

Aus der Klinik für Nephrologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss eines aeroben Ausdauertrainings auf die Blutdruckvariabilität

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Frederic Bauer
aus Neunkirchen/Saar

Datum der Promotion: 22.03.2013

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	6
1.1 Arterielle Hypertonie	6
1.2 Epidemiologie	7
1.3 Folgekrankheiten	8
1.4 Blutdruckvariabilität	9
1.4.1 Genese der Blutdruckvariabilität.....	9
1.4.2 Messung der Blutdruckvariabilität.....	10
1.4.3 Blutdruckvariabilität als kardiovaskulärer Risikofaktor.....	11
1.5 Behandlung der arteriellen Hypertonie	14
1.5.1 Grundpfeiler der Therapie	14
1.5.2 Sport als Therapiekomponente	15
1.5.3 Der Einfluss antihypertensiver Medikation auf die Blutdruckvariabilität.....	17
1.6 Fragestellung.....	17
2 Methoden	19
2.1 Studiendesign.....	19
2.2 Studienpopulation.....	19
2.3 Studienprotokoll.....	23
2.4 Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit	24
2.5 Kalkulation der Blutdruckvariabilität.....	25
2.6 Kalkulation der Studiengröße	25
2.7 Statistik.....	26
3 Ergebnisse	27
3.1 Gruppenhomogenität.....	27
3.2 Trainingseffekte auf die körperliche Leistungsfähigkeit	27
3.2.1 Per-Protocol-Analyse	27
3.2.2 Intention-to-Treat-Analyse.....	29
3.3 Trainingseffekte auf den Blutdruck am Tag, in der Nacht und über 24 Stunden.....	31
3.3.1 Per-Protocol-Analyse	31
3.3.2 Intention-to-Treat-Analyse.....	31
3.4 Trainingseffekte auf die Blutdruckvariabilität am Tag, in der Nacht und über 24 Stunden	32

3.4.1 Per-Protocol-Analyse	32
3.4.2 Intention-to-Treat-Analyse	33
3.5 Trainingseffekte auf die Absenkung des Blutdrucks vom Tag zur Nacht („Dipping“).....	34
3.5.1 Per-Protocol-Analyse	34
3.5.2 Intention-to-Treat-Analyse	35
3.6 Trainingseffekte auf Blutdruck und Blutdruckvariabilität unter Belastung	35
3.6.1 Per-Protocol-Analyse	35
3.6.2 Intention-to-Treat-Analyse	36
4 Diskussion	38
5 Zusammenfassung.....	45
6 Literaturverzeichnis	47
7 Danksagung.....	55
8 Lebenslauf	56
9 Erklärung.....	57

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE	Angiotensin Converting Enzyme / Angiotensin-konvertierendes Enzym
ANCOVA	Analysis of covariance / Kovarianzanalyse
ASCOT-BPLA	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial Blood Pressure Lowering Arm
AT1-Antagonist	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonist
BD	Blutdruck
BMI	Body Mass Index
DALY	Disability-Adjusted Life Years
EKG	Elektrokardiogramm
HDL	High Density Lipoprotein
HF	Herzfrequenz
HOCM	Hypertrophe Obstruktive Kardiomyopathie
Hz	Hertz
LDL	Low Density Lipoprotein
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MRC	Medical Research Council
NYHA	New York Heart Association
RPE	Rate of Perceived Exertion / Skala des subjektiven Belastungsempfindens
SD	Standard Deviation – Standardabweichung
SR	Sustained Release / Freisetzung mit konstanter Geschwindigkeit
TIA	Transitorische ischämische Attacke
VK	Variationskoeffizient

1 EINLEITUNG

1.1 Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist die häufigste internistische Erkrankung mit vielfältigen und gravierenden Folgekrankheiten. Sie ist ein bedeutender kardiovaskulärer Risikofaktor mit immensen Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität der Bevölkerung, weltweit verantwortlich für 7,6 Millionen vorzeitige Tode und 92 Millionen Disability-Adjusted Life Years (DALYs) im Jahr 2001 [1]. Daraus ergibt sich die unmittelbare medizinische und volkswirtschaftliche Bedeutung mit dem Wunsch einer exakten Definition, Klassifikation und stadiengerechten Therapie. Im Zuge des wissenschaftlichen Fortschritts und neuer Erkenntnisse sind diese Einteilungen einem kontinuierlichen Wandel unterworfen und immer im Zusammenhang mit dem kardiovaskulären Gesamtrisiko des Patienten zu sehen.

Die 2007 durch die European Society of Hypertension (ESH) und die European Society of Cardiology (ESC) veröffentlichten Guidelines entsprechen in weiten Teilen auch den Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga. Tabelle 1 zeigt die Definition und Klassifikation der arteriellen Hypertonie.

Kategorien	systolisch		diastolisch
optimal	< 120	und	< 80
normal	120 - 129	und/oder	80 - 84
hochnormal	130 - 139	und/oder	85 - 89
Hypertonie Grad 1	140 - 159	und/oder	90 - 99
Hypertonie Grad 2	160 - 179	und/oder	100 - 109
Hypertonie Grad 3	≥ 180	und/oder	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	und	< 90

Tabelle 1: Definition und Klassifikation der arteriellen Hypertonie in mmHg nach der Deutschen Hochdruckliga [2]

Zu beachten ist hierbei, dass die beschriebenen Grenzwerte von 140 mmHg systolisch und/oder 90 mmHg diastolisch bei mindestens drei verschiedenen Einzelmessungen an mindestens zwei verschiedenen Tagen überschritten werden müssen und bei unterschiedlicher Klassifikation von systolischem und diastolischem Wert die höhere Kategorie zu gelten hat.

Eine weitere sinnvolle Einteilung der arteriellen Hypertonie bezieht sich auf die Genese und unterscheidet die primäre (essentielle) von der sekundären Hypertonie. Die essentielle Hypertonie ist in über 90 % der Fälle die Ursache der erhöhten Blutdruckwerte. Sie ist eine Ausschlussdiagnose mit einer nicht komplett verstandenen Genese, angenommen werden jedoch genetische Faktoren sowie Umwelteinflüsse. Eine Reihe von äußeren Faktoren scheinen an der Entstehung bzw. Verschlimmerung einer arteriellen Hypertonie beteiligt. Hierzu zählen die beeinflussbaren, lebensstilbedingten Einflüsse wie Übergewicht [3], hoher Salzkonsum [4], ausgeprägter Alkoholkonsum [5] sowie Stress [6]. Die genetischen Faktoren [7] sowie das Alter [8] werden als unbeeinflussbare Komponenten gegenübergestellt.

Die Genese der arteriellen Hypertonie ist in lediglich < 10 % der Fälle auf eine zugrunde liegende organische Krankheit zurückzuführen und wird folglich als sekundäre Hypertonie mit oftmals kausalem Therapieansatz von der essentiellen Hypertonie abgegrenzt. Beispiele für eine sekundäre Hypertonie sind renale (renoparenchymatöse und renovaskuläre) Pathologien, endokrine Erkrankungen wie primärer Hyperaldosteronismus, Hyperthyreose oder Phäochromozytom, eine Aortenisthmusstenose, das Schlaf-Apnoe-Syndrom sowie seltene genetische Erkrankungen.

1.2 Epidemiologie

Die weltweite Prävalenz der arteriellen Hypertonie zeigt eine große Varianz. Kearney et al. beschrieben 2004 in einem systematischen Review die niedrigsten Werte in ländlichen Teilen Indiens mit 3,4 % der Männer und 6,8 % der Frauen und die höchsten Werte in Polen mit 68,9 % der Männer und 72,5 % der Frauen [9]. Die absolute Zahl der Hypertoniker weltweit lag im Jahr 2000 knapp unter der Milliardengrenze, für das Jahr 2025 wird mit einem Anstieg auf 1,56 Milliarden Menschen gerechnet [10] [11].

Die Daten zur Prävalenz der arteriellen Hypertonie in Deutschland schwanken ebenfalls. In einer Vergleichsstudie aus 2003 zwischen sechs europäischen Ländern,

Kanada und den USA lag Deutschland im internationalen Vergleich im Oberfeld. Die Prävalenz in Deutschland für Erwachsene (kombiniert Männer und Frauen von 35 bis 64 Jahren) wurde mit 55 % ungefähr doppelt so hoch angegeben wie in Kanada (27 %) oder den USA (28 %). Der europäische Durchschnitt lag bei 44,2 % [12]. Ältere Daten zur zeitlichen Entwicklungen aus dem WHO-MONICA-Projekt hatten in Querschnittsstudien in der Stadt Augsburg im Vergleich der Jahre 1984/85, 1989/90 und 1994/95 eine recht konstante, altersstandardisierte Prävalenz gezeigt. Diese betrug 1994/95 bei den 25- bis 64-jährigen Patienten für Männer 39 %, für Frauen 25 % [13]. Zusammenfassend kann man festhalten, dass in entwickelten Ländern circa jeder zweite Erwachsene im Laufe seines Lebens eine arterielle Hypertonie entwickelt [14]. Diese hohe Prävalenz, kombiniert mit der zentralen Rolle im kardiovaskulären Risikoprofil der Patienten, erklärt den 2005 im European Health Report angegebenen Anteil der Hypertonie an der Gesamtmortalität in Deutschland mit 25,9 % [15].

1.3 Folgekrankheiten

Die Folgekrankheiten, die im Rahmen einer unbehandelten arteriellen Hypertonie im Laufe der Zeit entstehen können, sind vielfältig und erklären sich durch die Folgen der Arteriosklerose sowie durch direkte Hochdruckfolgen. Hauptsächlich betroffen sind die Organe Zentralnervensystem, Herz, Nieren, Augen sowie Gefäße, worauf im Folgenden kurz eingegangen werden soll. Die arterielle Hypertonie ist der Hauptrisikofaktor für den Schlaganfall, sowohl für zerebrale Ischämien als auch für intrakranielle Blutungen. Ungefähr jeder zweite Schlaganfall weltweit wird im Zusammenhang mit erhöhtem Blutdruck gewertet [1]. Neben dem Schlaganfallrisiko legen Studien auch einen Zusammenhang nahe zwischen arterieller Hypertonie und nachlassenden kognitiven Fähigkeiten im Alter [16] [17], nicht zuletzt auch durch die zerebralen Ischämien, die wiederum fördernd auf dementielle Prozesse wirken. Die wesentlichen kardialen Folgeschäden sind die koronare Herzerkrankung und die Linksherzhypertrophie mit konsekutiver Linksherzinsuffizienz. Ungefähr jede zweite ischämische Herzerkrankung weltweit lässt sich auf die arterielle Hypertonie zurückführen [1]. Bereits hochnormale Blutdruckwerte sind dabei mit kardiovaskulären Krankheiten assoziiert [18]. Die Linksherzhypertrophie als Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse ist im hypertensiven Patientenkollektiv in relevanter Häufigkeit anzutreffen mit einer Prävalenz von ca. 40 % [19].

Die arterielle Hypertonie wird im Jahresbericht 2011 des US Renal Data System als zweithäufigste Ursache der terminalen Niereninsuffizienz mit ca. 28 % am Gesamtanteil aufgelistet [20]. Neben der Entwicklung einer vaskulären Niereninsuffizienz stellen die erhöhten Blutdruckwerte den wichtigsten Progressionsfaktor einer chronischen Niereninsuffizienz – auch anderer Genese – dar. Arteriosklerotische Folgen am Augenhintergrund in Form der hypertensiven Retinopathie sind von akuten Komplikationen im Rahmen einer malignen Hypertonie, z.B. der bilateralen Netzhautablösung, zu unterscheiden. Am Gefäßsystem sind die periphere arterielle Verschlusskrankheit sowie Aortenaneurysmata klassische Folgekrankheiten.

1.4 Blutdruckvariabilität

1.4.1 Genese der Blutdruckvariabilität

Der Blutdruck eines Menschen ist kein konstanter Parameter, sondern unterliegt ständigen Schwankungen, was bereits Anfang der 1980er Jahre im Rahmen von Studien mit intraarteriellen Messungen dokumentiert wurde [21]. Die Variationen der Blutdruckwerte können sich innerhalb verschiedenster zeitlicher Bereiche abspielen und dementsprechend miteinander verglichen werden. Die Blutdruckwerte variieren innerhalb eines Tages aufgrund von Tag-Nacht-Veränderungen [22], aber auch innerhalb von Stunden, Minuten, Sekunden und innerhalb einzelner Herzschläge. Langfristige Schwankungen treten von Tag zu Tag auf bis hin zu saisonalen Variationen [23]. Die beteiligten Mechanismen an der Regulierung des Blutdrucks sind komplex und die verschiedenen Faktoren auf das Ausmaß der Blutdruckvariabilität nicht vollständig verstanden. Manche Faktoren wirken sich eher auf die kurzfristige Blutdruckvariabilität aus, andere spielen eher längerfristig eine Rolle.

Der Blutdruck wird in erheblichem Maße durch verschiedene Verhaltensweisen und Umwelteinflüsse beeinflusst, also beispielsweise durch körperliche Aktivität, atmungsabhängige mechanischen Faktoren, psychische und emotionale Stimuli, Schlaf oder Temperatur. Zusätzlich kommt es jedoch zu spontanen, vom Verhalten unabhängigen Blutdruckschwankungen, deren Ursachen vielfältig und unvollständig verstanden sind. Eine Hauptrolle spielen dabei Reflexe sowie neuronale, humorale und zentrale Faktoren. Bereits 1980 zeigten Watson et al. die Rolle des Barorezeptorreflexes, dessen Sensitivität invers mit der systolischen Blutdruckvariabilität assoziiert war [24]. Zuvor hatten sich Hinweise dafür in Tierstudien

ergeben [25]. Jüngere Studien geben Hinweise auf die Beteiligung des sympathischen Nervensystems. Narkiewicz et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen der sympathikotonen Aktivität im Muskel und der Blutdruckvariabilität. Dabei zeigte sich nach Aufteilung in drei Gruppen entsprechend der sympathikotonen Aktivität – bei fehlendem signifikanten Unterschied im 24 Stunden-Mittelwert der drei Gruppen – ein signifikanter Unterschied in der Blutdruckvariabilität systolisch sowie diastolisch zwischen der Gruppe mit der höchsten Aktivität gegenüber der Gruppe mit der niedrigsten Aktivität [26]. Zhang et al. untersuchten die Rolle des autonomen Nervensystems im Vergleich zu nicht-neuronalen Einflüssen durch Ganglionblockade. Die Ergebnisse zeigten einen Zusammenhang mit der Variabilität in den niedrigen (0,05 – 0,15 Hz) und sehr niedrigen Frequenzen (0,0078 – 0,05 Hz), während die hochfrequenten Schwankungen (> 0,15 Hz) mehr durch mechanische Einflüsse bestimmt wurden [27]. Weitere Erkenntnisse zur Genese der Blutdruckvariabilität sind jedoch vonnöten, insbesondere bezüglich der humoralen Mechanismen ist die Studienlage nicht eindeutig. Hier sind weitere Forschungen notwendig, um den Einfluss besser zu verstehen.

Zusammengefasst handelt es sich bei der Blutdruckvariabilität um ein dynamisches und komplexes Phänomen, dessen Klassifizierung und prognostische Aussagekraft stark von der nicht trivialen Erfassung und Quantifizierung abhängt.

1.4.2 Messung der Blutdruckvariabilität

Die Quantifizierung der Blutdruckvariabilität erfordert die Bestimmung und den Vergleich mehrerer Blutdruckwerte im zeitlichen Verlauf. Zwei grundsätzliche Punkte müssen dabei näher betrachtet werden: 1. Wie werden die Blutdruckwerte gemessen? 2. Wie wird aus den gemessenen Werten die Blutdruckvariabilität abgeleitet?

Die intraarterielle, kontinuierliche Blutdruckmessung stellt den Idealfall dar, frühere Studien nutzten dabei das Oxford-System, ein tragbares Gerät zur Blutdruckmessung in der Arteria brachialis. Heutzutage gibt es die Möglichkeit der kontinuierlichen, nicht-invasiven Blutdruckmessung über eine Fingermanschette. Diese spielt jedoch aufgrund des hohen technischen Aufwands in der täglichen Praxis keine große Rolle.

Die indirekte, nicht-invasive Blutdruckmessung ist ein etabliertes Verfahren, zum Beispiel in Form der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung. Die Leitlinien empfehlen dabei eine Blutdruckmessung alle 15 Minuten am Tage und alle 30 Minuten

in der Nacht. Studien belegen einerseits eine gute Übereinstimmung mit der kontinuierlichen Blutdruckmessung, andererseits die prognostische Wertigkeit bei behandelten Hypertonikern [28] [29]. Die Auswertung erlaubt Aussagen hinsichtlich der Blutdruckschwankungen am Tage, in der Nacht oder im Tag-Nacht-Vergleich.

Die Blutdruckvariabilität über längere Zeiträume kann erfasst werden durch Messungen von Arztbesuch zu Arztbesuch oder im Rahmen regelmäßiger Blutdruckmessungen zu Hause. Dies wiederum erlaubt Messungen an mehreren Tagen hintereinander sowie unter alltäglichen Bedingungen, zum Beispiel was berufliche Tätigkeiten oder körperliche Belastungen betrifft. Ambulante Blutdruckmessungen zeigen eine bessere Vorhersage hinsichtlich kardiovaskulärer Mortalität als Klinikmessungen [30].

Die mathematische Berechnung der Blutdruckvariabilität aus den gemessenen Blutdruckwerten erfolgt klassischerweise anhand der Standardabweichung (SD). Diese kann als absoluter Wert oder im Verhältnis zum gemessenen Mittelwert betrachtet werden, Letzteres wird durch den Variationskoeffizient (VK) beschrieben.

Aufgrund des nächtlichen Blutdruckabfalls empfehlen einige Autoren andere Berechnungen der Blutdruckvariabilität, beispielsweise eine gewichtete Standardabweichung der 24-Stunden-Blutdruckwerte, also eine separate Betrachtung der Tageszeit- und Nachtzeit-Standardabweichungen aufgrund des Einflusses des nächtlichen Blutdruckabfalls auf die 24-Stunden-Standardabweichung [31] oder die Berechnung des Durchschnitts der absoluten Unterschiede zwischen aufeinander folgender Blutdruckmessungen unter der Vermutung eines besseren Vorhersagewertes hinsichtlich Organschäden bzw. kardiovaskulärem Risiko gegenüber der einfachen 24-Stunden-Standardabweichung [32]. Eine einheitliche und breit eingesetzte Bestimmungsmethode der Blutdruckvariabilität in Zukunft wäre wünschenswert. Die Mehrzahl der Studien zur Blutdruckvariabilität in der Vergangenheit bezogen sich auf die Standardabweichung sowie den Variationskoeffizienten.

1.4.3 Blutdruckvariabilität als kardiovaskulärer Risikofaktor

Seit der Möglichkeit der Blutdruckbestimmung versuchte man über viele Jahre, den „wahren“ und „üblichen“ Blutdruck eines Patienten zu bestimmen, welcher als der durchschnittliche Wert mehrerer Messungen sowie als Ursache der Folgekrankheiten der arteriellen Hypertonie angesehen wurde. Ähnlich den amerikanischen empfehlen auch die europäischen Guidelines mehrere Blutdruckmessungen über Monate zur

möglichst akkuraten Definition des „üblichen“ Patientenblutdrucks [33] und folglich orientieren sich die Therapierichtlinien auf dieser Basis. Der „übliche“ Blutdruck wurde als zentraler Risikofaktor für die Entstehung von Endorganschäden angesehen („usual blood pressure hypothesis“). Erst in den letzten Jahren rückte die Blutdruckvariabilität als zusätzlicher, unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor ins Zentrum des Interesses. 2010 wurden zwei Aufsehen erregende Arbeiten im Lancet beziehungsweise Lancet Neurology veröffentlicht, die zeigten, dass bei gleichem peripheren Blutdruck die Blutdruckvariabilität ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Schlaganfällen ist [34] [35].

Hinsichtlich vaskulärer Folgeschäden untersuchten Sander et al. an 286 Patienten über drei Jahre den Zusammenhang zwischen der tageszeitlichen systolischen Blutdruckvariabilität und dem Fortschreiten von Atherosklerose der Halsschlagadern. Dabei war bei Patienten mit höherer systolischer Blutdruckvariabilität das Fortschreiten signifikant erhöht [36]. Mancia et al. bestätigten ein Jahr später in einer retrospektiven Untersuchung der ambulanten Blutdruckwerte 1663 hypertensiver Patienten diese Ergebnisse durch Nachweis eines Zusammenhangs zwischen der Standardabweichung der systolischen 24-Stunden-Blutdruckwerte und der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis [37]. Tatasciore et al. konnten in ihrer Arbeit neben dem Zusammenhang mit der Intima-Media-Dicke auch eine Zunahme der linksventrikulären Masse in Abhängigkeit von der systolischen Blutdruckvariabilität nachweisen [38]. Das Gehirn betreffend scheinen Atrophie [39] und Demenzformen [40] mit erhöhter Variabilität zu korrelieren. Kürzlich konnten Rothwell et al. in ihrer Arbeit eindrucksvoll nachweisen, dass die längerfristige Blutdruckvariabilität von Arztbesuch zu Arztbesuch ein starker Prädiktor für einen Schlaganfall darstellt, unabhängig vom Blutdruck-Mittelwert [34]. Muntner et al. untersuchten daraufhin den Zusammenhang zwischen der Blutdruckvariabilität von Arztbesuch zu Arztbesuch und der Mortalität. Erhöhte Standardabweichungen der systolischen Blutdruckwerte bzw. ein erhöhter Variationskoeffizient waren signifikant mit erhöhter Mortalität assoziiert [41]. Kikuya et al. hatten bereits 2008 in einer Arbeit an 2455 Japanern die Verbindung zwischen erhöhter systolischer und diastolischer Blutdruckvariabilität von Tag zu Tag und erhöhter kardiovaskulärer Mortalität und Schlaganfall-Mortalität herstellen können [42].

Eine gute Studienlage existiert auch über die prognostische Relevanz der Tag-Nacht-Differenz des Blutdrucks. Die Tag-Nacht-Absenkung der Blutdruckwerte, prozentual

bezogen auf den Tagesmittelwert, kann wie folgt eingeteilt werden:

- Normal Dipper: 10-20 %
- Non-Dipper: < 10 %
- Inverted Dipper: < 0 %
- Extreme Dipper: > 20 %.

Der durchschnittliche Abfall der Blutdruckwerte in der Nacht beträgt 10-20 %. Eine erniedrigte Absenkung geht mit nachteiligen Organveränderungen einher, wie es Izzedine et al. in ihrer Arbeit anhand einer Literaturrecherche darstellen [43], gleiches gilt auch für den nächtlichen Blutdruckabfall > 20 %.

Weitere Hinweise zur prognostischen Relevanz ergeben sich aus Studien zum Einfluss antihypertensiver Medikamente auf die Blutdruckvariabilität. Beispielhaft sei die bereits oben erwähnte Arbeit von Rothwell et al. angeführt, in der 2010 die Ergebnisse des Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) hinsichtlich Unterschieden zwischen Amlodipin und Atenolol sowie die Ergebnisse der Medical Research Council (MRC) Studie hinsichtlich Unterschieden zwischen Atenolol und Diuretika bzw. Plazebo auf die Blutdruckvariabilität untersucht wurden. In der ASCOT-BPLA lagen sowohl die ambulante 24-Stunden- als auch die Arztbesuch-zu-Arztbesuch systolische Blutdruckvariabilität unter dem Kalziumantagonisten Amlodipin signifikant niedriger als unter dem Beta-Blocker Atenolol. Während sie im Verlauf unter Amlodipin abfiel, kam es unter Atenolol sogar zu einem Anstieg der Variabilität. In der MRC-Studie zeigte sich ebenfalls ein Anstieg der systolischen Blutdruckvariabilität von Arztbesuch zu Arztbesuch in der Atenolol-Gruppe im Vergleich zur Diuretika- und Plazebogruppe [35]. Die Autoren schlussfolgerten mit Blick auf die Ergebnisse des Schlaganfallrisikos einen Zusammenhang und dass hinsichtlich einer möglichst effektiven Schlaganfall-Prophylaxe die antihypertensive Medikation zu einer Senkung des durchschnittlichen Blutdrucks führen sollte, ohne dabei die Blutdruckvariabilität zu erhöhen. Idealerweise sollte Letztere dabei auch gesenkt werden, da auch eine residuelle Blutdruckvariabilität unter Therapie trotz guter Kontrolle des durchschnittlichen Blutdrucks ein erhöhtes Risiko bedeutet [34] [35].

Weitere Argumente hinsichtlich Relevanz der Variabilität ergeben sich aus epidemiologischen Beobachtungen. So sind beispielsweise die orthostatische Hypotension ein Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse [44] oder morgendliche Blutdruckspitzen ein Prädiktor für Schlaganfälle [45].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass trotz der Notwendigkeit weiterer Studien zum genaueren Verständnis des Einflusses der Blutdruckvariabilität und ihrer Untergruppierungen davon auszugehen ist, dass sowohl die kurzfristige als auch die langfristige Blutdruckvariabilität einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellen. Daraus ergibt sich die Frage nach den therapeutischen Optionen. Einerseits interessiert diesbezüglich der Einfluss der verschiedenen antihypertensiven Medikamentengruppen nicht nur auf die durchschnittlichen Blutdruckwerte, sondern auch auf die Blutdruckvariabilität. Auf der anderen Seite sind die Auswirkungen anderer, nicht-medikamentöser Behandlungsoptionen auf die Blutdruckvariabilität unklar.

1.5 Behandlung der arteriellen Hypertonie

1.5.1 Grundpfeiler der Therapie

Wie erwähnt, ergibt sich sehr selten die Möglichkeit einer kausalen Therapie der arteriellen Hypertonie. Die Folge ist eine symptomatische Behandlung mit dem Ziel einer Verminderung des kardiovaskulären Risikoprofils.

Die beiden Grundpfeiler der Therapie stellen sogenannte Basismaßnahmen sowie die medikamentöse Therapie dar.

Die Basismaßnahmen sollten auch einer medikamentösen Behandlung zugrunde liegen und bauen hauptsächlich auf eine Änderung der Lebensgewohnheiten, was einerseits die fehlenden Nebenwirkungen und die Kostengünstigkeit erklärt, andererseits die oftmals schlechte Patientencompliance. Als wichtigste Maßnahmen gelten eine Gewichtsnormalisierung, salzarme Diät, mediterrane Kost, Weglassen hypertoniebegünstigender Medikamente, Nikotinkarenz und gemäßigter Alkoholkonsum sowie ein dynamisches Ausdauertraining, auf das später detaillierter eingegangen werden soll.

Auch wenn sich mit den Basismaßnahmen leichte Hypertonien theoretisch normalisieren lassen, machen Incompliance bzw. eine höhergradige Hypertension eine medikamentöse Therapie oftmals unverzichtbar. Klassische Medikamente der ersten Wahl der deutschen und europäischen Leitlinien sind hierbei Thiaziddiuretika, Beta-Blocker, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten – sowohl in Mono- als auch in Kombinationstherapie. Ergänzend muss hierbei jedoch erwähnt werden, dass Beta-Blocker in den britischen Leitlinien nicht mehr als Firstline-Therapie bei unkomplizierter Hypertonie aufgeführt sind. Die endgültige Wahl des Medikamentes

richtet sich nach Begleitkrankheiten sowie Nebenwirkungen bzw. Unverträglichkeiten. Weitere Medikamentengruppen sind Alpha-1-Blocker, zentral wirkende Antisymphotonika, Aldosteronantagonisten und Renininhibitoren. Neue Medikamentengruppen in klinischen Studien umfassen beispielsweise duale AT1-Rezeptor-Antagonisten und Nephilysinhibitoren, Angiotensin-Typ-2-Rezeptor-Agonisten und Aldosteronsynthaseinhibitoren.

Im Patientengespräch muss jedoch vor dem Ausschöpfen der diagnostischen und therapeutischen Schritte zuerst einmal klar und deutlich die Wichtigkeit einer dauerhaften und regelmäßigen Tabletteneinnahme kommuniziert werden, da nur so die Therapieziele erreicht werden können. Studien legen nahe, dass bei Weitem nicht alle medikamentös behandelten Hypertoniker die Zielblutdruckwerte $< 140/90$ mmHg erreichen [46].

1.5.2 Sport als Therapiekomponente

Die Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie empfehlen eine regelmäßige körperliche Aktivität wie Laufen, Wandern oder Schwimmen drei bis vier Mal pro Woche über 30 bis 45 Minuten. Metaanalysen zeigen einen senkenden Effekt von aerobem Ausdauertraining auf die Blutdruckwerte, sowohl bei hypertensiven als auch normotensiven Personen [47]. Eine Metaanalyse von Cornelissen et al. von 2005 erbrachte eine signifikante Reduktion des ambulanten Tagesblutdrucks durch Ausdauertraining, in der Gruppe der Hypertoniker um 6,9 mmHg systolisch und 4,9 mmHg diastolisch [48]. Widerstandstraining scheint etwas weniger wirksam, in einer Metaanalyse senkte es den Blutdruck um durchschnittlich 3 mmHg systolisch und diastolisch [49]. Dabei ist die blutdrucksenkende Wirkung eines aeroben Ausdauertrainings bei etwa 75 % der essentiellen Hypertoniker zu erwarten [50] mit zum Teil unterschiedlichen Ansprechraten, abhängig von Faktoren wie beispielsweise Alter, Geschlecht und Rasse. Eine Studie von Ishikawa-Takata et al. zum Ausmaß der Trainingsintensität zeigte eine stärkere systolische blutdrucksenkende Wirkung bei einer Sportdauer von 61-90 Minuten pro Woche gegenüber 30-60 Minuten pro Woche, wobei jedoch auch diese Dauer bereits einen signifikanten Effekt brachte. Eine weitere Steigerung erbrachte keinen weiteren Benefit, die diastolischen Werte zeigten keinen signifikanten Unterschied in den Trainingsgruppen [51]. Die Ergebnisse decken sich mit einer Metaanalyse von Whelton et al., die keinen signifikanten Unterschied in den drei

Untergruppen < 120 Minuten pro Woche, 120 -150 Minuten pro Woche und > 150 Minuten pro Woche finden konnten [47]. Die durchschnittliche Intensität der Trainingseinheit sollte bei 40-60 % der maximalen Sauerstoffaufnahme liegen bzw. 70 % der maximalen Herzfrequenz nicht überschreiten [52].

Die blutdrucksenkende Wirkung von Sport hat viele Gründe, die nicht alle bis ins letzte Detail verstanden sind. Eine große Rolle scheinen Einflüsse auf das autonome Nervensystem sowie die Endothelfunktion zu spielen.

Die im Rahmen einer arteriellen Hypertonie oftmals beobachtete Überaktivität des sympathischen Nervensystems wird durch Ausdauertraining reduziert, ohne dass die zugrunde liegenden Mechanismen vollends verstanden sind [53]. Die erniedrigte sympathikotone und erhöhte parasympathische Aktivität ist in mehreren Studien dokumentiert, wie es Zanesco et al. in ihrer Arbeit zusammenfassen [54].

Bezüglich der Endothelfunktion ergeben sich durch die sportliche Aktivität gleich mehrere positive Einflüsse, die letztendlich die Balance zwischen vasokonstriktorisches und vasodilatatorischen Mediatoren günstig beeinflussen. So kommt es durch einen erhöhten Blutfluss und konsekutiv vermehrte Scherkräfte sowie vermehrte Bildung antioxidativer Enzyme zu einer vermehrten Bereitstellung von Stickstoffmonoxid und damit zur Vasodilatation. Ähnliche Rückschlüsse zu vasoaktiven Substanzen ergeben sich auch aus aktuellen Studien. Eine Studie von Hansen et al. untersuchte die Auswirkungen von Ausdauertraining bei Patienten mit essentieller Hypertonie hinsichtlich der Balance von vasoaktiven Substanzen im Skelettmuskel mit dem Nachweis erniedrigter Spiegel des Vasokonstriktors Thromboxan und erhöhten Spiegel des Vasodilatators Prostazyklin nach einem 16-wöchigen Training [55]. Eine Studie von Hellsten et al. legt einen Zusammenhang mit einer verbesserten Adenosin- und Prostazyklinbildung im Skelettmuskel nach aerobem Ausdauertraining nahe [56]. Ein weiterer Faktor scheint Endothelin-1, dessen vasokonstriktorisches Einfluss durch aerobes Training reduziert werden kann [57].

Neben der blutdrucksenkenden Wirkung kommt es durch die körperliche Aktivität zu mehreren Effekten, die sich im Hinblick auf kardiovaskuläre Risikofaktoren günstig auswirken. Beispiele sind Gewichtsreduktion, Hüftumfangsreduktion, Körperfettreduktion, verminderte Insulinresistenz und erhöhte HDL-Cholesterin-Spiegel [58].

Zusammenfassend gesagt, handelt es sich bei regelmäßig durchgeführter sportlicher

Betätigung um eine kostengünstige und sichere Maßnahme, die neben einem nachgewiesenen blutdrucksenkenden Effekt durch verschiedene weitere Mechanismen zu einer Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils führt und somit zu Recht einen festen Platz in der Basistherapie von Patienten mit arterieller Hypertonie hat.

1.5.3 Der Einfluss antihypertensiver Medikation auf die Blutdruckvariabilität

Wie oben aufgeführt schlussfolgerten Rothwell et al. 2010 aus ihrer Arbeit einen Zusammenhang zwischen dem Schlaganfallrisiko und den Unterschieden in der Blutdruckvariabilität zwischen dem Amlodipin- und dem Atenolol-Arm der ASCOT-BPLA [35]. Webb et al. griffen diese Erkenntnisse auf und veröffentlichten ein systematisches Review randomisierter, kontrollierter Studien. Sie beschrieben eine Reduktion der systolischen Blutdruckvariabilität unter Kalziumkanalblockern und Nicht-Schleifendiuretika, wohingegen es zu einem Anstieg kam unter ACE-Hemmern, AT1-Blockern und Beta-Blockern [59]. Eine weitere Arbeit von Webb et al. zeigte dabei, dass die Einflüsse auf die Blutdruckvariabilität dosisabhängig sind und auch in einer Kombinationstherapie bestehen bleiben [60]. 2011 analysierten Zhang et al. die ambulanten Blutdruckwerte einer randomisierten, doppelblinden und plazebo-kontrollierten Studie an 577 Patienten (X-CELLENT-Studie) hinsichtlich des Einflusses auf die Blutdruckvariabilität. Verglichen wurde dabei die 3-monatige Therapie mit Natrilix SR (Indapamid) gegenüber Candesartan und Amlodipin. Unter den drei Antihypertensiva kam es zu einem vergleichbaren blutdrucksenkenden Effekt, wohingegen die Blutdruckvariabilität lediglich unter Amlodipin und Indapamid signifikant gesenkt wurde [61]. Die Studienlage lässt somit einen Unterschied im Einfluss auf die Blutdruckvariabilität zwischen verschiedenen antihypertensiven Substanzklassen vermuten, wobei insbesondere Kalziumantagonisten einen senkenden Effekt auf die Variabilität zu haben scheinen und Beta-Blocker diese zu erhöhen scheinen.

1.6 Fragestellung

Nach aktueller Studienlage ist die Blutdruckvariabilität ein eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor mit signifikantem Einfluss auf das Schlaganfallrisiko. Unabhängig von der mittleren Blutdrucksenkung scheinen verschiedene antihypertensive Substanzklassen unterschiedliche Auswirkungen auf die Blutdruckvariabilität zu haben. Bei der Ausübung eines regelmäßigen Ausdauertrainings

im Rahmen der Behandlung einer arteriellen Hypertonie handelt es sich um eine leitliniengerechte Therapieform mit nachweislich senkendem Effekt auf die Blutdruckwerte und damit einhergehend einem positiven Effekt auf das kardiovaskuläre Risikoprofil eines Patienten. Unklar ist jedoch der Einfluss von aerobem Ausdauertraining auf die Blutdruckvariabilität. Dieser Frage soll im Rahmen dieser Arbeit unter randomisierten und kontrollierten Bedingungen nachgegangen werden. Dabei sollen die Auswirkungen eines über 8-12 Wochen durchgeführten aeroben Ausdauertrainings auf drei Aspekte der Blutdruckvariabilität untersucht werden:

1. Die systolische und diastolische Blutdruckvariabilität am Tag, in der Nacht und über 24 Stunden
2. Die Absenkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks vom Tag zur Nacht („Dipping“)
3. Die systolische und diastolische Blutdruckvariabilität unter Belastung

2 METHODEN

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign zu den Effekten eines aeroben Ausdauertrainings auf die Blutdruckvariabilität. Die Teilnehmer wurden per Los entweder einer Trainingsgruppe oder einer Kontrollgruppe zugeteilt. Primärer Endpunkt waren signifikante Veränderungen in der systolischen Blutdruckvariabilität in der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung, gemessen als Variationskoeffizient. Weitere Endpunkte waren Veränderungen der systolischen und diastolischen Blutdruckvariabilität am Tag (definiert als 6 Uhr bis 22 Uhr) und in der Nacht (definiert als 22 Uhr bis 6 Uhr) sowie die Absenkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks vom Tag zur Nacht („Dipping“) und des Weiteren der systolischen und diastolischen Blutdruckvariabilität bei Belastung. Ebenfalls bestimmt wurden die Auswirkungen auf den Blutdruck in Ruhe und unter Belastung sowie die körperliche Leistungsfähigkeit, gemessen als maximale Sauerstoffaufnahme-Kapazität sowie mittels Herzfrequenz- und Laktatbestimmung.

2.2 Studienpopulation

Die Patientenrekrutierung erfolgte über die Hochschulambulanz der Charité Campus Benjamin Franklin sowie über öffentliche Ausschreibung in der Presse. Einschlusskriterien waren eine laufende antihypertensive Therapie mit mindestens einem Antihypertensivum und/oder ein gemessener Blutdruck von mindestens 140/90 mmHg. Ausschlusskriterien waren ein regelmäßiges körperliches Training in den letzten vier Wochen vor Studieneinschluss, symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit, Aorteninsuffizienz oder –stenose größer Stadium I, hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie (HOCM), angeborene Herzfehler (größer NYHA II), unkontrollierte kardiale Arrhythmien mit hämodynamischer Relevanz, gemessener systolischer Blutdruck ≥ 180 mmHg, Zeichen der akuten Ischämie im Belastungs-EKG sowie Änderungen der antihypertensiven Medikation in den letzten vier Wochen vor Studieneinschluss oder im Nachbeobachtungszeitraum. Basierend auf diesen Kriterien konnten insgesamt 75 Patienten identifiziert werden, die die Einschlusskriterien erfüllten. 3 dieser Patienten lehnten vor der Randomisierung die Teilnahme ab. Daher erfolgten der Einschluss von 72 Patienten und die randomisierte

Aufteilung in eine Trainingsgruppe (36 Patienten) und eine Kontrollgruppe (36 Patienten).

2 Patienten der Trainingsgruppe mussten nach Abschluss der Studie aus der Analyse ausgeschlossen werden aufgrund eines Abbruchs des Trainingsprogramms (Drop Outs). Bei insgesamt 4 weiteren Patienten (1 Patient der Trainingsgruppe und 3 Patienten der Kontrollgruppe) kam es zu einer Protokollverletzung durch Änderung der antihypertensiven Medikation im Laufe der Studie. Angesichts dieser 4 Probanden führten wir neben einer Per-Protocol-Analyse gemäß dem CONSORT-Statement [62] zur Durchführung klinischer Studien eine Intention-to-Treat-Analyse durch, in der die 4 Probanden trotz Protokollverletzung berücksichtigt wurden (Abbildung 1 und 2).

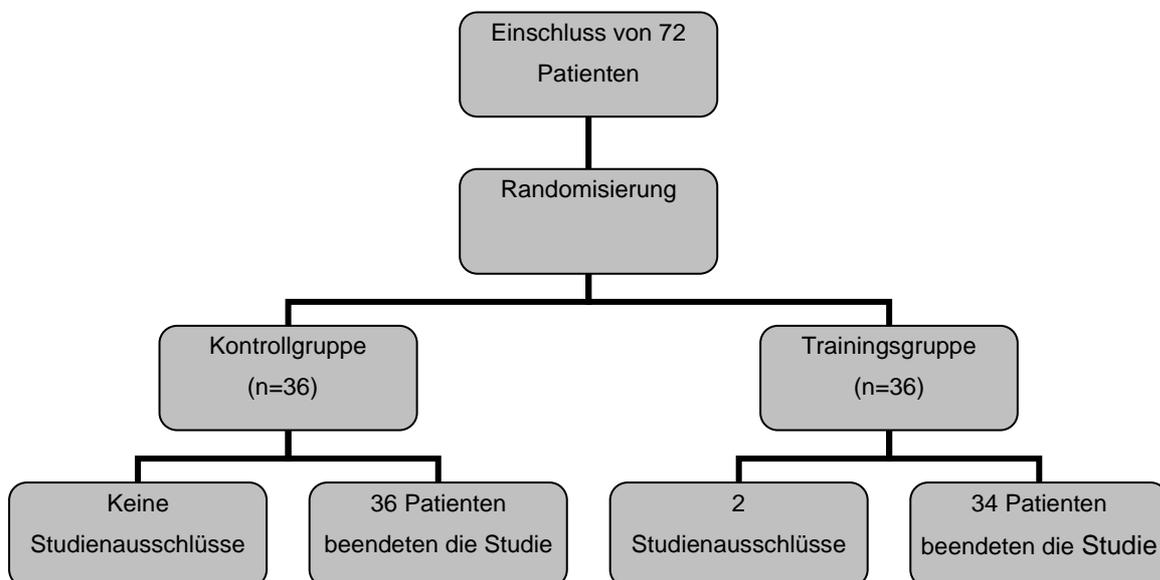


Abbildung 1: Studienprofil Intention-to-Treat-Analyse

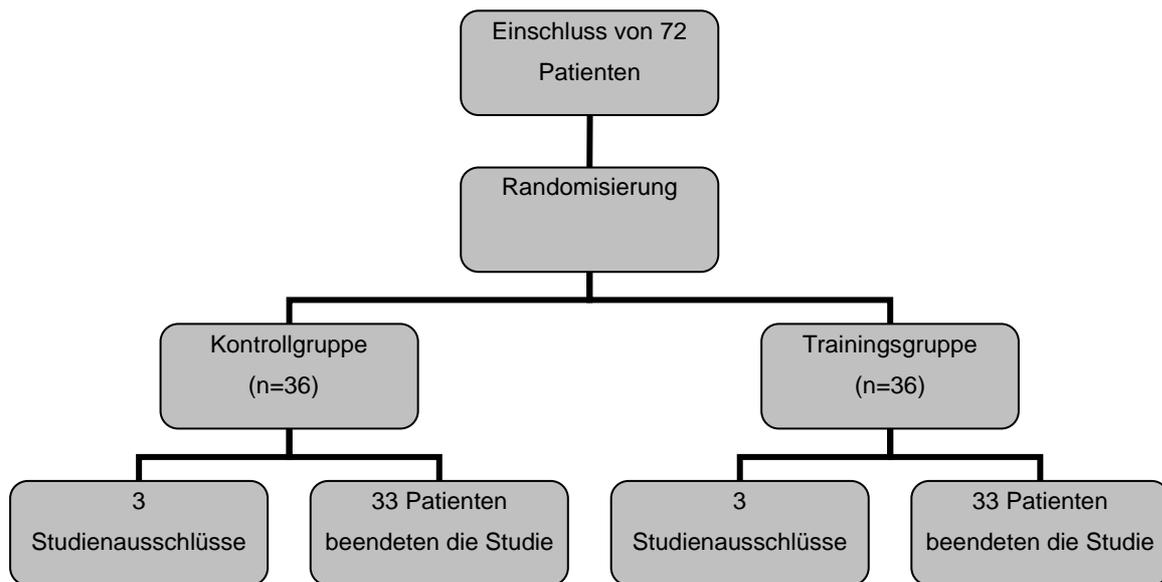


Abbildung 2: Studienprofil Per-Protocol-Analyse

Die Anwesenheitsrate der gesamten Trainingsgruppe betrug 96 %. Die Studienpopulation beinhaltete einige Teilnehmer, die die Kriterien einer resistenten Hypertonie erfüllten. Der blutdrucksenkende Effekt durch Training in diesem Kollektiv wurde bereits veröffentlicht [63].

Eine Übersicht über verschiedene Charakteristika der Patienten einschließlich Begleiterkrankungen und antihypertensiver Medikation sind in Tabelle 2 aufgeführt.

	Training (n=36)	Kontrolle (n=36)	P-Wert
Weiblich	19 (52,8 %)	22 (61,1 %)	0,63
Männlich	17 (47,2 %)	14 (38,9 %)	
Alter (Jahre)	65,3 (42-79)	67,7 (43-77)	0,14
Body-Mass-Index (kg/m ²)	28,3 ± 4,6	29,5 ± 4,5	0,26
Nebenerkrankungen			
Diabetes mellitus	6 (16,7 %)	8 (22,2 %)	0,55
Hyperlipidämie	21 (58,3 %)	21 (58,3 %)	0,81
(Ex-)Raucher	7 (19,4 %)	4 (11,1 %)	0,51
Positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen	20 (55,5 %)	17 (47,2 %)	0,77
Koronare Herzerkrankung	2 (5,6 %)	4 (11,1 %)	0,41
Vorhofflimmern	1 (2,8 %)	3 (8,3 %)	0,61
Antihypertensive Medikation			
Anzahl der antihypertensiven Medikamente	3 (1 - 6)	4 (1 - 7)	0,21
Beta-Blocker	19 (52,8 %)	23 (63,9 %)	0,47
ACE-Hemmer	12 (33,3 %)	13 (36,1 %)	1,0
AT1-Blocker	17 (47,2 %)	19 (52,8 %)	0,81
Kalziumkanalblocker	22 (61,1 %)	21 (58,3 %)	1,0
Aliskiren	5 (13,9 %)	4 (11,1 %)	1,0
Diuretikum	19 (52,8 %)	24 (66,7 %)	0,34
Andere Antihypertensiva	7 (19,4 %)	7 (19,4 %)	1,0

Tabelle 2: Ausgangsparameter der Trainings- und Kontrollgruppe.

Alter und Anzahl der antihypertensiven Medikamente sind als Median und Spannweite dargestellt, der

Body Mass Index (BMI) als Mittelwert \pm Standardabweichung.

Die Ausgangswerte zwischen Trainings- und Kontrollgruppe wurden mit einem unpaarigen 2-seitigen t-Test (Alter, BMI) dem Exakten Fisher-Test (Geschlecht, Nebenerkrankungen, Gruppe der antihypertensiven Medikamente) oder Pearson- χ^2 -Test (Anzahl der antihypertensiven Medikamente) verglichen. Unter „andere Antihypertensiva“ wurden Moxonidin, Clonidin und Minoxidil zusammengefasst.

Die Anzahl antihypertensiver Medikamente pro Patient reichte von 1 bis 7. Die bereits bestehende antihypertensive Medikation blieb während der Studie unverändert, des Weiteren wurden die Patienten wiederholt auf eine korrekte Medikamenteneinnahme hingewiesen. Vor Einschluss in die Studie erfolgte die Einholung einer schriftlichen Einverständniserklärung von allen Patienten. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité Berlin zugelassen.

2.3 Studienprotokoll

Die Patienten der Trainingsgruppe absolvierten ein Trainingsprogramm auf einem Laufband nach einem Intervall-Trainingsplan. Die Trainingseinheiten wurden drei Mal wöchentlich über einen Zeitraum von 8-12 Wochen durchgeführt. Die Teilnehmer wurden angehalten, das Training über 12 Wochen durchzuführen und, falls ein Training drei Mal pro Woche über die ganze Zeitperiode nicht möglich war, mindestens 8 Wochen zu absolvieren. Die ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung sowie die Messung der körperlichen Leistungsfähigkeit erfolgten zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraumes.

Die 24-Stunden-Blutdruckmessung erfolgte mit dem Spacelabs 90207 Gerät (Spacelabs, Redmond, Washington, USA). Die Zeitintervalle zwischen den Blutdruckmessungen betragen tagsüber (6 Uhr bis 22 Uhr) 20 Minuten, nachts (22 Uhr bis 6 Uhr) 30 Minuten. Das Trainingsprogramm basierte auf Laufsport auf einem Laufband nach einem Intervall-Trainingsplan. Die initiale Dauer der Trainingseinheiten war 30 Minuten. Während der ersten Woche bestand das Training aus 5 Belastungen von 3 Minuten Dauer. Zwischen den Belastungen gingen die Patienten mit halber Trainingsgeschwindigkeit über 3 Minuten. Die Trainingsdauer wurde stufenweise erhöht auf 4 x 5 Minuten pro Tag in der zweiten Woche, 3 x 8 Minuten pro Tag in der dritten Woche, 3 x 10 Minuten pro Tag in der vierten Woche und 2 x 15 Minuten pro Tag in der fünften Woche. In der sechsten und den folgenden Wochen wurde das Training weiter gesteigert auf 30, 32 und 36 Minuten und ohne Unterbrechung durchgeführt. Die

Zielherzfrequenz des Trainings wurde über die Laktatwerte im Kapillarblut gesteuert. Die anvisierte Trainingsintensität entsprach der Geschwindigkeit, die notwendig war, um eine Laktatkonzentration im Kapillarblut von $2,0 \pm 0,5$ mmol/l zu erreichen. Die Herzfrequenz während des Trainings wurde mittels Pulsuhr (Polar Sport Tester, Finnland) ermittelt. Die Blutdruckmessung erfolgte nach Riva-Rocci alle 5 Minuten bei laufendem Patienten. Die Laktatkonzentration wurde an jedem fünften Trainingstag kontrolliert. Sank die Laktatkonzentration unter 1,8 mmol/l oder stieg sie über 2,2 mmol/l, so wurde die Zielherzfrequenz angepasst, bis die Zielwerte wieder erreicht waren. Sank die Trainingsherzfrequenz infolge einer Trainingsanpassung um mehr als 5 pro Minute, so wurde die Laufbandgeschwindigkeit um 0,5 km/h gesteigert oder der Anstellwinkel um 3 % erhöht. Die Patienten waren während des Trainings kontinuierlich ärztlich überwacht. Die Kontrollgruppe absolvierte kein Trainingsprogramm.

2.4 Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit

Die Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit erfolgte mithilfe eines Laufband-Belastungstests mittels modifiziertem Bruce-Protokoll [64] (beginnend mit 3 km/h, Temposteigerung um 1,4 km/h nach 3 Minuten, danach Steigerung der Steigung um 3 % bei konstanter Geschwindigkeit) unter kontinuierlicher EKG-Registrierung und Messung der Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxid-Abatmung. In diesem Protokoll entsprach jede Belastungsstufe einem Anstieg von 25 Watt für einen 75 kg schweren Patienten. Der Grad der gefühlten Anstrengung wurde mittels 15 Punkte Borg-Skala gemessen von 6 bis 20 mit „6“ entsprechend „sehr, sehr leichte Anstrengung“ und „20“ entsprechend „Erschöpfung“. Die Messung der maximalen Sauerstoffaufnahme ist der Goldstandard für die Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit [64]. Die Validität der Ergebnisse ist jedoch davon abhängig, dass die Person kardiovaskulär ausbelastet wird. Eine maximale Belastung ist bei hypertensiven Probanden mit verschiedenen Komorbiditäten häufig jedoch nicht möglich. Daher wurden zusätzlich die Laktat- und Herzfrequenzkurven unter der Ergometrie aufgeführt. Diese Methode ist unabhängig von der Compliance und erlaubt verlässliche und valide Abschätzungen der körperlichen Leistung [65]. Die Laktatkonzentration im Kapillarblut wurde am Ende jeder Belastungsstufe bestimmt (Ebioplus, Eppendorf, Hamburg, Deutschland). Der Vergleich der Laktatkonzentrationen und Blutdruckwerte unter Belastung erfolgte unter Beachtung der individuell erreichten Belastungsstufen sowohl in der Eingangs- und

Abschlussuntersuchung. Die Verlaufsbeobachtung von Blutdruckmessung und Trainingstest in der Trainingsgruppe erfolgte innerhalb von fünf Tagen nach der letzten Trainingseinheit.

2.5 Kalkulation der Blutdruckvariabilität

Bewertet wurde der Trainingseffekt auf drei Aspekte der Blutdruckvariabilität. Erstens die intraindividuelle systolische und diastolische Variabilität zur Tageszeit, Nachtzeit und über 24 Stunden. Zweitens die zirkadiane Variabilität zwischen Tag und Nacht, festgelegt als die Absenkung des Blutdrucks vom Tag zur Nacht („Dipping“). Drittens wurde die Blutdruckvariabilität bei Belastung untersucht. Der Variationskoeffizient des systolischen Blutdrucks in der 24-Stunden-Messung war der primäre Endpunkt der Studie. Des Weiteren wurden die Variationskoeffizienten und die Standardabweichungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks während der Tageszeit und Nachtzeit wie oben aufgeführt berechnet. Die Standardabweichung (SD) und der Variationskoeffizient (VK) der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte dienten als Messwerte der Blutdruckvariabilität. Berechnet wurden die Standardabweichungen der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte zur Tages- und Nachtzeit sowie über 24 Stunden. Der Variationskoeffizient wurde berechnet nach der Formel: $VK = SD / \text{Mittelwert}$. Die Blutdruckvariabilität bei Belastung wurde errechnet anhand des Variationskoeffizienten und der Standardabweichung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte, die gemessen wurden während des Laufband-Belastungstests.

2.6 Kalkulation der Studiengröße

Ausgehend von den Ergebnissen der ASCOT-BPLA-Studie muss eine Absenkung des Variationskoeffizienten des systolischen Blutdrucks von 10 % auf 8 % als klinisch relevant angesehen werden, da dadurch die Inzidenz von Schlaganfällen reduziert wird [66]. Vorherige Arbeiten von Westhoff et al. bzw. Dimeo et al. zeigten einen Variationskoeffizienten des systolischen Blutdrucks von 10 ± 3 % in der Eingangsuntersuchung [67] [68] [63]. Eine Anzahl von 29 Patienten pro Gruppe hat eine 80-prozentige Power zur Aufdeckung einer trainingsbedingten Absenkung des Variationskoeffizienten von 10 % auf 8 % mit einer Standardabweichung von 3 % unter

Verwendung eines einseitigen Signifikanz-Niveaus von 0,05. Dabei wurde von einer Studienausschluss-Rate von 15 % ausgegangen mit einer sich daraus ergebenden Stichprobengröße von 69 Patienten. Aus Sicherheitsgründen schlossen wir 72 Patienten ein.

2.7 Statistik

Numerische Daten werden dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung, die Anzahl der antihypertensiven Medikamente als Median und Spannweite. Die Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung getestet. Die Ausgangswerte zwischen Trainings- und Kontrollgruppe wurden mit einem unpaarigen 2-seitigen t-Test verglichen, um die Gruppenhomogenität zum Ausgangszeitpunkt zu überprüfen. Der Vergleich der nicht-numerischen Parameter erfolgte mit dem Exakten Fisher-Test im Fall von Dichotomie und durch den Pearson- X^2 -Test im Fall von Polychotomie. Veränderungen der numerischen Parameter zwischen initialer und abschließender Untersuchung wurden mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert. Beta-Blocker und Kalziumkanalblocker haben einen signifikanten Einfluss auf die Blutdruckvariabilität [60]. Daher wurden diese Parameter zusätzlich zum Ausgangsblutdruck als Kovarianten in das ANCOVA-Modell eingeschlossen. Die Standardabweichung und der Variationskoeffizient dienten als Maß der Variabilität. Der Variationskoeffizient wurde wie folgt berechnet: Standardabweichung geteilt durch Mittelwert. Die Blutdruckvariabilität unter Belastung wurde errechnet aus den gemessenen Blutdruckwerten auf dem Laufband beim Belastungstest sowohl in der Eingangs- als auch in der Abschlussuntersuchung. $P < 0,05$ wurde als signifikant betrachtet. Die körperliche Leistung wurde über die Herzfrequenz sowie Laktatwerte der einzelnen Belastungsstufen in der Ergometrie analysiert. Verglichen wurden diese Parameter für alle in beiden Untersuchungen erreichten Belastungsstufen mittels einem paarigen 2-seitigen t-Test. Die komplette statistische Analyse erfolgte mit SPSS Statistik 19 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

3 ERGEBNISSE

3.1 Gruppenhomogenität

Die Trainings- und die Kontrollgruppe wiesen zu Beginn keine signifikanten Unterschiede bezüglich Geschlecht, Alter, Anzahl der antihypertensiven Medikamente, Body-Mass-Index und Begleiterkrankungen einschließlich Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Nikotinabusus, koronarer Herzerkrankung sowie Vorhofflimmern auf (Tabelle 2). Es ergaben sich keine Differenzen zwischen den Gruppen bezüglich Blutdruck und Blutdruckvariabilität in der Eingangsuntersuchung (jeweils $P > 0,05$).

Alle tabellarisch aufgeführten Werte sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Die Unterschiede zwischen den Gruppen in den Veränderungen der Parameter von der Eingangs- zur Abschlussuntersuchung wurden – wie im Statistikteil beschrieben – mittels ANCOVA-Modell berechnet, adjustiert auf die Ausgangswerte sowie die Einnahme von Beta-Blockern und Kalziumkanalblockern. $P < 0,05$ wurde für signifikant erachtet.

3.2 Trainingseffekte auf die körperliche Leistungsfähigkeit

3.2.1 Per-Protocol-Analyse

Die maximale Sauerstoffaufnahme wurde durch das Training signifikant verbessert ($P 0,001$) (Tabelle 3).

	Training (n=36, 3 Ausschlüsse)			Kontrolle (n=36, 3 Ausschlüsse)			P
	Eingangsuntersuchung	Abschlussuntersuchung	Delta	Eingangsuntersuchung	Abschlussuntersuchung	Delta	
Maximale Sauerstoffaufnahme (ml/kg x min.)	24,4 \pm 4,6	25,3 \pm 4,2	0,9 \pm 3,4	22,4 \pm 5,1	21,1 \pm 5,0	- 1,4 \pm 1,7	0,001

Tabelle 3: Trainingseffekte auf maximale Sauerstoffaufnahme mit statistischer Auswertung

Abbildung 3 zeigt zusätzlich die Laktat- und Herzfrequenzkurven sowie die Skala des subjektiven Belastungsempfindens entsprechend der Borg-Skala in der Trainings- sowie Kontrollgruppe in der Eingangs- und Abschlussuntersuchung. Die Laktat- und Herzfrequenzkurven zeigen eine Rechtsverschiebung entsprechend einer Zunahme der körperlichen Leistungsfähigkeit.

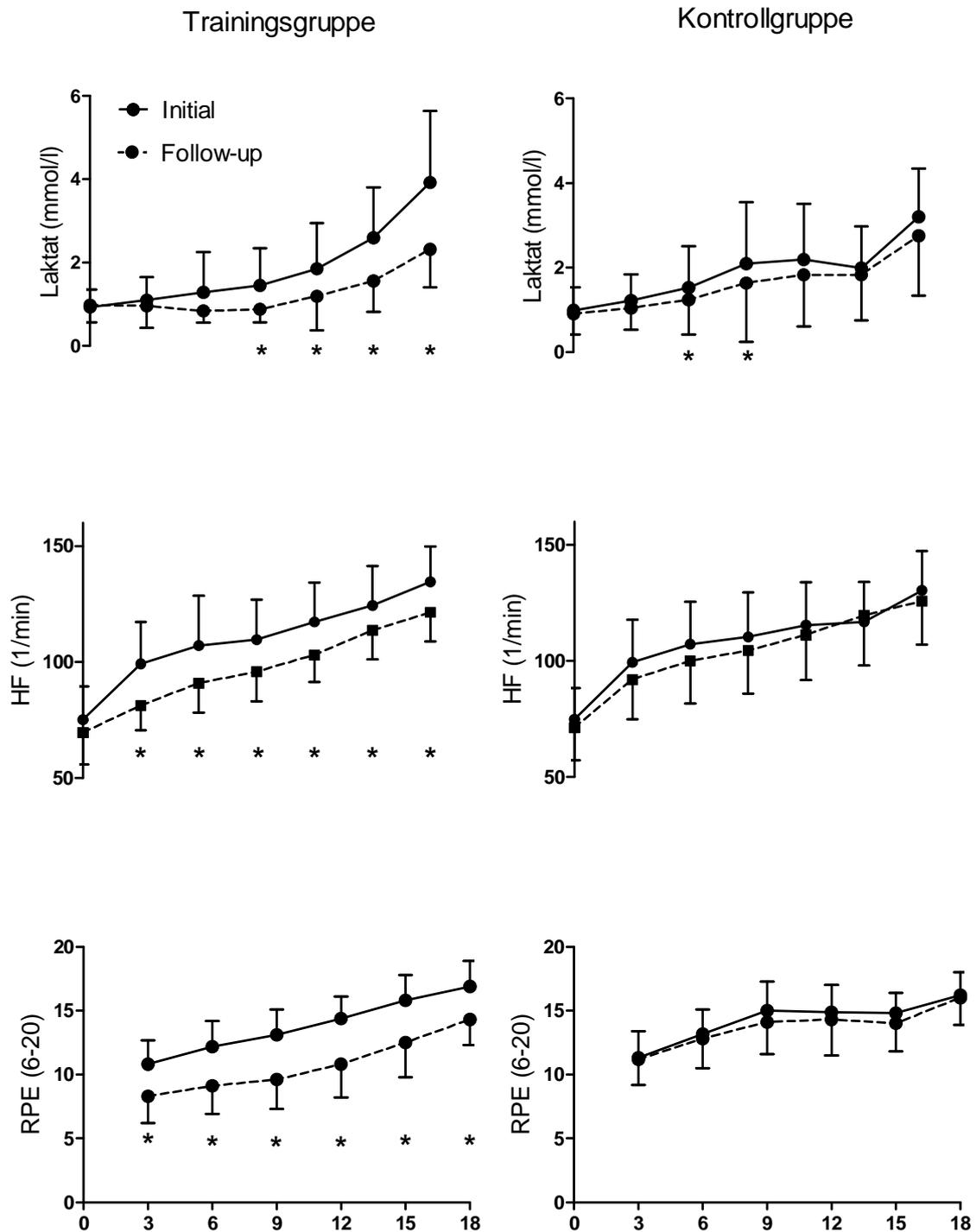


Abbildung 3: Körperliche Leistungsfähigkeit im Belastungstest in der Eingangs- und Abschlussuntersuchung in der Trainings- und Kontrollgruppe. Laktat, Herzfrequenz (HF) und subjektive Belastung (Rate of Perceived Exertion, RPE) analog der Borg-Skala (6-20 Punkte) entsprechend den in beiden Untersuchungen erreichten Belastungs-Niveaus. Angaben in Mittelwert \pm SD. Unterschiede in den beiden Untersuchungen wurden mit einem gepaarten, 2-seitigen t-Test analysiert. $P < 0,01$ wurde als signifikant gewertet.

3.2.2 Intention-to-Treat-Analyse

Auch in der Intention-to-Treat-Analyse wurde die maximale Sauerstoffaufnahme in der Trainingsgruppe signifikant verbessert (P 0,001) (Tabelle 4).

	Training (n=36, 2 Ausschlüsse)			Kontrolle (n=36, 0 Ausschlüsse)			P
	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	
Maximale Sauerstoffaufnahme (ml/kg x min.)	24,8 ± 4,9	25,2 ± 4,2	0,4 ± 3,4	22,3 ± 4,8	20,4 ± 5,0	- 1,8 ± 2,4	0,001

Tabelle 4: Trainingseffekte auf maximale Sauerstoffaufnahme mit statistischer Auswertung

Abbildung 4 bildet die Laktat- und Herzfrequenzkurven ab sowie die Skala des subjektiven Belastungsempfindens entsprechend der Borg-Skala in der Trainings- sowie Kontrollgruppe in der Eingangs- und Abschlussuntersuchung. Die Laktat- und Herzfrequenzkurven zeigen auch hier eine Rechtsverschiebung entsprechend einer Zunahme der körperlichen Leistungsfähigkeit.

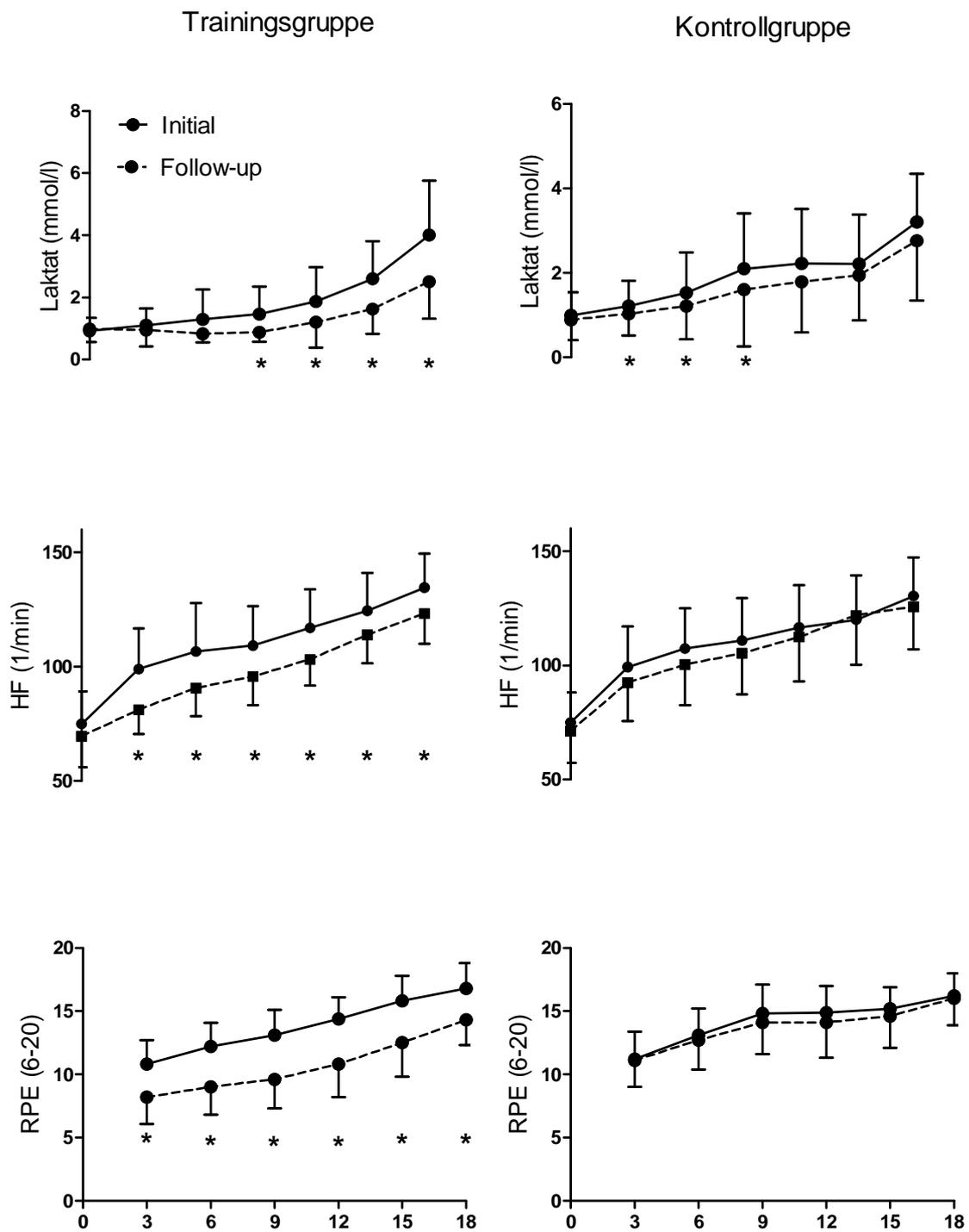


Abbildung 4: Körperliche Leistungsfähigkeit im Belastungstest in der Eingangs- und Abschlussuntersuchung in der Trainings- und Kontrollgruppe. Laktat, Herzfrequenz (HF) und subjektive Belastung (Rate of Perceived Exertion, RPE) analog der Borg-Skala (6-20 Punkte) entsprechend den in beiden Untersuchungen erreichten Belastungs-Niveaus. Angaben in Mittelwert \pm SD. Unterschiede in den beiden Untersuchungen wurden mit einem gepaarten, 2-seitigen t-Test analysiert. $P < 0,01$ wurde als signifikant gewertet.

3.3 Trainingseffekte auf den Blutdruck am Tag, in der Nacht und über 24 Stunden

3.3.1 Per-Protocol-Analyse

Der systolische, diastolische und mittlere Blutdruck am Tag wurde durch das Trainingsprogramm im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenso signifikant reduziert wie der systolische, diastolische und mittlere 24-Stunden-Blutdruck. Der systolische Blutdruck am Tag wurde in der Trainingsgruppe um $- 6,2 \pm 10,2$ mmHg reduziert, in der Kontrollgruppe lag die Veränderung bei $+ 2,0 \pm 9,4$ mmHg. Damit ergab sich insgesamt eine signifikante Veränderung in der Trainingsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe ($P < 0,01$). Auch der diastolische Blutdruck am Tag wurde mit $- 3,0 \pm 6,3$ mmHg in der Trainingsgruppe gegenüber $+ 0,8 \pm 4,8$ mmHg in der Kontrollgruppe signifikant gesenkt ($P 0,04$). Der systolische 24-Stunden-Blutdruck wurde in der Trainingsgruppe um $- 5,0 \pm 9,9$ mmHg reduziert, in der Kontrollgruppe um $+ 2,1 \pm 7,3$ mmHg, das Signifikanzniveau im Gruppenvergleich war $< 0,01$. Der diastolische 24-Stunden-Blutdruck wurde in der Trainingsgruppe um $- 2,6 \pm 5,6$ mmHg reduziert, in der Kontrollgruppe um $- 0,1 \pm 4,1$ mmHg. Damit ergab sich eine signifikante Veränderung in der Trainingsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe ($P 0,03$).

Die nächtlichen Blutdruckwerte zeigten keine signifikante Veränderung zwischen den Gruppen (Tabelle 5).

	Training (n=36, 3 Ausschlüsse)			Kontrolle (n=36, 3 Ausschlüsse)			P
	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	
Tag systolischer BD (mmHg)	137,9 ± 12,3	131,7 ± 9,4	- 6,2 ± 10,2	133,1 ± 12,1	135,1 ± 13,2	2,0 ± 9,4	< 0,01
Tag diastolischer BD (mmHg)	78,1 ± 8,9	75,1 ± 9,1	- 3,0 ± 6,3	73,8 ± 6,4	74,6 ± 6,9	0,8 ± 4,8	0,04
Tag mittlerer BD (mmHg)	99,7 ± 8,9	94,9 ± 7,8	- 4,8 ± 6,5	95,0 ± 9,0	96,3 ± 9,8	1,3 ± 7,3	< 0,01
Nacht systolischer BD (mmHg)	128,2 ± 14,6	125,9 ± 11,1	- 2,2 ± 12,4	125,4 ± 13,8	127,2 ± 14,2	1,7 ± 7,7	0,21
Nacht diastolischer BD (mmHg)	70,6 ± 9,2	68,5 ± 9,3	- 2,1 ± 7,4	66,9 ± 7,7	66,5 ± 8,3	- 0,4 ± 5,9	0,69
Nacht mittlerer BD (mmHg)	91,1 ± 10,4	88,1 ± 9,4	- 3,0 ± 9,0	87,7 ± 10,1	88,7 ± 9,3	1,0 ± 6,9	0,14
24-h-systolischer BD (mmHg)	134,4 ± 12,4	129,4 ± 9,0	- 5,0 ± 9,9	130,4 ± 11,7	132,5 ± 12,7	2,1 ± 7,3	< 0,01
24-h-diastolischer BD (mmHg)	75,3 ± 8,4	72,7 ± 8,7	- 2,6 ± 5,6	71,8 ± 6,3	71,7 ± 6,6	- 0,1 ± 4,1	0,03
24-h-mittlerer BD (mmHg)	97,1 ± 8,7	92,8 ± 7,6	- 4,3 ± 6,4	92,5 ± 8,6	94,0 ± 8,9	1,6 ± 5,8	< 0,01

Tabelle 5: Trainingseffekte auf den Blutdruck mit statistischer Auswertung

3.3.2 Intention-to-Treat-Analyse

Der systolische, diastolische und mittlere Blutdruck am Tag wurde durch das Trainingsprogramm im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenso signifikant reduziert wie der systolische, diastolische und mittlere 24-Stunden-Blutdruck. Der systolische Blutdruck am Tag wurde in der Trainingsgruppe um $- 6,3 \pm 10,1$ mmHg reduziert, in der

Kontrollgruppe lag die Veränderung bei $+ 1,3 \pm 9,5$ mmHg. Damit ergab sich insgesamt eine signifikante Veränderung in der Trainingsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe (P 0,02). Auch der diastolische Blutdruck am Tag wurde mit $- 3,4 \pm 5,6$ mmHg in der Trainingsgruppe gegenüber $+ 0,8 \pm 5,7$ mmHg in der Kontrollgruppe signifikant gesenkt (P 0,04). Der systolische 24-Stunden-Blutdruck wurde in der Trainingsgruppe um $- 5,7 \pm 10,6$ mmHg reduziert, in der Kontrollgruppe $+ 1,5 \pm 7,5$ mmHg, das Signifikanzniveau im Gruppenvergleich war 0,01. Der diastolische 24-Stunden-Blutdruck wurde in der Trainingsgruppe um $- 3,1 \pm 5,1$ mmHg reduziert, in der Kontrollgruppe um $+ 0,5 \pm 4,4$ mmHg. Damit ergab sich eine signifikante Veränderung in der Trainingsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe (P 0,03).

Die nächtlichen Blutdruckwerte zeigten keine signifikante Veränderung zwischen den Gruppen (Tabelle 6).

	Training (n=36, 2 Ausschlüsse)			Kontrolle (n=36, 0 Ausschlüsse)			P
	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	
Tag systolischer BD (mmHg)	138,7 ± 12,9	132,4 ± 9,9	- 6,3 ± 10,1	133,0 ± 12,0	134,3 ± 12,9	1,3 ± 9,5	0,02
Tag diastolischer BD (mmHg)	78,6 ± 9,2	75,1 ± 8,9	- 3,4 ± 5,6	73,0 ± 8,3	73,8 ± 7,4	0,8 ± 5,7	0,04
Tag mittlerer BD (mmHg)	98,4 ± 8,1	95,3 ± 7,7	- 3,1 ± 5,4	94,0 ± 7,9	95,1 ± 9,4	1,1 ± 7,1	0,03
Nacht systolischer BD (mmHg)	129,7 ± 17,1	125,9 ± 10,9	- 3,8 ± 15,1	125,0 ± 13,7	126,1 ± 13,8	1,1 ± 8,5	0,83
Nacht diastolischer BD (mmHg)	71,0 ± 9,1	68,3 ± 9,3	- 2,7 ± 7,5	65,9 ± 8,9	65,9 ± 8,1	0,0 ± 5,9	0,82
Nacht mittlerer BD (mmHg)	91,0 ± 9,9	88,4 ± 9,1	- 2,6 ± 8,8	87,9 ± 9,2	88,5 ± 9,0	0,6 ± 8,4	0,24
24-h-systolischer BD (mmHg)	135,5 ± 13,9	129,9 ± 9,2	- 5,7 ± 10,6	130,3 ± 11,6	131,8 ± 12,4	1,5 ± 7,5	0,01
24-h-diastolischer BD (mmHg)	75,8 ± 8,61	72,7 ± 8,6	- 3,1 ± 5,1	70,6 ± 7,9	71,1 ± 7,0	0,5 ± 4,4	0,03
24-h-mittlerer BD (mmHg)	97,9 ± 9,8	93,0 ± 7,6	- 4,9 ± 11,3	92,4 ± 8,6	93,7 ± 9,0	1,4 ± 12,4	0,01

Tabelle 6: Trainingseffekte auf den Blutdruck mit statistischer Auswertung

3.4 Trainingseffekte auf die Blutdruckvariabilität am Tag, in der Nacht und über 24 Stunden

3.4.1 Per-Protocol-Analyse

Das Trainingsprogramm hatte keine signifikanten Auswirkungen auf die Standardabweichungen der systolischen Blutdruckwerte am Tag, in der Nacht oder über 24 Stunden. Auch die Standardabweichung des mittleren Blutdrucks am Tag, in der Nacht sowie über 24 Stunden zeigte keine signifikante Veränderung. Die Standardabweichung des diastolischen Blutdrucks am Tag und über 24 Stunden wurde signifikant reduziert (P 0,01) (Tabelle 7).

	Training (n=36, 3 Ausschlüsse)			Kontrolle (n=36, 3 Ausschlüsse)			P
	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	
SD Tag systolischer BD (mmHg)	13,8 ± 3,2	12,8 ± 3,5	- 1,0 ± 3,7	15,3 ± 4,7	14,7 ± 5,7	- 0,6 ± 5,8	0,17
SD Tag diastolischer BD (mmHg)	8,8 ± 2,1	8,5 ± 1,9	- 0,3 ± 2,4	9,5 ± 2,7	10,2 ± 3,3	0,7 ± 3,5	0,01
SD Tag mittlerer BD (mmHg)	10,9 ± 2,4	9,9 ± 2,4	- 1,0 ± 2,7	11,3 ± 3,2	11,3 ± 4,1	0,0 ± 3,9	0,15
SD Nacht systolischer BD (mmHg)	11,5 ± 4,3	13,1 ± 4,7	1,6 ± 4,8	11,5 ± 4,7	11,8 ± 4,0	0,3 ± 4,6	0,16
SD Nacht diastolischer BD (mmHg)	8,4 ± 3,0	9,3 ± 3,4	0,9 ± 3,5	8,3 ± 2,9	8,8 ± 2,8	0,5 ± 2,6	0,59
SD Nacht mittlerer BD (mmHg)	9,2 ± 3,3	10,8 ± 4,1	1,6 ± 4,2	9,5 ± 3,5	9,7 ± 3,0	0,2 ± 3,5	0,15
SD 24-h-systolischer BD (mmHg)	14,6 ± 2,9	13,9 ± 3,8	- 0,7 ± 3,5	15,4 ± 4,7	15,3 ± 4,0	0,1 ± 5,2	0,34
SD 24-h-diastolischer BD (mmHg)	10,0 ± 2,5	9,7 ± 2,5	- 0,3 ± 2,4	10,1 ± 3,2	11,1 ± 2,9	1,0 ± 3,5	0,02
SD 24-h-mittlerer BD (mmHg)	11,6 ± 2,4	11,1 ± 2,8	- 0,4 ± 2,7	12,2 ± 3,7	12,6 ± 3,3	0,4 ± 4,3	0,15

Tabelle 7: Trainingseffekte auf SD Blutdruck mit statistischer Auswertung

Bis auf den VK über 24 Stunden des diastolischen Blutdrucks (P 0,03) ergaben sich beim Variationskoeffizienten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 8).

	Training (n=36, 3 Ausschlüsse)			Kontrolle (n=36, 3 Ausschlüsse)			P
	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	
VK Tag systolischer BD (%)	10,2 ± 2,7	9,8 ± 2,6	- 0,4 ± 3,1	11,5 ± 3,1	10,8 ± 3,0	- 0,7 ± 4,0	0,30
VK Tag diastolischer BD (%)	11,5 ± 3,3	11,5 ± 3,1	0,1 ± 3,8	12,9 ± 3,3	13,6 ± 3,8	0,7 ± 4,2	0,06
VK Tag mittlerer BD (%)	11,1 ± 3,0	10,5 ± 2,7	- 0,5 ± 3,1	11,9 ± 3,0	11,6 ± 3,8	- 0,3 ± 3,4	0,37
VK Nacht systolischer BD (%)	8,9 ± 3,2	10,5 ± 4,1	1,6 ± 4,0	9,1 ± 3,5	9,3 ± 3,1	0,2 ± 3,7	0,10
VK Nacht diastolischer BD (%)	12,0 ± 4,3	13,8 ± 5,2	1,8 ± 5,6	12,6 ± 4,4	13,4 ± 4,7	0,8 ± 4,2	0,58
VK Nacht mittlerer BD (%)	10,2 ± 3,6	12,5 ± 5,4	2,3 ± 5,4	10,9 ± 4,1	10,9 ± 3,4	0,0 ± 4,2	0,09
VK 24-h-systolischer BD (mmHg)	10,9 ± 2,5	10,7 ± 2,9	- 0,2 ± 2,9	11,7 ± 3,3	11,4 ± 2,7	- 0,3 ± 2,7	0,81
VK 24-h-diastolischer BD (mmHg)	13,3 ± 3,5	13,2 ± 3,4	- 0,1 ± 3,7	14,4 ± 3,9	15,6 ± 3,6	1,2 ± 4,2	0,03
VK 24-h-mittlerer BD (mmHg)	12,0 ± 2,9	12,1 ± 3,2	0,1 ± 2,3	13,2 ± 3,7	13,2 ± 3,0	0,0 ± 4,1	0,49

Tabelle 8: Trainingseffekte auf VK Blutdruck mit statistischer Auswertung

3.4.2 Intention-to-Treat-Analyse

Das Trainingsprogramm hatte keine signifikanten Auswirkungen auf die Standardabweichungen der systolischen Blutdruckwerte am Tag, in der Nacht oder über 24 Stunden. Auch die Standardabweichung des mittleren Blutdrucks am Tag, in der Nacht sowie über 24 Stunden zeigte keine signifikante Veränderung. Die Standardabweichung des diastolischen Blutdrucks am Tag und über 24 Stunden wurde signifikant reduziert (Tabelle 9).

	Training (n=36, 2 Ausschlüsse)			Kontrolle (n=36, 0 Ausschlüsse)			P
	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	
SD Tag systolischer BD (mmHg)	13,9 ± 3,3	12,9 ± 3,6	- 1,0 ± 3,7	15,1 ± 4,6	15,2 ± 5,5	0,1 ± 7,2	0,09
SD Tag diastolischer BD (mmHg)	8,9 ± 2,1	8,6 ± 1,9	- 0,3 ± 3,0	9,6 ± 2,5	10,6 ± 3,5	1,0 ± 4,5	0,01
SD Tag mittlerer BD (mmHg)	10,6 ± 2,7	10,4 ± 3,1	- 0,2 ± 3,3	11,9 ± 3,2	11,5 ± 3,6	- 0,4 ± 3,9	0,44
SD Nacht systolischer BD (mmHg)	11,8 ± 4,6	13,3 ± 4,8	1,5 ± 4,8	11,7 ± 4,9	11,7 ± 3,9	0,1 ± 5,1	0,10
SD Nacht diastolischer BD (mmHg)	8,4 ± 3,0	9,4 ± 3,4	0,9 ± 3,6	8,5 ± 2,7	8,6 ± 2,7	0,1 ± 3,4	0,60
SD Nacht mittlerer BD (mmHg)	9,3 ± 3,4	10,7 ± 4,5	1,4 ± 4,4	9,6 ± 3,3	9,9 ± 3,2	0,3 ± 3,4	0,21
SD 24-h-systolischer BD (mmHg)	14,9 ± 3,5	14,2 ± 4,1	- 0,7 ± 3,4	15,3 ± 4,5	15,5 ± 4,6	0,2 ± 5,9	0,23
SD 24-h-diastolischer BD (mmHg)	10,0 ± 2,5	9,8 ± 2,5	- 0,2 ± 3,3	10,3 ± 3,0	11,2 ± 3,0	1,0 ± 4,0	0,04
SD 24-h-mittlerer BD (mmHg)	11,5 ± 2,5	11,3 ± 3,1	- 0,1 ± 4,2	12,2 ± 3,5	12,7 ± 3,6	0,5 ± 5,0	0,21

Tabelle 9: Trainingseffekte auf SD Blutdruck mit statistischer Auswertung

Bis auf den VK des diastolischen Blutdrucks am Tag (P 0,03) ergaben sich beim Variationskoeffizienten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 10).

	Training (n=36, 2 Ausschlüsse)			Kontrolle (n=36, 0 Ausschlüsse)			P
	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	
VK Tag systolischer BD (%)	10,2 ± 2,7	9,8 ± 2,6	- 0,4 ± 3,1	11,0 ± 3,5	11,3 ± 4,5	0,4 ± 5,6	0,16
VK Tag diastolischer BD (%)	11,3 ± 3,3	11,6 ± 3,0	0,3 ± 4,2	13,1 ± 3,1	14,4 ± 4,6	1,4 ± 6,0	0,03
VK Tag mittlerer BD (%)	10,7 ± 2,7	11,9 ± 2,8	1,2 ± 2,1	13,4 ± 3,4	13,5 ± 4,1	0,1 ± 3,6	0,18
VK Nacht systolischer BD (%)	9,2 ± 3,4	10,6 ± 4,1	1,5 ± 3,9	9,3 ± 3,5	9,3 ± 3,0	0,1 ± 3,8	0,07
VK Nacht diastolischer BD (%)	11,9 ± 4,3	13,8 ± 5,1	2,0 ± 5,8	12,7 ± 4,4	13,1 ± 4,6	0,4 ± 5,6	0,54
VK Nacht mittlerer BD (%)	10,0 ± 3,5	12,3 ± 4,9	2,3 ± 5,8	10,7 ± 4,4	10,5 ± 3,8	- 0,2 ± 4,0	0,11
VK 24-h-systolischer BD (mmHg)	11,0 ± 2,5	10,9 ± 3,1	- 0,1 ± 2,9	11,7 ± 3,1	11,8 ± 3,8	0,1 ± 4,7	0,37
VK 24-h-diastolischer BD (mmHg)	13,1 ± 3,6	13,4 ± 3,5	0,3 ± 4,8	14,8 ± 3,6	16,0 ± 4,0	1,2 ± 5,0	0,22
VK 24-h-mittlerer BD (mmHg)	12,0 ± 2,9	12,3 ± 3,4	0,3 ± 3,6	13,3 ± 3,5	13,7 ± 4,2	0,4 ± 5,1	0,55

Tabelle 10: Trainingseffekte auf VK Blutdruck mit statistischer Auswertung

3.5 Trainingseffekte auf die Absenkung des Blutdrucks vom Tag zur Nacht („Dipping“)

3.5.1 Per-Protocol-Analyse

Das Trainingsprogramm erbrachte keine signifikanten Veränderungen im Abfall des systolischen (P 0,33) und diastolischen (P 0,27) Blutdrucks vom Tag zur Nacht (Tabelle 11).

	Training (n=36, 3 Ausschlüsse)			Kontrolle (n=36, 3 Ausschlüsse)			P
	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	
Abfall systolischer BD von Tag zu Nacht (mmHg, %)	9,8 ± 8,4, 7,1 ± 6,1 %	5,8 ± 9,2, 4,3 ± 6,9 %	- 3,9 ± 3,4, - 2,8 ± 7,0 %	7,9 ± 10,7, 6,0 ± 7,8 %	8,1 ± 10,5, 6,1 ± 7,8 %	0,2 ± 10,7, - 0,1 ± 7,7 %	0,33
Abfall diastolischer BD von Tag zu Nacht (mmHg, %)	7,4 ± 6,7, 9,4 ± 8,3 %	6,5 ± 5,7, 9,1 ± 6,9 %	- 0,9 ± 7,0, - 0,7 ± 8,4 %	7,4 ± 7,0, 9,6 ± 8,7 %	10,3 ± 13,2, 10,9 ± 9,7 %	2,9 ± 12,5, 0,9 ± 9,3 %	0,27

Tabelle 11: Trainingseffekte auf Blutdruckabfall vom Tag zur Nacht mit statistischer Auswertung

3.5.2 Intention-to-Treat-Analyse

Auch in dieser Analyse ergab sich kein signifikanter Unterschied im Abfall der Blutdruckwerte vom Tag zur Nacht, weder systolisch (P 0,36) noch diastolisch (P 0,21) (Tabelle 12).

	Training (n=36, 2 Ausschlüsse)			Kontrolle (n=36, 0 Ausschlüsse)			P
	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	
Abfall systolischer BD von Tag zu Nacht (mmHg, %)	8,9 ± 9,5, 6,8 ± 6,8 %	6,4 ± 9,7, 4,7 ± 7,2 %	- 2,5 ± 12,3, - 2,0 ± 7,1 %	7,6 ± 10,3, 5,8 ± 7,5 %	8,2 ± 10,1, 6,1 ± 7,5 %	0,6 ± 10,6, - 0,2 ± 7,7 %	0,36
Abfall diastolischer BD von Tag zu Nacht (mmHg, %)	7,5 ± 6,6, 9,4 ± 8,2 %	6,9 ± 5,9, 9,6 ± 7,2 %	- 0,6 ± 7,1, 0,2 ± 8,7 %	7,3 ± 6,8, 9,6 ± 8,4 %	9,9 ± 12,7, 10,8 ± 9,5 %	2,6 ± 12,1, 1,2 ± 9,1 %	0,21

Tabelle 12: Trainingseffekte auf Blutdruckabfall vom Tag zur Nacht mit statistischer Auswertung

3.6 Trainingseffekte auf Blutdruck und Blutdruckvariabilität unter Belastung

3.6.1 Per-Protocol-Analyse

In der Trainingsgruppe zeigte sich gegenüber der Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion des systolischen (P 0,02), diastolischen (P 0,003) und mittleren (P 0,01) Blutdrucks unter Belastung (Tabelle 13).

	Training (n=36, 3 Ausschlüsse)			Kontrolle (n=36, 3 Ausschlüsse)			P
	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	
Systolischer BD bei Belastung (mmHg)	175,4 ± 22,1	157,2 ± 17,3	- 18,2 ± 21,4	171,4 ± 22,5	164,5 ± 20,0	- 6,7 ± 15,0	0,02
Diastolischer BD bei Belastung (mmHg)	78,6 ± 8,4	71,4 ± 7,2	- 7,4 ± 4,9	77,8 ± 10,4	75,0 ± 10,8	- 2,7 ± 6,6	0,003
Mittlerer BD bei Belastung (mmHg)	110,6 ± 10,1	98,4 ± 6,5	- 12,2 ± 9,6	106,7 ± 15,6	101,7 ± 16,2	- 5,0 ± 9,8	0,01

Tabelle 13: Trainingseffekte auf den Blutdruck unter Belastung mit statistischer Auswertung

Die Standardabweichungen des systolischen, diastolischen und mittleren Blutdrucks unter Belastung zeigten keine signifikanten Veränderungen zwischen den Gruppen (Tabelle 14).

	Training (n=36, 3 Ausschlüsse)			Kontrolle (n=36, 3 Ausschlüsse)			P
	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	
SD systolischer BD bei Belastung (mmHg)	26,8 ± 12,0	20,8 ± 10,1	- 6,0 ± 13,7	26,3 ± 10,8	22,7 ± 10,4	- 3,6 ± 11,8	0,36
SD diastolischer BD bei Belastung (mmHg)	6,1 ± 4,3	5,2 ± 2,8	- 1,0 ± 3,7	5,0 ± 2,6	6,3 ± 3,1	1,3 ± 3,9	0,07
SD mittlerer BD bei Belastung (mmHg)	11,5 ± 6,0	8,9 ± 4,9	- 2,6 ± 7,1	10,3 ± 4,9	8,9 ± 5,1	- 1,4 ± 5,8	0,79

Tabelle 14: Trainingseffekte auf SD Blutdruck unter Belastung mit statistischer Auswertung

Die Variationskoeffizienten des systolischen, diastolischen und mittleren Blutdrucks unter Belastung zeigten ebenfalls keine signifikanten Veränderungen zwischen den Gruppen (Tabelle 15).

	Training (n=36, 3 Ausschlüsse)			Kontrolle (n=36, 3 Ausschlüsse)			P
	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	
VK systolischer BD bei Belastung (%)	15,4 ± 7,9	13,0 ± 5,6	- 2,4 ± 9,1	15,3 ± 5,5	13,7 ± 5,3	- 1,6 ± 7,1	0,54
VK diastolischer BD bei Belastung (%)	7,7 ± 4,5	7,3 ± 3,7	- 0,4 ± 4,3	6,5 ± 3,7	8,2 ± 4,1	1,8 ± 5,6	0,21
VK mittlerer BD bei Belastung (%)	10,4 ± 5,0	9,1 ± 5,3	- 1,2 ± 6,8	9,5 ± 4,0	8,9 ± 5,9	- 0,6 ± 6,6	0,99

Tabelle 15: Trainingseffekte auf VK Blutdruck unter Belastung mit statistischer Auswertung

3.6.2 Intention-to-Treat-Analyse

In der Trainingsgruppe zeigte sich gegenüber der Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion des systolischen (P 0,02), diastolischen (P 0,004) und mittleren (P 0,03) Blutdrucks unter Belastung (Tabelle 16).

	Training (n=36, 2 Ausschlüsse)			Kontrolle (n=36, 0 Ausschlüsse)			P
	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	
Systolischer BD bei Belastung (mmHg)	173,1 ± 21,1	152,2 ± 18,0	- 20,9 ± 19,6	170,8 ± 19,9	165,0 ± 21,1	- 5,8 ± 13,7	0,02
Diastolischer BD bei Belastung (mmHg)	78,3 ± 8,1	71,0 ± 7,8	- 7,3 ± 4,2	76,6 ± 9,9	74,1 ± 9,8	- 2,5 ± 5,9	0,004
Mittlerer BD bei Belastung (mmHg)	111,1 ± 9,5	98,4 ± 7,6	- 12,7 ± 10,2	107,5 ± 12,6	99,9 ± 22,2	- 7,7 ± 12,5	0,03

Tabelle 16: Trainingseffekte auf den Blutdruck unter Belastung mit statistischer Auswertung

Die Standardabweichungen des systolischen, diastolischen und mittleren Blutdrucks unter Belastung zeigten keine signifikanten Veränderungen zwischen den Gruppen (Tabelle 17).

	Training (n=36, 2 Ausschlüsse)			Kontrolle (n=36, 0 Ausschlüsse)			P
	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	
SD systolischer BD bei Belastung (mmHg)	26,1 ± 11,2	24,3 ± 10,4	- 1,8 ± 10,7	26,5 ± 10,4	22,1 ± 11,4	- 4,4 ± 9,8	0,49
SD diastolischer BD bei Belastung (mmHg)	6,1 ± 4,3	5,4 ± 2,1	- 0,8 ± 4,2	5,4 ± 2,7	5,9 ± 2,7	0,6 ± 3,9	0,12
SD mittlerer BD bei Belastung (mmHg)	11,3 ± 5,9	8,2 ± 3,7	- 3,0 ± 5,6	10,3 ± 5,1	9,6 ± 5,1	- 0,7 ± 4,9	0,31

Tabelle 17: Trainingseffekte auf SD Blutdruck unter Belastung mit statistischer Auswertung

Die Variationskoeffizienten des systolischen, diastolischen und mittleren Blutdrucks unter Belastung zeigten ebenfalls keine signifikanten Veränderungen zwischen den Gruppen (Tabelle 18).

	Training (n=36, 2 Ausschlüsse)			Kontrolle (n=36, 0 Ausschlüsse)			P
	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	Eingangs- untersuchung	Abschluss- untersuchung	Delta	
VK systolischer BD bei Belastung (%)	15,9 ± 6,8	14,2 ± 5,9	- 1,7 ± 8,8	15,0 ± 5,2	14,1 ± 5,9	- 0,9 ± 7,4	0,45
VK diastolischer BD bei Belastung (%)	7,7 ± 4,4	7,4 ± 2,8	- 0,2 ± 4,7	7,0 ± 3,7	8,0 ± 3,7	1,0 ± 5,3	0,09
VK mittlerer BD bei Belastung (%)	10,0 ± 4,9	8,2 ± 3,6	- 1,8 ± 5,0	9,2 ± 4,1	9,2 ± 4,5	0,1 ± 4,5	0,2

Tabelle 18: Trainingseffekte auf VK Blutdruck unter Belastung mit statistischer Auswertung

4 DISKUSSION

Das Ziel dieser Arbeit war, unter randomisierten und kontrollierten Bedingungen die Auswirkungen eines 8-12 Wochen dauernden, aeroben Ausdauertrainings auf die Blutdruckvariabilität zu eruieren. Die Intensität des durchgeführten Trainings kann als „moderat“ beschrieben werden. Die Probanden mussten nie laufen, sondern ein zügiges Gehen bei leichter Steigung war ausreichend. Dementsprechend war auch eine verbale Kommunikation während des Trainings problemlos möglich. Die mittlere Trainingsherzfrequenz lag lediglich bei ungefähr 110 Schlägen pro Minute. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass ungefähr die Hälfte der Teilnehmer Beta-Blocker einnahmen. Bei diesen Patienten ist mit einer etwas niedrigeren Trainingsherzfrequenz zu rechnen. Zusammenfassend kann man jedoch festhalten, dass das Training nicht allzu intensiv war und damit im Einklang mit den Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga steht. In der Analyse wurden die Auswirkungen auf verschiedene Aspekte der Blutdruckvariabilität im Parallelgruppendesign betrachtet und sowohl eine Per-Protocol-Analyse als auch eine Intention-to-Treat-Analyse durchgeführt. Letztere beinhaltet die vier Patienten mit Protokollverletzung in Form einer Änderung der antihypertensiven Medikation.

Betrachtet man die Ergebnisse, so zeigt sich eine Absenkung der Blutdruckwerte in der Trainingsgruppe am Tag um $- 6,2 \pm 10,2$ mmHg respektive $- 6,3 \pm 10,1$ mmHg systolisch sowie um $- 3,0 \pm 6,3$ mmHg beziehungsweise $- 3,4 \pm 5,6$ mmHg diastolisch. Über 24 Stunden betrachtet lag die Absenkung systolisch bei $- 5,0 \pm 9,9$ mmHg in der Per-Protocol-Analyse beziehungsweise bei $- 5,7 \pm 10,6$ mmHg in der Intention-to-Treat-Analyse. Die entsprechende Absenkung diastolisch lag bei $- 2,6 \pm 5,6$ mmHg beziehungsweise $- 3,1 \pm 5,1$ mmHg. Der blutdrucksenkende Effekt systolisch, diastolisch und bezogen auf den mittleren Blutdruck war sowohl am Tag als auch über 24 Stunden in beiden Analysen signifikant gegenüber der Kontrollgruppe. Damit unterstützen die Resultate die Leitlinienempfehlungen, die regelmäßige sportliche Aktivität als einen der Grundpfeiler der antihypertensiven Therapie aufzählen. Des Weiteren decken sie sich weitestgehend mit den Ergebnissen der Metaanalyse von Cornelissen et al. von 2005, die einen blutdrucksenkenden Effekt durch Ausdauertraining in der Gruppe der Hypertoniker von 6,9 mmHg systolisch bzw. 4,9 mmHg diastolisch beschrieben [48]. Das Ausmaß der blutdrucksenkenden Wirkung in

der Trainingsgruppe sowohl am Tag als auch über 24 Stunden in beiden Analysen dieser Studie belegt die Effektivität des Trainingsprotokolls durch Absenkung der gemessenen Blutdruckwerte um einen zu erwartenden Wertebereich. Dieser Nachweis erfolgte im Rahmen einer ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung, welche hinsichtlich fataler oder nicht-fataler Myokardinfarkte oder Schlaganfälle eine bessere Korrelation zeigt als Praxis- respektive Klinikmessungen [29].

Neben dem blutdrucksenkenden Effekt zeigte sich in der Trainingsgruppe eine Zunahme der körperlichen Leistungsfähigkeit. Sandvik et al. beschrieben in ihrer Arbeit, dass die physische Fitness ein unabhängiger Prädiktor der kardiovaskulären Mortalität bei gesunden Männern mittleren Alters zu sein scheint [69]. In der Trainingsgruppe dieser Studie war die maximale Sauerstoffaufnahme am Ende des Untersuchungszeitraums im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant gesteigert (P 0,001 in beiden Analysen). Die Sauerstoffaufnahme ist zwar der Goldstandard zur Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit, aufgrund der Abhängigkeit der Ergebnisse von der Trainingsdurchführung der Testperson bis zur Erschöpfung oder dem Auftreten von Muskel- oder Gelenkbeschwerden wurden jedoch zusätzlich die Laktat- und Herzfrequenzkurven aufgeführt. Diese zeigten nach absolviertem Trainingsprogramm in der Abschlussuntersuchung jeweils eine Rechtsverschiebung (Abb. 3 und 4), passend zur Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme und entsprechend einer Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Hiermit wird erneut die Effektivität des in der Studie angewandten Trainingsprotokolls unterstrichen.

Vor Betrachtung der Auswirkungen des Trainingsprogramms auf die unterschiedlichen Aspekte der Blutdruckvariabilität kann somit zusammenfassend festgestellt werden, dass in der Trainingsgruppe in beiden Analysen die systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruckwerte am Tag sowie über 24 Stunden gesenkt werden konnten und die körperliche Leistungsfähigkeit gesteigert wurde.

Im Gegensatz zu den gesenkten Blutdruckwerten am Tag und über 24 Stunden führte die Durchführung des aeroben Ausdauertrainings jedoch nicht zu einer signifikanten Veränderung der Blutdruckvariabilität in den nach derzeitiger Studienlage relevanten Bereichen. Im Rahmen dieser Studie wurden dabei drei Aspekte der Variabilität beleuchtet: Die systolische und diastolische Blutdruckvariabilität am Tag, in der Nacht und über 24 Stunden, die Blutdruckabsenkung zwischen Tag und Nacht (zirkadiane Variabilität) sowie die Blutdruckvariabilität unter Belastung.

Bezüglich des ersten Punktes sei erneut darauf hingewiesen, dass es sich bei der Blutdruckvariabilität um einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor handelt, wie beispielsweise in den erwähnten Arbeiten von Sander et al. für die tageszeitliche systolische Blutdruckvariabilität beziehungsweise von Mancia et al. für die 24 Stunden systolische Blutdruckvariabilität beschrieben [36] [37]. Des Weiteren konnten Hansen et al. in einer großen Studie an 8938 Personen aus elf Nationen zeigen, dass die Standardabweichung der systolischen 24-Stunden-Blutdruckwerte ein Prädiktor der totalen und kardiovaskulären Mortalität war [70]. In einer Arbeit von Kikuya et al. war neben dem höchsten Quintil der tageszeitlichen auch das der höchsten nächtlichen systolischen Blutdruckvariabilität signifikant mit einem Anstieg des Risikos der kardiovaskulären Mortalität assoziiert [71].

In der Per-Protocol-Analyse waren lediglich die Standardabweichungen der diastolischen Werte am Tag und über 24 Stunden signifikant verändert, der Variationskoeffizient unterschied sich jedoch nur noch bei den diastolischen Werten über 24 Stunden signifikant. In der Intention-to-Treat-Analyse ergaben sich für die Standardabweichungen ebenfalls signifikante Abweichungen für die diastolischen Werte am Tag und über 24 Stunden, für den Variationskoeffizienten waren die Unterschiede lediglich diastolisch am Tag signifikant. Diese Ergebnisse sind damit nicht einheitlich und bei genauerer Betrachtung weniger durch einen Abfall der Werte in der Trainingsgruppe als vielmehr durch einen Anstieg in der Kontrollgruppe erklärt. Exemplarisch sei auf den Variationskoeffizienten der diastolischen Werte am Tag in der Intention-to-Treat-Analyse hingewiesen, das Delta lag in beiden Gruppen im positiven Bereich. Unabhängig davon zeigen die im vorigen Abschnitt angeführten Arbeiten, dass sich die Studienlage hauptsächlich auf die systolischen Werte bezieht. Zusammenfassend kann somit festgehalten werden, dass in den relevanten Bereichen keine signifikante Reduktion der Blutdruckvariabilität am Tag, in der Nacht oder über 24 Stunden erzielt wurde. Ferner sollte bei der Betrachtung dieses Punktes berücksichtigt werden, dass bisher nur die Variabilität des systolischen Blutdrucks, nicht aber des diastolischen Blutdrucks als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor identifiziert wurde.

Bezüglich des primären Endpunktes der Studie, des Variationskoeffizienten des systolischen 24-Stunden-Blutdrucks, ergab sich in beiden Analysen nicht einmal ein Trend (P 0,81 bzw. 0,37). Die in der Intention-to-Treat-Analyse nachweisbaren Trends

der Standardabweichungen des systolischen Blutdrucks am Tag ($P = 0,09$) und des Variationskoeffizienten des systolischen Blutdrucks in der Nacht ($P = 0,07$) waren in der Per-Protocol-Analyse nicht mehr nachweisbar ($P = 0,17$ bzw. $P = 0,10$). Die Intention-to-Treat-Analyse beinhaltet die vier Patienten mit Protokollverletzung in Form einer Änderung der antihypertensiven Medikation. Die Trends in der Intention-to-Treat-Analyse sind somit möglicherweise eher durch besagte Medikamentenänderungen als durch das Trainingsprogramm bedingt.

Hinsichtlich der zweiten untersuchten Subgruppe, der zirkadianen Blutdruckvariabilität verdeutlichte eine Arbeit von Ohkubo et al. bezüglich des nächtlichen Blutdruckabfalls, dass die sogenannten Inverted Dippers das höchste Mortalitätsrisiko haben, gefolgt von den Non-Dippers [72]. Auch besteht bei Non-Dipper Hypertonikern ein erhöhtes Risiko für Organveränderungen wie beispielsweise linksventrikuläre Hypertrophie, Demenz und Nephropathie [73] [74] [75].

In dieser Studie war die Blutdrucksenkung vom Tag zur Nacht in beiden Analysen im Gruppenvergleich nicht signifikant geändert ($P > 0,05$).

Zu guter Letzt waren auch bezogen auf die Blutdruckvariabilität unter Belastung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen im ANCOVA-Modell eruierbar. Die Standardabweichungen und Variationskoeffizienten der Blutdruckwerte unter Belastung unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant ($P > 0,05$), weder in der Intention-to-Treat- noch in der Per-Protocol-Analyse.

Im Gegensatz dazu waren jedoch, passend zu den Ergebnissen der Blutdruckwerte in Ruhe, auch die unter Belastung bestimmten Blutdruckwerte in beiden Analysen signifikant reduziert worden. Dies traf sowohl für die systolischen, die diastolischen als auch die mittleren Blutdruckwerte zu.

Vergleicht man in der Zusammenschau die erzielten Ergebnisse hinsichtlich der fehlenden Auswirkungen auf die Blutdruckvariabilität – bei jedoch gleichzeitig nachgewiesenem blutdrucksenkenden Effekt – mit antihypertensiven Medikamenten, so fallen Ähnlichkeiten zur medikamentösen Therapie mit der Gruppe der Beta-Blocker auf. Wie oben aufgeführt sind die blutdrucksenkenden Mechanismen von Sport, insbesondere in Bezug auf das autonome Nervensystem, nicht komplett verstanden, eine Reduktion der Aktivität des sympathischen Nervensystems wird jedoch in Studien immer wieder angeführt [76] [77]. Dieser Effekt ist vergleichbar mit der antihypertensiven Wirkweise der Beta-Blocker, welche wiederum ebenfalls die

Blutdruckvariabilität nicht zu beeinflussen scheinen. Hier sei erneut hingewiesen auf die Ergebnisse der Arbeiten von Rothwell et al. sowie Webb et al. [35] [59], in denen die Beta-Blocker zwar zu einer Reduktion des Blutdrucks führten, dabei jedoch die Blutdruckvariabilität nicht reduzierten. In den TIA-Kohorten der ASCOT-BPLA beispielsweise lag die Standardabweichung der systolischen Blutdruckwerte in den Folgeuntersuchungen bei 11,4 mmHg im Amlodipin-Arm und bei 14,4 mmHg im Atenolol-Arm. Kalziumantagonisten und Diuretika dagegen scheinen die Blutdruckvariabilität zu senken, wie im Review von Webb et al. beschrieben, und entsprechend wurde dieses Phänomen als mögliche Ursache für die geringere Prävention von Schlaganfällen unter Beta-Blocker-Therapie diskutiert. Es stellt sich nun die Frage, ob die klinischen Schlussfolgerungen zu den (eingeschränkten) vaskuloprotektiven Effekten einer Blutdrucksenkung durch Betablocker auch auf die Blutdrucksenkung durch Sport gezogen werden sollten. Mehrere Gründe sprechen jedoch gegen die Schlussfolgerung, dass es sich bei Ausdauersport um eine antihypertensive Therapie vom „Beta-Blocker-Typ“ handelt mit konsekutiv geringerer Reduktion des kardiovaskulären Risikos als andere antihypertensive Maßnahmen. Zum einen betrifft der reduzierte Sympathikotonus nicht nur die Beta-, sondern auch die Alpharezeptoren. Zum anderen ist der Mechanismus des reduzierten Sympathikotonus nur ein Teilaspekt der antihypertensiven Effekte von Ausdauersport. Zu guter Letzt wird durch regelmäßig durchgeführten Ausdauersport das kardiovaskuläre Risikoprofil durch eine ganze Reihe von Faktoren jenseits der reinen Blutdrucksenkung positiv beeinflusst: Zu nennen sind hier Gewichtsabnahme bei erhöhtem BMI, eine Absenkung des LDL-Cholesterins sowie ein Anstieg des HDL-Cholesterins, eine verbesserte Insulinsensitivität und reduzierte Endotheldysfunktion [78]. Als ein weiterer Begleiteffekt kann die oben aufgeführte Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit erwähnt werden. Diese Gründe erklären den multifaktoriellen Ansatz und untermauern die von den Leitlinien ausgesprochene Empfehlung zu regelmäßiger körperlicher Aktivität. Die Frage, weshalb durch Ausdauersport keine signifikanten Effekte auf die Blutdruckvariabilität erzielt werden, kann nicht definitiv beantwortet werden. Einen Erklärungsansatz könnte der Baroreflex liefern, der eine wichtige Rolle in der Blutdruckregulation spielt und damit Auswirkungen auf die Blutdruckvariabilität hat. Mancina führt in einer kürzlich veröffentlichten Arbeit an, dass bei Hypertonikern im Gegensatz zu normotensiven Personen mit einer höheren Standardabweichung der

Blutdruckwerte zu rechnen sei bei jedoch unverändertem Variationskoeffizienten, und beschreibt eine Neujustierung („Reset“) des Baroreflexes bei lang anhaltenden Phasen von arterieller Hypertonie als mögliche Erklärung. Diese Neueinstellung sei bei betonten und kürzeren Blutdruckanstiegen nicht eingetreten und folglich wären in früheren Studien bei eben diesen Patienten neben höheren Standardabweichungen auch erhöhte Variationskoeffizienten gemessen worden [79]. Es bleibt spekulativ, ob die rezidivierenden Blutdruckanstiege im Rahmen des Trainings eben jene Neueinstellung des Baroreflexes abmildern oder ganz verhindern und damit – trotz reduzierter Blutdruckwerte – die fehlende Reduktion der Standardabweichungen und des Variationskoeffizienten erklären. Einen anderen theoretischen Ansatzpunkt stellt ein erhöhter Vagotonus dar. Die Herzfrequenzvariabilität steigt bekanntermaßen durch Ausdauertraining an, und ein erhöhter Vagotonus bei reduziertem Sympathikotonus ist eine mögliche Erklärung dafür [80]. Es scheinen somit sowohl die Blutdruck- als auch die Herzfrequenzvariabilität gleichsinnig durch das autonome Nervensystem reguliert zu werden. Ähnliche Beobachtungen beschrieben auch Zhang et al. in ihrer Arbeit, in der sich neben einer signifikanten Absenkung der Blutdruckvariabilität unter Amlodipin und Indapamid auch eine signifikante Reduktion der Herzfrequenzvariabilität zeigte, ohne dass die pharmakologischen Mechanismen bekannt sind [61]. Ein durch Ausdauersport konsekutiv erhöhter Vagotonus wäre somit eine weitere mögliche Erklärung für die fehlende Absenkung der Blutdruckvariabilität.

Diese Studie ist limitiert aufgrund fehlender Daten zur langfristigen Blutdruckvariabilität, also von Arztvisite zu Arztvisite. Diese stellt einen ebenfalls relevanten Teil der Blutdruckvariabilität mit nachgewiesenem prädiktiven Wert hinsichtlich kardiovaskulärer Folgekrankheiten dar [34]. Aufgrund der gewonnenen Daten können hierzu keine Aussagen getroffen werden. Des Weiteren muss kritisch hinterfragt werden, ob die Beta-Blocker-Medikation einiger Studienteilnehmer Auswirkungen auf mögliche Effekte des Ausdauertrainings auf die Blutdruckvariabilität hatte. Obgleich dies nicht vollständig ausgeschlossen werden kann, sprechen mehrere Gründe deutlich dagegen: Nur 19 von 36 (52,8 %) der Patienten der Trainingsgruppe nahmen Beta-Blocker ein. Des Weiteren wurden die Daten im ANCOVA-Modell hinsichtlich einer Beta-Blocker-Therapie adjustiert. Unabhängig davon werden die langfristigen Auswirkungen von Ausdauersport auf den Blutdruck nicht durch Beta-Blocker-Therapie beeinflusst [68]. Schlussendlich senken Beta-Blocker den Blutdruck, ohne die Blutdruckvariabilität zu

beeinflussen [60]. Da Kalziumkanalblocker dagegen sehr wohl Auswirkungen auf die Blutdruckvariabilität haben, wurden die Daten diesbezüglich ebenfalls adjustiert.

Schlussfolgernd kann festgehalten werden, dass Ausdauersport den Blutdruck senkt, jedoch keine signifikanten Auswirkungen auf die Variabilität des systolischen Blutdrucks hat. Trotz der fehlenden Senkung der Blutdruckvariabilität als unabhängigem kardiovaskulären Risikofaktor ist Ausdauersport als Basismaßnahme für jeden Hypertoniker zu empfehlen. Sport senkt den Blutdruck, verbessert das Lipidprofil, steigert die Insulinsensitivität und verbessert die Endothelfunktion.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Variabilität des systolischen Blutdrucks ist ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor. Regelmäßiger Ausdauersport wird von den europäischen und deutschen Leitlinien aufgrund seiner blutdrucksenkenden Wirkung sowie weiterer positiver Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Risikoprofil als Basis-Therapieform der arteriellen Hypertonie empfohlen. Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Auswirkung eines 8-12 Wochen dauernden aeroben Ausdauertrainings auf die Blutdruckvariabilität.

72 Patienten wurden in einer prospektiven, randomisierten Studie im Parallelgruppendesign untersucht. Die Trainingsgruppe absolvierte ein drei Mal wöchentlich stattfindendes Gehtraining auf dem Laufband (30-45 Minuten), dessen Intensität laktatgesteuert wurde (Zielwert $2,0 \pm 0,5$ mmol/l). Es erfolgte bei allen Patienten eine ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung sowie eine Messung der körperlichen Leistungsfähigkeit zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraumes. Letztere erfolgte durch eine Spiroergometrie.

Untersucht wurden die Auswirkungen sportlicher Aktivität auf die systolische und diastolische Blutdruckvariabilität am Tag, in der Nacht sowie über 24 Stunden, die Blutdruckabsenkung vom Tag zur Nacht („Dipping“) sowie die Blutdruckvariabilität unter Belastung. Die Variabilität wurde ausgedrückt als Standardabweichung sowie als Variationskoeffizient. Die Auswertung der Daten erfolgte sowohl als Per-Protocol-Analyse als auch als Intention-to-Treat-Analyse.

In der Trainingsgruppe zeigte sich in beiden Analysen eine signifikante Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks am Tag, über 24 Stunden und unter Belastung sowie eine signifikante Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit mit verbesserter maximaler Sauerstoffaufnahme sowie Rechtsverschiebung von Laktat- und Herzfrequenzkurven. Die Variabilität des systolischen Blutdrucks wurde dagegen am Tag, in der Nacht sowie über 24 Stunden nicht signifikant reduziert. Die zirkadiane Blutdruckvariation („Dipping“) sowie die Variabilität unter Belastung unterschieden sich in den Gruppen ebenfalls nicht signifikant.

Die Studie zeigt, dass regelmäßiges aerobes Ausdauertraining den systolischen und diastolischen Blutdruck signifikant senkt und die körperliche Leistungsfähigkeit signifikant steigert. Damit ist – ganz abgesehen von den weiteren positiven Einflüssen

auf das kardiovaskuläre Risikoprofil – Ausdauersport als vielseitiger Therapieansatz in der antihypertensiven Behandlung zu empfehlen. Eine Beeinflussung des unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktors der Blutdruckvariabilität lässt sich jedoch nicht erkennen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A; International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371(9623):1513-8.
- 2 Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL – Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. Stand 1. Juni 2008.
- 3 Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol*. 1991;1(4):347-62.
- 4 Cuttler JA, Follmann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(2 Suppl):634S-651S.
- 5 Sesso HD, Cook NR, Buring JE, et al. Alcohol consumption and the risk of hypertension in women and men. *Hypertension* 2008;51(4):1080-7.
- 6 Flaa A, Eide IK, Kjeldsen SE, et al. Sympathoadrenal Stress Reactivity Is a Predictor of Future Blood Pressure. An 18-Year Follow-Up Study. *Hypertension* 2008;52(2):336-341.
- 7 Van Geel PP, Pinto YM, Zwinderman AH, et al. Increased risk for ischaemic events is related to combined RAS polymorphism. *Heart* 2001;85(4):458-62.
- 8 Keil U, Kuulasmaa K. WHO MONICA project: risk factors. *Int J Epidemiol* 1989;18(3 Suppl 1):S46-55.
- 9 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004;22(1):11-9.
- 10 The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. World Health Organization, Geneva (2002)
- 11 WHO Global Report. Preventing chronic disease: a vital investment. World Health Organisation, Geneva (2005)
- 12 Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*, 2003;289(18):2363-9.

- 13 Gasse C, Hense HW, Stieber J, et al. Assessing hypertension management in the community: trends of prevalence, detection, treatment, and control of hypertension in the MONICA project, Augsburg 1984-1995. *J Hum Hypertens* 2001;15(1):27-36.
- 14 Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;287(8):1003-10.
- 15 World Health Organisation. The European Health Report 2005: public health action for healthier children and populations. Statistical Tables. Copenhagen: World Health Organisation, 2005.
- 16 Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995;274(23):1846-1851.
- 17 Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1993;138(6):353-64.
- 18 Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2001;345(18):1291-7.
- 19 Cuspidi C, Sala C, Negri F, et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertension: an update review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens.* 2012;26(6):343-9.
- 20 US Renal Data System (2011) *USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD
- 21 Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, et al. Blood pressure and heart rate variability in normotensive and hypertensive beings. *Circ Res.* 1983;53(1):96-104.
- 22 Middeke M, Schrader J. Nocturnal blood pressure in normotensive subjects and those with white coat, primary, and secondary hypertension. *BMJ.* 1994;308(6929):630-2.

- 23 Segha R, Cesana G, Bombelli M, et al. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens.* 1998;16(11):1585-92.
- 24 Watson RD, Stallard TJ, Finn RM, et al. Factors determining direct arterial pressure and its variability in hypertensive man. *Hypertension.* 1980;2(3):333-41.
- 25 Cowley AW Jr, Liard JF, Guyton AC. Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ Res.* 1973;32(5):564-76.
- 26 Narkiewicz K, Winnicki M, Schroeder K, et al. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile. *Hypertension.* 2002;39(1):168-72.
- 27 Zhang R, Iwasaki K, Zuckerman JH, et al. Mechanism of blood pressure and R-R variability: insights from ganglion blockade in humans. *J Physiol.* 2002;543(Pt1):337-48.
- 28 Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, et al. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-hour average blood pressure. *Hypertension.* 1983;5(2):264-9.
- 29 Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2407-15.
- 30 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(1):156-61.
- 31 Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K, et al. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. *J Hypertens.* 2007;25(10):2058-66.
- 32 Mena L, Pintos S, Queipo NV, et al. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens.* 2005;23(3):505-11.
- 33 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension

of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25(6):1105-87.

34 Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375(9718):895-905.

35 Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):469-80.

36 Sander D, Kukla C, Klingelhöfer J, et al. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation*. 2000;102(13):1536-41.

37 Mancia G, Parati G, Henning 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*. 2001;19(11):1981-9.

38 Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension*. 2007;50(2):325-32.

39 Goldstein IB, Bartzokis G, Guthrie D, et al. Ambulatory blood pressure and brain atrophy in the healthy elderly. *Neurology*. 2002;59(5):713-9.

40 Tohgi H, Chiba K, Kimura M. Twenty-four-hour variation of blood pressure in vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke*. 1991;22(5):603-8.

41 Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, et al. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension*. 2011;57(2):160-6.

42 Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension*. 2008;52(6):1045-50.

43 Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Abnormal blood pressure circadian rhythm: a target organ damage? *Int J Cardiol*. 2006;107(3):343-9.

- 44 Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, et al. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J*. 2010;31(1):85-91.
- 45 Kario K, Shimada K, Pickering TG. Clinical implication of morning blood pressure surge in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;42 Suppl 1:S87-91.
- 46 Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004;43(1):10-7.
- 47 Whelton SP, Chin A, Xin X, et al. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;136(7):493-503.
- 48 Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanism, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005;46(4):667-75.
- 49 Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2000;35(3):838-43.
- 50 Hagberg JM, Brown MD. Does exercise training play a role in the treatment of essential hypertension? *J Cardiovasc Risk*. 1995;2(4):296-302.
- 51 Ishikawa-Takata K, Ohta T, Tanaka H. How much exercise is required to reduce blood pressure in essential hypertensives: a dose-response study. *Am J Hypertens* 2003;16(8):629-33.
- 52 Thiele H, Pohlink C, Schuler G. Hypertonie und Bewegung. Sportarten für den Hypertoniker. *Herz* 2004;29:401-405.
- 53 Mueller PJ. Exercise training and sympathetic nervous system activity: evidence for physical activity dependent neural plasticity. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(4):377-84.
- 54 Zanesco A, Antunes E. Effects of exercise training on the cardiovascular system: pharmacological approaches. *Pharmacol. Ther.* 2007;114(3):307-17.
- 55 Hansen AH, Nyberg M, Bangsbo J, et al. Exercise training alters the balance between vasoactive compounds in skeletal muscle of individuals with essential hypertension. *Hypertension* 2011;58:943-9.

- 56 Hellsten Y, Jensen L, Thaning P, et al. Impaired formation of vasodilators in peripheral tissue in essential hypertension is normalized by exercise training: role of adenosine and prostacyclin. *J Hypertens*. 2012;30(10):2007-14.
- 57 Van Guilder GP, Westby CM, Greiner JJ, et al. Endothelin-1 vasoconstrictor tone increases with age in healthy men but can be reduced by regular aerobic exercise. *Hypertension*. 2007;50(2):403-9.
- 58 Fagard RH, Cornelissen VA. Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(1):12-7.
- 59 Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, et al. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9718):906-15.
- 60 Webb AJ, Rothwell PM. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke*. 2011;42(10):2860-5.
- 61 Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, et al. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension*. 2011;58(2):155-60.
- 62 Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(8):e1-37.
- 63 Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, et al. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60(3):653-658.
- 64 Guidelines for exercise testing and prescription. Philadelphia: Lea & Feibiger, 1995.
- 65 Kindermann W, Simon G, Keul J. The significance of the aerobic-anaerobic transition for the determination of work load intensities during endurance training. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1979;42(1):25-34.
- 66 Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol

adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906.

67 Westhoff TH, Franke N, Schmidt S, et al. Too old to benefit from sports? The cardiovascular effects of exercise training in elderly subjects treated for isolated systolic hypertension. *Kidney Blood Press Res*. 2007;30(4):240-7.

68 Westhoff TH, Franke N, Schmidt S, et al. Beta-blockers do not impair the cardiovascular benefits of endurance training in hypertensives. *J Hum Hypertens*. 2007;21(6):486-93.

69 Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, et al. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med*. 1993;328(8):533-7.

70 Hansen TW, Thijs L, Li Y, et al. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension* 2010;55(4):1049-57.

71 Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension*. 2000;36(5):901-6.

72 Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens*. 1997;10(11):1201-7.

73 Verdecchia P, Schillaci G, Gatteschi C, et al. Blunted nocturnal fall in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events. *Circulation*. 1993;88(3):986-92.

74 Tohgi H, Chiba K, Kimura M. Twenty-four-hour variation of blood pressure in vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke*. 1991;22(5):603-8.

75 Timio M, Venanzi S, Lolli S, et al. "Non-dipper" hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol*. 1995;43(6):382-7.

- 76 Duncan JJ, Farr JE, Upton SJ, et al. The effects of aerobic exercise on plasma catecholamines and blood pressure in patients with mild essential hypertension. *JAMA*. 1985;254(18):2609-13.
- 77 Nelson L, Jennings GL, Esler MD, et al. Effect of changing levels of physical activity on blood-pressure and haemodynamics in essential hypertension. *Lancet*. 1986;2(8505):473-6.
- 78 Ahmed HM, Blaha MJ, Nasir K, et al. Effects of physical activity on cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2012;109(2):288-95.
- 79 Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension*. 2012;60(2):512-7.
- 80 Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, et al. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can J Cardiol*. 2010;26(6):303-12.

7 DANKSAGUNG

Ich danke meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Timm Westhoff für die Überlassung des Themas und die exzellente Betreuung während meiner Promotion. Sein wissenschaftliches und klinisches Arbeiten ist mir Vorbild und Ansporn.

Herrn Dr. Nikos Pagonas und Herrn Dr. Julius Hübl danke ich für ihren kompetenten Rat zu Fragen jedweder Art.

Meiner Großmutter Ilse Reinhard möchte ich für die finanzielle Unterstützung danken, derer ich mir in den Jahren meines Medizinstudiums immer sicher sein konnte.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Freundin Carolin Klyk, die mich in all den Jahren von der Vorklinik über diverse Staatsexamen und Facharztprüfungen bis hin zum Abschluss dieser Dissertation so großartig und liebevoll unterstützt hat.

Zuletzt gilt mein Dank den Patienten, die sich freundlicherweise zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt und diese damit erst möglich gemacht haben.

8 LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 ERKLÄRUNG

„Ich, Frederic Bauer, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:
'Der Einfluss eines aeroben Ausdauertrainings auf die Blutdruckvariabilität'
selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt,
ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer
Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift