

**Vergleich einer neuen oszillometrischen versus einer
etablierten tonometrischen Methode zur Bestimmung
der arteriellen Gefäßsteifigkeit**

INAUGURAL- DISSERTATION

**zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn**

vorgelegt von

**Susanna Katharina Rickert
aus Bonn**

2007

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Thomas Mengden
2. Gutachter: Prof. Dr. Max P. Baur

Tag der Mündlichen Prüfung: 30.10.2007

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik, Bonn
Prof. Dr. med. H. Vetter

"Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert"

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis:	Seite 6
Zusammenfassung:	Seite 7
Einleitung:	Seite 8- 12
Material und Methoden:	Seite 13- 18
Ergebnisse:	Seite 19- 25
Diskussion und Schlussfolgerung:	Seite 26- 33
Literaturnachweis:	Seite 34- 40
Anhang:	Seite 41
Lebenslauf:	Seite 43

Abkürzungsverzeichnis

AIx	Augmentations-Index
AI@HR75 %SC	Augmentations-Index bei 75bpm mit SphygmoCor
AI@HR80 %ArtG	Augmentations-Index bei 80bpm mit Arteriograph
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ArtG	Arteriograph
AT1	Angiotensin 1-Rezeptor
AT2	Angiotensin 2-Rezeptor
BMI	Body Mass Index
bpm	beats per minute (Herzfrequenz)
DBD	Diastolischer Blutdruck
EKG	Elektrokardiogramm
HR	Herzfrequenz
KHK	Koronare Herzkrankheit
MAD	Mittlerer Arterieller Druck
n	Anzahl
NYHA	New York Heart Association (Klassifikation der Herzinsuffizienz)
PP	Blutdruckamplitude
PWA	Pulswellen-Analyse
PWV	Pulswellen-Geschwindigkeit
r	Korrelationskoeffizient
SBD	Systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung
SC	SphygmoCor
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
vs.	versus

1. ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Arterielle Gefäßsteifigkeit ist eng assoziiert mit kardiovaskulärem Gesamtrisiko. Die Pulswellen-Geschwindigkeit (PWV) ist ein direktes, der Augmentations-Index (Alx) ein indirektes Maß für arterielle Steifigkeit. Der Augmentations-Index gilt außerdem als direktes Maß für Pulswellen-Reflexion. Die Messung der aorto-femorale PWV sowie die Pulswellen-Analyse (PWA) mittels Applanationstonometrie genießen seit Jahren breite Akzeptanz, sind jedoch stark vom Untersucher abhängig, sehr zeitaufwändig und kostenintensiv. Kürzlich wurde eine neue Methode entwickelt, welche oszillometrisch am Oberarm aufgezeichnete Blutdruckkurven hinsichtlich arterieller Steifigkeitsparameter analysiert. Ziel unserer Studie ist, die herkömmliche tonometrische (SphygmoCor) mit der neuen oszillometrischen Methode (Arteriograph) zu vergleichen.

Material und Methoden: Die PWV wurde bei 39 Patienten und Probanden jeweils 5 mal tonometrisch (Strecke A. carotis-A. femoralis) mittels SphygmoCor (AtCor Medical, Sydney) sowie 4 mal oszillometrisch (A. brachialis) mittels Arteriograph (Tensiomed, Budapest) bestimmt. Der Alx wurde mit SphygmoCor (SC) zweimal und mit Arteriograph (ArtG) 4 mal gemessen. Anschließend wurden diese Parameter hinsichtlich ihrer Korrelation zueinander, sowie zu Alter, Herzfrequenz (HR), Cholesterin und SCORE überprüft.

Ergebnisse: Der Vergleich der PWV-Messung zwischen Applanationstonometrie und oszillometrischer Methode hat eine Korrelation von $r=0,580$ ($p<0,0001$) ergeben. Im höchsten Drittel der $PWV>8,4\text{m/s}$ zeigte sich eine im Arteriograph systematisch zu niedrig gemessene PWV (SC $10,52\pm 1,7\text{m/s}$ vs ArtG $8,8\pm 1,4\text{m/s}$; $r=0,25$; $p=0,08$). Bei der Messung des Alx ist die Korrelation zwischen SC und ArtG hoch signifikant mit $r=0,812$ ($p<0,0001$).

Schlussfolgerung: Die oszillometrische Bestimmung von arteriellen Steifigkeitsparametern mittels des sehr einfach anzuwendenden, Untersucherunabhängigen und kostengünstigen Arteriograph birgt ein großes klinisches Potential zur kardiovaskulären Risikostratifizierung. Die z.T. schlechte Korrelation im Bereich der hohen PWV erfordert weitere Entwicklungsarbeit.

2.EINLEITUNG

2.1 Allgemeine Einleitung

Herz-Kreislaufkrankungen führen in den westlichen Industrienationen die Mortalitäts- und Morbiditätsstatistiken an. Mittlerweile ist die arterielle Steifigkeit als eine der Hauptdeterminanten des erhöhten systolischen Blutdrucks und der erhöhten Blutdruckamplitude in der alternden Gesellschaft akzeptiert (Baulmann J et al., 2004). Somit ist arterielle Steifigkeit wesentlich an der Entstehung kardiovaskulärer Komplikationen einschließlich linksventrikulärer Hypertrophie, Linksherzversagen, Aneurysmabildung und Ruptur beteiligt, und als eine der Hauptursachen für arteriosklerotische Veränderungen wie z.B. small vessel disease mit den Folgen Schlaganfall, Myokardinfarkt und Nierenversagen anzusehen (O'Rourke MF et al., 2002). Einer der wichtigsten und aussagekräftigsten Parameter, welcher die arterielle Steifigkeit beschreibt, ist die PWV (Asmar R et al., 2001; Blacher J et al., 1999; Laurent S et al., 2001; O'Rourke MF et al., 2002). Der AIx als direktes Maß für Pulswellen-Reflexion, und indirektes Maß der arteriellen Steifigkeit korreliert zu verschiedenen kardiovaskulären Risiko-Scores (Nürnberger J et al., 2002) und ist in verschiedenen Patientenkollektiven z.B. bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ein aussagekräftiger Prognoseparameter (London GM et al., 2001).

Des Weiteren hat sich auch die Blutdruckamplitude (PP), also die Differenz zwischen systolischem Blutdruck (SBP) und diastolischem Blutdruck (DBP), als sehr guter Vorhersagewert für die koronare Herzkrankheit (KHK) ausgezeichnet (Mitchell et al., 1997; Benetos et al., 1997). So konnte z.B. in einer Metaanalyse der Framingham Heart Studie gezeigt werden, dass sich weder anhand des SBP noch des DBP bei Patienten, die älter als 60 Jahre waren, eine so gute Vorhersage bezüglich des kardiovaskulären Risikos treffen ließ, wie mit der PP (Franklin SS et al., 1999).

2.2 Historische Aspekte

Schon gegen Ende des 19. Jahrhunderts machten Mahomed in London (Mahomed FA, 1872) und Marey in Paris (Marey EJ, 1860) tonometrische Aufzeichnungen von Pulswellen

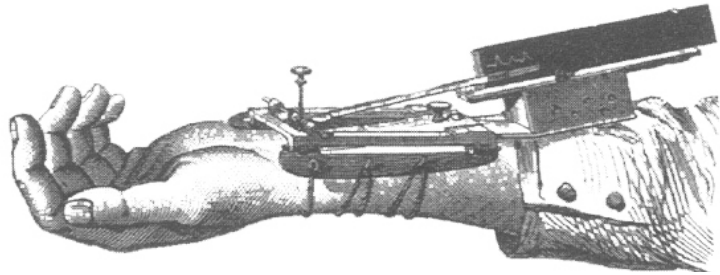


Abbildung 1: Sphygmograph nach Marey, 1860

an der A. radialis (Abbildung 1). Die Entwicklung führte bis hin zur klassischen Sphygmographie Anfang des letzten Jahrhunderts. Diese wurde jedoch zunächst von der Blutdruckmessung nach Riva-Rocci und Korotkov (Sphygmomanometrie) verdrängt, welche sich als einfache und wichtige Methode zur Beurteilung der Herzkreislauffunktion durchsetzen konnte. In den letzten 20 Jahren ist die Sphygmographie wiederentdeckt worden. Mittlerweile lassen sich Pulswellen auch plethysmographisch am Finger aufzeichnen oder eben, wie in unserer Studie, oszillometrisch am Oberarm, ähnlich der Blutdruckmessung. Mit Hilfe computergesteuerter Analyseprogramme wird die Pulswellen-Analyse immer häufiger in klinischen Studien und zur nicht-invasiven Diagnostik der arteriellen Gefäßsteifigkeit eingesetzt z. B. in der CAFE- Studie (Williams B et al., 2006).

2.3 Parameter der Gefäßsteifigkeit: Pulswellen-Geschwindigkeit, Augmentations-Index und Blutdruckamplitude

In der Systole verläuft eine Pulswelle über die Aorta bis in die Kapillaren in der Peripherie. Die Elastizität der Arterien, besonders der Aorta ist ein wichtiger Faktor in diesem Geschehen, denn durch die Windkesselfunktion, der passageren Speicherung des vom linken Ventrikel ausgeworfenen Blutvolumens in der Aorta, wird der zyklisch-pulsatile in einen kontinuierlichen Blutfluss umgewandelt (Belz GG et al., 1995). Verliert die Aorta ihre Elastizität z.B. auf Grund des Alterungsprozesses, steigt neben der Pulswellen-Geschwindigkeit auch der zentrale systolische Blutdruck, während der zentrale diastolische Blutdruck erniedrigt ist. Des Weiteren führen vermehrte Scherkräfte auf die Arterienwand bei hohem Blutdruck zu Kollagenzunahme, Elastinabnahme, Änderung der extrazellulären Matrix, Mediahypertrophie und Arteriosklerose, also insgesamt zu einer erhöhten arteriellen Steifigkeit (Liao D et al., 1999). Die Pulswellen-

Geschwindigkeit ist neben dem Alter proportional abhängig von der Herzfrequenz (Mangoni AA et al., 1996). Es werden bei Gesunden Werte von 4-9m/s und bei Hypertonikern bis zu 16m/s gemessen (Safar H et al., 2002).

Die Pulswelle wird an den Verzweigungsstellen im Gefäßbaum mit unterschiedlichen Wellenwiderständen reflektiert. Somit sind die ableitbaren Pulswellen immer ein Kompositum aus der peripherwärts laufenden und der reflektierten Welle (Abbildung 2). Die reflektierte Welle erreicht die Aortenklappe in elastischen Gefäßen während der Diastole und erhöht somit die koronare Durchblutung.

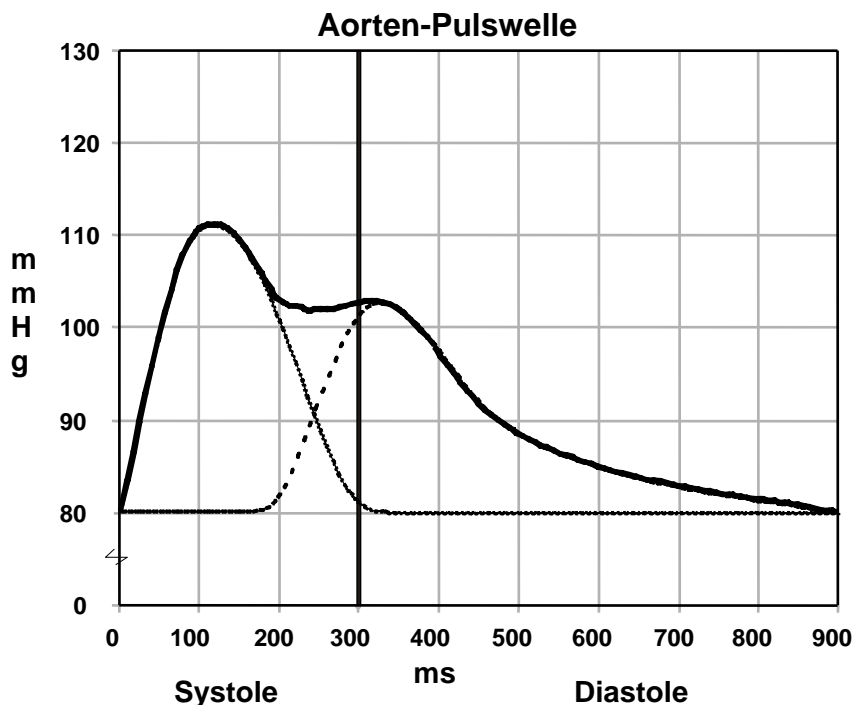
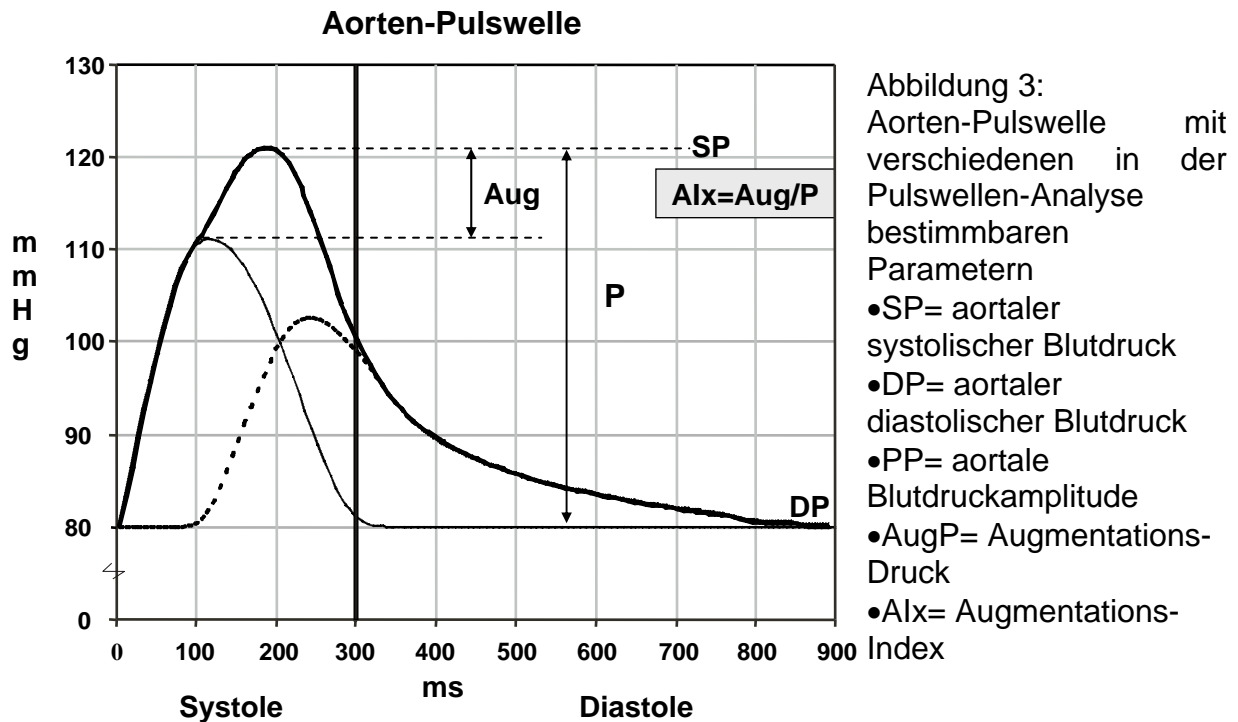


Abbildung 2:
Aortendruck (dicke Linie) zusammengesetzt aus antegrader (dünn) und reflektierter (gestrichelt) Pulswelle in einem **elastischen** Gefäßsystem

In weniger elastischen Gefäßen wird die Welle jedoch schneller reflektiert und lagert sich noch während der Systole auf die gerade ausgeworfene Welle auf, so dass der zentrale systolische Blutdruck steigt. Dieser Prozess, Augmentation genannt, ist abhängig von der Auswurfleistung des Herzens, arterieller Gefäßsteifigkeit und entscheidend von den Reflexionsstellen im Gefäßsystem (Abbildung 3).

So kann man folgenden Mechanismus erkennen: Ist ein Gefäß steifer (im Alter, als Folge jahrelangen Hypertonus etc.) läuft die Pulswelle schneller durch das System und wird somit auch schneller reflektiert, und spiegelt sich dann in einer erhöhten systolischen Blutdruckkurve wieder (O'Rourke MF et al., 2001). Neben der Erhöhung des SBP kommt es zur Erniedrigung des DBP und somit zu einem geringeren koronaren

Perfusionsdruck. Außerdem steigt mit dem SBP die Nachlast und die Druckbelastung des linken Ventrikels (Safar ME et al., 2003) (Abbildung 3).



Zunächst lassen sich diese ungünstigen Druckveränderungen, die aortal und erst Jahre später peripher auftreten, mit konventioneller spgymomanometrischer Blutdruckmessung am Oberarm nicht erfassen (Vlachopoulos C et al., 2000).

Die Blutdruckamplitude ($PP=SBP-DBP$) wird hauptsächlich durch den peripheren Widerstand im Gefäßbaum und die elastischen Eigenschaften in der Aorta bestimmt (Stergiopoulos et al., 1998).

2.4. Weitere Parameter zur Auswertung

Neben den arteriellen Steifigkeitsparametern haben wir zur Auswertung der Daten auch den SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) herangezogen, welcher aus 5 leicht zu erhebenden Parametern, systolischem Blutdruck, Cholesterinwert, Nikotinverhalten, Alter und Geschlecht, die Wahrscheinlichkeit des Eintreffens eines tödlichen kardiovaskulären Ereignisses innerhalb von 10 Jahren voraussagt (Keil U et al., 2005).

2.5 Problem- und Fragestellung

Mit dem SphygmoCor steht ein klinisch validiertes System zur Verfügung, welches nicht-invasiv die hämodynamischen Veränderungen bei erhöhter arterieller Gefäßsteifigkeit erfasst. Es beruht auf der Applanationstonometrie. Die benutzten Messalgorithmen zur Bestimmung der Parameter (PWV, Alx, zentrale aortale Blutdrücke und Blutdruckamplitude) wurden z.T. durch invasive Messungen validiert und haben hohe prognostische Wertigkeit in verschiedenen Studien zur Prognose und Therapie erhöhter Gefäßsteifigkeit gezeigt (Mackenzie IS et al., 2002). Nachteilig ist, dass die Erfassung der Gefäßsteifigkeitsparameter mit SphygmoCor zeitaufwändig, Untersucher-abhängig und kostenintensiv ist sowie einer wochenlangen Einarbeitung des Untersuchers bedarf. Seit kurzer Zeit steht mit dem Arteriograph ein Gerät zur Verfügung, welches die Parameter PWV, Alx, SBP, DBP und PP oszillometrisch an der A. brachialis messen kann. Die Anwendung des Arteriographen ist sehr einfach durchzuführen, schnell (wenige Minuten), Untersucher-unabhängig, relativ günstig und bedarf keiner besonderen Einarbeitung, da die Anwendung ähnlich der eines herkömmlichen Oberarm-Blutdruckmessgerätes ist.

Ziel unserer Studie ist, in einem gemischten Patientenkollektiv diese neue Methode der oszillometrischen Bestimmung von Pulswellen-Geschwindigkeit und Augmentations-Index der etablierten tonometrischen Methode gegenüberzustellen.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Patienten

Eingeschlossen wurden 39 Patienten bzw. Probanden im Alter von 22 bis 77 Jahren aus den Ambulanzen (Kardiologie, Hypertonie, Angiologie) der Medizinischen Poliklinik der Universität Bonn.

Ausschlusskriterien waren Herzinsuffizienz NYHA III-IV, höhergradige Herzvitien und Vorhofflimmern.

Anamnestisch und/oder durch Durchsicht der Patientenakte wurden Herzkreislauferkrankungen, Medikamente, Nikotinverhalten, Cholesterinwert, Alter, Größe und Gewicht erhoben. Anhand dieser Daten konnte der SCORE-Wert ausgerechnet werden, der aus Geschlecht, SBP, Nikotinverhalten, Alter und Cholesterinwert die Wahrscheinlichkeit des Eintreffens eines tödlichen kardiovaskulären Ereignisses in den nächsten 10 Jahren angibt.

3.2 Messungen

3.2.1 Blutdruckmessung: Mit dem OMRON (HEM 750) wurde der Blutdruck am Oberarm gemessen. Dieses Gerät ist standardisiert und validiert entsprechend der Protokolle der British Hypertension Society (BHS) und der Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) (O'Brian E et al., 1996).

3.2.2 Bestimmung der Gefäßsteifigkeitsparameter mit SphygmoCor: Das „SphygmoCor SCOR MX/VX“ (Firma AtCor Medical, Sydney, Australien) wurde in der Studie als Kontrollgerät verwendet (Abbildung 4). Auf der jeweils abzuleitenden Arterie (A. radialis, A. carotis, A. femoralis) wird mit leichtem Druck der stiftgroße und hochauflösende Tonometer aufgesetzt (Abbildung 4). Die Blutdruckänderungen in der Arterie werden an den Sensor weitergegeben. So kann nicht-invasiv die Pulswelle aufgezeichnet werden. Die Aufzeichnungen erfolgen dank der direkten Datenübertragung vom Druckabnehmer zum Computer zeitgleich, was durchaus von Relevanz ist, da somit Artefakte, die z.B. durch Bewegungen entstehen, direkt und nicht erst nach Abschluss der Messungen erkannt werden können.



Abbildung 4: SphygmoCor

Die über 10 Sekunden aufgezeichneten Pulscurven werden übereinandergelegt und daraus der Durchschnitt der Wellenform gebildet. So kann über den Qualitätsindex, gefordert war >90%, eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Kurven sowohl eines Patienten, als auch zwischen den Patienten gewährleistet werden. Die Kalibrierung der

Pulswellen erfolgt über den an der A. brachialis gemessenen Blutdruck, wobei man davon ausgehen kann, dass der MAD im gesamten Gefäßsystem weitestgehend konstant ist und auch der DBD kaum variiert (Nichols WW et al., 1998).

Zu erfassende Parameter:

Die PWA erfolgt durch Aufzeichnung der Pulswellen an der A. radialis. Anhand der peripher gewonnenen kann nun die aortale Pulsquelle reproduziert werden. Hierzu bedient man sich der Theorie, dass jede aufgezeichnete periphere Pulsquelle in ihre einzelnen Komponenten zerlegt werden kann. Mithilfe der Transferfunktion können daraus die Komponenten der zentralen Wellenform reproduziert werden. Aus diesen wird schließlich die aortale Pulswellenform synthetisiert (Vlachopoulos C et al., 2000). Diese generalisierte Transferfunktion ist gut validiert, so dass die gewonnenen Werte sowohl an Gesunden (Liang YL et al., 1998; Wilkinson IB et al., 1998), als auch an Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren reproduzierbar sind (Chen et al., 1997; Siebenhofer et al., 1999).

Anhand der PWA erhält man nun folgende Parameter (Abbildungen 3 und 5):

Systolischen und diastolischen Aortendruck: mit Hilfe der oben erwähnten generalisierten Transferfunktion.

Aortale Blutdruckamplitude: Differenz aus systolischem und diastolischem Aortendruck.

Augmentations-Index: Dieser stellt ein Maß für die Zunahme des zentralen (nach Umrechnung des radialen Alx mittels Transferfunktion) aortalen Druckes als Ausdruck erhöhter Pulswellen-Reflexion dar. Wobei die absolute zentrale Druckzunahme als Folge der Pulswellen-Reflexion als Augmentation in mmHg angegeben wird. Die Augmentation dividiert durch die Blutdruckamplitude ergibt den Augmentations-Index. Dieser wird wegen seiner Abhängigkeit von der HR auf eine HR von 75 beats per minute (bpm) vom System automatisiert umgerechnet.

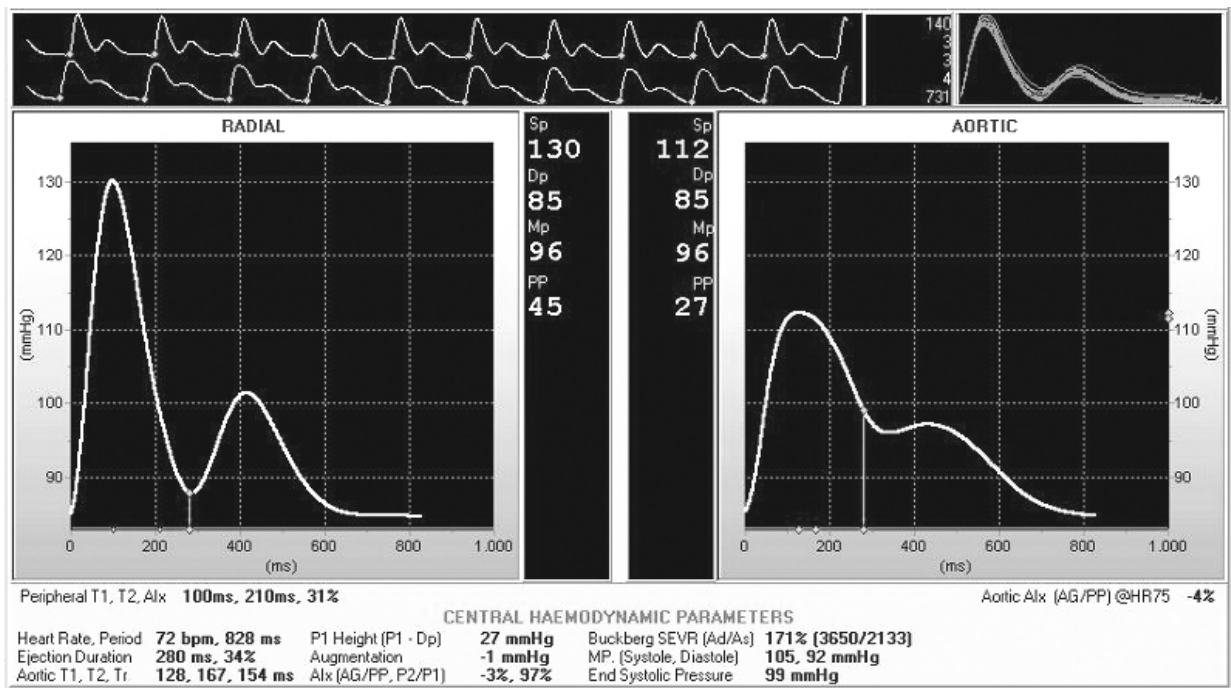


Abbildung 5: Beispiel einer Aufzeichnung der Pulswellen-Analyse mittels SphygmoCor in einem elastischen arteriellen Gefäßsystem.

Die PWV-Messung erfolgt durch Aufzeichnung der Pulswellen an zwei Arterien. In unserem Falle zuerst an der A. carotis und anschließend an der A. femoralis. Gleichzeitig wird ein EKG abgeleitet, zur zeitlichen Koordination des Beginns der Pulswelle in der Systole bis zu ihrer Ankunft in der Peripherie. Zur Bestimmung der Wegstrecke wird die Distanz zwischen dem Ablesepunkt an der A. carotis und der A. femoralis ausgemessen (Luftlinie). Nach dem physikalischen Prinzip Weg/Zeit=Geschwindigkeit wird aus diesen Daten die PWV in m/s berechnet.

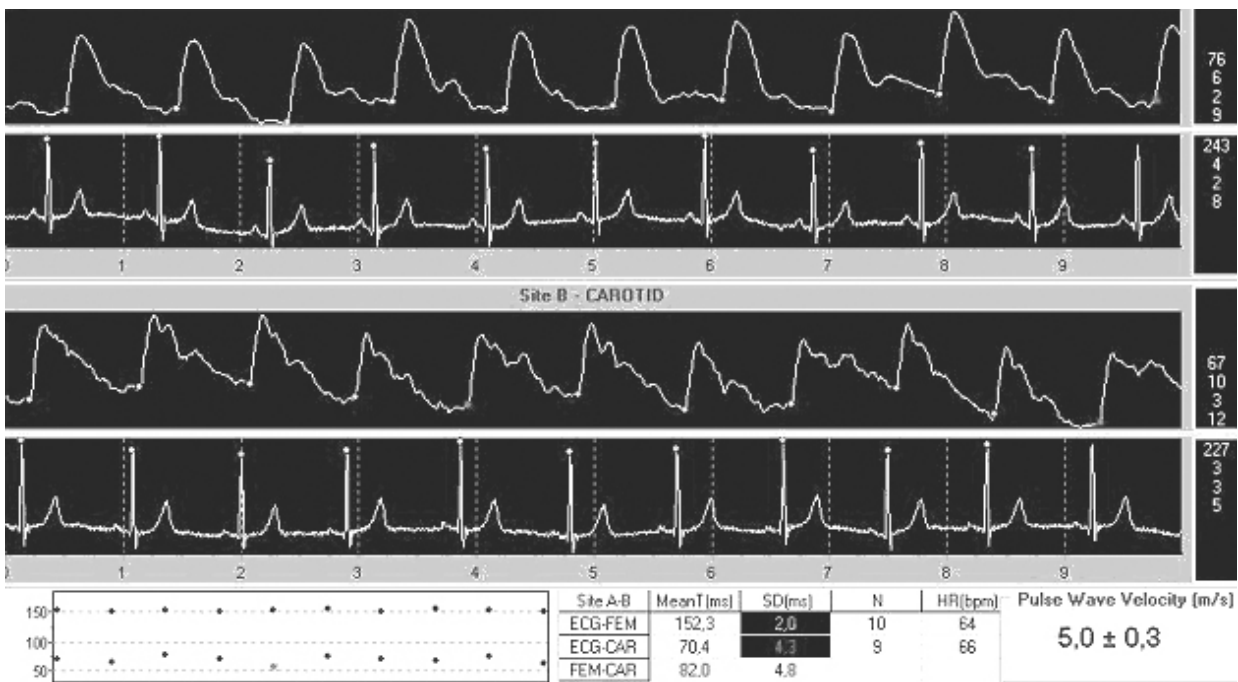


Abbildung 6: Beispiel einer Aufzeichnung der Pulswellen-Geschwindigkeit mittels SphygmoCor in einem elastischen arteriellen Gefäßsystem.

3.2.3 Bestimmung der Gefäßsteifigkeitsparameter mit Arteriograph: Gegen das



SphygmoCor-System war der Arteriograph der Fa. TensioMed, Budapest, Ungarn, zu validieren. Es wird zunächst oszillometrisch der Blutdruck am Oberarm gemessen, anschließend wird ein Druck über der A. brachialis aufgebaut, der 35mmHg über dem gemessenen systolischen Blutdruck liegt. Der Vorteil der

Abbildung 7: Arteriograph

35mmHg suprasystolisch-en

gegenüber der diastolischen Pulswellen-Aufzeichnung liegt in einer wesentlich deutlicheren Differenzierung der initialen und reflektierten Pulswellenanteile. Man geht

davon aus, dass die Druckschwankungen in der Manschette mit denen in der A. brachialis übereinstimmen. Diese Schwankungen kann man als Pulswelle aufzeichnen. Die PWV berechnet sich hier über den Zeitunterschied zwischen dem Peak der ersten und dem Peak der zweiten Welle, also der initialen und der reflektierten Welle entsprechend. Die Distanz wird über die Messung des Abstandes zwischen Jugulum Sterni und Symphyse (Luftlinie) berechnet, so dass die PWV in m/s angegeben werden kann. Der Alx entspricht der Druckdifferenz (Amplitudendifferenz) zwischen der ersten und zweiten Welle. Es ist zu beachten, dass der ArtG den brachialen Alx angibt. Wegen der Abhängigkeit des Alx von der HR werden alle Werte vom Gerät automatisiert auf eine HR von 80 bpm umgerechnet.

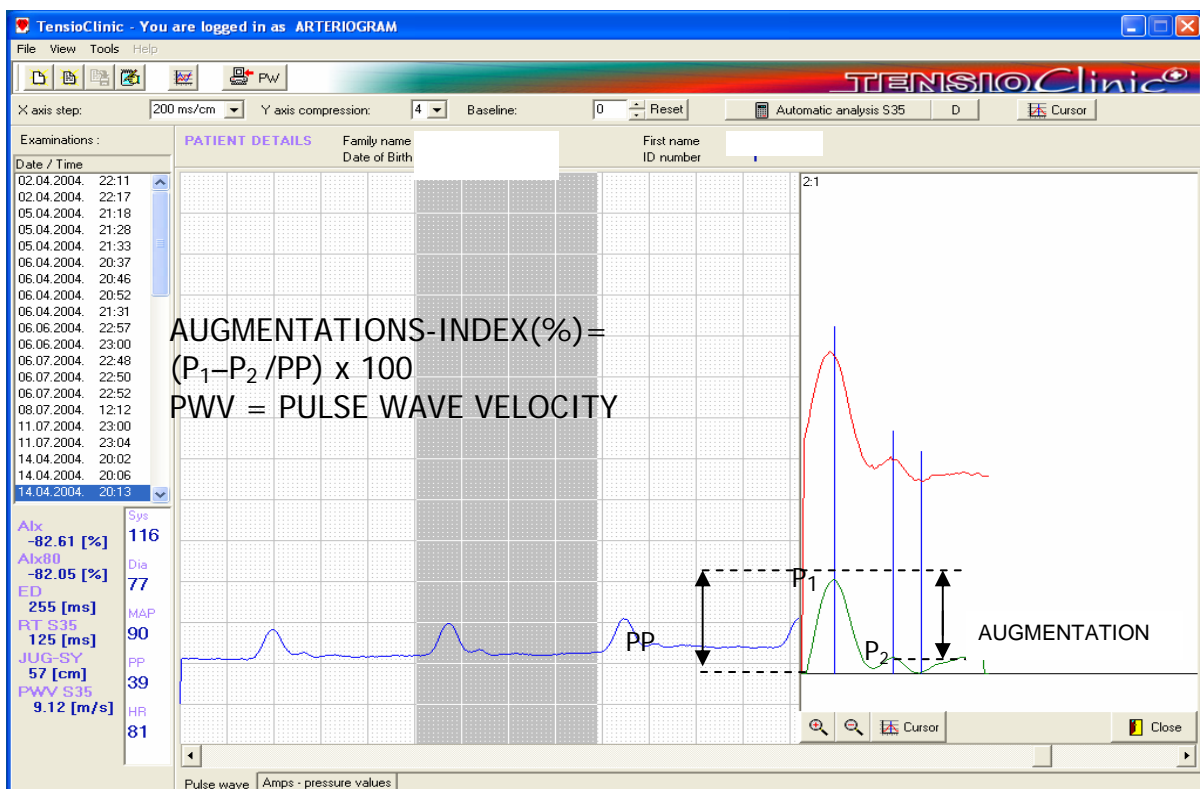


Abbildung 8: Arteriograph: Beispiel einer Aufzeichnung der Pulswellen-Geschwindigkeit und des Augmentations-Index mittels Arteriograph in einem mittel-elastischen arteriellen Gefäß.

3.3 Arbeitsweise

Sämtliche Untersuchungen wurden gemäß der internationalen Leitlinien zur Durchführung von Gefäßsteifigkeitsmessungen durchgeführt (Van Bortel LM et al.,

2002). Die Patienten kamen nüchtern, zwischen letzter Mahlzeit, Nikotin- bzw Kaffee Genuss und Messung sollten mindestens 3h, nach Alkoholgenuss mindestens 10h gelegen haben. Alle Messungen wurden von derselben Person durchgeführt, welche im Gebrauch des SphygmoCor sowie des Arteriograph eingearbeitet worden war. Die Messungen fanden immer in demselben Raum bei gleichbleibender Temperatur (20°), sowie ungestört von äußeren Umwelteinflüssen statt. Bei allen Messungen wurde darauf geachtet, dass sich die Patienten möglichst weder bewegten noch sprachen.

Vor Messbeginn wurde eine mindestens 10 Minuten lange Ruhezeit eingehalten. Währenddessen konnten die Patientendaten in den Computer eingegeben sowie die Abstände jeweils vom Ablesepunkt, dort wo der Puls am kräftigsten tastbar war, an der A. carotis und an der A. femoralis bis zur Incisura sternalis (in Luftlinie) gemessen werden. Diese ergeben voneinander subtrahiert die Länge des Gefäßabschnittes, über den die PWV gemessen wurde (Van Bortel LM et al., 2002). Dann wurde zweimal der Blutdruck mit dem OMRON Gerät gemessen, im Abstand von 3 Minuten und daraus der Mittelwert berechnet, welcher dann zur Kalibrierung der Pulswellen eingegeben wurde. Anschließend wurde 2 mal die PWA mit SC an der A. radialis aufgezeichnet, womit Parameter wie zentraler systolischer und diastolischer Blutdruck und Augmentations-Index erfasst werden.

Im Wechsel wurden nun die PWV Messungen vorgenommen. Angefangen mit SC einschließlich des EKGs (Elektroden am linken und rechten Arm und am linken Bein), dann mit ArtG, der innerhalb von 2 Minuten neben der PWV auch den AIx und die PP bestimmt. Insgesamt machten wir 5 Messungen mit SC und 4 mit ArtG.

3.4. Datenanalyse

Alle Werte werden in Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Bei den Korrelationen wird der Korrelationskoeffizient nach Pearson in r angegeben. Die Varianz wurde als Schätzung der Messfehler für die Wiederholungsmessungen innerhalb einer Sitzung gemäß Bland-Altman (Bland et al., 1986) in m^2/s^2 berechnet. Die statistischen Berechnungen wurden mit SPSS 11.0 durchgeführt.

4. ERGEBNISSE

4.1 Klinische Eigenschaften der Patientenpopulation

Insgesamt wurden bei 39 Patienten die Gefäßsteifigkeitsparameter jeweils mit dem Standardgerät SphygmoCor sowie mit dem Arteriograph, welcher zu validieren ist, gemessen.

Tabelle 1. Klinische Parameter der Studienpopulation

	Min	Max	Mittelwert	SD
Alter	22	74	49,72	15,77
BMI (kg/m²)	19,49	43,34	26,62	4,64
Cholesterin (mg/dl)	150	285	209,29	39,20
SCORE%	0	15	4,13	3,81
Nikotin	2 (5,1%)			
Lipidsenker	3 (7,7%)			
Diabetes	2 (5,1%)			
Dyslipoproteinämie	14 (35,9%)			
KHK	2 (5,1%)			
Infarkt	1 (2,6%)			
Angina pectoris	1 (2,6%)			
Antihypertensive Monotherapie	3 (7,7%)			
Zweifachkombination	1 (2,6%)			
Dreifachkombination	3 (7,7%)			

Tabelle 2. Hämodynamische Eigenschaften der Studienpopulation

	Min	Max	Mittelwert	SD
SBD (mmHg)	92	200	135,56	20,79
DBD (mmHg)	60	110	80,13	12,82
Herzfrequenz	51	78	62,79	6,79
AI@HR75 %SC	-23,0	43	15,18	13,99
AI@HR80 %ArtG	-99,08	92,32	-32,12	-39,34
PWV (m/s) SC	4,4	13,9	7,89	2,22
PWV (m/s) ArtG	4,84	11,54	7,87	1,47
PP (mmHg) OMRON	32	90	55,28	11,93
PP (mmHg) ArtG	33	88	50,46	11,29

SBD: Systolischer Blutdruck

DBD: diastolischer Blutdruck

SC: SphygmoCor

ArtG: Arteriograph

AI@HR75%75SC: Augmentations-Index bei Herzfrequenz von 75 mit SphygmoCor

AI@HR80%ArtG: Augmentations-Index bei Herzfrequenz von 80 mit Arteriograph

PWV: Pulswellen-Geschwindigkeit

PP: Blutdruck-Amplitude

4.2 Pulswellen-Geschwindigkeit

Die statistische Auswertung der Daten ergibt, dass der Arteriograph qualitativ dasselbe misst, wie SphygmoCor. Der lineare Zusammenhang lässt sich im Falle der PWV-Messung folgendermaßen beschreiben: $PWV \text{ ArtG} = 4,84 + 0,38 * PWV \text{ SC}$ mit $r^2 = 0,336$ und $r = 0,580$

Abbildung 9. PWV- Messung mit SphygmoCor und Arteriograph

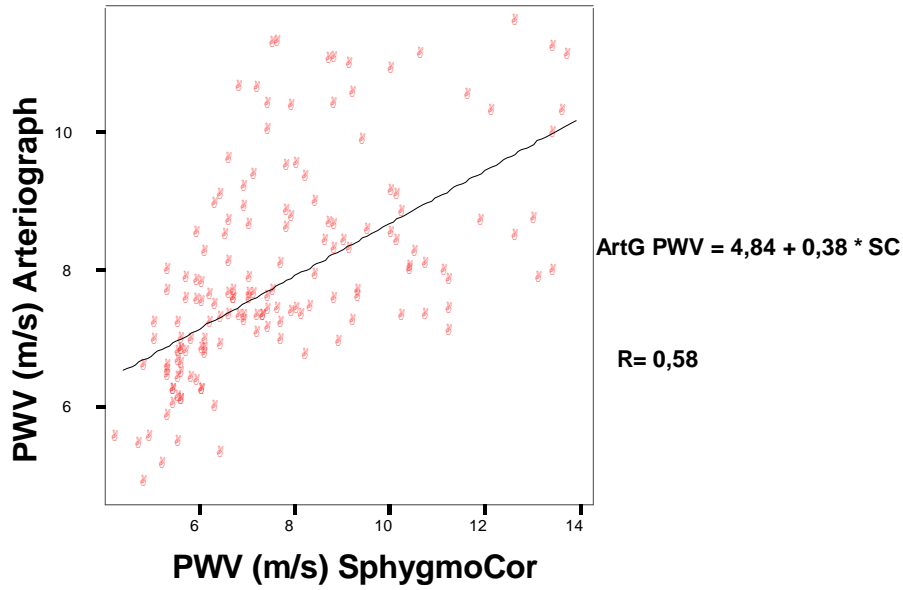
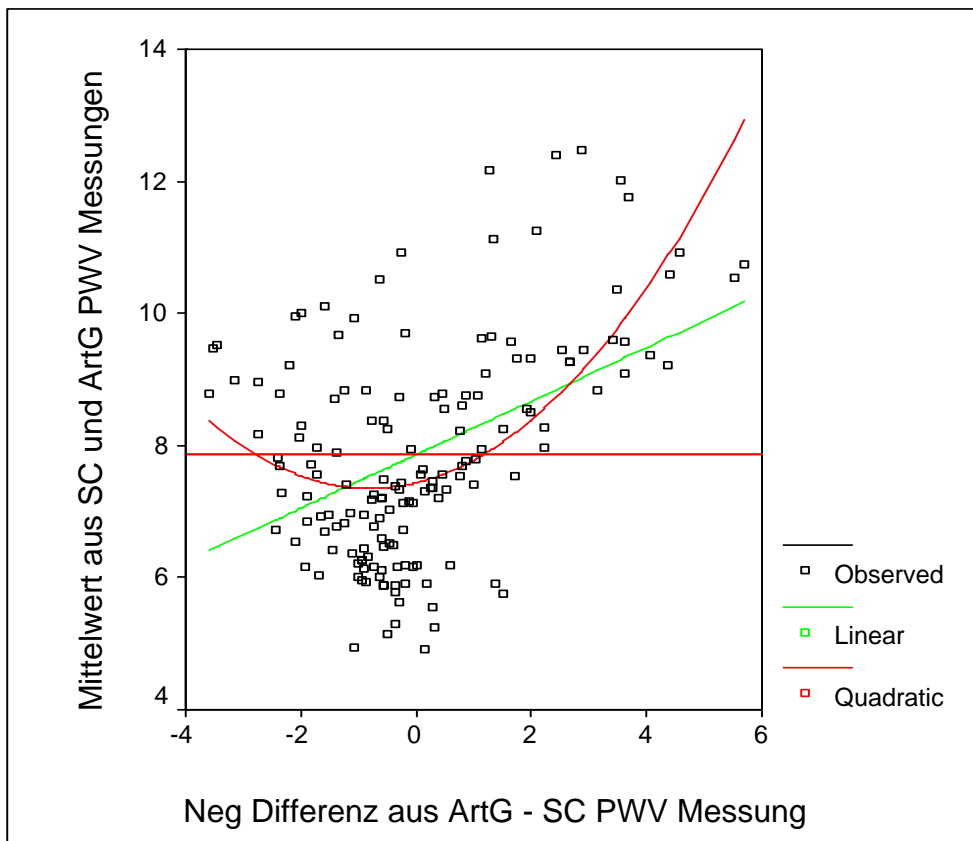


Abbildung 10: Mittelwerte SC+ArtG vs. negative Differenz SC-ArtG



Auch die anderen hämodynamischen und klinischen Parameter korrelieren sowohl mit der einen als auch der anderen Messmethode:

Tabelle 3. PWV in Beziehung zu den klinischen und hämodynamischen Parametern, Angabe des Korrelationskoeffizienten r nach Pearson

	SC PWV	ArtG PWV
Alter	0,673**	0,541**
PP Omron	0,488**	0,214 (p=0,192)
PP ArtG	0,345**	0,212**
Alx@75 SC	0,513**	0,457**
Alx@80 ArtG	0,405**	0,182*
HR	0,172*	0,380**
Cholesterin	0,354**	0,099 (p=0,336)
SCORE	0,597**	0,488**

** signifikant mit $p < 0,01$

* signifikant mit $p < 0,05$

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Intraobserver Variabilität.

Tabelle 4. Intraobserver Variabilität, Angabe des Mittelwertes und der Standardabweichung

	SC	ARTG
Differenz 1 in m/s	1,450+/-0,569	0,300+/-0,227
Differenz 2 in m/s	1,850+/-1,308	0,385+/-0,233
Differenz 3 in m/s	0,700+/-0,283	0,125+/-0,215

Die Differenzen zwischen den einzelnen Messungen sind mit dem Arteriographen geringer als mit SphygmoCor, ebenso die Standardabweichungen.

4.3 Augmentations-Index:

Setzt man die mit SC und ArtG gemessenen Augmentations-Indizes in Beziehung zueinander, so erhält man eine Korrelation von $r=0,812$ und $r^2=0,659$ bei $p<0,001$ und $n=77$.

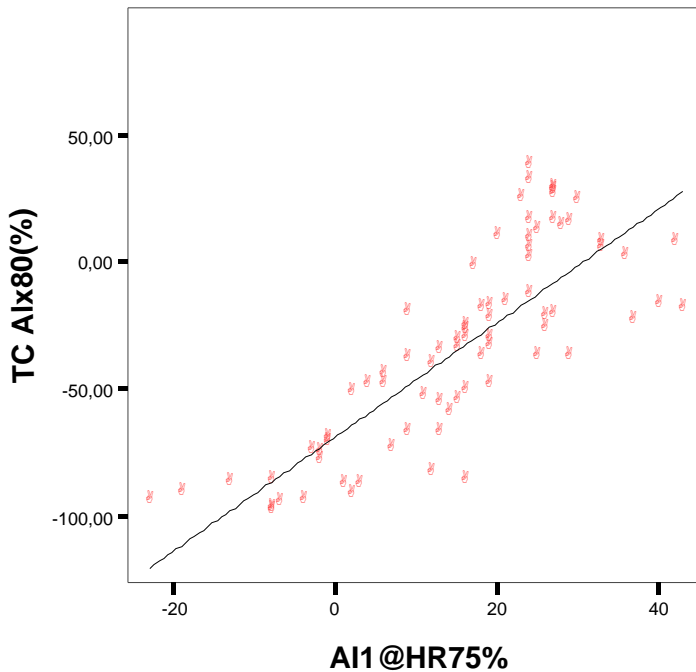


Abbildung 11. Alx SphygmoCor versus Arteriograph

Tabelle 5. Alx in Bezug zu den klinischen und hämodynamischen Parametern, Angabe des Korrelationskoeffizienten r nach Pearson

	AI@75 n=77 (SC)	AI@80 n=156 (ArtG)
Alter	0,758**	0,603**
PP OMRON	0,302 (p=0,62) n=39	0,296 (p=0,068) n=39
PP ArtG	0,160 (p=0,164)	0,308**
PWV SC	0,513**	0,405**
PWV ArtG	0,457**	0,182 (p=0,023)
HR	0,159 (p=0,167)	0,002 (p=0,980)
Cholesterin	0,171(p=0,245) n=48	0,026 (p=0,798) n=96
SCORE	0,261(p=0,079) n=46	0,107 (p=0,309) n=92

** signifikant mit $p<0,01$

* signifikant mit $p<0,05$

4.4 Blutdruckamplitude:

Die PP-Messungen (OMRON) und Arteriograph zeigen folgende Ergebnisse:

Tabelle 6. Pulse Pressure und klinische und hämodynamische Parameter, Angabe des Korrelationskoeffizienten r nach Pearson

	PP Omron n=39	PP ArtG n=156
Alter	0,378*	0,283**
AI@75 SC	0,302 (p=0,062)	0,160 (p=0,164)
AI@80 ArtG	0,296(p=0,105)	0,398**
PWV SC	0,488**	0,345**
PWV ArtG	0,214 (p=0,192)	0,212**
HR	-0,168 (p=0,306)	0,020 (p=0,804)
Cholesterin	0,386 (p=0,062)	0,329**
SCORE	0,689**	0,603**

** signifikant mit $p < 0,01$

* signifikant mit $p < 0,05$

4.5 Weitere kardiovaskulär bedeutsame Korrelationen:

Tabelle 8. Korrelationen weiterer klinischer und hämodynamischer Parameter, Angabe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson

	PP OMRON	PP ARTG	AI@75 SC	AI@80 ARTG	PWV SC	PWV ARTG	Cholesterin	SCORE %
Alter	0,378**	0,283**	0,758**	0,520**	0,673**	0,541**	0,401**	0,566**
HR	-0,168	0,020	0,159	0,002	0,172*	0,380**	0,020	0,216**
Cholesterin	0,368	0,329**	0,171	0,026	0,354**	0,099	1	0,434**
SCORE %	0,689**	0,603**	0,261	0,107	0,597**	0,488**	0,434**	1

** signifikant mit $p < 0,01$

* signifikant mit $p < 0,05$

Alle aufgeführten Parameter, mit Ausnahme der Herzfrequenz, korrelieren positiv mit dem Alter.

Die Herzfrequenz korreliert signifikant mit den PWV-Messungen beider Geräte (SC PWV $r=0,172$ mit $p=0,032$ bzw. ArtG PWV $r=0,380$ mit $p<0,0001$).

Der Cholesterinwert steht ebenfalls in Korrelation zu PP, PWV und dem SCORE. SCORE korreliert positiv mit den PWV beider Methoden und zu PP (sowohl Omron als auch ArtG).

5. DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNG

Zur Diskussion steht der Arteriograph (Fa. TensioMed, Budapest, Ungarn). Unsere Untersuchungsergebnisse haben gezeigt, dass dieses neue auf der Oszillometrie basierende Gerät, auf PWV und Alx bezogen, qualitativ dasselbe misst, wie das klinisch validierte, auf der Applanationstonometrie beruhende SphygmoCor. Der Arteriograph soll zur Bestimmung bzw. Abschätzung der arteriellen Gefäßsteifigkeit und gleichbedeutend damit des Gefäßalters eingesetzt werden. Dementsprechend sind die Korrelationen von PWV und Alx zu den hämodynamischen Parametern SBD und PP, sowie zum Risiko-SCORE, Cholesterin und Alter von Interesse.

Es ist wichtig, sich mit der unterschiedlichen Funktionsweise der beiden Apparate auseinanderzusetzen, um mögliche Fehlerquellen, die zu Abweichungen führen können, zu erkennen.

So wird bei SphygmoCor die Pulswellen-Transitzeit entlang der Aorta berechnet, indem vom gleichzeitig laufenden EKG die R-Zacke als zeitlicher Bezugspunkt der Pulswelle genommen wird, und dann die Zeit bestimmt, bis die Welle an dem Carotis-bzw. dem Femoralisableitort angekommen ist. Die zeitliche Differenz zwischen den beiden Ableitorten in Relation zur R-Zacke berücksichtigt keine Schwankungen der isovolumetrischen Kontraktionszeit, wodurch systematisch Messschwankungen begründet sein könnten, wie beispielsweise bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz. Hinzu kommt die teilweise nur schwierig und unter Umständen (z.B. Adipositas) artefaktreich abzuleitende Pulswelle an der A. femoralis mit zusätzlich Atem-abhängigen Schwankungen an der A. carotis. Dennoch gilt SphygmoCor derzeit als Goldstandard zur Bestimmung der Gefäßsteifigkeitsparameter PWV und Alx.

Der Arteriograph hingegen wendet eine völlig neuartige Methode an, mit Bestimmung von PWV und Alx durch Analyse von am Oberarm aufgezeichneten oszillometrischen Druckkurven. Die zeitliche Differenz zwischen der ersten und der zweiten (reflektierten) Welle in Relation zur Wegstrecke von Jugulum zu Symphyse ergibt die PWV in m/s. Voraussetzung dafür ist, dass die Peaks der Pulswellen gut zu differenzieren sind und von der Software erkannt und berechnet werden können. Zur Signalverstärkung und damit besseren Differenzierung der initialen von der reflektierten Welle bedient sich der Arteriograph eines technischen Tricks: die Pulswellen werden erst dann aufgezeichnet

und analysiert, wenn ein Druck von 35mmHg suprasystolisch erreicht ist. Die diastolischen Pulswellen werden vom ArtG ebenso angezeigt, jedoch nicht zur Auswertung herangezogen. So erschließt sich jedem genauen Betrachter der Pulswellenaufzeichnung, dass suprasystolisch eine deutlich bessere und damit exaktere Analyse der Pulswelle ermöglicht ist.

Eine weitere Fehlerquelle sind die korrekten Abstandsmessungen: Bei SphygmoCor zwischen Jugulum sterni und dem Carotis- bzw. Femoralismesspunkt, sowie bei dem Arteriograph zwischen Jugulum sterni und Symphyse.

Was die im ArtG integrierte Blutdruckmessung angeht, ist das Gerät nach den Protokollen der BHS und AAMI validiert.

5.1 Pulswellen-Geschwindigkeits-Messung

Der Vergleich der beiden Geräte im Rahmen der PWV-Messung ergab eine hoch signifikante Korrelation von ArtG zu SC von $r=0,58$ ($p<0,001$). Im niedrigen und mittleren PWV-Bereich, also zwischen 4-8,4m/s liegen die Messpunkte näher beieinander als im höchsten PWV-Terzil, in dem mit dem Arteriographen systematisch falsch niedrigere Werte gemessen wurden ($10,5\pm 1,8$ m/s vs. $8,9\pm 1,4$ m/s, $p=0,003$). Ausserdem sind die Korrelationen der PWVs zu den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren sowie SCORE für SC weit höher als für ArtG (Cholesterin: SC PWV $r=0,354$ bei $p<0,0001$ bzw. ArtG PWV $r=0,099$ bei $p=0,336$; SCORE: SC PWV $r=0,597$ bei $p<0,0001$ bzw. ArtG $r=0,488$ bei $p<0,001$)

Für den deutlichen Unterschied bei hoher PWV, in dem der Arteriograph falsch niedrig misst, könnte Mitchells Hypothese von 1997 eine Erklärung sein (Mitchell GF et al., 1997). Diese besagt, dass mit steigender Augmentation der Reflexionspunkt zunehmend distaler liegt. Das würde bedeuten, dass die zeitliche Differenz zwischen dem initialen und reflektiertem Peak falsch hoch ist, mit hieraus resultierend vom Arteriographen falsch niedrig berechneter PWV. Da dies jedoch derzeit nur auf einer Hypothese beruht, ist es nicht beweisend. Weitere Entwicklungsarbeit ist nötig.

Im Vergleich der Messgenauigkeiten bei Wiederholungsmessungen kommen wir zu dem Ergebnis, dass in einer Messreihe eines Patienten die Pulswellen-Geschwindigkeiten gemessen mit SphygmoCor weiter gestreut liegen, (Mittelwert der Differenzen $1,333\pm 0,72$ m/s). Im Gegensatz dazu misst der Arteriograph mit einer geringeren

Standardabweichung den einzelnen Patienten (Mittelwert der Differenzen der vier Messungen: $0,270 \pm 0,2583 \text{ m/s}$).

Die Intraobserver Variabilität hat durchaus klinische Relevanz. Insbesondere solange noch keine genau definierten Norm-Werte für Pulswellen-Geschwindigkeiten vorliegen, ist es für den Untersucher wichtig, Unterschiede zwischen zeitlich getrennt voneinander durchgeführten Messungen feststellen, und dann deuten zu können. Im Rahmen therapeutischer Maßnahmen bei Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie sind Medikamenteneffekte von hoher klinischer Bedeutung. In der Literatur finden sich einige Studienergebnisse, die besonders auf den PWV-senkenden Effekt von ACE-Hemmern, AT1-Antagonisten und Calciumkanal-Blocker bei schwerer Hypertonie (Alimastos AA et al., 2005; Mahmud A et al., 2002, Pannier BM et al., 2001), bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Ichihara A et al., 2005; Tycho Vuurmans JJ et al., 2002 Guerin AP et al., 2001) sowie bei Diabetespatienten (Manolis AJ et al., 2005) hinweisen. Zu den Cholesterinsenkern gibt es widersprüchliche Ergebnisse (Ichihara A et al., 2002; Raison et al., 2002). Je geringer die Variabilität der Gefäßsteifigkeits-Messergebnisse ist, desto besser lassen sich Medikamenteneffekte nachweisen und ggf. therapeutische Konsequenzen ziehen.

Im Rahmen der Gefäßalterbestimmung interessiert außerdem die Korrelation mit anderen klinischen und hämodynamischen Parametern. So waren einige in der Literatur beschriebenen Korrelationen mit Gefäßsteifigkeitsparametern sowohl mit der etablierten Methode als auch mit der neuen, oszillometrischen Methode nachweisbar. Hoch signifikant ist die positive Korrelation der PWV mit dem Alter ($r=0,673$ mit SC vs. $r=0,541$ mit ArtG; $p<0,001$). Der Alterungsprozess macht sich auch an den Gefäßen bemerkbar, mit u.a. Verlust der elastischen Fasern, beispielsweise bei Erkrankungen wie der Arteriosklerose. Dadurch geht die Elastizität der Gefäße und besonders der Aorta verloren. Die Pulswellen werden nicht mehr durch den Windkesseneffekt „abgepuffert“, sondern zeichnen sich durch einen steileren Kurvenanstieg und –abfall aus. Je nach Schweregrad der Erkrankung kann es sogar unmöglich sein, den Peak der reflektierten Welle auszumachen. In der Pulswellenanalyse sieht man dann eine höhere Amplitude der betrachteten Pulswelle immer in Abhängigkeit der jeweiligen Augmentation. Eine weitere Beobachtung ist, dass bei deutlich erhöhter Pulswellen-Geschwindigkeit der Reflexionsort viel schneller erreicht und die reflektierte Welle viel eher gemessen wird

(Kelly RP et al., 1989; Hayward CS et al., 1997; Mitchell GF et al., 2004; Sutton-Tyrell K et al., 2005).

Da die PP in der Risikostratifizierung und Überwachung kardiovaskulärer Krankheiten mittlerweile die reine Betrachtung des SAB und DAB zum Teil abgelöst hat, ist auch die Korrelation der PWV zur PP von Interesse. Die beiden Parameter korrelieren positiv zueinander, mit $r=0,212$ für den Arteriographen und $r=0,345$ für SphygmoCor, PWV vs. PP mit Omron gemessen. Somit geht erhöhte PWV mit erhöhter Blutdruckamplitude einher, wie in verschiedenen anderen Studien nachgewiesen (Ni Y et al., 2003, Baulmann et al. 2006).

Die Herzfrequenz wird als Einflussgröße auf die Gefäßsteifigkeit diskutiert. Mit steigender Herzfrequenz sinkt die Dehnbarkeit der Gefäße ohne relevante Veränderungen bei dem Blutdruck, und das sowohl in der zentraler gelegenen A. carotis, als auch in der peripheren muskulären A. radialis, mit dem Unterschied, dass Letztere im Intervall von 90-110 bpm keinen relevanten Dehnbarkeitsverlust zeigt (Giannattasio C et al., 2003). Wir konnten ebenso einen Zusammenhang zwischen PWV und HR zeigen, mit dem Arteriographen höher signifikant als mit SphygmoCor (OMRON PP $r=0,172$, $p= 0,032$ und ArtG $r=0,380$, $p<0,0001$). In der Literatur wird der Zusammenhang kontrovers diskutiert. Auf der einen Seite konnte in einer Studie bei älteren Schrittmacherträgern, in der bei einer HR von 60-70-80-90-100 bpm die PWV gemessen wurde, eine hohe positive Korrelation ($r=0,87$; $p<0,001$) festgestellt werden. Mit steigender HR stieg auch die PWV, mit der Begründung, dass bei höherer HR die Erholungszeit der Gefäße sinkt, mit der Folge eines steiferen Gefäßes (Lantelme P et al., 2002). Bei steigender HR unter Belastung konnte ebenfalls ein PWV-Anstieg vermerkt werden (Siché et al., 1989), wobei hier auch die Blutdruckänderungen als möglicher Faktor mit in Betracht gezogen werden müssen. Eine weitere Untersuchung kam zu dem gleichen Ergebnis der positiven Korrelation zwischen HR und PWV bei Normotensiven und Hypertensiven mit geringem kardiovaskulärem Risiko, auch nach Angleichung für Alter und RR (Sa Cunha et al., 1997). Auf der anderen Seite haben zwei andere Studien gezeigt, dass die HR im Vergleich mit der 24h- HR Messung keine signifikante Determinante für die PWV war. Die 24h HR Messung korrelierte hier positiv, besonders aber in Personen >50 Jahre (Alabaladejo P et al., 2000, Brown Y et al., 1999). Für die hier vorliegende Studie gilt für den Zusammenhang von Herzfrequenz

und Steifigkeitsparametern einschränkend, dass viele Hypertoniker mit hoher PWV ohne Therapie aller Wahrscheinlichkeit nach eine hohe Herzfrequenz aufweisen würden. Das untersuchte Patientenkollektiv rekrutiert sich jedoch vornehmlich aus den Ambulanzen der Medizinischen Universitäts-Poliklinik. Und dort ist eine Frequenzoptimierung bei Hypertonikern Therapiestandard. Dieser Umstand mit z.B. entsprechend eingesetzten β -Blockern könnte die eigentlich laut Literatur zu erwartende Korrelation von hoher PWV zu hoher Herzfrequenz in ihrer Signifikanz abgeschwächt haben.

5.2. Augmentations-Index-Messung

Bei der Alx Messung zeigte sich eine hoch signifikante Korrelation bei dem Vergleich der tonometrischen (SphygmoCor) mit der oszillometrischen Methode (Arteriograph) mit $r^2= 0,659$ und $r=0,812$. Die Augmentation ist ein direktes Maß der Pulswellenreflexion und ein indirekter Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit. Sie wird im Rahmen der Pulswellenanalyse bestimmt, und dies sowohl mit SphygmoCor als auch mit Arteriograph. So wird die Amplitudendifferenz zwischen erstem und zweitem Peak der Pulswelle als Augmentation definiert. Bei sehr hoher Pulswellen-Geschwindigkeit und dadurch verkürzter Reflektionszeit können die initiale und die reflektierte Welle miteinander verschmelzen. In solch einem Fall sind die beiden Peaks der Pulswelle nur ungenau voneinander zu trennen.

Es stellt sich auch hier die Frage nach der klinischen Relevanz. Sicher ist, dass mit steigender Augmentation die Belastung für das Herz, insbesondere für den linken Ventrikel mit der Folge Linksherzhyertrophie, steigt (Baulmann J et al., 2004). Der Alx ist bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ein hoher unabhängiger Prädiktor bezüglich kardiovaskulärer Gesamtmortalität (London GM et al., 2001) sowie bei Patienten jünger als 60 Jahre für das Auftreten und das Ausmaß von KHK (Weber T et al., 2004; Baulmann J et al., 2006).

Der Augmentations-Index ist pharmakologisch beeinflussbar und das unabhängig von der PWV. So führt die Gabe von Nitroglycerin, einem Vasodilatator, eingesetzt zur Nachlastsenkung und somit Entlastung des linken Ventrikels, zur Reduktion der Augmentation und die Gabe von Angiotensin II, einem Vasokonstriktor, zu einem Augmentations-Anstieg ohne Einfluss auf die PWV, in gesunden Probanden ohne Niereninsuffizienz oder anderen multiplen Risikofaktoren, vergleichbar also unserer

Probandenpopulation (Kelly RP et al., 2001). Diese vasoaktiven Substanzen entfalten in den peripheren kleinen Gefäßen ihre Hauptwirkung. Hierdurch erhöht sich die zentrale Augmentation und damit der Druck, den das Herz als Nachlast bewältigen muss. Diese zentralen Veränderungen sind mit einer herkömmlichen Blutdruckmessung am Oberarm erst später bzw. bei hohen Werten nachweisbar, eine Tatsache, welche die klinische Relevanz der PWA und deren Kontrolle unterstreicht (Nichols WW et al., 2002).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alx und PWV konnte besonders für SC gezeigt werden (SC $r=0,502$ und ArtG $r=0,133$; $p<0,001$). Der Zusammenhang kann über das Alter und die damit einhergehenden Veränderungen im Gefäßsystem hergestellt werden. Es gibt in der Literatur unsere Ergebnisse bestätigende und widersprechende Angaben, nach denen Alx und PWV signifikant miteinander korrelieren (Brown Y et al., 1999). Wie die PWV steigt auch der Alx mit dem Alter aufgrund des allgemeinen Alterungsprozesses (McVeigh GE et al., 1999) was auch die positive Korrelation zwischen Alter und PWV unserer Ergebnisse zeigt (SC $r=0,739$ und ArtG $r=0,502$). Der Alterungsprozess besonders in der Aorta stellt sich wie folgt dar: Neben einer Intimawandverdickung bei relativ gleichbleibender Mediadicke, werden elastische Fasern durch Kollagen ersetzt werden. Laut neuester Studienlage gilt der lineare Zusammenhang von Alx und Alter jedoch nur bis zu einem Alter von ca. 60 Jahren. (O'Rourke MF et al., 2005, McEniery et al., 2005).

5.3. Blutdruckamplituden-Messungen

Auch die PP-Messungen des Arteriographen konnten mit ihren Ergebnissen im Vergleich mit dem OMRON Gerät mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,749$ bei $p<0,01$ überzeugen. Die Blutdruckamplitude als indirektes Maß für die Steifigkeit der großen Arterien (Safar ME 1989) hat sich in den letzten Jahren als wichtiger klinischer Parameter sowohl bei hypertensiven, als auch bei normotensiven Patienten zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos und der kardiovaskulären - besonders der KHK bedingten- Mortalität herausgestellt (Benetos A et al., 1998). Wir konnten eine signifikante Korrelation von $r=0,488$ mit SC und $r=0,288$ mit ArtG bei $p<0,05$ feststellen. Dies entspricht verschiedenen Angaben in der Literatur, wonach die PP besonders durch die PWV bestimmt wird (Ni Y et al., 2003). Klinische Relevanz haben Studien, die den Zusammenhang von PP und KHK untersuchen. Denn erhöhte PP beinhaltet

einerseits einen erhöhten SBD mit Nachlasterhöhung und andererseits einen erniedrigten DBP, mit der Folge einer Abnahme des myokardialen Perfusionsdruckes. In einer vorangegangenen Studie unserer Arbeitsgruppe konnten bei Patienten mit hoher Blutdruckamplitude vermehrt, verstärkt und prolongiert auftretende stumme Myokardischämien nachgewiesen werden (Ün et al., 2003). Wenn nun eine hohe PP ein Maß für eine hohe arterielle Gefäßsteifigkeit darstellt, müssten auch andere Gefäßsteifigkeitsparameter verändert sein. Und so hatten denn auch in einer Folgestudie diese Patienten mit hoher PP bei identischen sonstigen klinischen und hämodynamischen Bedingungen eine im Mittel um 1,1 m/s signifikant höhere PWV bei allerdings unverändertem Alx (Baulmann J et al., 2006). Dies steht im Einklang mit dem Ergebnis, dass die PP besonders nach Myokardinfarkten ein unabhängiger Prädiktor für rezidivierende kardiovaskuläre Ereignisse ist (Mitchell GF et al., 1997). In einer ähnlichen Studie wurde festgestellt, dass die Gefahr für hypertensive Patienten dann besonders hoch ist, wenn sie unbehandelt eine PP von >63mmHg zeigten und unter der Therapie einen starken Abfall des DBP (Madhavan S et al., 1994). Jedoch ist nicht zu vernachlässigen, dass die Blutdruckamplitude anhand der peripher gemessenen Blutdrücke definiert wird, aber im Grunde die zentrale aortale PP von Interesse ist. Denn die zentrale aortale PP ist der Druck, den das Herz „sieht“ (Baulmann J et al., 2004). So konnte in einer Studie mit Koffein, stellvertretend für mögliche andere Medikamente, gezeigt werden, dass der Einfluss zentral stärker war als peripher (Vlachopoulos C et al., 2001). Hier könnten Geräte zur Bestimmung der Augmentation sehr sinnvoll zum vermehrten klinischen Einsatz kommen.

Des Weiteren konnten signifikante Korrelationen der PP mit dem Alter (SC $r=0,378$ und ArtG $r=0,283$), dem Cholesterinwert (SC $r=0,386$ und ArtG $r=0,329$) sowie mit dem SCORE (SC $r=0,689$ und ArtG $r=0,605$) jeweils bei $p<0,05$ gezeigt werden.

Die prognostische Bedeutung einer hohen PP ist altersabhängig. Bei jüngeren Patienten (<50 Jahre) kann das kardiovaskuläre Risiko über die Höhe der PP nicht abgeschätzt werden (Wilkinson et al., 2001).

5.4.Schlussfolgerung

Unsere Studie zeigt, dass die neue oszillometrische Bestimmung der Gefäßsteifigkeitsparameter (Pulswellen-Geschwindigkeit und Augmentations-Index) hoch signifikant mit den Ergebnissen der herkömmlichen applanationstonometrischen Messungen korreliert. Mit dem Arteriographen steht eine neue, sehr einfach anzuwendende, Untersucher-unabhängige und kostengünstige oszillometrische Methode zur Messung von Parametern der arteriellen Gefäßsteifigkeit zur Verfügung. Die z.T. schlechte Korrelation im Bereich der hohen PWV erfordert jedoch weitere Entwicklungsarbeit.

6. LITERATURNACHWEIS

1. Albaladejo P, Asmar R, Safar M, Benetos A. Association between 24-hour ambulatory heart rate and arterial stiffness. *Hypertension* 2000; 14: 137-141.
2. Alimastos AA, Natoli AK, Lawler A, Blombery PA, Kingwell BA. Ramipril reduces large artery stiffness in peripheral arterial disease and promotes elastogenic remodelling in cell culture. *Hypertension* 2005; 45: 1194-1199.
3. Asmar R, Rudnichi A, Blacher J, London GM, Safar ME. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive population. *Am J Hypertens* 2001; 14: 91-97.
4. Baulmann J, Homsy R, Ün S, Vetter H, Düsing R, Mengden T. Arterielle Steifigkeit bei arterieller Hypertonie- ein neuer Risikofaktor für die hypertensive Herzkrankheit? *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 447-452.
5. Baulmann J, Homsy R, Ün S, Vetter H, Düsing R, Mengden T. Pulse wave velocity is increased in patients with transient myocardial ischemia. *J Hypertens* 2006; 24: 2085-2090
6. Belz GG et al. Elastic Properties and windkessel function of the human aorta. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9: 73-83.
7. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard J-L, Ducimetiere P, Guize L. Pulse pressure, a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410-1415.
8. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998; 32: 560-564.
9. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1111-1117.
10. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet* 1986; 1:307-310.
11. Bönner G. Risikoauswertung und therapeutische Bedeutung des Pulsdruckes bei primärer Hypertonie. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 2396-2399.

12. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. *Hypertension* 2002; 39: 10-15.
13. Chen CH, Nevo E, Fetisov B, Pak PH, Yin F, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997; 95: 1827-1836.
14. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999; 100: 354-360.
15. Giannattasio C, Vincenti A, Failla M, Capra A, Cirò A, De Ceglia S, Gentile G, Brambilla R, Mancia G. Effects of heart rate changes on arterial distensibility in humans. *Hypertension* 2003; 42: 253-256.
16. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103: 987-992.
17. Hayward CS, Kelly RP. Gender-related differences in the central arterial pressure waveform. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1863-1871.
18. Ichihara A, Hayashi M, Ryuzaki M, Handa M, Furukawa T, Saruta T. Fluvastatin prevents development of arterial stiffness in haemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1513-1517.
19. Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Homma K, Kanno Y, Yoshizawa M, Furukawa T, Takenaka T, Saruta T. Low doses of Losartan and Trandolapril improve arterial stiffness in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 866-874.
20. Keil U, Fitzgerald AP, Grohke H, Wellmann J, Hense HW. Risikoabschätzung tödlicher Herzkreislauf Erkrankungen: Die neue SCORE- Deutschland Tabelle für die Primärprävention. *Dtsch Arztebl* 2005; 102: A 1808-1820.
21. Kelly RP, Hayward C, Avolio A, O'Rourke MF. Noninvasive determination of age related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989; 80: 1652-1659.

22. Kelly RP, Millasseau SC, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Vasoactive drugs influence aortic augmentation independently of pulse wave velocity in healthy men. *Hypertension* 2001; 37: 1429- 1433.
23. Lantelme P, Mestre C, Lievre M, Gressard A, Milon H. Heart rate, an important confounder of pulse wave velocity assessment. *Hypertension* 2002; 39: 1083-1087.
24. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetière P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-1241.
25. Liang YL, Teede H, Kotsopoulos D, Shiel L, Cameron JD, Dart AM. Non- invasive measurements of arterial structure and function: repeatability, interrelationships and trial sample size. *Clin Sci (Colch)* 1998; 95: 669-679.
26. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M, Heiss G. Arterial stiffness and the development of hypertension: the ARIC study. *Hypertension* 1999; 34: 201-206.
27. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001; 38: 434- 438.
28. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *Q J Med* 2002; 95: 67-74.
29. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994; 23: 395-401.
30. Mahmud A, Feely J. Favourable effects on arterial wave reflection and pulse pressure amplification of adding angiotensin II receptor blockade in resistant hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 541-546.
31. Mahomed FA. The physiology and clinical use of the sphygmograph. *Med Times Gazette* 1872; 1-62
32. Mangoni AA, Mircoli L, Giannattasio C, Ferrari AU, Mancia G: Heart rate-dependence of arterial distensibility in vivo. *J Hypertens* 1996; 14: 897-901.

33. Manolis AJ, Iraklianos S, Pittaras A, Zaliris M, Tsoufis S, Gavras I, Gavras H. Arterial compliance changes in diabetic normotensive patients after angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. *Am J Hypertension* 2005; 18: 18-22.
34. Marey EJ. Recherche sur le pouls au moyen d'un nouvel appareil enregistreur: le sphygmographe. Paris, 1860.
35. McEniery CM, Yasmin, Hell IR, Quasem 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; 1: 1753-1760
36. McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ, Alinder CM, Glasser SP, Finkelstein SM, Cohn JN. Age related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis. *Aging and arterial Compliance. Hypertension* 1999; 33: 1392-1398.
37. Mitchell GF, Moye LA, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, Flaker GJ, Pfeffer MA. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1997; 96: 4254-4260.
38. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004; 43: 1239-1245.
39. Ni Y, Wang H, Hu D, Zhang W. The relationship between pulse wave velocity and pulse pressure in chinese patients with essential hypertension. *Hypertension Res* 2003; 26: 871-874.
40. Nichols WW, O'Rourke M. Sphygmocardiography, in Nichols WW, O'Rourke M (eds): *MacDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles* (4th edition). Arnold E, London-Sydney-Auckland, 1998, 453-476.
41. Nichols WW, Singh BM. Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 543-551.
42. Nürnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schafers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20: 2407-2414.

43. O' Brian E, Mee F, Atkins N, Thomas M. Evaluation of three devices for self measurement of blood pressure according to the revised British Hypertension Society Protocol: The Omron HEM 705 LP, Philips HP 5332 and Nissei DS 175. *Blood Press Monit* 1996; 1: 55-61.
44. O' Rourke MF, Adji A. An updated clinical primer on large artery mechanics: implications of pulse waveform analysis and arterial tonometry. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 275-281
45. O' Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 507-522.
46. O' Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002; 15: 426-444.
47. Pannier BM, London GM, Guerin AP, Benetos A, Safar ME. Arterial pulse wave and calcium channel blockers in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; (Supple 5): 67- 70.
48. Raison J, Rudnichi A, Safar ME. Effects of atorvastatin on aortic pulse wave velocity in patients with hypertension and hypercholesterinaemia: a preliminary study. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 705-710.
49. Sa Cunha R, Pannier B, Benetos A, Siché JP, London GM, Mallion JM, Safar ME. Association between high heart rate and high arterial rigidity in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens* 1997; 15: 1423-1430.
50. Safar H, Mourad JJ, Safar ME, Blacher J. Aortic pulse wave velocity, an independent marker of cardiovascular risk (Review). *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002; 95: 1215-1218.
51. Safar ME. Pulse pressure in essential hypertension. Clinical and therapeutical implications. *J Hypertens* 1989; 7: 769-776.
52. Safar ME, Levy BI, Struiker- Boudier HS. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107: 2864-2869.
53. Siché JP, de Gaudemaris R, Mallion JM. Value of the measurement for pulse wave velocity during exertion. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1989; 82: 23-27.

54. Siebenhofer A, Kemp C, Sutton A, Williams B. The reproducibility of central aortic blood pressure measurements in healthy subjects using applanation tonometry and sphygmocardiography. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 625- 629.
55. Stergiopoulos N, Westerhof N. Determinants of Pulse Pressure. *Hypertension* 1998; 32: 556-559.
56. Sutton-Tyrell K, Najjar SS, Boudrom RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, Havlik R, Lakatta EG, Spurgeon H, Kritchevsky S, Pahor M, Bauer D, Newman A. Elevated aortic pulse wave velocity as marker of arterial stiffness predicts cardiovascular events in well functioning older adults. *Circulation* 2005; 111: 3384-3390
57. Tycho Vuurmans JL, Boer WH, Bos WJ, Blankenstijn PJ, Koomans HA. Contribution of volume overload and angiotensin II to the increased pulse wave velocity of haemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 177-183.
58. Ün S, Baulmann J, Düsing R, Glänzer K, Vetter H, Mengden T. ST- segment depression in hypertensive patients is linked to elevation in blood pressure, pulse pressure and double product by 24h cardiotens monitoring. *J Hypertens* 2003; 21: 977- 983.
59. Van Bortel LM, Duprez D, Starmanns- Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, Kaiser DR, Thuillez C. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002; 15: 445-452.
60. Vlachopoulos C, O'Rourke MF. Genesis of the normal and the abnormal arterial pulse. *Curr Probl Cardiol* 2000; 25: 297-368.
61. Vlachopoulos C, Hirata K, O'Rourke MF. Pressure altering agents affect central aortic pressures more than it is apparent from upper limb measurements in hypertensive patients. The role of arterial wave reflections. *Hypertension* 2003; 38: 1456-1460.
62. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassing E, Eber B. Arterial stiffness wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004; 109: 184-189.

63. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, Webb DJ. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens* 1998; 16: 2079-2084.
64. Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, Tyrell S, Cockcroft JR. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension* 2001; 38:1461-1466.
65. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006; 113:1213-1225.
66. Yasmin, Brown JM. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *Q J Med* 1999; 92: 595-600.

Danksagung:

„Vergiss den Anfang nicht, den Dank!“

Albert Schweitzer

Das gilt insbesondere meinem Betreuer Johannes Baulmann der immer dafür sorgte, dass es weiterging und kein Leerlauf eintrat. Meinem Doktorvater Thomas Mengden in dessen Ambulanz ich als Stud. Hilfskraft Probanden und Patienten rekrutieren konnte, und nebenher viel lernte.

Meiner Familie, besonders meinem Vater, meinen Brüdern und den Großeltern Lange, die sich für die Probemessungen zur Verfügung stellten und meiner Mutter die mir beim Layout half. Meinen Freunden die sich freiwillig für Übungs- bzw. Kontrollgruppenmessungen zur Verfügung stellten oder mich während der Schreibphase unterstützten.