

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

**European Society of Hypertension
Scientific Newsletter: Update on
Hypertension Management 2010; 11:
Nr. 45**

Tzourio C, Nilsson P, Scuteri A

Laurent S

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2011; 15

(2), 32-35

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

boso TM-2450

kleiner
leichter
leiser*



**BOSCH
+SOHN**

boso

Präzises ABDM – das neue 24-Stunden-Blutdruckmessgerät
Noch mehr Komfort für Ihre Patienten, noch mehr Leistungsfähigkeit für Sie.

- | Kommunikation mit allen gängigen Praxis-Systemen über GDT
- | Inklusive neuer intuitiver PC-Software profil-manager XD 6.0 für den optimalen Ablauf in Praxis und Klinik
- | Übersichtliche Darstellung aller ABDM-Daten inklusive Pulsdruck und MBPS (morgendlicher Blutdruckanstieg)
- | Gerät über eindeutige Patientenummer initialisierbar
- | Möglichkeit zur Anzeige von Fehlmessungen (Artefakten)
- | Hotline-Service

*im Vergleich mit dem Vorgängermodell boso TM-2430 PC 2



Ausführliche Informationen
erhalten Sie unter boso.at

boso TM-2450 | Medizinprodukt
BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG
Handelskai 94-96 | 1200 Wien



European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management 2010; 11: Nr. 45*

Subklinischer Gehirnschaden und Hypertonie Subclinical Brain Damage and Hypertension

C. Tzourio¹, P. Nilsson², A. Scuteri³, S. Laurent⁴

¹INSERM U708 and Paris 6 University, Paris, France; ²Dept of Clinical Sciences, Lund University, University Hospital, Malmö, Sweden; ³UO Geriatria, INRCA/IRCCS, Via Cassia 1167, Rome, Italy; ⁴Dept of Pharmacology, Pitié-Salpêtrière Hospital, Inserm U970 and University Paris Descartes, France

* Übersetzer Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der European Society of Hypertension, redigiert von W. Lang und J. Slany

Die Hypertonie wird jenseits ihrer bekannten Auswirkung auf das Auftreten eines Schlaganfalls auch mit dem Risiko subklinischer Gehirnschäden in Verbindung gebracht, wie sie auf zerebralen Magnetresonanztomogrammen (MRT) erkannt werden können und besonders bei älteren Personen anzutreffen sind [1, 2]. Die häufigsten Typen der Gehirnläsionen sind Hyperintensitäten der weißen Substanz („white matter hyperintensities“ [WMH]), die bei fast allen älteren Personen mit Hypertonie gesehen werden können [1, 2], wenn auch mit unterschiedlicher Schwere (Abb. 1), und stumme Infarkte, deren Häufigkeit in Abhängigkeit der jeweiligen Studien zwischen 10 und 30 % variiert (Abb. 2) [3].

Beide Läsionen sind charakterisiert durch ein hohes Signal auf T2-gewichteten Aufnahmen. Stumme Infarkte können erkannt werden durch ihr niedriges Signal auf T1-gewichteten Aufnahmen (Abb. 2). Ein weiterer, erst vor Kurzem identifizierter Läsionstyp sind Mikroblutungen, die bei ca. 5 % der Patienten gesehen werden. Sie sind kleine, homogene, runde Herde von niedriger Signalintensität in MRI-Gradientenecho-(GRE-) T2*-Aufnahmen. Wie WMH und stumme Infarkte treten Mikroblutungen häufiger bei Personen mit Hypertonie auf.

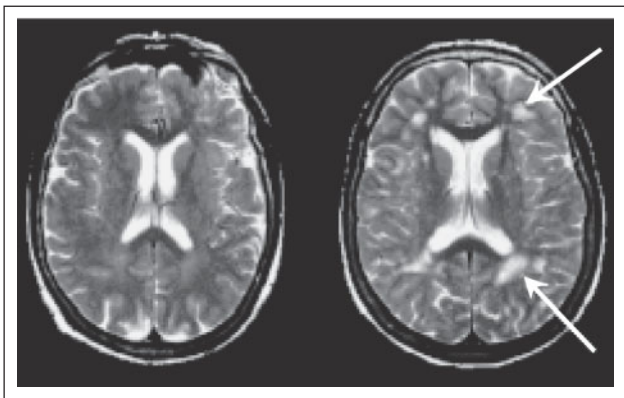


Abbildung 1: T2-gewichtete MRI-Studien zweier 65 Jahre alter Individuen. Die Person links hat keine offensichtlichen subklinischen Gehirnläsionen auf diesem Schnitt, während die Person rechts einen hohen Grad an Hyperintensitäten der weißen Substanz aufweist (Pfeile).

Hypertonie ist der wichtigste modifizierbare Risikofaktor für subklinische Gehirnschäden. Mehrere Studien lassen darauf schließen, dass eine fortgesetzte oder unkontrollierte Hypertonie mit einem größeren WMH-Load in Verbindung steht [2, 4]. Auch das Blutdruckniveau dürfte eine Rolle spielen: Höhere Blutdruckwerte scheinen mit höheren Graden der WMH in Verbindung zu stehen [4, 5]. Diese dosisabhängigen Effekte von Dauer und Höhe des Blutdrucks sind ein starker Hinweis für eine kausale Beziehung zwischen hohem Blutdruck und WMH, ähnlich wie für den Schlaganfall bekannt.

■ Vorhersagewert des subklinischen Gehirnschadens für kognitive Beeinträchtigung und Schlaganfall

Zunächst wurden diese zerebralen MRT-Läsionen als gutartig betrachtet und lediglich mit dem Alterungsprozess in Verbindung gebracht. In der vergangenen 15 Jahren wurden sie sogar als „unidentifizierte helle Objekte“ („unidentified bright objects“ [UBO]) bezeichnet, mehrere große Bevölkerungsbasierte Studien, die eine große Zahl von Individuen mit MRT-Untersuchungen umfassten, zeigten, dass diese Läsionen

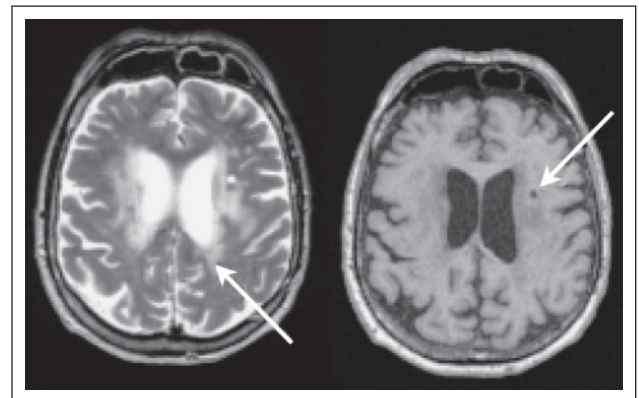


Abbildung 2: T2-gewichtete (links) und T1-gewichtete (rechts) MRI-Aufnahmen derselben inzwischen 75-jährigen Person. Diese Person hat einen schweren Grad einer Hyperintensität der weißen Substanz (Pfeil), hauptsächlich im periventriculären Gebiet, was leicht auf der T2-Aufnahme gesehen werden kann (links). Er hat auch einen stummen Infarkt (Pfeil) in der weißen Substanz, der im Hyposignal auf der T1-gewichteten Aufnahme erscheint (rechts).

nicht so stumm und im Querschnitt mit subtilen kognitiven oder motorischen Veränderungen verbunden waren. Vor Kurzem wurde auch erkannt, dass sie mit Auftreten von kognitiver Verschlechterung oder Demenz [6], Depression [7] und Gangstörungen [8] verbunden sind.

Diese Assoziationen sind vermutlich hauptsächlich bedingt durch die direkten Konsequenzen dieser Läsionen auf Gehirnschaltkreise und vor allem auf die Unterbrechung der subkortikalen-kortikalen Schleifen. Tatsächlich scheinen kleine, klinisch stumme Gehirnfarkte zumindest ein genauso starkes Risiko für eine nachfolgende Demenz zu sein [6] wie größere, klinisch evidente Schlaganfälle. In den meisten Fällen wird die Demenz nicht durch die einfache Belastung durch vaskuläre Läsionen verursacht, sondern auch durch vorbestehende neurodegenerative Läsionen, die sehr häufig bei älteren Personen auftreten. Das Auftreten von vaskulären Läsionen könnte einfach die vor sich gehende Entstehung der Alzheimer-Demenz bei einem Patienten aufzeigen. Die Interaktion zwischen neurodegenerativen Faktoren und einem Schlaganfall für das Demenz-Risiko wurde in der Nonnen-Studie [9] hervorgehoben. In dieser Studie wurde, basierend auf Autopsieergebnissen, gezeigt, dass das Vorkommen von kleinen lakunären Infarkten das Risiko für eine klinische Demenz um den Faktor 20 bei Personen multiplizierte, die nach ihrem Tod neuropathologische Kriterien einer Alzheimer-Demenz aufwiesen.

Mehrere Studien haben die WMH oder das Vorhandensein eines stummen Infarkts als einen Prädiktor für das Auftreten eines Schlaganfalls in der Allgemeinbevölkerung beschrieben [10, 11] und für das Wiederauftreten eines Schlaganfalls bei Patienten mit einer transienten ischämischen Attacke oder einem Schlaganfall in der Vergangenheit. In diesen Fällen könnte die WMH als Vorbote weiterer klinischer Ereignisse betrachtet werden. In der 3C-Studie, einer großen populationsbasierten Kohortenstudie an älteren Personen, in der wir zerebrale MRTs an 1924 Teilnehmern (≥ 65 Jahre) anfertigten, fanden wir, dass jene in der höchsten WMH-Quartile ein mehr als 5-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko während des Follow-up hatten im Vergleich mit denjenigen mit einem WMH-Load unterhalb des Medians [12]. Interessanterweise gab es kein erhöhtes Risiko für andere vaskuläre Ereignisse, was darauf hindeutet, dass WMH ein spezifischer Prädiktor für das Schlaganfallrisiko ist.

■ Systemischer arterieller Schaden und subklinischer Gehirnschaden

Die genauen Mechanismen, die der Entstehung von WMH, stummen Infarkten und Mikroblutungen zugrunde liegen, bleiben unklar. In den vergangenen Jahren hat eine große Zahl von Studien enge Verbindungen zwischen arteriosklerotischen Schäden in peripheren Gefäßen und entweder subklinischen Gehirnschäden oder kognitiver Beeinträchtigung gezeigt. Wandverdickungen der Halsschlagader, Aortenversteifung und Remodelling von kleinen Arterien bei Patienten mit kognitiver Verschlechterung haben es erlaubt, eine Assoziation zwischen vaskulärem Altern und vaskulärer kognitiver Beeinträchtigung („vascular cognitive impairment“ [VCI]) herzustellen, was die aggravierende Rolle der Hypertonie unterstreicht.

Die Beziehung zwischen der Intima-Media-Dicke („intima media thickness“ [IMT]) der Halsschlagader und der kognitiven Funktion ist in wenigen Querschnitts- [13] und longitudinalen Studien [14–16] untersucht worden. Die Studien unterschieden sich, was die Studienpopulation, die Definition der IMT der Halsschlagader und den für die Beurteilung der Kognition adaptierten neuropsychologischen Test betraf. Trotz dieser Heterogenität konnte in allen Studien ein signifikantes inverses Verhältnis zwischen IMT der Karotis und kognitiver Funktion gefunden werden. Mit anderen Worten: je dicker die Arterienwand, desto niedriger die kognitive Leistung. Dieses Verhältnis war signifikant nach Kontrolle für Alter und Bildung, manche Studien wurden weiters adjustiert für das Vorhandensein von depressiven Symptomen [15, 16] und/oder das Ausmaß von kardiovaskulären Risikofaktoren [15].

Die aortale (Karotis-Femoralis) Pulswellengeschwindigkeit („pulse wave velocity“ [PWV]), der Goldstandard für die Beurteilung der arteriellen Steifigkeit [17], war in jeder Gruppe von kognitiv beeinträchtigten Personen höher – mit oder ohne Demenz [18]. Eine inverse Beziehung zwischen PWV und kognitiver Leistung wurde in Querschnittsstudien berichtet [13, 19]. In Studien, die einen kognitiven Screening-Test [20, 21] oder auch spezifischere Tests zu verbalem Lernen und verzögertem Erinnern sowie zur non-verbalem Erinnerung einsetzten [21], wurde die aortale Pulswellengeschwindigkeit auch prospektiv mit einer kognitiven Verschlechterung vor Auftreten einer Demenz in Verbindung gebracht. Diese Beziehungen blieben signifikant nach einer Kontrolle für Alter, Geschlecht, Bildung und Blutdruckwerte. Andere Studien zeigten eine signifikant positive Beziehung zwischen der arteriellen Steifigkeit und dem Volumen oder der Lokalisation der WMH im Neuroimaging – ein bekannter Faktor, der für vaskuläre Demenz prädisponiert [22, 23, 24].

Nach unserem Wissen hat keine Studie die Beziehung zwischen kognitiver Verschlechterung oder WMH und dem Remodelling der kleinen Arterien, gewonnen aus humanem subkutanem oder Bauchnetz Fettgewebe, untersucht. Eine Verengung der Netzhautarterie, beurteilt nicht-invasiv durch eine fundoskopische Methode oder durch Scannen der Laser-Flussmessung [25, 26], korreliert mit einer erhöhten arteriellen Steifigkeit [25] und einer Erkrankung der kleinen zerebralen Gefäße [26].

■ Zusammenhang zwischen systemischem arteriellem Schaden und subklinischem Gehirnschaden bei Hypertonie

Hypertonie ist assoziiert mit Abnormalitäten der großen Arterien (hauptsächlich erhöhte Wanddicke und -steifigkeit) und kleinen Arterien (hauptsächlich internes Remodelling = Wandverdickung auf Kosten des Lumens). Die pathophysiologische Assoziation zwischen einem systemischen arteriellen Schaden und „vascular cognitive impairment“ (VCI) kann für jeden Typ von arteriellem Schaden analysiert werden, wiewohl die Kausalität schwer zu bestimmen ist. Eine Wandverdickung der Karotis, die sowohl Atherosklerose als auch eine höhere Beanspruchung aufgrund der Hypertonie widerspiegelt, ist mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren in

Verbindung gebracht worden, darunter metabolische, entzündliche und nutritive Faktoren, die auch mit einer kognitiven Verschlechterung in Verbindung gebracht worden sind [14, 27]. Eine erhöhte aortale Steifigkeit als Reaktion auf hohe Blutdruckwerte kann über mehrere Mechanismen mit einem mikrovaskulären Gehirnschaden in Verbindung gebracht werden: (a) endotheliale Dysfunktion und oxydativer Stress [28], (b) ein sich gegenseitig verstärkendes Remodelling der kleinen und großen Gefäße (d. h. ein „cross talk“ der kleinen und großen Arterien) [29] und (c) Beanspruchung der kleinen Gefäße durch die hohen Druckfluktuationen der zerebralen Zirkulation [30], die passiv mit hohen Flussvolumina sowohl in der Systole als auch der Diastole durchblutet wird bei sehr niedrigem vaskulärem Widerstand. Ein internes Remodelling der kleinen Arterien, das durch Hypertonie beschleunigt wird, führt schlussendlich zu einem Verschluss der Endarteriolen. Letztlich werden WMH und stumme Infarkte als Marker der chronischen zerebralen Ischämie betrachtet, die aus den Veränderungen der kleinen zerebralen Gefäße resultiert.

■ Prävention des subklinischen Gehirnschadens durch antihypertensive Substanzen

WMH und andere subklinische Gehirnläsionen sind am Auftreten von bedeutenden neurologischen Störungen beteiligt und scheinen eine beschleunigte Alterung des Gehirns zu verursachen. Ein wichtiges Ziel ist daher, zu versuchen, deren Progression hintanzuhalten. Da die Hypertonie ihr modifizierbarer Hauptrisikofaktor ist, scheint es logisch, zuerst die Hypothese zu testen, dass eine blutdrucksenkende Behandlung ihre Entstehung modifizieren könnte.

Diese Frage wurde in einer klinischen Studie angesprochen, der PROGRESS-MRI-Studie [22], einer Unterstudie des „PROGRESS Trial“. In dieser Substudie wurden 192 Post-insultpatienten eingeschlossen (mittleres Alter: 60 Jahre), 89 davon in den aktiven Behandlungsarm, die anderen 103 Patienten wurden dem Placeboarm zugewiesen. Jeder Teilnehmer wurde einer initialen MRI zu Beginn der Studie unterzogen und einer zweiten MRI-Untersuchung nach einer durchschnittlichen Follow-up-Zeit von 36 Monaten.

Die Variabilität zwischen den beiden Untersuchungen aufgrund von technischen Aspekten (Position des Kopfes im Scanner, Schnitte von unterschiedlicher Größe, die in unterschiedlichen Positionen gescannt wurden) wurde eingeschränkt durch Bildanalysetechniken, mit denen die Bilder nach der Aufnahme der Scans in einer objektorientierten Datenbank zur automatischen Segmentierung neu angeordnet wurden. Diese Techniken erbrachten Bilder, die so vergleichbar wie möglich waren, und ein unabhängiger Auswerter, der gegenüber den klinischen Daten und der Reihenfolge der Untersuchungen blind war, konnte dann die Scans im Detail vergleichen sowie jede neue Läsion finden und vermessen. Ein Neurologe untersuchte die initialen Scangergebnisse und identifizierte Patienten mit einer moderaten WMH (13 %) und einer schweren WMH (19 %). Zum Zeitpunkt des zweiten MRI-Scans war der systolische Blutdruck durchschnittlich um

11,2 mmHg gesunken und der diastolische Blutdruck um 4,3 mmHg. Das Gesamtrisiko für eine neue WMH-Läsion war im Behandlungsarm um 54 % niedriger als im Placeboarm der Studie, dennoch war diese Differenz nicht statistisch signifikant ($p = 0,10$) [22]. Das Volumen neuer WMH-Läsionen im Behandlungsarm war nur $1/5$ von dem im Placeboarm der Studie ($0,4 \text{ cm}^3$ vs. 2 cm^3 ; $p = 0,047$). Der größte Unterschied wurde in der Patientengruppe mit schwerer WMH im ersten MRI-Scan beobachtet. In dieser Gruppe wurden im Behandlungsarm keine neuen Läsionen beobachtet, während im Placeboarm das Volumen der WMH um $7,6 \text{ cm}^3$ anstieg ($p = 0,001$) [22]. Diese Gruppe zeigte auch das deutlichste Fortschreiten der WMH über den 4 Jahre dauernden Follow-up-Zeitraum und bestätigte damit die Resultate mehrerer Beobachtungsstudien. Schlussendlich wurde kürzlich im „PROGRESS Trial“ gezeigt, dass Patienten mit einer hohen Belastung von WMH-Läsionen ein 7,7-fach höheres Risiko für starke kognitive Verschlechterung oder Demenz hatten (95 %-CI: 2,1–28,6).

Diese vorläufigen Ergebnisse sind ermutigend, weil sie zum ersten Mal zeigen, dass es möglich ist, die Entwicklung von WMH durch die Senkung des arteriellen Blutdrucks zu hemmen. Diese Ergebnisse können jedoch nicht als konklusiv betrachtet werden aufgrund der relativ kleinen Zahl an eingeschlossenen Patienten. Sie erfordern eine Bestätigung (oder Widerlegung) bei größeren Patientengruppen. Weiters hatten alle Patienten in der PROGRESS-Studie einen Schlaganfall in ihrer Vorgeschichte, was eine Verallgemeinerung der Ergebnisse einschränkt.

Idealerweise wäre der nächste Schritt eine Studie an Patienten mit moderaten bis schweren WMH-Graden. Es gibt starke Hinweise, dass diese Gruppe einer schnellen Zunahme des WMH-Volumens ausgesetzt ist, aber auch einem unmittelbaren Risiko für schwere kognitive Verschlechterung und Demenz. Da gezeigt wurde, dass die WMH eine Rolle im Auftreten oder in der Verschlechterung von kognitivem Abbau und Demenz spielt, könnte die Hemmung ihres Fortschreitens durch Kontrolle von vaskulären Risikofaktoren der Pfeiler einer weiter gefassten Strategie zur Prävention von Demenz sein.

Literatur:

- Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: the cardiovascular health study. *Stroke* 1996; 27: 1274–82.
- de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 2002; 125: 765–72.
- Vermeer SE, Longstreth WTJ, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007; 6: 611–9.
- van Dijk EJ, Breteler M, Schmidt R, et al.; for the CASCADE Consortium. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions. The Cardiovascular Determinants of Dementia Study. *Hypertension* 2004; 44: 625–30.
- Liao DP, Cooper L, Cai JW, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: the ARIC study. *Stroke* 1996; 27: 2262–70.
- Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348: 1215–22.
- Godin O, Dufouil C, Maillard P, et al. White matter lesions as a predictor of depression in the elderly: the 3C-Dijon study. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 663–9.
- Soumare A, Elbaz A, Zhu Y, et al. White matter lesions volume and motor performances in the elderly. *Ann Neurol* 2009; 65: 706–15.
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun Study. *JAMA* 1997; 277: 813–7.
- Wong TY, Klein R, Sharrett AR, et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA* 2002; 288: 67–74.

11. Kuller LH, Longstreth WT Jr, Arnold AM, et al.; for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. White matter hyperintensity on cranial magnetic resonance imaging: a predictor of stroke. *Stroke* 2004; 35: 1821–5.
12. Buyck JF, Dufouil C, Ducimetiere P, et al. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events. The 3C-Dijon Study. *Stroke* 2009; 40: 2327–31.
13. Muller M, Grobbee DE, Aleman A, et al. Cardiovascular disease and cognitive performance in middle-aged and elderly men. *Atherosclerosis* 2007; 190: 143–9.
14. Wendell CR, Zonderman AB, Metter EJ, et al. Carotid intimal medial thickness predicts cognitive decline among adults without clinical vascular disease. *Stroke* 2009; 40: 3180–5.
15. Komulainen P, Kivipelto M, Lakka TA, et al. Carotid intima-media thickness and cognitive function in elderly women: a population-based study. *Neuroepidemiology* 2007; 28: 207–13.
16. Silvestrini M, Gobbi B, Pasqualetti P, et al. Carotid atherosclerosis and cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 1177–83.
17. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588–605.
18. Hanon O, Haulon S, Lenoir H, et al. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss. *Stroke* 2005; 36: 2193–7.
19. Scuteri A, Brancati AM, Gianni W, et al. Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study. *J Hypertens* 2005; 23: 1211–6.
20. Scuteri A, Tesaro M, Appolloni S, et al. Arterial stiffness as an independent predictor of longitudinal changes in cognitive function in the older individual. *J Hypertens* 2007; 25: 1035–40.
21. Waldstein SR, Rice SC, Thayer JF, et al. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension* 2008; 51: 99–104.
22. Dufouil C, Godin O, Chalmers J, et al.; for the PROGRESS MRI Substudy Investigators. Severe cerebral white matter hyperintensities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history. *Stroke* 2009; 40: 2219–21.
23. Henskens LH, Kroon AA, van Oostenbrugge RJ, et al. Increased aortic pulse wave velocity is associated with silent cerebral small-vessel disease in hypertensive patients. *Hypertension* 2008; 52: 1120–6.
24. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke* 2009; 40: 1229–36.
25. Cheung N, Sharrett RA, Klein R, et al. Aortic distensibility and retinal arteriolar narrowing. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension* 2007; 50: 617–22.
26. Harazny JM, Ritt M, Baleanu D, et al. Increased wall:lumen ratio of retinal arterioles in male patients with a history of a cerebrovascular event. *Hypertension* 2007; 50: 623–9.
27. Elias MF, Elias PK, Robbins MA, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive functioning: an epidemiological perspective. In: Waldstein SR, Elias MF (eds). *Neuropsychology of Cardiovascular Disease*. Erlbaum, Mahwah, 2001; 83–104.
28. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 932–43.
29. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Large/small artery cross talk and recent morbidity mortality trials in hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 388–92.
30. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney. Cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005; 46: 200–4.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)