jedoch vor allem unter Morbiditätsaspekten der gezielten Überprüfung bedarf.

Schlüsselwörter: Pulsdruck – Epidemiologie, Pathophysiologie und Therapie · Hypertonie · Isolierte systolische Hypertonie · Antihypertonika

Herz 2004;29:276–89

DOI 10.1007/s00059-004-2550-z

The Impact of Pulse Pressure to Manage the Antihypertensive Differential Therapy

Abstract

Data from the Framingham and several other studies have demonstrated a relatively consistent increase of systolic blood pressure over lifetime but a decrease of diastolic blood pressure after the age of 50–60 years – resulting in an increase of pulse pressure (PP). Epidemiologic studies in the past 10–15 years have stressed the importance of PP as an independent risk factor for cardiovascular morbidity and mortality, especially myocardial infarction and congestive heart failure.

A wide clinic PP (60–65 mmHg) has been shown to be a marker of increased arterial stiffness and an elevated cardiovascular morbidity. PP is determined by combined hemodynamic cardiac (ventricular ejection) and arterial factors, like arterial stiffness as well as the timing and intensity of wave reflections. Recent careful measurements have suggested that

PP is transmitted much deeper into the microcirculation, which is strongly influenced by aging, hypertension, diabetes, and renal insufficiency (endothelial dysfunction, eutrophic and hypertrophic remodeling, progressive loss of microvessels).

Antihypertensive drugs may improve vascular compliance and the alterations of microvascular architecture by reducing blood pressure, relaxing vascular smooth muscle, or promoting long-term effects on extracellular matrix, collagen, vascular smooth muscle, and cardiomyocyte growth and remodeling.

Diuretics, beta blockers, long-acting calcium channel blockers, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin I (AT₁) receptor antagonists were critically discussed in relation to their influence on vascular compliance,

¹ Medizinische Poliklinik, Ambulante Spezialmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Berlin.

endothelial dysfunction, the remodeling process, PP, and cardiovascular morbidity and mortality.
The vascular protective action of some (especially AT₁ antagonists, ACE inhibitors, calcium channel blockers) but

not all (beta blockers) may contribute to improve the outcome of hypertensive patients, although this is presently unproven.

Key Words: Pulse pressure – epidemiology, pathophysiology and treatment · Hypertension · Isolated systolic hypertension · Antihypertensive differential therapy

Ist das bisherige Risikofaktorenkonzept überholt?

Das klassische Risikofaktorenkonzept umfasst unbeeinflussbare Risikofaktoren, wie Alter oder Geschlecht, sowie beeinflussbare im Sinne von Rauchen, Fettstoffwechselstörungen (Gesamtcholesterin, besser differenziert in „high-density lipoproteins“ [HDL], „low-density lipoproteins“ [LDL] und Triglyzeride [TG]), Hypertonie und Diabetes mellitus [68].
Für das individuelle Risiko, an einer koronaren oder kardiovaskulären Komplikation zu erkranken bzw. zu versterben, wurden bisher die Framingham-Daten in Form von diesbezüglichen Schätzungstabellen zugrunde gelegt. Die neuen Guidelines der Europäischen Gesellschaften für Kardiologie (ESC) und Hypertonie (ESH) [33] verweisen dezidiert auf spezifische Risikotabellen für Europa mit höheren Risiken für nordeuropäische Länder und einem geringeren Risikoscore für

Südeuropäer [15]. Neu in den aktuellen Leitlinien sind die Risikofaktoren abdominelle Adipositas (Bauchumfang Männer > 102 cm, Frauen > 88 cm) und das C-reaktive Protein (CRP) ab einer Konzentration ≥ 1 mg/dl [57]. Diabetes mellitus ist als separates Kriterium für die Risikostratifizierung aufgeführt, da das kardiovaskuläre Risiko im Fall dieser Stoffwechselerkrankung im Vergleich zu anderen Risikofaktoren mehr als zweifach höher ausfällt [89]. Die Mikroalbuminurie wurde ebenfalls neu als Zeichen einer vaskulären Endorganschädigung in den für die Prognose relevanten Faktorenkomplex aufgenommen [12], da ihr Ausmaß eng mit dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen korreliert (Tabelle 1).
Aus der Kombination und der Anzahl von Risikofaktoren, Endorganschäden bzw. assoziierten klinischen Erkrankungen wird unter Berücksichtigung der

Tabelle 1. Prognosebeeinflussende Faktoren [33]. AMI: akuter Myokardinfarkt; CVI: chronische Veneninsuffizienz; LVH: linksventrikuläre Hypertrophie; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; TIA: transitorische ischämische Attacke.
Table 1. Factors influencing prognosis [33]. AMI: acute myocardial infarction; CVI: chronic venous insufficiency; LVH: left ventricular hypertrophy; pAVK: peripheral arterial occlusive disease; TIA: transient ischemic attack.

Risikofaktoren	Endorganschäden	Diabetes mellitus	Assoziierte klinische Erkrankung
Systolischer und diastolischer Blutdruck	LVH	Nüchternblutzucker ≥ 126 mg/dl	CVI Schlaganfall, TIA
Alter (♂ > 55, ♀ > 65 Jahre)	Ultraschall: Wandverdickung Aa. carotides > 0,9 mm oder Plaques	Postprandial > 198 mg/dl	Herzerkrankung AMI, Angina pectoris, koronare Revaskularisation, Herzinsuffizienz
Rauchen	Serumkreatininerhöhung (♂ 1,3–1,5, ♀ 1,2–1,4 mg/dl)		Nierenerkrankung Proteinurie > 300 mg/24 h Niereninsuffizienz (Kreatinin ♂ 1,5, ♀ 1,4 mg/dl) pAVK
Dyslipidämie (Cholesterin > 250, LDL > 155, HDL ♂ < 40 bzw. ♀ < 48 dl/l) Familienanamnese (kardiovaskuläre Erkrankung ♂ < 55, ♀ < 65 Jahre)	Mikroalbuminurie (30–300 mg/24 h)		Schwere Retinopathie (Blutungen, Exsudate, Papillen- ödem)
Abdominelle Adipositas (Bauchumfang ♂ > 102, ♀ > 88 cm) C-reaktives Protein ≥ 1 mg/dl			

aktuellen Blutdrucksituation eine Risikostratifizierung vorgenommen (Tabelle 2). Dabei entsprechen die Morbiditätsprognosen nach Framingham-Kriterien (Wahrscheinlichkeit des Auftretens von kardiovaskulären Komplikationen im Zeitraum von 10 Jahren < 15%, 15–20%, 20–30% und > 30% = niedriges, mittleres, hohes und sehr hohes attributives Risiko), auf europäische Verhältnisse übertragen (SCORE-Chart), den Mortalitätsbereichen < 4%, 4–5%, 5–8% und > 8%. Auf der Basis dieser wissenschaftlich begründeten Prognose-schätzung für jeden einzelnen Patienten sollte dann die Indikation zur gezielten Intervention (nichtmedika-mentös, medikamentös) in Bezug auf Blutdruck, Blut-fette, Antiinflammation/Thromboserisiko etc. erfolgen.

Trotz substantieller Fortschritte in der individuellen Risikoevaluierung wird weder in den europäischen (ESH/ESC) noch in den amerikanischen Guidelines (JNC 7) auf die differenzierte Gewichtung von systoli-schem, diastolischem Blutdruck und Pulse Pressure (PP = Differenz von systolischem und diastolischem Blut-druck) eingegangen. Da der systolische Blutdruck in epidemiologischen Studien mit steigendem Lebensalter kontinuierlich zunimmt [25, 26, 74], der diastolische je-doch etwa mit dem 60. Lebensjahr seinen Kulminati-onspunkt erreicht und danach wieder abnimmt, stellt sich natürlich die Frage nach der prognostischen Wer-tigkeit einer isolierten systolischen Hypertonie (ISH) bzw. der Bedeutung einer hohen Blutdruckamplitude als eigenständiger Risikofaktor oder zumindest Risiko-indikator.

Die systolische Hypertonie stellt im Alter nicht nur die häufigste Hypertonieform dar, die meisten der nicht normotensiv eingestellten Hypertoniepatienten rekru-tieren sich auch aus dieser Subpopulation mit einem ho-hen kardiovaskulären Morbiditäts- und Mortalitätsrisi-

ko [58]. Darüber hinaus konnte eindeutig gezeigt wer-den, dass eine medikamentöse Behandlung der ISH zu einer signifikanten Prognoseverbesserung führt [45, 70, 75]. In der jüngeren Vergangenheit häuften sich epide-miologische Daten, dass bei einem gegebenen systoli-schen Druck die kardiovaskuläre Komplikationsrate mit sinkendem diastolischen und damit steigendem Pulsdruck zunimmt [8] (Abbildung 1).

So ergab eine Analyse der Daten von ca. 6 500 in der Framingham Heart Study erfassten Personen, dass die Blutdruckamplitude bei > 60-Jährigen die höchste Aus-sagekraft als Prädiktor für das Risiko einer koronaren Herzkrankheit (KHK) aufwies [27]. Eine Metaanalyse von sieben großen Hypertoniestudien mit insgesamt > 17 000 Patienten zeigte, dass die Patienten im oberen Drittel der Blutdruckamplitude verglichen mit denen des unteren Drittels eine um 33% höhere kardiovaskuläre Sterblichkeit aufwiesen [28]. Eine weitere Metaanalyse von drei Hochdruckstudien mit ca. 8 000 Patienten stellte eine Zunahme des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos um 22% bei einer um 10 mmHg höheren Blutdruckam-plitude fest [8]. Interessant sind auch die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Benetos [7], die zwei Longitudinalstu-dien über einen Zeitraum von 20 Jahren (Gesundheits-Check-up) an unbehandelten Männern und Frauen um-fassen und signifikant höhere Mortalitätsraten in der Subgruppe mit steigenden systolischen und parallel ab-fallenden diastolischen Werten erbrachten.

Dagegen stehen die Ergebnisse der MRFIT Follow-up und der Cardiovascular Health Study, die eine äqui-valente Risikoerhöhung durch den systolischen Druck und die Pulsamplitude ergaben [22, 56].

Insgesamt ist festzustellen, dass bei jüngeren Hy-pertonikern (< 50–60 Jahre) die kardio- und zerebro-vaskuläre Ereignisrate stärker mit dem diastolischen

Tabelle 2. Prognoserelevante kardiovaskuläre Risikostratifizierung [33]. DBD: diastolischer Blutdruck; RF: Risikofaktoren; SBD: systolischer Blut-druck.

Table 2. Stratification of risk to quantify prognosis [33]. DBD: diastolic blood pressure; RF: risk factors; SBD: systolic blood pressure.

RF, Endorganschäden und assoziierte Erkrankungen	Blutdruck (mmHg)				
	Normal SBD: 120–129 DBD: 80–84	Hoch-normal 130–139 85–89	Grad 1 140–159 90–99	Grad 2 160–179 100–109	Grad 3 ≥ 180 ≥ 110
Keine RF	Normales, mittleres altersbezogenes Risiko	Normales, mittleres altersbezogenes Risiko	Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
1–2 RF	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Mittleres Risiko	Sehr hohes Risiko
≥ 3 RF	Mittleres Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Sehr hohes Risiko
Endorganschäden oder diabetes-assozierte Erkrankungen	Hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko

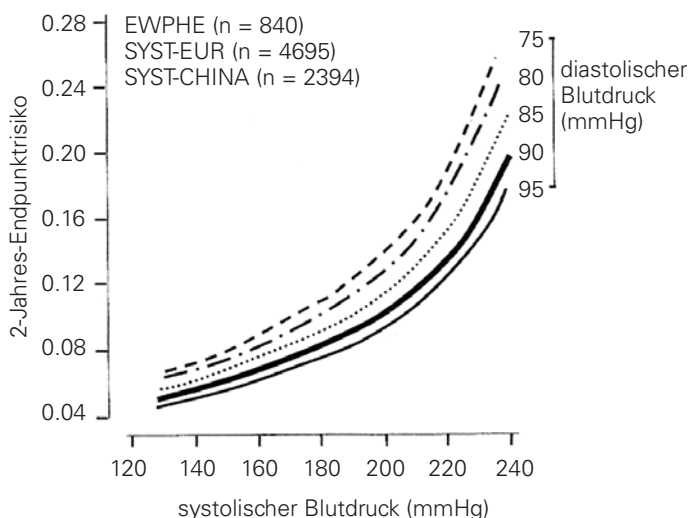


Abbildung 1. Kardiovaskuläre Risikosteigerung bei steigenden systolischen und fallenden dazugehörigen diastolischen Blutdruckwerten (steigender Pulse Pressure). Metaanalyse aus drei Studien zur systolischen Hypertonie (modifiziert nach [56]). EWPHE: European Working Party on Hypertension in the Elderly Trial; SYST-CHINA: Systolic Hypertension in China Study; SYST-EUR: Systolic Hypertension in Europe Study.

Figure 1. Meta-analysis of three therapeutic trials in elderly patients. Cardiovascular risk increases with systolic blood pressure and pulse pressure, but at any given value of systolic blood pressure, cardiovascular risk increases when diastolic blood pressure is lower (modified after [56]). EWPHE: European Working Party on Hypertension in the Elderly Trial; SYST-CHINA: Systolic Hypertension in China Study; SYST-EUR: Systolic Hypertension in Europe Study.

und mittleren arteriellen Druck korreliert, später jedoch systolischer Druck und PP vor allem die kardiovaskulären Morbiditäts- und Mortalitätsraten beeinflussen.

PP – ab wann pathologisch?

Der ideale Blutdruck wird in den meisten Leitlinien mit 120/80 mmHg (PP = 40 mmHg) angegeben, Hypertonie ab Werten von 140/90 mmHg definiert (PP = 50 mmHg; Schweregrad II \geq 160/100 mmHg, PP = 60 mmHg; Grad III \geq 180/110 mmHg, PP = 70 mmHg). Dabei betragen die diastolischen Werte 66%, 64%, 63% bzw. 61% des systolischen Drucks. Daraus ist zu entnehmen, dass die (willkürlich) festgelegten Grenzwerte mit steigenden PP-Werten absolut und in Relation zur Höhe des systolischen Drucks einhergehen. Das erschwert die Benennung eines Schwellenwerts, ab welchen PP-Werten definitiv mit einer Erhöhung der kardiovaskulären Morbidität zu rechnen ist. Die Arbeitsgruppe um Asmar [5] berechnete aus den Blutdruckwerten 61 724 unselektierter Personen anlässlich von Routinevorsorgeuntersuchungen mittlere Pulsdruckwerte von 52 mmHg bei

Männern und 49 mmHg bei Frauen, wobei die 50. Perzentile bei beiden Geschlechtern genau 50 mmHg betrug. Wenn man zwei Standardabweichungen hinzurechnet, entsteht ein Wert von 65 mmHg (entspricht der 95. Perzentile), ab dem die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität auch tatsächlich signifikant anstiegen.

So verdreifachte sich beispielsweise in einer Studie von Verdecchia et al. [84] die kardiovaskuläre Ereignisrate (43,4 : 13,8 kardiovaskuläre Ereignisse/1 000 Jahre), wenn die Gruppe mit einem PP > 65 mmHg (entspricht 3. Terzile) mit derjenigen < 51 mmHg verglichen wurde. In der ambulanten 24-h-Messung (ABDM) entsprach dies einem mittleren PP-Grenzwert von 53 mmHg (49,2 vs. 11,9 kardiovaskuläre Ereignisse/1 000 Jahre). Im MRC-Trial [50] begann eine relevante Risikoerhöhung bei PP-Werten um 60 mmHg. In der Gruppe mit erhöhten PP-Werten befanden sich in Untersuchungen von Gerds et al. [29] mehr Diabetiker, mehr ältere Personen, ein höherer Anteil von Patienten mit Proteinurien, aber auch mehr Frauen.

Zusammenfassend kann aufgrund des heutigen Wissensstandes davon ausgegangen werden, dass spätestens ab PP-Werten > 60 mmHg bei normo- und hypertensiven Personen mit einer zunehmenden kardiovaskulären Risikoerhöhung zu rechnen ist und ein Schwellenwert von 65 mmHg bei der Blutdruckgelegenhheitsmessung zumindest bei Männern als pathologisch definiert werden kann [3].

PP-Erhöhung – Was steckt dahinter?

Vereinfacht ist davon auszugehen, dass der PP das Produkt aus Schlagvolumen und der Steifheit (= „stiffness“ = 1/Dehnbarkeit) der arteriellen Gefäße ist. Letztere wiederum beeinflusst Zeitpunkt und Ausmaß arterieller Wellenreflexionen, die entscheidend zur Erhöhung der Pulsdruckamplitude beitragen können [46, 59, 61, 82].

Mit der Reduktion der Dehnbarkeit der Aorta verringert sich deren „Windkesselfunktion“, die Pulswellengeschwindigkeit steigt, das vom linken Ventrikel ejizierte Blut fließt rascher ab, und der diastolische Druck sinkt folglich stärker. Gleichzeitig werden die Pulswellen an den arteriellen Gefäßverzweigungen stärker und vor allem früher reflektiert. Während bei jungen bzw. gefäßgesunden Personen die später einsetzenden Reflexionswellen einen Anstieg der frühen diastolischen Welle hervorrufen und damit die Koronarperfusion erhöhen, summieren sich die Reflexionen bei älteren Menschen mit steiferen Gefäßen früher in der spätsystolischen Welle (Abbildung 2), was zu einem dramatischen Anstieg des zentralen systolischen Drucks mit

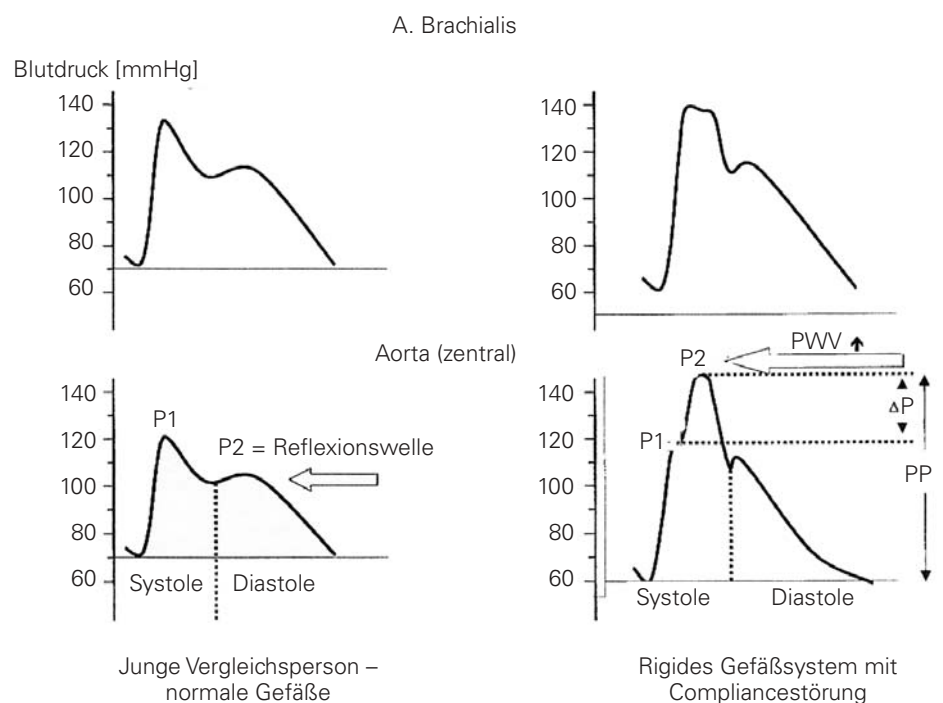
den schädlichen Folgen der Induktion einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH) und eines erhöhten myokardialen O_2 -Verbrauchs bei gleichzeitiger Verringerung des koronaren Blutflusses führt. Diese Prozesse können sowohl auf funktionellen vaskulären Regulationen (Gefäßtonus in der Gefäßperipherie) als auch auf organischen Veränderungen (vaskuläres Remodeling) beruhen.

Das proximale Kompartiment (Aorta, große Leitungsarterien) weist primär eine hohe Dehnbarkeit auf, ist aber gegenüber Alterungsvorgängen im Bindegewebsapparat und Drucksteigerungen sehr vulnerabel.

Das distale Kompartiment (peripherer Anteil des Gefäßbaums) dagegen wird von Gefäßmuskelzellen mit vorwiegend kontraktiven Eigenschaften gebildet, weist eine höhere Steifigkeit auf, repräsentiert damit die Hauptquelle der Wellenreflexion und ist hochsensitiv gegenüber vasoaktiven (endothelialen) Substanzen.

Das Remodeling der mikrovaskulären Gefäße kann sich phänotypisch auf zwei Arten manifestieren (Abbildung 3): bei milder Hypertonie in Form des „eutrophen Remodelings“ mit Verringerung des Lumen-Wand-Verhältnisses ohne Wand-dickenwachstum. Dieses setzt relativ früh im Krankheitsverlauf ein – häufig sogar vor dem Auftreten einer endothelialen Dysfunktion [53] bzw. einer Mikroalbuminurie [49] – und beruht hauptsächlich auf Remodelingprozessen der extrazellulären Matrix (Ablagerung von Kollagen, extrazellulären Fibrillen und Veränderungen der extrazellulären Matrix-Zell-Adhäsion) [36, 37]. Diesen Prozess soll eine chronische Vasokonstriktion via Angiotensin II fördern [6].

Im weiteren Verlauf kommt es über die Hypertoniedauer und Schwere der Blutdruckerhöhung zu hypertrophen Gefäßwandveränderungen der kleinen Arterien mit deutlicher Zunahme der Steifigkeit, indem das Wachstum der glatten Gefäßmuskelzellen die Apoptoserate übersteigt („hypertrophes Remode-



pp = Pulse Pressure; ΔPP = Augmentationsindex ($P_2 - P_1$); PW = Pulswellengeschwindigkeit
mod. nach Oliver, J & Webb, I; 2003

Abbildung 2. Schematische Darstellung der peripheren (Arteria brachialis) und zentralen Pulscurven gesunder Probanden (links) im Vergleich zu steiferen Gefäßen mit Compliancestörungen im Alter (rechts). Zunahme des systolischen und Abnahme des diastolischen Drucks in Relation zur Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit.

Figure 2. Schematic representation of pulse pressure (PP) amplification. Comparison of compliant (left) and more stiffened arteries (waveform on the right). Despite a quite similar blood pressure at the brachial artery, the central blood pressure is much higher, if arteries are stiffened. Wave reflection occurs earlier, so that systolic blood pressure is augmented and diastolic blood pressure falls. DP: augmentation index ($P_2 - P_1$); PWV: pulse wave velocity.

ling“). Darüber hinaus wird im Alterungsprozess und durch einen erhöhten Blutdruck ein progressiver Verlust mikrovaskulärer Gefäße beobachtet (mikrovaskuläre Rarefizierung mit Veränderung der Verzweigungen und der Winkel), der zur Widerstandserhöhung und zur Verstärkung der Wellenreflexion beiträgt [31, 44]

Kalzifizierte Plaques in herznahen Gefäßen wie der Aorta, den Arteriae carotides, der Femoralbifurkation und den Nierenarterien können des Weiteren als Reflexionsfoci wirken und zur Verstärkung der frühen Wellenreflexion mit der Folge einer weiteren Erhöhung des Pulsdrucks beitragen [51].

Zur zentralen Pulsdruckerhöhung trägt die verminderte Dehnbarkeit der großen arteriellen Leitungsgefäße genauso bei wie die verstärkte und durch die Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit frühzeitig einsetzende Pulswellenreflexion, die den systolischen Druck überproportional ansteigen lässt. Entgegen früheren Annahmen haben daran Remodelingprozesse der Gefäßperipherie (eutrophes und

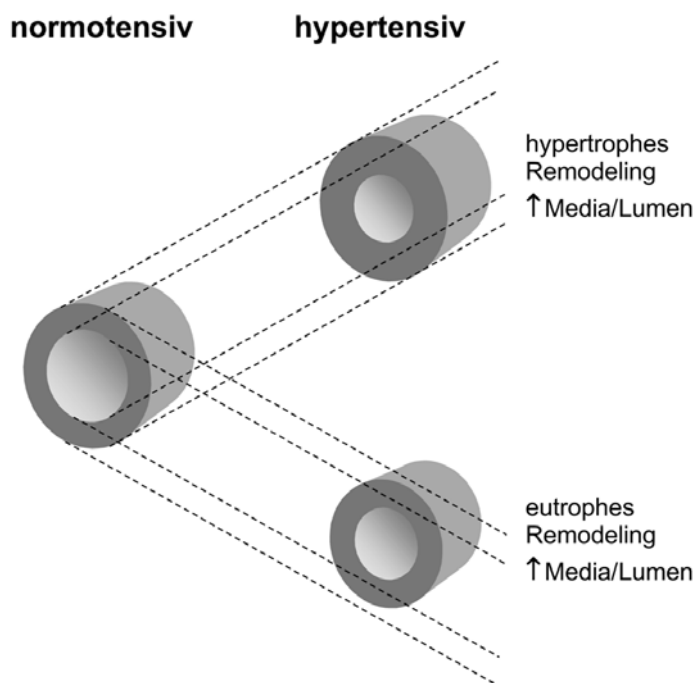


Abbildung 3. Schematische Darstellung von eutrophen und hypertrophen Remodelingprozessen kleiner Arterien/Arteriolen. Erklärungen s. Text (modifiziert nach [61]).

Figure 3. Schema of remodeling of small arteries in hypertension. The lumen diameter is decreased in hypertrophic and eutrophic remodeling, but the wall thickness is only increased in the hypertrophic remodeling process (modified after [61]).

hypertrophes Remodeling mit Lumenreduktion der kleinen Arterien und Arteriolen), Gefäßrarefizierung wie auch Störungen im Sinne einer gesteigerten funktionellen Vasokonstriktion entscheidenden Anteil [13]. Der erhöhte pulsatile Stress der Gefäßwand provoziert nicht nur eine weitere Progression der vaskulären Remodelingprozesse mit all ihren deletären Folgen (Plaques, Thrombosen etc.), die zentrale systolische Drucksteigerung erhöht auch die Nachlast des Herzens, verstärkt damit die LVH, provoziert koronare Ischämien, verschlechtert eine vorbestehende Herzinsuffizienz und triggert damit wesentlich die kardiovaskuläre Mortalität, zumal der diastolische Druckabfall die Vis a tergo der Koronarperfusion in der Diastole kritisch reduzieren kann.

Diese insgesamt sehr vielschichtigen und komplizierten Mechanismen können unter klinischen Gesichtspunkten insoweit vereinfacht zusammengefasst werden, als die Erhöhung des PP einerseits sowohl einen Indikator für (physiologische) vaskuläre Alterungsprozesse als auch zusätzliche induzierte Schäden durch Blutdruckerhöhung, Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus), Niereninsuffizienz und Arterio-

sklerose darstellt und andererseits zu einem der bedeutendsten Risikofaktoren in Bezug auf die weitere vaskuläre und kardiale Schädigung wird mit dem Ergebnis einer signifikant gesteigerten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität (Abbildung 4).

Ist eine spezifische Therapie des hohen Pulsdrucks möglich?

Eine erhöhte Druckamplitude stellt einen relevanten Risikomarker für die Einstellbarkeit des Blutdrucks dar. So war beispielsweise in einer italienischen Studie an 2207 Hypertonikern der initiale PP einer der wichtigsten Prädiktoren für die spätere Blutdrucknormalisierungsrate, wobei die Non-Normalisierer durch einen höheren Pulsdruck (> 60 vs. < 50 mmHg), eine höhere Herzfrequenz und einen höheren Anteil von LVH charakterisiert waren [80]. In einer Subanalyse der deutschen Patienten aus dem VALUE-Trial konnte mittels Angiotensin-I-(AT₁)- bzw. Calciumantagonisten der Pulsdruck veritabel gesenkt werden (von 69 auf 59,2 mmHg); während jedoch 60% aller Patienten mit PP-Ausgangswerten < 66 mmHg nach 24 Monaten normoton waren, betrug dieser Prozentsatz mit höheren PP nur 13% [67].

Das bedeutet, dass diejenigen Hypertoniker mit dem höchsten PP, also mit der größten Einschränkung der Dehnbarkeit der Conduitarterien und den ausgeprägtesten Remodelingvorgängen im Bereich der kleinen Arterien und Arteriolen und damit der verstärkten, frühen Wellenreflexion, nicht nur den höchsten Risikoscore in Bezug auf LVH, Mikroalbuminurie etc. und damit auch das schlechteste „Outcome“ (kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität) aufweisen, ihr Blutdruck ist auch am schwersten zu normalisieren.

Das verwundert natürlich nicht unbedingt, da man davon ausgehen kann, dass bei Hypertonikern mit erhöhtem PP die beschriebenen funktionellen und strukturellen Gefäßveränderungen am stärksten ausgeprägt sein dürften.

Von einer pathophysiologisch orientierten antihypertensiven Therapie wäre zu fordern, dass sie neben der Blutdrucksenkung die Dehnbarkeit der Gefäßwände steigert, effektiv das Remodeling in der Gefäßperipherie im Sinne einer Proliferationsregression beeinflusst und arteriosklerotische Prozesse inhibiert.

Antihypertensiva können die vaskuläre Compliance verbessern – einerseits funktionell über die intravaskuläre Drucksenkung und Relaxierung der glatten Gefäßmuskelzellen, andererseits morphologisch

über Langzeiteffekte in Bezug auf die Remodeling- bzw. Atheroskleroseprozesse der Gefäßwände (Intima, Media und Adventitia) [86]. Das trifft prinzipiell gleichermaßen sowohl auf die Conduit- als auch die kleinen Arterien und Arteriolen in der Gefäßperipherie zu, wobei der jeweilige Stellenwert der in Tabelle 3 aufgeführten Faktoren in Bezug auf die Beeinflussung der vaskulären Compliance insgesamt, aber auch in Bezug auf einzelne Subpopulationen (ethnisch, Geschlecht, Alter, Begleitkrankheiten etc.) noch ungeklärt ist.

Im Folgenden werden daher die einzelnen antihypertensiven Substanzklassen in ihrer phänomenologischen Gesamtwirkung, d.h. ihrem Einfluss auf die vaskuläre Compliance, die Remodelingprozesse und den PP beschrieben.

Diuretika

Die Behandlung von älteren Hypertonikern bzw. ISH-Patienten mit HCT- (Hydrochlorothiazid-)Kombinationen (plus Triamteren [35] bzw. Amilorid [30]) führte in ersterer Studie (26-Wochen-Behandlung) bei identischer Druckreduktion im Gegensatz zu einem Angiotensinkonversionsenzym-(ACE-)Hemmer zu einer Verschlechterung der aortalen Dehnbarkeit [35]. In der zweiten Studie waren nach 9 Monaten unter beiden Therapieregimen Intima-Media-Dicke und Compliance der Arteriae carotides verbessert. Levenson et al. [43] schlussfolgerten aus einer Untersuchung mit Messung des transmuralen Drucks, dass Verbesserungen der arteriellen Compliance unter Diuretika allein durch die Blutdrucksenkung bedingt sind.

Aldosteronantagonisten (Spironolacton) führten dagegen im Vergleich zu Beta- und Alphablockern bei identischer Drucksenkung zu einer deutlichen Verbesserung der arteriellen Dehnbarkeit mit Verringerung der Pulswellengeschwindigkeit [42], was gut zu den Be-

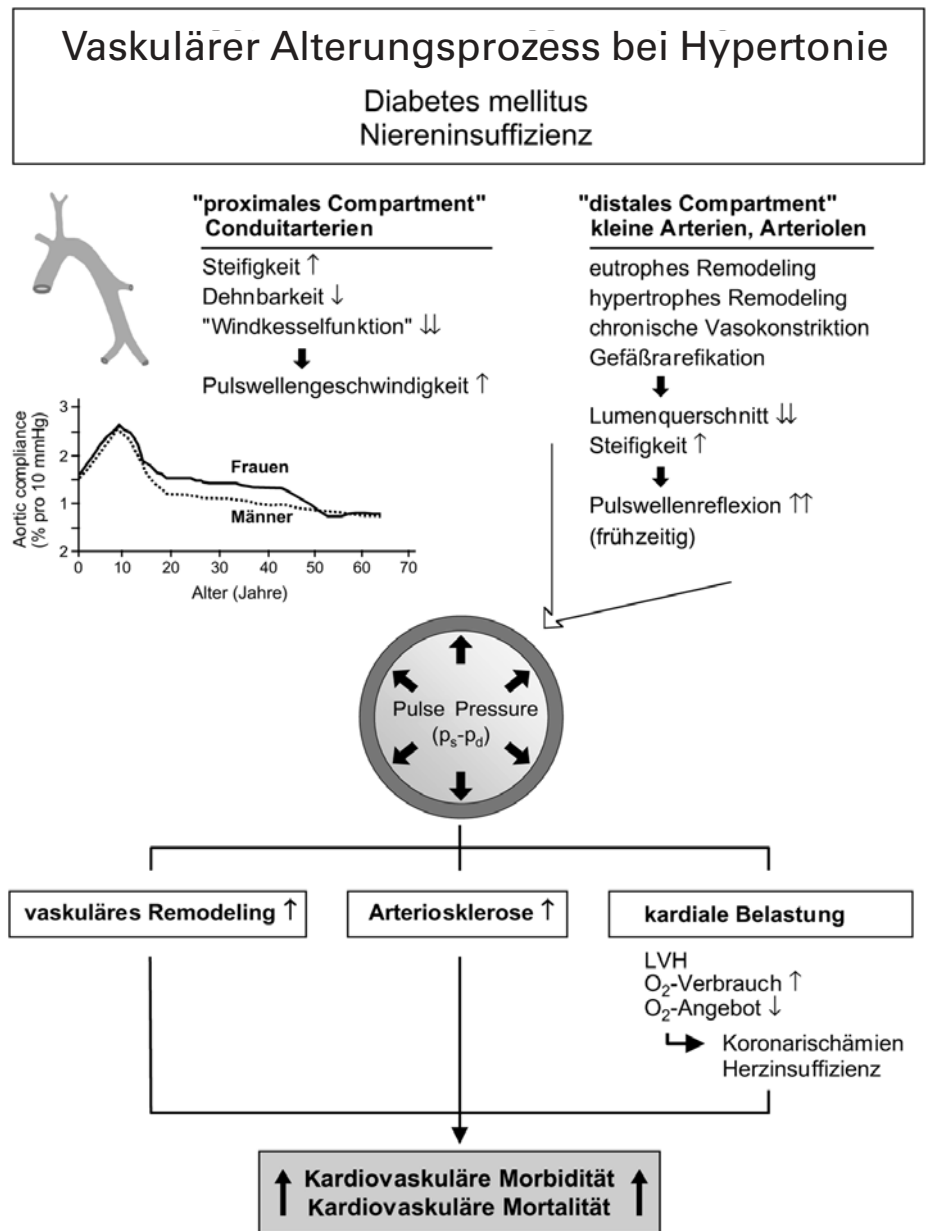


Abbildung 4. Schematische Darstellung des Alterungsprozesses großer (= proximales Kompartiment) und kleiner Arterien/Arteriolen (= distales Kompartiment) mit Erhöhung des Pulse Pressure und Steigerung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Beschleunigung dieser Prozesse durch Hypertonie, Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz. Erklärung s. Text. LVH: linksventrikuläre Hypertrophie.

Figure 4. The aging process of arteries is accelerated by hypertension, diabetes, or renal insufficiency leading to an increase of pulse pressure with the result of a steep rise of cardiovascular morbidity and mortality. LVH: left ventricular hypertrophy.

obachtungen von Duprez et al. [23] passt, die eine inverse Beziehung zwischen Aldosteronserumkonzentration und vaskulärer Compliance bei herzinsuffizienten Patienten beschrieben.

Betarezeptorenblocker

Nichtselektive bzw. β_1 -selektive Betablocker führen weder zu peripherer Vasodilatation noch zu Verbesse-

Tabelle 3. Funktionelle, hormonelle und strukturelle Faktoren, die zur Störung der vaskulären Compliance beitragen.

Table 3. Functional, hormonal and structural factors influencing vascular compliance.

Funktionelle Faktoren	Hormonelle Faktoren	Strukturelle Faktoren
Endotheliale Dysfunktion (Sickstoffmonoxid ↓)	RAAS ↑ (Angiotensin II, Aldosteron)	Steifigkeit ↑ / Dehnbarkeit ↓
Oxidativer Stress ↑	Atrial/Brain natriuretische Peptide ↓	Intima-Media-Dicke ↑
Vaskuläre Adhäsivität ↑	Adrenomedullin ↓	Plaques
Thrombozytenaggregation ↑	Endothelin ↑	Mikrovaskuläre Gefäßrare- fizierung
Koagulabilität ↑ (Plasminogen- aktivator-Inhibitor-1, Tissue- Plasminogenaktivator)	Schilddrüsenhormone	Kollagenveränderungen
	Katecholamine ↑	Vaskuläres Remodeling (eutroph, hypertroph mit Wand: Lumenverhältnis ↑
	Lipoproteine	

rungen der arteriellen Compliance [11, 18, 19, 53, 55]. Darüber hinaus konnte insbesondere die Arbeitsgruppe um Schiffrin [61–66] wiederholt in doppelblinden Hypertonielangzeitstudien (1–2 Jahre) am Beispiel kleiner subkutaner Arterien und Arteriolen aus der Glutealbiopsie nachweisen, dass bei identischer Blutdruckreduktion im Gegensatz zu ACE-Hemmern, AT₁-Blockern und Calciumantagonisten sich weder die endotheliale Dysfunktion noch die Media-Lumen-Ratio verbesserten. Ursächlich wurden für dieses Phänomen eine periphere Vasokonstriktion (nach Bakker et al. [6] führt Vasokonstriktion per se zu einem eutrophen Remodeling) und eine fehlende Beeinflussung des oxidativen Stresses durch Betablocker diskutiert, bis hin zur Beobachtung, dass Betarezeptoren das Wachstum der glatten Gefäßmuskulzellen und die Kollagenproduktion inhibieren und daher deren Blockade Remodelingprozesse geradezu unterstützen könnte [52]. Dass Betablocker weder die vaskuläre Compliance noch das strukturelle Remodeling der Widerstandsgefäße oder die endotheliale Dysfunktion verbessern, schlägt sich klinisch in einer signifikant geringeren Senkung des PP im Vergleich zu ACE-Hemmern [4], AT₁-Antagonisten und Calciumantagonisten nieder [38].

Dass vasodilatierende Betablocker der dritten Generation, wie Nebivolol oder Carvedilol, durch ihre Zusatzeffekte in Form der NO-Liberation bzw. der gleichzeitigen Alphablockade und antioxidativen Wirkungen hier günstiger abschneiden, wäre denkbar, ist in einer Einzelstudie für Nebivolol auch schon beschrieben [83], bedarf aber noch der Bestätigung.

Calciumantagonisten

Lang wirksame Calciumantagonisten dilatieren effektiv das gesamte arterielle Strombett, reduzieren signifikant die LVH sowie die Intima-Media-Dicke, beispielsweise der Karotiden (European Lacidipine Study on Atherosclerosis [ELSA]), und führten in einzelnen Studien auch zur Plaquereduktion [48, 88]. Darüber hinaus führten sie besonders in Studien bei Patienten mit ISH, die eine stark gestörte vaskuläre Compliance mit hohem PP aufweisen [45, 75], zu einer deutlichen Verbesserung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.

Tatsächlich wird in mehreren Studien eine druckunabhängige Erhöhung der Dehnbarkeit der großen Gefäße beschrieben [1, 10, 14, 19, 77, 83]. Allerdings existieren auch gegensätzliche Ergebnisse von Studien, in denen keine Verbesserung der vaskulären Compliance nachweisbar war, was u.a. mit der Studiendauer (< 3 Monate) in Verbindung gebracht werden könnte [34, 39]. In Langzeitstudien wurde am Beispiel von biotisch gewonnenen subkutanen kleinen Arterien der Glutealregion gezeigt, dass sowohl Nifedipin GITS, Isradipin als auch Amlodipin zur Verbesserung der Endothelfunktion und der Wandstruktur führten [21, 63, 66, 73]. Da Hydralazin ohne diesbezüglichen Erfolg war [32], dürfte die Vasodilatation als alleinige Erklärung für diese Effekte nicht ausreichen. Stattdessen werden sowohl antioxidative Potenzen [54] als auch antiproliferative, antimittogene und antimigratorische Eigenschaften aufgrund der Hemmung intrazellulärer Kinasekaskaden [65, 66, 79] sowie eine Verbesserung der endothelialen Dysfunktion diskutiert [76, 85].

ACE-Hemmer

ACE-Hemmer verbessern in weitgehend allen Studien die vaskuläre Compliance [20, 60, 81]. Sie sind diesbezüglich bei gleicher Drucksenkung in der Regel Diuretika, Betablockern und in etwas schwächerem Maße auch Calciumantagonisten überlegen – sowohl was die Dehnbarkeit der großen Gefäße [9, 11, 19, 41, 55, 60, 71, 81] als auch die strukturelle Normalisierung in Bezug auf das Media-Lumen-Verhältnis in der Gefäßperiphe-

rie (eutrophes und hypertrophes Remodeling) sowie die Verbesserung der Wellenreflexion [11] und der endothelialen Dysfunktion [20, 62, 78] anbetrifft.

Parallel dazu wurden signifikante Reduktionen der Intima-Media-Dicke [20] sowie der LVH wiederholt nachgewiesen [67]. Das gilt quasi für alle ACE-Inhibitoren, da positive Studien mit Cilazapril, Perindopril, Lisinopril, Quinapril, Fosinopril, Ramipril und Trandolapril vorliegen. Interessanterweise hielten die Verbesserungen auch noch > 1 Monat nach Absetzen der Medikamente an, was die Nachhaltigkeit der strukturellen Gefäßwandveränderungen unterstreicht [20], zumal in Akutversuchen keine nachhaltigen Verbesserungen der vaskulären Compliance zu erzielen waren.

AT₁-Antagonisten

Obwohl erst wenige Studien zur Beeinflussung der Gefäßarchitektur und -funktion durch AT₁-Antagonisten vorliegen, ist bereits jetzt davon auszugehen, dass diese Substanzklasse zu nachhaltigen funktionellen und strukturellen Verbesserungen führt, die u.a. durch die gleichzeitige Stimulation der AT₂-Rezeptoren erklärt werden [72, 87]. So verbesserte nicht nur Losartan blutdruckunabhängig über eine Verringerung der Pulswellengeschwindigkeit die vaskuläre Compliance [40], sondern es konnte auch bei schwer einstellbarer Hypertonie gezeigt werden, dass die Zugabe von Valsartan die Pulswellenreflexion verringerte [47]. Besonders unter Therapie mit dem lang wirkenden, lipophilen AT₁-Blocker Telmisartan wurde eine hochsignifikante Verbesserung der Pulswellengeschwindigkeit und damit der vaskulären Compliance dokumentiert [2] (s. Abbildung 5). Unter Irbesartan und Losartan verbesserte sich blutdruckunabhängig auch die Gefäßperipherie, da im Vergleich zur Betablockade nur der AT₁-Antagonist zu einer Regression der Wandstärke mit Normalisierung des Media-Lumen-Verhältnisses sowie einer Verringerung der Gefäßwandsteifheit und der endothelialen Dysfunktion führte, wobei Letztere sogar ausgeprägter als unter ACE-Hemmern war, was aber auch methodisch bedingt sein könnte [53, 64, 65].

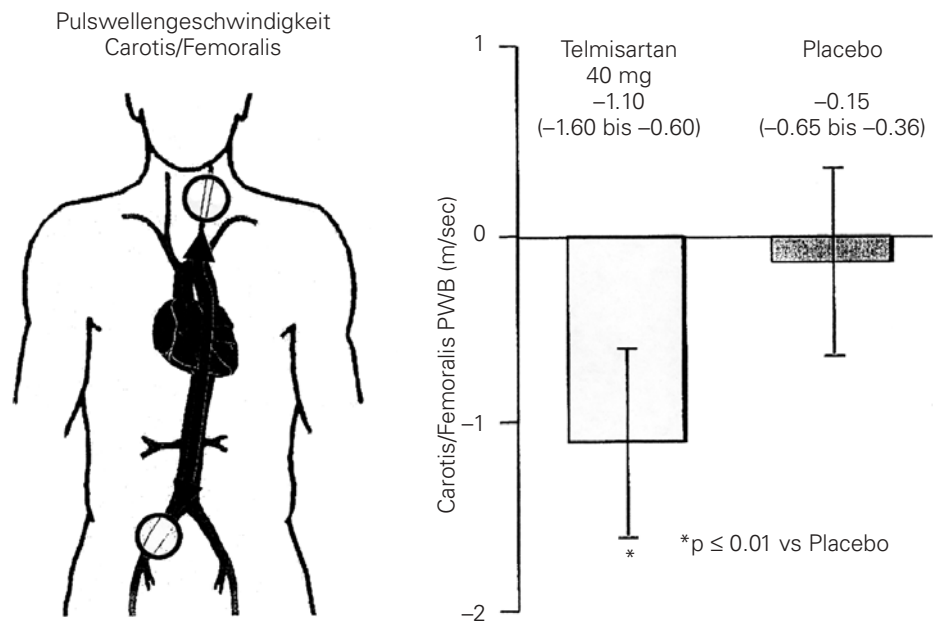


Abbildung 5. Reduktion der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) unter Therapie mit dem AT₁-Antagonisten Telmisartan im Vergleich zu Placebo (modifiziert nach [2]).

Figure 5. Treatment effects (telmisartan) on carotid/femoral pulse wave velocity (PWV) compared with placebo (modified after [2]).

Vergleich antihypertensiver Substanzklassen hinsichtlich PP und Prognosebeeinflussung (Tabelle 4)

Thiaziddiuretika reduzierten in der Veterans-Affairs-Studie den Pulsdruck vergleichsweise am stärksten [16]. Ähnlich effektiv waren sie im MRC-Trial [50], schnitten allerdings in einer zahlenmäßig durchaus repräsentativen, aber noch nicht vollständig publizierten Vergleichsstudie mit Betablockern, Calciumantagonisten, ACE-Hemmern und AT₁-Antagonisten am schlechtesten ab [38] (Tabelle 4). Im direkten Vergleich mit Calciumantagonisten und ACE-Hemmern waren sie im Hinblick auf die Beeinflussung von Dehnbarkeit und vaskulärem Remodeling eindeutig unterlegen. Ob ihr Effekt vorwiegend auf die Reduktion des Blutdrucks und des Schlagvolumens [24] oder zumindest teilweise auf strukturelle Einflüsse auf die Gefäßwand zurückzuführen ist, muss in weiteren gezielten Studien geklärt werden.

Dagegen verbesserte sich unter Spironolacton eindeutig die arterielle Elastizität bei Hypertoniepatienten, was die beschriebene inverse Beziehung zwischen Aldosteronserumspiegel und vaskulärer Compliance unterstreicht und mit gezielten Einflüssen auf die vaskuläre Kollagensynthese durch Aldosteronantagonisten erklärbar wäre [23, 42]. Thiaziddiuretika führen jedoch, wie mehrfach nachgewiesen wurde, bei essenziel-

len Hypertonikern und Patienten mit ISH zu einer kardiovaskulären Morbiditäts- und Mortalitätssenkung [70], obwohl sie in der Monotherapie weder auf die vaskuläre Compliance noch auf das Neurovegetativum und den Glucose- bzw. Fettstoffwechsel positive Effekte ausüben, was jedoch quoad vitam auch erst später zum Ausdruck kommen könnte als in den studienmäßig überblickten Zeiträumen von maximal 5 Jahren, wo der blutdrucksenkende Aspekt überwiegt.

Betarezeptorenblocker senken den Blutdruck, wirken antiarrhythmisch, Herzfrequenzsenkend und sorgen damit für ein besseres Verhältnis von Sauerstoffangebot und -bedarf. Sie verbessern jedoch weder die Dehnbarkeit und Elastizität der Leitungsarterien noch das eutrophe bzw. hypertrophe Remodeling der Widerstandsgefäße, was sich dementsprechend auch nicht positiv in der Wellenreflexion und schon gar nicht in der Reduktion des PP im Vergleich zu den anderen Substanzklassen niederschlägt. Ihr Einsatz sollte zukünftig bei Patienten mit systolischer Hypertonie oder Hypertonikern mit einem hohen PP und Krankheiten mit generellem mikro- und makrovaskulären Schädigungsprofil, wie Diabetes mellitus Typ 2, Niereninsuffizienz oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK), kritischer gesehen werden, wovon die kardialen Indikationen unberührt bleiben und in jedem Fall bei deren Existenz die Priorität einzuräumen ist. Diese Empfehlung beruht nicht nur auf den Untersuchungsergebnissen zum vaskulären Remodeling, sondern wird neuerdings von der LIFE-Studie gestützt, in der erstmals gezeigt werden konnte, dass bei gleicher Drucksenkung in einem Patientenkollektiv mit ursprünglich eindeutiger Indikation zur Betablockade (Hypertoniker mit LVH und hohem kardiovaskulären Risiko) der Betablocker im Vergleich zum AT_1 -Antagonisten eine schlechtere Langzeitperformance hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte und besonders der Schlaganfallinzidenz aufwies [17].

Calciumantagonisten senken effektiv den peripheren Widerstand und führen schon darüber rein funktionell zu verbesserter Dehnbarkeit sowie Verringerung der Pulswellengeschwindigkeit und der Wellenreflexion, was sich in einer deutlichen Senkung des PP manifestiert. Hinzu kommen eine nachweisliche Verbesserung der endothelialen Dysfunktion, eine Reduktion des oxidativen Stresses und der Intima-Media-Dicke im Bereich der großen Gefäße wie auch eine Verbesserung des Lumen-Media-Verhältnisses der kleinen Widerstandsgefäße. Darüber hinaus konnten

auch in humanen Studien antiatherosklerotische Effekte bis hin zur Plaquereduktion nachgewiesen werden, was ebenfalls zur Verbesserung der vaskulären Compliance beiträgt. Diese Effekte waren jedoch nicht konsistent nachweisbar und quantitativ in der Regel schwächer ausgeprägt als bei Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Lang wirksame Calciumantagonisten führten speziell in Endpunktstudien bei ISH zu einer deutlichen Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität [45, 75], was bei Patienten mit stark ausgeprägtem vaskulären Remodeling der Leitungs- und Widerstandsgefäße (z.B. Diabetes mellitus) besonders ausgeprägt war und in quantitativer Hinsicht stärker ausfiel als beispielsweise in der diesbezüglichen SHEP-Subgruppe unter Diuretika-/Betablocker-Therapie [70]).

Daher eignen sich Calciumantagonisten unter diesem Aspekt insbesondere zur Hypertonietherapie bei älteren Patienten mit vorwiegend erhöhtem systolischen Druck und hohem PP.

Hemmstoffe des RAAS vereinen in ihrem Wirkungsspektrum neben ihren funktionell vasodilatatorischen Effekten einen ganzen Kanon von antiproliferativen, antioxidativen und antimigrativen Eigenschaften, welche in ihrer Gesamtheit zu einer Verbesserung der endothelialen Dysfunktion und der elastischen Eigenschaften der Gefäße bis hin zu einer Normalisierung vaskulärer Remodelingvorgänge der großen Gefäße und in der Gefäßperipherie führen, was in einer ausgeprägten Senkung des PP in der Langzeittherapie resultiert (s.a. Tabelle 4). Auf die klinische Relevanz sei angesichts der hochsignifikanten Morbiditäts- und Mortalitätsreduktion unter ACE-Hemmern bei vaskulär vorgeschädigten Patienten in der HOPE-Studie [34] hingewiesen. In einer einzigen Studie konnte bisher bei identischer Blutdrucksenkung die Überlegenheit einer antihypertensiven Substanzklasse gegenüber einer anderen hinsichtlich Schlaganfallmorbidity und Gesamtmortalität nachgewiesen werden. Interessanterweise war das ein AT_1 -Antagonist im Langzeitvergleich mit einem Betablocker, bei dem trotz Blutdrucksenkung und kardialer (rhythmogener) Protektion kein Einfluss auf die vaskuläre Compliance und Remodelingvorgänge belegt ist. Speziell bei AT_1 -Antagonisten könnte die Stimulation des AT_2 -Rezeptor-Subtyps über zusätzliche antiproliferative und apoptotische Vorgänge dazu beitragen, dass sich Gefäßcompliance und -remodeling optimal erholen, was quantitativ zur stärksten Reduktion des PP führt (Tabelle 5).

Tabelle 4. Therapiestrategien bei erhöhtem Pulse Pressure (PP) – Synopsis.

Table 4. Therapeutic strategies depending on increased pulse pressure (PP) – synopsis.

Substanzklasse	Verbesserung vaskuläre Compliance	Verbesserung vaskuläres Remodeling	Senkung PP
AT ₁ -Antagonisten	+++	+++	+++
ACE-Hemmer	+++	+++	+++
Calciumantagonisten	++	++	++
Betarezeptorenblocker	+/-	-	-
Diuretika	+/-	+/?	++
Aldosteronantagonisten	++	+?	?
Nitrate	++	+?	+?

Da in der Praxis – wie auch in den großen Hypertonieendpunktstudien belegt – ca. zwei Drittel aller Hypertoniker einer Kombinationstherapie bedürfen, sollte dieser Aspekt auch hinsichtlich vaskulärer Protektion und Verminderung des Pulsdrucks Beachtung finden. Obwohl hier nur wenige Studiendaten zur Verfügung stehen, gibt es erste Hinweise, dass Hemmstoffe des RAAS plus Diuretika oder Calciumantagonisten [4, 69] besonders günstig sind, was sich auch aus den Wirkungsmechanismen der beteiligten Substanzklassen theoretisch sehr gut ableiten ließe.

Resümee

Der Pulsdruck wird bei älteren Patienten (ab dem 50.–70. Lebensjahr) zum eigenständigen Risikofaktor für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Experimentelle Studien zeigen den engen Zusammenhang zwischen PP und einer vaskulären Compliancestörung (Dehnbarkeit der großen Leitungsgefäße/Windkesselfunktion), atherosklerotischen Vorgängen, Störungen der Mikrozirkulation (endotheliale Dysfunktion, eu- und hypertrophes Remodeling) und Gefäßrarefizierungen mit insgesamt pathologisch verfrühter und verstärkter Wellenreflexion. Diese pathologischen vaskulären Prozesse werden von den verschiedenen antihypertensiven Substanzklassen trotz identischer Druckregulation unterschiedlich stark beeinflusst. Während Betablocker diesbezüglich am schlechtesten abschneiden, scheinen Hemmstoffe des RAAS unter funktionellen und strukturellen Gesichtspunkten den größten vasoprotektiven Effekt auszuüben, was mit unterschiedlichen quantitativen Einflüssen auf den PP

Tabelle 5. Unterschiedliche Beeinflussung des Pulse Pressure (PP) durch verschiedene antihypertensive Substanzgruppen in der Monotherapie (nach [38]).

Table 5. The influence of various antihypertensive substances (monotherapy) on pulse pressure (PP) [38].

	n	RR _{syst}	RR _{diast}	PP	p
Diuretika	560	-18%	-22%	-13%	< 0,0001
Alphablocker	454	-21%	-20%	-23%	< 0,0001
Betablocker	2 190	-23%	-22%	-26%	< 0,0001
ACE-Hemmer	2 260	-25%	-22%	-30%	< 0,0001
Calciumantagonisten	3 223	-27%	-23%	-34%	< 0,0001
Sartane	1 498	-31%	-24%	-45%	< 0,0001
Kollektiv	10 185	Alter 56 ± 13 Jahre	Dauer 6 Monate		

einhergeht. Obwohl therapeutische Langzeitstudien, die den isolierten Effekt des PP auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität dokumentieren, derzeit noch fehlen, sollte man aufgrund erdrückender epidemiologischer und pathophysiologisch-experimenteller Daten schon jetzt bei Patienten mit pathologisch erhöhtem PP differentialtherapeutische Optionen zugunsten von AT₁-Antagonisten, ACE-Hemmern, Calciumantagonisten und evtl. Diuretika als Kombinationspartner in Betracht ziehen.

Literatur

1. Asmar R, Benetos A, Brahim M, et al. Arterial and hypertensive effects of nitrendipine: a double-blind comparison versus placebo. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20:858–63.
2. Asmar RG. Effect of telmisartan on arterial distensibility and central blood pressure in patients with mild to moderate hypertension and type 2 diabetes mellitus. *JRAAS* 2001;2:Suppl 2:58–11.
3. Asmar RG. Pulse pressure. An important tool in cardiovascular pharmacology. *Drugs* 2003;63:927–32.
4. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, et al. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflection with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patients: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001;38:922–6.
5. Asmar RG, Vol S, Brisac AM, et al. Reference values for clinic pulse pressure in a nonselected population. *Am J Hypertens* 2001;14:415–8.
6. Bakker ENTP, van der Meulen ET, van den Berg BM, et al. Inward remodeling follows chronic vasoconstriction in isolated resistance arteries. *J Vasc Res* 2002;39:12–20.
7. Benetos A, Zureik M, Morcet J, et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with high cardiovascular mortality. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:673–80.
8. Blacher J, Gasowski J, Staessen JA, et al. Pulse pressure, not mean pressure, determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000;160:1085–9.

9. Breithaupt-Grogler K, Leschinger M, Belz GG, et al. Influence of antihypertensive therapy with cilazapril and hydrochlorothiazide on the stiffness of the aorta. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10:49–57.
10. Chau NP, Simon A, Vijar J, et al. Active and passive effects of antihypertensive drugs on large artery diameter and elasticity in human essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19:78–85.
11. Chen CH, Ting CT, Lin SJ, et al. Different effects of fosinopril and atenolol on wave reflections in hypertensive patients. *Hypertension* 1995;25:1034–41.
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560–71.
13. Christensen KL, Mulvany MJ. Location of resistance arteries. *J Vasc Res* 2001;38:1–12.
14. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary artery disease. Part 2. Short term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827–39.
15. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al., on behalf of the SCORE Project Group. Prediction of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24: 987–1003.
16. Cushman WC, Materson BJ, Williams DW, et al. Pulse pressure changes with six classes of antihypertensive agents in a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2001;38:953–7.
17. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
18. De Cesaris R, Ranieri G, Filitti V, et al. Large artery compliance in essential hypertension. Effects of calcium antagonism and beta-blocking. *Am J Hypertens* 1992;5:624–8.
19. De Cesaris R, Ranieri G, Filitti V, et al. Forearm distensibility in patients with hypertension: comparative effects of long-term ACE-inhibition and beta-blocking. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53: 360–7.
20. De Luca N, Rosiello G, Lamenza F, et al. Reversal of cardiac and large artery structural abnormalities induced by long term antihypertensive treatment with trandolapril. *Am J Cardiol* 1992; 70:52D–9D.
21. Deng LY, Li JS, Schiffrin EL. Endothelium-dependent relaxation of small arteries from essential hypertensive patients. *Clin Sci* 1995;88:611–22.
22. Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, et al. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality. Follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 2002; 287:2677–83.
23. Duprez DA, DuBuyzere ML, Reitzchel ER, et al. Inverse relationship between aldosterone and large artery compliance in chronically treated heart failure patients. *Eur Heart J* 1998;19:1371–6.
24. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, et al. The pulse pressure-to-stroke index ratio predicts cardiovascular events and death in uncomplicated hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:227–31.
25. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308–15.
26. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, et al. Predominance of isolated systolic hypertension among middle aged and elderly US hypertensives. Analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Hypertension* 1998;37: 869–74.
27. Franklin SS, Larson M, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:1245–9.
28. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, et al. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002;20:145–51.
29. Gerds E, Papademetriou V, Calmieri V, et al. Correlates of pulse pressure reduction during antihypertensive treatment (losartan or atenolol) in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy (the LIFE Study). *Am J Cardiol* 2002; 89:399–402.
30. Girerd X, Giannattasio C, Moulin C, et al. Regression of radial artery wall hypertrophy and improvement of carotid artery compliance after long-term antihypertensive treatments in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1064–73.
31. Greene AS, Tonellato PJ, Lui J, et al. Microvascular rarefaction and tissue vascular resistance in hypertension. *Am J Physiol* 1989;256:H126–31.
32. Griffin SA, Brown WCB, MacPherson F, et al. Angiotensin II causes vascular hypertrophy in part by a non-pressor mechanism. *Hypertension* 1991;17:626–35.
33. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011–53.
34. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an ACE inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145–53.
35. Heesen WF, Beltmann FW, Smit AJ, et al. Effect of quinapril and triamterene/hydrochlorothiazide on cardiac and vascular end-organ damage in isolated systolic hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31:187–94.
36. Intengan HD, Deng IY, Li JS, et al. Mechanics and composition of human subcutaneous resistance arteries in essential hypertension. *Hypertension* 1999;33:366–72.
37. Intengan HD, Thibault G, Li JS, et al. Resistance artery mechanics, structure and extracellular components in spontaneously hypertensive rats effects of angiotensin receptor antagonism and converting enzyme inhibition. *Circulation* 1999;100:2267–75.
38. Karpanou E, Vyssoulis G, Daskalova D, et al. Differential effect of antihypertensive drugs on pulse pressure. *Eur Heart J* 2002;4: Suppl:208.abstract
39. Khder Y, Bray des Bosc L, el Ghawi R, et al. Calcium antagonists and thiazide diuretics have opposite effects on blood rheology and radial artery compliance in arterial hypertension. *Fundam Clin Pharmacol* 1998;12:457–62.
40. Klemsdahl TO, Moan A, Kjeldsen SE. Effects of selective angiotensin II type 1 receptor blockade with losartan on arterial compliance in patients with mild essential hypertension. *Blood Press* 1999; 8:214–9.
41. Kool MJ, Lustermaans FA, Breed JG, et al. Effect of perindopril and amiloride/hydrochlorothiazide on haemodynamic and vessel wall properties of large arteries. *J Hypertens* 1993;11:S362–3.
42. Lagrue G, Ansquer JC, Meyer-Heine A. Peripheral action of spiro-lactone: improvement in arterial elasticity. *Am J Cardiol* 1990;65:9K–11K.
43. Levenson J, Garipey J, Megnien I, et al. Diuretics and arteriolar resistance and arterial compliance in human hypertension. *Eur Heart J* 1992;13:Suppl G:S48–52.
44. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, et al. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation* 2001;104:735–40.
45. Liu L, Wang JG, Gong L, et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998;16:1823–9.

46. London GM. Large artery function and alterations in hypertension. *J Hypertens* 1995;13:Suppl 2:35–8.
47. Mahmud A, Feely J. Favorable effects on arterial wave reflection and pulse pressure amplification of adding angiotensin II receptor blockade in resistant hypertension. *J Hum Hypertens* 2000;14:541–6.
48. Mancia G, Parati G, Hennig M et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 1989;19:1981–9.
49. Miettinen H, Haffner SM, Letho S, et al. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in non-diabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996;27:2033–9.
50. Millar JA, Lever AF, Burke V. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *J Hypertens* 1999;17:1065–72.
51. Nichols WW, O'Rourke M. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles, 4th edn. London: Arnold, 1998:54–401.
52. O'Callaghan CJ, Williams B. The regulation of human vascular smooth muscle extracellular matrix protein production by alpha and beta adrenoreceptor stimulation. *J Hypertens* 2002;20:287–94.
53. Park JB, Intengan HD, Schiffrin EL. Reduction of resistance artery stiffness by treatment with the AT₁ receptor antagonist losartan in essential hypertension. *JRAAS* 2000;1:40–5.
54. Park JB, Touyz RM, Chen JX, et al. Chronic treatment with a superoxide dismutase mimetic prevents vascular remodeling and progression of hypertension in salt-loaded stroke prone SHR. *Am J Hypertens* 2002;15:78–84.
55. Perret F, Mooser V, Hayoz D, et al. Evaluation of arterial compliance-pressure curves. Effect of antihypertensive drugs. *Hypertension* 1991;18:Suppl 4:1177–83.
56. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, et al. Association between blood pressure, determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000;160:1085–9.
57. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363–9.
58. Ruten GH, Kuller LH, Neaton JD, et al. Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1988;77:504–14.
59. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864–9.
60. Schartl M, Bokscho, WG, Dreyse S, et al. Remodeling of myocardium and arteries by chronic angiotensin converting enzyme inhibition in hypertensive patients. *J Hypertens* 1994;12:Suppl 4:37–42.
61. Schiffrin EL. Effect of antihypertensive treatment on small artery remodeling in hypertension. *Can J Physiol Pharmacol* 2003;81:168–76.
62. Schiffrin EL, Deng LY. Comparison of effects of angiotensin converting enzyme inhibition and beta blockade on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 1995;25:699–703.
63. Schiffrin EL, Deng LY. Structure and function of resistance arteries of hypertensive patients treated with a b-blocker or a calcium channel antagonist. *J Hypertens* 1996;14:1247–55.
64. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, et al. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin antagonist losartan. *Circulation* 2000;101:1653–9.
65. Schiffrin EL, Park JB, Pu Q. Effect of crossing over hypertensive patients from a beta-blocker to an angiotensin receptor antagonist on resistance artery structure and on endothelial function. *J Hypertens* 2002;20:71–8.
66. Schiffrin EL, Pu Q, Park JB. Effect of amlodipine compared to atenolol on small arteries of previously untreated essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2002;15:105–10.
67. Schmieder RE, Handrock R. Pulse pressure of German VALUE patients after 24 month. *Dtsch Med Wochenschrift* 2002;8:Suppl 1:8.
68. Scholze J, Hrsg. Hypertonie. Risikokonstellationen & Begleitkrankheiten. Praxisnahe Diagnostik und Individualtherapie. Berlin–Wien: Blackwell Wissenschaft, 1999.
69. Scholze J, Bida M, Juncken D, et al. Fixed-dose combination (ramipril-felodipine ER) in the first line therapy of essential hypertension ("IndComb"-Study). *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:Suppl 3:149–84.
70. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255–64.
71. Shimamoto H, Shimamoto Y. Lisinopril improves aortic compliance and renal flow: comparison with nifedipine. *Hypertension* 1995;25:327–34.
72. Shiragy HM, de Gasparo M, Carey RM. Angiotensin type 2 receptor mediates valsartan-induced hypotension in conscious rats. *Hypertension* 2000;35:1074–7.
73. Sihm I, Schroeder AP, Aalkjaer C, et al. Effect of antihypertensive treatment on cardiac and subcutaneous artery structure: a comparison between calcium channel blocker and thiazide-based regimens. *Am J Hypertens* 1998;11:263–7.
74. Staessen JA, Amery A, Fagard R, et al. Isolated systolic hypertension in the elderly [Editorial Review]. *J Hypertens* 1990;9:393–405.
75. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757–64.
76. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Lacidipine restores endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1997;30:1606–12.
77. Tavli T, Kozan O, Cin VG, et al. The effect of nisoldipine on carotid artery stiffness and left ventricular functions. *Jpn Heart J* 1995;36:629–37.
78. Thybo NK, Cooper N, Aalkjaer C, et al. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 1995;25:474–81.
79. Touyz RM, Schiffrin EL. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Rev* 2000;52:639–72.
80. Trotta R, Dicastellnuovo A, De Luca N, et al. Pulse pressure is strongly associated with non-responder status to antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2003;21:Suppl 4:S224.
81. Van Bortel LM, Kool Boudier HAS. Effects of antihypertensive agents on local arterial distensibility and compliance. *Hypertension* 1995;26:531–4.
82. Van Bortel LM, Struijker-Boudier HAJ, Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension. *Hypertension* 2001;38:914–21.
83. Van Merode T, van Bortel LM, Smeets Fa, et al. Verapamil and nebivolol improve carotid artery distensibility in hypertensive patients. *J Hypertens* 1989;7:S262–3.
84. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al. Different prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension. *Circulation* 2001;103:2579–84.

85. Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, et al. Effects of antihypertensive drugs on endothelial function in humans. *J Hypertens* 1998; 16:Suppl 8:S103–10.
86. Winer N, Weber MA, Sowers JR. The effect of antihypertensive drugs on vascular compliance. *Curr Hypertens Rep* 2001;3: 297–304.
87. Wu L, Iwai M, Nakagami H, et al. Roles of angiotensin II type 2 receptor stimulation associated with selective angiotensin II type 1 receptor blockade with valsartan in the improvement of inflammation-induced vascular injury. *Circulation* 2002;104:2716–21.
88. Zanchetti A, Agabiti R, Dal Palú C, et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomised treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998;16: 1667–76.
89. Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens* 2001;19:1149–59.

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. Jürgen Scholze
Medizinische Univ.-Poliklinik
Ambulante Spezialmedizin
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Mitte
Schumannstraße 20/21
10117 Berlin
Deutschland
Telefon (+49/30) 450-514012, Fax -514903
E-Mail: juergen.scholze@charite.de