

Aus der I. Medizinischen Klinik der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Borggrefe)

Vergleich der nicht-invasiven Bestimmung des zentralen Blutdrucks
mittels SphygmoCor und VascAssist 2

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Fakultät Mannheim der
Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von

Julian Halder
aus Tübingen

2021

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Frederik Trinkmann

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG.....	2
1.1 Der Zentrale Blutdruck und seine Bedeutung.....	2
1.2 Historische Aspekte der Blutdruckmessung	3
1.3 Bekannte Messmethoden des zentralen Blutdruckes.....	6
1.3.1 Invasiv	6
1.3.2 Nicht-invasiv	6
1.4 Physiologie des arteriellen Systems.....	8
1.4.1 Aufbau und Funktion des arteriellen Gefäßsystems	8
1.4.2 Die Pulswelle	9
1.4.3 Transferfunktion und Arteroid	13
1.5 Fragestellung.....	17
2 MATERIAL UND METHODEN.....	18
2.1 Studienteilnehmer.....	18
2.2 Messmethoden	18
2.2.1 Ermittlung des Zentralen Blutdruckes mit dem VascAssist 2.....	18
2.2.2 Ermittlung des Zentralen Blutdruckes mit dem SphygmoCor	18
2.3 Studienprotokoll.....	19
2.4 Statistische Methoden	19
3 ERGEBNISSE	21
3.1 Probandenkollektiv und Dropouts.....	21
3.2 Der zentrale Blutdruck.....	26
3.2.1 Der zentrale systolische Blutdruck.....	26
3.2.2 Der zentrale diastolische Blutdruck.....	28
3.3 Der Pulsdruck.....	28

3.4	Die Herzfrequenz.....	30
3.5	Analyse der Ausreißer	31
3.6	Subgruppenanalyse.....	33
3.7	Intraobserver Validität des SphygmoCor	35
3.8	Einfluss einer Arrhythmie auf die Messgenauigkeit	366
4	DISKUSSION	37
4.1	Zentraler Blutdruck	37
4.2	Pulsdruck.....	39
4.3	Kalibrierung	40
4.4	Populationsanalyse	411
4.5	Dropouts	433
4.6	Ausreißer	46
4.7	Einfluss der Diagnosen.....	46
4.8	Einfluss der Medikamente	499
4.9	Methodische Bewertung	51
4.10	Ausblick.....	522
4.11	Schlussfolgerung:.....	52
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	533
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	555
7	TABELLARISCHER ANHANG.....	66
8	LEBENS LAUF	677
9	DANKSAGUNG.....	699

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAMI	Association for the Advancement of Medical Instrumentation
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AD/AP	Augmentationsdruck / Augmentation pressure
AI@HR75	Augmentationsindex bei einem Puls von 75/min
Aix	Augmentationsindex
AT-1	Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp-1
BD	Blutdruck
BHS	British Hypertension Society
BMI	Body Mass Index
CI / KI	Confidence interval / Konfidenzintervall
DAP/DAD	Diastolic arterial pressure / Diastolischer arterieller Druck
DBP/DBD	Diastolic blood pressure / Diastolischer Blutdruck
ESH	European Society of Hypertension
GTF	Generalisierte Transferfunktion
ICC	Intraclass correlation coefficient / Intraklassen-Korrelationskoeffizient
IP	Inflektionspunkt
MAP/MAD	Mean arterial pressure / mittlerer arterieller Blutdruck
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PP / PD	Pulse pressure / Pulsdruck
PWA	Pulse wave analysis / Pulswellenanalyse
PWV	Pulse wave velocity / Pulswellengeschwindigkeit
QI	Qualitätsindex
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SAP/SAD	Systolic arterial pressure / Systolischer arterieller Druck
SBD/SBP	Systolic blood pressure / Systolischer Blutdruck
SC	SphygmoCor
SSP	Second systolic peak / Zweiter systolischer Gipfel
VA	VascAssist
VHF	Vorhofflimmern
zBD	Zentraler Blutdruck
zDBD	Zentraler diastolischer Blutdruck
zPD	Zentraler Pulsdruck
zSBD	Zentraler systolischer Blutdruck
$\Delta zDBD$	Differenz des zentralen diastolischen Blutdruckes zwischen SphygmoCor und VascAssist (SC – VA)
ΔzPD	Differenz des zentralen Pulsdruckes zwischen SphygmoCor und VascAssist (SC – VA)
$\Delta zSBD$	Differenz des zentralen systolischen Blutdruckes zwischen SphygmoCor und VascAssist (SC – VA)

1 EINLEITUNG

1.1 Der Zentrale Blutdruck und seine Bedeutung

Die arterielle Hypertonie gehört zu den wichtigsten Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die mit knapp 40% häufigsten Todesursache in Deutschland (1). Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist der Bluthochdruck mit 9,4 Millionen Toten weltweit pro Jahr die größte globale Todesursache (2). In Deutschland ist nach aktuellen Zahlen jede dritte Person an einer arteriellen Hypertonie erkrankt, wobei die Prävalenz im Alter deutlich zunimmt (3). Trotz Fortschritten in der Aufklärung, Diagnostik und Therapie, weiß jede fünfte Person nichts von seiner Erkrankung, erreicht jede dritte trotz adäquater Therapie keine akzeptablen Blutdruckwerte und sind bereits mehrere Hunderttausend Kinder von Hypertonie betroffen – Tendenz steigend (4). Ein peripher erhöhter Blutdruck muss jedoch nicht zwangsläufig pathologisch sein. So zeigt sich insbesondere bei sportlichen jungen Erwachsenen ein erhöhter systolischer Druck, der jedoch nicht wie im Alter durch erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit, sondern durch eine Amplifikation der Druckwelle bedingt ist. Dementsprechend ist die Prognose gut und eine medikamentöse Therapie nicht erforderlich (5). Die Herausforderung besteht daher darin die therapiebedürftigen Hypertonikerinnen und Hypertoniker herauszufiltern.

Nach neuen Erkenntnissen unterscheidet sich der am Oberarm gemessene und damit periphere vom zentralen Blutdruck (zBD), dem Aortendruck (6-9). Der zBD entspricht in der Systole dem Druck, den der linke Ventrikel zur Austreibung des Blutes überwinden muss – der sogenannten Nachlast. In der Diastole ist er für den Koronarperfusionsdruck und damit der Blutversorgung des Myokards verantwortlich. Während der mittlere arterielle Druck (MAD) und der diastolische Blutdruck (DBD) von zentral nach peripher recht konstant ist, nimmt der systolische Blutdruck (SBD) und damit auch der Pulsdruck (PD) zu. Dieses Phänomen ist zu gewissem Grade physiologisch, da die Steifigkeit nach distal zunimmt, der individuelle Gefäßradius abnimmt und die Pulswellen vermehrt überlagern.

Der zentrale Blutdruck scheint ein eigenständiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen wie linksventrikuläre Hypertrophie, Atherosklerose und mikrovaskulären Endorganschäden zu sein (10-17). Außerdem lassen sich akute kardiovaskuläre

Ereignisse wie Herzinfarkte und Schlaganfälle besser mit Hilfe des zBD voraussagen (18). Dabei scheint eine zentrale Blutdruckamplitude von über 50mmHg und ein systolischer zBD von über 130mmHg der pathologische Grenzwert zu sein (19, 20). Medikamente zeigen bei gleicher brachialer Blutdrucksenkung unterschiedliche Wirkung auf den zentralen Blutdruck (21-25). So scheinen Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) wie ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten den zentralen mehr als den peripheren Blutdruck zu senken (26). Die medikamentöse Einstellung anhand des zBD ermöglicht dementsprechend jedoch nicht nur eine Dosisreduktion der Antihypertensiva, sondern scheint auch die Prognose der Komplikationen wie beispielsweise einer linksventrikulären Hypertrophie zu bessern (27, 28). Deswegen rückt der zentrale Blutdruck zunehmend in den Fokus zur Diagnose und Therapiekontrolle der arteriellen Hypertonie.

1.2 Historische Aspekte der Blutdruckmessung

Die Geschichte der modernen Blutdruckmessung begann mit Stephen Hales, der bereits 1733 mit seinen höchst invasiven Experimenten zeigte, dass eine Druckdiskrepanz im arteriellen und venösen System von Pferden vorherrscht (29). Dabei führte er genormte Glasrohre in die herznahen arteriellen sowie venösen Gefäße ein und überwachte dabei den Puls und die sinkende Blutsäule, während das Tier ausblutete. Dies war die erste bekannte direkte arterielle Blutdruckmessung und somit ein wichtiger Meilenstein. Sie zeigte jedoch auch die Problematik der Invasivität auf. Diese ist auch heute noch von großer Relevanz und unterstreicht die Notwendigkeit von verlässlichen, nicht-invasiven Messmethoden. Der Tübinger Professor der Physiologie Karl von Vierordt beschrieb in seinem Werk „Die Lehre vom Arterienpuls“ von 1855, dass man durch einen extern applizierten Druck arterielle Gefäße komprimieren und somit nicht-invasiv den intravasalen Blutdruck abschätzen könne. Basierend auf seinen Entdeckungen entwickelte er den ersten Sphygmographen, mit dem sich die Kontur der Pulswellen darstellen ließ (30). 1860 entwickelte Étienne-Jules Marey, französischer Arzt und Tüftler, einen Sphygmographen, der kein großes Gestell mehr benötigte und deutlich handlicher war (siehe Abbildung 1).

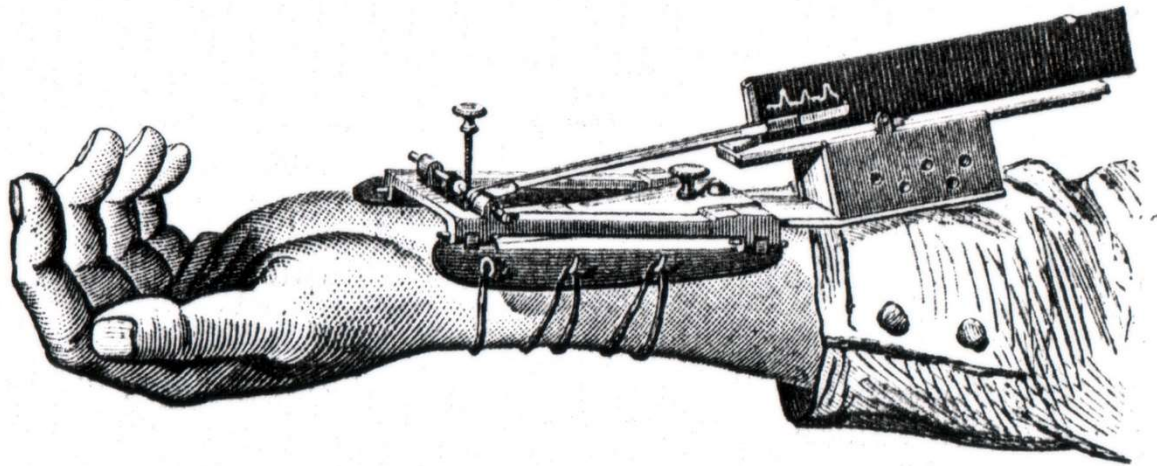


Abbildung 1. Handlicher Sphygmograph zur Ermittlung der Pulswelle an der Arteria radialis nach Marey. Aus: Marey, Etienne-Jules: *Pression et vitesse du sang. Physiologie Experimentale*, Paris: *Pratique des hautes etudes de M Marey*, 1876

Er beobachtete Pulsänderungen bzw. Oszillationen und deutete diese korrekt als Änderungen des Blutstromes (31). Beide Geräte basierten auf dem Prinzip der mechanischen Umleitung der lokalen Druckänderung auf Maßpapier und eigneten sich dadurch hervorragend zur genauen Ermittlung des Pulses. Der exakte Blutdruck ließ sich jedoch dadurch eher abschätzen, als tatsächlich ermessen (32). Erst dem österreichischen Arzt Samuel Siegfried Karl Ritter von Basch gelang es 1881 mit seinem Quecksilber-Manometer den systolischen arteriellen Blutdruck relativ genau darzustellen. Dazu benutzte er einen mit Flüssigkeit gefüllten Ball, der mit dem Manometer verbunden war, um die Arteria radialis bis zur distalen Pulslosigkeit zu komprimieren und las dabei den dazu notwendigen Druck ab (33). Der Turiner Kinderarzt Scipione Riva-Rocci entwickelte dieses Prinzip weiter, benutzte jedoch eine zirkuläre luftgefüllte Manschette – dem Vorläufer unseres heutigen Sphygmomanometers. Diese Technologie verdrängte vorerst die Sphygmographie, da sie den Blutdruck besser abbildete und einfacher zu handhaben war. Im Schatten der sphygmomanometrischen Blutdruckmessung legte der Münchner Physiologe Otto Frank, auch bekannt als Namensgeber des Frank-Starling-Mechanismus, den Grundstein der Pulswellenanalyse (PWA): Er determinierte 1905 in seinem Werk „Der Puls in den Arterien“ den Einfluss der Reflexionen der Pulswelle an der Iliakalgabel, errechnete die dafür benötigte Zeit und bestimmte so die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) (34, 35). Er ging davon aus, dass die Pulswelle die komplexen Überlagerungen von anterograd sowie retrograd verlaufenden Wellen sind, die vor allem durch die Elastizität der Gefäße sowie deren Verzweigungen gebildet werden. Bahnbrechend

war seine Erstbeschreibung einer zentralen Pulswelle, errechnet mit Hilfe der radialen Pulswelle und einer auf der Fourier-Transformation basierenden Transferfunktion, die auch heute noch teilweise Anwendung in Transferfunktionen findet (siehe Abbildung 2).

Tabelle 2.

Dauer der Reflexionserhebungen in den Versuchen vom 4. VIII. 03 und 30. VII. 04. (S. Schema Fig. 26.)

Puls	0—1	1—2	2—3
4. VIII. 03			
VI. 2.	0,134	0,151	
IX. 2.	0,182	0,193	
X. 1.	0,183	0,197	0,205
30. VII. 04			
33	0,119	0,184	

Mir scheint es zweifellos zu sein, dass diese Erhebung durch eine Reflexion, welche die von der Aorta ausgegangene Druckwelle an ziemlich bestimmten Punkten des Kreislaufes erfährt,

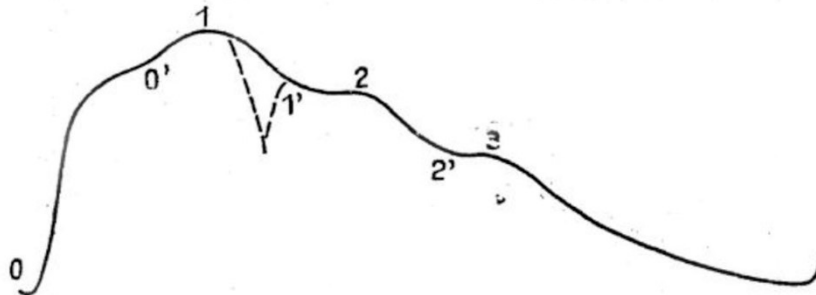


Abbildung 2. Darstellung der zentralen Pulswelle nach Frank. Aus: Frank, Otto: Der Puls der Arterien, 1904

Der zentrale Blutdruck sowie Parameter aus der Pulswellenanalyse wie die Pulswellengeschwindigkeit oder dem Augmentationsindex sind neuen Erkenntnissen zur Folge dem peripheren Blutdruck in der Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen und akuten Ereignissen wie Myokardinfarkten überlegen (10-15, 36). Daher rückte die Pulswellenanalyse im 21. Jahrhundert wieder vermehrt in den Fokus der Wissenschaft.

1.3 Bekannte Messmethoden des zentralen Blutdruckes

1.3.1 Invasiv

Die genaueste Messung des zentralen Blutdruckes erhält man nach wie vor durch eine invasive intraarterielle Messung mit Hilfe eines Katheters. Dieser wird in eine Arterie, meist femoral oder radial, eingeführt und vor das Herz in die Aorta ascendens geschoben. Die dort vorherrschenden Druckänderungen werden in einem Druckumwandler in ein elektrisches Signal transformiert und als Druckkurve sowie Absolutwerte in mmHg ausgegeben. Aufgrund von möglichen Komplikationen wie Hämatomen, Blutungen, Thrombosen, Dissektionen, Vasospasmen und weiteren, wird die Indikation zur alleinigen Blutdruckmessung kritisch gesehen. Daher wird die Untersuchung vor allem im Rahmen einer Koronarangiographie oder einer intensivmedizinischen Beobachtung durchgeführt (37). Nicht-invasive Messmethoden werden in diesem Rahmen mit Invasiven verglichen, um ihre Genauigkeit zu überprüfen.

1.3.2 Nicht-invasiv

Ansatzpunkt der nicht-invasiven Messung des zentralen Blutdruckes ist die Erfassung der peripheren Pulswelle und Umrechnung auf die zentrale Pulswelle mit Hilfe verschiedener Algorithmen. Dabei wird die periphere Pulswelle tonometrisch (SphygmoCor) oder oszillometrisch (VascAssist) radial erfasst und die zentrale Pulswelle mit Hilfe einer Transferfunktion ermittelt. Eine weitere Möglichkeit zur Ermittlung des zentralen Blutdruckes besteht durch Abschätzen anhand des zweiten systolischen Gipfels in der peripheren Pulswelle ohne Transferfunktion mit Hilfe einer sogenannten Linearfunktion. Allerdings ist diese auf den systolischen Blutdruck beschränkt und wird mit sinkendem Blutdruck ungenauer (38).

1.3.2.1 SphygmoCor

Das „SphygmoCor®“ (Firma AtCor Medical, Sydney, Australien) diente in der Studie als Kontrollgerät. Es gilt international als Referenzmethode der nicht-invasiven Messung des zentralen Blutdruckes sowie weiteren Indices der Pulswellenanalyse wie dem Augmentationsindex oder der Pulswellengeschwindigkeit (39-41). Es erfasst die periphere Pulsdruckwelle mit Hilfe eines Applanationstonometers, wie es auch in der

Glaukom-Diagnostik Verwendung findet. Dabei detektiert das Tonometer die Druckänderung über der Arterie während des Blutstromes und gibt diese in Echtzeit an einen Laptop weiter. Die so ermittelte Pulswelle wurde in Echtzeit an einen Laptop mit der firmeneigenen Software in der 9. Version übertragen. Dies ist von besonderer Relevanz, da man die Qualität der Messung direkt einschätzen und falls notwendig nachjustieren kann. Unter Verwendung der so erhaltenen peripheren Pulswelle sowie des vorher gemessenen brachialen Blutdruckes errechnet das SphygmoCor die zentrale Pulswelle sowie den zentralen Blutdruck. Der brachial gemessene Blutdruck wird dabei zur Kalibrierung benötigt. Zur Berechnung wird eine per Autoregressionsfunktion ermittelte Transferfunktion genutzt. Die Transferfunktion selbst ist gut invasiv validiert, sodass die häufigste Fehlerquelle die Kalibrierung und damit der brachiale Blutdruck darstellt (42-45). Der nicht-invasiv gemessene zentrale Blutdruck mit dem SphygmoCor zeigte eine gute Korrelation zum invasiv gemessenen zentralen Blutdruck (39, 41, 46-48). Eine Referenzwertstudie für weiße Europäer ermittelte pathologische Schwellenwerte von 60mmHg für die periphere und 40mmHg für die zentrale Pulsdruckamplitude sowie einen Augmentationsindex von 90% peripher und 30% zentral (49). Eine großangelegte Studie mit über 60.000 Teilnehmenden bestätigte die Größenordnung mit einem diagnostischen Schwellenwert von 65mmHg für den peripheren Pulsdruck (50).

1.3.2.2 VascAssist 2

Der „VascAssist 2®“ (Firma iSYMED GmbH, Butzbach, Germany) ermittelt die Pulswelle oszillometrisch mit Hilfe von Blutdruckmanschetten. Das Gerät ist im „zentralen Modus“ zur Ermittlung des zentralen Blutdrucks und der Pulswellenanalyse geeignet, kann jedoch auch den Knöchel-Arm-Index für die pAVK-Diagnostik bestimmen (51, 52). Im Vergleich zum Tonometer wird dabei kein Sensor gezielt der Arterie aufgelegt, sondern luftgefüllte Manschetten zirkulär um den Oberarm und proximal um das Handgelenk beidseits angelegt. Die Untersuchung läuft vollautomatisch ab und ist dadurch weitgehend untersucherunabhängig. Die Manschetten sind durch einen Schlauch mit einem empfindlichen Sensor im VascAssist verbunden, der kleinste Druckänderungen detektieren kann. Beim Messvorgang wird die Manschette 20-30 mmHg über den systolischen Druck aufgepumpt, um die Arterie vollständig zu komprimieren. In diesem Zustand ist kein Blutfluss möglich. Nun wird schrittweise der Manschettendruck reduziert, während

kleinste Schwingungen, die Oszillationen, die vor allem vom Füllungszustand der Arterie abhängig sind, registriert werden. Die Rohdaten werden gefiltert, um Artefakte durch kardiale Oszillationen oder unregelmäßige Pulswellen zu reduzieren (53). Unterschreitet der Manschettendruck den systolischen Blutdruck ist ein Blutstrom wieder möglich. Dabei könnte man bei paralleler Auskultation nach Korotkow nun Strömungsgeräusche vernehmen. Zusätzlich nimmt die Oszillationsamplitude zu. Das Amplitudenmaximum der Oszillationen entspricht dabei dem mittleren arteriellen Druck, da dort die Arterie die höchste Compliance aufweist (54, 55). Die Ermittlung des systolischen und diastolischen Blutdruckes ist im Gegensatz zum mittleren arteriellen Druck ungenau, da dort trotz Filterfunktionen suprasystolische und subdiastolische Störoszillationen vorherrschen, die eine genau Determination der Druckgrenze erschweren (56). Allerdings lassen sich die Druckgrenzen anhand der Oszillationsamplitude abschätzen. So liegen der systolische annäherungsweise bei 59% und der diastolische arterielle Blutdruck bei 72% der maximalen Oszillationsamplitude.

Oszillometrische Messverfahren sind sowohl mathematisch als auch klinisch am Beispiel anderer Geräte wie des Vicorders (Firma Skidmore Medical, Bristol, UK), ARCSolver (Austrian Institute of Technology, Vienna, Austria) oder dem Arteriograph (Firma TensioMed, Budapest, Ungarn) validiert (42, 52, 53, 57-59). Der VascAssist 2 wurde bereits invasiv validiert. Hier zeigte sich bei 75 untersuchten Personen im Vergleich zum invasiv gemessenen zentralen Blutdruck bei Abweichungen des systolischen Blutdrucks von -4 ± 12 mmHg (-3 ± 10 %) und des diastolischen Blutdrucks von -6 ± 10 mmHg (-9 ± 14 %) eine gute Validität (60).

1.4 Physiologie des arteriellen Systems

1.4.1 Aufbau und Funktion des arteriellen Gefäßsystems

Das Arterielle System dient der Verteilung des Blutes im gesamten Körper, nachdem es in der Lunge mit Sauerstoff angereichert und aus dem linken Herzventrikel getrieben wurde. Dabei verzweigt es sich immer mehr: Man spricht metaphorisch von einem Arterienbaum, bei dem die Aorta den Stamm und die Kapillaren die Blätter darstellen. Im Gegensatz zu einem starren Rohr sind die Arterien flexibel und können ihren Muskeltonus und damit den Durchmesser variieren, wodurch sie einen wesentlichen Einfluss auf den kontinuierlichen Blutstrom und die Blutdruckregulation haben.

Die großen Arterien, also die Aorta und deren große Äste, sind relativ elastisch und dehnen sich unter der Blutvolumenbelastung während der Systole auf. Auf diese Weise können sie bis zu 50% des Schlagvolumens zwischenspeichern. In der Diastole wird dieses Blut dann durch die Retraktionskräfte der Gefäßwand in die Peripherie gedrückt. Durch diesen sogenannten Windkessel-Mechanismus werden die Druck- und Volumenschwankungen der Herzarbeit weitestgehend ausgeglichen. Man bezeichnet dies als Dämpfungsfunktion.

Da das Blut im arteriellen System bei der nächsten Systole nicht aus dem Stillstand beschleunigen werden muss, führt die Windkessel-Funktion auch zur einer Entlastung des linken Herzens (61). In der Diastole wird Blut auch retrograd in Richtung Herz geleitet, wo es bei geschlossener Aortenklappe in die beiden Koronargefäße einfließt und die Blutversorgung des Herzmuskels sicherstellt (62). Zunehmende Gefäßsteifigkeit, zum Beispiel im Rahmen einer Atherosklerose, schränkt diese Dämpfungsfunktion jedoch ein. Daraus können neben einer kardialen Mehrbelastung und damit verbundener konsekutiver Hypertrophie des Myokards auch eine eingeschränkte kardiale Blutversorgung und gestörte Mikrozirkulation an Endorganen wie den Nieren oder dem Gehirn resultieren (63). Die Arterien mittleren Kalibers haben weniger elastische Fasern und dafür dicht gelagerte Bündel von glatter Muskulatur. Diese können vom Körper über das vegetative Nervensystem mittels Sympathikus und Parasympathikus sowie durch bestimmte Medikamente reguliert werden und dadurch den peripheren Widerstand den körperlichen Anforderungen anpassen. Diese Modellanschauung wird der Realität nur bedingt gerecht und so findet zwischen den unterschiedlichen Arterientypen ein fließender Übergang statt.

1.4.2 Die Pulswelle

Mit jedem Herzschlag stößt das Herz Blut und damit auch zwei Arten von Pulswellen in das arterielle System aus. Die durch die Herzarbeit bedingten Schwankungen des Blutflusses werden als Strompuls bezeichnet (siehe Abbildung 3). Als Druckpuls versteht man die Druckänderungen im Gefäß aufgrund des schwankenden Blutvolumens. Da im weiteren Verlauf der Arbeit vor allem der Druckpuls betrachtet wird, impliziert aus Gründen der Übersicht und falls nicht anderweitig deklariert die Pulswelle den Druck- und nicht den Strompuls. Die Pulswelle besteht aus mehreren Komponenten: Wie eine akustische Welle hat sie eine Frequenz, Amplitude und kann

reflektiert, überlagert, gedämpft und verstärkt werden. Bei einer Herzfrequenz von 60/min entspricht die Grundfrequenz 1 Hz. Durch Reflexionen der vorangegangenen Herzschläge können diese jedoch ein Vielfaches der Grundschiwingung annehmen. Dies geschieht generell an Bifurkationen, jedoch vor allem am Übergang der kleinen Arterien in die Arteriolen (64).

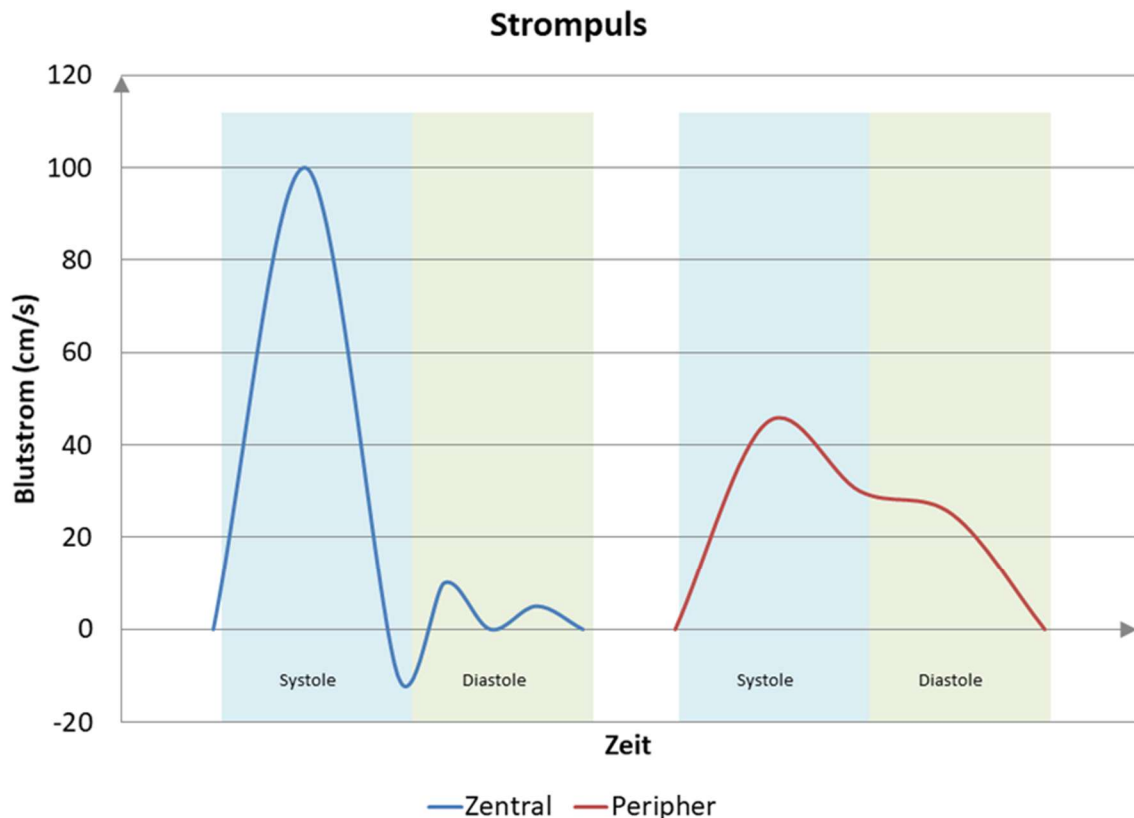


Abbildung 3. Schematische Darstellung des Strompulses. Durch die Windkesselfunktion der großen Arterien entsteht in der Peripherie ein relativ gleichmäßiger Blutfluss.

Die Geschwindigkeit des Druckpulses nennt man Pulswellengeschwindigkeit (PWV). Nach der Moens-Korteweg-Gleichung ist die PWV vor allem von der Elastizität der Arterienwand abhängig:

$$PWV [m/s] = \sqrt{\frac{E * h}{2r\rho}}$$

- E: Elastizitätskoeffizient [N/m²]
- h: Wanddicke [m]
- r: Enddiastolischer Radius [m]
- ρ: Dichte des Blutes [kg/m³]

Auch wenn diese Formel unter der Annahme von konstantem Durchmesser, Wanddicke und Blutdichte nur begrenzt in die Realität übertragbar ist, zeigt sie den negativen Zusammenhang von PWV zum Elastizitätskoeffizienten auf: je starrer die Gefäße, desto höher die PWV. Bei Gesunden beträgt die PWV in der aufsteigenden Aorta 4-5 m/s, Aorta abdominalis 5-6 m/s und iliakal sowie radial 8-9 m/s. Im Alter und bei zunehmender Gefäßsteifigkeit kann die PWV auf über 12 m/s ansteigen – im Schnitt liegt sie bei über 70 Jährigen bei knapp 11 m/s (65, 66). Dies ist unter anderem darin begründet, dass die Gefäße mit den Jahren das für die Elastizität verantwortliche Elastin zunehmend mit weniger elastischem Kollagen ersetzen. Dies führt jedoch nicht nur zu schnelleren anterograden, sondern auch reflektierten und somit retrograden Fortleitung der Pulswelle.

Es besteht die gängige Lehrmeinung, dass die Aufsummierung der reflektierten Wellen zu einer großen reflektierten Welle maßgeblichen Einfluss auf die zentrale Pulskontur habe. In dieser Modellvorstellung bezeichnet man den Zeitpunkt, an dem die reflektierte Welle die aufsteigende Aorta erreicht, den Inflektionspunkt (siehe Abbildung 4). Dieser bewirkt eine Augmentation über die initiale Druckwelle hinaus und führt zum maximalen Druck – dem systolischen Blutdruck. Der dadurch entstehende zweite Gipfel wird auch „second systolic peak“ (SSP) genannt. Der Druckanstieg ab dem Inflektionspunkt wird als Augmentationsdruck (AD) bezeichnet. Sind die Gefäße nun beispielsweise altersbedingt steifer, tritt der Inflektionspunkt auf Grund einer schnelleren Reflexion der Pulswelle früher in der Systole auf und verstärkt hierdurch den „second systolic peak“ (67, 68).

Tyberg et al. konnte im Tierversuch zeigen, dass die sogenannte „reflektierte Welle“ tatsächlich jedoch zuerst zentral und erst später peripher entsteht und hierdurch nicht allein durch eine Reflexionswelle erklärbar ist (69). Die Arbeitsgruppe entwickelte ein Modell, in dem der „second systolic peak“ führend auf der Reservoir-Funktion der großen Gefäße basiert und bietet somit eine physiologisch plausible Erklärung. So ist eine diastolische Hypertension durch eine Veränderung des Reservoir-Druckes und ein systolischer Bluthochdruck durch ein Zusammenspiel von erhöhtem proximalen Aortenwiderstand, Wellenreflexion und erniedrigte Compliance der Aorta erklärbar (70).

Das modifizierte Westerhof-Modell des VascAssist, das in Kapitel 1.4.3 näher erläutert wird, stützt diese Theorie (71). In einer Simulation zeigte sich die zentrale Pulskontur entgegen der teilweisen Okklusion des Arterienbaumes robust, sodass selbst bei Okklusion der Arm-, Bein- und Hirnarterien der „second systolic peak“ nachweisbar war.

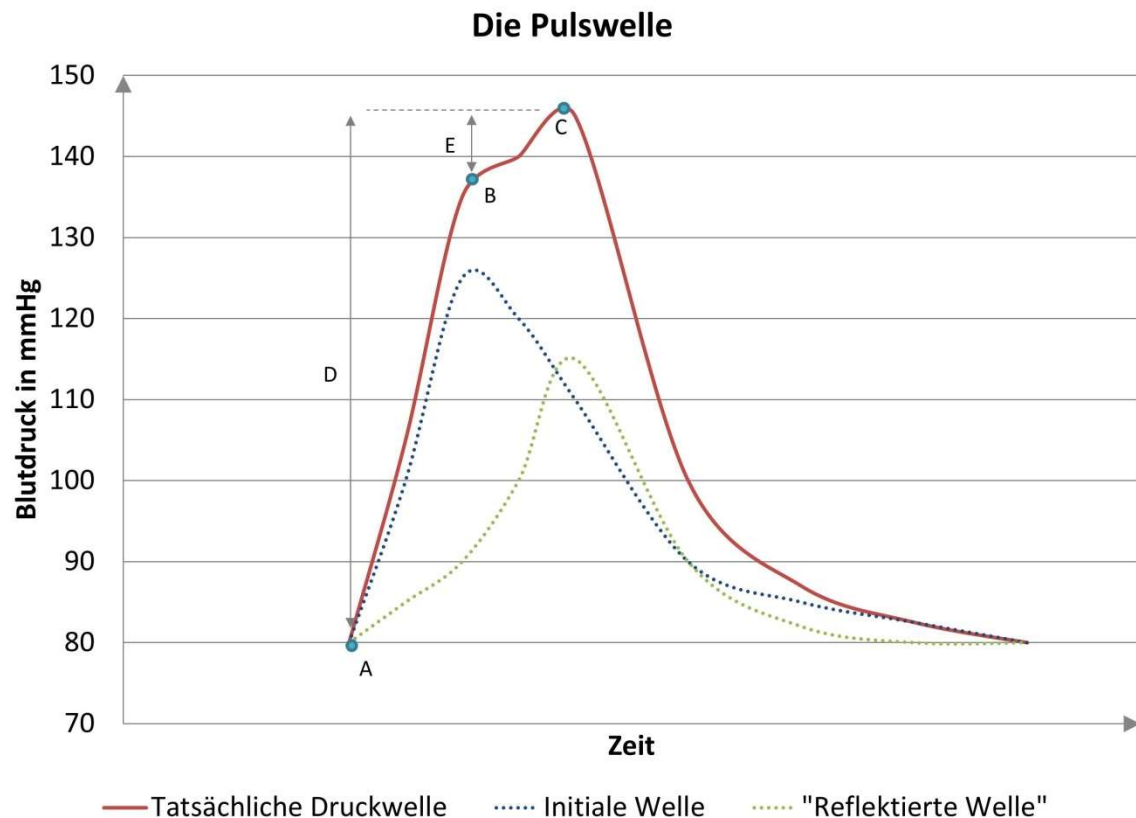


Abbildung 4: Schematische Darstellung der herznahen Pulswelle nach der umstrittenen Theorie einer einzelnen, großen, „reflektierten Welle“. A: Enddiastolischer Blutdruck, B: Inflektionspunkt, C: Second systolic Peak (SSP) und damit maximaler systolischer Blutdruck (SBD), D: Pulsdruck (PD, entspricht C-A), E: Augmentationsdruck

Der prozentuelle Anteil des Augmentationsdruckes am Pulsdruck nennt man Augmentationsindex (Aix).

$$Aix = \frac{PD}{AD} * 100$$

- Aix: Augmentationsindex
- PD: Pulsdruck [mmHg]
- AD: Augmentationsdruck [mmHg]

Neben der Pulswellengeschwindigkeit und der Körpergröße ist auch der Inflektionspunkt von der Herzfrequenz abhängig. Eine geringere Herzfrequenz verlängert die Ejektionszeit und damit auch den Blutdruck des Herzens, bei konstanter Pulswellengeschwindigkeit. Daher wird der Augmentationsindex auch genormt bei einer Herzfrequenz von 75/min (Alx@75) angegeben. Da junge Menschen auch trotz normaler Pulswellengeschwindigkeit bei einem erhöhten Augmentationsindex ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben können, rückt der Augmentationsindex zusammen mit den weiteren Indices der Pulswellenanalyse, wie die Pulswellengeschwindigkeit, zunehmend in den Fokus als prädiktiver Parameter für das kardiovaskuläre Risiko (72). Daher sprach sich die Europäische Hypertonie Gesellschaft bereits 2007 für eine routinemäßige Messung der Pulswellengeschwindigkeit zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos aus (73). Der Augmentationsindex, insbesondere aber der Alx@75, spiegelt vor allem den funktionellen und anatomischen Zustand der peripheren Zirkulation wieder (64). Er scheint deshalb aufgrund der nicht linearen Verschlechterung im Alter für jüngere Menschen mehr Aussagekraft zu besitzen. Für ältere Menschen hingegen ist die Pulswellengeschwindigkeit als Diagnoseparameter geeigneter (10). Aus technischer Sicht kommen für die jeweiligen Messungen sowohl die Tonometrie als auch die Oszillometrie in Frage (58).

1.4.3 Transferfunktion und Arteroid

Zur nicht-invasiven Ermittlung des zentralen Blutdruckes sowie den Indices der PWA muss man aus der peripher ermittelten Pulswelle die zentrale Pulswelle rekonstruieren. Entscheidend hierfür ist eine Modellvorstellung, die das komplexe Gefäßsystem und ihre physikalischen Eigenschaften berechenbar macht. Westerhof und Noordergraaf schufen 1969 ein Modell, in dem der arterielle Baum in 121 Segmente aufgeteilt wurde (74). Jedem einzelnen Segment können dabei Komponenten analog eines elektrischen Schaltkreises zugeordnet werden: ein Widerstand, ein Kondensator und ein Induktor. Der arterielle Gefäßwiderstand und die träge Eigenschaft des dickflüssigen Blutes werden dabei durch in Serie geschaltete Widerstände und Induktoren dargestellt. Als Kondensator kann man die Nachgiebigkeit der Gefäße und damit verbundener gespeicherter Energie interpretieren. Dadurch erhält man ein Modell des Arterienbaums, mit dessen Hilfe man den physiologischen Verlauf der Pulswelle und damit die Grundlage zur

Berechnung des zentralen Blutdruckes kalkulieren kann. Die Gesamtzahl der Segmente war dabei vor allem durch die damalige Rechenleistung der Computer limitiert, was zu Ungenauigkeiten geführt hatte. Da mit jedem Segment Glättungsprozesse notwendig waren, wurde die PWA mit der Entfernung zunehmend unrealistischer (75). Zusätzlich zeigte sich im Westerhof-Modell ein inkonstanter diastolischer Blutdruck und eine grundsätzlich unterschätzte Pulswellengeschwindigkeit (75).

Um aus der peripheren die zentrale Pulswelle abzuleiten, benötigt man eine Transferfunktion. Diese ist ein Begriff aus der Systemtheorie und beschreibt eine Funktion, mit deren Hilfe man ein Eingangssignal in das davon linear abhängige Ausgangssignal umwandeln kann (76). Wurden Transferfunktionen einzelner Testpersonen gemittelt, um eine Übertragbarkeit auf die Allgemeinbevölkerung zu erhalten, spricht man von einer generalisierten Transferfunktion. Viele der bisherigen Ansätze für den Transfer der peripher ermittelten Pulskontur basierten dabei auf einer Fourier-Transformation. Diese wies jedoch insbesondere bei kleinen Datensätzen unter 20 Teilnehmenden Ungenauigkeiten auf (75, 77, 78). Doch auch bei größeren Datensätzen zeigte sich nur eine unwesentliche Besserung der Generalisierbarkeit bei Einsatz einer generalisierten Transferfunktion (79). Daneben ist es für die Fourier-Transformation notwendig, die pulsabhängige Änderung der Pulskontur als Sinuswelle zu interpretieren. Im weiteren Rechnungsprozess resultiert hieraus eine potentielle Fehlerquelle, die durch sogenanntes „Unwrappen“ umgangen werden kann, jedoch nicht bei jeder Studie zum Einsatz kommt (80). Dies scheint jedoch für die Bestimmung des zentralen Blutdruckes im Vergleich zur Ermittlung des Augmentationsindex oder der Pulswellengeschwindigkeit eine untergeordnete Rolle zu spielen, da für den zentralen Blutdruck vor allem Informationen aus dem niederfrequenten Bereich der Pulswellenanalyse benötigt werden (80). Trotz der beschriebenen Schwächen kann eine generalisierte Transferfunktion, wie auch beim SphygmoCor, grundsätzlich eine zufriedenstellende Ermittlung des zentralen systolischen Blutdruckes abliefern (43, 75, 77).

Schumacher et al. entwickelten 2017 das Westerhof Modell weiter (71). Unter besserer Rechenleistung konnte auf das Zusammenlegen von Segmenten weitestgehend verzichtet und die Gesamtzahl von 121 auf 711 gesteigert werden (siehe Abbildung 5) (71, 81).

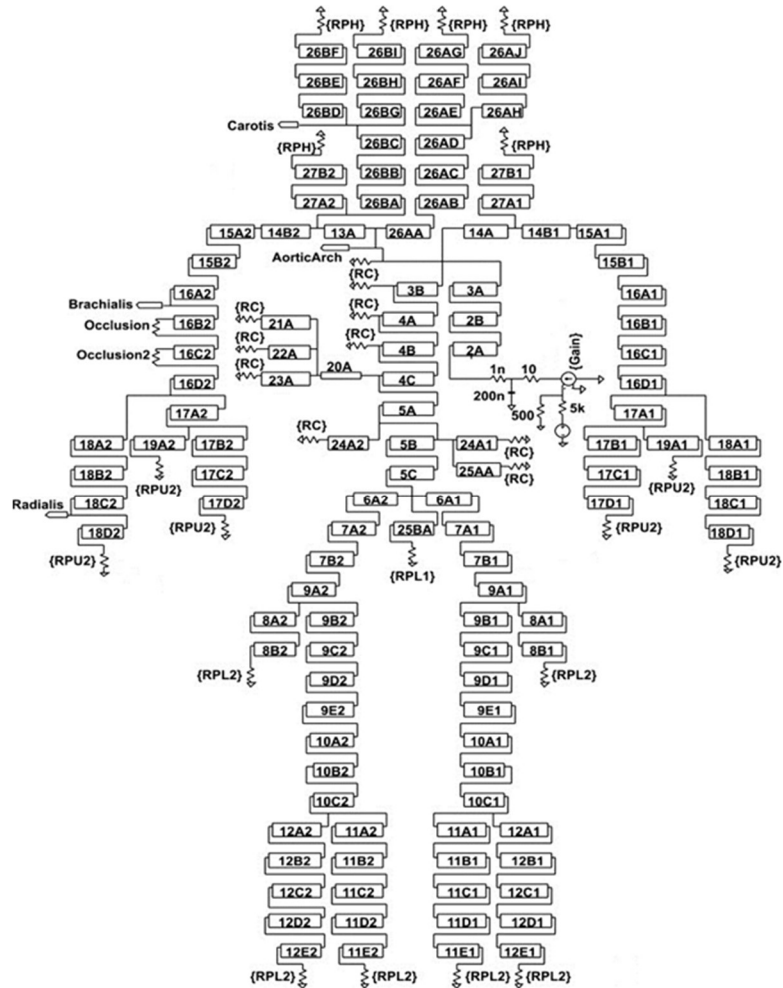


Abbildung 5: Reproduziertes Westerhof Model nach Schumacher, modifiziert durch Halder

Die vorbestehenden Limitationen ließen sich hierdurch positiv beeinflussen: Die Pulswellenanalyse blieb auch in der Peripherie realistischer, der diastolische Blutdruck wich nur noch leicht ab und die Pulswellengeschwindigkeit wurde weniger unterschätzt (71). Zusätzlich wurde eine Individualisierung der Transferfunktion möglich, die probandenabhängige Differenzen wie auch pathologische Veränderungen mit einbeziehen kann. Möglich macht dies ein neuronales Netz, das einen sich selbst optimierenden Algorithmus betreibt, der die Korrelation zwischen gemessener und simulierter Pulswellenkontur als Fitnessfunktion anstrebt (siehe Abbildung 6). Eine solch individuelle Transferfunktion kommt beim VascAssist unter dem Namen „Arteroid“ zum Einsatz und konnte bereits in anderen Studien erfolgversprechende Ergebnisse mit einer signifikanten Überlegenheit bezüglich der Messgenauigkeit des zentralen Blutdruckes und zentralen Pulsdruckes liefern (82, 83).



Abbildung 6: Abbildung aus dem „VascViewer 2“. Unter Einsatz eines neuronalen Netzwerkes werden die Eigenschaften der einzelnen Gefäßsegmente modifiziert, sodass die errechnete Pulskontur (rot) sich der Fitnessfunktion angleicht. Diese wird aus den Informationen der rechts (grün) und links (gelb) gemessenen Pulskontur an Ober- und Unterarm abgeleitet.

1.5 Fragestellung

Das SphygmoCor ist ein international etabliertes Gerät zur nicht-invasiven Bestimmung des zentralen Blutdruckes sowie weiteren Parametern wie der Pulswellengeschwindigkeit. Das Applanationstonometer ist invasiv gut validiert, spielt jedoch wie die nicht-invasive Bestimmung des zentralen Blutdruckes allgemein im klinischen Alltag noch eine untergeordnete Rolle. Die Notwendigkeit einer ausführlichen Einarbeitung und eine zeitintensive, fehleranfällige sowie letztendlich sehr untersucherabhängige Messung bei schwierigen Verhältnissen wie zum Beispiel im Rahmen einer Adipositas oder eines Vorhofflimmerns, kommen hierfür als Grund in Frage.

Mit dem VascAssist steht uns ein neues oszillometrisches Messverfahren des zentralen Blutdruckes zur Verfügung. Es läuft vollautomatisch ab, ist dadurch untersucherunabhängig, benötigt keine besondere Einarbeitung und führt autonom eine Kalibrierung durch. Eine erste invasive Validierung zeigte eine vielversprechende Messgenauigkeit (60).

Ziel der Arbeit ist es den zentralen Blutdruck mit beiden nicht-invasiven Messmethoden in einem breiten Kollektiv zu ermitteln und zu vergleichen. Besonderen Stellenwert haben dabei auch mögliche Einflüsse von Diagnosen oder Medikamenten auf die Messgenauigkeit.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studienteilnehmer

Die Untersuchungen fanden an gesunden Versuchspersonen und stationären Patientinnen und Patienten der Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim statt. Die Teilnehmenden wurden anamnestisch und per Akteneinsicht auf kardiovaskuläre Erkrankungen überprüft und die aktuelle Medikation, Größe und das Gewicht erfasst. Die Dauermedikation wurde unverändert eingenommen. Als Ausschlussdiagnose wurde eine bekannte arterielle Verschlusskrankung der oberen Extremitäten definiert. Die geplante klinische Studie wurde von der medizinischen Ethikkommission II der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg vorab genehmigt.

2.2 Messmethoden

2.2.1 Ermittlung des Zentralen Blutdruckes mit dem VascAssist 2

Für die oszillometrische Bestimmung des zentralen Blutdruckes wurde ein handelsübliches VascAssist-Gerät (VascAssist 2®, iSYMED GmbH, Butzbach, Deutschland) eingesetzt. Hierfür wurden an beiden Armen Manschetten angelegt. Die Manschettengröße konnte dabei je nach Durchmesser am Oberarm zwischen 21-29cm und 28-37cm gewählt werden. Markierungen an den Manschetten dienten als Auswahlhilfe der richtigen Größe. Für die Messung am Handgelenk wurde eine Manschette von 16-22 cm eingesetzt. Nach einem beidseitigen, vollautomatischen Manschettentest und zweiminütiger Pause wurde zur Kalibrierung der brachiale Blutdruck beidseits bestimmt. Anschließend wurden nach je 30 Sekunden Pause insgesamt dreimal der radiale Blutdruck sowie die Pulskontur parallel erfasst. Die Gesamtuntersuchungszeit betrug etwa 10 Minuten. Die Berechnung des zentralen Blutdruckes mittels Arteroid erfolgte dabei offline mittels der firmeneigenen Software (VascViewer 2, Version 0.99, iSYMED GmbH, Butzbach, Deutschland).

2.2.2 Ermittlung des Zentralen Blutdruckes mit dem SphygmoCor

Zur Pulswellenanalyse mittels Applanationstonometer wurde das „SphygmoCor®“ (AtCor Medical, Sydney, Australien) mit der Software in der 9. Version eingesetzt. Um

eine optimale Vergleichbarkeit zu garantieren und um die fehleranfällige manuelle Blutdruckmessung zu umgehen, wurde zur Kalibrierung der brachiale Blutdruck des VascAssist auf der entsprechenden Seite benutzt (84). Die Pulskontur wurde an der Arteria radialis abgeleitet. Die Untersuchung stoppte entweder automatisch bei ausreichend kongruenter Ableitung der Pulskontur oder musste manuell abgebrochen werden. Die Untersuchung mit dem SphygmoCor wurde mindestens zwei Mal durchgeführt und später gemittelt. Als Qualitätsmerkmal diente der Qualitätsindex, der die Deckungsgleichheit der ermittelten Druckwellen in einer Zahlenskala von 1-100 angibt. Dabei bedeutet ein Qualitätsindex von 100 eine optimale Kongruenz. Empfohlen wird ein Wert von über 80. Eine Kontrolle der Messung wurde durch einen zweiten, unabhängigen Untersucher durchgeführt.

2.3 Studienprotokoll

Die Messreihen wurden anhand der Empfehlungen nach Van Bortel et al. durchgeführt (85). Dabei erfolgte die Untersuchung in einer möglichst reizarmen Umgebung: Fenster sowie Türen blieben geschlossen und eventuelle Mitpatientinnen und Mitpatienten wurden um Ruhe oder aus dem Raum gebeten. Es wurde angestrebt, jede Messung nachmittags und nicht unmittelbar nach dem Essen oder der Einnahme eines koffeinhaltigen Getränkes durchzuführen. Zusätzlich erfolgten die Messungen durch dieselbe Person, die neutral gekleidet war, um einer etwaigen Weißkittelhypertonie vorzubeugen (86, 87). Die Messung mit dem VascAssist begann nach einer Ruhephase im Liegen von mindestens 10 Minuten und subjektivem Entspannungsgefühl. Unmittelbar anschließend erfolgten an jeweils dem gleichen Arm die Messungen mit dem SphygmoCor. Beide Geräte wurden mit den empfohlenen Einstellungen der Herstellfirma betrieben. Die Nutzung der Geräte wurde vor Durchführung der Studie intensiv geübt.

2.4 Statistische Methoden

Die Daten wurden anonymisiert in einer Microsoft Access Datenbank eingepflegt. Zur weiteren Datenanalyse wurde „MedCalc®“ (MedCalc Software Version 17.4, Mariakerke, Belgien) genutzt. Die beiden Messungen des SphygmoCor mit dem höchsten Qualitätsindex wurden jeweils ermittelt und in die weitere Analyse einbezogen. Falls nicht anderweitig deklariert werden die Durchschnittswerte jeweils

mit der Standardabweichung angegeben. Als statistisch signifikant wurde ein Alpha-Fehler von unter 5% angesehen. Da es keine objektiven Kriterien der Messgenauigkeit gibt, wurde vorab keine Mindestübereinstimmung als Zielwert ausgegeben (88). Im Zuge der Studienplanung wurde basierend auf Daten einer Metaanalyse zur nicht-invasiven Bestimmung des zentralen Blutdruckes eine Power-Analyse durchgeführt (39): demnach reicht eine Populationsgröße von 23 Teilnehmenden aus, um bei einem Alpha Fehler von 5% eine Differenz von 8 ± 10 mmHg aufzuzeigen.

Zur weiteren Populationsanalyse der invaliden Datensätze, der Ausreißer sowie zum Nachweis von signifikanten Einflussfaktoren auf die Messgenauigkeit des zentralen Blutdruckes wurden Student's T-Tests, Chi-Quadrat-Tests, ANOVAs oder Regressionsanalysen durchgeführt. Als Goldstandard in der statistischen Auswertung zweier Untersuchungsmethoden hat sich das Vorgehen nach Bland & Altman aus dem Jahre 1986 mittels des nach ihnen benannten Plots bewiesen (89). Dabei wird die Differenz der Untersuchungsergebnisse beider Messmethoden ermittelt und gegen den entsprechenden Mittelwert aufgetragen. Hierdurch wird sowohl die durchschnittliche Übereinstimmung der Verfahren, als auch die Streuung der individuellen Messwertdifferenzen berücksichtigt (90).

3 ERGEBNISSE

3.1 Probandenkollektiv und Dropouts

Von den 126 gescreenten Teilnehmenden mussten vorab 7 bei nicht vorliegender Einverständniserklärung ausgeschlossen werden (siehe Abbildung 7).

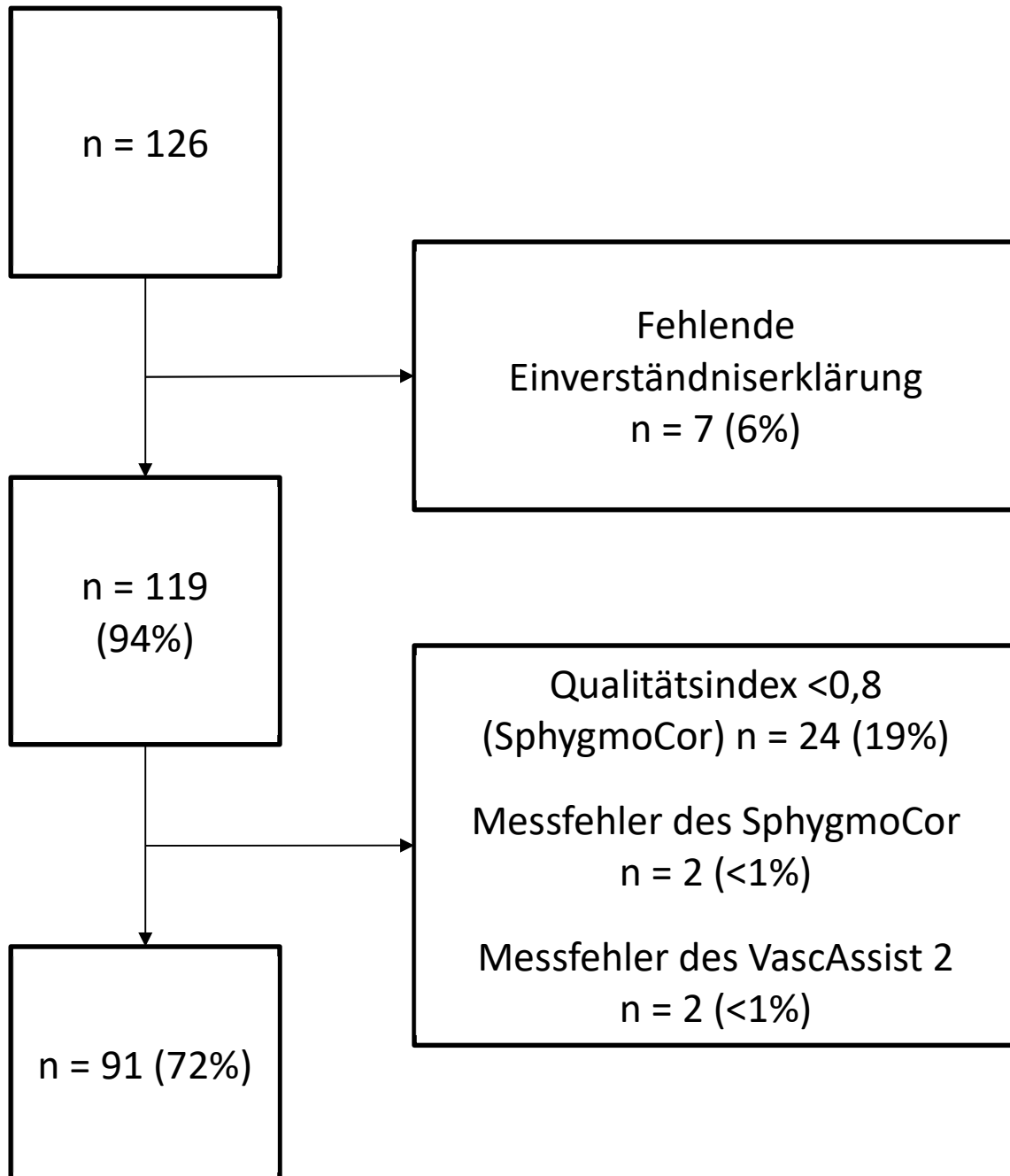


Abbildung 7: Flussdiagramm der Population. Häufigster Grund für einen Ausschluss war die niedrige Qualität in der Messung des SphygmoCor.

Aus den übrigen 119 Messungen konnten 28 nicht zur endgültigen Datenanalyse zugelassen werden. Das entspricht einer Ausschlussrate von 24%. Mit 86%

kristallisierte sich ein zu geringer Qualitätsindex als häufigste Ursache für die Ausschlüsse heraus. Etwa jeder 5. Teilnehmende musste demnach bei unzufriedener Untersuchungsqualität mit dem SphygmoCor ausgeschlossen werden.

Dagegen waren nur zwei Testpersonen nach invaliden Messungen des VascAssist Dropouts. Diese waren jedoch mit einem Durchschnittsgewicht von 111 kg bzw. einem BMI von 37,4 kg/m² adipös, sodass eine Messung mit den vorliegenden Manschetten nicht möglich war. Es bestand begleitend ebenso ein niedriger Qualitätsindex des SphygmoCor von durchschnittlich 0,74. Daher wären diese beiden Versuchspersonen auch auf Grund des niedrigen Qualitätsindex aus der finalen Auswertung ausgeschlossen worden.

Es konnten letztendlich 91 Datensätze in die finale Analyse eingeschlossen werden. Das durchschnittliche Alter betrug 60 Jahre mit einer Standardabweichung von 20 Jahren. 55% waren männlich und 45% weiblich. Durchschnittlich waren die Testpersonen 82 kg (± 18 kg, Spanne von 50 – 125 kg) schwer, 171 cm (± 10 cm, Spanne 152 – 194 cm) groß und der BMI betrug $27,8 \pm 5,7$ kg/m². Brachial lag der Blutdruck systolisch bei 130 mmHg mit einer Standardabweichung von 17 mmHg und diastolisch bei 70 ± 14 mmHg. Alle Teilnehmenden waren weißhäutig.

Verglich man das ausgeschlossene Probandenkollektiv mit den validen Datensätzen fielen einige Unterschiede auf (siehe Tabelle 1). Das Durchschnittsalter der Dropouts war neun Jahre höher ($p < 0,05$). Der brachiale systolische Blutdruck betrug mit durchschnittlich knapp 120 mmHg etwa 10 mmHg weniger ($p = 0,01$). In der Diastole wies der brachiale Blutdruck eine Differenz von 7 mmHg auf ($p < 0,05$). Der brachiale Pulsdruck war entsprechend mit 56 ± 17 mmHg geringer (vs. 60 ± 15 mmHg, $p = 0,31$). Von den ermittelten zentralen Blutdruckwerten war lediglich der mit dem VascAssist ermittelte zentrale diastolische Blutdruck signifikant unterschiedlich. Hier zeigten sich durchschnittlich 7 mmHg niedrigere Werte im Vergleich zu den validen Messungen ($p < 0,05$). Tendenziell war unter den Dropouts auch der zentrale Blutdruck des SphygmoCor systolisch um 8 mmHg ($p = 0,08$) und diastolisch um 4 mmHg ($p = 0,19$) geringer. Der systolische Blutdruck divergierte beim VascAssist ebenfalls um 8 mmHg ($p = 0,07$). Die Differenz des zentralen systolischen Blutdruckes zwischen den beiden Messverfahren ($\Delta zSBD$) zeigte sich auch bei den ausgeschlossenen Teilnehmenden relativ konstant und unterschied sich sowohl absolut als auch prozentual wenig ($-4,4 \pm 4,4$ mmHg vs. $-4,2 \pm 7,6$ mmHg, $p = 0,87$; $-3,9 \pm 3,7$ % vs. $-3,5 \pm 6,4$ %, $p = 0,74$).

Diastolisch war die Diskrepanz dagegen signifikant größer: Die Dropouts hatten einen größeren $\Delta zDBD$ von $3,3 \pm 6,7$ mmHg (vs. $0,6 \pm 4,4$ mmHg, $p < 0,05$) bzw. $5,0 \pm 9,6\%$ (vs. $0,7 \pm 6,7\%$, $p = 0,01$). Der VascAssist schätzte den zentralen Pulsdruck bei beiden Gruppen höher ein: Er lag bei den eingeschlossenen Teilnehmenden bei 50 ± 15 mmHg (vs. 45 ± 15 mmHg (SC), $p < 0,001$) und bei den Dropouts bei 49 ± 19 mmHg (vs. 42 ± 17 mmHg (SC), $p < 0,001$). Demnach war die Differenz des Pulsdrucks beider Messmethoden zwischen beiden Populationen unterschiedlich: $-5,0 \pm 4,5$ mmHg vs. $-7,4 \pm 8,7$ mmHg ($p = 0,06$). Die prozentuelle Abweichung hingegen zeigte einen signifikanten Unterschied auf: Für die validen Datensätze $-13 \pm 12\%$ vs. $-21 \pm 22\%$ bei den Dropouts ($p < 0,05$).

Zusammenfassend war der Blutdruck bereits peripher bei den Dropouts signifikant niedriger. Daraus folgend waren bei beiden Messverfahren ebenfalls alle ermittelten Blutdruckwerte geringer, jedoch nur für den zentralen diastolischen Blutdruck des VascAssist und entsprechend $\Delta zDBD$ statistisch signifikant.

Unter den Dropouts zeigte sich eine vermehrte Einnahme von Betablockern ($p < 0,05$) und Diuretika ($p < 0,05$). Ebenso lag bei ihnen eine KHK ($p < 0,05$), Herzinsuffizienz ($p < 0,05$) und zum Zeitpunkt der Messung vorherrschende Arrhythmie ($p < 0,001$) gehäuft vor. Von den 33 registrierten Arrhythmien mussten 17 ausgeschlossen werden. Statistisch nicht signifikant zeigten die Dropouts sowohl beim SphygmoCor als auch beim VascAssist die Tendenz zu einer höheren Herzfrequenz (SC: 75 ± 17 /min vs. 71 ± 11 /min, $p = 0,15$; VA: 75 ± 17 /min vs. 70 ± 11 , $p = 0,10$).

Tabelle 1: Probandenkollektiv und Dropouts						
		Valide Datensätze (n = 91)		Invalide Datensätze (n = 28)		
	Einheit	Wert	Spanne	Wert	Spanne	p -Wert
Alter	Jahre	60±20	21 – 87	69±13	24 – 91	< 0,05*
Männliches Geschlecht	n	50 (55%)		13 (46%)		0,43
Körpergewicht	kg	82±18	50 – 125	81±21	45 – 120	0,90
Körpergröße	cm	171±10	152 – 194	168±8	150 – 184	0,11
BMI	kg/m ²	27,8±5,7	17,0 – 44,8	28,8±7,5	16,1 – 47,5	0,46
SBD _{brachial}	mmHg	130±17	93 – 181	120±21	97 – 173	0,01*
DBD _{brachial}	mmHg	70±14	37 – 110	63±10	46 – 87	< 0,05*
PD _{brachial}	mmHg	60±15	27 – 109	56±17	31 – 100	0,31
Puls _{SphygmoCor}	/min	71±11	39 – 96	75±17	39 – 115	0,15
Puls _{VascAssist}	/min	70±11	36 – 96	75±17	41 – 113	0,10
Qualitätsindex ¹		0,94±0,05	0,81 – 1,0	0,51±0,28	0 – 0,88	< 0,01*
zSBD _{SphygmoCor}	mmHg	116±18	84 – 170	108±20	82 – 159	0,08
zDBD _{SphygmoCor}	mmHg	71±15	36 – 112	67±11	51 – 98	0,19
zSBD _{VascAssist}	mmHg	120±18	83 – 179	112±22	87 – 168	0,07
zDBD _{VascAssist}	mmHg	70±14	37 – 107	63±9	47 – 81	< 0,05*
zPD _{SphygmoCor}	mmHg	45±15	15 – 99	42±17	22 – 85	0,38
zPD _{VascAssist}	mmHg	50±15	19 – 106	49±19	23 – 92	0,79
ΔzSBD _{SphygmoCor-VascAssist}	mmHg	-4,4±4,4	-20 – 8	-4,2±7,6	-25 – 13	0,87
ΔzSBD _{SphygmoCor-VascAssist}	%	-3,9±3,7	-15 – 7	-3,5±6,4	-16 – 13	0,74
ΔzDBD _{SphygmoCor-VascAssist}	mmHg	0,6±4,4	-13 – 16	3,3±6,7	-13 – 21	< 0,05*
ΔzDBD _{SphygmoCor-VascAssist}	%	0,7±6,7	-18 – 24	5,0±9,6	-22 – 24	0,01*
ΔzPD _{SphygmoCor-VascAssist}	mmHg	-5,0±4,5	-23 – 4	-7,4±8,7	-33 – 7	0,06

$\Delta zPD_{\text{SphygmoCor-VascAssist}}$	%	-13±12	-50 – 8	-21±22	-84 – 13	< 0,05*
Betablocker	n	52 (57%)		22 (79%)		< 0,05*
RAAS-Inhibitor	n	52 (57%)		19 (68%)		0,31
Calcium-antagonist	n	20 (22%)		9 (32%)		0,28
Diuretikum	n	42 (46%)		19 (68%)		< 0,05*
Digitalis	n	1 (1%)		2 (7%)		0,08
Statin	n	44 (48%)		17 (61%)		0,25
Arterielle Hypertonie	n	58 (64%)		25 (89%)		0,01*
Diabetes Mellitus Typ II	n	28 (31%)		14 (50%)		0,06
Arrhythmie ²	n	16 (18%)		17 (61%)		< 0,01*
KHK	n	36 (40%)		17 (61%)		< 0,05*
Herzinsuffizienz	n	42 (46%)		20 (71%)		< 0,05*
Aortenstenose	n	8 (9%)		2 (7%)		0,78
Pulmonale Hypertonie	n	13 (14%)		5 (18%)		0,65
Pacer / ICD	n	15 (17%)		7 (25%)		0,31
Alx	%	15,2±8,0	2,4 – 41,8	18,9±10,2	6,4 – 41,3	0,06
Alx@75	%	13,1±8,4	-4,6 – 44,0	18,0±11,0	-2,5 – 38,7	< 0,05*
PWV (Aortal)	m/s	9,4±10,3	3,4 – 102,2	8,6±4,8	1,8 – 20,5	0,73
AD	mmHg	8,0±5,4	0,5 – 24,6	9,7±6,8	2,5 – 27,5	0,18

BMI: Body Mass Index, SBD: Systolischer Blutdruck, DBD: Diastolischer Blutdruck, PD: Pulsdruck, zSBD: zentraler systolischer Blutdruck, zDBD: zentraler diastolischer Blutdruck, zPD: zentraler Pulsdruck, $\Delta zSBD$: Differenz des zentralen systolischen Blutdruckes (SC – VA), $\Delta zDBD$: Differenz des zentralen diastolischen Blutdruckes (SC – VA), ΔzPD : Differenz des zentralen Pulsdruckes (SC – VA), RAAS-Inhibitor: Renin-Angiotensin-Aldosteron-Inhibitor, KHK: Koronare Herzerkrankung, ICD: implantable cardioverter defibrillator, Alx: Augmentationsindex, Alx@75: Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75/min, PWV: Pulswellengeschwindigkeit., AD: Augmentationsdruck

* Statistisch signifikant ($p < 0,05$)

1 Qualitätsindex des SphygmoCor

2 Arrhythmie zum Zeitpunkt der Untersuchung

3.2 Der zentrale Blutdruck

3.2.1 Der zentrale systolische Blutdruck

Die Durchschnittliche Differenz der systolisch gemessenen Blutdruckwerte durch das SphygmoCor und dem VascAssist beträgt $-4,4 \pm 4,4$ mmHg ($-4 \pm 4\%$) (siehe Abbildung 8).

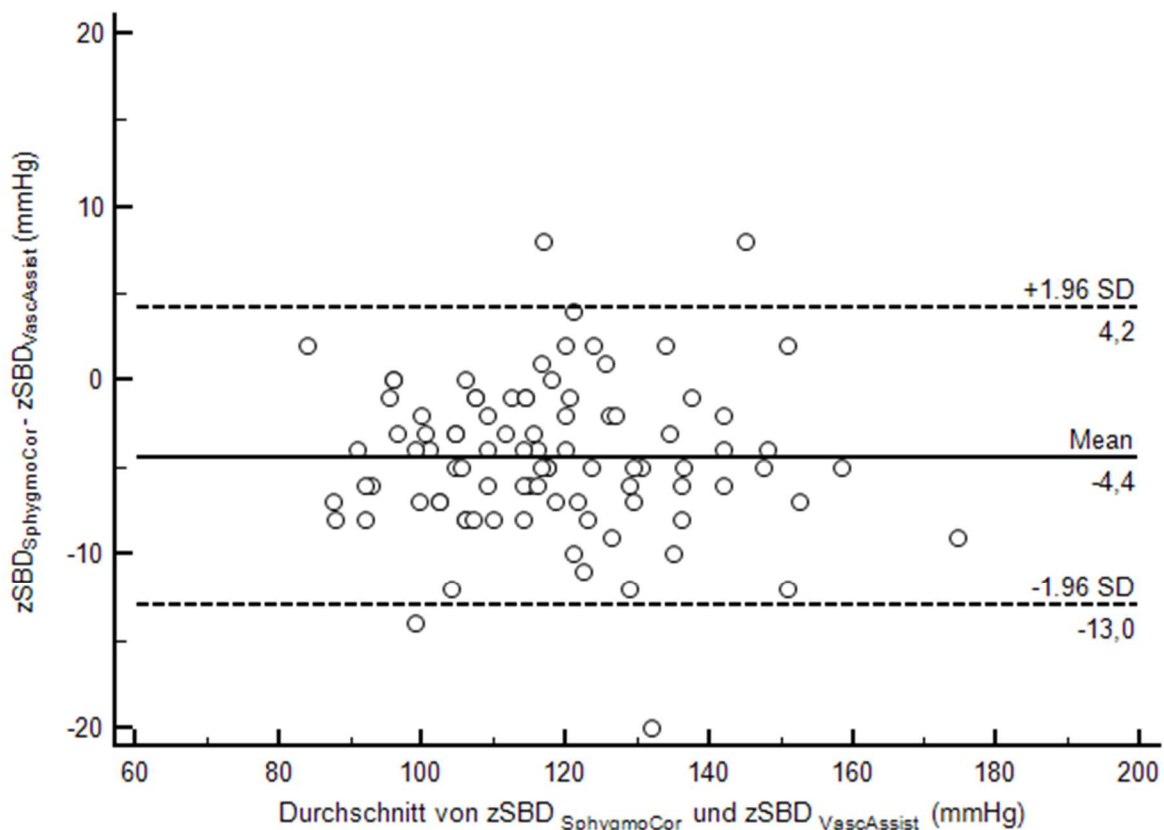


Abbildung 8: Bland-Altman Plot für den zentralen systolischen Blutdruck (zSBD) zwischen SphygmoCor und VascAssist. Durchschnittlich schätzt der VascAssist den zSBD um 4,4 mmHg höher ein.

46% der Testpersonen hatten eine Abweichung des zentralen systolischen Blutdruckes unter 5 mmHg. Entsprechend wiesen 54% eine Abweichung von mindestens 5 mmHg, 9% von mindestens 10 mmHg und eine Messung (1%) über 15 mmHg auf.

Zur Ermittlung des Einflusses des Blutdruckpegels auf die Messgenauigkeit wurden die Datensätze anhand des zentralen systolischen Blutdruckes des SphygmoCor in Quartile eingeteilt. Der Einfluss auf die prozentuelle Abweichung beider Messmethoden wurde jeweils für den systolischen und diastolischen Wert in einem Box-Plot aufgetragen (siehe Abbildung 9).

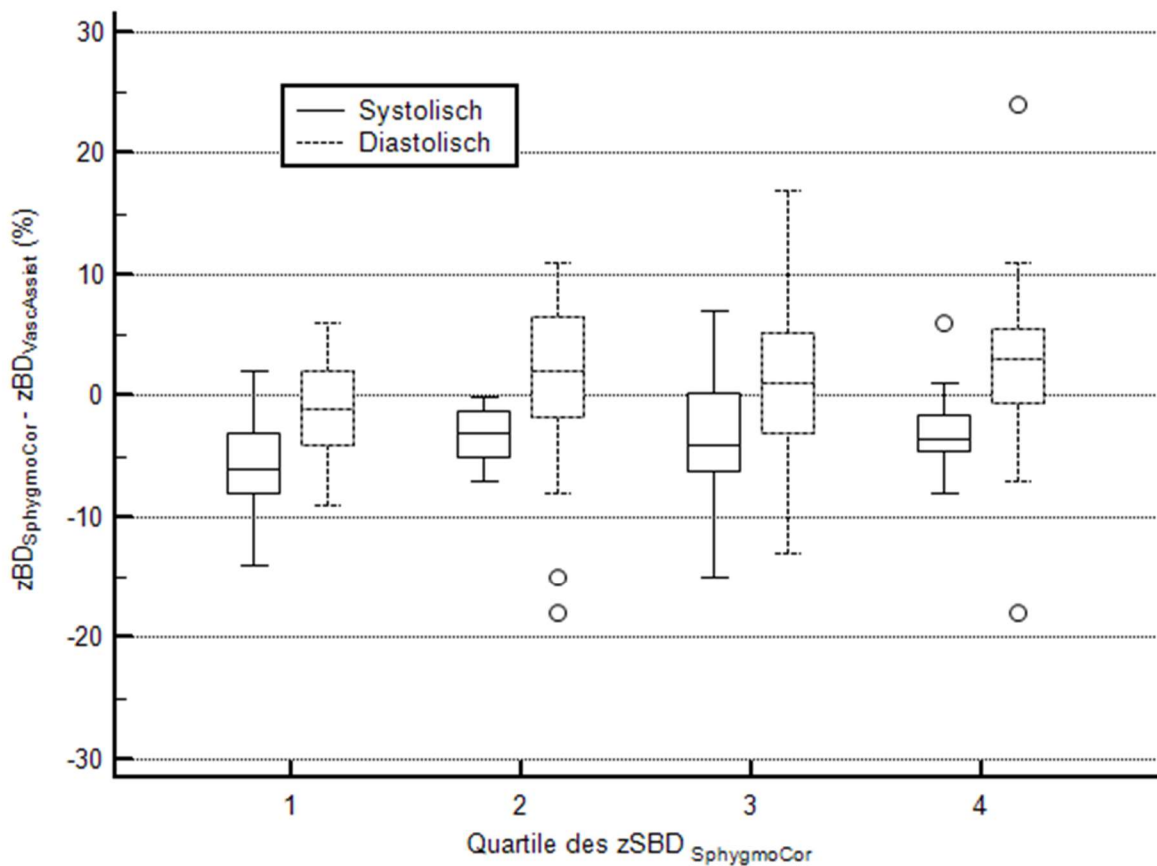


Abbildung 9: Box-Plot mit der prozentuellen Abweichung des zentralen Blutdruckes eingeteilt nach Quartilen des zentralen systolischen Blutdruckes (zSBD) des SphygmoCor. Gruppiert nach systolisch (durchgezogen) vs. diastolisch (gestrichelt). 1. Quartil (n=23) von 84 bis 102mmHg: Systolische Abweichung von $-5\pm 4\%$, diastolische Abweichung von $-1\pm 4\%$. 2. Quartil (n=23) von 103 bis 114 mmHg: Systolische Abweichung von $-4\pm 2\%$, diastolische Abweichung von $1\pm 7\%$. 3. Quartil (n=25) von 115 bis 126mmHg: Systolische Abweichung von $-3\pm 5\%$, diastolische Abweichung von $0\pm 7\%$. 4. Quartil (n=20) von 127 bis 170mmHg: Systolische Abweichung von $-3\pm 3\%$, diastolische Abweichung von $3\pm 8\%$ (Systolisch ANOVA $p = 0,01$; Diastolisch ANOVA $p = 0,38$).

Ein statistisch signifikanter Einfluss der Blutdruckhöhe auf die Messgenauigkeit zeigte sich nicht. Tendenziell neigte der VascAssist bei niedrigerem zentralem systolischem Blutdruck zu einer Überschätzung im Vergleich zu den anderen Quartilen ($-5\pm 4\%$ vs. $-4\pm 2\%$, $-3\pm 5\%$ und $-3\pm 3\%$, $p = 0,10$). Dagegen ließ sich für höhere Blutdrücke eine zunehmende Unterschätzung des zentralen diastolischen Blutdruckes ableiten ($3\pm 8\%$ vs. $1\pm 4\%$, $1\pm 7\%$ und $0\pm 7\%$, $p = 0,38$).

3.2.2 Der zentrale diastolische Blutdruck

Die diastolischen Werte unterschieden sich im Durchschnitt um 1 ± 4 mmHg ($1 \pm 7\%$) (siehe Abbildung 10).

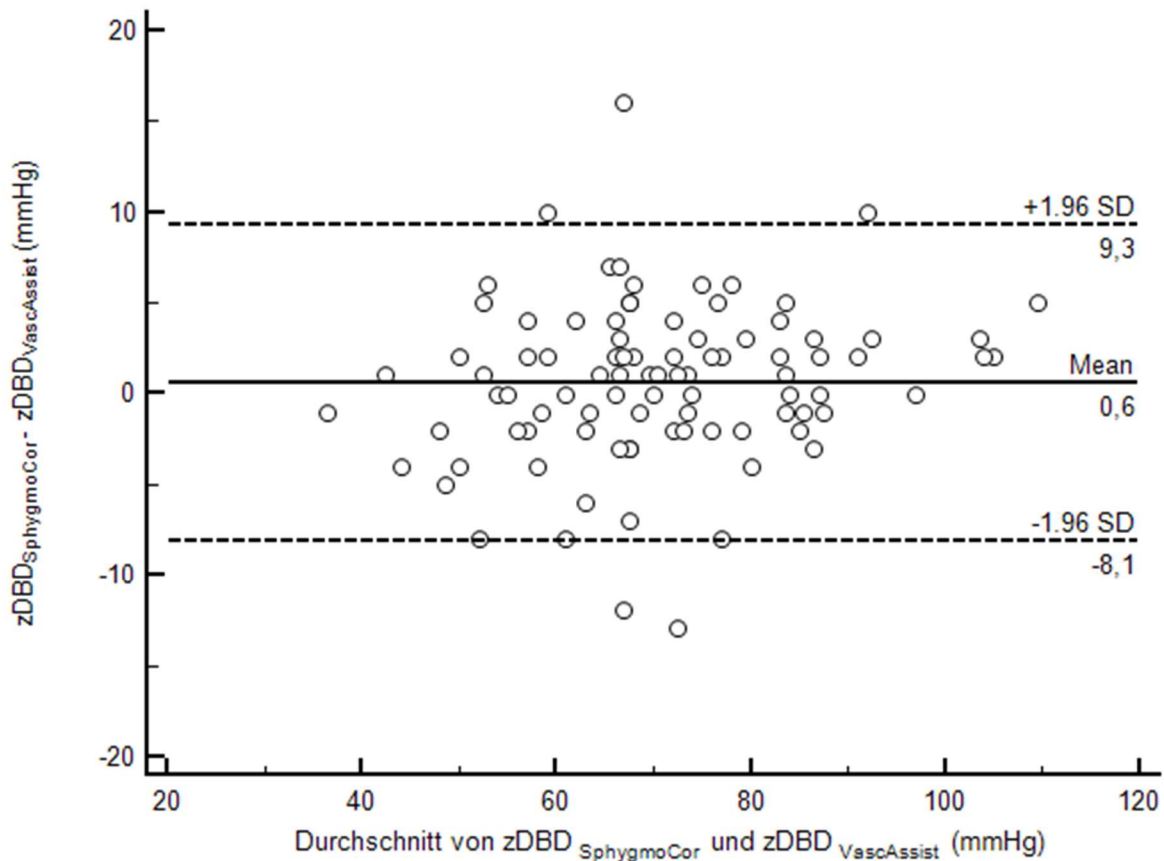


Abbildung 10: Bland-Altman Plot für den zentralen diastolischen Blutdruck (zDBD) zwischen SphygmoCor und VascAssist. Durchschnittlich schätzte der VascAssist den zDBD um 0,6 mmHg niedriger ein.

3.3 Der Pulsdruck

Der brachiale Pulsdruck betrug unter den eingeschlossenen Teilnehmenden 60 ± 15 mmHg. Den pathologischen Schwellenwert von 65 mmHg erreichen 37 Teilnehmenden - das entspricht 41% (50).

Durchschnittlich gab das SphygmoCor einen zentralen Pulsdruck von 45 ± 15 und der VascAssist einen zentralen Pulsdruck von 50 ± 15 aus. Der VascAssist schätzte demnach den Pulsdruck im Schnitt $5,0 \pm 4,5$ mmHg höher ein ($p \ll 0,001$) (siehe Abbildung 11).

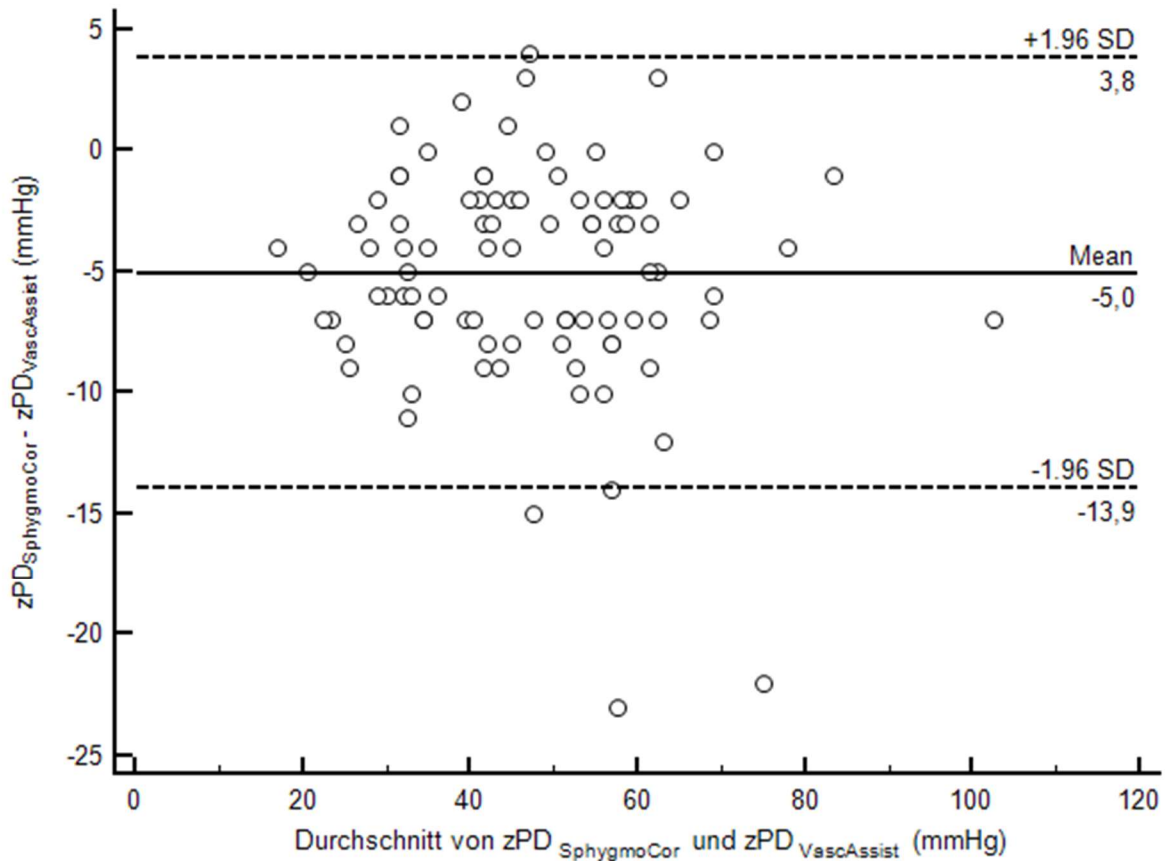


Abbildung 11: Bland-Altman Plot für den zentralen Pulsdruck (zPD) zwischen SphygmoCor und VascAssist. Durchschnittlich schätzt der VascAssist den zPD 5,0 mmHg höher ein.

Der pathologische Schwellenwert für den zentralen Pulsdruck liegt bei 50 mmHg (20). Dieser ist beim SphygmoCor 34-mal überschritten. Das entspricht 37% der Messungen. Der VascAssist ermittelte bei 43 Teilnehmenden einen zentralen Pulsdruck von über 50 mmHg (47%). Im Chi-Quadrat-Test war diese Differenz jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,18$).

3.4 Die Herzfrequenz

Der VascAssist schätzte im Schnitt den Puls um 0,4 Schläge pro Minute geringer ein ($p = 0,21$) (siehe Abbildung 12).

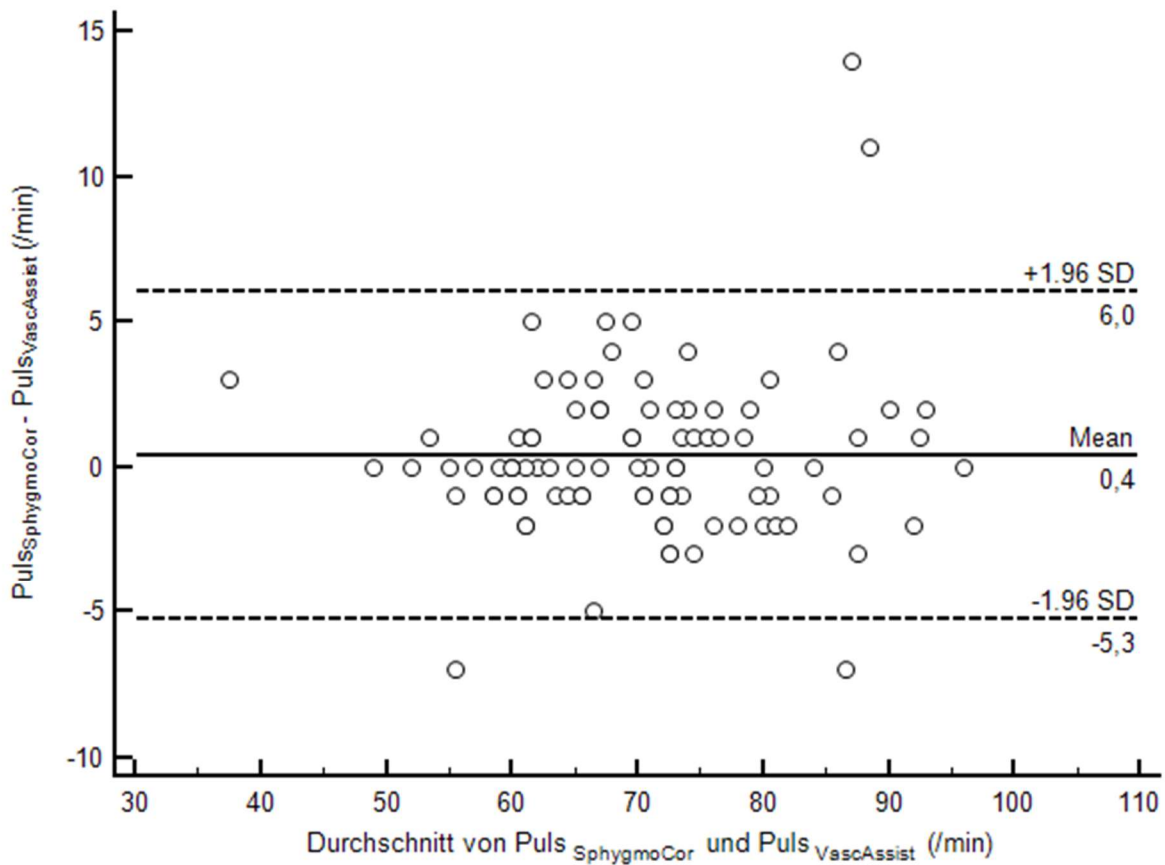


Abbildung 12: Bland-Altman Plot für den Puls zwischen SphygmoCor und VascAssist. Die Differenz betrug durchschnittlich 0,4/min.

3.5 Analyse der Ausreißer

Unterschied sich der gemessene zentrale systolische Blutdruck zwischen dem VascAssist und SphygmoCor um mehr als 7%, wurde zur genaueren Analyse der Einflussfaktoren auf die Messgenauigkeit der Datensatz als Ausreißer deklariert (siehe Tabelle 2). In der eindimensionalen Analyse zeigten die Ausreißer entsprechend signifikant niedrigere Blutdruckwerte des zentralen systolischen (-11 mmHg, $p < 0,01$) und diastolischen (-8 mmHg, $p < 0,01$) Blutdruckes des SphygmoCor und zentralen diastolischen Blutdruckes des VascAssist (-8 mmHg, $p < 0,05$).

Außerdem war der brachiale diastolische Blutdruck niedriger (-8 mmHg, $p < 0,05$). Ebenso tendierten sie zu einem niedrigeren Gewicht (-8 kg, $p = 0,08$), niedrigerem brachialen SBD (-6 mmHg, $p = 0,10$) sowie vermehrt zu Arrhythmien (+17 %, $p = 0,06$). Weitere Diagnosen und eingenommene Medikamente unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen ebenso nicht signifikant.

In der multiplen Regressionsanalyse zeigten sich sowohl der brachiale als auch der zentrale systolische Blutdruck durch den VascAssist als unabhängige Prädiktoren einer hohen Varianz (p jeweils $\ll 0.001$).

		Keine Ausreißer (n = 68)		Ausreißer (n = 23)		
	Einheit	Wert	Spanne	Wert	Spanne	p-Wert
Alter	Jahre	61±19	21 – 87	58±21	23 – 83	0,57
Männliches Geschlecht	n	38 (56%)		12 (52%)		0,76
Körpergewicht	kg	84±18	50 – 125	76±17	53 – 115	0,08
Körpergröße	cm	172± 11	152 – 194	169±8	155 – 185	0,20
BMI	kg/m ²	28,2±5,5	17,0 – 4,8	26,7±6,2	18,7 – 41,0	0,27
SBD _{brachial}	mmHg	131±16	93 – 181	125±17	94 – 156	0,10
DBD _{brachial}	mmHg	72±14	48 – 110	64±15	37 – 102	< 0,05*
PD _{brachial}	mmHg	59±15	27 – 109	60±13	42 – 87	0,75
Puls _{SphygmoCor}	mmHg	70±11	39 – 96	71±11	49 – 94	0,73
Puls _{VascAssist}	mmHg	70±11	36 – 96	70±10	49 – 92	0,99
Qualitätsindex ¹		0,95±0,05	81 – 100	0,93±0,05	81 – 100	0,27
zSBD _{SphygmoCor}	mmHg	118±18	85 – 170	107±16	84 – 145	< 0,01*

zDBD _{SphygmoCor}	mmHg	74±14	46 – 112	62±15	36 – 105	< 0,01*
zSBD _{VascAssist}	mmHg	121±18	83 – 179	116±17	91 – 157	0,21
zDBD _{VascAssist}	mmHg	72±14	49 – 107	64±15	37 – 102	< 0,02*
zPD _{SphygmoCor}	mmHg	45±16	15 – 99	45±12	21 – 64	0,89
zPD _{VascAssist}	mmHg	49±17	19 – 106	52±12	29 – 69	0,50
ΔzSBD _{SphygmoCor-VascAssist}	mmHg	-3,0±3,1	-9 – 8	-8,7±4,8	-20 – 8	< 0,01*
ΔzSBD _{SphygmoCor-VascAssist}	%	-2,5±2,5	-6 – 6	-7,8±3,9	-15 – 7	< 0,01*
ΔzDBD _{SphygmoCor-VascAssist}	mmHg	1,6±3,7	-8 – 16	-2,1±5,4	-13 – 10	< 0,01*
ΔzDBD _{SphygmoCor-VascAssist}	%	2,1±5,4	-10 – 24	-3,5±8,5	-18 – 17	< 0,01*
ΔzPD _{SphygmoCor-VascAssist}	mmHg	-4,5±3,9	-22 – 3	-6,6±5,9	-23 – 4	0,06
ΔzPD _{SphygmoCor-VascAssist}	%	-11,7±10,6	-43 – 6	-17,1±14,9	-50 – 8	0,06
Betablocker	n	39 (57%)		13 (57%)		0,94
RAAS-Inhibitor	n	39 (57%)		13 (57%)		0,94
Calciumantagonist	n	15 (22%)		5 (22%)		0,97
Diuretikum	n	29 (43%)		13 (57%)		0,25
Digitalis	n	1 (<2%)		0 (0%)		0,56
Statin	n	33 (49%)		11 (48%)		0,95
Arterielle Hypertonie	n	45 (66%)		13 (57%)		0,41
Diabetes Mellitus Typ II	n	21 (31%)		7 (30%)		0,97
Arrhythmie ²	n	9 (13%)		7 (30%)		0,06
KHK	n	26 (38%)		10 (43%)		0,66
Herzinsuffizienz	n	32 (47%)		10 (43%)		0,77
Aortenstenose	n	7 (10%)		1 (4%)		0,39
Pulmonale Hypertonie	n	10 (15%)		3 (13%)		0,84
Pacer / ICD	n	11 (16%)		4 (17%)		0,89
Alx	%	15±8	3 – 35	17±9	2 – 42	0,16
Alx@75	%	12±8	-5 – 35	15±9	5 – 44	0,21
PWV (Aortal)	m/s	10±12	4 – 102	8±3 ³	3 – 14	0,58
AD	mmHg	8±6	1 – 25	9±4	2 – 17	0,41
BMI: Body Mass Index, SBD: Systolischer Blutdruck, DBD: Diastolischer Blutdruck, PD: Pulsdruck, zSBD: zentraler systolischer Blutdruck, zDBD: zentraler diastolischer Blutdruck, zPD: zentraler Pulsdruck, ΔzSBD: Differenz des zentralen systolischen Blutdruckes (SC -VA), ΔzDBD: Differenz des zentralen diastolischen Blutdruckes (SC -VA), ΔzPD: Differenz des zentralen Pulsdruckes (SC -VA), RAAS-Inhibitor: Renin-Angiotensin-Aldosteron-Inhibitor, KHK: Koronare Herzerkrankung, ICD:						

implantable cardioverter defibrillator, Alx: Augmentationsindex, Alx@75: Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75/min, PWV: Pulswellengeschwindigkeit., AD: Augmentationsdruck

* Statistisch signifikant ($p < 0,05$)

1 Qualitätsindex des SphygmoCor

2 Arrhythmie zum Zeitpunkt der Untersuchung

3 $n = 22$

3.6 Subgruppenanalyse

Um herauszufinden welche Parameter die Messung des zentralen Blutdruckes durch den VascAssist und SphygmoCor beeinflusst haben, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt (siehe Tabelle 3). Systolisch ließ sich weder für Medikamente noch für Diagnosen ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Messgenauigkeit des zentralen Blutdruckes nachweisen. Tendenziell zeigte sich hier jedoch eine Neigung zu größerer Diskrepanz bei Einnahme von Diuretika (-4 ± 4 vs. -3 ± 3 , $p = 0,16$) und Statinen (-4 ± 4 vs. -3 ± 3 , $p = 0,14$) sowie bei Auftreten einer Arrhythmie (-5 ± 4 vs. -4 ± 4 , $p = 0,13$).

Diastolisch wies der zentrale Blutdruck für die Einnahme von Betablockern ($p < 0,05$), RAAS-Inhibitoren ($p < 0,05$) und Diuretika ($p < 0,05$) sowie bei Diagnose einer Arrhythmie ($p < 0,01$) und arterieller Hypertonie ($p < 0,05$) eine vermehrte Differenz statistisch signifikant auf. Dabei schätzte das SphygmoCor bei Vorliegen der Medikation oder Diagnose den zentralen diastolischen Blutdruck jeweils 3 – 4 mmHg niedriger als der VascAssist ein.

Nicht signifikant jedoch angedeutet schien auch die Einnahme von Statinen ($p = 0,08$) und die Diagnose einer koronaren Herzerkrankung ($p = 0,07$) zu einem Anstieg des $\Delta zDBD$ zu führen. Beides schien dabei ebenfalls jeweils zu einer Unterschätzung des SphygmoCor zu führen.

Tabelle 3: Subgruppenanalyse (n=91).

	$\Delta zSBD^s$ [%]			$\Delta zDBD^s$ [%]		
	Ja	Nein	p-Wert	Ja	Nein	p-Wert
Männliches Geschlecht	-4 ± 4	-3 ± 4	0.36	0 ± 6	2 ± 7	0,24

Betablocker	-4±4	-3±4	0.27	-1±7	3±6	< 0,05*
RAAS-Inhibitor	-4±4	-4±3	0.55	-1±7	3±6	< 0,05*
Calciumantagonist	-5±5	-4±3	0.37	-1±7	1±6	0,25
Diuretikum	-4±4	-3±3	0.16	-1±8	2±5	< 0,05*
Digitalis ¹	-6	-4±4	-	-7	1±7	-
Statin	-4±4	-3±3	0.14	-1±7	2±6	0,08
Arterielle Hypertonie	-4±4	-4±4	0.66	0±7	3±6	< 0,05*
Diabetes Mellitus Typ II	-4±4	-4±4	0.37	-1±8	1±6	0,11
Arrhythmie ²	-5±4	-4±4	0.13	-4±6	2±6	< 0,01*
KHK	-4±4	-3±3	0.21	-1±8	2±6	0,07
Herzinsuffizienz	-4±4	-4±3	0.70	0±7	1±6	0,36
Aortenstenose	-3±3	-4±4	0.51	-1±7	1±7	0,48
Pulmonale Hypertonie	-4±5	-4±3	0.51	2±4	1±7	0,61
Pacer / ICD	-4±4	-4±4	0.92	1±9	1±6	0,88
<p>ΔzSBD: Differenz des zentralen systolischen Blutdruckes (SC – VA), ΔzDBD: Differenz des zentralen diastolischen Blutdruckes (SC - VA) RAAS-Inhibitor: Renin-Angiotensin-Aldosteron-Inhibitor, KHK: Koronare Herzerkrankung, ICD: implantable cardioverter defibrillator</p>						
<p>§ Referenzwert war die Bestimmung durch das SphygmoCor</p> <p>* Statistisch signifikant (p < 0,05)</p>						
<p>1 T-Test für Digitalis nicht möglich, da nur 1 Patient in finaler Datenauswertung</p> <p>2 Arrhythmie zum Zeitpunkt der Untersuchung</p>						

3.7 Intraobserver Validität des SphygmoCor

Die beiden Messungen des SphygmoCor wurden unmittelbar nacheinander durchgeführt. Durchschnittlich wichen die beiden Messungen um 0,1 mmHg (95% CI -0,48 zu 0,28, $p = 0,61$) voneinander ab (siehe Abbildung 13).

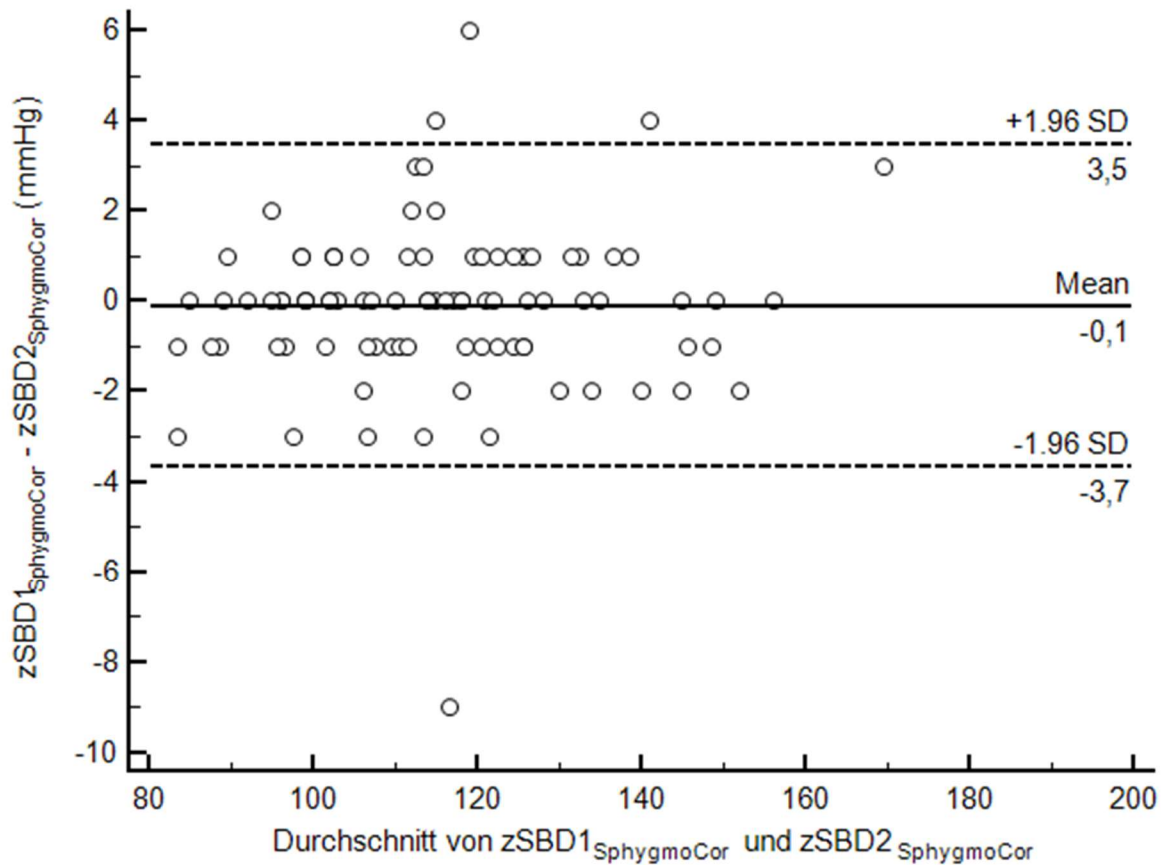


Abbildung 83: Bland-Altman Plot zwischen der ersten und zweiten Messung des zentralen systolischen Blutdruckes (zSBD) durch das SphygmoCor. Gute Übereinstimmung mit einer durchschnittlichen Abweichung von 0,1 mmHg.

3.8 Einfluss einer Arrhythmie auf die Messgenauigkeit

Von den 119 Teilnehmenden hatten 33 im Rahmen der Untersuchung eine Arrhythmie. Der brachiale Blutdruck war unter den Arrhythmikern niedriger (systolisch 121 mmHg vs. 131 mmHg, $p < 0,05$; diastolisch 65 mmHg vs. 71 mmHg, $p = 0,11$) auf. Eine vermehrte Diskrepanz für den zentralen systolischen Blutdruck zwischen den beiden Geräten zeigte sich nicht ($\Delta zSBD$: Arrhythmiker -5 ± 4 vs. Nicht-Arrhythmiker -4 ± 4 , $p = 0,13$). Das SphygmoCor schätzte jedoch bei den arrhythmischen Teilnehmenden den zentralen diastolischen Blutdruck niedriger ein ($\Delta zDBD$: Arrhythmiker -4 ± 6 vs. Nicht-Arrhythmiker 2 ± 6 , $p < 0,01$).

4 DISKUSSION

Ziel der wissenschaftlichen Arbeit war die Ermittlung des zentralen Blutdruckes mittels des oszillometrischen VascAssist unter Einsatz einer individualisierten Transferfunktion im Vergleich mit dem weltweit etablierten Applanationstonometer SphygmoCor. Es zeigte sich eine gute Korrelation des zentralen Blutdruckes, sowohl systolisch (-4 ± 4 mmHg) als auch diastolisch (1 ± 4 mmHg). Die amerikanische Gesellschaft für medizinische Geräte (AAMI) und das Amerikanische Institut für Normung (ANSI) gab 2013 mit $\leq 5\pm 8$ mmHg einen Richtwert zur Validierung einer nicht-invasiven Messung des Blutdruckes aus (91, 92). Dieser ist im Rahmen dieser Arbeit erfüllt.

4.1 Zentraler Blutdruck

Der zentrale systolische Blutdruck wird vom VascAssist im Vergleich zum SphygmoCor im Schnitt 4 ± 4 mmHg höher eingeschätzt. Dieses Ergebnis ist in der Größenordnung bisheriger vergleichbarer Studien: In einer Arbeit von 2014 schätzte der oszillometrische Arteriograph im Vergleich zum SphygmoCor den zentralen systolischen Blutdruck um 6 mmHg höher ein (58). 2010 konnte Wassertheurer et al. allerdings auch in einer großen Studie mit 302 Teilnehmenden eine gute Übereinstimmung von $-0,1\pm 3$ mmHg zwischen dem oszillometrischen ARCSolver und dem SphygmoCor aufzeigen (59). Die Vergleichbarkeit von solchen Validationsstudien ist jedoch oft auf Grund verschiedener Voraussetzungen limitiert. Bei beiden genannten Studien unterschied sich beispielsweise in der Population der brachiale Blutdruck bereits deutlich: In der ersten Studie von Ring et al. war dieser mit 118/73 mmHg deutlich geringer als bei Wassertheurer et al. mit 128/77 mmHg. Ein höherer Blutdruck ist beispielsweise mit einem erhöhten Kalibrierungsfehler assoziiert und kann sich so unmittelbar auf die Qualität der Messung auswirken (93).

Daher sollten vor der Interpretation zweier Studienergebnisse das Probandenkollektiv auf Faktoren wie den Blutdruck oder die Ausschlusskriterien verglichen werden.

In einer invasiven Validationsstudie des VascAssist zeigte sich eine Überschätzung des zentralen systolischen Blutdruckes um 4 ± 12 mmHg ($3\pm 10\%$) (60). Diese Differenz ist dabei vermutlich maßgeblich durch die verstärkte Unterschätzung des zentralen Blutdruckes bei niedrigem brachialem Blutdruck bedingt und basiert ihrerseits vor

allem auf wenigen, ausgeprägten Ausreißern. Klammerte man das untere Quartil des invasiv bestimmten zentralen systolischen Blutdruckes daher aus, besserte sich die Abweichung auf $0\pm 7\%$.

Doch auch mit der durchschnittlichen Überschätzung von 4 ± 12 mmHg liegt die Abweichung bereits unter dem gut invasiv validierten SphygmoCor: In Metaanalysen zeigten sich für das tonometrische Messgerät bei nicht-invasiver Kalibrierung zentral eine durchschnittliche Unterschätzung systolisch um -8 ± 10 mmHg und diastolisch um -8 ± 9 mmHg (39). Eine Validationsstudie wies mit einer Teilnehmeranzahl von 120 eine Differenz von -15 ± 15 mmHg auf (94). In dieser Größenordnung zeigte sich insbesondere bei kleineren Studienpopulationen wiederholt ähnliche Ergebnisse, etwa mit -13 ± 15 mmHg bei 30 Teilnehmenden (95) oder -15 mmHg (95% KI -17 bis -13 mmHg, $p < 0,001$) bei 33 Untersuchten (48).

Der zentrale diastolische Blutdruck unterschied sich zwischen dem SphygmoCor und VascAssist nur gering und die Differenz betrug 1 ± 4 mmHg. Unter der Annahme, dass der mittlere arterielle Druck und diastolische Blutdruck im Vergleich zum systolischen Blutdruck keine deutliche Zunahme von zentral nach peripher erfährt, ist der zentrale diastolische Blutdruck entsprechend auch nicht so fehleranfällig bei peripherer Ableitung der Pulswelle (6). Dies könnte genauere Übereinstimmung des zentralen diastolischen Blutdruckes erklären.

Ein wesentlicher Einfluss der Höhe des zentralen Blutdruckes auf die Differenz der beiden Messverfahren zeigte sich nicht. Systolisch neigt der VascAssist tendenziell zur Überschätzung bei niedrigeren Blutdrücken. Dagegen lag für höhere Blutdrücke eine zunehmende Unterschätzung vor. Beides war jedoch nicht signifikant (systolisch $p = 0,10$, diastolisch $p = 0,38$).

Zusammenfassend zeigt sich also eine grundsätzlich zufriedenstellende Übereinstimmung des zentralen Blutdruckes beider Messverfahren, sowohl systolisch als auch diastolisch.

4.2 Pulsdruck

Sowohl aus Tierversuchen als auch klinischen Studien ist bekannt, dass der Pulsdruck unabhängig vom mittleren arteriellen Druck Einfluss auf kardiovaskuläre Parameter wie die endotheliale Dysfunktion (96), Remodeling (97) und den Bayliss-Effekt bzw. die myogene Autoregulation (14, 98) hat. Bereits 1999 vermutete man im Rahmen der Framingham-Herz-Studie, dass die Aussagekraft des Pulsdruckes dem systolischen oder diastolischen Blutdruck allein überlegen ist (99).

Daher kann der Pulsdruck einen zentralen Stellenwert in der frühen Diagnostik von kardiovaskulären Erkrankungen einnehmen (98). Gerade im ambulanten Sektor kann man daher mit dem Pulsdruck das kardiovaskuläre Risiko bei Hypertonikern gut einschätzen (100).

In einer großen Studie mit über 60.000 Versuchspersonen zeigte sich für das klinische Setting ein durchschnittlicher Pulsdruck von 50 mmHg. Als pathologischer Schwellenwert wurde 65 mmHg festgelegt (50). Überträgt man diese Normwerte auf die aktuelle Arbeit, hatten 41% der Teilnehmenden einen pathologischen Pulsdruck. Der durchschnittliche periphere Pulsdruck betrug 60 ± 15 mmHg.

Der zentrale Pulsdruck scheint bezüglich der Aussagekraft des kardiovaskulären Risikos dem peripheren Pulsdruck überlegen zu sein (11, 20). Hier liegt die pathologische Schwelle bei 50 mmHg (20). In einer Referenzwertstudie mit 870 Teilnehmenden für das SphygmoCor divergierten je nach Alter und Geschlecht die empfohlenen pathologischen Schwellenwerte zwischen 58 bis 62 mmHg für den peripheren und 36 bis 47 mmHg für den zentralen Pulsdruck (49).

Unter den untersuchten Teilnehmenden in dieser Arbeit wiesen 34 beim SphygmoCor und 43 beim VascAssist einen zentralen Pulsdruck von mindestens 50 mmHg auf. Waren nach dem brachialen Pulsdruck noch 41% der Untersuchten pathologisch, divergierte der Anteil also je nach Messmethode zwischen 37% beim SphygmoCor und 47% beim VascAssist. Dies könnte für die weitergehende Indikationsstellung einer Dauertherapie von Relevanz sein. Die Unterschiede waren in dieser Arbeit jedoch jeweils nicht statistisch signifikant.

Für die Bestimmung des zentralen Pulsdruckes wies das SphygmoCor im Vergleich zur invasiven Kontrolle eine durchschnittliche Unterschätzung von 12 ± 10 mmHg auf (39). In der invasiven Validationsstudie des VascAssist zeigte sich eine generelle, jedoch gleichgerichtete Überschätzung des zentralen Pulsdruckes von 2 ± 13 mmHg (60). In dieser Arbeit ermittelte der VascAssist durchschnittlich einen 5 mmHg höheren

zentralen Pulsdruck. Unter Einbezug der Literatur ist damit davon auszugehen, dass der VascAssist den zentralen Pulsdruck genauer ermitteln kann.

4.3 Kalibrierung

Es ist bekannt, dass die Kalibrierung die potenziell stärkste Fehlerquelle der zentralen Blutdruckmessung ist (41-45). Dies basiert zum einen darauf, dass die brachiale Blutdruckmessung nicht-invasiv systolisch zu einer generellen Unterschätzung und diastolisch zu einer Überschätzung neigt (84, 88, 93, 101-103). Das Ausmaß dieses Fehlers auf die Bestimmung des zentralen Blutdruckes ist dabei variabel und wurde in einer Studie von Papaioannou für die generalisierte Transferfunktion des SphygmoCor genauer untersucht (93). In der Arbeit mit 103 Teilnehmenden wurde der brachiale Blutdruck unter Einsatz eines handelsüblichen Sphygmomanometers bestimmt. Als Referenz diente der zentrale Blutdruck, der mit dem manuell bestimmten Blutdruck kalibriert wurde. Die Eingabe an der Software des SphygmoCor wurde dann gezielt verändert und die prozentuelle Abweichung auf den ursprünglich erhaltenen zentralen systolischen Blutdruck bestimmt. Wurde nur der systolische brachiale Blutdruck um 5 mmHg erhöht, zeigte sich ein Übertragungsfehler von 76% (+3,8 mmHg) auf den zentralen Druck. Wurden jedoch inverse Blutdrücke gewählt, so zum Beispiel eine Manipulation von systolisch +5 mmHg und diastolisch von -5 mmHg, wie sie auch dem häufigsten Fehler der konventionellen Blutdruckmessung entspricht, verblieb noch ein Übertragungsfehler von etwa 56% (+2,8 mmHg). Bei gleichgerichteter Veränderung (systolisch und diastolisch +5 mmHg) übertrug sich der Fehler vollständig, was der linearen Natur des generalisierten Transferfaktors entspricht. Die Dimension der Fehlmessung des zentralen Blutdruckes auf Grund der Kalibrierung beträgt also bei einer durchschnittlichen Unterschätzung des brachialen systolischen Blutdruckes mittels handelsüblichen Sphygmomanometers um 7,9 mmHg bereits vermutlich mehrere mmHg (84).

Ferner wird der Kalibrierungsfehler zusätzlich bei höherem Blutdruck oder geringem Puls verstärkt (93). Zusätzlich nimmt der Kalibrierungsfehler zu, sofern man den systolischen und diastolischen Blutdruck und nicht den mittleren arteriellen Druck mit dem diastolischen Blutdruck zur Kalibrierung nutzt (41, 46, 93). Dies gilt sowohl für die Applanationstonometrie, als auch für oszillometrische Messverfahren (56). Daher scheint eine vollautomatische Messung der Pulswelle, zum Beispiel mittels

oszillometrischem Sphygmomanometer und brachialer Kalibrierung unter Einsatz des mittleren arteriellen Druckes mit dem diastolischen Blutdruck, mit am genauesten zu sein (41).

Beim SphygmoCor verbleibt bei invasiver Kalibrierung eine durchschnittliche Unterschätzung des zentralen Blutdruckes von 2 ± 3 mmHg (39). Um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, sollte daher für Studien des zentralen Blutdruckes ein breites, heterogenes Kollektiv als Population angestrebt werden sowie der mittlere arterielle Druck mit dem diastolischen Blutdruck zur Kalibrierung genutzt werden.

Daneben spielt auch der Ort der Pulswellengenerierung für die Kalibrierung eine besondere Rolle. Nutzt man den radialen statt brachialen Blutdruck zur Kalibrierung, wird die Unterschätzung des zentralen systolischen Blutdruckes durch die zusätzliche Amplifikation des systolischen Blutdruckes zwischen Ober- und Unterarm weiter verstärkt (104). Man könnte diese Problematik umgehen oder zumindest reduzieren, indem man die Pulswelle etwa an der zentraleren Arteria brachialis generiert. Mit einem Applanationstonometer ist hier die Generierung der Pulswelle jedoch erschwert, da für die notwendige Kompression der Arterie Weichteilgewebe im Oberarm hinderlich ist, die Arterie im Vergleich zur Arteria radialis tiefer liegt und häufig durch die Aponeurose des Musculus biceps brachii überdeckt wird (105). Mit Blutdruckmanschetten hingegen wird die Messung am Oberarm standardmäßig durchgeführt.

Grundsätzlich zeigten manschettenbasierte Geräte in bisherigen Studien eine zufriedenstellende Genauigkeit bei der Ermittlung des zentralen Blutdruckes (42, 52, 58, 106, 107). Die Differenzen der zentralen Blutdrücke wie auch Indices der Pulswellenanalyse, etwa wie der Pulswellengeschwindigkeit oder dem Augmentationsindex, können jedoch auch teils ausgeprägte Ausmaße annehmen (107). In einer invasiven Validationsstudie des SphygmoCor XCEL, einem manschettenbasierten Gerät, unterschied sich der zentrale diastolische Blutdruck mit 13,4 mmHg drastisch (47). Allerdings unterschied sich in dieser Arbeit bereits der brachial gemessene diastolische Blutdruck um knapp 12 mmHg und unterstreicht die Notwendigkeit einer verlässlichen Messung des brachialen Blutdruckes zur Kalibrierung.

4.4 Populationsanalyse

Mit einem Probandenkollektiv von über 91 Datensätzen besteht aus Sicht der „Association for the Advancement of Medical Instrumentation“ (AAMI), der „British

Hypertension Society“ (BHS) und der „European Society of Hypertension“ (ESH) eine ausreichende Aussagekraft für die nicht-invasive Bestimmung des Blutdruckes (108). Empfohlen sind hier mindestens 33 (ESH) oder 85 Testpersonen (AAMI & BSH). Die kleinere Population der ESH senkt jedoch die statistische Power von 98 auf 70% (108). In zwei Metaanalysen mit je 22 Studien zur nicht-invasiven Blutdruckmessung betrug die Populationsgröße im Schnitt 39 und 38 Teilnehmende (39, 41). Dabei variierten die Größen zwischen 10 und 120 Teilnehmenden (41). Diese Diskrepanz ist eine der Gründe für eine eingeschränkte Vergleichbarkeit von Studien zur Ermittlung des zentralen Blutdruckes. Insbesondere die absoluten Blutdruckwerte sollten bei kleineren Populationen daher kritisch hinterfragt werden. Es wurde deswegen vorab basierend auf den Daten der Metaanalyse von Cheng et al. eine Poweranalyse durchgeführt. In dieser wurde eine Teilnahmezahl von 23 ermittelt, um einen Alphafehler von mindestens 5% für eine Differenz von 8 ± 10 mmHg zu erhalten (39). Viele Studien, in denen der zentrale Blutdruck bestimmt wird, haben ein vorgefiltertes Probandenkollektiv. Zum einen werden nicht zuletzt aus ethischen Gründen invasive Validationsstudien meist nur bei klinisch indizierter Koronarangiographie durchgeführt, sodass bereits in der Regel ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil besteht. Zum anderen werden häufig Probandinnen und Probanden, wenn Vorerkrankungen wie Vorhofflimmern, ausgeprägte Herzklappenstenosen oder eingeschränkte linksventrikuläre Funktion sowie auch eine vasoaktive Medikation besteht, aussortiert (59, 88, 93). Gerade für die genannten Diagnosen ist bekannt, dass sie auf Grund des diversen Einflusses auf die Hämodynamik die Messgenauigkeit senken können (88). Durch diese Selektion lassen sich jedoch Rückschlüsse auf den Einsatz in der Allgemeinbevölkerung nur begrenzt ziehen. Als einzige Ausschlussdiagnose wurde daher in dieser Arbeit eine klinisch manifeste Stenose der oberen Extremität definiert, da hierdurch die Pulswellenübertragung zwischen Aorta und Arteria radialis drastisch gestört wäre. Aufgrund dieser Diagnose mussten letztendlich jedoch keine Versuchspersonen ausgeschlossen werden.

Da die Teilnehmerrekrutierung in einem Krankenhaus ebenfalls zu einer gewissen Vorfilterung führt, wurde das Studienkollektiv um gesunde, junge Testpersonen ergänzt. Dadurch erhielt man ein realistischeres Abbild der Allgemeinbevölkerung. Die Geschlechterverteilung sollte nach Empfehlung nicht unter 30% betragen und ist mit den 55% männlichen und 45% weiblichen Teilnehmenden in dieser Arbeit erfüllt (109).

Da das Blutdruckniveau der Studienpopulation wie bereits beschrieben sowohl auf die Kalibrierung als auch die Messgenauigkeit Auswirkung hat, gibt es für die allgemeine Bestimmung des Blutdruckes Richtwerte, die für ein breites Kollektiv sprechen. So sollen für den peripheren systolischen Blutdruck je $\geq 5\%$ unter 100 mmHg und über 160 mmHg sowie $\geq 20\%$ mindestens 140 mmHg aufweisen (91). In dieser Arbeit ist der durchschnittliche periphere Blutdruck mit 130/70mmHg repräsentativ. Ebenso haben 24,2% einen systolischen Blutdruck über 140 mmHg.

Mit 2,2% unter 100mmHg und 3,3% über 160mmHg war der Anteil der Teilnehmenden mit sehr hohen und sehr niedrigen systolischen Blutdrücken knapp unter der Empfehlung. Ursächlich hierfür könnte eine im Rahmen des klinischen Aufenthaltes bereits optimierte Blutdruckeinstellung sein. Unabhängig davon war die Studienpopulation groß und heterogen genug um etwaige Einflüsse auf die Messgenauigkeit aufzuzeigen.

4.5 Dropouts

Um die Einflussfaktoren auf die Messgenauigkeit zu ermitteln, wurde zunächst ein Blick auf die ausgeschlossenen Versuchspersonen geworfen. Hier zeigte sich ein niedriger Operationsindex des SphygmoCor als häufigstes Ausschlusskriterium. Insgesamt 24 der 119 durchgeführten Messungen blieben unter dem durch die Herstellfirma als Ziel ausgegeben Qualitätsindex von 80% - das entspricht 20% der gesamten Messungen. Vereinzelt wurde in anderen Studien ein Grenzwert des Qualitätsindex von 85% ausgegeben (58). Dies hätte in dieser Arbeit zu einem Ausschluss von weiteren 7 Teilnehmenden geführt und die Ausschlussrate damit auf 23% weiter gesteigert.

Vorausgesetzt der Untersucher hat Basiskenntnisse im Umgang mit Blutdruckmanschetten, ist eine Untersuchung mit dem VascAssist unkompliziert durchzuführen. Das Messverfahren zeigte sich robust und konnte nur bei zwei ausgeprägt adipösen Testpersonen keine Messwerte liefern – diese wären jedoch bei einem ebenso niedrigen Qualitätsindex des SphygmoCor ebenfalls ausgeschlossen worden.

Das tonometrische Messverfahren mit dem SphygmoCor bedarf einer intensiven Einarbeitung. Die eingeschränkte Reproduzierbarkeit mit dem Gerät wurde bereits in

mehreren Arbeiten diskutiert. Für die Intraobserver-Variabilität der Pulswellenanalyse finden sich dabei Abweichungen von 5,3% und die Interobserver-Variabilität von 6,4% bis zu 9% (110-112). In einer weiteren Studie mit 22 Teilnehmenden zeigte sich dagegen die Intraobserver-Variabilität auch im Tages- (ICC = 0,86) sowie Wochenverlauf (ICC = 0,70) relativ robust (113). Mittels Bland-Altman Plot lag die Reproduzierbarkeit dabei über 90%. Jedoch beziehen sich diese Werte nicht ausschließlich auf den zentralen Blutdruck, sondern auch auf die Indices der Pulswellenanalyse. In der Validationsstudie von Wassertheurer et al. zeigte sich sowohl für die Intra- als auch Interobserver-Variabilität ein Unterschied vom manschettenbasierten ARCSolver mit 6,3% zum SphygmoCor mit 7,5% (59).

Auch wenn die aktuelle Arbeit nicht für eine Aussage zur Reproduzierbarkeit konzipiert wurde, ist eine durchschnittliche Abweichung der beiden Messdurchläufe mit dem SphygmoCor von $0,1 \pm 1,6$ mmHg als gering anzusehen. Da manschettenbasierte Messmethoden wie der VascAssist weitestgehend untersucherunabhängig eingesetzt werden kann, ist hier grundsätzlich von einer besseren Reproduzierbarkeit auszugehen. Dies sollte jedoch in weiteren Studien gezielt unter Bestimmung der Intra- und Interobserver-Variabilität untersucht werden.

Es ist bekannt, dass Vorhofflimmern mit Arrhythmien die Pulswellenanalyse einschränken kann. Durch den unregelmäßigen Herzschlag befindet sich das Herz enddiastolisch in verschiedenen Füllungszuständen, was letztendlich in schwankenden Schlagvolumina und damit heteromorphen Pulswellen mündet. Darunter kann die Qualität der Pulswellenanalyse leiden und eine Messung gar unmöglich sein (85). Daher schließen viele Validationsstudien nicht-invasiver Messmethoden des zentralen Blutdruckes Menschen mit Arrhythmien oder bekanntem Vorhofflimmern von vornherein aus (42, 47-49). Dies kann jedoch zu einer unrealistisch guten Übereinstimmung der Messungen führen. Es ist deshalb grundsätzlich empfohlen im Anschluss der Validationsstudie eine weitere Studie an einer Population mit Testpersonen mit Vorhofflimmern bzw. einer Arrhythmie durchzuführen (109). 2018 untersuchten Khurshid et al. in Großbritannien über 500.000 Menschen auf vorliegende, zum Teil unbekannte Arrhythmien und ermittelte eine Grund-Prävalenz von 2,35% (114). Über einem Alter von 65 Jahren waren sogar 4,84% betroffen. Das unterstreicht die Notwendigkeit einer robusten Messmethode und vor diesem Hintergrund sollten Arrhythmien vermehrt in diagnostischen Methoden

zur Ermittlung des kardiovaskulären Risikos beachtet werden. Für das SphygmoCor liegen Daten für den Einfluss von Vorhofflimmern auf die Pulswellenanalyse vor (115). Hierfür führten Caluwé et al. an 34 Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern vor und nach einer erfolgreichen Kardioversion eine Pulswellenanalyse durch. Der zentrale Pulsdruck (ICC = 0.89; 95% CI: 0.72-0.95) und die Pulswellengeschwindigkeit (ICC = 0.89; 95% CI: 0.79-0.95) blieben dabei relativ konstant. Die Autorenschaft schlussfolgerte daraus, dass die Bestimmung der Pulswellenanalyse und des zentralen Pulsdruckes weitestgehend durch das Vorliegen einer Arrhythmie unbeeinflusst ist.

Für den Einsatz im ungefilterten Patientenkollektiv wurden daher in dieser Arbeit Teilnehmende mit bekanntem Vorhofflimmern oder aktueller Arrhythmie bewusst miteingeschlossen, wohlwissend, dass die Pulswellenanalyse hierdurch negativ beeinflusst sein könnte. Von den 33 Teilnehmenden mit einer Arrhythmie wiesen tatsächlich 17 invalide Messungen des SphygmoCor auf und mussten daher signifikant häufiger ausgeschlossen werden ($p < 0,01$). Dagegen lieferte der VascAssist auch bei diesen Teilnehmenden valide Ergebnisse und kann daher als das robustere Messverfahren bezeichnet werden.

Die ausgeschlossenen Versuchspersonen wiesen einen niedrigeren Blutdruck auf. Am Oberarm lag er systolisch um 10 mmHg ($p = 0,01$) und diastolisch um 7 mmHg ($p < 0,05$) unter dem Blutdruck der eingeschlossenen Versuchspersonen. Interessanterweise wiesen auch die Dropouts ohne Arrhythmie signifikant niedrigere Blutdruckwerte auf (131 ± 17 mmHg vs. 117 ± 7 mmHg, $p < 0,05$), sodass ein niedriger Blutdruck unabhängig von der Arrhythmie bei den ausgeschlossenen Teilnehmenden vorliegt. Da der vom Kalibrierungsdruck abhängige Messfehler des SphygmoCor mit einem höheren Blutdruck korreliert, ist dieser nicht als Ursache anzusehen (93).

Zusammenfassend musste etwa jede fünfte Testperson auf Grund einer invaliden Messung des SphygmoCor ausgeschlossen werden. Wie erwartet bewies sich die oszillometrische Messmethode des VascAssist als robust.

4.6 Ausreißer

Um Einflussfaktoren auf die Messgenauigkeit herauszuarbeiten, wurden Ausreißer mit einer Abweichung des zentralen systolischen Blutdruckes von über 7% definiert. Wie auch bei den Dropouts war ein niedriger brachialer Blutdruck unter den Ausreißern häufiger: Im Schnitt lag er systolisch um 6 mmHg ($p = 0,10$) und diastolisch um 8 mmHg ($p < 0,05$) unter den Nicht-Ausreißern. Der Pulsdruck war mit 1 mmHg relativ konstant ($p = 0,79$).

Ursächlich für die Differenz könnte die bereits diskutierte zusätzliche Amplifikation des Blutdruckes zwischen Arteria brachialis und Arteria radialis sein, die nachweislich die durch das tonometrische Messverfahren provozierte Unterschätzung des zentralen systolischen Blutdruckes verstärken kann (104). Zusätzlich, wenn auch nicht statistisch signifikant ($p = 0,06$), waren von den 16 eingeschlossenen Teilnehmenden mit Arrhythmie 7 Ausreißer. Dass Arrhythmien sich negativ auf die Pulswellenanalyse auswirken können, wurde bereits diskutiert.

4.7 Einfluss der Diagnosen

Insbesondere kardiovaskuläre Vorerkrankungen haben unmittelbaren Einfluss auf die Pulswellenanalyse. Beispielsweise kann sich bereits eine Hypercholesterinämie bei unverändertem peripheren Blutdruck negativ auf den zentralen Pulsdruck und den Augmentationsindex auswirken (116). Wie bereits diskutiert steigert ein erhöhter Pulsdruck die Scherkräfte auf die Gefäße und begünstigt pathologische Umbauprozesse, die unter anderem in eine Atherosklerose münden können (96, 97). Diese wiederum beschleunigt die Pulswellengeschwindigkeit und kann somit über einen früheren Inklinationspunkt den zentralen systolischen Blutdruck und damit den Pulsdruck weiter steigern (98).

Von den insgesamt 83 Teilnehmenden mit einer vorbekannten arteriellen Hypertonie mussten 25 vorab ausgeschlossen werden ($p = 0,01$). Hiervon waren alle unter laufender Medikation mit einem durchschnittlichen peripheren BD von 131 ± 16 mmHg jedoch zufriedenstellend eingestellt und unterschieden sich nicht signifikant von den Teilnehmenden ohne Hypertonie (127 ± 17 mmHg, $p = 0,24$). Von allen Teilnehmenden,

die zum Zeitpunkt der Untersuchung brachial einen erhöhten Blutdruck über 140/90 mmHg (n = 27) hatten, waren 85% (n = 23) beim SphygmoCor und 93% (n = 25) beim VascAssist auch zentral erhöht. Dabei gilt hier ein Referenzwert von 130/90 mmHg als pathologisch. Für das Setting eines diagnostischen Screenings würde das bedeuten, dass je nach Messmethode 15% (SC) bzw. 7% (VA) der peripher augenscheinlichen Blutdruckerhöhungen nicht zentral nachweisbar und somit nicht unmittelbar therapiebedürftig gewesen wären. Ausreißer waren nicht vermehrt an einer Hypertonie erkrankt (66% vs. 57%, p = 0,41). In der Subgruppenanalyse stellte sich das Vorliegen einer diagnostizierten arteriellen Hypertonie als ein signifikanter Einflussfaktor auf die Übereinstimmung des zentralen diastolischen ($\Delta zDBD$), nicht jedoch systolischen Blutdruckes ($\Delta zSBD$), heraus. Demnach war die diastolische Übereinstimmung der beiden Messmethoden bei den Hypertonikern sehr gut ($\pm 0 \pm 7$ mmHg). Der VascAssist schätzte jedoch bei den Nicht-Hypertonikern den zentralen diastolischen Blutdruck geringer ein, sodass die Differenz 3 ± 6 mmHg betrug (p < 0,05). In der Varianzanalyse ließ sich jedoch ein statistisch signifikanter Einfluss einer vorliegenden Hypertonie auf die Bestimmung des zentralen diastolischen Blutdruckes des VascAssist oder SphygmoCor nicht nachweisen (SC p = 0,99, VA p = 0,51).

Wie eine Arrhythmie die nicht-invasive Pulswellenanalyse einschränken kann wurde bereits diskutiert. Die durchschnittliche Abweichung war unter Arrhythmien für den $\Delta zSBD$ in Prozent jedoch nahezu unverändert (-5 ± 4 % vs. -4 ± 4 %, p = 0,13). Ein unregelmäßiger Herzschlag und die daraus folgenden Konsequenzen wie ein variierendes Schlagvolumen sowie letztendlich eine veränderte Pulskontur, hatten demnach keinen wesentlichen Einfluss auf die Übereinstimmung des prozentuellen $zSBD$ beider Messmethoden. Für $\Delta zDBD$ in Prozent zeigte sich dagegen ein signifikanter Einfluss durch eine Arrhythmie (-4 ± 6 % vs. 2 ± 6 %, p < 0,01). Dieser ist vermutlich wie bereits erläutert maßgeblich durch die generell niedrigere Einschätzung des zentralen Blutdruckes durch das SphygmoCor bedingt. Unabhängig davon ist für eine Studie, in der ein zentraler Blutdruck ermittelt wird, eine Testung der Messgenauigkeit über verschiedene Herzfrequenzen hinweg empfohlen (68). In dieser Arbeit divergierte der Puls zum Zeitpunkt der Messung zwischen 36/min und 96/min. Für die Messgenauigkeit des zentralen systolischen Blutdruckes ($\Delta zSBD$) zeigte sich eine geringe negative Korrelation mit der Herzfrequenz. Da der Effekt jedoch gering war und der unmittelbare Einfluss der Herzfrequenz auf die Pulswellenanalyse

umstritten ist, lässt sich hieraus keine Einschränkung der Aussagekraft des zentralen Blutdruckes durch die Herzfrequenz ableiten (117).

Sowohl Typ 1 als auch Typ 2 Diabetes steigern die Gefäßsteifigkeit und verstärken den Pulsdruck, was letztendlich zu einem beschleunigten Alterungsprozess der Gefäße führen kann (118, 119). Da kardiovaskuläre Erkrankungen nach wie vor die häufigste Todesursache von Diabetikerinnen und Diabetikern sind, ist eine verlässliche Untersuchung der Gefäßsteifigkeit besonders wichtig (120). Die veränderten Eigenschaften der Gefäße bei Diabetes stellen auch die Pulswellengeschwindigkeit vor eine besondere Herausforderung. Gerade eine generalisierte Transferfunktion, geeicht aus der Normalbevölkerung, lässt sich daher nur bedingt auf Diabetikerinnen und Diabetiker übertragen (121). Unter Kalibrierung mittels des mittleren arteriellen Druckes und des diastolischen Blutdrucks scheint das SphygmoCor trotz generalisierter Transferfunktion jedoch für an Diabetes Erkrankte durchaus valide zu sein. In einer invasiven Validationsstudie zeigte sich für den zSBD nur eine leichte Überschätzung von 2 ± 12 mmHg, während der zDBD dagegen mit 14 ± 6 mmHg deutlich zu hoch eingeschätzt wurde (122). Dies könnte dazu führen, dass der Pulsdruck falsch niedrig ist.

In der invasiven Validationsstudie des VascAssist waren Versuchspersonen mit einem Diabetes Mellitus vermehrt Ausreißer ($p = 0,02$), wurden jedoch nicht gehäuft ausgeschlossen (60). Bei Vorliegen eines Diabetes Mellitus Typ 2 schätzte der VascAssist den zentralen Blutdruck systolisch signifikant höher ein ($\Delta zSBD$: -7 ± 10 % vs. -2 ± 9 %, $p < 0,05$). Schätzt das SphygmoCor bei an Diabetes erkrankten Testpersonen den diastolischen Blutdruck zentral noch deutlich höher ein, unterschied sich dieser beim VascAssist nicht signifikant ($\Delta zDBD$: -11 ± 10 % vs. -8 ± 15 %, $p = 0,24$). In dieser Arbeit waren bei 31% ($n = 28$) der Testpersonen ein Diabetes Mellitus diagnostiziert. Weitere 14 mussten vorab ausgeschlossen werden, das entspricht 33% ($p = 0,06$). Eine statistisch signifikante Neigung zu Ausreißern zeigte sich für Diabetikerinnen und Diabetiker nicht (31% vs. 30%, $p = 0,97$). In der Subgruppenanalyse ließ sich ein unmittelbarer Einfluss von Diabetes auf die Messgenauigkeit nicht nachweisen ($\Delta zSBD$ (-4 ± 4 % vs. 4 ± 4 %, $p = 0,37$), jedoch zeigte sich ein Trend zur Überschätzung des $\Delta zDBD$ (-1 ± 8 % vs. 1 ± 6 %, $p = 0,11$). Einen relevanten Einfluss auf die beiden Messmethoden ließ sich unter Betrachtung genannter Ergebnisse für Diabetes Mellitus also nicht nachweisen. Das Ergebnis dieser Arbeit deckt sich mit einer Metaanalyse von Climie et al. in der 18 tonometrische

und 3 oszillometrische Testverfahren eingeschlossen und sich bei Testpersonen mit einem Diabetes Mellitus kein signifikanter Unterschied der Messgenauigkeit des zentralen Blutdruckes zwischen beiden Messverfahren nachweisen ließ (123).

Die Subgruppenanalyse offenbarte über alle Diagnosen hinweg eine grundsätzlich zufriedenstellende Übereinstimmung der beiden Messmethoden. Es ließ sich lediglich für den zentralen diastolischen Blutdruck eine Überschätzung durch den VascAssist bei diagnostizierter Arrhythmie und arterieller Hypertonie nachweisen. Auffallend ist die häufige Neigung des VA den $\Delta zDBD$ bei Vorliegen einer der untersuchten Diagnosen höher einzuschätzen. Insbesondere von einem Diabetes schien die Messgenauigkeit jedoch nicht signifikant beeinflusst zu werden. Grundsätzlich ist das Messverfahren des VA also als robust anzusehen.

4.8 Einfluss der Medikamente

Wie bereits in der Einleitung erläutert haben Medikamente unterschiedliche Wirkungen auf den zentralen und peripheren Blutdruck. Die zentrale Wirkung ist dabei insbesondere durch Inhibitoren des RAA-Systems wie ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten sowie durch Calciumantagonisten des Dihydropyridintyps wie Amlodipin größer (21, 25, 26, 124, 125). Ursächlich hierfür ist vermutlich der direkte Einfluss auf den Muskeltonus der Gefäße, wodurch die „Pulswellenreflexion“ reduziert werden, beziehungsweise nach dem Modell nach Tyberg ein günstiger Einfluss auf den Windkesseneffekt der Gefäße entstehen könnte (21, 126). Der Einfluss von Betablockern wie Atenolol auf den zBD wird hingegen überschätzt (24, 127). Da Nebivolol über die Freisetzung von Stickoxid und Carvedilol durch eine zusätzliche Wirkung auf den Alphakanal den Gefäßtonus senken können, sollte man die Gruppe der Betablocker jedoch differenziert betrachten (64, 128). Doch gerade für Atenolol könnte die mangelnde Senkung des zentralen Blutdruckes eine der Ursachen sein, warum diagnostische Endpunkte wie Myokardinfarkte oder Schlaganfälle trotz peripherer Blutdrucksenkung nicht signifikant seltener werden (25). Eine große, randomisierte und doppelblinde Studie mit 11.506 Teilnehmenden musste nach einem Zeitraum von 36 Monaten vorzeitig abgebrochen werden (129). Es zeigte sich, dass bei nahezu gleicher Wirkung auf den peripheren Blutdruck, unter dem Therapieregime mit Hydrochlorothiazid im Vergleich zu Amlodipin signifikant mehr kardiovaskuläre

Ereignisse wie Myokardinfarkte oder Schlaganfälle auftraten (129). Als mögliche Ursache hierfür diskutierte die Autorenschaft die mögliche zusätzliche Wirkung eines Calciumantagonisten und RAAS-Inhibitors auf den Gefäßtonus. Dagegen gibt es Hinweise, dass Diuretika weniger hämodynamische Zusatzeffekte über die reine Blutdrucksenkung hinaus haben (130). Hier könnte der vorteilhafte Einfluss auf den zentralen Blutdruck ursächlich sein. Zusätzlich kann ein zentrales Blutdruckmonitoring die notwendige Dosierung von Antihypertensiva reduzieren. In einer randomisierten Studie aus Australien mit 286 Teilnehmenden zeigte sich eine signifikante Dosisreduktion der antihypertensiven Medikation durch ein zentrales Blutdruck-Monitoring um 15,4% im Kontrast zur Vergleichsgruppe, die ihren Blutdruck konventionell durch brachiale Messungen vergleichen ließ (hier Reduktion um 2,6%, $p < 0,001$) (27). Schlussfolgernd wirken sich Medikamente verschieden auf die Pulswellenanalyse aus und können so auch die nicht-invasive Bestimmung des zentralen Blutdruckes beeinflussen. Daher musste ein etwaiger Einfluss auf die Messgenauigkeit in dieser Arbeit genau untersucht werden.

Ausgeschlossene Testpersonen nahmen signifikant häufiger Betablocker ($p < 0,05$) und Diuretika ($p < 0,05$) ein. Wurden diese Medikamente eingenommen, war der Qualitätsindex des SphygmoCor teils signifikant niedriger (Betablocker $\Delta OI -9$, $p < 0,05$; Diuretika $\Delta OI -7$, $p = 0,09$). Möglich ist hier ein vermehrter Einsatz der Medikamente unter diagnostiziertem Vorhofflimmern und damit verbundener Arrhythmie. Die Ausreißer der eingeschlossenen Teilnehmenden zeigten dagegen keine signifikanten Unterschiede in der Medikation. Beide Messverfahren wurden durch die Medikamente meist gleichgerichtet beeinflusst, sodass sich keine signifikante Änderung des $\Delta zSBD$ durch Medikamente nachweisen ließ. So war beispielsweise der $zSBD$ bei Einnahme eines RAAS-Inhibitors bei beiden Messgeräten signifikant höher (SC $+9,5$ mmHg, $p < 0,05$; VA $+10,5$ mmHg, $p < 0,01$), sodass $\Delta zSBD$ bei beiden Gruppen bei -4% lag.

Ein signifikanter Einfluss auf den $\Delta zDBD$ zeigte sich dagegen bei der Einnahme von Betablockern ($-1 \pm 7\%$ vs. $3 \pm 6\%$, $p < 0,05$), RAAS-Inhibitoren ($-1 \pm 7\%$ vs. $3 \pm 6\%$, $p = 0,01$) und Diuretika ($-1 \pm 8\%$ vs. $2 \pm 5\%$, $p < 0,05$). Diese Medikamente wurden ebenfalls erwartungsgemäß statistisch signifikant häufiger von Teilnehmende mit einer diagnostizierten Hypertonie eingenommen (p je $\ll 0,001$). $\Delta zDBD$ bewegte sich daher jeweils in der Größenordnung der Hypertonikerinnen und Hypertoniker (0 ± 7 mmHg vs.

3±6 mmHg, $p < 0,05$). Es kristallisierte sich daher eine Subgruppe heraus, die zu einer Überschätzung des zentralen diastolischen Blutdruckes durch den VascAssist neigte. Diese inkludierte die Diagnosen einer Arrhythmie und Hypertonie sowie die Einnahme von Betablocker, RAAS-Inhibitoren und Diuretika (p je $< 0,05$). Klinisch relevante Einflüsse der Medikamente auf die Messgenauigkeit der beiden Verfahren zeigten sich jedoch nicht.

4.9 Methodische Bewertung

Im Jahr 2017 veröffentlichte die Artery Society Task Force um James Sharman Empfehlungen zur besseren Vergleichbarkeit von Studien, die nicht-invasiv den zentralen Blutdruck erfassen (88). Dabei wurden potenzielle Einschränkungen der Vergleichbarkeit herausgearbeitet, die sich zu großen Teilen mit dem dieser Arbeit zu Grunde liegenden Studienprotokoll decken. Beide Geräte sind wie empfohlen vorab invasiv mittels intraarterieller Messung in der aufsteigenden Aorta validiert worden (42-45, 60). Wie bereits erwähnt hatten viele Studien, die den zentralen Blutdruck nicht-invasiv ermitteln, potenzielle Teilnehmende mit möglichen Störfaktoren wie Arrhythmie oder Diabetes mellitus vorab ausselektiert und somit vermutlich eine für ein breites Kollektiv unrealistisch gute Messgenauigkeit erzielt. Eine Stärke dieser Arbeit war der Einbezug aller relevanten Diagnosen und Medikamente, die eine Analyse der Stärken und Schwächen der jeweiligen Messmethode zulassen und so die Praktikabilität im klinischen Alltag eruierte. Da die Versuchspersonen generell im klinischen Umfeld rekrutiert wurden, bestand zwar ein breites jedoch sicherlich auch ein älteres und kränkeres Kollektiv im Vergleich zur Normalbevölkerung. Diese Limitation ließ sich auch trotz bewusster Rekrutierung von jüngeren, gesünderen Teilnehmende nur bedingt aufheben. Objektiv wird dies am Beispiel der prozentuellen Einnahme von Medikamenten: Während 57% der validen Datensätze einen Betablocker einnahmen, sind es in der Normalbevölkerung nur etwa 14% (131). Mit 60 Jahren lag das Durchschnittsalter der Teilnehmenden deutlich über den durchschnittlichen 44,4 Jahren in Deutschland (132). Daneben hat die ethnische Herkunft wohl Auswirkungen auf die Pathogenese der arteriellen Hypertonie und die darauf abgeleitete Therapieempfehlung (133). In einer Studie mit 2544 Versuchspersonen schlussfolgerten Goel et al., dass sich unabhängig vom absoluten Blutdruck und relevanten kardiovaskulären Risikofaktoren eine signifikant höhere

Pulswellengeschwindigkeit bei Menschen mit hispanischer und schwarzafrikanischer Herkunft nachweisen ließ (134). Konträr hierzu stellte Eeftinck Schattenkerk et al. in einer Arbeit mit 8812 eingeschlossenen Probanden diverser ethnischer Herkunft die These auf, dass maßgeblich die Körpergröße eine Diskrepanz des Augmentationsindex aber auch des zentralen systolischen Blutdruckes verursachen könnte (135). Auch wenn nicht von einem eingeschränkten Nutzen der beiden untersuchten Messverfahren in dieser Arbeit bei anderen Ethnien auszugehen ist, ist eine Übertragung der Ergebnisse bei unklarer Datenlage auf die Weltbevölkerung nur eingeschränkt möglich.

4.10 Ausblick

Für den einzelnen Betroffenen, aber auch aus gesundheitsökonomischem Aspekt spielt die frühzeitige Erkennung von kardiovaskulären Erkrankungen eine zentrale Rolle. Insbesondere die häusliche Blutdruckmessung ist dabei einer Messung im Krankenhaus oder einer Praxis in Bezug auf die Vorhersagekraft der Gesamtmortalität aus einem unselektierten Kollektiv überlegen (136). Entsprechend hat ein anwenderunabhängiges, nicht-invasives Messverfahren des zentralen Blutdruckes das Potential in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse eine entscheidende Rolle zu spielen. Betragen die weltweiten Ausgaben für Geräte zum Patientenmonitoring 2017 noch 21,1 Millionen US-Dollar, sollen diese nach Hochrechnung bis 2025 auf 32,4 Millionen US-Dollar ansteigen (137). Dies bedeutet für einfach zu bedienende Messsysteme über den medizinischen Effekt hinaus ein besonderes ökonomisches Potential für die Zukunft.

4.11 Schlussfolgerung

Der manschettenbasierte VascAssist 2 zeigte in dieser Arbeit im Vergleich zum applanationstonometrischen SphygmoCor eine zufriedenstellende Genauigkeit in der nicht-invasiven Bestimmung des zentralen Blutdruckes. Vermeintlich störende Einflussfaktoren der Pulswellenanalyse, wie eine Arrhythmie oder Diabetes Mellitus, zeigten keinen negativen Einfluss auf die Messgenauigkeit des VascAssist. Da die Mitarbeit der Patientinnen und Patienten sowie eine intensive Einarbeitung des Untersuchers kaum notwendig sind, lässt sich der VascAssist vermutlich leichter im häuslichen Umfeld aber auch in den Arbeitsalltag in Praxis oder Klinik integrieren.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Neuen Erkenntnissen zur Folge ist der zentrale Blutdruck dem peripheren Blutdruck als Diagnoseparameter des kardiovaskulären Risikos überlegen. Der zentrale Blutdruck, wie auch die nicht-invasive Messmethode mittels Pulswellenanalyse, wird dabei durch Medikamente und Diagnosen unterschiedlich beeinflusst. Für die nicht-invasive Bestimmung des zentralen Blutdruckes hat sich weltweit die Applanationstonometrie etabliert. Diese ist jedoch untersucherabhängig und zeitaufwendig. Oszillometrische Messverfahren lieferten bisher erfolgversprechende Ergebnisse und überzeugten mit einer vollautomatischen, untersucherunabhängigen Durchführung. In dieser Arbeit wurde ein neuartiges oszillometrisches Gerät auf seine Genauigkeit und mögliche Einflussfaktoren untersucht.

Als Referenz wurde der zentrale Blutdruck mittels eines weltweit etablierten Applanationstonometers (SphygmoCor, AtCor Medical, Sydney, Australien) bestimmt. Unter Beachtung internationaler Messstandards des zentralen Blutdruckes wurde dieses Ergebnis mit dem oszillometrischen VascAssist 2 (iSYMED GmbH, Butzbach, Deutschland) verglichen.

Das Probandenkollektiv bestand aus 91 Personen mit einem durchschnittlichen Alter von 60 ± 20 Jahren, BMI von $27,8 \pm 5,7$ kg/m² und brachialen Blutdruck von 130/70 mmHg. Von den Teilnehmenden waren 55% männlich. Der häufigste Ausschlussgrund war mit 20% der potenziellen Versuchspersonen eine schlechte Messqualität des SphygmoCor. Applanationstonometrisch lag der zentrale Blutdruck durchschnittlich systolisch bei 116 ± 18 mmHg und diastolisch bei 71 ± 15 mmHg. Der VascAssist ermittelte einen zentralen Blutdruck systolisch von 120 ± 18 mmHg und diastolisch von 70 ± 14 mmHg. Entsprechend betrug die Differenz in der Systole -4 ± 4 mmHg (-4 ± 4 %) und in der Diastole 1 ± 4 mmHg (1 ± 7 %). Der zentrale Pulsdruck lag beim VascAssist 5 ± 5 mmHg (13 ± 12 %) höher. Die Messgenauigkeit des systolischen zentralen Blutdruckes wurde bei Vorliegen von relevanten Medikamenten oder Diagnosen nicht signifikant beeinflusst. Der VascAssist schätzte den zentralen diastolischen Blutdruck dagegen bei Einsatz eines Betablockers (-1 ± 7 % vs. 3 ± 6 %, $p < 0,05$), RAAS-Inhibitors (-1 ± 7 % vs. 3 ± 6 %, $p = 0,01$) und Diuretikums (-1 ± 8 % vs. 2 ± 5 %, $p < 0,05$) sowie bei arterieller Hypertonie (0 ± 7 % vs. 3 ± 6 %, $p < 0,05$) und akuter Arrhythmie (-4 ± 6 % vs.

2±6 %, $p < 0,01$) niedriger ein. Diabetes Mellitus hatte auf die Messgenauigkeit des zentralen systolischen und diastolischen Blutdrucks keinen signifikanten Einfluss.

Die oszillometrische Pulswellenanalyse ermöglicht die zuverlässige nicht-invasive Bestimmung des zentralen Blutdruckes. Es zeigte sich eine gute Übereinstimmung des systolischen und diastolischen Blutdruckes im Vergleich zur weit verbreiteten Referenztechnik Applanationstonometrie. In einem heterogenen Probandenkollektiv zeigte sich der VascAssist auch gegenüber potenziell negativen Einflussfaktoren auf die Pulswellenanalyse robust.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Robert-Koch-Institut. Gesundheit, Todesursachen in Deutschland 2015. Berlin. . 2017;Fachserie 12 Reihe 4.
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60.
3. Neuhauser H KR, Born S. 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2(1): 57–63 2017.
4. Robert-Koch-Institut. Erhöhter Blutdruck in Deutschland: Trotz Erfolgen noch viel Präventionspotenzial. *Epidemiologisches Bulletin* 2015. 2015;5:33-40.
5. O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens*. 2013;31(4):649-54.
6. Pauca AL, Wallenhaupt SL, Kon ND, Tucker WY. Does radial artery pressure accurately reflect aortic pressure? *Chest*. 1992;102(4):1193-8.
7. McEniery CM, Yasmin, McDonnell B, Munnery M, Wallace SM, Rowe CV, et al. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension*. 2008;51(6):1476-82.
8. Sharman J, Stowasser M, Fassett R, Marwick T, Franklin S. Central blood pressure measurement may improve risk stratification. *J Hum Hypertens*. 2008;22(12):838-44.
9. Safar M, O'Rourke MF. Arterial Stiffness in Hypertension: Handbook of Hypertension Series: Elsevier Health Sciences; 2006.
10. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(9):1753-60.
11. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007;50(1):197-203.
12. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1865-71.
13. Booyesen HL, Norton GR, Maseko MJ, Libhaber CD, Majane OH, Sareli P, et al. Aortic, but not brachial blood pressure category enhances the ability to identify target organ changes in normotensives. *J Hypertens*. 2013;31(6):1124-30.

14. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol* (1985). 2008;105(5):1652-60.
15. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-605.
16. de Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME, Investigators RP. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens*. 2004;22(8):1623-30.
17. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, Spurgeon HA, Ting CT, Lakatta EG, et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens*. 2009;27(3):461-7.
18. Pini R, Cavallini MC, Palmieri V, Marchionni N, Di Bari M, Devereux RB, et al. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARe Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(25):2432-9.
19. Cheng HM, Chuang SY, Sung SH, Yu WC, Pearson A, Lakatta EG, et al. Derivation and validation of diagnostic thresholds for central blood pressure measurements based on long-term cardiovascular risks. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(19):1780-7.
20. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Okin PM, Lee ET, Wang W, et al. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(18):1730-4.
21. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. 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(9):1213-25.
22. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S, Group ET. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension*. 2010;55(6):1314-22.
23. Protogerou AD, Stergiou GS, Vlachopoulos C, Blacher J, Achimastos A. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: Evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification. *Curr Pharm Des*. 2009;15(3):272-89.
24. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens*. 2004;17(2):118-23.

25. Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens.* 2006;19(2):214-9.
26. Jekell A, Kahan T. The usefulness of a single arm cuff oscillometric method (Arteriograph) to assess changes in central aortic blood pressure and arterial stiffness by antihypertensive treatment: results from the Doxazosin-Ramipril Study. *Blood Press.* 2017:1-11.
27. Sharman JE, Marwick TH, Gilroy D, Otahal P, Abhayaratna WP, Stowasser M, et al. Randomized trial of guiding hypertension management using central aortic blood pressure compared with best-practice care: principal findings of the BP GUIDE study. *Hypertension.* 2013;62(6):1138-45.
28. Hashimoto J, Imai Y, O'Rourke MF. Indices of pulse wave analysis are better predictors of left ventricular mass reduction than cuff pressure. *Am J Hypertens.* 2007;20(4):378-84.
29. Hales S. *Statical essays containing hæmastatics; or, an account of some hydraulic and hydrostatical experiments made on the blood and blood-vessels of animals.* London: printed for Wilson and Nicol; T. Durham; G. Keith; and Robinson and Roberts,; 1733.
30. Vierordt C. *Die Lehre vom Arterienpuls in gesunden und kranken Zuständen, gegründet auf eine neue Methode der bildlichen Darstellung des menschlichen Pulses, mit 6 Tafeln Abbildungen.* 1855.
31. Marey E-J. *Pression et vitesse du sang. Physiologie Experimentale, Paris: Pratique des hautes etudes de M Marey.* 1876.
32. Roguin A. Scipione Riva-Rocci and the men behind the mercury sphygmomanometer. *Int J Clin Pract.* 2006;60(1):73-9.
33. Soto-Perez-de-Celis E. Karl Samuel Ritter Von Basch: the sphygmomanometer and the Empire. *J Hypertens.* 2007;25(7):1507-9.
34. Frank O. *Der Puls in den Arterien. Zeitschrift der Biologie*1904. p. 441-53.
35. Middeke M. [Otto Frank the dynamic]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2012;137(51-52):2706-11.
36. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation.* 1983;68(1):50-8.
37. Nuttall G, Burckhardt J, Hadley A, Kane S, Kor D, Marienau MS, et al. Surgical and Patient Risk Factors for Severe Arterial Line Complications in Adults. *Anesthesiology.* 2016;124(3):590-7.
38. Hickson SS, Butlin M, Mir FA, Graggaber J, Cheriyan J, Khan F, et al. The accuracy of central SBP determined from the second systolic peak of the peripheral pressure waveform. *J Hypertens.* 2009;27(9):1784-8.

39. Cheng HM, Lang D, Tufanaru C, Pearson A. Measurement accuracy of non-invasively obtained central blood pressure by applanation tonometry: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):1867-76.
40. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, Roman MJ, Safar ME, Smulyan H, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension.* 2007;50(1):154-60.
41. Papaioannou TG, Karageorgopoulou TD, Sergentanis TN, Protogerou AD, Psaltopoulou T, Sharman JE, et al. Accuracy of commercial devices and methods for noninvasive estimation of aortic systolic blood pressure a systematic review and meta-analysis of invasive validation studies. *J Hypertens.* 2016;34(7):1237-48.
42. Hickson SS, Butlin M, Broad J, Avolio AP, Wilkinson IB, McEniery CM. Validity and repeatability of the Vicorder apparatus: a comparison with the SphygmoCor device. *Hypertens Res.* 2009;32(12):1079-85.
43. Sharman JE, Lim R, Qasem AM, Coombes JS, Burgess MI, Franco J, et al. Validation of a generalized transfer function to noninvasively derive central blood pressure during exercise. *Hypertension.* 2006;47(6):1203-8.
44. 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(4):932-7.
45. Smulyan H, Siddiqui DS, Carlson RJ, London GM, Safar ME. Clinical utility of aortic pulses and pressures calculated from applanated radial-artery pulses. *Hypertension.* 2003;42(2):150-5.
46. Pucci G, Cheriyan J, Hubsch A, Hickson S, Watson T, Schillaci G, et al. Validation of Vicorder & Sphygmocor with invasive blood pressure: PP.10.395. *Journal of Hypertension.* 2010;28:e168.
47. Shoji T, Nakagomi A, Okada S, Ohno Y, Kobayashi Y. Invasive validation of a novel brachial cuff-based oscillometric device (SphygmoCor XCEL) for measuring central blood pressure. *J Hypertens.* 2017;35(1):69-75.
48. Ding FH, Fan WX, Zhang RY, Zhang Q, Li Y, Wang JG. Validation of the noninvasive assessment of central blood pressure by the SphygmoCor and Omron devices against the invasive catheter measurement. *Am J Hypertens.* 2011;24(12):1306-11.
49. Wojciechowska W, Staessen JA, Nawrot T, Cwynar M, Seidlerova J, Stolarz K, et al. Reference values in white Europeans for the arterial pulse wave recorded by means of the SphygmoCor device. *Hypertens Res.* 2006;29(7):475-83.
50. Asmar R, Vol S, Brisac AM, Tichet J, Topouchian J. Reference values for clinic pulse pressure in a nonselected population. *Am J Hypertens.* 2001;14(5 Pt 1):415-8.

51. Massmann A, Stemler J, Fries P, Kubale R, Kraushaar LE, Buecker A. Automated oscillometric blood pressure and pulse-wave acquisition for evaluation of vascular stiffness in atherosclerosis. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(7):514-24.
52. Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Maurer E, Hametner B, Mayer CC, et al. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension*. 2011;58(5):825-32.
53. Soueidan K, Chen S, Dajani HR, Bolic M, Groza V. Augmented blood pressure measurement through the noninvasive estimation of physiological arterial pressure variability. *Physiol Meas*. 2012;33(6):881-99.
54. Geddes LA, Voelz M, Combs C, Reiner D, Babbs CF. Characterization of the oscillometric method for measuring indirect blood pressure. *Ann Biomed Eng*. 1982;10(6):271-80.
55. Ramsey M, 3rd. Noninvasive automatic determination of mean arterial pressure. *Med Biol Eng Comput*. 1979;17(1):11-8.
56. Drzewiecki G, Hood R, Apple H. Theory of the oscillometric maximum and the systolic and diastolic detection ratios. *Ann Biomed Eng*. 1994;22(1):88-96.
57. Babbs CF. Oscillometric measurement of systolic and diastolic blood pressures validated in a physiologic mathematical model. *Biomed Eng Online*. 2012;11:56.
58. Ring M, Eriksson MJ, Zierath JR, Caidahl K. Arterial stiffness estimation in healthy subjects: a validation of oscillometric (Arteriograph) and tonometric (SphygmoCor) techniques. *Hypertens Res*. 2014;37(11):999-1007.
59. Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, van der Giet M, Baulmann J, Ammer M, et al. A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens*. 2010;24(8):498-504.
60. Trinkmann F, Semmelweis A, Michels JD, Borggreffe M, Saur J, Akin I, et al. Nicht-invasive automatisierte Bestimmung des zentralen Blutdrucks mittels oszillometrischer Pulswellenanalyse - Vergleich mit invasiven Referenzwerten. *Clin Res Cardiol* 105, Suppl 1, March 2016. 2016.
61. Nichols WW, O'Rourke MF, Hartley C, McDonald DA. McDonald's blood flow in arteries : theoretical, experimental, and clinical principles. 4th ed. London New York: Arnold; Oxford University Press; 1998. x, 564 p. p.
62. Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Curr Hypertens Rep*. 2008;10(2):107-11.
63. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):1-13.
64. Baulmann J, Nürnberger J, Slany J, Schmieder R, Schmidt-Trucksäss A, Baumgart D, et al. Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2010;135(S 01):S4-S14.

65. Weber T, Eber B, Zweiker R, Horn S, Sock S, Grüner P, et al. Pulswellengeschwindigkeit, zentraler Blutdruck und Augmentationsindex - "neue" Parameter zur Beschreibung eines Endorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie. Pathophysiologie, Methodik, prognostische Bedeutung, Empfehlungen. *Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension*. 2008;12(1):7-13.
66. Reference Values for Arterial Stiffness C. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2338-50.
67. Williams B, Lacy PS, Cafe, the AI. Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) study: CAFE-Heart Rate. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(8):705-13.
68. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol*. 2000;525 Pt 1:263-70.
69. Tyberg JV, Bouwmeester JC, Shrive NG, Wang JJ. CrossTalk opposing view: Forward and backward pressure waves in the arterial system do not represent reality. *J Physiol*. 2013;591(5):1171-3; discussion 5.
70. Tyberg J, Shrive N, Bouwmeester J, Parker K, Wang J, Jr. The Reservoir-Wave Paradigm: Potential Implications for Hypertension. *Current Hypertension Reviews*. 2008;4(3):203-13.
71. Schumacher G, Kaden JJ, Trinkmann F. Multiple coupled resonances in the human vascular tree - refining the Westerhof model of the arterial system. *J Appl Physiol (1985)*. 2017/10/14 ed2017. p. jap 00405 2017.
72. Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertension*. 2007;49(5):981-5.
73. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28(12):1462-536.
74. Westerhof N, Bosman F, De Vries CJ, Noordergraaf A. Analog studies of the human systemic arterial tree. *J Biomech*. 1969;2(2):121-43.
75. Fetics B, Nevo E, Chen CH, Kass DA. Parametric model derivation of transfer function for noninvasive estimation of aortic pressure by radial tonometry. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1999;46(6):698-706.
76. Jones GR, Laughton MA, Say MG. *Electrical engineer's reference book*. 15th ed. Oxford ; Boston: Butterworth-Heinemann; 1993.

77. Chen CH, Nevo E, Fetics B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation*. 1997;95(7):1827-36.
78. Burr RL, Cowan MJ. Autoregressive spectral models of heart rate variability. Practical issues. *J Electrocardiol*. 1992;25 Suppl:224-33.
79. Hope SA, Meredith IT, Tay D, Cameron JD. 'Generalizability' of a radial-aortic transfer function for the derivation of central aortic waveform parameters. *J Hypertens*. 2007;25(9):1812-20.
80. Segers P, Mahieu D, Kips J, Van Bortel LM. The use of a generalized transfer function: different processing, different results! *J Hypertens*. 2007;25(9):1783-7.
81. Schumacher G, Kaden JJ, Trinkmann F. Multiple coupled resonances in the human vascular tree: refining the Westerhof model of the arterial system. *J Appl Physiol (1985)*. 2018;124(1):131-9.
82. Hahn JO, Reisner AT, Jaffer FA, Asada HH. Subject-specific estimation of central aortic blood pressure using an individualized transfer function: a preliminary feasibility study. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*. 2012;16(2):212-20.
83. Hahn JO. Individualized estimation of the central aortic blood pressure waveform: a comparative study. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2014;18(1):215-21.
84. Picone DS, Schultz MG, Otahal P, Aakhus S, Al-Jumaily AM, Black JA, et al. Accuracy of Cuff-Measured Blood Pressure: Systematic Reviews and Meta-Analyses. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(5):572-86.
85. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens*. 2002;15(5):445-52.
86. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, et al. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet*. 1983;2(8352):695-8.
87. Clark CE, Horvath IA, Taylor RS, Campbell JL. Doctors record higher blood pressures than nurses: systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2014;64(621):e223-32.
88. Sharman JE, Avolio AP, Baulmann J, Benetos A, Blacher J, Blizzard CL, et al. Validation of non-invasive central blood pressure devices: ARTERY Society task force consensus statement on protocol standardization. *Eur Heart J*. 2017;38(37):2805-12.
89. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307-10.
90. Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S. [Comparing methods of measurement]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132 Suppl 1:e69-73.

91. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. Non-invasive sphygmomanometers–Part 2: clinical investigation of automated measurement type ANSI/AAMI. ISO 81060-2/ANSI-AAMI neA.
92. White WB, Berson AS, Robbins C, Jamieson MJ, Prisant LM, Roccella E, et al. National standard for measurement of resting and ambulatory blood pressures with automated sphygmomanometers. *Hypertension*. 1993;21(4):504-9.
93. Papaioannou TG, Lekakis JP, Karatzis EN, Papamichael CM, Stamatelopoulos KS, Protogerou AD, et al. Transmission of calibration errors (input) by generalized transfer functions to the aortic pressures (output) at different hemodynamic states. *Int J Cardiol*. 2006;110(1):46-52.
94. Hayashi S, Yamada H, Bando M, Hotchi J, Ise T, Yamaguchi K, et al. Augmentation index does not reflect risk of coronary artery disease in elderly patients. *Circ J*. 2014;78(5):1176-82.
95. Cloud GC, Rajkumar C, Kooner J, Cooke J, Bulpitt CJ. Estimation of central aortic pressure by SphygmoCor requires intra-arterial peripheral pressures. *Clin Sci (Lond)*. 2003;105(2):219-25.
96. Ceravolo R, Maio R, Pujia A, Sciacqua A, Ventura G, Costa MC, et al. Pulse pressure and endothelial dysfunction in never-treated hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1753-8.
97. Baumbach GL. Effects of increased pulse pressure on cerebral arterioles. *Hypertension*. 1996;27(2):159-67.
98. Loutzenhiser R, Bidani A, Chilton L. Renal myogenic response: kinetic attributes and physiological role. *Circ Res*. 2002;90(12):1316-24.
99. 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(4):354-60.
100. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Pede S, Porcellati C. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension*. 1998;32(6):983-8.
101. Shih YT, Cheng HM, Sung SH, Hu WC, Chen CH. Quantification of the calibration error in the transfer function-derived central aortic blood pressures. *Am J Hypertens*. 2011;24(12):1312-7.
102. Roberts LN, Smiley JR, Manning GW. A comparison of direct and indirect blood-pressure determinations. *Circulation*. 1953;8(2):232-42.
103. Holland WW, Humerfelt S. Measurement of Blood-Pressure: Comparison of Intra-Arterial and Cuff Values. *Br Med J*. 1964;2(5419):1241-3.
104. Picone DS, Climie RE, Ahuja KD, Keske MA, Sharman JE. Brachial-to-radial SBP amplification: implications of age and estimated central blood pressure from radial tonometry. *J Hypertens*. 2015;33(9):1876-83; discussion 83.

105. O'Rourke MF, Adji A, Hoegler S. Calibration of noninvasively recorded upper-limb pressure waves. *Hypertension*. 2005;46(5):e15; author reply e-6.
106. Park CM, Korolkova O, Davies JE, Parker KH, Siggers JH, March K, et al. Arterial pressure: agreement between a brachial cuff-based device and radial tonometry. *J Hypertens*. 2014;32(4):865-72.
107. Butlin M, Alqahtani A, Qasem A, Turner M, Avolio AP. 6A.07: AORTIC SYSTOLIC PRESSURE VALUES BUT NOT INDICES DERIVED FROM WAVEFORM FEATURES ARE CONSISTENT BETWEEN BRACHIAL CUFF-BASED DEVICES USED FOR ESTIMATION OF CENTRAL AORTIC PRESSURE. *Journal of Hypertension*. 2015;33:e74-e5.
108. Friedman BA, Alpert BS, Osborn D, Prisant LM, Quinn DE, Seller J. Assessment of the validation of blood pressure monitors: a statistical reappraisal. *Blood Press Monit*. 2008;13(4):187-91.
109. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, Asmar R, Atkins N, Eckert S, et al. A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *J Hypertens*. 2018;36(3):472-8.
110. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens*. 1998;16(12 Pt 2):2079-84.
111. Siebenhofer A, Kemp C, Sutton A, Williams B. The reproducibility of central aortic blood pressure measurements in healthy subjects using applanation tonometry and sphygmocardiography. *J Hum Hypertens*. 1999;13(9):625-9.
112. Savage MT, Ferro CJ, Pinder SJ, Tomson CR. Reproducibility of derived central arterial waveforms in patients with chronic renal failure. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103(1):59-65.
113. Papaioannou TG, Karatzis EN, Karatzi KN, Gialafos EJ, Protogerou AD, Stamatelopoulos KS, et al. Hour-to-hour and week-to-week variability and reproducibility of wave reflection indices derived by aortic pulse wave analysis: implications for studies with repeated measurements. *J Hypertens*. 2007;25(8):1678-86.
114. Khurshid S, Choi SH, Weng LC, Wang EY, Trinquart L, Benjamin EJ, et al. Frequency of Cardiac Rhythm Abnormalities in a Half Million Adults. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(7):e006273.
115. Caluwe R, De Vriese AS, Van Vlem B, Verbeke F. Measurement of pulse wave velocity, augmentation index, and central pulse pressure in atrial fibrillation: a proof of concept study. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12(8):627-32.

116. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, Thomas A, MacCallum H, Webb DJ, et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(6):1005-11.
117. O'Rourke MF, Hayward CS. Arterial stiffness, gender and heart rate. *Journal of Hypertension.* 2003;21(3).
118. Stehouwer CD, Henry RM, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia.* 2008;51(4):527-39.
119. Theilade S, Hansen TW, Rossing P. Central hemodynamics are associated with cardiovascular disease and albuminuria in type 1 diabetes. *Am J Hypertens.* 2014;27(9):1152-9.
120. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2007;28(1):88-136.
121. Hope SA, Tay DB, Meredith IT, Cameron JD. Use of arterial transfer functions for the derivation of central aortic waveform characteristics in subjects with type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 2004;27(3):746-51.
122. Laugesen E, Rossen NB, Peters CD, Maeng M, Ebbelohj E, Knudsen ST, et al. Assessment of central blood pressure in patients with type 2 diabetes: a comparison between SphygmoCor and invasively measured values. *Am J Hypertens.* 2014;27(2):169-76.
123. Climie RE, Schultz MG, Fell JW, Romero L, Otahal P, Sharman JE. Central-to-brachial blood pressure amplification in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Human Hypertension.* 2019;33(2):94-105.
124. White WB, Duprez D, St Hillaire R, Krause S, Roniker B, Kuse-Hamilton J, et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension.* 2003;41(5):1021-6.
125. Jiang XJ, O'Rourke MF, Zhang YQ, He XY, Liu LS. Superior effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor over a diuretic for reducing aortic systolic pressure. *J Hypertens.* 2007;25(5):1095-9.
126. Pauca AL, Kon ND, O'Rourke MF. Benefit of glyceryl trinitrate on arterial stiffness is directly due to effects on peripheral arteries. *Heart.* 2005;91(11):1428-32.
127. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME, Investigators RP. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(1):92-9.

128. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698-722.
129. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417-28.
130. Zhou MS, Schulman IH, Jaimes EA, Raij L. Thiazide diuretics, endothelial function, and vascular oxidative stress. *J Hypertens*. 2008;26(3):494-500.
131. Knopf H, Grams D. [Medication use of adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):868-77.
132. Statistisches-Bundesamt(Destatis). Durchschnittsalter auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit: Statistisches Bundesamt (Destatis); 2019 [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/durchschnittsalter-zensus.html>].
133. Brown MJ. Hypertension and ethnic group. *BMJ*. 2006;332(7545):833-6.
134. Goel A, Maroules CD, Mitchell GF, Peshock R, Ayers C, McColl R, et al. Ethnic Difference in Proximal Aortic Stiffness: An Observation From the Dallas Heart Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(1):54-61.
135. Eeftinck Schattenkerk DW, van Gorp J, Snijder MB, Zwinderman AH, Agyemang CO, Peters RJ, et al. Ethnic Differences in Arterial Wave Reflection Are Mostly Explained by Differences in Body Height - Cross-Sectional Analysis of the HELIUS Study. *PLoS One*. 2016;11(7):e0160243.
136. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens*. 1998;16(7):971-5.
137. Research AM. Patient Monitoring Devices Market by Product, and End User: Global Opportunity Analysis and Industry Forecast, 2018 - 2025 2019 [Available from: https://www.reportlinker.com/p05793239/Patient-Monitoring-Devices-Market-by-Product-and-End-User-Global-Opportunity-Analysis-and-Industry-Forecast.html?utm_source=GNW].

7 TABELLARISCHER ANHANG

Abbildung 1. Handlicher Sphygmograph zur Ermittlung der Pulswelle an der Arteria radialis nach Marey. Aus: Marey, Etienne-Jules: Pression et vitesse du sang. Physiologie Experimentale, Paris: Pratique des hautes etudes de M Marey, 1876....	4
Abbildung 2. Darstellung der zentralen Pulswelle nach Frank. Aus: Frank, Otto: Der Puls der Arterien, 1904	5
Abbildung 3. Schematische Darstellung des Strompulses.....	10
Abbildung 4: Schematische Darstellung der herznahen Pulswelle nach der umstrittenen Theorie einer einzelnen, großen, „reflektierten Welle“	12
Abbildung 5: Reproduziertes Westerhof Model nach Schumacher, modifiziert durch Halder	15
Abbildung 6: Abbildung aus dem „VascViewer 2“	16
Abbildung 7: Flussdiagramm der Population. Häufigster Grund für einen Ausschluss war die niedrige Qualität in der Messung des SphygmoCor	21
Tabelle 1: Probandenkollektiv und Dropouts	21
Abbildung 8: Bland-Altman Plot für den zentralen systolischen Blutdruck (zSBD) zwischen SphygmoCor und VascAssist.....	26
Abbildung 9: Box-Plot mit der prozentuellen Abweichung des zentralen Blutdruckes eingeteilt nach Quartilen des zentralen systolischen Blutdruckes (zSBD) des SphygmoCor.....	27
Abbildung 10: Bland-Altman Plot für den zentralen diastolischen Blutdruck (zDBD) zwischen SphygmoCor und VascAssist.....	28
Abbildung 11: Bland-Altman Plot für den zentralen Pulsdruck (zPD) zwischen SphygmoCor und VascAssist	29
Abbildung 12: Bland-Altman Plot für den Puls zwischen SphygmoCor und VascAssist.	30
Tabelle 2: Analyse der Ausreißer	21
Tabelle 3: Einflussfaktoren auf die Messgenauigkeit des zentralen Blutdruckes (Subgruppenanalyse)	21
Abbildung 13: Bland-Altman Plot zwischen der ersten und zweiten Messung des zentralen systolischen Blutdruckes (zSBD) durch das SphygmoCor.....	35

8 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Julian Halder
Geburtsdatum: 28.01.1992
Geburtsort: Tübingen
Familienstand: verheiratet, 1 Kind
Vater: Reinhold Halder
Mutter: Doris Halder, geb. Bausch

SCHULISCHER WERDEGANG

1998 – 2002 Grundschole Schönbuchschule Dettenhausen
2002 – 2011 Wildermuth-Gymnasium Tübingen
31.05.2011 Abitur

UNIVERSITÄRER / BERUFLICHER WERDEGANG

09/2011 – 09/2017 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
10.09.2013 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
13.10.2016 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09.11.2017 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
19.12.2017 Ärztliche Approbation
04/2018 – 03/2021 Arzt in Weiterbildung am Universitätsklinikum Tübingen mit Rotationen in die Abteilungen für Geriatrie, HNO, Sportmedizin, Dermatologie, die medizinische Notaufnahme sowie dem Institut für Allgemeinmedizin

Seit 05/2021

Arzt in Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin in
der Praxisgemeinschaft „Internisten und Hausärzte
Holzgerlingen“

9 DANKSAGUNG

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Frederik Trinkmann, für die Bereitstellung des Themas und geduldige Einarbeitung in die Thematik sowie den technischen Umgang mit den beiden Messverfahren. Von Beginn an hatte er jederzeit ein offenes Ohr für meine Fragen. Trotz räumlicher Distanz im Rahmen meiner fachärztlichen Weiterbildung war er stets ansprechbar. Sein freundlicher Umgang im Team, aber auch mit Patientinnen und Patienten wird mir als Vorbild dienen. Ich wünsche dir weiterhin viel Glück und Erfolg in Karriere und abseits der Klinik. Vielen Dank!

Ich danke meiner ganzen Familie, insbesondere meinen Eltern, für die dauerhafte Unterstützung und auch schon in der Schulzeit für das richtige Maß an Antrieb und Freiheit. Vielen Dank auch für das ausführliche Querlesen. Ich bin unfassbar dankbar für die Vergangenheit und freue mich bereits auf die gemeinsame Zukunft im Rahmen der Großfamilie.

Meinen Freunden, die die Schul- und Studiumszeit wie auch mich maßgeblich geprägt haben. Den Igel, dem erweiterten Freundeskreis aus Mannheim sowie alten Bekannten aus Tübingen vielen Dank für die fantastische Zeit. Ich hoffe, dass wir auch in 20, 30 Jahren noch beim Blick über den Luganersee über die Vergangenheit und Zukunft sinnieren können.

Danke auch dir, Vroni, für deine Geduld und aufbauenden Worte mit der richtigen Priesse Motivation – nicht nur im Rahmen der Dissertation. Für unseren Jonathan, unsere bisherige, wunderschöne, gemeinsame Zeit und alles was die Zukunft für uns bereithält, bin ich unendlich dankbar.