

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. S. Frantz

**Oszillometrische Pulswellenmessung –
Alters- und geschlechtsspezifische Verteilungsmuster
und Stellenwert in der kardiovaskulären Risikostratifizierung**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von
Michael Needré**

aus Bonn

Würzburg, Januar 2017

Referent: Prof. Dr. Stefan Störk

Korreferent: Prof. Dr. Dr. Götz Gelbrich

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 19.07.2018

Der Promovend ist Arzt

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	1
1.1	Arterielle Gefäßsteifigkeit	1
1.1.1	Definition und physiologische Grundlagen.....	1
1.1.2	Puls, Pulsdruck und Pulswellengeschwindigkeit.....	2
1.1.3	Parameter der Gefäßsteifigkeit.....	3
1.2	Kardiovaskuläres Risiko	9
1.2.1	Risikofaktoren	9
1.2.2	Kardiovaskuläre Risikoabschätzung.....	9
1.3	Arterielle Gefäßsteifigkeit und kardiovaskuläres Risiko	19
1.3.1	Pathophysiologie und Risikofaktoren.....	19
1.3.2	Klinische Bedeutung	19
1.3.3	Prognostische Bedeutung	20
1.4	Ziele der Arbeit.....	24
1.4.1	Alters- und Geschlechtsspezifische Verteilungsmuster für oszillometrische Messmethoden.....	24
1.4.2	Assoziation mit herkömmlichen Risikoscores / Risikofaktoren.....	24
2	Patienten und Methoden	25
2.1	Patienten.....	25
2.2	Methoden	28
2.2.1	Blutdruckmessung mit dem Arteriograph.....	28
2.2.2	Messung der Gefäßsteifigkeit mit dem Arteriograph.....	29
2.2.3	Datenanalyse	36
3	Ergebnisse	38
3.1	Alters- und Geschlechtsspezifische Verteilungsmuster	38
3.1.1	Charakterisierung der Patientenpopulation.....	38
3.1.2	Peripherer und zentraler Blutdruck.....	41

3.1.3	Pulswellengeschwindigkeit (PWV).....	45
3.1.4	Augmentationsindex und andere Parameter der Gefäßsteifigkeit.....	59
3.1.5	Prädiktoren der Arteriellen Gefäßsteifigkeit	64
3.2	Risikoscores.....	68
3.2.1	Charakterisierung der Patientenpopulation.....	68
3.2.2	Assoziation zwischen Risikoscores und Arterieller Gefäßsteifigkeit.....	70
3.2.3	Reynolds Risk Score	73
3.2.4	Procam Risikoscore	76
3.2.5	ESC SCORE.....	79
3.2.6	Framingham Risk Score.....	82
3.2.7	Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren	85
4	Diskussion.....	94
4.1	Kollektive.....	94
4.2	Hämodynamische Werte / zentrale Drücke	94
4.3	PWV.....	100
4.4	Alx.....	117
4.5	Risikoscores.....	122
5	Berechnung der Risikoscores.....	128
5.1	Berechnung des Framingham Risk Score	128
5.2	Berechnung des Procam Risikoscore.....	129
5.3	Berechnung des ESC Score.....	130
5.4	Berechnung des Reynold Risk Score	133
6	Zusammenfassung.....	134
7	Abbildungsverzeichnis.....	139
8	Tabellenverzeichnis.....	142
9	Abkürzungsverzeichnis	144
10	Literatur	146
11	Danksagung	155
12	Lebenslauf	156

1. Einleitung

1.1 Arterielle Gefäßsteifigkeit

1.1.1 Definition und physiologische Grundlagen

Der Begriff „*Arterielle Gefäßsteifigkeit*“ umschreibt strukturelle und funktionelle Eigenschaften des arteriellen Gefäßsystems. Somit ist der Terminus mit einer Vielzahl von gebräuchlichen Begriffen, wie Arteriosklerose und Gefäßrigidität verbunden. Physiologisch betrachtet werden Eigenschaften des arteriellen Gefäßsystems unter Einfluss des pulsatilen Blutflusses beschrieben [1].

Neben ihrer Transportfunktion besitzen die großen Arterien eine wichtige Aufgabe bei der Dämpfung der pulsatilen Blutdrücke, so dass peripher und in der Mikrozirkulation die Druckschwankungen verringert werden und ein gleichmäßigerer Blutfluss entstehen kann (Windkesselfunktion, siehe Abbildung 1). Bei Abnahme dieser Dämpfungsfunktion, d.h. bei Versteifung der arteriellen Gefäße, kommt es zur Erhöhung der Nachlast und zur Linksherzhypertrophie und Verminderung der Myokardperfusion. Eine Erhöhung der Blutdruckamplitude (auch Pulsdruck genannt, *pulse pressure* [PP]; die Differenz zwischen systolischem Blutdruck [SBP] und diastolischem Blutdruck [DBP]) wirkt sich auch auf die kleinen Gefäße aus, insbesondere in Gehirn und Niere, wo sich das Risiko für Demenz, Schlaganfall und Nierenversagen erhöht [2].

Zur Erklärung der hämodynamischen Vorgänge wurden vereinfachte Modelle entwickelt. Bekannt ist das Windkessel-Modell, das Hales im Jahre 1733 beschrieb [3]. Darin vergleicht er das arterielle System mit einer zeitgenössischen Feuerspritze, in der die großen Arterien den Windkessel darstellen, die mittelgroßen Arterien den Löschslauch, der das Wasser weiterleitet, und die kleinen Arteriolen als Düse fungieren. Das Modell schreibt somit die arterielle Dämpfung den proximalen elastischen Arterien zu, die Weiterleitung den muskulären Arterien und den Widerstand den peripheren Arteriolen. Dieses Modell ist jedoch in seiner Aussagekraft beschränkt, da im Gefäßsystem des Menschen Dämpfungs- und Leitungsfunktionen nicht getrennt, sondern kombiniert sind.

Realistischere Modelle wurden im 20. Jahrhundert vorgeschlagen [4]. Das arterielle System wird dabei durch eine einzige dehnbare Röhre repräsentiert, die sowohl die Leitungs- als auch Dämpfungsfunktion widerspiegelt. Die Druckwelle wandert entlang dieser Röhre bis zum distalen Ende, wo sie reflektiert wird. Mit Hilfe dieses Modells kann auch die zweite Druckwelle und die Pulsdruck-Amplifikation entlang der Aorta erklärt werden:

Im Gefäßsystem findet sich ein fließender Übergang von der sehr elastischen Aorta ascendens hin zu den peripher steifer werdenden Arterien und Arteriolen. Die durch die Herzaktion ausgeworfene Pulswelle schreitet mit einer unterschiedlichen Geschwindigkeit (Pulswellengeschwindigkeit, *pulse wave velocity* [PWV]) fort. Diese nimmt von zentral nach peripher zu, analog der nach peripher abnehmenden Elastizität bzw. zunehmenden Rigidität. Zusätzlich wird diese Pulswelle an Stellen mit Impedanzänderung (Bifurkationen, aber auch an Übergängen von kleinen Arterien in Arteriolen) reflektiert.

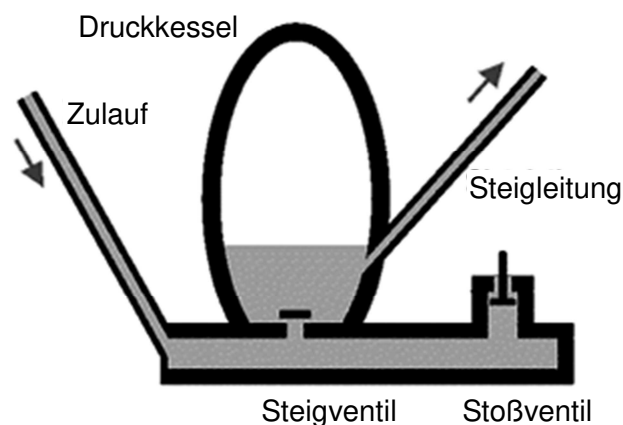


Abbildung 1: Prinzip des Windkessels

1.1.2 Puls, Pulsdruck und Pulswellengeschwindigkeit

Die nicht-invasive Blutdruckmessung wurde im 19. Jahrhundert eingeführt durch die Sphygmomanometrie (Julius Hèrison, 1835), mit deren Hilfe der Pulsschlag an einer Quecksilbersäule sichtbar gemacht wurde. Karl Vierordt entwickelte 1855 den Sphygmographen, ein Gerät, welches den Pulsschlag im zeitlichen Verlauf aufzeigte. Jules Marey verbesserte das Gerät weiter, so dass die Pulscurve auf geschwärztem Papier aufgezeichnet werden konnte (siehe Abbildung 2). Mahomed, Broadbent und

Mackenzie nahmen weitere Modifikationen vor. Neben der Amplitude konnte so auch die Form der Pulscurve interpretiert werden [5].

Dennoch setzte sich Anfang des 20. Jahrhunderts die 1896 von Riva-Rocci entwickelte moderne Methode der Quecksilber-Sphygmomanometrie zur Blutdruckmessung durch. Man konzentrierte sich auf die absoluten Blutdruckwerte und ließ die Analyse der Pulscurve mit ihren pathophysiologischen Informationen weitestgehend außer Acht. Erst gegen Ende des 20. Jahrhunderts erlangte die Pulswellenanalyse durch Einführung neuer nicht-invasiver Messmethoden wieder an Bedeutung. Derzeit gibt es mehrere auf dem Markt erhältliche Systeme, die jedoch hinsichtlich Technik, Validierung/Zertifizierung und Handhabung große Unterschiede aufweisen. Die arterielle Gefäßsteifigkeit kann lokal, regional oder systemisch gemessen werden.

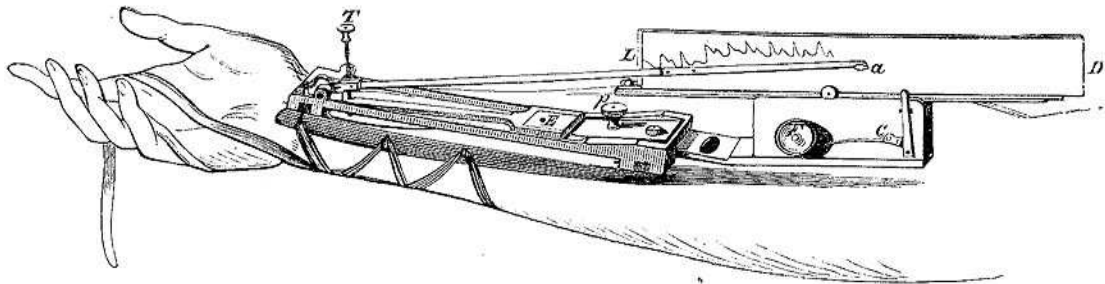


Abbildung 2: Sphygmograph nach Marey. Quelle: Cyon, Elie de. 1876. Atlas zur Methodik der Physiologischen Experimente und Vivisectionen

1.1.3 Parameter der Gefäßsteifigkeit

1.1.3.1 Pulswellengeschwindigkeit (PWV)

Die **Pulswellengeschwindigkeit (PWV)** beschreibt die Geschwindigkeit, mit der sich die durch die Herzaktion ausgeworfene Druckwelle entlang des Gefäßsystems ausbreitet. Sie ist definiert durch die Formel:

$$PWV \left(\frac{m}{s} \right) = \frac{\Delta L(m)}{\Delta t(s)},$$

wobei Δt der Zeit entspricht, die die Pulswelle benötigt, um die Entfernung ΔL zurückzulegen.

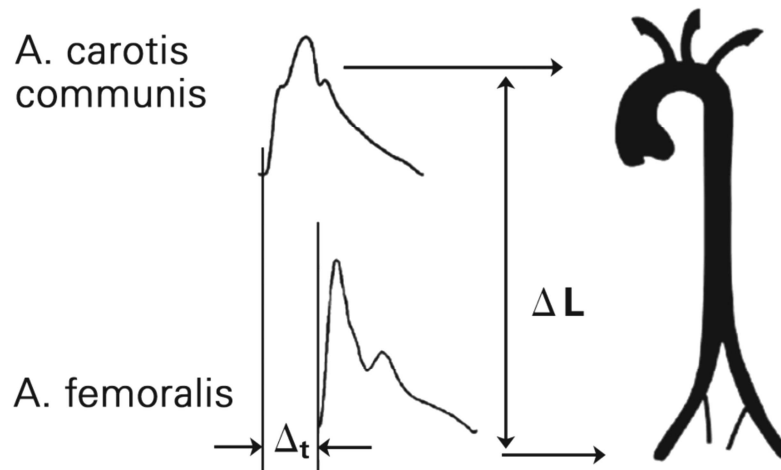


Abbildung 3: Messung der Carotis-Femoralis-Pulswellengeschwindigkeit nach Laurent, 2006 [6]

Die PWV hängt invers mit der Dehnbarkeit der Arterie zusammen. Dieser Zusammenhang wird in der 1922 veröffentlichten Bramwell-Hill-Gleichung [7] beschrieben:

$$PWV = \sqrt{\frac{V \times \Delta P}{\rho \times \Delta V}}$$

wobei V das Volumen, P den Druck und ρ die Dichte des Blutes darstellt.

Nach Vereinfachung durch Einsetzen des Parameters Dehnbarkeit

$$D = \frac{\Delta V}{(V \times \Delta P)}$$

ergibt sich folgende Formel:

$$PWV = \sqrt{\frac{1}{D \times \rho}}$$

Die PWV ist somit je nach der elastischen Beschaffenheit der Gefäße regional unterschiedlich, wobei sie generell von proximal nach distal zunimmt. Beim jungen Menschen steigt die PWV ausgehend von der Aorta ascendens mit 4-5 m/s, über die Aorta abdominalis mit 5-6 m/s bis hin zu 8-9 m/s in der Arteria femoralis an [6, 8]. Dies ist u.a. bedingt durch die unterschiedliche Verteilung der Strukturproteine im arteriellen Gefäßbaum: während der Elastin/Kollagen-Quotient in der proximalen

Aorta ascendens bei 3,1:1 liegt, beträgt er in der Aorta thoracalis 2,8:1 und in der Aorta abdominalis nur 0,8:1 [9].

Bei älteren Menschen bzw. unter pathologischen Umständen kann die aortale PWV auf Werte von über 15 m/s ansteigen. Bedeutsam ist vor allem die Messung der aortalen PWV: Einerseits sind die Auswirkungen durch physiologische und pathologische Alterungsprozesse gerade in der Aorta sehr deutlich, andererseits wird auch das Herz durch seine unmittelbare Lage stark von der Funktion der Aorta beeinflusst. Die aortale PWV ist ein unabhängiger Prognosefaktor in zahlreichen Studien und Patientenkollektiven (s.u.). Die Messung der PWV an oberer und unterer Extremität hat hingegen eine geringere prognostische Bedeutung [10].

1.1.3.2 Augmentation

Die Druckkurve setzt sich aus zwei Komponenten zusammen. Der erste Druckgipfel wird durch die initiale, antegrade Welle bestimmt. Diese wird direkt vom Herzen ausgeworfen und läuft nach peripher (Abbildung 4: P1, gepunktete Linie). Der darauffolgende zweite Gipfel entsteht durch die sich überlagernde reflektierte Pulswelle (Abbildung 4: P2, gestrichelte Linie). Dies sind Anteile der initialen Welle, die in der Peripherie an Stellen mit Impedanzänderung (Bifurkationen, Übergang von kleinen Arterien in Arteriolen) reflektiert werden und retrograd laufen. An jeder Stelle des arteriellen Gefäßsystems kommt es zu einer Addition der beiden Wellen (Abbildung 4: durchgezogene Linie).

Der Inflektionspunkt markiert den Zeitpunkt, an dem die reflektierte Welle merklich zu einer Erhöhung des Blutdrucks führt. Die Druckdifferenz zwischen P1 und P2 wird **Augmentationsdruck** (*Augmentation Pressure* [AP]; in mmHg) genannt.

Den Anteil von AP an der Blutdruckamplitude bezeichnet man als **Augmentationsindex** (*Augmentation Index* [AIx]; in %). Beim jungen Menschen mit niedriger PWV trifft die reflektierte Welle erst spät in der Systole ein, es ergibt sich eine negative Augmentation (Abbildung 5a). Beim älteren bzw. kranken Menschen kommt es durch die hohe PWV zu einem früheren Eintreffen. Die reflektierte Welle führt in diesem Falle also zu einer zusätzlichen Drucksteigerung (Pulsdruckamplifikation), der systolische Blutdruck wird erhöht (Abbildung 5b) [11].

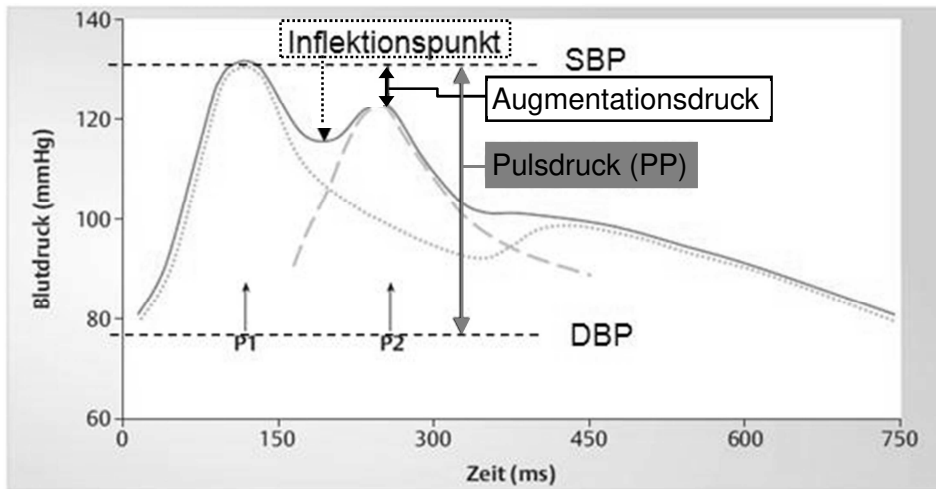
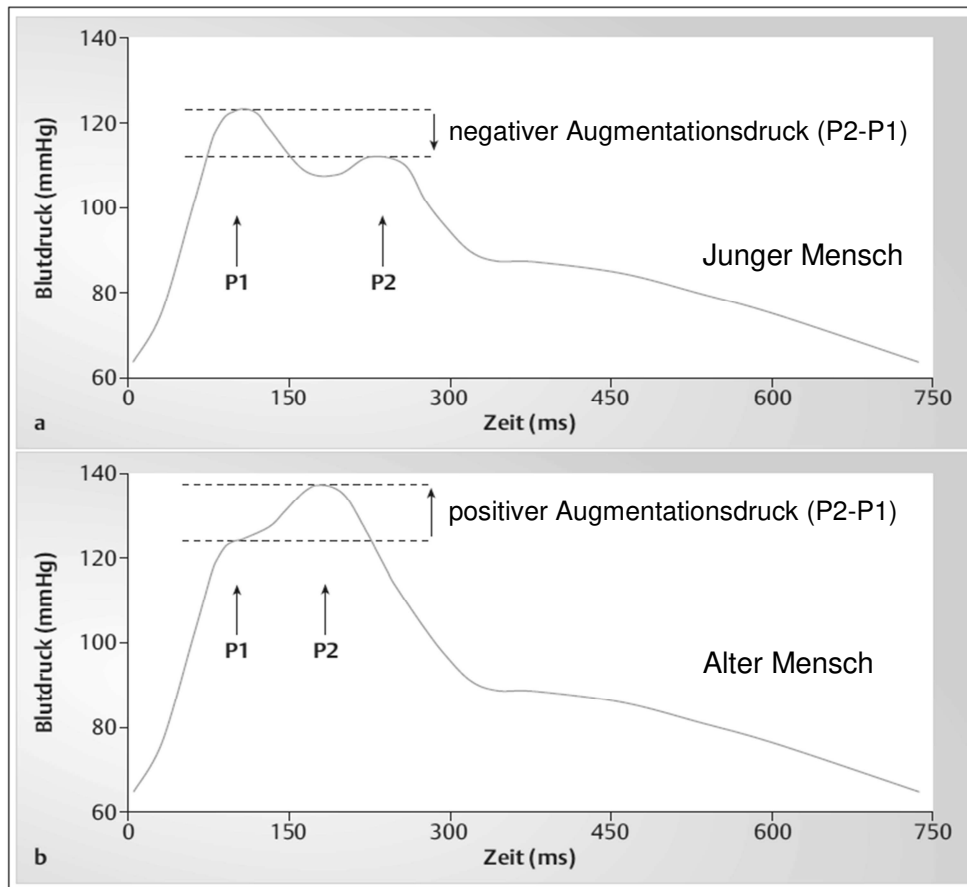


Abbildung 4: Schematische Darstellung der arteriellen Pulswellenkontur in der Aorta nach Nürnberger, 2003 [11]



Junger Mensch (a) – reflektierte Pulswelle erscheint in der späten Systole
Alter Mensch (b) – frühe Ankunft der reflektierten Pulswelle bewirkt eine Drucksteigerung

Abbildung 5: Schematische Darstellung der Veränderung der aortalen Pulskontur im Alter, nach Nürnberger, 2003 [11]

Wichtig für den Einfluss auf die Hämodynamik ist zum einen der Zeitpunkt des Eintreffens der reflektierten Welle: Dieser hängt von der PWV ab, aber auch von der Ejektionsdauer und Körpergröße, also der zurückgelegten Strecke. Zum anderen ist auch das Ausmaß der Pulswellenreflexionen entscheidend: Hier kommen der Endothelfunktion (Vasokonstriktion vs. Vasodilatation, Sympathikotonus, hormonelle Faktoren) [12], aber auch anatomischen Zuständen (z.B. Rarefizierung der Mikrozirkulation bei langjährigem Hypertonus) eine bedeutende Rolle zu [13].

1.1.3.3 Zentraler Blutdruck

Unterschiede in der Pulswellengeschwindigkeit führen dazu, dass die reflektierte Welle zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf die initiale Welle trifft (vgl. Abbildung 5a und b) und sich demzufolge die Wellen zu unterschiedlichen Mustern addieren. Aus dem gleichen Grunde unterscheiden sich SBP bzw. PP deutlich, je nachdem ob diese Werte zentral (also aortal) oder peripher (also brachial) abgeleitet wurden.

Wenngleich einfacher zu messen, ist es nicht der Brachialisdruck, sondern der zentral-aortale Blutdruck, der die Nachlast des Herzens bestimmt. Konsistent dazu ist die Assoziation zwischen zentral-aortalen Drücken und klinischen kardiovaskulären Endpunkten (z.B. Tod, Myokardinfarkt), Endorganschäden (z.B. Linksherzhypertrophie), und Schäden an der Mikrozirkulation (z.B. Niereninsuffizienz, erhöhtes Schlaganfallrisiko, Demenz) wesentlich stärker ausgeprägt. [2, 14]

Der Terminus Pulsdruck-Amplifikation (*Pulse Pressure Amplification* [PP Amp]) beschreibt das Verhältnis von peripherem Pulsdruck (PPP) zu zentralem Pulsdruck (CPP):

$$PP \text{ Amp} = \frac{PPP}{CPP}.$$

Eine pharmakologisch herbeigeführte Senkung des Blutdrucks ist nicht gleichmäßig entlang des arteriellen Gefäßsystems verteilt. So gibt es Gruppen von Antihypertensiva, die über die Senkung der Brachialisdrücke hinaus eine stärkere Senkung der zentral-aortalen Drücke bewirken. Diese Substanzen führten auch in klinischen Studien zu einem besseren Ergebnis bezüglich kardiovaskulärer

Endpunkte [15]. Eine Übersicht über die verschiedenen Klassen von Antihypertensiva und deren Effekte auf die Pulsdruck-Amplifikation zeigt Abbildung 6.

Hämodynamische Effekte verschiedener Antihypertensiva auf Pulsdruck-Amplifikation				
Antihypertensiva-Klasse	Gesamt-Anzahl an Studien †	Veränderung der Pulsdruck-Amplifikation *		
		Steigernd	Absenkend	Neutral
Diuretika	4	0	2	2
β-Blocker	6	0	6	0
ACE-Hemmer	11	8	1	2
AT ₁ -Antagonist	4	2	0	2
Dihydropyridine	3	2	0	1
Nitrate	3	3	0	0

† Es wurden nur Studien eingeschlossen, in denen eine einzelne Wirkstoffgruppe zur antihypertensiven Therapie verwendet wurde, * Anzahl von Studien, ACE-Hemmer: *Angiotensin converting enzyme*-Hemmer, AT₁-Antagonist: Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonist.

Abbildung 6: Effekte verschiedener Antihypertensiva auf zentralen Blutdruck und Pulsdruck-Amplifikation, modifiziert nach Protogerou et al. 2009 [15]

1.2 Kardiovaskuläres Risiko

1.2.1 Risikofaktoren

Kardiovaskuläre Erkrankungen führen in Deutschland und anderen Industriestaaten die Todesursachenstatistik an. In der Epidemiologie werden mit dem Terminus „Risikofaktor“ Charakteristika (z.B. Laborwerte, Befunde, Verhaltensweisen o.ä.) bezeichnet, die statistisch das Risiko des Auftretens einer Krankheit erhöhen. Neben nicht veränderlichen Risikofaktoren wie männliches Geschlecht, Alter und genetische Disposition gibt es eine Reihe von gut etablierten, veränderbaren Risikofaktoren. Dazu zählen Rauchen, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Übergewicht, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie und psychosoziale Faktoren [16].

In den letzten Jahren gewannen weitere Laborparameter in der Abschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos an Bedeutung: Neben den klassischen Risikofaktoren gibt es die sogenannten „neueren kardiovaskulären Risikofaktoren“. Allerdings ist deren Stellenwert in der Risikoprädiktion noch nicht sehr gut etabliert. Vertreter sind z.B. erhöhtes hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP), eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und weitere mehr [17].

1.2.2 Kardiovaskuläre Risikoabschätzung

Die Risikoabschätzung nimmt eine zentrale Rolle in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ein. Ziel ist es, diejenigen Personen zu identifizieren, die ein hohes Risiko haben, innerhalb der kommenden Jahre eine kardiovaskuläre Erkrankung zu erleiden. Diese Personen stehen im Fokus der Präventionsmaßnahmen: Bei bestimmten Konstellationen von Risikofaktoren wird hier schon bei kardial asymptomatischen Personen neben Lebensstil-Veränderungen eine regelmäßige Medikamenteneinnahme empfohlen.

Verschiedene Algorithmen wurden zur systematischen und standardisierten kardiovaskulären Risikoabschätzung entwickelt. Die Basis dieser Algorithmen bilden Studien, in denen der Einfluss und die Modifizierbarkeit der o.g. Risikofaktoren für das Auftreten von kardiovaskulären Endpunkten in unterschiedlichen Populationen

untersucht wurde. Mit Hilfe multivariabler Regressionsanalysen wurden diese Daten in eine Gleichung bzw. ein vereinfachtes Punktesystem übersetzt und ein Risikoscore erstellt. Der Risikoscore gewichtet das relative Risiko der Risikofaktoren in Bezug auf die einzelne Person und gibt das absolute Risiko für das Erreichen eines klinischen Endpunktes an (z.B. kardiales Ereignis oder Tod durch Herzinfarkt). Typischerweise liegen unterschiedlichen Endpunkten unterschiedliche Scores zu Grunde.

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Risikoscores angewendet:

- **Framingham Risk Score** [18]: Anhand von Geschlecht, Alter, Gesamtcholesterin bzw. HDL-, HDL-Cholesterin, systolischem und diastolischem Blutdruck, Diabetes- und Raucherstatus wird das Risiko errechnet, innerhalb von 10 Jahren eine koronare Herzerkrankung zu erleiden (siehe Abbildung 7). Der Score ist validiert für Männer und Frauen zwischen 30 und 74 Jahren. Die Formeln zur Berechnung des Framingham Risk Score befinden sich in Kapitel 5.1.

Als Datengrundlage diente die Beobachtung von über 5000 Personen in Framingham, Massachusetts, die in den 1970/80er Jahren über einen Zeitraum von zwölf Jahren erfolgte. Bezogen auf ein deutsches Kollektiv überschätzt der Framingham-Algorithmus die Ereignisraten aber deutlich (um mehr als 50%) [19].

Step 1

Age		
Years	LDL Pts	Chol Pts
30-34	-1	[-1]
35-39	0	[0]
40-44	1	[1]
45-49	2	[2]
50-54	3	[3]
55-59	4	[4]
60-64	5	[5]
65-69	6	[6]
70-74	7	[7]

Step 2

LDL - C		
(mg/dl)	(mmol/L)	LDL Pts
<100	<2.59	-3
100-129	2.60-3.36	0
130-159	3.37-4.14	0
160-190	4.15-4.92	1
≥190	≥4.92	2

Cholesterol		
(mg/dl)	(mmol/L)	Chol Pts
<160	<4.14	[-3]
160-199	4.15-5.17	[0]
200-239	5.18-6.21	[1]
240-279	6.22-7.24	[2]
≥280	≥7.25	[3]

Step 3

HDL - C			
(mg/dl)	(mmol/L)	LDL Pts	Chol Pts
<35	<0.90	2	[2]
35-44	0.91-1.16	1	[1]
45-49	1.17-1.29	0	[0]
50-59	1.30-1.55	0	[0]
≥60	≥1.56	-1	[-2]

Step 4

Blood Pressure				
Systolic (mm Hg)	Diastolic (mm Hg)			
	<80	80-84	85-89	90-99
<120	0 [0] pts			
120-129		0 [0] pts		
130-139			1 [1] pts	
140-159				2 [2] pts
≥160				3 [3] pts

Note: When systolic and diastolic pressures provide different estimates for point scores, use the higher number

Step 5

Diabetes		
	LDL Pts	Chol Pts
No	0	[0]
Yes	2	[2]

Step 6

Smoker		
	LDL Pts	Chol Pts
No	0	[0]
Yes	2	[2]

(sum from steps 1-6)

Step 7

Adding up the points	
Age	_____
LDL-C or Chol	_____
HDL - C	_____
Blood Pressure	_____
Diabetes	_____
Smoker	_____
Point total	_____

(determine CHD risk from point total)

Step 8

CHD Risk			
LDL Pts	10 Yr	Chol Pts	10 Yr
Total	CHD Risk	Total	CHD Risk
<-3	1%		
-2	2%		
-1	2%	[<-1]	[2%]
0	3%	[0]	[3%]
1	4%	[1]	[3%]
2	4%	[2]	[4%]
3	6%	[3]	[5%]
4	7%	[4]	[7%]
5	9%	[5]	[8%]
6	11%	[6]	[10%]
7	14%	[7]	[13%]
8	18%	[8]	[16%]
9	22%	[9]	[20%]
10	27%	[10]	[25%]
11	33%	[11]	[31%]
12	40%	[12]	[37%]
13	47%	[13]	[45%]
≥14	≥56%	[≥14]	[≥53%]

(compare to average person your age)

Step 9

Comparative Risk				
Age (years)	Average 10 Yr CHD Risk	Average 10 Yr Hard* CHD Risk	Low** 10 Yr CHD Risk	
30-34	3%	1%	2%	
35-39	5%	4%	3%	
40-44	7%	4%	4%	
45-49	11%	8%	4%	
50-54	14%	10%	6%	
55-59	16%	13%	7%	
60-64	21%	20%	9%	
65-69	25%	22%	11%	
70-74	30%	25%	14%	

In den Schritten 1 bis 6 wird anhand verschiedener Risikofaktoren eine Gesamtpunktzahl ermittelt (Schritt 7) und so das individuelle Risiko für eine symptomatische KHK ermittelt (Schritt 8). Die Tabelle in Schritt 9 dient dem Vergleich mit dem altersentsprechenden Risiko der Allgemeinbevölkerung.

Abbildung 7: Framingham Risk Score

- **PROCAM-Risikoscore** [20]: Die Risikoabschätzung gilt für Männer zwischen 35 und 65 Jahren. Beobachtet wurden über 5000 männliche Arbeitnehmer in der Region Münster in den Jahren 1979–1995. Aus Alter, LDL-, HDL-Cholesterin, Triglyzeriden, Diabetes- und Raucherstatus, familiärem Risiko und systolischem Blutdruck wird die Wahrscheinlichkeit errechnet, innerhalb von 10 Jahren einen Herzinfarkt zu erleiden bzw. daran zu versterben (siehe Abbildung 8). Die genaue Formeln zur Berechnung des Scores lagen uns nicht vor, jedoch die Variablen, die zum Aufbau des proportionalen Hazard-Modells nach Cox dienten (siehe Kapitel 5.2).

Einzelne Koeffizienten des PROCAM-Risikoscore		Risiko eines Herzinfarktes assoziiert mit dem PROCAM-Risikoscore	
Alter, Jahre	Punkte	Gesamtpunktzahl	10-Jahres-Risiko eines Herzinfarktes (in %)
35-39	0	≤20	≤1.0
40-44	6	21	1.1
45-49	11	22	1.2
50-54	16	23	1.3
55-59	21	24	1.4
60-65	26	25	1.6
LDL Cholesterin, mg/dL	Punkte	26	1.7
<100	0	27	1.8
100-129	5	28	1.9
130-159	10	29	2.3
160-189	14	30	2.4
>190	20	31	2.8
HDL Cholesterin, mg/dL	Punkte	32	2.9
<35	11	33	3.3
35-44	8	34	3.5
45-54	5	35	4.0
>55	0	36	4.2
Triglyzeride, mg/dL	Punkte	37	4.8
<100	0	38	5.1
100-149	2	39	5.7
150-199	3	40	6.1
>200	4	41	7.0
Raucher	Punkte	42	7.4
Nein	0	43	8.0
Ja	8	44	8.8
Diabetes mellitus	Punkte	45	10.2
Nein	0	46	10.5
Ja	6	47	10.7
Herzinfarkt in Familienanamnese	Punkte	48	12.8
Nein	0	49	13.2
Ja	4	50	15.5
Systolischer Blutdruck, mmHg	Punkte	51	16.8
<120	0	52	17.5
120-129	2	53	19.6
130-139	3	54	21.7
140-159	5	55	22.2
>160	8	56	23.8
		57	25.1
		58	28.0
		59	29.4
		≥60	≥30.0

Abbildung 8: PROCAM-Risikoscore

- **Evaluation of Systemic Coronary Risk (ESC SCORE) [21]:** Dieser Score errechnet das 10-Jahres-Risiko für tödliche kardiovaskuläre Erkrankungen bei Personen im Alter von 40 bis 65 Jahren. Hierzu werden Geschlecht, Alter, Rauchen, systolischer Blutdruck und das Gesamtcholesterin bzw. der Gesamtcholesterin-HDL-Quotient herangezogen (siehe Abbildung 9). Die Formeln zur schrittweisen Berechnung finden sich in Kapitel 5.3.

Der ESC Score beruht auf Daten aus verschiedenen prospektiven europäischen Studien aus zwölf Ländern, die das 10-Jahres-Risiko für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse abschätzen. Es gibt eine Einteilung für Länder mit hohem und niedrigem kardiovaskulären Risiko. Für Deutschland wird ein mittleres Risiko angenommen und auf einer speziell für Deutschland angepassten Risiko-Chart ausgewiesen. Als Schwellenwert für ein hohes Risiko wird ein Wert von 5% erachtet.

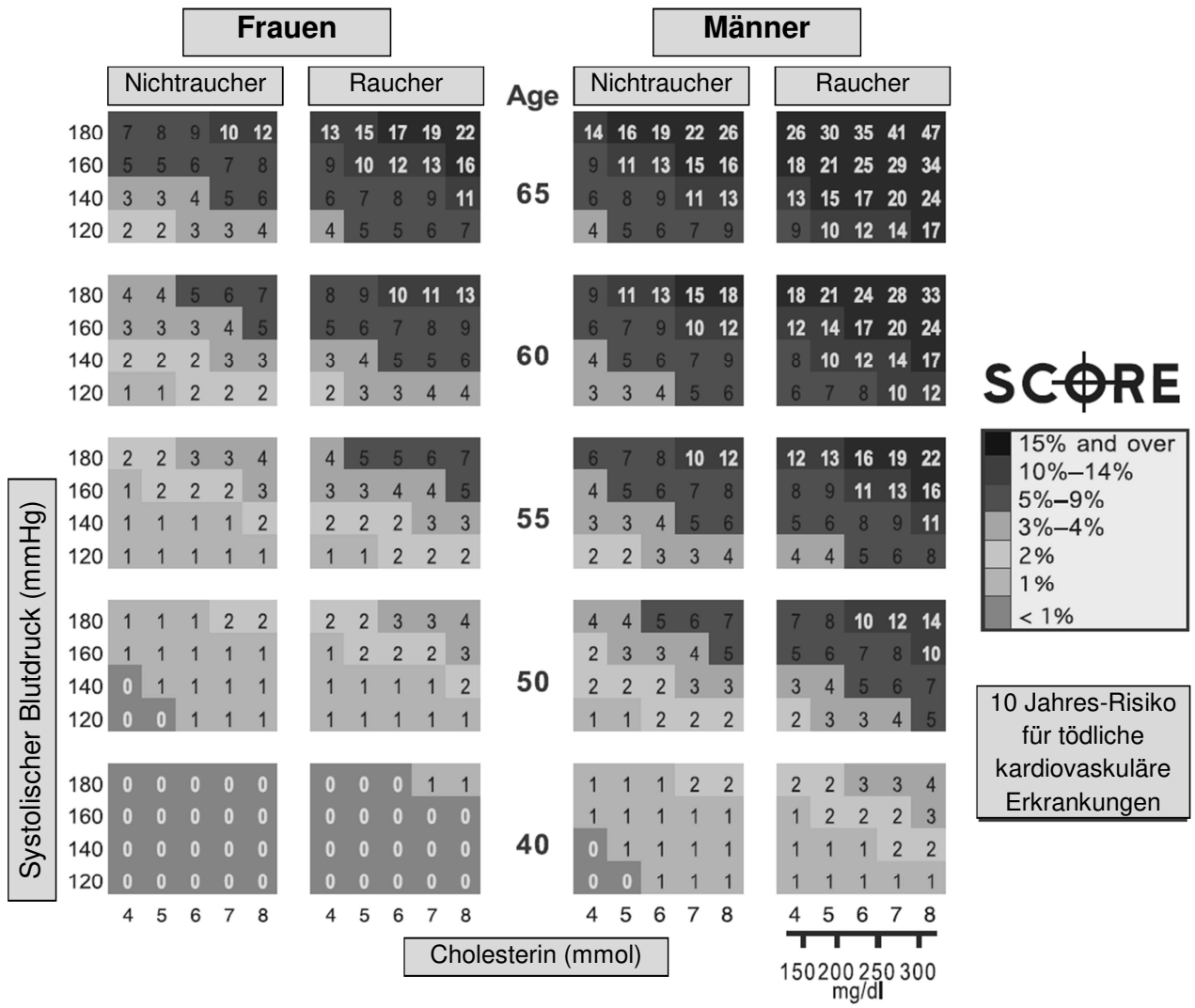


Abbildung 9: ESC Score

- **Reynolds Risk Score** [22, 23]: Der Reynolds-Score umfasst neben den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren Alter, systolischer Blutdruck, Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Raucherstatus, familiäre Belastung auch den neueren Risiko-Indikator hsCRP (siehe Abbildung 10). Speziell bei weiblichen Diabetikern wird auch das glykosilierte Hämoglobin, das so genannte HbA1c verwendet. Der Reynolds-Score ermittelt für Personen über 45 Jahren das Risiko, innerhalb von 10 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis (Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall, plötzlicher Herztod) zu erleiden. In Kapitel 5.4 befindet sich die Formel zur Berechnung des Reynolds Risk Score.

Geschlecht Mann Frau

Alter Jahre

Rauchen sie aktuell? Ja Nein

Systolischer Blutdruck mm/Hg



Ihr Gesamt-Cholesterin mg/DL oder mmol/L

HDL oder „gutes“ Cholesterin mg/DL oder mmol/L

hoch-sensitives CRP mg/L

Hatte Ihre Mutter oder Ihr Vater einen Herzinfarkt vor dem 60. Lebensjahr? Ja Nein

Wie in der Grafik unten beschrieben haben Sie **im Alter von 55 Jahren** ein Risiko von **7 Prozent**, in den nächsten 10 Jahren einen Herzinfarkt, Schlaganfall zu erleiden oder eine andere Herzkrankheit zu entwickeln. Diese Risiko ist ungefähr **2 mal höher** als das eines Mann im gleichem Alter, der ein optimales Level aller modifizierbaren Risikofaktoren hat.

Ihr 10-Jahres-Risiko (Alter 55 Jahre)		7%
Ihr 10-Jahres-Risiko (Alter 55 Jahre), wenn		
• sie nicht rauchen		4%
• ihr Blutdruck bei 120 wäre		5%
• ihr Cholesterin bei 160 mg/dl wäre		5%
• alles erwähnte optimal wäre		3%

Die Grafik oben vergleicht Ihr Risiko mit dem eines Mannes im Alter von 55 Jahren, der optimale Level für alle modifizierbaren Risikofaktoren hat. Es wird zudem gezeigt, wie ihr Risiko wäre, wenn sie Ihre individuellen Risikofaktoren verbessern.

Abbildung 10: Reynolds Risk Score – Eingabemaske und Auswertung
<http://www.reynoldsriskscore.org>

- **Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Inflammationsmarker wie hsCRP können die Risikovorhersage bei kardiovaskulären Krankheiten verbessern [24]. Anzumerken ist aber, dass hsCRP auch durch viele andere Faktoren erhöht sein kann, und deswegen nicht immer eine Kausalität zwischen Entzündungsmarker und (sub-)klinischer kardiovaskulärer Erkrankung vorliegt.

Homozystein gilt als niederrangiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen bei asymptomatischen Patienten. Jedoch interagiert es bei manifester KHK mit anderen Risikofaktoren und ist Indikator für neue kardiovaskuläre Ereignisse. Es ist aber unklar, ob die Senkung des Levels von Homozystein im Plasma durch Diät und Medikamente auch zu einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos führt [25].

Nicht nur eine manifeste chronische Niereninsuffizienz sondern auch eine erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) als Marker der renalen Filtration ist proportional mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden: Je niedriger die GFR, desto höher das kardiovaskuläre Risiko. Diese Risikoerhöhung ist einerseits durch eine erhöhte Prävalenz der bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren bei dieser Patientengruppe bedingt, allerdings scheint auch die chronische Niereninsuffizienz selbst mit ihren veränderten hämodynamischen und metabolischen Bedingungen (Elektrolytstörungen, vermehrtes extravaskuläres Flüssigkeitsvolumen, Proteinurie etc.) dafür ursächlich zu sein [26].

1.3 Arterielle Gefäßsteifigkeit und kardiovaskuläres Risiko

1.3.1 Pathophysiologie und Risikofaktoren

In zahlreichen Veröffentlichungen wurde gezeigt, dass die Parameter der Arteriellen Gefäßsteifigkeit mit verschiedensten pathophysiologischen Gegebenheiten zusammenhängen: Beschrieben sind Assoziationen zu klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Alter [27], Übergewicht [28], Rauchen [29], Mangel an körperlicher Aktivität [30], Bluthochdruck [31], Hypercholesterinämie [32], familiäre Disposition für Myokardinfarkt [33] und Hypertonus [34], gestörter Glukosetoleranz [35], metabolischem Syndrom [28] und Diabetes mellitus [36]. Diesen Zusammenhang zeigen auch andere Surrogate eines erhöhten kardiovaskulären Risikos wie linksventrikuläre Hypertrophie [37], erhöhtes hsCRP [38], Hyperhomozysteinämie [39], erhöhte Intima-Media-Dicke [40], Genpolymorphismen [41, 42], Plaque-Entwicklung [43], Brüche in Elastin-Fasern, Akkumulation von Kollagen in den Arterienwänden, Fibrose, Nekrose der glatten Muskulatur in der Media und Verkalkung [44, 45].

Alter	Bluthochdruck	Erhöhte Intima-Media-Dicke
Diabetes mellitus	Disposition Hypertonus	Hyperhomozysteinämie
Disposition Myokardinfarkt	Genpolymorphismen	Gestörte Glukosetoleranz
Hypercholesterinämie	Inflammation (hsCRP)	Linksventrikuläre Hypertrophie
Mangel an physischer Aktivität	Metabolisches Syndrom	Plaque-Entwicklung
Rauchen	Übergewicht	

Tabelle 1: Risikofaktoren bzw. Surrogate eines erhöhten kardiovaskulären Risikos, die mit erhöhter Arterieller Gefäßsteifigkeit assoziiert sind

1.3.2 Klinische Bedeutung

Mittels Messung der Arteriellen Gefäßsteifigkeit lassen sich Rückschlüsse auf das Bestehen und Ausmaß von kardiovaskulären Erkrankungen ziehen, z.B. von atherosklerotischen Veränderungen bei hypertensiven Personen [46] oder kognitiver

Beeinträchtigung bei Älteren [47]. So war bei jungen Patienten mit Verdacht auf koronare Herzkrankheit der Alx geeignet, diejenigen mit tatsächlicher KHK zu identifizieren [48]. In einer gemischten Population von Gesunden und Personen mit atherosklerotischer Erkrankung zeigte sich eine Assoziation zwischen Alx und kardiovaskulärem Risiko [49].

1.3.3 Prognostische Bedeutung

Parameter der Arteriellen Gefäßsteifigkeit erwiesen sich in zahlreichen Studien als unabhängige Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Tabelle 2). Eine wichtige Veröffentlichung von Blacher et al. [46], die den prognostischen Wert der Gefäßsteifigkeitsmessung herausstellte, zeigte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz den Zusammenhang zwischen PWV und kardiovaskulärer Mortalität (Abbildung 11) wie auch Gesamt-Mortalität [50].

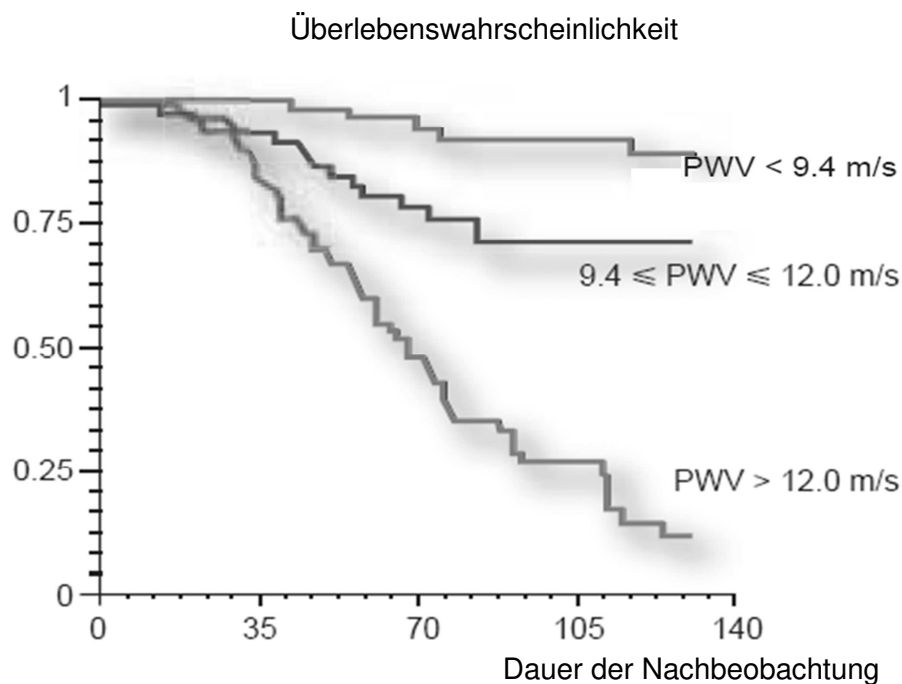


Abbildung 11: Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz abhängig von der PWV (in Tertilen; nach Blacher, 1998 [46])

Auch für andere Studienpopulationen wurde dies gezeigt: So war bei Hypertensiven [51] wie auch bei Diabetikern [52] eine erhöhte PWV mit erhöhter

kardiovaskulärer Sterblichkeit verbunden. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch bei Älteren [53, 54] wie auch in der Allgemeinbevölkerung [55, 56]. Darüber hinaus war die PWV bei Älteren und Hypertonikern ein Prädiktor für tödlichen Schlaganfall [54, 57] und bei Patienten mit bestehender KHK mit dem Wiederauftreten eines akuten Koronarsyndroms verbunden [58].

Auch die Augmentation besitzt einen bedeutsamen prädiktiven Wert. So war der Alx ein Prädiktor der Mortalität bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz [59, 60], KHK [61], spontaner intrazerebraler Hämorrhagie [62]. Bei Patienten, die sich einer PCI unterzogen, sagte der Alx kardiovaskuläre Ereignisse und Tod vorher [63], sowie die Wahrscheinlichkeit einer Restenosierung nach Stentimplantation [64]. Beim Marfan-Syndrom korreliert der Alx positiv mit der aortalen Dilatation [65].

Darüber hinaus hat der zentrale Blutdruck eine wichtige Bedeutung. Er war ein Prädiktor für die Mortalität bzw. kardiovaskuläre Ereignisrate nach Koronarangiographie [66], in einer geriatrischen Population [67] und sogar in einer Studienpopulation ohne kardiovaskulären Vorerkrankungen [14]. Der zentrale Blutdruck korrelierte zusätzlich mit der Restonesrate nach PTCA [68] und der aortalen Progression beim Marfan-Syndrom [69].

Anzumerken ist, dass periphere Blutdrücke, in der Regel an der Arteria brachialis gemessen, nicht die Blutdruckwerte in der Aorta widerspiegeln, sondern sich von diesen zum Teil stark unterscheiden. Das ist auch eine Erklärung dafür, dass bei großen Studien wie HOPE [70], LIFE [71] und ASCOT [72] der Effekt auf klinische Endpunkte größer war, als durch den beobachteten Abfall der peripheren Blutdruckwerte zu erwarten gewesen wäre: So senkten z.B. ACE-Hemmer wie Ramipril den zentralen Blutdruck (CSBP) stärker als β -Blocker wie Atenolol bei gleich starker Senkung des peripheren Druckes (PSBP) [73]. Dies wurde auch in CAFÉ, einer ASCOT-Substudie, belegt: Die Senkung des zentralen und nicht des peripheren Druckes war hier entscheidend für das klinische Ergebnis [74].

Die prognostische Relevanz der Pulsdruckamplifikation (PP Amp) wurde bisher in zwei prospektiven Studien belegt: Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz war PP Amp der stärkste unabhängige Prädiktor für die allgemeine und kardiovaskuläre Mortalität [75]; bei Personen mit essentiellen Hypertonus war der Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie nach einer medikamentösen Behandlung mit PP Amp assoziiert [76]. Ein bedeutsamer methodologischer Vorteil von PP Amp gegenüber

den anderen Parametern des zentralen Blutdruckes liegt darin, dass PP Amp unabhängig von der Kalibrierung mittels brachialem Blutdruck ist. Somit wird ein wesentlicher Störfaktor eliminiert. [77]

Autor (Jahr)	Ereignisse / Progression:	Follow-up (Jahre)	Art der Patienten/Anzahl	Mittleres Alter (Jahre)
Pulswellengeschwindigkeit (PWV)				
Blacher (1999) [78]	CVM	6	Terminale Niereninsuffizienz / 241	51
Laurent (2001) [51]	CVM	9,3	Hypertonus / 1980	50
Meaume (2001) [79]	CVM	2,5	Ältere (> 70) / 141	87
Shoji (2001) [50]	CVM, GM	5,2	Terminale Niereninsuffizienz / 265	55
Cruickshank (2002) [52]	GM	10,7	Diabetes / 571	51
Boutouyrie (2002) [80]	KHK	5,7	Hypertonus / 1045	51
Laurent (2003) [57]	Tödlicher Schlaganfall	7,9	Hypertonus / 1715	51
Sutton-Tyrrell (2005) [54]	CVM	4,6	Ältere / 2488	74
Shokawa (2005) [81]	CVM	10	Allg. Bevölkerung / 492	64
Willum-Hansen (2006) [56]	CVM	9,4	Allg. Bevölkerung / 1678	55
Mattace-Raso (2006) [82]	CVM	4,1	Ältere / 2835	72
Ohishi (2011) [83]	CVM, KHK	7	Hypertonus / 531	62
Augmentationsindex (Aix)				
London (2001) [59]	CVM, GM	4,3	Terminale Niereninsuffizienz / 180	52
Ueda (2004) [64]	Restenose nach Stentimplantation	½	Z.n. Koronarstentimplantation / 103	64
Chirinos (2005) [61]	KHK, GM	3,2	KHK / 297	64
Weber (2005) [63]	KHK, GM	2	Patienten nach Koronarinterventionen / 262	66
Mortensen (2009) [65]	Aortendilatation	1,8	Marfan-Syndrom / 50	32
Zentrale Drücke				
Nakayama (2000) [68]	Restenose nach PTCA	¼	Patienten nach PTCA / 53	61
Safar (2002) [75]	GM	4,3	Terminale Niereninsuffizienz / 180	52
Roman (2007) [14]	CVM, KHK	4,8	Allgemeine Bevölkerung / 2403	58
Jankowski (2008) [66]	CVM, KHK	4,5	Patienten nach Koronarangiographie/1 109	58
Pini (2008) [67]	CVM	8	Ältere (>65) / 398	73
Huang (2011) [84]	CVM, GM	15	Allgemeine Bevölkerung / 1014	52

CVM: kardiovaskuläre Mortalität, GM: Allg. Mortalität, KHK: kardiovaskuläre Ereignisse

Tabelle 2: Prognostische Bedeutung der Arteriellen Gefäßsteifigkeit modifiziert nach Baulmann et al. [1]

1.4 Ziele der Arbeit

1.4.1 Alters- und geschlechtsspezifische Verteilungsmuster für oszillometrische Messmethoden

Die vorliegende Arbeit dient der Erstellung des alters- und geschlechtsspezifischen Verteilungsmusters der oszillometrisch gemessenen Gefäßsteifigkeit bei einem Kollektiv von kardiovaskulär gesunden Personen. Zusätzlich soll ermittelt werden, inwieweit die gemessenen Werte (PWV, Alx, AP, CSBP, CPP, PP Amp) mit solchen von anderen Meßsystemen übereinstimmen. Es gibt neben der Oszillometrie noch andere nicht-invasive Verfahren zur Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit: Applanationstonometrie (z.B. SphygmoCor, AtCor Medical, West Ryde, Australien), Piezoelektronische Verfahren (Complior, Alam Medical, Vincennes, Frankreich), Fluss-Doppler (z.B. Vicorder, Skidmore Medical, Bristol, Vereinigtes Königreich), Plethysmographie, Magnetresonanz-Tomographie etc.

1.4.2 Assoziation mit herkömmlichen Risikoscores / Risikofaktoren

Eine Vielzahl von Studien belegt, dass eine höhere arterielle Gefäßsteifigkeit positiv mit dem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert ist. Zur Ermittlung des individuellen kardiovaskulären Risikos wurden in der Vergangenheit mehrere Risikoscores (Reynolds Risk Score, Procam Risikoscore, ESC Score und Framingham Risk Score) entwickelt und validiert. Des Weiteren sind andere Indikatoren eines erhöhten kardiovaskulären Risikos bekannt (erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate, Hyperhomozysteinämie und angestiegene Inflammationsmarker).

Eine weitere, in der vorliegenden Studie untersuchte Hypothese war deshalb, dass die mit dem Arteriograph erfassten Variablen der Pulswellenanalyse ebenfalls positiv mit diesen Risikoscores und anderen Indikatoren eines erhöhten kardiovaskulären Risikos assoziiert sind.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Die Arbeit fasst Daten von insgesamt 2.082 Probanden zusammen. Die Patienten erklärten sich schriftlich mit der weiteren Nutzung ihrer Daten zu Studienzwecken einverstanden. Datenschutz wurde dadurch gewährleistet, dass jedem Probanden eine Studienidentifikationsnummer zugeordnet wurde. Die Daten und Messungen der Probanden wurden pseudonymisiert aufgezeichnet. Die zuständigen Ethik-Kommissionen bestätigten die ethische Unbedenklichkeit des Vorhabens.

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Zusammensetzung der einzelnen Kollektive.

	Preventicum	Heinz Nixdorf-Recall	Zahnklinik Würzburg
Anzahl	1.447	595	41
Männlich (%)	79	44	46
Alter (Jahre)	51 (11)	61 (7)	31 (4)
Gewicht (kg)	83 (17)	75 (14)	74(11)
Größe (cm)	178 (14)	168 (9)	176 (7)
PSBP (mmHg)	135 (21)	125 (20)	119 (12)
DBP (mmHg)	82 (11)	77 (12)	71 (8)
HR (1/min)	65 (11)	64 (12)	65(11)
PP (mmHg)	54 (13)	48 (12)	48 (6)

Tabelle 3: Einteilung der Studienpopulation

a) Preventicum

Bei 1.447 Patienten der Essener Privatklinik „Preventicum – Klinik für Diagnostik, medizinische Beratung und Therapie“ wurden im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen und anderen Praxisbesuchen im Zeitraum vom Juni 2006 bis November 2008 Pulswellenmessungen mit dem Arteriograph durchgeführt. In

Arztbriefen wurden Angaben über aktuelle Krankheitsdiagnosen, Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Tabakkonsum, Alkoholkonsum, sportliche Betätigung und weitere Parameter erfasst. Die Patienten wurden gründlich kardiovaskulär untersucht und erhielten zudem eine Echokardiographie sowie eine Ergometrie. Die Patienten gaben zuvor ihr Einverständnis für die anonymisierte Weiterverwendung der erhobenen Daten.

b) Heinz Nixdorf-Recall-Studie

Beginnend mit dem Jahr 2002 wurden mehr als 4.500 Frauen und Männer aus dem Ruhrgebiet nach dem Zufallsprinzip ausgewählt und in die prospektive Heinz Nixdorf-Recall-Studie [85] aufgenommen. Ziel der Studie war es, zu untersuchen, inwieweit das Fünfjahres-Risiko für Herzinfarkt bzw. plötzlichen Herztod durch die quantitative Erfassung von koronaren Kalkablagerungen mittels Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT) vorhergesagt werden kann. In diesem Kontext wurden bei 3.369 Probanden zwischen Juni 2006 und Juli 2008 Pulswellendaten mit dem Arteriograph erhoben. In die vorliegende Analyse gingen allerdings nur die Messergebnisse der kardiovaskulär gesunden Patienten ein. Ausschlusskriterien waren demnach ein arterieller Hypertonus bzw. die Einnahme antihypertensiver Medikation, Diabetes mellitus (Nüchternblutzucker ≥ 126 mg/dl, postprandialer Blutzucker ≥ 200 mg/dl bzw. Einnahme antidiabetischer Medikation oder die etablierte Diagnose eines Diabetes mellitus), Hypercholesterinämie (Statin-Einnahme bzw. ärztliche Diagnose einer Hypercholesterinämie) und pAVK (stattgehabte interventionelle / operative pAVK-Therapie bzw. Knöchel-Arm-Index (ABI) < 0.9). Nach Berücksichtigung dieser Kriterien gingen Messergebnisse von 595 Probanden in die Analyse ein.

c) Zahnklinik Würzburg

Hinzu kamen 41 Messungen, die an der Zahnklinik der Universität Würzburg an freiwilligen, kardiovaskulär gesunden Patienten durchgeführt wurden. Diese wurden als Kontrollgruppe im Rahmen einer Studie [86] untersucht, die den Einfluss von Periodontitis auf die arterielle Gefäßsteifigkeit untersuchte. Das Studienprotokoll

wurde von der Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt. Im Vorfeld wurden die Probanden ebenfalls nach kardiovaskulären Erkrankungen bzw. Medikamenteneinnahme befragt. Einzelne Messungen wurden hierbei auch vom Autor der Doktorarbeit durchgeführt.

Tabelle 4 gibt eine Übersicht wichtiger klinischer Charakteristika des gesamten Studienkollektivs wider.

Klinische Parameter der Studienpopulationen N=2.082				
	Mittelwert (SD)	Median (IQR)	Min	Max
Alter (Jahre)	54 (11)	54 (16)	12	87
Gewicht (kg)	82 (16)	82 (19)	45	212
Größe (cm)	176 (10)	178 (13)	145	204
PSBP (mmHg)	133 (20)	129 (24)	91	216
DBP (mmHg)	80 (11)	80 (13)	53	118
HR (1/min)	65 (10)	64 (13)	39	112
PP (mmHg)	52 (13)	49 (16)	27	115
Cholesterin (mg/dl)	223 (43)	220 (57)	88	400
Nichtraucher	85,4%	Raucher	14,6%	
Männlich	68,3%	Weiblich	31,7%	

Tabelle 4: Klinische Parameter der Studienpopulation

Für die Untersuchung der alters- und geschlechtsspezifischen Verteilungsmuster der Gefäßsteifigkeitsparameter wurde ein Kollektiv von kardiovaskulär gesunden Probanden benötigt. „Gesund“ war durch folgende Kriterien definiert:

- Blutdruckwerte PSBP < 150 mmHg bzw. PDBP < 95 mmHg,
- keine Einnahme kardiovaskulärer Medikation (β -Blocker, ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten, Kalziumantagonisten, Nitrate, Diuretika oder andere kardiovaskulär wirksame Medikamente),
- keine bekannten kardiovaskulären Erkrankungen (Ausschluss erfolgt durch Anamnese),
- keine Hypercholesterinämie (definiert durch LDL \geq 200 mg/dl bzw. Einnahme eines CSE-Hemmers),
- kein Diabetes mellitus
- kein Tabakkonsum.

Die kardiovaskulären Risikoscores wurden nach den oben erwähnten Verfahren (siehe 1.2) berechnet. Dies war ausschließlich bei Patienten aus dem Kollektiv des Preventicum möglich, da nur hier Laborwerte vorlagen, die zur Berechnung der Risikoscores benötigt wurden. Eingeschlossen wurden die Patienten, die den Anforderungen des jeweiligen Score entsprachen (Alter, Geschlecht, Laborparameter etc., siehe 1.2).

2.2 Methoden

2.2.1 Blutdruckmessung mit dem Arteriograph

Der Arteriograph (Fa. TensioMed, Budapest, Ungarn) misst oszillometrisch am Oberarm über der Arteria brachialis den Blutdruck: Die Manschette wird zu Beginn der Messung bis zum Verschluss der Arterie aufgepumpt, danach wird der Druck bis unterhalb des diastolischen Blutdrucks abgelassen. Wenn der Blutfluss gestoppt (Manschettendruck überschreitet den systolischen Druck) oder unbehindert ist (Manschettendruck unterhalb des diastolischen Drucks), sind die Pulsationen des Manschettendrucks gering. Ist zwischen systolischem und diastolischem Druck der Blutfluss noch vorhanden aber eingeschränkt, führt die periodische Expansion und

Kontraktion der Arteria brachialis zu einem intensiven, pulssynchronen Schwanken des Manschettendruckes. Dieser nun oszillierende Manschettendruck wird von einem Drucksensor gemessen und die Werte des systolischen und diastolischen Drucks werden ermittelt.

2.2.2 Messung der Gefäßsteifigkeit mit dem Arteriograph

Der Arteriograph benutzt die Oberarm-Manschette als Sensor. Zuerst wird wie oben beschrieben der periphere Blutdruck bestimmt. In einem zweiten Schritt wird die Manschette auf einen Druck aufgepumpt, der 35 mmHg oberhalb des SBP liegt. Durch diesen hohen suprasystolischen Druck wird ein Stillstand des Blutflusses in der A. brachialis erzeugt. Dennoch findet eine kontinuierliche Druckveränderung statt: von der frühen (direkten) systolischen Welle, über die späte (reflektierte) systolische Welle bis hin zur diastolischen Welle. Da die Gewebe am Oberarm nahezu inkompressibel sind, überträgt sich die Pulsation dieser Druckwelle gleichmäßig auf die anliegende Manschette.

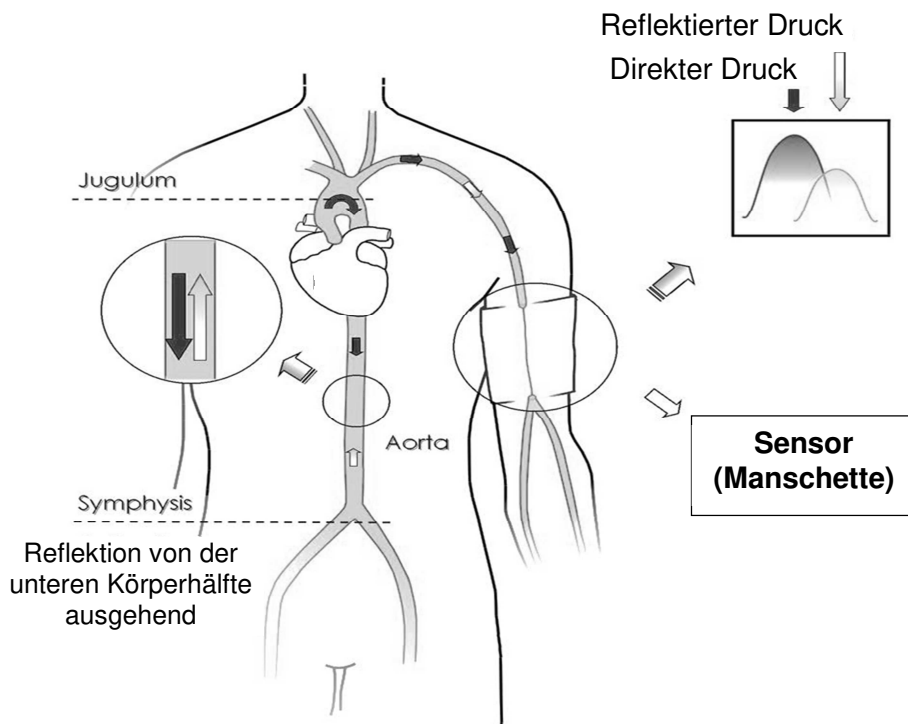


Abbildung 12: Schematische Darstellung der oszillometrischen Pulswellenmessung
(Quelle: Tensiomed, Budapest, Ungarn)

Dort werden mit Hilfe eines empfindlichen Sensors oszillometrisch Druckkurven über einen Zeitraum von 8 bis 10 Sekunden aufgezeichnet, in einem speziellen Tonometer verstärkt und gefiltert. Durch diese Anordnung wird der Einfluss der Wandbeschaffenheit der A. brachialis minimiert, so dass die gemessene Kurve maßgeblich durch die zentrale (aortale) Hämodynamik determiniert ist [87]. Ebenfalls eignet sich der Oberarm mit der A. brachialis zur Aufzeichnung, da die Wandeigenschaften der Arterien der oberen Extremität relativ konstant sind und sich nur sehr gering mit Alter, Krankheit und medikamentöser Therapie ändern [88].

2.2.2.1 PWV

Die initiale Pulswelle wird an Bereichen mit einer Impedanzänderung, wie sie etwa an den Bifurkationen und Übergängen von den großen elastischen in die muskulären Gefäße vorliegt, reflektiert. Dabei erfolgt die Pulswellen-Reflexion nicht an einer bestimmten Stelle, sondern stellt eine Summe von Vektoren verschiedener reflektierter Wellen dar. Zur Vereinfachung wird davon ausgegangen, dass sich der

Ort der Reflexion dieses Summenvektors im Bereich der Aortenbifurkation befindet. Der Arteriograph bestimmt die Pulswellengeschwindigkeit anhand der Zeitdifferenz zwischen direkter und reflektierter Pulswelle (Reflexionszeit RT; Abbildung 12: Zeitabstand zwischen dunkler und heller Pulswelle) und Laufstrecke der reflektierten Welle. Die genaue Methode des Arteriograph zur Ermittlung dieser Reflexionszeit ist nicht veröffentlicht.

Die Laufstrecke der Welle wird approximiert durch die manuelle Messung des Abstands zwischen Jugulum und Symphyse (Jugulum-Symphysen-Abstand, Jug-Sy) am bekleideten Menschen mit Hilfe eines Maßbandes: Die Patienten werden gebeten, die Lokalisation der Symphysis ossis pubis anzugeben. Davon ausgehend wird von den Untersuchern der Abstand bis zur Fossa jugularis gemessen. Somit basiert der Messwert der PWV auch teilweise auf der Zuverlässigkeit der Patientenangaben. Der doppelte Jugulum-Symphysen-Abstand entspricht annähernd der Distanz, den die reflektierte Welle ausgehend vom Bulbus aortae entlang der Aorta bis zum Reflexionsort bei der Bifurkation (Abbildung 12: schwarze Pfeile) und zurück entlang der Aorta bis schließlich zum Messort am Oberarm (Abbildung 12: graue Pfeile) zurücklegt. Somit errechnet der Arteriograph die Pulswellengeschwindigkeit anhand der Formel:

$$PWV \left(\frac{m}{s} \right) = \frac{2 \times Jug - Sy (m)}{RT (s)}$$

2.2.2.2 Augmentation und zentrale Blutdrücke

Die an der A. brachialis aufgezeichnete periphere Pulswelle wird durch die Software des Arteriograph graphisch ausgewertet: Es werden die Amplituden der direkten (P1) und der reflektierten Welle (P1 und P2, siehe Abbildung 4) ermittelt. Daraus errechnet der Arteriograph den brachialen Alx mittels folgender Formel:

$$Alx_{brachial}(\%) = \frac{P2 - P1}{PP} \times 100$$

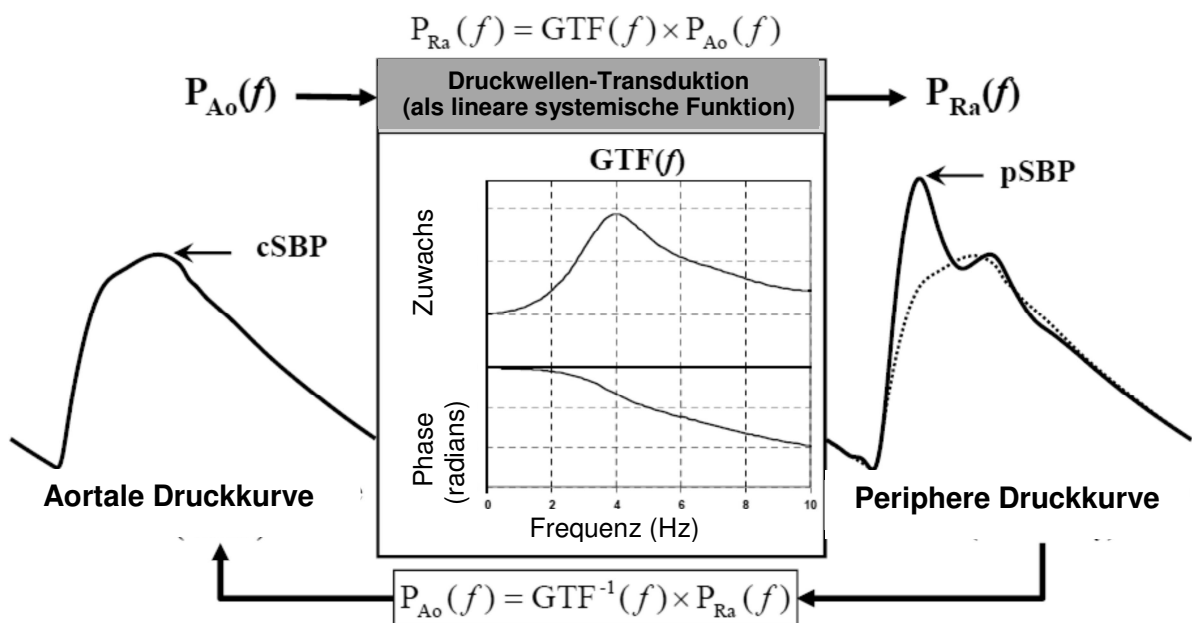
Der brachiale Alx wird mittels linearer Gleichung in den aortalen Alx überführt [89]. Die Bestimmung des zentral-systolischen Blutdruck (CSBP) erfolgt durch graphische

Ermittlung des Drucks der zweiten systolischen Welle. Diese Methode ermöglicht eine Annäherung des CSBP aus peripheren Druckkurven (sog. SBP2-Methode; siehe S. 31). Somit werden alle Parameter der Arteriellen Gefäßsteifigkeit durch den Arteriograph ohne Anwendung einer generalisierten Transferfunktion bestimmt.

Es gibt unterschiedliche Methoden, um aortale Blutdrücke zu bestimmen bzw. periphere gemessene Pulskurven in aortale Pulskurven zu überführen [90]:

- **Carotis-Druckkurve:** Die Druckkurve an der Arteria carotis wird applanations-tonometrisch aufgezeichnet. Durch die anatomische Nähe der Carotis zur Aorta, ist der Effekt der Pulsdruck-Amplifikation hier äußerst gering. Es kommt zu keiner signifikanten Änderung der Wellenkontur, die Druckkurve muss lediglich durch brachial gemessenen DBP und MAP, die beide entlang des Gefäßsystems nur minimalen Druckschwankungen unterliegen, kalibriert werden. Es ergeben sich aber Schwierigkeiten, da die Carotis gewöhnlich von Weichteilgewebe umgeben ist und zusätzlich durch atemabhängige Bewegungen Messungenauigkeiten entstehen können. Es besteht zudem ein Risiko, dass durch den Druck des Messkopfes atherosklerotische Plaques rupturieren bzw. dass sich durch das Anhalten der Atmung der Blutdruck durch Barorezeptoraktivität verändert.

- Generalisierte Transferfunktion:** Die peripherere wird in die zentrale Druckkurve mit Hilfe einer generalisierten Transferfunktion plus Kalibrierung durch periphere Blutdruckwerte überführt (Abbildung 13). Dieses Verfahren ist gegenüber invasiven Messungen validiert [91]. Die Aufzeichnung der Druckkurven kann durch verschiedene Verfahren erfolgen: Beispielsweise durch Applanationstonometrie an der A. radialis (SphygmoCor, HEM-9000AI u.a.) oder auch durch eine oszillometrische Messung an der A. brachialis. Daraufhin erfolgt eine Analyse der Welle in ihre einzelnen Frequenzspektren. Das Prinzip hinter den Transferfunktionen ist, dass je nach Frequenzbereich eine unterschiedlich starke Abschwächung bzw. Phasenänderung der jeweiligen Wellenanteile erfolgt. So verändern sich etwa niedrig-frequente Anteile (bis zu 3 Hz) nur wenig zwischen Aorta und peripheren Oberarmarterien. Diese machen aber einen Anteil von etwa 90%



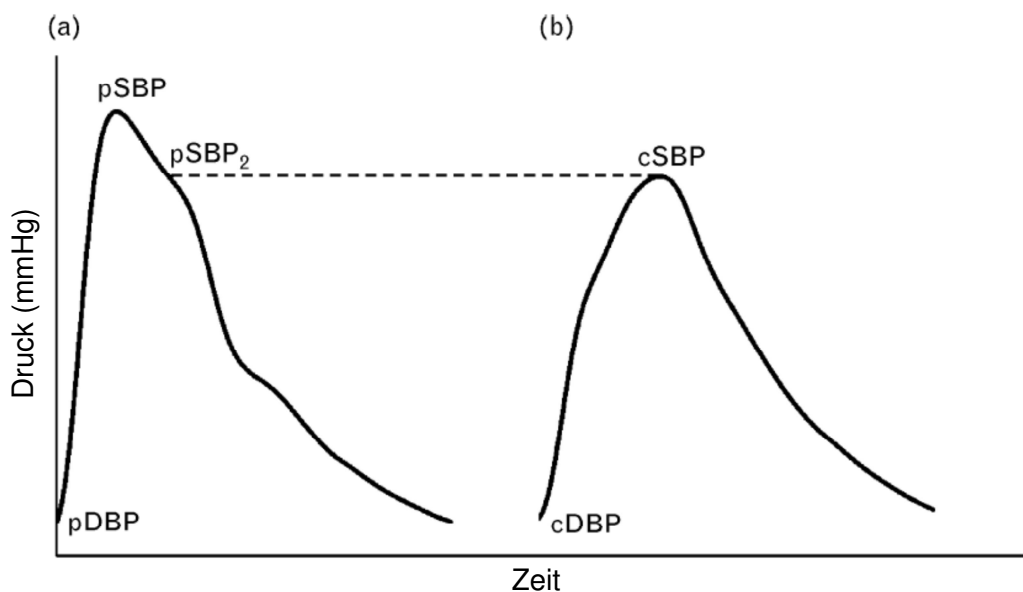
aller Frequenz-Komponenten aus. Es gibt Validierungen, die akzeptable Schätzwerte für CSBP und

P_{Ao} = Aortale Druckwelle; P_{Ra} = Radialis-Druckwelle.; cSBP = central systolic blood pressure; pSBP = peripheral systolic blood pressure. "(f)" bezeichnet eine Frequenz-abhängige Funktion. Zum direkten Vergleich der Wellen ist rechts im Bild die zentral-aortale Druckwelle gestrichelt unterlegt.

Abbildung 13: Prinzip der generalisierten Transferfunktion (GTF); nach [90].

CPP bestätigen. Die Transferfunktion kann auch mit einem mathematischen Modell erklärt werden. Dennoch stellen sich die mit Hilfe einer generalisierten Transferfunktion bestimmten aortale Pulswellen als nicht präzise genug dar, um eine detaillierte Konturanalyse durchzuführen.

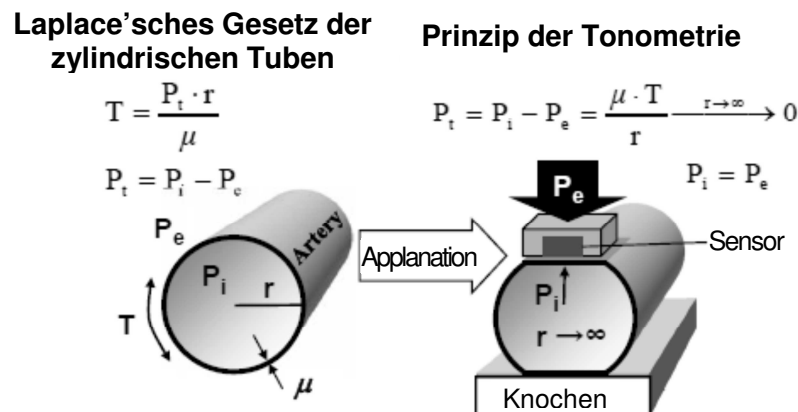
- **NPMA-Methode:** Die NPMA-Methode bedient sich einer Art digitalen Tiefpass-Filters. Dieser eliminiert höher-frequente Bereiche, sodass die niederfrequenten Bereiche für die Ermittlung zentraler Drück übrig bleiben. Die Ergebnisse sind mit denen der generalisierte Transferfunktion zu vergleichen. Die Ermittlung einer zentralen Pulskurve ist jedoch nicht möglich.
- **SBP2-Methode:** Diese Methode (siehe Abbildung 14) beruht rein auf empirischen Daten: In invasiven Messungen zeigte sich, dass die Druckspitze der zweiten systolischen Welle einer peripher aufgezeichneten Druckkurve fast identisch mit dem zentral-systolischen Blutdruck ist [92]. Die SBP2-Methode ist aber auf eine präzise aufgezeichnete periphere Druckwelle angewiesen, da nur dann die zweite systolische Druckspitze gut detektierbar ist.



pSBP2: Druckspitze der zweiten systolischen Welle.

Abbildung 14: Prinzip der SBP2-Methode: periphere Druckwelle (a), zentrale Druckwelle (b); nach [92]

Für alle Systeme und Methoden gilt, dass eine präzise Messung der peripheren Druckwelle vonnöten ist, um im weiteren Schritt auch eine zuverlässige graphische Auswertung zu gewährleisten. In der Literatur wird der Vorteil der Applanationstonometrie mit Messung an der A. radialis hervorgehoben: gemäß dem Laplace'schen Gesetz ist dank des knöchernen Untergrundes des Radius der gemessene Druck gleich dem Druck im Gefäß (siehe Abbildung 15).



P_e = externer Druck; P_i = interner Druck; P_t = transmuraler Druck; r = Radius; T = Wandspannung; μ = Wanddicke.

Abbildung 15: Prinzip der arteriellen Applanationstonometrie; nach [90]

Hingegen ist beim oszillometrischen Verfahren zu beachten, dass die A. brachialis von Weichteilgewebe umgeben ist. Hier gilt das Laplace'sche Gesetz nicht und der gemessene Druck entspricht nicht zwangsweise dem intravasalem Druck. Der Arteriograph versucht durch folgendes Prinzip eine exakte Druckkurve aufzuzeichnen: Durch den suprasystolischen Druck wird die A. brachialis okkludiert. Durch die proximal offenen Gefäße trifft die intra-arterielle Druckwelle auf den Messbereich auf. Ein Teil der Energie wird über das umgebende Oberarmgewebe bis in die Manschette transferiert, wo sie als kleine Druckschwankungen aufgezeichnet werden, die in Relation zum intraarteriellen Druck stehen.

Die Pulsdruckamplifikation (PP Amp) als Verhältnis des peripheren zum zentralen Pulsdruck wurde nicht automatisiert durch den Arteriograph ausgewertet. Die Errechnung erfolgte gemäß der Formel:

$$PP\ Amp = \frac{PPP}{CPP}$$

2.2.3 Datenanalyse

Die Daten sind als jeweils als Mittelwerte mit Standardabweichungen, Median mit Interquartilenabstand oder Anzahl (%) angegeben. Alle Tests wurden zweiseitig ausgewertet. Um eine Übersicht über den Zusammenhang zwischen Alter und arterieller Hämodynamik zu erhalten, wurden die Patienten nach Geschlecht und Alter (in Dekaden) unterteilt. Um die altersabhängigen Veränderungen der arteriellen Parameter zwischen den Geschlechtern, Alter und anderen Gruppen zu vergleichen wurde die zweiseitige Varianzanalyse (ANCOVA) benutzt. Die abhängige Variable wurde jeweils mittels natürlichen Logarithmus normalisiert. Dort, wo sich Unterschiede fanden, wurde eine post-hoc Analyse mit dem *Zwei-Stichproben F-Test* durchgeführt, um zwischen den Gruppen in den jeweiligen Dekaden zu unterscheiden.

Zum Überprüfen der Zusammenhänge zwischen zwei Variablen berechneten wir die Korrelation: Da die verwendeten Variablen nicht normalverteilt oder ordinalskaliert waren, wurde die Rangkorrelation nach Spearman benutzt. Es erfolgte jeweils zusätzlich ein zweiseitiger Signifikanztest der Korrelationskoeffizienten (*Spearman's rho*). P-Werte < 0.05 wurden als signifikant akzeptiert.

Die graphische Darstellung der Gefäßsteifigkeitsparameter der gesunden Personen erfolgte entweder klassiert nach Dekaden als Boxplot-Darstellung oder nicht-klassiert als Streudiagramm. Dort wo Streudiagramme zum Einsatz kamen, wurden Regressionskurven eingefügt. Als Anpassungsmethode der Kurve an die Punktwolke wählten wir eine quadratische Regression. In dieser wird die Kurve einer quadratischen Funktion gezeichnet, die den Werten des Streudiagramms nach der Methode der kleinsten Quadrate am nächsten kommt. Es wurde im Streudiagramm

zudem der Regressionskoeffizient R^2 als Maß für die Güte der Anpassung der Regressionsgeraden an die Punktwolke angegeben.

Um Faktoren zu bestimmen, die die Gefäßsteifigkeitsparameter und die Risikofaktoren beeinflussen, wurde eine schrittweise lineare Regressionsanalyse verwendet.

Da bezüglich der kardialen Risikoscores nicht von normal verteilten Ergebnissen ausgegangen wurden, erfolgte eine Normalisierung mittels Logarithmisierung.

Beim Vergleich der Messwerte zweier unterschiedlicher Methoden wurde die Methode gemäß Bland und Altman [93] verwendet: im Bland-Altman-Diagramm werden die Differenzen der beiden Messmethoden gegen den Mittelwert der beiden Methoden aufgetragen. Zusätzlich werden drei Linien dargestellt: Mittelwert der Differenz, Mittelwert plus $1,96$ [bzw. 2] \times Standard-abweichung der Differenz sowie Mittelwert minus $1,96$ [bzw. 2] \times Standard-abweichung der Differenz. Das Diagramm bietet eine optische Beurteilung der Schwankungsbreite der Übereinstimmung, die Beurteilung eines systematischen Messfehlers bzw. ob eine Abweichung der Methode abhängig von bestimmten Messbereichen vorliegt.

Die statistischen Auswertungen wurden mit dem Software-Programm SPSS (Version 22, SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Alters- und geschlechtsspezifische Verteilungsmuster

3.1.1 Charakterisierung der Patientenpopulation

Dargestellt sind die Mittelwerte (Standardabweichungen) der hämodynamischen Variablen und anderer Messwerte des Arteriograph von 1.208 kardiovaskulär gesunden Probanden. Da die Werte der Messungen von RT und somit auch von PWV teils stark von der Normalverteilung abweichen (siehe Kap. 3.1.3), ist dort zusätzlich der Median (Interquartilsabstand) angegeben.

Personen mit einem systolischen Blutdruck ≥ 150 mmHg, diastolischen Blutdruck ≥ 95 mmHg, Diabetes mellitus, Raucher, LDL-Cholesterin ≥ 200 mg/dl bzw. Statin-Einnahme, oder kardiovaskulärer Erkrankung (definiert als bekannt durch Anamnese oder Untersuchung) sowie alle Probanden, die eine kardiovaskulär wirksame Medikation erhalten hatten, wurden ausgeschlossen. Bei einer Subgruppe von 1.041 Personen wurde die PWV bestimmt, bei 1.072 Personen der Aix, bei 1.148 Personen die zentralen Blutdrücke.

Signifikant unterschiedliche Werte zwischen Männern und Frauen fanden sich bei allen Variablen mit Ausnahme von PPP und CSBP (siehe Tabelle 5). Daneben zeigte sich bei allen Variablen abgesehen von PPP ein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen.

		Altersgruppe (Jahre)							P*	P#
		21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	Gesamt		
		m=16 ; f=14	m=85 ; f=32	m=242 ; f=59	m=260 ; f=196	m=109 ; f=126	m=34 ; f=35	m=745; f=463		
		MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)		
PSBP [mmHg]	m	125 (10)	125 (11)	126 (11)	125 (11)	127 (12)	127 (12)	126 (11)	0,001	0,001
	f	113 (6)	115 (12)	120 (12)	121 (13)	125 (13)	126 (14)	122 (13)		
PDBP [mmHg]	m	74 (9)	75 (8)	77 (8)	79 (8)	80 (8)	78 (7)	78 (8)	0,001	0,001
	f	67 (5)	70 (9)	73 (9)	74 (9)	76 (9)	75 (10)	74 (9)		
PPP [mmHg]	m	51 (9)	49 (8)	49 (8)	46 (8)	47 (7)	50 (11)	48 (8)	0,344	0,959
	f	46 (4)	44 (8)	46 (8)	47 (10)	49 (10)	52 (10)	47 (10)		
MAP [mmHg]	m	91 (8)	92 (8)	94 (9)	95 (8)	96 (9)	95 (8)	94 (8)	0,001	0,001
	f	82 (5)	85 (9)	89 (9)	90 (9)	92 (9)	92 (11)	90 (10)		
CSBP [mmHg]	m	111 (10)	113 (11)	116 (11)	119 (11)	121 (12)	123 (15)	117 (12)	0,479	0,001
	f	102 (7)	107 (12)	113 (13)	120 (15)	123 (13)	126 (14)	118 (15)		
CPP [mmHg]	m	36 (6)	37 (7)	38 (7)	39 (7)	41 (8)	46 (12)	39 (7)	0,001	0,001
	f	35 (5)	36 (8)	39 (8)	45 (12)	47 (10)	52 (10)	44 (11)		
PP Amp	m	1,39 (0,06)	1,32 (0,09)	1,28 (0,10)	1,19 (0,12)	1,14 (0,11)	1,10 (0,12)	1,23 (0,13)	0,001	0,001
	f	1,31 (0,09)	1,24 (0,13)	1,18 (0,13)	1,05 (0,16)	1,04 (0,11)	1,02 (0,11)	1,09 (0,16)		

* ANCOVA für Geschlecht, # ANCOVA für Alter, CSBP: zentraler systolischer Blutdruck, CPP: zentraler Pulsdruck, MAP: mittlerer arterieller Druck, PDBP: peripherer systolischer Blutdruck, PP Amp: Pulsdruck-Amplifikation, PPP: peripherer Pulsdruck, PSBP: peripherer systolischer Blutdruck.

		Fortsetzung - Altersgruppe (Jahre)						P*	P#	
		21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80			Insgesamt
		m=16 ; f=14	m=85 ; f=32	m=242 ; f=59	m=260 ; f=196	m=109 ; f=126	m=34 ; f=35			m=745; f=463
		MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)			MW (SD)
AP [mmHg]	m	3 (2)	4 (3)	6 (3)	8 (4)	10 (4)	13 (6)	7 (4)	0,001	0,001
	f	4 (1)	6 (4)	9 (5)	14 (5)	15 (5)	16 (5)	13 (6)		
Alx [%]	m	7 (4)	12 (6)	14 (7)	20 (7)	23 (8)	26 (8)	17 (8)	0,001	0,001
	f	11 (3)	16 (8)	22 (9)	30 (7)	31 (6)	31 (7)	27 (9)		
HR [1/min]	m	62 (12)	62 (10)	61 (10)	63 (9)	65 (11)	64 (10)	63 (10)	0,001	0,002
	f	68 (9)	67 (11)	66 (8)	65 (8)	68 (9)	68 (10)	67 (9)		
RT [ms]	m	161 (16)	153 (21)	151 (18)	135 (25)	123 (24)	115 (30)	140 (26)	0,001	0,001
	f	157 (12)	141 (25)	125 (27)	101(25)	93 (22)	96 (22)	106 (29)		
PWV [m/s]	m	7,2 (0,8)	7,5 (0,8)	7,6 (0,9)	8,1 (1,3)	8,8 (1,5)	10,0 (2,2)	7,9 (1,2)	0,001	0,001
	f	6,6 (0,7)	8,1 (1,6)	8,9 (2,0)	9,2 (2,0)	9,9 (2,6)	9,9 (2,2)	9,0 (2,2)		
		MDN (IQR)	MDN (IQR)	MDN (IQR)	MDN (IQR)	MDN (IQR)	MDN (IQR)	MDN (IQR)		
RT [ms]	m	164 (24)	155 (24)	151 (24)	139 (26)	122 (33)	110 (42)	143 (32)	0,001	0,001
	f	156 (19)	145 (16)	130 (37)	100 (44)	85 (31)	89 (34)	102 (48)		
PWV [m/s]	m	6,9 (1,2)	7,5 (1,0)	7,6 (1,2)	7,9 (1,4)	8,6 (2,2)	10,1 (3,7)	7,7 (1,3)	0,001	0,001
	f	6,7 (1,4)	7,7 (1,2)	8,5 (1,3)	8,8 (3,1)	8,9 (4,3)	9,4 (3,4)	8,4 (2,5)		

* ANCOVA für Geschlecht, # ANCOVA für Alter. Alx: Augmentationsindex, AP: Augmentationsdruck, HR: Herzfrequenz, PWV: Pulswellengeschwindigkeit, RT: Reflexionszeit.

Tabelle 5: Hämodynamische Charakterisierung der Patientenpopulation

3.1.2 Peripherer und zentraler Blutdruck

Im Hinblick auf den peripheren systolischen Blutdruck (PSBP) zeigte sich nur bei Frauen über die Altersgruppen hinweg ein kontinuierlicher Anstieg, während sich bei Männern ein weitgehend konstanter Wert fand (siehe Tabelle 5 bzw. Abbildung 16). Der diastolische Druck (PDBP) stieg bei Männern und Frauen bis zur 7. Dekade an und fiel danach ab. Somit stieg der periphere Pulsdruck (PPP) im Alter an. Bei Männern war dieser Anstieg ab der 6. Dekade, bei Frauen schon ab der 4. Dekade zu beobachten; der Unterschied zwischen den Geschlechtern war jedoch statistisch nicht signifikant (ANCOVA; $p=0.344$).

In Abbildung 16 ist zu sehen, dass der zentrale systolische Blutdruck (CSBP) stärker und kontinuierlicher mit dem Alter stieg als der periphere systolische Blutdruck. Dieser Anstieg war bei Frauen noch deutlicher ausgeprägt als bei Männern. Die Werte bei jüngeren Frauen waren niedriger als die gleichaltriger Männer; im Alter erreichten Männer und Frauen gleich hohe Werte. Der zentrale systolische Blutdruck lag im direkten Vergleich in allen Altersklassen unter den peripheren systolischen Werten. Im Alter kam es jedoch zu einer Angleichung, bei Frauen früher als bei Männern.

Die Trendanalyse zeigte bei Frauen eine Altersabhängigkeit sowohl bei peripheren Blutdruckparametern wie auch beim zentral-systolischen Blutdruck (CSBP). Bei Männern hingegen zeigten peripher gemessene systolische und diastolische Werte keine signifikante Steigerung mit dem Alter, dies war lediglich beim zentral-systolischen Blutdruck der Fall.

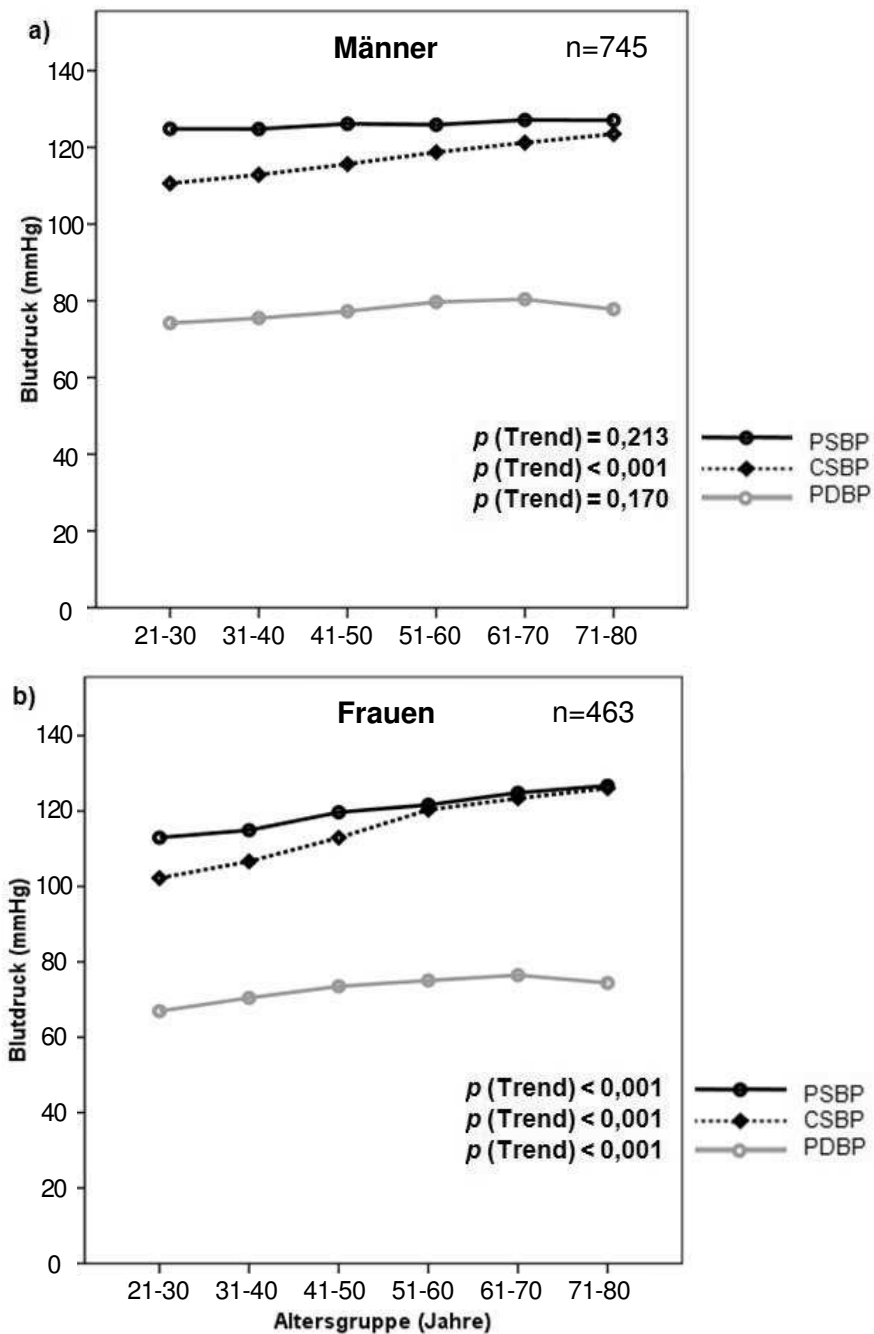


Abbildung 16: Peripherer und zentraler Blutdruck bei Männern (a) und Frauen (b)

In der statischen Auswertung (Tabelle 6) ergaben sich nur bis zum Alter von 40 Jahren signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Im altersübergreifenden Vergleich liegt jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern vor ($p=0,205$).

Altersgruppe	CSBP		Anzahl		p
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	
21-30	111 (10)	102 (7)	16	14	0,009
31-40	113 (11)	107 (12)	85	32	0,005
41-50	116 (11)	113 (13)	242	59	0,085
51-60	119 (11)	120 (15)	244	169	0,324
61-70	121 (12)	123 (13)	109	126	0,241
71-80	123 (15)	126 (14)	33	33	0,475
Insgesamt	117 (12)	118 (15)	729	433	0,205

Tabelle 6: Vergleich CSBP (SD) und ANOVA der In CSBP zwischen den Geschlechtern je nach Altersgruppe

Der zentrale Pulsdruck (CPP) zeigte bei beiden Geschlechtern progredient mit dem Alter ein statistisch signifikantes Ansteigen (p für Trend <0.001), nicht jedoch der periphere Pulsdruck (PPP, siehe Tabelle 5).

Für die PP Amplifikation fanden sich im Alter niedrigere Werte (siehe Abbildung 17). Dabei hatten Frauen in allen Dekaden niedrigere Werte als Männer (p<0,001, siehe Tabelle 7). Die Trendanalyse war für beide Geschlechter hochsignifikant.

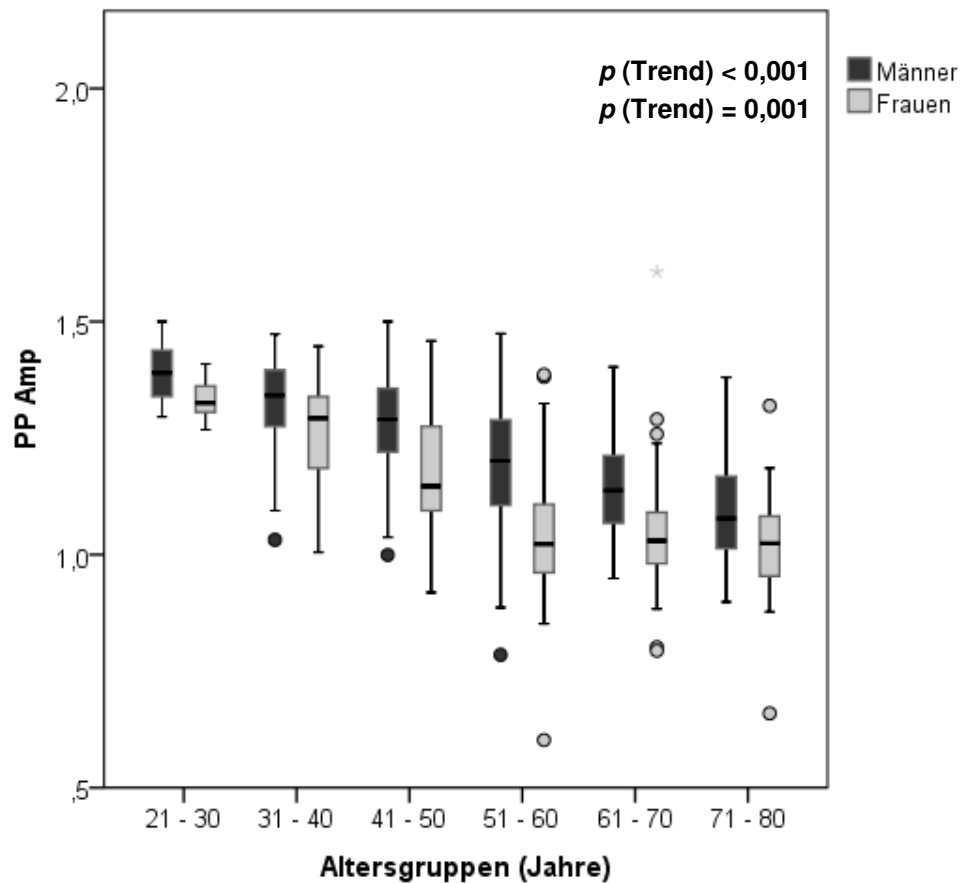


Abbildung 17: PP Amp vs. Alter

Altersgruppe	PP Amp		Anzahl		p
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	
21-30	1,39 (0,06)	1,31 (0,09)	16	14	0,009
31-40	1,32 (0,09)	1,24 (0,13)	85	32	< 0,001
41-50	1,28 (0,10)	1,18 (0,13)	242	59	< 0,001
51-60	1,19 (0,12)	1,05 (0,16)	244	168	< 0,001
61-70	1,14 (0,11)	1,04 (0,11)	104	113	< 0,001
71-80	1,10 (0,12)	1,02 (0,11)	33	33	0,006
Insgesamt	1,23 (0,13)	1,09 (0,16)	725	420	< 0,001

Tabelle 7: Vergleich PP Amp (SD) und ANCOVA zwischen den Geschlechtern je nach Altersgruppe

3.1.3 Pulswellengeschwindigkeit (PWV)

Bei der hämodynamischen Charakterisierung der Patientenpopulation (siehe 3.1.1, Tabelle 5) fiel bei der PWV der große Unterschied zwischen Median und Mittelwert auf, sehr deutlich bei Frauen vom 30. bis zum 70. Lebensjahr.

Abbildung 18 untersucht graphisch die Normalverteilung in stratifizierten Histogrammen. Gezeigt sind PWV-Messergebnisse aufgeteilt nach Dekaden und Geschlecht. Hier bestätigte sich, dass nicht in allen Abbildungen eine Normalverteilung der Messwerte vorlag: Bei Frauen kam es ab dem 30. Lebensjahr zu einem sichtbaren zweiten Gipfel im Bereich hoher PWV-Werten von 13 - 14 m/s. Bei den männlichen Probanden war bis zum 60. Lebensjahr eine Normalverteilung zu erkennen, in höherem Alter befanden sich auch hier im Bereich hoher PWV-Werte solche, die nicht im Bereich der Normalverteilung lagen.

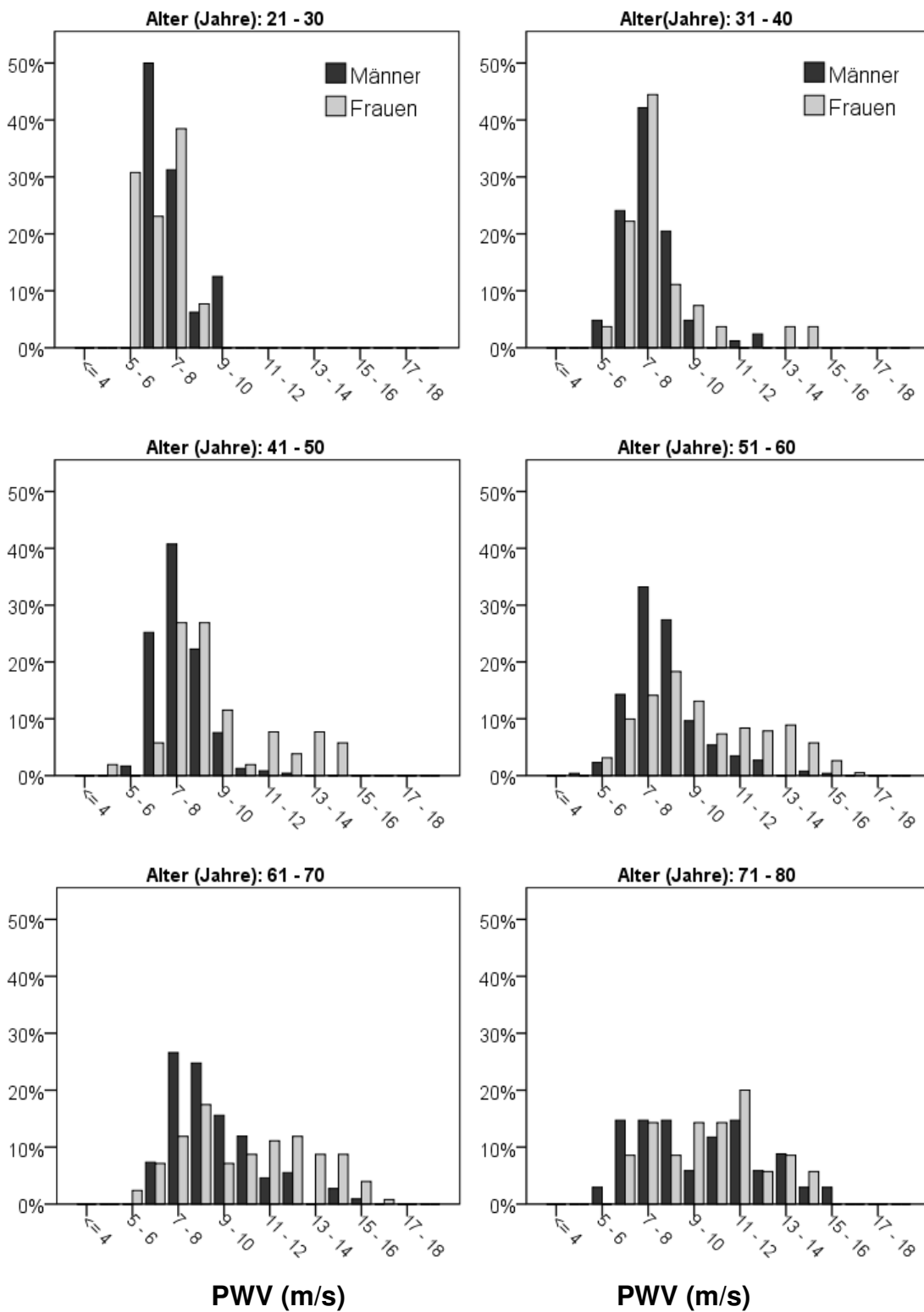


Abbildung 18: PWV-Messergebnisse aufgeteilt nach Alter und Geschlecht

Wie aus Abbildung 19 ersichtlich, fand sich eine Assoziation zwischen einer großen Standardabweichung während eines PWV-Messzyklus (PWV-SD) und hohen PWV-Werten. Darauf wies auch ein hoher Korrelationskoeffizient (Spearman´s rho= 0,54; $p > 0,001$) hin. Besonders deutlich ausgeprägt war dieser Effekt bei Frauen ($r^2 = 0,452$). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die Computer-basierte Auswertung den Inflektionspunkt nicht immer genau ausmachen kann, vor allem wenn dieser aufgrund geringerer Körpergröße (also v.a. bei Frauen) und Alter (entsprechend erhöhter PWV) schon früh in der Systole eintrifft.

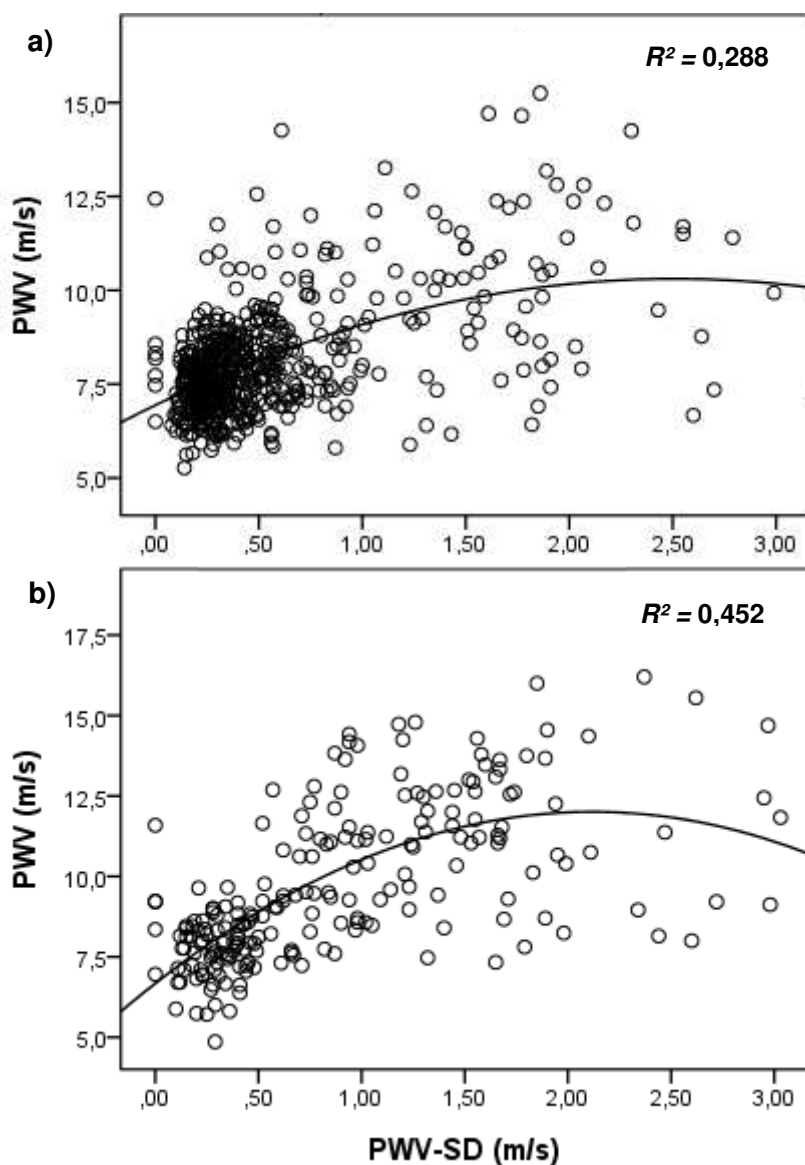


Abbildung 19: PWV in Abhängigkeit von der Standardabweichung der PWV in einem Messzyklus (PWV-SD) bei Männern (a) und Frauen (b)

Auf ein weiteres Problem in der graphischen Auswertung der Pulswellen deutete die Beobachtung hin, dass eine geringe Reflexionszeit (RT) mit einer hohen Standardabweichung der PWV-Messergebnisse während eines Zyklus verbunden war (Abbildung 20).

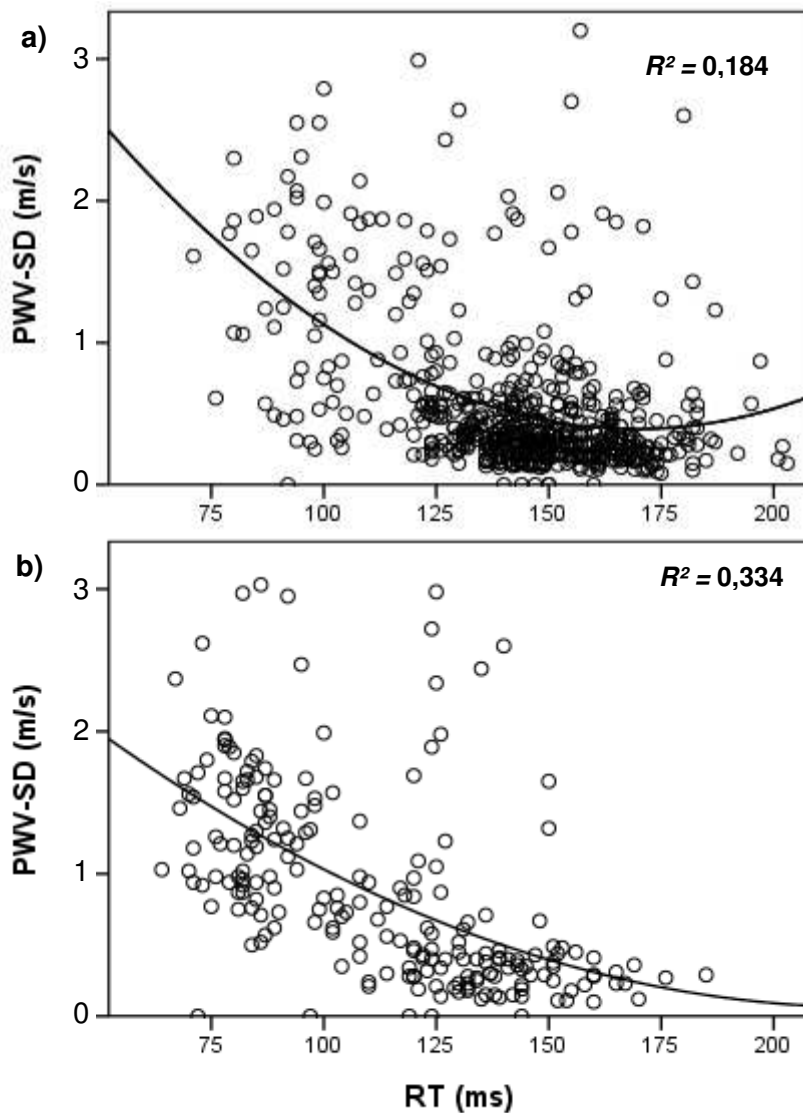


Abbildung 20: Standardabweichung der PWV in einem Messzyklus (PWV-SD) in Abhängigkeit von der Reflexionszeit (RT) bei Männern (a) und Frauen (b)

In den unteren Alterskategorien wiesen die Messergebnisse nur eine geringe Standardabweichung innerhalb eines Messzyklus auf. Mit ansteigendem Alter

nahm die PWV-SD zu, bei Frauen deutlich früher und in einem größeren Ausmaß (siehe Abbildung 21).

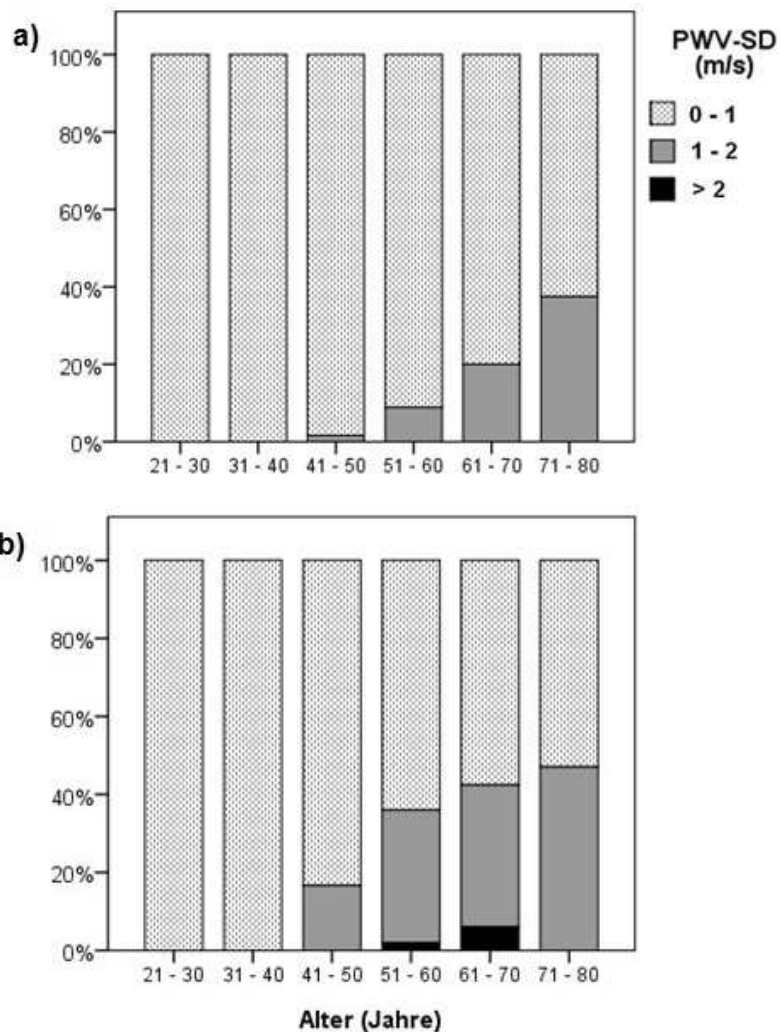


Abbildung 21: PWV-SD in Abhängigkeit von Altersgruppen bei Männern (a) und Frauen (b)

Um diejenigen Messergebnisse herauszufiltern, die von der Normalverteilung abweichen und möglicherweise falsch-hohe Werte ergaben, wurden folgende Qualitätskriterien geprüft:

Kriterium 1	Fester Grenzwert der PWV-SD von maximal 1 m/s
Kriterium 2	Quotient von PWV-SD- und PWV-Werten von $\leq 10\%$
Kriterium 3	Quotient von PWV-SD- und PWV-Werten von $\leq 5\%$

Tabelle 8: Qualitätskriterien bei der PWV-Messung

Um die Effektivität dieser Qualitätskriterien zu visualisieren, wurden Histogramme erstellt (Abbildung 22). Dort sind, nach Geschlecht getrennt, diejenigen PWV-Werte aufgetragen, die nach Anwendung des jeweiligen Kriteriums übrig blieben. Der natürliche Logarithmus der PWV-Werte wurde verwendet, da in unserer Population die Altersgruppen nicht gleichmäßig verteilt waren. Zur Vergleichbarkeit wurden auch die Messwerte ohne Qualitätskriterium dargestellt. Dort zeigten sich deutlich die Ausreißer aus der Normalverteilung, insbesondere bei den Frauen. Jedoch ist anzumerken, dass nicht bei allen PWV-Messungen auch eine PWV-SD ausgewertet wurde, gerade wenn nicht genügend Pulswellen pro Messzyklus graphisch analysiert werden konnten. Die Sortierung anhand eines festen PWV-SD-Grenzwerts zeigte eine wesentliche Verbesserung. Dies war bei Frauen deutlicher noch als bei Männern sichtbar. Die Anwendung eines PWV-SD / PWV-Quotienten von $\leq 10\%$ zeigte ein ähnliches Ergebnis, mit einem vergleichbaren Anteil an Messwerten, die bestehen blieben. Ein PWV-SD / PWV-Quotient von $\leq 5\%$ zeigte keine wesentliche Verbesserung in der Histogramm-Darstellung, jedoch eine deutlich geringere Anzahl an verwertbaren Ergebnissen (siehe Tabelle 9).

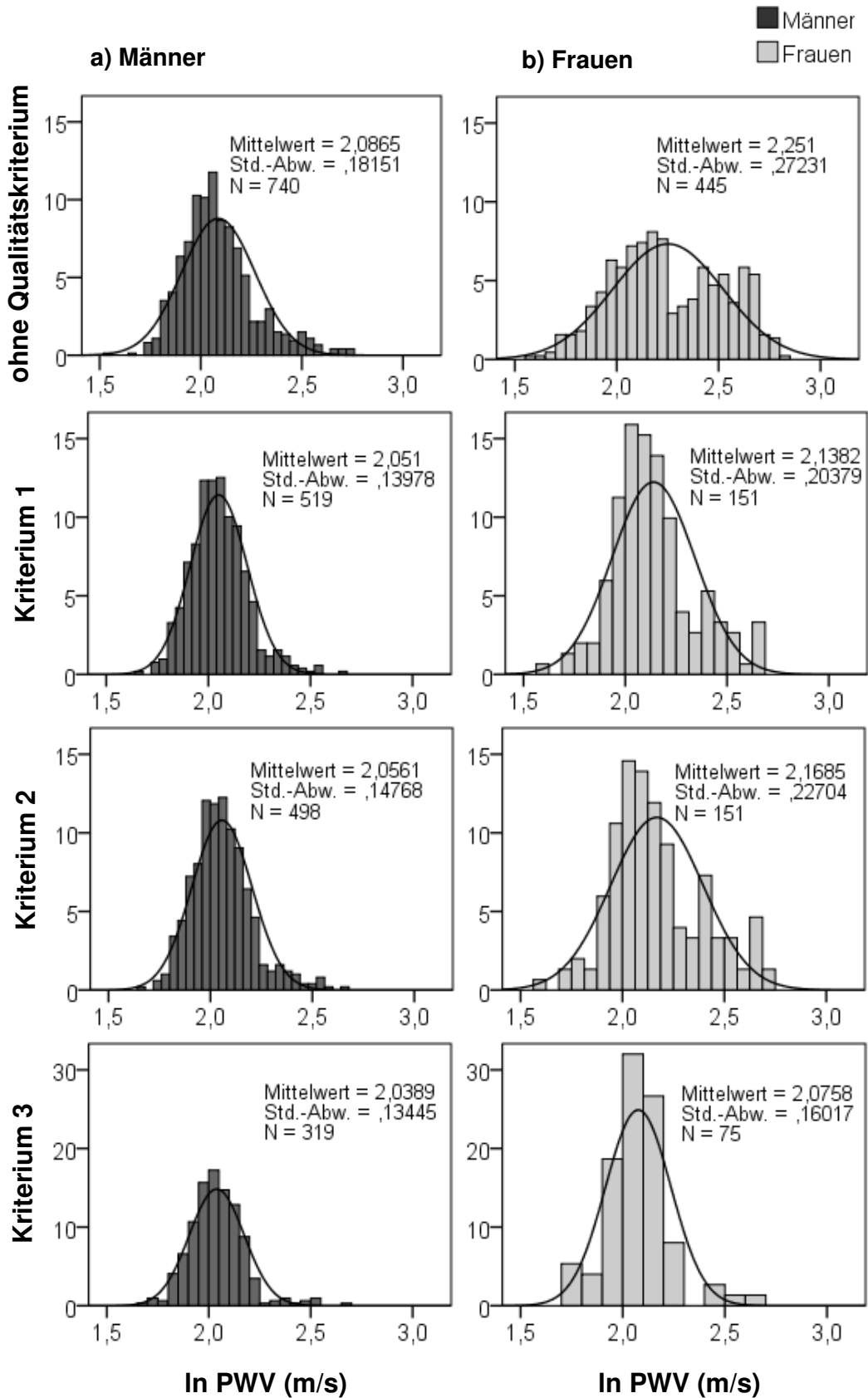


Abbildung 22: Histogramm-Darstellung der PWV-Werte (in %) mit und ohne Qualitätskriterien (nach Tabelle 8) bei Männern (a) und Frauen (b)

Alter	Kriterium 1*			Kriterium 2*			Kriterium 3*		
	m	f	Ges.	m	f	Ges.	m	f	Ges.
21-30	93	100	96	93	100	96	79	73	76
31-40	92	100	94	90	100	92	70	64	68
41-50	92	72	88	87	74	85	56	46	54
51-60	78	42	67	74	42	63	49	16	38
61-70	51	35	43	50	33	42	22	14	18
71-80	35	46	41	42	50	46	4	14	9
Gesamt	79	52	71	76	52	69	49	26	42

*Es flossen nur diejenigen PWV-Werte ein, bei denen eine PWV-SD vorlag

Tabelle 9: Anteil (in %) der originalen PWV-Werte nach Anwendung der verschiedenen Qualitätskriterien (siehe Tabelle 8) aufgeteilt nach Altersgruppen und Geschlecht

Wir entschieden uns für das Qualitätskriterium $PWV-SD / PWV-Quotient \leq 10\%$ (Kriterium 2). Die Messung der Pulswellengeschwindigkeit lieferte bei 649 Personen Ergebnisse.

Wie in Abbildung 23 und Abbildung 24 ersichtlich, zeigte sich bei beiden Geschlechtern ein statistisch signifikanter Anstieg der PWV abhängig vom Alter (p (Trend) $< 0,001$). Nach Anwendung des Qualitätskriteriums $PWV-SD / PWV-Quotient \leq 10\%$ ließ sich eine Verbesserung der altersabhängigen Korrelation erkennen (Männer: $r^2=0,145$ zu $0,198$, Frauen: $r^2=0,105$ zu $0,178$).

Die nun folgenden Abbildungen sowie statistischen Auswertungen beziehen sich auf diejenigen PWV-Messergebnisse, die nach Anwendungen des Qualitätskriteriums 2 ($PWV-SD / PWV-Quotient \leq 10\%$) bestehen blieben (Männer $n= 498$, Frauen $n=151$). Das gleiche gilt für die Werte für PWV und RT in Tabelle 5.

In Abbildung 25 stellt sich dar, dass dieser altersabhängige Anstieg der PWV bei Männern nach dem 60. Lebensjahr steiler wird. Bei Frauen gab es einen

stärkeren Anstieg schon in der vierten und fünften Lebensdekade, ab dem 60. Lebensjahr flachte dieser hingegen wieder ab.

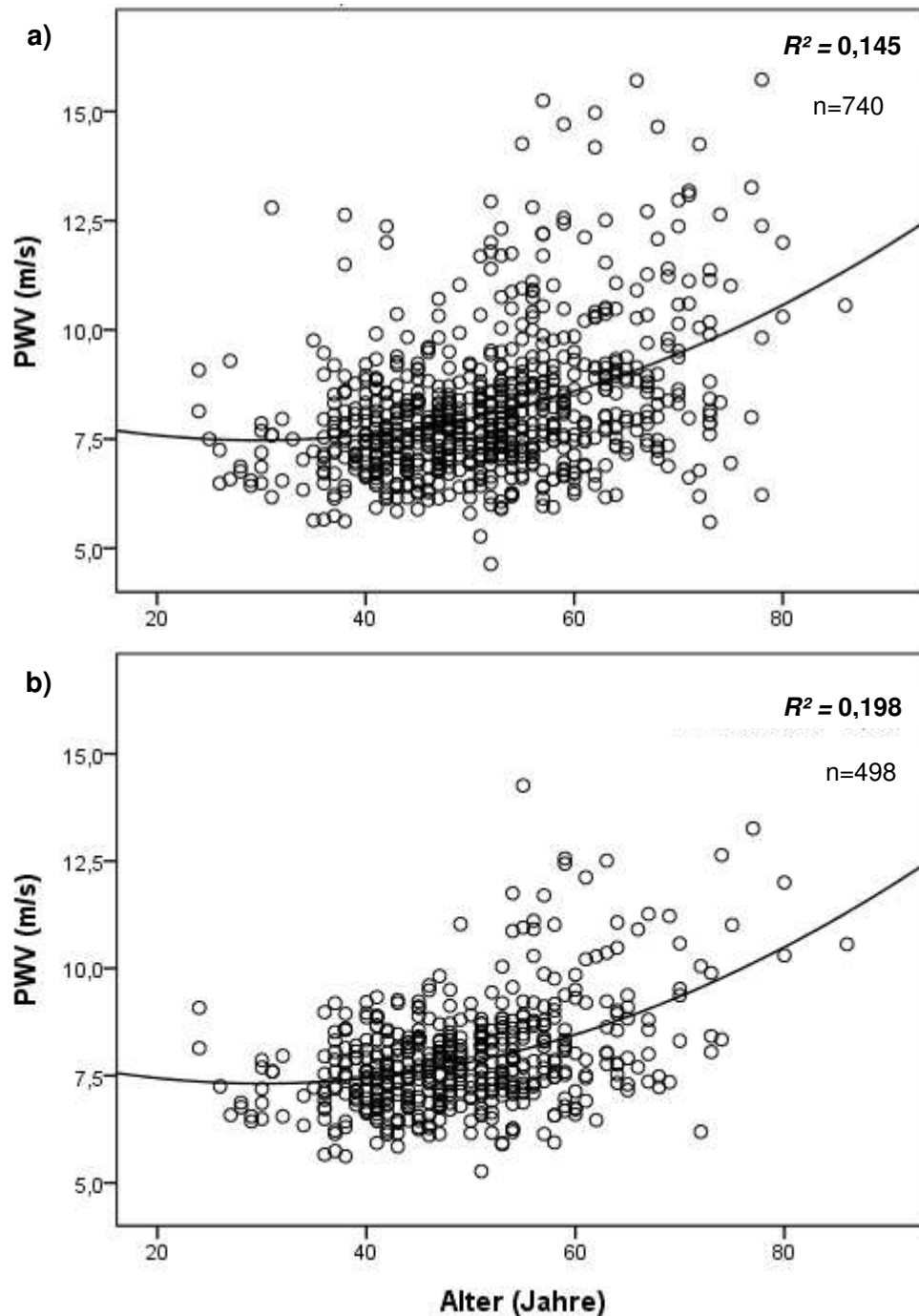


Abbildung 23: PWV bei Männern in Abhängigkeit von Alter, alle (a) bzw. nach Anwendung des Qualitätskriteriums 2 (b)

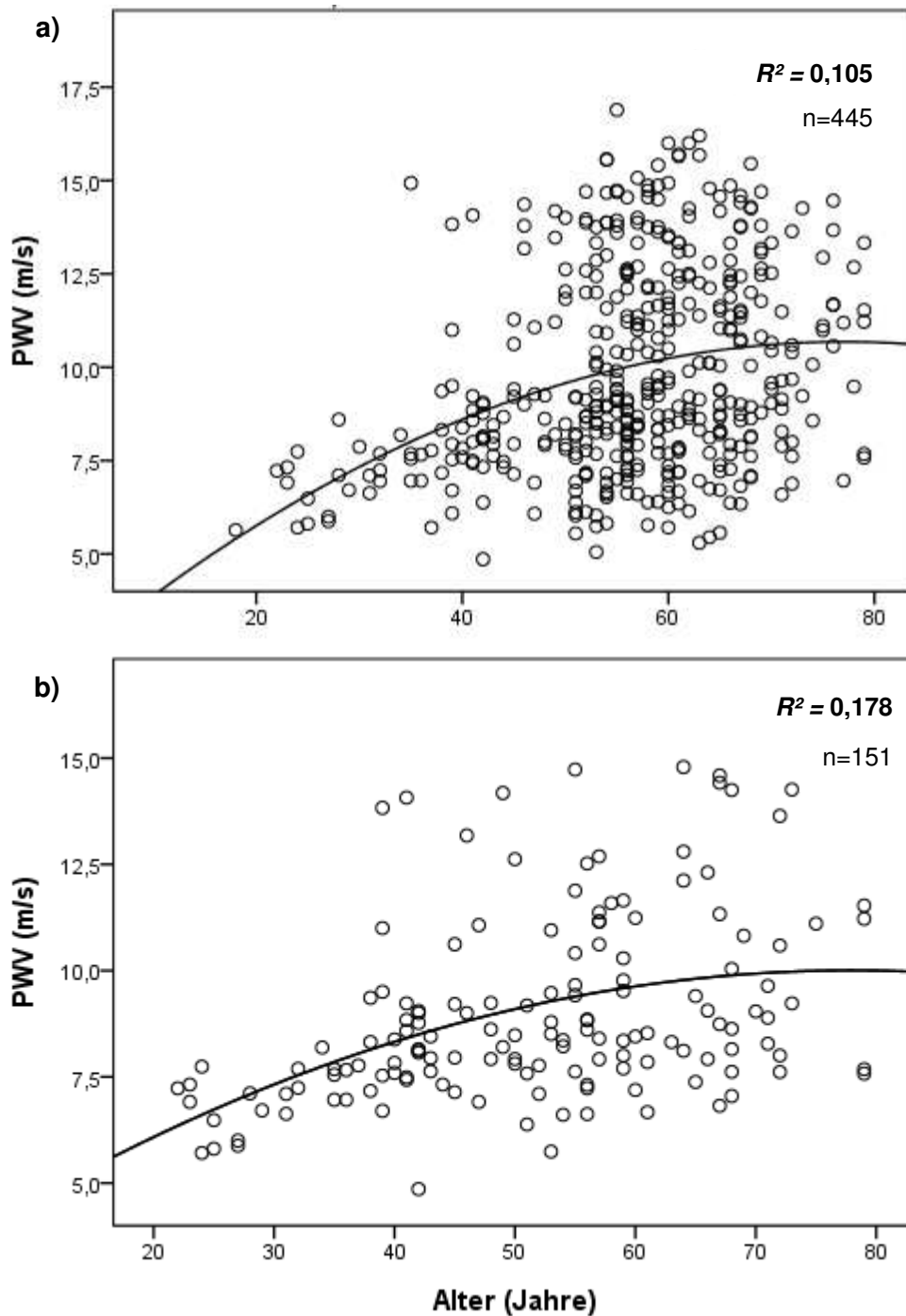


Abbildung 24: PWV bei Frauen in Abhängigkeit von Alter, alle (a) bzw. nach Anwendung des Qualitätskriteriums 2 (b)

Zwischen den Geschlechtern fand sich anfänglich in der ersten Altersgruppe kein signifikanter Unterschied. Danach jedoch wiesen Frauen höhere Werte als

Männer auf. In der obersten Dekade glichen sich die Werte jedoch wieder an. Dies zeigte sich auch in einer altersabhängigen ANCOVA zwischen Männern und Frauen (Tabelle 10).

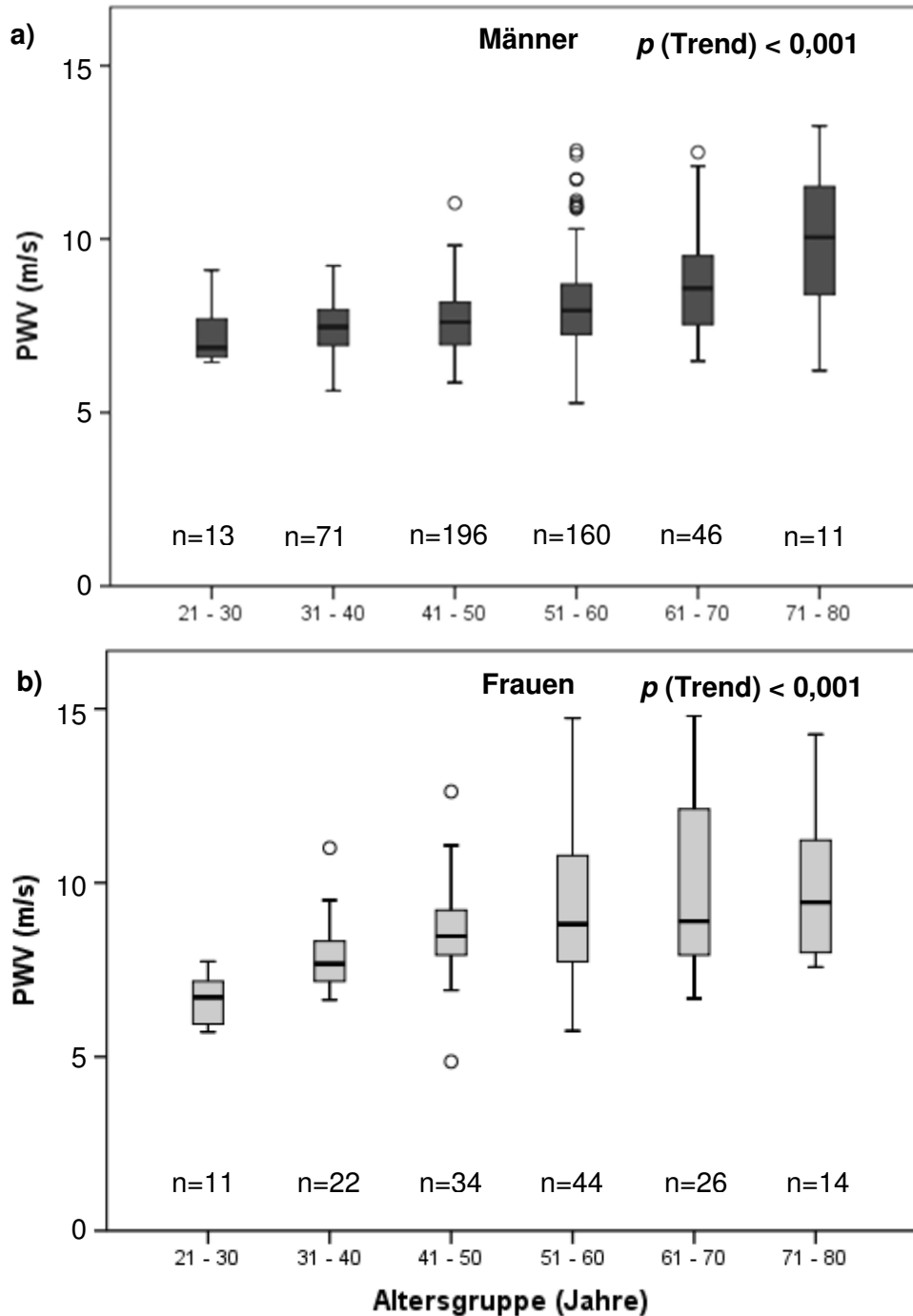


Abbildung 25: PWV in Abhängigkeit von Altersgruppen bei Männern (a) und Frauen (b)

Altersgruppe	Frauen MW (Median)	Männer MW (Median)	Differenz f-m MW (Median)	p
21-30	6,6 (6,7)	7,2 (6,9)	-0,6 (-0,2)	0,062
31-40	8,1 (7,7)	7,5 (7,5)	0,6 (0,2)	0,017
41-50	8,9 (8,5)	7,6 (7,6)	1,3 (0,9)	<0,001
51-60	9,2 (8,8)	8,1 (7,9)	1,1 (0,9)	<0,001
61-70	9,9 (8,9)	8,8 (8,6)	1,1 (0,3)	0,048
71-80	9,9 (9,4)	10,0 (10,1)	-0,1 (-0,7)	0,948
Insgesamt	9,0 (8,4)	7,9 (7,7)	1,1 (0,7)	<0,001

Tabelle 10: ANCOVA – Vergleich der PWV zwischen den Geschlechtern je nach Altersgruppe

In einer weiteren Analyse wurde nachgewiesen, dass es insgesamt einen hochsignifikanten Unterschied der PWV-Werte zwischen den Gesunden und den Probanden gibt, die den Kriterien nicht entsprochen haben (als „Nicht gesund“ bezeichnet; Definition für Gesund siehe Kap. 2.1). Getrennt nach Geschlecht und Altersgruppen, zeigte sich bei Männern in der dritten, vierten und achten Dekade sowie bei Frauen in der vierten und fünften Dekade aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Gesunden und Nicht-Gesunden (siehe Tabelle 11).

Altersgruppe	Männer			Frauen		
	PWV (m/s)			PWV (m/s)		
	Gesund	Nicht gesund	P	Gesund	Nicht gesund	P
21-30	7,2 (0,8)	7,2 (0,6)	0,839	6,6 (0,7)	7,8 (0,1)	0,013
31-40	7,5 (0,8)	7,7 (1,0)	0,072	8,1 (1,6)	8,1 (1,8)	0,672
41-50	7,6 (0,9)	8,1 (1,3)	<0,001	8,9 (2,0)	9,3 (2,5)	0,435
51-60	8,1 (1,3)	9,1 (2,0)	<0,001	9,2 (2,0)	12,6 (3,5)	<0,001
61-70	8,8 (1,5)	10,3 (2,2)	<0,001	9,9 (2,6)	12,1 (2,8)	0,003
71-80	10,0 (2,2)	10,4 (2,4)	0,425	9,9 (2,2)	12,3 (3,6)	0,040
Insgesamt	7,9 (1,2)	8,8 (2,0)	<0,001	9,0 (2,2)	10,9 (3,4)	0,001

Tabelle 11: ANCOVA – Vergleich der PWV zwischen Gesunden und Nicht-Gesunden

Zudem stellte sich die Frage, ob der Jugulum-Symphysen-Abstand, der zur Messung der PWV benötigt wird, einen Störfaktor darstellt. Um einen Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Messungen zu zeigen und eine Vergleichbarkeit zwischen Menschen verschiedener Körpergrößen zu gewährleisten, wurde ein Quotient aus Jugulum-Symphysen-Abstand und Körpergröße (Jug-Sy/Körpergröße) gebildet. Im Gegensatz zur Körpergröße zeigte sich insgesamt eine signifikante Korrelation zwischen PWV und Jug-Sy/Körpergröße sowohl für Frauen als auch für Männer (nur Gesunde). Bei den Männern war zudem der Jugulum-Symphysen-Abstand signifikant mit der PWV assoziiert (Tabelle 12). Abbildung 26 stellt den Zusammenhang zwischen Jug-Sy/Körpergröße und PWV graphisch dar.

Altersgruppe	Männer			Frauen		
	PWV vs. Jug-Sy	PWV vs. Jug-Sy / Körpergröße	PWV vs. Körpergröße	PWV vs. Jug-Sy	PWV vs. Jug-Sy / Körpergröße	PWV vs. Körpergröße
21-30	0,69**	0,54	0,13	0,73*	0,68*	0,27
31-40	0,39**	0,51**	-0,08	0,38	0,49*	-0,16
41-50	0,38**	0,28**	0,06	0,40*	0,20	0,11
51-60	0,31**	0,27**	0,11	0,53**	0,50**	0,12
61-70	0,27	0,52**	-0,15	0,25	0,21	0,06
71-80	0,44	0,54	0,29	-0,04	0,06	0,13
Insgesamt	0,25**	0,31**	-0,01	0,15	0,21*	-0,03

* Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant

** Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant

Jug-Sy: Jugulum-Symphysen-Abstand

Jug-Sy / Körpergröße: Quotient aus Jugulum-Symphysen-Abstand und Körpergröße

Tabelle 12: Korrelation (Spearman rho) zwischen PWV, Jugulum-Symphysen-Abstand, Körpergröße und Quotienten aus Jugulum-Symphysen-Abstand und Körpergröße

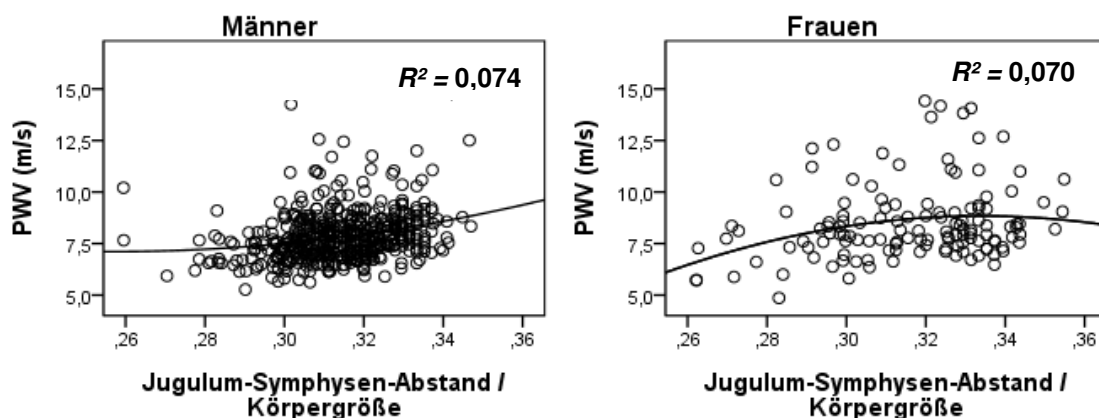


Abbildung 26: PWV vs. Quotient aus Jugulum-Symphysen-Abstand und Körpergröße

In einer schrittweisen Regressionsanalyse (Tabelle 13) blieb der Jugulum-Symphysen-Abstand als Determinante der abhängigen Variable PWV erhalten.

Nicht eingeschlossen wurden allerdings Körpergröße und Herzfrequenz. Die erklärte Varianz dieses Modells war somit wesentlich größer als bei dem in Kapitel 3.1.5 verwendeten Modell (korrigiertes $r^2=0,379$ gegenüber $0,280$). Dieses basierte auf den aus der Literatur bekannten Einflussfaktoren, enthielt aber nicht den Jugulum-Symphysen-Abstand als unabhängige Variable. Der T-Wert (T) ist der Quotient aus dem nicht standardisierten Regressionskoeffizient b_1 und seinem Standardfehler SEb_1 .

	r=0,620	korrigiertes $r^2=0,379$		
	Beta	T	Änderung in r^2 (%)	p
Alter	0,434	12,130	16,9	<0,001
MAP	0,287	8,129	4,8	<0,001
Weibliches Geschlecht	0,346	7,710	7,1	<0,001
Jugulum-Symphysen-Abstand	0,386	9,358	7,9	<0,001
Gewicht	-0,179	-4,007	1,7	<0,001

nicht eingeschlossen: Körpergröße, HR

Tabelle 13: Schrittweise Regression – Einfluss verschiedener Variablen auf die Pulswellengeschwindigkeit

3.1.4 Augmentationsindex und andere Parameter der Gefäßsteifigkeit

Bei AP und aortalem Alx zeigten sich mit dem Alter progredient steigende Werte (Abbildung 27 und Abbildung 28). Der Verlauf des Alx war bei Frauen im jüngeren Alter steiler, ab dem 50. Lebensjahr fanden sich nur noch geringfügig steigende Werte. Bei Männern hingegen gab es eine durchgängige Steigung bis in hohe Alter. Der Verlauf des AP war bei beiden Geschlechtern ähnlich

dem des Alx. Sowohl die Werte des Alx als auch des AP waren bei Frauen in jedem Alter höher als die gleichalter Männer ($p < 0.001$).

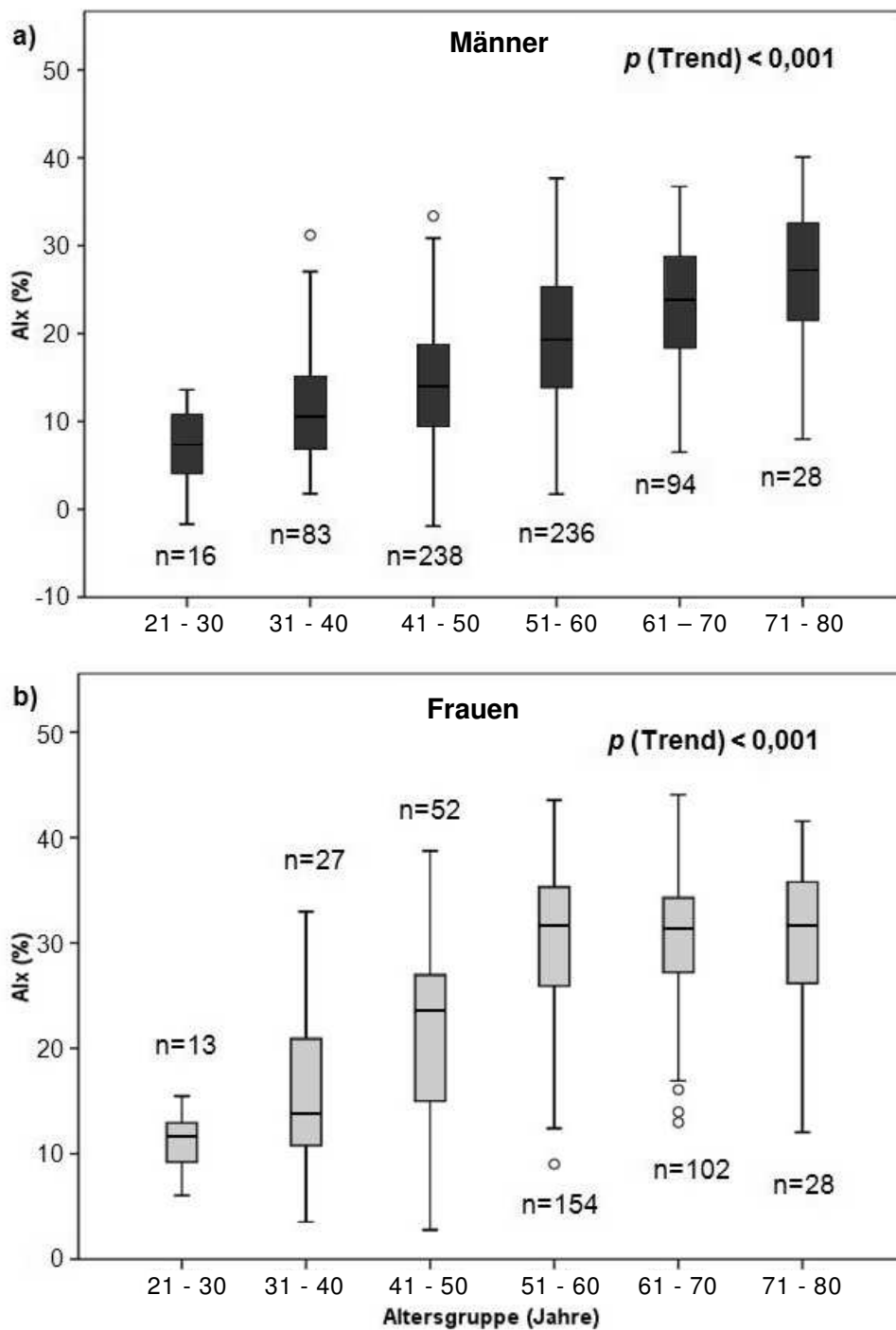


Abbildung 27: Alx in Abhängigkeit von Altersgruppen bei Männern (a) und Frauen (b)

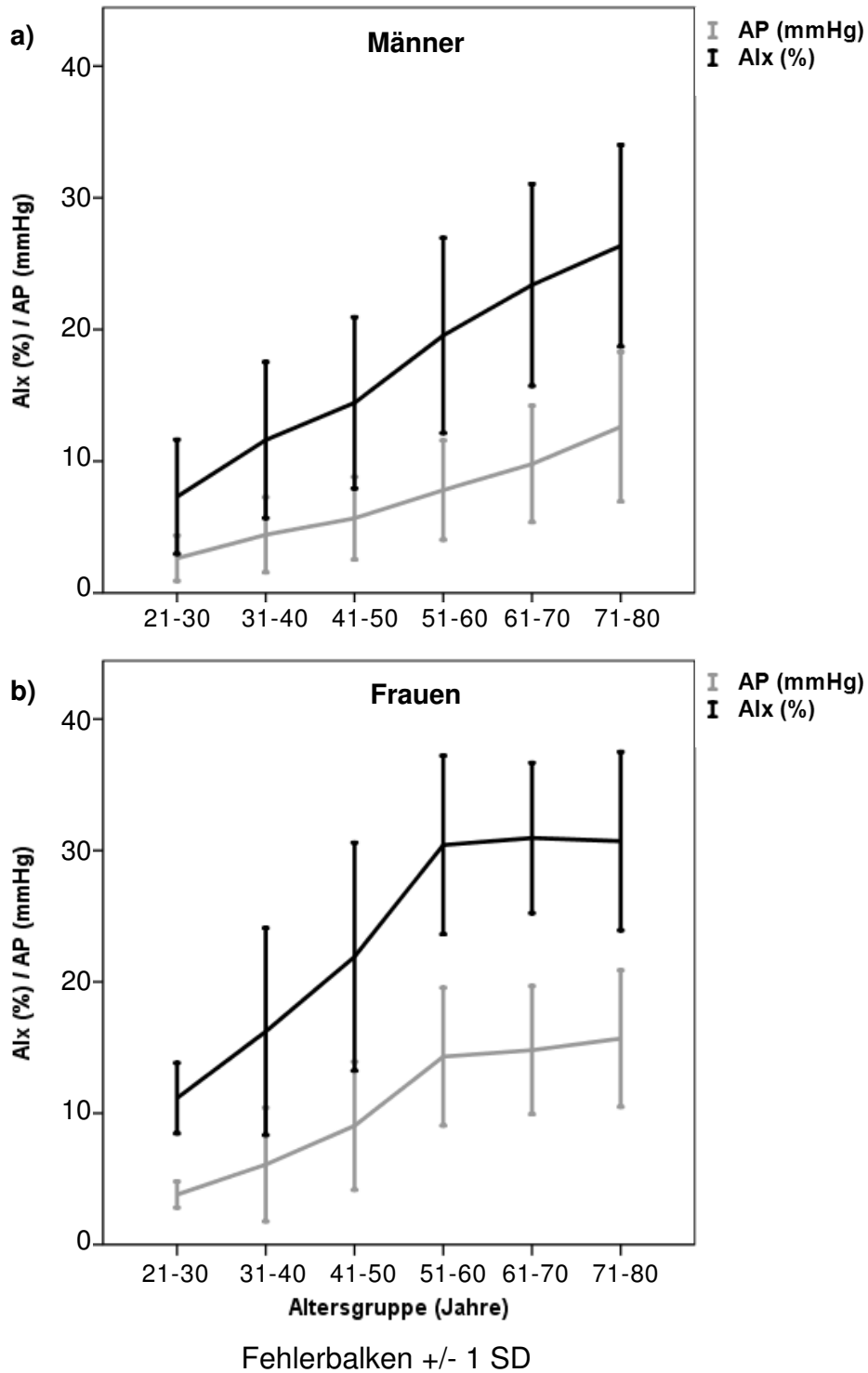


Abbildung 28: Alx und AP bei Männern (a) und Frauen (b)

Ein statistischer Vergleich der Alx-Werte zwischen Gesunden und Nicht-Gesunden, aufgeteilt nach Alter und Geschlecht (Tabelle 14), zeigte, dass es bei Frauen in keinen Altersgruppen einen signifikanten Unterschied gab

(insgesamt $p=0,303$). Bei Männern war dies nur im Alter von 21-40 Jahren sowie von 61-70 Jahren der Fall. Insgesamt ergab sich aber ein signifikanter Unterschied ($p<0,001$).

Alters- gruppe	Männer			Frauen		
	Gesund n=594	Nicht Gesund n=764	p	Gesund n=340	Nicht Gesund n=206	p
21-30	6,6	8,3	0,543	11,1	10,6	0,724
31-40	11,7	12,5	0,693	15,1	19,9	0,194
41-50	13,8	17,0	$>0,001^*$	21,7	23,6	0,504
51-60	19,7	22,1	0,002*	29,7	30,1	0,726
61-70	23,1	25,1	0,112	30,5	32,2	0,313
71-80	24,6	29,3	0,042*	30,3	34,0	0,095
Insgesamt	17,0	21,0	$>0,001^*$	27,3	28,7	0,303

* signifikant

Tabelle 14: ANCOVA – Vergleich Alx zwischen Gesunden und Nicht
Gesunden

3.1.5 Prädiktoren der Arteriellen Gefäßsteifigkeit

Um die Faktoren zu bestimmen, welche die Gefäßsteifigkeitsparameter beeinflussen, wurde eine schrittweise Regressionsanalyse durchgeführt. Bei den Variablen, die hierbei verwendet wurden (Alter, Geschlecht, Körpergröße, MAP, HR), sind Assoziationen zur Gefäßsteifigkeit aus früheren Veröffentlichungen bekannt [27]. Ist eine der Variablen nicht in dem Modell angegeben, so erwies sie sich als statistisch nicht signifikant. Alter, Geschlecht und MAP zeigten sich als wichtige Determinanten von jedem der abhängigen Gefäßsteifigkeitsparameter (siehe Tabelle 15).

Zur weiteren Analyse wurden mit Hilfe eines Polynomialmodell ersten oder zweiten Grades getrennt nach Geschlechtern Regressionsmodelle errechnet (siehe Tabelle 16). Bei Alx, AP, RT, CSBP und CPP unterschieden sich die r^2 -Werte der Modelle zwischen den Geschlechtern deutlich. Bei Frauen fanden sich im direkten Vergleich zu den Männern oftmals höhere Werte von r^2 . Bei den Frauen zeigten die Parameter Alx, RT, AP, PP Amp, CSBP, PWV und CPP (in absteigender Reihenfolge) die höchste Korrelation zum Alter. Die Männer wiesen bezüglich des Alters ebenfalls eine hohe Korrelation zu Alx, PP Amp, AP, RT und PWV auf (in absteigender Reihenfolge). CPP als Parameter des zentralen Blutdruckes besaß eine höhere Assoziation zum Alter als der peripher gemessene Pulsdruck (PPP).

Zu Überprüfung der Homogenität der Pulswellendaten zwischen den Kollektiven führten wir die oben genannten Regressionsuntersuchungen auch zusätzlich mit der Variable Zentrum (Preventicum/Zahnklinik Würzburg vs. Heinz Nixdorf-Recall-Studie, Daten nicht visualisiert) durch. Hierbei zeigte sich bezüglich Alx ein kleiner, jedoch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Änderung in r^2 0.8%, Beta Koeffizient 0,125, $p=0.001$). Bei den anderen Pulswellenparametern war dies nicht der Fall.

Schrittweise Regressionsanalyse						
Modell	Regressionskoeffizient	SE	Beta	p	Änderung in r ² (%)	T
PWV (r²=0,280, p<0,001)						
Alter	0,006	0,001	0,340	<0.001	16,9	8,9
MAP	0,006	0,001	0,315	<0.001	4,8	8,1
Geschlecht	0,126	0,015	0,015	<0.001	7,1	7,6
Alx (r²=0,587, p<0,001)						
Alter	0,022	0,001	0,396	<0.001	29,0	16,8
Körpergröße	-0,014	0,002	-0,239	<0.001	8,9	-7,2
HR	-0,026	0,001	-0,422	<0.001	11,1	-18,7
MAP	0,021	0,002	0,307	<0.001	6,4	13,3
Geschlecht	0,362	0,042	0,281	<0.001	3,5	8,7
AP (r²=0,597, p<0,001)						
Alter	0,026	0,002	0,400	<0.001	30,6	17,1
Geschlecht	0,472	0,049	0,307	<0.001	8,8	9,6
HR	-0,027	0,002	-0,375	<0.001	7,4	-16,8
MAP	0,029	0,002	0,365	<0.001	11,3	15,9
Körpergröße	-0,015	0,002	-0,210	<0.001	1,9	-6,4
RT (r²=0,496, p<0,001)						
Körpergröße	0,005	0,001	0,204	<0.001	30,7	5,8
Alter	-0,009	0,001	-0,366	<0.001	12,4	-14,7
Geschlecht	-0,182	0,019	-0,324	<0.001	3,6	-9,6
MAP	-0,006	0,001	-0,187	<0.001	3,2	-7,9

CSBP ($r^2=0,790$, $p<0,001$)						
MAP	0,011	0,000	0,873	<0.001	71,7	56,2
Alter	0,002	0,000	0,166	<0.001	4,5	10,5
Geschlecht	0,033	0,005	0,145	<0.001	2,5	6,7
HR	-0,001	0,000	-0,062	<0.001	0,3	-4,1
Körpergröße	-0,001	0,000	-0,052	0,022	0,1	-2,3
CPP ($r^2=0,222$, $p<0,001$)						
Alter	0,004	0,067	0,224	<0.001	10,2	7,8
MAP	0,008	0,001	0,331	<0.001	6,9	11,4
Geschlecht	0,110	0,013	0,242	<0.001	5,3	8,3
PP Amp ($r^2=0,476$, $p<0,001$)						
Alter	-0,005	0,000	-0,379	<0.001	27,0	-15,2
Körpergröße	0,003	0,000	0,261	<0.001	11,6	7,3
HR	0,004	0,000	0,267	<0.001	4,4	11,1
MAP	-0,003	0,000	-0,189	<0.001	2,1	-7,7
Geschlecht	-0,073	0,010	-0,255	<0.001	2,8	-7,4

SE: Standardfehler

Tabelle 15: Schrittweise Regression – Einfluss verschiedener Variablen auf die Parameter der Gefäßsteifigkeit

Alters- abhängigkeit	Männer			Frauen		
	r ²	p	Regressionsgleichung	r ²	p	Regressionsgleichung
PWV	0,198	<0,001	$y = -0,057 \cdot x + 0,001 \cdot x^2 + 8,464$	0,178	<0,001	$y = 0,179 \cdot x - 0,001 \cdot x^2 + 2,947$
Aix	0,304	<0,001	$y = 0,549 \cdot x + 0,001 \cdot x^2 - 7,638$	0,382	<0,001	$y = 1,549 \cdot x - 0,011 \cdot x^2 - 24,411$
AP	0,272	<0,001	$y = 0,209 \cdot x - 3,680$	0,329	<0,001	$y = 0,705 \cdot x - 0,004 \cdot x^2 - 13,144$
RT	0,233	<0,001	$y = -1,187 \cdot x + 201,318$	0,349	<0,001	$y = -4,627 \cdot x + 0,031 \cdot x^2 + 265,398$
PP Amp	0,289	<0,001	$y = -0,010 \cdot x - 3,301 \cdot 10^{-5} \cdot x^2 + 1,567$	0,263	<0,001	$y = -0,023 \cdot x + 0,0001 \cdot x^2 + 1,849$
CSBP	0,071	<0,001	$y = 0,296 \cdot x + 102,232$	0,180	<0,001	$y = 1,282 \cdot x - 0,007 \cdot x^2 + 70,728$
PPP	0,031	<0,001	$y = -0,953 \cdot x + 0,008 \cdot x^2 + 73,862$	0,04	<0,001	$y = -0,369 \cdot x + 0,004 \cdot x^2 + 52,004$
CPP	0,061	<0,001	$y = -0,520 \cdot x + 0,006 \cdot x^2 + 48,200$	0,153	<0,001	$y = 0,362 \cdot x + 24,129$

Tabelle 16: Assoziation zwischen Alter und Gefäßsteifigkeitsparametern

3.2 Risikoscores

3.2.1 Charakterisierung der Patientenpopulation

Die Risikoscores wurden bei einer Subpopulation von insgesamt 1434 Probanden ermittelt (siehe Kap. 2.1). Diese bestand aus einem breiten Spektrum von Gesunden und Kranken. Die Charakterisierung hinsichtlich allgemeiner Daten, Hämodynamik, kardiovaskulärer Erkrankungen und Medikation ist in Tabelle 17 zu finden.

Als Personen mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko sahen wir diejenigen Patienten an, die sich gemäß Risikoscore im unteren Tertil befanden, nachfolgend als „unteres Tertil“ bezeichnet. Die Definition der Hochrisikogruppe ist je nach Risikoscore unterschiedlich: Patienten mit einem Risiko von $\geq 5\%$ (ESC Score) bzw. $\geq 20\%$ (Procam Risikoscore, Reynold Risk Score, Framingham Risk Score) wurden nachfolgend als „Hochrisiko-Gruppe“ bezeichnet.

a) Allgemeine Daten	Männer	Frauen	Insgesamt
Geschlecht (n)	1.119	315	1.434

	Minimum	Maximum	MW (SD)	MDN (IQR)
Alter (Jahre)	12	87	51 (11,5)	51 (16)
Größe (cm)	150	204	179 (8,8)	180 (11)
Gewicht (kg)	46	185	83 (14,9)	84 (17,3)
BMI (kg/m ²)	16,8	45,5	26,2 (4)	25,7 (4,3)
Cholesterin (mg/dl)	88	400	223 (43)	221 (57)
LDL (mg/dl)	46	317	146 (36)	146 (46)

b) Hämodynamik	Minimum	Maximum	MW (SD)	MDN (IQR)
PSBP (mmHg)	95	216	135 (20,5)	132 (26)
PDBP (mmHg)	54	118	82 (10,8)	82 (14)
HR (1/s)	40	112	65 (10,9)	63 (15)
MAP (mmHg)	71	149	100 (13,4)	98 (17)
PPP (mmHg)	27	115	54 (13,3)	51 (17)
Alx (%)	-2	46	20 (9,7)	19 (15)
RT (ms)	46	214	131 (30,2)	136 (42)
PWV (m/s)	4,9	18,6	8,6 (2,1)	8,1 (1,8)
CSBP (mmHg)	88	225	128 (22,4)	123 (27)
AP (mmHg)	-1	58	10 (7,7)	8 (9)
CPP (mmHg)	23	126	46 (14,7)	42 (17)
PP Amp	0,85	1,50	1,20 (0,14)	1,21 (0,23)

**c) Kardiovaskulär
relevante Erkrankungen**

KHK	6,0%
Diabetes	6,1%
COPD	5,7%
Arterielle Hypertonie	34,9%
Raucher	20,4%

d) Medikation

β-Blocker	12,6%
Calcium-Antagonist	5,1%
ACE-Hemmer / AT-1-Antagonist	20,5%
Sonstige kardiovaskulär wirksame Medikamente	3,0%
Statin	12,3%
Diuretikum	12,0%

Tabelle 17: Deskriptive Statistik der untersuchten Patientenpopulation (n=1.434)

3.2.2 Assoziation zwischen Risikoscores und Arterieller Gefäßsteifigkeit

Frauen wiesen in der Regel eine höhere Assoziation zwischen Parametern der Arteriellen Gefäßsteifigkeit und Risikoscores auf als Männern. Bei Männern zeigte der Reynolds Risk Score die höchste Korrelation, gefolgt vom Framingham Risk Score, dem ESC SCORE und dem Procam Risikoscore. Bei Frauen war der Framingham Risk Score am stärksten mit den von uns gemessenen Parametern assoziiert, gefolgt vom Reynolds Risk Score und dem ESC SCORE (siehe Tabelle 18). Die Analyse mittels linearer Regressionsmodelle kam zu ähnlichen Ergebnissen (siehe Tabelle 19).

a)		PSBP (mmHg)	CSBP (mmHg)	PPP (mmHg)	CPP (mmHg)	PWV (m/s)	Alx (%)	AP (mmHg)	PP Amp (%)
Reynolds Risk Score	r	0,63	0,67	0,55	0,63	0,52	0,44	0,57	-0,44
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	n	756	756	756	756	734	750	750	756
Procam- Risikoscore	r	0,32	0,41	0,18	0,32	0,39	0,42	0,45	-0,42
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	n	822	822	822	822	626	810	810	822
ESC SCORE	r	0,51	0,58	0,38	0,51	0,49	0,47	0,55	-0,46
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	n	857	857	857	857	610	843	843	857
Framingham Risk Score	r	0,56	0,62	0,41	0,53	0,48	0,48	0,56	-0,47
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	n	1081	1081	1081	1081	751	1064	1064	1081
b)		PSBP (mmHg)	CSBP (mmHg)	PPP (mmHg)	CPP (mmHg)	PWV (m/s)	Alx (%)	AP (mmHg)	PP Amp (%)
Reynolds Risk Score	r	0,72	0,74	0,69	0,74	0,64	0,33	0,63	-0,33
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	n	187	185	187	185	128	168	168	185
ESC SCORE	r	0,63	0,68	0,52	0,67	0,63	0,44	0,60	-0,46
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	n	195	193	195	193	91	172	172	193
Framingham Risk Score	r	0,67	0,72	0,54	0,69	0,63	0,54	0,68	-0,53
	p	<0,001	,000	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	n	274	272	274	272	131	241	241	272

r = Spearman rho

p = Signifikanz (2-seitig)

N = Anzahl

Tabelle 18: Korrelation der Risikoscores mit Parametern der Arteriellen Gefäßsteifigkeit bei Männern (a) und Frauen (b)

Abhängige Variable	Unabhängige Variable		Nicht standardisiert		Standardisiert	T	p
			Beta	Standardfehler	Beta		
In Reynolds Risk Score	PWV	m	0,312	0,020	0,506	15,9	<0,001
		f	0,295	0,034	0,616	8,8	<0,001
	Alx	m	0,063	0,004	0,494	15,4	<0,001
		f	0,093	0,011	0,602	8,5	<0,001
	CSBP	m	0,034	0,002	0,619	21,3	<0,001
		f	0,049	0,004	0,754	12,9	<0,001
	PP Amp	m	-4,263	0,277	-0,494	-15,4	<0,001
		f	-6,305	0,751	-0,599	-8,4	<0,001
In Procam-Risikoscore	PWV	m	0,267	0,025	0,402	10,8	<0,001
	Alx	m	0,050	0,005	0,393	10,5	<0,001
	CSBP	m	0,021	0,002	0,377	10,0	<0,001
	PP Amp	m	-3,322	0,315	-0,393	-10,5	<0,001
In ESC SCORE	PWV	m	0,294	0,021	0,496	14,1	<0,001
		f	0,224	0,030	0,616	7,4	<0,001
	Alx	m	0,053	0,004	0,437	12,0	<0,001
		f	0,062	0,012	0,494	5,4	<0,001
	CSBP	m	0,032	0,002	0,587	17,9	<0,001
		f	0,037	0,004	0,679	8,7	<0,001
	PP Amp	m	-3,580	0,300	-0,436	-11,9	<0,001
		f	-4,198	0,798	-0,487	-5,3	<0,001
In Framingham Risk Score	PWV	m	0,180	0,012	0,470	14,6	<0,001
		f	0,182	0,021	0,608	8,7	<0,001
	Alx	m	0,035	0,003	0,435	13,2	<0,001
		f	0,056	0,007	0,571	7,9	<0,001
	CSBP	m	0,020	0,001	0,579	19,5	<0,001
		f	0,027	0,003	0,644	9,572	<0,001
	PP Amp	m	-2,341	0,177	-0,435	-13,2	<0,001
		f	-3,768	0,479	-0,569	-7,9	<0,001

Tabelle 19: Lineare Regressionsmodelle bzgl. kardiovaskulärer Risikofaktoren und Parametern der Arteriellen Gefäßsteifigkeit

3.2.3 Reynolds Risk Score

Im Vergleich mit den anderen Risikoscores zeigte der Reynolds Risk Score die höchste Korrelation zu zentralen Drücken und Gefäßsteifigkeitsparametern, die mit dem Arteriograph gemessen wurden (siehe Abbildung 29 - Abbildung 31). In der linearen Korrelation zeigten Frauen mit einem r von bis zu 0,74 eine größere Assoziation als Männer (r bis 0,67), mit Ausnahme des Alx und des PP Amp. Bei Frauen und Männern zeigten die zentralen Drücke (CSBP, CPP, AP) hierbei höhere Assoziationen als PWV, Alx und PP Amp. Im direkten Vergleich waren bei beiden Geschlechtern die zentralen Blutdruck-Parameter den peripheren überlegen (Tabelle 18). Bei allen Variablen der zentralen Drücke bzw. Gefäßsteifigkeitsparametern gab es einen signifikanten Unterschied zwischen der Hochrisiko-Gruppe und Personen mit niedrigem Risiko (Tabelle 20).

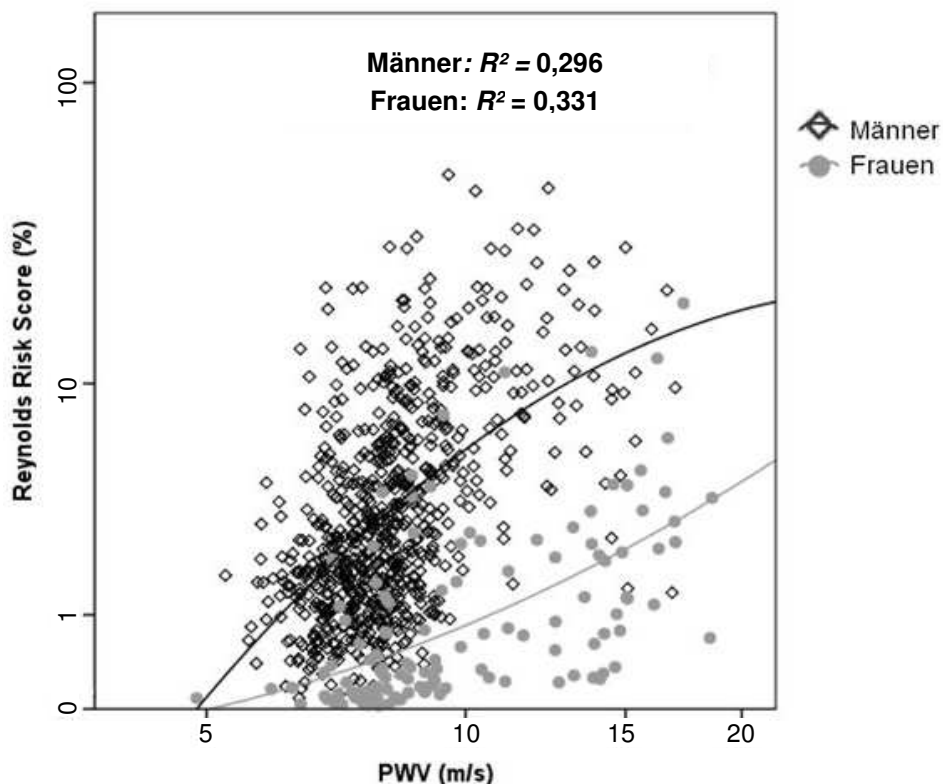


Abbildung 29: Reynolds Risk Score vs. PWV

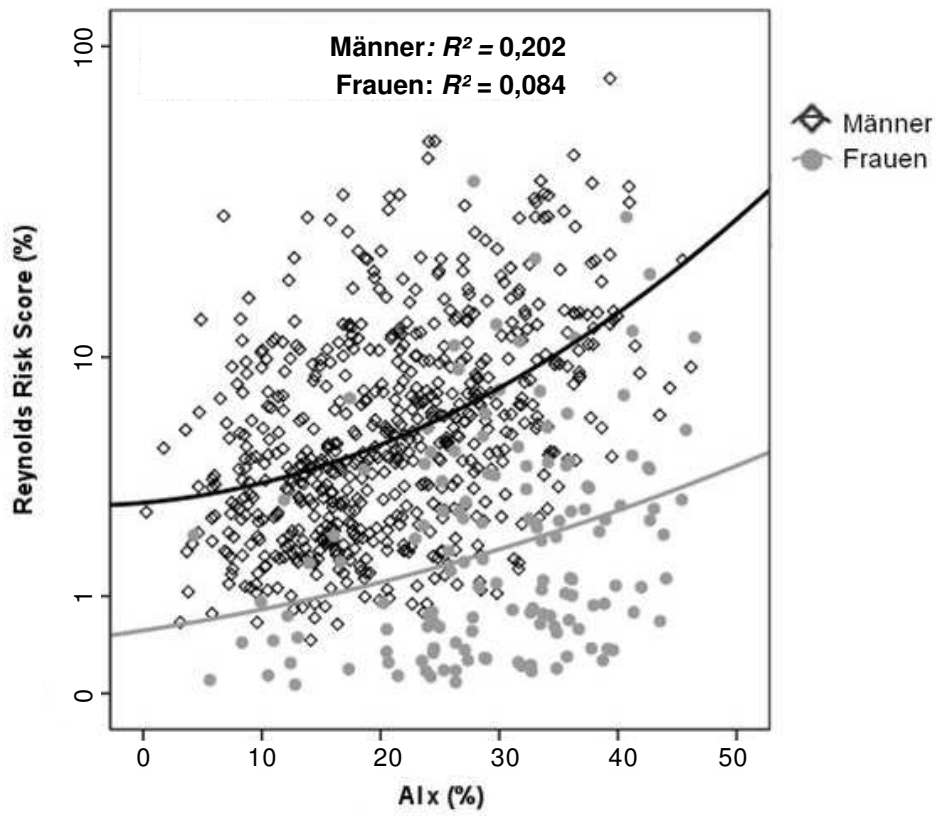


Abbildung 30: Reynolds Risk Score vs. Aix

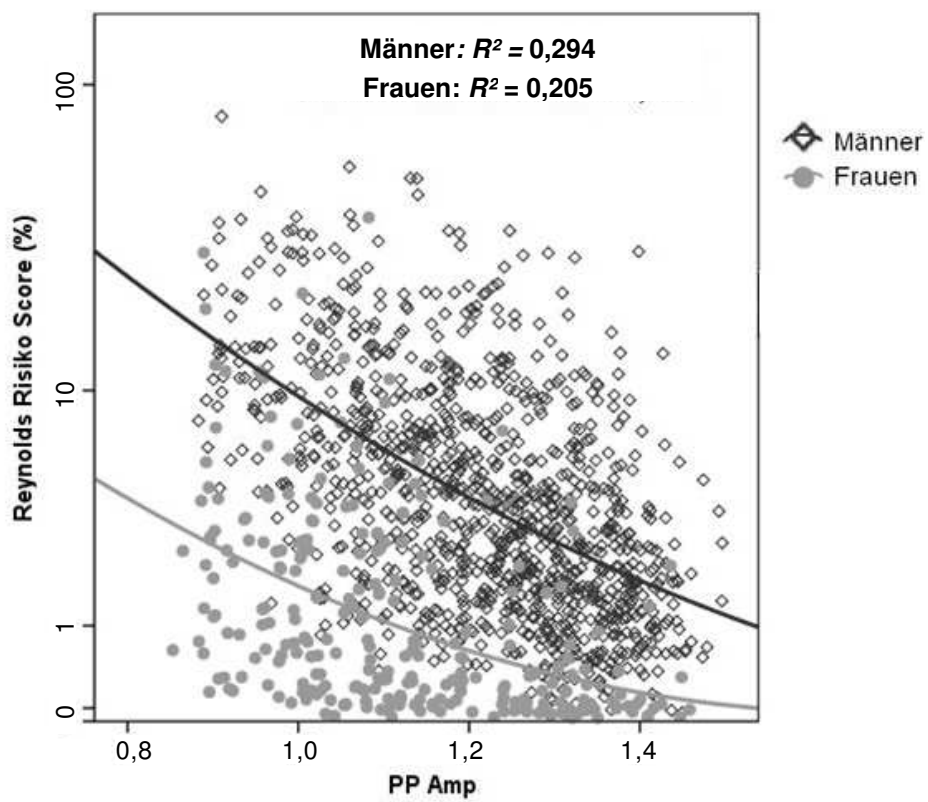


Abbildung 31: Reynolds Risk Score vs. PP Amp

Vergleich Hochrisiko-Gruppe vs. unteres Tertil			
	Hochrisiko-Gruppe n=63 (24)*	unteres Tertil n=439 (316)*	p
PWV	10,8 (2,4)	8,1 (1,9)	<0,001
Alx	28,6 (8,4)	17,3 (9,6)	<0,001
PP Amp	1,07 (0,12)	1,24 (0,14)	<0,001
AP	20,9 (8,9)	7,3 (5,4)	<0,001
CPP	71,1 (15,9)	39,9 (9,6)	<0,001
CSBP	167,6 (22,3)	116,1 (15,5)	<0,001

* n = Gesamtanzahl der Patienten (Anzahl der Patienten mit PWV-Messung)
Werte sind angegeben in Mittelwert (Standardabweichung)

Tabelle 20: Vergleich zwischen Hochrisiko-Gruppe (Reynolds Risk Score $\geq 20\%$) und Niedrigrisiko-Gruppe (unteres Tertil, Reynolds Risk Score $\leq 1,53\%$)

3.2.4 Procam Risikoscore

Im Vergleich mit den anderen Risikoscores wies der Procam Risikoscore die geringste Korrelation zu Parametern des Arteriograph auf (Abbildung 32 - Abbildung 34). Die zentralen Drücke zeigten eine ähnlich große Assoziation wie PWV, AIX und PP Amp (r von 0,39 - 0,42). Im direkten Vergleich waren die zentralen Blutdruck-Parameter den peripheren deutlich überlegen (Tabelle 18). Bei allen Variablen der zentralen Drücke bzw. Gefäßsteifigkeitsparametern gab es einen signifikanten Unterschied zwischen Hochrisiko-Patienten und solchen mit einem Procam Risikoscore im unteren Tertil (Tabelle 21). Die gesamten Beobachtungen bezogen sich nur auf Männer.

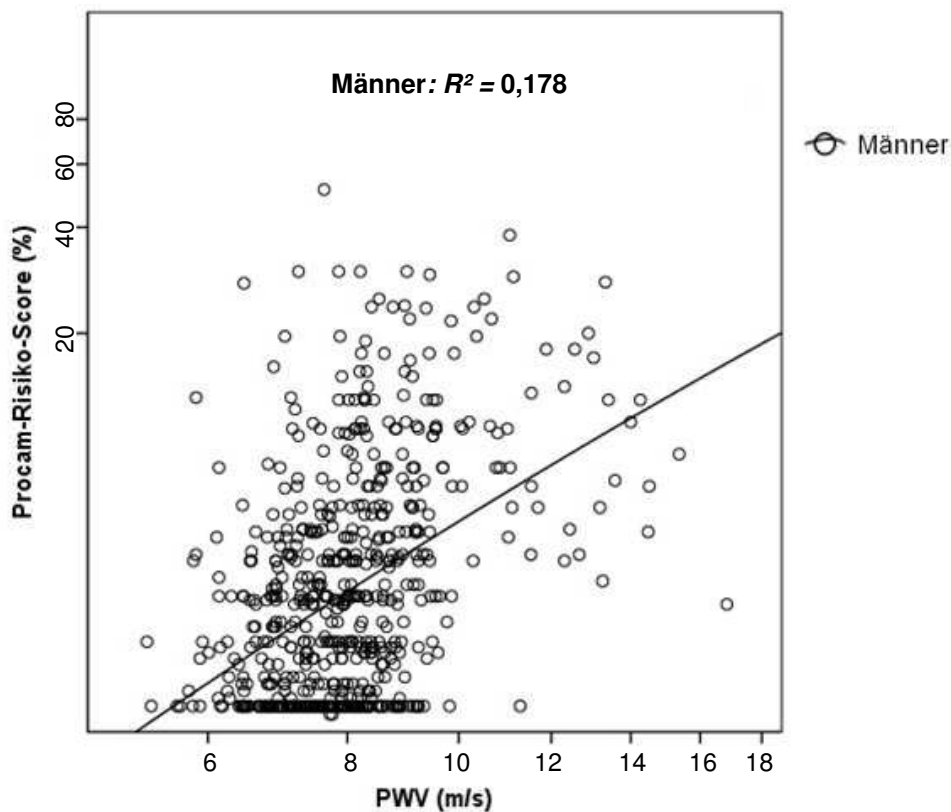


Abbildung 32: Procam Risikoscore vs. PWV

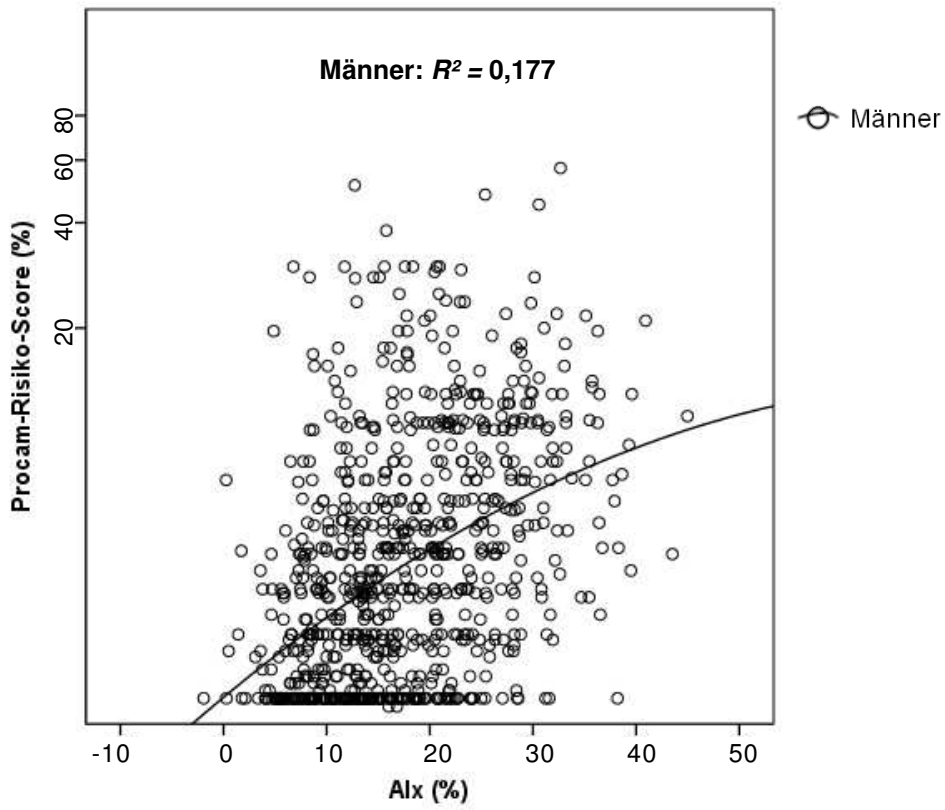


Abbildung 33: Procain Risikoscore vs. Alx

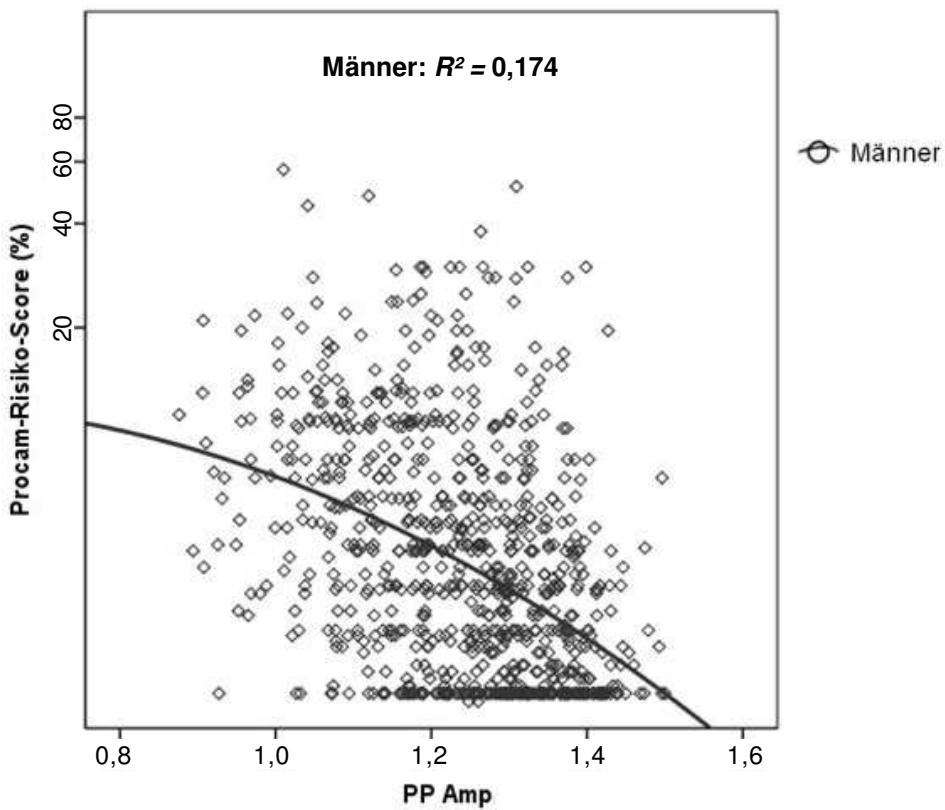


Abbildung 34: Procain Risikoscore vs. PP Amp

Vergleich Hochrisiko-Gruppe vs. unteres Tertil			
	Hochrisiko-Gruppe n=35 (21)*	unteres Tertil n=368 (258)*	p
PWV	9,3 (1,5)	7,9 (1,6)	<0,001
Alx	21,5 (8,0)	16,1 (9,0)	0,001
PP Amp	1,18 (0,12)	1,26 (0,13)	0,001
AP	12,5 (8,5)	6,9 (5,5)	<0,001
CPP	54,4 (18,3)	40,3 (10,6)	<0,001
CSBP	142,5 (27,5)	116,6 (16,3)	<0,001

* n = Gesamtanzahl der Patienten (Anzahl der Patienten mit PWV-Messung)
Werte sind angegeben in Mittelwert (Standardabweichung)

Tabelle 21: Vergleich zwischen Hochrisiko-Gruppe (Procam Risikoscore $\geq 20\%$) und unterem Tertil (Procam Risikoscore $\leq 1,3\%$)

3.2.5 ESC SCORE

In der linearen Korrelation zeigte sich bei Frauen mit r von bis zu 0,68 eine größere Assoziation der mit dem Arteriograph gemessenen Werte zum ESC SCORE als bei Männern (r bis 0,58; siehe auch Abbildung 35 - Abbildung 37). Einzige Ausnahme hiervon war der Alx. Bei Frauen zeigten die zentralen Drücke und der PWV eine höhere Korrelation als Alx. Bei Männern war dies ähnlich, jedoch lagen hier die Werte ($r=0,39$ bis 0,42) nicht weit voneinander.

Im direkten Vergleich waren bei beiden Geschlechtern die zentralen Blutdruck-Parameter den peripheren überlegen (Tabelle 18). Bei allen Variablen der zentralen Drücke bzw. Gefäßsteifigkeitsparametern gab es einen signifikanten Unterschied zwischen Hochrisiko-Gruppe und Patienten mit niedrigem Risiko (siehe Tabelle 22).

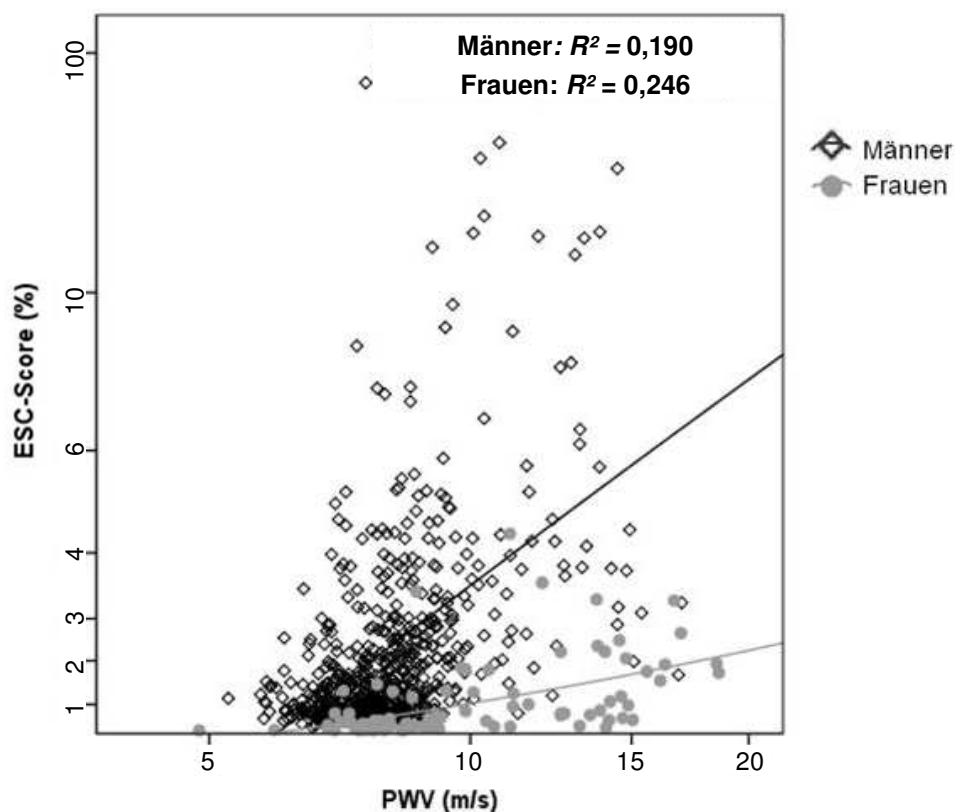


Abbildung 35: ESC SCORE vs. PWV

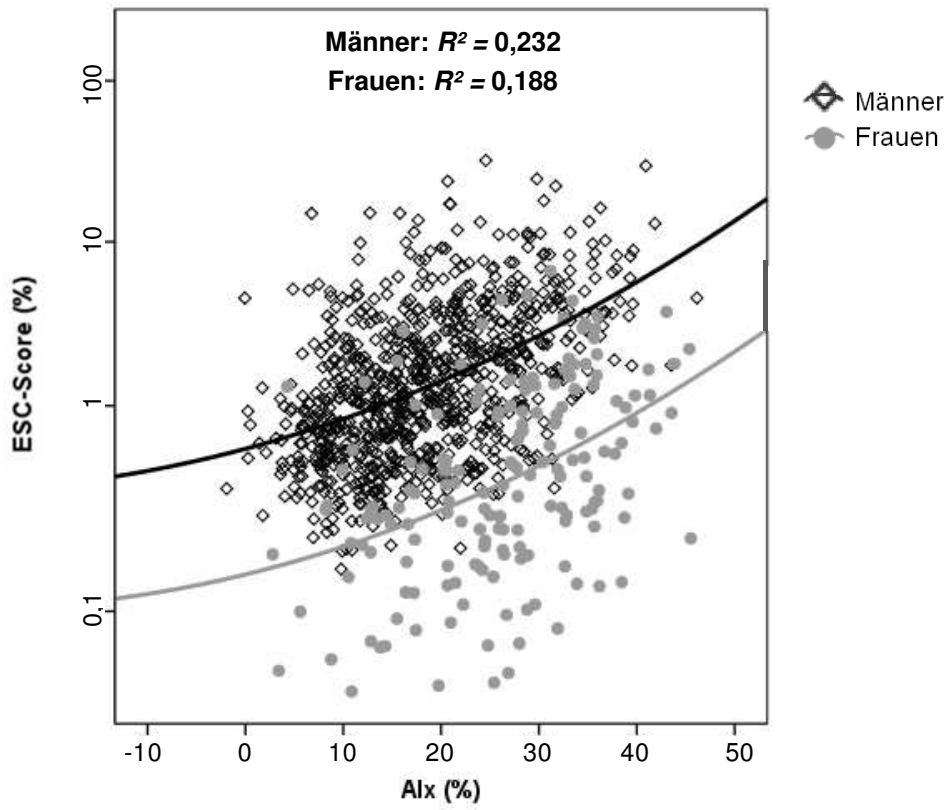


Abbildung 36: ESC SCORE vs. Alx

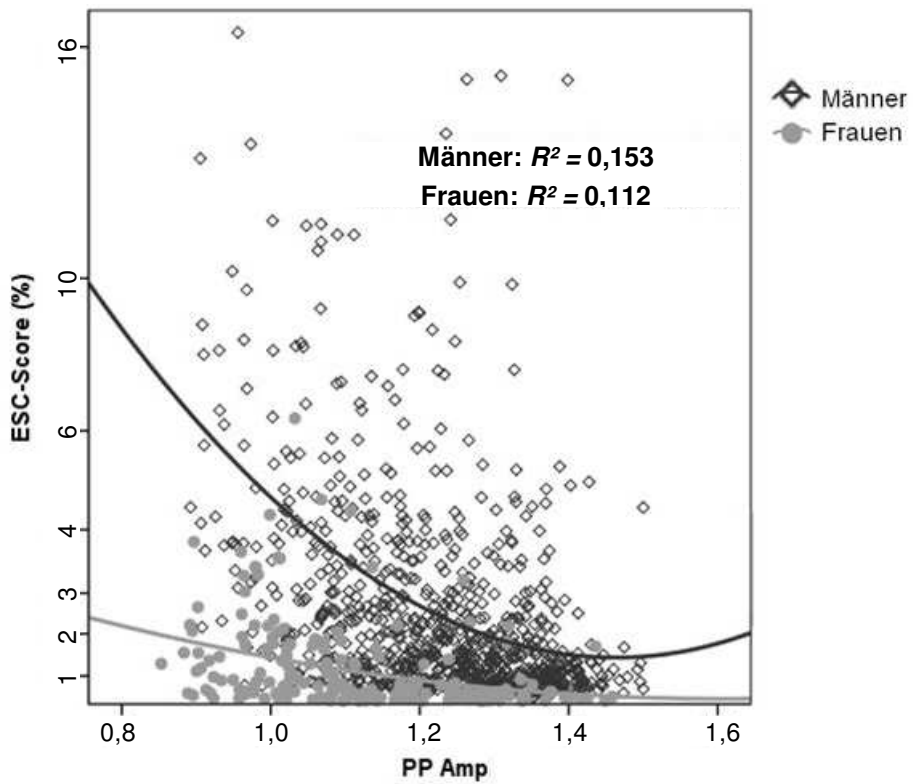


Abbildung 37: ESC SCORE vs. PP Amp

Vergleich Hochrisiko-Gruppe vs. unteres Tertil			
	Hochrisiko-Gruppe n=87 (44)*	unteres Tertil n=351 (190)*	p
PWV	10,1 (2,0)	7,6 (0,8)	<0,001
Alx	25,5 (8,6)	17,1 (8,8)	<0,001
PP Amp	1,12 (0,13)	1,24 (0,13)	<0,001
AP	16,8 (9,4)	7,0 (4,8)	<0,001
CPP	62,2 (18,3)	39 (8,5)	<0,001
CSBP	155,8 (25,2)	115,0 (13,7)	<0,001

* n = Gesamtanzahl der Patienten (Anzahl der Patienten mit PWV-Messung)
Werte sind angegeben in Mittelwert (Standardabweichung)

Tabelle 22: Vergleich zwischen Hochrisiko-Gruppe (ESC SCORE \geq 5%)
und Niedrigrisiko-Gruppe (unteres Tertil, ESC SCORE \leq 0,64%)

3.2.6 Framingham Risk Score

In der linearen Korrelation zeigten Frauen mit einem r von 0,53 bis 0,72 eine größere Verbindung zwischen Parametern des Arteriograph und Framingham Risk Score als Männer ($r=0,47$ bis 0,62), ebenso in den Regressionskurven der Abbildung 38 -Abbildung 40. Bei Frauen wie bei Männern wiesen die zentralen Drücke eine höhere Assoziationen als PWV, Alx und PP Amp auf. Im direkten Vergleich waren bei beiden Geschlechtern die zentralen Blutdruck-Parameter den peripheren überlegen (Tabelle 18). Bei allen Variablen der zentralen Drücke bzw. der Gefäßsteifigkeit gab es einen signifikanten Unterschied zwischen Hochrisiko-Gruppe und Patienten im unteren Tertil (Tabelle 23).

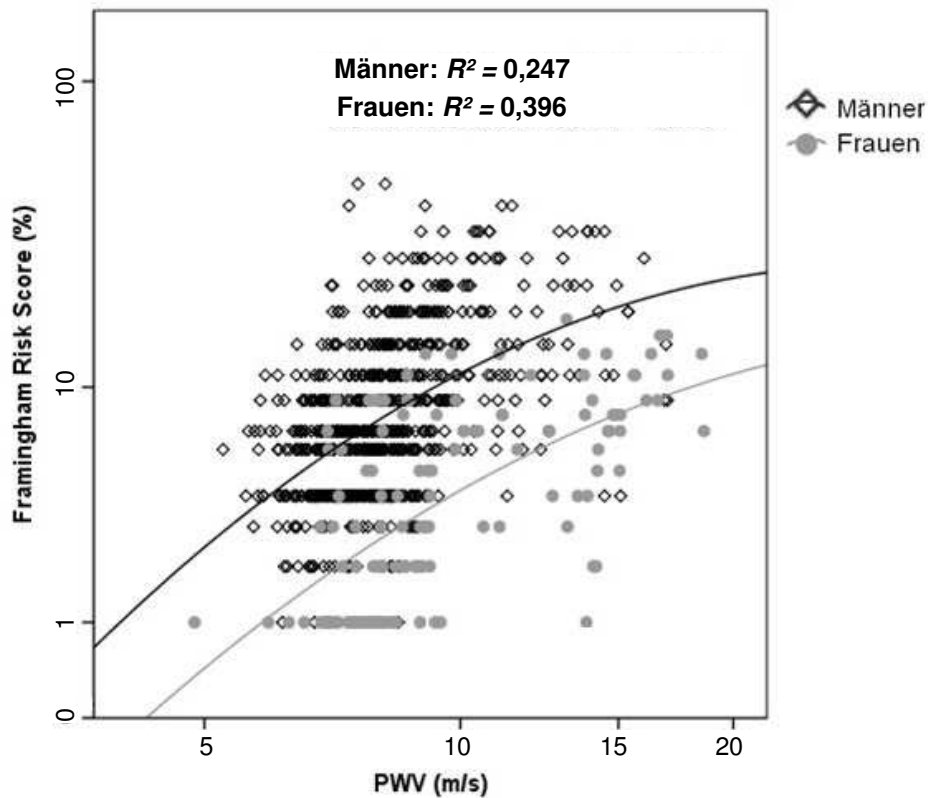


Abbildung 38: Framingham Risk Score vs. PWV

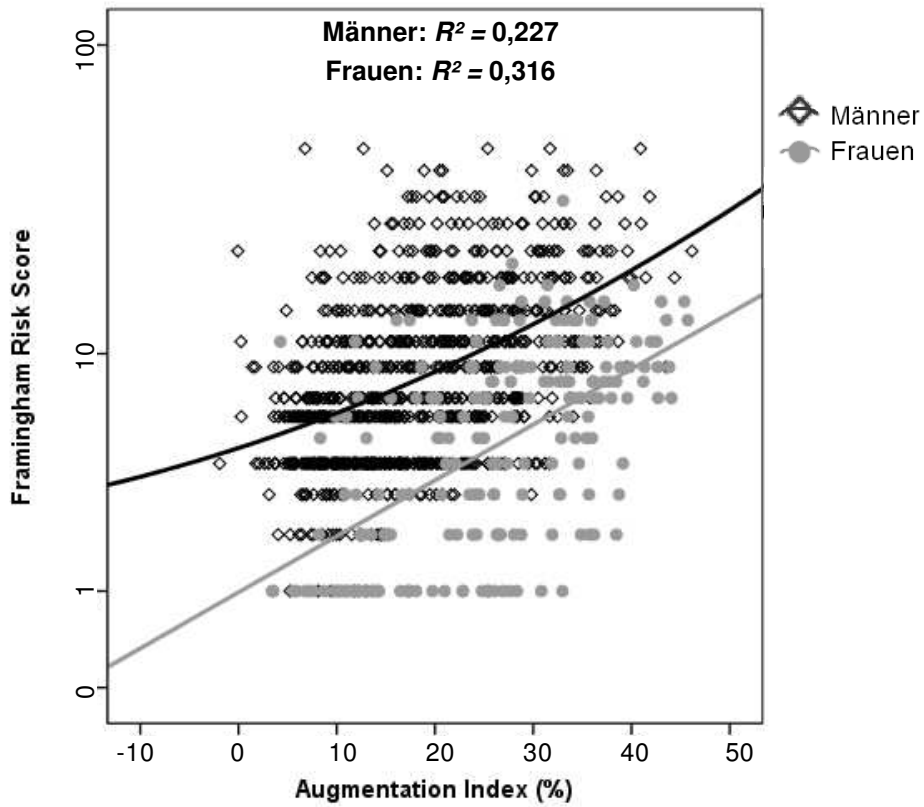


Abbildung 39: Framingham Risk Score vs. Alx

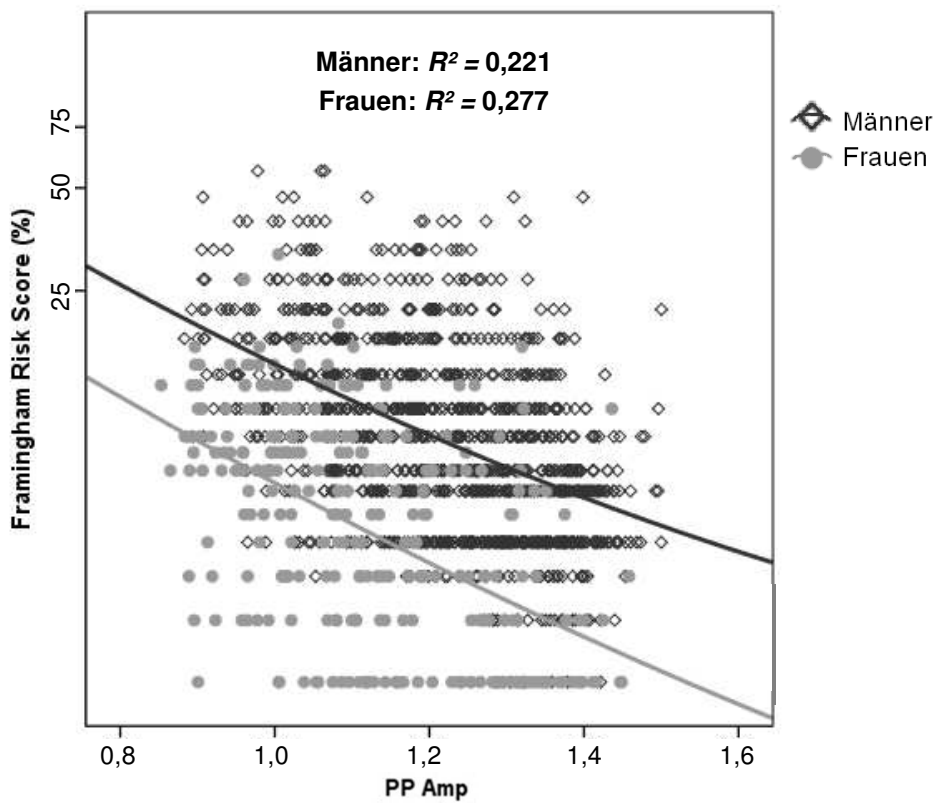


Abbildung 40: Framingham Risk Score vs. PP Amp

Vergleich Hochrisiko-Gruppe vs. unteres Tertil			
	Hochrisiko-Gruppe n=137 (61)*	unteres Tertil n=558 (411)*	p
PWV	10,4 (2,1)	7,9 (1,4)	<0,001
AIx	25,6 (8,4)	16,1 (8,2)	<0,001
PP Amp	1,12 (0,12)	1,26 (0,13)	<0,001
AP	16,6 (8,7)	6,5 (4,4)	<0,001
CPP	6153 (16,7)	39,2 (8,7)	<0,001
CSBP	154,2 (22,9)	115,6 (14,4)	<0,001

* n = Gesamtanzahl der Patienten (Anzahl der Patienten mit PWV-Messung)
Werte sind angegeben in Mittelwert (Standardabweichung)

Tabelle 23: Vergleich zwischen Hochrisiko-Gruppe (Framingham Risk Score $\geq 20\%$) und Niedrigrisiko-Gruppe (unteres Tertil, Framingham Risk Score $\leq 6\%$)

3.2.7 Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die deskriptive Statistik der weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren ist in Tabelle 24 dargestellt, die Klassierung der Variablen ist in Tabelle 26 wiedergegeben. Entgegen der klinisch geläufigen Stadieneinteilung (nach der KDOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) entschieden wir uns für eine andere Klassierung der GFR, da in unserem Kollektiv die Anzahl der Personen mit kompromittierter Nierenfunktion gering war. Wir wählten daher eine feinere Einteilung für Personen mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion.

Bei den Männern zeigte sich bei allen weiteren untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren (GFR, Homozystein und hsCRP) eine moderate, aber dennoch statistisch signifikante Korrelation zu Parametern der Arteriellen Gefäßsteifigkeit (siehe Tabelle 25). Bei Frauen zeigte sich hsCRP lediglich mit CPP und CSBP statistisch signifikant assoziiert. Anzumerken ist, dass Homozystein bei Frauen relativ hoch mit der PWV und anderen Parametern des Arteriograph korrelierte.

In der Trendanalyse zeigte sich bei Männern PWV und Alx hochsignifikant mit GFR und Homozystein assoziiert, sowie PWV moderat mit hsCRP ebenso wie PP Amp mit GFR. Auch bei Frauen gab es einen hochsignifikanten Trend für PWV und Alx bei GFR und Homozystein (siehe Abbildung 41 bis Abbildung 49).

	Minimum	Maximum	MW (SD)	MDN (IQR)
GFR (ml/min)	22,7	127,2	75,8 (12,5)	75,8 (14,9)
Homozystein (µmol/l)	4,2	48,4	11,0 (4,0)	10,3 (3,6)
hsCRP (mg/dl)	0,2	122	3,0 (6,4)	1,6 (2,5)

Tabelle 24: Deskriptive Statistik der weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren

a) Männer		PWV (m/s)	Alx (%)	AP (mmHg)	PPP (mmHg)	CPP (mmHg)	PSBP (mmHg)	CSBP (mmHg)	PP Amp (%)
GFR (ml/min)	r	-0,14**	-0,20**	-0,17**	0,02	-0,06	-0,03	-0,08**	0,19**
	p	0,001	<0,001	<0,001	0,444	0,067	0,375	0,007	<0,001
	n	762	1089	1089	1106	1106	1106	1106	1106
Homo- zystein (μ mol/l)	r	0,16**	0,13**	0,13**	0,07	0,11*	0,10*	0,11**	-0,12**
	p	0,006	0,004	0,002	0,099	0,011	0,030	0,010	0,005
	n	317	513	513	523	523	523	523	523
hsCRP (mg/dl)	r	0,17**	0,08*	0,11**	0,12**	0,13**	0,17**	0,17**	-0,08*
	p	<0,001	0,014	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,012
	n	747	1063	1063	1080	1080	1080	1080	1080

b) Frauen		PWV (m/s)	Alx (%)	AP (mmHg)	PPP (mmHg)	CPP (mmHg)	PSBP (mmHg)	CSBP (mmHg)	PP Amp
GFR (ml/min)	r	-0,18**	-0,19**	-0,21**	-0,12*	-0,18**	-0,13*	-0,17**	0,17**
	p	0,006	0,002	0,001	0,034	0,002	0,025	0,003	0,004
	n	141	259	259	294	292	294	292	292
Homo- zystein (μ mol/l)	r	0,38**	0,25**	0,25**	0,12	0,19**	0,17*	0,21**	-0,22**
	p	<0,001	0,001	0,001	0,083	0,006	0,015	0,002	0,002
	n	101	187	187	208	208	208	208	208
hsCRP (mg/dl)	r	-0,00	-0,07	0,04	0,25**	0,18**	0,22**	0,17**	0,06
	p	0,964	0,279	0,551	<0,001	0,003	<0,001	0,005	0,319
	n	130	240	240	272	270	272	270	270

r = Spearman's rho

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (zweiseitig) signifikant.

* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (zweiseitig) signifikant.

Tabelle 25: Korrelationen zu den weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren bei Männern (a) und Frauen (b)

Klassierung der Variablen					
GFR		Homozystein		hsCRP	
(ml/min)	n	($\mu\text{mol/l}$)	n	(mg/dl)	n
20,1 - 35,0	11	$\leq 6,00$	18	$\leq 0,10$	497
35,1 - 50,0	28	6,01 - 10,00	318	0,11 - 0,20	281
50,1 - 65,0	189	10,01 - 12,00	187	0,21 - 0,50	416
65,1 - 80,0	671	12,01 - 20,00	186	0,51 - 1,00	109
80,1 - 95,0	426	20,01+	22	1,01 - 3,00	35
95,1+	75			3,01 - 5,00	10
				5,01+	4

Tabelle 26: Klassierung der Variablen

3.2.7.1 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

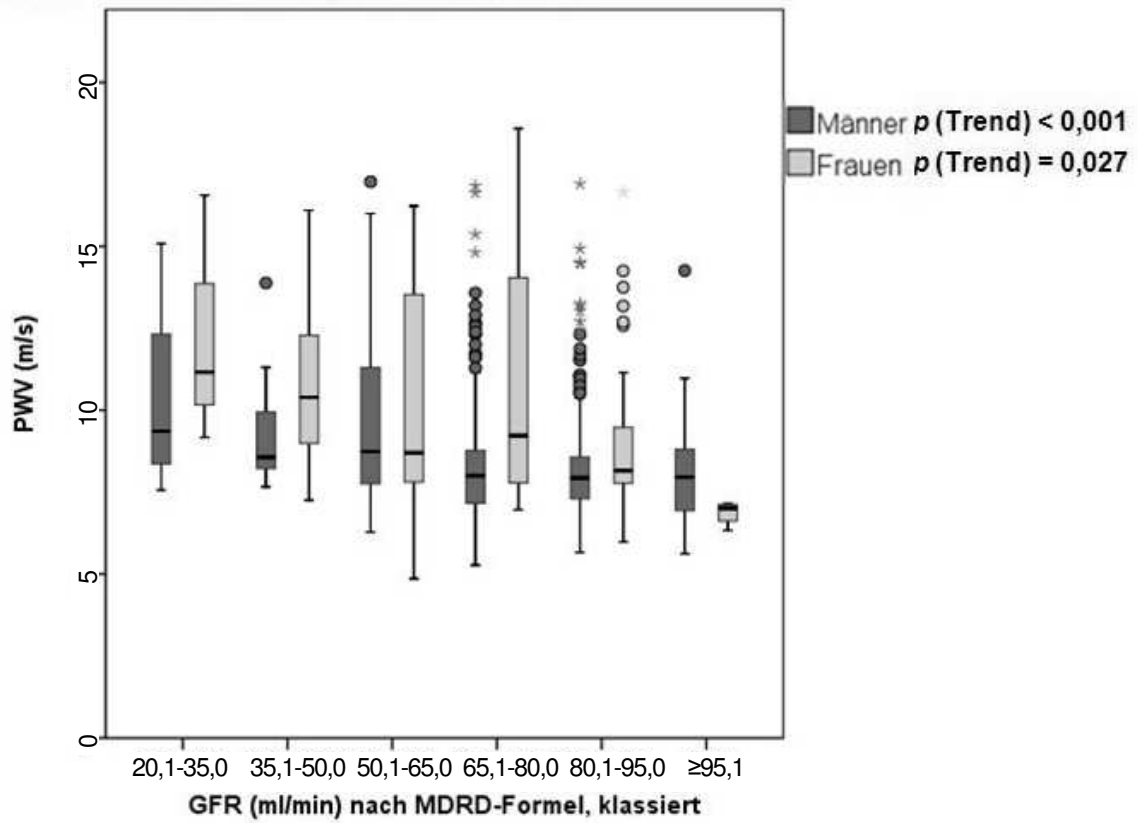


Abbildung 41: GFR (nach MDRD-Formel) vs. PWV

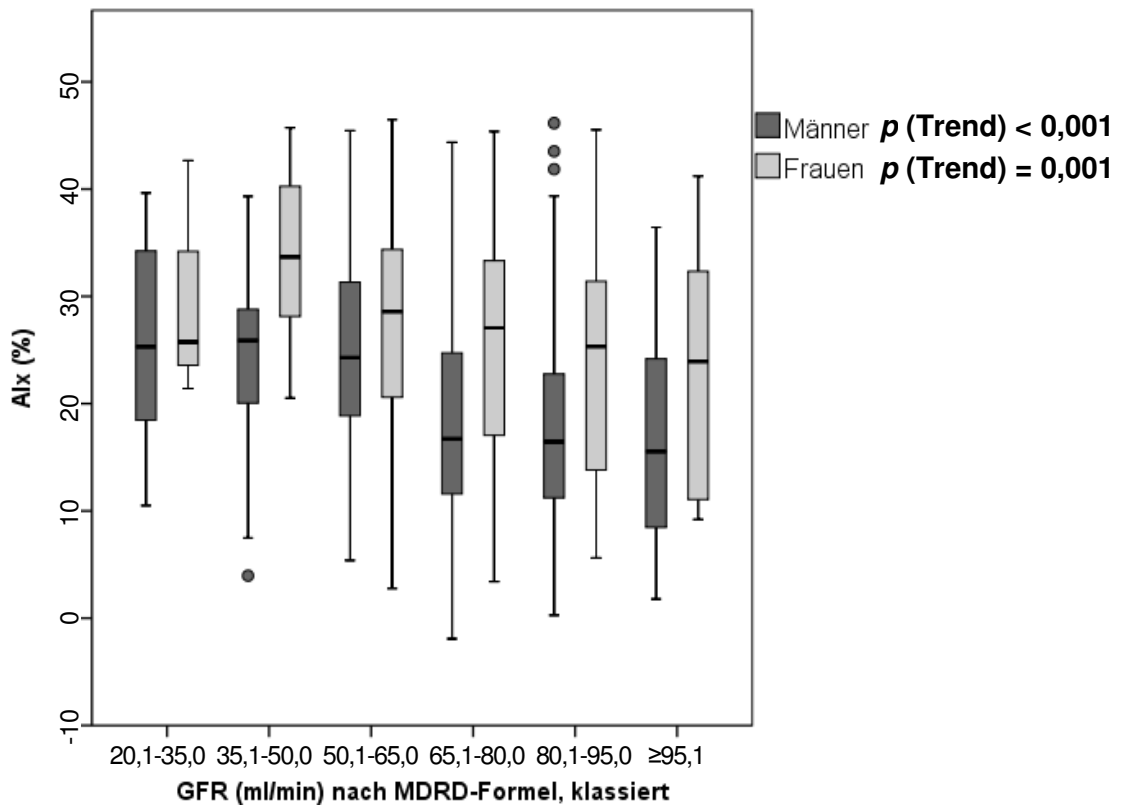


Abbildung 42: GFR (nach MDRD-Formel) vs. Aix

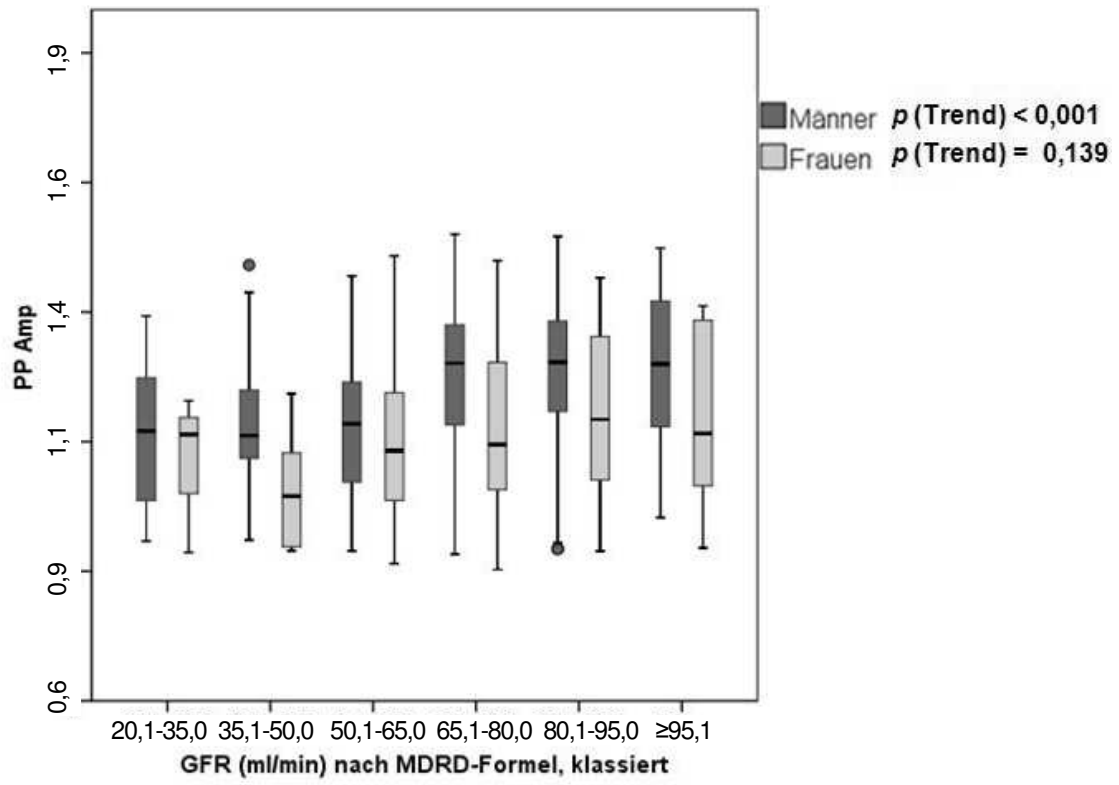


Abbildung 43: GFR (nach MDRD-Formel) vs. PP Amp

3.2.7.2 Homozystein

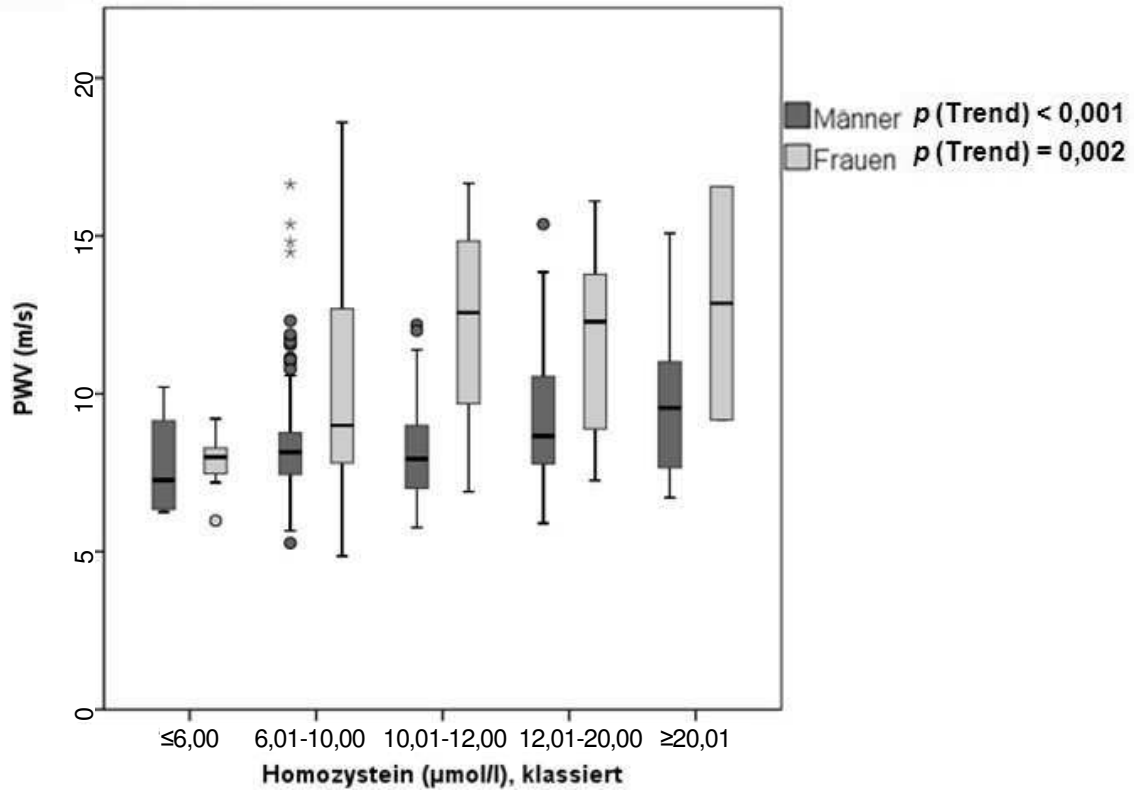


Abbildung 44: Homozystein vs. PWV

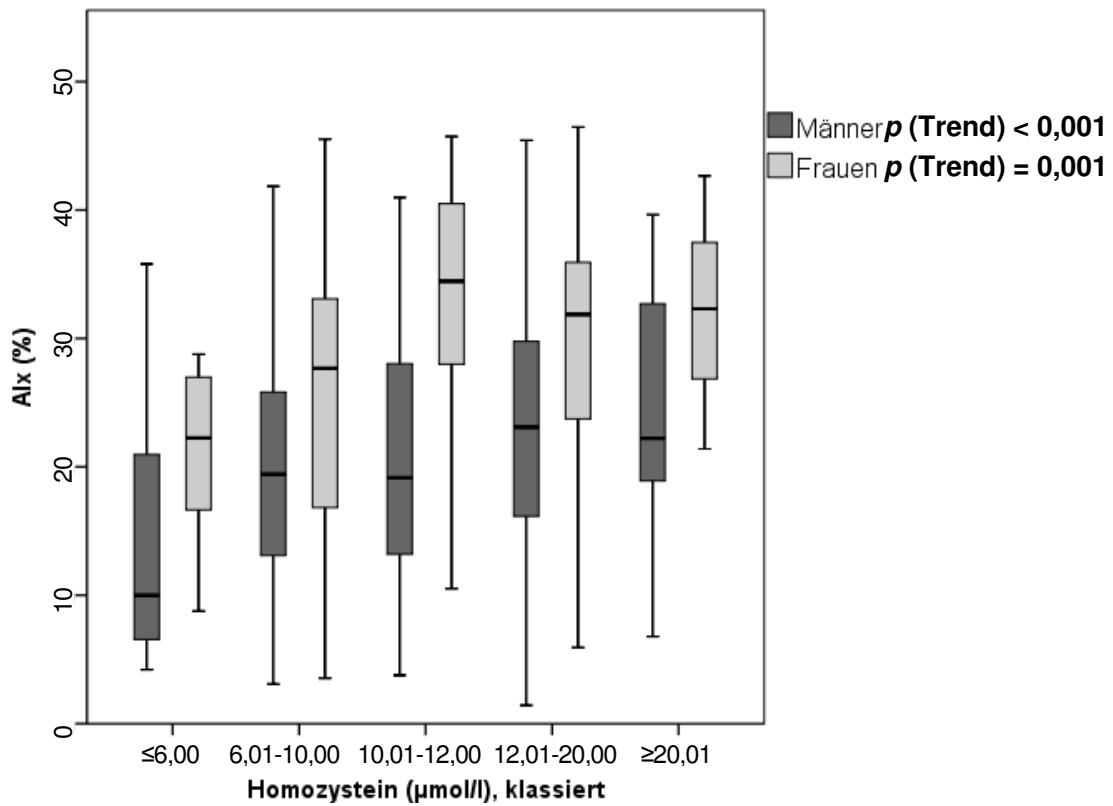


Abbildung 45: Homozystein vs. Aix

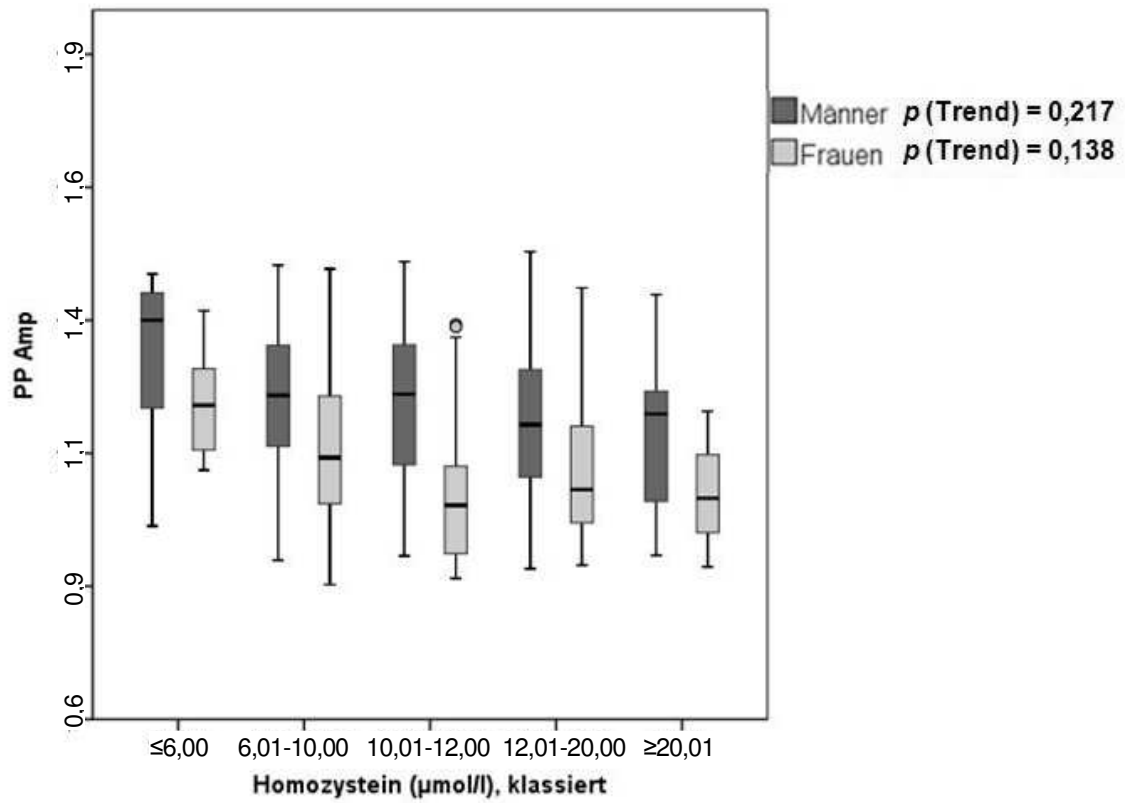


Abbildung 46: Homozystein vs. PP Amp

3.2.7.3 Hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP)

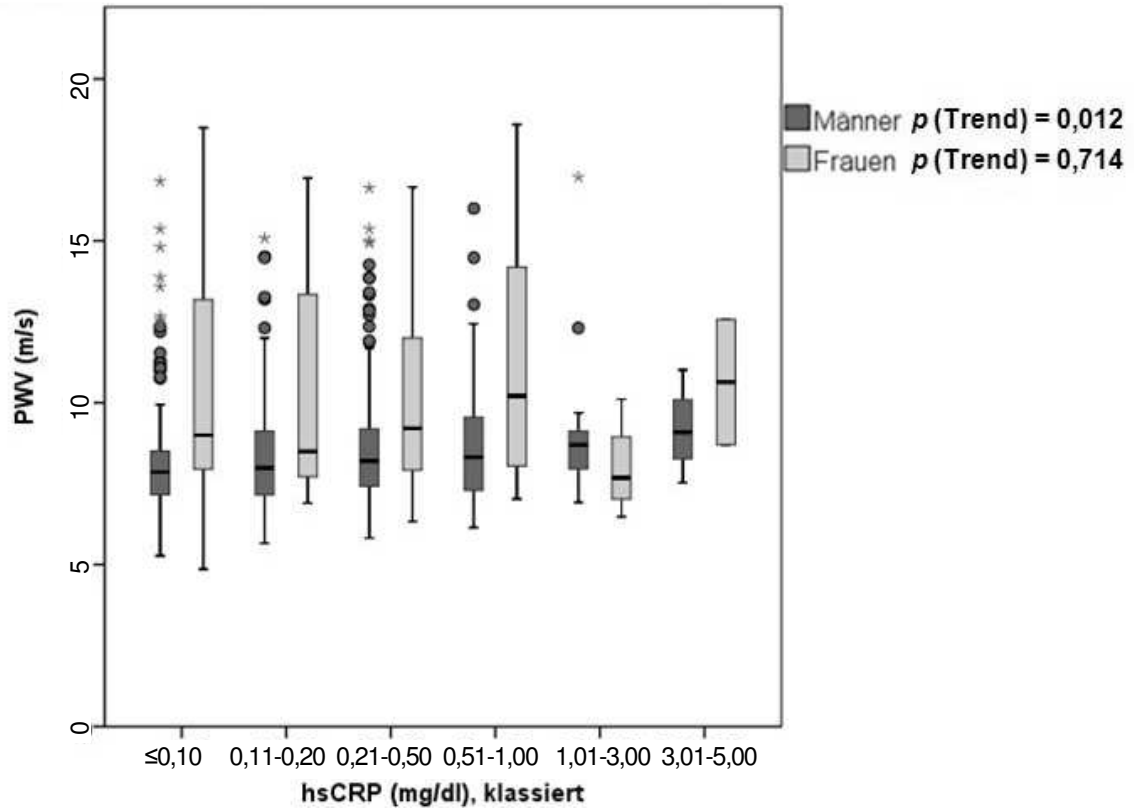


Abbildung 47: hsCRP vs. PWV

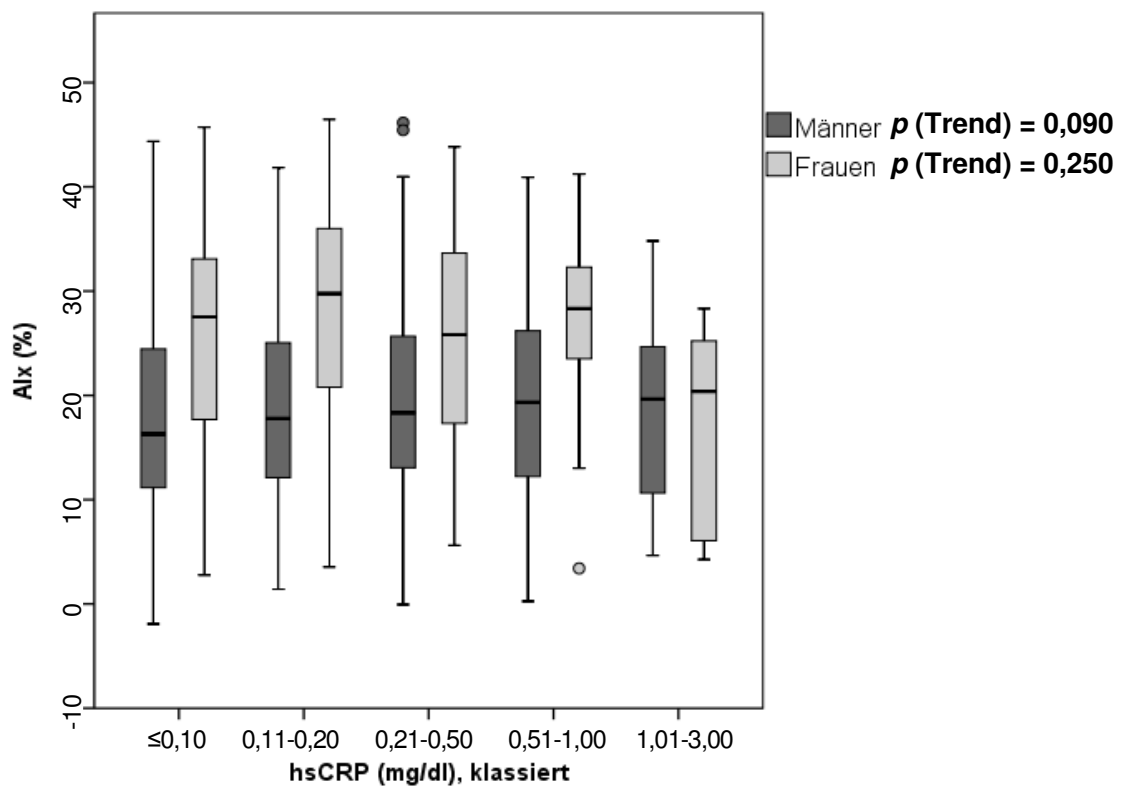


Abbildung 48: hsCRP vs. Aix

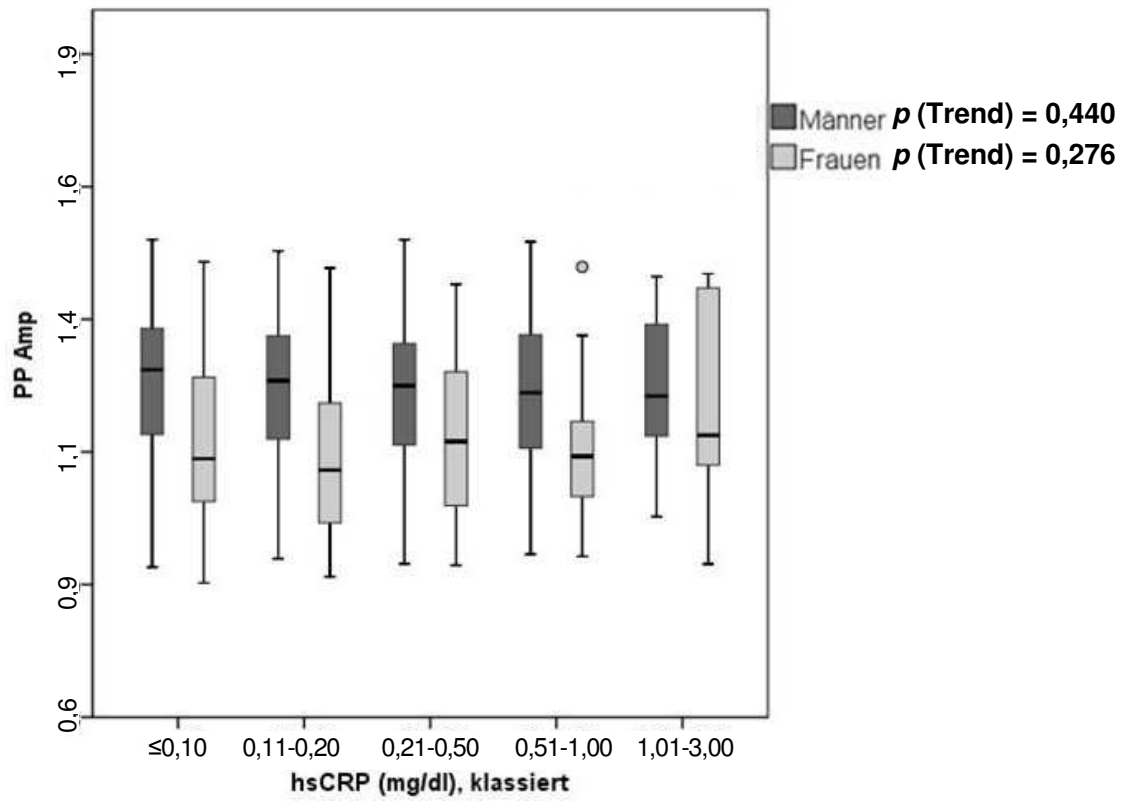


Abbildung 49: hsCRP vs. PP Amp

4 Diskussion

4.1 Kollektive

Da die Erstellung alters- und geschlechtsspezifischer Verteilungsmuster von kardiovaskulär gesunden Personen eine große Stichprobe voraussetzt, bedienten wir uns verschiedener Kollektive, bei denen eine PWV-Messung durchgeführt wurde. Leider ließ sich keine ausgewogene Verteilung der Altersgruppen erzielen: So stammten etwa die Hälfte der Ergebnisse aus der Gruppe der 40- bis 60-Jährigen. Dies hat folgende Gründe: Es mussten beispielsweise aufgrund der hohen Prävalenz von arterieller Hypertonie in der Altersgruppe der über 60-Jährigen viele Personen ausgeschlossen werden. Auch war bei der Heinz Nixdorf-Recall-Studie die Altersgruppe festgelegt (45 bis 75 Jahre). Die Vorsorgeuntersuchungen in der Privatklinik „Preventicum“ wurden zumeist von Personen ab einem mittleren Alter wahrgenommen. Somit ergab sich eine Lücke im Bereich der unter 40-Jährigen. Daher führten wir in der Zahnklinik Würzburg eigene Messungen durch (medianes Alter der Probanden 24 Jahre); dennoch blieb die Altersverteilung inhomogen.

Auch war die Mehrzahl der Untersuchten Männer (insgesamt 68%). Das Ungleichgewicht fiel v.a. bei dem Kollektiv des „Preventicum“ auf. Eine mögliche Erklärung für das Überwiegen der Männer in dieser Gruppe ist, dass hier v.a. Berufstätige untersucht wurden, darunter häufig Mitarbeiter großer Unternehmen in Führungspositionen.

4.2 Hämodynamische Werte / zentrale Drücke

Der periphere Pulsdruck (PPP) gilt als indirektes Maß für die Gefäßsteifigkeit [94]. PPP zeigte bei unseren Messungen aber erst ab der siebten Dekade einen deutlicheren Anstieg, d.h. die Versteifung der Gefäße wird erst relativ spät abgebildet (siehe 3.1.2). Im Gegensatz dazu stiegen die zentralen Blutdruckwerte (CPP, CSBP u.a.) und die direkten Parameter der Gefäßsteifigkeit (PWV u.a.) schon früher an. Zusammengefasst zeigte PPP bei

Gesunden insgesamt einen wesentlich geringeren Altersbezug als CPP und CSBP. Somit spiegelten zentrale Drücke die Effekte des Alterns besser wider als die etablierten peripheren Blutdruckwerte. Ähnlich verhält es sich laut Literatur auch bei pathologischen Veränderungen: So steigt etwa der zentrale Pulsdruck entsprechend dem Schweregrad einer KHK an, während man mit Hilfe des brachialen Pulsdrucks lediglich zwischen Erkrankten und Kontrollgruppe unterscheiden kann [95]. Auch sagen zentrale Drücke kardiovaskuläre Ereignisse und sogar die kardiovaskuläre Mortalität besser voraus ihre peripheren Korrelate. [14, 67]

Die Frage, ob der Arteriograph die peripheren Drücke richtig misst, wurde in einer Veröffentlichung von Jatoi et al. [96] thematisiert: Hier wurde der Arteriograph mit einem klinisch validierten digitalen Sphygmomanometer (Omron HEM705-CP; Omron Corporation, Shimogyo-ku, Kyoto, Japan) verglichen. Beispielsweise betrug bei PSBP die mittlere Differenz zwischen beiden Geräten -4,9 mmHg und die Grenzen der Übereinstimmung ($\pm 1,96$ SD) befanden sich bei +17,1 mmHg bzw. -26,1 mmHg (siehe Abbildung 50).

Die im Arteriograph eingesetzte oszillometrische Blutdruckmessung kam bereits früher in einem anderen Gerät (TensioDay, Fa. TensioMed, Budapest, Ungarn) zur Anwendung. Gegenüber einer manuellen sphygmomanometrischen Messung zeigten sich bessere Ergebnisse. Gemäß dem Protokoll der British Hypertension Society erreichte der TensioDay den Grad A und liefert ausreichend präzise Ergebnisse [97].

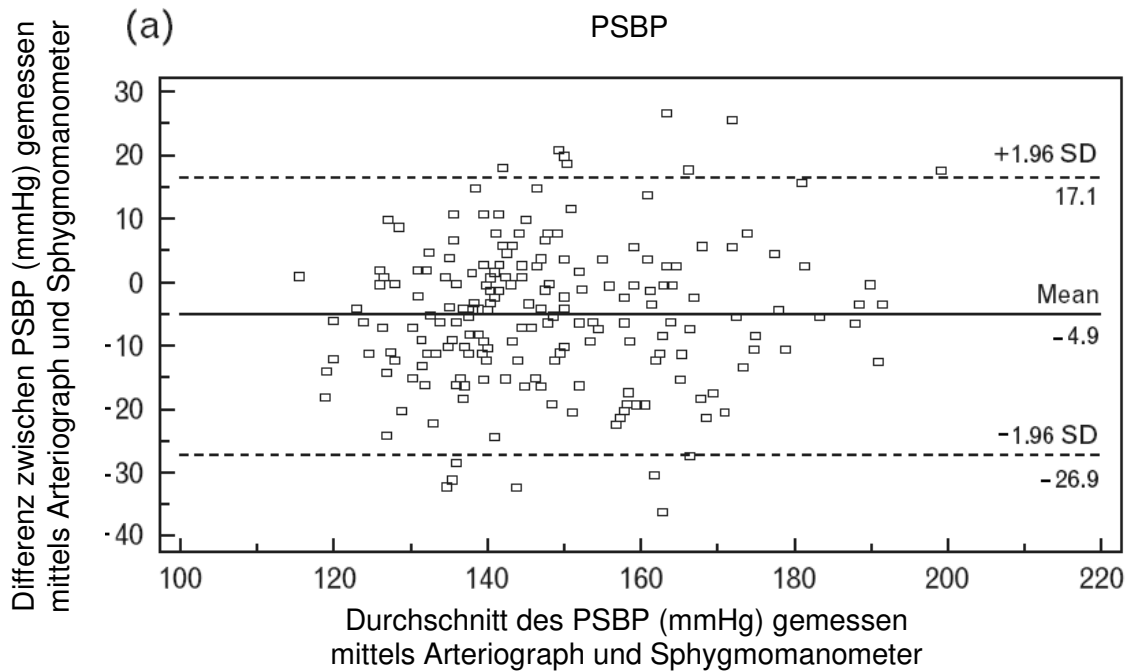


Abbildung 50: Periphere Drücke – Arteriograph vs. Omron HEM705-CP (Bland-Altman-Diagramm); modifiziert nach [96]

Der Arteriograph benutzt zudem sehr eng anliegende Blutdruckmanschetten. Wichtig für eine korrekte Messung ist aber die Wahl der passenden Größe der Manschette. Eine zu straff anliegende Manschette führt zu falsch hohen diastolischen Druckwerten. Bezüglich der Veränderungen der systolischen Drücke gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben: Sowohl falsch hohe als auch falsch niedrige Abweichungen wurden berichtet [98, 99].

Wichtig ist dies, da die peripheren Blutdruckwerte beim Arteriograph als Kalibrierungsgrundlage zur Errechnung der zentralen Blutdrücke dienen. Deshalb stellt sich die Frage, inwieweit die daraus errechneten absoluten zentralen Drücke wie CSBP und CPP verlässlich sind. Im Gegensatz dazu ist die PP Amp relativ unabhängig von der Kalibrierung durch absolute brachiale Blutdruckwerte, lediglich die Größe des brachialen Pulsdrucks wird benötigt, nicht aber die absoluten Werte von Systole und Diastole [77]. In der Literatur gibt es nur limitierte Informationen über Normalwerte von PP Amp. Verglichen mit den Ergebnissen von McEniery et al. [100] zeigten unsere Messungen für PP Amp einen ähnlichen Altersverlauf und ebenso durchgehend niedrigere

Werte für Frauen im Vergleich zu Männern gleichen Alters (siehe Abbildung 51).

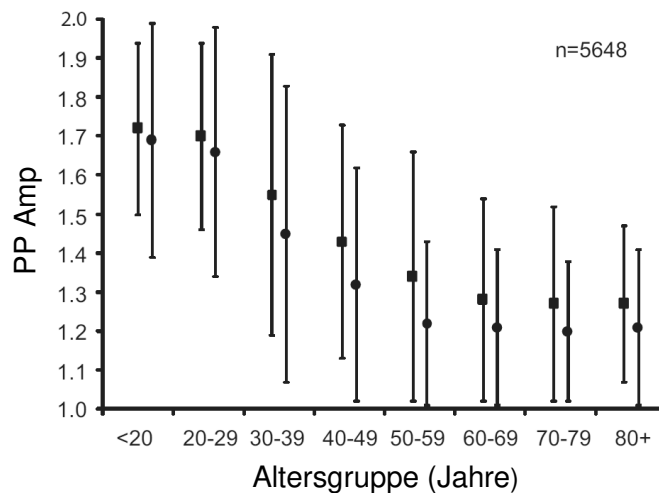


Abbildung 51: PP Amp gesunder Personen mit modifizierten Werten aus [100], nach Avolio et al. [101]

In der von Horváth veröffentlichten Studie [89] zur invasiven Validierung des Arteriograph wurde bei 55 Patienten im Rahmen einer Routine-Koronarangiographie CSBP sowohl invasiv als auch oszillometrisch bestimmt: Es zeigte sich zwischen beiden Verfahren eine hohe lineare Korrelation ($r=0,95$; $p=0,01$; siehe Abbildung 52), die Grenzen der Übereinstimmung (± 2 SD) lagen bei etwa 17 mmHg und der mittlere Unterschied zwischen beiden Methoden bei nur 0,56 mmHg. 91% der Ergebnisse lagen innerhalb des Bereiches von ± 15 mmHg Unterschied, 82% innerhalb ± 10 mmHg Unterschied und 60% innerhalb ± 5 mmHg Unterschied. Somit erfüllte der Arteriograph die Note „B“ gemäß den Kriterien der British Hypertension Society für die Evaluation von Blutdruckmessgeräten.

Ein von Horváth et al. postulierter Grund für die Überlegenheit der oszillometrischen Messung im Vergleich zur Applanationstonometrie liegt in den unterschiedlichen physikalischen Gegebenheiten der Messmethode: durch den suprasystolischen Druck ist das Gefäß okkludiert und somit der Blutfluss in der

A. brachialis gestoppt. Die Pulsdruckwellen werden nun ohne Bernoulli-Effekt¹ aufgezeichnet. Es wird postuliert, dass durch diesen Aufbau die lokalen Einflüsse der A. brachialis praktisch eliminiert seien.

Eine frühere Publikation [92] zeigte eine ebenfalls gute Übereinstimmung zwischen invasiv gemessenen Drücken und der SBP2-Methode bei applanationstonometrischen Druckkurven aufgezeichnet an der A. radialis (n=38). Es gab eine gute Korrelation zwischen invasiv gemessenem CSBP und peripherem SBP2 ($r=0,92$, $p<0.001$). Die mittlere Differenz betrug 2 mmHg (SD 6 mmHg).

¹ Laut Bernoulli-Gesetz setzt sich der Druck in strömenden Gefäßen aus zwei Teildrücken zusammen, dem statischen Druck und dem dynamischen Druck, der aus der kinetischen Energie der Strömung folgt. Mit zunehmender Strömungsgeschwindigkeit wächst der dynamische Druck und der statische nimmt ab. Es ist aber der statische Druck, der bei der Applanationstonometrie gemessen wird.

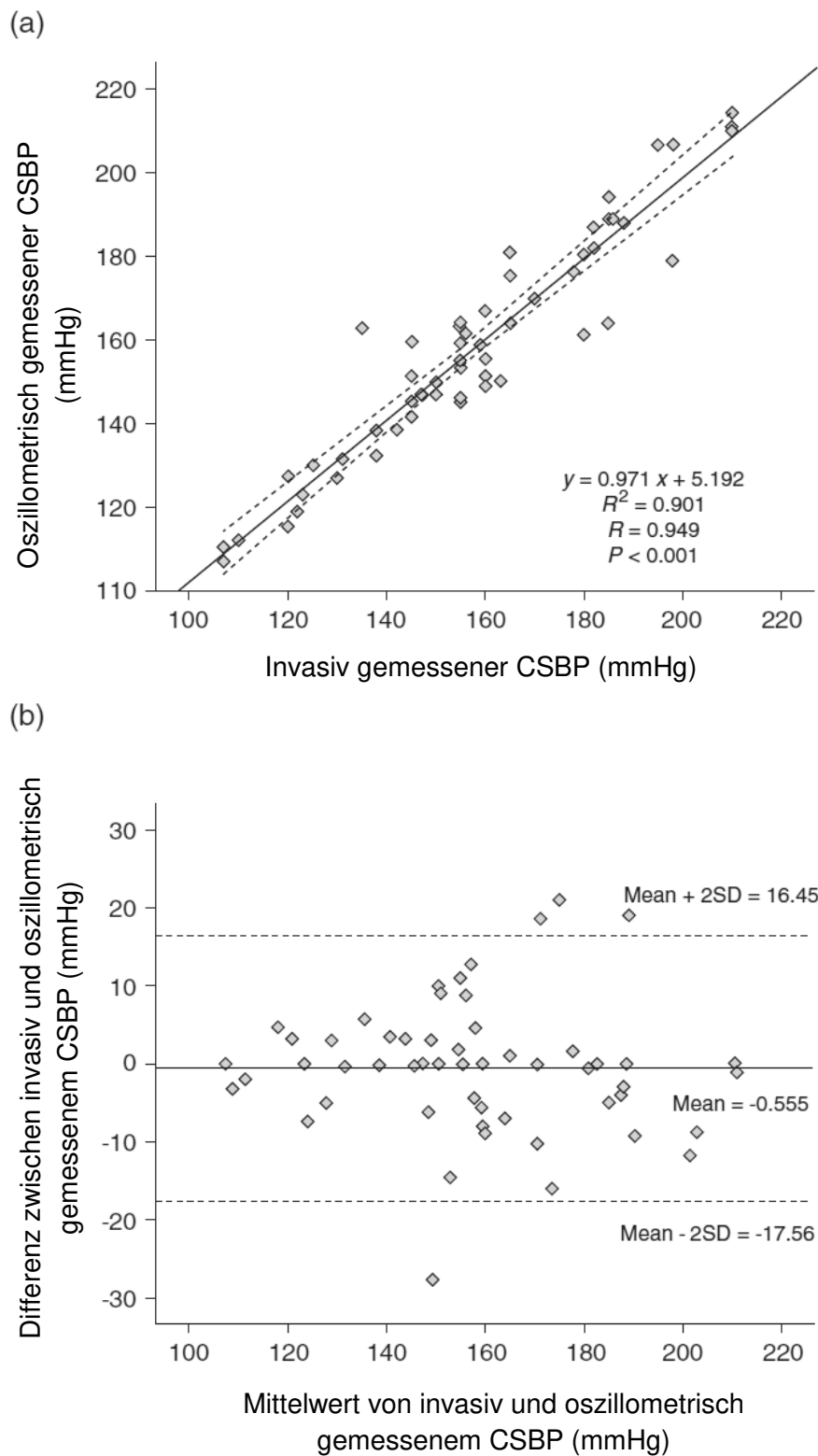


Abbildung 52: Invasiv vs. oszillometrisch (Arteriograph) gemessener CSBP: Assoziation zwischen invasiv und oszillometrisch gemessenem CSBP (a), Bland-Altman-Diagramm (b); nach [89].

4.3 PWV

Messprobleme / Qualitätskriterium

Leider entfielen aufgrund des oben geschilderten häufigen Messfehlers (siehe Kap. 3.1.3) bei der PWV-Messung viele Daten. Speziell war dies bei Frauen der Fall: Hier entfielen mehr als die Hälfte der PWV-Messungen nach Anwendung des Qualitätskriterium $\frac{PWV-SD}{PWV} \leq 10\%$, sodass unsere Ergebnisse in dieser Gruppe nur auf einer sehr geringen Anzahl von Daten basieren.

Zum automatischen Ausschluss derjenigen Werte, die außerhalb der Normalverteilung lagen, bestimmten wir ein Qualitätskriterium. Am sinnvollsten erschien uns ein Qualitätskriterium, das sich an der Standardabweichung während eines Messzyklus orientiert. Dies geschah vor der Annahme, dass während eines Messzyklus (8 bis 10 Sekunden) die PWV der einzelnen Herzaktionen relativ konstant ist. Somit sind beim Arteriograph die Unterschiede der Einzelwerte eines Messzyklus am ehesten in der Fehlerhaftigkeit der graphischen Auswertung zu suchen. Darüber hinaus sollte die maximal tolerierte Standardabweichung PWV-SD im relativen Verhältnis zum absoluten PWV-Wert stehen. Wir sahen einen Grenzwert von 10% als ideal, da sich hierdurch viele der nicht normalverteilten Werte herausfiltern ließen, sich aber die Anzahl der falsch-negativen Werte in Grenzen hielt (wie es eben nicht bei einem Grenzwert $\frac{PWV-SD}{PWV} \leq 5\%$ der Fall war).

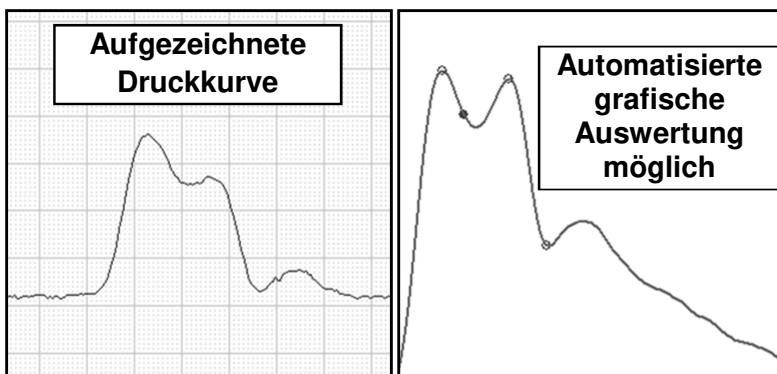
Jedoch stellt sich weiterhin die Frage, ob eine graphische Auswertung überhaupt technisch möglich ist, wenn die reflektierte Welle genau in die initiale Welle eintrifft. Dies ist bei kurzen Laufzeiten der reflektierten Welle, sprich bei erhöhter PWV und bei Personen mit geringerer Körpergröße der Fall. Zur Veranschaulichung dient Abbildung 53, in der eine leicht analysierbare einer schwer analysierbaren Druckkurve gegenübergestellt ist. Problematisch ist die PWV-Messung somit bei einem Großteil der Patienten (z.B. Frauen aufgrund der geringeren Körpergröße) und insbesondere auch bei solchen, bei denen die kardiovaskuläre Risikoabschätzung von besonderer Bedeutung ist (z. B. Personen über 60 Jahre, bei denen schon die physiologische Gefäßversteifung

zu einer verkürzten Reflexionszeit geführt hat). So wurden beispielsweise aus unseren Messungen in der Gruppe der über 60-Jährigen mehr als die Hälfte der Daten nach Anwendung des Qualitätskriteriums ausgeschlossen.

Problematisch ist dies außerdem, da in diesen für die graphische Auswertung kritischen Bereich auch für die PWV etablierten Grenzwerte fallen: So stellt laut Bluthochdruck-Leitlinie der ESC eine $PWV \geq 10$ m/s einen subklinischen Endorganschaden dar [102].



a) Patient 1: 70 J, weiblich, 168 cm, 85 kg



b) Patient 2: 52 J, männlich, 176 cm, 83kg

Abbildung 53: Beispielhafte Messkurven gemessen mit Arteriograph: ohne (a) bzw. mit Möglichkeit der automatisierten grafischen Auswertung (b)

Geschlechtsunterschied

Unsere Ergebnisse zeigten, dass vom 20. bis 30. Lebensjahr und jenseits des 70. Lebensjahrs bezüglich der PWV kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern besteht. Es gibt eine Reihe von Veröffentlichungen, in denen die PWV bei verschiedenen Populationen mit unterschiedlicher Methodik gemessen wurde. Hierbei waren die Ergebnisse uneinheitlich – allerdings zeigten sich in den Studien, die einen signifikanten Geschlechtsunterschied feststellten, bei Männern durchwegs höhere PWV-Werte als bei Frauen (siehe Tabelle 27). Das steht im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, die für Frauen in einem breiten Altersspektrum (von 30 bis 70 Jahren) signifikant höhere Pulswellengeschwindigkeiten als altersentsprechende Männer angaben. Allerdings wurden bei den in Tabelle 27 erwähnten Studien durchgängig andere Messmethoden und Geräte verwendet. Als mögliche Erklärung für steigende PWV-Werte bei Frauen ab dem 40. Lebensjahr werden in der Literatur die hormonellen Veränderungen der Menopause aufgeführt [103]. Allerdings fiel beim Arteriograph auf, dass der Anstieg der PWV bei Frauen im Vergleich zu Männern wesentlich stärker schon in sehr frühen Jahren erfolgte (siehe Tabelle 5). In diesem Alter ist aber noch keine deutliche Änderung des Hormonhaushalts zu erwarten. Auch Daten der Herz-Kreislauf-Epidemiologie stehen dazu im Widerspruch, nach denen beispielsweise bei Frauen die Inzidenz einer koronaren Herzerkrankung gegenüber Männern zehn Jahre zurückbleibt. [104]

Name	Jahr	Messmethode	n	Population	Geschlechts-Unterschiede der PWV
Signifikanter Unterschied: m > f					
Benetos [105]	1996	Dopplersonographisch	128	19-72 J, ø 44 J	m > f
Rajzer [106]	1999	Piezoelektronisch	70	ø 22,3 ± 2,1 J	m > f
Amar [107]	2001	Piezoelektronisch	746	35-64 J	m > f
Tomiyama [108]	2002	Volumen-plethysmographisch	7881	25-80 J	m > f
Blacher [109]	2003	Dopplersonographisch	469	14-98 J, ø50 J	m > f
Oren [110]	2003	Tonometrisch	524	27-30 J	m > f
Hansen [111]	2004	Piezoelektronisch	2420	30 - 60 J	m > f
McEniery [112]	2005	Tonometrisch	1008	17-27 J	m > f
Alecu [113]	2006	Tonometrisch	207	> 60 J	m > f
Liu [114]	2006	Piezoelektronisch	(545)*	31-39 J	m > f
Koivistoinen [115]	2007	Ganzkörper-Impedanz-kardiographie	283	25-76 J	m > f
Wang [116]	2009	Volumen-plethysmographisch	974	20-81 J	m > f
Zusammengefasst		Signifikanter Unterschied	>14710	14-98 J	m > f
kein signifikanter Unterschied					
Abaladejo [117]	2002	Piezoelektronisch	866	ø 45 ± 11 J	n.s.
Havlik [118]	2002	Dopplersonographisch	530	35-75 J, ø52 ± 10J	n.s.
Kidawa [119]	2003	Piezoelektronisch	40	ø 41 ± 2 J	n.s.
Mitchell [120]	2004	Tonometrisch	521	ø 57 ± 9 J	n.s.
Filipovski [121]	2005	Tonometrisch	291	25 - 65 J	n.s.
McEniery [27, 122]	2005	Tonometrisch	998	<20 - >80 J	n.s.
Liu [114]	2006	Piezoelektronisch	(545)*	40-85 J	n.s.
Vermersch [123]	2008	Tonometrisch	2195	35-56 J	n.s.
Zusammengefasst		Kein signifikanter Unterschied	>5441	<20 - >80 J	n.s.

* Keine Daten über die Anzahl der Subgruppen verfügbar

Tabelle 27: Ergebnisse bisheriger Studien bzgl. eines Geschlechtsunterschiedes der PWV-Messung

Besondere Erwähnung soll aber die Veröffentlichung von Hidvégi et al. [124] finden, die Referenzwerte der aortalen Pulswellengeschwindigkeit für Kinder im Alter von drei bis achtzehn Jahren, beinhaltet. Auch hier fand sich kein klinisch bedeutsamer Unterschied zwischen den Geschlechtern. Eine mögliche Ursache dafür scheint, dass sich hormonelle Effekte erst mit einer gewissen Latenz nach Einsetzen der Pubertät manifestieren. Eine detailliertere Beschreibung der Publikation findet sich auf Seite 105ff.

In einer Übersichtsarbeit von Cecelja und Chowienczyk [125] wurden verschiedene Studien eingeschlossen, die die Rolle von PWV bei kardiovaskulären Erkrankungen in sehr unterschiedlichen Populationen von Gesunden bis Erkrankten untersuchten. Es zeigte sich nur in 27% von insgesamt 54 Studien das Geschlecht als ein unabhängiger Prädiktor der PWV. In diesen ergaben sich r^2 -Werte von 1% bis 13% [125]. In der vorliegenden Arbeits jedoch zeigte sich für das Geschlecht ein Wert für r^2 von 6,0%.

Altersabhängigkeit

In unseren Ergebnissen war die Abhängigkeit der PWV vom Alter wesentlich schwächer ausgeprägt ($r^2=12,8\%$) als in früheren Vorveröffentlichungen. In der bereits erwähnten Übersichtsarbeit von Cecelja et al. [125] zeigte sich in 91% von 77 Studien das Alter als unabhängige Determinante der PWV mit einem mittleren r^2 von 23,5%. Dies ist auch im direkten Vergleich (Abbildung 54) mit der Veröffentlichung von McEniery et al. [27] sichtbar: die Arteriograph-Messwerte der Männer zeigten einen ähnlichen Altersverlauf wie beim dort verwendeten SphygmoCor. Bei unseren Ergebnissen zeigte sich jedoch bei Frauen in jungen Jahren ein deutlicher Anstieg der PWV-Werte, der sich mit dem Alter abschwächt. Dies steht im Gegensatz zu den mit dem SphygmoCor gemessenen Werten, wo der Zusammenhang mit dem Alter genau umgekehrt war.

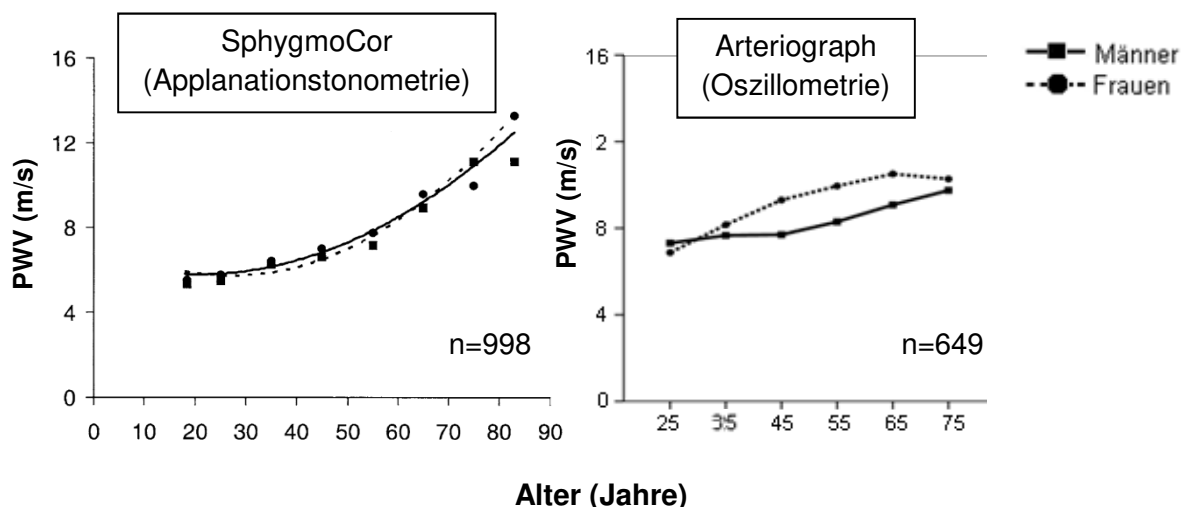


Abbildung 54: Vergleich McEniery [27] (links) vs. eigene Werte (rechts)

Vergleich zu anderen Veröffentlichungen

Da es bisher keine Studie mit einer Population von erwachsenen Gesunden gibt, bei der Referenzwerte der PWV mit einer oszillometrischen Methode ermittelt wurden, ist kein direkter Vergleich möglich. Unlängst jedoch wurden von Hidvégi et al. oszillometrisch mit dem Arteriograph gemessene Referenzwerte der aortalen Pulswellengeschwindigkeit für Kinder veröffentlicht [124]. Eingeschlossen wurden die Daten von 3.374 gesunden Kindern (1.802 Jungen) im Alter von drei bis achtzehn Jahren. Es wurden keine bedeutsamen Unterschiede der PWV zwischen Jungen und Mädchen gefunden. Die mittleren PWV-Werte stiegen progredient mit dem Alter, bei Jungen von $5,5 \pm 0,3$ m/s bis zu $6,5 \pm 0,4$ m/s bzw. bei Mädchen von $5,6 \pm 0,3$ m/s bis zu $6,4 \pm 0,3$ m/s. Der Altersverlauf war aber nicht konstant: So gab es zwischen dem Alter von drei und acht Jahren eine Periode, in dem kein Anstieg der PWV zu verzeichnen war. Der erste deutliche Anstieg war danach wieder bei Jungen in einem Alter von 12,1 Jahren und bei Mädchen in einem Alter von 10,4 Jahren auszumachen (siehe Abbildung 55). Die Autoren sahen den früheren Anstieg der PWV bei Mädchen einhergehend mit dem ebenfalls früheren Beginn der Adoleszenz.

Alter (Jahre)	Jungen		Mädchen	
	n	PWV (m/s) ± SD	n	PWV (m/s) ± SD
03	044	5.5±0.6	035	5.6±0.6
04	053	5.5±0.6	043	5.3±0.6
05	080	5.5±0.6	044	5.4±0.8
06	120	5.4±0.7	068	5.3±0.7
07	085	5.5±0.5	072	5.5±0.6
08	074	5.4±0.6	039	5.4±0.6
09	092	5.6±0.6	064	5.5±0.6
10	081	5.5±0.7	063	5.7±0.7
11	080	5.6±0.7	049	5.7±0.7
12	101	5.8±0.7	085	5.8±0.5
13	169	5.8±0.6	195	5.9±0.6
14	187	6.0±0.7	189	5.9±0.6
15	171	6.0±0.6	181	6.0±0.6
16	162	6.2±0.6	174	6.0±0.5
17	197	6.3±0.6	175	6.2±0.5
18	106	6.5±0.5	096	6.4±0.5

Abbildung 55: Referenzwerte der aortalen Pulswellengeschwindigkeit bei Jungen und Mädchen; nach [124]

In einer Übersichtsarbeit von Cecelja und Chowienczyk [125] wurden verschiedene Studien bewertet, die die Rolle von PWV bei kardiovaskulären Erkrankungen in sehr unterschiedlichen Populationen von Gesunden bis Erkrankten untersuchten. Es zeigte sich nur in 27% von insgesamt 54 Studien das Geschlecht als ein unabhängiger Prädiktor der PWV, mit r^2 -Werten von 1% bis 13% [125]. Bei uns zeigte sich für das Geschlecht ein r^2 -Wert von 6,0%.

Arteriograph im Vergleich zu anderen Messsystemen				
Systeme Studien	Vergleich PWV		Vergleich Alx	Kollektiv
	Arteriograph vs. Complior	Arteriograph vs. SphygmoCor	Arteriograph vs. SphygmoCor	
Magometschnigg et al. [126]	-	-	r=0,77	n=400, behandelte Hypertoniker
Baulmann et al. [127]	r=0,69	r=0,67	r=0,92	n=51, Patienten, kardiologische Poliklinik
Rajzer et al. [128]	r=0,36	r=0,29	-	n=64, Hypertoniker
Jatoi et al. [96]	r=0,60	-	r=0,89	n=254, unbehandelte Hypertoniker
Accetto et al. [129]	-	r=0,57	r=0,72	n=33, Hypertoniker

Tabelle 28: Arteriograph-Messungen im Vergleich zu anderen Messsystemen (Korrelationskoeffizienten für PWV und Alx)

In der Literatur gibt es Unstimmigkeit bezüglich des Messprinzips des Arteriograph: Ein von Trachet et al. veröffentlichter Artikel [130] stellte dessen Arbeitsprinzip generell in Frage: Mit Hilfe eines mathematischen Modells des arteriellen Gefäßbaums und dessen physikalischen Eigenschaften wurde die Messmethode des Arteriograph nachgebildet und Phänomene wie Druckwellen, Reflexionen u.a. betrachtet. Der durch den suprasystolischen Druck bedingte totale Verschluss der A. brachialis bewirkte eine totale Reflexion der initialen Welle. Der zweite Druckanstieg, von den Herstellern des Arteriograph als reflektierte Welle gedeutet, war aber laut den Berechnungen die mehrfach zwischen Okklusionsstelle und Subclavia-Abgang reflektierte primäre Welle. Es gab in der Wellenanalyse keine von der unteren Extremität ausgehende Welle. Die PWV des Arteriograph hänge nur deshalb mit der echten aortalen PWV zusammen, da sich Alter und andere Effekte gleichermaßen auf das gesamte Gefäßsystem auswirkten. Somit spiegelt der Arteriograph wohl nicht die zentrale Gefäßsteifigkeit der Aorta wider, sondern die periphere Gefäßsteifigkeit

der A. brachialis. Allerdings basierten diese Beobachtungen rein auf theoretischen mathematischen Modellen und sind nicht klinisch belegt. Vergleicht man nun die Ergebnisse unserer multiplen schrittweisen Regressionsanalyse mit denen aus früheren Veröffentlichungen (Tabelle 29), so wird deutlich, dass die PWV des Arteriograph eine stärkere Ähnlichkeit zur peripheren Gefäßsteifigkeit aufweist als zur aortalen. Erneut stellt sich die Frage, ob der Arteriograph vornehmlich die periphere brachiale statt die zentral aortale PWV misst. Bjarnegård und Länne [131] ermittelten bei Personen jüngeren, mittleren und fortgeschrittenen Alters jeweils an distaler A. axillaris, proximaler und distaler A. brachialis die lokale PWV mit einem sonographischen Verfahren. Es zeigte sich: Je proximaler, desto ausgeprägter die Zunahme der Steifigkeit mit dem Alter. Einen signifikanten altersabhängigen Unterschied der lokalen PWV gab es an der A. brachialis nur im Vergleich zu Jungen Personen. Hingegen gab es an der distalen A. axillaris Unterschiede in allen Altersgruppen (siehe Tabelle 30).

Schrittweise Regressionsanalyse								
		Eigene Ergebnisse		Mitchell [120]		McEnery [27]		
Abhängige Variable	PWV	RT (Modell mit Körpergröße)	RT (Modell ohne Körpergröße)	aoPWV	perPWV	aoPWV	perPWV	Transit Time
r ²	0,24	0,71	0,21	0,5	0,22	0,65	0,28	0,25
Eingeschlossene Variablen (statistisch signifikant)	Alter	Körpergröße	Alter	Alter	Alter	Alter	Alter	Alter
	Sex	Alter	Sex	MAP	Sex	MAP	MAP	HR
	MAP	Sex	MAP	HR	MAP	HR	Gewicht	Gewicht
		MAP		Tri-glyzeride	HR	Geschlecht		MAP
								Körpergröße

aoPWV: aortale PWV, perPWV: periphere PWV, RT: Reflexionszeit.

Tabelle 29: Vergleich der Ergebnisse unserer schrittweisen Regressionsanalysen (bzgl. PWV und RT) mit denen anderer Arbeitsgruppen

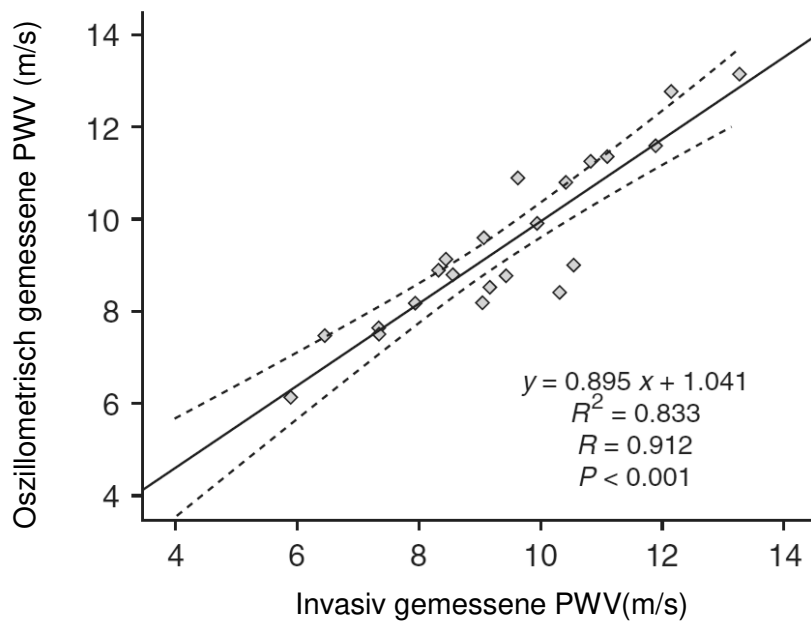
	Junge Personen (29±1 Jahre)	Mittelalte Personen (49±1 Jahre)	Ältere Personen (76±1 Jahre)
distale A. axillaris, PWV in m/s	4,9 ± 0,1	6,6 ± 0,2 ^d	10,3 ± 0,5 ^b
proximale A. brachialis, PWV in m/s	9,0 ± 0,6	10,6 ± 0,6	10,8 ± 0,5
distale A. brachialis, PWV in m/s	11,4 ± 0,4	13,1 ± 0,5 ^c	13,5 ± 0,6 ^a

a signifikanter Unterschied zwischen Jungen und Älteren $p < 0,01$
b signifikanter Unterschied zwischen Jungen und Älteren $p < 0,001$
c signifikanter Unterschied zwischen Jungen und Mittelalten $p < 0,05$
d signifikanter Unterschied zwischen Jungen und Älteren $p < 0,01$

Tabelle 30: Lokale PWV entlang der oberen Extremität; nach [131]

In der von Horváth veröffentlichten invasiven Validierung [89] wurde bei 22 Patienten die invasiv gemessene PWV mit den oszillometrisch ermittelten Werten des Arteriograph verglichen. Zur invasiven Messung wurden zwei verschiedene Messmethoden verwendet. In beiden wurde mit Hilfe flüssigkeitsgefüllter Pigtail-Katheter die Pulswellen aufgezeichnet: Bei 13 Patienten wurde der Katheter unter Röntgen-Kontrolle bis zur Aortenbifurkation zurückgezogen. Danach wurde EKG-getriggert die Transitzeit bestimmt. In den übrigen 9 Patienten wurden zur Messung zwei Katheter verwendet: Der erste wurde im Aortenbulbus platziert, der zweite wurde unter Röntgenkontrolle bis zur Aortenbifurkation zurückgezogen. Es wurde daraufhin die Transitzeit zwischen beiden Kathetern bei identischem Herzzyklus gemessen. Insgesamt zeigten invasiv und nicht-invasiv gemessene PWV eine hohe Korrelation ($r=0,91$, $p < 0,001$; siehe Abbildung 56). Gemäß dem Bland-Altman-Diagramm befanden sich die Grenzen der Übereinstimmung lagen bei +1,49 und -1,59 m/s. Es gab keinen Hinweis auf einen systematischen Messfehler.

(a)



(b)

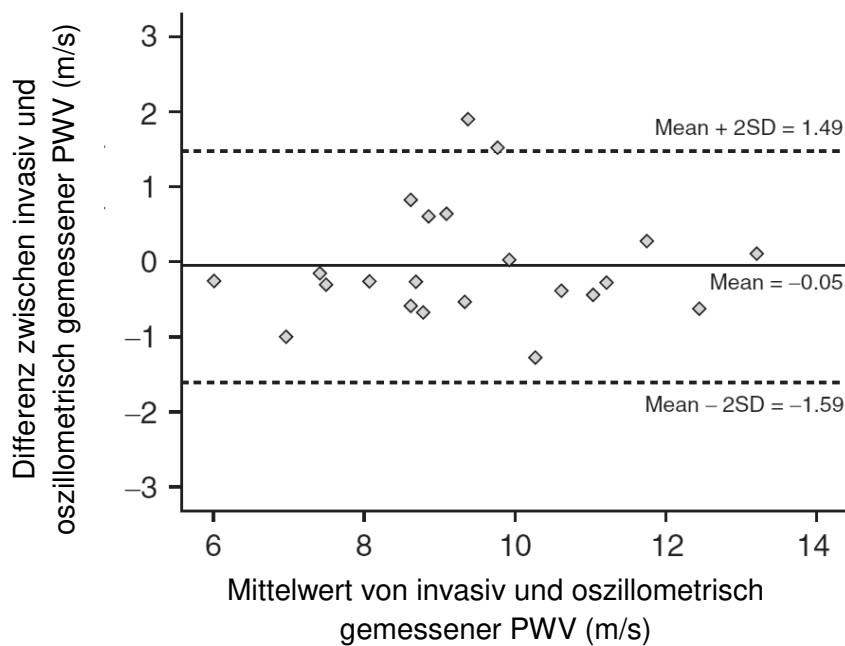


Abbildung 56: Invasiv vs. oszillometrisch (Arteriograph) gemessene PWV: Assoziation zwischen invasiv und oszillometrisch gemessener PWV (a), Bland-Altman-Diagramm (b); nach [89].

Eine weitere Veröffentlichung [132] beschäftigte sich mit Geschlechtsunterschieden und altersabhängigen Veränderungen der Arteria brachialis: Sie kam zu dem Ergebnis, dass die lokale Dehnbarkeit (engl. *distensibility*), die umgekehrt proportional zur PWV ist, bei Frauen höher war als bei Männern. Es zeigte sich zudem eine altersabhängige Abnahme der Dehnbarkeit. Allerdings steht dies im Gegensatz zu unseren PWV-Messwerten, die bei Frauen höher waren als bei Männern.

Die Gruppe um Segers et al. [133] bestimmte bei über 2000 kardiovaskulär gesunden Personen im Alter zwischen 35 und 56 Jahren Parameter der Arteriellen Gefäßsteifigkeit. Als Referenz wurde das System des SphygmoCor verwendet: Dieses misst den Zeitabstand zwischen der R'-Zacke des EKG und dem Eintreffen der Pulswelle an zwei Messorten (A. carotis und A. femoralis, cfPWV). Zusätzlich wurden die Druckwellen an der Carotis aufgezeichnet, die denen der Aorta sehr ähnlich sind. Aus der Kontur dieser Druckwelle wurde der Zeitpunkt des Eintreffens der reflektierten Welle ermittelt, u. a. mittels Bestimmung des Inflektionspunktes. So wurde der Zeitabstand zwischen initialer und reflektierter Welle (T_{inf}) bestimmt, also der Methode, wie sie der Arteriograph zur Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit verwendet. Mittels cfPWV und T_{inf} wurde die effektive Länge L_{eff} , die die reflektierte Welle zurücklegt, gemessen: $L_{eff} = cfPWV / T_{inf}$. Es zeigte sich bei Männern kein Bezug zum Alter, bei Frauen hingegen vergrößerte sich L_{eff} mit dem Alter. Beim Arteriograph wird L_{eff} manuell als Jugulum-Symphysen-Abstand bestimmt. Unter der Annahme, dass sich L_{eff} mit dem Alter vergrößert, würde dies auch für unsere Messungen bedeuten, dass wir in unserer Untersuchung die vergleichsweise hohen PWV-Werte der Frauen im Alter sogar noch unterschätzen. Diese müssten realistisch noch höher liegen. Allerdings wurden in o.g. Veröffentlichung keine absoluten Werte gezeigt und es wurde ein Kollektiv mit einer relativ engen Altersspanne (35-56 Jahre) betrachtet. Die Autoren merkten an, dass die Identifizierung des Inflektionspunktes der kritische Schritt ist, v.a. wenn die reflektierte Welle früh in der Systole eintrifft. Bei Frauen komme es schon aufgrund der geringeren Körpergröße zu einem früheren Eintreffen, so dass die Bestimmung insgesamt schwieriger sei als bei Männern.

Auch unsere Ergebnisse zeigten eine wesentliche höhere Standardabweichung bei Frauen im Vergleich zu Männern, und bei Älteren im Vergleich zu Jüngeren. Dies kann durchaus Folge der schwierigeren Bestimmung des Inflektionspunktes bei höheren Werten der PWV sein.

Qasem et al. [134] untersuchten die Unterschiede verschiedener PWV-Messmethoden: Zum einen die des SphygmoCor (s.o.), der die cf-PWV misst (Methode 1). Die andere Methode bediente sich der Konturanalyse der Druckwelle: Hier wurde an der Arteria radialis die Blutdruckwelle applanations-tonometrisch aufgezeichnet und in die aortale Wellenform überführt. Nach Dekomposition der ursprünglichen Welle in ihre initialen und reflektierten Bestandteile wurde aus deren Zeitabstand die PWV ermittelt (Methode 2). Es stellte sich auch hier heraus, dass der Reflexionsort mit dem Alter nach peripher wandert. Nach Berücksichtigung dieser altersabhängigen Unterschiede des Reflexionsort zeigte sich zwar nur eine geringfügig größere Korrelation (ohne Altersfaktor: $r=0,82$ vs. mit Altersfaktor: $r=0,83$), jedoch eine geringere Standardabweichung (ohne Altersfaktor: $SD=1,9$ m/s vs. mit Altersfaktor: $SD=1,4$ m/s) und einen bedeutsamen Rückgang der mittleren Differenz (ohne Altersfaktor: $-0,6$ m/s vs. mit Altersfaktor: $-0,06$ m/s). Der Arteriograph benutzt diese Alterskorrektur bezüglich des Reflexionsortes aber nicht. Dies kann erklären, wieso bei uns im Vergleich zu anderen Veröffentlichungen, in denen SphygmoCor verwendet wurde, die altersabhängige Steigung der PWV-Werte weniger steil ausfiel (siehe Abbildung 54). In Abbildung 58 sind die PWV-Ergebnisse der Männer dargestellt: Einerseits mit ursprünglichen Werten (gestrichelte Linie), andererseits mit korrigierten Werten. Die verwendeten Korrekturfaktoren wurden mit Hilfe eines linearen Modells (siehe Abbildung 57) ermittelt, dem Werte von Qasem et al. [134] zugrunde lagen. Die korrigierten Werte wiesen in Höhe und Form große Ähnlichkeit zu den in [27] veröffentlichten Werten auf. Allerdings gilt dies nur für Männer, jedoch nicht für Frauen.

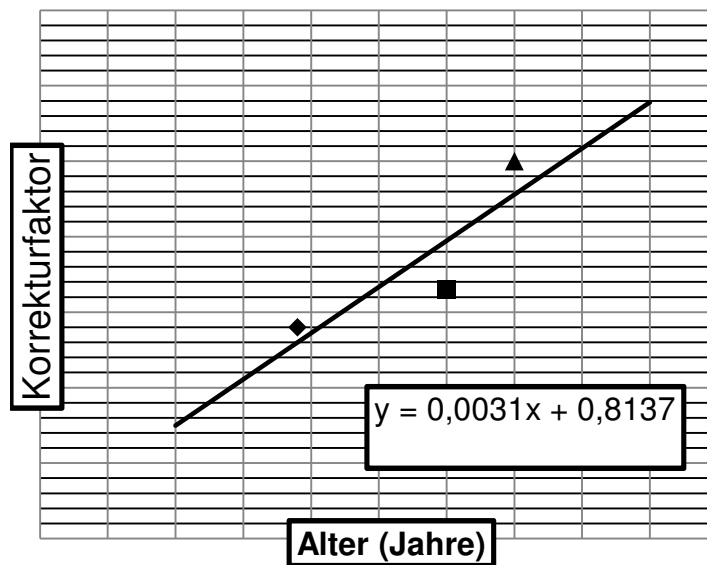


Abbildung 57: Lineares Modell des Korrekturfaktors – nach Werten von Qasem et al. [134]

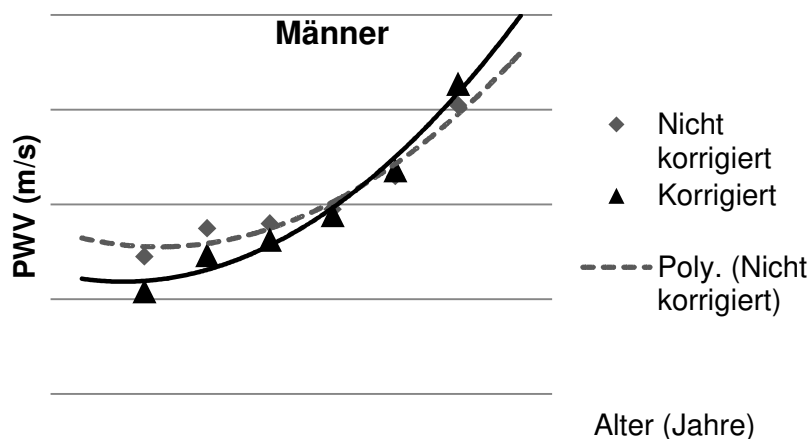


Abbildung 58: Vergleich korrigierte vs. nicht korrigierte PWV (Männer)

Westerhof et al. [135] versuchten, dies mit Hilfe eines theoretischen, aber anatomisch korrektem Modell zu erklären: Das menschliche Gefäßsystem gleicht nicht einem geschlossenen Tubus. Daher komme es an den Reflexionsorten, etwa den Übergängen von elastischer Aorta zu Arterien des muskulären Typs, nicht zu einer phasenkorrekten Reflexion, sondern zu einer

Phasenverschiebung. Folge sei eine Zeitverzögerung und somit verlängerte Transitzeit der Welle. Deswegen sei der Zeitpunkt des Eintreffens der reflektierten Welle nicht nur von Pulswellengeschwindigkeit und Laufstrecke sondern auch von der Zeitverschiebung am Reflexionsort abhängig. Zur Veranschaulichung: Abbildung 59A repräsentiert ein geschlossenes System, in dem die Gesamtlaufzeit gleich der zweifachen Laufzeit ohne Zeitverlust am Reflexionsort ist. Abbildung 59B stellt ein nicht-geschlossenes System (wie es auch die Aorta ist) dar: Hier setzt sich die Gesamtlaufzeit aus doppelter Laufzeit plus Zeitverlust bzw. Phasendifferenz bei der Reflexion zusammen. Dieser Zeitverlust sei abhängig von der Beschaffenheit des Reflexionsortes sowie der Geschwindigkeit.

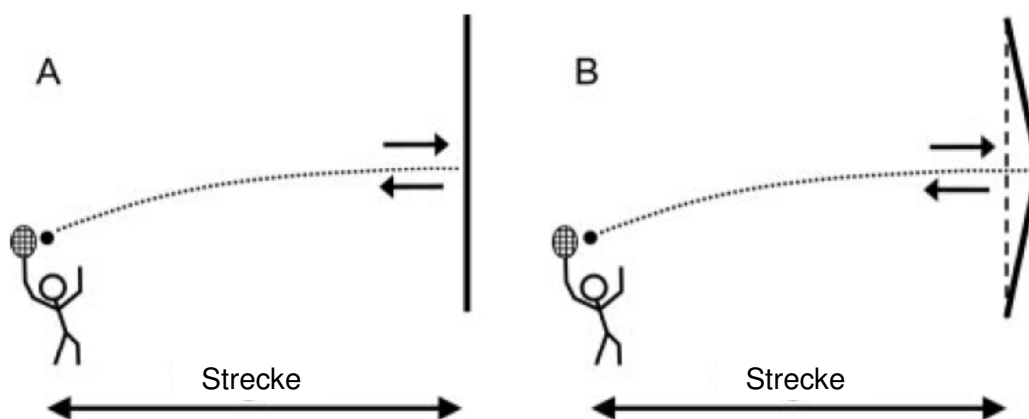


Abbildung 59: Einfluss der Reflexion auf Laufzeiten; nach [135]

Die Autoren schlossen daraus, dass Reflexionszeit und die durch manuelle Messung ermittelte Wegstrecke (wie etwa der Jugulum-Symphysen-Abstand beim Arteriograph) alleine nicht ausreichen, um die PWV korrekt zu ermitteln. Schon in einer älteren Studie von Mitchell et al. [120] wurde gezeigt, dass die PWV der Aorta progredient mit dem Alter zunimmt, sich aber der Zeitabstand, an dem die reflektierte Welle an den Messort zurückkehrt, aber vergleichsweise nur gering verringert.

Unklar ist zudem, welche Rolle eine mögliche altersabhängige Verlängerung der Aorta auf die PWV-Messung hat. Sugawara et al. [136] vermaßen bei 256 Gesunden in einem breiten Altersspektrum die Aorta mittels Magnetresonanztomographie. Es zeigte sich in der Tat eine altersabhängige Verlängerung, allerdings nur im Bereich der Aorta ascendens. Diese Verlängerung korrelierte signifikant mit der aortalen PWV und PP Amp. Fraglich ist, ob diese Tatsache auf den Arteriograph übertragen von Bedeutung ist: Die Pulswelle läuft zwar entlang der Aorta ascendens, für den Arteriograph ist aber die Wegstrecke der reflektierten Welle (vom Reflexionsort im Bereich der Aortenbifurkation bis hin zum Messort an der Arteria brachialis) bedeutsamer. Andernfalls könnte eine altersabhängige Elongation der Aorta (aufgrund verlängerter Wegstrecke) zu falsch-niedrigen PWV-Messwerten führen.

In einer weiteren Veröffentlichung [137] wurden mittels Ultraschall Druckkurven in einem 16,4 mm langen Bereich entlang der Arteria carotis aufgezeichnet. Es zeigte sich hier, dass sich initiale und reflektierte Welle mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten ausbreiten (5,2 m/s vs. 4,2 m/s). Auch breitete sich die initiale Welle durch Interferenz beider Wellen teilweise nicht linear aus. Während die Referenz-Methode (SphygmoCor) nur die initiale Welle zur Bestimmung der PWV benötigt, verwendet der Arteriograph sowohl die initiale als auch die reflektierte Welle. Allerdings wurden die Messungen nur auf einer sehr geringen Breite von 16,4 mm gezeigt und es ist fraglich ob sich daraus Folgerungen für die Messmethoden ableiten lassen.

„Krank“ vs. „Gesund“

Es ist nachvollziehbar, dass bei unseren Messergebnissen der Unterschied der PWV-Werte zwischen Gesunden und Nicht-Gesunden für Männer erst ab der fünften Dekade, für Frauen ab der sechsten Dekade signifikant war (siehe Tabelle 11): zum einen betrachteten wir eine Normalpopulation und die Personen wurden zum größten Teil im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung

untersucht. Somit waren diejenigen, die als Nicht-Gesund eingestuft wurden, in der Regel nicht manifest erkrankt, sondern wiesen in der Regel lediglich ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, wie z.B. Arteriellen Hypertonus, auf. Diese Risikofaktoren wirken sich üblicherweise erst nach längerer Latenz auf das arterielle Gefäßsystem aus, so dass pathologisch veränderte PWV-Werte erst in fortgeschrittenem Alter zu erwarten sind. In der obersten Alterskategorie, der achten Dekade, war die Anzahl der untersuchten Personen sehr gering. Hier konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden.

Da das Alter mit seinen physiologischen Alterungsprozessen einen der bedeutendsten kardiovaskulären Risikofaktoren darstellt, lässt sich ein Ansteigen der PWV-Werte auch bei kardiovaskulär Gesunden nachweisen.

Der Stellenwert der PWV gegenüber traditionellen Risikofaktoren (inklusive Scoring-Systemen) ist vor allem additiver Natur: So können beispielsweise Patienten, die gemäß traditionellen Risikofaktoren ein intermediäres Risikoprofil aufweisen, in höhere oder tiefer Risikogruppen reklassifiziert werden.

Änderungen der Behandlungsstrategie sollten sich aber immer aus dem gesamt-klinischen Kontext ergeben.

Multivariable Regressionsanalyse

Die schrittweise multiple Regressionsanalyse beinhaltete die Variablen Alter, Geschlecht und MAP. Anders als in einer bekannten Veröffentlichung [96], in der ebenfalls der Arteriograph eingesetzt wurde, war bei uns die Herzfrequenz (HR) kein signifikanter Prädiktor der PWV. Unser Modell besaß ein niedrigeres Bestimmtheitsmaß ($r^2=0,24$) im Vergleich zur oben genannten Studie ($r^2=0,44$). Ebenso waren bei uns die Korrelationen mit Alter und MAP ($r=0,40$ und $r=0,25$) niedriger verglichen mit der Vorveröffentlichung ($r=0,56$ bzw. $r=0,45$ gemäß [96]).

4.4 Alx

Geschlechtsunterschied

Ähnlich wie in der Literatur beschrieben [27, 138-140] zeigten sich auch in unserer Messung für den Alx innerhalb aller Altersgruppen für Frauen höhere Werte als für Männer.

Altersbezug

Der in einer Vorveröffentlichung [27] beschriebene logarithmische Verlauf mit einem raschen Ansteigen des Alx im jüngeren Lebensalter und einer stärkeren Abflachung ab dem 60. Lebensjahr zeigte sich in unserer Auswertung ebenso bei Frauen. Im Unterschied dazu war der altersabhängige Verlauf der Männer bei uns linear. Möglich ist, dass erst oberhalb eines Alters von 80 Jahren das Plateau erreicht wird, jedoch lagen uns in diesem Bereich keine Daten vor.

Eine Abflachung des Alx bedeutet aber nicht, dass die Wellenreflektion gleichbleibt; sie steigt im Gegenteil weiter an. Die geringe Steigung im hohen Lebensalter beruht somit eher auf mathematischen als auf physiologischen Gegebenheiten: Laut Definition ist Alx der Quotient der beiden Variablen AP und CPP, die beide mit dem Alter einen linearen Verlauf zeigen. Der Quotient aus beiden linearen Funktionen beschreibt einen logarithmischen Verlauf (Abbildung 60)

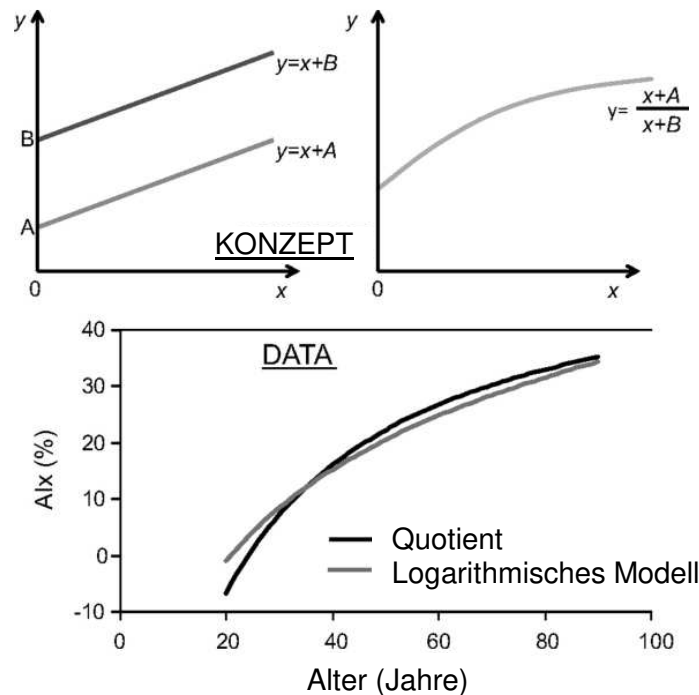


Abbildung 60: Alx - Mathematisches Modell zur Erklärung des Altersverlaufs nach Namasivayam et al. [141]

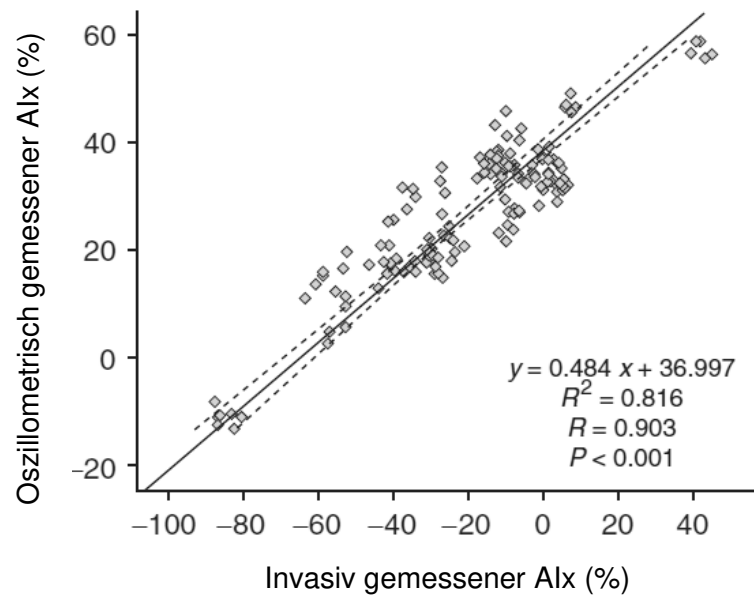
Vergleich mit anderen Geräten

Auch bezüglich des Alx gibt es Vergleiche zwischen verschiedenen Geräten (Tabelle 28). Hier zeigten alle Untersuchungen große Übereinstimmungen zwischen Arteriograph und applanations-tonometrisch ermittelten Alx-Werten.

In der Studie von Horvath [89] wurde bei 16 Patienten der Alx bestimmt. Es wurde eine starke lineare Korrelation zwischen invasivem aortalen Alx und oszillometrisch ermittelten brachialem Alx des Arteriograph festgestellt (siehe Abbildung 61). Dies galt sowohl für die Analyse von einzelnen Herzaktionen ($r=0,9$; $p<0,001$) als auch für den gemittelten Wert mehrerer Herzschläge ($r=0,94$; $p<0,001$). Eine gleich starke lineare Korrelation wurde gefunden, wenn der Arteriograph mittels automatisierter Auswertung (auf Basis der zweiten Ableitung) die aortale Alx bestimmte ($r=0,9$ bei einzelnen Herzaktionen; $r=0,95$ bei gemittelten Alx-Werten). Daher konnte mittels der Gleichung $y = 0.5062 \cdot x + 37.636$ die vom Arteriograph bestimmte brachiale Alx in die aortale Alx

überführt werden. Im Bland-Altman-Diagramm (Abbildung 61) zeigten sich mehr als 95% der Unterschiede innerhalb der Grenzen von ± 2 Standardabweichungen. Die durchschnittlichen Unterschiede zwischen den Methoden betragen 0,0% (wenn gemittelte Werte genommen wurden) und -0,2% (bei einzelner Herzaktion). Die Schwankungsbreite der Übereinstimmung lagen bei einzelnen Herzaktionen bei nur +11,6% und -12,1%, bei gemittelten Alx-Werten bei $\pm 11,4\%$. Somit sei, so die Autoren, eine ausreichend akkurate Bestimmung des zentralen ohne Anwendung einer generalisierten Transferfunktion möglich.

(a)



(b)

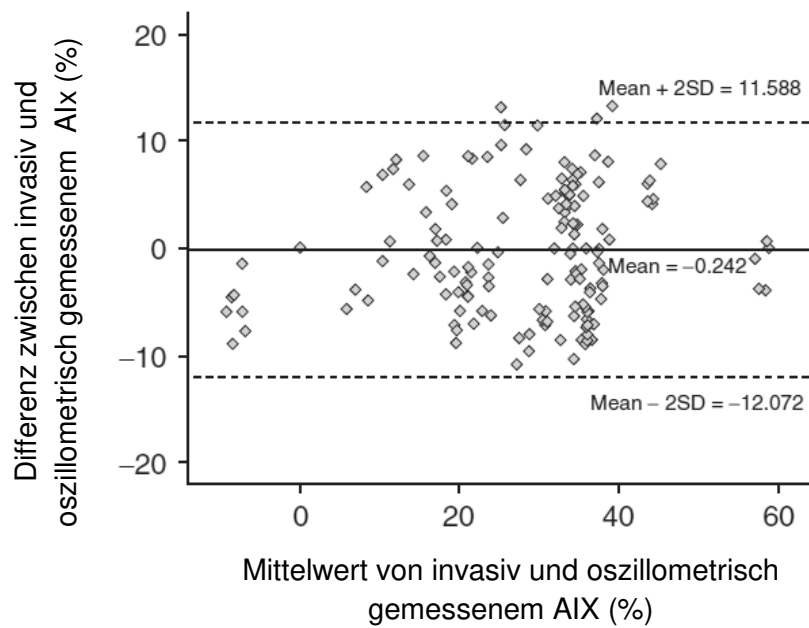


Abbildung 61: Invasiv vs. oszillometrisch (Arteriograph) gemessener AIx: Assoziation zwischen invasiv und oszillometrisch gemessenem AIx (a) Bland-Altman-Diagramm (b); nach [89].

„Krank“ vs. „Gesund“

Bei unseren Probanden zeigte sich nur bei Männern in einigen Dekaden ein signifikanter Unterschied zwischen Gesunden und Nicht-Gesunden. Dem hingegen waren in der Analyse der Risikoscores signifikante Unterschiede zwischen Personen in der Hochrisikogruppe und solchen mit niedrigem Risikoprofil sichtbar. Auch war Alx in vorangegangenen Studien bei verschiedenen Krankheitsentitäten erhöht (siehe 1.3.2). Dort wurde aber mit anderen Systemen gemessen (SphygmoCor, Complior). Eine andere Erklärung ist, dass bei uns die Nicht-Gesunden eine sehr heterogene Gruppe mit verschiedenen Erkrankungen in unterschiedlichen Krankheitsgraden darstellten. Ebenfalls spiegelt der Alx eher kurzfristig änderbare Eigenschaften wider wie z.B. die Endothelfunktion. Daher spielt der Alx eine größere Rolle in der Beobachtung von Verlauf und Wirksamkeit von Therapien, einmalig betrachtete Werte scheinen weniger relevant in ihrer Aussage [128].

Multivariable Regressionsanalyse

In unserem Model mit PWV als abhängiger Variable fanden sich die gleichen Prädiktoren wie in einer früheren Veröffentlichung [96], auch r^2 war identisch ($r^2=0,65$). Neuere Studien zweifeln an, dass sich der Alx im Wesentlichen durch das Zusammenspiel von initialer und reflektierter Welle erklärt: Vielmehr wird postuliert, dass maßgeblich der durch die Reservoirfunktion entstehende Druck zum aortalen Druck beitrage. Dieser entsteht dadurch, dass das durch die Kontraktion ausgeworfene Blut die sehr elastische Aorta ascendens dehnt und somit den Reservoirdruck erhöht. Wurde dies in der Berechnung berücksichtigt, sank der Einfluss der reflektierten Welle auf den Alx beträchtlich. Der Reservoirdruck hingegen hatte den größten Einfluss auf den Alx. Es zeigte sich auch eine deutliche Assoziation mit dem Alter ($r^2=0,69$). Diese sei auch der Grund dafür dass Alx und AP altersabhängig sind [142].

Dieser Sachverhalt wurde grafisch in einer anderen Veröffentlichung ([143]; Abbildung 62) veranschaulicht:

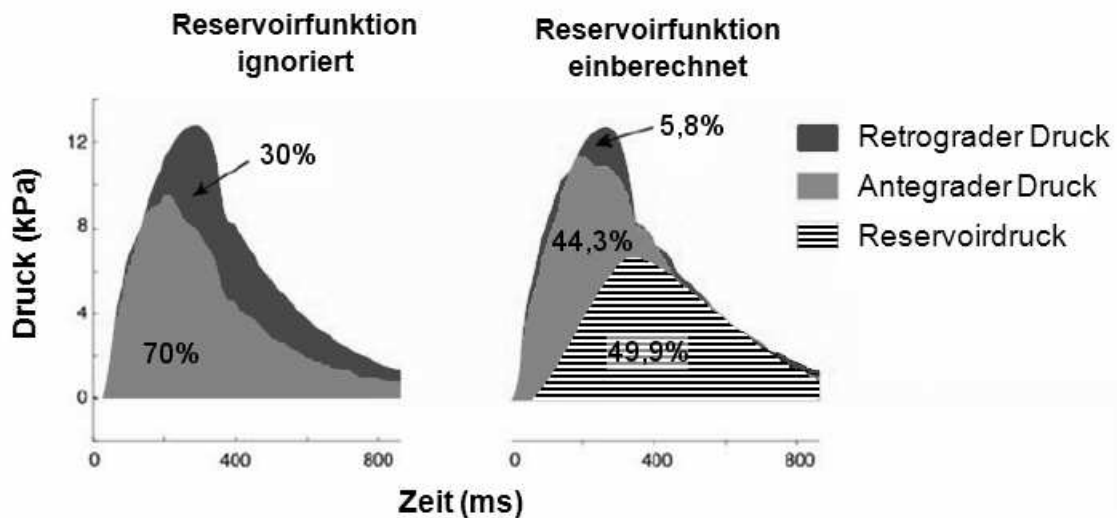


Abbildung 62: Auswirkung der Reservoirfunktion auf den intra-aortalen Druck; nach Tyberg et al. [143]

Fazit der Autoren war, dass der Alx keine Messung der Wellenreflektion sondern der elastischen Eigenschaften der Aorta sei. Ähnliche Ergebnisse wurden im Tiermodell gezeigt, bei denen ein starrer Teflon-Graft im elastischen Bereich der Aorta bei Schweinen [144] und Hunden [145] appliziert wurde. Es zeigte sich eine massive Erhöhung des aortalen Pulsdruckes trotz unveränderter distaler Reflexionsorte. Mittels Magnetresonanztomographie wurden die Unterschiede in der Altersveränderung der PWV regionaler Aortenabschnitte bestimmt [146]. Es zeigte sich, dass vor allem der proximale Bereich der Aorta den größten altersabhängigen Anstieg der PWV verzeichnet, im Gegensatz zu mehr distal gelegenen Abschnitten.

4.5 Risikoscores

Unsere Daten erlaubten zwar keinen direkten Vergleich mit den Risikoscores bezüglich ihrer Aussage zur Prognose, jedoch wurde in früheren

Veröffentlichungen gezeigt, dass die arterielle Gefäßsteifigkeit in der prognostischen Wertigkeit den klassischen Risikofaktoren überlegen ist. Am besten jedoch stellte sich die Kombination von beiden heraus: So zeigten Boutouyrie et al. [80], dass eine zusätzliche Ermittlung der Pulswellengeschwindigkeit die Vorhersage für kardiovaskuläre Ereignisse entscheidend verbessert (siehe Tabelle 31): Patienten, die sich nach dem Framingham Risk Score in der Niedrig-Risiko-Gruppe befanden, aber eine stark erhöhte PWV ($> 12,3$ m/s) aufwiesen, besaßen gegenüber Patienten mit einer niedrigen PWV ($< 10,0$ m/s) ein um den Faktor 5,6 erhöhtes Risiko an einer KHK erkrankt zu sein bzw. ein um den Faktor 3,4 erhöhtes Risiko ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden (Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod etc.).

Häufigkeit und Risk Ratio von KHK bzw. allen kardiovaskulären Ereignissen als Funktion der PWV (eingeteilt in Tertilen) bei Patienten mit niedrigem Risiko*				
	Ereignisse, n (%)	Unadjustiert (95% KI)	Adjustiert für FRS (95% KI)	Adjustiert für Alter, Geschlecht, Blutdruck und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren (95% KI)
KHK				
$< 10,0$ m/s	5/289 (1,7)	1,00	1,00	1,00
10,0-12,3 m/s	10/242 (4,1)	2,37 (1,45-3,86)	2,37 (1,45-3,86)	2,43 (1,49-3,96)
$> 12,3$ m/s	17/166 (10,2)	5,60 (2,10-14,93)	5,60 (2,10-14,93)	5,90 (2,22-15,68)
Alle kardiovaskulären Ereignisse				
$< 10,0$ m/s	10/289 (3,5)	1,00	1,00	1,00
10,0-12,3 m/s	23/242 (9,5)	1,85 (1,28-2,69)	1,85 (1,28-2,69)	1,82 (1,25-2,65)
$> 12,3$ m/s	24/166 (14,5)	3,44 (1,65-7,25)	3,44 (1,63-7,25)	3,31 (1,56-7,05)

KI: Konfidenzintervall, FRS: Framingham Risk Score.

* Patienten der ersten beiden Tertilen, eingeteilt nach dem FRS

Tabelle 31: PWV und Bestimmung des kardiovaskulären Risikos; nach Boutouyrie et al. [80]

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Sehested et al. [147]: hier wurde zur klassischen Risikobewertung der ESC SCORE verwendet. Nach einer Nachbetrachtungsdauer von 12,8 Jahren verbesserte auch hier die PWV die Vorhersage, besonders in der Gruppe mit niedrigem und mittlerem Risiko nach dem ESC SCORE (1-5%): Es wurden bei Personen, die eine PWV von mehr als 12 m/s aufwiesen, zwanzig Prozent mehr tödliche kardiovaskuläre Ereignisse identifiziert.

Daneben gibt es noch weitere Veröffentlichungen, die eine hohe Assoziation zwischen ESC SCORE bzw. Framingham Risk Score und Parametern der arteriellen Gefäßsteifigkeit wie PWV, AIx, AP und PP Amp zeigten (siehe Tabelle 32). Dennoch liegen aktuell weder für den Arteriograph noch für andere Geräte Veröffentlichungen vor, die die direkte prognostische Wertigkeit von oszillometrisch bestimmten Gefäßsteifigkeitsparametern bzw. zentralen Blutdrücken bestätigen. Hingegen wird in einer Publikation [148], in der die kardiovaskuläre Mortalität bei Hämodialyse-Patienten betrachtet wurde, gegenteiliges berichtet: Oszillometrisch gemessene Werte wiesen keine signifikante Assoziation zur kardiovaskulären Mortalität auf, lediglich eine Tendenz ($p=0,135$). Im Gegensatz dazu zeigten sich die Parameter des PulsPen, einer applanationstonometrischen Methode, signifikant mit dem kardiovaskulären Ergebnis assoziiert.

Studie	Population (n) + Charakterisierung	Risiko-score	Ergebnis	adjustiert
Boutouyrie et al. 2002 [80]	n=1045, Hypertensive, 51±12 Jahre	FRS	PWV ist assoziiert mit FRS, dem Auftreten von KHK und kardiovaskulären Ereignissen	nein
—"	Follow up 5,7 Jahre	—"	PWV verbleibt assoziiert mit dem Auftreten von KHK-Ereignissen bzw. kardiovaskuläre Ereignissen generell ($\Delta 3,5$ m/s \triangleq RR 1,34)	ja, mit FRS
Tsuchikua et al. 2010 [149]	n=2086, 60Jahre (IQR 53-67), darunter solche mit Hyperlipidämie, Art. Hypertonie, Diabetes, Raucher	FRS	FRS ist assoziiert mit baPWV (r=0,61), aber auch mit hfPWV (r=0,61) und hbPWV (r=0,52)	nein
Tanaka et al. 2009 [150]	n=2287, Allgemeinbevölkerung, 56±16 Jahre	FRS	FRS ist assoziiert mit baPWV (r=0,48) sowie cfPWV (r=0,63)	nein
Song et al. 2009 [151]	n=177, ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, 61±12 Jahre	FRS	FRS ist assoziiert mit cfPWV (r=0,417) bei Männern und Frauen; Alx hingegen nur bei Frauen (r=0,453).	nein
—"	—"	—"	nur cfPWV (r=0,227) verbleibt assoziiert	ja, mit Alter, Körpergröße, HR, MAP
Kovaite et al. 2007 [152]	n=209, ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, 40-60 Jahre	ESC SCORE	Schwellenwert der cr-PWV von 8,5 m/s dient zur Diskriminierung zw. Patienten mit erhöhtem ($\geq 5\%$) und geringem ($< 5\%$) Risiko gemäß ESC SCORE	nein
Rebrov et al. 2009 [153]	n=97, ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung	ESC SCORE	ESC SCORE ist mit AIX (r=0,30) und PWV (r=0,34) assoziiert; mit Arteriograph gemessen	nein
Sehestedt et al. 2009 [147]	n=1968, ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, 41-71 Jahre	ESC SCORE	cfPWV ist mit ESC SCORE assoziiert	nein
—"	Follow up 12,8 Jahre	—"	cfPWV ≥ 12 m/s + ESC SCORE $\geq 5\%$ \triangleq HR 1,9 bzw. cfPWV ≥ 12 m/s + ESC SCORE $< 5\%$ \triangleq HR 7,3 für letales kardiovaskuläres Ereignis	ja, mit Alter, Geschlecht
Nijdam et al. 2008 [154]	n=400, Männer, Allgemeinbevölkerung 40-81 Jahre	FRS	FRS ist assoziiert mit PP Amp	ja, mit Alter, MAP, HR, Körpergröße

Studie	Population (n) + Charakterisierung	Risikoscore	Ergebnis	adjustiert
Van Trijp et al. 2006 [155]	n= 299, Männer, ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, mittleres Alter 59 Jahre	FRS	FRS ist mit PWV und Alx assoziiert	nein
—"	—"	—"	nur PWV verbleibt assoziiert	ja, mit Alter
Van Trijp et al. 2006 [156]	n=497, Gesunde, 28 Jahre (IQR 27-30)	FRS	Männer: PWV ist assoziiert mit FRS Frauen: Alx und PWV ist assoziiert mit FRS	nein
Nürnberger et al. 2002 [49]	n=144, ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, 20 bis >70 Jahre	ESC SCORE	Alx ist assoziiert mit ESC Score (r=0,53)	nein
Duprez et al. 2004 [157]	n=298, Gesunde, 50±12 Jahre	FRS	FRS ist assoziiert mit AP, Alx und PWV	nein
—"	—"	—"	nur PWV verbleibt assoziiert	ja, mit Alter

HR = hazard ratio², RR = relatives Risiko³, \triangle entspricht

Tabelle 32: Risikoscores und Arterielle Gefäßsteifigkeit

Auch in unseren Daten zeigte sich eine starke Assoziation zwischen Parametern der Arteriellen Gefäßsteifigkeit und kardiovaskulären Risikoscores. Dies galt auch für den Reynolds Risk Score und den Procam Risikoscore, zu denen bislang keine veröffentlichten Daten vorliegen.

Eine weitere Beobachtung aus unseren Ergebnissen ist, dass die zentralen Drücke durchwegs stärker mit Risikoscores assoziiert sind als die peripheren: CPP zeigte im Vergleich zu PPP eine höhere Korrelation, ebenso CSBP gegenüber PSBP. Von den weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren zeigten in

² Hazard bezeichnet die momentane Sterberate für eine Gruppe von Patienten. Die Hazard Ratio ist der Quotient aus den Hazards zweier Gruppen und gibt an, um wie viel die Sterberate in der einen Gruppe höher ist im Vergleich zur Sterberate der anderen Gruppe.

³ Das relative Risiko (RR) beschreibt das Verhältnis der Wahrscheinlichkeiten einer Gruppe mit und einer Gruppe ohne Risikofaktor für das Erreichen eines bestimmten Endpunkts.

unserem Kollektiv GFR und Homozystein eine signifikante Assoziation zu vielen Parametern der Arteriellen Gefäßsteifigkeit. Ebenfalls wiesen die zentralen Blutdruckwerte eine höhere Korrelation als entsprechende periphere Werte auf. hsCRP war mit dem Blutdruck, insbesondere mit den peripheren Parametern PPP und PSBP assoziiert. Bei Frauen wies hsCRP keine weiteren signifikanten Korrelationen zu PWV, Alx, AP oder PP Amp auf. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass hsCRP durch eine Vielzahl von pathologischen Umständen beeinflusst wird, die in unserer Datenanalyse nicht ausreichend erfasst und berücksichtigt werden konnten.

Abschließend bleibt festzustellen, dass im Falle von einzelnen oder auch mehreren festgestellten Gefäßsteifigkeitsmesswerten, welche sich außerhalb des Normbereiches befinden, immer eine Zusammenschau mit anderen klinischen Parametern erfolgen muss. Dies ist insbesondere dann vonnöten, wenn eine Änderung der Behandlungsstrategie erwogen wird.

5 Berechnung der Risikoscores

5.1 Berechnung des Framingham Risk Score

Im Folgenden ist die Berechnung des Framingham Risk Score, beispielhaft für Männer, in drei Schritten dargestellt:

Schritt 1

$L = 0.048263 \times \text{Alter} - 0.65945$ (wenn Cholesterin < 160 mg/dl) $+0.0$ (wenn Cholesterin 160 bis 199 mg/dl) $+0.17692$ (wenn Cholesterin 200 bis 239 mg/dl) $+0.50539$ (wenn Cholesterin 240 bis 279 mg/dl) $+0.65713$ (wenn Cholesterin ≥ 280 mg/dl) $+0.49744$ (wenn HDL < 35 mg/dl) $+0.24310$ (wenn HDL-C 35 bis 44 mg/dl) $+0.0$ (wenn HDL-C 45 bis 49 mg/dl) -0.05107 (wenn HDL-C 50 bis 59 mg/dl) -0.48660 (wenn HDL-C ≥ 60 mg/dl) -0.00226 (wenn Blutdruck (BP) optimal) $+0.0$ (wenn BP normal) $+0.28320$ (wenn BP hoch-normal) $+0.52168$ (wenn BP Hypertonus Stufe I) $+0.61859$ (wenn BP Hypertonus Stufe II) $+0.42839$ (falls Diabetiker) $+0.52337$ (falls Raucher)

Schritt 2

$$B = e^A,$$

$$\text{wobei } A = L - 3.0975$$

Schritt 3 (Errechnung der 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für eine KHK)

$$P = 1 - [s(t)]^B,$$

$$\text{wobei } s(t) = 0.90015$$

5.2 Berechnung des Procam Risikoscore

Für den Procam Risikoscore lag uns zur Berechnung keine Formel vor, sondern nur die Variablen, die zum Aufbau des proportionalen Hazardmodells nach Cox dienten (Tabelle 33).

	Mittelwert (±SD)	β- Koeffizient des Cox- Modells	P	Hazard ratio	95% KI
Alter (Jahre)	46,7±7,5	0,103	<0,001	1,108	1,090-1,126
LDL-Cholesterin (mg/dl)	148,5±37,6	0,013	<0,001	1,013	1,010-1,015
Raucher (%)	31,1	0,658	<0,001	1,931	1,546-2,412
HDL-Cholesterin (mg/dl)	45,7±11,9	-0,032	<0,001	0,968	0,957-0,980
SBP (mmHg)	131,4±18,4	0,010	<0,001	1,010	1,005-1,016
Familienanamnese für Myokardinfarkt (%)	16,1	0,382	0,005	1,465	1,125-1,908
Diabetes mellitus (%)	6,7	0,399	0,011	1,491	1,095-2,030
Triglyzeride (mg/dl)	126,2±65,9*	0,317	0,018	1,373	1,056-1,785

Die Variablen sind nach Wichtigkeit sortiert. * geometrisches Mittel, KI: Konfidenzintervall, SBP: systolischer Blutdruck, SD: Standardabweichung.

Tabelle 33: Variablen zum Aufbau des proportionalen Hazardmodell nach Cox

5.3 Berechnung des ESC Score

Berechnung der 10-Jahres-Risikoabschätzung für fatale kardiovaskuläre Erkrankungen gemäß ESC SCORE in sechs Schritten:

Schritt 1

Errechnen der Risikofaktoren für koronare Herzerkrankung (KHK) und nicht-koronare kardiovaskuläre Erkrankungen separat für das jetzige Alter und das Alter in 10 Jahren unter Benützung der Werte für α und p gemäß Tabelle 34a.

Die zugrundeliegende Überlebenswahrscheinlichkeit, S_0 , ist gegeben durch:

$$S_0(\text{Alter}) = \exp \{ -(\exp(\alpha))(\text{Alter} - 20)^p \}$$

$$S_0(\text{Alter} + 10) = \exp \{ -(\exp(\alpha))(\text{Alter} - 10)^p \}$$

Schritt 2

Unter Benützung der β -Koeffizienten von Tabelle 34b muss die gewichtete Summe, w , der Risikofaktoren Cholesterin, Rauchen und systolischer Blutdruck errechnet werden. Insgesamt müssen zwei gewichtete Summen errechnet werden, eine für KHK und die andere für nicht-koronare kardiovaskuläre Erkrankungen.

Der Raucherstatus ist kodiert als 1 für aktiven Raucher und 0 für Nicht-Raucher. Cholesterin wird gemessen in mmol/l und der systolische Blutdruck wird gemessen in mmHg.

$$\omega = \beta_{Chol}(Cholesterin - 6) + \beta_{SBP}(SBP - 120) + \beta_{Raucher}(Status)$$

Schritt 3

Kombinieren der zugrundeliegenden Risiken für nicht-koronare kardiovaskuläre Erkrankungen und KHK zum aktuellen Alter sowie zum Alter in 10 Jahren (insgesamt 4 Berechnungen, beinhaltend die Variablen S und w aus Schritten 1 und 2): Ergebnis ist die jeweilige Überlebenswahrscheinlichkeit je nach Alter bzw. ursächlicher Erkrankung.

$$S(\text{Alter}) = \{S_o(\text{Alter})\}^{\exp(w)}$$

$$S(\text{Alter} + 10) = \{S_o(\text{Alter} + 10)\}^{\exp(w)}$$

Schritt 4

Berechnen der 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für jede Ursache, basierend auf der Überlebenswahrscheinlichkeit zum aktuellen Alter sowie zum Alter in 10 Jahren:

$$S_{10}(\text{Alter}) = S_o(\text{Alter} + 10) / S(\text{Alter})$$

Schritt 5

Errechnen des 10-Jahres-Risiko für jeden Endpunkt mittels:

$$\text{Risiko}_{10} = 1 - S_{10}(\text{Alter})$$

Schritt 6

Kombinieren der Risiken für KHK und nicht-koronare kardiovaskuläre Erkrankungen durch Addition:

$$\text{Gesamtrisiko}_{10}(\text{Alter}) = \\ [KHK - \text{Risiko}_{10}(\text{Alter})] + [Nicht - KHK - \text{Risiko}_{10}(\text{Alter})]$$

a)		KHK		Nicht-KHK CVD	
		α	p	α	p
Niedriges Risiko	Männer	-22.1	4.71	-26.7	5.64
	Frauen	-29.8	6.36	-31.0	6.62
Hohes Risiko	Männer	-21.0	4.62	-25.7	5.47
	Frauen	-28.7	6.23	-30.0	6.42

b)	KHK	Nicht-KHK
	β	β
Aktiver Raucher	0.71	0.63
Cholesterin (mmol/L)	0.24	0.02
SBP (mmHg)	0.018	0.022

KHK: Koronare Herzkrankheit, Nicht-KHK CVD: Nicht-koronare kardiovaskuläre Erkrankung, SBP: Systolischer Blutdruck

Tabelle 34: Koeffizienten zur Berechnung des ESC Score

5.4 Berechnung des Reynold Risk Score

Die Berechnung des Reynold Risk Score, beispielhaft für Männer, erfolgt wie folgt:

$$Risiko (\%) = [1 - 0,8990 \times \exp(B - 33,097)] \times 100 \%$$

wobei $B = 4.385 \times \ln(\text{Alter}) + 2.607 \times \ln(\text{SBP}) + 0.963 \times \ln(\text{Gesamtcholesterin}) - 0.772 \times \ln(\text{HDL-Cholesterin}) + 0.405$ (wenn Raucher) $+ 0.102 \times \ln(\text{hsCRP}) + 0.541$ (bei positiver Familienanamnese)

Als positive Familienanamnese gilt das Auftreten eines Myokardinfarkt bei Männern unter 55 Jahren bzw. Frauen unter 65 Jahren bei Verwandtschaft ersten Grades.

6 Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen führen in Deutschland die Todesursachenstatistik an. Es gibt anerkannte Risikofaktoren, die veränderlich (Bluthochdruck, Diabetes, Übergewicht, Hyperlipidämie etc.) oder nicht veränderlich (Geschlecht, Alter, genetische Disposition) sein können. Bei langfristig erhöhten Risikofaktoren lässt sich eine Schädigung des Gefäßsystems feststellen, die sich u.a. durch eine zunehmende Versteifung der elastischen Gefäße ausdrückt.

Der Begriff „Arterielle Gefäßsteifigkeit“ umschreibt strukturelle und funktionelle Eigenschaften des arteriellen Gefäßsystems, die u.a. den pulsatilem aortalen Blutdruckes dämpfen und einen gleichmäßigeren peripheren Blutfluss ermöglichen („Windkesselfunktion“). Neben der physiologischen Alterung gibt es eine Reihe pathologischer Prozesse, die zu einer vorschnellen arteriellen Gefäßsteifigkeit führen: Hypertonus, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Rauchen, verschiedenste Genpolymorphismen etc. Dort zeigen sich auch die Parameter der Gefäßsteifigkeit pathologisch verändert und ermöglichen auch prognostische Aussagen für kardiovaskuläre Erkrankungen bis hin zu allgemeiner Mortalität in verschiedensten Kollektiven.

Bedeutsamer Parameter der Arteriellen Gefäßsteifigkeit ist die Pulswellengeschwindigkeit (PWV; in m/s). Diese beschreibt die Geschwindigkeit, mit der sich die Pulswelle entlang des Gefäßsystems ausbreitet. Diese Druckwelle besteht aus der initialen Welle (P1), die an Stellen mit Impedanzänderung (v.a. Übergang von elastischen Arterien zu denen vom muskulären Typ) reflektiert wird. Somit entsteht in der Druckkurve ein späterer zweiter Gipfel (P2) durch die sich überlagernde reflektierte Pulswelle. Es lassen sich in der Druckkurve folgende Augmentationsparameter bestimmen: Die Druckdifferenz zwischen P1 und P2 wird Augmentationsdruck (AP; in mmHg) genannt. Den Anteil von AP an der Blutdruckamplitude bezeichnet man als Augmentationsindex (AIx; in %).

Bekannt ist, dass sich die zentral-aortalen Blutdrücke (zentral systolischer Blutdruck CSBP; in mmHg), z.T. erheblich von den brachial gemessenen

Blutdrücken (u.a. peripher systolischer Blutdruck PSBP; in mmHg) unterscheiden. Es ist jedoch der zentral-aortale Blutdruck, der z.B. die Nachlast des Herzen bestimmt. Der Begriff Pulsdruckamplifikation (PP Amp; in %) umschreibt das Verhältnis von peripheren Pulsdruck zu zentralem Pulsdruck (CPP; in mmHg).

Wir verwendeten zur nicht-invasiven Messung der Parameter der Arteriellen Gefäßsteifigkeit und zentralen Blutdrücke den Arteriograph (Tensiomed, Budapest, Ungarn). Die Messungen erfolgten oszillometrisch mittels einer Oberarm-Manschette. Aus der graphischen Auswertung der Druckkurve wurden die Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit ermittelt. So wurde die PWV aus der Laufzeit der reflektierten Welle berechnet. Auch die übrigen Parameter der Augmentation (Alx, AP) und die zentral-aortalen Blutdrücke (CSBP, CPP, PP Amp) wurden graphisch bestimmt.

Die Arbeit umfasst Daten aus drei Kollektiven mit insgesamt 2.082 Probanden (68% Männer, mittleres Alter 54 Jahre). Zusätzlich wurden Daten zur kardiovaskulären Anamnese, Medikation und Tabakkonsum erhoben. Nach Ausschluss von Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder Risikofaktoren (KHK, Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Raucher, Hypercholesterinämie, bestehende kardiovaskuläre Medikation) gingen die Daten von 1.208 Probanden in die Ermittlung des alters- und geschlechtsspezifischen Verteilungsmusters der Gefäßsteifigkeitsparameter ein.

Zentrale Blutdrücke

Der zentrale systolische Blutdruck (CSBP) zeigte eine kontinuierliche altersabhängige Steigung, deutlicher ausgeprägt bei Frauen. Der CSBP lag in allen Altersklassen unter den jeweiligen peripheren systolischen Werten, es kam im Alter jedoch zu einer Angleichung. Ein signifikanter Geschlechtsunterschied fand sich nur in jüngeren Altersgruppen. Die Pulsdruckamplifikation (PP Amp) zeigte ebenso eine signifikante Altersabhängigkeit sowie Geschlechtsunterschiede in allen Altersgruppen.

Pulswellengeschwindigkeit

Nicht alle Ergebnisse unserer PWV-Messungen zeigten sich normalverteilt. Dies betraf v.a. Frauen ab dem 30. Lebensjahr, Männer ab dem 60. Lebensjahr sowie hohe PWV-Werte von 13-14 m/s. Zum Ausschluss dieser PWV-Werte außerhalb der Normalverteilung prüften wir verschiedene Qualitätskriterien. Wir entschieden uns für Anwendung eines Quotienten aus PWV-SD und PWV $\leq 10\%$. Somit verblieben für die alters- und geschlechtsspezifische Verteilung der PWV die Messwerte von 649 Personen (77% Männer). Es zeigte sich eine Assoziation mit dem Alter, bei Männer stärker ($r^2=0,198$) als bei Frauen ($r^2=0,178$). Frauen wiesen in fast allen Altersgruppen höhere Messwerte auf als Männer. Vorher durch die Kriterien ausgeschlossene Probanden zeigten signifikant höhere PWV-Werte als kardiovaskulär Gesunde. In einer schrittweisen Regressionsanalyse blieben Alter, arterieller Mitteldruck, Geschlecht, Jugulum-Symphysen-Abstand sowie Gewicht als unabhängige Determinanten der PWV erhalten. Der oben erwähnte Geschlechtsunterschied stand im Kontrast zu bisherigen Veröffentlichungen, in denen aber andere Messmethoden verwendet wurden. Insgesamt war bei uns auch die Altersabhängigkeit geringer ausgeprägt als in vorherigen Publikationen. Da es bisher keine Veröffentlichung von oszillometrisch gemessenen Referenzwerten bei kardiovaskulär gesunden Erwachsenen gibt, war ein direkter Vergleich nicht möglich. Vergleiche mit anderen nicht-invasiven Messmethoden offenbarten jedoch Abweichungen gerade im höheren Alter sowie bei Frauen. Eine Erklärung ist die Schwierigkeit der graphischen Analyse, gerade dann, wenn die reflektierte Welle frühzeitig am Messort eintrifft. Mehrere Autoren äußerten zudem Bedenken, dass der Reflexionsort altersabhängig variere. Somit sei eine Messung an nur einem Standort nicht für eine zuverlässige Messung geeignet.

Augmentationsparameter

Bei AP und aortalem Alx zeigte sich bei uns ein altersabhängiger Anstieg: Bei beiden Werten war der Verlauf bei Frauen im jüngeren Alter steiler, ab dem 50.

Lebensjahr fanden sich nur noch geringfügig steigende Werte. Bei den Männern hingegen gab es eine durchgängige Steigung bis in hohe Alter. Frauen zeigten in jedem Alter bei beiden Parametern durchgehend höhere Werte. Signifikant beeinflussend waren Alter, Körpergröße, Herzfrequenz, arterieller Mitteldruck sowie das Geschlecht. Dies ist konstant zu vorigen Publikationen, lediglich der konstante Anstieg bei Männern bei uns steht im Gegensatz zu vorbeschriebenen logarithmischen Verläufen.

Risikoscores

Zur individuellen kardiovaskulären Risikoabschätzung wurden verschiedene Score-Systeme entwickelt. Durch nicht-pharmakologische und pharmakologische Maßnahmen wird insbesondere bei Patienten mit hohem Risiko versucht, die Manifestation kardiovaskulärer Erkrankungen zu verhindern.

Risikoscores (Framingham Risk Score, ESC Score, Reynolds Risk Score, Procam Risikoscore) wurden bei insgesamt 1434 Probanden (78% Männer, mittleres Alter 51 Jahre) ermittelt, bestehend aus einem breiten Spektrum von Gesunden und Kranken. Frauen wiesen in der Regel eine höhere Assoziation zu Parametern der Arteriellen Gefäßsteifigkeit auf als Männer. Bei allen Variablen der zentralen Drücke bzw. Gefäßsteifigkeitsparametern gab es signifikante Unterschiede zwischen sogenannten Hochrisiko-Gruppen und Patienten mit niedrigem Risiko. Zentrale Drücke zeigten im Vergleich zu peripheren Korrelaten eine wesentliche höhere Assoziation. Somit kamen wir zu ähnlichen Ergebnissen wie andere Arbeitsgruppen. Wir konnten dies zusätzlich für den Reynolds Risk Score und den Procam Risikoscore zeigen, zu denen bisher keine Ergebnisse publiziert sind.

Weitere Risikofaktoren

Wir untersuchten zudem die Abhängigkeit zwischen weiteren Risikofaktoren (GFR, Homozystein und hsCRP) und arterieller Gefäßsteifigkeit. Bei den Männern zeigten alle eine moderate Korrelation zu Parametern der Arteriellen

Gefäßsteifigkeit. Bei Frauen war dies bei GFR und Homozystein der Fall, jedoch zeigte sich hsCRP lediglich mit CPP und CSBP signifikant assoziiert.

Fazit

Durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigt sich, dass auch durch oszillometrische Messungen die Parameter der Arteriellen Gefäßsteifigkeiten ermittelt werden können. Es wurden starke Assoziationen zu etablierten Risikoscores und Surrogat-Parametern nachgewiesen. Trotz in der Literatur verbliebenen Zweifel am Messprinzip scheint durch oszillometrisch gemessene Gefäßsteifigkeitsparameter ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko feststellbar. Es zeigten sich jedoch Grenzen der graphischen Auswertung, eine qualitative Überprüfung ist daher bei allen Messungen unerlässlich.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prinzip des Windkessels	2
Abbildung 2: Sphygmograph nach Marey	3
Abbildung 3: Messung der Carotis-Femoralis-Pulswellengeschwindigkeit nach Laurent, 2006 [6]	4
Abbildung 4: Schematische Darstellung der arteriellen Pulswellenkontur in der Aorta.....	6
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Veränderung der aortalen Pulskontur im Alter, nach Nürnberger, 2003 [11]	6
Abbildung 6: Effekte verschiedener Antihypertensiva auf zentralen Blutdruck und Pulsdruck-Amplifikation	8
Abbildung 7: Framingham Risk Score.....	11
Abbildung 8: PROCAM-Risikoscore.....	13
Abbildung 9: ESC Score	15
Abbildung 10: Reynolds Risk Score – Eingabemaske und Auswertung	17
Abbildung 11: Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz abhängig von der PWV (in Tertilen; nach Blacher, 1998 [46])	20
Abbildung 12: Schematische Darstellung der oszillometrischen Pulswellenmessung	30
Abbildung 13: Prinzip der generalisierten Transferfunktion (GTF); nach [89].....	33
Abbildung 14: Prinzip der SBP2-Methode: periphere Druckwelle (a), zentrale Druckwelle (b); nach [91].....	34
Abbildung 15: Prinzip der arteriellen Applanationstonometrie; nach [89]	35
Abbildung 16: Peripherer und zentraler Blutdruck.....	42
Abbildung 17: PP Amp vs. Alter	44
Abbildung 18: Alle PWV-Messergebnisse aufgeteilt nach Alter und Geschlecht	46
Abbildung 19: PWV in Abhängigkeit von der Standardabweichung der PWV in einem Messzyklus (PWV-SD) bei Männern (a) und Frauen (b)	47
Abbildung 20: Standardabweichung der PWV in einem Messzyklus (PWV- SD) in Abhängigkeit von der Reflexionszeit (RT) bei Männern (a) und Frauen (b).....	48

Abbildung 21: PWV-SD in Abhängigkeit von Altersgruppen bei Männern (a) und Frauen (b)	49
Abbildung 22: Histogramm-Darstellung der PWV-Werte (in %) mit und ohne Qualitätskriterien (nach Tabelle 8) bei Männern (a) und Frauen (b)	51
Abbildung 23: PWV bei Männern in Abhängigkeit von Alter, alle (a) bzw. nach Anwendung des Qualitätskriteriums 2 (b).....	53
Abbildung 24: PWV bei Frauen in Abhängigkeit von Alter, alle (a) bzw. nach Anwendung des Qualitätskriteriums 2 (b).....	54
Abbildung 25: PWV in Abhängigkeit von Altersgruppen bei Männern (a) und Frauen (b)	55
Abbildung 26: PWV vs. Quotient aus Jugulum-Symphysen-Abstand und Körpergröße	58
Abbildung 27: Alx in Abhängigkeit von Altersgruppen bei Männern (a) und Frauen (b)	61
Abbildung 28: Alx und AP bei Männern (a) und Frauen (b).....	62
Abbildung 29: Reynolds Risk Score vs. PWV.....	73
Abbildung 30: Reynolds Risk Score vs. Alx.....	74
Abbildung 31: Reynolds Risk Score vs. PP Amp.....	74
Abbildung 32: Procam Risikoscore vs. PWV	76
Abbildung 33: Procam Risikoscore vs. Alx	77
Abbildung 34: Procam Risikoscore vs. PP Amp	77
Abbildung 35: ESC SCORE vs. PWV.....	79
Abbildung 36: ESC SCORE vs. Alx.....	80
Abbildung 37: ESC SCORE vs. PP Amp.....	80
Abbildung 38: Framingham Risk Score vs. PWV	82
Abbildung 39: Framingham Risk Score vs. Aix.....	83
Abbildung 40: Framingham Risk Score vs. PP Amp	83
Abbildung 41: GFR (nach MDRD-Formel) vs. PWV	88
Abbildung 42: GFR (nach MDRD-Formel) vs. Alx.....	88
Abbildung 43: GFR (nach MDRD-Formel) vs. PP Amp	89
Abbildung 44: Homozystein vs. PWV	90
Abbildung 45: Homozystein vs. Alx	90
Abbildung 46: Homozystein vs. PP Amp	91
Abbildung 47: hsCRP vs. PWV	92
Abbildung 48: hsCRP vs. Alx	92
Abbildung 49: hsCRP vs. PP Amp	93

Abbildung 50: Periphere Drücke – Arteriograph vs. Omron HEM705-CP (Bland-Altman-Diagramm); modifiziert nach [95].....	96
Abbildung 51: PP Amp gesunder Personen mit modifizierten Werten aus [99], nach Avolio et al. [100].....	97
Abbildung 52: Invasiv vs. oszillometrisch (Arteriograph) gemessener CSBP:	99
Abbildung 53: Beispielhafte Messkurven gemessen mit Arteriograph: ohne/mit Möglichkeit der automatisierten grafischen Auswertung	101
Abbildung 54: Vergleich McEniery [27] (links) vs. eigene Werte (rechts)	105
Abbildung 55: Referenzwerte der aortalen Pulswellengeschwindigkeit bei Jungen und Mädchen; nach [103].....	106
Abbildung 56: Invasiv vs. oszillometrisch (Arteriograph) gemessene PWV:...	110
Abbildung 57: Lineares Modell des Korrekturfaktors – nach Werten von Qasem et al. [132].....	113
Abbildung 58: Vergleich korrigierte vs. nicht korrigierte PWV (Männer)	113
Abbildung 59: Einfluss der Reflexion auf Laufzeiten; nach [133].....	114
Abbildung 60: Alx - Mathematisches Modell zur Erklärung des Altersverlaufs nach Namasivayam et al. [139]	118
Abbildung 61: Invasiv vs. oszillometrisch (Arteriograph) gemessener Aix:.....	120
Abbildung 62: Auswirkung der Reservoirfunktion auf den intra-ortalen Druck; nach Tyberg et al. [141]	122

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Risikofaktoren / Surrogate eines erhöhten kardiovaskulären Risikos, die mit erhöhter Arterieller Gefäßsteifigkeit assoziiert sind.....	19
Tabelle 2:	Prognostische Bedeutung der Arteriellen Gefäßsteifigkeit	23
Tabelle 3:	Einteilung der Studienpopulation.....	25
Tabelle 4:	Klinische Parameter der Studienpopulation	27
Tabelle 5:	Hämodynamische Charakterisierung der Patientenpopulation....	40
Tabelle 6:	Vergleich CSBP (SD) und ANOVA der In CSBP zwischen den Geschlechtern je nach Altersgruppe	43
Tabelle 7:	Vergleich PP Amp (SD) und ANOVA zwischen den Geschlechtern je nach Altersgruppe	44
Tabelle 8:	Qualitätskriterien bei der PWV-Messung.....	50
Tabelle 9:	Anteil (in %) der originalen PWV-Werte nach Anwendung der verschiedenen Qualitätskriterien (siehe Tabelle 8) aufgeteilt nach Altersgruppen und Geschlecht	52
Tabelle 10:	ANCOVA – Vergleich der PWV zwischen den Geschlechtern je nach Altersgruppe	56
Tabelle 11:	ANCOVA – Vergleich der PWV zwischen Gesunden und Nicht-Gesunden	57
Tabelle 12:	Korrelation (Spearman´s rho) zwischen PWV, Jugulum-Symphysen-Abstand, Körpergröße und Quotienten aus Jugulum-Symphysen-Abstand und Körpergröße	58
Tabelle 13:	Schrittweise Regression – Einfluss verschiedener Variablen auf die Pulswellengeschwindigkeit	59
Tabelle 14:	ANCOVA – Vergleich Alx zwischen Gesunden und Nicht-Gesunden.....	63
Tabelle 15:	Schrittweise Regression – Einfluss verschiedener Variablen auf die Parameter der Gefäßsteifigkeit.....	66
Tabelle 16:	Assoziation zwischen Alter und Gefäßsteifigkeitsparametern	67
Tabelle 17:	Deskriptive Statistik der untersuchten Patientenpopulation (n=1.434).....	69
Tabelle 18:	Korrelation der Risikoscores mit Parametern der Arteriellen Gefäßsteifigkeit bei Männern (a) und Frauen (b)	71
Tabelle 19:	Lineare Regressionsmodelle bzgl. Kardiovaskulärer Risikofaktoren und Parameter der Arteriellen Gefäßsteifigkeit....	72

Tabelle 20:	Vergleich zwischen Hochrisiko-Gruppe (Reynolds Risk Score $\geq 20\%$) und unterem Tertil (Reynolds Risk Score $\leq 1,53\%$)	75
Tabelle 21:	Vergleich zwischen Hochrisiko-Gruppe (Procam-Risikoscore $\geq 20\%$) und unterem Tertil (Procam-Risikoscore $\leq 1,3\%$)	78
Tabelle 22:	Vergleich zwischen Hochrisiko-Gruppe (ESC SCORE $\geq 5\%$) und unterem Tertil (ESC SCORE $\leq 0,64\%$).....	81
Tabelle 23:	Vergleich zwischen Hochrisiko-Gruppe (Framingham Risk Score $\geq 20\%$) und unterem Tertil (Framingham Risk Score $\leq 6\%$)	84
Tabelle 24	Deskriptive Statistik der weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren	85
Tabelle 25:	Korrelationen zu den weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren bei Männern (a) und Frauen (b)	86
Tabelle 26:	Klassierung der Variablen	87
Tabelle 27:	Ergebnisse bisheriger Studien bzgl. eines Geschlechtsunterschiedes der PWV	103
Tabelle 28:	Arteriograph im Vergleich zu anderen Meßsystemen (Korrelationskoeffizienten für PWV und Alx)	107
Tabelle 29:	Vergleich der Ergebnisse unserer schrittweisen Regressionsanalysen (bzgl. PWV und RT) mit denen anderer Arbeitsgruppen.....	108
Tabelle 30:	Lokale PWV entlang der oberen Extremität; nach [129].....	109
Tabelle 31:	PWV und Bestimmung des kardiovaskulären Risikos; nach Boutouyrie et al. [80].....	123
Tabelle 32:	Risikoscores und Arterielle Gefäßsteifigkeit	126
Tabelle 33:	Variablen, die zum Aufbau des proportionalen Hazardmodell nach Cox.....	129
Tabelle 34:	Koeffizienten zur Berechnung des ESC Score.....	132

9 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Terminus (<i>ggf. in englischer Sprache</i>)
ACE-Hemmer	Angiotensin converting enzyme-Hemmer
AIx	Augmentationsindex (<i>Augmentation index</i>)
ANCOVA	Kovarianzanalyse (<i>analysis of covariance</i>)
ANOVA	Varianzanalyse (<i>analysis of variance</i>)
aoPWV	aortale PWV
AP	Augmentationsdruck (<i>augmentation pressure</i>)
AT1-Antagonist	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonist
baPWV	Brachialis-Knöchel-PWV (<i>brachial-ankle PWV</i>)
CDBP	zentral-aortaler diastolischer Blutdruck (<i>central diastolic blood pressure</i>)
cfPWV	Carotis-Femoralis-PWV (<i>carotid-femoral PWV</i>)
COPD	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>)
CPP	zentral-aortaler Pulsdruck (<i>central pulse pressure</i>)
crPWV	Carotis-Radialis-PWV (<i>carotid-radial PWV</i>)
CSBP	zentral-aortaler systolischer Blutdruck (<i>central systolic blood pressure</i>)
CVM	kardiovaskuläre Mortalität (<i>cardiovascular mortality</i>)
DBP	Diastolischer Blutdruck (<i>diastolic blood pressure</i>)
ESC	European Society of Cardiology
FRS	Framingham Risk Score
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GM	allgemeine Mortalität (<i>general mortality</i>)
HbA1c	Glykohämoglobin, Hämoglobin A1c
hbPWV	Herz-Brachialis PWV (<i>heart-brachial PWV</i>)
HDL	Lipoprotein hoher Dichte (<i>high-density lipoproteine</i>)
hfPWV	Herz-Femoralis PWV (<i>heart-brachial PWV</i>)
HR	Herzfrequenz (<i>heart rate</i>)
hsCRP	hochsensitives C-reaktives-Protein
IQR	Interquartilenabstand (<i>interquartile range</i>)
Jug-Sy	Jugulum-Symphysen-Abstand
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	Lipoprotein niederer Dichte (<i>low-density lipoproteine</i>)
MAP	mittlerer arterieller Druck (<i>mean arterial pressure</i>)
MDN	Median
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease Study

MW	Mittelwert
n.s.	nicht signifikant (auf dem Niveau von $p=0.05$)
PDBP	peripherer diastolischer Blutdruck (<i>peripheral diastolic blood pressure</i>)
perPWV	periphere PWV
PP	Pulsdruck (<i>pulse pressure</i>)
PPP	peripherer Blutdruck (<i>peripheral pulse pressure</i>)
PP Amp	Pulsdruckamplifikation (<i>pulse pressure amplification</i>)
PSBP	peripherer systolischer Blutdruck (<i>peripheral systolic blood pressure</i>)
PTCA	Perkutane transluminale coronare Angioplastie
PWV	Pulswellengeschwindigkeit (<i>pulse wave velocity</i>)
RT	Reflexionszeit (<i>reflection time</i>)
SBP	systolischer Blutdruck (<i>systolic blood pressure</i>)
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
SE	Standardfehler (<i>standard error</i>)

10 Literatur

1. Baulmann, J., et al., [*Arterial stiffness and pulse wave analysis*]. Dtsch Med Wochenschr. 135 Suppl 1: p. S4-14.
2. O'Rourke, M.F. and J. Hashimoto, *Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective*. J Am Coll Cardiol, 2007. 50(1): p. 1-13.
3. Hales, S., *Statistical essays, containing Haemastaticks*, 1733, Hafner Publishing: New York.
4. McDonald, D.A. and M.G. Taylor, *The hemodynamics of the arterial circulation*. Prog Biophys Chem, 1953. 9: p. 107-173.
5. MacKenzie, I.S., Wilkinson, I. B. and Cockcroft, J. R., *Assessment of arterial stiffness in clinical practice*. Q J Med, 2002. 95: p. 67-74.
6. Laurent, S., et al., *Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications*. Eur Heart J, 2006. 27(21): p. 2588-605.
7. Bramwell JC, H.A., *Velocity of transmission of the pulse wave and elasticity of arteries*. Lancet, 1922. 1(1): p. 891-892.
8. RD Latham, N.W., P Sipkema, BJ Rubal, P Reuderink and JP Murgo, *Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures*. Circulation., 1985. 72(6): p. 1257-69.
9. Apter, J.T., *Correlation of visco-elastic properties with microscopic structure of large arteries. IV. Thermal responses of collagen, elastin, smooth muscle, and intact arteries*. Circ Res, 1967. 21(6): p. 901-18.
10. Benetos, A., et al., *Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries*. Arterioscler Thromb, 1993. 13(1): p. 90-7.
11. Nurnberger, J., et al., [*Pulse wave reflection. Determination, extent of influence, analysis and use options*]. Dtsch Med Wochenschr, 2004. 129(3): p. 97-102.
12. McEniery, C.M., et al., *Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans*. Hypertension, 2006. 48(4): p. 602-8.
13. Nichols WW, O.R.M., *McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles*. 3rd ed1990, London: Edward Arnold.
14. Roman, M.J., et al., *Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study*. Hypertension, 2007. 50(1): p. 197-203.
15. Protogerou, A.D., et al., *Central blood pressures: do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target?* Journal of Hypertension, 2007. 25(2): p. 265-72.
16. Heidrich, J., et al., [*Classical risk factors for myocardial infarction and total mortality in the community--13-year follow-up of the MONICA Augsburg cohort study*]. Z Kardiol, 2003. 92(6): p. 445-54.
17. Graham, *Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the second joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention.*, in *ESC guidelines2007*.
18. Wilson, P.W., et al., *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories*. Circulation, 1998. 97(18): p. 1837-47.
19. Hense, H.W., et al., *Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany--results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts*. Eur Heart J, 2003. 24(10): p. 937-45.

20. Assmann, G., P. Cullen, and H. Schulte, *Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study*. *Circulation*, 2002. 105(3): p. 310-5.
21. Conroy, R.M., et al., *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project*. *Eur Heart J*, 2003. 24(11): p. 987-1003.
22. Ridker, P.M., et al., *Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score*. *Jama*, 2007. 297(6): p. 611-9.
23. Ridker, P.M., et al., *C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men*. *Circulation*, 2008. 118(22): p. 2243-51.
24. Mora, S., K. Musunuru, and R.S. Blumenthal, *The clinical utility of high-sensitivity C-reactive protein in cardiovascular disease and the potential implication of JUPITER on current practice guidelines*. *Clin Chem*, 2009. 55(2): p. 219-28.
25. Cesari, M., et al., *Is homocysteine important as risk factor for coronary heart disease?* *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2005. 15(2): p. 140-7.
26. Ryan, T.P., et al., *Increased cardiovascular risk associated with reduced kidney function*. *Am J Nephrol*, 2009. 29(6): p. 620-5.
27. McEniery CM, Y., Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR; ACCT Investigators., *Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT)*. *J Am Coll Cardiol.*, 2005. 46(9): p. 1753-60. Epub 2005 Oct 10.
28. Ferreira, I., et al., *The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study*. *Arch Intern Med*, 2005. 165(8): p. 875-82.
29. Kool, M.J., et al., *Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers*. *J Am Coll Cardiol*, 1993. 22(7): p. 1881-6.
30. Kingwell, B.A., et al., *Arterial compliance increases after moderate-intensity cycling*. *Am J Physiol*, 1997. 273(5 Pt 2): p. H2186-91.
31. Simon, A.C., et al., *Evidence of early degenerative changes in large arteries in human essential hypertension*. *Hypertension*, 1985. 7(5): p. 675-80.
32. Wilkinson, I.B., et al., *Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 39(6): p. 1005-11.
33. Riley, W.A., et al., *Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular disease risk factors in the young. Bogalusa Heart Study*. *Arteriosclerosis*, 1986. 6(4): p. 378-86.
34. Meaney, E., et al., *Increased arterial stiffness in children with a parental history of hypertension*. *Pediatr Cardiol*, 1999. 20(3): p. 203-5.
35. Henry, R.M., et al., *Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study*. *Circulation*, 2003. 107(16): p. 2089-95.
36. Schram, M.T., et al., *Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study*. *Hypertension*, 2004. 43(2): p. 176-81.
37. Watabe, D., et al., *Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and arterial stiffness: the Ohasama study*. *Am J Hypertens*, 2006. 19(12): p. 1199-205.
38. Yasmin, et al., *Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005. 25(2): p. 372.

39. Bortolotto, L.A., et al., *Plasma homocysteine, aortic stiffness, and renal function in hypertensive patients*. Hypertension, 1999. 34(4 Pt 2): p. 837-42.
40. Kobayashi, K., et al., *Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity*. Atherosclerosis, 2004. 173(1): p. 13-18.
41. Benetos, A., et al., *Influence of angiotensin II type 1 receptor polymorphism on aortic stiffness in never-treated hypertensive patients*. Hypertension, 1995. 26(1): p. 44-7.
42. Wojciechowska, W., et al., *Association of peripheral and central arterial wave reflections with the CYP11B2 -344C allele and sodium excretion*. J Hypertens, 2004. 22(12): p. 2311-9.
43. Ogawa, T., et al., *Relation of stiffness parameter beta to carotid arteriosclerosis and silent cerebral infarction in patients on chronic hemodialysis*. Int Urol Nephrol, 2009. 41(3): p. 739-45.
44. Laurent, S., P. Boutouyrie, and P. Lacolley, *Structural and genetic bases of arterial stiffness*. Hypertension, 2005. 45(6): p. 1050-5.
45. Lakatta, E.G. and D. Levy, *Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease*. Circulation, 2003. 107(1): p. 139-46.
46. Blacher, J., et al., *Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients*. Hypertension, 1999. 33(5): p. 1111-7.
47. Scuteri, A., et al., *Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study*. J Hypertens, 2005. 23(6): p. 1211-6.
48. Weber, T., et al., *Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease*. Circulation, 2004. 109(2): p. 184-9.
49. Nurnberger, J., et al., *Augmentation index is associated with cardiovascular risk*. J Hypertens, 2002. 20(12): p. 2407-14.
50. Shoji, T., et al., *Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease*. J Am Soc Nephrol, 2001. 12(10): p. 2117-24.
51. Laurent, S., et al., *Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients*. Hypertension, 2001. 37(5): p. 1236-41.
52. Cruickshank, K., et al., *Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? Circulation, 2002. 106(16): p. 2085-90.*
53. Meaume, S., et al., *Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular disease in subjects over 70 years old*. J Hypertens, 2001. 19(5): p. 871-7.
54. Sutton-Tyrrell, K., et al., *Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults*. Circulation, 2005. 111(25): p. 3384-90.
55. Inoue, N., et al., *Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men*. Circ J, 2009. 73(3): p. 549-53.
56. Willum-Hansen, T., et al., *Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population*. Circulation, 2006. 113(5): p. 664-70.
57. Laurent, S., et al., *Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension*. Stroke, 2003. 34(5): p. 1203-6.
58. Stefanadis, C., et al., *Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischaemic heart disease*. Eur Heart J, 2000. 21(5): p. 390-6.
59. London, G.M., et al., *Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure*. Hypertension, 2001. 38(3): p. 434-8.

60. Blacher, J., et al., *Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease*. Hypertension, 1998. 32(3): p. 570-4.
61. Chirinos, J.A., et al., *Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease*. Hypertension, 2005. 45(5): p. 980-5.
62. Lee, H.K., et al., *Role of high augmentation index in spontaneous intracerebral haemorrhage*. Asian J Surg. 33(1): p. 42-50.
63. Weber, T., et al., *Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions*. Eur Heart J, 2005. 26(24): p. 2657-63.
64. Ueda, H., et al., *The timing of the reflected wave in the ascending aortic pressure predicts restenosis after coronary stent placement*. Hypertens Res, 2004. 27(8): p. 535-40.
65. Mortensen, K., et al., *Augmentation index relates to progression of aortic disease in adults with Marfan syndrome*. Am J Hypertens, 2009. 22(9): p. 971-9.
66. Jankowski, P., et al., *Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients*. Hypertension, 2008. 51(4): p. 848-55.
67. Pini, R., et al., *Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARe Dicomano Study*. J Am Coll Cardiol, 2008. 51(25): p. 2432-9.
68. Nakayama, Y., et al., *Pulsatility of ascending aortic pressure waveform is a powerful predictor of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty*. Circulation, 2000. 101(5): p. 470-2.
69. Jondeau, G., et al., *Central pulse pressure is a major determinant of ascending aorta dilation in Marfan syndrome*. Circulation, 1999. 99(20): p. 2677-81.
70. Yusuf, S., et al., *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*. N Engl J Med, 2000. 342(3): p. 145-53.
71. Devereux, R.B., et al., *Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial*. Circulation, 2004. 110(11): p. 1456-62.
72. Manisty, C.H., et al., *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*. Hypertension, 2009. 54(4): p. 724-30.
73. Hirata, K., et al., *Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor 'beyond blood pressure lowering': beyond blood pressure or beyond the brachial artery?* J Hypertens, 2005. 23(3): p. 551-6.
74. Williams, B. and P.S. Lacy, *Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) study: CAFE-Heart Rate*. J Am Coll Cardiol, 2009. 54(8): p. 705-13.
75. Safar, M.E., et al., *Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease*. Hypertension, 2002. 39(3): p. 735-8.
76. Hashimoto, J., Y. Imai, and M.F. O'Rourke, *Monitoring of antihypertensive therapy for reduction in left ventricular mass*. Am J Hypertens, 2007. 20(11): p. 1229-33.
77. Verbeke, F., et al., *Noninvasive assessment of local pulse pressure: importance of brachial-to-radial pressure amplification*. Hypertension, 2005. 46(1): p. 244-8.
78. Blacher, J., et al., *Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease*. Circulation, 1999. 99(18): p. 2434-9.

79. Meaume, S., et al., *Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age*. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2001. 21(12): p. 2046-50.
80. Boutouyrie, P., et al., *Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study*. *Hypertension*, 2002. 39(1): p. 10-5.
81. Shokawa, T., et al., *Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study*. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 2005. 69(3): p. 259-64.
82. Mattace-Raso, F.U., et al., *Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study*. *Circulation*, 2006. 113(5): p. 657-63.
83. Ohishi, M., et al., *The combination of chronic kidney disease and increased arterial stiffness is a predictor for stroke and cardiovascular disease in hypertensive patients*. *Hypertens Res*, 2011. 34(11): p. 1209-1215.
84. Huang, C.M., et al., *Central versus ambulatory blood pressure in the prediction of all-cause and cardiovascular mortalities*. *Journal of Hypertension*, 2011. 29(3): p. 454-9.
85. Schmermund, A., et al., *Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: rationale and design of the Heinz Nixdorf RECALL Study*. *Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle*. *Am Heart J*, 2002. 144(2): p. 212-8.
86. Jockel-Schneider, Y., et al., *Arterial Stiffness and Pulse Wave Reflection Are Increased in Patients Suffering from Severe Periodontitis*. *PLoS ONE*, 2014. 9(8): p. e103449.
87. Illyes, M., *A new and fast screening method for measuring complex hemodynamical parameters and arterial stiffness noninvasively with a simple arm cuff*. *American Journal of Hypertension*, 2005. 18(5).
88. Pauca AL, O.R.M., Kon ND., *Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform*. *Hypertension.*, 2001. 38(4): p. 932-7.
89. Horvath, I.G., et al., *Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity*. *Journal of Hypertension*, 2010. 28(10): p. 2068-75.
90. Miyashita, H., *Clinical Assessment of Central Blood Pressure*. *Current Hypertension Reviews*, 2012. 8(2): p. 80.
91. Chen, C.H., et al., *Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function*. *Circulation*, 1997. 95(7): p. 1827-36.
92. Hickson, S.S., et al., *The accuracy of central SBP determined from the second systolic peak of the peripheral pressure waveform*. *Journal of Hypertension*, 2009. 27(9): p. 1784.
93. Martin Bland, J. and D. Altman, *Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement*. *The lancet*, 1986. 327(8476): p. 307-310.
94. Vaccarino, V., T.R. Holford, and H.M. Krumholz, *Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2000. 36(1): p. 130-8.
95. Waddell TK, D.A., Medley TL, Cameron JD, Kingwell BA., *Carotid pressure is a better predictor of coronary artery disease severity than brachial pressure*. *Hypertension.*, 2001. 38(4): p. 927-31.

96. Jatoi, N.A., et al., *Assessment of arterial stiffness in hypertension: comparison of oscillometric (Arteriograph), piezoelectronic (Complior) and tonometric (SphygmoCor) techniques**. J Hypertens, 2009.
97. Nemeth, Z., K. Moczar, and G. Deak, *Evaluation of the Tensioday ambulatory blood pressure monitor according to the protocols of the British Hypertension Society and the Association for the Advancement of Medical Instrumentation*. Blood Press Monit, 2002. 7(3): p. 191-7.
98. McAlister, F.A. and S.E. Straus, *Evidence based treatment of hypertension. Measurement of blood pressure: an evidence based review*. BMJ, 2001. 322(7291): p. 908-11.
99. Gomez-Marin, O., R.J. Prineas, and L. Rastam, *Cuff bladder width and blood pressure measurement in children and adolescents*. J Hypertens, 1992. 10(10): p. 1235-41.
100. McEniery, C.M., et al., *Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II*. Hypertension, 2008. 51(6): p. 1476-1482.
101. Avolio, A.P., et al., *Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data*. Hypertension, 2009. 54(2): p. 375-83.
102. Members, A.T.F., et al., *2013 ESH/ESC 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)*. European heart journal, 2013.
103. Rajkumar, C., et al., *Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women*. J Am Coll Cardiol, 1997. 30(2): p. 350-6.
104. Mozaffarian, D., et al., *Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2015. 131(4): p. e29-322.
105. Benetos, A., et al., *Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients*. Circulation, 1996. 94(4): p. 698-703.
106. Rajzer, M.W., et al., *Aortic pulse wave velocity in young normotensives with a family history of hypertension*. J Hypertens, 1999. 17(12 Pt 2): p. 1821-4.
107. Amar, J., et al., *Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study*. J Hypertens, 2001. 19(3): p. 381-7.
108. Tomiyama, H., et al., *Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement--a survey of 12517 subjects*. Atherosclerosis, 2003. 166(2): p. 303-9.
109. Blacher, J., et al., *Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease*. Kidney Int, 2003. 63(5): p. 1852-60.
110. Oren, A., et al., *Aortic stiffness and carotid intima-media thickness: two independent markers of subclinical vascular damage in young adults?* Eur J Clin Invest, 2003. 33(11): p. 949-54.
111. Hansen, T.W., et al., *Relation between insulin and aortic stiffness: a population-based study*. J Hum Hypertens, 2004. 18(1): p. 1-7.
112. McEniery, C.M., et al., *Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults*. Hypertension, 2005. 46(1): p. 221-6.
113. Alecu, C., et al., *Determinants of arterial stiffness in an apparently healthy population over 60 years*. J Hum Hypertens, 2006. 20(10): p. 749-56.
114. Liu, X.N., et al., *[Determination of the aortic pulse wave velocity in 545 healthy subjects]*. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 2006. 27(4): p. 356-8.
115. Koivistoinen, T., et al., *Pulse wave velocity reference values in healthy adults aged 26-75 years*. Clin Physiol Funct Imaging, 2007. 27(3): p. 191-6.

116. Wang, X., et al., *Reference values of brachial-ankle pulse wave velocity for Northern Chinese*. Chin Med J (Engl), 2009. 122(18): p. 2103-6.
117. Albaladejo, P., et al., *Influence of sex on the relation between heart rate and aortic stiffness*. J Hypertens, 2003. 21(3): p. 555-62.
118. Havlik, R.J., et al., *High-density lipoprotein cholesterol and vascular stiffness at baseline in the activity counseling trial*. Am J Cardiol, 2001. 87(1): p. 104-7, A9.
119. Kidawa, M., et al., *Arterial dysfunction in syndrome X: results of arterial reactivity and pulse wave propagation tests*. Heart, 2003. 89(4): p. 422-6.
120. Mitchell, G.F., et al., *Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study*. Hypertension, 2004. 43(6): p. 1239-45.
121. Filipovsky, J., et al., *Large artery stiffness and pulse wave reflection: results of a population-based study*. Blood Press, 2005. 14(1): p. 45-52.
122. McEniery, C.M., et al., *Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT)*. J Am Coll Cardiol, 2005. 46(9): p. 1753-60.
123. Vermeersch, S.J., et al., *Age and gender related patterns in carotid-femoral PWV and carotid and femoral stiffness in a large healthy, middle-aged population*. J Hypertens, 2008. 26(7): p. 1411-9.
124. Hidvégi, E.V., et al., *Reference values of aortic pulse wave velocity in a large healthy population aged between 3 and 18 years*. Journal of Hypertension, 2013. 31(2): p. 425-426 10.1097/HJH.0b013e32835c0238.
125. Cecelja, M. and P. Chowienczyk, *Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review*. Hypertension, 2009. 54(6): p. 1328-36.
126. Magometschnigg, D., *[Blood pressure and arterial stiffness. A comparison of two devices for measuring augmentation index and pulse wave velocity]*. Wien Med Wochenschr, 2005. 155(17-18): p. 404-10.
127. Baulmann, J., et al., *A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods*. J Hypertens, 2008. 26(3): p. 523-8.
128. Rajzer, M.W., et al., *Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph*. J Hypertens, 2008. 26(10): p. 2001-7.
129. Accetto, R.B., T, *Comparison of Tonometric and Oscillometric Method for Measuring Arterial Stiffness*.: Journal of Hypertension, 2010 28 p. e260.
130. Trachet, B., et al., *Numerical validation of a new method to assess aortic pulse wave velocity from a single recording of a brachial artery waveform with an occluding cuff*. Ann Biomed Eng. 38(3): p. 876-88.
131. Bjarnegård, N. and T. Länne, *Arterial properties along the upper arm in humans: age-related effects and the consequence of anatomical location*. Journal of Applied Physiology, 2010. 108(1): p. 34-38.
132. van der Heijden-Spek, J.J., et al., *Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study*. Hypertension, 2000. 35(2): p. 637-42.
133. Segers, P., et al., *Assessment of pressure wave reflection: getting the timing right!* Physiol Meas, 2007. 28(9): p. 1045-56.
134. Qasem, A. and A. Avolio, *Determination of aortic pulse wave velocity from waveform decomposition of the central aortic pressure pulse*. Hypertension, 2008. 51(2): p. 188-95.
135. Westerhof, B.E., et al., *Location of a reflection site is elusive: consequences for the calculation of aortic pulse wave velocity*. Hypertension, 2008. 52(3): p. 478-83.

136. Sugawara, J., et al., *Age-associated elongation of the ascending aorta in adults*. JACC Cardiovasc Imaging, 2008. 1(6): p. 739-48.
137. Hermeling, E., et al., *Confluence of incident and reflected waves interferes with systolic foot detection of the carotid artery distension waveform*. J Hypertens, 2008. 26(12): p. 2374-80.
138. Chung, J.W., et al., *Reference values for the augmentation index and pulse pressure in apparently healthy Korean subjects*. Korean Circ J. 40(4): p. 165-71.
139. Li, Y., et al., *Reference values for the arterial pulse wave in Chinese*. Am J Hypertens, 2008. 21(6): p. 668-73.
140. Wojciechowska, W., et al., *Reference values in white Europeans for the arterial pulse wave recorded by means of the SphygmoCor device*. Hypertens Res, 2006. 29(7): p. 475-83.
141. Namasivayam, M., A. Adji, and M.F. O'Rourke, *Aortic augmentation index and aging: mathematical resolution of a physiological dilemma?* Hypertension. 56(1): p. e9-10.
142. Davies, J.E., et al., *The arterial reservoir pressure increases with aging and is the major determinant of the aortic augmentation index*. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 298(2): p. H580-6.
143. Tyberg, J.V., et al., *Wave intensity analysis and the development of the reservoir-wave approach*. Med Biol Eng Comput, 2009. 47(2): p. 221-32.
144. Ioannou, C.V., et al., *Hemodynamics induced after acute reduction of proximal thoracic aorta compliance*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2003. 26(2): p. 195-204.
145. Kelly, R.P., R. Tunin, and D.A. Kass, *Effect of reduced aortic compliance on cardiac efficiency and contractile function of in situ canine left ventricle*. Circ Res, 1992. 71(3): p. 490-502.
146. Rogers, W.J., et al., *Age-associated changes in regional aortic pulse wave velocity*. J Am Coll Cardiol, 2001. 38(4): p. 1123-9.
147. Sehestedt, T., et al., *Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE*. Eur Heart J. 31(7): p. 883-91.
148. Nemcsik, J., et al., *Validation of Arteriograph – A New Oscillometric Device to Measure Arterial Stiffness in Patients on Maintenance Hemodialysis*. Kidney and Blood Pressure Research, 2009. 32(3): p. 223-229.
149. Tsuchikura, S., et al., *Brachial-ankle pulse wave velocity as an index of central arterial stiffness*. J Atheroscler Thromb. 17(6): p. 658-65.
150. Tanaka, H., et al., *Comparison between carotid-femoral and brachial-ankle pulse wave velocity as measures of arterial stiffness*. J Hypertens, 2009. 27(10): p. 2022-7.
151. Song, B.G., et al., *Pulse wave velocity is more closely associated with cardiovascular risk than augmentation index in the relatively low-risk population*. Heart Vessels, 2009. 24(6): p. 413-8.
152. Kovaite, M., et al., *[Relationship of arterial wall parameters to cardiovascular risk factors and cardiovascular risk assessed by SCORE system]*. Medicina (Kaunas), 2007. 43(7): p. 529-41.
153. Rebrov, A.P., et al., *[Arterial stiffness and risk factors of cardiovascular disease]*. Ter Arkh, 2009. 81(3): p. 54-7.
154. Nijdam, M.E., et al., *Pulse pressure amplification and risk of cardiovascular disease*. Am J Hypertens, 2008. 21(4): p. 388-92.
155. van Trijp, M.J., et al., *Non-invasively measured structural and functional arterial characteristics and coronary heart disease risk in middle aged and elderly men*. Atherosclerosis, 2006. 187(1): p. 110-5.
156. Van Trijp, M.J., et al., *Noninvasive arterial measurements of vascular damage in healthy young adults: relation to coronary heart disease risk*. Ann Epidemiol, 2006. 16(2): p. 71-7.

157. Duprez, D.A., et al., *Determinants of radial artery pulse wave analysis in asymptomatic individuals*. Am J Hypertens, 2004. 17(8): p. 647-53.

11 Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Stefan Störk für seine exzellente und herzliche Betreuung meiner Arbeit, Beratung und Förderung in sämtlichen Fragen bezüglich Statistik und wissenschaftlichem Arbeiten.

Ich bedanke mich bei Herrn Professor Dr. Ertl für die Überlassung des Themas.

Des Weiteren danke ich Dr. med. Johannes Baulmann, der durch seinen unermüdlichen Einsatz und Begeisterung für die Arterielle Gefäßsteifigkeit den Anstoß zu meiner Doktorarbeit gab.

Und – last, but not least – gilt besonderer Dank meinen Eltern, die mir nicht nur mein Medizinstudium ermöglichten, sondern mich auch in meiner Dissertation stets unterstützten.

12 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Michael Needré
Geburtsdatum /-ort: 13.09.1982 / Bonn
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Familienstand: Ledig

Schulbildung

1989 – 1993 Grundschule Bonn-Röttgen
1993 – 2002 Carl von Ossietzky-Gymnasium, Bonn

Zivildienst

2002 – 2003 Malteser-Krankenhaus (Krankenpflege), Bonn

Studium

2004 – 2005 Karl-Franzens-Universität Graz, Österreich
2005 – 2007 Semmelweis-Universität Budapest, Ungarn
07/2007 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2007 – 2011 Julius-Maximilians-Universität Würzburg
11/2011 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note "gut"
11/2011 Erteilung der Approbation als Arzt

Famulaturen

02/2008 – 09/2008 Innere Medizin, diverse Krankenhäuser in Bonn
02/2009 – 03/2009 Chirurgie, ‚37‘ Military Hospital, Accra, Ghana
03/2010 – 04/2010 Praxis für Allgemeinmedizin, Rheinbach

Praktisches Jahr

08/2010 – 11/2010 Chirurgie, Tumaini University, Moshi, Tansania
Kilimanjaro Christian Medical Centre
12/2010 – 01/2011 Innere Medizin, McGill University, Montréal, Kanada

02/2011 – 03/2011 Royal Victoria Hospital (Nephrologie)
Innere Medizin, Mount Sinai School of Medicine,
New York, US
James J. Peters VA Medical Center (Pulmonologie
/Intensivmedizin)
04/2011 – 07/2011 Elmhurst Hospital Center (Nephrologie)
Radiologie, Universität Würzburg
Universitätsklinik Würzburg

Ärztliche Tätigkeit

04/2012 – 01/2013 Medizinische Klinik und Poliklinik I,
Universitätsklinikum Bonn
04/2013 – 11/2014 Innere Medizin, Spital Schwyz
01/2015 – 12/2016 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin,
UniversitätsSpital Zürich
08/2017 – Klinik für Allgemeine Innere Medizin und
Gastroenterologie,
HELIOS Klinikum Berlin-Buch

Berlin, den 21. Juli 2018