

**Klinische Anwendung des VascAssist2® zur nichtinvasiven
Bestimmung von Parametern der zentralen Hämodynamik eines
kardiovaskulären Risikokollektivs**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Sophie Viktoria Hölscher
aus Gießen

Gießen
2023

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Medizinische Klinik I – Kardiologie und Angiologie
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Gutachter: PD Dr. Pascal Bauer

Gutachter: Prof. Dr. Johannes Kalder

Tag der Disputation: 17.07.2024

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
2 Wissenschaftlicher Hintergrund	2
2.1 Kardiovaskuläres System.....	2
2.2 Elastizitätsverlust der Gefäße	3
2.3 Arterielle Hypertonie und ESC-SCORE.....	4
2.4 Pulswellenanalyse	5
2.4.1 Pulswellengeschwindigkeit	5
2.4.2 Augmentation und Augmentationsindex	7
2.4.3 Amplifikation.....	9
2.4.4 Zentraler Blutdruck	10
2.4.5 Pathologien der Pulsdruckkurve und konsekutive Organschäden.....	10
2.5 Relevanz der Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit	12
3 Fragestellung und Zielsetzung der Dissertationsarbeit	15
4 Material und Methodik	16
4.1 Studientyp und -design	16
4.2 Patientenrekrutierung und -kollektiv	16
4.3 Erhobene Parameter und Messdurchführung.....	17
4.4 Messmethoden der zentralen Hämodynamik und arteriellen Gefäßsteifigkeit ...	18
4.4.1 VascAssist2®.....	20
4.5 Statistische Datenanalyse.....	22
5 Ergebnisse	24
5.1 Probanden	24
5.2 Basischarakterisierung des Gesamtkollektivs	25
5.3 Analyse der 124 über ein Jahr beobachteten Probanden.....	26
5.3.1 Epidemiologische und anthropometrische Daten	26
5.3.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	28
5.3.3 Kardiovaskuläre Erkrankungen.....	28

5.3.4 Echokardiographische Daten.....	29
5.3.5 Laborchemische Daten.....	29
5.3.6 Medikation im Verlauf	30
5.3.7 Akutes Koronarsyndrom und kardiovaskuläres Ereignis	31
5.3.8 Parameter der Pulswellenanalyse	31
5.4 Kardiovaskuläre Mortalität.....	42
5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	44
6 Diskussion.....	46
6.1 Methodik	46
6.2 Einordnung des Patientenkollektivs	46
6.3 Einordnung der Parameter der zentralen Hämodynamik.....	49
6.3.1 Parameter der zentralen Hämodynamik im Verlauf.....	51
6.3.2 Anthropometrie.....	52
6.3.3 Geschlechtsunterschiede	53
6.3.4 Alter.....	55
6.3.5 Medikation	57
6.3.6 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	60
6.3.7 Kardiovaskuläre Erkrankungen.....	62
6.3.8 Zukünftiges kardiovaskuläres Ereignis.....	63
6.3.9 Kardiovaskuläre Mortalität	66
6.4 Stärken, Limitationen und Optimierungsmöglichkeiten der Studie.....	68
6.5 Schlussfolgerung und Ausblick	69
7 Zusammenfassung.....	71
8 Abstract.....	73
9 Abkürzungsverzeichnis.....	75
10 Abbildungsverzeichnis.....	79
11 Tabellenverzeichnis.....	80
12 Literaturverzeichnis	82
13 Publikationsverzeichnis	100

14 Ehrenwörtliche Erklärung	101
15 Danksagung	102

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

1 Einleitung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen seit Jahren die dominierende Todesursache in Deutschland dar. So verstarben in Deutschland im Jahr 2018 nach Angaben des statistischen Bundesamtes 345.274 Menschen an einer kardiovaskulären Erkrankung, was einem Anteil von 36,2% aller Todesfälle entsprach (Statistisches Bundesamt 2018). Auch unter ökonomischen Aspekten lässt sich die Relevanz kardiovaskulärer Erkrankungen erkennen: Die Krankheitskostenrechnung von 2015 ergab für Deutschland einen Betrag von 46,4 Milliarden Euro für die Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankten. Dies entsprach einem Anteil von 13,7% der Gesamtkosten und etwa 570 Euro pro Einwohner (Statistisches Bundesamt 2015). Aufgrund dieser Datenlage erscheint es plausibel, dass der Prävention und Früherkennung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine erhebliche Bedeutung beigemessen werden sollten.

Funktionelle und strukturelle degenerative Veränderungen der arteriellen Gefäßwand gehen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher. Über eine frühzeitige Erfassung der vaskulären Funktionen bietet sich die Möglichkeit der Quantifizierung des individuellen Risikos (Vlachopoulos et al. 2010a; Vlachopoulos et al. 2010b). Die arterielle Hypertonie nimmt hierbei als wesentliche Determinante und einer der wichtigsten Risikofaktoren für ein vorzeitiges Sterben weltweit eine Schlüsselrolle ein (World Health Organization 2002; Ezzati et al. 2002). Dieser kausale Zusammenhang unterstreicht die Relevanz einer verlässlichen und möglichst aussagekräftigen Methode zur Erhebung der Blutdruckwerte und Erkennung von Risikopatienten. Durch eine frühzeitige Detektion der degenerativen Gefäßfunktionseinschränkungen und eine adäquate Therapie könnten sich die schwerwiegenden Folgen der kardiovaskulären Erkrankungen reduzieren lassen.

Der zentrale Blutdruck besitzt einen größeren prognostischen Wert in der Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse und der kardiovaskulären Mortalität sowie Nierenfunktionseinschränkungen als der periphere Blutdruck (Roman et al. 2007; Hodson et al. 2016; McEniery et al. 2014; Pini et al. 2008; Wang et al. 2009; Fan et al. 2016). Da es inzwischen mithilfe des technischen Fortschritts möglich ist, diesen nichtinvasiv valide zu bestimmen, wird der Messung des zentralen Blutdrucks eine wachsende Bedeutung zuteil.

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit den mithilfe des VascAssist2® ermittelten Parametern der zentralen Hämodynamik und evaluiert die Messmethode anhand eines kardiovaskulären Risikokollektivs im klinischen Alltag.

2 Wissenschaftlicher Hintergrund

2.1 Kardiovaskuläres System

Um Aussagen über die zentrale Hämodynamik treffen und diskutieren zu können, ist es zunächst erforderlich, das kardiovaskuläre System und dessen Aufbau sowie mögliche pathologische Veränderungen kurz zu charakterisieren.

Die Regulation der Blutversorgung erfolgt über die Gefäße, in welchen abhängig von der jeweiligen Lokalisation unterschiedliche Druckverhältnisse und Strömungseigenschaften vorliegen. Man unterscheidet das Hochdrucksystem, welches unter anderem aus den großen Arterien beziehungsweise Widerstandsgefäßen besteht und einen Mitteldruck von etwa 100 Millimeter-Quecksilbersäule (mmHg) aufweist, vom Niederdrucksystem mit venösen Kapazitätsgefäßen und einem Mitteldruck von etwa 12 mmHg (Schünke 2009). Aufgrund der lokal unterschiedlichen Anforderungen der verschiedenen Kreislaufabschnitte weisen Gefäße in Abhängigkeit ihrer Lage trotz des prinzipiell gleichen Wandaufbaus regionale Besonderheiten auf. Arterien stellen sich eher als wandstark dar, wohingegen Venen durch ihren hohen Anteil an elastischen Fasern auffallen und damit als Kapazitätsgefäße gelten (Silbernagl et al. 2005).

In Abhängigkeit der prozentualen Verteilung an Kollagen und Elastin lassen sich auch innerhalb des arteriellen Systems erhebliche Unterschiede erkennen: So besitzen herznahe Arterien (Aorta, Arteria (A.) carotis communis, etc.) im Unterschied zu peripheren Arterien (A. radialis, A. fibularis, etc.) einen höheren Anteil an elastischen Fasern und einen geringeren Gehalt an glatter Muskulatur und Kollagen. Letzterer nimmt von proximal nach distal zu. Dadurch kann eine Unterteilung in Arterien vom elastischen und muskulären Typ erfolgen (Silbernagl et al. 2005).

Die herznahen Gefäße dienen durch ihre Elastizität der Dämpfung von rhythmischen Strom- und Druckschwankungen (Schünke 2009). Diese Eigenschaft wird auch als Windkesselfunktion bezeichnet und leitet sich von einem luftgefüllten Aufsatz auf dem Wassertank früherer Feuerwehrgewagen ab, welcher trotz der stoßweisen Druckerhöhung durch zeitlich abgestimmte Kompression und Dekompression der Luft zu einem kontinuierlichen Strahl des Löschwassers führte (Baulmann et al. 2010a). Die Aorta und die großen Arterien funktionieren nach demselben Prinzip: Das in der Systole ausgeworfene Blut – und somit ein Teil der kinetischen Energie – führt zu einer Dehnung der Gefäßwand und wird als potentielle Energie gespeichert. Während der Diastole

kommt es durch die Rückstellkräfte der elastischen Fasern zu einer reversen Umwandlung der Energieformen und das gespeicherte Blutvolumen wird weitertransportiert. Somit resultiert ein stationärer Fluss mit reduzierten Druckschwankungen, um zu verhindern, dass sich der vom linken Ventrikel generierte pulsatile Auswurf bis in die Peripherie ausbreitet und zu Schädigungen der Mikrozirkulation führt (Speckmann 2008).

Abbildung 1 fasst nochmals die Druckverhältnisse in den verschiedenen Abschnitten des kardiovaskulären Systems und die Generierung eines gleichmäßigen stationären Flussprofils zusammen:

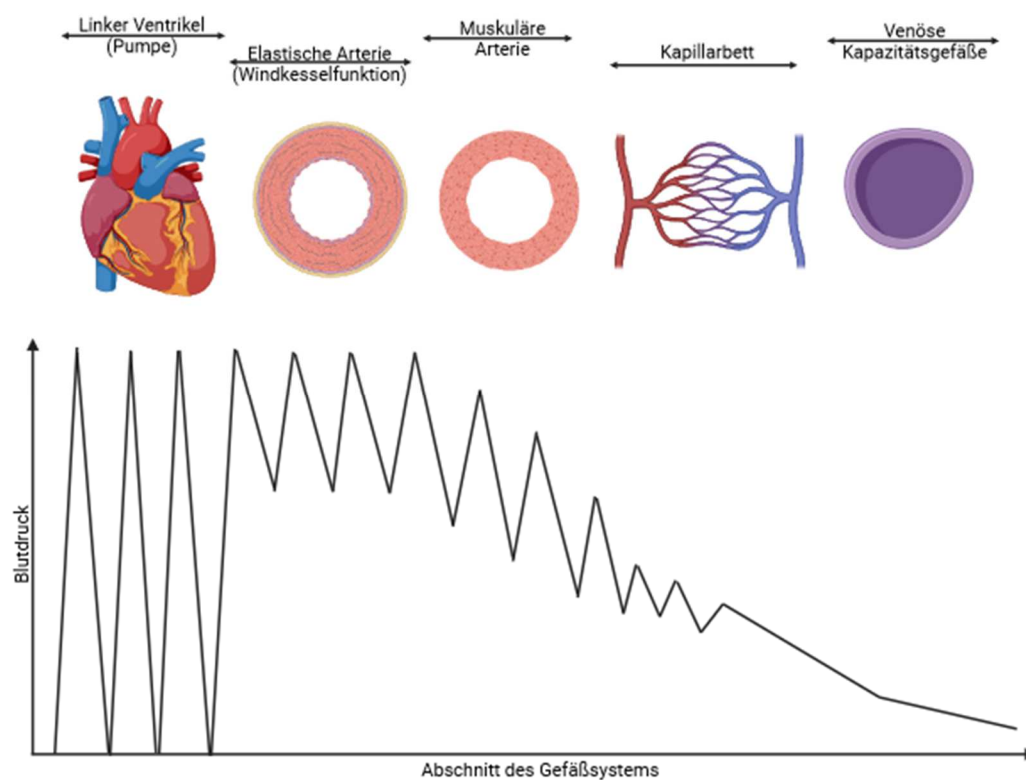


Abbildung 1: Druckverhältnisse in den verschiedenen Abschnitten des kardiovaskulären Systems, modifiziert nach (Schünke et al. 2005)

2.2 Elastizitätsverlust der Gefäße

Verschiedene Prozesse bewirken degenerative Strukturveränderungen der Gefäßwände der Arterien. Hierbei spielt insbesondere der physiologische Alterungsprozess eine Rolle, der eine langsame „Materialermüdung“ der elastischen Fasern bewirkt (Baulmann et al. 2010a). Das in der Gefäßwand enthaltene Elastin wird brüchig und frakturiert (Weber 2010). Der altersphysiologische Elastizitätsverlust hat

somit eine verringerte Dämpfungsfunktion und damit einhergehend eine erhöhte Gefäßsteifigkeit der herznahen Arterien zur Folge. Zur erhöhten Gefäßsteifigkeit tragen ferner eine beschleunigte Strömung, ein vermehrter Einbau kollagener Fasern sowie Mikro- und Makrokalzifizierungen bei (Silbernagl et al. 2005; Mengden et al. 2016).

Weniger gedämpfte Pulsationen resultieren in einer erhöhten Druckamplitude, welche sich bis in die Mikrozirkulation fortsetzt. Die dortigen Gefäße weisen physiologisch eine laminare Strömung auf. Die Beeinträchtigung der Dämpfungsfunktion wirkt sich vor allem auf Organe mit einem hohen Blutfluss – wie Gehirn und Niere – aus, da hier ein niedriger Widerstand herrscht (Weber 2010). Somit sind insbesondere diese Organe von der arteriellen Gefäßsteifigkeit abhängig.

Eine Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit erhöht deshalb unter anderem das Risiko einer subkortikalen Enzephalopathie (Ohmine et al. 2008), eines Schlaganfalls (Laurent et al. 2003), einer Demenz (Waldstein et al. 2008) und einer Niereninsuffizienz (Hermans et al. 2007).

Zudem resultiert aus einer zunehmenden Gefäßsteifigkeit eine erhöhte Nachlast für den linken Ventrikel, welcher eine größere Beschleunigungsarbeit leisten muss, was wiederum eine Linksherzhypertrophie (Mortensen et al. 2010) sowie eine beeinträchtigte Koronarperfusion mit der Gefahr einer Myokardischämie und Herzinsuffizienz zur Folge haben kann (Middeke 2013).

Die im Alter physiologisch nachlassende Gefäßelastizität kann durch allgemein bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren wie eine arterielle Hypertonie, Rauchen oder Zucker- und Fettstoffwechselstörungen über die Entstehung einer Atherosklerose beschleunigt werden (Middeke 2013). Weiterhin spielen genetische Faktoren, Adipositas, körperliche Inaktivität und ein Vitamin-D-Mangel eine Rolle und tragen zum Verlust der Windkesselfunktion bei (Mengden et al. 2016; Mayer et al. 2012).

Für eine Akzeleration des vaskulären Alterns wird der Begriff „Early Vascular Aging“ (EVA) verwendet (Mengden et al. 2016).

2.3 Arterielle Hypertonie und ESC-SCORE

Als arterielle Hypertonie gelten in Europa beim Erwachsenen in Ruhe und wiederholt im Sitzen gemessene systolische Drücke von ≥ 140 mmHg und / oder diastolische Drücke von ≥ 90 mmHg (European Society of Cardiology, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2018). Zur Quantifizierung wird üblicherweise die Oberarmmessung nach Riva-Rocci angewendet.

Ein arterieller Hypertonus führt zu gesteigerten Scherkräften und turbulenten Flüssen insbesondere an Aufzweigungen größerer Gefäße, welche somit als Prädilektionsstellen für mechanisch bedingte Mikroverletzungen des Endothels gelten. Solche Endothelläsionen stellen die Vorstufe der Atherosklerose dar (Holtmeier 1996).

Die arterielle Hypertonie stellt durch die Begünstigung der Atherosklerose und Erhöhung der Gefäßsteifigkeit einen Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen wie ein chronisches Koronarsyndrom oder eine Herzinsuffizienz dar und korreliert positiv mit der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen sowie der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität (European Society of Cardiology, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2018; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration 2003).

Für Patienten zwischen 40 und 69 Jahren, die weder an einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung noch einem Diabetes mellitus leiden, empfiehlt die European Society of Cardiology die Stratifizierung des kardiovaskulären Risikos mithilfe des „SCORE2-Systems“ (Systematic COronary Risk Evaluation) (SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration 2021). Für über 70-jährige Patienten findet der „SCORE2-Older Persons“ (SCORE2-OP) Verwendung (SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration 2021).

Der SCORE2 bzw. SCORE2-OP setzt sich aus dem Geschlecht, Alter, Raucherstatus, systolischen Blutdruck und Gesamtcholesterinwert zusammen. Für Deutschland wird die Verwendung der Tabelle für ein moderates Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen empfohlen. Anhand dieser Systeme lässt sich das Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis in den folgenden zehn Jahren abschätzen.

2.4 Pulswellenanalyse

Durch die Analyse der Pulsdruckkurve ergeben sich zahlreiche zusätzliche Informationen über die zentrale Hämodynamik, welche bei einer reinen Betrachtung des brachialen Blutdrucks verborgen bleiben würden.

2.4.1 Pulswellengeschwindigkeit

Der linke Ventrikel generiert während des systolischen Auswurfs eine Druckpulswelle, welche sich entlang des arteriellen Gefäßbaums in die Peripherie ausbreitet (Middeke 2012). Dieser mechanische Impuls der Druckwelle weist aufgrund des Trägheitsgesetzes eine deutlich höhere Geschwindigkeit (Pulswellengeschwindigkeit)

als die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes auf und muss differenziert davon betrachtet werden (Silbernagl et al. 2005).

Dabei ist die Pulswellengeschwindigkeit (im Folgenden PWV) vor allem von den elastischen Eigenschaften der Gefäßwand abhängig. Dieser Zusammenhang wird durch die Moens-Korteweg-Gleichung beschrieben:

$$PWV \left[\frac{m}{s} \right] \equiv \sqrt{\frac{(E \left[\frac{N}{m^2} \right] \times h[m])}{2 \times ra[m] \times \rho \left[\frac{kg}{m^3} \right]}}$$

Wenn die Gefäßwanddicke h , der enddiastolische Gefäßradius ra und die Dichte des Blutes ρ annähernd als konstant angenommen werden, bedeutet dies, dass sich die Pulswellengeschwindigkeit proportional zur Wurzel des Young'schen Elastizitätsmoduls E , welches die Materialeigenschaften der Gefäßwand beschreibt, verhält. Der Betrag des Elastizitätsmoduls ist umso größer, je mehr Widerstand (im Sinne einer erhöhten Steifigkeit) ein Material seiner Verformung entgegensetzt.

Da die Parameter der Moens-Korteweg-Gleichung klinisch schwierig zu bestimmen sind, findet folgende vereinfachte Formel zur Messung der Pulswellengeschwindigkeit Anwendung:

$$PWV \left[\frac{m}{s} \right] = \frac{s[m]}{t[s]} \quad S: \text{Strecke}; t: \text{Zeit}$$

Die Pulswellengeschwindigkeit gibt Auskunft über die regionale Elastizität der Gefäße und wird daher als Goldstandard zur Bestimmung der arteriellen Steifigkeit angesehen. Eine hohe PWV weist auf eine hohe Gefäßsteifigkeit hin (Middeke 2017a). Dies wird durch die Bramwell-Hill-Gleichung nochmals verdeutlicht:

$$PWV = \sqrt{\frac{1}{D \times \rho}} \quad D: \text{Dehnbarkeit}; \rho: \text{Dichte}$$

Bei konstanter Dichte des Blutes hängt die Pulswellengeschwindigkeit invers von der Dehnbarkeit der Arterie ab (Baulmann et al. 2010a).

Zusammenfassend steigt die PWV also bei einer Abnahme der Dehnbarkeit. Dies kann unter anderem durch Alterungsprozesse, den physiologischerweise von proximal nach distal abnehmenden Elastingehalt der Gefäßwand oder auch pathologische Umbauprozesse im Rahmen kardiovaskulärer Erkrankungen verursacht werden.

Weiterhin ist die Pulswellengeschwindigkeit vom systemischen Blutdruck abhängig: In einer 2008 durchgeführten Studie zur Bestimmung von Referenzwerten für die ältere Bevölkerung stieg die Pulswellengeschwindigkeit um 0,5 m/s (Meter/Sekunde) pro Anstieg des arteriellen Mitteldrucks um 10 mmHg (Alecú et al. 2008). Diese Assoziation fand bei Cecelja et al. Bestätigung (Cecelja et al. 2019).

Andererseits führen verschiedene Mechanismen zu einer Reduktion der Pulswellengeschwindigkeit: Ein kurzfristiger Abfall tritt meistens durch eine akute Blutdrucksenkung auf (Mahmud und Feely 2003a). Mittel- und langfristige Reduktionen der PWV werden durch ein sogenanntes Remodeling der Gefäße verursacht (Ben-Shlomo et al. 2014). Dies kann durch eine Lebensstilmodifikation (z.B. körperliche Aktivität) oder eine medikamentöse Therapie induziert und begünstigt werden.

Junge, gesunde Personen weisen durchschnittlich eine Pulswellengeschwindigkeit von 4 - 5 m/s in der ascendierenden Aorta auf; diese steigt in Richtung der Peripherie auf bis zu 8 - 9 m/s an (Baulmann et al. 2010a). Als Grenzwert für das Vorliegen eines manifesten Organschadens geben die „European Society of Cardiology“ (ESC) und „European Society of Hypertension“ (ESH) eine aortale Geschwindigkeit von 10 m/s an.

Abhängig vom untersuchten Segment des arteriellen Gefäßbaumes lassen sich verschiedene Pulswellengeschwindigkeiten voneinander unterscheiden. Oftmals finden die carotid-femorale PWV (cfPWV) oder „brachial-ankle“-PWV (baPWV) Anwendung. In dieser Studie wurde einzig die aortale PWV (aoPWV) gemessen. Sofern keine andere Bezeichnung vorliegt, ist mit der Pulswellengeschwindigkeit im Folgenden die aortale Pulswellengeschwindigkeit gemeint.

2.4.2 Augmentation und Augmentationsindex

Die initiale Druckwelle läuft entlang des Gefäßbaums und wird an Stellen mit einer Impedanzänderung reflektiert. Diese befinden sich an Bifurkationen, bei Änderungen des Gefäßquerschnitts, der Wanddicke oder der Elastizität (Weber 2010). Der Zeitpunkt der Pulswellenreflexion wird durch die Körpergröße, Herzfrequenz und Pulswellengeschwindigkeit beeinflusst, wohingegen das Ausmaß der Reflexion von anatomischen und funktionellen Eigenschaften, wie zum Beispiel der Endothelfunktion, des Sympathikotonus und der Vasokonstriktion bzw. -dilatation, abhängt (Weber et al. 2008).

Die reflektierte Welle läuft nun retrograd nach zentral und addiert sich an jedem Punkt auf die initiale Druckwelle (Baulmann et al. 2010a). Folgende Abbildung verdeutlicht die einzelnen Bestandteile der zentralen Pulsdruckkurve schematisch: Zu Beginn der Systole dominiert die initiale Welle (grün), aus welcher sich nach Addition der reflektierten Welle (rot) die finale Pulsdruckkurve (blau) ergibt.

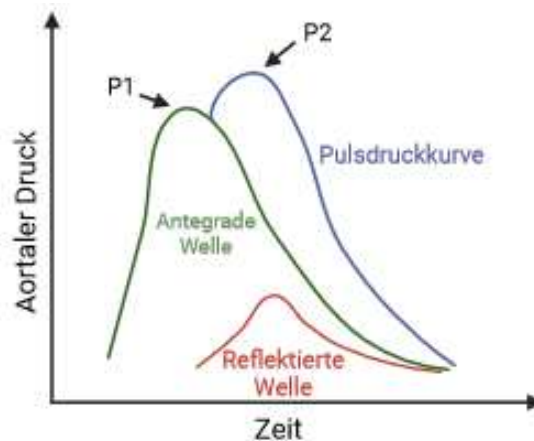
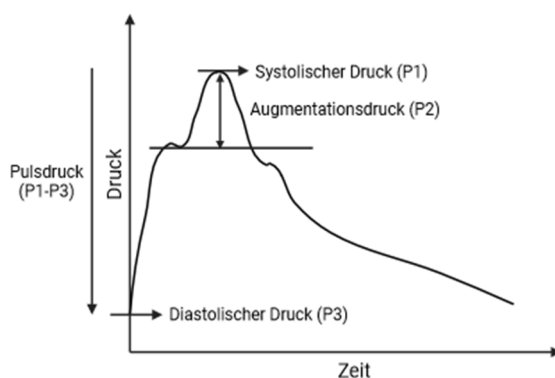


Abbildung 2: Bestandteile einer zentralen Pulsdruckkurve

Der Begriff der Augmentation beschreibt die Erhöhung des systolischen Drucks durch die in der Peripherie reflektierte Pulswelle. Graphisch zeigt sich dies als doppelgipfliger Verlauf der aortalen Druckkurve. Der Druckanstieg selbst wird Augmentationsdruck (AP; P2) und der Anteil des AP am Pulsdruck (PP) Augmentationsindex (AIx) genannt (siehe Abbildung 3). Der Pulsdruck stellt die Blutdruckamplitude dar und errechnet sich aus der Differenz des systolischen und diastolischen Drucks (P1-P3) (Middeke 2012).



$$AIx[\%] = \frac{AP[mmHg]}{PP[mmHg]} = \frac{P2}{P1 - P3}$$

Abbildung 3: Zentrale Pulsdruckkurve, modifiziert nach (Laurent et al. 2006)

Physiologischerweise erreicht die reflektierte Welle die aufsteigende Aorta überwiegend nach dem Schluss der Aortenklappe und erhöht somit den diastolischen Blutdruck. Es zeigt sich eine negative Augmentation. Da die Koronarperfusion

überwiegend in der Diastole stattfindet, wird diese durch den späten Einfall der reflektierten Welle gefördert (Weber et al. 2008).

Bei einer niedrigen Herzfrequenz liegt eine längere Ejektionszeit vor, sodass die Wahrscheinlichkeit größer ist, dass die reflektierte Welle noch vor dem Schluss der Aortenklappe eintrifft und somit den systolischen Druck erhöht. Bei einer hohen Herzfrequenz und einem schnelleren Auswurfzyklus trifft die reflektierte Welle in einem späteren Abschnitt des Herzzyklus ein: Es resultiert eine Abnahme der Augmentation (Nelson et al. 2010). Aufgrund der Abhängigkeit des Alx von der Herzfrequenz (Wilkinson et al. 2002) ist eine Normierung auf eine Herzfrequenz von 75 pro Minute (min) mit dem resultierenden Index $\text{Alx}@75[\%]$ international anerkannt und gebräuchlich (Middeke 2012). Sofern keine Spezifizierung genannt wird, wurde in der vorliegenden Studie der auf eine Herzfrequenz von 75 pro Minute normierte Augmentationsindex verwendet.

Auch die Körpergröße beeinflusst den Alx: Bei kleineren Personen kommt es zu einer früheren Rückkehr der Welle, da die Entfernung bis zur Reflexion der Welle kürzer ist und bei gleicher Pulswellengeschwindigkeit schneller überbrückt wird. Umgekehrt führt die längere Strecke bei größeren Personen dementsprechend zu einem geringeren Alx (Nelson et al. 2010).

Weiterhin spielen unter anderem das Alter, die Pumpfunktion, kardiovaskuläre Risikofaktoren und potentielle Medikamenteneinnahmen bei der Bestimmung und Interpretation des Augmentationsindex eine Rolle (Weber et al. 2008).

2.4.3 Amplifikation

Nach distal nehmen sowohl die Dehnbarkeit der Gefäße als auch der Gefäßradius (Trichtereffekt) ab, sodass es zur sogenannten Pulsdruckamplifikation kommt (Baulmann et al. 2010a; Wassertheurer 2010). Dies bedeutet, dass die peripheren systolischen Blutdrücke höher als die aortalen systolischen Blutdruckwerten sind, da die peripheren Arterien näher am Reflexionsort liegen. Dementsprechend gelangt die retrograd laufende Pulswelle schon früher dorthin und erhöht dort den systolischen Blutdruck (Silbernagl et al. 2005; Weber et al. 2008). Die diastolischen Drücke bleiben in allen Abschnitten des arteriellen Systems annähernd konstant (Weber 2010). Abbildung 4 stellt die bei jungen Menschen physiologisch ausgeprägte Amplifikation von proximal nach distal und den im Alter zunehmenden zentralen Pulsdruck dar (Middeke 2017b):

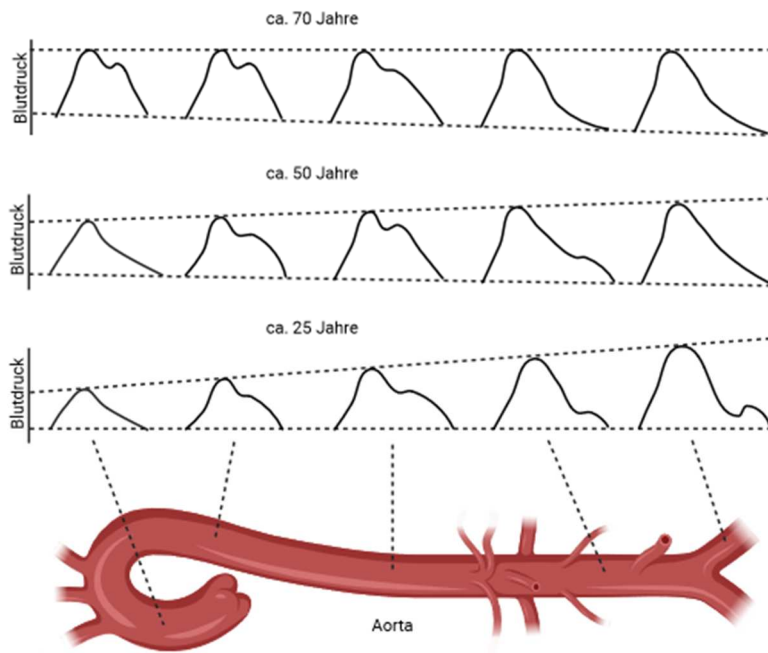


Abbildung 4: Alters- und lokalisationsabhängige Druckkurven im Gefäßsystem, modifiziert nach (Middeke 2017b)

2.4.4 Zentraler Blutdruck

Da die arterielle Gefäßsteifigkeit nicht nur von der Pulswellengeschwindigkeit, sondern auch vom systemischen Widerstand, Blutdruck und Gefäßlumen abhängt, ist es notwendig, zusätzlich weitere Parameter – wie beispielsweise den zentralen Blutdruck – als indirekten Parameter der Gefäßsteifigkeit heranzuziehen.

Pathophysiologisch führt eine erhöhte arterielle Steifigkeit zur Erhöhung des peripheren Widerstandes und somit des zentralen systolischen Blutdrucks und zentralen Pulsdrucks.

Aufgrund der anatomischen Nähe zu Herz, Nieren und zentralem Nervensystem (ZNS) erscheint es plausibel, dass der zentrale Blutdruck dem brachialen Druck hinsichtlich seiner Aussagekraft über zukünftige Endorganschäden und kardiovaskuläre Ereignisse überlegen ist (Hodson et al. 2016; McEniery et al. 2014; Pini et al. 2008). Mit einem zentralen Pulsdruck von 50 mmHg wurde ein Schwellenwert für ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse vorgeschlagen (Mortensen et al. 2010; McEniery et al. 2014).

2.4.5 Pathologien der Pulsdruckkurve und konsekutive Organschäden

Eine zunehmende Gefäßsteifigkeit und abnehmende Windkesselfunktion verursachen eine sich schneller fortbewegende Druckwelle – gemessen als höhere

Pulswellengeschwindigkeit. Aufgrund der früheren Reflexion in der Peripherie kommt es zu einer Augmentation des systolischen Drucks. Dementsprechend erhöht sich die kardiale Nachlast (Baulmann et al. 2010). Durch einen niedrigeren diastolischen Druck wird die Koronarperfusion reduziert (Thijssen et al. 2016). Dies stellt einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar.

Bei längerem Bestehen einer erhöhten kardialen Nachlast kann es zu einer linksventrikulären Hypertrophie, einem Anstieg des myokardialen Sauerstoffbedarfs sowie einer diastolischen Dysfunktion kommen (Safar und Lacolley 2007; Weber und Chirinos 2018). Durch die langsamere Kontraktion und Relaxation des hypertrophierten Herzens nimmt die Systolendauer zu und es resultiert eine verstärkte Augmentation. Es entsteht ein Circulus vitiosus (Weber et al. 2006).

Während die linke Graphik in Abbildung 5 die aortale Druckkurve einer gesunden Person mit elastischer Aorta darstellt, zeigt die rechte Kurve den Zustand eines Patienten mit versteiften Gefäßen und einer erhöhten Augmentation. Die Fläche unter der diastolischen Kurve stellt die Sauerstoffversorgung des linken Ventrikels, die Fläche unter der systolischen Kurve den myokardialen Sauerstoffbedarf dar (Middeke 2017b). Es wird deutlich, dass bei einer erhöhten Gefäßsteifigkeit mit konsekutiv positiver Augmentation und systolischer Hypertonie ein Ungleichgewicht zwischen dem myokardialen Sauerstoffbedarf und der -versorgung herrscht. Diese Dysbalance tritt auch ohne das Vorliegen einer Koronarstenose auf (Weber et al. 2008; Mattace-Raso et al. 2006). Liegt nun gleichzeitig ein chronisches Koronarsyndrom vor, verschlimmert sich das Ausmaß der myokardialen Ischämie deutlich (Weber 2010). Auf der Grundlage dieser pathologischen Prozesse kann sich eine Herzinsuffizienz entwickeln (Weber 2010; Koppelstätter 2014).

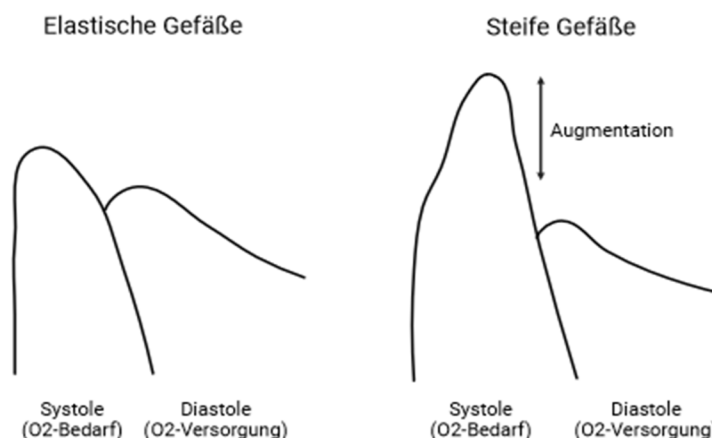


Abbildung 5: Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und -versorgung, modifiziert nach (Middeke 2017b)

Abbildung 6 stellt nochmals die Veränderungen der aortalen Pulsdruckkurve mit fortschreitender arterieller Gefäßsteifigkeit dar.

Die dargestellte positive Augmentation im höheren Alter wird durch eine fortgeschrittene arterielle Steifigkeit und damit einhergehende frühe Reflexion der Welle verursacht und auch als isolierte systolische Hypertonie (ISH) bezeichnet. Sie weist einen Blutdruck von $>140/<90$ mmHg auf. Eine ISH entwickelt sich langsam und bleibt zunächst asymptomatisch. Die große Blutdruckamplitude begünstigt durch die mechanische Belastung der Gefäßwand weitere Gefäßschädigungen, morphologische Veränderungen und Atherosklerose (Middeke 2019).

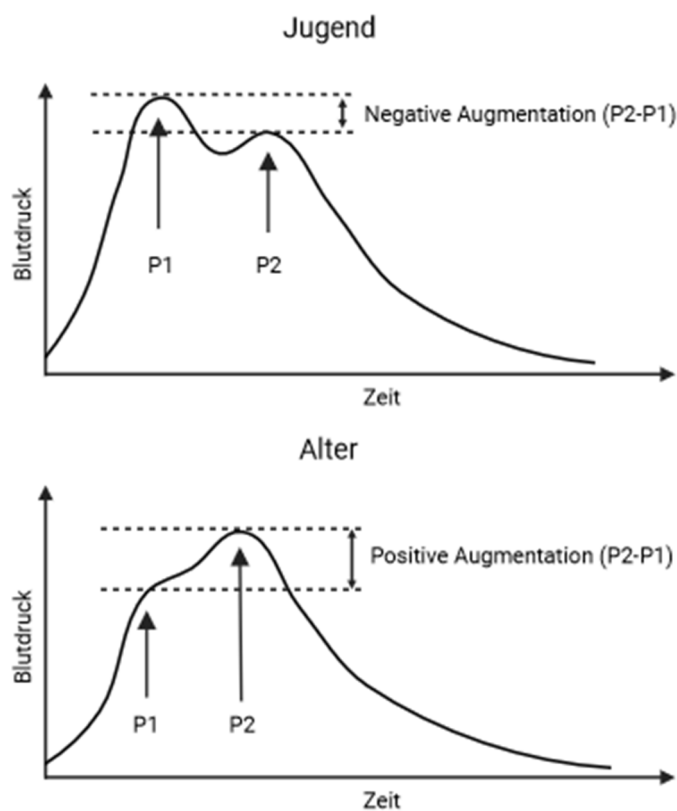


Abbildung 6: Veränderungen der aortalen Pulsdruckkurve mit fortschreitender arterieller Gefäßsteifigkeit, modifiziert nach (Nürnberg et al. 2003)

2.5 Relevanz der Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Die Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit stellt durch ihren hohen prädiktiven Wert einen wichtigen Baustein in der Risikostratifizierung und Früherkennung von pathologischen vaskulären Veränderungen dar.

Es wurde postuliert, dass die arterielle Gefäßsteifigkeit ein unabhängiger Prädiktor für sowohl die Gesamtmortalität als auch die kardiovaskuläre Mortalität sei (Laurent et al. 2001). Boutouyrie et al. ergänzten die Bedeutung der arteriellen Steifigkeit um die

Prädiktion von primären koronaren Ereignissen bei hypertensiven Patienten (Boutouyrie et al. 2002). Die Rotterdam-Studie konnte diese Aussage auf scheinbar gesunde Patienten ausweiten (Mattace-Raso et al. 2006).

Diese Studienlage unterstreicht die Empfehlung zur Anwendung von Verfahren, welche durch eine frühe Registrierung vaskulärer Veränderungen die Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse unterstützen, damit konsekutiv adäquate Therapien etabliert werden können.

Zur Einschätzung der arteriellen Gefäßsteifigkeit dient die aortale Pulswellengeschwindigkeit (PWV) als direktes Maß, wohingegen der zentrale Blutdruck sowie der Augmentationsindex (AIx) indirekte Parameter darstellen und mittels Pulswellenanalyse zusätzliche Informationen über den Gefäßstatus liefern können (Baulmann et al. 2010b; Laurent et al. 2006).

Die aortale Pulswellengeschwindigkeit gilt durch ihren prädiktiven Wert als wichtiger und etablierter Parameter zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos und findet seit 2007 in den Leitlinien der Europäischen Hochdruckgesellschaft Berücksichtigung (Mancia et al. 2007). Sie ermöglicht eine frühzeitige Detektion subklinischer Gefäßveränderungen (Gündling 2019) und weist eine schnelle und sensitive Registrierung von Veränderungen auf (European Society of Cardiology, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2018). Laut der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zeigt sie ab einem Wert von über 10 Metern pro Sekunde einen Endorganschaden an (European Society of Cardiology 2018). Weiterhin ist die Pulswellengeschwindigkeit den klassischen Risikofaktoren hinsichtlich der Prädiktion von kardiovaskulären Ereignissen überlegen und zeigt bei pathologischen Werten eine signifikante Erhöhung der Mortalität an (Vlachopoulos et al. 2010a).

So kommt der Messung des zentralen Blutdrucks und der zentralen Hämodynamik eine wachsende Bedeutung zu. Der zentrale Blutdruck spiegelt die realen Druckverhältnisse wider, da es bei einer peripheren Messung aufgrund der Amplifikation der Pulswelle in Richtung der Peripherie häufig zu einer Überschätzung des Drucks und somit auch des kardiovaskulären Risikos kommt (Laurent et al. 2006; Agabiti-Rosei et al. 2007; European Society of Cardiology 2018; Middeke 2012). Diese Gefahr besteht insbesondere bei jungen, großen, männlichen Nichtraucher, welche aufgrund ihrer elastischen Gefäße eine verstärkte Amplifikation aufweisen (Mahmud und Feely 2003c). Daher wird bei diesen Menschen ein hoher brachialer systolischer Blutdruck gemessen, wohingegen sich der zentrale systolische Blutdruck normal darstellt (Hulsen et al. 2006). Dieses Phänomen ist als „Spurious Systolic Hypertension“ (SSH) bekannt (O'Rourke et al. 2000).

Eine standardmäßige Messung des zentralen Blutdrucks könnte daher die Patienten mit brachial erhöhten Blutdruckwerten, die zentral keinen Bluthochdruck aufweisen, identifizieren und somit zur besseren Erfassung des tatsächlichen kardiovaskulären Risikos beitragen (Kollias 2016) .

Ferner kann die Messung des zentralen Blutdrucks helfen, bei identischem brachialen Blutdruck eine SSH von der im Alter vorherrschenden Hypertonieform, der ISH, zu unterscheiden (Middeke 2017b).

Ein weiterer Vorteil der Messung des zentralen Blutdrucks liegt in den modernen Messmethoden: Heutzutage lässt sich eine Pulswellenanalyse zuverlässig, nichtinvasiv und untersucherunabhängig durchführen (McEniery et al. 2014).

3 Fragestellung und Zielsetzung der Dissertationsarbeit

Die vorliegende Dissertation basiert auf einer Registerstudie ohne Eingriff in das Behandlungsprotokoll mit einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr und stellt den Versuch dar, mithilfe des VascAssist2® eine weitgehend untersucherunabhängige Methode zur Messung der zentralen Hämodynamik eines kardiovaskulären Risikokollektivs im klinischen Alltag zu evaluieren. Repetitive Messungen sollen dazu dienen, Veränderungen im Verlauf zu detektieren sowie zu untersuchen, ob eine Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse oder Tode möglich ist. Es soll untersucht werden, ob mithilfe des VascAssist2® die in Vergleichsstudien beschriebenen Zusammenhänge der zentralen Parameter mit epidemiologischen, anthropometrischen, laborchemischen und echokardiographischen Daten sowie kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen bestätigt werden können.

Ferner versucht die vorliegende Arbeit herauszufinden, ob die Ermittlung der zentralen Hämodynamik mittels des VascAssist2® einer verbesserten Risikostratifizierung dient. Perspektivisch sollte es das Ziel sein, eine individualisierte Therapiestrategie für Hochrisikopatienten zu etablieren. Da die ermittelten Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit schnell auf Änderungen der zentralen Hämodynamik reagieren, eignen sich diese insbesondere für eine individuelle Verlaufsbeurteilung (European Society of Cardiology, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2018).

Ein weiteres Ziel stellt es dar, die Entwicklung der Pulswellenparameter im Verlauf – bei gleichzeitig durch die Studie unbeeinflusster optimaler medikamentöser Therapie – zu beobachten und zu untersuchen, ob sich der Verlauf der Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von dem der Patienten mit einer normalen LVEF unterscheidet. Darüber hinaus soll beurteilt werden, ob die Durchführung der eigentlich optimalen medikamentösen Therapie dabei hilft, eine Progression der arteriellen Gefäßsteifigkeit aufzuhalten. Diese Methode kann neben diagnostischen Aspekten perspektivisch auch für das Monitoring von bereits initiierten oder angepassten Therapien hinzugezogen werden.

Zusammenfassend hat die vorliegende Studie die Absicht, mithilfe der Analyse eines Werkzeugs der Präventionsmedizin einen Beitrag zur Früherkennung kardiovaskulärer Erkrankungen zu leisten. Es soll ein Informationszuwachs resultieren, der zur Etablierung der nichtinvasiven Messung der zentralen Hämodynamik als weiterer Baustein in der kardiovaskulären Risikostratifizierung im klinischen Alltag beiträgt.

4 Material und Methodik

4.1 Studientyp und -design

Die durchgeführte Studie stellt eine prospektive Registerstudie dar, welche im Zeitraum von September 2017 bis Juli 2019 in der Medizinischen Klinik I (Kardiologie und Angiologie) des Universitätsklinikums Gießen und Marburg am Standort Gießen durchgeführt wurde. Es wurde weder in den Behandlungsplan eingegriffen noch wurde durch das Studienteam zu Änderungen der bisherigen Lebensgewohnheiten aufgerufen. Als Grundlage der Durchführung diente ein positives Votum der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vom 09.02.2017 (AZ 15/17).

4.2 Patientenrekrutierung und -kollektiv

Für die Teilnahme an der durchgeführten Studie konnten 277 Patienten – allesamt aus dem vorwiegend stationären Patientengut der Medizinischen Klinik I – rekrutiert werden. Alle Studienteilnehmer wurden über die Zielsetzung und den Ablauf der Studie aufgeklärt, erhielten eine Probandeninformation und willigten schriftlich in die Studienteilnahme ein.

Als Einschlusskriterien wurden ein Alter von über 18 Jahren und mindestens eines der folgenden Kriterien definiert:

- Diagnostisch gesicherte atherosklerotische Erkrankung
- Akutes Koronarsyndrom in der Vorgeschichte
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren ohne bisher dokumentierte atherosklerotische Erkrankung

Personen, denen es nicht möglich war, die Ziele, den Umfang und die möglichen Konsequenzen der Studienteilnahme zu verstehen, Patienten mit symptomatischen höhergradigen Herzrhythmusstörungen oder -Herzklappenvitien, einer dekompensierten Herzinsuffizienz, akuter Lungenembolie, Myokarditis oder Perikarditis wurden von der Studie ausgeschlossen.

Weiterhin erfolgte keine Rekrutierung bei einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit ab Grad III nach Fontaine, arteriovenösen Shunts oder Lymphödemen der oberen Extremität, einer entgleisten arteriellen Hypertonie, Demenz, Tremor, psychiatrischen Erkrankungen oder Verhaltensstörungen, schwerwiegenden

internistischen, neurologischen oder onkologischen Begleiterkrankungen, Faktoren, welche die unten beschriebene Durchführung der Gefäßmessung unmöglich machten, bestehender Schwangerschaft, stillenden Frauen oder Entbindung oder Schwangerschaftsabbruch vor weniger als drei Monaten.

Aus Gründen des Datenschutzes erfolgte eine Pseudonymisierung der Patientennamen. Folgeuntersuchungen fanden nach etwa drei, sechs und zwölf Monaten nach dem Studieneinschluss statt.

4.3 Erhobene Parameter und Messdurchführung

Bei Studieneinschluss wurden folgende Parameter erhoben:

- Epidemiologie (Alter und Geschlecht)
- Anthropometrie (Körpergröße, Körpergewicht und daraus ermittelter Body-Mass-Index (BMI))
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen
- Echokardiographische Daten (sofern eine Echokardiographie erfolgte)
- Laborchemische Daten (sofern eine Blutentnahme durchgeführt wurde)
- Aktuelle Medikation

Des Weiteren erfolgte die Ermittlung der vaskulären Funktion mithilfe des VascAssist2® (siehe 4.4.1). Im Einzelnen wurden folgende Parameter gemessen:

- Brachialer systolischer Blutdruck (bBPsys)
- Brachialer diastolischer Blutdruck (bBPdias)
- Brachialer mittelarterieller Blutdruck (bBPMitt)
- Zentraler (aortaler) systolischer Blutdruck (cBPsys)
- Zentraler (aortaler) diastolischer Blutdruck (cBPdias)
- Zentraler (aortaler) mittelarterieller Blutdruck (cBPMitt)
- Zentraler (aortaler) Pulsdruck (cPP)
- Pulsdruckamplifikation (PP-Ampl)
- Aortale Pulswellengeschwindigkeit (aoPWV)
- Augmentationsindex (AIx)
- Augmentationsindex nach Normierung auf eine Herzfrequenz von 75/Minute (AIx@75)
- Augmentationsdruck (AP)
- Herzfrequenz

Zur Messung der Parameter der zentralen Hämodynamik wurden die Patienten in Rückenlage auf einer Liege positioniert und gebeten, während der Dauer der Messung flach liegen zu bleiben, die Beine nicht zu überkreuzen und sich nicht zu bewegen. Die vier Blutdruckmanschetten wurden mit der Pfeilmarkierung nach distal zeigend beidseits an den Oberarmen jeweils über der A. brachialis und an den Unterarmen in der Mitte des Handgelenks zwischen A. ulnaris und A. radialis angelegt.

Eventuell getragene langärmelige Kleidung wurde abgelegt, sodass die Manschetten direkt auf der Haut auflagen. Anschließend wurden die Blutdruckmanschetten mit dem Messgerät verbunden und die Messung nach einer Ruhepause von fünf Minuten gestartet.

Die Messung fand bei einer konstanten Raumtemperatur von 22°C und ohne externe Stressoren statt.

Um valide Ergebnisse zu erhalten, fanden zwei brachiale und drei radiale Messungen in folgender Reihenfolge statt: Brachial rechts – brachial links – radial beidseits – radial beidseits – brachial rechts – brachial links – radial beidseits.

Zwischen den einzelnen Messungen wurde jeweils eine Ruhephase von 30 Sekunden eingehalten. Jede Messung bestand aus der Ermittlung des Blutdrucks und einer anschließenden Aufzeichnung der Pulsdruckkurve über 15 Herzzyklen bei einem Druck von 40 mmHg suprasystolisch. Daher war die Dauer der Messung von der Herzfrequenz abhängig, betrug aber im Durchschnitt zwischen 13 und 15 Minuten.

Die Folgeuntersuchungen erfolgten analog zu der oben beschriebenen Messung. Zudem wurde eine Anamnese hinsichtlich Medikationsänderungen und in der Zwischenzeit erfolgter kardiovaskulärer Interventionen und/oder Ereignissen durchgeführt.

4.4 Messmethoden der zentralen Hämodynamik und arteriellen Gefäßsteifigkeit

Es existieren diverse Methoden, die zentrale Hämodynamik und arterielle Gefäßsteifigkeit zu messen. Im Rahmen von modernen Technologien und des Einzugs der Digitalisierung in den klinischen Alltag ergeben sich neue Möglichkeiten der Messmethodik, welche schnellere Abläufe, automatisierte Messungen und künstliche Intelligenzen beinhalten und somit die Anwendung vereinfachen. Auch das hier verwendete Messinstrument bedient sich dieser Vorteile, um die Gestalt der Pulswelle und die daraus zu bestimmenden Parameter zu ermitteln.

Als theoretisch ideale Methode dient die invasive Messung mittels eines Katheterspitzenmanometers, welches in das Gefäß eingebracht wird (Speckmann 2008). Aufgrund des großen Aufwands und des durch die Invasivität erhöhten Komplikationsrisikos wird heutzutage eine nichtinvasive Messtechnik bevorzugt. Davon ausgenommen stellt sich die Situation einer ohnehin bestehenden klinischen Indikation zur invasiven Untersuchung dar, bei welcher eine Druckmessung ergänzt werden kann.

Die nichtinvasiven Messmethoden lassen sich in tonometrische, oszillometrische, lokale (doppler-)sonographische und magnetresonanztomographische Verfahren einteilen (Baulmann et al. 2010b).

Bei der applanationstonometrischen Bestimmung von Blutdruckkurven werden mittels eines Mechanotransducers oder Tonometers vorzugsweise an der A. carotis und A. femoralis Pulswellen zur Bestimmung der carotid-femorale Pulswellengeschwindigkeit aufgezeichnet und der zentrale Blutdruck mittels einer Transferfunktion nach vorheriger Kalibrierung errechnet. Die Aufzeichnung der Pulswellen kann simultan, sequenziell oder R-Zacken-getriggert erfolgen. Die Etablierung dieser Methode erfolgte bereits 1860 mit dem Sphygmographen und wurde seither weiterentwickelt. Vertreter dieser Gruppe stellen der SphygmoCor® (AtCor Medical, Australien) als gut validiertes Referenzgerät und der Complior® (Alam Medical, Frankreich) dar (Baulmann et al. 2010b). Als mögliche Fehlerquellen erweisen sich hierbei die Untersucherabhängigkeit der Durchführung und die ungenaue und umstrittene Distanzbestimmung zwischen den einzelnen Messpunkten (Peng et al. 2016).

Als in der Anwendung einfacher, weniger untersucherabhängig und besser reproduzierbar gelten oszillometrische Verfahren, welche auf einer Bestimmung von Druckkurven mittels Blutdruckmanschetten basieren (Morales-Acuna et al. 2019). Die aufgezeichneten Kurven erlauben eine Berechnung der Parameter der zentralen Hämodynamik. Die zu dieser Untergruppe gehörenden Geräte unterscheiden sich in der Anzahl und dem Anlageort der Manschetten sowie in ihren Umrechnungsformeln (Baulmann et al. 2010a). Bei der Variante mit Manschetten an den Fußknöcheln und Oberarmen existieren aufgrund der Integration der muskulären Beinarterien andere Referenzwerte als bei der Durchführung an Ober- und Unterarmen (Mengden et al. 2016). Häufig erprobte und teils bereits validierte Beispiele der oszillometrischen Geräte stellen der sogenannte Arteriograph®, Vicorder®, SphygmoCor XCEL® und Vascular Explorer® dar (Hametner et al. 2013; Shoji et al. 2017; Trinkmann et al. 2020). Der hier verwendete VascAssist2® lässt sich ebenfalls dieser Gruppe zuordnen.

Die Methode des „Echo-Trackings“ erlaubt über die Verwendung von hochauflösenden Ultraschallwellen und des B-Modes die Aufzeichnung von Oszillationen der arteriellen Gefäßwand, über welche bei zusätzlicher Kenntnis des Blutdrucks die lokale Pulswellengeschwindigkeit errechnet werden kann (Mengden et al. 2016). Des Weiteren ist eine gleichzeitige morphologische Beurteilung der Gefäße möglich. Nachteilig an dieser Methode stellt sich die reine Ermittlung der lokalen Steifigkeit und somit ein Fehlen von zentralen Parametern dar (Baulmann et al. 2010a).

Eine magnetresonanztomographische Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit findet aufgrund der hohen Kosten und des gesteigerten Aufwands derzeit nur zu Studienzwecken statt (Mengden et al. 2016).

4.4.1 VascAssist2®

Zur nichtinvasiven Bestimmung der hämodynamischen Parameter wurde der VascAssist2® (iSYMED Butzbach) mit der dazugehörigen Software „Vasometrix“ – erstmals 2016 von Trinkmann et al. vorgestellt – verwendet. Die Messung erfolgt auf oszillometrischer Grundlage und ermittelt über vier Blutdruckmanschetten, welche beidseits brachial und radial angelegt werden, die Form der aortalen Pulsdruckkurve. Das Prinzip stellt eine Überarbeitung des erstmals in den 1960er Jahren von Noordergraaf und Westerhof vorgestellten Modells dar, eine individualisierte Transferfunktion mit realitätsgetreuen Flussverhältnissen nachzubilden (Westerhof et al. 1969). Hierbei wird von den radial und brachial aufgezeichneten oszillometrischen Druckkurven auf eine aortale Kurve geschlossen. Die Pulsdruckkurve wird über 15 Herzzyklen aufgezeichnet und anschließend einem validierten elektronischen Modell des arteriellen Gefäßbaumes präsentiert, welches auf der Analogie zu einem elektrohydraulischen System basiert. Die vaskulären Parameter Druck, Fluss, Compliance und Widerstand entsprechen in diesem Vergleich Spannung, Strom, Kondensator und Widerstand des elektrischen Schaltkreises. Anhand von 721 arteriellen Segmenten wird ein elektronisches Modell des Gefäßbaumes des gesamten Körpers abgebildet (Schumacher et al. 2017).

Die charakteristische Form der individuell replizierten Pulsdruckkurve entsteht durch die vielfältige Kombination der elektronischen Parameter und erlaubt somit eine rechnerische Bestimmung der zentralen hämodynamischen Parameter, welche die Gefäßfunktion repräsentieren. Zuvor dient ein Filter der Glättung der Pulsdruckkurve und Bildung einer Ausgleichskurve (Kraushaar 2016).

In diesem digitalen Modell existieren ungefähr $7,6 \times 10^{13}$ unterschiedliche Kombinationsmöglichkeiten der Parameter, weshalb es notwendig ist, einen effektiven Suchalgorithmus zur Reproduktion der Pulsdruckkurven zu verwenden. Durch die Integration genetischer Algorithmen und eines neuronalen Netzes (arteroid™) entsteht die Möglichkeit, die gemessenen Kurven mittels dieser künstlichen Intelligenz durch eine Simulation und den Vergleich mit Referenzpopulationen zu optimieren und somit eine einzigartig hohe Korrelation zu invasiv gemessenen Kurven nachzubilden (Schumacher et al. 2017). Dieser Vorgang benötigt abhängig von der Qualität der Aufnahme durchschnittlich zwischen fünf und fünfzehn Minuten Zeit (Kraushaar 2016).



Abbildung 7: Optimierung der gemessenen Kurven und Bildung einer Ausgleichskurve (rot)

Die Validierung der Messtechnik zur Ermittlung des zentralen Blutdrucks erfolgte anhand des invasiven Goldstandards durch Trinkmann et al. im Jahre 2020. Die Verwendung des VascAssist2® wurde als mindestens so genau wie andere auf dem Markt verfügbare Messmethoden beschrieben (Trinkmann et al. 2020).

Der VascAssist2® entschlüsselt auf dieser Grundlage die Gefäßfunktion als direkte physikalische Parameter und ermöglicht so den Vergleich unterschiedlicher Probanden. Zusätzlich kann ein „Gefäßalter“, welches als genauere Risikoprädiktor als das kalendarische Alter angesehen wird, abgeleitet werden. Dies kann als additives Tool

eine bessere Risikostratifizierung in der kardiovaskulären Prävention ermöglichen und als anschauliches Werkzeug in der Arzt-Patienten-Interaktion dienen.

4.5 Statistische Datenanalyse

Zur Speicherung der Daten der Pulswellenanalyse diente das Auswertungsprogramm „Vasometrix“, die Zusammenführung mit den Patientendaten erfolgte mithilfe von Microsoft Office Excel 2016. Die statistischen Analysen sowie Graphiken wurden mithilfe von IBM SPSS Statistics (Versionen 26 und 27) durchgeführt bzw. erstellt.

Die Charakteristika der Gesamtkohorte und der einzelnen Gruppen wurden deskriptiv dargestellt. Bei vorliegender Normalverteilung der quantitativen Merkmale erfolgte die Angabe mithilfe des arithmetischen Mittelwerts \pm der einfachen Standardabweichung, bei nicht vorhandener Normalverteilung mithilfe des Medians (25. Quartil – 75. Quartil). Aus Gründen der Vereinheitlichung wurde teilweise nur das arithmetische Mittel verwendet.

Qualitative Merkmale wurden in absoluter Anzahl und prozentuaalem Anteil angegeben. Extremwerte wurden als echte Ausreißer betrachtet und in der Analyse belassen, um eine Echtheit der Ergebnisse zu gewährleisten.

Die Testung der Variablen auf Normalverteilung erfolgte mittels des Shapiro-Wilk-Tests, die Überprüfung auf Varianzhomogenität mittels des Levene-Tests. Normalverteilung und Varianzhomogenität wurden jeweils bei einer Signifikanz von $>0,05$ angenommen. Aufgrund von Simulationsstudien, welche eine Robustheit des ungepaarten t-Tests gegenüber Verletzungen der Normalverteilungsannahme gezeigt haben, wurde auch bei nicht vorliegender Normalverteilung mit dem ungepaarten t-Test fortgefahren (Wilcox 2012). Aufgrund der vermuteten Überlegenheit im Falle heterogener Varianzen wurde der Welch-Test – unabhängig von vorliegender Varianzhomogenität – herangezogen (Kubinger, K. D., Rasch, D., & Moder, K. 2009; Ruxton 2006).

Um Unterschiede zwischen Gruppen oder Zeitpunkten festzustellen, wurden sowohl der gepaarte und ungepaarte t-Test als auch die einfaktorielle ANOVA mit einem Post-hoc-Mehrfachvergleich und dem Games-Howell-Test angewandt.

Zur Bestimmung der Genauigkeit der Modellvorhersage fanden ROC-Analysen („Receiver operating characteristic“-Analysen) und zur Bestimmung eines Schwellenwerts der Youden-Index Anwendung.

Zur Beschreibung von Zusammenhängen dienten Korrelationsanalysen. Die Aussagekraft der Ergebnisse wurde anhand der Angabe des Korrelationskoeffizienten r nach Pearson wie folgt kategorisiert:

- Sehr hohe Korrelation: $|r| \geq 0,8$
- Hohe Korrelation: $|r| \geq 0,6$ und $|r| < 0,8$
- Moderate Korrelation: $|r| \geq 0,4$ und $|r| < 0,6$
- Geringe Korrelation: $|r| \geq 0,1$ und $|r| < 0,4$

Zur Beschreibung der Korrelation zwischen mehreren Variablen diente der multiple Korrelationskoeffizient R nach Cohen. Folgende Interpretation fand Anwendung:

- Starke Korrelation: $|R| \geq 0,5$
- Moderate Korrelation: $|R| \geq 0,3$ und $|R| < 0,5$
- Schwache Korrelation: $|R| \geq 0,1$ und $|R| < 0,3$

Der multiple Determinationskoeffizient R^2 stellt das Quadrat des multiplen Korrelationskoeffizienten dar und beschreibt die aufgeklärte Varianz des Modells. Das korrigierte R^2 diente der Biasbeseitigung. Folgende Kategorisierung nach Cohen wurde angewendet:

- Starke Varianzaufklärung: $|R^2| \geq 0,26$
- Moderate Varianzaufklärung: $|R^2| \geq 0,13$ und $|R^2| < 0,26$
- Schwache Varianzaufklärung: $|R^2| \geq 0,02$ und $|R^2| < 0,13$

Um Zusammenhänge zwischen mehreren Variablen zu detektieren, erfolgte die Durchführung multipler linearer Regressionsanalysen. Als Voraussetzung hierfür wurde die Unabhängigkeit der Residuen mittels der Durbin-Watson-Statistik bestätigt und somit Autokorrelation ausgeschlossen. Der Ausschluss von Multikollinearität zwischen den Prädiktoren erfolgte mittels der Kollinearitätsstatistik.

Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt: Ergebnisse mit einem p-Wert von $<0,05$ wurden somit als statistisch signifikant gewertet und die Nullhypothese H_0 verworfen. Alle Tests erfolgten zweiseitig.

Zur besseren Übersichtlichkeit sind die statistisch signifikanten Ergebnisse im Ergebnisteil hervorgehoben und mit einem Sternchen (*) markiert.

5 Ergebnisse

5.1 Probanden

Das folgende Flussdiagramm stellt die Anzahl der durchgeführten Messungen und erhobenen Parameter graphisch dar.

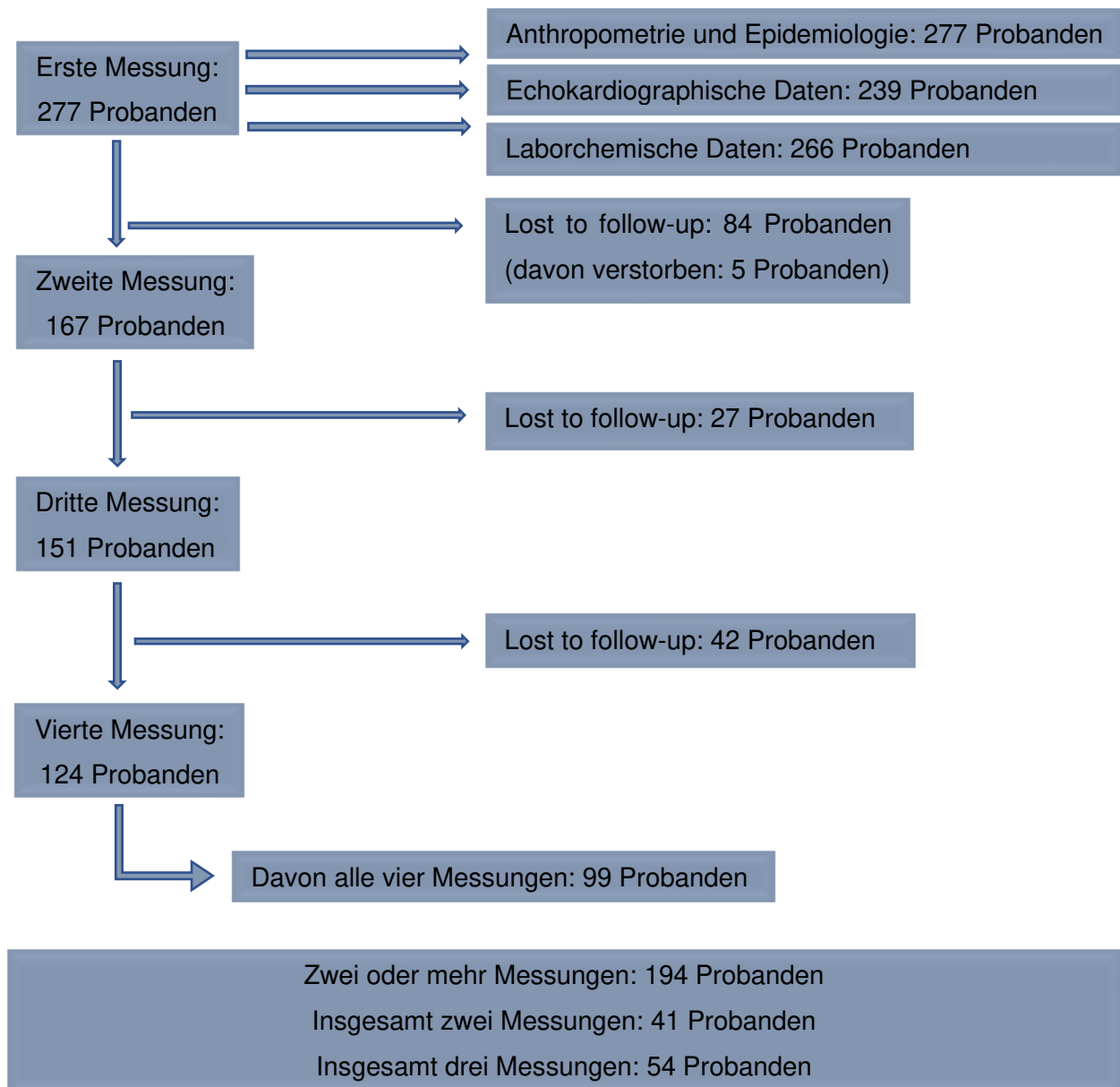


Abbildung 8: Übersicht über die Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Probanden

Als „Lost to follow-up“ wurden alle Studienteilnehmer definiert, welche im Verlauf nicht mehr zu einer Untersuchung erschienen sind oder eine neu aufgetretene

Kontraindikation zur Studienteilnahme (beispielsweise Schwangerschaft oder Shuntanlage) aufwiesen.

Während der Durchführung der Studie verstarben fünf Patienten an ihrer kardiovaskulären Erkrankung.

Bei einem selektiven Fehlen einzelner Parameter der Pulswellenanalyse erfolgte kein Ausschluss der Probanden. Ursächlich hierfür könnten Bewegungsartefakte sowie technische Defekte als auch anatomische Pathologien wie Stenosen der Arteria subclavia gewesen sein. Die aortale Pulswellengeschwindigkeit und der zentrale Blutdruck konnten in 100% der Fälle ermittelt werden.

Die Studie beinhaltet Daten einer Nachbildungsgenauigkeit von 94,94 % oder mehr.

Um einen möglichst langen Beobachtungszeitraum untersuchen und die Messungen miteinander vergleichen zu können, wurde für die meisten Analysen nur das Kollektiv betrachtet, welches sowohl die erste Messung (Zeitpunkt t0) als auch die vierte Messung (nach einem Jahr, Zeitpunkt t1) wahrnahm. Dieses Kollektiv beinhaltete 124 Probanden.

5.2 Basischarakterisierung des Gesamtkollektivs

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der epidemiologischen und anthropometrischen Daten des Gesamtkollektivs.

MERKMAL	VERTEILUNG
Geschlecht (männlich / weiblich)	212 / 65 (76,5% / 23,5%)
Alter bei der Erstmessung in Jahren	62,8 (54,21 – 69,27)
Gewicht in Kilogramm (kg)	85,0 (76,5 – 98,0)
Körpergröße in Zentimetern (cm)	174,17 ± 8,75
Body-Mass-Index in kg/m²	28,67 ± 4,73

Tabelle 1: Verteilung der epidemiologischen und anthropometrischen Daten des Gesamtkollektivs

Durchschnittlich wiesen die Probanden 3,71 kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Zu den bis zu fünf möglichen Faktoren zählten eine arterielle Hypertonie (80,5%), Dyslipidämie (52%), ein aktiver (29,2%) bzw. ehemaliger (40,1%) Nikotinkonsum, Diabetes mellitus (25,6%) sowie eine familiäre Disposition (54,5%).

Als ein „pack year“ (Packungsjahr) bezeichnet man eine gerauchte Packung Zigaretten pro Tag an jedem Tag des Jahres. Hiermit lässt sich der inhalative Tabakkonsum quantifizieren.

MERKMAL	HÄUFIGKEIT
Arterielle Hypertonie	80,5% (223)
Dyslipidämie	52% (144)
Nichtraucher	30,7% (85)
Aktive Raucher	29,2% (81)
Ex-Raucher	40,1% (111)
Anzahl an „pack years“ der Ex- bzw. aktiven Raucher	25 (10 – 40)
Diabetes mellitus	25,6% (71)
Familiäre Disposition	54,5% (151)
Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren (maximal fünf)	3,71 ± 1,14

Tabelle 2: Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren des Gesamtkollektivs

242 Probanden (87,4%) litten bei Studieneinschluss an einer manifesten atherosklerotischen Erkrankung.

MERKMAL	HÄUFIGKEIT
Atherosklerose	87,4% (242)
Chronisches Koronarsyndrom	79,8% (221)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	17,7% (49)
Akutes Koronarsyndrom in der Vorgeschichte	51,3% (142)
Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion	21,3% (59)
Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke (TIA) in der Vorgeschichte	6,5% (18)
Chronische Niereninsuffizienz (Glomeruläre Filtrationsrate <90 ml/min pro 1,73 m ²)	60,6% (168)

Tabelle 3: Verteilung der kardiovaskulären Erkrankungen des Gesamtkollektivs

5.3 Analyse der 124 über ein Jahr beobachteten Probanden

Nachfolgend werden die Ergebnisse derjenigen Probanden aufgeführt, bei denen eine Folgeuntersuchung nach einem Jahr stattfand (Stichprobengröße n=124).

5.3.1 Epidemiologische und anthropometrische Daten

MERKMAL	GESAMT (n=124)	MÄNNER (n=96)	FRAUEN (n=28)	p-Wert
Alter in Jahren	62,6 ± 10,31	62,26 ± 10,77	63,75 ± 8,65	0,505
BMI in kg/m ²	28,58 ± 4,6	28,77 ± 4,59	27,91 ± 4,63	0,385

Tabelle 4: Verteilung der epidemiologischen und anthropometrischen Daten

Von den 124 Teilnehmern waren 96 (77,4%) männlich und 28 (22,6%) weiblich. Tabelle 4 zeigt die Verteilung des Alters und Body-Mass-Index aller 124 Probanden sowie nach Geschlecht aufgeteilt. Die Frauen, die an der Studie teilgenommen haben, waren im Vergleich zu den Männern durchschnittlich etwas älter und wiesen einen niedrigeren BMI auf.

Die folgende Abbildung verdeutlicht den Altersdurchschnitt von 62,6 Jahren sowie das Überwiegen der männlichen Teilnehmer.

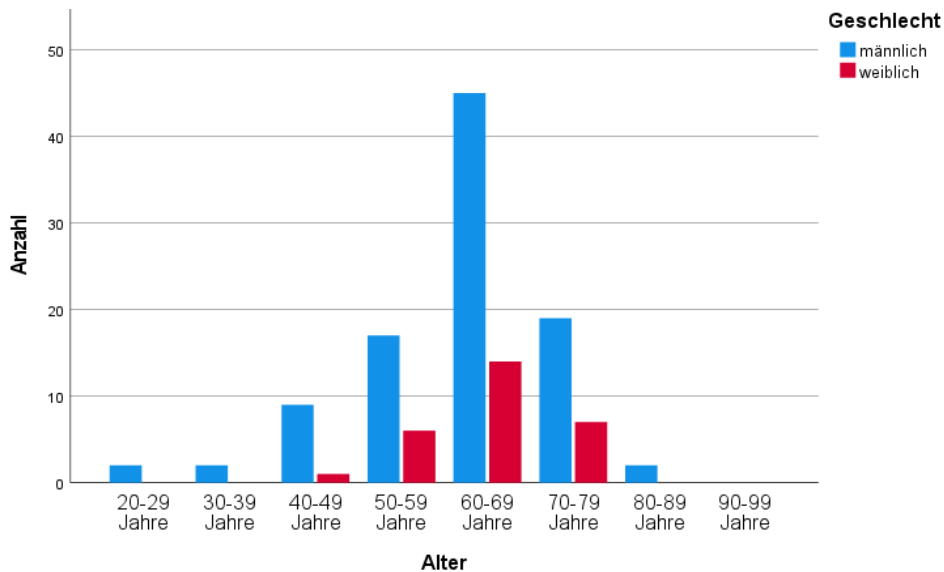


Abbildung 9: Altersverteilung nach Geschlecht

Der Einteilung in verschiedene Grade der Adipositas liegt die Definition der World Health Organization (WHO) zugrunde, bei welcher ein Normalgewicht als ein BMI zwischen 18,5 und 24,9 kg/m² definiert wird. Ab 25 kg/m² wird von Präadipositas und ab 30 kg/m² von Adipositas Grad I gesprochen. Adipositas Grad II liegt ab einem BMI von 35 kg/m² vor und einen BMI von ≥ 40 kg/m² bezeichnet man als Adipositas Grad III oder Adipositas permagna (World Health Organization 2000).

Innerhalb des untersuchten Kollektivs zeigten sich nur 22,6% der Probanden nicht adipös.

GRAD DER ADIPOSITAS	HÄUFIGKEIT
Keine Adipositas	22,6% (28)
Präadipositas	41,1% (51)
Adipositas Grad I	27,4% (34)
Adipositas Grad II	8,1% (10)
Adipositas Grad III	0,8% (1)

Tabelle 5: Verteilung des Grades der Adipositas

5.3.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Durchschnittlich wiesen die Probanden 3,04 kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF) auf. Zu den bis zu fünf möglichen Faktoren zählten auch in diesem Kollektiv eine arterielle Hypertonie (84,7%), Dyslipidämie (60,5%), ein aktiver (23,4%) bzw. ehemaliger (52,4%) Nikotinkonsum, Diabetes mellitus (27,4%) und eine familiäre Disposition (57,3%). Es zeigten sich hinsichtlich der vorliegenden kardiovaskulären Risikofaktoren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen.

MERKMAL	GESAMT (n=124)	MÄNNER (n=96)	FRAUEN (n=28)	p-Wert
Anzahl der CVRF	3,04 ± 1,11	3,11 ± 1,15	2,79 ± 0,92	0,168
Arterielle Hypertonie	84,7% (105)	85,4% (82)	82,1% (23)	0,675
Diabetes mellitus	27,4% (34)	30,2% (29)	17,9% (5)	0,2
Dyslipidämie	60,5% (75)	62,5% (60)	53,6% (15)	0,46
Familiäre Disposition	57,3% (71)	52,1% (50)	75% (21)	0,784
Aktive Raucher	23,4% (29)	26% (25)	14,3% (4)	0,973
Ex-Raucher	52,4% (65)	55,2% (53)	42,9% (12)	0,973
Nichtraucher	24,4% (30)	18,8% (18)	42,9% (12)	0,973
Pack years der Ex- bzw. aktiven Raucher	28,02 ± 21,19	29,03 ± 21,89	23,25 ± 17,26	0,324

Tabelle 6: Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren

5.3.3 Kardiovaskuläre Erkrankungen

115 Probanden (92,7%) litten bei Studieneinschluss an einer manifesten atherosklerotischen Erkrankung. Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der Häufigkeit der kardiovaskulären Erkrankungen.

MERKMAL	HÄUFIGKEIT
Atherosklerose	92,7% (115)
Chronisches Koronarsyndrom	86,3% (107)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	15,3 % (19)
Akutes Koronarsyndrom in der Vorgeschichte	52,4% (65)
Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion	21,0% (26)
Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte	6,5% (8)
Chronische Niereninsuffizienz (Glomeruläre Filtrationsrate <90 ml/min pro 1,73 m ²)	63,7% (79)

Tabelle 7: Verteilung der kardiovaskulären Erkrankungen

5.3.4 Echokardiographische Daten

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der transthorakalen Echokardiographien. Hierbei ließ sich durchschnittlich eine normale linksventrikuläre Ejektionsfraktion sowie Normwerte für den systolischen pulmonalarteriellen Druck (PAPsys) und die Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) – als Parameter für die rechtsventrikuläre Funktion – feststellen.

ECHOKARDIOGRAPHISCHER PARAMETER	ANZAHL	VERTEILUNG
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion in %	109	56,52 ± 10,52
PAPsys in mmHg	65	28 (24 - 34)
TAPSE in mm	60	22,97 ± 5,08
Interventrikuläres Septum in mm	103	11 (10 - 12)

Tabelle 8: Verteilung der echokardiographischen Daten

5.3.5 Laborchemische Daten

In der laborchemischen Untersuchung wurden überwiegend Normalbefunde detektiert (Tabelle 9). Obwohl insbesondere Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht wurden, zeigte sich ein durchschnittliches Low-Density-Lipoprotein (LDL) von über 100 mg/dL (Milligramm/Deziliter).

LABORCHEMISCHES MERKMAL	ANZAHL	VERTEILUNG
Leukozyten in giga/L	123	7,4 (6,1 – 9,3)
Hämoglobin in g/L	124	141,0 (126,0 – 149,75)
Hämoglobin A1c (HbA1c) in %	87	5,9 (5,6 – 6,3)
Kreatinin in mg/dL	124	0,9 (0,8 – 1,1)
Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in mL/min	124	82,05 ± 23,97
Gesamtcholesterin in mg/dL	105	172,46 ± 43,13
High-Density-Lipoprotein (HDL) in mg/dL	103	43,0 (38,0 – 51,0)
Low-Density-Lipoprotein (LDL) in mg/dL	104	103,15 ± 38,08
Triglyceride in mg/dL	114	124,0 (97,75 – 180,75)
C-reaktives Protein (CRP) in mg/L	107	5,23 (1,35 – 12,95)
Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) in mU/L	120	1,48 (1,07 – 2,38)

Tabelle 9: Verteilung der laborchemischen Daten

5.3.6 Medikation im Verlauf

Bei Studieneinschluss bestand überwiegend bereits eine medikamentöse Therapie. Die eingenommenen Medikamentenklassen zu den Zeitpunkten t0 und t1 sowie die Differenz innerhalb dieser zwölf Monate werden in den folgenden Tabellen aufgezeigt. Es wird deutlich, dass die Medikationsanzahl im Verlauf signifikant anstieg (Tabelle 10).

MERKMAL	Anzahl (t0)	Anzahl (t1)	Differenz	p-Wert
Anzahl der eingenommenen Medikationsklassen	4,45 ± 2,33	5,42 ± 1,89	0,97	<0,001*

Tabelle 10: Anzahl der eingenommenen Medikationsklassen im Verlauf

Aus Tabelle 11 geht hervor, dass innerhalb des beobachteten Zeitraums insbesondere die Einnahme von Thienopyridinen (ADP-Rezeptor/P2Y12-Rezeptor-Inhibitoren), Fettsenkern und Beta-Blockern signifikant zunahm.

MEDIKAMENT	Einnahme t0 in % (Anzahl)	Einnahme t1 in % (Anzahl)	Differenz in % (Anzahl)
Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer)	44,4% (55)	52,4% (65)	+8% (10)
Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonist (AT1-Antagonist)	34,7% (43)	37,1% (46)	+2,4% (3)
Beta-Blocker	71% (88)	80,6% (100)	+9,6% (12)
Thiazid-Diuretikum	34,7% (43)	31,5% (39)	-3,2% (4)
Schleifendiuretikum	19,4% (24)	20,2% (25)	+0,8% (1)
Aldosteronantagonist	20,2% (25)	23,4% (29)	+3,2% (4)
Nitrat	6,5% (8)	8,9% (11)	+2,4% (3)
Calciumantagonist	21,8% (27)	29% (36)	+7,2% (9)
Statin	69,4% (86)	87,1% (108)	+17,7% (22)
Fettsenker (Statin, Ezetimib, PCSK9-Hemmer)	69,4% (86)	89,5% (111)	+20,1% (25)
Acetylsalicylsäure	59,7% (74)	72,6% (90)	+12,9% (16)
Thienopyridin	17,7% (22)	41,9% (52)	+24,2% (30)
Vitamin-K-Antagonist	5,6% (7)	6,5% (8)	+0,9% (1)
Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)	13,7% (17)	15,3% (19)	+1,6% (2)
Insulin	11,3% (14)	13,7% (17)	+2,4% (3)
Orales Antidiabetikum	15,3% (19)	20,2% (25)	+4,9% (6)
Zentral wirksames Antihypertensivum	6,5% (8)	8,1% (10)	+1,6% (2)

Tabelle 11: Medikationseinnahme im Verlauf

5.3.7 Akutes Koronarsyndrom und kardiovaskuläres Ereignis

Das akute Koronarsyndrom (ACS) stellt einen Sammelbegriff für folgende Erkrankungen dar:

- ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI)
- Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI)
- Instabile Angina Pectoris
- Plötzlicher Herztod

Diese Dissertationsarbeit definiert als kardiovaskuläres Ereignis (KVE) das Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Kardial bedingter Tod
- Akutes Koronarsyndrom
- Bypass-Operation
- Perkutane Transluminale Koronarangioplastie (PTCA)
- Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke

Nach Studieneinschluss kam es innerhalb des Beobachtungszeitraumes bei 22 Probanden zu einem kardiovaskulären Ereignis, wovon sich 16 als Rezidivereignis darstellten.

MERKMAL	HÄUFIGKEIT
Kardiovaskuläres Ereignis nach der ersten Messung	17,7% (22)
Davon als Rezidivereignis	72,72% (16)

Tabelle 12: Kardiovaskuläres Ereignis nach Studieneinschluss

5.3.8 Parameter der Pulswellenanalyse

5.3.8.1 Parameter der Pulswellenanalyse im Verlauf

In der folgenden Tabelle findet eine Gegenüberstellung der Parameter der Pulswellenanalyse der Zeitpunkte t0 und t1 statt.

Lediglich die Pulswellengeschwindigkeit verbesserte sich innerhalb des beobachteten Zeitraums, allerdings ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen. Alle anderen Parameter zeigten eine statistisch signifikante Verschlechterung.

Die zentralen Blutdrücke wiesen innerhalb der 12 Monate einen stärkeren Anstieg als die brachialen Drücke auf. Nichtsdestotrotz lagen zu beiden Zeitpunkten normotone Werte vor.

PARAMETER	Anzahl	t0	t1	Differenz	p-Wert
cBPsys in mmHg	124	113,58 ± 18,11	122,19 ± 18,13	+8,61	<0,01*
cBPdias in mmHg	124	72,04 ± 13,11	77,45 ± 13,02	+5,41	<0,01*
cBPMitt in mmHg	124	89,19 ± 13,97	96,37 ± 13,93	+7,18	<0,01*
cPP in mmHg	124	41,55 ± 13,4	44,74 ± 14,97	+3,19	0,008*
Alx@75 in %	118	10,01 ± 17,79	19,43 ± 16,79	+9,42	<0,01*
AP in mmHg	118	6,85 ± 9,03	11,41 ± 9,98	+4,56	<0,01*
bBPsys in mmHg	124	129,61 ± 18,52	135,77 ± 18,24	+6,16	<0,01*
bBPdias in mmHg	124	71,82 ± 12,51	76,5 ± 12,22	+4,68	<0,01*
bBPMitt in mmHg	124	89,77 ± 13,4	96,81 ± 13,26	+7,04	<0,01*
PP-Ampl in mmHg	124	16,03 ± 9,05	13,58 ± 8,08	-2,45	0,01*
PWV in m/s	124	9,97 ± 2,55	9,59 ± 2,23	-0,38	0,095

Tabelle 13: Veränderung der Parameter der Pulswellenanalyse im Verlauf

Tabelle 14 zeigt die mithilfe eines ungepaarten t-Tests ermittelte Verteilung der Differenz (Δ) der Parameter der Pulswellenanalyse zwischen t1 und t0 in Abhängigkeit der zum Zeitpunkt der ersten Messung erhobenen linksventrikulären Ejektionsfraktion. Als normale LVEF wurde bei Frauen ein Wert von mindestens 54% und bei Männern von mindestens 52% definiert. Anhand der Daten ließen sich zwischen der Gruppe mit einer normalen und der Gruppe mit einer eingeschränkten LVEF keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Progression der Pulswellenparameter feststellen.

PARAMETER	Normale LVEF (n=82)	Eingeschränkte LVEF (n=27)	Differenz	p-Wert
Δ cBPsys in mmHg	7,12 ± 17,85	11,68 ± 23,76	4,56	0,293
Δ PWV in m/s	-0,12 ± 2,22	-0,71 ± 3,47	-0,59	0,414

Tabelle 14: Veränderungen der Parameter der Pulswellenanalyse in Abhängigkeit der linksventrikulären Ejektionsfraktion bei Studieneinschluss

5.3.8.2 Verteilung der Parameter der Pulswellenanalyse in Abhängigkeit der Anthropometrie

Eine geringe Körpergröße ging statistisch signifikant mit einem hohen zentralen Pulsdruck, Augmentationsindex, Augmentationsdruck sowie einer geringeren Pulsdruckamplifikation einher. Der Zusammenhang zwischen der Körpergröße und dem AIx stellte sich moderat, die anderen Korrelationen gering dar.

Weiterhin ließ sich eine geringe positive Korrelation zwischen dem Body-Mass-Index und der aortalen Pulswellengeschwindigkeit erkennen.

PARAMETER t0	n	Körpergröße		Body-Mass-Index	
		r	p	r	p
cBPsys in mmHg	124	-0,93	0,305	-0,022	0,808
cBPdias in mmHg	124	0,12	0,185	0,008	0,929
cBPmitt in mmHg	124	-0,013	0,882	-0,038	0,677
cPP in mmHg	124	-0,243	0,007*	-0,038	0,677
AIx@75 in %	120	-0,413	<0,001*	-0,171	0,061
AP in mmHg	120	-0,359	<0,001*	-0,158	0,085
bBPsys in mmHg	124	0,01	0,912	0,018	0,838
bBPdias in mmHg	124	0,118	0,193	0,013	0,89
bBPmitt in mmHg	124	-0,003	0,971	-0,004	0,968
PP-Ampl in mmHg	124	0,206	0,021*	0,082	0,365
PWV in m/s	124	0,031	0,732	0,211	0,018*

Tabelle 15: Korrelation von Parametern der Pulswellenanalyse mit der Körpergröße und dem BMI

5.3.8.3 Verteilung der Parameter der Pulswellenanalyse in Abhängigkeit des Geschlechts

Tabelle 16 zeigt die Verteilung der Parameter der Pulswellenanalyse in Abhängigkeit des Geschlechts.

Frauen wiesen einen höheren zentralen systolischen Blutdruck, Augmentationsindex und -druck auf, die restlichen Pulswellenparameter stellten sich niedriger als bei den Männern dar. Statistisch signifikant zeigten sich die Unterschiede im zentralen und brachialen diastolischen Blutdruck, zentralen Pulsdruck, Augmentationsindex und Augmentationsdruck.

PARAMETER	Männer (n=96)	Frauen (n=28)	Differenz Δ	p-Wert
cBPsys in mmHg	113,31 ± 18,8	114,53 ± 15,79	-1,22	0,756
cBPdias in mmHg	74,0 ± 12,53	65,32 ± 13,01	8,68	0,002*
cBPmitt in mmHg	90,2 ± 14,22	85,72 ± 12,72	4,48	0,136
cPP in mmHg	39,31 ± 12,1	49,21 ± 14,99	-9,9	<0,001*
Alx@75 in %	7,1 ± 18,34	19,56 ± 11,71	-12,46	<0,001*
AP in mmHg	5,08 ± 8,56	11,98 ± 8,82	-6,9	<0,001*
bBPsys in mmHg	129,93 ± 18,55	128,5 ± 18,68	1,43	0,72
bBPdias in mmHg	73,68 ± 12,28	65,41 ± 11,26	8,27	0,002*
bBPmitt in mmHg	90,7 ± 13,87	86,61 ± 11,33	4,09	0,156
PP-Ampl in mmHg	16,62 ± 9,15	13,97 ± 8,55	2,65	0,174
PWV in m/s	10,05 ± 2,79	9,69 ± 1,47	0,36	0,375

Tabelle 16: Verteilung der Parameter der Pulswellenanalyse nach dem Geschlecht

5.3.8.4 Verteilung der Parameter der Pulswellenanalyse nach dem Alter

Altersklasse	n	cBPsys in mmHg	Anzahl Männer	cBPsys in mmHg	Anzahl Frauen	cBPsys in mmHg
40-49 Jahre	10	107,54 ± 15,81	9	106,97 ± 16,66	1	112,64
50-59 Jahre	23	111,54 ± 19,64	17	109,08 ± 21,32	6	118,49 ± 12,76
60-69 Jahre	59	114,28 ± 18,28	45	116,41 ± 19,72	14	107,45 ± 10,41
≥ 70 Jahre	28	117,8 ± 17,38	21	115,21 ± 15,39	7	125,55 ± 21,82
Gesamt	124	113,59 ± 18,11	96	113,31 ± 18,8	28	114,53 ± 15,79
Altersklasse	n	PWV in m/s	Anzahl Männer	PWV in m/s	Anzahl Frauen	PWV in m/s
40-49 Jahre	10	9,61 ± 2,7	9	9,76 ± 2,82	1	8,23
50-59 Jahre	23	9,23 ± 1,93	17	9,32 ± 2,08	6	8,96 ± 1,58
60-69 Jahre	59	10,4 ± 2,35	45	10,41 ± 2,58	14	10,36 ± 1,43
≥ 70 Jahre	28	10,22 ± 3,14	21	10,57 ± 3,53	7	9,19 ± 0,98
Gesamt	124	9,97 ± 2,55	96	10,05 ± 2,79	28	9,69 ± 1,47
Altersklasse	n	Alx@75	Anzahl Männer	Alx@75	Anzahl Frauen	Alx@75
40-49 Jahre	9	3,77 ± 11,53	8	8,22 ± 7,9	1	27,384
50-59 Jahre	23	12,52 ± 20,2	17	8,16 ± 20,52	6	24,86 ± 14,21
60-69 Jahre	56	9,64 ± 16,82	42	8,51 ± 18,75	14	13,04 ± 8,39
≥ 70 Jahre	28	14,46 ± 17,05	21	10,3 ± 17,08	7	26,94 ± 9,73
Gesamt	120	10,01 ± 17,79	92	7,1 ± 18,34	28	19,56 ± 11,71

Tabelle 17: Verteilung der Parameter der Pulswellenanalyse nach der Altersklasse und dem Geschlecht

Tabelle 17 stellt die Werte des zentralen systolischen Blutdrucks, der aortalen Pulswellengeschwindigkeit sowie des auf eine Herzfrequenz von 75/Minute normierten Augmentationsindex in Abhängigkeit der Altersklasse und des Geschlechts dar. Bei einem Anstieg des Alters ließ sich auch ein Anstieg der Parameter der Pulswellenanalyse verzeichnen.

In der Korrelationsanalyse zeigte sich dieser Zusammenhang hinsichtlich des zentralen ($p=0,041^*$, $r=0,184$) und brachialen systolischen Blutdrucks ($p=0,035^*$, $r=0,189$), des zentralen Pulsdrucks ($p<0,001^*$, $r=0,311$), des Augmentationsindex ($p=0,004^*$, $r=0,259$) und -drucks ($p=0,005^*$, $r=0,254$) sowie der aortalen Pulswellengeschwindigkeit ($p=0,013^*$, $r=0,223$) statistisch signifikant.

5.3.8.5 Verteilung der Parameter der Pulswellenanalyse in Abhängigkeit der Medikation

Unter der Einnahme von Beta-Blockern wurden statistisch signifikant höhere aortale Pulswellengeschwindigkeiten gemessen, wie die nachfolgende Tabelle zeigt.

PARAMETER	Mit Beta-Blockern (n=88)	Ohne Beta-Blocker (n=36)	Differenz Δ	p-Wert
cBPsys in mmHg	112,94 \pm 17,43	115,17 \pm 19,84	-2,23	0,535
cBPdias in mmHg	71,9 \pm 13,08	72,37 \pm 13,34	-0,47	0,857
cBPmitt in mmHg	88,76 \pm 13,37	90,25 \pm 15,5	-1,49	0,592
cPP in mmHg	41,03 \pm 13,49	42,8 \pm 13,27	-1,77	0,508
Alx@75 in %	9,92 \pm 18,13	10,23 \pm 17,2	-0,31	0,93
AP in mmHg	6,8 \pm 9,11	6,43 \pm 9,09	0,37	0,837
bBPsys in mmHg	128,32 \pm 17,82	132,76 \pm 20,03	-4,44	0,227
bBPdias in mmHg	71,18 \pm 12,67	73,36 \pm 12,12	-2,18	0,381
bBPmitt in mmHg	88,95 \pm 13,36	91,78 \pm 13,49	-2,83	0,288
PP-Ampl in mmHg	15,39 \pm 8,69	17,59 \pm 9,84	-2,2	0,22
PWV in m/s	10,28 \pm 2,73	9,21 \pm 1,87	1,07	0,014*

Tabelle 18: Verteilung der Parameter der Pulswellenanalyse in Abhängigkeit der Einnahme von Beta-Blockern

Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Betrachtung von AT1-Antagonisten, ACE-Hemmern sowie Fettsenkern, zu welchen hier Statine, Ezetimib und PCSK-9-Hemmer gezählt wurden, festgestellt werden.

Die folgende Tabelle zeigt die durch eine einfaktorielle ANOVA ermittelte Verteilung der Veränderungen des zentralen systolischen Blutdrucks und der aortalen

Pulswellengeschwindigkeit zwischen den beiden Messzeitpunkten in Abhängigkeit der eingenommenen Medikamentenklassen.

Die zentralen Parameter der Probanden unter der Therapie mit Calciumkanalantagonisten oder ACE-Hemmern stiegen im Verlauf weniger stark als die der Probanden unter der Therapie mit Beta-Blockern an. Diese Ergebnisse erwiesen sich allerdings nicht als statistisch signifikant. Auch eine durchgeführte Post-Hoc-Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede.

PARAMETER	Mit Calciumkanalantagonisten oder ACE-Hemmern (n=11)	Mit Beta-Blockern (n=32)	Mit beiden Gruppen (n=57)	Keine der beiden Gruppen (n=24)	p-Wert
Δ cBP _{sys} in mmHg	3,94 ± 20,08	12,54 ± 23,0	6,8 ± 18,23	9,77 ± 18,3	0,487
Δ PWV in m/s	0,09 ± 1,62	0,21 ± 3,36	-0,72 ± 2,29	-0,54 ± 1,69	0,343

Tabelle 19: Veränderungen der Parameter der Pulswellenanalyse in Abhängigkeit der Medikationseinnahme

5.3.8.6 Verteilung der Parameter der Pulswellenanalyse in Abhängigkeit der vorliegenden kardiovaskulären Risikofaktoren

Es ließen sich statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich des zentralen und brachialen systolischen Blutdrucks sowie des Pulsdrucks in Abhängigkeit des Vorliegens eines Diabetes mellitus erkennen. Diabetiker zeigten hierbei jeweils höhere Werte.

PARAMETER	Mit Diabetes mellitus (n=34)	Ohne Diabetes mellitus (n=90)	Differenz Δ	p-Wert
cBP _{sys} in mmHg	119,94 ± 17,86	111,18 ± 17,71	8,76	0,016*
cBP _{dias} in mmHg	73,34 ± 11,0	71,55 ± 13,84	1,8	0,497
cPP in mmHg	46,6 ± 13,34	39,64 ± 12,99	6,96	0,009*
AIx@75 in %	10,17 ± 18,93	9,95 ± 17,48	0,22	0,953
AP in mmHg	7,39 ± 10,66	6,44 ± 8,5	0,95	0,619
bBP _{sys} in mmHg	136,94 ± 18,83	126,84 ± 17,72	10,1	0,006*
bBP _{dias} in mmHg	73,3 ± 11,7	71,25 ± 12,82	2,05	0,418
PWV in m/s	10,07 ± 2,45	9,93 ± 2,6	0,15	0,776

Tabelle 20: Verteilung der Parameter der Pulswellenanalyse in Abhängigkeit des Vorliegens eines Diabetes mellitus

Es lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede der Parameter der zentralen Hämodynamik in Abhängigkeit des Raucherstatus vor:

PARAMETER	Aktive Raucher (n=29)	Nichtraucher (n=30)	Ex-Raucher (n=65)	p-Wert
cBPsys in mmHg	112,49 ± 14,28	111,92 ± 17,71	114,84 ± 19,88	0,717
cBPdias in mmHg	73,9 ± 13,59	72,43 ± 9,86	71,03 ± 14,23	0,61
cBPMitt in mmHg	89,76 ± 12,54	88,87 ± 11,59	89,09 ± 15,66	0,968
cPP in mmHg	38,59 ± 11,44	39,49 ± 14,8	43,82 ± 13,32	0,136
Alx@75 in %	7,4 ± 20,07	11,67 ± 16,79	10,48 ± 17,26	0,638
AP in mmHg	4,61 ± 8,57	6,52 ± 8,31	7,72 ± 9,57	0,311
bBPsys in mmHg	129,41 ± 15,53	126,92 ± 19,69	130,94 ± 19,3	0,618
bBPdias in mmHg	74,63 ± 13,44	71,67 ± 9,97	70,63 ± 13,09	0,361
bBPMitt in mmHg	92,16 ± 12,37	89,19 ± 11,92	88,98 ± 14,51	0,55
PP-Ampl in mmHg	16,92 ± 7,85	15,0 ± 7,48	16,1 ± 10,21	0,717
PWV in m/s	10,14 ± 2,69	9,41 ± 1,8	10,15 ± 2,77	0,389

Tabelle 21: Verteilung der Parameter der Pulswellenanalyse in Abhängigkeit des Raucherstatus

5.3.8.7 Korrelationsanalysen der Parameter der Pulswellenanalyse mit dem Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin, der glomerulären Filtrationsrate und der linksventrikulären Ejektionsfraktion

Es ließen sich keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen dem LDL-Wert und den Parametern der zentralen Hämodynamik feststellen.

Die glomeruläre Filtrationsrate korrelierte statistisch signifikant negativ mit dem Augmentationsindex, dem Augmentationsdruck sowie der aortalen Pulswellengeschwindigkeit.

Es lag eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen der linksventrikulären Ejektionsfraktion und den zentralen und brachialen systolischen Blutdrücken, den zentralen und brachialen mittelarteriellen Blutdrücken, dem zentralen Pulsdruck, dem Augmentationsdruck sowie dem Augmentationsindex vor. Die LVEF korrelierte weiterhin statistisch signifikant negativ mit der aortalen Pulswellengeschwindigkeit.

PARAMETER		LDL-Cholesterin	GFR	LVEF
cBPsys in mmHg	r	0,082	0,006	0,307
	p	0,407	0,947	0,001*
	n	104	124	109
cBPdias in mmHg	r	0,068	0,112	0,065
	p	0,492	0,215	0,503
	n	104	124	109
cBPmitt in mmHg	r	0,079	0,074	0,205
	p	0,426	0,412	0,033*
	n	104	124	109
cPP in mmHg	r	0,046	-0,102	0,361
	p	0,641	0,262	<0,01*
	n	104	124	109
Alx@75 in %	r	0,069	-0,217	0,248
	p	0,493	0,018*	0,01*
	n	100	120	106
AP in mmHg	r	0,042	-0,233	0,23
	p	0,679	0,01*	0,018*
	n	100	120	106
bBPsys in mmHg	r	0,042	0,092	0,35
	p	0,675	0,311	<0,01*
	n	104	124	109
bBPdias in mmHg	r	0,069	0,083	0,158
	p	0,484	0,357	0,1
	n	104	124	109
bBPmitt in mmHg	r	0,095	0,067	0,29
	p	0,336	0,458	0,002*
	n	104	124	109
PP-Ampl in mmHg	r	-0,074	0,175	0,078
	p	0,454	0,051	0,42
	n	104	124	109
PWV in m/s	r	0,116	-0,289	-0,336
	p	0,24	0,001*	<0,01*
	n	104	124	109

Tabelle 22: Korrelationen der Parameter der Pulswellenanalyse mit dem LDL-Cholesterin, der GFR und LVEF

5.3.8.8 Verteilung der Parameter der Pulswellenanalyse in Abhängigkeit des Vorliegens einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Die Gruppe mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit wies statistisch signifikant höhere Mittelwerte für die Pulsdruckamplifikation sowie die Pulswellengeschwindigkeit auf.

PARAMETER	Mit pAVK (n=19)	Ohne pAVK (n=105)	Differenz Δ	p-Wert
cBPsys in mmHg	115,17 \pm 13,85	113,31 \pm 18,82	1,81	0,69
cBPdias in mmHg	70,98 \pm 12,1	72,23 \pm 13,32	-1,25	0,704
cBPmitt in mmHg	89,45 \pm 11,89	89,15 \pm 14,37	0,3	0,932
cPP in mmHg	44,14 \pm 9,91	41,08 \pm 13,93	3,06	0,385
Alx@75 in %	13,39 \pm 15,57	9,41 \pm 18,15	3,98	0,385
AP in mmHg	6,87 \pm 6,69	6,65 \pm 9,46	0,22	0,926
bBPsys in mmHg	136,74 \pm 19,52	128,32 \pm 18,13	8,42	0,068
bBPdias in mmHg	70,25 \pm 10,96	72,1 \pm 12,79	-1,84	0,557
bBPmitt in mmHg	90,86 \pm 13,26	89,58 \pm 13,49	1,28	0,703
PP-Ampl in mmHg	21,63 \pm 8,78	15,01 \pm 8,76	6,61	0,003*
PWV in m/s	11,07 \pm 2,88	9,77 \pm 2,45	1,3	0,04*

Tabelle 23: Verteilung der Parameter der Pulswellenanalyse in Abhängigkeit des Vorliegens einer pAVK

5.3.8.9 Zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse

In der weiteren Analyse wurde untersucht, ob es möglich ist, zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse anhand der Parameter der zentralen Hämodynamik zu prädictieren.

Tabelle 24 zeigt die durch ungepaarte t-Tests ermittelte Verteilung der Parameter der Pulswellenanalyse der ersten Messung sowie die Verteilung der innerhalb eines Jahres gemessenen Differenz der Pulswellenparameter in Abhängigkeit des zukünftigen Auftretens eines kardiovaskulären Ereignisses.

Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden, jedoch zeigte sich eine initial erhöhte Pulswellengeschwindigkeit bei Patienten, die im Verlauf ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten.

PARAMETER	KVE im Verlauf (n=22)	Kein KVE im Verlauf (n=102)	Differenz Δ	p-Wert
cBPsys in mmHg	110,66 \pm 13,72	114,22 \pm 18,92	-3,56	0,406
cBPdias in mmHg	70,09 \pm 8,96	72,46 \pm 13,84	-2,37	0,318
cPP in mmHg	40,58 \pm 10,85	41,76 \pm 13,93	-1,18	0,709
Alx@75 in %	7,14 \pm 18,53	10,58 \pm 17,67	-3,44	0,431
AP in mmHg	5,18 \pm 9,37	6,99 \pm 9,03	-1,81	0,419
bBPsys in mmHg	127,34 \pm 15,2	130,1 \pm 19,18	-2,76	0,528
bBPdias in mmHg	69,11 \pm 9,28	72,4 \pm 13,06	-3,29	0,264
PP-Ampl in mmHg	16,68 \pm 9,92	15,88 \pm 8,9	0,8	0,711
PWV in m/s	10,79 \pm 3,75	9,79 \pm 2,2	1,0	0,239
Δ cBPsys in mmHg	6,58 \pm 17,29	9,04 \pm 20,23	-2,46	0,598
Δ PWV in m/s	-0,99 \pm 3,05	-0,24 \pm 2,33	-0,75	0,198

Tabelle 24: Verteilung der Parameter der Pulswellenanalyse in Abhängigkeit des zukünftigen Auftretens eines kardiovaskulären Ereignisses

Eine ROC-Analyse zeigte, dass sich der zentrale systolische Blutdruck und die aortale Pulswellengeschwindigkeit nicht zur Vorhersage eines kardiovaskulären Ereignisses eignen (Fläche unter der Kurve 0,461 bzw. 0,529).

5.3.8.10 Multiple lineare Regressionsanalysen der aortalen Pulswellengeschwindigkeit und des zentralen Blutdrucks

MERKMAL		PWV t0	cBPsys t0
Alter in Jahren (n=124)	r	0,223	0,184
	p	0,013*	0,041*
BMI in kg/m ² (n=124)	r	0,211	-0,022
	p	0,018*	0,808
Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren (n=124)	r	0,106	0,263
	p	0,24	0,003*
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (n=109)	r	-0,336	0,307
	p	<0,001*	0,001*
Glomeruläre Filtrationsrate (n=124)	r	-0,289	0,006
	p	0,001*	0,947

Tabelle 25: Korrelationsanalysen der aortalen Pulswellengeschwindigkeit und des zentralen systolischen Blutdrucks

Eine hohe aortale Pulswellengeschwindigkeit ging statistisch signifikant mit einem höheren Alter und BMI sowie einer schlechteren linksventrikulären Ejektionsfraktion und laborchemischen Nierenfunktion einher.

Ein hoher zentraler systolischer Blutdruck ging statistisch signifikant mit einem höheren Alter, einer besseren linksventrikulären Ejektionsfraktion und mehr kardiovaskulären Risikofaktoren einher.

Es erfolgte die Durchführung einer multiplen linearen Regressionsanalyse der aortalen Pulswellengeschwindigkeit anhand von 109 Probanden. Als Prädiktoren des Modells dienten das Alter, der Body-Mass-Index, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion sowie die glomeruläre Filtrationsrate. Die Durbin-Watson-Statistik hatte einen Wert von 1,73, wonach keine Autokorrelation der Residuen vorlag. Die durchgeführte Kollinearitätsstatistik zeigte keine Multikollinearität. Die Residuen entsprachen damit der Normalverteilungskurve. Das Modell hatte mit einem R von 0,442 und einem R^2 von 0,196 (korrigiertes $R^2 = 0,165$) eine moderate Korrelation und moderate Anpassungsgüte. Die ausgewählten Prädiktoren sagten statistisch signifikant die bei Studieneinschluss gemessene aortale Pulswellengeschwindigkeit voraus ($p < 0,001$). Folgende Regressionsgleichung ließ sich aufstellen:

$$aoPWV[m/s] = 0,149 \times \text{Alter [Jahre]} + 0,152 \times \text{BMI [kg/m}^2\text{]} \\ - 0,29 \times \text{LVEF [\%]} - 0,155 \times \text{GFR [ml/min]}$$

Weiterhin erfolgte die Durchführung einer multiplen linearen Regressionsanalyse des zentralen systolischen Blutdrucks anhand der Prädiktoren Alter, linksventrikuläre Ejektionsfraktion sowie Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren. Die Durbin-Watson-Statistik zeigte mit 2,212 keine Autokorrelation der Residuen an. Die durchgeführte Kollinearitätsstatistik zeigte keine Multikollinearität. Die Residuen entsprachen auch hier der Normalverteilungskurve. Das Modell zeigte mit einem R von 0,439 und einem R^2 von 0,193 (korrigiertes $R^2 = 0,169$) ebenfalls eine moderate Korrelation und moderate Anpassungsgüte. Die untersuchten Prädiktoren sagten statistisch signifikant den bei Studieneinschluss gemessenen zentralen systolischen Blutdruck voraus ($p < 0,001$).

Es ließ sich die folgende Regressionsgleichung aufstellen:

$$cBP[mmHg] = 0,101 \times \text{Alter [Jahre]} + 0,338 \times \text{LVEF [\%]} \\ + 0,284 \times \text{kardiovaskuläre Risikofaktoren [Anzahl]}$$

5.4 Kardiovaskuläre Mortalität

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der Parameter der Pulswellenanalyse der ersten Messung in Abhängigkeit des Auftretens eines kardiovaskulären (KV) Todes im Laufe der Nachbeobachtungszeit.

Die Probanden, die im Laufe der Studie verstorben sind, wiesen durchschnittlich statistisch signifikant niedrigere Werte für die zentralen und brachialen systolischen und mittelarteriellen Blutdrücke und den zentralen Pulsdruck sowie statistisch signifikant höhere Werte für die aortale Pulswellengeschwindigkeit auf.

Weiterhin zeigte sich in dieser Gruppe eine statistisch signifikant niedrigere linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

PARAMETER t0	KV Tod (n=5)	Kein KV Tod (n=272)	Differenz Δ	p-Wert
cBPsys in mmHg	88,53 \pm 11,97	114,38 \pm 18,67	-25,85	0,002*
cBPdias in mmHg	61,36 \pm 13,79	72,77 \pm 13,59	-11,41	0,064
cBPMitt in mmHg	73,22 \pm 12,41	89,96 \pm 14,34	-16,74	0,01*
cPP in mmHg	27,17 \pm 11,4	41,61 \pm 14,95	-14,44	0,033*
Alx@75 in %	0,04 \pm 5,83	9,31 \pm 17,51	-9,27	0,292
AP in mmHg	0,23 \pm 2,96	6,84 \pm 10,41	-6,61	0,206
bBPsys in mmHg	106,4 \pm 16,84	129,87 \pm 18,64	-23,47	0,006*
bBPdias in mmHg	63,35 \pm 17,44	72,29 \pm 13,03	-8,94	0,132
bBPMitt in mmHg	76,39 \pm 13,87	90,37 \pm 13,76	-13,98	0,025*
PP-Ampl in mmHg	17,87 \pm 5,49	15,49 \pm 8,64	2,38	0,54
PWV in m/s	12,83 \pm 1,29	9,76 \pm 2,5	3,07	0,007*

Tabelle 26: Verteilung der Parameter der Pulswellenanalyse in Abhängigkeit des Auftretens eines kardiovaskulären Todes

MERKMAL	KV Tod (n=4)	Kein KV Tod (n=235)	Differenz Δ	p-Wert
LVEF in %	45,00 \pm 12,25	55,79 \pm 10,46	-10,79	0,042*

Tabelle 27: Verteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion in Abhängigkeit des Auftretens eines kardiovaskulären Todes

Zur Beurteilung der Modellgüte der Vorhersage eines kardiovaskulären Todes anhand des zentralen systolischen Blutdrucks, der aortalen Pulswellengeschwindigkeit sowie der linksventrikulären Ejektionsfraktion erfolgte die Durchführung von ROC-Analysen.

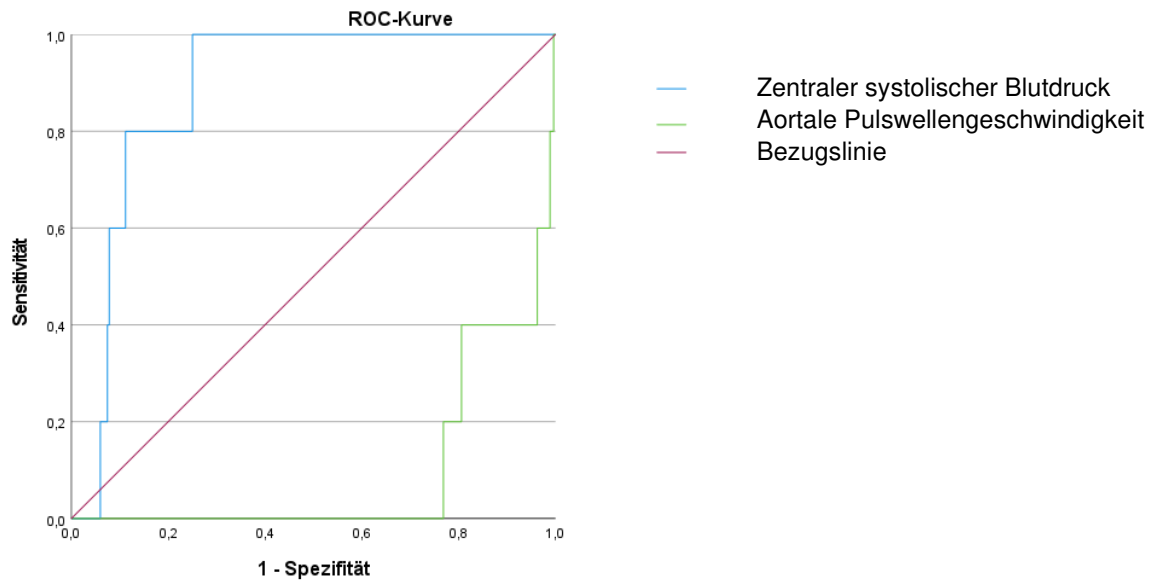


Abbildung 10: ROC-Kurven des zukünftigen Auftretens eines kardiovaskulären Todes anhand des zentralen systolischen Blutdrucks und der aortalen Pulswellengeschwindigkeit

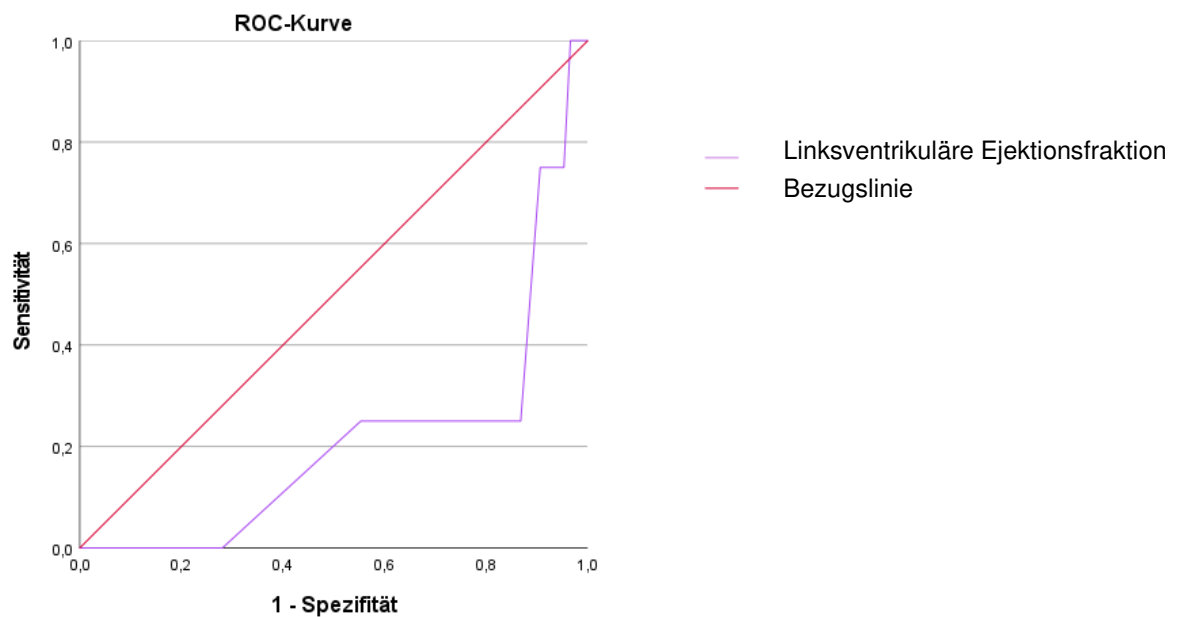


Abbildung 11: ROC-Kurve des zukünftigen Auftretens eines kardiovaskulären Todes anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion

Zur Bestimmung der Modellgüte diente die Fläche unter der Kurve. Hierbei wurde deutlich, dass sich die aortale Pulswellengeschwindigkeit in diesem Kollektiv optimal zur Prädiktion eines kardiovaskulären Todes eignete. Das Modell stellt ein sehr gutes logistisches Regressionsmodell dar.

Variable	Fläche unter der Kurve
Zentraler systolischer Blutdruck t0	0,096
Aortale Pulswellengeschwindigkeit t0	0,885
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion t0	0,212

Tabelle 28: Fläche unter der ROC-Kurve

Mithilfe des Youden-Index erfolgte die Festlegung eines Schwellenwertes. Der maximale Youden-Index lag bei 0,75. Durch den so ermittelten Schwellenwert von 10,88 m/s lagen eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 75% vor.

5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Studienkollektiv stellte mit einem deutlichen Überwiegen des männlichen Geschlechts, einem durchschnittlichen Alter von über 60 Jahren, einem präadipösen Ernährungszustand und durchschnittlich fast vier kardiovaskulären Risikofaktoren ein kardiovaskuläres Hochrisikokollektiv dar, welches das Patientenkollektiv einer Universitätsklinik im klinischen Alltag widerspiegelt.

Dieses Bild wurde auch bei der Betrachtung des Kollektivs der 124 Probanden, welche sich einer wiederholten Messung nach einem Jahr unterzogen, deutlich: 92,7% dieser Teilnehmenden litten bei Studieneinschluss an einer atherosklerotischen Erkrankung, trotzdem wurden die daraus resultierenden LDL-Cholesterin-Zielwerte – bei einem durchschnittlichen LDL-Wert von über 100 mg/dL – nicht erreicht.

Innerhalb der beobachteten zwölf Monate wiesen die zentralen Blutdrücke einen stärkeren Anstieg als die brachialen Blutdrücke auf. Allerdings lagen zu beiden Zeitpunkten normotone Blutdruckwerte vor. Das Ausmaß der Progression der Pulswellenparameter unterschied sich nicht in Abhängigkeit der linksventrikulären Ejektionsfraktion bei Studieneinschluss.

Mit zunehmendem Alter wiesen die Patienten eine höhere arterielle Gefäßsteifigkeit auf. Bezüglich der Körpergröße stellte sich eine negative Korrelation mit dem zentralen Pulsdruck sowie dem Augmentationsindex und -druck dar.

Bei Frauen wurden höhere Augmentationsdrücke und -indices sowie höhere Pulsdrücke und niedrigere diastolische Blutdrücke gemessen.

Der Body-Mass-Index korrelierte positiv mit der aortalen Pulswellengeschwindigkeit.

Beim Vorliegen eines Diabetes mellitus zeigten sich höhere zentrale und brachiale systolische Blutdruckwerte. Die Parameter der zentralen Hämodynamik zeigten sich durch den Raucherstatus unbeeinflusst.

Die Medikation der Patienten nahm im Laufe der Studie um fast eine Medikationsklasse zu. Unter der Therapie mit Beta-Blockern zeigten sich statistisch signifikant höhere Pulswellengeschwindigkeiten. Die Einnahme von Fettsenkern, ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten hatte keinen Einfluss.

Eine Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse war mithilfe des VascAssist2® nicht möglich.

Zusammengefasst ging eine hohe aortale Pulswellengeschwindigkeit statistisch signifikant mit einem höheren Alter und BMI sowie einer schlechteren linksventrikulären Ejektionsfraktion und laborchemischen Nierenfunktion einher.

Der zentrale systolische Blutdruck korrelierte positiv mit dem Alter, der linksventrikulären Ejektionsfraktion sowie der Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren.

Die innerhalb des Gesamtkollektivs aufgetretenen Todesfälle gingen mit statistisch signifikant niedrigeren Mittelwerten für die zentralen und brachialen systolischen und mittelarteriellen Blutdrücke sowie den zentralen Pulsdruck einher. Außerdem stellten sich hierbei eine statistisch signifikant höhere aortale Pulswellengeschwindigkeit und eine um circa 10% niedrigere linksventrikuläre Ejektionsfraktion dar. Eine durchgeführte ROC-Analyse zeigte, dass sich die aortale Pulswellengeschwindigkeit in diesem Kollektiv sehr gut zur Prädiktion von kardiovaskulären Toden eignete. Der ermittelte Schwellenwert von 10,88 m/s ermöglichte eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 75% in der Prädiktion eines kardiovaskulären Todes.

6 Diskussion

Um eine Interpretation und Einordnung der zuvor beschriebenen Ergebnisse vornehmen zu können, müssen die Daten in Zusammenschau mit schon bestehender Literatur und Ergebnissen anderer Studien zum Stand der Forschung betrachtet und verglichen werden.

6.1 Methodik

Die nichtinvasive Messung der zentralen Pulswellenparameter erfolgte oszillometrisch mithilfe des VascAssist2®. Diese Messmethodik wurde 2020 durch Trinkmann et al. validiert, sodass wir in unserem Datensatz von korrekten Werten ausgehen können (Trinkmann et al. 2020).

Trinkmann et al. postulierten, dass der VascAssist2® mindestens die Genauigkeit der aktuellen nichtinvasiven Referenzmethode (SphygmoCor®) aufweist und sich im direkten Vergleich robuster und untersucherunabhängiger verhält. Auch bei Patienten mit Arrhythmien oder Diabetes ist der VascAssist2® zuverlässig anwendbar und unterscheidet sich damit von vielen anderen nichtinvasiven Messmethoden (Trinkmann et al. 2020). Dies erwies sich in dieser Arbeit als unverzichtbar, da knapp ein Drittel des Patientenkollektivs an einem Diabetes mellitus litt (vgl. Tabelle 6).

Auch andere Autoren berichten über valide gemessene und untersucherunabhängige Messwerte bei oszillometrisch akquirierten Pulsdruckkurven und den daraus abgeleiteten Parametern (Morales-Acuna et al. 2019).

Zudem ist es wichtig zu erwähnen, dass bei den genannten oszillometrischen Verfahren ein Vergleich der gemessenen zentralen Blutdruckwerte mit dem invasiv (intraaortal) gemessenen Goldstandard erfolgte (Hametner et al. 2013).

Im Setting der hier durchgeführten Studie wurden für die Messungen etwa 12 bis 15 Minuten in Anspruch genommen – ein einziger Zyklus benötigte etwa drei Minuten Zeit. Die Methode zeigte sich benutzerfreundlich und zuverlässig anwendbar ohne relevante Messfehler.

6.2 Einordnung des Patientenkollektivs

Herbert et al. erstellten alters- und geschlechtsabhängige Referenzwerte für den zentralen systolischen Blutdruck und die Blutdruckamplifikation. Die Daten basieren auf

der Messung von 45.436 Probanden, welche weder an einer kardiovaskulären Erkrankung noch einem Diabetes mellitus litten und zuvor nicht medikamentös behandelt worden sind. Anhand des Vorliegens von kardiovaskulären Risikofaktoren und des gemessenen Blutdrucks erfolgte die Einteilung in eine Normal- und Referenzpopulation (Herbert et al. 2014).

Beim Vergleich der Referenzpopulation mit dem in unserer Studie betrachteten Probandenkollektiv wurde deutlich, dass die bei Herbert et al. untersuchte Population jünger war, einen höheren Frauenanteil und einen geringeren BMI sowie durchschnittlich weniger kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwies. In unsere Studie wurden hingegen vornehmlich Patienten mit diagnostizierten kardiovaskulären Erkrankungen eingeschlossen.

Unser Patientenkollektiv spiegelt damit ein kardiovaskuläres Hochrisikokollektiv wider. Einschränkungen hinsichtlich der Vergleichbarkeit beider Kollektive bestanden neben der alters- und geschlechtsspezifischen Verteilung auch in geographischen und ethnischen Unterschieden, was potentiell zu differierenden Ergebnissen führen kann. Des Weiteren wurde der Großteil der Probanden der vorliegenden Arbeit schon vor Studieneinschluss medikamentös therapiert, wodurch die Vergleichbarkeit der Kollektive eingeschränkt sein kann.

In unserem Kollektiv mit einer wiederholten Messung nach einem Jahr gab es weniger aktive Raucher und weniger Probanden mit einem BMI von über 30 kg/m^2 als in der Referenzgruppe (Herbert et al. 2014). Viele Teilnehmer litten bei uns vor Studieneinschluss bereits länger an ihrer kardiovaskulären Erkrankung. Im Nachhinein lässt sich nicht feststellen, ob auf die initiale Diagnose eventuell eine Gewichtsabnahme folgte. Nichtsdestotrotz wiesen 77,4% der Patienten zum Zeitpunkt der ersten Messung einen BMI von über 25 kg/m^2 auf und zeigten sich somit auch übergewichtig.

Mehr als die Hälfte unserer Probanden (52,4%) hatte nach einem früheren Nikotinkonsum aufgehört zu rauchen, somit erklärt sich der geringere Anteil an derzeitigen Rauchern.

Das Gesamt- und LDL-Cholesterin wurde bei unseren Patienten durchschnittlich niedriger gemessen als in der von Herbert et al. definierten Gruppe ohne Risikofaktoren oder Medikation (Herbert et al. 2014). Zu Studieneinschluss nahmen bei uns fast 70% der Probanden ein Statin ein. Da Statine vor allem das Gesamt- und LDL-Cholesterin um bis zu 55% senken, lassen sich die ermittelten Werte erklären (Herold 2017).

Trotz des zu knapp 70% mit Statinen behandelten Kollektivs lag das durchschnittliche LDL-Cholesterin immer noch über 100 mg/dL .

Die Notwendigkeit einer konsequent eingestellten Dyslipidämie konnte in vielfältiger Art und Weise bewiesen werden, da ein erhöhtes LDL-Cholesterin einen der Hauptrisikofaktoren für einen Progress der Atherosklerose darstellt (Silbernagl et al. 2005). Daher ist es nicht verwunderlich, dass in den europäischen Leitlinien von 2019 strikte Grenzwerte festgelegt wurden: So liegt der LDL-Zielwert für Patienten mit einem sehr hohen Risiko (ESC-SCORE > 10%) bei < 55 mg/dL oder einer Reduktion um mindestens 50% des Ausgangswertes. Falls trotz einer Sekundärprävention mit maximaler lipidsenkender Therapie ein zweites kardiovaskuläres Ereignis auftritt, wird der Zielwert auf < 40 mg/dL gesenkt. Hochrisikopatienten (ESC-SCORE 5 – 10 %) sollten einen Wert von < 70 mg/dL, Patienten mit moderatem Risiko (ESC-SCORE 1 – 5 %) < 100 mg/dL und gesunde Menschen ohne Risikofaktoren < 116 mg/dL erreichen (The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) 2019).

Die meisten unserer Patienten wiesen ein sehr hohes Risiko auf, somit wurden die LDL-Cholesterin-Zielwerte trotz der lipidsenkenden Therapie nicht erreicht.

Dies scheint jedoch kein isoliertes Problem unseres Patientenkollektivs zu sein: Eine an 1,3 Millionen Patienten durchgeführte Studie stellte die Notwendigkeit der Therapieverbesserung ebenfalls fest: Nur knapp ein Drittel aller mit Statinen behandelten Patienten mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung erreichte den in den Leitlinien empfohlenen LDL-Cholesterinwert von damals 70 mg/dL. Gut ein Viertel der Patienten wies sogar Werte von über 100 mg/dL auf. Vor allem Frauen, Patienten zwischen 18 und 64 Jahren sowie Hypertoniker verfehlten das LDL-Cholesterin-Ziel trotz der Statintherapie (Allen et al. 2019).

Unsere Probanden wiesen trotz der vielen kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen durchschnittlich eine linksventrikuläre systolische Ejektionsfraktion von 56% auf (vgl. Tabelle 8). Dieser Wert stellt sowohl bei Männern als auch bei Frauen einen Normalbefund dar, sodass sich konstatieren lässt, dass die Probanden des Kollektivs trotz zahlreicher Risikofaktoren eine (noch) normale Herzleistung aufwiesen. Dies ist bemerkenswert, da etwa 85% des Patientenkollektivs an einem chronischen Koronarsyndrom litten und schon mehr als jeder zweite Patient bereits ein akutes Koronarsyndrom in der Vorgeschichte hatte. Diese Erkrankungen können wiederum über eine ischämische Kardiomyopathie zu einer reduzierten linksventrikulären Pumpfunktion führen (Nationale Versorgungsleitlinie 2019). Dieser Widerspruch könnte durch die Tatsache erklärt werden, dass bereits bei Studienbeginn über zwei Drittel der Patienten mit einer Herzinsuffizienzmedikation (ACE-Hemmer bzw. AT1-Antagonisten sowie Beta-Blocker, siehe Tabelle 11) therapiert worden sind.

6.3 Einordnung der Parameter der zentralen Hämodynamik

Trotz des Vorliegens einer Hochrisikokonstellation unserer Probanden wies die von Herbert et al. untersuchte Referenzgruppe mit kardiovaskulären Risikofaktoren höhere brachiale Blutdrücke auf. Auch die zentralen systolischen Blutdrücke stellten sich in unserem Kollektiv bei beiden Geschlechtern in jeder Altersgruppe niedriger als die der Probanden der Referenzgruppe von Herbert et al. dar. Während das durchschnittliche Alter unserer Probanden bei 62,6 Jahren und der zentrale systolische Blutdruck bei 113,58 mmHg lagen, wies die Altersgruppe der 60- bis 69-Jährigen der Referenzgruppe von Herbert et al. einen durchschnittlichen zentralen systolischen Blutdruck von 128 mmHg auf. Der durchschnittliche zentrale systolische Blutdruck unseres Kollektivs entsprach etwa dem Wert der von Herbert et al. definierten Normalpopulation ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren (Herbert et al. 2014).

Ursächlich dafür könnte gewesen sein, dass unser Kollektiv schon zu Studienbeginn zum Großteil antihypertensiv therapiert wurde. Dies würde für einen großen Nutzen der medikamentösen Therapie einer arteriellen Hypertonie sprechen, da sich der zentrale systolische Blutdruck eines kardiovaskulären Risikokollektivs mit einer durchgeführten Therapie dem Wert eines Kollektivs ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren annähern würde.

Darüber hinaus könnte auch der höhere Frauenanteil bei Herbert et al. eine Begründung für diesen Sachverhalt darstellen: Durch die durchschnittlich geringere Körpergröße von Frauen kommt es typischerweise zu einer früheren Pulswellenreflexion, sodass sich der zentral gemessene systolische Blutdruck erhöht (Brown und Brown 1999). Aufgrund des geringen weiblichen Anteils unseres Probandenkollektivs könnten die von uns gemessenen durchschnittlichen zentralen systolischen Blutdrücke geringer gewesen sein.

Trotz der bei uns verhältnismäßig niedrigen Werte für den zentralen systolischen Blutdruck befand sich der durchschnittliche Wert oberhalb des von Lamarche et al. festgestellten Schwellenwertes von 112 mmHg, ab welchem das Auftreten eines „major adverse cardiac event“ (MACE) wahrscheinlicher wird (Lamarche et al. 2021). Dies unterstreicht abermals das Vorliegen eines Hochrisikokollektivs.

Interessant hierbei ist die Diskrepanz zwischen den von Herbert et al. gemessenen zentralen systolischen Blutdrücken und dem von Lamarche et al. ermittelten Schwellenwert von 112 mmHg. Sowohl die Normal- als auch die Referenzgruppe von Herbert et al. lagen in der von uns betrachteten Altersgruppe der 60- bis 69-Jährigen mit 114 mmHg bzw. 128 mmHg oberhalb dieses Grenzwertes und hatten somit ein erhöhtes

Risiko für ein „major adverse cardiac event“. Dies zeigt, dass auch augenscheinlich gesunde Probanden ein erhöhtes Risiko aufweisen können und unterstreicht die Relevanz der zentralen Blutdruckmessung zur Risikoevaluation, aber auch die Notwendigkeit einer altersadjustierten Betrachtungsweise.

Es muss berücksichtigt werden, dass die „CARTaGENE“-Datenbank, auf welcher die Erkenntnisse von Lamarche et al. beruhen, durchschnittlich jüngere Probanden untersucht hat und somit auch der Schwellenwert für diese Altersgruppe ermittelt wurde. Eine Altersabhängigkeit des Schwellenwertes lässt sich daher aufgrund des Mangels an vergleichbaren Studien nachträglich nicht ermitteln. Die Normalpopulation des von Herbert et al. untersuchten nächst jüngeren Jahrzehnts wies zentrale systolische Blutdruckwerte unterhalb des Schwellenwertes von Lamarche et al. auf.

Zur weiteren Einordnung des Kollektivs bietet sich der Vergleich mit den 2010 erhobenen Referenzwerten der aortalen Pulswellengeschwindigkeit der „The Reference Values for Arterial Stiffness‘ Collaboration“ an. Zur Erhebung der Referenzwerte diente ein im Vergleich zu unserem Patientengut jüngeres Kollektiv mit einem höheren Frauenanteil und weniger kardiovaskulären Risikofaktoren. Für einen Einschluss in die Studie durfte keine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, kein Diabetes mellitus sowie keine lipidsenkende oder antihypertensive medikamentöse Therapie vorliegen. Die Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren bildeten die Referenzgruppe (The Reference Values for Arterial Stiffness‘ Collaboration 2010). Beim Vergleich der aortalen Pulswellengeschwindigkeiten mit der normotensiven Referenzgruppe zeigten unsere Probanden durchschnittlich höhere Werte in jeder Altersgruppe außer bei den über 70-Jährigen.

Es wurde deutlich, dass sich die Pulswellengeschwindigkeiten unserer Patienten mit steigendem Alter den Referenzwerten der normotonen Probanden annäherten. Ein Grund hierfür könnte die antihypertensive Medikation darstellen, welche bei den älteren Patienten vor Studieneinschluss vermutlich länger durchgeführt worden ist.

Des Weiteren muss eine Stichprobenverzerrung in Betracht gezogen werden: Es ist vorstellbar, dass in unserer ältesten Probandengruppe insbesondere diejenigen Patienten teilgenommen haben, die gesundheitlich weniger stark als andere ihrer Altersklasse beeinträchtigt waren und auch geringere Pulswellengeschwindigkeiten aufwiesen.

Ferner muss auch die unterschiedliche Messmethodik (tonometrisch versus oszillometrisch) berücksichtigt werden: Eine Vergleichsstudie ermittelte tonometrisch marginal niedrigere Pulswellengeschwindigkeiten als mittels Oszillometrie (Baulmann et

al. 2008). In einer anderen Studie lag der zentrale systolische Blutdruck mittels Tonometrie durchschnittlich 0,6 mmHg höher als oszillometrisch gemessen, was die Vermutung bestätigt, dass die Messmethode einen Einfluss haben kann (Morales-Acuna et al. 2019).

6.3.1 Parameter der zentralen Hämodynamik im Verlauf

Innerhalb des beobachteten Zeitraums kam es zu einem statistisch signifikanten Anstieg der zentralen und peripheren Blutdruckwerte sowie des Augmentationsindex. Unter anderem auch McEniery et al. beschrieben in ihrer „Anglo-Cardiff Collaborative Trial“ (ACCT) mit steigendem Alter höhere Pulswellenparameter, allerdings stellte sich die Höhe des Anstiegs nicht so deutlich wie in unserem Kollektiv dar (McEniery et al. 2005a). In der von uns durchgeführten Studie stieg der zentrale systolische Blutdruck innerhalb eines Jahres um durchschnittlich 8,61 mmHg. Die Probanden der von Herbert et al. definierten Referenzgruppe wiesen bei der Alterung um eine Lebensdekade einen Anstieg des zentralen systolischen Blutdrucks zwischen 7 und 10 mmHg auf. Somit stellte sich die Progression in unserem Kollektiv etwa zehnmals schneller als in der Referenzgruppe dar (Herbert et al. 2014). Dieser extreme Anstieg innerhalb des kurzen Zeitraums verdeutlicht erneut das hohe kardiovaskuläre Risikoprofil unseres Kollektivs mit schneller Progression der Gefäßsteifigkeit.

Es muss allerdings auch berücksichtigt werden, dass die ACCT lediglich Daten von gesunden und normotensiven Probanden verwendete und die Referenzpopulation von Herbert et al. aus Probanden mit kardiovaskulären Risikofaktoren bestand, wohingegen sich unser Kollektiv aus vielen kardiovaskulär vorerkrankten Patienten zusammensetzte und somit auch ein stärkerer Anstieg zu erwarten war.

Die zentralen Blutdrücke wiesen innerhalb der 12 Monate einen stärkeren Anstieg als die brachialen Drücke auf. Somit zeigte sich die Amplifikation entsprechend innerhalb des untersuchten Zeitraums fallend. Dieser Zusammenhang wurde durch McEniery et al. bestätigt (McEniery et al. 2005a). Auch Mitchell et al. konstatierten, dass es mit ansteigendem Alter zu einer stärkeren Erhöhung der zentralen als der peripheren Gefäßsteifigkeit kommt (Mitchell et al. 2004). Dies kann auf eine höhere Sensitivität der zentralen Blutdrücke gegenüber Veränderungen der Gefäßsteifigkeit hinweisen und unterstreicht die Relevanz der zentralen Blutdruckmessung.

Trotz des Anstiegs innerhalb eines Jahres lagen zu beiden Zeitpunkten normotone Blutdruckwerte vor, sodass die bei vielen Probanden durchgeführte antihypertensive Therapie wirksam zu sein schien.

Innerhalb des beobachteten Zeitraums kam es zu keiner statistisch signifikanten Änderung der Pulswellengeschwindigkeit. Bei Berücksichtigung aller untersuchten Parameter der Pulswellenanalyse ließ sich innerhalb des einen Jahres eine Progression erkennen, welche sich deutlich stärker als der in diversen Studien beschriebene physiologische Alterseffekt darstellte.

Auch eine Stichprobenverzerrung kommt in Betracht: Möglicherweise erschienen nur diejenigen Patienten zu einer erneuten Messung, welche eine subjektive Verschlechterung feststellten und eine Kontrolle wünschten.

Ergänzend müssen weitere Einflussfaktoren auf die Gefäßsteifigkeit bzw. -elastizität genannt werden: In der vorliegenden Studie wurden weder hormonelle Faktoren noch ein Mangel an Vitamin D oder Bewegung untersucht und in die Statistik inkludiert, wobei diese Faktoren bekanntermaßen einen relevanten Einfluss auf die vaskuläre Funktion haben (Al Mheid et al. 2011; Warren et al. 2010).

Unter einer optimalen Therapie wäre zu erwarten gewesen, dass sich bei einer zu Studienbeginn niedrigen LVEF innerhalb der zwölf Monate ein Anstieg und bei einer normalen LVEF eine Reduktion des zentralen systolischen Blutdrucks einstellt. Dies bewahrheitete sich lediglich für die eingeschränkte LVEF, allerdings ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen.

Dieses Ergebnis zeigt, dass die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei Studieneinschluss keinen Einfluss auf die Veränderung des zentralen Blutdrucks ausübte und sich somit trotz der Durchführung einer individuellen medikamentösen Therapie keine Optimierung einstellte.

6.3.2 Anthropometrie

Bei großen Menschen kommt es aufgrund der längeren Laufstrecke der Pulswelle zu einer späteren Reflexion, sodass die reflektierte Welle auch erst später wieder am Herzen eintrifft. Dies führt zu einer weniger starken Erhöhung des zentralen systolischen Blutdrucks: Die Augmentation wird geringer (Brown und Brown 1999; McEniery et al. 2005a). Ferner erhöht sich der diastolische Blutdruck: Der Pulsdruck sinkt. Durch den niedrigeren systolischen Aortendruck erhöht sich die Differenz zwischen dem zentralen

und peripheren systolischen Blutdruck: Die Amplifikation wird größer (McEniery et al. 2014; Herbert et al. 2014).

Unsere Ergebnisse bestätigen diese pathophysiologischen Zusammenhänge: Eine geringere Körpergröße ging statistisch signifikant mit einem höheren zentralen Pulsdruck, Augmentationsindex und -druck sowie mit einer geringeren Amplifikation einher.

Im Vergleich zu den 2008 erhobenen Daten von Li et al. stellten sich bei uns deutlich niedrigere Werte für den Augmentationsindex dar (Li et al. 2008). Ein wesentlicher Grund hierfür könnte der durchschnittliche Größenunterschied der beiden Kollektive von über 15 cm sein.

Bei der Betrachtung des Body-Mass-Index fiel eine geringe positive Korrelation mit der aortalen Pulswellengeschwindigkeit auf. Durchgeführte Studien bestätigen den Zusammenhang zwischen einem hohen BMI und einer reduzierten Gefäßelastizität – ausgedrückt durch eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit (Shuang et al. 2021; Cecelja et al. 2019). Entgegen dieser Aussage wies eine an 14.866 hypertensiven Männern durchgeführte Studie eine negative Korrelation zwischen dem BMI und der aortalen Pulswellengeschwindigkeit auf und benannte einen hohen BMI sogar als protektiven Faktor für die Entstehung einer Atherosklerose (Huang et al. 2019).

Anhand dieser Datenlage lässt sich keine eindeutige Aussage bezüglich des Einflusses des BMI auf die Parameter der Pulswellenanalyse treffen. Weitere großangelegte Studien wären hierzu von Vorteil.

6.3.3 Geschlechtsunterschiede

Die Amplifikation der Pulswelle wurde von Herbert et al. bei Männern durchschnittlich 6,6 mmHg höher als bei Frauen gemessen (Herbert et al. 2014). In der von uns durchgeführten Studie stellten sich ebenfalls höhere Werte des männlichen Geschlechts für jede Altersklasse mit einem durchschnittlichen Unterschied von 2,65 mmHg dar. Dieses Ergebnis zeigte sich allerdings nicht statistisch signifikant.

Insbesondere junge Männer weisen eine starke Amplifikation der Pulswelle auf (McEniery et al. 2005b). Diesbezüglich war die Aussagekraft unserer Daten aufgrund der bei uns geringen Anzahl an jungen Teilnehmern entsprechend gering.

Als Erklärungsversuche für den Geschlechtsunterschied der Amplifikation werden derzeit eine höhere vaskuläre Empfindlichkeit junger Männer gegenüber mentalem Stress (Yang et al. 2012) sowie Unterschiede im Hormonstatus oder der körperlichen Aktivität diskutiert (Herbert et al. 2014). Ferner sind Frauen durchschnittlich kleiner,

sodass es wie bereits beschrieben zu früheren Pulswellenreflexionen und einer Überhöhung des zentralen systolischen Blutdrucks kommt (McEniery et al. 2014). Dadurch reduziert sich die Differenz zwischen zentralem und peripherem systolischem Blutdruck: Die Amplifikation wird geringer.

Weiterhin existieren Geschlechtsunterschiede hinsichtlich des Augmentationsindex (Brown und Brown 1999; Catalano et al. 2016). Janner et al. führten 2010 mithilfe des SphygmoCor® bei 4561 Probanden der „Copenhagen City Heart Study“ Pulswellenanalysen durch und stellten bei Frauen einen deutlich höheren Augmentationsindex als bei Männern fest. Die Differenz betrug 8% (22% versus 30%, $p < 0,001$) (Janner et al. 2010). Gatzka et al. formulierten, dass Frauen kleinere und steifere Gefäße haben, was eine frühere Reflexion der initialen Welle bedingt (Gatzka et al. 2001). Bei uns maß der Unterschied des auf die Herzfrequenz normierten Augmentationsindex zwischen den beiden Geschlechtern sogar 13% (7% versus 20%, $p < 0,001$). Auch bei Betrachtung der einzelnen Altersklassen wurden konsequent höhere Werte der teilnehmenden Frauen deutlich und bestätigten somit die 2005 getroffene Aussage von McEniery et al. (McEniery et al. 2005a).

Damit einhergehend zeigt sich bei Frauen außerdem ein im Vergleich zum männlichen Geschlecht erhöhter Augmentations- und Pulsdruck (Russo et al. 2012). Dies konnte anhand unserer Datenlage ebenfalls bestätigt werden. Dieser Sachverhalt lässt sich nicht einzig auf die durchschnittlich geringere Körpergröße zurückführen (Russo et al. 2012): Auch bei Berücksichtigung dieser bleibt der Unterschied zwischen den Geschlechtern bestehen (McEniery et al. 2005a), sodass es zukünftigen Studien obliegt, weitere ursächliche Faktoren zu identifizieren.

Russo et al. beschrieben, dass der zentrale Pulsdruck unabhängig von der Körpergröße bei Frauen höher als bei Männern ist und ein hoher zentraler Pulsdruck mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine diastolische Dysfunktion einhergeht (Russo et al. 2012). Eine diastolische Dysfunktion wiederum spiegelt die pathophysiologischen Veränderungen bei einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion wider, welche konsekutiv bei Frauen häufiger vorliegt (Borlaug 2020).

Auch Mengden und Weber beschrieben Unterschiede zwischen Männern und Frauen bezüglich der Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Während Männer eher zu einer exzentrischen Hypertrophie neigen, entwickeln Frauen häufiger eine konzentrische Hypertrophie mit erhaltener Pumpfunktion (Mengden und Weber 2019). Ursächlich hierfür könnte eine bei Frauen höhere myokardiale Wandspannung sein (Chirinos et al.

2012), welche eine höhere Vulnerabilität bedingen und durch den postmenopausalen Abfall der protektiven Wirkung von Östrogen verursacht sein könnte (Beale et al. 2018).

Herbert et al. stellten 2014 fest, dass der zentrale systolische Blutdruck bei Männern bis einschließlich der Altersklasse der 50- bis 59-Jährigen höher als bei Frauen gemessen wird und sich diese Tendenz anschließend umkehrt (Herbert et al. 2014). Als eine mögliche Erklärung hierfür könnte erneut die Menopause mitsamt dem Wegfall der protektiven Östrogenwirkung dienen. Dieser Trend bestätigte sich bei uns nur in der Altersgruppe der über 70-Jährigen, allerdings wurden auch nur wenige Frauen in die Studie eingeschlossen, sodass sich die Beurteilbarkeit eingeschränkt darstellt.

Bezüglich der Pulswellengeschwindigkeit lieferten Studien unterschiedliche Ergebnisse. Während bereits Brown und Brown bei Männern höhere Pulswellengeschwindigkeiten maßen und „The Reference Values for Arterial Stiffness’ Collaboration“ diesen Unterschied als durchschnittlich 0,1 m/s quantifizierten, formulierten Weber et al. sowie Zemtsovskaja et al. und Lechner et al., dass es diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen gibt (The Reference Values for Arterial Stiffness’ Collaboration 2010; Brown und Brown 1999; Weber et al. 2019; Zemtsovskaja et al. 2018; Lechner et al. 2021). Bei AlGhatrif et al. kam es erst nach dem 50. Lebensjahr zu Unterschieden der Pulswellengeschwindigkeit (AlGhatrif et al. 2013).

Unsere Daten wiesen bei Männern eine um 0,36 m/s höhere Pulswellengeschwindigkeit auf. Es ließen sich in jeder Altersklasse höhere Pulswellengeschwindigkeiten des männlichen Geschlechts feststellen, allerdings zeigte sich hierbei keine statistische Signifikanz.

6.3.4 Alter

Es liegt eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Alter und der aortalen Pulswellengeschwindigkeit vor (The Reference Values for Arterial Stiffness’ Collaboration 2010; Gurovich et al. 2009; Shokawa et al. 2005; Lim et al. 2004; AlGhatrif et al. 2013; Needre 2017; Mitchell et al. 2004; Broyd et al. 2019). Auch eine Metaanalyse von Cecelja und Chowienczyk fasst zusammen, dass in 91% der 77 untersuchten Publikationen das Alter statistisch signifikant mit der aortalen Pulswellengeschwindigkeit korreliert (Cecelja und Chowienczyk 2009). Unsere Daten bestätigten diesen Einfluss des Alters.

McEniery et al. beschrieben 2005 anhand einer Kohorte gesunder Probanden der „Anglo-Cardiff Collaborative Trial“, dass sich der Anstieg der aortalen Pulswellengeschwindigkeit bei älteren Menschen prominenter darstellt und somit die PWV als sensitiver Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit insbesondere für ältere Menschen herangezogen werden kann (McEniery et al. 2005a). Eine signifikante Erhöhung der PWV findet vor allem ab dem 50. Lebensjahr statt. Eine beispielhafte Untersuchung erbrachte zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr einen Anstieg um 0,4 m/s im Gegensatz zu einem Anstieg um 1,8 m/s zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr (McEniery et al. 2005a; Baulmann et al. 2010a). Andere Untersuchungen berichteten über einen Anstieg von 0,7 m/s pro Alterung um eine Dekade (Alecú et al. 2008).

Diesen Schluss ließen unsere Daten nicht zu. Es ließ sich weder ein besonders prominenter Anstieg ab dem 50. Lebensjahr erkennen noch gab es konstante Anstiege der PWV zwischen den einzelnen Altersklassen. Ursächlich hierfür könnte gewesen sein, dass die jüngeren Teilnehmer unserer Kohorte aufgrund ihres hohen kardiovaskulären Risikoprofils im Vergleich zu Gesunden ihrer Altersklasse bereits sehr hohe Pulswellengeschwindigkeiten aufwiesen, sodass die Differenz zu den Werten der älteren Probanden geringer war. Des Weiteren ist ein „healthy survivor effect“ in Betracht zu ziehen: Die an der Studie teilgenommenen älteren Probanden könnten für ihr Alter verhältnismäßig gesund gewesen sein, wohingegen gleichaltrige, stärker erkrankte Probanden bereits verstorben gewesen sein könnten oder aufgrund ihrer Erkrankung nicht hatten teilnehmen wollen oder können. So ließe sich erklären, dass der Anstieg im Alter nicht so deutlich ausfiel.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass geringe, aber statistisch signifikante positive Korrelationen zwischen dem Alter und dem Augmentationsindex sowie dem Augmentationsdruck vorlagen. Der Umschlag des Augmentationsindex und -drucks in den positiven Bereich fand sich in der fünften Lebensdekade (40 bis 49 Jahre). Während sich der Anstieg der Parameter in jüngeren Jahren eher prominent darstellte, ließen sich ab der Altersklasse der 50- bis 59-Jährigen nur noch geringe Änderungen erkennen. Es schien sich ein Plateau einzustellen.

Vorherige Studien erbrachten ähnliche Ergebnisse: Bei der differenzierten Betrachtung der einzelnen Altersgruppen wurde deutlich, dass der Augmentationsindex vor allem zwischen der zweiten und fünften Lebensdekade steigt, bevor ab dem 60. Lebensjahr eine deutliche Abflachung der Steigung beobachtet werden kann (Baulmann et al. 2010a; Weber 2010; McEniery et al. 2005a). Janner et al. bestätigten dies und beschrieben, dass sich das Plateau bei Personen mit einem höheren kardiovaskulären

Risiko früher als bei Gesunden einstellt (Janner et al. 2010). Durch diesen Sachverhalt lässt sich die bei uns ebenfalls vorhandene frühere Abflachung der Kurve erklären.

In jüngeren Jahren geht ein Anstieg des Augmentationsindex auf frühere Pulswellenreflexionen und einen höheren Augmentationsdruck zurück, in älteren Jahren auf einen Anstieg des Pulsdrucks. Da sich der Augmentationsindex aus dem Verhältnis von Augmentationsdruck zu Pulsdruck zusammensetzt, flacht der Anstieg bei einem wachsenden Nenner ab (Janner et al. 2010).

Aufgrund dessen eignet sich der Augmentationsindex zur Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit und Quantifizierung des kardiovaskulären Risikos insbesondere für jüngere Menschen (McEniery et al. 2005a).

In der durchgeführten Studie zeigte sich eine signifikante positive Assoziation des Alters mit den zentralen und brachialen systolischen Blutdruckwerten sowie eine positive Assoziation mit dem zentralen Pulsdruck. Diese Korrelation deckt sich mit bisherigen Untersuchungen (McEniery et al. 2008; Needre 2017; McEniery et al. 2005a). Während der systolische Druck mit dem Alter kontinuierlich ansteigt, findet ein Anstieg des diastolischen Drucks vor allem zwischen der zweiten und fünften Lebensdekade statt, bevor sich ab etwa dem 60. Lebensjahr eine Abflachung der Steigung oder sogar ein Abfall des Drucks einstellen können (Baulmann et al. 2010a; Weber 2010; McEniery et al. 2005a; Cockcroft et al. 2003).

Da wir nur sehr wenige Teilnehmer unter 40 Jahren untersucht haben, wurden diesbezüglich ausschließlich die Altersklassen ab dem 40. Lebensjahr betrachtet: Hierbei zeigte sich eine mit dem Alter kontinuierliche Abnahme des diastolischen Drucks. Dieser Druckabfall stellte sich bei unseren Probanden, welche im Vergleich zu den in der Literatur untersuchten Probanden ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen, verfrüht dar. Ursächlich hierfür könnte die schon frühzeitig erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit im Sinne eines sogenannten „early vascular aging“-Syndroms sein: Die reflektierte Pulswelle trifft früher am Herzen ein und erhöht den systolischen Blutdruck. Die Erhöhung des diastolischen Drucks bleibt aus, der Pulsdruck steigt.

6.3.5 Medikation

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes kam es zu einer statistisch signifikanten Zunahme der verschriebenen Medikationsklassen um durchschnittlich etwa eine Klasse. Diese Zunahme könnte darin begründet gewesen sein, dass die meisten Patienten bei Studieneinschluss stationär behandelt wurden und im Rahmen dessen vermutlich eine medikamentöse Umstellung und Intensivierung erfolgte.

Wie zu erwarten war, lag zwischen dem Alter und der Anzahl der vor der ersten Messung eingenommenen Medikationsklassen eine positive Korrelation vor. Dies weist auf die vorhandene Multimedikation insbesondere der in unserer Studie überrepräsentierten älteren Probanden hin, sodass die im Folgenden getroffenen Aussagen über die isolierten Wirkstoffe kritisch vor diesem Hintergrund zu betrachten sind.

Trotz der Intensivierung der medikamentösen Therapie zeigte sich die zentrale Hämodynamik nach einem Jahr statistisch signifikant schlechter. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die Patienten auch in diesem Jahr einem Alterungsprozess unterlagen, der die Zunahme der Gefäßsteifigkeit begünstigte. Zudem ist durch die bereits manifeste kardiovaskuläre Erkrankung von einer beschleunigten Gefäßalterung auszugehen.

Anhand unserer Daten lässt sich erkennen, dass die Intensivierung der kardiovaskulären medikamentösen Therapie nicht zu einer verlangsamten Progression der Gefäßsteifigkeit führte, wie es nach Literaturrecherche zu erwarten gewesen wäre (Williams et al. 2006). Neben einer Stichprobenverzerrung lässt sich auch eine mögliche Non-Compliance nicht ausschließen.

Insbesondere Calciumkanalantagonisten sowie Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) sollen bei langfristigem Einsatz durch ihre Vasoaktivität eine günstige Wirkung auf die Gefäßsteifigkeit haben (van Bortel et al. 2001; Pauca et al. 2005; Baulmann et al. 2010a). Pathophysiologisch führt Angiotensin II zu einem vermehrten Kollageneinbau (Kato et al. 1991), sodass Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer sowie AT1-Antagonisten ein vaskuläres Remodeling begünstigen (Albaladejo et al. 1994). Calciumkanalantagonisten – insbesondere vom Dihydropyridin-Typ – bewirken eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur der Arteriolen und somit eine Reduktion der arteriellen Steifigkeit (Pauca et al. 2005).

Diesen Zusammenhang konnten wir anhand unseres Datensatzes nicht bestätigen. Dies könnte zum einen darin begründet gewesen sein, dass nicht erhoben wurde, wie lange die entsprechende Medikation schon eingenommen wurde und somit die Einnahme für einen nachweisbaren Effekt zu kurz gewesen sein könnte. Um einen Effekt auf zentrale Parameter nachweisen zu können, muss die medikamentöse Therapie etwa ein Jahr erfolgen (Terentes-Printzios et al. 2021). Zum anderen lag häufig eine Multimedikation vor, sodass ein isolierter Effekt eines Medikaments in dem von uns geschaffenen Studienrahmen nicht beurteilt werden konnte und für den nachgewiesenen Effekt möglicherweise nicht berücksichtigte Confounder ursächlich gewesen sein könnten.

Beta-Blocker beeinflussen die Gefäßsteifigkeit höchstens über eine gleichzeitige Blutdrucksenkung positiv (Laurent et al. 2006). Sekundär kann daraus eine reduzierte Pulswellengeschwindigkeit resultieren (Mahmud und Feely 2003b). Andererseits führen Beta-Blocker durch eine Verlängerung der systolischen Auswurfzeit zu einem im Herzzyklus relativ betrachtet früheren Eintreffen der reflektierten Pulswelle am Herzen und erhöhen somit den Augmentationsindex und zentralen systolischen Blutdruck (Nürnberger et al. 2004).

Bei uns wurde die Pulswellengeschwindigkeit unter einer Beta-Blocker-Therapie statistisch signifikant höher gemessen. Diese Diskrepanz kann sich wie schon oben aufgeführt durch die Multimedikation der Patienten, die ausgeprägte Krankheitslast sowie eine mögliche fehlende Therapieadhärenz erklären lassen.

Die „Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy Studie“ konstatierte, dass Calciumkanalantagonisten in Kombination mit ACE-Hemmern den zentralen Druck besser senken können als ein Beta-Blocker mit einem Diuretikum (Gupta et al. 2018). Auch die „Conduit Artery Function Evaluation“-Studie (CAFE-Studie), eine Substudie der ASCOT-Studie, untersuchte den Einfluss der Medikation auf den zentralen Blutdruck und kam zu diesem Ergebnis. Die Senkung des brachialen Blutdrucks differierte nicht zwischen den beiden Kombinationen der Medikamente (Williams et al. 2006). Dem zentralen Blutdruck als Bestandteil des Therapiemonitorings wird somit eine wachsende Bedeutung zuteil (Manisty et al. 2009).

Auch Herbert et al. konstatierten, dass Beta-Blocker den zentralen systolischen Blutdruck weniger stark als ACE-Hemmer oder Calciumkanalantagonisten senken (Herbert et al. 2014). Passend hierzu liegt die Empfehlung der europäischen Leitlinien zur Behandlung des arteriellen Hypertonus vor, Beta-Blocker lediglich dann zur Behandlung einer Hypertonie einzusetzen, wenn weitere Indikationen für deren Anwendung vorliegen – beispielsweise eine Herzinsuffizienz oder ein chronisches Koronarsyndrom (European Society of Cardiology 2018).

Um den Effekt der Kombination unterschiedlicher Medikationsklassen untersuchen zu können, wurden die Veränderungen der aortalen Pulswellengeschwindigkeit sowie des zentralen systolischen Drucks innerhalb des untersuchten Jahres errechnet. Anschließend wurde die Gruppe unter einer ACE-Hemmer- und/oder Calciumkanalantagonisten-Therapie mit der Gruppe der Probanden unter einer Beta-Blocker-Therapie verglichen. Mit Beta-Blockern stiegen die Parameter der Pulswellenanalyse innerhalb eines Jahres stärker als in der erstgenannten Gruppe an. In der Gruppe, die sowohl Beta-Blocker als auch Calciumkanalantagonisten und/oder ACE-Hemmer einnahm, kam es zu einer leichten Verbesserung der aortalen PWV.

Keines der genannten Ergebnisse erreichte eine statistische Signifikanz. Nichtsdestotrotz ließ sich eine Tendenz erkennen, die durch die Daten der Literatur unterstützt wird.

Die Einnahme von Fettsenkern führte bei uns nicht zu statistisch signifikanten Unterschieden der Parameter der zentralen Hämodynamik. Auch in der „Conduit Artery Function Evaluation – Lipid-Lowering Arm-Studie“ (CAFE–LLA-Studie) wurde bei behandelten Hypertonikern nach einem Beobachtungszeitraum von dreieinhalb Jahren kein Einfluss von Atorvastatin auf die zentralen Blutdrücke sowie den Augmentationsindex festgestellt (Williams et al. 2008).

Aufgrund der Assoziation von Statinen mit dem kardiovaskulären Risiko liegt allerdings die Vermutung nahe, dass Statine einen Einfluss auf die zentrale Hämodynamik haben. Strazullo et al. sowie Ferrier et al. beschrieben bereits den blutdrucksenkenden Effekt von Statinen (Strazullo et al. 2007; Ferrier et al. 2002), Ichihara et al. und Muramatsu et al. detektierten, dass einige Statinklassen die Pulswellengeschwindigkeit senken (Ichihara et al. 2005; Muramatsu et al. 1997). Pathophysiologisch können Statine über eine Plaquestabilisierung und Reduktion des oxidativen Stresses die endotheliale Funktion verbessern und so zu einer positiven Beeinflussung der arteriellen Gefäßsteifigkeit führen (Liao 2005). Passend hierzu stellten Lekakis et al. fest, dass die Einnahme von Statinen bei Patienten mit bekanntem chronischen Koronarsyndrom zu signifikant niedrigeren Werten des zentralen systolischen Blutdrucks, Augmentationsdrucks sowie Augmentationsindex führt (Lekakis et al. 2006).

Es lässt sich vermuten, dass Statine einen Einfluss auf die zentrale Hämodynamik haben, welcher in unserem Kollektiv nicht nachgewiesen werden konnte. Ebenso wenig ließ sich bei uns eine Korrelation der LDL-Cholesterin-Werte mit Parametern der zentralen Hämodynamik nachweisen.

6.3.6 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bereits 1998 wurde konstatiert, dass die Steifigkeit der Aorta – gemessen als aortale Pulswellengeschwindigkeit – proportional mit der Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren ansteigt (Lehmann et al. 1998). Auch „The Reference Values for Arterial Stiffness’ Collaboration“ stellte höhere aortale Pulswellengeschwindigkeiten bei einer größeren Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren fest (The Reference Values for Arterial Stiffness’ Collaboration 2010).

Bei uns kam es bei einer steigenden Anzahl der Risikofaktoren ebenfalls zu einem kontinuierlichen Anstieg der PWV.

Die kardiovaskulären Risikofaktoren wiesen bei Herbert et al. eine signifikante positive Korrelation zum peripheren Blutdruck und bei normotensiven Probanden zusätzlich zum zentralen systolischen Blutdruck auf (Herbert et al. 2014). Auch die von uns untersuchte Population zeigte mit zunehmender Anzahl an Risikofaktoren eine statistisch signifikante Zunahme des zentralen und brachialen systolischen Blutdrucks.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass das Vorliegen eines Diabetes mellitus zu höheren Pulswellenparametern führte. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen der Literatur, denn auch Sharman et al. sowie Dong et al. ermittelten beim Vergleich mit gesunden Probanden höhere zentrale Blutdrücke für Diabetiker (Sharman et al. 2008; Dong et al. 2019). Alecu et al. stellten bei der Erhebung von Referenzwerten fest, dass das Vorliegen eines Diabetes mellitus die aortale Pulswellengeschwindigkeit um 1,3 m/s erhöht (Alecu et al. 2008). Auch „The Reference Values for Arterial Stiffness‘ Collaboration“ sowie Shokawa et al. und Zemtsovskaja et al. maßen erhöhte Pulswellengeschwindigkeiten bei Diabetikern (The Reference Values for Arterial Stiffness‘ Collaboration 2010; Zemtsovskaja et al. 2018; Shokawa et al. 2005).

Pathophysiologisch kann es bei einem Diabetes mellitus zu einer hyperglykämieassoziierten Dysfunktion der Endothelzellen und somit Förderung der Entstehung von Atherosklerose kommen (Dihlmann et al. 2019). Dies kann durch Komorbiditäten im Rahmen eines metabolischen Syndroms noch beschleunigt werden.

Anhand der von uns erhobenen Daten ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen der Raucher, Nichtraucher und ehemaligen Raucher erkennen. So wie Kool et al. setzte sich auch die „Reference Values for Arterial Stiffness‘ Collaboration“ mit dem Thema auseinander und konnte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern feststellen (The Reference Values for Arterial Stiffness‘ Collaboration 2010; Kool et al. 1993).

Konträr dazu stellen sich die Ergebnisse von Jatoi et al. dar: Hier zeigte sich bei Rauchern ein statistisch signifikant höherer Augmentationsindex sowie eine statistisch signifikant höhere Pulswellengeschwindigkeit als bei Nichtrauchern. Die durchschnittlichen Werte der Ex-Raucher befanden sich zwischen denen der beiden anderen Gruppen (Jatoi et al. 2007). Lim et al. beschrieben 2004 ebenfalls signifikante Unterschiede der Pulswellengeschwindigkeit in Abhängigkeit des Raucherstatus (Lim et al. 2004). Bei genauerer Betrachtung lagen auch bei uns die durchschnittlichen aortalen Pulswellengeschwindigkeiten der Raucher und ehemaligen Raucher über denen der Nichtraucher, allerdings bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Nach Jatoi et al. kommt es bei Rauchern initial zu einer Erhöhung der Augmentation, bevor die Pulswellengeschwindigkeit ansteigt, sodass der Messung des Augmentationsindex eine besondere Bedeutung in der Früherkennung von Gefäßveränderungen zuteilwird (Jatoi et al. 2007).

Durch Jatoi et al. wurden brachiale und aortale systolische Blutdrücke sowie der Pulsdruck bei Nichtrauchern signifikant niedriger gemessen als bei Personen, die aktuell rauchen oder jemals geraucht haben (Jatoi et al. 2007). Dies deckt sich mit den Erkenntnissen von Mahmud und Feely sowie Herbert et al. (Mahmud und Feely 2003b; Herbert et al. 2014). Auch bei uns zeigten sich die zentralen systolischen Blutdrücke der Nichtraucher am geringsten, allerdings ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen.

6.3.7 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Die Gruppe mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit wies statistisch signifikant höhere Mittelwerte für die Pulsdruckamplifikation sowie die Pulswellengeschwindigkeit auf. Pathophysiologisch lässt sich die Erhöhung dieser Werte durch die zunehmende Gefäßsteifigkeit aufgrund der Atherosklerose erklären. Diesen Zusammenhang stellten auch van Popele et al. fest und beschrieben einen Unterschied der Pulswellengeschwindigkeiten von 0,4 m/s zwischen den Gruppen mit und ohne pAVK (van Popele et al. 2001). Diese Differenz betrug bei uns sogar 1,3 m/s. Eine weitere Studie bestätigte erhöhte Werte der Pulswellengeschwindigkeit und des Pulsdrucks bei Patienten mit einer pAVK (Catalano et al. 2013). Diese Datenlage weist erneut auf die Möglichkeit der Detektion einer erhöhten arteriellen Gefäßsteifigkeit und eines hohen kardiovaskulären Risikos mittels des hier angewendeten Verfahrens hin.

Die „Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis“ (MESA) fand anhand von 2.093 Probanden ohne kardiovaskuläre Erkrankung heraus, dass eine hohe aortale Pulswellengeschwindigkeit mit einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion einhergeht (Ohyama et al. 2016). Auch in der hier durchgeführten Studie konnte der statistisch signifikante negative Zusammenhang zwischen der PWV und der LVEF gezeigt werden. Pathophysiologisch kommt es bei einer erhöhten Gefäßsteifigkeit zu einer höheren Nachlast sowie zu einer durch frühere Pulswellenreflexionen verursachten Erhöhung des zentralen systolischen Drucks und Reduktion der Koronardurchblutung. Dies kann bei längerem Bestehen eine linksventrikuläre Hypertrophie, Myokardischämie sowie Herzinsuffizienz mit Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion zur Folge haben (Weber 2010).

Ebenfalls stellten sich bei uns erwartungsgemäß statistisch signifikante positive Korrelationen der LVEF mit den zentralen und brachialen systolischen Blutdrücken sowie dem zentralen Pulsdruck, Augmentationsdruck und -index dar. Aufgrund der systolischen Herzinsuffizienz wurde sowohl zentral als auch peripher ein eher niedriger Blutdruck gemessen. Auch Weber et al. beschrieben den Zusammenhang zwischen der LVEF und dem Augmentationsindex sowie dem zentralen Pulsdruck (Weber et al. 2007).

Eine gute Nierenfunktion – gemessen als hohe glomeruläre Filtrationsrate – ging in der vorliegenden Studie statistisch signifikant mit einem niedrigen Augmentationsindex und -druck sowie einer niedrigen Pulswellengeschwindigkeit einher.

Dieses Ergebnis wird durch die „Hoorn-Studie“ sowie von Wang et al. bestätigt (Hermans et al. 2007; Wang et al. 2005). Auch Mourad et al. stellten den Zusammenhang zwischen einer erhöhten Gefäßsteifigkeit und einer eingeschränkten Nierenfunktion fest (Mourad et al. 2001).

Auf der einen Seite kann eine erhöhte Gefäßsteifigkeit mit einer reduzierten Windkesselfunktion der Aorta pathophysiologisch zu einer Fortsetzung der erhöhten Druckamplituden in die Mikrozirkulation führen. Dies wird durch den niedrigen Widerstand in den zur Niere führenden Gefäßen begünstigt (Baulmann et al. 2010a). Die verstärkten Pulsationen in der Mikrozirkulation können Schäden des Nierenparenchyms mit einem Abfall der Nierenfunktion verursachen (Weber 2010). Andererseits kann eine Dysfunktion der Niere unter anderem über eine vermehrte Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu einer Stimulation der Kollagen-Synthese und somit auch zu einer Erhöhung der Gefäßsteifigkeit führen (Blacher et al. 1997).

Dieser Zusammenhang unterstreicht die Relevanz der Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit auch in der interdisziplinären Anwendung.

Anhand der Korrelation der aortalen Pulswellengeschwindigkeit mit der linksventrikulären Pumpfunktion sowie der glomerulären Filtrationsrate bestätigt sich der in der Literatur angegebene Schwellenwert von 10m/s zur Entstehung von Endorganschäden (European Society of Cardiology 2018) .

6.3.8 Zukünftiges kardiovaskuläres Ereignis

Probanden, welche im Laufe des Beobachtungszeitraumes ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten, wiesen bei Studieneinschluss eine um etwa 1 m/s höhere Pulswellengeschwindigkeit als Studienteilnehmer, die kein kardiovaskuläres Ereignis erlitten, auf.

Auch Vlachopoulos et al. bestätigten diesen Zusammenhang mit ihrer Metaanalyse von 17 Studien und 15.877 Probanden und konstatierten, dass ein Anstieg der aortalen PWV um 1 m/s einem Risikoanstieg für kardiovaskuläre Ereignisse von 14% entspricht (Vlachopoulos et al. 2010b). Ben-Shlomo et al. fanden heraus, dass ein Anstieg der Pulswellengeschwindigkeit um 1 m/s in einem Risikoanstieg für ein kardiovaskuläres Ereignis von 7% resultiert und formulierten, dass die aortale Pulswellengeschwindigkeit eine bessere Identifikation von Hochrisikopatienten, die von einer aggressiveren Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren profitieren, ermöglichen kann (Ben-Shlomo et al. 2014). Dass die Pulswellengeschwindigkeit einen Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt, wurde von zahlreichen Autoren für unterschiedliche Kollektive publiziert (Laurent et al. 2001; Boutouyrie et al. 2002; Willum-Hansen et al. 2006; Choi et al. 2007; Mitchell et al. 2010; Verbeke et al. 2011; Lechner et al. 2021; Ryliškytė et al. 2019; Ohyama et al. 2017).

In unserer Studie zeigten sich zwar keine statistisch signifikanten Unterschiede, jedoch untermauern unsere Ergebnisse die Relevanz der aortalen Pulswellengeschwindigkeit als Risikoprädiktor selbst in einem Hochrisikokollektiv wie dem unseren, bei dem die Pulswellengeschwindigkeit bereits zu Studienbeginn deutlich oberhalb der Normalbevölkerung lag.

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Augmentationsindex zwischen Patienten mit und ohne ein kardiovaskuläres Ereignis im Verlauf der Studie. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der „Framingham Heart Study“ sowie einer „ASCOT“-Substudie, welche ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen dem Augmentationsindex und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen fanden (Mitchell et al. 2010; Manisty et al. 2010). Im Gegensatz hierzu ergab eine Metaanalyse von Vlachopoulos et al. jedoch, dass der Augmentationsindex ebenfalls einen signifikanten Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt.

Diese differierenden Studienergebnisse unterstreichen erneut, dass die nichtinvasive Messung der zentralen Hämodynamik und der arteriellen Gefäßelastizität immer gemeinsam erfolgen sollte, da sich die verschiedenen Parameter gegenseitig beeinflussen können. Nur über eine komplette Erfassung aller Parameter mittels eines validierten nichtinvasiven Verfahrens und einer standardisierten Messmethodik wird es in Zukunft gelingen können, klare Empfehlungen zur Risikoeinordnung auszusprechen. Zudem müssen bei der Interpretation der Ergebnisse der Studien die unterschiedlichen Altersgruppen betrachtet werden. So scheint der Augmentationsindex insbesondere für jüngere Patientengruppen ein sensitiver Parameter zur Erfassung der Gefäßsteifigkeit zu sein, wohingegen dies bei älteren und kardiovaskulär vorerkrankten Patienten die

aortale Pulswellengeschwindigkeit darstellt (Baulmann et al. 2010b). Aufgrund unseres eher alten und stark vorerkrankten Kollektivs erscheint es daher naheliegend, dass anhand des Alx keine Unterschiede im zukünftigen Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses festgestellt werden konnten.

Weiterhin zeigten sich bei uns keine statistisch signifikanten Unterschiede des zentralen Blutdrucks in Abhängigkeit des zukünftigen Auftretens eines kardiovaskulären Ereignisses.

In der Literatur besteht Einigkeit bezüglich der Bedeutung des zentralen Blutdrucks für die kardiovaskuläre Risikoprädiktion. So bevorzugten Pini et al. die Messung des zentralen systolischen Blutdrucks und zentralen Pulsdrucks zur Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse in einer unselektierten geriatrischen Population (Pini et al. 2008). Auch McEniery et al. sowie Dong et al. stellten die Vorteile des zentralen Drucks gegenüber dem brachialen Druck dar (McEniery et al. 2014; Dong et al. 2019). Vlachopoulos et al. konstatierten im Rahmen ihrer Metaanalyse von elf Studien, dass ein Anstieg des zentral systolischen Blutdrucks bzw. Pulsdrucks um 10 mmHg mit einem Risikoanstieg von 8,8% bzw. 13,7% für ein kardiovaskuläres Ereignis einhergeht (Vlachopoulos et al. 2010a). Eine anhand von 13.461 Probanden ohne kardiovaskuläre Erkrankung durchgeführte Studie stellte nach einer mittleren Beobachtungszeit von acht Jahren fest, dass der optimale Schwellenwert des zentralen systolischen Blutdrucks zur Prädiktion eines „major adverse cardiac event“ bei 112 mmHg liegt. Allerdings war in dieser Kohorte die Verwendung des zentralen systolischen Blutdrucks nicht der Verwendung des brachialen Blutdrucks zur Risikoprädiktion einer kardiovaskulären Erkrankung überlegen (Lamarche et al. 2021).

Mitchell nannte für einen Anstieg des zentralen Pulsdrucks um 10 mmHg einen Risikoanstieg von 10 – 40% (Mitchell 2009). Diverse Autoren betonten den unabhängigen prädiktiven Wert des zentralen Pulsdrucks (Williams et al. 2006; Roman et al. 2007; Jankowski et al. 2007; Jankowski et al. 2008). Im Rahmen der „Strong Heart Study“ wurde ein Schwellenwert des zentralen Pulsdrucks von 50 mmHg festgelegt, ab welchem die Prävalenz kardiovaskulärer Ereignisse steil zunimmt (Roman et al. 2008). Es existieren allerdings auch andere Studienergebnisse: Die „Framingham Heart Study“ konnte keinen Zusammenhang zwischen dem zentralen Pulsdruck und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen feststellen (Mitchell et al. 2010). Laugesen et al. schrieben bei Patienten mit einer stabilen Angina pectoris dem invasiv gemessenen zentralen systolischen Blutdruck keine zusätzlichen prognostischen Informationen über

das kardiovaskuläre Outcome gegenüber dem brachialen Blutdruck zu (Laugesen et al. 2016).

Die Unterschiede zwischen unseren Ergebnissen und den bereits publizierten Studien ließen sich zum einen auf den relativ kurzen Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr, zum anderen auf die Art der Messung sowie die Definition eines kardiovaskulären Ereignisses zurückführen. Zudem stellt sich die Frage, inwieweit eine Stichprobenverzerrung vorgelegen haben könnte, da nach einem kardiovaskulären Ereignis gegebenenfalls nur diejenigen unserer Patienten zu einer erneuten Messung gekommen sein könnten, die anschließend einen guten kardiovaskulären Zustand zurückerlangen konnten.

6.3.9 Kardiovaskuläre Mortalität

Die aortale Pulswellengeschwindigkeit wurde bereits in verschiedenen Patientenkollektiven als prädiktiv für die kardiovaskuläre Mortalität beschrieben (Willum-Hansen et al. 2006; Meaume et al. 2001; Cecelja und Chowienczyk 2012; Wang et al. 2010). Dies wurde sowohl für Patienten im Nierenversagen (London et al. 2001), mit einer primären Hypertonie (Laurent et al. 2001), Diabetes (Cruickshank et al. 2002) als auch für gesunde Probanden (Sutton-Tyrrell et al. 2005) konstatiert. Die Hawaii-LosAngeles-Hiroshima-Studie stellte einen optimalen Schwellenwert von 9,9 m/s zur Prädiktion der kardiovaskulären Mortalität fest (Shokawa et al. 2005). Laurent et al. formulierten, dass ein Anstieg der PWV um 5 m/s mit einer 2,35-fach höheren kardiovaskulären Mortalität assoziiert ist (Laurent et al. 2001). Vlachopoulos et al. stellten bei einer Metanalyse von 17 Studien ebenfalls den prädiktiven Wert der Pulswellengeschwindigkeit für die kardiovaskuläre Mortalität fest und fanden heraus, dass ein Anstieg der aortalen PWV um 1 m/s mit einem Risikoanstieg von 15% einhergeht (Vlachopoulos et al. 2010b).

Die vorliegende Studie bestätigt den Zusammenhang zwischen der PWV und der kardiovaskulären Mortalität: Bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs zeigten sich signifikant höhere Werte der aortalen Pulswellengeschwindigkeit in der Gruppe der im Verlauf aufgrund einer kardiovaskulären Ursache verstorbenen Probanden.

Auch anhand der durchgeführten ROC-Analyse wurde deutlich, dass sich die aortale Pulswellengeschwindigkeit sehr gut zur Prädiktion kardiovaskulärer Tode eignete. Mithilfe des Youden-Index wurde ein Schwellenwert von 10,88 m/s ermittelt.

Diese Grenze lag damit oberhalb des von der Hawaii-LosAngeles-Hiroshima-Studie formulierten Schwellenwertes von 9,9 m/s (Shokawa et al. 2005). Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass wir in unserem Kollektiv eine überraschend niedrige kardiovaskuläre Sterblichkeit im Verlauf eines Jahres verzeichneten. Dies und der relativ kurze Beobachtungszeitraum von einem Jahr könnten diesen Unterschied erklären.

Die Gruppe der Probanden, die im Laufe der Studie an einer kardiovaskulären Erkrankung starben, wies statistisch signifikant niedrigere Mittelwerte für die zentralen und brachialen systolischen und mittelarteriellen Blutdrücke sowie den zentralen Pulsdruck als die Gruppe der Überlebenden auf.

In der Literatur wird ein Anstieg des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos bei steigendem zentralen systolischen Blutdruck (Pini et al. 2008; Wang et al. 2009) beziehungsweise beim Vorliegen einer arteriellen Hypertonie mit einem zentralen Druck von 130/90 mmHg oder mehr assoziiert (Cheng et al. 2013). London et al. detektierten einen niedrigen diastolischen Blutdruck als Prädiktor der kardiovaskulären Mortalität (London et al. 2001). Die „Strong Heart Study“ betonte die Relevanz des zentralen Pulsdrucks unter anderem zur Mortalitätsprädiktion und legte einen Schwellenwert von 50 mmHg fest, ab welchem es zu einem Risikoanstieg kommt (Roman et al. 2007; Roman et al. 2008).

Die differierenden Ergebnisse lassen sich insbesondere durch die bei uns geringe Gruppengröße von nur fünf verstorbenen Probanden erklären. Weiterhin kann der Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr zu kurz gewesen sein, um signifikante Unterschiede zu detektieren. Zudem muss berücksichtigt werden, dass sich eine signifikant niedrigere linksventrikuläre Pumpfunktion in der Gruppe der Verstorbenen zeigte, was auf eine systolische Herzinsuffizienz hinweist. Darüber erklären sich auch die niedrigeren zentralen Blutdruckwerte der Gruppe, die somit diese Teilnehmer als Risikopatienten mit eingeschränkter Pumpfunktion auswies.

Der Zusammenhang zwischen einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion und einem erhöhten Risiko für einen kardiovaskulären Tod ist allgemein bekannt – sowohl für Patienten mit einer kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse (Wang et al. 2018), für Patienten mit einem chronischen Koronarsyndrom (Bauters et al. 2017) als auch für Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 und kürzlich aufgetretenem akuten Koronarsyndrom (Shin et al. 2020).

6.4 Stärken, Limitationen und Optimierungsmöglichkeiten der Studie

Zu den Stärken der Studie zählen sicherlich die relativ hohe Fallzahl sowie die Untersuchung eines klassisch kardiovaskulär vorerkrankten Kollektivs, welches direkt aus dem klinischen Alltag rekrutiert werden konnte. Weiterhin wurde mit dem VascAssist2® ein bereits validiertes Gerät verwendet, welches sich in seiner Anwendung untersucherunabhängig darstellt (Morales-Acuna et al. 2019; Trinkmann et al. 2020). Die Messungen des VascAssist2® konnten valide und nichtinvasiv ohne relevante Messfehler durchgeführt werden. Weitere Vorteile stellen die fehlende Invasivität der Methode sowie die frühe Sensitivität gegenüber Veränderungen dar (European Society of Cardiology, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2018).

Nachteilig war sicherlich der erforderliche Zeitaufwand von etwa 13 bis 15 Minuten pro Messung.

Es existieren allerdings auch Limitationen der vorliegenden Studie: Ein Schwachpunkt kann die Selektion der Patienten gewesen sein, da durch die Anbindung an die Klinik keine gefäßgesunden Probanden an der Studie teilnahmen und somit keine für die Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe oder Vergleichsgruppe vorlag. Weiterhin schränkten die relativ kurze Nachbeobachtungszeit von nur einem Jahr sowie die niedrige Fallzahl mancher untersuchten Subgruppen die Aussagekraft ein. Eine mögliche Verfälschung der Messungen könnte durch nicht diagnostizierte individuelle Besonderheiten, wie zum Beispiel Gefäßanomalien, zustande gekommen sein. Es muss berücksichtigt werden, dass die Messungen zu unterschiedlichen Tageszeiten stattfanden und nicht erhoben wurde, wann vor der Untersuchung zuletzt Nikotin, Alkohol oder Koffein konsumiert wurde. Auch Laurent et al. machten auf diese Einflüsse aufmerksam (Laurent et al. 2006). Weiterhin ließ sich eine Weißkittelhypertonie, also erhöhte Blutdruckwerte durch situationsspezifische Ängste bzw. den bloßen Aufenthalt in der Klinik, nicht ausschließen. Eine andere Einschränkung der Studie stellt ein möglicher Selektionsbias dar: Die Studienteilnahme setzte einen Allgemeinzustand voraus, der die Anreise zur Untersuchung und das ruhige Liegen während der Messung zuließ. Aufgrund einer fehlenden Aufwandsentschädigung muss in Betracht gezogen werden, dass insbesondere diejenigen Patienten teilnahmen, die ein hohes Interesse an der Erhebung ihres persönlichen Gesundheitszustandes aufwiesen. Insgesamt ist daher davon auszugehen, dass ein tendenziell gesundheitsbewussterer Querschnitt untersucht wurde. Viele Probanden erschienen trotz der initialen Studienteilnahme nicht zu regelmäßigen Nachfolgemessungen, sodass es auch aufgrund dessen zu einer Stichprobenverzerrung gekommen sein könnte.

Weiter muss kritisch angemerkt werden, dass die Messung für die Integration in die klinische Praxis noch zu lange dauert und die Praktikabilität verringert. Dies stellten auch Gurovich et al. fest (Gurovich et al. 2009).

Zur Optimierung der Durchführung und Detektion weiterer Zusammenhänge kann eine prospektive Studie, welche die Probanden über mehrere Jahre bis Jahrzehnte begleitet, hilfreich sein. Es bedarf einheitlicher Untersuchungsbedingungen inklusive einer Standardisierung der Tageszeit sowie des Nikotin-, Kaffee- und Alkoholkonsums. Weiterhin könnte eine Interventionsstudie einem genaueren Verständnis der Einflussfaktoren auf die zentrale Hämodynamik dienlich sein.

6.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Bislang blieb es unklar, wie sich die Parameter der zentralen Hämodynamik – gemessen durch den VascAssist2® – in einem kardiovaskulären Risikokollektiv des klinischen Alltags präsentieren. Um dieser Frage nachzugehen und die Messmethode genauer zu evaluieren, erfolgte die Durchführung der vorliegenden Studie.

Es wurde deutlich, dass ein kardiovaskuläres Risikokollektiv mit schnellem Progress der arteriellen Gefäßsteifigkeit vorlag. Es konnten die in der Literatur beschriebenen Zusammenhänge zwischen den Parametern der zentralen Hämodynamik und epidemiologischen, anthropometrischen und laborchemischen Daten sowie kardiovaskulären Risikofaktoren größtenteils bestätigt werden. Mithilfe der Messungen konnte gezeigt werden, dass die zentralen Blutdrücke innerhalb des beobachteten Jahres einen stärkeren Anstieg als die peripheren Drücke aufwiesen, sodass eine höhere Sensitivität der zentralen Werte gegenüber Gefäßveränderungen vermutet werden kann und dies somit die aktuelle wissenschaftliche Meinung unterstützt.

Die durchgeführte optimale medikamentöse Therapie half nicht dabei, die Progression der arteriellen Gefäßsteifigkeit aufzuhalten, jedoch konnten zu beiden Untersuchungszeitpunkten jeweils normotone Blutdruckwerte dokumentiert werden. Zu einer genaueren Klärung des Einflusses der Medikation auf die Progression der Gefäßsteifigkeit wäre eine großangelegte Interventionsstudie mit zuvor therapienaiven Probanden wünschenswert.

Trotz der geringen Anzahl eines kardiovaskulären Todes verstorbener Probanden sowie der relativ kurzen Beobachtungszeit von nur einem Jahr konnte eine hohe aortale

Pulswellengeschwindigkeit als prädiktiver Marker für die kardiovaskuläre Mortalität identifiziert werden. Hierbei wurde ein Schwellenwert von 10,88 Metern pro Sekunde festgestellt.

Im Rahmen des zunehmenden Einzugs der Digitalisierung in den medizinischen Alltag stellt der VascAssist2® durch die Integration von künstlicher Intelligenz ein nützliches Tool dar. Diese Studie hat durch die klinische Anwendung dieser neuen Technik zu einer Basis für die Entwicklung neuer Devices beigetragen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass diese Studie einen Grundstein für die klinische Anwendung des VascAssist2® gelegt hat. Es konnte eine gute Stratifizierung des individuellen kardiovaskulären Risikos der Probanden erfolgen. Die Durchführung der Messungen müsste allerdings deutlich schneller werden, um eine Integration in den klinischen Alltag zu erreichen.

Durch die Ergebnisse dieser Arbeit wurde weiterer Forschungsbedarf der Methode aufgezeigt. Es ist zukünftigen Studien vorbehalten, den Verlauf der mithilfe des VascAssist2® gemessenen Parameter der zentralen Hämodynamik anhand eines größeren Probandenkollektivs über einen längeren Zeitraum zu beobachten, um darüberhinausgehende Zusammenhänge zu detektieren.

7 Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache in Deutschland dar, daher sollte der Früherkennung von Gefäßveränderungen eine große Bedeutung beigemessen werden. Eine einfach durchführbare, nichtinvasive Messmethode für die Ermittlung von Parametern der zentralen Hämodynamik, welche Rückschlüsse auf die arterielle Gefäßsteifigkeit zulassen, stellt die oszillometrische Messung mithilfe des VascAssist2® dar.

Die vorliegende Dissertationsarbeit basiert auf einer Registerstudie mit einem Beobachtungszeitraum von bis zu einem Jahr und stellt den Versuch dar, mithilfe des VascAssist2® eine weitgehend untersucherunabhängige Methode zur Messung der zentralen Hämodynamik anhand eines kardiovaskulären Risikokollektivs im klinischen Alltag zu evaluieren. Das primäre Ziel war es hierbei, den Verlauf der Parameter zu beobachten und zu untersuchen, ob die Messungen eine Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse oder Tode ermöglichten. Weiterhin wurde das Verhalten der Parameter der zentralen Hämodynamik in Abhängigkeit von epidemiologischen, anthropometrischen und laborchemischen Daten sowie kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht und mit der Literatur verglichen.

277 Probanden wurden in die Studie eingeschlossen. Mithilfe des VascAssist2® wurden die Parameter der Pulswellenanalyse ermittelt, wobei ein besonderes Augenmerk auf dem zentralen systolischen Blutdruck sowie der aortalen Pulswellengeschwindigkeit lag. Es wurde nicht in das Behandlungsprotokoll eingegriffen. Die Patienten wurden nach drei, sechs und zwölf Monaten erneut untersucht. Es erfolgte eine intensivierete Analyse der Gruppe der 124 Probanden, welche nach einem Jahr wiederholt gemessen wurden.

Es wurde deutlich, dass die an der Studie teilnehmenden Probanden ein kardiovaskuläres Hochrisikokollektiv darstellten. Anhand der Ergebnisse ließen sich statistisch signifikante Einflüsse des Geschlechts und Alters, der Anthropometrie, der Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren, eines Diabetes mellitus, der linksventrikulären Ejektionsfraktion, der glomerulären Filtrationsrate sowie einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit feststellen. Aufgrund einer häufig vorliegenden Multimedikation ließ sich der Einfluss der medikamentösen Therapie nur eingeschränkt beurteilen. Im Verlauf der Studie zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Blutdrücke, welcher zentral stärker als brachial ausgeprägt war und somit vermuten ließ, dass die zentrale Blutdruckmessung eine höhere Sensitivität gegenüber einer

Progression der arteriellen Gefäßsteifigkeit aufweist. Eine Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse konnte nicht festgestellt werden, allerdings identifizierte die durchgeführte Studie eine aortale Pulswellengeschwindigkeit von mindestens 10,88 Metern pro Sekunde als prädiktiven Marker für einen kardiovaskulären Tod innerhalb des nächsten Jahres.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die Parameter der zentralen Hämodynamik mithilfe des VascAssist2® untersucherunabhängig und ohne relevante Messfehler ermittelt werden konnten. Es wurde deutlich, dass durch die Messung der Pulswellenparameter eine gute Risikostratifizierung erfolgen kann. Für eine Integration in den klinischen Alltag müsste die Messmethode allerdings schneller durchführbar sein und weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen und einer längeren Nachbeobachtungszeit erfolgen.

8 Abstract

Cardiovascular diseases represent the most frequent cause of death in Germany, therefore early detection of vascular changes is of great importance. An easy-to-perform, non-invasive method for the measurement of central hemodynamics, allowing drawing conclusions on the arterial stiffness, is the oscillometric measurement by the VascAssist2®.

This work focuses on the evaluation of an examiner-independent method for central hemodynamic measurements using the VascAssist2® in a cardiovascular risk population in everyday clinical practice. The work is based on a register study with an observation period of up to one year.

The primary objective was the progression of the parameters and its predictive value of cardiovascular events or deaths. Furthermore, the behavior of the parameters of central hemodynamics in relation to epidemiological, anthropometric, and laboratory chemistry data and cardiovascular risk factors was investigated and compared to literature.

277 patients were included in the study. With the VascAssist2®, the parameters of the pulse wave analysis were determined, with special attention to the central systolic blood pressure and the aortic pulse wave velocity. There was no intervention in the treatment protocol. Patients were re-examined after three, six and twelve months. An intensified analysis was performed on the group of 124 subjects who were measured repeatedly after one year.

It became clear that the subjects participating in the study represented a high-risk cardiovascular collective. Statistically significant influences of gender and age, anthropometry, number of cardiovascular risk factors, diabetes mellitus, left ventricular ejection fraction, glomerular filtration rate, and peripheral arterial disease could be detected. Because of polypharmacy, the influence of drugs could only be assessed to a limited extent. There was a significant increase in blood pressures during the study, which was more pronounced centrally than brachially, suggesting that central blood pressure measurement has a higher sensitivity to progression of arterial stiffness.

Prediction of cardiovascular events was not found, but the study identified an aortic pulse wave velocity of at least 10.88 meters per second as a predictive marker of cardiovascular death within the next year.

In conclusion, with the aid of the VascAssist2® the parameters of central hemodynamics could be determined independently of the examiner and without relevant measurement errors. It became clear that a good risk stratification can be achieved by measuring the pulse wave parameters. However, for adaptation into everyday clinical practice, the measurement method needs to be more time-efficient and further studies would have to be conducted with larger numbers of cases and a longer follow-up period.

9 Abkürzungsverzeichnis

123

Δ – delta

ρ – Dichte

A

A – Arteria

ACCT – „Anglo-Cardiff Collaborative Trial“

ACE-Hemmer – Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer

ACS – Akutes Koronarsyndrom

AIx – Augmentationsindex

AIx@75 – Auf eine Herzfrequenz von 75/Minute normierter Augmentationsindex

aoPWV – Aortale Pulswellengeschwindigkeit

AP – Augmentationsdruck

ASCOT – „Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial“

AT1-Antagonist – Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonist

B

baPVW – „brachial-ankle“-PWV

bBPdias – Brachialer diastolischer Blutdruck

bBPMitt – Brachialer mittelarterieller Blutdruck

bBPsys – Brachialer systolischer Blutdruck

BMI – Body-Mass-Index

BP – blood pressure (Blutdruck)

bzw. – beziehungsweise

C

CAFE – „Conduit Artery Function Evaluation“

CAFE-LLA – „Conduit Artery Function Evaluation - Lipid-Lowering Arm“

cBPdias – Zentraler diastolischer Blutdruck

cBPMitt – Zentraler mittelarterieller Blutdruck

cBPsys – Zentraler systolischer Blutdruck

cfPWV – carotid-femorale Pulswellengeschwindigkeit

cm – Zentimeter

cPP – Zentraler Pulsdruck

CRP – C-reaktives Protein

CVRF – Kardiovaskuläre Risikofaktoren

D

D – Dehnbarkeit

DOAK – Direkte orale Antikoagulantien

dL – Deziliter

E

E – Elastizitätsmodul

ESC – European Society of Cardiology

ESH – European Society of Hypertension

EVA – „Early Vascular Aging”

F**G**

GFR – Glomeruläre Filtrationsrate

H

h – Gefäßwanddicke

HbA1c – Hämoglobin A1c

HDL – High-Density-Lipoprotein

I

ISH – Isolierte systolische Hypertonie

J**K**

kg – Kilogramm

Koro – Koronarangiographie

KV – Kardiovaskulär

KVE – Kardiovaskuläres Ereignis

L

LDL – Low-Density-Lipoprotein

LVEF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

M

m – Meter

MACE – „major adverse cardiac event”

MESA – „Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis”

mg – Milligramm

min – Minute

mL – Milliliter

mm – Millimeter

mmHg – Millimeter-Quecksilbersäule

N

n – Stichprobengröße
N – Newton
NSTEMI – Nicht-ST-Strecken-Hebungsmyokardinfarkt

O**P**

p – p-Wert
PAPsys – Systolischer pulmonalarterieller Druck
pAVK – Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PP – pulse pressure (Pulsdruck)
PP-Ampl – Pulsdruckamplifikation
PTCA – Perkutane Transluminale Koronarangioplastie
PWV – Pulswellengeschwindigkeit

Q**R**

r – Korrelationskoeffizient
ra – Radius
R – Multipler Korrelationskoeffizient
R² – Multipler Determinationskoeffizient
RAAS – Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROC – „receiver operating characteristic“

S

s – Sekunde
S – Strecke
SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation
SCORE-OP – Systematic Coronary Risk Evaluation - Older Persons
SSH – „Spurious Systolic Hypertension“
STEMI – ST-Strecken-Hebungsmyokardinfarkt

T

t₀ – Zeitpunkt der ersten Messung
t₁ – Zeitpunkt der wiederholten Messung nach einem Jahr
TAPSE – Tricuspid annular plane systolic excursion
TIA – Transitorisch ischämische Attacke
TSH – Thyreotropin (Thyreoida-stimulierendes Hormon)

U

U – Enzymeinheit

V

W

WHO – World Health Organization

X

Y

Z

ZNS – Zentrales Nervensystem

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Druckverhältnisse in den verschiedenen Abschnitten des kardiovaskulären Systems, modifiziert nach (Schünke et al. 2005)	3
Abbildung 2: Bestandteile einer zentralen Pulsdruckkurve	8
Abbildung 3: Zentrale Pulsdruckkurve, modifiziert nach (Laurent et al. 2006)	8
Abbildung 4: Alters- und lokalisationsabhängige Druckkurven im Gefäßsystem, modifiziert nach (Middeke 2017b).....	10
Abbildung 5: Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und -versorgung, modifiziert nach (Middeke 2017b).....	11
Abbildung 6: Veränderungen der aortalen Pulsdruckkurve mit fortschreitender arterieller Gefäßsteifigkeit, modifiziert nach (Nürnberger et al. 2003)	12
Abbildung 7: Optimierung der gemessenen Kurven und Bildung einer Ausgleichskurve (rot)	21
Abbildung 8: Übersicht über die Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Probanden	24
Abbildung 9: Altersverteilung nach Geschlecht.....	27
Abbildung 10: ROC-Kurven des zukünftigen Auftretens eines kardiovaskulären Todes anhand des zentralen systolischen Blutdrucks und der aortalen Pulswellengeschwindigkeit	43
Abbildung 11: ROC-Kurve des zukünftigen Auftretens eines kardiovaskulären Todes anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion.....	43

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung der epidemiologischen und anthropometrischen Daten des Gesamtkollektivs	25
Tabelle 2: Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren des Gesamtkollektivs	26
Tabelle 3: Verteilung der kardiovaskulären Erkrankungen des Gesamtkollektivs.....	26
Tabelle 4: Verteilung der epidemiologischen und anthropometrischen Daten.....	26
Tabelle 5: Verteilung des Grades der Adipositas	27
Tabelle 6: Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren	28
Tabelle 7: Verteilung der kardiovaskulären Erkrankungen.....	28
Tabelle 8: Verteilung der echokardiographischen Daten.....	29
Tabelle 9: Verteilung der laborchemischen Daten	29
Tabelle 10: Anzahl der eingenommenen Medikationsklassen im Verlauf.....	30
Tabelle 11: Medikationseinnahme im Verlauf	30
Tabelle 12: Kardiovaskuläres Ereignis nach Studieneinschluss.....	31
Tabelle 13: Veränderung der Parameter der Pulswellenanalyse im Verlauf.....	32
Tabelle 14: Veränderungen der Parameter der Pulswellenanalyse in Abhängigkeit der linksventrikulären Ejektionsfraktion bei Studieneinschluss.....	32
Tabelle 15: Korrelation von Parametern der Pulswellenanalyse mit der Körpergröße und dem BMI.....	33
Tabelle 16: Verteilung der Parameter der Pulswellenanalyse nach dem Geschlecht..	34
Tabelle 17: Verteilung der Parameter der Pulswellenanalyse nach der Altersklasse und dem Geschlecht	34
Tabelle 18: Verteilung der Parameter der Pulswellenanalyse in Abhängigkeit der Einnahme von Beta-Blockern	35
Tabelle 19: Veränderungen der Parameter der Pulswellenanalyse in Abhängigkeit der Medikationseinnahme	36
Tabelle 20: Verteilung der Parameter der Pulswellenanalyse in Abhängigkeit des Vorliegens eines Diabetes mellitus.....	36
Tabelle 21: Verteilung der Parameter der Pulswellenanalyse in Abhängigkeit des Raucherstatus	37
Tabelle 22: Korrelationen der Parameter der Pulswellenanalyse mit dem LDL-Cholesterin, der GFR und LVEF.....	38
Tabelle 23: Verteilung der Parameter der Pulswellenanalyse in Abhängigkeit des Vorliegens einer pAVK	39

Tabelle 24: Verteilung der Parameter der Pulswellenanalyse in Abhängigkeit des zukünftigen Auftretens eines kardiovaskulären Ereignisses	40
Tabelle 25: Korrelationsanalysen der aortalen Pulswellengeschwindigkeit und des zentralen systolischen Blutdrucks.....	40
Tabelle 26: Verteilung der Parameter der Pulswellenanalyse in Abhängigkeit des Auftretens eines kardiovaskulären Todes.....	42
Tabelle 27: Verteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion in Abhängigkeit des Auftretens eines kardiovaskulären Todes.....	42
Tabelle 28: Fläche unter der ROC-Kurve	44

12 Literaturverzeichnis

- Agabiti-Rosei, Enrico; Mancia, Giuseppe; O'Rourke, Michael F.; Roman, Mary J.; Safar, Michel E.; Smulyan, Harold et al. (2007): Central Blood Pressure Measurements and Antihypertensive Therapy. A Consensus Document. In: *Hypertension* 50 (1), S. 154–160. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.090068.
- Al Mheid, Ibhar; Patel, Riyaz; Murrow, Jonathan; Morris, Alanna; Rahman, Ayaz; Fike, Lucy et al. (2011): Vitamin D Status Is Associated With Arterial Stiffness and Vascular Dysfunction in Healthy Humans. In: *Journal of the American College of Cardiology* 58 (2), S. 186–192. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.02.051.
- Albaladejo, P.; Bouaziz, H.; Duriez, M.; Gohlke, P.; Levy, B. I.; Safar, M. E.; Benetos, A. (1994): Angiotensin Converting Enzyme Inhibition Prevents the Increase in Aortic Collagen in Rats. In: *Hypertension* 23 (1), S. 74–82. DOI: 10.1161/01.hyp.23.1.74.
- Alecu, Cosmin; Labat, Carlos; Kearney-Schwartz, Anna (2008): Reference values of aortic pulse wave velocity in the elderly. In: *Journal of hypertension* 26, S. 2207–2212.
- AlGhatrif, Majd; Strait, James B.; Morrell, Chris H.; Canepa, Marco; Wright, Jeanette; Elango, Palchamy et al. (2013): Longitudinal Trajectories of Arterial Stiffness and the Role of Blood Pressure: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. In: *Hypertension* 62 (5), S. 934–941. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01445.
- Allen, Joseph; Arnold, Suzanne; Lohr, Nicole; Reisman, Lonny; Kumbhani, Dharam (2019): Assessing Low-Density Lipoprotein Cholesterol Risk in Secondary Prevention Patients Within The PINNACLE National Outpatient Registry. In: *Circulation* 140.
- Baulmann, J.; Nürnberger, J.; Slany, J.; Schmieder, R.; Schmidt-Trucksäss, A.; Baumgart, D. et al. (2010a): Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift* 135, S4-14. DOI: 10.1055/s-0030-1249183.
- Baulmann, Johannes; Schillings, Ulrich; Rickert, Susanna; Uen, Sakir; Düsing, Rainer; Illyes, Miklos et al. (2008): A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. In: *Journal of hypertension* 26 (3), S. 523–528. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f314f7.
- Baulmann, Johannes; Weber, Thomas; Mortensen, K. (2010b): Messmethoden der Arteriellen Gefäßsteifigkeit. In: *Austrian Journal of Hypertension* (14 (2)), S. 18–24.

- Bauters, Christophe; Tricot, Olivier; Meurice, Thibaud; Lamblin, Nicolas (2017): Long-term risk and predictors of cardiovascular death in stable coronary artery disease: the CORONOR study. In: *Coronary artery disease* 28 (8), S. 636–641. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000560.
- Beale, Anna L.; Meyer, Philippe; Marwick, Thomas H.; Lam, Carolyn S. P.; Kaye, David M. (2018): Sex Differences in Cardiovascular Pathophysiology. Why Women Are Overrepresented in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. In: *Circulation* 138 (2), S. 198–205. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034271.
- Ben-Shlomo, Yoav; Spears, Melissa; Boustred, Chris; May, Margaret; Anderson, Simon G.; Benjamin, Emelia J. et al. (2014): Aortic Pulse Wave Velocity Improves Cardiovascular Event Prediction. An Individual Participant Meta-Analysis of Prospective Observational Data From 17,635 Subjects. In: *Journal of the American College of Cardiology* 63 (7), S. 636–646. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.063.
- Blacher, J.; Amah, G.; Girerd, X.; Kheder, A.; Ben Mais, H.; London, G. M.; Safar, M. E. (1997): Association Between Increased Plasma Levels of Aldosterone and Decreased Systemic Arterial Compliance in Subjects With Essential Hypertension. In: *American journal of hypertension* 10 (12 Pt 1), S. 1326–1334. DOI: 10.1016/s0895-7061(97)00301-4.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (2003): Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. In: *Lancet* 362 (9395), S. 1527–1535. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14739-3.
- Borlaug, Barry A. (2020): Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. In: *Nature reviews / Cardiology. Cardiology* 17 (9), S. 559–573. DOI: 10.1038/s41569-020-0363-2.
- Boutouyrie, Pierre; Asmar, Roland; Tropeano, Anne Isabelle (2002): Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Primary Coronary Events in Hypertensive Patients. A Longitudinal Study. In: *Hypertension* (39), S. 10–15.
- Brown, M. J.; Brown, Yasmin (1999): Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. In: *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 92 (10), S. 595–600. DOI: 10.1093/qjmed/92.10.595.
- Broyd, Christopher J.; Patel, Kush; Pugliese, Francesca; Chehab, Omar; Mathur, Anthony; Baumbach, Andreas et al. (2019): Pulse wave velocity can be accurately measured during transcatheter aortic valve implantation and used for

- post-procedure risk stratification. In: *Journal of hypertension* 37 (9), S. 1845–1852. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002141.
- Catalano, Mariella; Dimitrov, Gabriel; Scandale, Giovanni; Minola, Marzio; Recchia, Martino; Galli, Francesca et al. (2016): Peripheral Artery Disease and Central Hemodynamic Modification. In: *ARTRES* 16 (C), S. 59. DOI: 10.1016/j.artres.2016.10.037.
- Catalano, Mariella; Scandale, Giovanni; Carzaniga, Gianni; Cinquini, Michela; Minola, Marzio; Dimitrov, Gabriel; Carotta, Maria (2013): Increased Aortic Stiffness and Related Factors in Patients With Peripheral Arterial Disease. In: *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)* 15 (10), S. 712–716. DOI: 10.1111/jch.12167.
- Cecelja, Marina; Chowienczyk, Phil (2012): Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. In: *JRSM Cardiovascular Disease* 1 (4). DOI: 10.1258/cvd.2012.012016.
- Cecelja, Marina; Chowienczyk, Philip (2009): Dissociation of Aortic Pulse Wave Velocity With Risk Factors for Cardiovascular Disease Other Than Hypertension. A Systematic Review. In: *Hypertension* 54 (6), S. 1328–1336. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137653.
- Cecelja, Marina; Sriswan, Raja; Kulkarni, Bharati; Kinra, Sanjay; Nitsch, Dorothea (2019): Association of pulse wave velocity and intima-media thickness with cardiovascular risk factors in young adults. In: *Journal of Clinical Hypertension* 22 (2), S. 174–184. DOI: 10.1111/jch.13812.
- Cheng, Hao-Min; Chuang, Shao-Yuan; Sung, Shih-Hsien; Yu, Wen-Chung; Pearson, Alan; Lakatta, Edward G. et al. (2013): Derivation and Validation of Diagnostic Thresholds for Central Blood Pressure Measurements Based on Long-Term Cardiovascular Risks. In: *Journal of the American College of Cardiology* 62 (19), S. 1780–1787. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.06.029.
- Chirinos, Julio A.; Segers, Patrick; Gillebert, Thierry C.; Gupta, Amit K.; Buyzere, Marc L. de; Bacquer, Dirk de et al. (2012): Arterial Properties as Determinants of Time-Varying Myocardial Stress in Humans. In: *Hypertension* 60 (1), S. 64–70. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.190710.
- Choi, Cheol Ung; Park, Eun Bum; Suh, Soon Yong; Kim, Jin Won; Kim, Eung Ju; Rha, Seung-Woon et al. (2007): Impact of Aortic Stiffness on Cardiovascular Disease in Patients With Chest Pain. Assessment With Direct Intra-Arterial Measurement. In: *American journal of hypertension* 20 (11), S. 1163–1169. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2007.07.004.

- Cockcroft, John R.; McEniery, Carmel M.; Wilkinson, Ian B. (2003): Pseudo Hypertension of Youth: Too Much of a Good Thing? In: *American journal of hypertension* 16 (3), S. 262–264. DOI: 10.1016/S0895-7061(02)03264-8.
- Cruickshank, Kennedy; Riste, Lisa; Anderson, Simon G.; Wright, John S.; Dunn, Graham; Gosling, Ray G. (2002): Aortic Pulse-Wave Velocity and Its Relationship to Mortality in Diabetes and Glucose Intolerance. An Integrated Index of Vascular Function? In: *Circulation* 106 (16), S. 2085–2090. DOI: 10.1161/01.cir.0000033824.02722.f7.
- Dihlmann, S.; Peters, A. S.; Hakimi, M. (2019): Entstehung der Arteriosklerose. In: *Gefäßchirurgie* 24 (2), S. 195–207. DOI: 10.1007/s00772-019-0515-z.
- Dong, Ying; Jiang, Linlin; Wang, Xin; Chen, Zuo; Zhang, Linfeng; Zhang, Zugui et al. (2019): Central rather than brachial pressures are stronger predictors of cardiovascular outcomes: A longitudinal prospective study in a Chinese population. In: *Journal of Clinical Hypertension* 22 (4), S. 623–630. DOI: 10.1111/jch.13838.
- European Society of Cardiology (2018): 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension 2018, 2018.
- European Society of Cardiology, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (2018): ESC/ESH Pocket Guidelines. Management der arteriellen Hypertonie.
- Ezzati, Majid; Lopez, Alan; Rodgers, Anthony; Vander Hoorn, Stephen; Murray, Christopher J. L. (2002): Selected major risk factors and global and regional burden of disease. In: *Lancet* (360).
- Fan, Fangfang; Qi, Litong; Jia, Jia; Xu, Xin; Liu, Yan; Yang, Yang et al. (2016): Noninvasive Central Systolic Blood Pressure Is More Strongly Related to Kidney Function Decline Than Peripheral Systolic Blood Pressure in a Chinese Community-Based Population. In: *Hypertension* 67 (6), S. 1166–1172. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07019.
- Ferrier, Kathryn E.; Muhlmann, Michael H.; Baguet, Jean Philippe; Cameron, James D.; Jennings, Garry L.; Dart, Anthony M.; Kingwell, Bronwyn A. (2002): Intensive Cholesterol Reduction Lowers Blood Pressure and Large Artery Stiffness in Isolated Systolic Hypertension. In: *Journal of the American College of Cardiology* 39 (6), S. 1020–1025. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)01717-5.
- Gatzka, C. D.; Kingwell, B. A.; Cameron, J. D.; Berry, K. L.; Liang, Y. L.; Dewar, E. M. et al. (2001): Gender differences in the timing of arterial wave reflection beyond differences in body height. In: *Journal of hypertension* 19 (12), S. 2197–2203. DOI: 10.1097/00004872-200112000-00013.

- Gündling, Anika Alexandra Christine (2019): Augmentationsindex gemessen mit digitaler Volumen-Plethysmographie als Maß für die arterielle Steifigkeit in der Allgemeinbevölkerung. 1218303859, 2019.
- Gupta, Ajay; Mackay, Judith; Whitehouse, Andrew; Godec, Thomas; Collier, Tim; Pocock, Stuart et al. (2018): Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. In: *Lancet* 392 (10153), S. 1127–1137. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31776-8.
- Gurovich, Alvaro N.; Beck, Darren T.; Braith, Randy W. (2009): Aortic Pulse Wave Analysis Is Not a Surrogate for Central Arterial Pulse Wave Velocity. In: *Experimental biology and medicine* 234 (11), S. 1339–1344. DOI: 10.3181/0902-RM-88.
- Hametner, Bernhard; Wassertheurer, Siegfried; Kropf, Johannes; Mayer, Christopher; Eber, Bernd; Weber, Thomas (2013): Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements. In: *Blood pressure monitoring* 18 (3), S. 173–176. DOI: 10.1097/MBP.0b013e3283614168.
- Herbert, Annie; Cruickshank, John Kennedy; Laurent, Stéphane; Boutouyrie, Pierre (2014): Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. In: *European heart journal* 35 (44), S. 3122–3133. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu293.
- Hermans, Marc M. H.; Henry, Ronald; Dekker, Jacqueline M.; Kooman, Jeroen P.; Kostense, Piet J.; Nijpels, Giel et al. (2007): Estimated Glomerular Filtration Rate and Urinary Albumin Excretion Are Independently Associated With Greater Arterial Stiffness: The Hoorn Study. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 18 (6), S. 1942–1952. DOI: 10.1681/ASN.2006111217.
- Herold, Gerd (Hg.) (2017): Innere Medizin 2017. Köln: Gerd Herold.
- Hodson, Bryan; Norton, Gavin R.; Booyesen, Hendrik L.; Sibiyi, Moekanyi J.; Raymond, Andrew; Maseko, Muzi J. et al. (2016): Brachial Pressure Control Fails to Account for Most Distending Pressure-Independent, Age-Related Aortic Hemodynamic Changes in Adults. In: *American journal of hypertension* 29 (5), S. 605–613. DOI: 10.1093/ajh/hpv140.
- Holtmeier, Hans-Jürgen (Hg.) (1996): Cholesterin. Zur Physiologie, Pathophysiologie und Klinik. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Huang, Jianhuan; Chen, Zekai; Yuan, Jinhuan; Zhang, Changyi; Chen, Haojia; Wu, Weiqiang et al. (2019): Association Between Body Mass Index (BMI) and

- Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity (baPWV) in Males with Hypertension: A Community-Based Cross-Section Study in North China. In: *Medical science monitor* 25, S. 5241–5257. DOI: 10.12659/MSM.914881.
- Hulsen, Hans T.; Nijdam, Marie-Elise; Bos, Willem-Jan; Uiterwaal, Cuno S.; Oren, Anath; Grobbee, Diederick E.; Bots, Michiel (2006): Spurious systolic hypertension in young adults; prevalence of high brachial systolic blood pressure and low central pressure and its determinants. In: *Journal of hypertension* 24 (6), S. 1027–1032. DOI: 10.1097/01.hjh.0000226191.36558.9c.
- Ichihara, A.; Hayashi, M.; Koura, Y.; Tada, Y.; Kaneshiro, Y.; Saruta, T. (2005): Long-term effects of statins on arterial pressure and stiffness of hypertensives. In: *Journal of human hypertension* 19 (2), S. 103–109. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001786.
- Jankowski, Piotr; Bilo, Grzegorz; Kawecka-Jaszcz, Kalina (2007): The pulsatile component of blood pressure: Its role in the pathogenesis of atherosclerosis. In: *Blood pressure* 16 (4), S. 238–245. DOI: 10.1080/08037050701428166.
- Jankowski, Piotr; Kawecka-Jaszcz, Kalina; Czarnecka, Danuta; Brzozowska-Kiszka, Malgorzata; Styczkiewicz, Katarzyna; Loster, Magdalena et al. (2008): Pulsatile but Not Steady Component of Blood Pressure Predicts Cardiovascular Events in Coronary Patients. In: *Hypertension* 51 (4), S. 848–855. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.101725.
- Janner, Julie; Godtfredsen, Nina; Ladelund, Steen (2010): Aortic Augmentation Index: Reference Values in a Large Unselected Population by Means of the SphygmoCor Device. In: *American journal of hypertension* 23 (2), S. 180–185.
- Jatoi, Noor A.; Jerrard-Dunne, Paula; Feely, John; Mahmud, Azra (2007): Impact of Smoking and Smoking Cessation on Arterial Stiffness and Aortic Wave Reflection in Hypertension. In: *Hypertension* 49 (5), S. 981–985. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087338.
- Kato, H.; Suzuki, H.; Tajima, S.; Ogata, Y.; Tominaga, T.; Sato, A.; Saruta, T. (1991): Angiotensin II Stimulates Collagen Synthesis in Cultured Vascular Smooth Muscle Cells. In: *Journal of hypertension* 9 (1), S. 17–22.
- Kollias, Anastasios (2016): Association of Central Versus Brachial Blood Pressure With Target-Organ Damage. In: *Hypertension* (67), S. 183–190.
- Kool, M. J.; Hoeks, A. P.; Struijker Boudier, H. A.; Reneman, R. S.; van Bortel, L. M. (1993): Short- and Long-Term Effects of Smoking on Arterial Wall Properties in Habitual Smokers. In: *Journal of the American College of Cardiology* 22 (7), S. 1881–1886. DOI: 10.1016/0735-1097(93)90773-t.
- Kraushaar, Lutz E. (2016): Vasometrix Internetinformationen und Musterberichte.

- Kubinger, K. D., Rasch, D., & Moder, K. (2009): Zur Legende der Voraussetzungen des t-Tests für unabhängige Stichproben. In: *Psychologische Rundschau*.
- Lamarche, Florence; Agharazii, Mohsen; Madore, François; Goupil, Rémi (2021): Prediction of Cardiovascular Events by Type I Central Systolic Blood Pressure. A Prospective Study. In: *Hypertension* 77 (2), S. 319–327. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16163.
- Laugesen, Esben; Knudsen, Søren T.; Hansen, Klavs W.; Rossen, Niklas B.; Jensen, Lisette Okkels; Hansen, Michael G. et al. (2016): Invasively Measured Aortic Systolic Blood Pressure and Office Systolic Blood Pressure in Cardiovascular Risk Assessment. A Prospective Cohort Study. In: *Hypertension* 68 (3), S. 768–774. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07495.
- Laurent, S.; Boutouyrie, P.; Asmar, R.; Gautier, I.; Laloux, B.; Guize, L. et al. (2001): Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. In: *Hypertension* 37 (5), S. 1236–1241. DOI: 10.1161/01.hyp.37.5.1236.
- Laurent, Stephane; Cockcroft, John; van Bortel, Luc; Boutouyrie, Pierre; Giannattasio, Cristina; Hayoz, Daniel et al. (2006): Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. In: *European heart journal* 27 (21), S. 2588–2605. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl254.
- Laurent, Stéphane; Katsahian, Sandrine; Fassot, Céline; Tropeano, Anne-Isabelle; Gautier, Isabelle; Laloux, Brigitte; Boutouyrie, Pierre (2003): Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Fatal Stroke in Essential Hypertension. In: *Stroke* 34 (5), S. 1203–1206. DOI: 10.1161/01.STR.0000065428.03209.64.
- Lechner, Ivan; Reindl, Martin; Tiller, Christina; Holzknecht, Magdalena; Niederreiter, Sarah; Mayr, Agnes et al. (2021): Determinants and prognostic relevance of aortic stiffness in patients with recent ST-elevation myocardial infarction. In: *The international journal of cardiovascular imaging*. DOI: 10.1007/s10554-021-02383-0.
- Lehmann, E. D.; Hopkins, K. D.; Rawesh, A.; Joseph, R. C.; Kongola, K.; Coppack, S. W.; Gosling, R. G. (1998): Relation Between Number of Cardiovascular Risk Factors/Events and Noninvasive Doppler Ultrasound Assessments of Aortic Compliance. In: *Hypertension* 32 (3), S. 565–569. DOI: 10.1161/01.hyp.32.3.565.
- Lekakis, John P.; Ikonomidis, Ignatios; Protogerou, Athanasios D.; Papaioannou, Theodoros G.; Stamatielopoulos, Kimon; Papamichael, Christos M.; Mavrikakis, Myron E. (2006): Arterial wave reflection is associated with severity of extracoronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. In:

- European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation* 13 (2), S. 236–242. DOI: 10.1097/01.hjr.0000198446.18989.4f.
- Li, Yan; Staessen, Jan A.; Li, L. H.; Huang, Q. F.; Lu, Lu; Wang, J. G. (2008): Reference Values for the Arterial Pulse Wave in Chinese. In: *American journal of hypertension* 21 (6), S. 668–673. DOI: 10.1038/ajh.2008.151.
- Liao, James K. (2005): Clinical implications for statin pleiotropy. In: *Current opinion in lipidology* 16 (6), S. 624–629. DOI: 10.1097/01.mol.0000191913.16321.60.
- Lim, Hong Euy; Park, Chang Gyu; Shin, Sung Hee; Ahn, Jeong Cheon; Seo, Hong Seog; Oh, Dong Joo (2004): Aortic Pulse Wave Velocity as an Independent Marker of Coronary Artery Disease. In: *Blood pressure* 13 (6), S. 369–375. DOI: 10.1080/08037050410004800.
- London, G. M.; Blacher, J.; Pannier, B.; Guérin, A. P.; Marchais, S. J.; Safar, M. E. (2001): Arterial Wave Reflections and Survival in End-Stage Renal Failure. In: *Hypertension* 38 (3), S. 434–438. DOI: 10.1161/01.hyp.38.3.434.
- Mahmud, Azra; Feely, John (2003a): Antihypertensive drugs and arterial stiffness. In: *Expert review of cardiovascular therapy* 1 (1), S. 65–78. DOI: 10.1586/14779072.1.1.65.
- Mahmud, Azra; Feely, John (2003b): Effect of Smoking on Arterial Stiffness and Pulse Pressure Amplification. In: *Hypertension* 41 (1), S. 183–187. DOI: 10.1161/01.hyp.0000047464.66901.60.
- Mahmud, Azra; Feely, John (2003c): Spurious Systolic Hypertension of Youth: Fit Young Men With Elastic Arteries. In: *American journal of hypertension* 16 (3), S. 229–232. DOI: 10.1016/s0895-7061(02)03255-7.
- Mancia, Giuseppe; Backer, Guy de; Dominiczak, Anna; Cifkova, Renata; Fagard, Robert; Germano, Giuseppe 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 of the European Society of Cardiology (ESC). In: *European heart journal* 28 (12), S. 1462–1536. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm236.
- Manisty, Charlotte H.; Mayet, Jamil; Tapp, Robyn; Parker, Kim H. (2010): Wave Reflection Predicts Cardiovascular Events in Hypertensive Individuals Independent of Blood Pressure and Other Cardiovascular Risk Factors. An ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial) Substudy. In: *Journal of the American College of Cardiology* 56. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.030.
- Manisty, Charlotte H.; Zambanini, Andrew; Parker, Kim H.; Davies, Justin E.; Francis, Darrel P.; Mayet, Jamil et al. (2009): Differences in the Magnitude of Wave Reflection Account for Differential Effects of Amlodipine- Versus Atenolol-Based

- Regimens on Central Blood Pressure. An Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial Substudy. In: *Hypertension* 54 (4), S. 724–730. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.125740.
- Mattace-Raso, Francesco U. S.; van der Cammen, Tischa J. M.; Hofman, Albert; van Popele, Nicole M.; Bos, Michiel L.; Schalekamp, Maarten A. D. H. et al. (2006): Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke. The Rotterdam Study. In: *Circulation* 113 (5), S. 657–663. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235.
- Mayer, O.; Filipovský, J.; Seidlerová, J.; Vaněk, J.; Dolejšová, M.; Vrzalová, J.; Cífková, R. (2012): The association between low 25-hydroxyvitamin D and increased aortic stiffness. In: *Journal of human hypertension* 26 (11), S. 650–655. DOI: 10.1038/jhh.2011.94.
- McEniery, Carmel M.; Cockcroft, John R.; Roman, Mary J.; Franklin, Stanley S.; Wilkinson, Ian B. (2014): Central blood pressure: current evidence and clinical importance. In: *European heart journal* 35 (26), S. 1719–1725. DOI: 10.1093/eurheartj/eh565.
- McEniery, Carmel M.; Yasmin; Hall, Ian R.; Qasem, Ahmad; Wilkinson, Ian B.; Cockcroft, John R. (2005a): Normal Vascular Aging: Differential Effects on Wave Reflection and Aortic Pulse Wave Velocity. The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). In: *Journal of the American College of Cardiology* 46 (9), S. 1753–1760. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.07.037.
- McEniery, Carmel M.; Yasmin; McDonnell, Barry; Munnery, Margaret; Wallace, Sharon M.; Rowe, Chloe V. et al. (2008): Central Pressure: Variability and Impact of Cardiovascular Risk Factors. The Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. In: *Hypertension* 51 (6), S. 1476–1482. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105445.
- McEniery, Carmel M.; Yasmin; Wallace, Sharon; Maki-Petaja, Kaisa; McDonnell, Barry; Sharman, James E. et al. (2005b): Increased Stroke Volume and Aortic Stiffness Contribute to Isolated Systolic Hypertension in Young Adults. In: *Hypertension* 46 (1), S. 221–226. DOI: 10.1161/01.HYP.0000165310.84801.e0.
- Meaume, S.; Benetos, A.; Henry, O. F.; Rudnichi, A.; Safar, M. E. (2001): Aortic Pulse Wave Velocity Predicts Cardiovascular Mortality in Subjects >70 Years of Age. In: *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 21 (12), S. 2046–2050. DOI: 10.1161/hq1201.100226.
- Mengden, Thomas; Hausberg, M.; Heiss, C.; Mitchell, A.; Nixdorff, U.; Ott, C. et al. (2016): Arterielle Gefäßsteifigkeit – Ursachen und Konsequenzen. Empfehlungen

- der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL® – Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention. In: *Kardiologe*, 2016 (10), S. 38–46.
- Mengden, Thomas; Weber, Thomas (2019): Little Old Ladies' Heart. Ventrikuloarterielles Coupling bei Frauen mit isolierter systolischer Hypertonie und diastolischer Dysfunktion. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift* 144 (8), S. 561–567. DOI: 10.1055/a-0757-5859.
- Middeke, Martin (2012): Zentraler Blutdruck und Gefäßsteifigkeit. Pulswellen-Analyse deckt das Alter der Gefäße auf. In: *Journal of human hypertension* 26 (11), S. 650–655. DOI: 10.1038/jhh.2011.94.
- Middeke, Martin (2013): Augmentation des aortalen Blutdruckes – Ursachen, kardiale Folgen und Konsequenzen für die antihypertensive Therapie. In: *Aktuelle Kardiologie* 2 (03), S. 151–156. DOI: 10.1055/s-0032-1328485.
- Middeke, Martin (2017a): Pulswellenanalyse. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift* 142 (19), S. 1461–1465. DOI: 10.1055/s-0043-106633.
- Middeke, Martin (2017b): Zentraler aortaler Blutdruck: Bedeutender Parameter für Diagnostik und Therapie. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift* (142), S. 1430–1436.
- Middeke, Martin (2019): EVA (Early Vascular Aging) - Übersetzung in den klinischen Alltag. In: *JAMA* 308 (9), S. 875–881. DOI: 10.1001/2012.jama.10503.
- Mitchell, Gary F. (2009): Arterial Stiffness and Wave Reflection: Biomarkers of Cardiovascular Risk. In: *Artery research* 3 (2), S. 56–64. DOI: 10.1016/j.artres.2009.02.002.
- Mitchell, Gary F.; Hwang, Shih-Jen; Vasan, Ramachandran S.; Larson, Martin G.; Pencina, Michael J.; Hamburg, Naomi M. et al. (2010): Arterial Stiffness and Cardiovascular Events. The Framingham Heart Study. In: *Circulation* 121 (4), S. 505–511. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655.
- Mitchell, Gary F.; Parise, Helen; Benjamin, Emelia J.; Larson, Martin G.; Keyes, Michelle J.; Vita, Joseph A. et al. (2004): Changes in Arterial Stiffness and Wave Reflection With Advancing Age in Healthy Men and Women. The Framingham Heart Study. In: *Hypertension* 43 (6), S. 1239–1245. DOI: 10.1161/01.HYP.0000128420.01881.aa.
- Morales-Acuna, Francisco; Ratcliffe, Brycen; Harrison, Caleb; Crowe, Sierra; Bockover, Evan; Pawlak, Robert; Gurovich, Alvaro N. (2019): Comparison between cuff-based and radial tonometry exercise-induced central blood pressure. In: *European journal of applied physiology* 119 (4), S. 901–911. DOI: 10.1007/s00421-019-04079-9.

- Mortensen, K.; Weber, T.; Baulmann, J. (2010): Arterielle Gefäßsteifigkeit - Biomarker des kardiovaskulären Risikos und ihr Zusammenhang zu kardiovaskulären Erkrankungen. In: *Austrian Journal of Hypertension* 14 (2), S. 31–35.
- Mourad, J. J.; Pannier, B.; Blacher, J.; Rudnichi, A.; Benetos, A.; London, G. M.; Safar, M. E. (2001): Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. In: *Kidney international* 59 (5), S. 1834–1841. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590051834.x.
- Muramatsu, J.; Kobayashi, A.; Hasegawa, N.; Yokouchi, S. (1997): Hemodynamic changes associated with reduction in total cholesterol by treatment with the HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin. In: *Atherosclerosis* 130 (1-2), S. 179–182. DOI: 10.1016/s0021-9150(96)06024-8.
- Nationale Versorgungsleitlinie (2019): Chronische Herzinsuffizienz 3. Auflage, 2019.
- Needre, Michael (2017): Oszillometrische Pulswellenmessung - Alters- und geschlechtsspezifische Verteilungsmuster und Stellenwert in der kardiovaskulären Risikostratifizierung.
- Nelson, Matthew R.; Stepanek, Jan; Cevette, Michael; Covalciuc, Michael; Hurst, R. Todd; Tajik, A. Jamil (2010): Noninvasive Measurement of Central Vascular Pressures With Arterial Tonometry: Clinical Revival of the Pulse Pressure Waveform? In: *Mayo Clinic proceedings* 85 (5), S. 460–472. DOI: 10.4065/mcp.2009.0336.
- Nürnberg, J.; Mitchell, A.; Wenzel, R. R.; Philipp, T. (2004): Pulse wave reflection. Determination, extent of influence, analysis and use options. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift* 129. DOI: 10.1055/s-2004-816293.
- Nürnberg, J.; Mitchell, A.; Wenzel, R. R.; Philipp, T.; Schäfer, R. F. (2003): Pulswellenreflexion. Bestimmung, Einflussgrößen, Analyse und Anwendungsoptionen. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift* 129 (3), S. 97–102. DOI: 10.1055/s-2004-816293.
- Ohmine, Takahiro; Miwa, Yoshikazu; Yao, Hiroshi; Yuzuriha, Takefumi; Takashima, Yuki; Uchino, Akira et al. (2008): Association between Arterial Stiffness and Cerebral White Matter Lesions in Community-Dwelling Elderly Subjects. In: *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 31 (1), S. 75–81. DOI: 10.1291/hyres.31.75.
- Ohyama, Yoshiaki; Ambale-Venkatesh, Bharath; Noda, Chikara; Chugh, Atul R.; Teixido-Tura, Gisela; Kim, Jang-Young et al. (2016): Association of Aortic Stiffness with Left Ventricular Remodeling and Reduced Left Ventricular Function Measured by MRI. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). In:

Circulation. Cardiovascular imaging 9 (7). DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004426.

- Ohyama, Yoshiaki; Ambale-Venkatesh, Bharath; Noda, Chikara; Kim, Jang-Young; Tanami, Yutaka; Teixido-Tura, Gisela et al. (2017): Aortic Arch Pulse Wave Velocity Assessed by MRI as a Predictor of Incident Cardiovascular Events. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). In: *Hypertension* 70 (3), S. 524–530. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08749.
- O'Rourke, M. F.; Vlachopoulos, C.; Graham, R. M. (2000): Spurious systolic hypertension in youth. In: *Vascular medicine* 5 (3), S. 141–145. DOI: 10.1177/1358836X0000500303.
- Pauca, Alfredo L.; Kon, N. D.; O'Rourke, M. F. (2005): Benefit of glyceryl trinitrate on arterial stiffness is directly due to effects on peripheral arteries. In: *Heart* 91 (11), S. 1428–1432. DOI: 10.1136/hrt.2004.057356.
- Peng, Xiaoqing; Schultz, Martin G.; Abhayaratna, Walter P.; Stowasser, Michael; Sharman, James E. (2016): Comparison of Central Blood Pressure Estimated by a Cuff-Based Device With Radial Tonometry. In: *American journal of hypertension* 29 (10), S. 1173–1178. DOI: 10.1093/ajh/hpw063.
- Pietruschka, Wolf-Jörg (2017): Validierung eines oszillometrischen Gerätes - Vascular Explorer (VE) zur nicht-invasiven Bestimmung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit als Surrogatparameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit gegen die invasive Goldstandardmethode.
- Pini, Riccardo; Cavallini, M. Chiara; Palmieri, Vittorio; Marchionni, Niccolò; Di Bari, Mauro; Devereux, Richard B. et al. (2008): Central But Not Brachial Blood Pressure Predicts Cardiovascular Events in an Unselected Geriatric Population. The ICARE Dicomano Study. In: *Journal of the American College of Cardiology* 51 (25), S. 2432–2439. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.03.031.
- Roman, Mary J.; Devereux, Richard B.; Kizer, Jorge R.; Lee, Elisa T.; Galloway, James M.; Ali, Tauqeer et al. (2007): Central Pressure More Strongly Relates to Vascular Disease and Outcome Than Does Brachial Pressure. The Strong Heart Study. In: *Hypertension* 50 (1), S. 197–203. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089078.
- Roman, Mary J.; Devereux, Richard B.; Kizer, Jorge R.; Okin, Peter M.; Lee, Elisa T.; Umans, Jason G.; Howard, Barbara V. (2008): Central Pulse Pressure \geq 50 mmHg Predicts Adverse Cardiovascular Outcome. The Strong Heart Study.
- Russo, Cesare; Jin, Zhezhen; Palmieri, Vittorio; Homma, Shunichi; Rundek, Tatjana; Elkind, Mitchell S. V. et al. (2012): Arterial Stiffness and Wave Reflection: Sex Differences and Relationship With Left Ventricular Diastolic Function. In:

Hypertension 60 (2), S. 362–368. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191148.

Ruxton, G. D. (2006): The Unequal Variance t-test is an Underused Alternative to Student's t-test and the Mann-Whitney-U-test. In: *Behavioral Ecology*.

Ryliškytė, Ligita; Navickas, Rokas; Šerpytis, Pranas; Purnaitė, Roma; Zupkauskienė, Jūratė; Jucevičienė, Agnė et al. (2019): Association of aortic stiffness, carotid intima-media thickness and endothelial function with cardiovascular events in metabolic syndrome subjects. In: *Blood pressure* 28 (2), S. 131–138. DOI: 10.1080/08037051.2019.1569461.

Safar, Michel E.; Lacolley, P. (2007): Disturbance of macro- and microcirculation: relations with pulse pressure and cardiac organ damage. In: *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 293 (1), H1-7. DOI: 10.1152/ajpheart.00063.2007.

Schumacher, Gerhard; Kaden, Jens J.; Trinkmann, Frederik (2017): Multiple coupled resonances in the human vascular tree: refining the Westerhof model of the arterial system. In: *Journal of applied physiology* 124 (1), S. 131–139. DOI: 10.1152/jappphysiol.00405.2017.

Schünke, Michael (2009): Prometheus - LernAtlas der Anatomie. Innere Organe.

Schünke, Michael; Schulte, Erik; Schumacher, Udo; Voll, Markus; Wesker, Karl (2005): Prometheus - Lernatlas der Anatomie. Innere Organe.

SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration (2021): SCORE2 Risk Prediction Algorithms: New Models to Estimate 10-Year Risk of Cardiovascular Disease in Europe. In: *European heart journal* 42 (25), S. 2439–2454. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab309.

SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration (2021): SCORE2-OP Risk Prediction Algorithms: Estimating Incident Cardiovascular Event Risk in Older Persons in Four Geographical Risk Regions. In: *European heart journal* 42 (25), S. 2455–2467. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab312.

Sharman, James E.; Stowasser, M.; Fassett, R.; Marwick, T.; Franklin, S. (2008): Central blood pressure measurement may improve risk stratification. In: *Journal of human hypertension* 22 (12), S. 838–844. DOI: 10.1038/jhh.2008.71.

Shin, Sung-Hee; Claggett, Brian; Pfeffer, Marc A.; Skali, Hicham; Liu, Jiankang; Aguilar, David et al. (2020): Hyperglycaemia, ejection fraction and the risk of heart failure or cardiovascular death in patients with type 2 diabetes and a recent acute coronary syndrome. In: *European journal of heart failure* 22 (7), S. 1133–1143. DOI: 10.1002/ejhf.1790.

- Shoji, Toshihiro; Nakagomi, Atsushi; Okada, Sho; Ohno, Yuji; Kobayashi, Yoshio (2017): Invasive validation of a novel brachial cuff-based oscillometric device (SphygmoCor XCEL) for measuring central blood pressure. In: *Journal of hypertension* 35 (1), S. 69–75. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001135.
- Shokawa, Tomoki; Imazu, Michinori; Yamamoto, Hideya; Toyofuku, Mamoru; Tasaki, Naohito; Okimoto, Tomokazu et al. (2005): Pulse Wave Velocity Predicts Cardiovascular Mortality. Findings From the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima Study. In: *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 69 (3), S. 259–264. DOI: 10.1253/circj.69.259.
- Shuang, Pengcheng; Yang, Jingzhi; Li, Chuangjun; Zang, Yingda; Ma, Jie; Chen, Fangyou et al. (2021): Effect of BMI on Central Arterial Reflected Wave Augmentation Index, Toe-Brachial Index, Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and Ankle-Brachial Index in Chinese Elderly Hypertensive Patients with Hemorrhagic Stroke. In: *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 30 (9), S. 105945. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105945.
- Silbernagl, Stefan; Klinke, Rainer; Pape, Hans-Christian (2005): Physiologie. 5., komplett überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-46978>.
- Speckmann (2008): Physiologie.
- Statistisches Bundesamt (2015): Krankheitskostenrechnung, 2015.
- Statistisches Bundesamt (2018): Todesursachenstatistik, 2018.
- Strazzullo, Pasquale; Kerry, Sally M.; Barbato, Antonio; Versiero, Marco; D'Elia, Lanfranco; Cappuccio, Francesco P. (2007): Do Statins Reduce Blood Pressure? A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. In: *Hypertension* 49 (4), S. 792–798. DOI: 10.1161/01.HYP.0000259737.43916.42.
- Sutton-Tyrrell, Kim; Najjar, Samer S.; Boudreau, Robert M.; Venkitachalam, Lakshmi; Kupelian, Varant; Simonsick, Eleanor M. et al. (2005): Elevated Aortic Pulse Wave Velocity, a Marker of Arterial Stiffness, Predicts Cardiovascular Events in Well-Functioning Older Adults. In: *Circulation* 111 (25), S. 3384–3390. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.483628.
- Terentes-Printzios, Dimitrios; Gardikioti, Vasiliki; Vlachopoulos, Charalambos (2021): Central Over Peripheral Blood Pressure: An Emerging Issue in Hypertension Research. In: *Heart, lung & circulation* 30 (11), S. 1667–1674. DOI: 10.1016/j.hlc.2021.07.019.
- The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration (2010): Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors:

- 'establishing normal and reference values'. In: *European heart journal* 31 (19), S. 2338–2350. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq165.
- The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) (2019): ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. In: *European heart journal* 41 (1), S. 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- Thijssen, Dick H. J.; Carter, Sophie E.; Green, Daniel J. (2016): Arterial structure and function in vascular ageing: are you as old as your arteries? In: *The Journal of physiology* 594 (8), S. 2275–2284. DOI: 10.1113/JP270597.
- Trinkmann, Frederik; Benck, Urs; Halder, Julian; Semmelweis, Alexandra; Saur, Joachim; Borggrefe, Martin et al. (2020): Automated Noninvasive Central Blood Pressure Measurements by Oscillometric Radial Pulse Wave Analysis: Results of the MEASURE-cBP Validation Studies. In: *American journal of hypertension* 34 (4), S. 383–393. DOI: 10.1093/ajh/hpaa174.
- van Bortel, L. M.; Struijker-Boudier, H. A.; Safar, M. E. (2001): Pulse Pressure, Arterial Stiffness, and Drug Treatment of Hypertension. In: *Hypertension* 38 (4), S. 914–921. DOI: 10.1161/hy1001.095773.
- van Popele, N. M.; Grobbee, D. E.; Bots, M. L.; Asmar, R.; Topouchian, J.; Reneman, R. S. et al. (2001): Association Between Arterial Stiffness and Atherosclerosis. The Rotterdam Study. In: *Stroke* 32 (2), S. 454–460. DOI: 10.1161/01.str.32.2.454.
- Verbeke, Francis; van Biesen, Wim; Honkanen, Eero; Wikström, Björn; Jensen, Per Bruno; Krzesinski, Jean-Marie et al. (2011): Prognostic Value of Aortic Stiffness and Calcification for Cardiovascular Events and Mortality in Dialysis Patients: Outcome of the Calcification Outcome in Renal Disease (CORD) Study. In: *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 6 (1), S. 153–159. DOI: 10.2215/CJN.05120610.
- Vlachopoulos, Charalambos; Aznaouridis, Konstantinos; O'Rourke, Michael F.; Safar, Michel E.; Baou, Katerina; Stefanadis, Christodoulos (2010a): Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. In: *European heart journal* 31 (15), S. 1865–1871. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq024.
- Vlachopoulos, Charalambos; Aznaouridis, Konstantinos; Stefanadis, Christodoulos (2010b): Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Journal of the American College of Cardiology* 55 (13), S. 1318–1327. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.

- Waldstein, Shari R.; Rice, S. Carrington; Thayer, Julian F.; Najjar, Samer S.; Scuteri, Angelo; Zonderman, Alan B. (2008): Pulse Pressure and Pulse Wave Velocity Are Related to Cognitive Decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. In: *Hypertension* 51 (1), S. 99–104. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.093674.
- Wang, Kang-Ling; Cheng, Hao-Min; Chuang, Shao-Yuan (2009): Central or Peripheral Systolic or Pulse Pressure: Which Best Relates to Target-Organs and Future Mortality?
- Wang, Kang-Ling; Cheng, Hao-Min; Sung, Shih-Hsien; Chuang, Shao-Yuan; Li, Cheng-Hung; Spurgeon, Harold A. et al. (2010): Wave Reflection and Arterial Stiffness in the Prediction of 15-Year All-Cause and Cardiovascular Mortalities. A Community-Based Study. In: *Hypertension* 55 (3), S. 799–805. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139964.
- Wang, Ming-Cheng; Tsai, Wei-Chuan; Chen, Ju-Yi; Huang, Jeng-Jong (2005): Stepwise Increase in Arterial Stiffness Corresponding With the Stages of Chronic Kidney Disease. In: *American journal of kidney diseases: The official journal of the National Kidney Foundation* 45 (3), S. 494–501. DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.11.011.
- Wang, Yating; Xiong, Liping; Xu, Qingdong; Li, Wei; Peng, Xuan; Shen, Jiani et al. (2018): Association of left ventricular systolic dysfunction with mortality in incident peritoneal dialysis patients. In: *Nephrology* 23 (10), S. 927–932. DOI: 10.1111/nep.13154.
- Warren, Tatiana Y.; Barry, Vaughn; Hooker, Steven P.; Sui, Xuemei; Church, Timothy S.; Blair, Steven N. (2010): Sedentary Behaviors Increase Risk of Cardiovascular Disease Mortality in Men. In: *Medicine and science in sports and exercise* 42 (5), S. 879–885. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3181c3aa7e.
- Wassertheurer, Siegfried (2010): Pulswelle und Blutdruck: Kurz und bündig! In: *Austrian Journal of Hypertension* 14 (2), S. 45–46.
- Weber, T.; Auer, J.; O'Rourke, M. F.; Punzengruber, C.; Kvas, E.; Eber, B. (2006): Prolonged mechanical systole and increased arterial wave reflections in diastolic dysfunction. In: *Heart* 92 (11), S. 1616–1622. DOI: 10.1136/hrt.2005.084145.
- Weber, T.; Eber, B.; Zweiker, R.; Horn, S.; Sock, S.; Grüner, P. et al. (2008): Pulswellengeschwindigkeit, zentraler Blutdruck und Augmentationsindex - "neue" Parameter zur Beschreibung eines Endorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie. Pathophysiologie, Methodik, prognostische Bedeutung, Empfehlungen. In: *Austrian Journal of Hypertension* 12 (1), S. 7–13.

- Weber, Thomas (2010): Grundlagen: Zentraler Blutdruck, Pulswellenreflexion, Pulswellengeschwindigkeit. In: *Austrian Journal of Hypertension* 14 (2), S. 9–13.
- Weber, Thomas; Auer, Johann; Lamm, Gudrun; O'Rourke, Michael F.; Eber, Bernd (2007): Arterial Stiffness, Central Blood Pressures, and Wave Reflections in Cardiomyopathy -Implications for Risk Stratification. In: *Journal of cardiac failure* 13 (5), S. 353–359. DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.02.008.
- Weber, Thomas; Chirinos, Julio A. (2018): Pulsatile arterial haemodynamics in heart failure. In: *European heart journal* 39 (43), S. 3847–3854. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy346.
- Weber, Thomas; Wassertheurer, Siegfried; Hametner, Bernhard; Moebus, Susanne; Pundt, Noreen; Mahabadi, Amir A. et al. (2019): Cross-sectional analysis of pulsatile hemodynamics across the adult life span: reference values, healthy and early vascular aging: the Heinz Nixdorf Recall and the MultiGeneration Study. In: *Journal of hypertension* 37 (12), S. 2404–2413. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002178.
- Westerhof, N.; Bosman, F.; Vries, C. J. de; Noordergraaf, A. (1969): Analog Studies of the Human Systemic Arterial Tree. In: *Journal of biomechanics* 2 (2), S. 121–143.
- Wilcox, Rand R. (2012): Introduction to Robust Estimation and Hypothesis Testing. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier/Academic Press.
- Wilkinson, Ian B.; Mohammad, Nadia Haj; Tyrrell, Sian; Hall, Ian R.; Webb, David J.; Paul, Vince E. et al. (2002): Heart Rate Dependency of Pulse Pressure Amplification and Arterial Stiffness. In: *American journal of hypertension* 15 (1 Pt 1), S. 24–30. DOI: 10.1016/s0895-7061(01)02252-x.
- Williams, Bryan; Lacy, Peter S.; Cruickshank, J. Kennedy; Collier, David; Hughes, Alun D.; Stanton, Alice et al. (2008): Impact of Statin Therapy on Central Aortic Pressures and Hemodynamics. Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation-Lipid-Lowering Arm (CAFE-LLA) Study. In: *Circulation* 119 (1), S. 53–61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785915.
- Williams, Bryan; Lacy, Peter S.; Thom, Simon M.; Cruickshank, Kennedy; Stanton, Alice; Collier, David et al. (2006): Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. In: *Circulation* 113 (9), S. 1213–1225. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496.
- Willum-Hansen, Tine; Staessen, Jan A.; Torp-Pedersen, Christian; Rasmussen, Susanne; Thijs, Lutgarde; Ibsen, Hans; Jeppesen, Jørgen (2006): Prognostic Value of Aortic Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in the General

- Population. In: *Circulation* 113 (5), S. 664–670. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579342.
- World Health Organization (2000): Obesity - Preventing and Managing the Global Epidemic. Report on a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization. Online verfügbar unter <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=284780>.
- World Health Organization (2002): Cardiovascular Death and Disability can be reduced more than 50 percent. More people at risk than previously thought, particularly in developing world Conditions could be controlled quickly with medical, social interventions, 2002.
- Yang, Huan; Drummer, Thomas D.; Carter, Jason R. (2012): Sex differences in sympathetic neural and limb vascular reactivity to mental stress in humans. In: *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 304 (3), H436-43. DOI: 10.1152/ajpheart.00688.2012.
- Zemtsovskaja, Galina; Abina, Jelena; Meigas, Kalju; Pilt, Kristjan; Viigimaa, Margus (2018): Pulse wave velocity and its gender-related associations with cardiovascular risk factors in a high cardiovascular risk population. In: *Archives of Medical Sciences. Atherosclerotic Diseases* 3, e99-e105. DOI: 10.5114/amsad.2018.76919.

13 Publikationsverzeichnis

Pascal Bauer, Lutz Kraushaar, Astrid Most, Sophie Hölscher, Shahin Tajmiri-Gondai, Oliver Dörr, Christian Troidl, Timm Bauer, Holger Nef, Christian W. Hamm, Till Keller (2019): Impact of Vascular Function on Maximum Power Output in Elite Handball Athletes; DOI: 10.1080/02701367.2019.1639602

Pascal Bauer, Lutz Kraushaar, Sophie Hölscher, Shahin Tajmiri-Gondai, Oliver Dörr, Christian W. Hamm, Astrid Most (2019): Elite athletes as research model: Vitamin D insufficiency associates with elevated central blood pressure in professional handball athletes; DOI: 10.1007/s00421-019-04210-w

Pascal Bauer, Astrid Most, Lutz Kraushaar, Sophie Hölscher, Shahin Tajmiri-Gondai, Oliver Dörr, Christian Troidl, Timm Bauer, Till Keller, Holger Nef, Christian W. Hamm (2019): Gender differences in central hemodynamic parameters in professional athletes; DOI: 10.1007/s00392-019-01435-9

Pascal Bauer, Astrid Most, Lutz Kraushaar, Sophie Hölscher, Shahin Tajmiri-Gondai, Oliver Dörr, Christian Troidl, Timm Bauer, Till Keller, Holger Nef, Christian W. Hamm (2019): Does radial catheterization affect results of ipsilateral non-invasive assessment of cardiovascular function?; DOI: 10.1007/s00392-019-01435-9

Pascal Bauer, Lutz Kraushaar, Sophie Hölscher, Rebecca Weber, Ebru Akdogan, Stanislav Keranov, Oliver Dörr, Holger Nef, Christian W. Hamm, Astrid Most (2021): Blood Pressure Response and Vascular Function of Professional Athletes and Controls; DOI: 10.1055/a-1400-1897

Astrid Most, Lutz Kraushaar, Oliver Dörr, Stanislav Keranov, Sophie Hölscher, Rebecca Weber, Ebru Akdogan, Vincent Groesser, Faeq Husain-Syed, Holger Nef, Christian W. Hamm, Pascal Bauer (2023): Association of central blood pressure with an exaggerated blood pressure response to exercise among elite athletes; DOI 10.1007/s00421-023-05353-7

14 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

15 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Christian Hamm sowie Herrn Prof. Dr. Samuel Sossalla für die Möglichkeit der Durchführung meiner Doktorarbeit in der Kardiologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg am Standort Gießen. Danke für die freundliche Aufnahme in Ihr Team.

Meinem Betreuer, Herrn PD Dr. Pascal Bauer, danke ich herzlich für die Unterstützung sowohl bei der Studiendurchführung als auch bei der späteren kritischen Prüfung der Promotionsarbeit. Danke für die engagierte Betreuung und die motivierenden Gespräche.

Weiterhin gilt mein Dank der „adiphea GmbH“ in Butzbach mit ihrem Geschäftsführer Dr. Lutz E. Kraushaar. Ebenso möchte ich mich bei allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des kardiologischen Studienzentrums bedanken.

Einen besonderen Dank richte ich an alle Probanden der Studie, die durch ihre Teilnahme diese Dissertationsarbeit ermöglicht haben.

Meinen Eltern, Geschwistern, meiner Tante und Großmutter sowie meinen Freunden danke ich von ganzem Herzen für ihre bedingungslose Unterstützung, den emotionalen Rückhalt sowie die andauernde Ermutigung nicht nur während der Dissertationsarbeit. Danke, dass ich mich immer auf euch verlassen kann und ihr mir zeigt, was wirklich wichtig ist.

Ein besonderer Dank gilt meinem verstorbenen Großvater, Herrn Dr. Hermann Gerstner, der mir die physikalischen Grundlagen sicherlich besser als jedes Lehrbuch hätte erklären können. Ihm möchte ich diese Arbeit in liebevollem Andenken widmen.