

**Vergleich einer neuen oszillometrischen mit zwei etablierten tonometrischen und piezo-
elektronischen Methoden zur Erfassung der arteriellen Gefäßsteifigkeit**

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

**vorgelegt von
Ulrich Benedikt Johannes Schillings
aus Neuss**

2008

Anfertigung mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Thomas Mengden

2. Gutachter: Professor Dr. med. Georg Nickenig

Tag der Mündlichen Prüfung: 29.04.2008

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Bonn

Prof. Dr. med. Hans Vetter

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

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis:	5
1 Zusammenfassung	7
2 Einleitung	8
2.1 Allgemeine Einleitung	8
2.2 Kardiovaskuläres Risiko und arterielle Gefäßsteifigkeit	9
2.3 Geschichte der Pulswellen-Analyse.....	10
2.4 Pulswellen-Parameter.....	12
2.4.1 Pulswellen-Geschwindigkeit	12
2.4.2 Augmentation und Augmentations-Index	14
2.4.3 Pulsdruck.....	17
3 Material und Methoden	18
3.1 Patienten.....	18
3.2 Methode	18
3.3 Geräte.....	19
3.3.1 SphygmoCor.....	19
3.3.2 Complior.....	24
3.3.3 Arteriograph.....	27
4 Statistische Auswertung	30
4.1 Statistik	30
4.2 Probandeneigenschaften.....	30
4.3 Pulswellen-Geschwindigkeit.....	34
4.4 Augmentations-Index	39
4.5 Zweitmessung allgemein.....	44
4.5.1 Zweitmessung Pulswellen-Geschwindigkeit	45
4.5.2 Zweitmessung Augmentations-Index.....	45
5 Diskussion	46
5.1 Allgemein.....	46
5.2 Probandeneigenschaften.....	47
5.3 Pulswellen-Geschwindigkeit.....	47
5.4 Augmentations-Index.....	52
5.5 Zweitmessung allgemein.....	56
5.6 Zweitmessung Pulswellen-Geschwindigkeit.....	56

5.7	Zweitmessung Augmentations-Index	57
6	Zusammenfassung und Ausblick.....	57
7	Literaturverzeichnis.....	59
8	Danksagung	66

Abkürzungsverzeichnis:

AAMI	Association for the Advancement of Medical Instrumentation
Abb.	Abbildung
AIx	Augmentations-Index
ArtG	Arteriograph
BHS	British Hypertension Society
BMI	Body Mass Index
Comp	Complior
D	arterielle Dehnbarkeit
diast.	diastolisch
dl	Deziliter
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alii
HR	Herzfrequenz
KHK	Koronare Herzkrankheit
lat.	lateinisch
m	Meter
MAD	Mittlere arterieller Blutdruck
Max	Maximum
mg	Milligramm
Min	Minimum
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
n	Anzahl
NYHA	New York Heart Association (Klassifikation)
p	Signifikanzniveau
PP	Pulsdruck
PWV	Pulswellen-Geschwindigkeit
r	Korrelationsindex
RR	Blutdruck
s	Sekunde
SC	SphygmoCor
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation

SD Standardabweichung
syst. systolisch

1 Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung: Pulswellen-Geschwindigkeit (PWV) und Augmentations-Index (AIx) sind Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit, starke Indikatoren erhöhten kardiovaskulären Risikos und zunehmend im klinischen Einsatz. Bisherige Geräte zur Bestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit sind relativ teuer, zeitaufwändig, untersucherabhängig und erfordern Einarbeitung. Ziel der Studie ist, ein neues oszillometrisches System (Arteriograph) zur Bestimmung von PWV und AIx gegen zwei klinisch validierte, breit akzeptierte tonometrische und piezo-elektronische Systeme (SphygmoCor und Complior) zu validieren.

Patienten und Methodik: PWV und AIx wurden bei 51 Patienten jeweils bis zu 5-mal mit SphygmoCor und Arteriograph (PWV und AIx) sowie mit dem Complior (PWV) gemessen; 35 der Probanden innerhalb von einer Woche unter denselben Vorgaben und Bedingungen zur selben Tageszeit noch einmal.

Ergebnisse: Die Beziehungen zwischen den einzelnen Messinstrumenten werden hier durch den Korrelationsindex nach Spearman wiedergegeben.

Im Vergleich der jeweiligen tonometrischen und piezo-elektronischen zur oszillometrischen Methode korrelieren die PWVs von Arteriograph (ArtG) zu SphygmoCor (SC) mit $r = 0,683$ und Arteriograph zu Complior (Comp) mit $r = 0,746$ ($p < 0,001$).

Der AIx (SC zu ArtG) korreliert sehr hoch mit $r = 0,929$ ($p < 0,001$).

Die Varianz als Schätzung der Messfehler für die Wiederholungsmessungen innerhalb einer Sitzung ist für den Arteriographen am niedrigsten ($0,18 \text{ m}^2/\text{s}^2$), gefolgt von Complior ($0,31 \text{ m}^2/\text{s}^2$) und SphygmoCor ($0,36 \text{ m}^2/\text{s}^2$).

Schlussfolgerung: Die Werte der beiden etablierten tonometrischen Methoden korrelieren untereinander und zur neuen oszillometrischen Methode hoch signifikant. Mit dem Arteriographen steht somit eine neue und sehr einfach anzuwendende Methode den bisher üblichen tonometrischen und piezo-elektronischen Verfahren gegenüber.

2 Einleitung

2.1 Allgemeine Einleitung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehören in den Industriestaaten zu den häufigsten Erkrankungen und stehen in der Todesursachenstatistik an erster Stelle (Levi et al., 2002; Murray und Lopez, 1997). Nicht zu beeinflussende Risikofaktoren, wie Alter, Geschlecht und genetische Disposition und zu beeinflussende wie Rauchen, Hypercholesterinämie, Bluthochdruck, schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Fehl- und Überernährung, Bewegungsmangel, sowie psychosoziale und sozioökonomische Risikofaktoren bestimmen den multifaktoriellen Verlauf der Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Wilson et al., 1998).

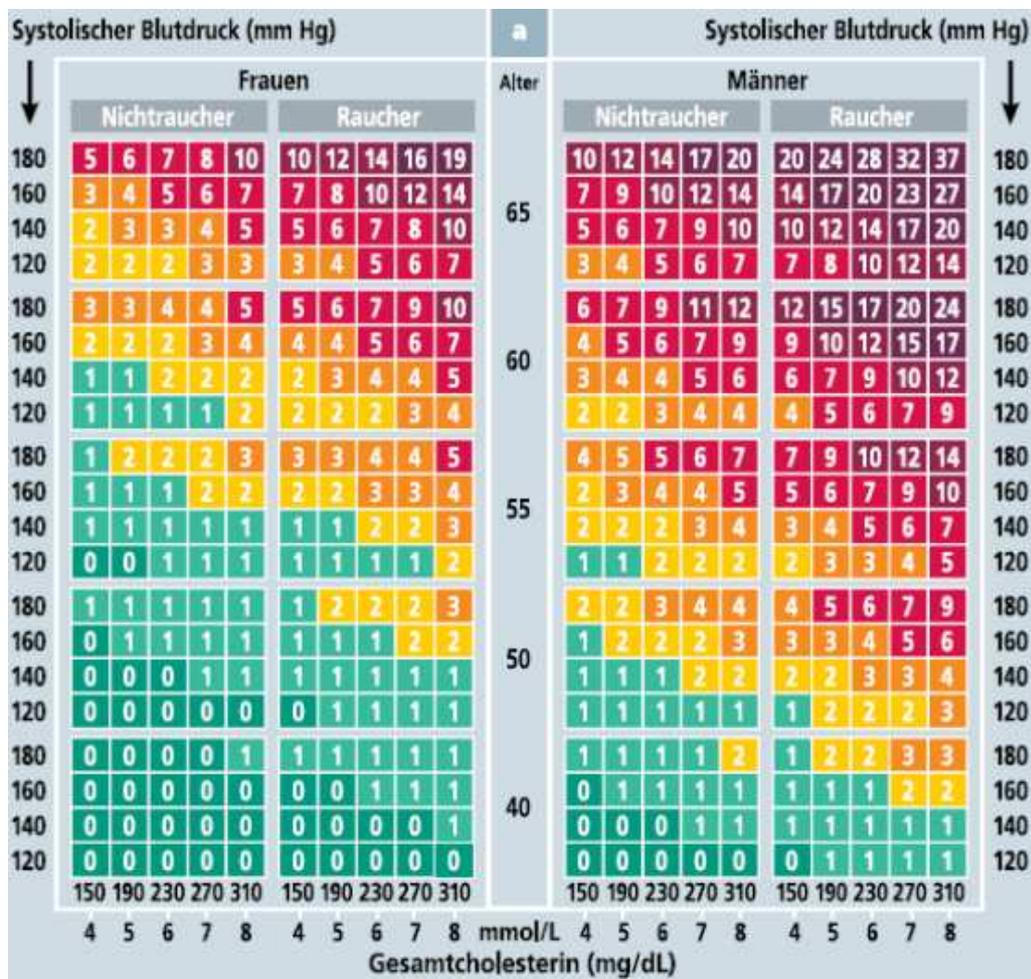


Abb. 1: SCORE-Risikotabelle-Deutschland zur Abschätzung des 10-Jahres-Risikoprofils an einem kardiovaskulären Ereignis oder einem Schlaganfall zu versterben in Prozent anhand der Risikofaktoren Geschlecht, Alter, Nikotinabusus, systolischer Blutdruck und Gesamtcholesterin

Quelle: Keil U, Fitzgerald A, Gohlke H, Wellmann J, Hense H. Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Dtsch Arztebl 2005; 102: A1808-A1812.

Die Framingham-Studie zeigte, dass vier so genannte „major risk factors“, nämlich Nikotinabusus, erhöhter Blutdruck ($> 140\text{mmHg}$ systolisch oder $> 90\text{mmHg}$ diastolisch), Hypercholesterinämie (HDL \downarrow , Gesamtcholesterin \uparrow , LDL \uparrow) und Diabetes mellitus ($> 126\text{ mg/dl}$ Nüchternblutzucker) zusammen mit dem Lebensalter und dem Geschlecht geeignet sind, das individuelle 10-Jahres-Risiko an einer koronaren Herzkrankheit zu versterben, einzuschätzen (Grundy et al., 1998).

Im Jahr 2004 wurde erstmals auf Basis dieser Daten die so genannte SCORE-Deutschland-Risikotabelle im Deutschen Ärzteblatt vorgestellt (Abb. 1). Hierbei handelt es sich um eine spezifische, regionalisierte Tabelle für die deutsche Bevölkerung basierend auf Berechnungen der Bundes-Gesundheitssurvey von 1998 sowie den offiziellen Mortalitätsraten Deutschlands des Jahres 1999. Mit dieser SCORE-Risikotabelle lässt sich für die deutsche Bevölkerung das allgemeine Risiko an einer Herzkreislauferkrankung oder an einem Apoplex innerhalb von 10 Jahren zu versterben, abschätzen (Keil et al., 2005).

Die Tabelle ist für die Gesamtbevölkerung konzipiert und kann für den Einzelnen das individuelle Risiko unterschätzen, z.B. wenn sich die betreffende Person der nächsten Altersgruppe nähert, bei asymptomatischen Personen mit Hinweisen auf arteriosklerotische Veränderungen oder ausgeprägter Familienanamnese für vorzeitige Erkrankungen des Herzkreislauf-Systems, bei vorliegenden Fettstoffwechselstörungen und übergewichtigen Personen mit eingeschränkter körperlicher Aktivität.

2.2 Kardiovaskuläres Risiko und arterielle Gefäßsteifigkeit

Die angesprochenen Risikofaktoren führen mit der Zeit zu arteriosklerotischen und strukturellen Veränderungen der Arterien, die mit einem Verlust der elastischen Funktion und damit einer erhöhten arteriellen Steifigkeit einhergehen (Mahmud und Feely, 2003; McEniery et al., 2005; Najjar et al., 2005; Vlachopoulos et al., 2004; Wilson et al., 1998).

Auf Grund zahlreicher Studien zur arteriellen Steifigkeit ist diese ein breit akzeptierter Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (Laurent et al., 2001).

Folgen von erhöhter arterieller Steifigkeit sind kardiovaskuläre Komplikationen, wie linksventrikuläre Hypertrophie, selbst ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Mortalität, Hypertonie, Linksherzversagen, Aneurysmabildung, Herzinfarkt, Schlaganfall oder Nierenversagen (Baulmann et al., 2004; Laurent et al., 2003; Safar und London, 2000).

Eine zunehmende arterielle Steifigkeit ist verantwortlich für die Ausbildung kardiovaskulärer Erkrankungen oder verkompliziert den Verlauf einer bestehenden Grundkrankheit (Tanaka und Safar, 2005). Zusätzlich gilt sie als eine der Hauptdeterminanten eines erhöhten Blutdrucks in unserer immer älter werdenden Gesellschaft (Baulmann et al., 2004).

Durch sportliche Betätigung, Gewichtsreduktion und Natriumrestriktion kann man positiv auf die Steifigkeit der Gefäße Einfluss nehmen (Balkenstein et al., 1999; Edwards et al., 2004; Tanaka und Safar, 2005).

Arterielle Steifigkeit kann mit Hilfe verschiedenster Methoden bestimmt werden (Van Bortel et al., 2002). Anerkannte Hilfsmittel zu ihrer Erfassung sind Pulswellen-Parameter, wie PWV, zentraler Pulsdruck, Pulswellen-Augmentation und der AIx, die sich mittels verschiedener kommerziell erhältlicher Geräte bestimmen lassen. Die PWV gilt als ein direktes, der AIx und der zentrale Pulsdruck als ein indirektes Maß der arteriellen Steifigkeit (Baulmann et al., 2004; Lemogoum et al., 2004).

Die vorliegende Arbeit vergleicht zwei etablierte, tonometrische und piezo-elektronische Geräte zur Erfassung von Pulswellen-Parametern mit einem neuen Gerät, das zur Datengewinnung eine oszillometrische Methode anwendet. Invasive Verfahren und nicht-invasive, die auf Ultraschall oder der Magnet-Resonanz-Tomographie basieren, sind in der Regel teuer und aufwändig und werden hier nicht besprochen.

2.3 Geschichte der Pulswellen-Analyse

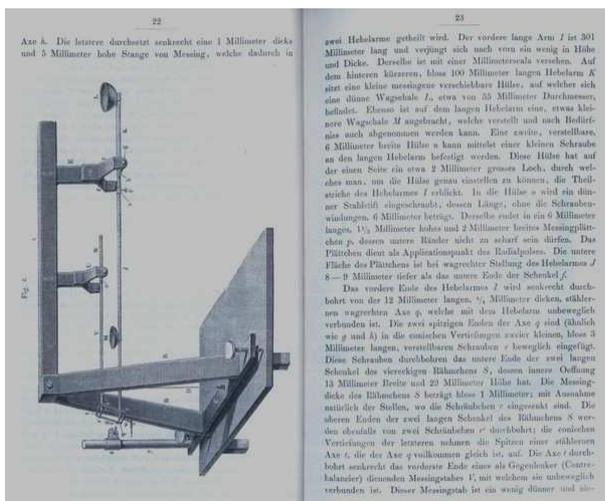


Abb. 2: Sphygmograph von Karl von Vierordt.

Quelle: Royal Collage of Physicians of Edinburgh, 2007: Observations on blood pressure. <http://www.rcpe.ac.uk/library/exhibitions/hypertension/hypertension.php> (16.06.2007).

Im Jahr 1835 entwickelte Julius Hèrison das erste Sphygmomanometer (griechisch sphygmós = Puls), das den Pulsschlag an einer Quecksilbersäule sichtbar machte. Carl Ludwig veränderte es zu einem Wellenschreibgerät, das den Pulsschlag automatisch aufzeichnete, doch sein so genannter Kymographion fand nur in Tierversuchen Anwendung. Neunzehn Jahre später verband Karl Vierordt (01.07.1818 bis 22.11.1884) die beiden Apparate zum Sphygmographen (Abb. 2) – einem Pulsschreiber – der sich für Routineuntersuchungen am Menschen eignete. Der französische Professor für Naturkunde Étienne-Jules Marey (05.05.1830 – 16.05.1904) verbesserte das Gerät weiter (Abb. 3), so dass man damals schon klinisch relevante Werte auf geschwärztem Papier aufzeichnen konnte (Porter, 2000).

Weitere Personen, die an der Entwicklung des Pulsschreibers und an der Interpretation der Ergebnisse beteiligt waren, sind Mahomed, Broadbent und Mackenzie (Mackenzie et al., 2002). Mahomed hat bereits wichtige Veränderungen der Pulswelle mit zunehmendem Lebensalter beschrieben, was damals als unvermeidlicher Altersprozess bewertet wurde (Mahomed, 1872).

Mit der Zeit setzte sich die Messung des Blutdrucks, die von Scipione Riva-Rocci (1863-1937) erfundene Methode mittels einer aufblasbaren Manschette am Oberarm (1896) durch und drängte die Pulswellen-Analyse in den Hintergrund.

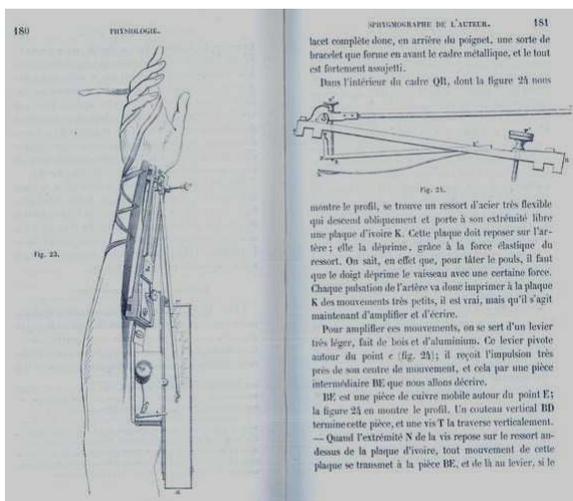


Abb. 3: Sphygmograph nach Étienne-Jules Marey.

Quelle: Royal Collage of Physicians of Edingburgh, 2007: Observations on blood pressure. <http://www.rcpe.ac.uk/library/exhibitions/hypertension/hypertension.php> (16.06.2007).

Durch die Einführung des SphygmoCor-Systems in der letzten Dekade erfuhr die Pulswellen-Analyse und die Bestimmung der PWV zur Erfassung der arteriellen Gefäßsteifigkeit eine Renaissance. Mit dem SphygmoCor ergab sich die Möglichkeit, nicht-invasiv sowohl die PWV als auch den AIx zu messen. Etwas später kam neben anderen die Entwicklung des Complioris hinzu, der über piezo-elektronische Druckabnehmer Pulswellen aufzeichnet und daraus die PWV berechnet, die Augmentation jedoch nicht zu messen vermag. Eine weitere Vereinfachung der Bestimmung von arterieller Gefäßsteifigkeit könnte von großer klinischer Bedeutung sein.

2.4 Pulswellen-Parameter

2.4.1 Pulswellen-Geschwindigkeit

Die PWV ist die Geschwindigkeit, mit der sich die Pulswelle über das Gefäßsystem ausbreitet.

Die PWV ist definiert als:
$$PWV(m/s) = \frac{\text{Strecke}(m)}{\Delta t(s)}$$

Die Pulswellen-Geschwindigkeit ist abhängig von der arteriellen Dehnbarkeit (D), die aus der Volumenänderung, dem Volumen und der Druckveränderung berechnet werden kann und der Dichte des Blutes (ρ) (Mackenzie et al., 2002). Im Jahr 1922 veröffentlichten Bramwell und Hill erstmals eine Formel, die diese Beziehungen mathematisch beschreibt.

Formel nach Bramwell-Hill:
$$PWV(m/s) = \frac{1}{\sqrt{(D \times \rho)}}$$

Die großen Arterien werden mit jeder Herzkontraktion passiv gedehnt und entspannen sich in der Diastole. Der so gespeicherte Druck und das Volumen werden wieder abgegeben und ermöglichen einen kontinuierlichen Blutfluss.

Die Druckveränderungen gehen dabei dem eigentlichen Blutfluss voraus und lassen sich an allen gut zugänglichen Gefäßen des Körpers ableiten (Vlachopoulos und O'Rourke, 2000). Kommt es zu einer erhöhten Gefäßsteifigkeit, nimmt die während der Systole in den großen und elastischen Gefäßwänden gespeicherte Energie kontinuierlich ab und wird direkt in die Peripherie weitergeleitet (Abb. 4). Wie in Abbildung 4 gezeigt wird steigt bei gleich bleibendem Schlagvolumen die Geschwindigkeit und die systolische Blutdruckkurve an (O'Rourke et al., 2001).

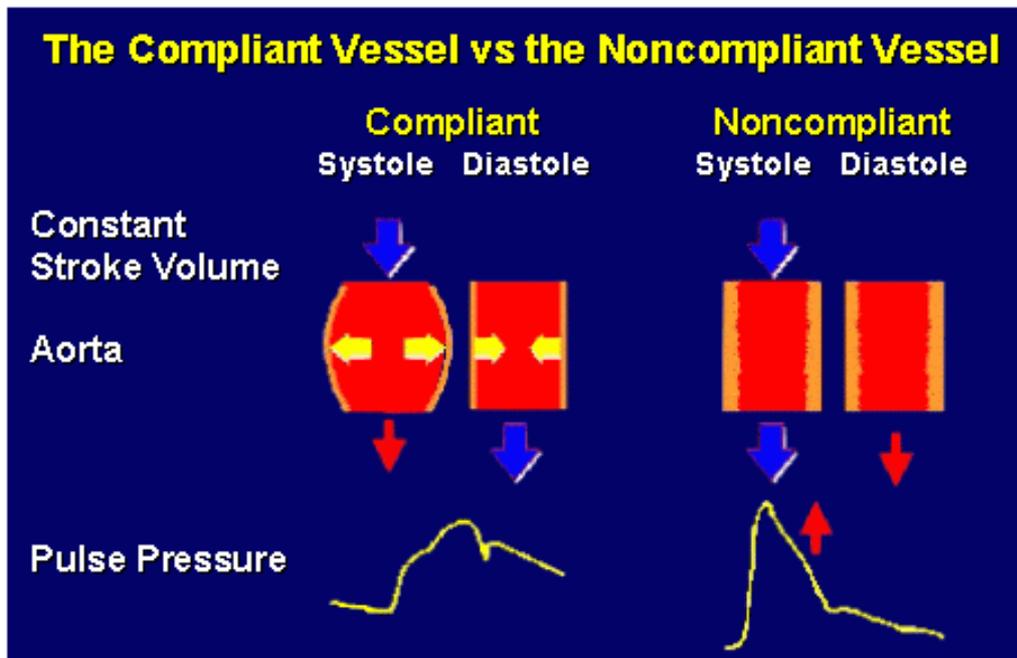


Abb. 4: Darstellung der Pulskurve bei elastischer (links) und steifer (rechts) Aorta. Die Pfeile zeigen wie unterschiedlich die Energie während der Systole in der Aorta gespeichert und in der Diastole wieder abgegeben wird und dass es zu einer Veränderung der Pulswelle kommt.

Quelle: Bentley DW, Izzo JL. Hypertension in the elderly: a pathophysiologic approach to therapy. J Am Geriatr Soc. 1982; 30 (5): 352-359.

Die Steifigkeit der Arterienwand ist insbesondere abhängig vom einwirkenden Blutdruck. Je nach Dauer der Druckveränderungen werden akute oder chronische Veränderungen ausgelöst.

Akute Veränderungen werden durch Dehnung der Arterien verursacht und sind rein passiv.

Eine chronische Abnahme der Elastizität, zum Beispiel mit zunehmendem Alter, bei Hypertonie oder Arteriosklerose, ist bedingt durch Umbauprozesse der arteriellen Gefäßwände. Neben einer Intimahyperplasie werden bei den zentralen Arterien vom elastischen Typ die elastischen Fasern der Media dünner, zerreißen und werden durch das viel weniger elastische Kollagen (500-fach weniger elastisch) ersetzt. Derartige Umbaumechanismen werden an muskulären Arterien nicht festgestellt (Nichols, 2005; Nichols und O'Rourke 2005). Ein wichtiges Mittel zur Abschätzung der arteriellen Dehnbarkeit bzw. Steifigkeit ist die PWV. Sie gilt als eine der besten Methoden, arterielle Steifigkeit einzuschätzen (London, 2005).

Man unterscheidet zwischen peripherer und zentraler PWV. Ein Beispiel für die periphere PWV ist die Messung zwischen A. carotis und A. radialis, wohingegen die zentrale PWV üblicherweise zwischen A. carotis und A. femoralis bestimmt wird. Die periphere PWV ist in der Lage,

Veränderungen an den peripheren Arterien vom muskulären Typ aufzudecken, während die zentrale Geschwindigkeit Veränderungen an den herznahen Arterien (Aorta) vom elastischen Typ dokumentieren kann.

Für die zentrale PWV selbst ist bewiesen, dass sie als starker kardiovaskulärer Risikofaktor einen Prädiktor für die Mortalität bei älteren Menschen (Meaume et al., 2001), bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Blacher et al., 1999a), Diabetes mellitus (Cruickshank et al., 2002) und Hypertonie (Laurent et al., 2001), darstellt. Sie lässt wie der AIX direkte Rückschlüsse auf die arterielle Steifigkeit zu (O'Rourke et al., 2004). Eine erhöhte PWV ist zusätzlich assoziiert mit dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen (Blacher et al., 1999b).

Zur Bestimmung der PWV stehen neben invasiven auch nicht-invasive Verfahren zur Verfügung. Mit zwei Messorten, üblicherweise A. carotis und A. femoralis, und bekannter Distanz kann die PWV direkt entweder simultan (Comp) mit zwei gleichzeitigen Messungen oder nacheinander (SC) mit der R-Zacke eines mitlaufenden EKGs als fester Bezugspunkt im Herzrhythmus bestimmt werden. Eine neue oszillometrische Methode (ArtG) liefert die Möglichkeit, über eine Pulswellen-Analyse indirekt auf die PWV zu schließen.

Die in dieser Studie erhobenen Daten beziehen sich nur auf zentrale (aortale) PWVs.

Da die Kontur der Pulswelle auch von deren Geschwindigkeit beeinflusst wird, ergeben sich charakteristische Pulswellen-Veränderungen.

2.4.2 Augmentation und Augmentations-Index

Die Pulswelle ist eine Mischung aus einer vom Herzen erzeugten nach peripher verlaufenden Welle und deren Reflexion aus der Peripherie.

Überall dort, wo sich der Druckwelle im Gefäßbaum Widerstand bietet, wie an Gefäßaufzweigungen oder bei starken Kaliberverkleinerungen, wird ein Teil des Druckes retrograd reflektiert (Mackenzie et al., 2002; Vlachopoulos und O'Rourke, 2000). Kommt es gleichzeitig an vielen Orten zu diesen Reflexionserscheinungen, summieren sich diese zu einer nach zentral verlaufenden Druckwelle. Die initiale und reflektierte Druckwelle überlagern sich und ergeben, je nach Gefäßsteifigkeit und Ableitungsort, ein charakteristisches Bild (Nichols und O'Rourke, 2005). Die reflektierte kann die initiale Welle dabei sogar augmentieren (lat. augmentum = Vermehrung, Zuwachs) und das Druckniveau der gesamten Pulswelle beeinflussen.

Die Form der Pulswelle beruht also auf dem zeitlichen Aufeinandertreffen von initialer und reflektierter Welle und dem Ausmaß der Reflexion. Hierfür sind vor allem die PWV, die zurückgelegte Strecke, der Ort der Pulswellen-Reflexion und die Ejektionsdauer verantwortlich (London, 2005).

Die initiale Welle ist abhängig von der Kontraktilität des Herzens und der Elastizität der Aorta und wird von der Pulswellen-Reflexion nicht beeinflusst (Nichols und O'Rourke, 2005). Die Faktoren, die die reflektierte Welle beeinflussen, sind komplex. Zu diesen gehören die elastischen Eigenschaften des Gefäßbaumes (elastische und muskuläre Arterien sowie in geringem Maß auch die Arteriolen), die PWV, die Transitzeit der Pulswelle vom Herzen in die Peripherie und zurück und die Distanz zum Hauptreflexionsort (O'Rourke und Pauka, 2004).

Das Druckverhältnis zwischen den beiden Pulswellen-Anteilen beschreibt die Pulswellen-Augmentation. Eine niedrige Augmentation spricht für ein elastisches Gefäßsystem.

Bei einem steifen Gefäßsystem kommt es zu einer schnelleren Reflexion. Der retrograd verlaufende Pulswellen-Anteil erreicht bereits in der frühen Systole das Herz und augmentiert die initiale Welle derart, dass der Gesamtdruck des Pulsschlages erhöht wird (Nichols und Singh, 2002). Die Konsequenz ist eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks durch die Verschmelzung der beiden Druckwellenanteile und damit eine Nachlaststeigerung mit erhöhtem myokardialen Sauerstoffbedarf (Baulmann et al., 2004; O'Rourke, 1999).

Die auf die Arterienwand einwirkende Kraft, der so genannte arterial wall stress, erhöht sich bei dem steigenden systolischen Blutdruck und Pulsdruck (Nichols und Edwards, 2001), was die Elastizität der Gefäße negativ beeinflusst. Ein Circulus vitiosus entsteht.

Für die Bestimmung der Augmentation muss der maximale Ausschlag der initialen und der reflektierten Welle erkannt werden. Deren Druckverhältnis beschreibt die Augmentation.

Sind die beiden Wellenanteile noch nicht verschmolzen, ist die Bestimmung der Augmentation technisch einfach, weil zwei getrennte Druckspitzen erkennbar sind. Die Augmentation ist in diesem Fall negativ, weil die initiale Welle ein höheres Druckniveau besitzt als ihr „Echo“.

In einer überlagerten Pulswelle spiegelt die Augmentation den Druck wider, mit dem die reflektierte Welle ihre Ursprungswelle erhöht. Die Auswertung ist bei den nun verschmolzenen Pulswellen erschwert. Die Augmentation als direkter Parameter der Pulswellen-Reflexion und damit ein indirektes Maß der arteriellen Gefäßsteifigkeit wird positiv (Vlachopoulos und O'Rourke, 2000).

Mit steigender Augmentation nimmt die Nachlast für den linken Ventrikel zu. Langfristige Konsequenz ist die Entwicklung einer Linksherzhypertrophie (Baulmann et al., 2006). Dividiert man die Augmentation durch den aortalen Pulsdruck, ergibt das den AIx. Abbildung 5 zeigt schematisch die Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Pulswellen-Parametern und dem Blutdruck.

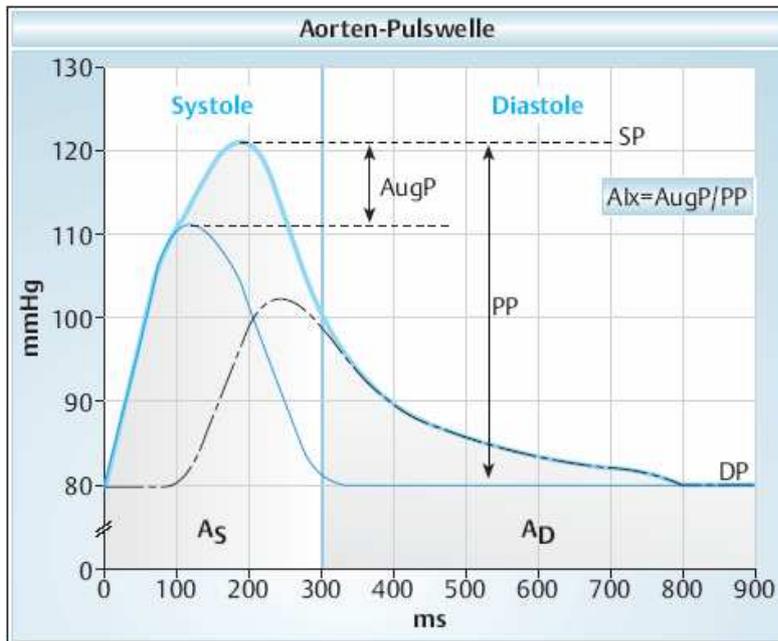


Abb. 5: Schematische Darstellung einer Aortenpulswelle mit verschiedenen in der Pulswellen-Analyse bestimmbaren Parametern: SP (aortaler systolischer Blutdruck), DP (aortaler diastolischer Blutdruck), AugP (Augmentationsdruck), AIx (Augmentations-Index), AS (Systolischer Aortendruck als Fläche), AD (Diastolischer Aortendruck als Fläche). Die Gesamtwelle (dicke, hellblaue Linie) wurde hier zusätzlich in die initiale (dünne, hellblaue Linie) und reflektierte Welle (gestrichelte Linie) aufgeschlüsselt.

Quelle: Baulmann J, Homs R, Uen S, Vetter H, Düsing R, Mengden T. Arterial stiffness in arterial hypertension – a novel risk factor for left ventricular hypertrophy and heart failure? *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129:447-452.

Für den AIx wurde gezeigt, dass er mit dem kardiovaskulären Risiko eng korreliert. So ist der AIx bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität und korreliert mit der linksventrikulären Masse (London et al., 2001; Marchais et al., 1993).

Die Steifigkeitsparameter PWV und AIx beinhalten unterschiedliche Informationen über den arteriellen Gefäßstatus. So ist der altersabhängige Anstieg bei der PWV ab dem 60. Lebensjahr am stärksten, während der AIx bis zu einem Alter von 60 Jahren steil ansteigt und danach kaum

noch zunimmt (McEniery et al., 2005). Ab dem 60. Lebensjahr ist die PWV der zuverlässigere Pulswellen-Parameter zur Abschätzung der arteriellen Steifigkeit (Baulmann et al., 2006).

Die Bestimmung von Beidem gibt eine breite Information über die Steifigkeit des arteriellen Gefäßsystems. Die prognostische Bedeutung der Steifigkeit ist sehr hoch. Ihre Bestimmung und die der Pulswellen-Reflexion (PWV und AIx) können Patienten mit hohem Risiko für kardiale und zerebrale Ereignisse stratifizieren, die von einer aggressiveren kardiovaskulären Therapie profitieren könnten (Baulmann et al., 2004).

2.4.3 Pulsdruck

Als Pulsdruck (englisch: pulse pressure) wird die Amplitude zwischen dem systolischen Blutdruck und dem diastolischen Blutdruck bezeichnet. Er gehört zu den Steifigkeitsparametern und zeichnet sich durch seine einfache Bestimmbarkeit aus. Der Pulsdruck ist abhängig von der arteriellen Steifigkeit, vom Schlagvolumen und von dem Zeitpunkt der Pulswellen-Reflexion. So wie man zentrale und periphere Blutdruckwerte unterscheidet, so unterscheidet man auch zentrale und periphere Pulsdrücke. Messungen des peripheren Pulsdrucks lassen keine sicheren Rückschlüsse auf die zentralen Verhältnisse zu (Pauca et al., 1992).

Durch die Windkesselfunktion wird ein Teil der systolischen Energie in den elastischen, herznahen Gefäßen gespeichert und in der Diastole wieder abgegeben. Trotz des periodischen Herzschlags kann so eine kontinuierliche Durchblutung der Gewebe erreicht werden (London, 2005).

Mit zunehmendem Alter steigen systolischer und diastolischer RR kontinuierlich an. Ab einem Alter um das 50. - 60. Lebensjahr erfährt der diastolische Blutdruck jedoch eine sinkende Tendenz während der systolische RR weiter steigt. Dieser Vorgang ist mit einem steigenden Pulsdruck verbunden (Mackenzie et al., 2002).

Steigt der Pulsdruck auf Grund von Veränderungen der ventrikulären Ejektionsfraktion, der arteriellen Steifigkeit oder durch Modifikation von Amplitude und Reflexionsort der Pulswelle, ergeben sich auf Dauer pathophysiologische Folgeerkrankungen (Benetos et al., 1997; Lemogoum et al., 2004). Wie bei dem AIx und der PWV sind dabei linksventrikuläre Hypertrophie und andere kardiovaskuläre Risiken zu nennen (Domanski et al., 1999; Millar und Lever, 2000).

Die Pulsdruck-Erhöhung kann aus einem systolischen Druckanstieg, einer diastolischen Druckverminderung oder aus deren Kombination entstehen. Dem Pathomechanismus nach lassen sich systolisch oder diastolisch bedingte Folgeerscheinungen feststellen.

Mit Erhöhung des systolischen Druckes kommt es zu erhöhtem endsystolischen Stress und kardialer Hypertrophie (Darne et al., 1989), eine diastolische Druckerniedrigung führt zu reduzierter Koronarperfusion und daraus bedingter kardialer Ischämie (Kingwell et al., 2002). Der Pulsdruck gilt als einer der wichtigsten Indikatoren für die spätere Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit (Franklin et al., 2001).

Die Framingham Studie konnte nachweisen, dass bei Personen, die älter als 50 Jahre waren, der Pulsdruck prognostisch wertvoller ist als systolischer und diastolischer Blutdruckwert (Franklin et al., 1999).

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

In die Studie wurden 51 Probanden im Alter von 24 bis 75 Jahren überwiegend aus den Ambulanzen für Kardiologie, Hypertonie und Angiologie der Medizinischen Poliklinik der Universität Bonn eingeschlossen; davon waren 19 weiblich und 32 männlich.

Ausschlusskriterien waren Herzinsuffizienz NYHA III – IV, Herzvitien und Vorhofflimmern. Die Testpersonen wurden aufgefordert, mindestens 10 Stunden vor den Messungen nicht zu rauchen und üppig zu essen sowie auf koffeinhaltige und alkoholische Getränke zu verzichten.

35 der Probanden wurden ein zweites Mal gemessen. Um die Bedingungen möglichst identisch zu halten, erfolgte diese innerhalb einer Woche unter den gleichen Vorgaben und zur gleichen Tageszeit nach demselben Messprotokoll.

3.2 Methode

In Anlehnung an die internationalen Leitlinien zur Durchführung von Gefäßsteifigkeits-Messungen fand jede der Untersuchungen in einem ruhigen Raum bei gleich bleibender Temperatur ($20^{\circ}\text{C} \pm 1$) und ungestört von äußeren Einflüssen in der Medizinischen Poliklinik Bonn statt (Van Bortel et al., 2002). Für die Zeit während der Untersuchungen wurden die Patienten gebeten, sich zu entspannen und nicht zu sprechen.

Unter Zuhilfenahme eines festgelegten Protokolls wurden nach einer standardisierten Anamnese und einer 10-minütigen Ruhephase im Liegen zwei automatische Blutdruckmessungen am rechten Oberarm mit einem automatischen Blutdruckmessgerät (OMRON HEM 750, Matsusaka, Japan) durchgeführt. Das OMRON HEM 750 ist standardisiert und validiert gemäß der Protokolle der British Hypertension Society (BHS) und der Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI).

Zwischen den beiden Blutdruckmessungen lag ein Zeitintervall von 5 Minuten. Aus diesen beiden Messungen wurden Mittelwerte für den systolischen und diastolischen Blutdruck berechnet, die der SphygmoCor als Referenzpunkte für die Pulswellen-Analyse benötigt. Die von den Geräten geforderten Abstände wurden mit einem festen Maßstab parallel zur Oberfläche der Untersuchungsfläche bestimmt. Die Werte aller Probanden wurden mit den drei Geräten in derselben Sitzung, jeweils an der rechten Körperhälfte, von demselben Untersucher gemessen. An die Blutdruckmessung schloss sich die Pulswellen-Analyse der rechten A. radialis mit dem SphygmoCor an. Die PWV wurde daraufhin abwechselnd mit dem SphygmoCor und dem Arteriographen (TensioMed, Budapest, Ungarn) bis zu 4-mal gemessen. Abschließend erfolgte die Pulswellen-Geschwindigkeitsbestimmung durch das dritte Studiengerät, dem Complior (Artech Medical, Pantin, Frankreich), und die Erfassung des Gesamtcholesterins mittels Kapillarblut (Accutrend GC).

3.3 Geräte

3.3.1 SphygmoCor



Abb. 6: SphygmoCor – AtCor Medical, Australien

Quelle: AtCor Medical. Product information. <http://www.atcormedical.com/demo/01.htm> (16.06.2007).

Mit dem SphygmoCor SCOR MX/VX (Abb. 6) – AtCor Medical, Sydney, Australien – können mittels zweier verschiedener Algorithmen sowohl die Pulswellen-Analyse durchgeführt als auch die PWV untersucht werden. Es handelt sich dabei um etablierte Messabläufe, die in zahlreichen Studien angewandt wurden (Williams et al., 2006).

Die Datengewinnung erfolgt nicht-invasiv durch die so genannte Applanations-Tonometrie. Ein stiftähnliches Messinstrument (Abb. 6), das an seinem vorderen Ende einen empfindlichen Drucksensor trägt, wird dafür auf die Stelle der maximalen Pulsation der zu untersuchenden Arterie aufgesetzt. Man fixiert die Arterie mit dem Sensor auf dem darunter liegenden Knochen bzw. Gewebe und kann so die Druckschwankungen innerhalb der Arterie ableiten (Vlachopoulos und O'Rourke, 2000). Die tonometrisch erfassten Druckwellen werden an den Computer zeitgleich weitergegeben und visualisiert. Artefakte, wie sie durch Bewegungen oder Extrasystolen erzeugt werden, können direkt erkannt werden. Über einen Fußschalter wird die Messung durch den Untersucher beendet.

Die Software legt die in den letzten 10 Sekunden aufgezeichneten Wellen zur Qualitätskontrolle übereinander und gibt einen Qualitätsindex in Prozent an. Bei der Beurteilung der Qualität werden die durchschnittliche Pulswellen-Höhe (Druckwelle), wobei ein Minimum von 80 gefordert wird, die Pulswellen-Variation der Druckhöhe sowie Abweichungen innerhalb des diastolischen Verlaufs berücksichtigt. Messungen mit einem Qualitätsindex von 90 % oder weniger wurden sofort verworfen, was die Vergleichbarkeit der Daten zwischen den Probanden und innerhalb einer Messreihe des gleichen Studienteilnehmers garantieren soll. In dieser Studie konnte ein durchschnittlicher Qualitätsindex von 98 % dokumentiert werden.

Die Kalibrierung der Pulswellen erfolgt über den an der A. brachialis gemessenen Blutdruck.

Weil man davon ausgehen kann, dass der mittlere arterielle Druck im gesamten Gefäßsystem konstant ist und auch der diastolische Blutdruck kaum variiert, können aus den peripheren Pulswellen der A. radialis zusammen mit dem brachialen Blutdruck zentrale Wellen und Blutdruckwerte berechnet werden (Chen et al., 1997). Dieser Transfer funktioniert auch bei älteren Menschen, bei Krankheiten, physikalischen Manövern wie dem Valsalva-Manöver und medikamentöser Therapie (O'Rourke und Adji, 2005).

3.3.1.1 Bestimmung des AIx mit dem SphygmoCor

Die Augmentation kann mit dem SphygmoCor an den verschiedensten, gut zugänglichen Arterien vorgenommen werden. In der vorliegenden Studie wurden die Pulswellen-Parameter ausschließlich an der rechten A. radialis untersucht.

Die Höhe der Pulscurven muss anhand des oszillometrisch gewonnen Oberarm-Blutdrucks (Omron HEM 750) kalibriert werden. Der systolische Blutdruckwert bestimmt den maximalen und der diastolische den minimalen Ausschlag der Wellen. Durch Verwendung einer Transferfunktion können die peripheren Pulswellen zerlegt und in zentrale (aortale) umgewandelt werden. Sie geben wichtige Informationen darüber, wie der Wellenverlauf und die zentralen Druckschwankungen den zentralen Kreislauf beeinflussen können (Karamanoglu et al., 1993; Pauca et al., 2001). Die generalisierte Transferfunktion des SphygmoCor ist gut untersucht und die gewonnenen Werte sind sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil reproduzierbar (Chen et al., 1997; Liang et al., 1998; Wilkinson et al., 1998). Im Gegensatz dazu ist es bisher nicht gelungen, aus dem peripheren Blutdruck zentrale Werte zu berechnen (Izzo, 2005).

Aus den aortalen Wellen differenziert die SC-Software die initiale und reflektierte Welle, berechnet die Augmentation und als Quotient mit dem aortalen Pulsdruck den AIx.

Die Pulswellen-Analyse mit dem SphygmoCor gibt zusätzlich noch einen auf eine Herzfrequenz von 75/min umgerechneten AIx (AorticAIx@HR75) an. Der AorticAIx@HR75 soll die Abhängigkeit von der Herzfrequenz neutralisieren. (Nichols und O'Rourke, 2005). Beispiele für das unterschiedliche Erscheinungsbild einer Pulswelle in einem elastischen und einem steifen Gefäßsystem zweier Studienteilnehmer veranschaulichen die Abbildungen 7 und 8.

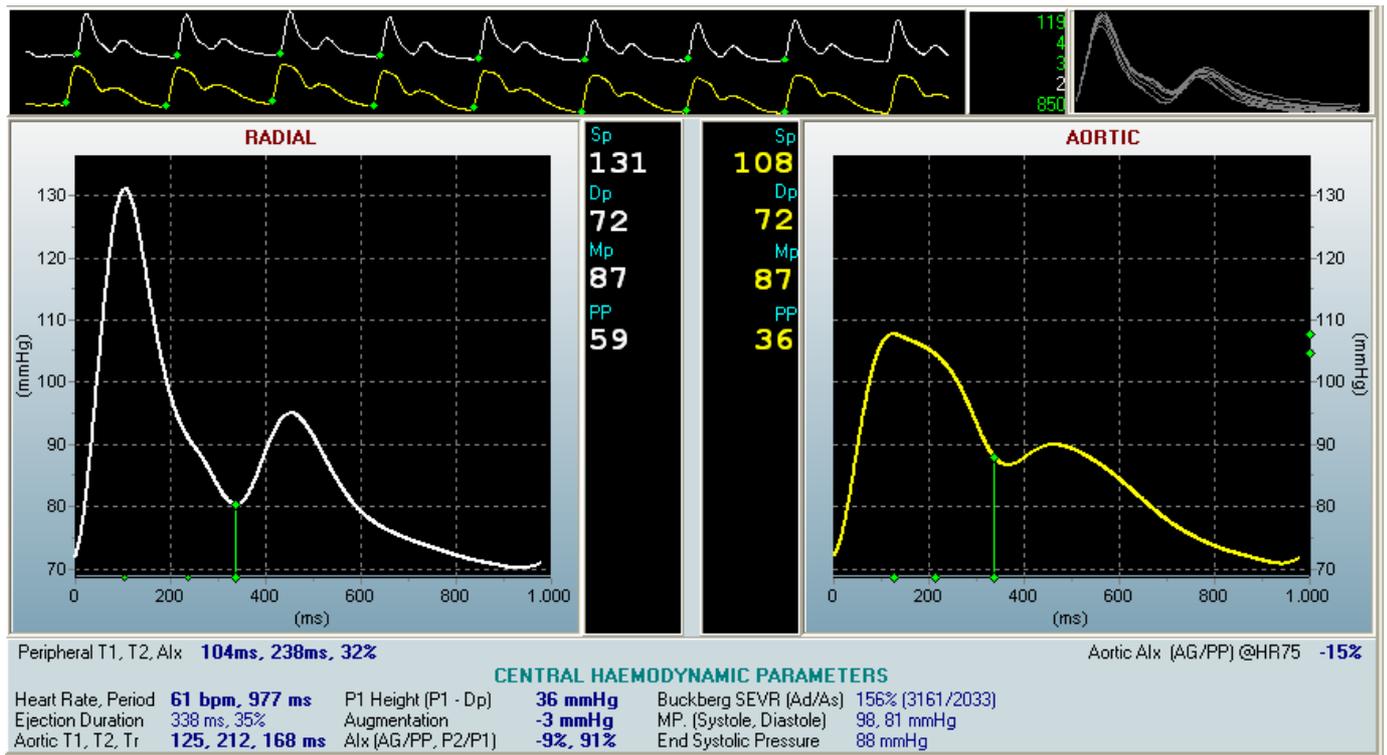


Abb. 7: Beispiel einer Aufzeichnung der Pulswelle mittels SphygmoCor bei einem Probanden mit einem elastischen arteriellen Gefäßsystem (links radiale, rechts aortale Pulswelle).



Abb. 8: Beispiel einer Aufzeichnung der Pulswelle mittels SphygmoCor bei einem Probanden mit einem steifen arteriellen Gefäßsystem (links radiale, rechts aortale Pulswelle).

3.3.1.2 Bestimmung der PWV mit dem SphygmoCor

Wie bei jeder Geschwindigkeitsmessung benötigt man für die Messung der zentralen PWV zwei Punkte und den Abstand der Punkte zueinander; nach dem physikalischen Prinzip Weg durch Zeit gleich Geschwindigkeit. Als Messorte dienen dem SphygmoCor die gut zugängliche A. carotis und A. femoralis. Diese werden vor der eigentlichen Untersuchung getastet und, um bei den wiederholten Messungen stets gleiche Abstände zu gewährleisten, mit einem Stift markiert. Zur Bestimmung der Strecke fordert die SphygmoCor-Software die Einzelabstände zwischen Ableitungsort an der A. carotis zur Incisura sterni und von dort zum Messpunkt an der A. femoralis in Millimetern. Dafür eignet sich am Besten ein fester Maßstab, da flexible Maßbänder z.B. bei adipösen Patienten den realen Abstand insbesondere zur Leiste überschätzen können.

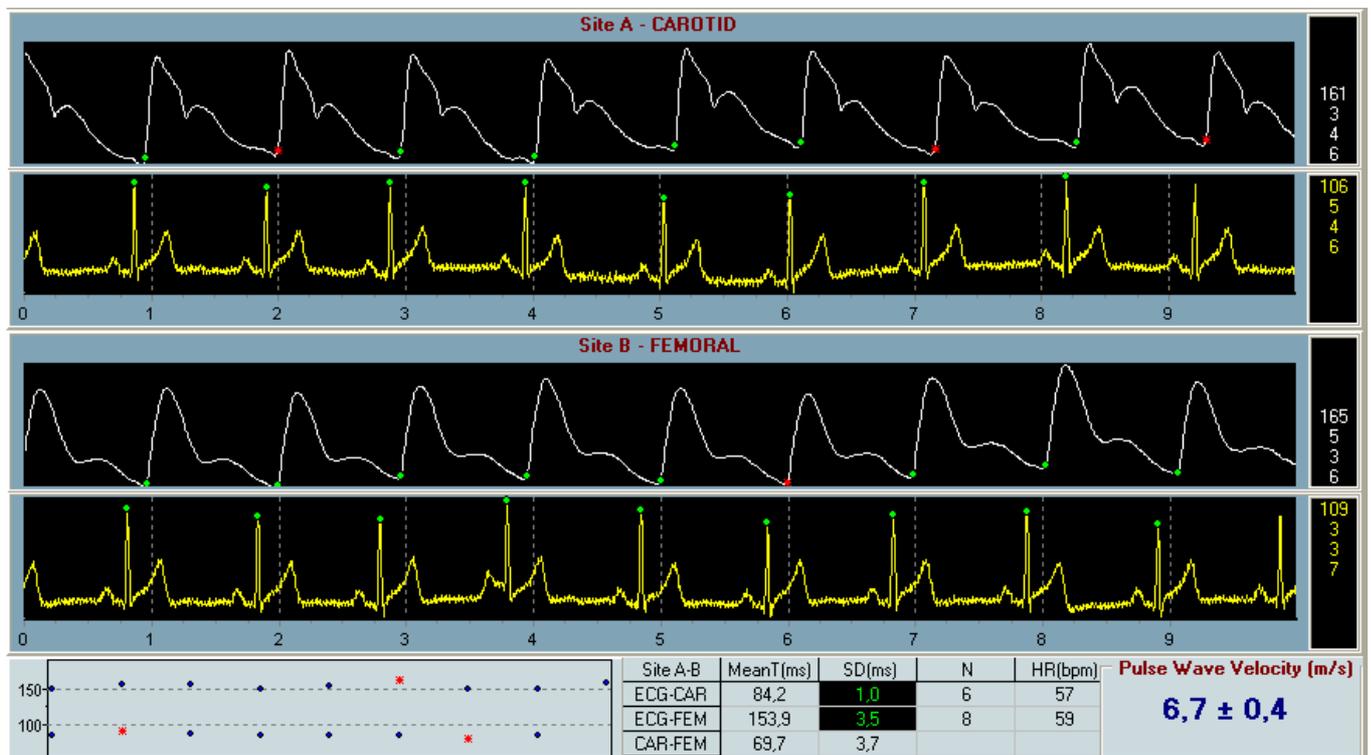


Abb. 9: Beispiel einer Aufzeichnung der Pulswellen-Geschwindigkeit mittels SphygmoCor. Bei der weißen Linie handelt es sich um die abgeleiteten Pulswellen – oben die der A. carotis und unten die der A. femoralis; die gelben Linien repräsentieren die entsprechenden elektrischen Herzaktionen während der Messung. Die grünen Punkte stehen für einen korrekt erkannten Pulswellenbeginn bzw. eine korrekte R-Zacke, während die roten Punkte Wellen markieren, die nicht mit in die Berechnung der PWV einfließen.

Von der Software wird der Abstand von der Messposition am Hals zur Incisura sterni vom Abstand der Incisura sterni bis zum Messort an der Leiste automatisch subtrahiert. Die so

berechnete Strecke gibt die Länge des Gefäßabschnittes wieder, über den die PWV gemessen wird (Van Bortel et al., 2002).

Die PWV-Messung erfolgt durch sequentielle Aufzeichnung der Pulswellen an diesen beiden Arterien. Dabei sind die R-Zacken der Beginn der Systole und dienen bei einem gleichzeitig mitlaufenden EKG (Abb. 9) als zeitlicher Bezugspunkt zu den beiden Einzelmessungen an Hals- und Leistenarterie (Wilkinson et al., 1998).

Weil die Messungen nacheinander geschaltet sind, handelt es sich nicht um dieselbe sondern um verschiedene Pulswellen, deren Einzelgeschwindigkeiten miteinander verrechnet werden. Auch diese Wellen werden jeweils über 10 Sekunden aufgezeichnet und miteinander verglichen. Als Qualitätsmerkmal darf eine festgesetzte Standardabweichung der Zeit zwischen R-Zacke (Beginn der Systole) und A. carotis (so genannte ECG-CAR mit max. 6%) und R-Zacke und A. femoralis (so genannte ECG-FEM mit max. 10%) nicht überschritten werden. Die absoluten Werte der Standardabweichungen werden nach der Messung in einem eigenen Fenster – bei erfolgreicher Messung grün und bei einer misslungenen rot – dargestellt. Erfüllte eine der beiden Messungen nicht die entsprechenden Anforderungen, so wurden beide Ableitungen wiederholt.

Mit dem SphygmoCor kann man die Wellen auf unterschiedliche Art und Weise untersuchen lassen. Im Rahmen meiner Analysen wurde der Modus „intersecting tangent“ eingestellt, der den Fuß der initialen Welle und die R-Zacke zur Transitzeitbestimmung benutzt. Diese vom Gerät angebotene Methode zeigte in verschiedenen Studien die beste Reproduzierbarkeit (Lemogoum et al., 2004).

3.3.2 Complior



Abb. 10: Complior – Artech Medical, Frankreich.

Quelle: Artech Medical, 2002. Complior SP. <http://www.artech-medical.com/en/compliorSP.htm> (16.06.2007).

Der Complior (Abb. 10) verfügt über eine piezo-elektronische Methode zur Bestimmung der PWV. Eine Pulswellen-Analyse mit Bestimmung der Augmentation oder des Aix kann dieses Gerät nicht leisten. Es ist EKG-unabhängig und funktioniert mittels piezo-elektronischer Drucksensoren, die zur Bestimmung der zentralen PWV die Wellen an Hals und Leiste gleichzeitig ableiten.

Die Sensoren für Hals (15 mm Durchmesser) und Leiste (21 mm Durchmesser) haben unterschiedliche Größen, um die Signallokalisation zu erleichtern, und sollen dadurch eine möglichst hohe Messqualität erreichen.



Abb. 11: Halssensor des Complior mit Halsbefestigung – Artech Medical, Frankreich.

Quelle: Artech Medical, 2002. Patients. <http://www.artech-medical.com/ge/patients.htm> (16.06.2007).

Die Software (Software-Version 1.1.9r) erlaubt verschiedene Einstellungen im Hinblick auf die Dauer („Acquisition“) der Aufzeichnung, die man zwischen 10 oder 15 Sekunden wählen kann, und Genauigkeit („Precision“) der Pulswellen-Auswertung. Die Einstellung „Optimum“ fordert im Vergleich zu „Standard“ eine höhere Signalstärke. Bei den hier beschriebenen Messungen wurde nur die Einstellung „Optimum“ mit einer Aufzeichnungsdauer von 15 Sekunden verwendet, um eine möglichst exakte Auswertung der Wellenprofile zu gewährleisten.

Die Carotis-Elektrode wird mit einer speziellen Klammer (Abb. 11) am Hals befestigt, die für die A. femoralis mit der Hand in der Leiste platziert. Die Sensoren wurden bei den Wiederholungsmessungen immer auf denselben, vorher mit einem Stift markierten Stellen aufgesetzt, um gleich bleibende Abstände einzuhalten.

Die Messqualität wird durch den Untersucher selbst überprüft, wobei auf einen sauberen Wellenanstieg, eine ausreichende systolische Amplitude (mindestens 33% der maximalen Höhe werden gefordert) und eine verhältnismäßig flache diastolische Welle zu achten ist. Zeigen sich

optimale Pulskurven, kann die Messung wie bei dem SphygmoCor über einen Fußschalter gespeichert werden und unterliegt damit der optischen Kontrolle des Untersuchers. Sollten die Daten trotzdem von nicht ausreichender Qualität sein, werden sie vom Gerät weder ausgewertet noch gespeichert. Abbildung 12 verdeutlicht die Bestimmung der PWV aus derselben Pulswelle, die lediglich an zwei unterschiedlichen Punkten (A. carotis und A. femoralis) gemessen wurde. Der Abstand zwischen dem Punkt des maximalen systolischen Druckanstiegs von der Carotis-Pulswelle zu der der Femoralis-Pulswelle gibt die Transitzeit an. Im Gegensatz zum SphygmoCor kann man den Modus der Wellenauswertung beim Complior nicht verändern; dieser nimmt als zeitlichen Referenzpunkt innerhalb der Wellen immer den maximalen systolischen Druckanstieg.

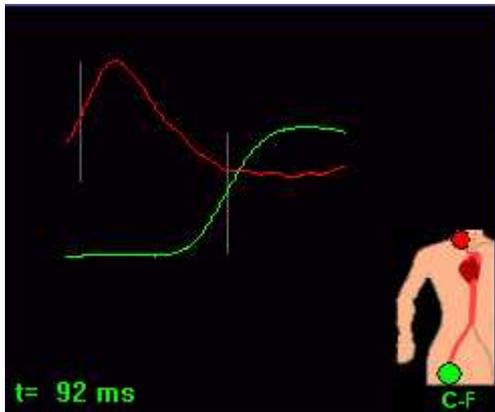


Abb. 12: Beispiel für die Berechnung der PWV aus Carotis-Pulswelle (rot) und Leisten-Pulswelle (grün). Die grauen, senkrechten Linien markieren den maximalen systolischen Druckanstieg. Der zeitliche Abstand (Transitzeit) zwischen diesen Linien entspricht bei dieser Messung 92 ms.

Über die vorher gemessene Wegstrecke (Jugulum zum Ableitungspunkt an der Femoralarterie) wird die Geschwindigkeit der Wellenfortleitung zusammen mit einem Toleranzwert in Metern pro Sekunde angegeben.

Kann der Complior eine Welle nicht eindeutig auswerten, fließt diese Welle nicht in die Kalkulation ein. Falls mehrere Wellen einen unklaren Verlauf zeigen, kommt es nicht zu einer Geschwindigkeitsberechnung (Complior SP. Pulse wave velocity system for arterial stiffness evaluation. Operator's manual. 2002).

Im Vergleich zum SphygmoCor berechnet der Complior auf Grund der simultanen Messtechnik die Geschwindigkeit derselben Pulswelle.

Bei der Untersuchung stellte sich heraus, dass insbesondere die Ableitung der Pulswelle an der A. carotis über die an einer Klammer befestigte Elektrode als unangenehm empfunden wurde. Um

eine gute Messqualität zu erreichen, ist man auf eine gute Compliance des Probanden angewiesen. Wenn mehr als 10 Versuche für eine gute Aufzeichnung scheiterten oder der Proband die Untersuchung verweigerte, wurde die Messung mit dem Complior abgebrochen. Deshalb konnten in der ersten Sitzung für 8 Personen keine PWVs mit dem Complior dokumentiert werden.

3.3.3 Arteriograph



Abb. 13: Arteriograph mit Zubehör – TensioMed, Budapest, Ungarn.

**Quelle: Medexpert Ltd – Head Distributer. TensioMed Arteriograph.
<http://lewi.eqnet.hu/tensio/english/main.php?m=7&a=1> (16.06.2007).**

Der Arteriograph (Abb. 13) – TensioMed, Budapest, Ungarn – wendet eine völlig neuartige Methode an. PWV und AIx werden durch Analyse von am Oberarm aufgezeichneten, oszillometrischen Druckkurven in derselben Messung bestimmt. Nach Eingabe des Jugulum-Symphysen-Abstandes und Anlage der Manschette erfolgt auf Knopfdruck die automatische Messung von allen relevanten Blutdruck- und Pulswellen-Parametern.

Während der Untersuchung mit dem Arteriographen pumpst sich die Manschette mehrmals auf. Zunächst wird der Blutdruck gemessen und anschließend ein Manschetten-Druck über der A. brachialis aufgebaut, der den gemessenen systolischen Blutdruck um 35 mmHg überschreitet. Bei solch hohem suprasystolischen Druck können die initialen und die reflektierten Wellenanteile besser voneinander differenziert werden. Man kann davon ausgehen, dass die Druckschwankungen in der Manschette mit denen in der A. brachialis übereinstimmen. Die Schwankungen werden dann an den Computer weitergegeben und als Pulswellen aufgezeichnet

und analysiert. Die im ArtG integrierte Blutdruckmessung ist nach den Protokollen der BHS und AAMI validiert.

3.3.3.1 Bestimmung der PWV mit dem Arteriographen

Der Arteriograph wurde unter der Voraussetzung programmiert, dass für ihn die Aufzweigung der Aorta in die Iliakalgefäße als Ort der Pulswellen-Reflexion feststeht. Der reflektierte Anteil der Pulswelle legt diesen Weg zweimal zurück. Abbildung 14 verdeutlicht dies mit unterschiedlich farbigen Pfeilen.

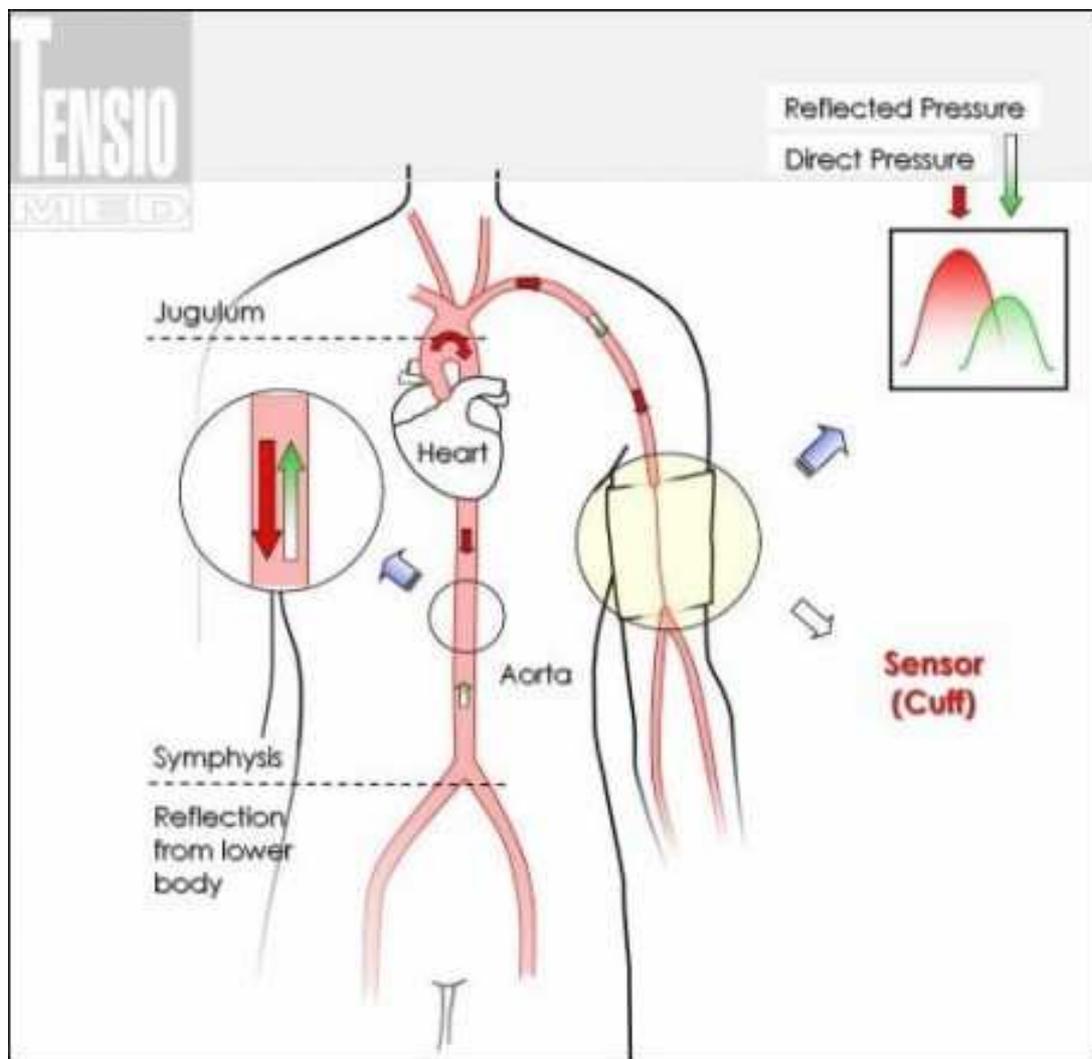


Abb. 14: Theorie der PWV-Bestimmung mit dem Arteriographen. In der Vergrößerung der Aorta steht der rote Pfeil für die vom Herzen kommende Pulswelle, der grüne Pfeil für die an der Bifurkation der Aorta reflektierte Welle.

Quelle: Medexpert Ltd – Head Distributer. TersioMed Arteriograph.
<http://lewi.eqnet.hu/tensio/english/main.php?m=7&a=1> (16.06.2007).

Auf der Basis dieser Theorie kann man über die zeitliche Differenz zwischen dem Beginn der ersten Welle und dem Beginn der zweiten (reflektierten) Welle der Pulswelle auf die PWV schließen und auf eine separate Geschwindigkeits-Messung verzichten. Weil sich der Aortenbogen auf das Jugulum sterni und die Aorten-Bifurkation auf die Symphyse projizieren, gibt es zwei leicht bestimmbare Orte zur Abschätzung der halben Wegstrecke einer Pulswelle. Zur Berechnung der PWV wird der Abstand von Jugulum zu Symphyse in Metern mit 2 multipliziert und dann durch die Zeitdifferenz zwischen dem Beginn der initialen und dem Beginn der reflektierten Welle in Sekunden dividiert. Auch dieses Gerät gibt die Geschwindigkeit der Pulswelle in m/s an.

Eine Herausforderung stellt die Differenzierung von initialer und reflektierter Welle dar. In einer früheren Entwicklungsphase des Arteriographen wurden die maximalen Druckauschläge zur Geschwindigkeitsberechnung herangezogen. Dies führte zu einem systematischen Fehler. Hohe PWVs, insbesondere solche über 12 m/s wurden um bis zu 50 % unterschätzt. Zur Zeit meiner Datenerfassung war dieser Fehler noch nicht bekannt. Die Daten konnten jedoch nach den abgeschlossenen Messreihen mit der neuen Software überarbeitet werden, die den Beginn der beiden Wellenanteile zur Pulswellen-Analyse heranzieht.

Durch diese Überarbeitung haben sich die Werte von den Pulswellen-Parametern verändert und der systematische Fehler wurde korrigiert. Leider fordert die neue Software höhere Druckauschläge, so dass für einige Probanden keine neuen Werte berechnet werden konnten. Alle alten Arteriographen-Daten wurden verworfen, so dass für die erste Messreihe noch 46 und für die zweite 31 Probanden mit neuen und vergleichbaren Untersuchungsergebnissen zur Verfügung standen.

3.3.3.2 Bestimmung des AIx mit dem Arteriographen

Der AIx entspricht beim Arteriographen der Druckdifferenz (Amplitudendifferenz) zwischen der ersten und zweiten Welle in Relation zur Blutdruckamplitude. Da er keine Transferfunktion anwendet, liefert er im Vergleich zum SphygmoCor einen brachialen AIx. Auch der Arteriograph rechnet wegen der linearen Abhängigkeit des AIx von der HF alle Werte zusätzlich auf eine HF von 80 um.

4 Statistische Auswertung

4.1 Statistik

Die Daten sind jeweils als Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben. Um einen statistischen Zusammenhang nachzuweisen wird der Korrelationskoeffizient (r) nach Spearman angegeben. $P < 0.05$ wurde als signifikant akzeptiert.

Die Varianz wurde als Schätzung der Messfehler für die Wiederholungsmessungen und für den Vergleich der Streuungen zwischen Messtermin 1 und 2 eines Probanden gemäß Bland-Altman für die PWV in m^2/s^2 berechnet (Bland und Altman, 1996). Die statistischen Berechnungen wurden mit SPSS 14.0 durchgeführt.

4.2 Probandeneigenschaften

Insgesamt wurden 51 Probanden in die Studie eingeschleust; davon waren 32 (62,7%) männlich und 19 (37,3%) weiblich. 35 Probanden wurden im Studienverlauf zweimal zu einer kompletten Messreihe einbestellt, wobei zwischen dem ersten und zweiten Termin maximal eine Woche lag. Durch die Patientenanamnese und die Bestimmung der Herzkreislaufeigenschaften lassen sich weitere Untergruppen definieren (Tabelle 1 und 2). Die entsprechenden Tabellen beziehen sich hierbei auf den ersten Termin. Eine Hypertonie wurde definiert als systolischer Blutdruckwert über 140 mmHg oder einem diastolischen Wert über 90 mmHg. Eine sekundäre Hypertonie war bei keinem der Patienten anamnestisch aufzudecken.

In den folgenden Tabellen werden bedeutende klinische und hämodynamische Parameter der Probanden dargestellt. Die hier angegebenen zentralen Blutdruckwerte basieren auf der generalisierten Transferfunktion des SphygmoCor, der aus der radialen Pulswelle bei bekanntem brachialem Blutdruck die Druckverhältnisse in der Aorta berechnet.

Tabelle 1: Klinische Parameter der Studienpopulation

	Mittelwert	SD	Max	Min	Spannweite	n
Alter	48,57	16,60	75	24	51	51
Größe (m)	1,74	0,10	1,94	1,58	0,36	51
Gewicht (kg)	77,02	4,46	120	53	67	51
BMI (kg/m²)	25,14	3,21	32,93	19,47	13,46	51
Cholesterin (mg/dl)	187,16	38,56	310	135	175	51
SCORE (%)	3,52	3,19	12	0	12	51

Tabelle 2: Hämodynamische Eigenschaften der Studienpopulation

	Mittelwert	SD	Max	Min	Spannweite	n
Brachialer syst. RR (mmHg)	135,39	16,81	180	97	83	51
Brachialer diast. RR (mmHg)	77,61	11,17	104	60	44	51
Brachialer PP (mmHg)	57,78	11,93	86	31	55	51
HR	66,03	8,85	93	46	47	51
Zentraler syst. RR (mmHg)	120,39	18,60	174	86,3	87,7	51
Zentraler diast. RR (mmHg)	78,46	10,91	105	61	44	51
Zentraler PP (mmHg)	42,02	12,28	78,6	18,6	60	51
SC-PWV (m/s)	7,95	2,13	14	4	10	51
ArtG-PWV (m/s)	7,79	1,42	10,70	5,83	4,87	46
Comp-PWV (m/s)	8,41	2,12	12,70	4,88	7,82	43
SC-AIx (%)	17,24	15,27	50,0	-13,0	63	51
ArtG-AIx (%)	-27,86	33,66	42,05	-86,4	128,45	46

Tabelle 3: Häufigkeit kardiovaskulärer bedeutsamer Probandeneigenschaften der Studienpopulation

	Gesamt (n = 51)	Männer (n = 32)	Frauen (n = 19)
Nikotin	10 (19,6%)	9 (28,1%)	1 (5,3%)
Diabetes	4 (7,8%)	3 (9,4%)	1 (5,3%)
Dyslipoproteinämie	13 (25,5%)	8 (25%)	5 (26,3%)
Lipidsenker	6 (11,8%)	3 (9,4%)	3 (15,8%)
KHK	3 (5,9%)	2 (6,3%)	1 (5,3%)
Myokardinfarkt	2 (3,9%)	2 (6,3%)	0 (0%)
Hypertonie	23 (45,1%)	14 (43,8%)	9 (47,4%)
Antihypertensive Monotherapie	6 (11,8 %)	2 (6,3%)	4 (21,1%)
Zweifachkombination	4 (7,8 %)	4 (12,5%)	0 (0%)
Dreifachkombination	3 (5,9 %)	1 (3,1%)	2 (10,5%)
Vierfachkombination	1 (2,0 %)	1 (3,1%)	0 (0%)

Außerdem wurde die Häufigkeit klinisch relevanter Eigenschaften dokumentiert (Tabelle 3), die z.B. klinische Parameter beeinflussen können oder bekannte Risikofaktoren für eine vorzeitige arterielle Steifigkeit darstellen. So ist z.B. der Anteil der Raucher wichtig, da das Rauchverhalten nicht nur den Blutdruck beeinflussen kann, sondern auch für die Berechnung des SCORE-Wertes bedeutsam ist. Der SCORE-Wert wurde nur für die Probanden berechnet, die zum Studienzeitpunkt älter als 40 Jahre waren.

Um eventuell geschlechtsspezifische Besonderheiten herausarbeiten zu können wurde zum Vergleich der Mittelwerte der klinischen und hämodynamischen Eigenschaften von Männern und Frauen ein t-Test mit unabhängigen Stichproben durchgeführt (Tabelle 4 und 5).

Mit dem t-Test für unabhängige Stichproben galt es, die Gleichheit der Mittelwerte der klinischen und hämodynamischen Eigenschaften von männlichen und weiblichen Studienteilnehmern (H_0 -Hypothese) zu untersuchen. Bei einem $p < 0,05$ wurde die H_0 -Theorie verworfen und die Mittelwerte als unterschiedlich erachtet (H_1 -Hypothese). Durch den t-Test konnte Unterschiede in der geschlechtsspezifischen Differenzierung in Hinblick auf Körpergröße, Gewicht, SCORE und dem AIX (ArtG und SC) aufgedeckt werden.

Der SCORE-Wert wird durch die Parameter Geschlecht, Alter, systolischer Blutdruck, Cholesterin und Rauchverhalten berechnet. Die SCORE-Risikotabelle kann ab einem Alter von 40 Jahren angewendet werden (Abb. 1). Daher werden hier die den SCORE-Wert beeinflussenden Größen der Studienpopulation separat für die Probanden über 40 Jahren vorgestellt (Tabelle 6). Beim Vergleich der Mittelwerte fällt auf, dass der durchschnittliche SCORE-Wert und der Anteil der Raucher bei den weiblichen Probanden deutlich niedriger ausfällt als bei den männlichen. Die Unterschiede der Mittelwerte von Alter, systolischem Blutdruck und Cholesterin bleiben ohne klinische Bedeutung, weil die Risikotabelle solch geringe Unterschiede nicht zu differenzieren vermag.

Tabelle 4: Vergleich der klinischen Parameter der männlichen und weiblichen Studienteilnehmer mit dem t-Test für unabhängige Stichproben

	Geschlecht	n	Mittelwert	SD	Standardfehler des Mittelwertes	t-Test für die Mittelwertgleichheit
Alter	Mann	32	48,13	17,15	3,03	p = 0,807
	Frau	19	49,32	16,06	3,68	
Größe (m)	Mann	32	1,79	0,08	0,02	p < 0,001
	Frau	19	1,66	0,06	0,01	
Gewicht (kg)	Mann	32	82,28	12,67	2,24	p < 0,001
	Frau	19	68,16	13,13	3,01	
BMI (kg/m³)	Mann	32	25,49	2,50	0,44	p = 0,384
	Frau	19	24,56	4,16	0,95	
Cholesterin (mg/dl)	Mann	32	184,78	38,66	6,83	p = 0,573
	Frau	19	191,16	39,09	8,97	
Score (%)	Mann	19	4,53	3,34	0,77	p = 0,032
	Frau	14	2,14	2,48	0,662	

Tabelle 5: Vergleich der hämodynamischen Parameter der männlichen und weiblichen Studienteilnehmer mit dem t-Test für unabhängige Stichproben

	Geschlecht	n	Mittelwert	SD	Standardfehler des Mittelwertes	t-Test für die Mittelwertgleichheit
Brachialer syst. RR (mmHg)	Mann	32	136,13	13,42	2,37	p = 0,724
	Frau	19	134,16	21,72	4,98	
Brachialer diast. RR (mmHg)	Mann	32	77,38	10,67	1,89	p = 0,849
	Frau	19	78,00	12,25	2,81	
Brachialer PP (mmHg)	Mann	32	58,75	10,71	1,89	p = 0,459
	Frau	19	56,16	13,89	3,19	
HR	Mann	32	66,07	8,91	1,58	p = 0,969
	Frau	19	65,96	9,00	2,07	
Zentraler syst. RR (mmHg)	Mann	32	119,40	15,59	2,76	p = 0,661
	Frau	19	122,05	23,17	5,32	
Zentraler diast. RR (mmHg)	Mann	32	78,57	10,57	1,87	p = 0,931
	Frau	19	78,29	11,75	2,70	
Zentraler PP (mmHg)	Mann	32	40,84	10,12	1,79	p = 0,429
	Frau	19	44,01	15,37	3,53	
SC-PWV (m/s)	Mann	32	8,30	2,22	0,39	p = 0,120
	Frau	19	7,34	1,87	0,43	
ArtG-PWV (m/s)	Mann	31	7,75	1,35	0,24	p = 0,366
	Frau	15	8,06	1,56	0,40	
Comp-PWV (m/s)	Mann	27	8,54	2,01	0,37	p = 0,605
	Frau	16	8,19	2,35	0,59	
SC-AIx (%)	Mann	32	12,72	14,43	2,55	p = 0,005
	Frau	19	24,82	13,85	3,18	
ArtG-AIx (%)	Mann	31	-35,89	30,94	5,56	p = 0,018
	Frau	15	-11,27	33,94	8,76	

Tabelle 6: Probandeneigenschaften der über 40-jährigen Studienteilnehmer, für die der SCORE-Wert berechnet wurde

	Gesamt (n = 33)		Männer (n = 19)		Frauen (n = 14)	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
SCORE	3,52	3,19	4,53	3,34	2,14	2,48
Alter	57,48	8,40	57,05	9,70	58,07	6,534
Brachialer syst. RR (mmHg)	140,45	17,21	140,63	14,08	140,21	21,32
Cholesterin (mg/dl)	195,45	41,35	194,32	44,00	197,00	39,03
Nikotin	21,2 %		31,6 %		7,1 %	

4.3 Pulswellen-Geschwindigkeit

Die PWV kann mit jedem der drei Geräte bestimmt werden und wurde zur statistischen Auswertung nach Bland-Altman untersucht (Bland und Altman, 1986). Für die Berechnung nach Bland-Altman wurden die Mittelwerte der Einzelmessungen jedes Pobanden verwendet.

Die Ergebnisse der drei verschiedenen Messmethoden sind hoch signifikant. Auch für die neue oszillometrische Messmethode des Arteriographen finden sich hohe Korrelationen nach Spearman zu den bisher etablierten Geräten: Arteriograph zu SphygmoCor $r = 0,683$ und Arteriograph zu Complior $r = 0,746$, jeweils $p < 0,001$ (Abb. 15). Die tonometrische und die piezo-elektronische Methode (SphygmoCor zu Complior) korrelieren mit $r = 0,916$ ebenfalls hoch signifikant miteinander ($p < 0,001$).

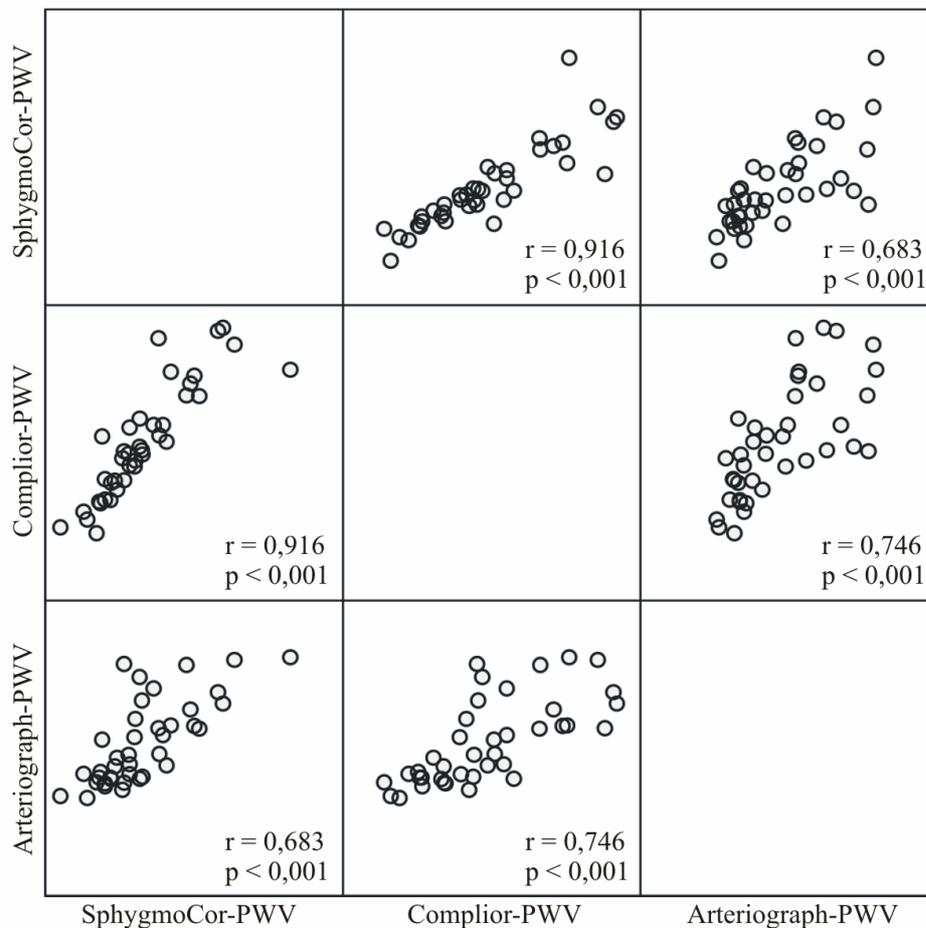


Abb. 15: Streupunktdiagramm mit Korrelationen der Pulswellen-Geschwindigkeiten von Arteriograph, Complior und SphygmoCor im Vergleich

Um die statistischen Zusammenhänge zwischen den drei Geräten optisch zu veranschaulichen, wurden Bland-Altman Diagramme erstellt (Abb. 16, 17 und 18).

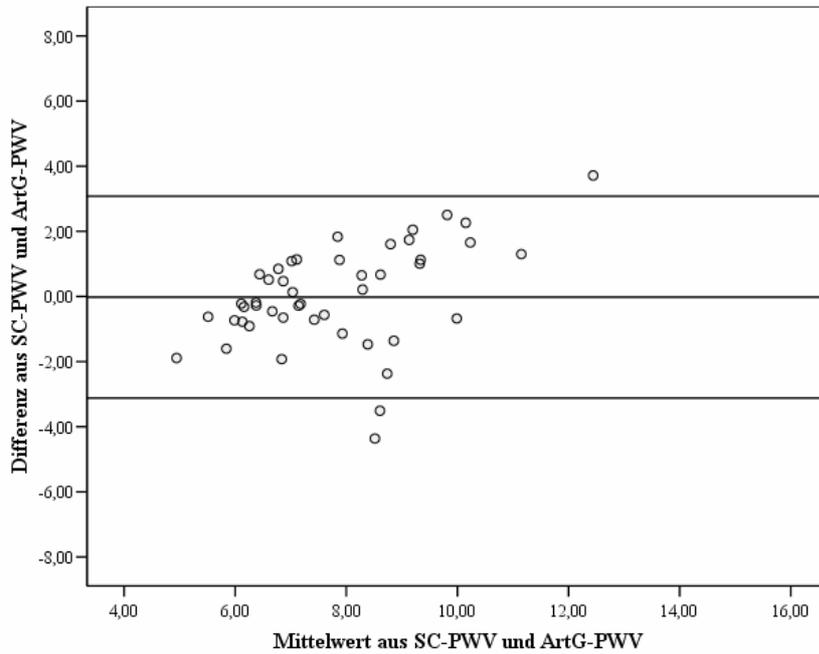


Abb. 16: Bland-Altman: Vergleich SphygmoCor-PWV und Arteriograph-PWV.

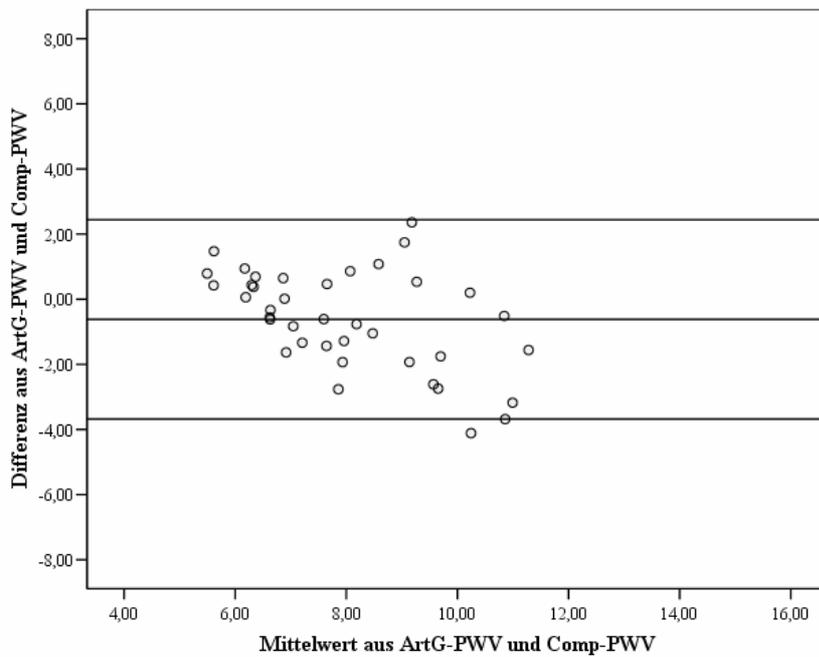


Abb. 17: Bland-Altman: Vergleich Arteriograph-PWV mit Complior-PWV

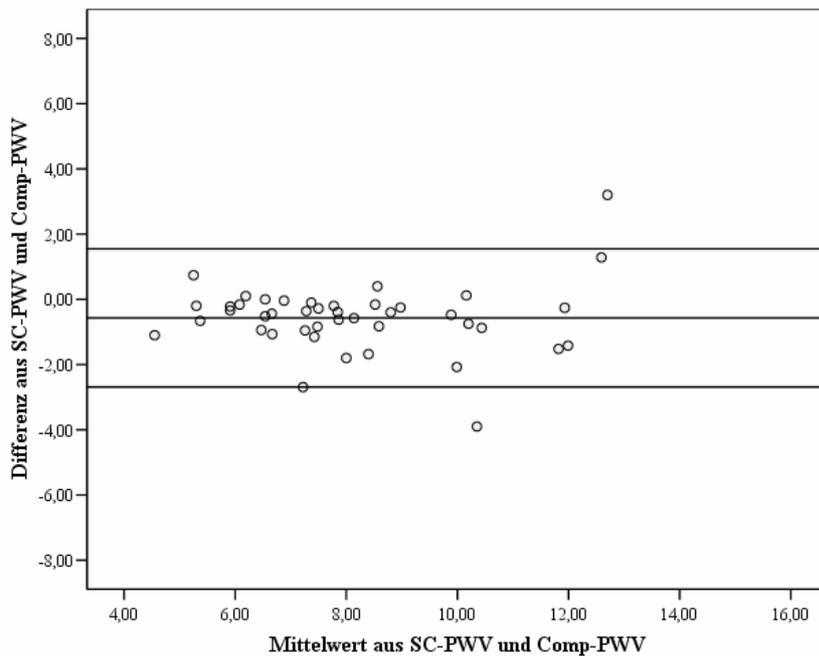


Abb. 18: Bland-Altman: Vergleich SphygmoCor-PWV mit Complior-PWV.

Bei diesen sind auf der Ordinate die Differenzen zwischen den Mittelwerten der Einzelmessungen und auf der Abszisse die Mittelwerte der PWVs von den beiden zu betrachtenden Geräten aufgetragen. Die mittlere Linie spiegelt den Mittelwert der Differenzen aus den PWVs wider, die beiden außen liegenden Linien repräsentieren jeweils die zweifache Standardabweichung um diesen Mittelwert. Je geringer der Abstand zwischen diesen beiden äußeren Linien ist, desto ähnlicher sind die Messergebnisse der beiden zu vergleichenden Geräte. Der Arteriograph zeigt im Vergleich mit den beiden anderen Geräten in beiden Bland-Altman-Plots ähnliche Abstände (Abb. 16 und 17). Für die beiden etablierten Geräte findet man ein besseres Ergebnis mit geringerer Streuung (Abb. 18). Die Bland-Altman-Plots zeigen somit ein ähnliches Bild wie die Ergebnisse der Korrelationen.

Weiterhin wurden die Korrelationen zwischen den PWVs der einzelnen Geräte zu klinischen und hämodynamischen Parametern sowohl für die gesamte Studienpopulation als auch geschlechtsspezifisch für Männer und Frauen berechnet (Tabelle 7 und 8).

Tabelle 7: PWV in Beziehung zu klinischen und hämodynamischen Parametern

	SC-PWV		Comp-PWV		ArtG-PWV	
	Korrelation	n	Korrelation	n	Korrelation	n
Alter	0,749 (p < 0,001)	51	0,754 (p < 0,001)	43	0,760 (p < 0,001)	46
Größe (m)	0,220 (p = 0,879)	51	-0,124 (p = 0,429)	43	-0,300 (p = 0,043)	46
Gewicht (kg)	0,209 (p = 0,141)	51	0,035 (p = 0,822)	43	- 0,074 (p = 0,626)	46
BMI (kg/m²)	0,348 (p = 0,012)	51	0,251 (p = 0,105)	43	0,159 (p = 0,291)	46
Brachialer syst. RR (mmHg)	0,662 (p < 0,001)	51	0,610 (p < 0,001)	43	0,489 (p = 0,001)	46
Brachialer diast. RR (mmHg)	0,472 (p < 0,001)	51	0,493 (p = 0,001)	43	0,398 (p = 0,006)	46
Brachialer PP (mmHg)	0,469 (p < 0,001)	51	0,335 (p = 0,28)	43	0,216 (p = 0,150)	46
HR	0,073 (p = 0,611)	51	0,110 (p = 0,483)	43	0,074 (p = 0,624)	46
Zentraler syst. RR (mmHg)	0,682 (p < 0,001)	51	0,677 (p < 0,001)	43	0,665 (p < 0,001)	46
Zentraler diast. RR (mmHg)	0,453 (p < 0,001)	51	0,456 (p = 0,002)	43	0,403 (p = 0,005)	46
Zentraler PP (mmHg)	0,609 (p < 0,001)	51	0,575 (p < 0,001)	43	0,624 (p < 0,001)	46
Cholesterin (mg/dl)	0,251 (p = 0,075)	51	0,277 (p = 0,72)	43	0,227 (p = 0,129)	46
Score (%)	0,509 (p = 0,002)	33	0,314 (p = 0,127)	25	0,263 (p = 0,015)	28
SC-AIx (%)	0,500 (p < 0,001)	51	0,604 (p < 0,001)	43	0,796 (p < 0,001)	46
ArtG-AIx (%)	0,497 (p < 0,001)	46	0,678** (p < 0,001)	39	0,786 (p < 0,001)	46

Tabelle 8: PWV in Beziehung zu klinischen und hämodynamischen Parametern Männer und Frauen

	Männer						Frauen					
	SC-PWV		Comp-PWV		ArtG-PWV		SC-PWV		Comp-PWV		ArtG-PWV	
	Korrelation	n	Korrelation	n	Korrelation	n	Korrelation	n	Korrelation	n	Korrelation	n
Alter	0,765 (p < 0,001)	32	0,751 (p < 0,001)	27	0,750 (p < 0,001)	31	0,724 (p < 0,001)	19	0,645 (p < 0,001)	16	0,864 (p < 0,001)	15
Größe (m)	-0,260 (p = 0,150)	32	-0,365 (p = 0,061)	27	-0,353 (p = 0,051)	31	0,121 (p = 0,623)	19	0,151 (p = 0,577)	16	-0,181 (p = 0,518)	15
Gewicht (kg)	0,008 (p = 0,967)	32	-0,143 (p = 0,478)	27	-0,111 (p = 0,551)	31	0,239 (p = 0,325)	19	0,167 (p = 0,537)	16	0,138 (p = 0,623)	15
BMI (kg/m²)	0,271 (p = 0,134)	32	0,245 (p = 0,218)	27	0,104 (p = 0,579)	31	0,338 (p = 0,157)	19	0,224 (p = 0,405)	16	0,475 (p = 0,074)	15
Brachialer syst. RR (mmHg)	0,527 (p = 0,002)	32	0,596 (p = 0,001)	27	0,526 (p = 0,002)	31	0,796 (p < 0,001)	19	0,588 (p = 0,017)	16	0,475 (p = 0,074)	15
Brachialer diast. RR (mmHg)	0,378 (p = 0,033)	32	0,488 (p = 0,100)	27	0,355 (p = 0,050)	31	0,605 (p = 0,006)	19	0,551 (p = 0,027)	16	0,396 (p = 0,144)	15
Brachialer PP (mmHg)	0,240 (p = 0,186)	32	0,282 (p = 0,154)	27	0,243 (p = 0,187)	31	0,653 (p = 0,002)	19	0,350 (p = 0,184)	16	0,260 (p = 0,349)	15
HR	0,062 (p = 0,735)	32	-0,083 (p = 0,680)	27	0,00 (p = 1,000)	31	0,174 (p = 0,477)	19	0,393 (p = 0,132)	16	0,145 (p = 0,607)	15
Zentraler syst. RR (mmHg)	0,611 (p < 0,001)	32	0,724 (p < 0,001)	27	0,659 (p < 0,001)	31	0,814 (p < 0,001)	19	0,647 (p = 0,007)	16	0,650 (p = 0,009)	15
Zentraler diast. RR (mmHg)	0,370 (p = 0,037)	32	0,484 (p = 0,01)	27	0,366 (p = 0,043)	31	0,551 (p = 0,015)	19	0,429 (p = 0,097)	16	0,468 (p = 0,079)	15
Zentraler PP (mmHg)	0,527 (p = 0,002)	32	0,552 (p = 0,003)	27	0,619 (p < 0,001)	31	0,786 (p < 0,001)	19	0,597 (p = 0,015)	16	0,732 (p = 0,002)	15
Cholesterin (mg/dl)	0,286 (p = 0,112)	32	0,327 (p = 0,096)	27	0,132 (p = 0,478)	31	0,276 (p = 0,253)	19	0,178 (p = 0,509)	16	0,370 (p = 0,174)	15
Score (%)	0,485 (p = 0,035)	19	0,600 (p = 0,023)	14	0,615 (p = 0,007)	18	0,513 (p = 0,060)	14	0,034 (p = 0,922)	11	0,417 (p = 0,230)	10
SC-AIx (%)	0,654 (p < 0,001)	32	0,700 (p < 0,001)	27	0,817 (p < 0,001)	31	0,566 (p = 0,012)	19	0,538 (p = 0,031)	16	0,677 (p = 0,006)	15
ArtG-AIx (%)	0,709 (p < 0,001)	31	0,802 (p < 0,001)	26	0,788 (p < 0,001)	31	0,493 (p = 0,062)	15	0,566 (p = 0,044)	13	0,757 (p = 0,001)	15

Die Korrelationen der PWV zum Alter, den Blutdruck-Parametern (sowohl zum peripheren als auch zum zentralen) und zum AIx lassen auf einen hohen statistischen Zusammenhang schließen. Außerdem gibt es je nach Gerät unterschiedlich starke Beziehungen zu einzelnen klinischen Parametern, insbesondere in der geschlechtsspezifischen Differenzierung; hohe Korrelationen bestehen auch hier zum Alter, dem systolischen Blutdruck und zentralem Pulsdruck.

In der hier vorgestellten Studie konnte keine Beziehung zur Herzfrequenz gefunden werden. Die Korrelationen der PWVs zu den hämodynamischen und klinischen Parametern der weiblichen Studienteilnehmer sind inhomogener als die der Männer oder die der Gesamtbetrachtung, welches sich über die geringere Anzahl der weiblichen Probanden erklären lassen könnte.

Die Varianz als Schätzung der Messfehler bei den Mehrfachmessungen innerhalb einer Sitzung beträgt für den Arteriographen $0,18 \text{ m}^2/\text{s}^2$, für den Complior $0,31 \text{ m}^2/\text{s}^2$ und für den SphygmoCor $0,36 \text{ m}^2/\text{s}^2$. Der Arteriograph liefert demnach innerhalb einer Sitzung bei mehreren Messungen konstantere Untersuchungsergebnisse als seine beiden Konkurrenten.

4.4 Augmentations-Index

Die qualitative Analyse der Form der Pulswellen leisten nur der SphygmoCor und der Arteriograph, wobei die Augmentation (Augmentation = Differenz aus maximalem Druck der Pulswelle und dem maximalen Druck des initialen Pulswellenanteils), der AIx ($\text{AIx} = \text{Augmentation} / \text{PP}$) und ein an die Herzfrequenz angepasster AIx angegeben werden.

Unterschiede zwischen den beiden Geräten bestehen nicht nur in der unterschiedlichen Messtechnik, sondern auch in den Angaben der Werte. Während der SphygmoCor den zentralen (aortalen) AIx berechnet, gibt der Arteriograph den peripheren (brachialen) AIx an; dabei können negative und positive Werte erreicht werden.

Ein direkter Vergleich der unterschiedlichen AIx-Werte mit Bland-Altman ist daher kaum sinnvoll. Auch die Berechnung der Varianzen gestaltet sich als statistisch schwierig und wenig aussagekräftig, so dass hier nur auf den Korrelationsindex nach Spearman eingegangen wird.

Der AIx wurde jeweils bis zu fünfmal mit SphygmoCor und Arteriograph bestimmt und die Mittelwerte verglichen. Die beiden Methoden (SphygmoCor zu Arteriograph) korrelieren mit $r = 0,929$ ($p < 0,001$) statistisch hoch signifikant (Abb.19 und Tabelle 9).

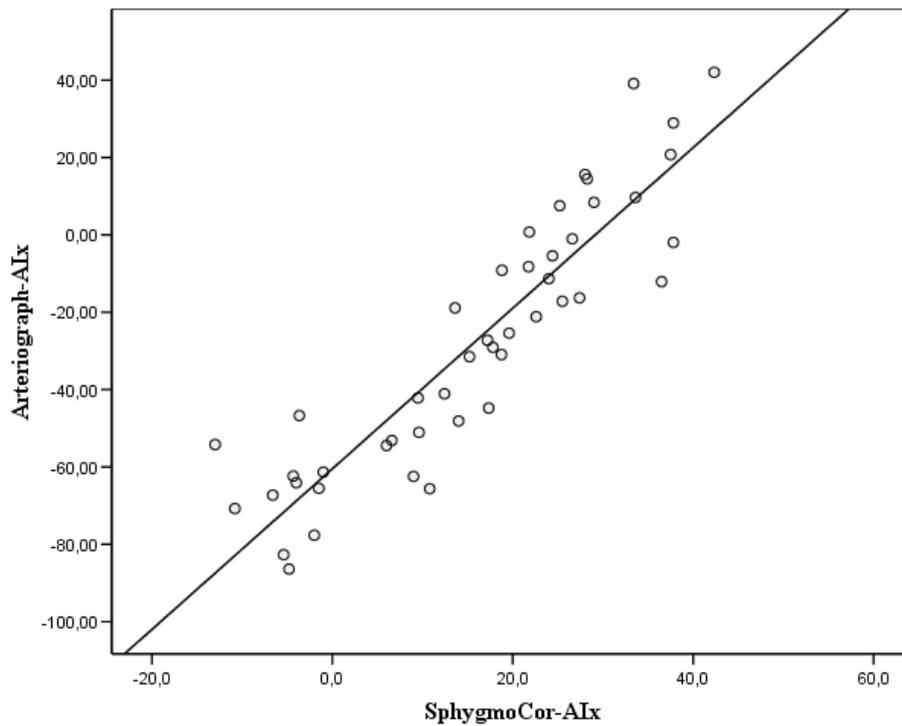


Abb. 19: Vergleich der Messungen des AIx, Arteriograph (brachialer AIx) zu SphygmoCor (aortaler AIx)

Neben dem AIx geben beide Geräte einen an die Herzfrequenz angepassten AIx-Wert an. Der SphygmoCor legt für die Anpassung des AIx eine Herzfrequenz von 75, der Arteriograph eine von 80 zugrunde. Auch diese Korrelationen befinden sich mit $r = 0,922$ ($p < 0,001$) auf einem hohen Signifikanzniveau (Tabelle 9).

Tabelle 9: Korrelationen des AIx von SphygmoCor und Arteriograph

	ArtG-AIx	ArtG-AIx bei HR 80	SC-AIx	SC-AIx bei HR 75
ArtG-AIx	1,00 (n = 46)	0,993** (n = 46)	0,929** (n = 46)	0,912** (n = 46)
ArtG-AIx bei HR 80	0,993** (n = 46)	1,00 (n = 46)	0,921** (n = 46)	0,922** (n = 46)
SC-AIx	0,929** (n = 46)	0,921** (n = 46)	1,00 (n = 51)	0,960** (n = 51)
SC-AIx bei HR 75	0,912** (n = 46)	0,922** (n = 46)	0,960** (n = 51)	1,00 (n = 51)

** Die Korrelation ist auf dem 0,001 Niveau signifikant (zweiseitig).

Auch beim AIx wurden Zusammenhänge zu klinischen und hämodynamischen Parametern und zur PWV überprüft (Tabelle 10). Der AIx steht in einem signifikanten statistischen Zusammenhang mit der PWV. Die Korrelation der vom Arteriograph und SphygmoCor gemessenen AIx-Werte zu den PWVs ist geräteunabhängig hochsignifikant.

Tabelle 10: Korrelationen des AIx der gesamten Studienpopulation

	ArtG-AIx		SC-AIx		ArtG-AIx bei HR 80		SC-AIx bei HR 75	
	Korrelation	N	Korrelation	n	Korrelation	n	Korrelation	n
ArtG-PWV (m/s)	0,786 (p < 0,001)	46	0,796 (p < 0,001)	51	0,801 (p < 0,001)	46	0,814 (p < 0,001)	46
SC-PWV (m/s)	0,497 (p < 0,001)	46	0,500 (p < 0,001)	51	0,511 (p < 0,001)	46	0,545 (p < 0,001)	51
Comp-PWV (m/s)	0,678 (p < 0,001)	39	0,604 (p < 0,001)	43	0,681 (p < 0,001)	39	0,624 (p < 0,001)	43
Alter	0,720 (p < 0,001)	46	0,711 (p < 0,001)	51	0,726 (p < 0,001)	46	0,742 (p < 0,001)	51
Größe (m)	-0,529 (p < 0,001)	46	-0,521 (p < 0,001)	51	-0,559 (p < 0,001)	46	-0,560 (p < 0,001)	51
Gewicht (kg)	-0,251 (p = 0,092)	46	-0,181 (p = 0,204)	51	-0,265 (p = 0,075)	46	-0,194 (p = 0,173)	51
BMI (kg/m²)	0,128 (p = 0,379)	46	0,223 (p = 0,115)	51	0,132 (p = 0,381)	46	0,224 (p = 0,114)	51
Brachialer syst. RR (mmHg)	0,425 (p = 0,003)	46	0,515 (p < 0,001)	51	0,421 (p = 0,004)	46	0,547 (p < 0,001)	51
Brachialer diast. RR (mmHg)	0,528 (p < 0,001)	46	0,522 (p < 0,001)	51	0,532 (p < 0,001)	46	0,549 (p < 0,001)	51
Brachialer PP (mmHg)	-0,005 (p = 0,972)	46	0,209 (p = 0,140)	51	-0,015 (p = 0,924)	46	0,226 (p = 0,112)	51
Zentraler syst. RR (mmHg)	0,683 (p < 0,001)	46	0,732 (p < 0,001)	51	0,676 (p < 0,001)	46	0,744 (p < 0,001)	51
Zentraler diast. RR (mmHg)	0,510 (p < 0,001)	46	0,480 (p < 0,001)	51	0,514 (p < 0,001)	46	0,520 (p < 0,001)	51
Zentraler PP (mmHg)	0,520 (p < 0,001)	46	0,671 (p < 0,001)	51	0,504 (p < 0,001)	46	0,649 (p < 0,001)	51
HR	-0,023 (p = 0,880)	46	-0,162 (p = 0,256)	51	0,043 (p = 0,779)	46	0,080 (p = 0,575)	51
Gesamtcholesterin (mg/dl)	0,195 (p = 0,193)	46	0,220 (p = 0,120)	51	0,230 (p = 0,124)	46	0,316 (p = 0,024)	51
SCORE (%)	0,178 (p = 0,365)	28	0,396 (p = 0,023)	33	0,151 (p = 0,442)	28	0,418 (p = 0,016)	33

Weitere hochsignifikante Korrelationen können auch zu anderen hämodynamischen und klinischen Parametern gezeigt werden, wie z.B. Alter, Größe und Blutdruckparametern mit Ausnahme des peripheren Pulsdrucks. Auch beim AIx konnte keine signifikante Beziehung zur Herzfrequenz aufgedeckt werden.

Tabelle 11: Korrelationen Männer AIX

	ArtG-AIx		SC-AIx		ArtG-AIx bei HR 80		SC-AIx bei HR 75	
	Korrelation	N	Korrelation	n	Korrelation	n	Korrelation	
ArtG-PWV (m/s)	0,788 (p < 0,001)	31	0,817 (p < 0,001)	31	0,814 (p < 0,001)	31	0,830 (p < 0,001)	31
SC-PWV (m/s)	0,709 (p < 0,001)	31	0,654 (p < 0,001)	31	0,715 (p < 0,001)	31	0,687 (p < 0,001)	32
Comp-PWV (m/s)	0,802 (p < 0,001)	26	0,700 (p < 0,001)	27	0,790 (p < 0,001)	26	0,686 (p < 0,001)	27
Alter	0,821 (p < 0,001)	31	0,738 (p < 0,001)	32	0,839 (p < 0,001)	31	0,765 (p < 0,001)	32
Größe (m)	-0,497 (p = 0,004)	31	-0,442 (p = 0,011)	32	-0,517 (p = 0,003)	31	-0,485 (p = 0,005)	32
Gewicht (kg)	-0,198 (p = 0,286)	31	-0,172 (p = 0,346)	32	-0,183 (p = 0,324)	31	-0,177 (p = 0,334)	32
BMI (kg/m²)	0,202 (p = 0,277)	31	0,175 (p = 0,338)	32	0,229 (p = 0,215)	31	0,191 (p = 0,295)	32
Brachialer syst. RR (mmHg)	0,576 (p = 0,001)	31	0,531 (p = 0,002)	32	0,560 (p = 0,001)	31	0,581 (p < 0,001)	32
Brachialer diast. RR (mmHg)	0,586 (p = 0,001)	31	0,507 (p = 0,003)	32	0,592 (p < 0,001)	31	0,547 (p = 0,001)	32
Brachialer PP (mmHg)	0,116 (p = 0,535)	31	0,118 (p = 0,519)	32	0,089 (p = 0,633)	31	0,144 (p = 0,431)	32
Zentraler syst. RR (mmHg)	0,789 (p < 0,001)	31	0,751 (p < 0,001)	32	0,769 (p < 0,001)	31	0,769 (p < 0,001)	32
Zentraler diast. RR (mmHg)	0,585 (p = 0,001)	31	0,504 (p = 0,003)	32	0,595 (p < 0,001)	31	0,554 (p = 0,001)	32
Zentraler PP (mmHg)	0,634 (p < 0,001)	31	0,670 (p < 0,001)	32	0,599 (p < 0,001)	31	0,645 (p < 0,001)	32
HR	-0,201 (p = 0,279)	31	-0,111 (p = 0,547)	32	-0,134 (p = 0,474)	31	0,151 (p = 0,409)	32
Gesamtcholesterin (mg/dl)	0,120 (p = 0,521)	31	0,030 (p = 0,872)	32	0,176 (p = 0,345)	31	0,181 (p = 0,323)	32
SCORE (%)	0,737 (p < 0,001)	18	0,549 (p = 0,015)	19	0,720 (p = 0,001)	18	0,695 (p = 0,001)	19

Tabelle 12: Korrelationen Frauen AIx

	ArtG-AIx		SC-AIx		ArtG-AIx bei HR 80		SC-AIx bei HR 75	
	Korrelation	N	Korrelation	n	Korrelation	n	Korrelation	n
ArtG-PWV (m/s)	0,757 (p = 0,001)	15	0,677 (p = 0,006)	15	0,779 (p = 0,001)	15	0,772 (p = 0,001)	15
SC-PWV (m/s)	0,493 (p = 0,062)	15	0,566 (p = 0,012)	19	0,529 (p = 0,043)	15	0,669 (p = 0,002)	19
Comp-PWV (m/s)	0,566 (p = 0,044)	13	0,538 (p = 0,031)	16	0,599 (p = 0,031)	13	0,626 (p = 0,009)	19
Alter	0,753 (p = 0,001)	15	0,775 (p < 0,001)	19	0,787 (p < 0,001)	15	0,839 (p < 0,001)	19
Größe (m)	-0,431 (p = 0,109)	15	-0,395 (p = 0,094)	19	-0,488 (p = 0,065)	15	-0,385 (p = 0,104)	19
Gewicht (kg)	-0,025 (p = 0,929)	15	0,232 (p = 0,340)	19	-0,048 (p = 0,864)	15	0,211 (p = 0,386)	19
BMI (kg/m²)	0,421 (p = 0,118)	15	0,471 (p = 0,042)	19	0,468 (p = 0,079)	15	0,468 (p = 0,043)	19
Brachialer syst. RR (mmHg)	0,343 (p = 0,211)	15	0,598 (p = 0,007)	19	0,343 (p = 0,211)	15	0,635 (p = 0,003)	19
Brachialer diast. RR (mmHg)	0,441 (p = 0,100)	15	0,541 (p = 0,017)	19	0,425 (p = 0,114)	15	0,614 (p = 0,005)	19
Brachialer PP (mmHg)	0,013 (p = 0,965)	15	0,421 (p = 0,073)	19	0,066 (p = 0,814)	15	0,424 (p = 0,070)	19
Zentraler syst. RR (mmHg)	0,636 (p = 0,011)	15	0,759 (p < 0,001)	19	0,632 (p = 0,011)	15	0,804 (p < 0,001)	19
Zentraler diast. RR (mmHg)	0,475 (p = 0,074)	15	0,455 (p = 0,051)	19	0,457 (p = 0,087)	15	0,550 (p = 0,015)	19
Zentraler PP (mmHg)	0,521 (p = 0,046)	15	0,763 (p < 0,001)	19	0,539 (p = 0,038)	15	0,773 (p < 0,001)	19
HR	0,011 (p = 0,970)	15	-0,432 (p = 0,065)	19	0,104 (p = 0,713)	15	-0,202 (p = 0,407)	19
Gesamtcholesterin (mg/dl)	0,331 (p = 0,228)	15	0,436 (p = 0,062)	19	0,349 (p = 0,203)	15	0,526 (p = 0,021)	19
SCORE (%)	0,270 (p = 0,451)	10	0,757 (p = 0,002)	14	0,270 (p = 0,451)	10	0,794 (p = 0,001)	14

Bei den Korrelationen der hämodynamischen und klinischen Parameter zu den AIx-Werten gibt es deutliche Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Probanden (Tabelle 11 und 12). Hierbei fallen unterschiedliche Ergebnisse im Gerätevergleich auf.

4.5 Zweitmessung allgemein

35 Probanden haben sich für eine zweite Messreihe unter gleichen Bedingungen und zur selben Tageszeit innerhalb einer Woche bereit erklärt. Die Studienteilnehmer haben bis zu diesem Zeitpunkt keine neuen Medikamente eingenommen und ihren Nikotinkonsum oder Lebensstil nicht verändert. In Tabelle 13 wurden nur diejenigen Werte aufgenommen, die von Probanden erhoben werden konnten, die an beiden Messterminen teilgenommen haben.

Tabelle 13: Hämodynamische Eigenschaften der Studienpopulation im Vergleich

	Termin 1					Termin 2				
	Mittelwert	SD	n	Min	Max	Mittelwert	SD	n	Min	Max
Brachialer syst. RR (mmHg)	132,49	16,51	35	97	180	129,94	12,40	35	103	160
Brachialer diast. RR (mmHg)	75,74	11,03	35	60	94	73,29	8,70	35	57	92
Brachialer PP (mmHg)	56,74	11,56	35	31	86	56,66	8,92	35	39	78
HR	65,22	8,70	35	46	89	65,80	7,78	35	48	79
Zentraler syst. RR (mmHg)	116,66	18,70	35	86	174	113,72	16,09	35	85	153
Zentraler diast. RR (mmHg)	76,39	10,57	35	61	95	74,33	8,80	35	58	93
Zentraler PP (mmHg)	40,28	12,67	35	19	78,6	39,50	10,19	35	25	67
SC-PWV (m/s)	7,18	1,52	35	4	11,00	7,15	1,47	35	4	11
ArtG-PWV (m/s)	7,43	1,34	30	5,83	10,70	7,81	1,73	30	5,80	11,34
Comp-PWV (m/s)	7,39	1,49	28	4,88	11,03	7,39	1,22	28	5,17	9,88
SC-AIx (%)	14,21	17,19	35	-13,00	50,00	12,85	16,17	35	-9,6	51,4
ArtG-AIx (%)	-34,84	33,29	30	-86,40	42,05	-33,20	34,14	30	-85,13	44,37

Wenn man die Mittelwerte von Termin 1 und 2 miteinander vergleicht fällt auf, dass alle Blutdruckparameter bei Termin 2 niedriger sind. Dabei handelt es sich um Abweichungen zwischen 0,08 und 2,94 mmHg, also ohne klinische Bedeutung. Auch die Herzfrequenzen sind mit einem Mittelwert von 65,22 Schlägen pro Minute an Termin 1 und 65,80 klinisch als identisch aufzufassen.

Um die Blutdruckparameter von Termin eins zu zwei zu vergleichen wurde auch hier ein t-Test mit ungepaarten Stichproben durchgeführt (Tabelle 14). Anhand der Signifikanzen im t-Test lassen sich keine Unterschiede für die Mittelwerte von Blutdruck-Parametern und der Herzfrequenz zwischen Termin 1 und Termin 2 feststellen; alle Signifikanzen liegen deutlich über $p < 0,05$.

Tabelle 14: t-Test mit ungepaarten Stichproben für den Mittelwert-Vergleich der Blutdruckparameter und der Herzfrequenz von Termin 1 und 2

	Termin	n	Mittelwert	SD	Standardfehler des Mittelwertes	t-Test für die Mittelwertgleichheit
Brachialer syst. RR (mmHg)	1	35	132,49	16,51	2,79	p = 0,469
	2	35	129,94	12,40	2,10	
Brachialer diast. RR (mmHg)	1	35	75,74	11,03	1,86	p = 0,304
	2	35	73,29	8,70	1,47	
Brachialer PP (mmHg)	1	35	56,74	11,56	1,96	p = 0,972
	2	35	56,66	8,92	1,51	
HR	1	35	65,22	8,70	1,47	p = 0,769
	2	35	65,80	7,78	1,32	
Zentraler syst. RR (mmHg)	1	35	116,66	18,70	3,16	p = 0,482
	2	35	113,72	16,09	2,72	
Zentraler diast. RR (mmHg)	1	35	76,39	10,57	1,79	p = 0,379
	2	35	74,33	8,80	1,49	
Zentraler PP (mmHg)	1	35	40,28	12,67	2,14	p = 0,777
	2	35	39,50	10,19	1,72	

Mit Hilfe des t-Tests konnten keine Unterschiede in den untersuchten Parametern festgestellt werden (H_0 -Hypothese). Es handelt sich allerdings um einen Vergleich der Mittelwerte, der die Schwankung einzelner Probanden nicht berücksichtigt.

4.5.1 Zweitmessung Pulswellen-Geschwindigkeit

Die Varianz als Schätzung der Messfehler für die Wiederholungsmessungen zwischen den zwei Sitzungen liegt bei dem Arteriographen bei $0,18 \text{ m}^2/\text{s}^2$, bei dem Complior bei $0,12 \text{ m}^2/\text{s}^2$ und dem SphygmoCor bei $0,11 \text{ m}^2/\text{s}^2$.

Die Unterschiede der Varianzen finden sich bei den drei Geräten in der 2. Dezimalstelle; der SphygmoCor misst im Terminvergleich die ähnlichsten Werte, dicht gefolgt von Complior und Arteriographen.

4.5.2 Zweitmessung Augmentations-Index

Die Bestimmung der Varianz gestaltet sich beim AIx problematisch. Obwohl beide Geräte den AIx nicht in absoluten Zahlen sondern in Prozent angeben, ist ein Vergleich mit Varianzen nicht sinnvoll, da der Arteriograph einen peripheren (brachialen) AIx berechnet, während der SphygmoCor einen zentralen (aortalen) Wert bestimmt. Weil sich die Kontur der Pulswelle zur

Peripherie hin stetig verändert, sind peripherer (brachialer) und zentraler (aortaler) AIX direkt nur eingeschränkt vergleichbar. Für die Zweitmessung werden hier daher vornehmlich die Korrelationen des peripheren (brachialen) und zentralen (aortalen) AIX vorgestellt.

Die Mittelwerte des AIX zwischen Termin 1 und 2 haben sich beim SphygmoCor (Differenz = 1,46) geringfügig verringert, während der AIX des Arteriographen (Differenz = 1,64) leicht angestiegen ist. Die Standardabweichungen haben sich demgegenüber kaum verändert (SC-AIX 1,02 und ArtG-AIX 0,85).

Wenn man die Korrelationen für die Werte berechnet (Tabelle 15), die für die Probanden an beiden Terminen erfasst werden konnten, stellt man sowohl für den ersten ($r = 0,927$ bei $p < 0,001$) als auch für den zweiten Termin ($r = 0,886$ bei $p < 0,001$) Korrelationen auf einem hohen Signifikanzniveau fest. Dabei wurden diejenigen Personen, bei denen durch die nachträgliche Überarbeitung der AIX-Werte des Arteriographen keine neuen Daten berechnet werden konnten, aus den Berechnungen herausgenommen.

Tabelle 15: Korrelationen der Mittelwerte des AIX der Probanden die an beiden Terminen teilgenommen haben – Vergleich Termin 1 und 2

	ArtG AIX Termin 1	ArtG AIX Termin 2
SphygmoCor AIX Termin 1	0,927** (n = 30)	
SphygmoCor AIX Termin 2		0,886** (n = 30)

** Die Korrelation ist auf dem 0,001 Niveau signifikant (zweiseitig).

5 Diskussion

5.1 Allgemein

Mit dem Arteriographen steht ein sehr einfach anzuwendendes und kostengünstiges Gerät für die Erfassung der klinisch bedeutsamen arteriellen Gefäßsteifigkeit zur Verfügung, das auf einer neuen oszillometrischen Methode basiert.

Die Korrelationen zu den bisher etablierten Geräten sind sowohl für die PWV als auch für den AIX mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ hoch signifikant (Abb. 15 und 19 und Tabelle 9).

5.2 Probandeneigenschaften

Wie man an den großen Spannweiten der dokumentierten Daten erkennen kann, handelt es sich bei der Studiengruppe um eine inhomogene Gruppe von Menschen mit großen Unterschieden hinsichtlich der klinischen und hämodynamischen Eigenschaften (Tabelle 1, 2 und 3)

Dennoch sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Werte von Männern und Frauen besonders bei den hämodynamischen Eigenschaften vergleichbar. Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede konnten durch einen t-Test mit ungepaarten Stichproben herausgearbeitet werden (Tabelle 4 und 5), betreffen Körpergröße, Gewicht, SCORE und AIX und entsprechen den in der Literatur bekannten Ausmaßen (O'Rourke und Adji, 2005; Safar und Smulyan, 2004).

5.3 Pulswellen-Geschwindigkeit

Die PWV kann mit allen drei Geräten auf unterschiedliche Art und Weise bestimmt werden. Der SphygmoCor und der Complior sind etablierte Messgeräte, welche die PWV anhand der Transitzeit der Pulswelle zwischen zwei Messorten berechnen. Unterschiede zwischen diesen beiden Geräten finden sich in der unterschiedlichen Sensortechnik, dem Messablauf und der Auswertung der Pulswellen.

Der SphygmoCor verwendet die Applanations-Tonometrie zur Pulswellen-Erfassung und setzt den Beginn der Pulswellen (so genannte foot of the waveform) in Relation zu den R-Zacken eines gleichzeitig mitlaufenden EKGs (Abb. 9). Der Complior hingegen zeichnet die Pulswellen an Hals und Leiste mit Drucksensoren simultan auf (Abb. 12). Er berechnet die PWV über die Zeit zwischen dem maximalen systolischen Anstieg der jeweilig korrespondierenden Carotis- und der Femoralis-Pulswelle (Millasseau et al., 2005). In der Studie von Millasseau et al., 2005 konnte nachgewiesen werden, dass unterschiedliche PWVs von SphygmoCor und Complior nicht nur durch die Aufnahmetechnik, sondern auch stark durch die Auswertung der Pulswellen beeinflusst werden. Welches Gerät die tatsächlichen PWVs am besten wiedergibt, könnte nur durch eine invasive Validierung herausgefunden werden. Gleiches gilt für die Messungen mit dem Arteriographen. Invasive Pulswellen-Bestimmungen sind bisher jedoch nicht veröffentlicht.

Denn während die Bestimmung des AIX für den SphygmoCor invasiv validiert ist (Pauca et al., 2001), ist die Bestimmung der PWV nur klinisch, d.h. über indirekte Parameter und allgemeinen Konsens, anerkannt.

Die piezo-elektronisch-basierte Bestimmung der PWV mit dem Complior ist lediglich gegen eine manuelle Auswertung der piezo-elektrisch gewonnenen Pulsdruckkurven geprüft (Asmar et al., 1995). Zwar ist die Idee der tonometrischen PWV-Bestimmung durch Ableitung der Pulswelle mit zeitlichem Bezugspunkt (PWV = zurückgelegte Distanz der Pulswelle in Meter dividiert durch benötigte Zeit in Sekunden) breit akzeptiert. Dennoch gibt es bisher sowohl für den SphygmoCor als auch für den Complior keine invasive und damit direkte und endgültige Validierung. Die klinische Validierung der beiden hier eingesetzten Vergleichs-Methoden stützt sich neben der akzeptierten Vorstellung von der tonometrischen zeitlich koordinierten Pulswellen-Bestimmung auf zahlreiche Studien, welche die hohe prognostische Bedeutung der PWV-Bestimmung eindrucksvoll unterstreichen (Baulmann et al., 2004; Blacher et al., 1999b; Meaume et al., 2001). Beide hier eingesetzten etablierten Methoden (SC und Comp) gelten als breit akzeptiert bei der Bestimmung der PWV. Tatsächlich wurde in dieser Studie gezeigt, dass die Korrelation der ermittelten PWV mit SphygmoCor und Complior sehr hoch ist ($r = 0,916$ bei $p < 0,001$). Da die Validierung dieser Geräte ihrerseits nur indirekt durchgeführt wurde, haben wir uns zwecks Validierung der neuen oszillometrischen Methode dazu entschlossen, diese gegen die beiden gängigsten und allgemein akzeptierten Geräte durchzuführen. Bisher besteht jedoch keine Möglichkeit, eine Aussagen darüber zu treffen, welche der drei Methoden die reale PWV am besten wiedergibt.

Bei allen Geräten bieten sich mögliche Fehlerquellen. Der SphygmoCor berechnet die Pulswellen-Transitzeit entlang der Aorta mit Hilfe von R-Zacken eines gleichzeitig mitlaufenden EKG als zeitlichen Bezugspunkt. Die abschließend angegebene PWV setzt sich aus zwei Einzel-Geschwindigkeiten zusammen, nämlich der von der R-Zacke zur Registrierung an der A. carotis bzw. A. femoralis. Die EKG-Zacke als starrer Bezugspunkt berücksichtigt keine Schwankungen der isovolumetrischen Kontraktionszeit, die vor allem bei Herzinsuffizienz auftreten können. Zudem können die Herzfrequenz und auch die Pulswellen-Geschwindigkeit zwischen erster und zweiter Einzelmessung durchaus voneinander abweichen. In dieser zweizeitigen Messmethode können systematische Messschwankungen begründet sein.

Diese Fehlerquellen wurden bei der Entwicklung des Complior durch seine simultane, EKG-unabhängige Messtechnik umgangen. Der Complior birgt hingegen den Nachteil, dass die von der Pulswelle tatsächlich zurückgelegte Strecke nur geschätzt werden kann. Die Pulswellen an den zwei Ableitungsorten (A. carotis und A. femoralis) werden simultan erfasst, ohne dass der Beginn der Pulswelle am Herzen bestimmt wird. Da aber die Pulswelle nicht von der A. carotis

auf direktem Weg zur A. femoralis verläuft, ist die von der Pulswelle zurückgelegte Strecke vom Herzen zur A. carotis in der Zeitdifferenz zur A. femoralis enthalten und damit methodisch bedingt nicht exakt bestimmbar. Das Ausmaß dieses systematischen Fehlers ist bisher unzureichend untersucht. In mehreren Studien, in denen die PWV vom Complior mit anderen Methoden verglichen wurde, ist eine Tendenz zu einer mit dem Complior zu hoch gemessenen PWV zu sehen, die bis zu 50 % beträgt (Karamanoglu et al., 2003). In der hier vorliegenden Studie sind die mit dem Complior gemessenen PWVs ebenfalls die höchsten, jedoch in einem vergleichsweise geringen Ausmaß. So betragen die Mittelwerte aller Messungen für den Complior 8,41 m/s, für Arteriograph 7,79 m/s und für SphygmoCor 7,95 m/s (Tabelle 2). Bei steigender Herzfrequenz und hohen Druckunterschieden innerhalb der Pulswellen soll der Complior laut Hayward et al. (2002) auf Grund seiner Auswertung – der Complior verwendet den maximalen systolischen Anstieg zur Berechnung der Geschwindigkeit – fälschlicherweise zu hohe PWVs angeben.

Außerdem sind beim Complior die Ableitung und Auswertung der Pulswellen problematisch. Es ist das einzige Gerät in der Studie, bei dem bei einigen Probanden (n = 7) entweder trotz mehrfacher Ableitungsversuche oder auf Grund des von den Studienteilnehmern als unangenehm empfundenen Halssensors keine qualitativ ausreichenden Pulswellen gemessen werden konnten. Hinzu kommt bei den etablierten Methoden (SC und Comp) eine teilweise schwierig und unter Umständen (z.B. bei Patienten mit Adipositas) nur artefaktreich abzuleitende Pulswelle an der A. femoralis und/oder der A. carotis. Die Pulswellen der A. carotis werden von der Atmung beeinflusst, durch einen kurzen Hals erschwert und Schluckbewegungen des Probanden können eine erneute Messung erforderlich machen. Durch die Manipulationen am Hals ist die Auslösung eines Barorezeptorenreflexes oder eine Plaqueablösung bei arteriosklerotischen Veränderungen der A. carotis theoretisch vorstellbar.

Der Arteriograph verwendet eine aufblasbare Manschette mit integriertem Sensor zur Pulswellenanalyse. Weil die Manschette eng am Oberarm anliegen soll ist auf die Auswahl der richtigen Manschettengröße zu achten; es stehen verschiedene Manschettengrößen zur Verfügung.

Bewegungen während der Messung stören die Bestimmung der Pulswelle und führen zum Messabbruch. Bis auf den unterschiedlichen Messalgorithmus und die Abstandsbestimmung ist diese Art der Pulswellen-Analyse einer automatischen Blutdruckmessung ähnlich. Die Auswertungssoftware des Arteriographen ist während dieser Studie verändert worden, weil eine

Zwischenanalyse unserer Daten zeigte, dass bei hohen PWVs zu niedrige Werte bestimmt wurden. Alle hier vorliegenden Daten wurden mit der alten Software erfasst und anschließend mit der aktuellen Software überarbeitet.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle stellt die korrekte Durchführung der Abstandsmessungen dar. Die Messungen der entsprechenden Abstände sollen parallel zur Achse des Patienten bzw. der Unterlage erfolgen, was bei Patienten mit Adipositas besondere Aufmerksamkeit erfordert. Da die zu nehmende Distanz an der Körperoberfläche abgeleitet wird, muss diese nicht ungedingt die tatsächliche Länge wiedergeben (Asmar, 1999). Diese mögliche Fehlerquelle dürfte jedoch für alle drei eingesetzten Geräte in ähnlichem Ausmaß gelten. Zur Vermeidung der Überschätzung einzelner Strecken ist allgemein die Verwendung eines festen Maßstabs empfohlen.

Bisher gilt der SphygmoCor als Goldstandard zur Bestimmung der direkten und indirekten Gefäßsteifigkeits-Parameter PWV und AIx.

Untereinander haben SphygmoCor und Complior einen extrem hohen Zusammenhang mit $r = 0,916$ bei $p < 0,001$ (Abb. 15). Der Arteriograph zeigt zu ihnen trotz der sehr unterschiedlichen Messtechnik gute und statistisch hoch signifikante Korrelationen (Abb. 15 bis 17). Der Korrelationsindex nach Spearman liegt im Vergleich mit dem SphygmoCor bei $r = 0,683$ ($p < 0,001$) und mit dem Complior bei $r = 0,746$ ($p < 0,001$).

Die PWV zeigt Beziehungen zu klinischen und hämodynamischen Parametern (Tabelle 7). In der Gesamt-Studienpopulation sind bekannte Korrelationen zu Alter, Blutdruckparameter, sowohl periphere als auch zentrale, und dem AIx bestätigt worden (Baulmann et al., 2004; Hayward et al., 1997; Kelly et al., 1989; Mitchell et al., 2004; Ni et al., 2003; Sutton-Tyrell et al., 2005; Vaitkevicius et al., 1993). Das Alter korreliert dabei geräte- und geschlechtsunabhängig konstant hoch zwischen $r = 0,645$ und $r = 0,864$ bei $p < 0,001$.

Im Gegensatz dazu konnte in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen der PWV und der Herzfrequenz dokumentiert werden. Die Zusammenhänge zwischen Herzfrequenz und arterieller Steifigkeit werden in der Fachwelt seit Jahren kontrovers diskutiert. Lantelme et al. konnten 2002 mit Korrelationen von $r = 0,87$ bei $p < 0,001$ nach Spearman Zusammenhänge zwischen Herzfrequenz und PWV bei 22 schrittmacherpflichtigen Patienten nachweisen. Die Autorengruppe erklärt den beobachteten Pulswellen-Geschwindigkeitsanstieg über eine sinkende Erholungszeit der Gefäße bei steigenden Herzfrequenzen und daraus resultierender erhöhter arterieller Steifigkeit. Im Gegensatz dazu bewertet Christopher Hayward die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Lantelme als methodisch bedingt, da seiner Meinung nach die mit

Herzfrequenzerhöhung verbundenen Blutdruck- und Pulswellen-Veränderungen vom Complior falsch ausgewertet wurden (Hayward et al., 2002). In der hier vorgestellten Studie blieben die Korrelationen von PWV zur Herzfrequenz mit $r = -0,083$ bis $0,393$ (Comp) bei einer Signifikanz von deutlich über $p = 0,05$ sowohl für Männern als auch für Frauen ohne statistische Aussagekraft (Tabelle 8). Eine andere Studie konnte geschlechtsspezifische Unterschiede der Pulswellen-Parameter nachweisen (Albaladejo et al., 2003).

Bei der geschlechtsspezifischen Differenzierung zeigen sich bei den Frauen zum Teil geräteabhängige Unterschiede (Tabelle 8). Nicht alle Korrelationen zwischen PWV und klinischen bzw. hämodynamischen Parameter erreichen ein gleich hohes statistisches Signifikanzniveau wie die der männlichen Studiengruppe. Die Unterschiede zwischen männlicher und weiblicher Studienpopulation beruhen hier wohl hauptsächlich auf der niedrigeren Teilnehmerzahl weiblicher Probanden. Denn die Korrelationen ähneln meist denen der männlichen Studiengruppe, erreichen aber nicht dasselbe Signifikanzniveau.

Die Werte von Frauen und Männern unterscheiden sich nicht nur in Körpergröße und Gewicht (Tabelle 1) sondern auch in hämodynamischen Parametern, wie auch Pulswellen-Eigenschaften (Tabelle 2).

Inzwischen wurden Unterschiede im Hinblick auf Blutdruck, Herzfrequenz, PWV, A1x und ein unterschiedliches Verhalten dieser Parameter mit steigendem Alter festgestellt (Albaladejo et al., 2003; Baulmann et al, 2006; Gatzka et al., 2001; Mitchell et al., 2004; Safar und Smulyan, 2004; Waddel et al., 2001).

In den hier vorgestellten t-Tests (Tabelle 4 und 5) mit unabhängigen Stichproben konnten in der geschlechtsspezifischen Differenzierung nur ein Unterschied der Mittelwerte von Größe, Gewicht, SCORE und A1x festgestellt werden. Die PWV und die Blutdruck-Parameter unterschritten das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ nicht und wurden damit als homogen angesehen.

Dass Männer und Frauen bei Größe und Gewicht unterschiedliche Mittelwerte aufweisen verwundert nicht. Der SCORE-Wert wurde nur bei den über 40 Jahre alten Probanden berechnet. Auch die Unterschiede im SCORE waren vorherzusagen, weil der SCORE-Wert zum einen geschlechtsabhängig ist und zum anderen in der weiblichen Studiengruppe weniger Raucher (7,1 %) als in der männlichen Studiengruppe (31,6 %) zu finden sind (Tabelle 6). Auch das Rauchen ist ein wichtiger Faktor zur Berechnung des SCORE-Wertes; Frauen und Nichtraucher erhalten weniger Risiko-Punkte als Männer und Raucher (Abb.1).

Zuletzt wurden die Varianzen als Schätzung für den Messfehler sowohl für die Mehrfachmessungen an einem Probanden als auch im Vergleich der Messungen zwischen Termin eins und zwei eines Probanden berechnet. Die Varianzen für die drei Geräte liegen für die Mehrfachmessungen innerhalb einer Sitzung bei $0,18 \text{ m}^2/\text{s}^2$ (ArtG), $0,31 \text{ m}^2/\text{s}^2$ (Comp) $0,36 \text{ m}^2/\text{s}^2$ (SC) und sind damit am besten für den Arteriographen, gefolgt von Complior und SphygmoCor. Sowohl die Korrelationen als auch die Varianzen deuten darauf hin, dass der Arteriograph in der Lage ist, ähnlich genaue Werte zu ermitteln wie die beiden bisher etablierten Geräte (SC und Comp). Zudem zeichnet sich der Arteriograph durch seine extrem einfache Handhabung aus, was zugleich auf eine untersucherunabhängige Methode schließen lässt.

5.4 Augmentations-Index

Der AIx ist definiert als Druckdifferenz zwischen dem maximalen Druckausschlag des initialen Pulswellen-Anteils und dem maximalen Druckausschlag der gesamten Pulswelle bezogen auf den aortalen Pulsdruck. Zur Berechnung dieses Indexes muss das Gerät in der Lage sein, die Pulswelle in ihre Einzelbestandteile aufzuschlüsseln. Die Augmentation ist der Druck in Millimeter-Quecksilbersäule, der sich der initialen Druckwelle als Folge der Pulswellenreflexion auflagert (Abb. 5). Die Größe des AIx ist ein direktes Maß der Pulswellen-Reflexion und ein indirekter Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit. Eine früh zurückkommende reflektierte Druckwelle erhöht die Augmentation bzw. den AIx, indem sie in den systolischen Wellenanteil einfällt. Das hat als Konsequenz negative Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System. Hohe AIx-Werte gehen mit einer verstärkten Belastung des Herzens, insbesondere des linken Ventrikels einher, mit der Folge einer Linksherzhypertrophie (Baulmann et al., 2004). Daneben stellt der AIx bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz einen hohen, unabhängigen Prädiktor bezüglich allgemeiner und kardiovaskulärer Mortalität dar und korreliert bei Patienten unter 60 Lebensjahren mit dem Auftreten und dem Ausmaß einer koronaren Herzkrankheit (Baulmann et al., 2006; London et al., 2001; Weber et al., 2004).

Eine Pulswellen-Analyse wird vom Arteriographen und dem SphygmoCor angeboten. Während der Arteriograph zur Berechnung des AIx die Augmentation durch den peripheren Pulsdruck dividiert, verfügt der SphygmoCor über eine Transferfunktion und benutzt für seine Berechnungen den zentralen Pulsdruck. Die Anwendung der Transferfunktion zur Ermittlung von zentralen Pulswellen-Parametern aus peripheren ist umstritten (Chen et al., 1997; Hope et al.,

2003; Millasseau et al., 2005; O'Rourke und Adji, 2005; Sugawara et al., 2007). Söderström et al. deckten 2002 im Rahmen von Herzkatheteruntersuchungen an 12 Probanden auf, dass bei gleichzeitiger Pulswellenanalyse mit dem SphygmoCor der zentrale Pulsdruck von der generalisierten Transferfunktion unterschätzt wurde. Nach Aussage der Autoren war dafür in erster Linie ein zu niedrig berechneter systolischer Aortendruck verantwortlich. Trotz der technisch unterschiedlichen Erfassung der Pulswellen und die ungleichen AIx-Berechnungen zeigen die beiden Messverfahren eine hoch signifikante Korrelation mit $r = 0,929$ bei $p < 0,001$ (Tabelle 9).

Da der AIx des SphygmoCor als einziger der Pulswellen-Parameter invasiv und damit an den tatsächlichen Werten validiert wurde (Pauca et al., 2001), kann man bei einer solch hohen Korrelation davon ausgehen, dass der reale AIx auch vom Arteriographen wiedergegeben wird. Zwischen vielen hämodynamischen und klinischen Parametern der Studienteilnehmer lassen sich in der Literatur zuvor beschriebene statistische Zusammenhänge zum AIx feststellen (Tabelle 10). So konnten hier hohe statistische Korrelationen zum Lebensalter, zum systolischen Blutdruck, sowohl peripher als auch zentral, und zum zentralen Pulsdruck, der selbst zu den Steifigkeitsparametern gerechnet wird, festgestellt werden (McEniery et al., 2005; Nürnberger et al., 2002). Zudem kann diese Studie hohe statistische Zusammenhänge zu der PWV sowie eine inverse Beziehung zur Körpergröße dokumentieren (Mitchell et al., 2004; Nichols und O'Rourke, 2005).

Das Alter ist ein starker Risikofaktor der arteriellen Steifigkeit. Die hier vorgestellten Korrelationen zwischen AIx und Lebensalter befinden sich bei $r = 0,720$ (ArtG) bzw. $r = 0,711$ (SC) bei $p < 0,001$. Mit steigendem Alter unterliegen die Gefäße und insbesondere die Aorta Umbauprozessen, die auch die elastischen Eigenschaften betreffen; elastische Fasern werden durch steifere Kollagenfasern ersetzt (Nichols, 2005). Daher erhöhen sich sowohl die PWV als auch der AIx und stellen somit ein Maß des arteriellen Alters dar (McVeigh et al., 1999). Allerdings haben Studien gezeigt, dass ein linearer Zusammenhang zwischen Lebenszeit und AIx durchschnittlich nur bis zum 60. Lebensjahr besteht (McEniery et al., 2005; O'Rourke und Nichols, 2005). Für diesen Zusammenhang werden Veränderungen der Pulswellen durch linksventrikuläre Hypertrophie und verlängerter Ejektionszeit in höherem Lebensalter verantwortlich gemacht (O'Rourke und Adji, 2005; O'Rourke und Nichols, 2005). Logischer und überzeugender ist jedoch die Erklärung, dass für die Berechnung des AIx die Augmentation durch einen indirekten Steifigkeitsparameter (Pulsdruck) dividiert wird. Somit wird rechnerisch

für den AIx das Steifigkeitsausmaß, welches durch den Pulsdruck ausgedrückt ist, entfernt. Auf Grund dieser Hypothesen werden die Alterungsprozesse im Gefäßsystem bei jungen Personen vermutlich besser durch den AIx und bei älteren eher durch die PWV wiedergegeben (Baulmann et al., 2006; McEniery et al., 2005).

Korrelationen zu Blutdruckparametern sind bekannt und in Studien beschrieben und dokumentiert worden (Sakurai et al., 2007). Durch eine erhöhte arterielle Steifigkeit steigt die PWV an und kehrt als reflektierte Welle schneller aus der Peripherie wieder und ist in der Lage, die initiale, systolische Druckwelle zu erhöhen. Der systolische Blutdruck steigt, der diastolische nimmt ab und der Pulsdruck nimmt zu. Konsequenz ist ein erhöhter so genannter „arterial wall stress“, der eine zusätzliche Verschlechterung der arteriellen Steifigkeit zur Folge hat.

Ein Hypertonus beschleunigt unter anderem die oben beschriebenen Umbauprozesse der elastischen Gefäße und führt damit zu vorzeitiger „Gefäßalterung“ und damit verbundener Steifigkeitserhöhung (O’Rourke und Nichols, 2005).

Der AIx ist ein indirekter und die PWV ein direkter Parameter der arteriellen Steifigkeit. Ein statistischer Zusammenhang zwischen diesen beiden Pulswellen-Parametern ist unter diesen Voraussetzungen zu erwarten und wurde bereits beschrieben (McEniery et al., 2005; O’Rourke und Nichols, 2005). In dieser Studie konnten Korrelationen zwischen AIx und PWV für den Arteriographen von $r = 0,497$ bis $r = 0,786$ ($p < 0,001$) und dem SphygmoCor von $r = 0,500$ bis $r = 0,796$ ($p < 0,001$), je nachdem mit welchem Gerät die PWV bestimmt wurde, berechnet werden (Tabelle 10). PWV und AIx nehmen mit dem Alterungsprozess auf etwas unterschiedliche Art parallel zu und beinhalten unterschiedliche Informationen über den arteriellen Gefäßstatus (McEniery et al., 2005). Die Bestimmung von beidem, der PWV und der Augmentation, gibt eine breite Information über das arterielle Gefäßsystem. Die prognostische Bedeutung der arteriellen Steifigkeit ist sehr hoch. Die Bestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit und der Pulswellen-Reflexion (PWV und AIx) kann Patienten mit hohem Risiko für kardiale und zerebrale Ereignisse stratifizieren, die von einer aggressiveren kardiovaskulären Therapie profitieren könnten (Baulmann et al., 2004).

Auch der AIx soll wie die PWV durch die Herzfrequenz beeinflusst werden. Die hier vorliegenden Daten lassen weder für den AIx noch für die frequenzkorrigierten AIx-Werte eine derartige Interpretation zu, und zwar geräte- und geschlechtsunabhängig (Tabelle 9). Die Korrelationen der Gesamtstudiengruppe liegen zwischen $r = -0,162$ und $r = 0,080$ und erreichen kein Signifikanzniveau unter $p < 0,05$.

In der Fachwelt ist eine inverse Korrelation zwischen AIX und der Körpergröße bekannt (Mitchell et al., 2004; Nichols und O'Rourke, 2005). Die relativ kurze Aorta bei geringer Körpergröße ermöglicht ebenfalls eine früher eintreffende reflektierte Pulswelle. Auf Grund dieses Verhältnisses zwischen Pulswellen-Reflexion und Körpergröße beobachtet man bei Kindern erhöhte Werte für AIX und PWV, die man ansonsten nur bei Patienten mit stark gealterten bzw. vorgealterten Gefäßsystemen vermuten würde (Vlachopoulos und O'Rourke, 2000).

Aus Tabelle 11 ist zu erkennen, dass im Gegensatz zu den weiblichen Probanden (Tabelle 12) bei den Männern klarere und geräteunabhängigere statistische Zusammenhänge zu einzelnen Parametern festgehalten werden konnten.

Diese unterschiedlichen Ergebnisse können durch die geringere Anzahl von weiblichen Studienteilnehmern herrühren, als auch in der geringeren Anzahl von Messungen mit dem Arteriographen begründet sein. Diese Vermutung wird durch die Beobachtung gestützt, dass gerade die Korrelationen der weiblichen Studienteilnehmer zu den beiden AIX-Werten des Arteriographen das geforderte Signifikanzniveau nicht erreichen.

Auffällig ist bei der Betrachtung der hämodynamischen Eigenschaften, dass der AIX bei den weiblichen Probanden im Mittel höher ist als bei den männlichen. Im t-Test mit ungepaarten Stichproben konnte für die Mittelwerte des AIX ein signifikanter Unterschied (SC $p = 0,005$ und ArtG $p = 0,018$) aufgedeckt werden (Tabelle 5). Unterschiede zwischen Männern und Frauen im Hinblick auf den AIX und andere hämodynamische Eigenschaften sind in der Literatur beschrieben (O'Rourke und Adji, 2005; Safar und Smulyan, 2004). Mitchell et al., 2004 fanden heraus, dass Frauen im Vergleich zu Männern höhere Amplituden im reflektierten Wellenanteil aufweisen, die über Unterschiede in der Körpergröße hinausgehen. Als Erklärung für diesen Effekt vermutet die Arbeitsgruppe um Mitchell bisher unerklärte Unterschiede in der Gefäßstruktur oder Gefäßfunktion. Ein Ergebnis, das auch unsere erhöhten AIX-Werte bei Frauen erklären könnte (Mitchell et al., 2004).

Die hier vorgestellten Daten wurden nur von einem Untersucher erfasst. Die Pulswellen-Analyse mit dem SphygmoCor und Complior benötigt eine intensive Einarbeitungszeit. Das Anlegen einer Manschette, wie sie vom Arteriographen bekannt ist, gleicht dem bei einer automatischen Blutdruckmessung. Die gesamte Analyse erfolgt automatisch auf Knopfdruck. Unter diesen Voraussetzungen kann man vermuten, dass die Erfassung von Steifigkeitsparametern wie dem AIX und der PWV mit dem Arteriographen im Gegensatz zu seinen französischen (Comp) und australischen (SC) Vergleichsgeräten untersucherunabhängig ist. Hinzu kommt, dass der

SphygmoCor und der Complior auf eine zusätzliche manuelle oder automatische Blutdruckmessung angewiesen sind. Obwohl die Blutdruckwerte nach einer vorgeschriebenen Ruhephase erhoben wurden, ist eine Blutdruckveränderung während der Messung gerade durch die Manipulation am Hals bzw. der Leistengegend vorstellbar.

5.5 Zweitmessung allgemein

Die Messbedingungen, der Messablauf, die Tageszeit und der zeitnahe zweite Messtermin wurden bewusst so angelegt, dass für die Zweitmessung möglichst alle beeinflussbaren Faktoren identisch waren. Die Mittelwerte von Blutdruck-Parametern sowie der Herzfrequenz konnten durch einen t-Test (Tabelle 14) mit unabhängigen Stichproben als homogen identifiziert werden. Die peripheren und zentralen Blutdruckparameter weichen im Durchschnitt weniger als drei mmHg, die Herzfrequenz noch nicht einmal um einen Schlag pro Minute voneinander ab.

5.6 Zweitmessung Pulswellen-Geschwindigkeit

Für die PWV wurden die Varianzen für den Vergleich der beiden Messtermine berechnet, die den Messfehler für diese Wiederholungsmessungen schätzen. Der Arteriograph hat dabei die höchsten Werte mit $0,18 \text{ m}^2/\text{s}^2$, die Varianzen für die beiden tonometrischen und piezoelektronischen Geräte liegen bei $0,12 \text{ m}^2/\text{s}^2$ (Comp) und $0,11 \text{ m}^2/\text{s}^2$ (SC). Der SphygmoCor hat beim Vergleich der Varianzen zwischen Termin 1 und 2 die niedrigste Streuung, während der Arteriograph am schlechtesten abschneidet. Allerdings sind die Varianzen und deren Wurzeln (= Standardabweichungen) bei allen drei Geräten im Vergleich zu den Mittelwerten sehr gering.

Die beiden etablierten Methoden, der SphygmoCor und der Complior, sind nicht invasiv, sondern nur über allgemeinen Konsens und klinische Überlegungen validiert. Weil die drei Geräte hier untereinander und nicht anhand der tatsächlichen PWV verglichen werden und man deshalb nicht weiß, wie die PWV in unsere Studiengruppe innerhalb einer Woche variiert, kann von einer niedrigen Varianz nicht automatisch auf eine genauere Datenerfassung geschlossen werden – selbst wenn die Messbedingungen gleich und die Mittelwerte beeinflussender Faktoren, wie Blutdruck-Parameter und Herzfrequenz homogen sind (Tabelle 14).

5.7 Zweitmessung Augmentations-Index

Anders gestaltet es sich bei der Überprüfung der Daten von Arteriograph und SphygmoCor zur Erfassung des AIx. Dieser ist – gemessen mit dem SphygmoCor – invasiv validiert.

In der Tabelle 13 sieht man, dass die hämodynamischen Parameter im Terminvergleich nur sehr gering voneinander abweichen, was durch den t-Test (Tabelle 14) bestätigt werden konnte. Der durchschnittliche AIx des SphygmoCor hat sich beim zweiten Termin verringert und der des Arteriographen erhöht. Varianzen wurden für den AIx wegen der unterschiedlichen Berechnung – zentraler (aortaler) AIx des SC und peripherer (brachialer) AIx des ArtG – nicht bestimmt.

Die statistische Korrelation für den AIx für den ersten Messtermin lag bei der gesamten Studienpopulation mit $r = 0,929$ ($p < 0,001$) extrem hoch. Berechnet man den Korrelationsindex des ersten Termins nur für die Studienteilnehmer die auch am Termin zwei erfolgreich untersucht wurden, erhält man eine Korrelation von $r = 0,927$ ($p < 0,001$). Die Korrelationen des AIx (SC und ArtG) des zweiten Termins sind mit $r = 0,897$ ($p < 0,001$) ebenfalls hoch signifikant (Tabelle 15).

Die in dieser Studie für den AIx nachgewiesenen extrem hohen Korrelationen sind bei dieser Studienpopulation auf demselben Signifikanzniveau reproduzierbar (Tabelle 15). Die zweite Messreihe unterstreicht die Ergebnisse des ersten Untersuchungstermins. Die Korrelationen der AIx-Werte lassen den Schluss zu, dass auch die AIx-Werte des Arteriographen eine hohe prognostische Aussagekraft bei Patienten bis zu 60 Jahren haben

6 Zusammenfassung und Ausblick

Die hier vorliegende Studie zeigt, dass die neue oszillometrische Methode zur Bestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit und Pulswellen-Reflexion (PWV und AIx) hoch signifikant mit den Ergebnissen der herkömmlichen tonometrischen und piezo-elektronischen Messmethoden korreliert. Mit dem Arteriographen steht ein neues, sehr einfach anzuwendendes, mobiles und kostengünstiges oszillometrisches Verfahren zur Messung von Pulswellen-Eigenschaften zur Abschätzung von arterieller Gefäßsteifigkeit und Pulswellen-Reflexion zur Verfügung. Die drei untersuchten Geräte unterscheiden sich stark im Hinblick auf den Arbeitsaufwand und ihre Anwendungsmöglichkeit.

Obwohl der SphygmoCor bis zum heutigen Zeitpunkt den Goldstandard der nicht-invasiven Pulswellen-Diagnostik darstellt und der Complior schon oft in klinischen Studien zur Erfassung

der PWV herangezogen wurde, kann der Arteriograph durch seine leichte und unkomplizierte klinische Anwendbarkeit überzeugen. Außerdem benötigt man für die Pulswellen-Analyse mit dem Arteriographen nur den entkleideten Oberarm des Patienten und kann ihm eine individuell als unangenehm empfundene Messung an Hals und Leiste ersparen. Der SphygmoCor ist das vielseitigste Gerät und kann dadurch, je nach Zielsetzung, z.B. Vergleich von verschiedenen peripheren PWVs, Vorteile gegenüber dem Complior und dem Arteriographen haben.

Eine invasive Validierung der verschiedenen Messverfahren – mit Ausnahme des vom SphygmoCor gemessenen AIx (Pauca et al., 2001) – steht bis zu diesem Zeitpunkt noch aus. Nur so wäre das Verhältnis der verschiedenen Verfahren zur Realität endgültig zu klären.

Für die Zukunft bietet die Pulswellen-Analyse ein hohes klinisches Potential und kann zur weiteren Differenzierung der Hypertonie und Überprüfung der Therapieziele dienen (Baulmann et al., 2004; Izzo, 2005), zumal eine pharmakologische Beeinflussung der Pulswellen-Parameter bei unterschiedlichsten Grunderkrankungen bekannt ist und Thema aktueller Studien darstellt (Ahimastos et al., 2005; Ichihara et al., 2005; Manolis et al., 2005; Tartière et al., 2006; Williams et al., 2006).

7 Literaturverzeichnis

1. Ahimastos AA, Natoli AK, Lawler A, Blombery PA, Kingwell BA. Ramipril reduces large artery stiffness in peripheral arterial disease and promotes elastogenic remodeling in cell culture. *Hypertension* 2005; 45: 1194-1199.
2. Albaladejo P, Laurent P, Pannier B, Achimastos A, Safar M, Benetos A. Influence of sex on the relation between heart rate and aortic stiffness. *J Hypertens* 2003; 21: 555-562.
3. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy BI. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26: 485-490.
4. Asmar R. *Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity. Clinical applications.* Amsterdam, 1999: 37-55.
5. Balkenstein EJ, Van Agel-Leijssen DP, Van Baak MA, Struijker-Boudier HG, Van Bortel LM. The effect of weight loss with or without exercise training on large artery compliance in healthy obese man. *J Hypertens* 1999; 17: 1831-1835.
6. Baulmann J, Homsy R, Uen S, Vetter H, Düsing R, Mengden T. Arterial stiffness in arterial hypertension – a novel risk factor for left ventricular hypertrophy and heart failure? *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 447-452.
7. Baulmann J, Homsy R, Ün S, Fimmers R, Vetter H, Düsing R, Mengden T. Pulse wave velocity is increased in patients with transient myocardial ischemia. *J Hypertens* 2006; 24: 2085-2090.
8. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JI, Ducimetiere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410-1415.
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* 1999b; 33: 1111-1117.
10. Blacher J, Guérin A, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal failure. *Circulation* 1999a; 99: 2434-2439.
11. Bland JM, Altman DG. Measurement error. *BMJ* 1996; 313: 744.
12. Bland JM, Altmann DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet* 1986; 1: 307-310.

-
13. Bramwell JC, Hill AV. Velocity of transmission of the pulse-wave. *Lancet*. 1922; 1: 891-892.
 14. Chen CH, Nevo E, Fetics B, et al. Estimation of central and aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997; 95: 1827-1836.
 15. Cruickshank K, Risre L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002; 106: 2085-2090.
 16. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L: Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989; 13: 392-400.
 17. Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, Exner DV, Pitt B, Pfeffer MA. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 951-958.
 18. Edwards DG, Schofield RS, Magyari PM, et al. Effect of exercise training on central aortic pressure wave reflection in coronary artery disease. *Am J Hypertens* 2004; 17: 540-543.
 19. 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.
 20. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the Relation of Blood Pressure to Coronary Heart Disease Risk Change With Aging? : The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103: 1245–1249.
 21. Gatzka CD, Kingwell BA, Cameron JD, Berry KL, Liang YL, Dewar EM , Reid CM, Jennings GL, Dart AM. Gender differences in the timing of arterial wave reflection beyond differences in body height. *J Hypertens* 2001; 19: 2197-2203.
 22. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, Houston-Miller N, Kris-Etherton P, Krumholz HM, LaRosa J, Ockene IS, Pearson TA, Reed J, Washington R, Smith SC. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. *Circulation*. 1998; 97: 1876-1887.

-
23. Hayward CS, Avolio AP, O'Rourke MF. Arterial Pulse Wave Velocity and Heart Rate. *Hypertension* 2002; 40: 8-9.
 24. Hayward CS, Kelly RP. Gender-related differences in the central arterial pressure waveform. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1863-71.
 25. Hope S, Tay D, Meredith I, Cameron J. Use of arterial transfer functions for the derivation of aortic waveform characteristics. *J Hypertens* 2003; 21: 1299-1305.
 26. Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y, Takemitsu, Homma K, Kanno Y, Yashizawa M, Furukawa M, Takenaka T, Saruta T. Low doses of losartan and trandolapril improve arterial stiffness in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 866-874.
 27. Izzo JL. Pulse contour analysis and augmentation index: It's time to move beyond cuff blood pressure measurement. *AHJ* 2005; 18: 1-2.
 28. Karamanoglu M, O'Rourke MF, Avolio AP, Kelly RP. An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *Eur Heart J* 1993; 14: 160-167.
 29. Karamanoglu M. Errors in estimating propagation distances in pulse wave velocity. *Hypertension*. 2003; 41: e8.
 30. Keil U, Fitzgerald A, Gohlke H, Wellmann J, Hense H. Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Dtsch Arztebl* 2005; 102: 1808-1812.
 31. 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.
 32. Kingwell BA, Waddell TK, Medley TL, Cameron JD, Dart AM. Large artery stiffness predicts ischemic threshold in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 773-779.
 33. 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.
 34. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-1241.
 35. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34: 1203-1206.

-
36. Lemogoum D, Flores G, Van den Abeele W, Ciarka A, Leeman M, Degaute JP, van de Borne P, Van Bortel L. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation. *J Hypertension* 2004; 22: 511-517.
 37. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular disease in Europe and other areas of the world. *Heart* 2002; 88: 119-124.
 38. 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.
 39. London GM, Blacher J, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001; 38: 434-438.
 40. London GM. Role of arterial wall properties in the pathogenesis of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18: 19-22.
 41. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *Q J Med* 2002; 95: 67-74.
 42. Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffening and pulse pressure amplification. *Hypertension* 2003; 41: 183-187.
 43. Mahomed FA. The physiology and clinical use of the sphygmograph. *Med Times Gazette* 1872; 1: 62-65.
 44. Manolis AJ, Iraklianiou 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.
 45. Marchais SJ, Guérin AP, Pannier BM, Levy BI, Safar ME, London GM. Wave reflections and cardiac hypertrophy in chronic uremia. Influence of body size. *Hypertension* 1993; 22: 876-883.
 46. 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.
 47. 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.

-
48. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 2046-2050.
 49. Millar JA, Lever AF. Implications of Pulse Pressure as a Predictor of Cardiac Risk in Patients with Hypertension. *Hypertension*, Nov 2000; 36: 907-911.
 50. Millasseau SC, Stewart AD, Patel SJ, Redwood SR, Chowienczyk PJ. Evaluation of Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity: Influence of Timing Algorithm and Heart Rate. *Hypertension* 2005; 45: 222-226.
 51. 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.
 52. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1269-1276.
 53. Najjar S, Scuteri A, Lakatta E. Altering Aging. Is It an Immutable Cardiovascular Risk Factor? *Hypertension* 2005; 46: 454-462.
 54. Ni Y, Wan
 55. g 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
 56. Nichols WW, Edwards DG. Arterial elastance and wave reflection augmentation of systolic blood pressure: deleterious effect and implications for therapie. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6: 5-21.
 57. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. London - Sydney: Hodder Arnold, 2005.
 58. Nichols WW, Singh BM. Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 543-551.
 59. Nichols WW. Clinical Measurements of Arterial Stiffness Obtained From Noninvasive Pressure Waverforms. *An J Hypertens* 2005; 18: 3-10.
 60. Nürnberger J, Keflioglu-Schreiber A, Opazo-Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schäfers RF. Augmentation index is assoziated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 1999; 20: 2407-2414.
 61. 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.

-
62. O'Rourke MF, Nichols WW, Safar ME. Correspondence: Pulse waveform analysis and arterial stiffness: realism can replace evangelism and scepticism. *J Hypertens* 2004; 22: 1633-1634.
 63. O'Rourke MF, Nichols WW. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age und isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2005; 45:652-658.
 64. O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 507-522.
 65. O'Rourke MF, Pauka AL. Augmentation of the aortic and central arterial pressure waveform. *Blood Press Monit* 2004; 9:179-185.
 66. O'Rourke MF. Wave travel and reflection in the arterial system. *J Hypertens* 1999; 17: 45-47.
 67. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001; 38: 932-937.
 68. Pauca AL, Wallenhaupt SL, Kon ND, Tucker WY. Does radial artery pressure accurately reflect aortic pressure? *Chest* 1992; 102: 1193-1198.
 69. Porter R. Kardiologie. In: Porter R, Hrsg. *Die Kunst des Heilens*. Heidelberg – Berlin: Spektrum der akademischen Wissenschaft, 2000: 581-586.
 70. Safar ME, Smulyan H. Hypertension in women. *Am J Hypertens* 2004; 17: 82-85.
 71. Sakurai M, Yamakodo T, Kurachi H, Kato T, Kuroda K, Ishisu R, Okamoto S, Isaka N, Nakano T, Ito M. The relationship between aortic augmentation index and pulse wave velocity: an invasive study. *J Hypertens*. 2007; 25: 391-397.
 72. Söderström S, Nyberg G, O'Rourke MF, Sellgren J, Pontén J. Can a clinically useful aortic pressure wave be derived from a radial pressure wave? *Br J Anaesth* 2002; 88: 481-488.
 73. Sugawara J, Komine H, Hayashi K, Maeda S, Matsuda M. Relationship between augmentation index obtained from carotid and radial artery pressure waveforms. *J Hypertens* 2007; 25: 375-381.
 74. Sutton-Tyrell K, Nayjar SS, Boudrom RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, Navlik R, Lakatta EG, Spurgeon IT, Kritchevsky S, Pahor M, Bauer O, 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.

-
75. Tanaka H, Safar M. Influence of Lifestyle Modification on Arterial Stiffness and Wave Reflection. *Am J Hypertens* 2005; 18: 137-144.
 76. Tartière JM , Logeart, D, Safar ME, Cohen-Solal A. Interaction between pulse wave velocity, augmentation index, pulse pressure and left ventricular function in chronic heart failure. *Journal of Human Hypertension* 2006; 20: 213-219.
 77. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel, JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, Yin FC, Lakatta EG. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation*. 1993; 88: 1456-1462.
 78. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ et al. Clinical Applications of Arterial Stiffness, Task Force III: Recommendations for User Procedures. *Am J Hypertens* 2002; 15: 445-452.
 79. Vlachopoulos C, Kosmopoulou F, Panagiotakos D, et al. Smoking and caffeine have a synergistic detrimental effect on aortic stiffness and wave reflection. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1911-1917.
 80. Vlachopoulos C, O'Rourke MF. Genesis of the normal and the abnormal arterial pulse. *Curr Probl Cardiol* 2000; 25: 297-368.
 81. Waddell TK, Dart AM, Gatzka CD, Cameron JD, Kingwell BA. Women exhibit a greater age-related increase in proximal aortic stiffness than man. *J Hypertens* 2001; 19: 2205-2212.
 82. 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.
 83. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens* 1998; 16: 2079-2084.
 84. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke MF. 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.
 85. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger, Silberhatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.

8 Danksagung

Herrn PD Dr. med. Thomas Mengden danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die herzliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe. Er hat mir mit Herrn Dr. med. Johannes Baulmann einen hochkompetenten und engagierten Betreuer zur Seite gestellt, der mir jederzeit entscheidende Unterstützung geben konnte. Vielen Dank für die vielen Gespräche in und außerhalb der Poliklinik.

Ein großes Lob verdienen auch alle Probanden der Studie, die mit ihrem freiwilligem Einsatz und ihrer Geduld bei den Messungen die Umsetzung der Arbeit erst möglich gemacht haben. Vor allem Familie Wilke habe ich viel zu verdanken, weil sie Freunde, Bekannte und Arbeitskollegen als Probanden gewinnen konnte.

Meiner Familie ein herzliches Dankeschön für die liebevolle Unterstützung, Motivation und die Ermöglichung meines Medizinstudiums. Vor allem mein Vater hat mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden und mir viele praktische Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit geben können.

Großen Dank verdient auch meine Freundin Jennifer Mertens, die mir bei kleinen und großen Fragen stets geholfen und mir sowohl im Studium als auch bei der Umsetzung der Doktorarbeit stets den Rücken freigehalten hat.