

Aus dem Zentrum für Kardiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Oszillometrisch bestimmte Pulswellengeschwindigkeit und der Augmentationsindex
als Parameter arterieller Steifigkeit in der Gesamtbevölkerung:
Verteilung, Referenzwerte und Zusammenhang mit dem kardiovaskulären Risiko

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Lena Schnauder
aus Sinsheim, Deutschland

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. H. Schild

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. P. Wild, M. Sc.

2. Gutachter: PD Dr. S. Karbach

Tag der Promotion: 09. April 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	i
Abbildungsverzeichnis.....	iv
Tabellenverzeichnis.....	v
1 Einleitung und Ziel der Dissertation.....	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Physiologie und Pathophysiologie arterieller Steifigkeit.....	3
2.1.1 Das arterielle System.....	3
2.1.2 Grundlagen aus der Elastizitätslehre in Bezug auf arterielle Steifigkeit ..	4
2.1.3 Physiologische Gefäßalterung und Pathophysiologie der arteriellen Steifigkeit	5
2.2 Methodik zur Bestimmung arterieller Steifigkeit.....	10
2.2.1 Pulswellengeschwindigkeit und Augmentationsindex als Parameter arterieller Steifigkeit.....	10
2.2.2 Invasive und nicht invasive Messmethoden arterieller Steifigkeit.....	13
2.3 Klinische Relevanz arterieller Steifigkeitsbestimmung.....	17
2.3.1 Kriterien für neue kardiovaskuläre Risikomarker.....	17
2.3.2 Assoziation arterieller Steifigkeit mit verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren	18
2.3.3 Klinische Relevanz arterieller Steifigkeit in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse	22
2.3.4 Arterielle Steifigkeit als kardiovaskulärer Risikomarker.....	25
2.4 Referenzwerte arterieller Steifigkeitsparameter.....	26
2.4.1 Referenzwertbestimmung im Allgemeinen.....	26
2.4.2 Bisherige Cut-off- und Referenzwerte arterieller Steifigkeit	26
2.5 Ausblick und Notwendigkeit weiterer Untersuchungen.....	28
3 Material und Methoden	30
3.1 Studiendesign.....	30

3.1.1	Ziele der <i>Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS)</i>	30
3.1.2	Studienpopulation und allgemeine Rekrutierung der Studienteilnehmer*innen	30
3.1.3	Ethische und datenschutzrechtliche Voraussetzungen	31
3.2	Datenerhebung	32
3.2.1	Qualitätssicherung	32
3.2.2	Aufklärung und Einwilligung der Studienteilnehmer*innen	32
3.2.3	Tagesablauf im Studienzentrum im Rahmen der Follow-up-Untersuchung 33	
3.2.4	Definition kardiovaskulärer Risikofaktoren	34
3.2.5	Weitere relevante Parameter	35
3.3	Messung arterieller Steifigkeit und Wellenreflexion	35
3.3.1	Praktischer Ablauf der Messung	35
3.3.2	Prinzip der suprasystolischen Oszillometrie	36
3.4	Statistische Analyse	37
4	Ergebnisse	40
4.1	Eigenschaften der Studienpopulation und Referenzgruppe	40
4.2	Referenzwerte arterieller Steifigkeitsparameter und Wellenreflexion	43
4.2.1	Pulswellengeschwindigkeit	43
4.2.2	Augmentationsindex	46
4.3	Klinische Determinanten der arteriellen Steifigkeit und Wellenreflexion	49
4.3.1	Arterielle Steifigkeit in Zusammenhang mit dem Alter, der Körpergröße und der Herzfrequenz	54
4.3.2	Arterielle Steifigkeit und kardiovaskuläre Risikofaktoren	54
4.3.3	Arterielle Steifigkeit und kardiovaskuläre Erkrankungen	60
4.3.4	Einfluss verschiedener Medikamente auf arterielle Steifigkeit	61
4.3.5	Einfluss des Hormonstatus auf arterielle Steifigkeit bei Frauen	62
5	Diskussion	63

6	Zusammenfassung.....	85
7	Literaturverzeichnis	87
8	Anhang.....	I
8.1	Multivariables, lineares Regressionsmodell.....	I
8.1.1	Multivariable, lineare Regression – aoPWV als abhängige Variable.....	I
8.1.2	Multivariable, lineare Regression – cfPWV als abhängige Variable.....	II
8.1.3	Multivariable, lineare Regression – aoAlx als abhängige Variable.....	IV
8.1.4	Multivariable, lineare Regression – brAlx als abhängige Variable	V
8.2	Multivariable, lineare Regressionsmodelle mit Austausch einzelner kardiovaskulärer Risikofaktoren	VII
8.2.1	Austausch aHT gegen SBD und DBD.....	VII
8.2.2	Austausch Diabetes mellitus gegen HbA1c	IX
8.2.3	Austausch Adipositas gegen BMI	XI
8.2.4	Austausch Dyslipidämie gegen Triglyceride, HDL- und LDL-Cholesterin XIV	
8.2.5	Interaktionen Diabetes mellitus und Medikamenteneinnahme bei aoAlx XVII	
8.2.6	Interaktionen Diabetes mellitus und Medikamenteneinnahme bei brAlx XIX	
	Danksagung	XXII
	Tabellarischer Lebenslauf.....	XXIII

Abkürzungsverzeichnis

2h-OGTT	Zwei-Stunden-oraler-Glucose-Toleranztest
95% KI	95%-Konfidenzintervall
(j)	ja
ABI	<i>ankle-brachial</i> Index
ACE-Hemmer	<i>Angiotensin-Converting-Enzyme</i> -Hemmer
AD	Augmentationsdruck
AGEs	<i>advanced glycation end products</i>
aHT	arterielle Hypertonie
Alx	Augmentationsindex
aoAlx	aortaler Augmentationsindex
aoPWV	aortale Pulswellengeschwindigkeit
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1-Blocker	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Blocker
ATII	Angiotensin II
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
baPWV	<i>brachial-ankle</i> Pulswellengeschwindigkeit
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
bfPWV	brachial-femorale Pulswellengeschwindigkeit
brAlx	brachialer Augmentationsindex
brPWV	brachiale Pulswellengeschwindigkeit
CATI	Computer-assoziiertes Telefoninterview
CAPI	Computer-assoziiertes persönliches Interview
CAVI	<i>Cardio-Ankle Vascular Index</i>
cfPWV	carotis-femorale Pulswellengeschwindigkeit
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DBD	diastolischer Blutdruck
DC	<i>distensibility coefficient</i>
eGFR	geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>

<i>ESH</i>	<i>European Society of Hypertension</i>
FA pos.	positive Familienanamnese
gesSK	gesamtes Studienkollektiv
<i>GHS</i>	Gutenberg-Gesundheitsstudie
HDL	<i>high density lipoproteine</i>
HEFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HEFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HF	Herzfrequenz
HI	Herzinsuffizienz
KHK	koronare Herzerkrankung
KVRF	kardiovaskuläre Risikofaktoren
LDL	<i>low density lipoproteine</i>
logTG	Triglyzeride logarithmisch
MAD	mittlerer arterieller Druck
MMPs	Matrix-Metalloproteasen
MRT	Magnetresonanztomographie
MI	Myokardinfarkt
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidposphat
NO	Stickstoffmonoxid
OK	orale Kontrazeptiva
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
Perz.	Perzentil
PD	Pulsdruck
PW-Doppler	<i>pulsed wave</i> - Doppler
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RG	Referenzgruppe
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
SBD	systolischer Blutdruck
SGLT2-Inhibitoren	<i>sodium-glucose linked transporter</i> 2- Inhibitoren

SOP	<i>Standard Operating Procedure</i>
Stroke	Schlaganfall
VHFl	Vorhofflimmern
VTE	venöse Thromboembolie
WHR	<i>waist-to-hip-Ratio</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Gefäßalterung.....	5
Abbildung 2 Fortleitung der Pulswelle in Systole und Diastole	6
Abbildung 3 Augmentation der Pulswelle	12
Abbildung 4 Distanzmessung und <i>foot-to-foot</i> -Methode.....	15
Abbildung 5 GHS-Baseline und erste Follow-up-Kohorte nach 5 Jahren	31
Abbildung 6 Treppendiagramm: Referenzbereich für aoPWV mit Abweichungen....	45
Abbildung 7 Treppendiagramm: Referenzbereich für cfPWV mit Abweichungen.....	46
Abbildung 8 Treppendiagramm: Referenzbereich für aoAlx mit Abweichungen.....	48
Abbildung 9 Treppendiagramm: Referenzbereich für brAlx mit Abweichungen.....	49
Abbildung 10 Einflussfaktoren auf aoPWV im multivariablen, linearen Regressionsmodell	50
Abbildung 11 Einflussfaktoren auf cfPWV im multivariablen, linearen Regressionsmodell	51
Abbildung 12 Einflussfaktoren auf aoAlx im multivariablen, linearen Regressionsmodell	52
Abbildung 13 Einflussfaktoren auf brAlx im multivariablen, linearen Regressionsmodell	53
Abbildung 14 Boxplot: PWV unterteilt nach Lebensdekaden und Schweregrad der arteriellen Hypertonie	55
Abbildung 15 Boxplot: Alx unterteilt nach Lebensdekaden und Schweregrad der arteriellen Hypertonie	56
Abbildung 16 Strukturelle Veränderungen kleiner und großer Arterien	74

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Charakteristika des gesamten Studienkollektives	41
Tabelle 2 Charakteristika der Referenzgruppe	42
Tabelle 3 Verteilung von PWV und Alx im gesamten Studienkollektiv sowie in der Referenzgruppe	43
Tabelle 4 Geschlechts- und altersspezifische Referenzwerte und Abweichungen für aoPWV [m/s].....	44
Tabelle 5 Geschlechts- und altersspezifische Referenzwerte und Abweichungen für cfPWV [m/s].....	44
Tabelle 6 Geschlechts- und altersspezifische Referenzwerte für aoAlx [%].....	47
Tabelle 7 Geschlechts- und altersspezifische Referenzwerte für brAlx [%].....	47
Tabelle 8 aoPWV: Multivariable, lineare Regression	I
Tabelle 9 cfPWV: Multivariable, lineare Regression	II
Tabelle 10 aoAlx: Multivariable, lineare Regression	IV
Tabelle 11 brAlx: Multivariable, lineare Regression.....	V
Tabelle 12 aoPWV: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz aHT durch SBD und DBD	VII
Tabelle 13 cfPWV: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz aHT durch SBD und DBD	VIII
Tabelle 14 aoAlx: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz aHT durch SBD und DBD	VIII
Tabelle 15 brAlx: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz aHT durch SBD und DBD	IX
Tabelle 16 aoPWV: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz Diabetes mellitus durch HbA1c.....	IX
Tabelle 17 cfPWV: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz Diabetes mellitus durch HbA1c.....	X
Tabelle 18 aoAlx: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz Diabetes mellitus durch HbA1c.....	X
Tabelle 19 brAlx: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz Diabetes mellitus durch HbA1c.....	XI
Tabelle 20 aoPWV: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz Adipositas durch BMI	XI

Tabelle 21	cfPWV: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz Adipositas durch BMI	XII
Tabelle 22	aoAlx: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz Adipositas durch BMI	XII
Tabelle 23	brAlx: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz Adipositas durch BMI	XIII
Tabelle 24	aoPWV: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz Dyslipidämie durch HDL-, LDL-Cholesterin & log(TG)	XIV
Tabelle 25	cfPWV: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz Dyslipidämie durch HDL-, LDL-Cholesterin & log(TG)	XV
Tabelle 26	aoAlx: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz Dyslipidämie durch HDL-, LDL-Cholesterin & log(TG)	XVI
Tabelle 27	brAlx: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz Dyslipidämie durch HDL-, LDL-Cholesterin & log(TG)	XVII
Tabelle 28	aoAlx: Interaktion mit Betablockern bei Männern.....	XVII
Tabelle 29	aoAlx: Interaktion mit ACE-Hemmern/AT1-Blockern bei Männern.....	XVIII
Tabelle 30	aoAlx: Interaktion mit Diuretika bei Frauen	XVIII
Tabelle 31	aoAlx: Interaktion mit ACE-Hemmern/AT1-Blockern bei Frauen	XIX
Tabelle 32	brAlx: Interaktion mit ACE-Hemmern/AT1-Blockern bei Männern	XIX
Tabelle 33	brAlx: Interaktion mit Diuretika bei Frauen	XX
Tabelle 34	brAlx: Interaktion mit Betablockern bei Frauen	XX
Tabelle 35	brAlx: Interaktion mit ACE-Hemmern/AT1-Blockern bei Frauen	XXI

1 Einleitung und Ziel der Dissertation

Dem kanadischen Mediziner William Osler wird im frühen 20. Jahrhundert der Ausspruch „*man is as old as his arteries*“ zugeschrieben (2). Der Mensch ist so alt wie seine Arterien.

Arterielle Gefäße unterliegen physiologischen Alterungsprozessen, welche unter anderem zu einer Zunahme der Wandsteifigkeit führen. Bisherige Studien konnten zeigen, dass verschiedene pathophysiologische Mechanismen die arterielle Gefäßwand vorzeitig altern lassen und so auch das Ausbreitungsverhalten der Pulswelle verändern. Diese Mechanismen resultieren in einer Zunahme der arteriellen Steifigkeit. Arterielle Steifigkeit gilt heute als Prädiktor künftiger kardiovaskulärer Ereignisse (3, 4).

Schätzungsweise ein Drittel aller Todesfälle weltweit ist auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen (5). Damit ist die kardiovaskuläre Gesundheit eine der bestimmenden Faktoren in Bezug auf die Lebenserwartung, insbesondere in Industrienationen. Insofern ist der Aussage von William Osler zuzustimmen und es wird das möglicherweise enorme präventive Potenzial der Aussage deutlich.

In die 2018 veröffentlichten Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Europäischen Gesellschaft für Hypertension (*ESC/ESH*) wurde eine zunehmende arterielle Steifigkeit als Hypertonie-bedingter Endorganschaden aufgenommen (6). Derzeit existieren verschiedene Methoden zur Messung der arteriellen Steifigkeit basierend auf unterschiedlichen physiologischen Prinzipien. Aktueller Goldstandard ist die Messung der carotis-femorale Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV), also die Geschwindigkeit, mit der die Pulswelle die Aorta passiert (4). Weitere Parameter wie der Augmentationsindex (Alx) beruhen auf der Pulswellenreflexion und damit auf der Analyse der Form der Pulswelle. Der Alx beschreibt das Verhältnis eines durch Wellenreflexion erhöhten systolischen Blutdrucks zum Pulsdruck (7). Hierdurch kann indirekt auf die arterielle Gefäßsteifigkeit rückgeschlossen werden.

In dieser Dissertation soll die Verteilung von Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und Alx in der Gesamtbevölkerung anhand des Kollektivs der Gutenberg-Gesundheitsstudie (*GHS*) alters- und geschlechtsspezifisch untersucht werden. Die

GHS ist eine bevölkerungsbezogene Kohortenstudie auf Basis einer prospektiven und monozentrischen Datenerhebung. Es sollen Referenzwerte für eine Subgruppe von gesunden Personen aus der Stichprobe ermittelt werden und Zusammenhänge mit dem Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten untersucht werden.

2 Literaturdiskussion

2.1 Physiologie und Pathophysiologie arterieller Steifigkeit

2.1.1 Das arterielle System

Das Gefäßsystem lässt sich grob in das Hoch- und Niederdrucksystem sowie die Mikrozirkulation unterteilen (8). Zum Hochdrucksystem gehören der linke Ventrikel (in der Systole), die großen, herznahen Arterien, die kleine Arterien und die Arteriolen (8). Kleine Arterien haben einen Lumen-Durchmesser von $< 350 \mu\text{m}$ (9). Arteriolen sind bis zu einem Lumen-Durchmesser von $< 100 \mu\text{m}$ definiert (9). Das Niederdrucksystem beinhaltet den linken Ventrikel in der Diastole, den rechten Ventrikel, beide Vorhöfe, die Lungenstrombahn und alle venösen Gefäße (8). Die Mikrozirkulation wird gebildet von Arteriolen, Kapillaren ($\approx 7 \mu\text{m}$ Durchmesser (9)), Venolen und Lymphgefäßen (8). Der Gefäßwand aller Bestandteile des vaskulären Systems (Ausnahme: Kapillaren) sind drei Wandschichten gemeinsam: die Tunica intima, Tunica media und Tunica adventitia (von innen nach außen) – wenn auch in unterschiedlichen Ausprägungen (10). Maßgeblichen Anteil an der Tunica intima haben die Endothelzellen (8). Die Tunica media ist die vorherrschende Schicht in den großen arteriellen Gefäßen (10). Sie besteht aus einem Zusammenspiel von glatten Muskelzellen, einer extrazellulären Kollagen-Elastin-Matrix und weiteren extrazellulären Bestandteilen wie Glykosaminoglykanen, die die Extrazellulärmatrix vernetzen (10). Die Tunica adventitia ist gekennzeichnet durch bindegewebige Anteile (Kollagen und Elastin) (8). Für die folgenden Ausführungen ist vor allem das Hochdrucksystem relevant.

Die kleinen Arterien und Arteriolen tragen im Wesentlichen zum Strömungswiderstand bei (9). Hauptaufgabe der großen Arterien ist die Dämpfung der vom linken Ventrikel erzeugten Pulswelle (8). Sie haben einen besonders hohen Anteil elastischer Fasern und werden so durch die Pulswelle passiv gedehnt (8). In der Diastole fließt das durch die Lumenerweiterung gespeicherte Blutvolumen in die Peripherie ab. Diesen Mechanismus bezeichnet man auch als Windkesselwirkung (8). Er dient dazu herzyklusabhängige Druckschwankungen abzufangen, um einen kontinuierlichen Blutfluss zu ermöglichen (8).

2.1.2 Grundlagen aus der Elastizitätslehre in Bezug auf arterielle Steifigkeit

Große, herznahe Gefäße wie die Aorta reagieren auf Druck- und Volumenänderungen rasch mit Verformung. Sie weisen ein hohes Maß an Compliance auf. Compliance ist das Verhältnis von Volumenänderung ΔV zu einer gegebenen Druckänderung ΔP . Im Gefäßsystem mit vorhandener Zirkulation und pulsierendem Fluss kann die Compliance durch Änderungen im Gefäßdurchmesser, des Blutflusses und der Druckänderung in verschiedenen Segmenten abgeleitet werden (11).

Die Steifigkeit ist als Kehrwert der Compliance definiert (11) – also der Verlust der Fähigkeit auf Druck- und Volumenänderungen mit Dehnung zu reagieren (12).

In der klassischen Elastizitätslehre geht man davon aus, dass die auf einen Körper einwirkende Kraft proportional zur herbeigeführten Dehnung bzw. Verformung ist. Dieser Zusammenhang wurde um 1600 im *Hook'schen* Gesetz festgehalten (13). Dabei dient das *Young Elastizitätsmodul* E als Proportionalitätskonstante (Materialkonstante) im *Hook'schen* Gesetz (13). Es ist das Verhältnis aus mechanischer Spannung und Dehnung in Längsrichtung (11). Als *Hook'sche* bzw. isotrope Materialien werden solche bezeichnet, für die E stets konstant ist (14).

Nach diesem Modell verhalten sich Arterien wie elastische Röhren. Da sich die Kraft im Gefäß mit eintreffender Pulswelle und ansteigendem intraarteriellem Druck kreisförmig ausbreitet und Arterien in ihrem Wandaufbau nicht homogen sind (*nicht-Hook'sches* Material), ist ein konstantes Elastizitätsmodul für Arterien nicht anzunehmen (4). Stattdessen wird in Bezugnahme auf das Gesetz von *Laplace* mit E_{inc} ein inkrementelles Elastizitätsmodul in Abhängigkeit vom jeweiligen Gefäßdurchmesser D und der Wanddicke h an einem bestimmten Punkt beschrieben (4, 13):

$$E_{inc} = \frac{\Delta P \times D^2}{2h \times \Delta D}$$

Genauere Herleitungen und mathematische Modelle sind Gosling et. al. (13) oder Bergel et al. (14) zu entnehmen.

Das tatsächliche Maß für die Gefäßsteifigkeit als Ganzes ist abhängig von einem komplexen Zusammenspiel mehrerer Faktoren wie dem Durchmesser, dem Wandaufbau und der Interaktion glatter Muskelzellen mit extrazellulären Komponenten (4). Die Folgen auf die Ausbreitung der Pulswelle in steiferen Gefäßen werden nachfolgend diskutiert.

2.1.3 Physiologische Gefäßalterung und Pathophysiologie der arteriellen Steifigkeit
 Gerade die großen Arterien unterliegen zwei physiologischen Veränderungen mit zunehmendem Lebensalter: der Dilatation und Versteifung. Dies soll Abbildung 1 veranschaulichen.

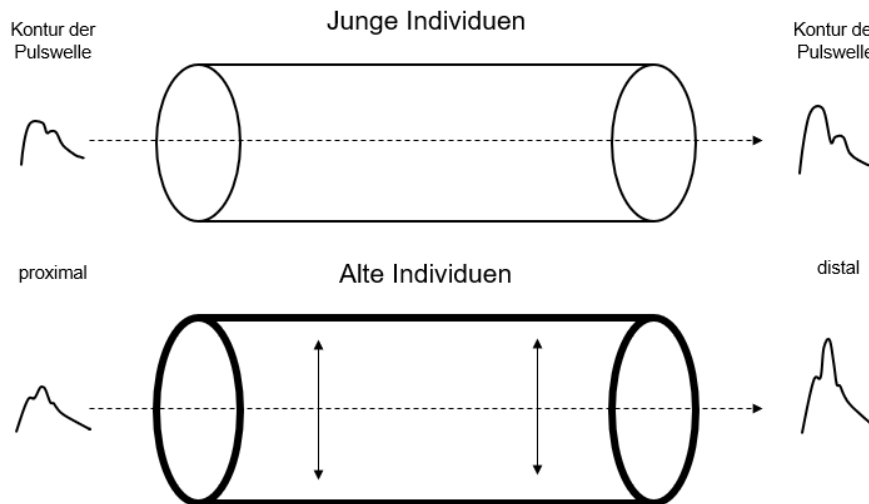


Abbildung 1 Gefäßalterung

Erstellt mit PowerPoit 2016. Modifiziert nach: O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50(1):1-13.

Die Veränderungen sind auf Ermüdungserscheinungen zurückzuführen, welche vorwiegend die Intima der arteriellen Gefäßwand betreffen (2). Insbesondere an der Aorta mit ihren proximalen Abgängen finden strukturelle Veränderungen statt.

An der Dilatation hat der Untergang der zahlreichen Elastin-Fasern maßgeblichen Anteil. Elastin-Fasern gehören zu den langlebigsten im menschlichen Gefäßbaum und haben eine Halbwertszeit von mehreren Jahrzehnten (2). Nach etwa 8×10^8 Herzzyklen kommt es in der Gefäßwand der Aorta zu Ermüdungserscheinungen mit Faserbrüchen. Dies entspricht einer Zeitspanne von etwa 30 Jahren bei normwertiger Herzfrequenz (Widerstandsgefäße mit hohem muskulärem Anteil sind im Vergleich dazu erst nach 100 Jahren davon betroffen) (2). Letztlich kommt es zu einem Verlust der Elastizität der Gefäßwand.

Die zunehmende Versteifung (2) wird durch ein Ungleichgewicht in der Elastin-Kollagen-Verteilung bestimmt (15). Kollagen sorgt für die Festigkeit der Gefäßwand, während Elastin die elastische Gegenkomponente bildet (16). Druckerhöhung und entzündliche Prozesse führen zu einer überschießenden Kollagenproduktion (16). Man geht davon aus, dass sich zwischen dem 20. und 90. Lebensjahr die Intima-Media-Dicke verdoppelt bis verdreifacht (16).

Auswirkung auf die Windkesselfunktion der Aorta

Jede eintreffende Pulswelle dilatiert die Aorta um etwa 10 % (2). Durch den hohen Anteil der elastischen Fasern können die Aorta und die herznahen Gefäße in der Systole bis zu 50 % des Schlagvolumens aufnehmen (17). Wie Abbildung 2 veranschaulicht, geben diese Gefäße das gespeicherte Volumen in der Diastole wieder ab. Hierdurch wird eine kontinuierliche Fortleitung des Blutstromes gewährleistet (18). Diesen Mechanismus bezeichnet man als Windkesselfunktion der proximalen Arterien.

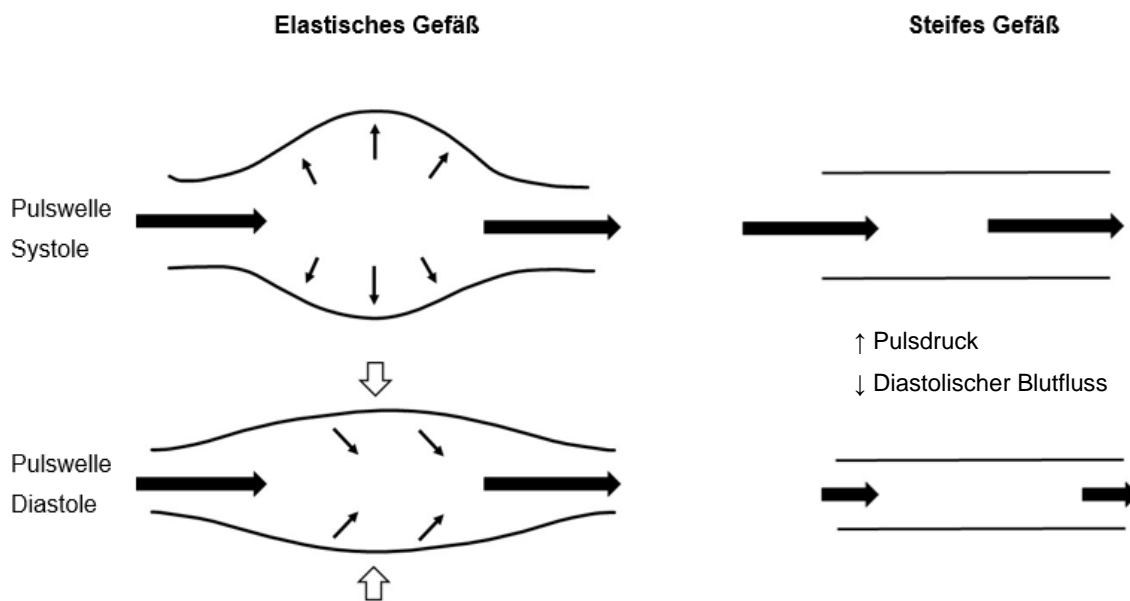


Abbildung 2 Fortleitung der Pulswelle in Systole und Diastole

Erstellt mit PowerPoint 2016. Die dicken, horizontalen Pfeile symbolisieren den Blutfluss bzw. die Fortleitung des Blutstroms jeweils in einem elastischen Gefäß und einem steiferen Gefäß.

Modifiziert nach: Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney international*. 2012;82(4):388-400. (1)

Mit zunehmender Versteifung der Aorta im fortschreitenden Lebensalter büßt sie ihre Windkessel-Funktion ein (vgl. Abbildung 2). Herzzyklusabhängige Druckschwankungen können in einer steiferen Aorta schlechter abgefangen werden, weshalb das Blut in den peripheren Gefäßen nicht mehr kontinuierlich, sondern pulsierend weitergeleitet wird.

Regulationsmechanismen in der Extrazellulärmatrix und arterielle Steifigkeit

Kollagen und Elastin sind neben Proteoglykanen und Glykoproteinen Bestandteile der extrazellulären Matrix der Gefäße (16). Beide Proteine werden durch Matrix-Metalloproteasen (MMPs) in ihrem Abbau reguliert. MMPs werden u.a. von Entzündungszellen wie Makrophagen und neutrophilen Granulozyten produziert (16).

Die Enzymaktivität unterliegt neben der Genexpression und posttranslationaler Modifikation vielen weiteren Mechanismen. Dabei wirken aktivierend: Glykosaminoglykane (wie Heparin), Tumor-Nekrose-Faktor- α , oxidiertes *low density lipoproteine* (LDL), Interleukin-1, Thrombin und Plasmin, Sauerstoffradikale, Gefäßwandverletzungen und Druckerhöhungen (16). Durch eine Überaktivität der MMPs kommt es zu vermehrtem Elastinabbau und damit zum Ungleichgewicht in der Matrixzusammensetzung. Die verschiedenen Elastinmoleküle sind über Cross-Links miteinander vernetzt. Diese Quervernetzungen beeinträchtigen die Elastizität und sind anfällig für Brüche. Brüche im Elastingerüst führen zur Einlagerung von Kalzium und Phosphat, was mit einem Verlust der Elastizität einhergeht (16).

Kollagen unterliegt weniger dem Abbau der MMPs, sondern vielmehr einer nichtenzymatischen Glykosylierung. Dabei entstehen sogenannte *advanced glycation end products* (AGEs). Es werden Querverbindungen in die Kollagenfasern eingebaut, welche einen Abbau durch die Proteasen verhindern und das Gefäß deutlich steifer machen (16). Diese haben wiederum Einfluss auf die MMPs.

Dem extrazellulären Protein Fibronectin wird ebenfalls eine Rolle in der Pathophysiologie arterieller Steifigkeit zugeschrieben. Eine Zunahme von Fibronectin ist mit einer Dedifferenzierung von Zellen der Gefäßwand assoziiert und führt ausgehend von den glatten Muskelzellen zu einer Zunahme der Extrazellulärmatrix und so zu einer Zunahme arterieller Steifigkeit (19).

Rolle der Endothelzellen und glatten Muskelzellen

Signalkaskaden, ausgelöst von Endothelzellen und glatten Muskelzellen, scheinen ebenso Auswirkungen auf arterielle Steifigkeit zu haben (4). Hierbei spielen die Signalstoffe Endothelin-1 und Stickstoffmonoxid (NO) eine besondere Rolle. Endothelin wirkt dabei als Vasokonstriktor, wohingegen NO vasodilatativ wirkt. Die Aktivität der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (NO-Synthase) und die Expression von Endothelin-1 in Endothelzellen zeigten sich in Studien abhängig von dem mechanischen Stress, der auf die Gefäße einwirkt.

Die Expositionsdauer scheint hier auch eine Rolle zu spielen (4). Hoher mechanischer Stress führt zu einer geringeren Freisetzung von NO bei gleichzeitig erhöhter Expression von Endothelin-1 durch die Endothelzellen, was mit zur arteriellen Steifigkeit beiträgt (4).

Auch der Tonus der glatten Muskulatur trägt zur Steifigkeit der Gefäße bei (4). Die Einlagerung von Kalzium in die Tunica media der Gefäßwand ist in diesem Zusammenhang zu nennen (4, 16).

Einfluss des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und Insulinresistenz

Eine vermehrte RAAS-Aktivität kann arterielle Steifigkeit über verschiedene Mechanismen begünstigen. Eine führende Rolle hat dabei das Angiotensin II (ATII). Ein Überangebot an ATII oder eine vermehrte Aktivität des ATII-Rezeptors führt über Wachstums-regulierende Mechanismen zur Hypertrophie der glatten Muskelzellen und zur endothelialen Dysfunktion (20). Neben dem klassischen RAAS gibt es auch gewebeständige RAAS-Komponenten. So kann ATII auch intrazellulär in glatten Muskelzellen produziert werden und auf die Gefäße wirken (21). Stimuliert wird die Produktion von ATII insbesondere auch über hohe Blutglukosewerte (21). ATII führt zur Ausschüttung von proinflammatorischen Mediatoren (Interleukinen, Interferonen etc.) und induziert damit die Aktivierung von Immunzellen (20).

Über die Aktivierung der Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADPH) -Oxidase kommt es zur Zunahme von oxidativem Stress. Es werden vermehrt reaktive Sauerstoffspezies in den Mitochondrien produziert (20). Letztendlich bedingt dies eine verminderte Bioverfügbarkeit von NO (20).

Insulin trägt im Gegensatz dazu neben seinen metabolischen Eigenschaften auch zur NO-Produktion bei und hat damit auch vasodilatatorische Effekte (21). ATII und auch Aldosteron inhibieren diese Mechanismen oder wirken ihnen auf verschiedenen Weisen entgegen (20). Damit kann eine Insulinresistenz oder eine Überaktivität des RAAS zu arterieller Steifigkeit beitragen (20).

Konsequenzen für die Mikrozirkulation

Durch eine zunehmende Versteifung der arteriellen Gefäße kann es zu einer Verschlechterung der Mikrozirkulation kommen (2, 9). Briet et al. beschrieben einen möglichen Zusammenhang zunehmender arterieller Steifigkeit mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion (1). Neben der Niere ist auch die Hirnfunktion (kognitive Leistungsfähigkeit) in Bezug auf die Mikrozirkulation zu nennen. Eine Studie konnte eine inverse Korrelation zwischen dem Ergebnis beim Mini-Mental-Test und PWV als Messgröße arterieller Steifigkeit zeigen (22).

Inwieweit eine Verschlechterung der Mikrozirkulation allein auf einer stetigen Zunahme arterieller Steifigkeit mit dem Alter beruht, lässt sich anhand bisheriger Studien nicht eindeutig nachweisen. In der Analyse von Mitchell et al. war die Zunahme der Steifigkeit der Widerstandsgefäße geringer ausgeprägt als bei den herznahen Gefäßen (23). Zur Evaluation von Mikrozirkulationsstörungen muss vielmehr eine multifaktorielle Genese in Betracht gezogen werden (1, 2).

Konsequenzen für das Blutdruckverhalten und die Koronarperfusion

Die eintreffende Pulswelle breitet sich entlang eines steiferen Gefäßes deutlich schneller aus. So trifft auch die reflektierte Welle früher ein. Der systolische Blutdruck (SBD) steigt dadurch mit zunehmender Gefäßsteifigkeit, während der diastolische Druck (DBD) sinkt (2). Ein erhöhter Pulsdruck ($PD = SBD - DBD$) und eine isolierte systolische Hypertonie sind daher klinische Anzeichen einer erhöhten arteriellen Steifigkeit (16).

Der durch die verstärkte Pulswellenüberlagerung zunehmende SBD führt zu einer Linkherzbelastung mit erhöhter Nachlast. Diese bedingt eine Hypertrophie des Herzmuskels mit vermehrtem Sauerstoffbedarf und abnehmender Pumpfrequenz (2). Einen möglichen Zusammenhang linksventrikulärer Hypertrophie mit arterieller Steifigkeit beschrieben auch Girerd et al. und Bouthier et al. (24, 25). Marker arterieller Steifigkeit waren in ihren Analysen positiv mit dem linksventrikulären Masse-Volumen-Verhältnis assoziiert (25).

Die Abnahme des DBD durch das vorzeitige Eintreffen der reflektierten Pulswelle in steiferen Gefäßen geht zu Lasten der Koronarperfusion, welche primär in der Diastole erfolgt. In der Konsequenz kann es zu Angina pectoris und Ischämien sowie einer manifesten Herzinsuffizienz kommen (2, 6). Diese Überlegungen stützen auch Ergebnisse aus der *Rotterdam Studie* (26). Hier bestand ein Zusammenhang mit erhöhtem kardialen Sauerstoffbedarf und verminderter kardialer Sauerstoffreserve unter arterieller Steifigkeit – auch nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen (26).

2.2 Methodik zur Bestimmung arterieller Steifigkeit

Es gibt verschiedene Ansätze zur Bestimmung arterieller Steifigkeit. Goldstandard ist die Messung der PWV. Auch durch Pulswellenanalyse mittels Alx lassen sich Rückschlüsse auf die Gefäßsteifigkeit ziehen.

Als weitere Konzepte werden beispielsweise der *Cardio-Ankle Vascular Index* (CAVI) (27), der *Young modulus* oder der *distensibility coefficient* (DC) in Betracht gezogen (4, 28). Im Folgenden soll jedoch nur auf PWV und Alx eingegangen werden, da diese die größte klinische Relevanz aufweisen und daher für die Analysen in dieser Arbeit verwendet wurden.

2.2.1 Pulswellengeschwindigkeit und Augmentationsindex als Parameter arterieller Steifigkeit

Pulswellengeschwindigkeit (PWV)

Die Messung der PWV gilt als Goldstandard für die Messung arterieller Steifigkeit (29). PWV beschreibt, wie schnell sich die Pulswelle entlang des Gefäßbaumes ausbreitet und ist abhängig von der Wandsteifigkeit der Gefäße (30). Sie ist das Verhältnis der zurückgelegten Distanz zur dafür benötigten Zeit (29). Gängig ist die Angabe in Metern pro Sekunde (m/s).

Es gibt einige rechnerische Modelle die, die Geschwindigkeit der Wellenausbreitung unter der Annahme, dass Arterien sich wie elastische Röhren verhalten, vorhersagen sollen: Als Erstbeschreiber der PWV gilt Otto Frank im Jahr 1926 (31). Aus den Prinzipien der Wellenausbreitung in einem elastischen Medium leitete er die charakteristische PWV (PWV_c) ab:

$$PWV_c = \sqrt{\frac{K}{\rho}} \quad (13)$$

ρ steht für die Dichte des Blutes, K ist das Kompressionsmodul ($K = \frac{\Delta P}{\Delta V/V}$) (4, 13). Es gilt für isotrope Materialien und beschreibt welche Druckänderung (ΔP) notwendig ist, um eine bestimmte Volumenänderung ($\Delta V/V$) hervorzurufen (13). In vivo lassen sich diese Modelle jedoch aufgrund der beschriebenen Einflussfaktoren des Gefäßwandaufbaus nicht sicher verifizieren. Daher sind auch die Werte für das Kompressionsmodul K stets verschieden und abhängig von der Wandzusammensetzung aus Kollagen, Elastin und glatten Muskelzellen. Die Gefäßwand unterliegt physiologischen und pathologischen Umbauprozessen, welche

die Wanddicke und letztendlich die Elastizität beeinflussen. Es besteht daher keine Linearität zwischen K und dem Pulsdruck und ist daher in der Praxis schwer vorauszusagen (13).

Unter Einbeziehung der Geometrie und Steifigkeit der Gefäßwand wird in der *Moens-Korteweg*-Gleichung folgender Ansatz zur Berechnung der PWV gewählt:

$$PWV = \sqrt{\frac{E_{inc} \times h}{D \times \rho}} \quad (4)$$

Folgende Variablen zur Berechnung der PWV sind dabei grundlegend: Der Elastizitätsmodus E_{inc} , und die relative Wanddicke h/D (4). Somit zeigt sich nach der *Moens-Korteweg*-Gleichung ein Zusammenhang mit der Wandsteifigkeit der Gefäße (4).

Die beschriebenen mathematischen Modelle dienen dem grundlegenden Verständnis der Ausbreitung der Pulswelle entlang der Arterien. Es werden die Eigenschaften isolierter Gefäßabschnitte betrachtet (4). Die Heterogenität des Gefäßbaums sollte aber nicht außer Acht gelassen werden (13). Für die Klinik bedeutet dies, dass an unterschiedlichen Messpunkten unterschiedliche Werte für die PWV zu erwarten sind. Distale Abschnitte des arteriellen Systems weisen aufgrund der Zunahme des muskulären Anteils eine höhere PWV auf als die proximale Aorta (7).

Dennoch erweist sich die Messung der PWV in der klinischen Anwendung als geeigneter Parameter zur Bestimmung arterieller Steifigkeit (4, 6). Es muss jedoch berücksichtigt werden, an welchen Stellen des arteriellen Systems die PWV gemessen wird. Die Messung der cfPWV stellt in der Praxis aktuell den Goldstandard dar und zeigt eine sehr gute Korrelation mit der aortalen PWV (aoPWV) (4, 7).

Im asiatischen Raum ist die Messung der *brachial-ankle* PWV (baPWV) verbreitet und bietet ebenso eine gute Aussagekraft in Bezug auf die kardiovaskuläre Gesundheit (32). Für Populationen außerhalb Asiens ist diese Form der Messung jedoch wenig untersucht (32). Messungen, die die PWV rein peripher abbilden (bspw. brachial (brPWV) oder femoro-tibial), sind laut Expertenmeinung wenig geeignet, um Rückschlüsse auf die zentrale (aortale) Gefäßsteifigkeit mit ihren klinischen Konsequenzen zu ziehen (7).

Augmentationsindex (AIx)

Basis des AIx ist die Analyse der Reflektion der Pulswelle (7). Die Pulswelle wird an Gefäßabgängen reflektiert. Wie oben beschrieben, ist die PWV in elastischen Gefäßen

geringer. Somit bewegt sich auch die reflektierte Welle mit geringerer Geschwindigkeit fort und trifft eher am Ende der Diastole an der Aortenwurzel ein (7). Je steifer das Gefäß, umso schneller bewegt sich auch die reflektierte Pulswelle fort. Sie trifft in der Systole an den zentralen Arterien ein und überlagert die sich fortbewegende Pulswelle (7, 33).

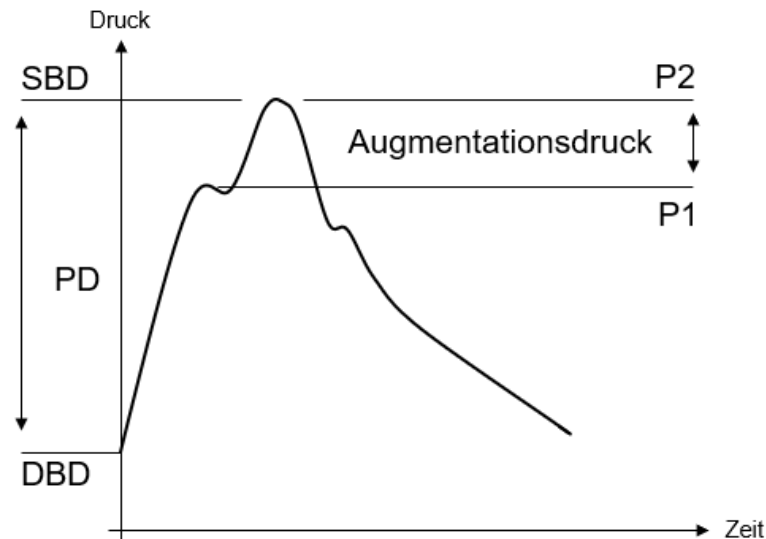


Abbildung 3 Augmentation der Pulswelle

Erstellt mit PowerPoint 2016. P1 = frühsystolischer Druck, P2 = spätsystolischer Druck, SBD = systolischer Blutdruck, DBD = diastolischer Blutdruck, PD = Pulsdruck

Modifiziert nach: 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

Der durch die Wellenüberlagerung überhöhte, spätsystolische Druckwert ist in Abbildung 3 als P2 dargestellt. Als Augmentationsdruck (AD) wird die Differenz zwischen dem frühsystolischen Druck (P1) und P2 bezeichnet: $AD = P2 - P1$. Der Alx beschreibt das relative Verhältnis des Augmentationsdrucks zum Pulsdruck:

$$Alx [\%] = \frac{P2 - P1}{SBD - DBD} \times 100 = \frac{AD}{PD} \times 100 \quad (7)$$

Quantitativ wird der Alx üblicherweise in Prozent (%) angegeben (7).

Der Alx ist abhängig von der Körpergröße, der Herzfrequenz und der Auswurfleistung des linken Ventrikels (4). Je kleiner die Person, umso kürzer die Strecke, die die Pulswelle zurücklegen muss. Die Pulswelle wird dann früher reflektiert und der Augmentationsdruck steigt. Dies ist ein Erklärungsansatz weshalb der Alx bei Frauen höher sein kann (23). Mit zunehmender Herzfrequenz nimmt die systolische Auswurfleistung ab. Damit nimmt auch die Amplitude der reflektierten Pulswelle ab und der Alx wird erniedrigt (23).

Es besteht eine starke Korrelation zwischen PWV und Alx, wie Yasmin et al. schon 1999 zeigen konnten (34). Damit kann der Alx als Marker für die Wellenreflexion indirekt auch als Steifigkeitsmaß dienen.

Im Gegensatz zum Alx ist nach dieser Analyse die PWV unabhängig von der Körpergröße. Außerdem scheinen Blutdruck und Herzfrequenz einen geringeren Einfluss auf die PWV zu haben (34).

Mitchell et al. beschrieben den Zusammenhang zwischen PWV bzw. Alx und der Herzfrequenz. Hiernach steigt PWV mit höherer Herzfrequenz, der Alx sinkt (23). Ausdruck eines erhöhten Sympathikustonus kann eine erhöhte Herzfrequenz sein. Damit einhergehend kann es zu einer Zunahme der arteriellen Steifigkeit kommen. Eine längerfristig erhöhte Herzfrequenz kann arterielle Steifigkeit dahingehend begünstigen, sodass der Untergang der Elastinfasern beschleunigt werden kann (23). Als Erklärungsansatz für einen negativen Zusammenhang zwischen Alx und höherer Herzfrequenz führten Mitchell et al. eine kürzere Auswurfperiode mit dadurch verminderter Überlagerung durch die reflektierte Pulswelle an (23).

Ähnlich wie die PWV lässt sich der Alx an verschiedenen Stellen des arteriellen Gefäßbaumes in unterschiedlicher Ausprägung messen. Die periphere Wellenreflexion ist dabei größer als die aortale (4). Für die obere Extremität (brachial (brAlx) und radial) haben neben der vom linken Ventrikel generierte Pulswelle, die Pulswellenreflexion von Unterarm und Hand sowie die verzögert eintreffende reflektierte Welle der unteren Extremität Einfluss auf den Augmentationsdruck (4). Diese trifft mit Zunahme der Gefäßsteifigkeit früher ein und führt zu einer Erhöhung des Alx (4). Weiter beschrieben Townsend et al. in ihrem Positionspapier zur Verbesserung und Standardisierung der Steifigkeitsforschung, dass die Messung des peripheren Alx Rückschlüsse auf den zentralen Alx zulässt (4). Dies macht die Alx-Bestimmung besonders praktikabel in der klinischen Anwendung (7). Einzelne Messmethoden werden im Folgenden beschrieben.

2.2.2 Invasive und nicht invasive Messmethoden arterieller Steifigkeit

Invasive Messmethoden

Zu Beginn war die Messung arterieller Steifigkeit nur über invasive Methoden möglich. PWV und Pulswellenanalyse können mittels spezieller Katheter während der Koronarangiographie detektiert werden. Die invasive Bestimmung der PWV gilt als

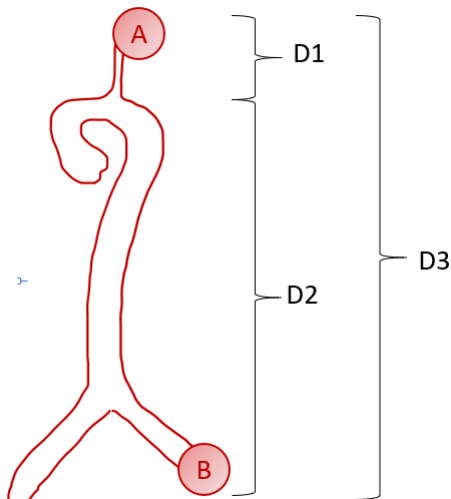
sehr genau, gut reproduzierbar und verlässlich (4). Da die Untersuchung an sich risikobehaftet und vergleichsweise aufwendig ist, kann sie nicht auf die breite Masse angewendet werden (4). Es ist naheliegend, nicht-invasive Messmethoden zu entwickeln, die vergleichbare Ergebnisse wie die invasive Bestimmung arterieller Steifigkeit liefern.

Nicht-invasive Messmethoden

PWV und Alx können nicht-invasiv mittels tonometrischer oder oszillometrischer Messmethoden bestimmt werden (4). Das Eintreffen der Pulswelle wird über spezielle Detektoren wahrgenommen. Die erhobenen Daten können dann durch eine Software verarbeitet werden. Die Kontur der Pulswelle wird detektiert und für die Berechnung des Alx herangezogen. Die Bestimmung des Alx gestaltet sich dabei als weniger aufwendig, da nur ein Messpunkt notwendig ist (7). Grundlage für die PWV ist die Zeit, die die Pulswelle für das Zurücklegen einer bestimmten Strecke benötigt, dividiert durch die zurückgelegte Strecke. Dieser Überlegung nach sind zwei Messpunkte notwendig (Carotis-Region und femoral). Es gibt derzeit auch Geräte, die die PWV über nur eine Manschette detektieren können (Bsp.: *Vascular Explorer, Enverdis, Deutschland*). Der für die Datenerhebung in dieser Arbeit verwendete *Vascular Explorer* basiert auf oszillometrischer Messung. Das genaue Verfahren wird unter 3.3.2 näher erläutert.

Die tonometrische Messung der PWV kann entweder simultan an mehreren Stellen (Bsp.: *Complior, ArtechMedicale, Patin, Frankreich*) oder nacheinander (Bsp.: *SphygmoCor, AtCorMedical Pty Ltd, West Ryde, Australien*) erfolgen (4). Nicht-simultane Messungen erfolgen Elektrokardiogramm (EKG) -getriggert (4).

Der Messpunktzeitpunkt wird jeweils am niedrigsten Punkt („foot“) der Pulswellenamplitude festgelegt. An dieser Stelle ist die Überlagerung durch reflektierte Anteile der Pulswelle am geringsten. So soll der tatsächliche Wert der Geschwindigkeit gemessen werden (12). Dieses Verfahren wird in der Literatur auch als *foot-to-foot*-Methode bezeichnet (30) (vgl. Abbildung 4).

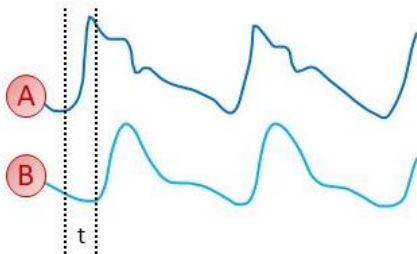


Messpunkte und Distanzmessung für cfPWV

Vereinfachte, schematische Darstellung der Aorta mit den jeweiligen Abgängen bzw. den Messpunkten für cfPWV.

A: A. carotis links
B: A. femoralis links

D1-3 stellen die Abschnitte für die Distanzmessung dar.



Verlauf der Pulswelle in A und B

Die Kontur der Pulswelle über die Zeit in A und B ist jeweils in unterschiedlichen Blautönen dargestellt.

Die gestrichelte Linie entspricht dem Zeitintervall (t) gemäß der *foot-to-foot*-Methode, nach dem die Pulswellengeschwindigkeit bestimmt wird.

Abbildung 4 Distanzmessung und *foot-to-foot*-Methode

Erstellt mit PowerPoint 2016. Modifiziert nach: Chirinos JA. Arterial stiffness: basic concepts and measurement techniques. Journal of cardiovascular translational research. 2012;5(3):243-55.

Die größte Herausforderung der oberflächlichen Verfahren zur Messung der PWV ist die Bestimmung der Länge des durchlaufenen Gefäßabschnittes (12). Die Distanzmessung an der Körperfläche mittels eines Maßbands entspricht nur annähernd der tatsächlichen Distanz (30). Für cfPWV gibt es verschiedene Ansätze, an welchen Stellen gemessen werden soll, um die tatsächliche Länge des Gefäßabschnitts zu bestimmen. Weber et al. verglichen diesbezüglich invasiv gemessene aoPWV mit der tonometrisch gemessenen cfPWV basierend auf fünf verschiedenen Methoden zur Distanzmessung (35):

- Gesamte Distanz von A. carotis bis A. femoralis (entspricht D3 in Abb. 3)
- Distanz von A. carotis bis Jugulum (in etwa D1) subtrahiert von der Gesamtdistanz D3
- Distanz zwischen Jugulum und A. femoralis (D2) abzüglich D1
- D1 + D2
- Distanz zwischen Jugulum und Symphyse

Die oberflächliche Distanzmessung führte tendenziell zur Überschätzung der PWV. Es wurde die aoPWV (invasiv gemessen) mit der cfPWV (nicht-invasiv gemessen) verglichen. Unter Berücksichtigung der physiologischen Aspekte ist eine höhere cfPWV sinnvoll, da sie neben der Aorta auch angrenzende Gefäßabschnitte mit einbezieht.

Die beste Übereinstimmung mit der invasiven Messung zeigte Methode c (D2-D1) (+0,2 m/s im Vergleich zur invasiven Methode), gefolgt von Methode e (Distanz Jugulum bis Symphyse) (+ 1,1 m/s). Die Messung der Gesamtdistanz von A. carotis bis A. femoralis (Methode a) überschätzte die aortale PWV um 2,9 m/s, Methode d um 3,3 m/s (35). Diese Studie zeigte, dass die Art der Distanzmessung für die Vergleichbarkeit nicht-invasiver Messungen der PWV essenziell ist. Des Weiteren lieferte sie ein Rechenmodell zur Schätzung der zurückgelegten Distanz anhand der Körpergröße: $\frac{\text{Körpergröße}}{4} \times 7,28 \text{ cm}$ (36). Vermeersch et al. schlugen ebenso vor, neben der reinen Distanzmessung auch die Körpergröße zu berücksichtigen, da so die Korrelation zwischen verschiedenen Messmethoden signifikant verbessert werden kann (37).

Nach aktueller Studienlage wird die direkte Messung zwischen A. carotis und femoralis (D3) mit einem Korrekturfaktor von 0,8 für cfPWV empfohlen, da die direkte Distanzmessung D3 ohne Korrektur die tatsächliche Länge der Aorta um ca. 25 % überschätzt (38-40). So kann auf einfache Weise die Länge der zurückgelegten Distanz annähernd ermittelt werden. Diese Methode erweist sich als annähernd so genau, wie die Distanzmessung mittels MRT-Darstellung (38).

Nach einer Studie von Nürnberger et al. können Aix und PWV sowohl in liegender als auch in sitzender Position gemessen werden (41). Dies zeigten sie für tonometrische und oszillometrische Verfahren gleichermaßen.

Des Weiteren besteht die Möglichkeit PWV nicht-invasiv mittels *pulsed wave* (PW) - Doppler-Echokardiographie zu bestimmen (12). Hierdurch kann die PWV punktuell gemessen werden. Schwierigkeiten sind die häufig schlechte Einsehbarkeit der proximalen Aorta und teilweise erschwerten Schallbedingungen einiger Patientengruppen (Adipositas, Emphysem etc.) (12). Echokardiographische Bestimmung arterieller Steifigkeit ist zudem nicht in selben Maß validiert wie die oben beschriebenen Verfahren (12).

Mittels Magnetresonanztomographie (MRT) -Darstellung des Herzens und des Gefäßsystems kann die PWV ebenso bestimmt werden. Das MRT bietet den Vorteil

einer dreidimensionalen Betrachtung der arteriellen Gefäße. Regionale Unterschiede in arterieller Steifigkeit können so detektiert werden (12). Dennoch ist die MRT-basierte Messung im klinischen Alltag wegen der längeren Untersuchungsdauer, aus Kostengründen und für Schrittmacher- oder Klaustrophobiepatienten wenig praktikabel (4, 12).

2.3 Klinische Relevanz arterieller Steifigkeitsbestimmung

2.3.1 Kriterien für neue kardiovaskuläre Risikomarker

Kardiovaskuläre Risikomarker dienen der Einschätzung, wie gefährdet eine Person für bestimmte Ereignisse ist. Es gibt mehrere Scores, die helfen sollen, das genaue Risiko zu bestimmen.

Neue kardiovaskuläre Risikomarker müssen einige Voraussetzungen erfüllen, bevor sie in die klinische Praxis übergehen können. Damit befasste sich auch ein Positionspapier der *American Heart Association* (42). Zunächst müssen die klinischen Endpunkte bzw. Ereignisse definiert werden, für die ein neuer Risikomarker vorhersagen soll (Bsp.: kardiovaskuläre Mortalität, Gesamtmortalität) (42). Zur Evaluation sind Kohortenstudien mit einer angemessenen Follow-up-Zeit am besten geeignet. Für die statistischen Berechnungen ist vor allem die Anzahl der tatsächlich eingetretenen Ereignisse im Beobachtungszeitraum relevant (42). Selbstverständlich sollte der berechnete Zusammenhang statistisch signifikant sein (42).

Um neue Risikomarker einzuführen, muss gewährleistet sein, dass sie zusätzlichen Nutzen zu den bisher bestehenden Markern liefern (42). Etablierte Risikomarker müssen also immer mit in die statistischen Modelle einbezogen werden, um verlässliche Aussagen über den Nutzen eines neuen Markers treffen zu können (42). Zudem muss die Messung neuer Risikomarker im klinischen Alltag umsetzbar sein. Dabei sind folgende Fragen zu stellen: Ist die Messung einfach durchzuführen? Sind die Ergebnisse genau und gut reproduzierbar? Besteht während der Untersuchung ein Risiko die Patientin bzw. den Patienten? Ergibt sich aus den Messwerten eine therapeutische Konsequenz? Durch die Beantwortung dieser Fragen lassen sich Vor- oder Nachteile im Vergleich zur gängigen Risikostratifizierung ableiten (42). Die Kosteneffektivität soll ebenfalls berücksichtigt werden (42). Neue Risikomarker sollen dazu führen, dass die Einordnung in eine bestimmte Risikogruppe verbessert wird und sich daraus eine effizientere Behandlung ergibt. Hierbei sind Grenzwerte bzw.

Referenzwerte zu bestimmen, anhand derer klinische Einschätzungen objektivierbar gemacht werden können.

Letzte Stufe der Evaluation neuer kardiovaskulärer Risikomarker bilden randomisierte Studien, in denen ein direkte Vergleiche zwischen konventioneller und neuer Risikoerhebung stattfinden (42).

Inwieweit arterielle Steifigkeitsbestimmung als Vorhersagewert des kardiovaskulären Risikos anhand der beschriebenen Kriterien bestehen kann, soll im Verlauf erörtert werden.

2.3.2 Assoziation arterieller Steifigkeit mit verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren

Alter

Die aortale Steifigkeit nimmt mit dem Alter zu. Dies konnten Mitchell et. al. in der *Framingham Heart Study* zeigen (23). Dieser Analyse nach bestand der Zusammenhang besonders für die herznahen Arterien, während die muskulären Widerstandsgefäße weniger solchen Veränderungen zu unterliegen scheinen (23).

McEniery et al. zeigten in einer Bevölkerungs-basierten Studie (N = 4.001) einen Zusammenhang zwischen ansteigender PWV und dem Lebensalter. Für die brachial gemessene PWV erschien dieser Anstieg nahezu linear. Die zentrale PWV stieg im Gegensatz dazu ab dem 50. Lebensjahr verstärkt an (43). Dies galt insbesondere für cfPWV (23). PWVs, die eher die peripheren arteriellen Abschnitte (hier: carotis-brachial) abbilden, zeigten eine geringe bzw. nicht-signifikante Zunahme mit dem Alter (23). Periphere PWV ist initial höher als zentrale. Ab etwa der 60. Lebensdekade überstieg cfPWV die periphere PWV (23).

In der Literatur ist ein Anstieg des Alx mit dem Alter beschrieben. Eine ausgeprägte Zunahme des Alx (gemessen an A. carotis) bis zum Erreichen des 50. Lebensjahres beschrieben McEniery et al. Mit höherem Alter flachte dieser Anstieg ab. Von einem linearen Zusammenhang von Lebensalter und Alx ist demnach nicht auszugehen (43). Weitere Studien stützen diese Beobachtung (23, 44). Ab dem 55. Lebensjahr scheint der Anstieg des Alx eher ein Plateau zu erreichen als kontinuierlich weiter zuzunehmen (44). Für die periphere Wellenüberlagerung (radialer Alx) schien für japanische Frauen ein linearer Zusammenhang mit dem Alter zu bestehen (45). Ein möglicher Plateaueffekt schien bei Männern hier erst im hohen Alter sichtbar zu werden (45).

Anhand der Studienlage ist anzunehmen, dass PWV als Marker zentraler arterieller Steifigkeit im Alter vermehrt ansteigt. Der Alx hingegen kann wegen des beschriebenen Plateaueffekts als Marker arterieller Steifigkeit in jüngeren Jahren betrachtet werden.

Zunehmendes Alter ist nicht der einzige Faktor, der zu Erhöhung arterieller Steifigkeit führt. In einer Analyse der *Framingham Heart Study* wurde die PWV einer Referenzgruppe frei von Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Adipositas oder bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen (N = 833) mit der gesamten Kohorte (N = 2.845) verglichen. Als Cut-off für „erhöhte“ PWV diente hier das 90. Perzentil der Referenzgruppe (46). Für einen altersbezogenen Cut-off-Wert war die Prävalenz erhöhter PWV in der Gesamtkohorte bis zu zweimal höher als in der Referenzgruppe (46). Daraus lässt sich folgern, dass neben dem Alter auch weitere Faktoren zu einer Erhöhung der PWV beitragen.

Arterielle Hypertonie

PWV und Alx sind als Parameter arterieller Steifigkeit mit dem arteriellen Blutdruck assoziiert. Dies konnte bereits in einigen Studien nachgewiesen werden (46-49). Die altersbedingte Erhöhung der PWV wird mit Vorliegen einer arteriellen Hypertonie verstärkt (47). Besonders ausgeprägt ist dies bei höhergradigem Hypertonus und in höherem Alter (47). Inwieweit der Blutdruck ungeachtet von einer Interaktion mit dem Lebensalter die Höhe der PWV beeinflusst, ist fraglich. In einer großen multizentrischen Studie konnte dies für eine gesunde Referenzgruppe nicht belegt werden. Ein schwacher Zusammenhang bestand für die gesamte Kohorte (47). Kaess et al. stützen die These, nach der arterielle Steifigkeit eher ein Vorläufer von arterieller Hypertonie sein kann als eine Folgeerscheinung (50).

Pathophysiologische Überlegungen, wie oben beschrieben, legen nahe, dass der SBD durch Versteifung der Gefäße zunimmt, während der DBD eher abnimmt (2).

Rauchen

Ein möglicher Zusammenhang von Rauchen und arterieller Steifigkeit ist in der Literatur uneinheitlich beschrieben (51). In der Analyse von Mitchel et al. konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der PWV gefunden werden, bei allerdings sehr geringer Anzahl von rauchenden Personen in der untersuchten Studienpopulation (46). Für cfPWV kamen Camplain et al. in einer Studie mit älteren Proband*innen

(mittleres Alter ca. 75 Jahre, N = 5.002) zu einem ähnlichen Ergebnis. Kein Zusammenhang konnte zwischen cfPWV mit dem aktuellen Raucherstatus oder den *Pack-Years* gefunden werden (52). Paradoxe Weise war die periphere (hier: *femoral-ankle*) PWV bei Frauen mit positiver Raucheranamnese geringer (52).

Sonstige schädigende Auswirkungen des Rauchens auf das vaskuläre System sind jedoch hinreichend untersucht und sollen nicht Gegenstand dieser Arbeit sein.

In jungen Jahren gibt es Anhalt dafür, dass PWV (53) und Alx (49, 53) durch Rauchen zunehmen. Eine Studie befasste sich auch mit den kurzfristigen Auswirkungen des Rauchens auf arterielle Steifigkeit. Unmittelbar nach dem Rauchen einer Zigarette waren die Steifigkeitsparameter erhöht. Ein erhöhter Sympathikustonus durch Nikotin kann diesen Effekt erklären (53). Da Rauchen und Alx eher in jüngeren Jahren eine Korrelation zeigen, kann dies die Annahme stützen, dass der Alx v.a. im jüngeren Lebensalter als Risikomarker dienen kann.

Diabetes mellitus

Mehrere Studien belegen einen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und der Zunahme arterieller Steifigkeit. Dies trifft insbesondere für zentrale PWV zu (aoPWV, cfPWV) (46, 54, 55). Sowohl für an Typ I- als auch an Typ II-Diabetes Erkrankte konnte bisher eine Zunahme arterieller Steifigkeit gezeigt werden (56).

Wie stark dieser Zusammenhang tatsächlich ist, ist nicht eindeutig belegt. Ein systematisches Review kam zu dem Schluss, dass 52 % der untersuchten Studien (hier: 12 aus 23) eine teils schwach positive Korrelation finden konnten (57). Für Frauen scheint die Assoziation jedoch größer zu sein (57).

In einer Studie zeigte sich keine signifikante Erhöhung des Alx durch Diabetes mellitus (54).

Hochnormale HbA1c-Werte bei Nicht-Diabetiker*innen sind in Studien im asiatischen Raum mit arterieller Steifigkeit (cfPWV, baPWV) assoziiert (58, 59). Liang et al. konnten zeigen, dass der Einfluss des HbA1c bei Proband*innen ≥ 60 Jahren sogar zunimmt (59). Kein signifikanter Zusammenhang war für hochnormale Werte der Nüchternblutglukose und des Zwei-Stunden-oralen-Glucose-Toleranztest (2h-OGTT) anzunehmen (59).

In Bezug auf die Pathophysiologie scheinen bei der Verschlechterung arterieller Steifigkeit durch eine diabetische Stoffwechsellage v.a. die makrovaskulären

Veränderungen eine Rolle zu spielen, da die PWV weniger von Mikrozirkulationsstörungen beeinflusst wird (54).

Adipositas

Ein Zusammenhang mit Adipositas (Body-Mass-Index (BMI)) und Dyslipidämie konnte in einer Studie festgestellt werden (46). Gewicht allein spielte laut Sutton et al. eine Rolle für arterielle Steifigkeit (55). In der Analyse einer älteren Bevölkerungsgruppe (N = 2.488, mittleres Alter: 74 Jahre) war der viszerale Fettanteil maßgeblich für eine Verstärkung der Gefäßsteifigkeit (55) verantwortlich.

Umgekehrt beschrieb eine Metaanalyse eine Verringerung der PWV bei Gewichtsverlust (60). Die durch die Gewichtsreduktion hervorgerufenen Änderungen des Blutdrucks, waren allerdings auch mit der Änderung der PWV assoziiert (60). Die beschriebene Assoziation ist also nicht unabhängig, sondern kann vielmehr multifaktoriell bedingt sein.

Pathophysiologisch können Umbauprozesse in der Gefäßwand durch Verschlechterung der Endothelfunktion, vermehrte Aktivität der Gewebetransglutaminasen und eine Zunahme der Querverbindungen in der extrazellulären Matrix herangezogen werden (60).

Es gibt aber auch Studien, die diesen Vermutungen widersprechen. Nach der ARYA-Studie ergab sich kein signifikanten Zusammenhang zwischen Alx und dem Körpergewicht oder dem BMI (49). Budimir et al. fanden deutlich schwächere, eher inverse Korrelationen von BMI, Bauchumfang, *waist-to-hip*-Ratio (WHR) und arterieller Steifigkeit (PWV und Alx) in einer gesunden Kohorte (N = 352) (61). Für Männer war nur der BMI signifikant assoziiert, während bei Frauen alle drei Parameter signifikant inversen Zusammenhang boten.

Letztendlich sollten bei der Betrachtung von Adipositas und arterieller Steifigkeit aufgrund der uneinheitlichen Studienlage Interaktionen und Störfaktoren einbezogen werden.

Dyslipidämie

Grundsätzlich ist die Studienlage bzgl. einer Assoziation zwischen Dyslipidämie und arterieller Steifigkeit eher rar und hauptsächlich für asiatische Bevölkerungsgruppen und PWV untersucht.

Eine positive Assoziation für LDL und den AIx kann zumindest für junge Männer angenommen werden (49). Für eine koreanische Kohorte wurde ein Zusammenhang zwischen Hyperlipidämie (definiert als Gesamtcholesterin > 200 mg/dl) und peripherem AIx gefunden (62). Der Großteil der bisher durchgeführten Studien konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen PWV und Blutfettwerten finden (57). Dennoch sollten großangelegte Studien im asiatischen Raum berücksichtigt werden, die eine unabhängige, inverse Korrelation für *high density lipoproteine* (HDL) -Werte vermuten lassen (63). Ein positiver Einfluss auf die Endothelfunktion, anti-inflammatorische und -apoptotische Wirkungen wurde dem HDL-Cholesterin neben dem Rücktransport des Cholesterols zur Leber zugeschrieben (63). Damit ist anzunehmen, dass es Einfluss auf die Gefäßwand nimmt, was zu einer Verbesserung der Elastizität führen könnte.

Die bisherigen Ausführungen sollten Einblick in die Rolle gängiger kardiovaskulärer Risikofaktoren geben. Bzgl. Alter und arterieller Hypertonie ist die Studienlage recht eindeutig. Für andere Faktoren ist das nicht der Fall. Verallgemeinert man dies jedoch, in Bezug auf das metabolische Syndrom (stammbetonte Adipositas, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie und gestörte Glukosetoleranz bzw. Diabetes mellitus Typ 2 (64)), konnten zwei Studien eine signifikante Zunahme arterieller Steifigkeit (hier: baPWV) mit Vorliegen eines metabolischen Syndroms zeigen (65, 66).

2.3.3 Klinische Relevanz arterieller Steifigkeit in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse

Inwieweit arterielle Steifigkeit (PWV und AIx) als Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse bestehen kann, ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen und Metaanalysen. Einige Ergebnisse sollen im Folgenden beschrieben werden. Outcomes sind i.d.R. kardiovaskuläre Ereignisse bzw. Erkrankungen, die kardiovaskuläre Mortalität oder die Gesamtmortalität.

In Bezug auf die Mortalität gilt arterielle Steifigkeit als unabhängiger Prädiktor. Dies wurde zunächst für Patient*innen mit bestehender essenzieller Hypertonie untersucht. Arterielle Hypertonie selbst ist ein klassischer kardiovaskulärer Risikofaktor. Grundüberlegung ist, dass durch die Suche nach neuen Risikofaktoren für Patient*innen mit arterieller Hypertonie eine noch verlässlichere Aussage über das kardiovaskuläre Risiko getroffen werden kann (67).

Laurent et al. konnten in ihrer großangelegten Studie (N = 1.980, mittlere Follow-up-Zeit: 9,3 Jahre) zeigen, dass erhöhte PWV einen unabhängigen Vorhersagewert in Bezug auf die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität bei Patient*innen mit essenzieller Hypertonie hat (68). Diese Aussagen waren auf das gesamte Studienkollektiv und auf Männer zu übertragen. Wegen der in dieser Analyse geringen Anzahl an Outcomes bei Frauen, konnte für Frauen keine verlässliche Aussage getroffen werden, inwieweit arterielle Steifigkeit die Mortalität beeinflusst. Ähnliche Ergebnisse veröffentlichten zuvor Blacher et al. (69). Hier war die Mehrheit der Teilnehmenden (605 von 705 Proband*innen) unter antihypertensiver Therapie. Es ist daher von einem insgesamt höheren Risikoprofil in dieser Studie auszugehen.

Aussagen, ob die beschriebenen Ergebnisse auch auf die Gesamtbevölkerung übertragen werden können, lassen sich anhand dieser beiden Studien somit nicht treffen.

Einen starken Vorhersagewert arterieller Steifigkeit bzgl. des Risikos für Schlaganfall und koronare Herzerkrankung (KHK) beschrieb eine bevölkerungs-basierte Studie (*Rotterdam Studie*) (70). Eine erhöhte PWV konnte als unabhängiger Risikofaktor betrachtet werden – auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und kardiovaskuläre Risikofaktoren (70).

Ergebnisse aus der *Framingham Heart Study* zeigten eine Zunahme des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen um 48 % pro Standardabweichung (mediane Follow-up-Zeit: 7,8 Jahre) zunehmender aortaler PWV (71). Unter Berücksichtigung von Standard-Risikofaktoren war unter Einbeziehung der PWV eine Verbesserung der Risikobewertung um 0,7 % möglich (71).

In einer Metaanalyse von Vlachopoulos et al. wurde der prädiktive Wert arterieller Steifigkeit für kardiovaskuläre Ereignisse (tödlich und nicht-tödlich verlaufend), die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität untersucht (3). 17 Studien mit insgesamt 15.877 Individuen wurden eingeschlossen (3). Durch diese großangelegte Metaanalyse sollte nicht nur der Vorhersagewert für einzelne Patientenkollektive (Bsp. Hypertonie-Patient*innen) geprüft werden, sondern ob eine Verallgemeinerung zur Risikostratifizierung möglich ist. Je 1 m/s Erhöhung der PWV stieg das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse nach dieser Metaanalyse um 14 % an. Die kardiovaskuläre Mortalität stieg analog um 15 %, ebenso wie die Gesamtmortalität (3).

Weiter führten Vlachopoulos et al. eine Subgruppenanalyse durch, wonach das Gesamtkollektiv in Hochrisiko- (Vorliegen einer KHK, arteriellen Hypertonie oder

Nierenerkrankung) und Niedrigrisiko-Gruppen unterteilt wurden. Das relative Risiko in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität war demnach höher bei ohnehin schon erhöhtem Ausgangsrisiko im Vergleich zur Niedrigrisiko-Gruppe (3). Die Ergebnisse werden auch von der Metaanalyse gestützt, die Ben-Shlomo et al. 2014 veröffentlichten (72). Es wurden ebenfalls 17 Kohorten (insgesamt 17.635 Teilnehmende) eingeschlossen. (72). Als Marker arterieller Steifigkeit diente cfPWV. Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, KHK, Schlaganfall und kardiovaskuläre Ereignisse wurden als Endpunkte festgelegt (72). Es konnte gezeigt werden, dass arterielle Steifigkeit als Risikomarker für eine KHK und für kardiovaskuläre Ereignisse auch nach Adjustierung für gängige kardiovaskuläre Risikofaktoren bestehen kann (72). Geschlecht, Herkunft, Raucheranamnese, Nierenfunktion, Diabetes und antihypertensive Medikation beeinflussten diesen Zusammenhang dieser Analyse nach nicht (72). Im Vergleich zu Vlachopoulos et al. wurden weitere Analysen in Bezug auf Subgruppen durchgeführt. So war der gezeigte Effekt für jüngere (< 61 Jahre) größer als für ältere Studienteilnehmer*innen (\leq 61 Jahre) (72). In einer jüngeren Altersgruppe mit mittlerem kardiovaskulären Risikoprofil konnte die Eingruppierung in ein 10-Jahres-Risikoprofil unter Einbeziehung arterieller Steifigkeit um 13 % verbessert werden (72).

Für den Vorhersagewert des Alx für kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität führten Vlachopoulos et al. eine gesonderte Metaanalyse durch (73). Trotz signifikanter Heterogenität der eingeschlossenen Studien zeigte sich für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse je Zunahme des Alx um 10 % ein relatives Risiko von 1,318 (95 %-Konfidenzintervall 1,093-1,588). Für die Gesamtmortalität bestand analog eine Risikozunahme von 38,4 %. Hier lag keine signifikante Heterogenität zwischen den einzelnen Studien vor (73).

Zwei weitere Studien konnten zeigen, dass das Risiko für eine KHK mit höherem Alx zunimmt. Die Proband*innen unterzogen sich einer elektiven Koronarangiographie. Der Alx wurde nicht-invasiv gemessen und die Odds-Ratio statistisch ermittelt. Auch nach Adjustierung für gängige Risikofaktoren blieb dieser Zusammenhang in der Altersgruppe der unter 60- bzw. unter 65-jährigen signifikant (36, 74). Für ältere Altersgruppen bestand dieser Zusammenhang hingegen nicht.

Nicht signifikant war der Vorhersagewert des Alx (gemessen an A. carotis) in einer Studie in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse bei älteren Frauen (N = 484, 65-84 Jahre) (75). Ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang für das Risiko der Entwicklung

kardiovaskulärer Erkrankungen unter Berücksichtigung klassischer Risikofaktoren bestand in einer Analyse der *Framingham Heart Study* (71).

Die dargestellten Untersuchungen zeigen, dass PWV und Alx in ihrem Vorhersagewert nicht gegeneinander auszutauschen sind. Einige großangelegte Kohortenstudien und Metaanalysen konnten PWV (v.a. cfPWV) als unabhängigen Risikofaktor ausmachen. Zudem scheint cfPWV zusätzliche Informationen additiv zu klassischen Risikofaktoren zu liefern. Der Nutzen des Alx ist im Vergleich nicht in selben Maß durch die bisherige Studienlage belegbar. Es bestehen Hinweise auf einen prädiktiven Wert in Bezug auf das Vorliegen einer KHK, kardiovaskuläre Ereignisse und die Gesamtmortalität. Die Ergebnisse sind jedoch nicht einheitlich und nicht durch großangelegte Studie belegt. Geht man jedoch davon aus, dass mit der Bestimmung arterieller Steifigkeit (insbesondere durch die PWV) eine präzisere Evaluation des kardiovaskulären Risikos möglich ist, so könnten mehr Patient*innen mit Hilfe arterieller Steifigkeitsmessung von einer frühzeitigen Therapieeinleitung profitieren und das kardiovaskuläre Risiko gesenkt werden.

Die mögliche Assoziation von arterieller Steifigkeit mit dem kardiovaskulären Outcome, lässt sich auch durch die oben beschriebenen Überlegungen aus der Pathophysiologie erklären: Eine Erhöhung der Nachlast durch steifigkeitsbedingten Anstieg des systolischen Blutdrucks; linksventrikuläre Hypertrophie; Missverhältnis in der Sauerstoffversorgung des Herzens durch erhöhten Bedarf und vermindertes Angebot durch Verkürzung der Diastole.

2.3.4 Arterielle Steifigkeit als kardiovaskulärer Risikomarker

Bisherige Untersuchungen konnten zeigen, dass arterielle Steifigkeit (insbesondere PWV) als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität gelten kann und möglicherweise einen zusätzlichen Nutzen für die Risikoeinschätzung neben den klassischen Risikofaktoren bietet. Es kann jedoch nicht daraus geschlossen werden, dass die Bestimmung arterieller Steifigkeit gängige kardiovaskuläre Risikofaktoren ersetzen kann. Es können jedoch zusätzliche Informationen geliefert werden, um einzelne Patient*innen neu oder effizienter in Risikogruppen einzuordnen. So ist auch die derzeitige Empfehlung der europäischen Fachgesellschaften in Bezug auf kardiovaskuläre Prävention (76). Die Messung der PWV kann hinzugezogen werden, um Grenzfälle besser einordnen zu können. Eine Verwendung als eigenständiger Risikofaktor ohne weitere Evaluation ist nicht empfohlen.

In den aktuellen Leitlinien der *ESC/ESH* zum Management der arteriellen Hypertonie wird ein möglicher Nutzen von arterieller Steifigkeitsbestimmung als Hypertoniebedingter Endorganschaden in Betracht gezogen (Empfehlungsgrad IIB, Evidenzgrad B) (6). Die Datenlage bzgl. des Alx ist nicht einheitlich, weshalb weitere Analysen notwendig sein werden.

Vorteil der nicht-invasiven Bestimmung arterieller Steifigkeit anhand von PWV und Alx ist die risikoarme und schnelle Durchführung der Messung. Dies macht sie für den klinischen Alltag praktikabel und einfach zu realisieren.

Die Bestimmung arterieller Steifigkeit kann also zusätzliche Informationen liefern. Um diese jedoch vergleichbar und in der klinischen Anwendung interpretierbar zu machen, sind Cut-off- bzw. Referenzwerte notwendig.

2.4 Referenzwerte arterieller Steifigkeitsparameter

2.4.1 Referenzwertbestimmung im Allgemeinen

Referenzbereiche sind notwendig um zwischen Auffälligkeit oder Normalität eines ermittelten Wertes zu differenzieren (77). Erst dann können diagnostische und therapeutische Konsequenzen gezogen werden.

Als Referenzbereich wird derjenige Bereich bezeichnet, um den ein quantitatives Merkmal streuen darf, ohne pathologischen Wert zu haben (77). In der Regel wird dieser Streubereich so definiert, dass er 95 % der Werte Gesunder abbildet (77). Eine differenziertere Aussage lässt sich unter Abgabe der jeweiligen Perzentile machen (77). Sind Werte nur in eine Richtung – zu hoch, oder zu niedrig – als pathologisch zu betrachten, werden einseitige Referenzbereiche angewendet (77).

Erhöhte PWV oder erhöhter Alx sind auf pathophysiologischen Mechanismen begründet und können Konsequenzen für ein bestimmtes Outcome haben. Dies ist für jeweils erniedrigte Werte nicht anzunehmen. Daher sollen einseitige Referenzwertbereiche auch auf Parameter arterieller Steifigkeit angewendet werden.

2.4.2 Bisherige Cut-off- und Referenzwerte arterieller Steifigkeit

In einer Analyse im Rahmen der *Framingham Heart Study* wurde eine Referenzgruppe frei von Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Adipositas oder bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen gebildet (N = 833) und mit der gesamten Kohorte verglichen (N = 2.845) (46). Mit Hilfe der Referenzgruppe

wurde für Männer und Frauen ein Cut-off-Wert für „erhöhte“ cfPWV festgelegt, der dem 90. Perzentil der Referenzgruppe entsprach. Für Männer lag dieser Wert bei 10,7 m/s, für Frauen bei 12,2 m/s. Diese wurden bei altersbedingtem Anstieg in der Gesamtkohorte zwischen der 6. und 7. Lebensdekade überschritten (46). Ziel der Studie war es nicht Referenzwerte einzuführen, dennoch können diese Cut-off-Werte erste Hinweise geben, ab wann von einer erhöhten PWV zu sprechen ist.

In den europäischen Leitlinien zum Management der Hypertonie wurde zunächst ein Cut-off-Wert von 12 m/s für cfPWV empfohlen (78). Dieser bezieht sich insbesondere auf Patienten*innen mit arteriellem Hypertonus mittleren Alters und wurde nach einer Empfehlung von Van Bortel et al. herabgesetzt (6, 29). Wie oben beschrieben soll die gemessene Distanz zwischen A. carotis und A. femoralis mit 0,8 multipliziert werden. Daraus ergibt sich der neue Grenzwert von 10 m/s (9,6m/s) für cfPWV bei Hypertonie-Patient*innen (6, 29). Wendet man diesen Grenzwert auf die europäische Bevölkerung an, so konnte gezeigt werden, dass mehr als die Hälfte der Älteren (> 60 Jahren) bzw. an Hypertonie-Erkrankten Werte für PWV aufweisen, die über 9,6 m/s liegen (47). Die Studie, die das zeigte, war auch die erste, die Referenzwerte nach Alter und Grad des arteriellen Hypertonus definierte.

Eine 2018 veröffentlichte Studie legte Referenzwerte für PWV (baPWV, cfPWV, brachial-femorale PWV (bfPWV) anhand einer großen deutschen Kohorte (N-Gesamtkohorte = 8.509, N-Referenzgruppe = 3.099) im Rahmen der *LIFE*-Studie fest (79). Dies ist bisher auch die einzige bevölkerungsbasierte Studie, die diese mittels oszillometrischer Messung bestimmt haben. Die Referenzgruppe wurde von der gesamten Kohorte gebildet. Um Normalwerte festzulegen, wurde eine normotensive Subgruppe gebildet, frei von kardiovaskulären Erkrankungen. Andere Risikofaktoren blieben eingeschlossen. Normalwerte für cfPWV hatten eine Bandbreite von 7,2 m/s (18-29 Jahre) und 10,5 m/s (\geq 70 Jahre) (79). Die Referenz- und Normalwerte wurden als Mittelwerte bzw. Mediane des 2,5.- bis 97,5.-Perzentil in der jeweiligen Altersgruppe angegeben (79). Eine Differenzierung zwischen Frauen und Männern fand nicht statt.

Es gibt zwei Analysen, die Referenzwerte für cfPWV für brasilianische und spanische Bevölkerungsgruppen geschlechtsspezifisch festgelegt haben (80, 81). cfPWV war dabei bei Männern höher als bei Frauen (80, 81).

In der brasilianischen Kohorte wurden zur Bildung einer Referenzgruppe (N = 2.158) Proband*innen mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen

ausgeschlossen (81). Betrachtet man die Werte für das 95.-Perzentil, so liegen diese in der Referenzgruppe bei Männern in jeder Altersgruppe über dem Cut-off-Wert von 10 m/s, den die europäischen Leitlinien (für hypertensive Patient*innen) empfehlen (10,48 - 13,46 m/s). Bei Frauen war dies ab dem 45. Lebensjahr der Fall (81).

Für eine kardiovaskulär gesunde, koreanische Kohorte (N = 522) ermittelten Chung et al. altersspezifische Werte für zentralen und peripheren (radialen) Alx. Unterteilt wurde in folgende Altersgruppen: ≤ 39 , 40-49, 50-59 und ≥ 60 Jahre (62). Auch wenn für Frauen signifikant höhere Werte beschrieben wurden, wurden die Referenzwerte nicht geschlechtsspezifisch dargestellt. Als grundsätzliche Cut-off-Werte schlagen sie für zentralen Alx 40 % und für peripheren Alx 100 % vor (62). Eine Übertragung dieser Ergebnisse auf die Gesamtbevölkerung ist jedoch mit Vorsicht zu vorzunehmen. Dies liegt u.a. an der relativ kleinen Anzahl untersuchter Personen und der Ungleichverteilung in den einzelnen Altersgruppen. Außerdem wurden Risikofaktoren wie Rauchen und Hyperlipidämie im Rahmen der Rekrutierung nicht ausgeschlossen (62).

Für die gesunde, europäische Bevölkerung ermittelten Wojciechowska et al. in einer multizentrischen Studie (N = 534; Rekrutierung aus Polen, Belgien und Tschechien) Referenzwerte für zentralen und peripheren Alx – nach tonometrischer Messung (82). Es wurde in vier Altersgruppen aufgeteilt (< 30, 30–39, 40–49 und ≥ 50 Jahre), Männer und Frauen getrennt betrachtet. Die Grenzwerte bei Männern in den 40-ern könnten demnach zentral bei 30 % und peripher bei 90 % liegen. Der Cut-off-Wert bei Frauen war etwa um 7 % bzw. 10 % höher (82). Damit war der Alx bei Frauen höher als bei Männern. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen von Gomez-Sanchez et al. (80). In der Studie von Wojciechowska et al. waren Übergewicht und positive Raucheranamnese keine Ausschlusskriterien, im Gegensatz zu Diabetes mellitus, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie oder kardiovaskuläre Erkrankungen. Auch diese Studie betonte die Notwendigkeit einer altersspezifischen Betrachtung, da sich der Anstieg des Alx mit dem Alter nicht linear darstellte (82).

2.5 Ausblick und Notwendigkeit weiterer Untersuchungen

Die bisherigen Ausführungen sollten einen Überblick zu physiologischen und pathophysiologischen Grundlagen in Bezug auf arterielle Steifigkeit geben. Ebenso wurden aktuelle Forschungsschwerpunkte aufgezeigt. Ein möglicher zusätzlicher

Nutzen durch die Bestimmung von cfPWV in Bezug auf Hypertonie-bedingte Endorganschäden wird in den europäischen Leitlinien berücksichtigt.

Zudem gibt es zahlreiche Studien, die arterieller Steifigkeit einen prädiktiven Wert für kardiovaskuläre Ereignisse zuschreiben. Für eine Breite klinische Anwendung sind allgemeingültige Referenzwerte notwendig. Bisherige Analysen differenzierten häufig nicht zwischen aoPWV und cfPWV. Es wurde primär wird die cfPWV betrachtet. In einigen bevölkerungsbasierten Studien wurden erste Referenzwerte für cfPWV erhoben (79-81). Dennoch sind die Studiendesigns inhomogen und unterscheiden sich in den gewählten Messmethoden und den Ein- und Ausschlusskriterien zur Bildung einer Referenzgruppe. Damit ist fraglich, ob die bisherigen Ergebnisse auf eine mitteleuropäische Population (insbesondere auf den deutschsprachigen Raum) übertragbar sind. Hierzu sind weitere Untersuchungen notwendig.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

3.1.1 Ziele der *Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS)*

Die *GHS* ist eine bevölkerungsbezogene Kohortenstudie basierend auf einer prospektiven und monozentrischen Datenerhebung (83). Hauptziel der Studie ist es das Risikoprofil der einzelnen Individuen in der Allgemeinbevölkerung für kardiovaskuläre Erkrankungen zu bestimmen und die Risikostratifizierung in Bezug auf die Prävention solcher Krankheitsbilder zu verbessern.

Neben Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems werden im Rahmen eines interdisziplinären Settings auch metabolische, maligne oder ophthalmologische Erkrankungen untersucht sowie Krankheiten des Immunsystems oder der Psyche (83). Durch eine längerfristige Beobachtung der einzelnen Teilnehmer*innen sollen Erkenntnisse in Bezug auf pathophysiologische Einflussfaktoren zur Krankheitsentstehung gewonnen werden. Insbesondere soll dies auch der Ermittlung von Prävalenz- und Inzidenzraten verschiedener Erkrankungen dienen.

Über die Größe der Stichprobe und die umfassenden Untersuchungen sollen gesundheits- und krankheitsbestimmende Faktoren herausgearbeitet werden.

3.1.2 Studienpopulation und allgemeine Rekrutierung der Studienteilnehmer*innen

Die initiale Rekrutierung der Studienteilnehmer*innen erfolgte von April 2007 bis April 2012. Hierzu wurden die Teilnehmenden zu einer mehrstündigen Untersuchung in das Studienzentrum eingeladen (83). Nach zweieinhalb Jahren fand ein Computer-assistiertes Telefoninterview (CATI) statt. Nach der anfänglichen Rekrutierungsphase werden die Studienteilnehmer*innen alle fünf Jahre zu Folgeuntersuchungen ähnlich der Basisuntersuchung einbestellt. Somit ist die jeweilige Stichprobe über einen Zeitraum von fünf Jahren definiert.

Die Zielgruppe zur Bildung des Studienkollektives waren die Einwohner des Kreises Mainz/Bingen in der Main-Rhein-Region Mitteldeutschlands (Einwohnerzahl 2007: 397.796, Stadt Mainz und Landkreis Mainz-Bingen) initial im Alter zwischen 35 und 74 Jahren (83). Sie umfasste 35.008 Personen, welche zu gleichen Teilen nach ihrer Herkunft (städtischer oder ländlicher Teil) sowie 1:1 nach Geschlechts- und

Altersgruppen (nach Dekaden) stratifiziert wurden. Im Laufe der Rekrutierungsphase wurden nach denselben Stratifizierungskriterien jeweils Teilstichproben aus der initialen Stichprobe erhoben, um so Zwischenauswertungen zu ermöglichen und über den gesamten Rekrutierungszeitraum vergleichbare Stichprobenverteilungen zu garantieren. Das Rekrutierungsziel der Baseline-Kohorte wurde mit einer Größe von etwa 15.000 Proband*innen erreicht.

Ausschlusskriterien waren Personen, die krankheitsbedingt (physisch oder psychisch) nicht in der Lage waren das Studienzentrum aufzusuchen, sowie unzureichende Kenntnisse der Landessprache (83).

Die Ergebnisse dieser Arbeit basieren auf den Daten der ersten Follow-up-Untersuchung zwischen 2012 und 2017. Abbildung 5 zeigt das Zustandekommen der Follow-up-Kohorte (N = 12.423). Gründe für das Ausscheiden aus der Studienkohorte nach der Baseline-Untersuchung waren das Versterben der Teilnehmenden, der Abbruch der Studienteilnahme durch die Teilnehmenden, ein Studienausschluss aus den o.g. Gründen oder eine fehlgeschlagene Kontaktaufnahme vor der Follow-up-Untersuchung.

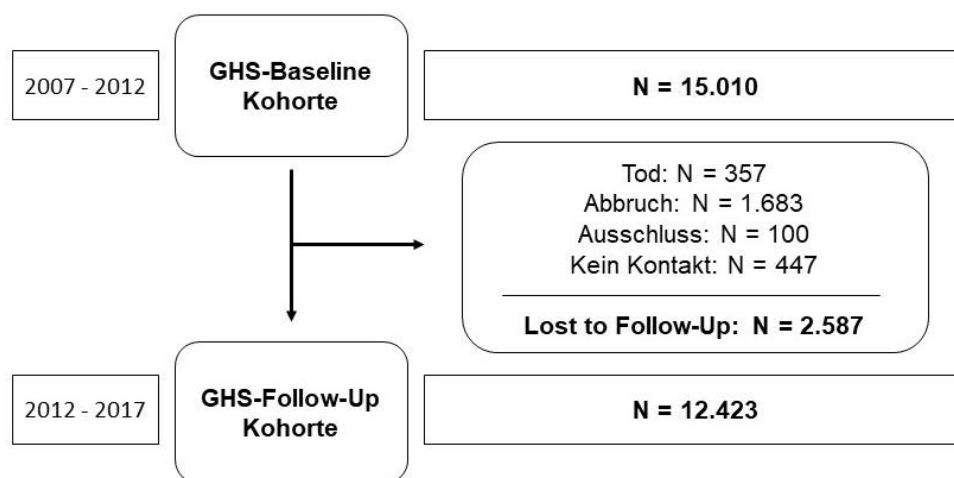


Abbildung 5 GHS-Baseline und erste Follow-up-Kohorte nach 5 Jahren
Erstellt mit PowerPoint 2016. N = Anzahl

Entsprechend des 5-Jahres-Intervalls umfasst das hier beschriebene Studienkollektiv der Follow-up-Untersuchung Männer und Frauen zwischen 40 und 80 Jahren.

3.1.3 Ethische und datenschutzrechtliche Voraussetzungen

Grundlage ethischer und konzeptioneller Überlegungen zur Planung der *GHS* war die *Deklaration von Helsinki* (84) wie auch die Maßgaben der *Good Clinical Practice* (85)

und *Good Epidemiological Practice* (86). Die rechtlichen Vorgaben im Sinne der aktuell geltenden Gesetzgebung in Bezug auf den Datenschutz wurden stets gewahrt. Zudem unterlagen alle Studienmitarbeiter*innen der ärztlichen Schweigepflicht. Es erfolgte eine Prüfung durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz wie auch durch den Ethikrat der Universitätsmedizin der Johannes – Gutenberg Universität Mainz mit jeweils positivem Votum (83). Die Datenweitergabe der Einwohnermeldeämter zur Stichprobenbildung wurde durch den Landesdatenschutzbeauftragten Rheinland-Pfalz genehmigt (83).

Die Pseudonymisierung der Studiendaten erfolgte mittels Zuteilung einer Studienidentifikationsnummer zu den Teilnehmenden. Rückschlüsse auf einzelne personenbezogene Daten sind in den Veröffentlichungen nicht möglich. Sollte eine Weitergabe der anonymisierten Daten an Dritte notwendig gewesen sein, erfolgte dies nur unter ausdrücklicher, separater Zustimmung der Studienteilnehmer*innen.

3.2 Datenerhebung

3.2.1 Qualitätssicherung

Im Sinne der Qualitätssicherung und einer standardisierten Datenerhebung wurden die Teilnehmenden gebeten eine definierte Vorbereitung in Bezug auf Nüchternzeiten etc. einzuhalten (83). Der Ablauf der Datenerfassung im Studienzentrum wurde durch eine feste Reihenfolge der Untersuchungen bestimmt. Neben medizinischen Untersuchungen wurden die Daten mittels eines Computer-assistierten persönlichen Interviews (CAPI) und standardisierter Fragebögen erhoben. Zudem erfolgten alle Untersuchungen auf Basis von *Standard Operating Procedures* (SOP) und wurden von speziell geschultem Studienpersonal durchgeführt.

3.2.2 Aufklärung und Einwilligung der Studienteilnehmer*innen

Die Einholung der Einwilligung zur Studienteilnahme erfolgte schriftlich nach eingehender Information der potenziellen Proband*innen. Das Einverständnis zur Studienteilnahme inklusive der Gewinnung von Biomaterialien wurde eingeholt, ebenso wie eine Einwilligung zur Schweigepflichtentbindung der behandelnden Hausärzt*innen in Bezug auf in Zusammenhang mit der *GHS* stehende Erkrankungen. Wie bereits beschrieben war zur Weitergabe von Biomaterialien an Kooperationspartner eine gesonderte Einverständniserklärung notwendig. Der

Abgleich der personenbezogenen Daten mit dem Krebsregister Rheinland-Pfalz wurde ebenfalls nur nach Einwilligung durchgeführt.

3.2.3 Tagesablauf im Studienzentrum im Rahmen der Follow-up-Untersuchung

Im Vorfeld des Untersuchungstages der ersten Follow-up-Untersuchung wurden die Proband*innen um eine mindestens achtstündige Nahrungskarenz gebeten. Nach Aufklärung und Erteilung der Einwilligung wurden die verschiedenen Untersuchungen nach vordefinierter Reihenfolge anhand einzelner Stationen durchlaufen. Insgesamt waren für einen Untersuchungstag etwa sechs Stunden vorgesehen mit ausreichenden Pausen, Mahlzeiten und Zeit zur Beantwortung der standardisierten Fragebögen.

Die folgende Aufstellung soll einen Überblick über die in der *GHS* durchgeführten Untersuchungen geben:

- Medikamentenerfassung
- Nicht-invasive Messung der Vitalparameter
- Erfassung der Anthropometrie
- Venöse Blutentnahme und laborchemische Analysen (z.B. Serum, Plasma, DNA, RNA)
- Urinuntersuchung
- Spirometrie
- Elektrokardiographie
- Transthorakale Echokardiographie
- Sonographie der Carotiden, Bauchaorta, Beinarterien und -venen
- Ophthalmologische Untersuchungen
- Bestimmung der Gefäßstatus
Beispielsweise mittels Bestimmung des *ankle-brachial* Indexes (ABI). Außerdem zählt hierzu auch die Bestimmung der PWV und des Alx durch den *Vascular Explorer* als maßgebliche Untersuchung für die vorliegende Arbeit.
- CAPI
In Bezug auf soziodemographische Fragestellungen, Inanspruchnahme medizinischer Vorsorgeuntersuchungen, Erfassung kardiovaskulärer Risikofaktoren, Berufsanamnese, Sozialanamnese
- Standardisierte Fragebögen

Unter anderem in Bezug auf die subjektive Lebensqualität, mögliche psychische Belastungen, soziale Integration, Ernährungsgewohnheiten etc.

- CATI

Telefonisches Interview zweieinhalb Jahre nach Untersuchung im Studienzentrum zur Erfassung von Studienendpunkten – Ergebnisse sind in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt

3.2.4 Definition kardiovaskulärer Risikofaktoren

Arterielle Hypertonie

Arterielle Hypertonie wurde definiert als Vorliegen erhöhter Blutdruckwerte im Rahmen der Messung während des Untersuchungstages. Das bedeutet Messwerte (Mittelwerte der Messung nach 8 und 11 Minuten), die systolisch ≥ 140 mmHg oder diastolisch ≥ 90 mmHg liegen. Dies entspricht auch den Grenzwerten für eine arterielle Hypertonie Grad I nach den Leitlinien (6). Zudem definierte die Einnahme von Antihypertensiva in den vorangegangenen zwei Wochen (laut CAPI) eine arterielle Hypertonie.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus wurde einerseits über die Angaben im CAPI definiert. Eine anitdiabetische Medikation oder ein zuvor ärztlich diagnostizierter Diabetes mellitus waren hier die Kriterien. Laborchemisch definierte ein HbA1c von $\geq 6,5$ % einen Diabetes mellitus.

Dyslipidämie

Eine Dyslipidämie wurde in der vorliegenden Arbeit durch einen LDL/HDL-Quotienten von $> 3,5$, die Einnahme von Medikamenten, welche den Lipidstoffwechsel beeinflussen, oder über eine laut CAPI ärztlich diagnostizierte Fettstoffwechselstörung bestimmt.

Adipositas

Als adipös galten Proband*innen mit einem BMI von ≥ 30 m/kg² am Tag der Untersuchung.

Raucherstatus

Der Raucherstatus wurde in dieser Analyse als binäre Variable festgelegt. Es wurde zwischen Teilnehmenden, welche zum Untersuchungszeitpunkt angaben zu rauchen, und Nichtraucher*innen unterschieden.

Positive Familienanamnese bzgl. kardiovaskulärer Ereignisse

Diese wurde ebenfalls als binäre Variable festgelegt. Relevant war das Vorkommen von Myokardinfarkten oder Schlaganfällen bei Söhnen, Brüdern oder Vätern ≤ 60 Jahre. Bei weiblichen Verwandten ersten Grades liegt die Altersgrenze relevanter Ereignisse bei ≤ 65 Jahre.

3.2.5 Weitere relevante Parameter

Weitere für die vorliegende Arbeit relevante Parameter waren Vorerkrankungen wie stattgehabter Herzinfarkt oder Schlaganfall, eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Krebserkrankungen, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), KHK, Vorhofflimmern oder eine Herzinsuffizienz. Diese wurden mittels des CAPI anamnestisch erfragt und flossen als binäre Variablen in die Analyse ein.

Die Medikamentenanamnese erfolgte, wenn möglich, über das Mitbringen der Medikamentenverpackungen und die automatisierte Erfassung der Pharmazentralnummer. Zudem wurden die einzelnen Medikamente erfragt und konnten bei Bedarf manuell nachgetragen werden. Für die Fragestellung dieser Arbeit war die Eingruppierung der einzelnen Medikamente mittels des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen-Codes (ATC-Code) notwendig. Die Einnahme einer bestimmten Medikation zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde mittels des ATC-Codes als binäre Variable erfasst. Einnahmedauer, Dosierung, Einnahmeintervall etc. wurden zwar ebenfalls erfragt, sind jedoch in der vorliegenden Analyse nicht berücksichtigt.

3.3 Messung arterieller Steifigkeit und Wellenreflexion

3.3.1 Praktischer Ablauf der Messung

Die Messung der arteriellen Steifigkeit mittels des *Vascular Explorers* wurde nach den Vorgaben der internen SOP durchgeführt. Die Teilnehmenden nahmen eine auf dem

Rücken liegende, bequeme Position ein. Die Raumtemperatur sollte angenehm zwischen 23 und 25 °C liegen. Die Messung erfolgte i.d.R. am linken Arm. Hierzu wurde die entlüftete Manschette ca. 2,5 cm oberhalb der Ellenbeuge angebracht. Entsprechend des jeweiligen Oberarmumfanges standen verschiedene Manschettengrößen zur Verfügung, um Verfälschungen durch zu große oder zu kleine Manschetten zu vermeiden. Der Arm wurde so positioniert, dass die Manschette auf Herzhöhe lag. Die Handinnenfläche zeigte nach oben. Nach einer fünf-minütigen Ruhephase wurde die Messung begonnen. Die Teilnehmer*innen wurden dazu angehalten, sich während der Messung nicht zu bewegen oder zu sprechen. Das Studienpersonal wurde mittels einer entsprechenden Bedienermaske des *Vascular Explorers* am Computer durch das Programm geführt. Die Manschette pumpte zum systolischen, diastolischen und suprasystolischen Blutdruck nacheinander auf.

Die Distanzmessung zur Berechnung der Pulswellengeschwindigkeit erfolgte mittels eines Maßbands an der Körperoberfläche. Hierzu wurde die Distanz zwischen dem Jugulum und der Symphyse in liegender Position gemessen und in das Programm eingetragen. Mit Hilfe der vom Hersteller entwickelten Software wurden dann die entsprechenden Werte für Alx und PWV ermittelt bzw. berechnet.

3.3.2 Prinzip der suprasystolischen Oszillometrie

PWV und Alx wurden in dieser Arbeit mittels des *Vascular Explorer* ermittelt. Die Messungen des Gerätes basieren auf der Ein-Manschetten-Methode und auf dem Prinzip der suprasystolischen Oszillometrie.

Oszillometrische Methoden zur Bestimmung arterieller Steifigkeit messen über Manschetten die Schwingungen, welche durch die Pulswelle ausgelöst werden (12). Die pulsatilen Schwingungen der Arterien verursachen analoge Druckschwankungen in den aufgepumpten Manschetten an der Körperoberfläche. Diese dienen als indirektes Maß für die Druckschwankungen der Pulswelle (87). Es wird die Zeitdifferenz zwischen dem Eintreffen der Pulswelle an verschiedenen Stellen oder einer einzigen Manschette (wie beim *Vascular Explorer*) gemessen. Als Messpunkt wird jeweils der niedrigste Punkt („foot“) der Pulswelle festgelegt. An dieser Stelle ist die Überlagerung durch reflektierte Anteile der Pulswelle am geringsten (12). Dieses Verfahren wird in der Literatur auch als *foot-to-foot*-Methode bezeichnet (30). Dieser Methode bedient sich auch der *Vascular Explorer*. Die Manschette am Oberarm pumpt auf etwa 35mmHg über dem systolischen Blutdruck auf (88).

Die aoPWV wurde nach dem oben genannten Prinzip anhand der Zeitdifferenz zwischen dem Eintreffen der eigentlichen Pulswelle und der nachgeschalteten reflektierten Welle an der Manschette gemessen (89). cfPWV wurde aus der aoPWV durch den *Vascular Explorer* berechnet (89). Die Distanzmessung erfolgte wie unter 3.3.1 beschrieben zwischen Jugulum und Symphyse (88).

Gleichzeitig wurde über sensible Schwingungssensoren der brachialen Manschette der Alx ermittelt. Die Schwingungen, welche durch die Pulswelle generiert werden, wurden detektiert. Die Oszillationen zwischen diastolischen und suprasystolischen Blutdruckwerten wurden aufgezeichnet und die Druckkurve konnte nachvollzogen werden (89). Wie unter 2.2.1 beschrieben wurde dann der Alx berechnet.

3.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse dieser Arbeit basiert auf zwei unterschiedlichen Fragestellungen. Vor Beginn der statistischen Auswertung wurde ein statistischer Analyseplan auf Basis der jeweiligen Fragestellungen ausgearbeitet. Die statistische Analyse erfolgte mittels der Software R (*R Version 3.6.0 (2019-04-26): R Core Team (2019), Wien, Österreich*).

Die erste Fragestellung bezieht sich auf die Ermittlung geschlechts- und altersspezifischer Referenzwerte für PWV und Alx. Diese wurden mittels deskriptiver statistischer Verfahren ermittelt. Hierzu wurde zunächst eine Referenzgruppe gebildet. Ausschlusskriterien waren kardiovaskuläre Vorerkrankungen und vorliegende Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Als oberer Grenzwert für die ermittelten Referenzbereiche wurde das 95.-Perzentil der Messwerte innerhalb der Referenzgruppe festgelegt. Die Referenzwerte wurden getrennt für Männer und Frauen angegeben. Das Intervall der Altersdifferenzierung umfasste je zehn Jahre. Milde Abweichungen vom Referenzbereich wurden definiert zwischen dem 95.-Perzentil der Referenzgruppe und dem 98.-Perzentil des gesamten Studienkollektives. Moderate Abweichungen lagen zwischen dem 98.-Perzentil des Studienkollektives und dem 99.-Perzentil des Studienkollektives. Schwere Abweichungen waren größer als das 99.-Perzentil des Studienkollektives. Die Referenzbereiche und deren Abweichungen wurden tabellarisch und graphisch mittels Treppendiagrammen dargestellt.

Der zweiten Fragestellung mögliche Einflussfaktoren für arterielle Steifigkeit und Pulswellenreflexion zu identifizieren, liegt eine multivariable, lineare Regressionsanalyse zugrunde. Diese wurde nach Geschlechtern getrennt durchgeführt. Die abhängigen Variablen waren aoPWV, cfPWV, aoAlx und brAlx. Die lineare Regression erfolgte in verschiedenen Modellen mit einer stufenweisen Adjustierung für verschiedene unabhängige Variablen.

Im ersten Modell wurde für aoPWV und cfPWV für Alter, Herzfrequenz und kardiovaskuläre Risikofaktoren adjustiert. Darauf folgte ein Modell, welches kardiovaskuläre Erkrankungen zusätzlich mit ein schloss. Im finalen Modell wurden zu den bisher genannten Variablen verschiedenen Medikamentenklassen nach ATC-Code ergänzt. Bei Frauen wurde dieses Modell jeweils um das Vorliegen der Menopause, die Einnahme von oralen Kontrazeptiva oder anderweitiger Hormonsubstitution erweitert. In Bezug den Alx erfolgte die Analyse ähnlich, jedoch wurde ein Regressionsmodell, welches rein für das Alter, die Herzfrequenz und die Körpergröße adjustiert, vorgeschaltet.

Im Folgenden werden die Variablen, für die im multivariablen, linearen Regressionsmodell adjustiert wurde, im Einzelnen aufgeführt:

- Anthropometrische Daten: - Alter [10 Jahre]
- Herzfrequenz [10 /min]
- Größe [10 cm] (nur bei Alx)
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren: - Adipositas
- Diabetes mellitus
- Rauchen
- Arterielle Hypertonie
- Dyslipidämie
- Positive Familienanamnese auf Myokardinfarkt/Schlaganfall
- Kardiovaskuläre Vorerkrankungen: - Myokardinfarkt
- Schlaganfall
- Vorhofflimmern
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- KHK
- Herzinsuffizienz
- Medikamenteneinnahme: - Beta-Blocker
- Kalziumkanal-Antagonisten: Verapamil und Dihydropyridine
- *Angiotensin-Converting-Enzyme*-Hemmer / Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Blocker (ACE-Hemmer/AT1-Blocker)
- Diuretika
- Andere Antihypertensiva

- Zusätzlich bei Frauen:
- Hormonsubstitution
 - Orale Kontrazeptiva
 - Menopause

In die Beschreibung und die Interpretation der Ergebnisse ging nur das jeweils finale, gesamte Regressionsmodell ein, da hier von der größten Aussagekraft auszugehen war.

In einer untergeordneten und unabhängigen linearen Regressionsanalyse wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren durch jeweils passende stetige Variablen ausgetauscht:

- Arterielle Hypertonie → SBD, DBD
- Diabetes mellitus → HbA1c
- Dyslipidämie → HDL-, LDL-Cholesterin, Triglyzeride logarithmisch (logTG)
- Adipositas → BMI

Die Ergebnisse der Regressionsanalysen wurden mit Hilfe des Beta-Wertes (β) und des zugehörigen 95 % -Konfidenzintervalls dargestellt. Die Stärke der Assoziation wurde mittels des p-Wertes ausgedrückt. Zudem wurden die Korrelationskoeffizienten R^2 angegeben. Die Schätzer β wurden jeweils in der Einheit der abhängigen Variablen sowie als Standardabweichung (SD) angegeben, um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Steifigkeitsparametern zu gewährleisten.

4 Ergebnisse

4.1 Eigenschaften der Studienpopulation und Referenzgruppe

Die Follow-up-Kohorte der *GHS* (2012-2017) umfasste wie oben beschrieben 12.423 Proband*innen. Bei 430 Teilnehmenden konnte die Messung der Steifigkeitsparameter mittels des *Vascular Explorers* aus logistischen oder technischen Gründen nicht durchgeführt werden. Daraus resultierte für diese Analyse eine Gesamtzahl mit $N = 11.993$. Der Frauenanteil lag bei 48,7 % ($N = 5.044$). Das Geschlechterverhältnis war somit nahezu ausgeglichen.

Die demographischen, klinischen und laborchemischen Parameter der gesamten Studienpopulation sind in den nachfolgenden Tabellen 1 und 2 im Detail dargestellt. Zudem wurde eine Referenzgruppe gebildet, welche Individuen, die keine kardiovaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen aufwiesen und frei von malignen Erkrankungen oder COPD waren, beinhaltete. Die Referenzgruppe umfasste 1.844 Proband*innen. Der Frauenanteil in dieser Gruppe erwies sich mit 60,3 % ($N = 1.112$) höher als der des gesamten Studienkollektives.

Mittleres Alter der gesamten Studienpopulation war 59,4 ($\pm 10,8$) Jahre, das der Referenzgruppe lag mit 52,8 ($\pm 9,4$) Jahren darunter. Für die Altersverteilung der Parameter arterieller Steifigkeit wurden die Teilnehmer*innen im Folgenden nach Lebensdekaden (40-49, 50-59, 60-69 und 70-80 Jahre) eingeteilt. Die Altersgruppe der 70-80-Jährigen war dabei am schwächsten vertreten.

Wie erwartet, war das kardiovaskuläre Risikoprofil gemessen an der Verteilung der Risikofaktoren bei Männern im gesamten Studienkollektiv höher als bei Frauen (vgl. Tabelle 1). So litt beispielsweise mehr als jeder zweite Studienteilnehmer an arterieller Hypertonie. Auch die Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems kamen in der Gesamtkohorte bei Männern insgesamt häufiger vor als bei Frauen. Frauen waren im Gegensatz dazu häufiger an einer COPD erkrankt. Der Anteil maligner Erkrankungen war ausgeglichen.

In Folge der Kriterien zur Bildung der Referenzgruppe war auch die Verteilung der Laborparameter und der anthropometrischen Daten zu Gunsten eines günstigeren kardiovaskulären Risikoprofils verschoben (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 1 Charakteristika des gesamten Studienkollektives

Charakteristika des gesamten Studienkollektives			
Variable	Gesamt	Männer	Frauen
	(N = 11.993)	(N = 6.149)	(N = 5.844)
Geschlecht [%]	-	51,3	48,7
Alter [Jahre]	59,4 ±10,8	59,6 ±10,9	59,1 ±10,8
KVRF			
Adipositas [%]	25,7 (N = 3.077)	26,8 (N = 1.645)	24,5 (N = 1.432)
Diabetes mellitus [%]	10,3 (N = 1.227)	12,8 (N = 784)	7,6 (N = 443)
Rauchen [%]	15,2 (N = 1.820)	15,9 (N = 977)	14,4 (N = 843)
aHT [%]	53,4 (N = 6.394)	58,3 (N = 3.575)	48,3 (N = 2.819)
Dyslipidämie [%]	43,9 (N = 5.256)	52,7 (N = 3.238)	34,6 (N = 2.018)
FA pos. auf MI/Stroke [%]	23,5 (N = 2.818)	21,9 (N = 1.344)	25,2 (N = 1.474)
Anthropometrische Daten			
HF [bpm]	67,6 ±10,5	66,9 ±11	68,3 ±10
Größe [cm]	170 ±10	177 ±7	164 ±7
BMI [kg/m ²]	26,7 (24,1/30,1)	27,3 (25/30,2)	25,9 (23/29,9)
SBD [mmHg]	130,7 ±16,6	132,9 ±15,4	128,4 ±17,5
DBD [mmHg]	80,5 ±9,3	81,8 ±9,4	79,2 ±9,1
MAD [mmHg]	97,3 ±10,6	98,9 ±10,3	95,6 ±10,8
Laborparameter			
Cholesterol [mmol/l]	222,1 ±42,1	214,2 ±40,7	230,5 ±41,9
HDL-Cholesterin [mg/dl]	58,7 ±15,7	51,7 ±12,5	66 ±15,4
LDL-Cholesterin [mg/dl]	139,3 ±36,4	136,1 ±35,8	142,6 ±36,8
Triglyceride [mg/dl]	105 (78/145)	115 (84/160)	96 (74/130)
Glucose [mg/l]	90 (84/97)	92 (86/99)	88 (83/95)
HbA1c [%]	5,6 (5,3/5,8)	5,6 (5,3/5,9)	5,6 (5,3/5,8)
eGFR [ml/min/1,73m ²]	87,2 (± 13,8)	88,4 (±14,6)	86 (±12,9)
Komorbiditäten			
MI [%]	3,1 (N = 367)	4,7 (N = 288)	1,4 (N = 79)
Stroke [%]	2,3 (N = 276)	3,0 (N = 183)	1,6 (N = 93)
VHFli [%]	3,6 (N = 430)	4,6 (N = 284)	2,5 (N = 146)
pAVK [%]	4,2 (N = 495)	4,5 (N = 270)	3,9 (N = 225)
KHK [%]	5,2 (N = 615)	7,7 (N = 468)	2,5 (N = 147)
HI [%]	2,1 (N = 256)	2,3 (N = 139)	2,0 (N = 117)
COPD [%]	7,2 (N = 866)	6,2 (N = 380)	8,3 (N = 486)
Krebskrankung [%]	10,7 (N = 1.279)	10,7 (N = 652)	10,7 (N = 627)

Angegeben ist die jeweilige prozentuale Verteilung (etwaige Ungenauigkeiten sind auf die Rundung der Zahlenwerte zurückzuführen) oder die Mittelwerte inklusive der Standardabweichungen (SD).

N = Anzahl, KVRF = kardiovaskuläre Risikofaktoren, FA pos. = positive Familienanamnese, MI = Myokardinfarkt, Stroke = Schlaganfall, HF = Herzfrequenz, BMI = Body-Mass-Index, SBD = systolischer Blutdruck, DBD = diastolischer Blutdruck, MAD = mittlerer arterieller Druck, HDL = *high density lipoproteine*, LDL = *low density lipoproteine*, TG = Triglyceride, eGFR = geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate, VHFli = Vorhofflimmern, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK = Koronare Herzerkrankung, HI = Herzinsuffizienz, VTE = venöse Thrombembolie, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Tabelle 2 Charakteristika der Referenzgruppe

Variable	Charakteristika der Referenzgruppe		
	Gesamt (N = 1.844)	Männer (N = 732)	Frauen (N = 1.112)
Geschlecht [%]	-	39,7	60,3
Alter [Jahre]	52,8 ±9,4	53,2 ±10,0	52,5 ±9,1
KVRF	-	-	-
Adipositas [%]	-	-	-
Diabetes mellitus [%]	-	-	-
Rauchen [%]	-	-	-
aHT [%]	-	-	-
Dyslipidämie [%]	-	-	-
FA pos. auf MI/Stroke [%]	-	-	-
Anthropometrische Daten			
HF [bpm]	65,6 ±9,1	64,0 ±9,4	66,7 ±8,7
Größe [cm]	171 ±9	179 ±7	166 ±6
BMI [kg/m ²]	24,1 ±2,7	24,9 ±2,4	23,6 ±2,8
SBD [mmHg]	119,7 ±10,4	123,6 ±8,5	117 ±10,7
DBD [mmHg]	76,4 ±6,8	78,3 ±6,1	75,1 ±6,9
MAD [mmHg]	90,8 ±7,4	93,9 ±6,2	89,1 ±7,5
Laborparameter			
Cholesterol [mmol/l]	215 ±36	207,0 ±34,0	220 ±36
HDL-Cholesterin [mg/dl]	66,1 ±15	57,7 ±11,8	71,7 ±14,2
LDL-Cholesterin [mg/dl]	131,8 ±30,3	132,0 ±28,1	131,7 ±31,2
Triglyceride [mg/dl]	83,2 ±25,5	87,0 ±26,8	80,7 ±24,4
Glucose [mg/l]	86,7 ±7,6	88,5 ±7,3	85,5 ±7,5
HbA1c [%]	5,4 ±0,3	5,4 ±0,3	5,4 ±0,3
eGFR [ml/min/1,73m ²]	92,6 ±10,9	95,0 ±10,8	91,0 ±10,7
Komorbiditäten			
MI [%]	-	-	-
Stroke [%]	-	-	-
VHFli [%]	-	-	-
pAVK [%]	-	-	-
KHK [%]	-	-	-
HI [%]	-	-	-
COPD [%]	-	-	-
Krebserkrankung [%]	-	-	-

Angegeben ist die jeweilige prozentuale Verteilung (etwaige Ungenauigkeiten sind auf die Rundung der Zahlenwerte zurückzuführen) oder die Mittelwerte inklusive der Standardabweichungen (SD).

N = Anzahl, KVRF = kardiovaskuläre Risikofaktoren, FA pos. = positive Familienanamnese, MI = Myokardinfarkt, Stroke = Schlaganfall, HF = Herzfrequenz, BMI = Body-Mass-Index, SBD = systolischer Blutdruck, DBD = diastolischer Blutdruck, MAD = mittlerer arterieller Druck, HDL = *high density lipoproteine*, LDL = *low density lipoproteine*, TG = Triglyzeride, eGFR = geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate, VHFli = Vorhofflimmern, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK = Koronare Herzerkrankung, HI = Herzinsuffizienz, VTE = venöse Thrombembolie, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Die Mittelwerte für die Parameter arterieller Steifigkeit und Wellenreflexion werden in Tabelle 3 geschlechtsspezifisch und getrennt für das Gesamtkollektiv und die

Referenzgruppe dargestellt. Bei Frauen waren die Messwerte für die PWV und Alx in beiden Gruppen höher als bei Männern. Generell lagen die Mittelwerte für PWV und Alx in beiden Geschlechtern der Referenzgruppe wie erwartet unter dem Gesamtkollektiv.

Tabelle 3 Verteilung von PWV und Alx im gesamten Studienkollektiv sowie in der Referenzgruppe

	Gesamtes Studienkollektiv			Referenzgruppe		
	Gesamt (N = 11.993)	Männer (N = 6.149)	Frauen (N = 5.844)	Gesamt (N = 1.844)	Männer (N = 732)	Frauen (N = 1.112)
aoPWV	8,08	8,0	8,17	7,59	7,44	7,69
[m/s]	±1,42	±1,3	±1,54	±1,19	±1,01	±1,29
cfPWV	8,94	8,79	9,1	8,17	7,93	8,32
[m/s]	±2,06	±1,89	±2,21	±1,75	±1,49	±1,89
aoAlx	23,39	19,21	27,79	20,91	15,49	24,48
[%]	±11,13	±10,28	±10,26	±10,27	±9,04	±9,44
brAlx	-4,56	-18,36	10,04	-13,34	-30,80	-1,85
[%]	±34,61	±32,2	±30,17	±32,80	±29,93	±30,02

Angegeben sind die Mittelwerte von PWV und Alx im gesamten Studienkollektiv und der Referenzgruppe inklusive der Standardabweichungen (SD).

aoPWV = aortale Pulswellengeschwindigkeit, cfPWV = carotis-femorale Pulswellengeschwindigkeit, aoAlx = aortaler Augmentationsindex, brAlx = brachialer Augmentationsindex

4.2 Referenzwerte arterieller Steifigkeitsparameter und Wellenreflexion

Die Referenzgruppe wurde wie oben beschrieben gebildet und umfasste 1.844 Proband*innen. Als Referenzbereich waren diejenigen Werte definiert, die jeweils unter dem 95.-Perzentil der Referenzgruppe lagen.

Abweichungen von den so definierten Obergrenzen, wurden in leicht (95.- bis 98.- Perzentil), moderat (98.- bis 99.-Perzentil) und schwer (mehr als das 99.-Perzentil) eingeteilt und sind ebenfalls in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

4.2.1 Pulswellengeschwindigkeit

Geschlechts- und altersspezifischen Referenzwerte für die PWV sind den Tabellen 4 und 5 zu entnehmen.

Tabelle 4 Geschlechts- und altersspezifische Referenzwerte und Abweichungen für aoPWV [m/s]

		aoPWV [m/s]		
Referenzbereich		Abweichungen vom Referenzbereich		
		Leicht	Moderat	Schwer
Männer				
Gesamt	≤ 9,2	> 9,2 – 11,0	> 11,0 – 11,4	> 11,4
40-49 Jahre	≤ 8,5	> 8,5 – 9,7	> 9,7 – 10,2	> 10,2
50-59 Jahre	≤ 9,1	> 9,1 – 10,4	> 10,4 – 10,8	> 10,8
60-69 Jahre	≤ 9,8	> 9,8 – 11,1	> 11,1 – 11,5	> 11,5
70-80 Jahre	≤ 10,6	> 10,6 – 11,5	> 11,5 – 11,9	> 11,9
Frauen				
Gesamt	≤ 10,0	> 10,0 – 11,4	> 11,4 – 11,8	> 11,8
40-49 Jahre	≤ 9,4	> 9,4 – 10,6	> 10,6 – 11,3	> 11,3
50-59 Jahre	≤ 10,2	> 10,2 – 11,2	> 11,2 – 11,8	> 11,8
60-69 Jahre	≤ 10,4	> 10,4 – 11,6	> 11,6 – 11,9	> 11,9
70-80 Jahre	≤ 10,4	> 10,4 – 11,7	> 11,7 – 11,9	> 11,9

Die obere Grenze des Referenzbereichs ist definiert als 95.-Perzentil (Perz.) der Referenzgruppe (RG). Milde Abweichungen vom Referenzbereich liegen zwischen dem 95.-Perz. der RG und dem 98.-Perz. des gesamten Studienkollektives (gesSK). Moderate Abweichungen liegen zwischen dem 98.-Perz. des gesSK und dem 99.-Perzentil des gesSK. Schwere Abweichungen sind größer als das 99.-Perz. des gesSK.

Tabelle 5 Geschlechts- und altersspezifische Referenzwerte und Abweichungen für cfPWV [m/s]

		cfPWV [m/s]		
Referenzbereich		Abweichungen vom Referenzbereich		
		Leicht	Moderat	Schwer
Männer				
Gesamt	≤ 10,6	> 10,6 – 13,2	> 13,2 – 13,9	> 13,9
40-49 Jahre	≤ 9,5	> 9,6 – 11,3	> 11,3 – 12,0	> 12,0
50-59 Jahre	≤ 10,4	> 10,4 – 12,3	> 12,3 – 12,9	> 12,9
60-69 Jahre	≤ 11,4	> 11,4 – 13,4	> 13,4 – 14,0	> 14,0
70-80 Jahre	≤ 12,6	> 12,6 – 14,0	> 14,0 – 14,6	> 14,6
Frauen				
Gesamt	≤ 11,7	> 11,7 – 13,9	> 13,9 – 14,5	> 14,5
40-49 Jahre	≤ 10,9	> 10,9 – 12,6	> 12,6 – 13,6	> 13,6
50-59 Jahre	≤ 12,0	> 12,0 – 13,6	> 13,6 – 14,6	> 14,6
60-69 Jahre	≤ 12,3	> 12,3 – 14,2	> 14,2 – 14,6	> 14,6
70-80 Jahre	≤ 12,3	> 12,3 – 14,2	> 14,2 – 14,7	> 14,7

Die obere Grenze des Referenzbereichs ist definiert als 95.-Perzentil (Perz.) der Referenzgruppe (RG). Milde Abweichungen vom Referenzbereich liegen zwischen dem 95.-Perz. der RG und dem 98.-Perz. des gesamten Studienkollektives (gesSK). Moderate Abweichungen liegen zwischen dem 98.-Perz. des gesSK und dem 99.-Perzentil des gesSK. Schwere Abweichungen sind größer als das 99.-Perz. des gesSK.

Es ist festzustellen, dass die aoPWV insgesamt langsamer war als die cfPWV. Zudem fällt auf, dass bei Frauen der Referenzbereich pro Altersdekade höher anzusetzen ist. Ab der 60. Lebensdekade scheint die PWV bei Frauen ein Plateau zu erreichen. Bei Männern hingegen nahm sie noch in höherem Alter um ca. 1 m/s pro Lebensdekade weiter zu und lag mit 10,6 m/s (aoPWV) bzw. 12,6 m/s (cfPWV) in der Gruppe der 70-80-Jährigen erstmals über der weiblichen Referenzgruppe. Die Abbildungen 6 und

7 sollen die Ergebnisse graphisch veranschaulichen. Hierzu wurde eine Darstellung mittels eines Treppendiagramms für Männer und Frauen gewählt. Die einzelnen Stufen stellen die beschriebenen Lebensdekaden dar. Der Referenzbereich ist in grün dargestellt, leichte und moderate Abweichungen in gelb bzw. orange. Schwere Abweichungen von Referenzbereich markieren die roten Bereiche.

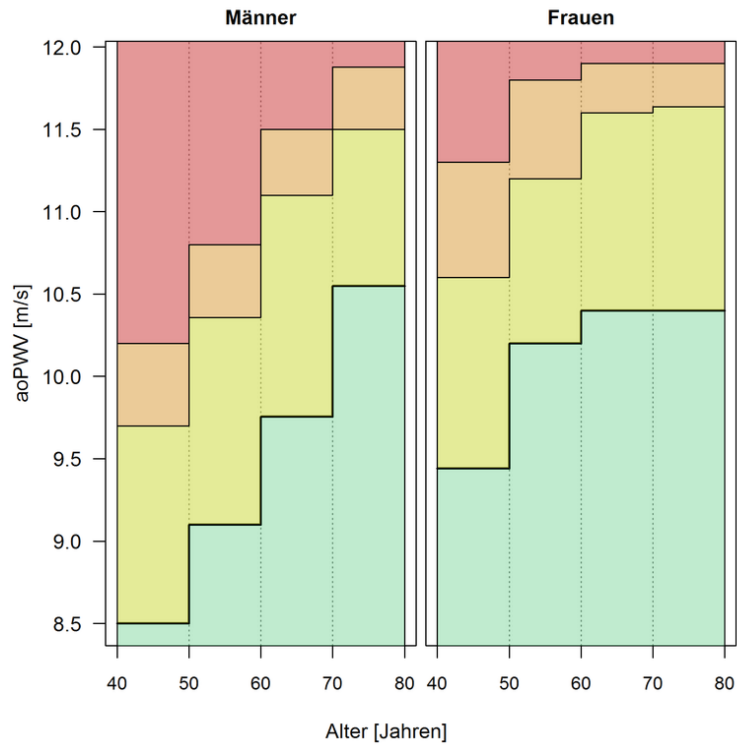


Abbildung 6 Treppendiagramm: Referenzbereich für aoPWV mit Abweichungen

Grün: Referenzbereich mit oberer Grenze – definiert als 95.-Perzentil (Perz.) der Referenzgruppe (RG).
 Gelb: Milde Abweichungen zwischen dem 95.-Perz. der RG und dem 98.-Perz. des gesamten Studienkollektives (gesSK).
 Orange: Moderate Abweichungen 98.-Perz. des gesSK und dem 99.-Perzentil des gesSK.
 Rot: Schwere Abweichungen über dem 99.-Perz. des gesSK.

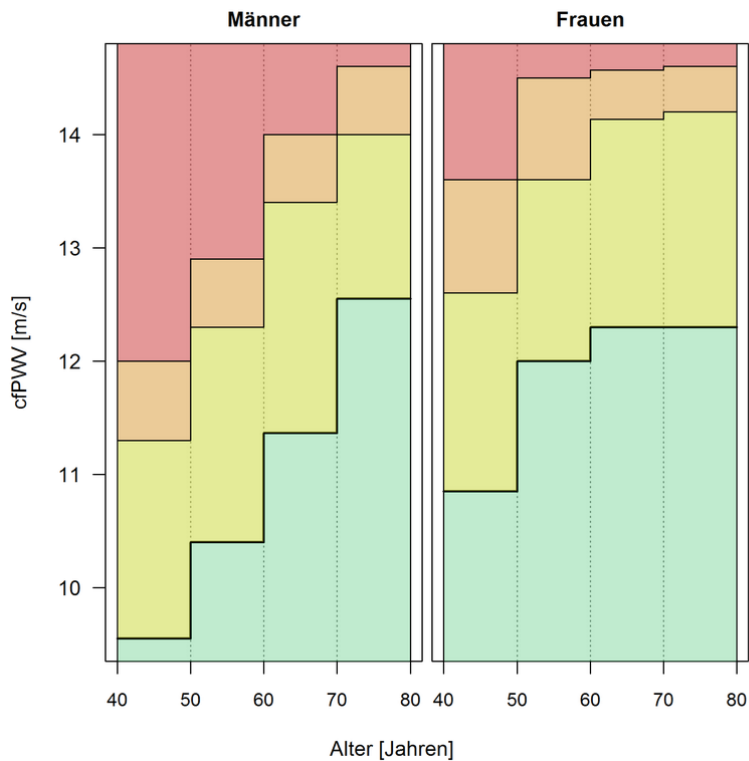


Abbildung 7 Treppendiagramm: Referenzbereich für cfPWV mit Abweichungen

Grün: Referenzbereich mit oberer Grenze – definiert als 95.-Perzentil (Perz.) der Referenzgruppe (RG). Gelb: Milde Abweichungen zwischen dem 95.-Perz. der RG und dem 98.-Perz. des gesamten Studienkollektives (gesSK). Orange: Moderate Abweichungen 98.-Perz. des gesSK und dem 99.-Perzentil des gesSK. Rot: Schwere Abweichungen über dem 99.-Perz. des gesSK.

4.2.2 Augmentationsindex

Die ermittelten Referenzwerte für den Alx je Lebensdekade und nach Geschlecht zeigen Tabelle 6 und 7. Wie für die PWV waren die ermittelten Werte für den Alx bei Frauen höher als in der männlichen Referenzgruppe. Auffallend sind die niedrigeren Werte bei Männern zwischen 40 und 69 Jahren für brAlx im Vergleich zu aoAlx. Hier zeigt sich auch eine ausgeprägte Streuung der ermittelten Werte unter Betrachtung der Standardabweichungen. Der brAlx war bei Frauen hingegen generell höher als in der zentralen Messung (aoAlx).

Tabelle 6 Geschlechts- und altersspezifische Referenzwerte für aoAlx [%]

	aoAlx [%]			
	Referenzbereich	Abweichungen vom Referenzbereich		
		Leicht	Moderat	Schwer
Männer				
Gesamt	≤ 32,0	> 32,0 – 40,0	> 40,0 – 42,0	> 42,0
40-49 Jahre	≤ 23,4	> 23,4 – 31,0	> 31,0 – 34,0	> 34,0
50-59 Jahre	≤ 30,7	> 30,7 – 37,0	> 37,0 – 39,0	> 39,0
60-69 Jahre	≤ 35,5	> 35,5 – 41,0	> 41,0 – 42,0	> 42,0
70-80 Jahre	≤ 37,5	> 37,5 – 43,0	> 43,0 – 43,0	> 43,0
Frauen				
Gesamt	≤ 39,0	> 39,0 – 43,0	> 43,0 – 44,0	> 44,0
40-49 Jahre	≤ 36,0	> 36,0 – 41,0	> 41,0 – 42,0	> 42,0
50-59 Jahre	≤ 40,0	> 40,0 – 43,0	> 43,0 – 44,0	> 44,0
60-69 Jahre	≤ 41,0	> 41,0 – 43,0	> 43,0 – 44,0	> 44,0
70-80 Jahre	≤ 42,6	> 42,6 – 44,0	> 44,0 – 44,0	> 44,0

Die obere Grenze des Referenzbereichs ist definiert als 95.-Perzentil (Perz.) der Referenzgruppe (RG). Milde Abweichungen vom Referenzbereich liegen zwischen dem 95.-Perz. der RG und dem 98.-Perz. des gesamten Studienkollektives (gesSK). Moderate Abweichungen liegen zwischen dem 98.-Perz. des gesSK und dem 99.-Perzentil des gesSK. Schwere Abweichungen sind größer als das 99.-Perz. des gesSK.

Tabelle 7 Geschlechts- und altersspezifische Referenzwerte für brAlx [%]

	brAlx [%]			
	Referenzbereich	Abweichungen vom Referenzbereich		
		Leicht	Moderat	Schwer
Männer				
Gesamt	≤ 22,1	> 22,1 – 48,0	> 48,0 – 54,0	> 54,0
40-49 Jahre	≤ -5,5	> -5,5 – 17,1	> 17,1 – 28,0	> 28,0
50-59 Jahre	≤ 17,0	> 17,0 – 37,0	> 37,0 – 45,0	> 45,0
60-69 Jahre	≤ 33,1	> 33,1 – 49,4	> 49,4 – 54,0	> 54,0
70-80 Jahre	≤ 39,8	> 39,8 – 56,0	> 56,0 – 59,0	> 59,0
Frauen				
Gesamt	≤ 46,0	> 46,0 – 58,0	> 58,0 – 60,0	> 60,0
40-49 Jahre	≤ 34,7	> 34,7 – 50,0	> 50,0 – 54,0	> 54,0
50-59 Jahre	≤ 46,4	> 46,4 – 57,0	> 57,0 – 60,0	> 60,0
60-69 Jahre	≤ 51,6	> 51,6 – 58,0	> 58,0 – 61,0	> 61,0
70-80 Jahre	≤ 56,4	> 56,4 – 60,0	> 60,0 – 62,0	> 62,0

Die obere Grenze des Referenzbereichs ist definiert als 95.-Perzentil (Perz.) der Referenzgruppe (RG). Milde Abweichungen vom Referenzbereich liegen zwischen dem 95.-Perz. der RG und dem 98.-Perz. des gesamten Studienkollektives (gesSK). Moderate Abweichungen liegen zwischen dem 98.-Perz. des gesSK und dem 99.-Perzentil des gesSK. Schwere Abweichungen sind größer als das 99.-Perz. des gesSK.

Es zeigt sich ein angedeuteter Plateau-effekt (v.a. bei Frauen), der für insbesondere für den aoAlx eintritt. Für den brAlx flacht der Anstieg ab dem 50. bzw. 60. Lebensjahr ebenfalls ab, jedoch in geringerem Maße. Dies zeigt sich auch in den folgenden Abbildungen 8 und 9. Hier werden analog zur PWV für den Alx die Referenzbereiche für die jeweilige Lebensdekade dargestellt. Es wird die Wichtigkeit altersspezifischer Referenzbereiche deutlich. Werte für aoAlx, welche für 70-80-Jährige im noch Referenzbereich liegen, weichen in der Gruppe der 40-49-Jährigen bereits stark vom altersspezifischen Referenzbereich ab (roter Bereich).

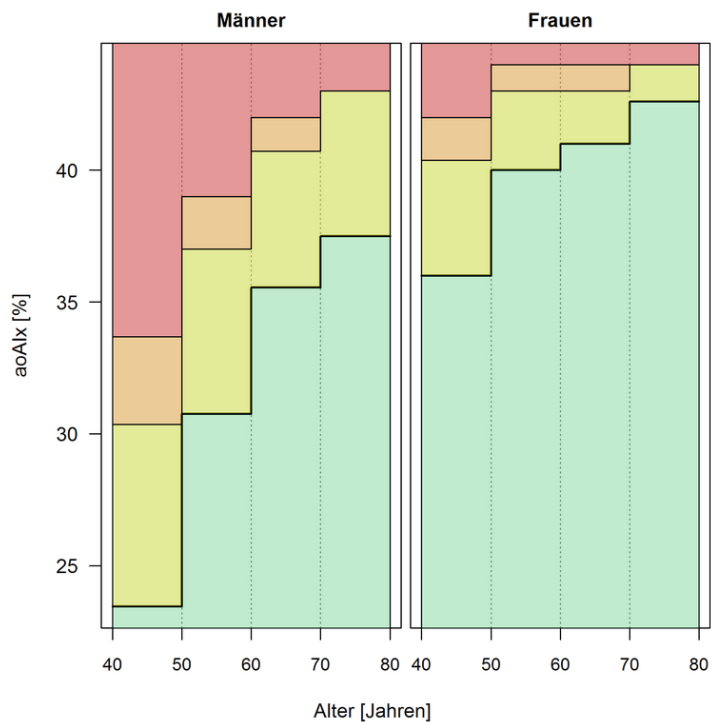


Abbildung 8 Treppendiagramm: Referenzbereich für aoAlx mit Abweichungen

Grün: Referenzbereich mit oberer Grenze – definiert als 95.-Perzentil (Perz.) der Referenzgruppe (RG).
 Gelb: Milde Abweichungen zwischen dem 95.-Perz. der RG und dem 98.-Perz. des gesamten Studienkollektives (gesSK).
 Orange: Moderate Abweichungen 98.-Perz. des gesSK und dem 99.-Perzentil des gesSK.
 Rot: Schwere Abweichungen über dem 99.-Perz. des gesSK.

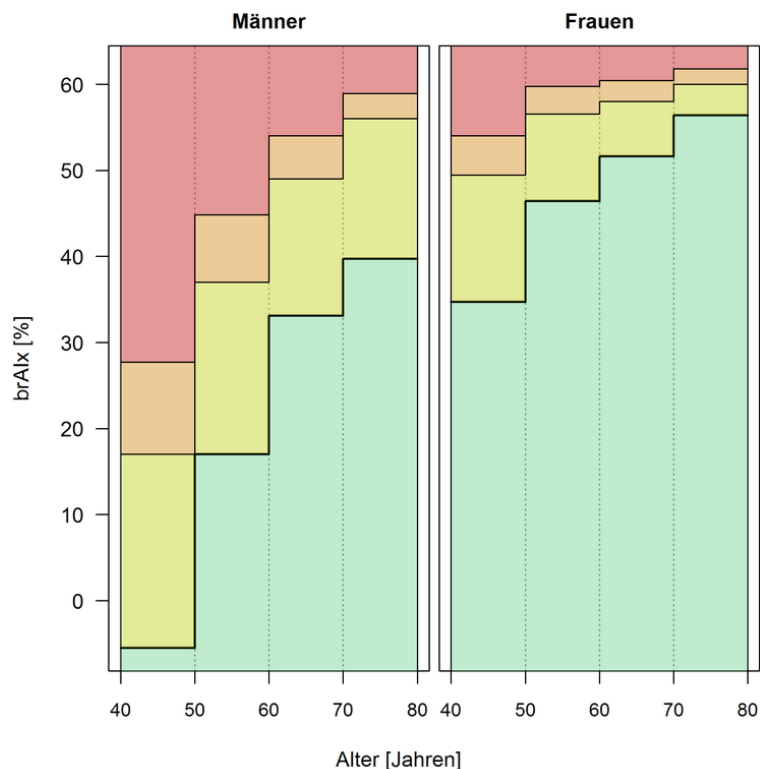


Abbildung 9 Treppendiagramm: Referenzbereich für brAlx mit Abweichungen

Grün: Referenzbereich mit oberer Grenze – definiert als 95.-Perzentil (Perz.) der Referenzgruppe (RG). Gelb: Milde Abweichungen zwischen dem 95.-Perz. der RG und dem 98.-Perz. des gesamten Studienkollektives (gesSK). Orange: Moderate Abweichungen 98.-Perz. des gesSK und dem 99.-Perzentil des gesSK. Rot: Schwere Abweichungen über dem 99.-Perz. des gesSK.

4.3 Klinische Determinanten der arteriellen Steifigkeit und Wellenreflexion

Um zu untersuchen, welche Faktoren die arterielle Steifigkeit und die Wellenreflexion beeinflussen, wurde eine multivariable, lineare Regression durchgeführt. Abhängige Variablen sind jeweils aoPWV, cfPWV, aoAlx bzw. brAlx.

Die geschlechtsspezifischen Ergebnisse des finalen Regressionsmodells zeigen die Abbildungen 10 bis 13. Um die Auswirkungen des Vorliegens eines Faktors auch zwischen PWV und Alx vergleichbar zu machen, sind die Schätzer als Standardabweichung (SD) angegeben. So kann dargestellt werden, ob ein Risikofaktor bzw. eine Variable die arterielle Steifigkeit und die Wellenreflexion im selben Maß beeinflusst oder nicht. Das vollständige multivariable, lineare Regressionsmodell ist auch im Anhang in den Tabellen 8 bis 11 zu finden.

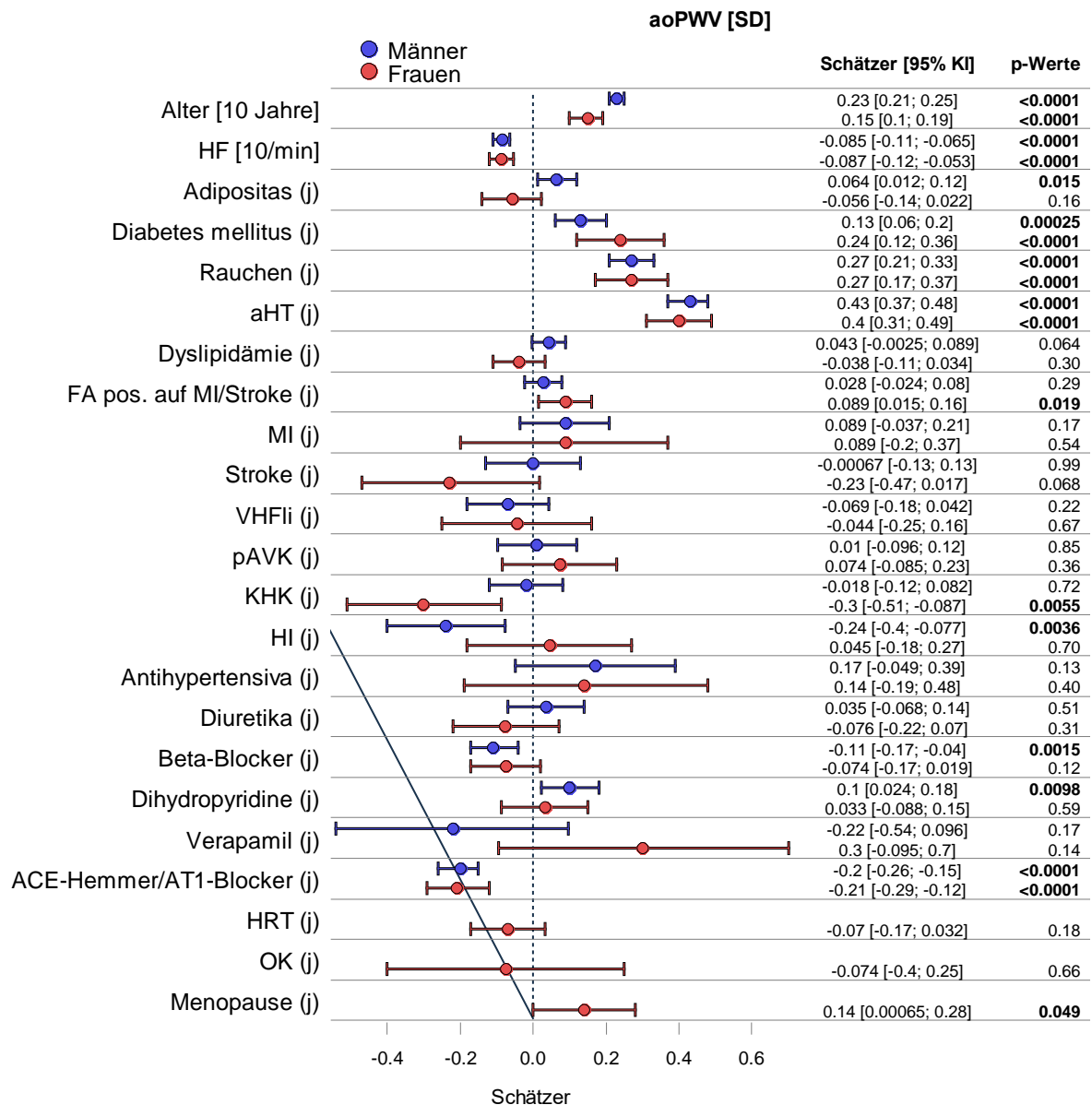


Abbildung 10 Einflussfaktoren auf aoPWV im multivariablen, linearen Regressionsmodell

Die abhängige Variable ist aoPWV. Die Schätzer sind als Standardabweichung (SD) angegeben, inklusive des 95%-Konfidenzintervall (95% KI). Es ist das letzte, vollständige Modell der stufenweisen multivariablen, linearen Regression dargestellt. Statistisch relevante Werte (definiert als $p < 0,05$) sind fett gedruckt. Es wurde auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet.

KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz, aHT = arterielle Hypertonie, FA pos. = positive Familienanamnese, MI = Myokardinfarkt, Stroke = Schlaganfall, VHFli = Vorhofflimmern, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK = koronare Herzerkrankung, HI = Herzinsuffizienz, OK = orale Kontrazeptiva

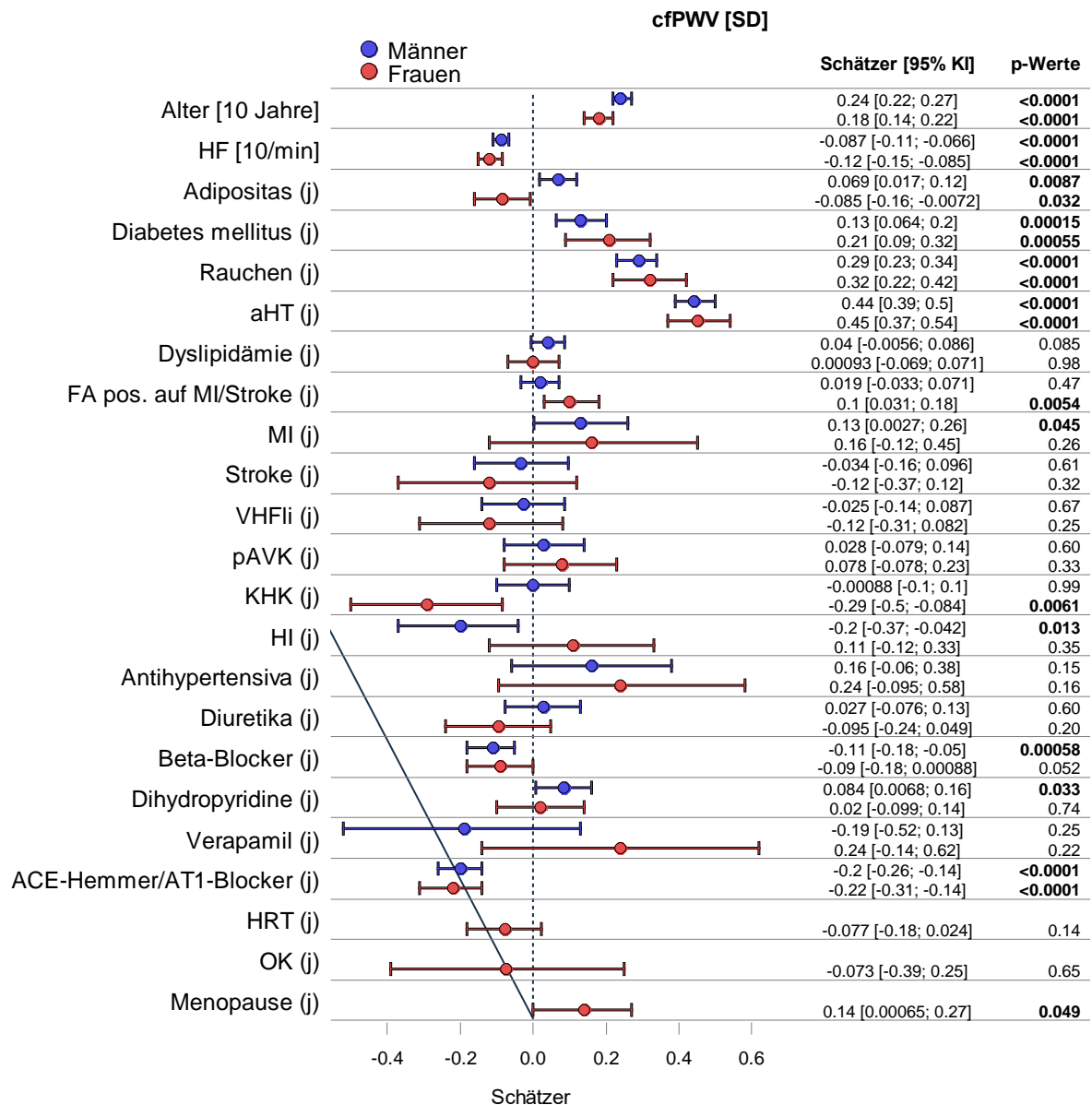


Abbildung 11 Einflussfaktoren auf cfPWV im multivariablen, linearen Regressionsmodell

Die abhängige Variable ist cfPWV. Die Schätzer sind als Standardabweichung (SD) angegeben, inklusive des 95%-Konfidenzintervall (95% KI). Es ist das letzte, vollständige Modell der stufenweisen multivariablen, linearen Regression dargestellt. Statistisch relevante Werte (definiert als $p < 0,05$) sind fett gedruckt. Es wurde auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet.

KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz, aHT = arterielle Hypertonie, FA pos. = positive Familienanamnese, MI = Myokardinfarkt, Stroke = Schlaganfall, VHFli = Vorhofflimmern, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK = koronare Herzerkrankung, HI = Herzinsuffizienz, OK = orale Kontrazeptiva

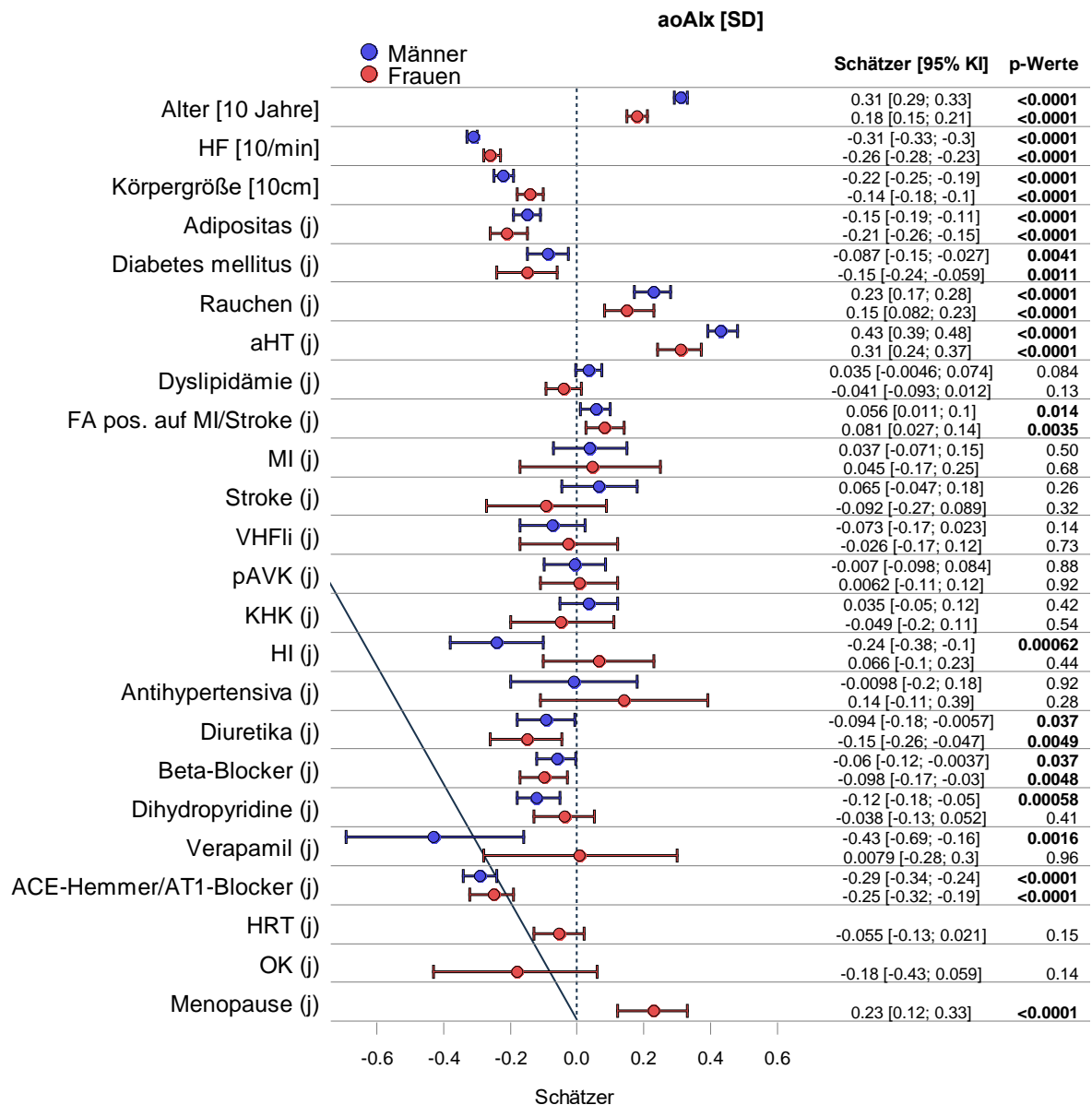


Abbildung 12 Einflussfaktoren auf aoAlx im multivariablen, linearen Regressionsmodell

Die abhängige Variable ist aoAlx. Die Schätzer sind als Standardabweichung (SD) angegeben, inklusive des 95%-Konfidenzintervall (95% KI). Es ist das letzte, vollständige Modell der stufenweisen multivariablen, linearen Regression dargestellt. Statistisch relevante Werte (definiert als $p < 0,05$) sind fett gedruckt. Es wurde auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet.

KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz, aHT = arterielle Hypertonie, FA pos. = positive Familienanamnese, MI = Myokardinfarkt, Stroke = Schlaganfall, VHFli = Vorhofflimmern, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK = koronare Herzerkrankung, HI = Herzinsuffizienz, OK = orale Kontrazeptiva

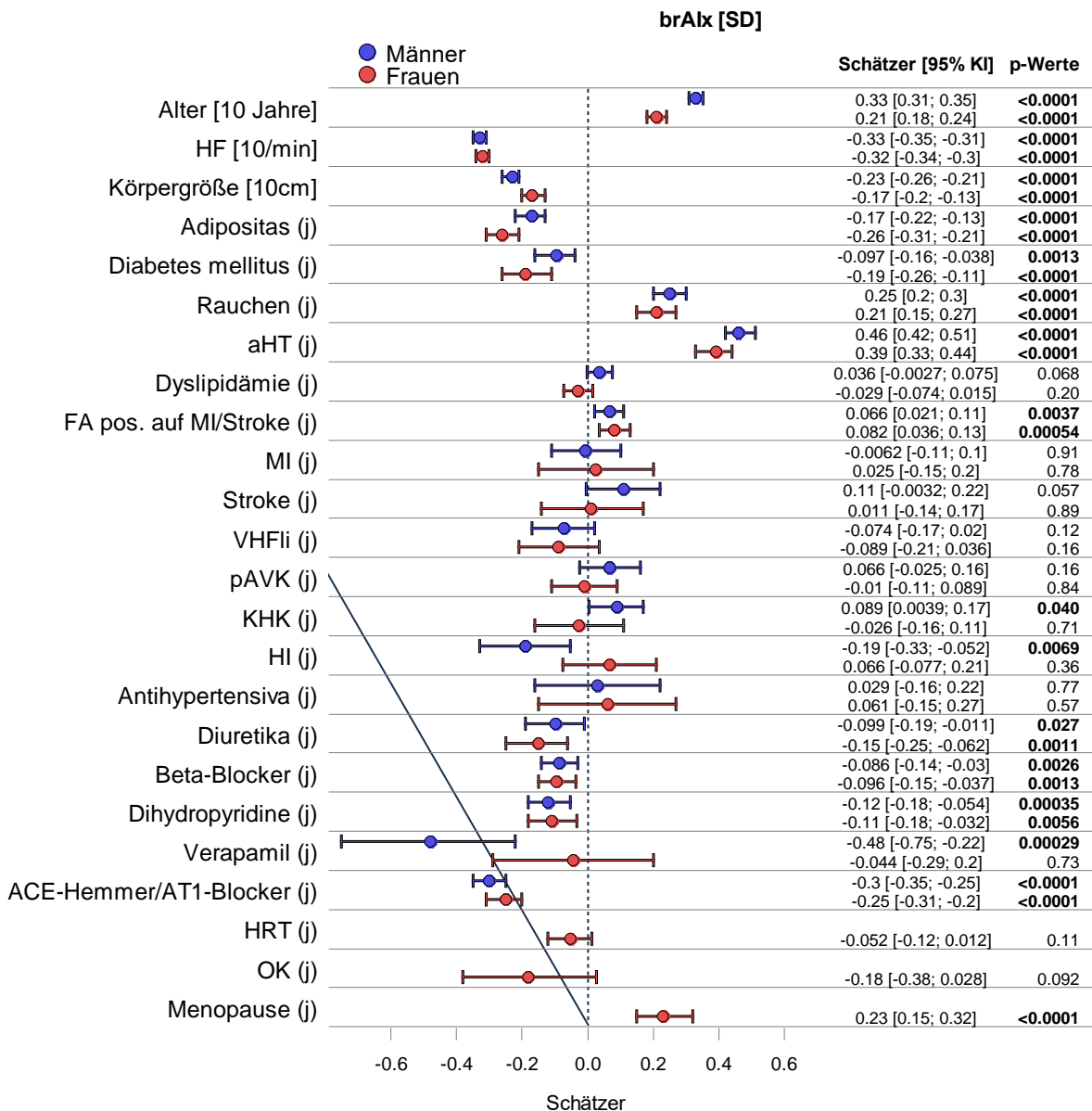


Abbildung 13 Einflussfaktoren auf brAlx im multivariablen, linearen Regressionsmodell

Die abhängige Variable ist brAlx. Die Schätzer sind als Standardabweichung (SD) angegeben, inklusive des 95%-Konfidenzintervall (95% KI). Es ist das letzte, vollständige Modell der stufenweisen multivariablen, linearen Regression dargestellt. Statistisch relevante Werte (definiert als $p < 0,05$) sind fett gedruckt. Es wurde auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet.

KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz, aHT = arterielle Hypertonie, FA pos. = positive Familienanamnese, MI = Myokardinfarkt, Stroke = Schlaganfall, VHFli = Vorhofflimmern, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK = koronare Herzerkrankung, HI = Herzinsuffizienz, OK = orale Kontrazeptiva

Aus Gründen der Übersichtlichkeit und im Hinblick auf die Diskussion werden nun die Ergebnisse der oben dargestellten multivariablen, linearen Regressionsmodelle nach kardiovaskulären Risikofaktoren, kardiovaskulären Erkrankungen, Medikamenteneinnahme und hormonellen Einfluss betrachtet. Die Zusammenhänge werden für alle vier Steifigkeitsparameter beschrieben, um so nachfolgend die

einzelnen Determinanten und pathophysiologische Mechanismen arterieller Steifigkeit diskutieren zu können.

4.3.1 Arterielle Steifigkeit in Zusammenhang mit dem Alter, der Körpergröße und der Herzfrequenz

Die multivariablen, linearen Regressionsmodelle beschrieben jeweils stark positive Zusammenhänge mit zunehmendem Lebensalter und arterieller Steifigkeit. Dies galt für alle untersuchten Steifigkeitsparameter.

Ein stark inverser Zusammenhang zeigte sich mit erhöhter Herzfrequenz für Alx und PWV. Im Vergleich der einzelnen Schätzer hatte eine Erhöhung der Herzfrequenz quantitativ betrachtet jedoch einen größeren Einfluss auf den Alx als auf die PWV.

Weiterhin wurde ein niedrigerer Alx für größere Individuen beschrieben (starker Zusammenhang bei negativen Schätzern).

4.3.2 Arterielle Steifigkeit und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Es soll nun der Einfluss der einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren auf arterielle Steifigkeit beschrieben werden.

Arterielle Hypertonie

Alle untersuchten Parameter wurden von arterieller Hypertonie beeinflusst – unabhängig vom Geschlecht. Unter Betrachtung der Schätzer (Abbildung 10 bis 13) zeigte sich, dass diese für arterielle Hypertonie im Falle von cfPWV und brAlx größer waren als bei den „zentralen“ Parametern – wie aoPWV und aoAlx.

Proband*innen derselben Altersgruppe wiesen höhere Werte für PWV und Alx bei höhergradigem Hypertonus auf. Dies zeigte sich bei normotensiven Individuen bis hin zum Hypertonie Grad II und ist den Abbildungen 14 und 15 zu entnehmen.

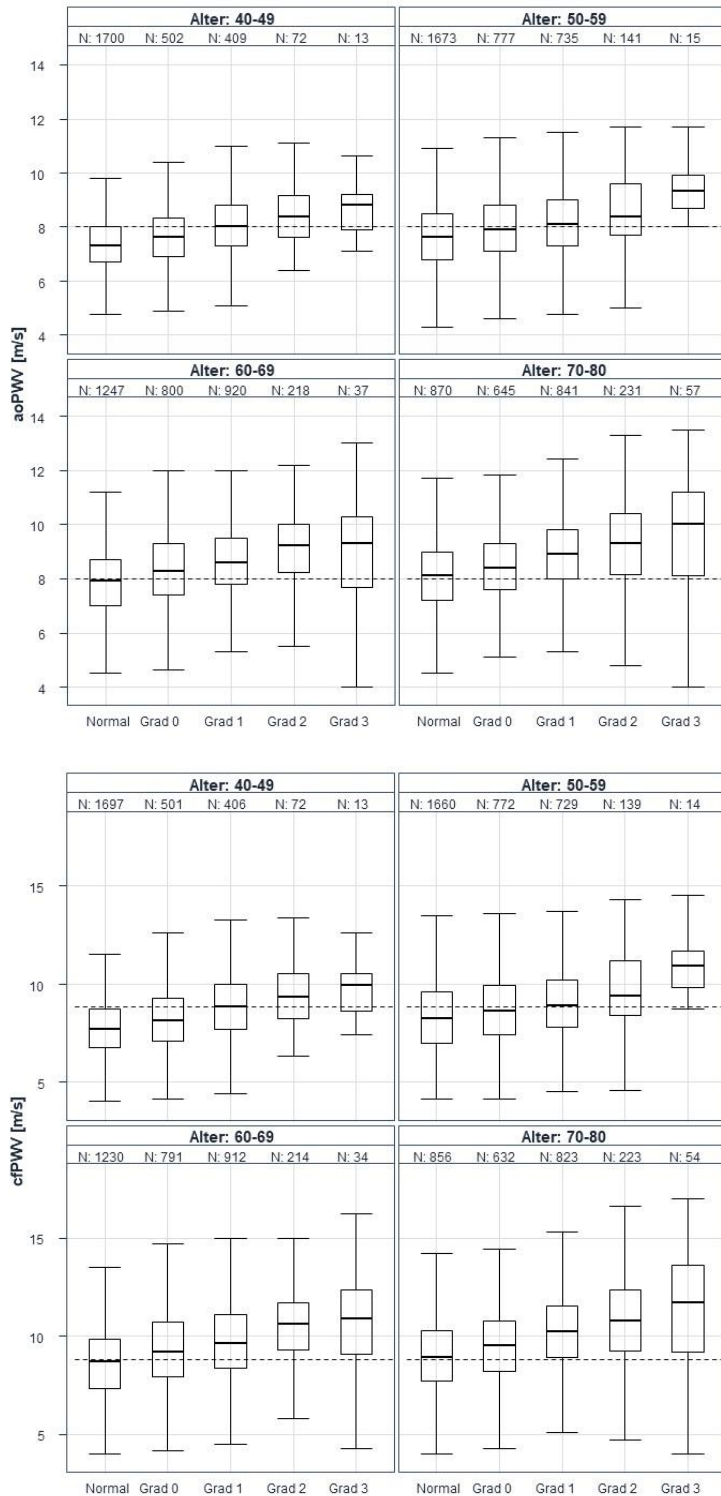


Abbildung 14 Boxplot: PWV unterteilt nach Lebensdekaden und Schweregrad der arteriellen Hypertonie

Einteilung nach ESC-Leitlinie 2018: Normal: <130/80mmHg, Grad 0: 130/85-139/89mmHg, Grad 1: 140/90-159/99mmHg, Grad 2: 160/100-179/109mmHg, Grad 3: >180/110mmHg (6).

Gestrichelte Linie = Median der gesamten Studienpopulation. Auf eine Geschlechterunterteilung wurde in dieser Abbildung verzichtet.

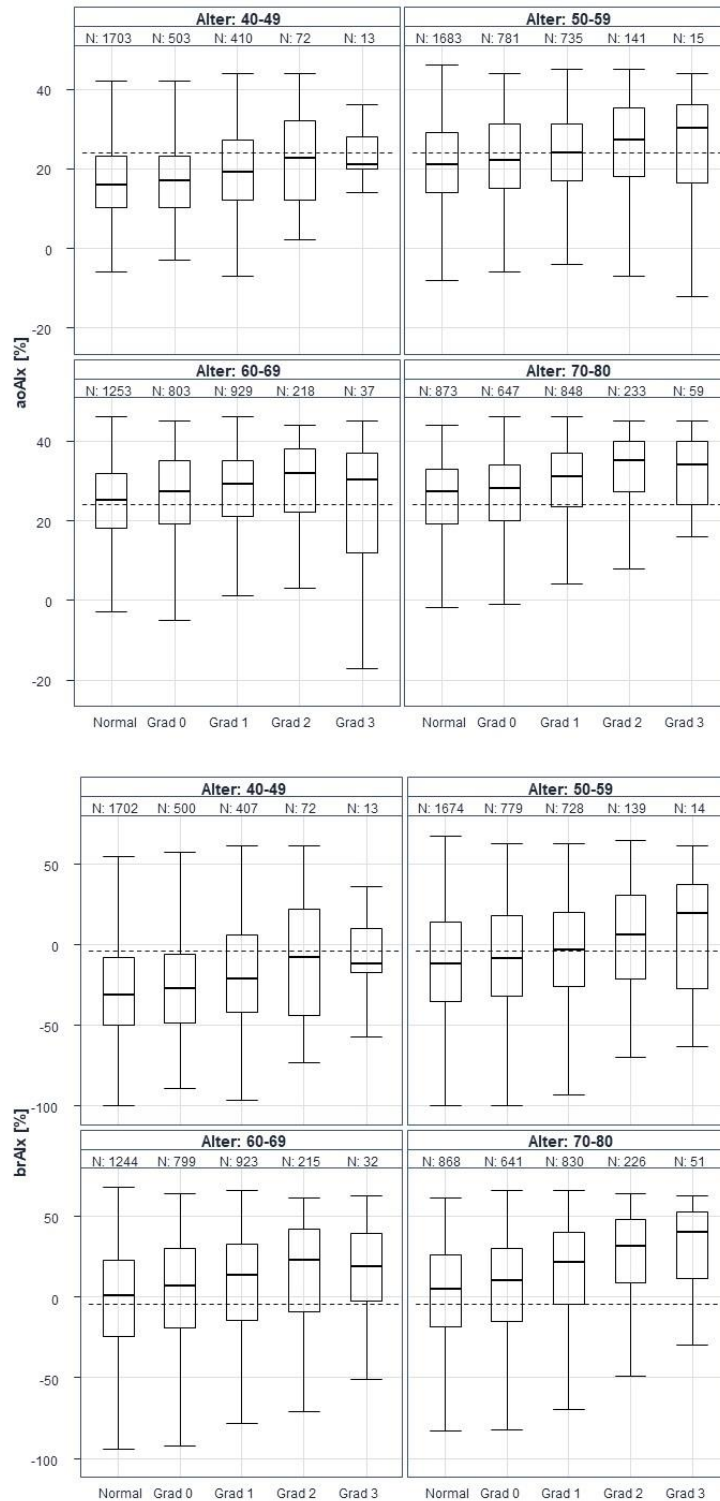


Abbildung 15 Boxplot: Alx unterteilt nach Lebensdekaden und Schweregrad der arteriellen Hypertonie

Einteilung nach ESC-Leitlinie 2018: Normal: <130/80mmHg, Grad 0: 130/85-139-89mmHg, Grad 1: 140/90-159/99mmHg, Grad 2: 160/100-179-109mmHg, Grad 3: >180/110mmHg (6).

Gestrichelte Linie = Median der gesamten Studienpopulation. Auf eine Geschlechterunterteilung wurde in dieser Abbildung verzichtet.

Ausgehend von den ersten Ergebnissen wurden zusätzliche Untersuchungen durchgeführt, um den Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf arterielle Steifigkeit und die Wellenreflexion zu evaluieren. In einem gesondert durchgeführten multivariablen, linearen Regressionsmodell (ebenfalls adjustiert für Alter, Herzfrequenz und Körpergröße (bei Alx)) wurde jeweils eine der binären Variablen, sofern sinnvoll möglich, durch eine stetige Größe ersetzt.

Für die arterielle Hypertonie wurden in diesem zusätzlichen Modell die stetigen Größen SBD und DBD eingefügt. Die Ergebnisse sind im Anhang in Tabelle 12 bis 15 zu finden. Es zeigte sich, dass PWV je mmHg der SBD in größerem Maße anstieg als für entsprechende diastolische Druckwerte. Im Folgenden sind die Schätzer für SBD und DBD bei Männern und Frauen für die PWV auszugsweise dargestellt (adjustiert für Alter und Herzfrequenz):

aoPWV

Männer	SBD [mmHg]	β [m/s] = 0,024 (0,022/0,027)	$p < 0,0001$
	DBD [mmHg]	β [m/s] = 0,006 (0,0013/0,011)	$p = 0,012$
Frauen	SBD [mmHg]	β [m/s] = 0,022 (0,018/0,025)	$p < 0,0001$
	DBD [mmHg]	β [m/s] = 0,0053 (-0,00098/0,012)	$p = 0,098$

cfPWV

Männer	SBD [mmHg]	β [m/s] = 0,036 (0,033/0,04)	$p < 0,0001$
	DBD [mmHg]	β [m/s] = 0,01 (0,0037/0,017)	$p = 0,0024$
Frauen	SBD [mmHg]	β [m/s] = 0,036 (0,031/0,041)	$p < 0,0001$
	DBD [mmHg]	β [m/s] = 0,0085 (-0,00042/0,017)	$p = 0,062$

Bei Frauen bestand kein Zusammenhang zwischen DBD und der PWV.

Für den Alx zeigte sich eine inverse Assoziation. Alx stieg je mmHg des DBD mehr als durch eine gleichartige Erhöhung des SBD (vgl. Tabelle 14 und 15). Dieser Zusammenhang war sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu beobachten.

Rauchen

Im vorliegenden multivariablen, linearen Regressionsmodell stellte sich ein positiver Zusammenhang von Nikotinkonsum auf die untersuchten Gefäßparameter (aoPWV, cfPWV, aoAlx und brAlx) dar. Bei Rauchern stiegen in Vergleich zu Nichtrauchern die aoPWV und der aoAlx im Vergleich geringfügiger an als die cfPWV und der brAlx. Die entsprechenden Werte sind den Abbildungen 10 bis 13 bzw. den entsprechenden Tabellen 8 bis 11 im Anhang zu entnehmen.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus als kardiovaskulärer Risikofaktor zeigte kein einheitliches Bild bzgl. dessen Einfluss auf arterielle Steifigkeit. Ein bestehender Diabetes mellitus führte bei Männern und Frauen zu einer Erhöhung der PWV.

Einen starken, überraschenderweise negativen Zusammenhang beschrieb das Modell hingegen in Bezug auf den Alx und insbesondere bei Frauen ($p < 0,0001$). Für den Einfluss von Diabetes mellitus auf Alx wurde daher weiter nach Interaktionen gesucht – v.a. in Verbindung mit den im multivariablen Regressionsmodell untersuchten Medikamenten. Nach Hinzunahme der jeweiligen Interaktionen in das multivariable, lineare Regressionsmodell war der initial beschriebene starke Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Alx nicht mehr nachweisbar. Die genauen Ergebnisse können im Anhang in den Tabellen 28 bis 35 nachvollzogen werden. Interaktionen konnten vorwiegend bei Diabetiker*innen gefunden werden, welche ACE-Hemmer/AT1-Blocker einnehmen. Auszugsweise sollen diese nachfolgend für aoAlx dargestellt werden (adjustiert für Alter, Herzfrequenz und Körpergröße):

aoAlx bei Männern

Diabetes mellitus (j)	β [SD] = 0,072 (-0,025/-0,2)	$p = 0,14$
ACE-Hemmer/AT1-Blocker (j)	β [SD] = -0,095 (0,14/0,048)	$p < 0,0001$
Diabetes mellitus*	β [SD] = -0,28 (-0,4/-0,16)	$p < 0,0001$
ACE-Hemmer/AT1-Blocker (j)		

aoAlx bei Frauen

Diabetes mellitus (j)	β [SD] = -0,095 (-0,22/0,034)	$p = 0,15$
ACE-Hemmer/AT1-Blocker (j)	β [SD] = -0,14 (-0,19/-0,081)	$p < 0,0001$
Diabetes mellitus*	β [SD] = -0,25 (-0,41/-0,08)	$p < 0,0001$
ACE-Hemmer/AT1-Blocker (j)		

Unter Beachtung der jeweiligen Schätzer wird deutlich, dass ACE-Hemmer/AT1-Blocker den aoAlx bei Diabetiker*innen in größerem Maße beeinflussten als bei nicht an Diabetes erkrankten Personen. Vergleichbar verhielt sich dieser Zusammenhang auch für brAlx (vgl. Tabellen 32 und 35).

Nur schwache Interaktionen konnten für Diabetiker*innen unter Betablocker- und Diuretikaeeinnahme gefunden werden: für Betablockereinnahme und Diabetes mellitus bei Männern (aoAlx) und Frauen (brAlx); für Diuretikaeeinnahme und Diabetes mellitus bei Frauen (aoAlx und brAlx).

In der für kardiovaskuläre Risikofaktoren zusätzlich durchgeführten linearen Regressionsanalyse wurde Diabetes mellitus durch den HbA1c [%] als unabhängige Variable ersetzt (siehe Tabelle 16 bis 19). Mit steigendem HbA1c stieg auch die PWV bei Männern. Bei Frauen bestand kein erkennbarer Zusammenhang. Analog zum inversen Zusammenhang von Diabetes mellitus und Alx, konnte dieser auch für einen steigenden HbA1c nachgewiesen werden. Auf eine erneute Berechnung von Interaktionen wurde jedoch verzichtet.

Adipositas

PWV war bei adipösen Männern nur in geringem Maße erhöht (siehe Abbildung 10 und 11). Betrachtet man die Absolutwerte der Schätzer (Tabelle 8 und 9), so stieg aoPWV bei adipösen Männern um 0,091 m/s ($p = 0,015$), cfPWV um 0,14 m/s ($p = 0,0087$). Bei Frauen war kein Zusammenhang festzustellen.

Adipositas bedingte nach diesem Modell eine Verringerung des Alx (vgl. Abbildung 12 und 13). Das galt sowohl für Männer als auch für Frauen. Bei Frauen jedoch in größerem Maße. Dies zeigen die Schätzer im Auszug aus dem multivariablen, linearen Regressionsmodell (adjustiert für Alter, Herzfrequenz und Körpergröße):

aoAlx

Männer	β [%] = -1,66 (-2,16/-1,17)	$p < 0,0001$
Frauen	β [%] = -2,29 (-2,94/-1,64)	$p < 0,0001$

brAlx

Männer	β [%] = -5,9 (-7,4/4,39)	$p < 0,0001$
Frauen	β [%] = -8,93 (-10,6/-7,23)	$p < 0,0001$

Im erweiterten Regressionsmodell für kardiovaskuläre Risikofaktoren und arterielle Steifigkeitsparameter wurde ergänzend der Einfluss des BMI untersucht. Mit höherem BMI verzeichnete sich für Frauen eine Abnahme arterieller Steifigkeit. Bei Männern hat der BMI keinen Einfluss auf die PWV. Die Tabellen 20 bis 23 zeigen die Ergebnisse. In Bezug auf den Alx zeigte sich bei Männern und Frauen ein starker, negativer Zusammenhang.

Rein quantitativ wurde jedoch eine geringfügige Abnahme der arteriellen Steifigkeit und der Wellenreflexion je kg/m^2 beschrieben (vgl. Tabelle 20 bis 23). Beispielsweise verringerte sich bei Frauen die aoPWV um nur 0,0098 m/s je kg/m^2 BMI-Zunahme, die cfPWV um 0,019 m/s.

Dyslipidämie

Die Dyslipidämie zeigte mit keinem der Steifigkeitsparameter einen relevanten Zusammenhang. In der erweiterten Analyse wurde Dyslipidämie im Regressionsmodell durch Triglyceride (TG; logarithmische (log) Darstellung), HDL- und LDL-Cholesterin, ersetzt. Es zeigten sich zwar für HDL und log(TG) positive, starke Zusammenhänge ($p < 0,0001$), der tatsächliche Einfluss auf die PWV unter Betrachtung der Schätzer war jedoch äußerst gering (Bsp.: bei Männern je mg/dl HDL Anstieg der aoPWV um 0,0064 m/s). Die Ergebnisse sind Tabelle 24 bis 27 zu entnehmen.

Höhere Werte für TG, HDL und LDL bedingten scheinbar einen steigenden Alx, wenn auch hier quantitativ in geringem Ausmaß (Bsp.: bei Frauen je mg/dl LDL Anstieg von aoAlx um 0,013 %, bei Männern Anstieg um 0,016 % je mg/dl LDL).

Positive Familienanamnese bzgl. kardiovaskulärer Ereignisse

Stattgehabte Myokardinfarkte oder Schlaganfälle in der Familienanamnese hatten keinen Einfluss auf die PWV bei Männern. Für die PWV bei Frauen und den Alx (bei Männern und Frauen) war ein positiver Zusammenhang zu erkennen (vgl. Abbildung 10 bis 13). Dieser war jedoch als weniger stark einzuschätzen als für die bisher beschriebenen Risikofaktoren.

4.3.3 Arterielle Steifigkeit und kardiovaskuläre Erkrankungen

Myokardinfarkt, Schlaganfall, pAVK, KHK, Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern wurden in Hinblick ihres Einflusses auf arterielle Steifigkeit in den oben beschriebenen multivariablen, linearen Regressionsmodellen untersucht (Tabelle 8 bis 11).

Herzinsuffizienz bei Männern wies einen negativen Zusammenhang mit allen untersuchten vaskulären Parametern auf. Die arterielle Steifigkeit sowie die Wellenreflexion waren demnach bei herzinsuffizienten Männern im Vergleich zu Probanden ohne Herzinsuffizienz geringer ausgeprägt. Vergleicht man die einzelnen Parameter untereinander, deutet sich an, dass der beschriebene Zusammenhang für aoPWV und aoAlx größer war als für cfPWV und brAlx (vgl. Abbildung 10 bis 13). Ein nur schwacher, positiver Zusammenhang wurde zwischen einem stattgehabten Myokardinfarkt und der cfPWV bei Männern ($p = 0,045$) beschrieben.

Eine bestehende KHK (im Vergleich zu Probandinnen ohne KHK) war hingegen bei Frauen in diesem Modell die einzige kardiovaskuläre Erkrankung, welche mit arterieller

Steifigkeit assoziiert war. Die aoPWV und cfPWV waren bei Frauen mit KHK invers zusammenhängend. Dies ist hier auszugsweise dargestellt (adjustiert für Alter und Herzfrequenz):

aoPWV bei Frauen β [m/s] = -0,42 (-0,72/-0,13) $p = 0,0055$

cfPWV bei Frauen β [m/s] = -0,6 (-1,03/-0,17) $p = 0,0061$

Für den Alx und die koronare Herzerkrankung konnte bei Frauen kein Zusammenhang gefunden werden. Ein leicht positiver Zusammenhang bestand lediglich bei Männern mit KHK für den brAlx.

pAVK, Vorhofflimmern und stattgehabte Schlaganfälle scheinen nach den vorliegenden Modellen nicht in Zusammenhang mit den untersuchten Steifigkeitsparametern zu stehen.

4.3.4 Einfluss verschiedener Medikamente auf arterielle Steifigkeit

Im multivariablen, linearen Regressionsmodell wurde die Einnahme von ACE-Hemmern/AT1-Blockern, Beta-Blockern Kalziumkanal-Antagonisten (Verapamil, Dihydropyridine), Diuretika und anderer Antihypertensiva auf ihren Zusammenhang mit arterieller Steifigkeit hin untersucht (siehe Abbildungen 10 bis 13).

Es zeigte sich, dass ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker einen starken senkenden Effekt auf arterielle Gefäßsteifigkeit haben. Alx und PWV wurden gleichermaßen beeinflusst, wie nachfolgend dargestellt ist (Adjustierung für Alter, Herzfrequenz und für Alx zusätzlich für Körpergröße):

aoPWV

Männer β [SD] = -0,2 (-0,26/-0,15) $p < 0,0001$

Frauen β [SD] = -0,21 (-0,29/-0,12) $p < 0,0001$

cfPWV

Männer β [SD] = -0,2 (-0,26/-0,14) $p < 0,0001$

Frauen β [SD] = -0,22 (-0,31/-0,14) $p < 0,0001$

aoAlx

Männer β [SD] = -0,29 (-0,34/-0,24) $p < 0,0001$

Frauen β [SD] = -0,25 (-0,32/-0,19) $p < 0,0001$

brAlx

Männer β [SD] = -0,3 (-0,35/-0,25) $p < 0,0001$

Frauen β [SD] = -0,25 (-0,31/-0,2) $p < 0,0001$

Beta-Blocker zeigten einen ähnlichen Effekt, wenn auch geringer ausgeprägt.

Diuretika hatten in diesem Modell einen senkenden Einfluss auf den Alx. Beispielsweise reduzierte sich brAlx um 3,4 % bei Männern unter Diuretika ($p = 0,027$). Ein Zusammenhang zwischen Diuretika-Einnahme und der PWV konnte nicht gefunden werden.

Kalziumkanal-Antagonisten zeigten in Bezug auf arterielle Steifigkeit ein heterogenes Bild. Untersucht wurden Verapamil und Dihydropyridine. Diltiazem wurde aufgrund der geringen Anzahl an Teilnehmenden, welche diese einnahmen, nicht im Regressionsmodell berücksichtigt. Die Einnahme von Verapamil hatte bei Männern einen senkenden Effekt auf den Alx im Vergleich zu Probanden, welche dieses Medikament nicht einnahmen. Bei Frauen war diese Beobachtung nicht in vergleichbarem Maße nachweisbar. Dihydropyridine schienen die PWV bei Männern zu erhöhen. In Bezug auf den Alx zeigte sich eher ein umgekehrter Zusammenhang.

4.3.5 Einfluss des Hormonstatus auf arterielle Steifigkeit bei Frauen

Im Hinblick auf ihren Einfluss auf die Steifigkeitsparameter wurden orale Kontrazeptiva, Hormonsubstitution (Androgene, Östrogene, Gestagene, auch in Kombination) und das Vorliegen der Menopause untersucht. Es zeigten sich positive Zusammenhänge mit dem Vorliegen der Menopause und arterieller Steifigkeit (adjustiert für Alter, Herzfrequenz und bei Alx zusätzlich für Körpergröße):

<i>aoPWV</i>	β [SD] = 0,14 (0,00065/0,28)	$p = 0,049$
<i>cfPWV</i>	β [SD] = 0,14 (0,00065/0,27)	$p = 0,049$
<i>aoAlx</i>	β [SD] = 0,23 (0,12/0,33)	$p < 0,0001$
<i>brAlx</i>	β [SD] = 0,23 (0,15/0,32)	$p < 0,0001$

Für Alx war der Zusammenhang stärker und anhand der Schätzer auch größer anzusehen als für die PWV.

Hormonsubstitution und orale Kontrazeptiva beeinflussten arterielle Steifigkeit dieser Analyse nach nicht.

5 Diskussion

In dieser Arbeit wurden Referenzwerte für die arteriellen Steifigkeitsparameter PWV und Alx in einer repräsentativen Bevölkerungskohorte ermittelt. Hierzu wurde eine Referenzgruppe (N = 1.844) gebildet, die frei von kardiovaskulären Erkrankungen, COPD oder malignen Erkrankungen war. Weiteres Ausschlusskriterium war das Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren. Die PWV wurde aortal und carotis-femoral bestimmt. Insgesamt bewegten sich die Referenzwerte (95.-Perzentil der Referenzgruppe) für aoPWV bei Männern von 8,5 m/s bis 10,6 m/s und bei Frauen von 9,4 m/s bis 10,4 m/s in Abhängigkeit der jeweiligen Altersgruppe. Analog für cfPWV bei Männern von 9,6 m/s bis 12,6 m/s und bei Frauen zwischen 10,9 m/s und 12,3 m/s je nach Lebensalter. Der Alx wurde aortal und brachial gemessen. Die Referenzwerte für aoAlx lagen bei Männern zwischen 23,4 % und 37,5 % je nach Dekade, bei Frauen altersabhängig zwischen 36,0 % und 42,6 %. Referenzbereiche des brAlx waren bei Männern $\leq -5,5$ % bis $\leq 39,8$ %, bei Frauen zwischen $\leq 34,7$ % und $\leq 56,4$ % in den entsprechenden Altersgruppen.

Unter den kardiovaskulären Risikofaktoren konnten insbesondere für die arterielle Hypertonie und das Rauchen positive Zusammenhänge mit arterieller Steifigkeit dargestellt werden. Für Diabetes mellitus konnte gezeigt werden, dass nach Einbeziehung von Interaktionen kein Zusammenhang bestand – wohl aber ein inverser Zusammenhang bei Diabetiker*innen unter ACE-Hemmer-/AT1-Blocker-Einnahme. Insgesamt sanken die Steifigkeitsparameter durch ACE-Hemmer/AT1-Blocker und Beta-Blocker. Ein gemischtes Bild ergab sich für Kalziumkanal-Antagonisten.

Nachfolgend soll zunächst die hier verwendete Methode zur Bestimmung arterieller Steifigkeit diskutiert werden. Es sollen Zusammenhänge mit dem steigenden Lebensalter dargestellt werden, ebenso wie grundsätzliche Unterschiede der arteriellen Steifigkeit von Männern und Frauen. Dabei soll auch auf die zentrale und periphere Gefäßsteifigkeit eingegangen werden, um die in der *GHS* ermittelten Referenzbereiche interpretieren zu können. Es sollen Gemeinsamkeiten und Unterschiede bisheriger Studien herausgearbeitet werden, um so aufzuzeigen, inwieweit die Ergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar sind.

Die Zusammenhänge zwischen arterieller Steifigkeit und kardiovaskulären Komorbiditäten auch in Bezug auf die medikamentöse Therapie sollen im zweiten Teil dieser Diskussion herausgearbeitet werden.

Die Parameter arterieller Steifigkeit wurden im Rahmen der *GHS* mittels des *Vascular Explorers* oszillometrisch gemessen. Die Werte wurden durch das Gerät auf Basis einer suprasystolischen Messung ermittelt. Zur Berechnung von cfPWV wurde der Abstand vom Jugulum bis zu Symphyse mit einem Maßband gemessen. Bisherige Studien verwenden zum Großteil tonometrische Verfahren mittels *SphygmoCor* (*AtCorMedical Pty Ltd, West Ryde, Australien*) oder *Complior* (*ArtechMedicale, Patin, Frankreich*) (90). Auch die vorgeschlagenen Referenzwerte in den europäischen Guidelines basieren primär auf solchen tonometrischen Messungen.

Um oszillometrisch ermittelte Referenzwerte verlässlich auf die Gesamtbevölkerung beziehen zu können, müssen eine geringe Varianz und eine gute Reproduzierbarkeit der Messmethode gewährleistet sein. Zudem muss eine Korrelation zu den etablierten Verfahren bestehen. Inwieweit beide Verfahren in ihren Messwerten vergleichbar sind, untersuchten Wassertheurer et al. (91). Die für den Vergleich verwendete *ARCSolver* (*Austrian Institute of Technology*) – Methode ähnelt der des *Vascular Explorer*, durch Verwendung einer brachial angelegten Manschette. Wassertheurer et al. kommen zu dem Ergebnis, dass neuere oszillometrische Verfahren durchaus mit gängigen tonometrischen Methoden (hier: *SphygmoCor*) in Bezug auf Ergebnisse und Reproduzierbarkeit für den Alx vergleichbar sind (91). PWV wurde in dieser Studie nicht untersucht. Für die PWV (und den Alx) kommen Baulmann et al. zu ähnlichen Ergebnissen (87). Oszillometrische Messungen (mittels *Arteriograph, Tensiomed Ltd., Budapest, Ungarn*) waren in dieser Studie in Bezug auf Varianz und Reproduzierbarkeit der Tonometrie sogar überlegen (87). Die Korrelationen zwischen beiden Messmethoden waren hier für Alx und PWV hochsignifikant. Der *Arteriograph* arbeitet wie auch der *Vascular Explorer* auf Basis suprasystolischer, brachialer Oszillometrie (92). In einer Studie, die dem *Vascular Explorer* (suprasystolische Ein-Manschetten-Methode) die diastolische, oszillometrische Messung des *Vicorder* mit zwei Manschetten gegenüberstellt, zeigte sich eine nur schwache Korrelation für aoPWV bzw. cfPWV und eine moderate Korrelation für Alx zwischen den beiden Geräten (92).

Oszillometrische Verfahren scheinen durchaus geeignet zu sein, um arterielle Steifigkeit zu messen. Das kann anhand der oben aufgeführten Studienergebnisse angenommen werden. Diastolische und suprasystolische Oszillometrie korreliert mit tonometrischen Verfahren. Inwieweit das gerade für den *Vascular Explorer* im Speziellen gilt, ist anhand der bisherigen Studienlage nicht eindeutig zu sagen. Unterschiede zwischen den verschiedenen Geräten sind anzunehmen, weshalb ein Vergleich erschwert wird. Es werden weitere Validierungsstudien notwendig sein, die den *Vascular Explorer* einschließen.

Für die PWV und den Alx konnte eine jeweils altersabhängige Zunahme festgestellt werden. Eine stetige Zunahme der PWV mit dem Alter war v.a. bei Männern unter Betrachtung der ermittelten Referenzwerte zu sehen.

In der 70. Lebensdekade näherten sich die Werte der Männer, denen der Frauen an und überstiegen sie sogar. Diese Beobachtung kann auch der geringeren Zahl an Probanden in dieser Altersgruppe geschuldet sein. Die Altersgruppe der 70-80-Jährigen war im Vergleich zu den jüngeren Gruppen eher unterrepräsentiert (N-Frauen = 61, N-Männer = 68). In der Literatur ist für die cfPWV ein zunehmender Anstieg ab dem 50. Lebensjahr beschrieben (43). Dieser war auch in der vorliegenden Analyse zu sehen, allerdings vorwiegend bei Männern. Die PWV der Frauen in der GHS entwickelte eher ein Plateau und ab dem 60. Lebensjahr stagnierte die Zunahme der Werte in der Referenzgruppe (für aoPWV und cfPWV). Die hier ermittelten Referenzbereiche für die cfPWV gesunder Frauen lagen in allen untersuchten Altersgruppen über dem Grenzwert von 10 m/s, den die europäischen Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie benennen (6). Dieser Grenzwert bezieht sich jedoch auf Patient*innen mit arterieller Hypertonie unabhängig vom Geschlecht. Mehrere Studien (46-49), wie auch diese Arbeit, konnten eine Zunahme von PWV durch Bluthochdruck zeigen.

Die Abflachung des Anstiegs des Alx im Alter deckt sich mit den Ergebnissen diverser anderer Studien (23, 43-45). Ein Erklärungsmodell dafür, dass der Anstieg des Alx im Alter ein Plateau zu erreichen scheint, ist, dass die Steifigkeit der Aorta mit zunehmendem Alter deutlich zunimmt, während die Widerstandgefäße geringeren Veränderungen in Bezug auf Steifigkeit unterliegen (93). Dies führt zur Verringerung der ursprünglich größeren Differenz des zentralen (niedrigeren) und peripheren (stärkeren) Widerstands. Infolgedessen, wird auch die Pulswellenreflexion eher in die

peripheren Gefäßabschnitte verlagert und die Zunahme der zentralen Wellenüberlagerung stagniert (Erreichen eines Plateaus) (23, 93).

Bisherige Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die zentrale PWV in höherem Lebensalter als Marker arterieller Steifigkeit dienen kann. Im Gegensatz dazu sei der Alx wegen des beschriebenen Plateaueffekts eher als Parameter in jüngeren Jahren sinnvoll (43). In Bezug auf den Alx decken sich die vorliegenden Ergebnisse mit den Überlegungen in der Literatur.

Die Annahme für die PWV lässt sich in der vorliegenden Analyse auf Männer übertragen. Widersprüchlich ist der Verlauf bei Frauen. Da die Geschwindigkeit, mit der die Pulswelle die Aorta passiert, bei Frauen von Grund auf höher zu sein scheint, kann man annehmen, dass sie schneller ein „Maximum“ erreicht und daher der Anstieg im Alter abflacht. Pathophysiologische Überlegungen zu den geschlechtsspezifischen Unterschieden arterieller Steifigkeit in Bezug auf die Ergebnisse der *GHS* sollen im Folgenden beschrieben werden.

Zahlreiche Studien konnten bisher zeigen, dass Alx bei Frauen höher ist als bei Männern (23, 34, 94). Dies bestätigen auch die vorliegenden Ergebnisse. Die geringere Körpergröße von Frauen kann ein Grund dafür sein. Für die Körpergröße besteht ein inverser mit dem Alx (34), was auch im multivariablen, linearen Regressionsmodell dieser Analyse der Fall war. Je kleiner die eine Person, umso kürzer ist auch der Weg, den die Pulswelle entlang der Arterien zurücklegt. Damit wird die Pulswelle schneller reflektiert, der Augmentationsdruck und damit auch der Alx nehmen zu. Daher wurde in den beschriebenen multivariablen Regressionsmodellen jeweils für die Körpergröße adjustiert.

Darüber hinaus konnten Mitchell et al. und Gatzka et al. zeigen, dass es neben der Körpergröße auch andere Faktoren geben muss, die eine höhere arterielle Steifigkeit bei Frauen bedingen (23, 95). Die Gefäßdurchmesser bei Frauen sind geringer. Ebenso ist die Auswurfzeit des linken Ventrikels länger als bei Männern und der systolische Peak wird verzögert erreicht (95). Damit ist die Systole bei Frauen im Verhältnis länger als bei Männern. Mit verlängerter Systolendauer nimmt auch die Wellenreflexion zu. Gatzka et al. folgern, dass Frauen daher auch eine höhere Pulswellengeschwindigkeit haben müssen (95). Die Ergebnisse der *GHS* bestätigen diese Annahme. Alle untersuchten Steifigkeitsparameter in dieser Analyse waren bei Frauen insgesamt höher. Eine Annäherung zwischen beiden Geschlechtern fand nur

in höherem Alter (7. Lebensdekade) statt. In anderen Studien lag die PWV der Männer jedoch über der von Frauen (80, 81).

Im durchgeführten multivariablen, linearen Regressionsmodell, welches weiter unten näher diskutiert werden soll, wurde auch der hormonelle Einfluss (Menopause, Hormonsubstitution, orale Kontrazeption) auf arterielle Steifigkeit untersucht, um Unterschiede zwischen Männern und Frauen herauszuarbeiten. In der untersuchten Kohorte der *GHS* waren die Teilnehmerinnen zwischen 40 und 80 Jahre alt. Es befand sich also ein Großteil der Frauen in der Menopause. Nach dieser Analyse scheint das Vorliegen der Menopause Auswirkungen auf arterielle Steifigkeit zu haben. Für die Körpergröße als möglichen Einflussfaktor wurde adjustiert. Als ursächlich hierfür wird der sinkende Östrogenspiegel bei menopausalen Frauen diskutiert (96). Östrogen wirkt vasodilatatorisch und hat aktivierende Wirkung auf die NO-Synthese der Endothelzellen (96). Ein Wegfall dieser Funktion kann sich auf die Gefäßfunktion auswirken. Ob die vaskuläre Kollagen-Elastin-Verteilung durch den Östrogenmangel bzw. andere geschlechtsspezifische Veränderungen beeinflusst wird, ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht belegt (96). Zaydun et al. konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Menopause und höherer PWV (hier: baPWV) finden (97). Ähnlicher Ansicht sind London et al. (98), während Smulyan et al. eher von einer untergeordneten Rolle der Menopause ausgehen (99). Orale Hormonsubstitution bzw. Einnahme oraler Kontrazeptiva zeigten in der *GHS* keinen Zusammenhang mit arterieller Steifigkeit. Ob die beobachteten Unterschiede beider Geschlechter allein auf der Menopause beruhen, kann unter Berücksichtigung der inkongruenten Datenlage nicht gesagt werden. Vielmehr sollten auch mögliche strukturelle Unterschiede im Gefäßaufbau berücksichtigt werden. Dies bedarf weiterer Untersuchungen.

Die Notwendigkeit geschlechtsspezifischer Referenzwerte wird aber weiter unterstrichen.

Für PWV und Alx wurden jeweils zwei verschiedene Parameter (aoPWV, cfPWV, aoAlx und brAlx) ermittelt, um Unterschiede zwischen der Wandsteifigkeit der Aorta und den distalen Arterien darzustellen. Dabei gilt es die Unterschiede im Wandaufbau der Arterien von proximal nach distal zu berücksichtigen.

Die Differenz der in der *GHS* ermittelten Referenzbereiche für aoPWV und cfPWV in entsprechender Altersgruppe betrug in etwa 1-2 m/s. Das scheint verhältnismäßig viel, wenn man davon ausgeht, dass einige Studien cfPWV und aoPWV annähernd synonym als Marker für zentrale, arterielle Steifigkeit verwenden. Nach Vlachopoulos

et al. bedeutet eine Zunahme der PWV um 1 m/s eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos um 14 % (3). Daher sollten aoPWV und cfPWV im klinischen Kontext nicht als bedeutungsgleich gebraucht werden. Es ist eher davon auszugehen, dass sich schon Aorta-nahe Gefäße maßgeblich in ihrem Wandaufbau und ihrem Verhalten als elastische Röhren von der abdominalen Aorta unterscheiden. Dies kann eine höhere cfPWV erklären. Dennoch ist cfPWV diejenige Größe, die in zahlreichen Studien in Bezug auf klinische Outcomes untersucht ist und in die Leitlinien aufgenommen wurde (6).

Für den Alx waren insbesondere bei Frauen höhere Werte in der peripheren Messung (brAlx) zu erkennen. Dass die periphere arterielle Steifigkeit stärker ausgeprägt ist, lässt sich anhand von Überlegungen zum Wandaufbau erklären. Der Einfluss elastischer Fasern nimmt in der Peripherie zu Gunsten eines zunehmend muskulären Anteils ab. Ihre Funktion als Widerstandgefäße impliziert eine geringere Dehnbarkeit (8). Zwar ist die periphere Gefäßsteifigkeit daher größer, jedoch unterliegt sie nach bisherigen Annahmen geringeren Veränderungen mit zunehmendem Lebensalter (100, 101). Größere Änderungen der Steifigkeit elastischer Arterien im Vergleich zu Widerstandsgefäßen konnte auch in Tiermodellen nachgewiesen werden (102). Die Ergebnisse von Mitchell et al. bestätigen dies in einer bevölkerungsbasierten Studie (23). Sie verglichen cfPWV als „zentralen“ Messwert mit brPWV.

Hauptziel dieser Arbeit war es Referenzwerte für PWV und Alx aufzustellen, die auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar sind. Bisher gab es einige Studien, die ebenfalls versucht haben, arterielle Steifigkeit zu quantifizieren und durch die Einführung von Referenzwerten klinisch anwendbar zu machen. Inwieweit die Ergebnisse anderer Autoren mit den hier beschriebenen übereinstimmen bzw. sich unterscheiden, soll nun diskutiert werden.

Der Vergleich der in der *GHS* ermittelten Referenzwerte mit den bisherigen Studien zu diesem Thema, lässt sich nicht allein durch Abgleich der Werte vornehmen. Wie oben beschrieben, trägt die Art der Distanzmessung in hohem Maß zur Vergleichbarkeit von cfPWV bei. Des Weiteren sind Ein- und Ausschlusskriterien in Bezug auf die Referenzgruppe relevant, da mit Vorliegen von beispielsweise kardiovaskulären Risikofaktoren oder Erkrankungen andere Werte zu erwarten sind als bei völlig Gesunden. Außerdem nehmen einige Studien keine geschlechtsspezifische Unterscheidung vor. In einer überregionalen Analyse wurden 2010 altersabhängige

Normalwerte für cfPWV veröffentlicht (Autorenschaft um die *Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration*) (47). Es wurden multizentrisch erhobene Daten aus 13 Zentren aus acht europäischen Ländern ausgewertet. Die Messungen erfolgten im Gegensatz zur *GHS* mit unterschiedlichen Geräten (oszillometrisch und tonometrisch). Weiterhin erfolgte die Distanzmessung nicht einheitlich, weshalb die Daten nachträglich rechnerisch standardisiert wurden (47). Die Referenzgruppe wurde durch die Selektion von insgesamt $N = 1.455$ normotensiven Individuen gebildet, welche frei von kardiovaskulären Erkrankungen waren. Weiteres Ausschlusskriterium war die Einnahme von Antihypertensiva, Antidiabetika oder lipidsenkender Medikamente (47). In Bezug auf den konsequenten Ausschluss kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Bestimmung von Normalwerten und in ihrer Größe, ist diese Analyse damit mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Allerdings nahm diese Arbeit keine geschlechtsspezifische Unterscheidung vor. Die ermittelten Normalwerte wurden hier als Mittel- und Medianwerte dargestellt. Somit unterscheidet sich die Darstellung der Normalwerte von der vorliegenden Analyse, was die Vergleichbarkeit erschwert. Unter Betrachtung der Mittelwerte waren die Werte für cfPWV in der Referenzgruppe der *GHS* bei den über 60-Jährigen um ca. 1,7 m/s niedriger, bei den Jüngeren vergleichbar. Ältere Individuen waren in der *GHS* insgesamt aber besser vertreten. Das Durchschnittsalter in der Referenzgruppe war in der *GHS* um ca. 20 Jahre höher, was neben der uneinheitlichen Datenerhebung ein möglicher Erklärungsansatz für die Diskrepanz zur *GHS* sein kann.

Die *LIFE*-Studie ist in Bezug auf die deutsche Kohorte (Leipzig) mit derjenigen der *GHS* am ehesten vergleichbar (79). Außerdem wurde auch hier oszillometrisch gemessen (mittels *Vicorder*, *SMT medical*, *Würzburg, Germany*). Die Distanzmessungen (*LIFE*: Jugulum bis femorale Manschette, *GHS*: Jugulum bis Symphyse) unterscheiden sich. Die *LIFE*-Studie definierte Normalbereiche vom 2.5- bis 97.5-Perzentil (79). Nach den Annahmen in der vorliegenden Arbeit widerspricht dies pathophysiologischen Überlegungen. Als klinisch relevant werden zu hohe Werte für die PWV angesehen, weshalb in dieser Arbeit zugunsten eines einseitigen Referenzbereichs entschieden wurde. Außerdem waren in der *LIFE*-Studie arterielle Hypertonie, deren medikamentöse Behandlung und kardiovaskuläre Erkrankungen die einzigen Ausschlusskriterien für die Berechnung von Normalwerten. In einer vorgeschalteten Analyse waren Alter und Hypertonie die beiden größten Einflussfaktoren auf PWV (79). Die vorliegende Analyse zeigt jedoch klar, dass auch

andere wichtige Determinanten existieren, die arterielle Steifigkeit beeinflussen. Die Referenzwerte für cfPWV für die gesamte Referenzgruppe lagen innerhalb derer der Leipziger Studie, wobei die *LIFE*-Studie per Definition (s.o.) höhere Werte für cfPWV als Normalbereiche tolerierte. Ein weiterer Erklärungsansatz kann das aufgrund der genannten Ausschlusskriterien ggf. höhere kardiovaskuläre Risikoprofil dieser Population sein.

Eine brasilianische Studie ermittelte alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte für cfPWV (81). Insgesamt waren die Werte des 95.-Perzentils, soweit vergleichbar, höher als in der *GHS*. Für Männer waren die Werte höher als für Frauen, was den vorliegenden Ergebnissen widerspricht. Sie fanden keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die altersbedingte Zunahme von cfPWV zwischen Männern und Frauen. Messungen wurden im Gegensatz zur *GHS* tonometrisch durchgeführt (mittels *Complior*). Auch die Distanzmessung unterscheidet sich (Baldo et al.: Jugulum bis rechten Oberschenkel; *GHS*: Jugulum bis Symphyse). In Bezug auf die Ausschlusskriterien zur Bildung einer gesunden Referenzgruppe sind beide Studien weitgehend vergleichbar.

Im Vergleich mit einer europäischen Studie zur Ermittlung von Referenzwerten für cfPWV sind die Werte der *GHS* insgesamt geringer (80). Männer hatten in der Studie von Gomez-Sanchez et al. eine höhere cfPWV als Frauen (80). Eine Schwäche dieser Studie ist die im Vergleich zur *GHS* kleine Kohorte (N = 501). Ausschlusskriterien waren neben finalen Erkrankungen und die Unfähigkeit an der Untersuchung teilzunehmen, auch kardiovaskuläre Erkrankungen, höhergradige Niereninsuffizienz, chronische oder akute entzündliche Prozesse und Hormonsubstitution. Damit unterscheiden sie sich maßgeblich von denen in der *GHS*. Kardiovaskuläre Risikofaktoren, insbesondere die arterielle Hypertonie, führten nicht zum Ausschluss. Die Messung erfolgte tonometrisch (via *SphygmoCor*), die Distanzmessung orientierte sich an der gesamten Distanz (D3) mit Korrekturfaktor 0,8.

Neben Referenzbereichen für die PWV sollten in dieser Arbeit mit dem *Vascular Explorer* Referenzwerte für den Alx ermittelt werden.

Die Referenzbereiche für aoAlx und brAlx von Frauen waren in der *GHS* höher als bei Männern. Dies deckt sich mit der bisherigen Studienlage (62, 80, 82). Pathophysiologische Zusammenhänge wurden bereits weiter oben diskutiert, ebenso wie die Differenzierung zwischen zentraler und peripherer Wellenüberlagerung. Daher

waren auch Unterschiede in Bezug auf die Messwerte zwischen aoAlx (zentral) und brAlx (peripher) zu erwarten.

In bisherigen Referenzwert-Studien wurde der Alx i.d.R. radial gemessen, was nicht gleichzusetzen ist mit dem in der *GHS* gemessenen brAlx. Dennoch sind die Ergebnisse in Bezug auf den brAlx bei Männern überraschend. Sie suggerieren in den Altersgruppen zwischen 40 und 69 Jahren, dass der Augmentationsdruck in der Peripherie abnimmt. Für den Alx als Marker arterieller Steifigkeit würde dies bedeuten, dass die A. brachialis insbesondere bei Männern weniger „steif“ ist als die Aorta. Dies widerspricht den Erkenntnissen zum Wandaufbau des arteriellen Systems und der aktuellen Studienlage. Zu beachten gilt, die deutliche Streuung der Ergebnisse in Bezug auf den brAlx in der *GHS*. Daher ist hier die tatsächliche Verwertbarkeit zu hinterfragen.

Chung et al. schlagen einen Grenzwert für den radialen Alx von 100 % vor (62). Für Männer in der 40. Lebensdekade sahen Wojciechowska et al (82) einen Grenzwert des radialen Alx von 90 % vor. Für Frauen war dieser Wert um 10 % höher anzusetzen (82). Diese Werte wurden tonometrisch mittels *SphygmoCor* gemessen. Ein direkter Vergleich mit den Daten aus der *GHS* ist aufgrund der methodischen Unterschiede nicht möglich. Doch selbst unter Betrachtung, dass sich diese Werte auf die Wellenüberlagerung an der A. radialis (einem Abgang aus der A. brachialis) beziehen, ist ersichtlich, dass ein Widerspruch zu den Ergebnissen gemessen mit dem *Vascular Explorer* besteht. Ein konsequenterer Ausschluss von kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen im Vergleich zu anderen Studien kann nicht allein als Erklärung dafür dienen, dass brAlx in der Referenzgruppe der *GHS* (in beiden Geschlechtern) deutlich niedriger ist, als vorhergehende Studien erwarten lassen. Es bedarf weiterer Untersuchungen mit vergleichbarer Methodik, um die Ergebnisse zu bestätigen bzw. zu widerlegen und so die Referenzbereiche für den brAlx klinisch anwendbar zu machen.

Die Referenzbereiche für aoAlx decken sich in etwa mit den Ergebnissen anderer Autoren (62, 82). Im Vergleich zu den Ergebnissen von Gomez-Sanchez et al. (mittels *SphygmoCor* gemessen) sind sie vor allem ab dem 50. Lebensjahr eher geringer (80). Diese Beobachtung kann durch das oben beschriebene Design der spanischen Studie im Vergleich zur *GHS* erklärt werden.

Es wurde in dieser Arbeit neben den Referenzbereichen auch eine Möglichkeit dargestellt, wie Abweichungen eingeteilt werden können: leicht, moderat und schwer. Dies kann die Einschätzung erleichtern, in welchem Ausmaß gemessene Werte für PVW und Alx als nicht „normal“ gelten. Für die Entscheidungsfindung in der Praxis und Erarbeitung von therapeutischen Konsequenzen kann dies besonders hilfreich sein. Die Beurteilung arterieller Steifigkeit anhand einer solchen Einteilung kann im Sinne der Prävention von kardiovaskulären Ereignissen eine wichtige Rolle spielen. Es sind jedoch weitere Analysen notwendig, um diese leichten, moderaten oder schwerwiegenden Abweichungen vom Referenzbereich in Bezug auf kardiovaskuläre Outcomes zu validieren.

Im Vergleich der Studienlage mit den vorliegenden Ergebnissen ist die Frage zu beantworten, inwieweit die Referenzbereiche der *GHS* auf die allgemeine Bevölkerung zu übertragen sind. Einige Autoren schlagen neben einer Differenzierung nach Alter und Geschlecht eine Miteinbeziehung des Blutdrucks in die Berechnung von Referenzwerten für arterielle Steifigkeit vor (47, 81). Darauf wurde in der *GHS* verzichtet. Ziel war es vielmehr Normalwerte einer kardiovaskulär völlig gesunden Population zu ermitteln. Für die klinische Anwendung kann eine Berücksichtigung des Blutdrucks dennoch sinnvoll sein. Gerade wenn es um die Bewertung und Einordnung der von den Leitlinien vorgeschlagenen Referenzbereiche geht, sollte der Einfluss des Blutdrucks auf arterielle Steifigkeit nicht außer Acht gelassen werden. So kann die Risikostratifizierung von gefährdeten Patient*innen verbessert werden.

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Referenzwerte für den brAlx bedürfen weiteren Untersuchungen, da sie sich stark von anderen Studien unterscheiden. Generell findet der brAlx im Vergleich zu radialem Alx wenig Anwendung in bisherigen Analysen. Der aoAlx ist grundsätzlich besser untersucht als die peripheren Messungen. Die hier ermittelten Referenzwerte sind in Anbetracht pathophysiologischer Überlegungen plausibel und die Referenzwerte daher besser vergleichbar mit anderen Studien.

In Bezug auf die PWV sollten die Werte immer unter Betrachtung der Methodik verglichen werden. Es gibt verschieden Geräte, die auf unterschiedlichen Verfahren beruhen.

In Bezug auf die Größe der Kohorte ist die *GHS* den meisten bisherigen Studien überlegen. Außerdem gab es in dieser Arbeit strikte Vorgaben zur Bildung der Referenzgruppe. Es ist davon auszugehen, dass das kardiovaskuläre Risiko der

untersuchten Referenzgruppe geringer ist als in vielen anderen Studien. Damit ist eine unabhängige Beurteilung der insbesondere von PWV möglich und die arterielle Steifigkeit einer gesunden Bevölkerungsgruppe lässt sich verlässlich abbilden. Die vorliegende Arbeit liefert alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte ermittelt aus einer großen Kohorte. Inwieweit diese Referenzwerte bzgl. ihres Vorhersagewerts für kardiovaskuläre Outcomes zu bewerten sind, müssen weitere Studien zeigen.

Verschiedene mögliche Einflussfaktoren auf arterielle Steifigkeit wurden in einem multivariablen, linearen Regressionsmodell untersucht. Männer und Frauen wurden dabei jeweils getrennt betrachtet.

Unter den kardiovaskulären Risikofaktoren hat sich die arterielle Hypertonie als stärkster Einflussfaktor in dieser Analyse erwiesen. *aoPWV*, *cfPWV*, *aoAlx* und *brAlx* waren mit Vorliegen eines arteriellen Hypertonus erhöht. Die Ergebnisse stimmen mit dem derzeitigen Stand in der Literatur überein (46-49). Individuen mit einem höhergradigem Hypertonus haben eine schnellere PWV und einen höheren Alx als normotensive Personen oder solche mit nur leichtgradiger Hypertonie innerhalb derselben Altersgruppe.

Eine Differenzierung zwischen SBD und DBD liegt aus pathophysiologischen Überlegungen nahe. An steiferen Gefäßen bewegt sich die Pulswelle schneller fort und wird früher reflektiert. Damit trägt sie zur Überhöhung der ursprünglichen Pulswelle bei und gerade der SBD steigt (2, 16). In der *GHS* wurde umgekehrt der Einfluss von arterieller Hypertonie auf arterielle Steifigkeit betrachtet. Eine Erhöhung des SBD führt zur Zunahme der PWV. Umgekehrt nimmt der Alx durch eine Zunahme des DBD in größerem Maße zu als entsprechend durch erhöhten SBD. Für den DBD konnte kein relevanter Zusammenhang mit PWV gefunden werden. Pathophysiologische Überlegungen, die den *Circulus vitiosus*, durch den sich arterielle Steifigkeit und arterielle Hypertonie gegenseitig bedingen können, beschreiben Laurent et al. (9) und werden in Abbildung 16 veranschaulicht.

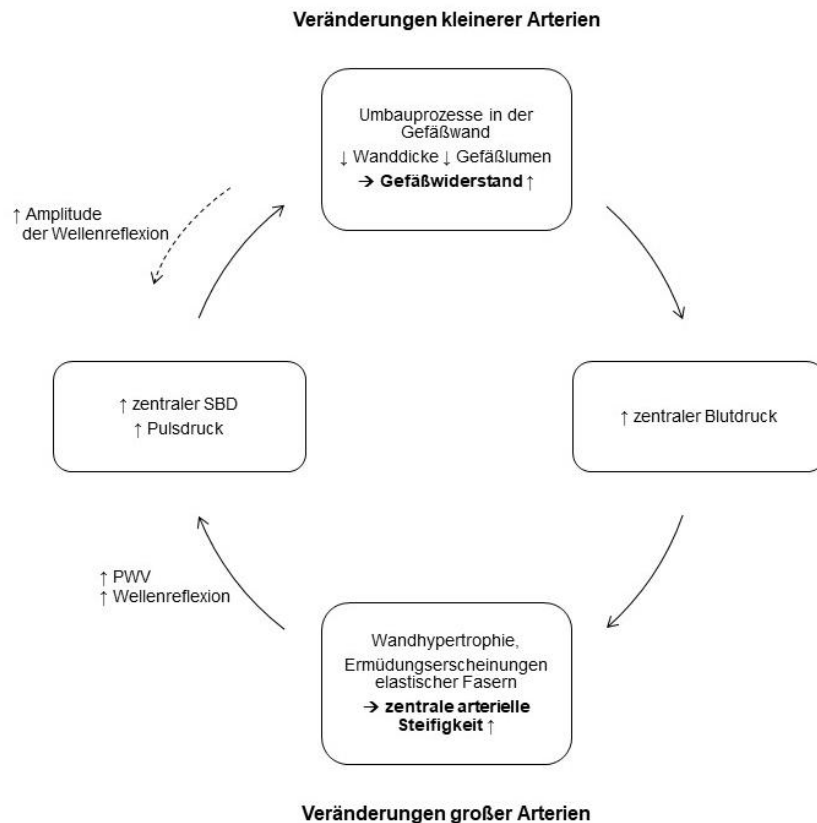


Abbildung 16 Strukturelle Veränderungen kleiner und großer Arterien

Erstellt mit PowerPoint 2016. Modifiziert nach: Laurent S, Boutouyrie P. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. *Circulation research*. 2015;116(6):1007-21.

Schwankungen des Pulsdrucks bewirken insbesondere in der Aorta Ermüdungserscheinungen im Wandaufbau. Mit dem Untergang elastischer Fasern kommt es zum Überwiegen der kollagenen Wandbestandteile (9). Gleichzeitig begünstigt die RAAS-Aktivierung über die bereits beschriebenen Mechanismen die Versteifung der arteriellen Wand. Die Aorta büßt ihre Windkessel-Funktion ein und die Pulswelle wird ungedämpft in die Peripherie weitergeleitet (9). Der Pulsdruck und zentrale systolische Blutdruck steigen. Ein erhöhter Blutdruck bedingt eine Zunahme der Wandspannung der Arterien (9). Um dem entgegenzuwirken, kommt es zur Hypertrophie bzw. dem Umbau der Media und damit zu einer Verringerung des Lumens, was seinerseits den peripheren Widerstand erhöht und wiederum Hypertonie begünstigt (9).

Nach Kaess et al. scheint eine erhöhte Gefäßsteifigkeit (erhöhte PWV) die Entwicklung von arterieller Hypertonie zu begünstigen (50). Ein umgekehrter Effekt konnte nicht nachgewiesen werden (50), sodass die oben beschriebenen Mechanismen v.a. in Bezug auf Hypertonus als Folgeerscheinung von Gefäßsteifigkeit relevant zu sein scheinen.

Eine positive Raucheranamnese war in dieser Analyse ebenfalls mit erhöhter Gefäßsteifigkeit assoziiert. Alle vier untersuchten Steifigkeitsparameter wurden durch Rauchen positiv beeinflusst. Die Angaben bisheriger Studien zu Rauchen und arterieller Steifigkeit sind hingegen widersprüchlich (46, 49, 52, 53, 103). Der Nikotinkonsum gilt als wichtiger unabhängiger und modifizierbarer kardiovaskulärer Risikofaktor (104). Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen die Vermutung, dass die Elastizität der Arterien durch das Rauchen beeinträchtigt und die arterielle Steifigkeit verstärkt wird. Li et al. propagieren eine Verbesserung der Compliance kleinerer Arterien und eine Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes bei ehemaligen Rauchern nach zehn Jahren des Rauchstopps (105). Umgekehrt lässt sich folgern, dass arterielle Steifigkeit durch Rauchen verstärkt wird und die Veränderungen teilweise reversibel sind.

Der Einfluss von Diabetes mellitus auf arterielle Steifigkeit ist durch bisherige Studien nicht eindeutig geklärt (57). Auch die Ergebnisse der *GHS* waren in Bezug auf Diabetes mellitus und PWV bzw. Alx nicht einheitlich. Einen positiven Zusammenhang mit PWV konnten bisher einige Studien zeigen (46, 54, 55). Dies trifft auch auf das vorliegende Regressionsmodell zu. PWV war bei Männern und Frauen mit vorliegendem Diabetes mellitus erhöht im Vergleich zu Nicht-Diabetiker*innen. Mit erhöhter aoPWV lag eine Zunahme der aortalen Wandsteifigkeit vor. Das kann bedeuten, dass für die durch Diabetes mellitus zunehmende arterielle Steifigkeit insbesondere makrovaskuläre Veränderungen eine Rolle spielen können. Eine zunehmende Insulinresistenz kann eine Erklärung hierfür sein (57). Eine Insulinresistenz kann auf der Gefäßebene eine Überaktivität des RAAS begünstigen. Darunter kommt es zur Hypertrophie glatter Gefäßmuskelzellen, vermehrter Ausschüttung von Entzündungsmediatoren und einer Zunahme von oxidativem Stress (20, 21). Hyperglykämien begünstigen diese Mechanismen zusätzlich (21). Dadurch kann arterielle Steifigkeit durch Diabetes mellitus verstärkt werden.

Quantitativ betrachtet bewirkte das Vorliegen von Diabetes mellitus bei Männern eine Zunahme von aoPWV um 0,18 m/s (95 % -KI 0,085/0,28, $p = 0,00025$) – bei Frauen um 0,34 m/s (95 % -KI 0,17/0,51, $p < 0,0001$). Minimal größer ist die Erhöhung für cfPWV. Das erscheint relativ wenig, wenn man bedenkt, dass für eine Höherstufung von einer leichten zu einer moderaten Abweichung von den oben dargestellten Referenzbereichen für PWV eine Zunahme von mehr als 1 m/s notwendig war.

Entgegen der dargestellten Pathomechanismen und Zusammenhänge mit PWV, war für den Alx im initialen Regressionsmodell ein inverser Zusammenhang zu sehen. Dies war überraschend und konnte nach Hinzunahme der Medikamenteninteraktionen nicht mehr nachgewiesen werden.

Es konnte eine Interaktion mit der Einnahme von ACE-Hemmern/AT1-Blockern bei Diabetiker*innen gefunden werden. Im klinischen Alltag nehmen eine Vielzahl der an Diabetes Erkrankten ACE-Hemmer/AT1-Blocker ein – u.a. zur Nephroprotektion und/oder bei arterieller Hypertonie als Komorbidität. Die Auswirkungen der RAAS-Blockade sollen weiter unten erläutert werden.

Die Ergebnisse der *GHS* können noch nicht zur definitiven Klärung des Einflusses von Diabetes mellitus auf arterielle Steifigkeit beitragen. Geschlechtsspezifische Unterschiede sollten in Betracht gezogen werden, ebenso wie mögliche Störfaktoren. Orale Antidiabetika oder Insulintherapie wurden in der Auswertung zumindest indirekt im CAPI zur Diagnosestellung des Diabetes mellitus berücksichtigt. Möglicherweise haben Antidiabetika eine noch unklare, reduzierende Wirkung auf die Reflexion der Pulswelle in der Peripherie, weshalb die zentrale Pulswellengeschwindigkeit zunächst unbeeinflusst bleibt. Um dies zu untersuchen sind jedoch weitere Studien notwendig. Außerdem können anhand des vorliegenden Studiendesigns keine Aussagen über die Langzeitfolgen von Diabetes mellitus auf arterielle Steifigkeit getroffen werden. Dies wäre jedoch vor allem in Bezug auf die Evaluation der pathophysiologischen Mechanismen in der Gefäßwand interessant.

Für mögliche Auswirkungen von Adipositas auf arterielle Steifigkeit ist die Studienlage nicht einheitlich. Einige Studien zeigen eine positive Assoziation mit arterieller Steifigkeit. Diese beziehen sich vorwiegend auf eine Zunahme der PWV mit zunehmendem BMI, Bauchumfang, WHR oder zunehmendem prozentualem Fettanteil (106). Demgegenüber stehen Studien, welche eine Abnahme des Alx mit steigendem BMI bzw. WHR zeigen (107). Ein möglicher Erklärungsansatz für diese Unterschiede kommt aus dem Tiermodell. Untersuchungen von Brown et al. deuten an, dass die Regulationskraft des Gefäßtonus durch das perivaskuläre Fettgewebe in Bezug auf dessen Einfluss auf die Kontraktilität von zentral nach peripher möglicherweise abnimmt (108).

Logan et al. konnten eine Abnahme von Alx mit steigender WHR nur bei Individuen unter 55 Jahren zeigen, während die Abnahme mit zunehmendem BMI altersunabhängig war (107). In höherem Alter und bei zentral betonter Adipositas

(steigende WHR) kommt es zu einer zunehmenden Insulinresistenz, was wiederum arterielle Steifigkeit verstärken und möglicher Erklärungsansatz für die Ergebnisse von Logan et al. sein kann (107). Weiterhin ist anzumerken, dass bei der Berechnung des BMI die Muskelmasse außer Acht gelassen wird und daher möglicherweise als Marker für Adipositas nur eingeschränkt verwertbar ist. Es ist anzunehmen, dass Individuen mit höherer Muskelmasse auch im Alter eine geringere Gefäßsteifigkeit aufweisen (107).

Aus Sicht der *GHS* bestanden sowohl positive als auch negative Zusammenhänge der einzelnen Parameter für Männer und Frauen. Quantitativ betrachtet waren diese jedoch als äußerst gering einzuschätzen – gleichgültig in welche Richtung. Auch wenn teilweise starke Zusammenhänge gefunden werden konnten, bleibt die tatsächliche, praktische Relevanz daher fraglich.

Für das Vorliegen einer Dyslipidämie zeichnet sich ein ähnliches Bild ab. In der *GHS* konnten keine Zusammenhänge nachgewiesen werden. Dies entspricht weitgehend den Ergebnissen bisheriger Studien (57). Wang et al. zeigten eine inverse Korrelation von HDL-Cholesterin zu arterieller Steifigkeit, was sich aufgrund des positiven Einflusses des HDL-Cholesterins auf die Endothelfunktion, wie auch dessen anti-inflammatorische und anti-apoptotische Wirkungen auf Ebene der Pathophysiologie erklären lässt (63). Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse der erweiterten Regression in der *GHS*. PWV und Alx waren mit steigenden HDL-Spiegeln ebenfalls erhöht. Das Ausmaß war allerdings gering. In diesem Zusammenhang kann auch ein möglicher Einfluss von Statinen auf arterielle Steifigkeit interessant sein.

Insgesamt waren die uneinheitlichen Studienergebnisse in Bezug auf Adipositas und Dyslipidämie unter Berücksichtigung der ohnehin kontroversen Studienlage zu erwarten. Ob ein Zusammenhang zwischen Adipositas bzw. Dyslipidämie und arterieller Steifigkeit besteht, bleibt auch anhand der Ergebnisse der vorliegenden Analyse fraglich bzw. sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Unter den hier dargestellten kardiovaskulären Risikofaktoren scheinen das Lebensalter und die arterielle Hypertonie diejenigen zu sein, die anhand der Ergebnisse und des derzeitigen Forschungsstandes sicher positiven Zusammenhang mit arterieller Steifigkeit zeigen. Eine Unabhängigkeit arterieller Steifigkeit von Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Adipositas und Dyslipidämie kann aufgrund der teilweise widersprüchlichen Studienergebnisse zumindest diskutiert werden. Sollte arterielle Steifigkeit nur wenig von diesen gängigen kardiovaskulären Risikofaktoren

beeinflusst werden, kann davon ausgegangen werden, dass sie als unabhängiger Risikofaktor in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen dienen kann. Der Vorhersagewert auf mögliche kardiovaskuläre Outcomes muss allerdings nachweislich belegt sein. Wie unter 2.3.3 beschrieben, konnten bisher einige Studien den zusätzlichen prädiktiven Wert von cfPWV in Bezug auf die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre Mortalität, kardiovaskuläre Ergebnisse und KHK zeigen (3, 68-70, 72). Dabei handelt es sich zum großen Teil um Ergebnisse aus Beobachtungsstudien mit mehrjähriger Follow-up-Zeit. Diese Studien sind in ihrem Design nicht mit der Fragestellung der vorliegenden Analyse innerhalb der Kohorte der *GHS* vergleichbar.

Im multivariablen, linearen Regressionsmodell besteht ein inverser Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer KHK und der PWV (aoPWV und cfPWV) bei Frauen. Bei Männern hingegen steigt brAix unter KHK im Vergleich zu Probanden ohne KHK an. Ein negativer Zusammenhang zwischen KHK und arterieller Steifigkeit erscheint zunächst überraschend. Mögliche Erklärungen sind zunächst in der medikamentösen Therapie zu suchen. Die First-line Medikation des chronischen Koronarsyndroms (analog KHK) soll neben antithrombotischer Therapie mittels Acetylsalicylsäure (ASS) auch Lipidsenker enthalten (1. Wahl: Statine) (109). Für beide Substanzklassen wurde in der vorliegenden Analyse nicht adjustiert. Zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit liegen keine Daten über die Auswirkung plättchenhemmender Therapie auf arterielle Steifigkeit vor. Dies kann jedoch ein interessanter Ansatz künftiger Arbeiten sein. Statine wird eine Verbesserung der Endothelfunktion zugeschrieben, was auch einen Einfluss auf die arterielle Gefäßsteifigkeit haben kann (110). Nach einer Metaanalyse von D'Elia et al. kann die Einnahme von Statinen die Pulswellengeschwindigkeit vermindern und sich somit verringern arterielle Steifigkeit auswirken (111). Künftige Analysen sollten daher bei KHK-Patient*innen die Statineinnahme als mögliche Interaktion in Bezug auf arterielle Steifigkeit berücksichtigen. Weiterhin werden bei KHK Beta-Blocker und/oder Kalziumkanal-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ empfohlen (109). Auch ACE-Hemmer sollen eingesetzt werden.

Eine KHK ist neben dem Myokardinfarkt eine häufige Ursache für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz (112). In der vorliegenden Analyse konnte weiterhin ein negativer Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz und arterieller Steifigkeit gezeigt werden.

Für erhöhten Alx fanden Tsao et al. für das Kollektiv der *Framingham Heart Study* keine signifikant erhöhte Inzidenz von Herzinsuffizienz (112). Schnellere PWV war hier jedoch signifikant mit der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HEFrEF) assoziiert. Kein statistisch relevanter Zusammenhang konnte mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HEFpEF) gefunden werden (112). Im Vergleich der beiden Hazard ratios konnte kein signifikanter Unterschied zwischen HEFrEF und HEFpEF gezeigt werden (112).

Der Alx ist abhängig von der linksventrikulären Funktion (113). Diese ist bei manifester Herzinsuffizienz (HEFrEF) vermindert. Sinkt das Schlagvolumen, sinkt auch die Blutdruckamplitude (8). Tsao et al. sind daher der Ansicht, dass der Alx im Gegensatz zur PWV für Patient*innen mit Herzinsuffizienz kein geeigneter Parameter ist, um arterielle Steifigkeit zu bestimmen (112). In Bezug auf die Ergebnisse der vorliegenden Analyse kann dies ein Erklärungsansatz dafür sein, dass lediglich PWV mit Herzinsuffizienz assoziiert war. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede können dadurch jedoch nicht erklärt werden. Da die Unterschiede arterieller Steifigkeit zwischen Männern und Frauen ohnehin noch nicht vollständig geklärt sind, bedarf es hierzu weiteren Untersuchungen.

Die zum Zeitpunkt der Datenerhebung aktuelle europäische Leitlinie zur Therapie der Herzinsuffizienz sah eine medikamentöse Stufentherapie beginnend mit ACE-Hemmern bzw. AT1-Blockern vor (114). Dies sollte in Kombination mit einem Beta-Blocker erfolgen. Nächste Stufe waren die Aldosteron-Antagonisten. Diuretika waren bei Zeichen der Überwässerung angezeigt (114). Die aktuellen Leitlinien zur Therapie der Herzinsuffizienz von 2021 bieten einige Neuerungen (115), welche jedoch im Rahmen dieser Analyse nicht weiter diskutiert werden sollen, da die Datenerhebung zwischen 2012 und 2017 erfolgte. Dementsprechend sind u.a. Angiotensin-Rezeptor-Nephrilysin-Inhibitoren oder *sodium-glucose linked transporter 2*-Inhibitoren (SGLT2-Inhibitoren) nicht Teil dieser Arbeit.

Unter Betrachtung der Erstlinientherapie des chronischen Koronarsyndroms und der Herzinsuffizienz fallen dennoch Gemeinsamkeiten auf. Der Einsatz von ACE-Hemmern/AT1-Blockern sowie von Beta-Blockern, sind Bestandteile der Therapie von KHK und Herzinsuffizienz. Die Vermutung liegt nahe, dass diese Medikamentengruppen auch einen Einfluss auf arterielle Steifigkeit haben können und unter Umständen die inversen Korrelationen mit der KHK und Herzinsuffizienz erklären können.

Da wie oben beschrieben arterielle Steifigkeit auch in Abhängigkeit zum Blutdruck steht, sollte zudem die antihypertensive Therapie nicht außer Acht gelassen werden. Diese hat ihrerseits Übereinstimmungen mit der medikamentösen Therapie der KHK und Herzinsuffizienz (6). Daher wurden im finalen Regressionsmodell verschiedene Medikamentengruppen aufgenommen: Beta-Blocker, ACE-Hemmer/AT1-Blocker, Kalziumkanal-Antagonisten, Diuretika und andere Antihypertensiva (Nicht-Erstlinien-Therapie (6)). Deren Auswirkungen auf arterielle Steifigkeit in der vorliegenden Analyse in Bezug auf den bisherigen Kenntnisstand sollen im Folgenden diskutiert werden. Protogerou et al. untersuchten den Einfluss von Antihypertensiva auf arterielle Steifigkeit (116). In einer doppelt verblindeten Studie analysierten sie, wie sich die Einnahme von Atenolol und Perindopril/Indapamid auf PWV und den Blutdruck während eines Beobachtungszeitraums von 12 Monaten auswirkt (116). Eine hohe Ausgangs-PWV war mit einer geringeren Blutdrucksenkung durch die jeweilige Medikation assoziiert. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen den eingenommenen Substanzen. PWV war damit ein unabhängiger Prädiktor für das Maß der Senkung des SBD durch die antihypertensive Therapie (116).

In der vorliegenden Analyse hatten ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker den größten Einfluss aller untersuchten Medikamentengruppen. Sie hatten eine senkende Wirkung auf alle vier Steifigkeitsparameter. Diese Ergebnisse decken sich mit Erkenntnissen anderer Studien (19, 117-119). Auch wenn die meisten Studien PWV als Marker arterieller Steifigkeit messen, konnte dieser Zusammenhang auch für den Alx nachgewiesen werden (119). Mitchell et al. konnten dagegen keine signifikante Veränderung des Alx unter ACE-Hemmer-Einnahme nachweisen (117). Dennoch ist auch aufgrund der Ergebnisse der *GHS* anzunehmen, dass eine Reduktion von PWV und Alx durch RAAS-Hemmung gleichermaßen besteht.

Der Effekt von ACE-Hemmern und AT1-Blockern auf PWV und Alx ist vergleichbar (120). Eine Kombination beider Substanzen kann darüber hinaus arterielle Steifigkeit stärker reduzieren als die Monotherapie (120). Es ist jedoch zu beachten, dass aufgrund möglicher Nebenwirkungen und keiner Verbesserung des kardiovaskulären Outcomes eine Kombination in den europäischen Leitlinien nicht empfohlen wird (6). Grundsätzlich schwer zu differenzieren ist, ob das Antihypertensivum allein oder die damit verbundene Blutdrucksenkung für die Verringerung der Steifigkeitsparameter verantwortlich ist (19). Mitchell et al. gehen nach einer Untersuchung von Trandolapril und arterieller Steifigkeit, davon aus, dass bei Langzeiteinnahme eines ACE-Hemmers

die Effekte auf arterielle Steifigkeit nicht allein auf eine Senkung des arteriellen Drucks zurückzuführen sind (117). Damit kann ACE-Hemmern eine vom Blutdruck unabhängige Verbesserung der Gefäßelastizität zugeschrieben werden. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass bei hypertensiven Ratten nach vier-monatiger Gabe von AT1-Blockern (in Kombination mit einer normal-salzhaltigen Ernährung) nicht nur der mittlere arterielle Blutdruck sinkt, sondern auch der Kollagen-, Fibronektin- und Integrin-Anteil der Gefäßwand (19, 121). Damit verbessert sich auch die Elastizität. Eine Überaktivität des RAAS trägt zu einer Versteifung der Gefäßwand bei (20, 21). Durch Aktivierung von proinflammatorischen Mediatoren und die Zunahme von oxidativem Stress wirkt sich insbesondere ATII negativ auf die elastischen Bestandteile des arteriellen Systems aus (20). Außerdem werden durch ATII die vasodilatatorischen Effekte des Insulins herabgesetzt (20). Damit liegt es nahe, dass eine medikamentöse Hemmung dieser Mechanismen die Elastizität der Arterien verbessern kann, was auch anhand der hier diskutierten Analyse zu erkennen ist.

Die Einnahme von Beta-Blockern ist im vorliegenden Regressionsmodell invers mit arterieller Steifigkeit korreliert. Der Einfluss ist jedoch geringer als der von ACE-Hemmern/AT1-Blockern. Eine Differenzierung zwischen den einzelnen Substanzen wurde in dieser Arbeit nicht vorgenommen, da hier ein allgemeiner Überblick gegeben werden soll. Als Hauptgrund für die Herabsetzung arterieller Steifigkeit durch Beta-Blocker wird die Wirkung auf die Herzfrequenz herangezogen (19, 118). Beta-Blocker setzen frequenzabhängig den brachialen Blutdruck in höherem Maße herab als den zentralen, weshalb die Wellenüberlagerung abnimmt (118). In Bezug auf die zentrale Gefäßsteifigkeit scheint der Einfluss von Betablockern homogen zu sein (122). Dennoch werden Beta-Blockern mit vasodilatatorischen Eigenschaften einen größeren Einfluss auf die muskulären Widerstandsgefäße zugeschrieben (19). Dies betrifft insbesondere die periphere Pulswellenreflexion, welche durch Vasodilatation vermindert wird. Damit wird auch der Alx herabgesetzt (122). Dabei ist auch Nebivolol zu nennen, welches durch Stimulation der NO-Freisetzung und damit Vasodilatation die periphere Gefäßsteifigkeit vermindert (122). Insbesondere die periphere Gefäßsteifigkeit kann dadurch herabgesetzt werden. Koumaras et al. konnten zeigen, dass eine langfristige Senkung von PWV durch Beta-Blocker im Gegensatz zu ACE-Hemmern ausbleibt (119). Anhand der vorliegenden Ergebnisse der *GHS* ist die Annahme zu bestätigen, dass Beta-Blocker arterielle Steifigkeit grundsätzlich vermindern können. Dies kann auch mit durch die blutdrucksenkende Wirkung bedingt

sein (122). Um differenzierte Aussagen über den Nutzen von Beta-Blockern zur Reduktion von arterieller Steifigkeit treffen zu können, sollten die einzelnen Subgruppen getrennt betrachtet werden.

Kalziumkanal-Antagonisten sind in ihren Subgruppen zu betrachten: Dihydropyridine und Verapamil. Diltiazem wurde aufgrund der eher untergeordneten Relevanz im regionalen Setting aus der Analyse ausgeschlossen. In der Literatur werden Dihydropyridine als diejenigen Kalziumkanal-Antagonisten beschrieben mit dem höchsten Potenzial arterielle Steifigkeit zu verbessern (118). Der Effekt ist jedoch geringer ausgeprägt als bei ACE-Hemmern/AT1-Blockern (19). Die *CAFE*-Studie konnte keinen relevanten Unterschied für zwischen Dihydropyridin- oder Beta-Blocker-Einnahme auf die PWV finden (42). Zumindest in Bezug auf die PWV bei Männern stimmen die Ergebnisse der *GHS* nicht mit der derzeitigen Studienlage überein. Quantitativ betrachtet, wirkte sich die scheinbare Zunahme der PWV unter Dihydropyridin-Einnahme nur geringfügig aus. Ein möglicher senkender Effekt von Verapamil auf den Alx kann (bei Männern in der *GHS*), analog zur Wirkung von Beta-Blockern, durch einen senkenden Effekt auf die Herzfrequenz erklärt werden. Insgesamt sind die Auswirkungen von Kalziumkanal-Antagonisten auf arterielle Steifigkeit sehr heterogen und zeigen geschlechtsspezifische Unterschiede. Daher ist fraglich, inwieweit sie tatsächlich die arterielle Steifigkeit beeinflussen oder ob andere Einflussfaktoren wie Blutdruckänderungen oder der Herzrhythmus eine größere Rolle spielen.

Anhand der in der *GHS* erhobenen Daten haben Diuretika ein geringes, jedoch signifikantes Potenzial den Alx zu vermindern. Keinen Einfluss scheinen sie auf die PWV zu haben. Diuretika wirken entwässernd und tragen damit zur Volumenreduktion bzw. zur Vorlastsenkung bei. Senkung der Vorlast kann möglicherweise mit einer geringeren Wellenüberlagerung assoziiert sein. Die Datenlage ist diesbezüglich jedoch sehr dünn und es bedarf weiterer Differenzierungen zwischen den einzelnen Wirkmechanismen der Diuretika.

Zu den hier untersuchten Medikamentengruppen ist zu sagen, dass ACE-Hemmer/AT1-Blocker, Beta-Blocker, Kalziumkanalblocker und Diuretika Determinanten arterieller Steifigkeit sein können, jedoch in deutlich unterschiedlichen Ausmaßen. Dabei sind ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten die einzigen Substanzen, die auf die mechanischen Eigenschaften und den Aufbau der Gefäßwand Einfluss

nehmen und so arterielle Steifigkeit nachhaltig beeinflussen können (10). Die anderen Substanzklassen wirken rein über die Hämodynamik (den peripheren Gefäßwiderstand, die Auswurfleistung des Herzens oder die Vorlast) und damit eher sekundär auf die gemessene arterielle Steifigkeit (10). Der Entwicklung neuer medikamentöser Therapieansätze in Bezug auf die Erhaltung der elastischen Wandstruktur der Arterien unabhängig von kardiovaskulären Komorbiditäten bleibt entgegenzusehen.

Die hier beschriebene Analyse unterlag einiger Limitationen und Schwächen.

Zum einen sind diese auf der gewählten Methode zur Messung arterieller Steifigkeit begründet. Oszillometrische Verfahren liefern zwar basierend auf einigen Studienergebnissen vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf PWV und Alx, dennoch war dies eine der ersten großen Studien, welche den *Vascular Explorer* verwendete, um Referenzwerte zu ermitteln. Daher ist ein Vergleich von Referenzbereichen anderer Autoren, welche häufig auf tonometrischen Verfahren beruhen, erschwert. Weitere Analysen werden notwendig sein, um die hier ermittelten Referenzbereiche zu validieren, bevor eine verlässliche Anwendung auf die Allgemeinbevölkerung stattfinden kann.

Weiterhin sollten auch die Referenzbereiche des brAlx bei Männern kritisch hinterfragt werden, da zum Teil deutliche Diskrepanzen zu vergleichbaren Studien zu sehen waren.

Für die Beurteilung des kardiovaskulären Risikos durch arterielle Steifigkeit kann die vorliegende Arbeit nur als Orientierung dienen. Die Steifigkeitsparameter wurden nur an einem Zeitpunkt gemessen und weitere Daten in Bezug auf die kardiovaskuläre Gesundheit erhoben. In der vorliegenden Arbeit wurde kein Follow-up betrachtet. Daher kann keine Auskunft über etwaige Outcomes wie die Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse etc. gegeben werden.

Die Gesamtkohorte wies zwar ein nahezu ausgeglichenes Geschlechterverhältnis auf, jedoch können keine Aussagen über die Verteilung der Steifigkeitsparameter für Individuen unter 40 Jahren gemacht werden. In der Referenzgruppe war die Gruppe der 70-80 – Jährigen eher unterrepräsentiert. Daher sind die Referenzbereiche in dieser Altersgruppe besonders zu hinterfragen.

Der Einfluss spezifischer medikamentöser Therapien auf arterielle Steifigkeit sollte zur besseren Beurteilung in gesonderten Studien untersucht werden, um so auch

Subgruppen und pathophysiologische Mechanismen genauer betrachten zu können. Dies war nicht primär eine Fragestellung in dieser Analyse.

Eine der Stärken der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung eines sehr großen Kollektivs im Rahmen der *GHS*, einer bevölkerungs-basierten Kohortenstudie. Es gibt nur wenige in ihrer Probandenzahl vergleichbare Studien zu diesem Thema. Damit kann der Anspruch erhoben werden, dass die Daten repräsentativ für die Gesamtbevölkerung sein können. Im Rahmen des Studienverlaufs der *GHS* wurden eine Vielzahl an Daten bzgl. der kardiovaskulären Gesundheit der Teilnehmenden erhoben. Diese konnten durch statistische Analysen auf ihre Zusammenhänge mit arterieller Steifigkeit hin untersucht werden.

Die Untersuchungen wurden standardisiert nach internen SOPs von geschultem Personal durchgeführt, um eine Verlässlichkeit des Datensatzes zu gewährleisten.

In Bezug auf die hier ermittelten Referenzwerte ist zu sagen, dass in kaum einer anderen Analyse die Ausschlusskriterien so weitgreifend festgelegt wurden. So konnte eine Referenzgruppe gebildet werden ohne das Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren oder Komorbiditäten. Dementsprechend war das kardiovaskuläre Gesamtrisiko dieser Referenzgruppe geringer als in vergleichbaren Analysen. Außerdem wurden die Daten sowohl alters- als auch geschlechtsspezifisch betrachtet. Dies ermöglicht eine differenzierte Interpretation in Bezug auf die Entwicklung arterieller Steifigkeit mit zunehmendem Lebensalter und v.a. eine Differenzierung zwischen Männern und Frauen. Dies wurde in bisherigen Studien kaum berücksichtigt, obwohl maßgebliche Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern von einigen Autoren propagiert werden.

6 Zusammenfassung

Eine zunehmende arterielle Steifigkeit gilt als Prädiktor für künftige kardiovaskuläre Ereignisse. Der Goldstandard zur Quantifizierung der arteriellen Steifigkeit ist die Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit, also der Geschwindigkeit, mit der sich die Pulswelle im arteriellen System ausbreitet. Ein weiterer Ansatz ist die Analyse der Pulswellenreflexion im arteriellen Gefäßbaum ausgedrückt durch den Augmentationsindex. Weder für PWV noch für Alx existieren zum aktuellen Zeitpunkt allgemeingültige und geschlechtsspezifische Referenzwerte, die übertragbar auf die gesunde Normalbevölkerung sind. Dies ist notwendig, um die Messung arterieller Steifigkeit im klinischen Alltag anwendbar zu machen.

Hauptziel dieser Arbeit war es, Referenzwerte für eine gesunde Bevölkerungsgruppe für PWV und Alx zu ermitteln. Hierzu wurde eine Subgruppe mit 1.844 Personen ausgehend vom Studienkollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie gebildet, die frei von kardiovaskulären Erkrankungen, COPD oder malignen Erkrankungen war. Weiteres Ausschlusskriterium war das Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren. Weiterführend wurde der Zusammenhang von arterieller Steifigkeit mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen untersucht. Ob und inwieweit diese Faktoren Einfluss auf arterielle Steifigkeit nehmen, wurde in multivariablen, linearen Regressionsmodellen untersucht.

Die PWV wurde aortal und carotis-femoral bestimmt; der Alx aortal und brachial ermittelt. Die Parameter arterieller Steifigkeit wurden oszillometrisch mittels des *Vascular Explorer (Enverdis, Deutschland)* bestimmt, in liegender Position mittels einer Manschette am Oberarm. Als obere Grenze des Referenzbereichs wurde das 95.-Perzentil der Referenzgruppe festgelegt. Leichte, moderate und schwere Abweichungen wurden davon ausgehend eingegrenzt. Die Referenzwerte wurden für Männer und Frauen getrennt ermittelt und für die jeweilige Lebensdekade über eine Alterspanne von insgesamt 40 Jahren.

Es zeigten sich zum Teil deutliche Unterschiede arterieller Steifigkeit und Wellenreflexion zwischen Männern und Frauen. Frauen scheinen demnach steifere Gefäße zu haben. Die physiologischen und pathophysiologischen Unterschiede im Steifigkeitsverhalten der Gefäße sind noch nicht abschließend geklärt und bedürfen weiterer Untersuchungen. Die Notwendigkeit Messwerte für arterielle Steifigkeit für

beide Geschlechter getrennt zu betrachten, wird jedoch deutlich. Hierin liegt eine der Stärken dieser Arbeit. Die ermittelten Referenzwerte für cfPWV lagen bei Frauen jeder Altersgruppe und bei Männern ab dem 50.-Lebensjahr über dem Cut-off-Wert von 10 m/s, den die Leitlinie für arterielle Hypertonie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Europäischen Gesellschaft für Hypertension vorschlägt. Dies ist beachtlich, da sich diese Leitlinie auf Personen mit arterieller Hypertonie bezieht, während die hier betrachtete Subgruppe frei von jeglichen kardiovaskulären Risikofaktoren war.

Für die PWV konnten die ermittelten Referenzwerte im Vergleich neben bisherigen Arbeiten bestehen. Es konnte die Annahme bestätigt werden, dass PWV und Alx nicht als austauschbare Parameter arterieller Steifigkeit fungieren sollten. Sie basieren auf unterschiedlichen pathophysiologischen Überlegungen. Die ermittelten Referenzwerte für brAlx bedürfen weiterer Untersuchungen in Bezug auf ihre Plausibilität.

Für die arterielle Hypertonie und das Rauchen ergaben sich positive Zusammenhänge mit PWV und Alx. Nach Einbeziehung von Interaktionen konnte für Diabetes mellitus kein Zusammenhang mit den Steifigkeitsparametern gefunden werden – wohl aber ein inverser Zusammenhang bei an Diabetes mellitus erkrankten Personen unter ACE-Hemmer-/AT1-Blocker-Einnahme. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wie auch Betablocker die arterielle Steifigkeit verringern können.

Ziel weiterer Forschung soll es sein, die hier beschriebenen Ergebnisse in Bezug auf ihren Vorhersagewert für kardiovaskuläre Ereignisse zu evaluieren. Ist eine Abweichung von den hier festgelegten Referenzwerten im Rahmen einer Langzeitbeobachtung tatsächlich mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert? Ein weiterer Ansatz für zukünftige Untersuchungen kann der Einfluss verschiedener Medikamentenklassen auf arterielle Steifigkeit sein. Im Hinblick auf prognostische und therapeutische Ansätze sind weitere Untersuchungen notwendig.

7 Literaturverzeichnis

1. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney international*. 2012;82(4):388-400.
2. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(1):1-13.
3. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(13):1318-27.
4. 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 + Online Supplement.
5. Joseph P, Leong D, McKee M, Anand SS, Schwalm JD, Teo K, et al. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1: The Epidemiology and Risk Factors. *Circulation research*. 2017;121(6):677-94.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal*. 2018;39(33):3021-104.
7. 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.
8. Pape H-C, Kurtz A, Silvernagl S. *Physiologie*. 9. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2019.
9. Laurent S, Boutouyrie P. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. *Circulation research*. 2015;116(6):1007-21.
10. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(9):1237-63.
11. Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos C. *McDonald's Blood Flow in Arteries, Sixth Edition: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*: CRC Press; 2011.
12. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(14):1511-22.
13. Gosling RG, Budge MM. Terminology for describing the elastic behavior of arteries. *Hypertension*. 2003;41(6):1180-2.
14. Bergel DH. The static elastic properties of the arterial wall. *The Journal of physiology*. 1961;156(3):445-57.
15. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):507-32.

16. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(5):932-43.
17. Belz GG. Elastic properties and Windkessel function of the human aorta. *Cardiovascular drugs and therapy*. 1995;9(1):73-83.
18. Westerhof N, Lankhaar JW, Westerhof BE. The arterial Windkessel. *Medical & biological engineering & computing*. 2009;47(2):131-41.
19. Boutouyrie P, Lacolley P, Briet M, Regnault V, Stanton A, Laurent S, et al. Pharmacological modulation of arterial stiffness. *Drugs*. 2011;71(13):1689-701.
20. Dumor K, Shoemaker-Moyle M, Nistala R, Whaley-Connell A. Arterial Stiffness in Hypertension: an Update. *Current hypertension reports*. 2018;20(8):72.
21. Aroor AR, Demarco VG, Jia G, Sun Z, Nistala R, Meininger GA, et al. The role of tissue Renin-Angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Frontiers in endocrinology*. 2013;4:161.
22. Scuteri A, Brancati AM, Gianni W, Assisi A, Volpe M. Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study. *J Hypertens*. 2005;23(6):1211-6.
23. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004;43(6):1239-45.
24. Girerd X, Laurent S, Pannier B, Asmar R, Safar M. Arterial distensibility and left ventricular hypertrophy in patients with sustained essential hypertension. *American heart journal*. 1991;122(4 Pt 2):1210-4.
25. Bouthier JD, De Luca N, Safar ME, Simon AC. Cardiac hypertrophy and arterial distensibility in essential hypertension. *American heart journal*. 1985;109(6):1345-52.
26. Guelen I, Mattace-Raso FU, van Popele NM, Westerhof BE, Hofman A, Witteman JC, et al. Aortic stiffness and the balance between cardiac oxygen supply and demand: the Rotterdam Study. *J Hypertens*. 2008;26(6):1237-43.
27. Sun C-K. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness. *Integr Blood Press Control*. 2013;6:27-38.
28. Cho JY, Kim KH. Evaluation of Arterial Stiffness by Echocardiography: Methodological Aspects. *Chonnam medical journal*. 2016;52(2):101-6.
29. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445-8.
30. Chirinos JA. Arterial stiffness: basic concepts and measurement techniques. *Journal of cardiovascular translational research*. 2012;5(3):243-55.
31. Middeke M. Otto Frank, der Dynamiker. *Dtsch med Wochenschr*. 2012;137(51/52):2706-11.
32. Townsend RR. Arterial Stiffness: Recommendations and Standardization. *Pulse (Basel, Switzerland)*. 2017;4(Suppl 1):3-7.
33. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2002;95(2):67-74.
34. Yasmin, Brown MJ. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 1999;92(10):595-600.
35. Weber T, Ammer M, Rammer M, Adji A, O'Rourke MF, Wassertheurer S, et al. Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends

- critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement. *J Hypertens*. 2009;27(8):1624-30.
36. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation*. 2004;109(2):184-9.
 37. Vermeersch SJ, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Van Bortel LM, Gillebert TC, Verdonck PR, et al. Distance measurements for the assessment of carotid to femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2009;27(12):2377-85.
 38. Huybrechts SA, Devos DG, Vermeersch SJ, Mahieu D, Achten E, de Backer TL, et al. Carotid to femoral pulse wave velocity: a comparison of real travelled aortic path lengths determined by MRI and superficial measurements. *J Hypertens*. 2011;29(8):1577-82.
 39. Wilkinson IB, McEniery CM, Schillaci G, Boutouyrie P, Segers P, Donald A, et al. ARTERY Society guidelines for validation of non-invasive haemodynamic measurement devices: Part 1, arterial pulse wave velocity. *Artery Research*. 2010;4(2):34-40.
 40. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Tanaka H. Age-associated elongation of the ascending aorta in adults. *JACC Cardiovascular imaging*. 2008;1(6):739-48.
 41. Nurnberger J, Michalski R, Turk TR, Opazo Saez A, Witzke O, Kribben A. Can arterial stiffness parameters be measured in the sitting position? *Hypertens Res*. 2011;34(2):202-8.
 42. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119(17):2408-16.
 43. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(9):1753-60.
 44. Fantin F, Mattocks A, Bulpitt CJ, Banya W, Rajkumar C. Is augmentation index a good measure of vascular stiffness in the elderly? *Age and ageing*. 2007;36(1):43-8.
 45. Kohara K, Tabara Y, Oshiumi A, Miyawaki Y, Kobayashi T, Miki T. Radial augmentation index: a useful and easily obtainable parameter for vascular aging. *American journal of hypertension*. 2005;18(1 Pt 2):11s-4s.
 46. Mitchell GF, Guo CY, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Cross-sectional correlates of increased aortic stiffness in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;115(20):2628-36.
 47. 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.
 48. Tomiyama H, Hashimoto H, Hirayama Y, Yambe M, Yamada J, Koji Y, et al. Synergistic acceleration of arterial stiffening in the presence of raised blood pressure and raised plasma glucose. *Hypertension*. 2006;47(2):180-8.
 49. van Trijp MJ, Bos WJ, Uiterwaal CS, Oren A, Vos LE, Grobbee DE, et al. Determinants of augmentation index in young men: the ARYA study. *European journal of clinical investigation*. 2004;34(12):825-30.
 50. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *Jama*. 2012;308(9):875-81.
 51. Doonan RJ, Hausvater A, Scallan C, Mikhailidis DP, Pilote L, Daskalopoulou SS. The effect of smoking on arterial stiffness. *Hypertens Res*. 2010;33(5):398-410.

52. Camplain R, Meyer ML, Tanaka H, Palta P, Agarwal SK, Aguilar D, et al. Smoking Behaviors and Arterial Stiffness Measured by Pulse Wave Velocity in Older Adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American journal of hypertension*. 2015.
53. Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension*. 2003;41(1):183-7.
54. Aoun S, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Diabetes mellitus and renal failure: effects on large artery stiffness. *J Hum Hypertens*. 2001;15(10):693-700.
55. Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, Havlik R, Pahor M, Lakatta E, et al. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension*. 2001;38(3):429-33.
56. Zoppini G, Bergamini C, Trombetta M, Sabbagh L, Dauriz M, Mantovani A, et al. Increased aortic stiffness index in patients with type 1 diabetes without cardiovascular disease compared to controls. *Journal of endocrinological investigation*. 2019;42(9):1109-15.
57. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension*. 2009;54(6):1328-36.
58. Lee YH, Shin MH, Choi JS, Rhee JA, Nam HS, Jeong SK, et al. HbA1c is significantly associated with arterial stiffness but not with carotid atherosclerosis in a community-based population without type 2 diabetes: The Dong-gu study. *Atherosclerosis*. 2016;247:1-6.
59. Liang J, Zhou N, Teng F, Zou C, Xue Y, Yang M, et al. Hemoglobin A1c levels and aortic arterial stiffness: the Cardiometabolic Risk in Chinese (CRC) study. *PLoS One*. 2012;7(8):e38485.
60. Petersen KS, Blanch N, Keogh JB, Clifton PM. Effect of weight loss on pulse wave velocity: systematic review and meta-analysis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015;35(1):243-52.
61. Budimir D, Jeroncic A, Gunjaca G, Rudan I, Polasek O, Boban M. Sex-specific association of anthropometric measures of body composition with arterial stiffness in a healthy population. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2012;18(2):Cr65-71.
62. Chung JW, Lee YS, Kim JH, Seong MJ, Kim SY, Lee JB, et al. Reference values for the augmentation index and pulse pressure in apparently healthy Korean subjects. *Korean circulation journal*. 2010;40(4):165-71.
63. Wang X, Du Y, Fan L, Ye P, Yuan Y, Lu X, et al. Relationships between HDL-C, hs-CRP, with central arterial stiffness in apparently healthy people undergoing a general health examination. *PLoS One*. 2013;8(12):e81778.
64. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9491):1059-62.
65. Satoh H, Kishi R, Tsutsui H. Metabolic syndrome is a significant and independent risk factor for increased arterial stiffness in Japanese subjects. *Hypertens Res*. 2009;32(12):1067-71.
66. Chen L, Zhu W, Mai L, Fang L, Ying K. The association of metabolic syndrome and its components with brachial-ankle pulse wave velocity in south China. *Atherosclerosis*. 2015;240(2):345-50.
67. Alderman MH. Blood pressure management: individualized treatment based on absolute risk and the potential for benefit. *Annals of internal medicine*. 1993;119(4):329-35.

68. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-41.
69. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999;33(5):1111-7.
70. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113(5):657-63.
71. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505-11.
72. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(7):636-46.
73. 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.
74. Cho SW, Kim BK, Kim JH, Byun YS, Goh CW, Rhee KJ, et al. Non-invasively measured aortic wave reflection and pulse pressure amplification are related to the severity of coronary artery disease. *Journal of cardiology*. 2013;62(2):131-7.
75. Dart AM, Gatzka CD, Kingwell BA, Willson K, Cameron JD, Liang YL, et al. Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives. *Hypertension*. 2006;47(4):785-90.
76. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016;37(29):2315-81.
77. Gaus W, Muche R. *Medizinische Statistik - Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe*. 2. überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Schattauer; 2014.
78. 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.
79. Baier D, Teren A, Wirkner K, Loeffler M, Scholz M. Parameters of pulse wave velocity: determinants and reference values assessed in the population-based study LIFE-Adult. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2018;107(11):1050-61.
80. Gomez-Sanchez M, Patino-Alonso MC, Gomez-Sanchez L, Recio-Rodriguez JI, Rodriguez-Sanchez E, Maderuelo-Fernandez JA, et al. Reference values of arterial stiffness parameters and their association with cardiovascular risk factors in the Spanish population. The EVA Study. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2020;73(1):43-52.

81. Baldo MP, Cunha RS, Molina M, Chor D, Griep RH, Duncan BB, et al. Carotid-femoral pulse wave velocity in a healthy adult sample: The ELSA-Brasil study. *Int J Cardiol.* 2018;251:90-5.
82. 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.
83. Wild PS, Zeller T, Beutel M, Blettner M, Dugi KA, Lackner KJ, et al. [The Gutenberg Health Study]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* 2012;55(6-7):824-9.
84. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama.* 2013;310(20):2191-4.
85. European Medicines Agency. Guideline for good clinical practice E6(R1) 2002 [zitiert am 28.06.2020]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical-practice_en.pdf.
86. Hoffmann W, Latza U, Terschüren C. [Guidelines and recommendations for ensuring Good Epidemiological Practice (GEP) -- revised version after evaluation]. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*. 2005;67(3):217-25.
87. Baulmann J, Schillings U, Rickert S, Uen S, Dusing R, Illyes M, et al. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J Hypertens.* 2008;26(3):523-8.
88. Enverdis medical solutions GmbH, Deutschland. *Vascular Explorer, Manual* [zitiert am 30.06.2020]. Available from: <https://www.enverdis.com/wp-content/uploads/delightful-downloads/2018/10/AbiAix.manual.pdf>.
89. Enverdis medical solutions GmbH, Deutschland. *Vascular Explorer, Product Sheet 2013* [zitiert am 30.06.2020]. Available from: https://www.enverdis.com/wp-content/uploads/delightful-downloads/2014/05/VaE_Produktblatt_en.pdf.
90. Tomlinson LA. Methods for assessing arterial stiffness: technical considerations. *Current opinion in nephrology and hypertension.* 2012;21(6):655-60.
91. 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.
92. Teren A, Beutner F, Wirkner K, Löffler M, Scholz M. Relationship Between Determinants of Arterial Stiffness Assessed by Diastolic and Suprasystolic Pulse Oscillometry: Comparison of Vicorder and Vascular Explorer. *Medicine.* 2016;95(10):e2963.
93. Shimizu M, Kario K. Role of the augmentation index in hypertension. *Therapeutic advances in cardiovascular disease.* 2008;2(1):25-35.
94. Segers P, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Vermeersch SJ, De Bacquer D, Van Bortel LM, et al. Noninvasive (input) impedance, pulse wave velocity, and wave reflection in healthy middle-aged men and women. *Hypertension.* 2007;49(6):1248-55.
95. Gatzka CD, Kingwell BA, Cameron JD, Berry KL, Liang YL, Dewar EM, et al. Gender differences in the timing of arterial wave reflection beyond differences in body height. *J Hypertens.* 2001;19(12):2197-203.
96. Oneglia A, Nelson MD, Merz CNB. Sex Differences in Cardiovascular Aging and Heart Failure. *Current heart failure reports.* 2020;17(6):409-23.
97. Zaydun G, Tomiyama H, Hashimoto H, Arai T, Koji Y, Yambe M, et al. Menopause is an independent factor augmenting the age-related increase in arterial stiffness in the early postmenopausal phase. *Atherosclerosis.* 2006;184(1):137-42.

98. London GM, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Stimpel M. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure. Role of body height. *Hypertension*. 1995;26(3):514-9.
99. Smulyan H, Asmar RG, Rudnicki A, London GM, Safar ME. Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(5):1374-80.
100. Bortolotto LA, Hanon O, Franconi G, Boutouyrie P, Legrain S, Girerd X. The aging process modifies the distensibility of elastic but not muscular arteries. *Hypertension*. 1999;34(4 Pt 2):889-92.
101. Choi CU, Kim EJ, Kim SH, Shin SY, Choi UJ, Kim JW, et al. Differing effects of aging on central and peripheral blood pressures and pulse wave velocity: a direct intraarterial study. *J Hypertens*. 2010;28(6):1252-60.
102. Mangoni AA, Mircoli L, Giannattasio C, Ferrari AU, Mancia G. Heart rate-dependence of arterial distensibility in vivo. *J Hypertens*. 1996;14(7):897-901.
103. 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.
104. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet (London, England)*. 2006;368(9536):647-58.
105. Li H, Srinivasan SR, Berenson GS. Comparison of the measures of pulsatile arterial function between asymptomatic younger adult smokers and former smokers: the Bogalusa Heart Study. *American journal of hypertension*. 2006;19(9):897-901.
106. Brunner EJ, Shipley MJ, Ahmadi-Abhari S, Tabak AG, McEniery CM, Wilkinson IB, et al. Adiposity, Obesity, and Arterial Aging. *Hypertension*. 2015;66(2):294-300.
107. Logan JG, Kang H, Kim S, Duprez D, Kwon Y, Jacobs DR, Jr., et al. Association of obesity with arterial stiffness: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Vascular medicine (London, England)*. 2020;25(4):309-18.
108. Brown NK, Zhou Z, Zhang J, Zeng R, Wu J, Eitzman DT, et al. Perivascular adipose tissue in vascular function and disease: a review of current research and animal models. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2014;34(8):1621-30.
109. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2019;41(3):407-77.
110. Rey-García J, Townsend RR. Large Artery Stiffness: A Companion to the 2015 AHA Science Statement on Arterial Stiffness. *Pulse (Basel, Switzerland)*. 2021;9(1-2):1-10.
111. D'Elia L, La Fata E, Iannuzzi A, Rubba PO. Effect of statin therapy on pulse wave velocity: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical and experimental hypertension (New York, NY : 1993)*. 2018;40(7):601-8.
112. Tsao CW, Lyass A, Larson MG, Levy D, Hamburg NM, Vita JA, et al. Relation of Central Arterial Stiffness to Incident Heart Failure in the Community. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(11).
113. Fok H, Guilcher A, Li Y, Brett S, Shah A, Clapp B, et al. Augmentation pressure is influenced by ventricular contractility/relaxation dynamics: novel mechanism of reduction of pulse pressure by nitrates. *Hypertension*. 2014;63(5):1050-5.

114. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
115. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2021;42(36):3599-726.
116. Protogerou A, Blacher J, Stergiou GS, Achimastos A, Safar ME. Blood pressure response under chronic antihypertensive drug therapy: the role of aortic stiffness in the REASON (Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(5):445-51.
117. Mitchell GF, Dunlap ME, Warnica W, Ducharme A, Arnold JM, Tardif JC, et al. Long-term trandolapril treatment is associated with reduced aortic stiffness: the prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition hemodynamic substudy. *Hypertension*. 2007;49(6):1271-7.
118. Janic M, Lunder M, Sabovic M. Arterial stiffness and cardiovascular therapy. *BioMed research international*. 2014;2014:621437.
119. Koumaras C, Tziomalos K, Stavrinou E, Katsiki N, Athyros VG, Mikhailidis DP, et al. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and beta-blockers on markers of arterial stiffness. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2014;8(2):74-82.
120. Mahmud A, Feely J. Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonist is comparable with and additive to ACE inhibition. *American journal of hypertension*. 2002;15(4 Pt 1):321-5.
121. Labat C, Lacolley P, Lajemi M, de Gasparo M, Safar ME, Benetos A. Effects of valsartan on mechanical properties of the carotid artery in spontaneously hypertensive rats under high-salt diet. *Hypertension*. 2001;38(3):439-43.
122. Mahmud A, Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *American journal of hypertension*. 2008;21(6):663-7.

8 Anhang

8.1 Multivariables, lineares Regressionsmodell

8.1.1 Multivariable, lineare Regression – aoPWV als abhängige Variable

Tabelle 8 aoPWV: Multivariable, lineare Regression

aoPWV	Männer (R ² = 0,16)			Frauen (R ² = 0,06)		
	β (95 % KI)		p-Werte	β (95 % KI)		p-Werte
[m/s]	[SD]	[m/s]		[SD]		
Alter [10 Jahre]	0,33 (0,29/0,36)	0,23 (0,21/0,25)	< 0,0001	0,21 (0,15/0,27)	0,15 (0,1/0,19)	< 0,0001
HF [10/min]	-0,12 (-0,15/-0,093)	-0,085 (-0,11/-0,065)	< 0,0001	-0,12 (-0,17/-0,076)	-0,087 (-0,12/-0,053)	< 0,0001
Adipositas (j)	0,091 (0,018/0,16)	0,064 (0,012/0,12)	0,015	-0,08 (-0,19/0,032)	-0,056 (-0,14/0,022)	0,16
Diabetes mellitus (j)	0,18 (0,085/0,28)	0,13 (0,06/0,2)	0,00025	0,34 (0,17/0,51)	0,24 (0,12/0,36)	< 0,0001
Rauchen (j)	0,39 (0,3/0,47)	0,27 (0,21/0,33)	< 0,0001	0,39 (0,25/0,53)	0,27 (0,17/0,37)	< 0,0001
aHT (j)	0,61 (0,53/0,69)	0,43 (0,37/0,48)	< 0,0001	0,57 (0,45/0,69)	0,4 (0,31/0,49)	< 0,0001
Dyslipidämie (j)	0,061 (-0,0036/0,13)	0,043 (-0,0025/0,089)	0,064	-0,054 (-0,16/0,048)	-0,038 (-0,11/0,034)	0,3
FA pos. auf MI/Stroke (j)	0,04 (-0,034/0,11)	0,028 (-0,024/0,08)	0,29	0,13 (0,021/0,23)	0,089 (0,015/0,16)	0,019
MI (j)	0,13 (-0,053/0,31)	0,089 (-0,037/0,21)	0,17	0,13 (-0,28/0,53)	0,089 (-0,2/0,37)	0,54
Stroke (j)	-0,00095 (-0,19/0,18)	-0,00067 (-0,13/0,13)	0,99	-0,32 (-0,67/0,024)	-0,23 (-0,47/0,017)	0,068
VHFli (j)	-0,98 (-0,26/0,06)	-0,069 (-0,18/0,042)	0,22	-0,063 (-0,35/0,22)	-0,044 (-0,25/0,16)	0,67
pAVK (j)	0,015 (-0,14/0,17)	0,01 (-0,1/0,12)	0,85	0,11 (-0,12/0,33)	0,074 (-0,086/0,23)	0,36
KHK (j)	-0,026 (-0,17/0,12)	-0,018 (-0,12/0,082)	0,72	-0,42 (-0,72/-0,13)	-0,3 (-0,51/-0,087)	0,0055
HI (j)	-0,34 (-0,56/-0,11)	-0,24 (-0,4/-0,077)	0,0036	0,065 (-0,26/0,39)	0,045 (-0,18/0,27)	0,7
Antihypertensiva (j)	0,25 (-0,069/0,56)	0,17 (-0,049/0,39)	0,13	0,21 (-0,27/0,69)	0,14 (-0,19/0,48)	0,4
Diuretika (j)	0,049 (-0,097/0,2)	0,035	0,51	-0,11 (-0,32/0,1)	-0,076 (-0,22/0,07)	0,31

Beta-Blocker (j)	-0,15 (-0,24/-0,058)	(-0,068/0,14) -0,11 (-0,17/-0,04)	0,0015	-0,11 (-0,24/0,027)	-0,074 (-0,17/0,019)	0,12
Dihydropyridine (j)	0,14 (0,035/0,25)	0,1 (0,024/0,18)	0,0098	0,047 (-0,13/0,22)	0,033 (-0,088/0,15)	0,59
Verapamil (j)	-0,32 (-0,77/0,14)	-0,22 (-0,54/0,096)	0,17	0,43 (-0,14/0,99)	0,3 (-0,1/0,7)	0,14
ACE-Hemmer/AT1-Blocker (j)	-0,29 (-0,37/-0,21)	-0,2 (-0,26/-0,15)	<0,0001	-0,29 (-0,42/-0,17)	-0,21 (-0,29/-0,12)	< 0,0001
HRT (j)	-	-	-	-0,1 (-0,25/0,046)	-0,07 (-0,17/0,032)	0,18
OK (j)	-	-	-	-0,11 (-0,57/0,36)	-0,074 (-0,4/0,25)	0,66
Menopause (j)	-	-	-	0,2 (0,00093/0,4)	0,14 (0,00065/0,28)	0,049

Die Schätzer (β) sind in m/s und als Standardabweichung (SD) angegeben. Es ist das letzte, vollständige Modell der stufenweisen multivariablen, linearen Regression dargestellt. Signifikante Werte (definiert als $p < 0,05$) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet. KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz, aHT = arterielle Hypertonie, FA pos. = positive Familienanamnese, MI = Myokardinfarkt, Stroke = Schlaganfall, VHFli = Vorhofflimmern, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK = koronare Herzerkrankung, HI = Herzinsuffizienz, OK = orale Kontrazeptiva

8.1.2 Multivariable, lineare Regression – cfPWV als abhängige Variable

Tabelle 9 cfPWV: Multivariable, lineare Regression

cfPWV	Männer ($R^2 = 0,17$)			Frauen ($R^2 = 0,083$)		
	β (95 % KI)		p-Werte	β (95 % KI)		p-Werte
[m/s]	[SD]	[m/s]		[SD]		
Alter [10 Jahre]	0,5 (0,46/0,55)	0,24 (0,22/0,27)	< 0,0001	0,37 (0,28/0,45)	0,18 (0,14/0,22)	< 0,0001
HF [10/min]	-0,18 (-0,22/-0,14)	-0,087 (-0,11/-0,066)	< 0,0001	-0,24 (-0,31/-0,18)	-0,12 (-0,15/-0,085)	< 0,0001
Adipositas (j)	0,14 (0,036/0,25)	0,069 (0,017/0,12)	0,0087	-0,17 (-0,33/-0,015)	-0,085 (-0,16/-0,0072)	0,032
Diabetes mellitus (j)	0,28 (0,13/0,42)	0,13 (0,064/0,2)	0,00015	0,43 (0,18/0,67)	0,21 (0,09/0,32)	0,00055
Rauchen (j)	0,59 (0,47/0,71)	0,29 (0,23/0,34)	< 0,0001	0,66 (0,46/0,86)	0,32 (0,22/0,42)	< 0,0001
aHT (j)	0,91 (0,8/1,03)	0,44 (0,39/0,5)	< 0,0001	0,94 (0,76/1,11)	0,45 (0,37/0,54)	< 0,0001
Dyslipidämie (j)	0,083 (-0,012/0,18)	0,04 (-0,0056/0,086)	0,085	-0,0019 (-0,14/0,15)	-0,00093 (-0,069/0,071)	0,98
FA pos. auf MI/Stroke (j)	0,04 (-0,068/0,15)	0,019 (-0,033/0,071)	0,47	0,21 (0,063/0,36)	0,1 (0,031/0,18)	0,0054

MI (j)	0,27 (0,0055/0,53)	0,13 (0,0027/0,26)	0,045	0,34 (-0,25/0,93)	0,16 (-0,12/0,45)	0,26
Stroke (j)	-0,07 (-0,34/0,2)	-0,034 (-0,16/0,096)	0,61	-0,26 (-0,76/0,25)	-0,12 (-0,37/0,12)	0,32
VHFli (j)	-0,051 (-0,28/0,18)	-0,025 (-0,14/0,087)	0,67	-0,24 (-0,64/0,17)	-0,12 (-0,31/0,082)	0,25
pAVK (j)	0,058 (-0,16/0,28)	0,028 (-0,079/0,14)	0,6	0,16 (-0,16/0,48)	0,078 (-0,078/0,23)	0,33
KHK (j)	-0,0018 (-0,21/0,21)	-0,00088 (-0,1/0,1)	0,99	-0,6 (-1,03/-0,17)	-0,29 (-0,5/-0,084)	0,0061
HI (j)	-0,42 (-0,75/-0,088)	-0,2 (-0,37/-0,042)	0,013	0,22 (-0,24/0,69)	0,11 (-0,12/0,33)	0,35
Antihypertensive (j)	0,33 (-0,12/0,79)	0,16 (-0,06/0,38)	0,15	0,5 (-0,2/1,19)	0,24 (-0,095/0,58)	0,16
Diuretika (j)	0,056 (-0,16/0,27)	0,027 (-0,076/0,13)	0,6	-0,2 (-0,5/0,1)	-0,095 (-0,24/0,049)	0,2
Beta-Blocker (j)	-0,24 (-0,37/-0,1)	-0,11 (-0,18/-0,05)	0,00058	-0,19 (-0,38/-0,0018)	-0,09 (-0,18/-0,00088)	0,052
Dihydropyridine (j)	0,17 (0,014/0,33)	0,084 (0,0068/0,16)	0,033	0,041 (-0,2/0,29)	0,02 (-0,099/0,14)	0,74
Verapamil (j)	-0,4 (-1,06/0,27)	-0,19 (-0,52/0,13)	0,25	0,49 (-0,3/1,29)	0,24 (-0,14/0,62)	0,22
ACE-Hemmer/AT1-Blocker (j)	-0,42 (-0,54/-0,3)	-0,2 (-0,26/-0,14)	< 0,0001	-0,46 (-0,64/-0,28)	-0,22 (-0,31/-0,14)	< 0,0001
HRT (j)	-	-		-0,16 (-0,37/0,049)	-0,077 (0,18/0,024)	0,14
OK (j)	-	-		-0,15 (-0,81/0,51)	-0,073 (-0,39/0,25)	0,65
Menopause (j)	-	-		0,28 (0,0013/0,57)	0,14 (0,00065/0,27)	0,049

Die Schätzer (β) sind in m/s und als Standardabweichung (SD) angegeben. Es ist das letzte, vollständige Modell der stufenweisen multivariablen, linearen Regression dargestellt. Signifikante Werte (definiert als $p < 0,05$) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet. KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz, aHT = arterielle Hypertonie, FA pos. = positive Familienanamnese, MI = Myokardinfarkt, Stroke = Schlaganfall, VHFli = Vorhofflimmern, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK = koronare Herzerkrankung, HI = Herzinsuffizienz, OK = orale Kontrazeptiva

8.1.3 Multivariable, lineare Regression – aoAlx als abhängige Variable

Tabelle 10 aoAlx: Multivariable, lineare Regression

aoAlx	Männer (R ² = 0,39)			Frauen (R ² = 0,19)		
	β (95 % KI)		p-Werte	β (95 % KI)		p-Werte
	[%]	[SD]		[%]	[SD]	
Alter [10 Jahre]	3,46 (3,23/3,69)	0,31 (0,29/0,33)	< 0,0001	2,01 (1,65/2,38)	0,18 (0,15/0,21)	< 0,0001
HF [10/min]	-3,49 (-3,69/-3,3)	-0,31 (-0,33/-0,3)	< 0,0001	-2,86 (-3,14/-2,59)	-0,26 (-0,28/-0,23)	< 0,0001
Körpergröße [10cm]	-2,43 (-2,74/-2,12)	-0,22 (-0,25/-0,19)	< 0,0001	-1,56 (-1,99/-1,13)	-0,14 (-0,18/-0,1)	< 0,0001
Adipositas (j)	-1,66 (-2,16/-1,17)	-0,15 (-0,19/-0,11)	< 0,0001	-2,29 (-2,94/-1,64)	-0,21 (-0,26/-0,15)	< 0,0001
Diabetes mellitus (j)	-0,97 (-1,63/-0,31)	-0,087 (-0,15/-0,027)	0,0041	-1,64 (-2,62/-0,66)	-0,15 (-0,24/-0,059)	0,0011
Rauchen (j)	2,51 (1,94/3,07)	0,23 (0,17/0,28)	< 0,0001	1,71 (0,91/2,52)	0,15 (0,082/0,23)	< 0,0001
aHT (j)	4,82 (4,3/5,34)	0,43 (0,39/0,48)	< 0,0001	3,4 (2,68/4,12)	0,31 (0,24/0,37)	< 0,0001
Dyslipidämie (j)	0,39 (-0,052/0,82)	0,035 (-0,0046/0,074)	0,084	-0,46 (-1,04/0,13)	-0,041 (-0,093/0,012)	0,13
FA pos. auf MI/Stroke (j)	0,62 (0,13/1,12)	0,056 (0,011/0,1)	0,014	0,91 (0,3/1,52)	0,081 (0,027/0,14)	0,0035
MI (j)	0,41 (-0,79/1,62)	0,037 (-0,071/0,15)	0,5	0,5 (-1,84/2,84)	0,045 (-0,17/0,25)	0,68
Stroke (j)	0,72 (-0,53/1,97)	0,065 (-0,047/0,18)	0,26	-1,02 (-3,03/1,0)	-0,092 (-0,27/0,089)	0,32
VHFli (j)	-0,81 (-1,87/0,25)	-0,073 (-0,17/0,023)	0,14	-0,29 (-1,93/1,35)	-0,026 (-0,17/0,12)	0,73
pAVK (j)	-0,078 (-1,1/0,94)	-0,007 (-0,098/0,084)	0,88	0,069 (-1,24/1,37)	0,0062 (-0,11/0,12)	0,92
KHK (j)	0,39 (-0,56/1,34)	0,035 (-0,05/0,12)	0,42	-0,55 (-2,27/1,18)	-0,049 (-0,2/0,11)	0,54
HI (j)	-2,67 (-4,2/-1,14)	-0,24 (-0,38/-0,1)	0,00062	0,73 (-1,14/2,6)	0,066 (-0,1/0,23)	0,44
Antihypertensiva (j)	-0,11 (-2,23/2,01)	-0,0098 (-0,2/0,18)	0,92	1,54 (-1,24/4,32)	0,14 (-0,11/0,39)	0,28
Diuretika (j)	-1,05 (-2,03/-0,064)	-0,094 (-0,18/-0,0057)	0,037	-1,72 (-2,92/-0,522)	-0,15 (-0,26/-0,047)	0,0049
Beta-Blocker (j)	-0,67 (-1,29/-0,042)	-0,06 (-0,12/-0,0037)	0,037	-1,09 (-1,85/-0,33)	-0,098 (-0,17/-0,03)	0,0048
Dihydropyridine (j)	-1,29 (-2,03/-0,56)	-0,12 (-0,18/-0,05)	0,00058	-0,42 (-1,42/0,58)	-0,038 (-0,13/0,052)	0,41
Verapamil (j)	-4,75 (-7,71/-1,8)	-0,43	0,0016	0,088 (-3,17/3,34)	0,0079 (-0,28/0,3)	0,96

ACE-Hemmer/AT 1-Blocker (j)	-3,25 (-3,8/-2,69)	(-0,69/-0,16) -0,29 (-0,34/-0,24)	<0,0001	-2,83 (-3,56/-2,11)	-0,25 (-0,32/-0,19)	<0,0001
HRT (j)	-	-	-	-0,61 (-1,45/0,23)	-0,055 (-0,13/0,021)	0,15
OK (j)	-	-	-	-2,04 (-4,74/0,65)	-0,18 (-0,43/0,059)	0,14
Menopause (j)	-	-	-	2,53 (1,38/3,69)	0,23 (0,12/0,33)	< 0,0001

Die Schätzer (β) sind in % und als Standardabweichung (SD) angegeben. Es ist das letzte, vollständige Modell der stufenweisen multivariablen, linearen Regression dargestellt. Signifikante Werte (definiert als $p < 0,05$) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet. KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz, aHT = arterielle Hypertonie, FA pos. = positive Familienanamnese, MI = Myokardinfarkt, Stroke = Schlaganfall, VHFli = Vorhofflimmern, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK = koronare Herzerkrankung, HI = Herzinsuffizienz, OK = orale Kontrazeptiva

8.1.4 Multivariable, lineare Regression – brAlx als abhängige Variable

Tabelle 11 brAlx: Multivariable, lineare Regression

brAlx	Männer ($R^2 = 0,42$)			Frauen ($R^2 = 0,32$)		
	β (95 % KI)	β (95 % KI)	p-Werte	β (95 % KI)	β (95 % KI)	p-Werte
	[%]	[SD]		[%]	[SD]	
Alter [10 Jahre]	11,4 (10,7/12,1)	0,33 (0,31/0,35)	< 0,0001	7,15 (6,19/8,11)	0,21 (0,18/0,24)	< 0,0001
HF [10/min]	-11,4 (-12,0/-10,8)	-0,33 (-0,35/-0,31)	< 0,0001	-10,9 (-11,6/-10,1)	-0,32 (0,34/-0,3)	< 0,0001
Körpergröße [10cm]	-8,05 (-9,0/-7,1)	-0,23 (-0,26/-0,21)	< 0,0001	-5,76 (-6,89/-4,62)	-0,17 (-0,2/-0,13)	< 0,0001
Adipositas (j)	-5,9 (-7,4/-4,39)	-0,17 (-0,22/-0,13)	< 0,0001	-8,93 (-10,6/-7,23)	-0,26 (-0,31/-0,21)	< 0,0001
Diabetes mellitus (j)	-3,32 (-5,33/-1,3)	-0,097 (-0,16/-0,038)	0,0013	-6,43 (-8,99/-3,86)	-0,19 (-0,26/-0,11)	< 0,0001
Rauchen (j)	8,59 (6,86/10,3)	0,25 (0,2/0,3)	< 0,0001	7,15 (5,04/9,26)	0,21 (0,15/0,27)	< 0,0001
aHT (j)	15,9 (14,3/17,5)	0,46 (0,42/0,51)	< 0,0001	13,2 (11,3/15,1)	0,39 (0,33/0,44)	< 0,0001
Dyslipidämie (j)	1,24 (-0,092/2,57)	0,036 (-0,0027/0,075)	0,068	-1,0 (-2,54/0,528)	-0,025 (-0,074/0,015)	0,2
FA pos. auf MI/Stroke (j)	2,25 (0,73/3,77)	0,066 (0,021/0,11)	0,0037	2,82 (1,23/4,42)	0,082 (0,036/0,13)	0,00054
MI (j)	-0,21 (-3,9/3,48)	-0,0062 (-0,11/0,1)	0,91	0,87 (-5,29/7,03)	0,025 (-0,15/0,2)	0,78
Stroke (j)	3,71 (-0,11/7,54)	0,11 (-0,0032/0,22)	0,057	0,38 (-4,96/5,72)	0,011 (-0,14/0,17)	0,89
VHFli (j)	-2,55	-0,074	0,12	-3,07	-0,089	0,16

	(-5,8/0,7)	(-0,17/0,02)		(-7,37/1,23)	(-0,21/0,036)	
pAVK (j)	2,27 (-0,86/5,4)	0,066 (-0,025/0,16)	0,16	-0,35 (-3,77/3,07)	-0,01 (-0,11/0,089)	0,84
KHK (j)	3,06 (0,13/5,99)	0,089 (0,0043/0,16)	0,04	-0,88 (-5,45/3,69)	-0,026 (-0,16/0,11)	0,71
HI (j)	-6,49 (-11,2/-1,78)	-0,19 (-0,33/-0,052)	0,0069	2,28 (-2,65/7,2)	0,066 (-0,077/0,21)	0,36
Antihypertensiva (j)	0,98 (-5,51/7,47)	0,029 (-0,16/0,22)	0,77	2,09 (-5,16/9,33)	0,061 (-0,15/0,27)	0,57
Diuretika (j)	-3,4 (-6,4/-0,39)	-0,099 (-0,19/-0,011)	0,027	-5,27 (-8,41/-2,11)	-0,15 (-0,25/-0,062)	0,0011
Beta-Blocker (j)	-2,93 (-4,84/-1,02)	-0,086 (-0,14/-0,03)	0,0026	-3,28 (-5,28/-1,28)	-0,096 (-0,15/-0,037)	0,0013
Dihydropyridine (j)	-4,1 (-6,35/-1,85)	-0,12 (-0,18/-0,054)	0,00035	-3,69 (-6,29/-1,08)	-0,11 (-0,18/-0,032)	0,0056
Verapamil (j)	-16,6 (-25,6/-7,64)	-0,48 (-0,75/-0,22)	0,00029	-1,52 (-10,0/6,95)	-0,044 (-0,29/0,2)	0,73
ACE-Hemmer/AT1-Blocker (j)	-10,3 (-12,0/-8,63)	-0,3 (-0,35/0,25)	< 0,0001	-8,73 (-10,6/-6,83)	-0,25 (-0,31/-0,2)	< 0,0001
HRT (j)	-	-	-	-1,79 (-4,00/0,42)	-0,052 (-0,12/0,012)	0,11
OK (j)	-	-	-	-6,05 (-13,1/0,98)	-0,18 (-0,38/0,028)	0,092
Menopause (j)	-	-	-	8,04 (5,03/11,1)	0,23 (0,15/0,32)	< 0,0001

Die Schätzer (β) sind in % und als Standardabweichung (SD) angegeben. Es ist das letzte, vollständige Modell der stufenweisen multivariablen, linearen Regression dargestellt. Signifikante Werte (definiert als $p < 0,05$) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet. KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz, aHT = arterielle Hypertonie, FA pos. = positive Familienanamnese, MI = Myokardinfarkt, Stroke = Schlaganfall, VHFli = Vorhofflimmern, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK = koronare Herzerkrankung, HI = Herzinsuffizienz, OK = orale Kontrazeptiva

8.2 Multivariable, lineare Regressionsmodelle mit Austausch einzelner kardiovaskulärer Risikofaktoren

8.2.1 Austausch aHT gegen SBD und DBD

Tabelle 12 aoPWV: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz aHT durch SBD und DBD

aoPWV	Männer (R ² = 0,21)		Frauen (R ² = 0,12)	
	β (95 % KI) [m/s]	p-Werte	β (95 % KI) [m/s]	p-Werte
Alter [10 Jahre]	0,29 (0,26/0,32)	< 0,0001	0,18 (0,13/0,22)	< 0,0001
HF [10/min]	-0,15 (-0,18/-0,12)	< 0,0001	-0,14 (-0,18/-0,1)	< 0,0001
SBD [mmHg]	0,024 (0,022/0,027)	< 0,0001	0,022 (0,018/0,025)	< 0,0001
DBD [mmHg]	0,006 (0,0013/0,011)	0,012	0,0053 (-0,00098/0,012)	0,098
Adipositas (j)	0,098 (0,03/0,17)	0,0048	-0,12 (-0,22/0,032)	0,0078
Diabetes mellitus (j)	0,24 (0,14/0,33)	< 0,0001	0,27 (0,12/0,42)	0,00035
Rauchen (j)	0,45 (0,37/0,53)	< 0,0001	0,47 (0,36/0,58)	< 0,0001
Dyslipidämie (j)	0,07 (0,0097/0,13)	0,023	-0,018 (-0,1/0,067)	0,67
FA pos. auf MI/Stroke (j)	0,017 (-0,053/0,080,8)	0,63	0,087 (0,00017/0,17)	0,05

Die Schätzer (β) sind in m/s angegeben. Signifikante Werte (definiert als p < 0,05) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet.

KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz, SBD = systolischer Blutdruck, DBD = diastolischer Blutdruck, FA pos. = positive Familienanamnese, MI = Myokardinfarkt, Stroke = Schlaganfall

Tabelle 13 cfPWV: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz aHT durch SBD und DBD

cfPWV	Männer (R ² = 0,23)		Frauen (R ² = 0,16)	
	β (95 % KI) [m/s]	p-Werte	β (95 % KI) [m/s]	p-Werte
Alter [10 Jahre]	0,46 (0,42/0,51)	< 0,0001	0,3 (0,24/0,37)	< 0,0001
HF [10/min]	-0,23 (-0,27/-0,18)	< 0,0001	-0,27 (-0,32/-0,21)	< 0,0001
SBD [mmHg]	0,036 (0,033/0,04)	< 0,0001	0,036 (0,031/0,041)	< 0,0001
DBD [mmHg]	0,01 (0,0037/0,017)	0,0024	0,0085 (-0,00042/0,017)	0,062
Adipositas (j)	0,15 (0,052/0,25)	0,0028	-0,24 (-0,37/-0,11)	0,00031
Diabetes mellitus (j)	0,37 (0,23/0,5)	< 0,0001	0,35 (0,14/0,56)	0,0013
Rauchen (j)	0,68 (0,56/0,79)	< 0,0001	0,77 (0,62/0,93)	< 0,0001
Dyslipidämie (j)	0,11 (-0,018/0,19)	0,018	0,04 (-0,081/0,16)	0,52
FA pos. auf MI/Stroke (j)	0,0023 (-0,099/0,1)	0,96	0,15 (0,031/0,28)	0,014

Die Schätzer (β) sind in m/s angeben. Signifikante Werte (definiert als p < 0,05) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet.

KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz, SBD = systolischer Blutdruck, DBD = diastolischer Blutdruck, FA pos. = positive Familienanamnese, MI = Myokardinfarkt, Stroke = Schlaganfall

Tabelle 14 aoAlx: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz aHT durch SBD und DBD

aoAlx	Männer (R ² = 0,44)		Frauen (R ² = 0,3)	
	β (95 % KI) [%]	p-Werte	β (95 % KI) [%]	p-Werte
Alter [10 Jahre]	3,92 (3,7/4,14)	< 0,0001	3,13 (2,86/3,4)	< 0,0001
HF [10/min]	-4,16 (-4,35/-3,97)	< 0,0001	-3,44 (-3,68/-3,121)	< 0,0001
Körpergröße [10cm]	-2,41 (-2,7/-2,11)	< 0,0001	-1,89 (-2,25/-1,53)	< 0,0001
SBD [mmHg]	0,037 (0,019/0,056)	< 0,0001	0,022 (0,0017/0,042)	0,00039
DBD [mmHg]	0,33 (0,3/0,36)	< 0,0001	0,29 (0,25/0,33)	< 0,0001
Adipositas (j)	-2,03 (-2,54/-3,61)	< 0,0001	-2,94 (-3,49/-2,4)	< 0,0001
Diabetes mellitus (j)	-0,4 (-1,01/0,21)	0,2	-1,6 (-2,49/-0,72)	0,034
Rauchen (j)	3,07 (2,54/3,61)	< 0,0001	2,58 (1,94/3,22)	< 0,0001
Dyslipidämie (j)	0,19 (-0,22/0,59)	0,36	-0,56 (-1,05/-0,05)	0,031
FA pos. auf MI/Stroke (j)	0,42 (0,045/0,89)	0,077	0,63 (0,12/1,15)	0,016

Die Schätzer (β) sind in % angeben. Signifikante Werte (definiert als p < 0,05) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet.

KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz, SBD = systolischer Blutdruck, DBD = diastolischer Blutdruck, FA pos. = positive Familienanamnese, MI = Myokardinfarkt, Stroke = Schlaganfall

Tabelle 15 brAlx: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz aHT durch SBD und DBD

brAlx	Männer (R ² =0,49)		Frauen (R ² =0,46)	
	β (95 % KI) [%]	p-Werte	β (95 % KI) [%]	p-Werte
Alter [10 Jahre]	6,5 (6,17/6,82)	< 0,0001	5,08 (4,73/5,42)	< 0,0001
HF [10/min]	-13,6 (-14,2/-13,1)	< 0,0001	-12,7 (-13,3/-12,1)	< 0,0001
Körpergröße [10cm]	-8,05 (-8,93/-7,17)	<0,0001	-6,75 (-7,69/5,81)	<0,0001
SBD [mmHg]	0,149 (0,094/0,2)	< 0,0001	0,2 (0,14/0,25)	< 0,0001
DBD [mmHg]	1,08 (0,98/1,17)	< 0,0001	0,95 (0,85/1,04)	< 0,0001
Adipositas (j)	-7,12 (-8,48/-5,76)	< 0,0001	-11,1 (-12,5/-9,71)	< 0,0001
Diabetes mellitus (j)	-1,16 (-2,99/0,68)	0,22	-6,27 (-8,57/-3,96)	< 0,0001
Rauchen (j)	10,4 (8,82/12,0)	< 0,0001	9,8 (8,13/11,5)	< 0,0001
Dyslipidämie (j)	0,772 (-0,43/1,97)	0,21	-1,25 (-2,56/0,063)	0,062
FA pos. auf MI/Stroke (j)	1,64 (0,241/3,04)	0,022	1,93 (0,587/3,27)	0,0049

Die Schätzer (β) sind in % angeben. Signifikante Werte (definiert als p < 0,05) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet.

KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz, SBD = systolischer Blutdruck, DBD = diastolischer Blutdruck, FA pos. = positive Familienanamnese, MI = Myokardinfarkt, Stroke = Schlaganfall

8.2.2 Austausch Diabetes mellitus gegen HbA1c

Tabelle 16 aoPWV: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz Diabetes mellitus durch HbA1c

aoPWV	Männer (R ² = 0,21)		Frauen (R ² = 0,077)	
	β (95 % KI) [m/s]	p-Werte	β (95 % KI) [m/s]	p-Werte
Alter [10 Jahre]	0,29 (0,26/0,32)	< 0,0001	0,24 (0,2/0,28)	< 0,0001
HF [10/min]	-0,11 (-0,14/-0,081)	< 0,0001	-0,11 (-0,15/-0,07)	< 0,0001
HbA1c [%]	0,071 (0,023/0,12)	0,0035	0,044 (-0,017/0,11)	0,16
Adipositas (j)	0,067 (-0,0023/0,14)	0,058	-0,11 (-0,21/-0,016)	0,021
Rauchen (j)	0,39 (0,31/0,48)	< 0,0001	0,41 (0,3/0,52)	< 0,0001
aHT (j)	0,48 (0,41/0,55)	< 0,0001	0,44 (0,35/0,53)	< 0,0001
Dyslipidämie (j)	0,034 (-0,03/0,097)	0,3	-0,033 (-0,12/0,055)	0,46
FA pos. auf MI/Stroke (j)	0,022 (-0,053/0,096)	0,56	0,11 (0,023/0,2)	0,014

Die Schätzer (β) sind in m/s angeben. Signifikante Werte (definiert als p < 0,05) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet.

KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz, aHT = arterielle Hypertonie, FA pos. = positive Familienanamnese, MI = Myokardinfarkt, Stroke = Schlaganfall

Tabelle 17 cfPWV: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz Diabetes mellitus durch HbA1c

cfPWV	Männer (R ² = 0,16)		Frauen (R ² = 0,11)	
	β (95 % KI) [m/s]	p-Werte	β (95 % KI) [m/s]	p-Werte
Alter [10 Jahre]	0,46 (0,42/0,51)	< 0,0001	0,41 (0,35/0,47)	< 0,0001
HF [10/min]	-0,16 (-0,2/-0,12)	< 0,0001	-0,21 (-0,26/-0,15)	< 0,0001
HbA1c [%]	0,11 (0,042/0,18)	0,0016	0,058 (-0,03/0,15)	0,19
Adipositas (j)	0,11 (0,0024/0,21)	0,045	-0,22 (-0,35/-0,083)	0,0015
Rauchen (j)	0,59 (0,47/0,72)	< 0,0001	0,68 (0,52/0,83)	< 0,0001
aHT (j)	0,72 (0,63/0,82)	< 0,0001	0,72 (0,6/0,85)	< 0,0001
Dyslipidämie (j)	0,052 (-0,04/0,14)	0,27	0,0043 (-0,12/0,13)	0,95
FA pos. auf MI/Stroke (j)	0,011 (-0,096/0,12)	0,84	0,2 (0,069/0,32)	0,026

Die Schätzer (β) sind in m/s angeben. Signifikante Werte (definiert als p < 0,05) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet.

KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz, aHT = arterielle Hypertonie, FA pos. = positive Familienanamnese, MI = Myokardinfarkt, Stroke = Schlaganfall

Tabelle 18 aoAlx: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz Diabetes mellitus durch HbA1c

aoAlx	Männer (R ² = 0,56)		Frauen (R ² = 0,23)	
	β (95 % KI) [%]	p-Werte	β (95 % KI) [%]	p-Werte
Alter [10 Jahre]	3,08 (2,86/3,31)	< 0,0001	2,82 (2,55/3,08)	< 0,0001
HF [10/min]	-3,36 (-3,55/-3,17)	< 0,0001	-2,75 (-2,99/-2,52)	< 0,0001
Körpergröße [10cm]	-2,43 (-2,74/-2,11)	< 0,0001	-1,84 (-2,22/-1,46)	< 0,0001
HbA1c [%]	-0,65 (-0,97/0,32)	< 0,0001	-0,35 (-0,73/-0,023)	0,066
Adipositas (j)	-2,09 (-2,58/-1,59)	< 0,0001	-2,63 (-3,2/-2,05)	< 0,0001
Rauchen (j)	2,64 (2,06/3,21)	< 0,0001	2,28 (1,6/2,95)	< 0,0001
aHT (j)	3,05 (2,58/3,51)	< 0,0001	2,18 (1,65/2,72)	< 0,0001
Dyslipidämie (j)	0,028 (-0,41/0,46)	0,9	-0,67 (-1,2/0,14)	0,013
FA pos. auf MI/Stroke (j)	0,29 (0,018/0,99)	0,059	0,81 (0,27/1,35)	0,0031

Die Schätzer (β) sind in % angeben. Signifikante Werte (definiert als p < 0,05) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet.

KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz, aHT = arterielle Hypertonie, FA pos. = positive Familienanamnese, MI = Myokardinfarkt, Stroke = Schlaganfall

Tabelle 19 brAlx: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz Diabetes mellitus durch HbA1c

brAlx	Männer (R ² =0,4)		Frauen (R ² =0,35)	
	β (95 % KI) [%]	p-Werte	β (95 % KI) [%]	p-Werte
Alter [10 Jahre]	5,14 (4,81/5,48)	<0,0001	4,76 (4,4/5,12)	< 0,0001
HF [10/min]	-11,0 (-11,6/-10,4)	<0,0001	-10,3 (-10,9/-9,65)	< 0,0001
Körpergröße [10cm]	-8,12 (-9,08/-7,16)	<0,0001	-6,69 (-7,71/-5,66)	<0,0001
HbA1c [%]	-1,95 (-2,93/-0,962)	0,00011	-1,4 (-2,41/0,38)	0,0071
Adipositas (j)	-7,36 (-8,86/-5,86)	<0,0001	-10,1 (-11,7/-8,53)	< 0,0001
Rauchen (j)	8,91 (7,16/10,7)	<0,0001	8,45 (6,61/10,3)	< 0,0001
aHT (j)	10,2 (8,82/11,7)	<0,0001	9,18 (7,72/10,6)	< 0,0001
Dyslipidämie (j)	0,216 (-1,11/1,54)	0,75	-1,88 (-3,32/-0,439)	0,011
FA pos. auf MI/Stroke (j)	1,86 (0,33/3,39)	0,017	2,72 (1,25/4,19)	0,0003

Die Schätzer (β) sind in % angeben. Signifikante Werte (definiert als p < 0,05) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet.

KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz, aHT = arterielle Hypertonie, FA pos. = positive Familienanamnese, MI = Myokardinfarkt, Stroke = Schlaganfall

8.2.3 Austausch Adipositas gegen BMI

Tabelle 20 aoPWV: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz Adipositas durch BMI

aoPWV	Männer (R ² =0,14)		Frauen (R ² =0,078)	
	β (95 % KI) [m/s]	p-Werte	β (95 % KI) [m/s]	p-Werte
Alter [10 Jahre]	0,29 (0,26/0,133)	< 0,0001	0,24 (0,2/0,28)	< 0,0001
HF [10/min]	-0,11 (-0,14/-0,08)	< 0,0001	-0,11 (-0,15/-0,071)	< 0,0001
BMI [kg/m²]	0,0068 (-0,00089/0,014)	0,083	-0,0098 (-0,018/-0,0021)	0,013
Diabetes mellitus (j)	0,17 (0,071/0,26)	0,00066	0,21 (0,053/0,36)	0,0085
Rauchen (j)	0,4 (0,32/0,49)	< 0,0001	0,41 (0,3/0,52)	< 0,0001
aHT (j)	0,48 (0,41/0,55)	< 0,0001	0,44 (0,35/0,53)	< 0,0001
Dyslipidämie (j)	0,031 (-0,034/0,095)	0,35	-0,035 (-0,12/0,053)	0,44
FA pos. auf MI/Stroke (j)	0,025 (0,049/0,098)	0,51	0,12 (0,027/0,21)	0,011

Die Schätzer (β) sind in m/s angeben. Signifikante Werte (definiert als p < 0,05) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet.

KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz, BMI = Body-Mass-Index, aHT = arterielle Hypertonie, FA pos. = positive Familienanamnese, MI = Myokardinfarkt, Stroke = Schlaganfall

Tabelle 21 cfPWV: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz Adipositas durch BMI

cfPWV	Männer (R ² =0.16)		Frauen (R ² =0.11)	
	β (95 % KI) [m/s]	p-Werte	β (95 % KI) [m/s]	p-Werte
Alter [10 Jahre]	0,46 (0,41/0,51)	< 0,0001	0,41 (0,35/0,46)	< 0,0001
HF [10/min]	-0,16 (-0,2/-0,12)	< 0,0001	-0,21 (-0,26/-0,15)	< 0,0001
BMI [kg/m²]	0,0091 (-0,002/0,02)	0,11	-0,019 (-0,03/-0,0082)	0,00067
Diabetes mellitus (j)	0,26 (0,12/0,39)	0,00029	0,25 (0,032/0,47)	0,025
Rauchen (j)	0,6 (0,48/0,72)	< 0,0001	0,68 (0,52/0,84)	< 0,0001
aHT (j)	0,72 (0,62/0,82)	< 0,0001	0,73 (0,61/0,86)	< 0,0001
Dyslipidämie (j)	0,05 (-0,043/0,14)	0,29	0,0076 (-0,12/0,13)	0,91
FA pos. auf MI/Stroke (j)	0,015 (-0,092/0,12)	0,79	0,2 (0,076/0,33)	0,0017

Die Schätzer (β) sind in m/s angeben. Signifikante Werte (definiert als p < 0,05) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet.

KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz, BMI = Body-Mass-Index, aHT = arterielle Hypertonie, FA pos. = positive Familienanamnese, MI = Myokardinfarkt, Stroke = Schlaganfall

Tabelle 22 aoAlx: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz Adipositas durch BMI

aoAlx	Männer (R ² =0,36)		Frauen (R ² =0,24)	
	β (95 % KI) [%]	p-Werte	β (95 % KI) [%]	p-Werte
Alter [10 Jahre]	3,04 (2,82/3,26)	< 0,0001	2,8 (2,54/3,06)	< 0,0001
HF [10/min]	-3,34 (-3,54/-3,15)	< 0,0001	-2,71 (-2,94/-2,48)	< 0,0001
Körpergröße [10cm]	-2,45 (-2,76/-2,14)	< 0,0001	-1,91 (-2,29/-1,54)	< 0,0001
BMI [kg/m²]	-0,284 (-0,34/0,23)	< 0,0001	-0,25 (-0,3/-0,2)	< 0,0001
Diabetes mellitus (j)	-1,47 (-2,12/-0,82)	< 0,0001	-2,3 (-3,26/-1,42)	< 0,0001
Rauchen (j)	2,54 (1,97/3,11)	< 0,0001	2,17 (1,51/2,84)	< 0,0001
aHT (j)	3,31 (2,84/3,78)	< 0,0001	2,47 (1,93/3,01)	< 0,0001
Dyslipidämie (j)	0,25 (-0,19/0,69)	0,26	-0,34 (-0,87/0,19)	0,2
FA pos. auf MI/Stroke (j)	0,48 (0,023/0,98)	0,062	0,88 (0,34/1,41)	0,0014

Die Schätzer (β) sind in % angeben. Signifikante Werte (definiert als p < 0,05) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet.

KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz, BMI = Body-Mass-Index, aHT = arterielle Hypertonie, FA pos. = positive Familienanamnese, MI = Myokardinfarkt, Stroke = Schlaganfall

Tabelle 23 brAlx: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz Adipositas durch BMI

brAlx	Männer (R ² =0,4)		Frauen (R ² =36)	
	β (95 % KI) [%]	p-Werte	β (95 % KI) [%]	p-Werte
Alter [10 Jahre]	10,1 (9,48/10,8)	< 0,0001	9,45 (8,74/10,2)	< 0,0001
HF [10/min]	-10,9 (-11,5/-10,3)	< 0,0001	-10,1 (-10,8/-9,51)	< 0,0001
Körpergröße [10cm]	-8,19 (-9,14/-7,24)	<0,0001	-6,94 (-7,96/-5,92)	<0,0001
BMI [kg/m²]	-1,0 (-1,15/-0,84)	< 0,0001	-0,93 (-1,05/-0,8)	< 0,0001
Diabetes mellitus (j)	-4,61 (-6,59/-2,63)	< 0,0001	-8,8 (-11,3/-6,3)	< 0,0001
Rauchen (j)	8,62 (6,88/10,4)	< 0,0001	8,07 (6,26/9,89)	< 0,0001
aHT (j)	11,1 (9,72/12,6)	< 0,0001	10,2 (8,75/11,7)	< 0,0001
Dyslipidämie (j)	1,01 (-0,32/2,33)	0,14	-0,72 (-2,16/0,72)	0,33
FA pos. auf MI/Stroke (j)	1,85 (0,33/3,37)	0,017	2,95 (1,49/4,41)	< 0,0001

Die Schätzer (β) sind in % angeben. Signifikante Werte (definiert als p < 0,05) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet.

KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz, BMI = Body-Mass-Index, aHT = arterielle Hypertonie, FA pos. = positive Familienanamnese, MI = Myokardinfarkt, Stroke = Schlaganfall

8.2.4 Austausch Dyslipidämie gegen Triglyceride, HDL- und LDL-Cholesterin

Tabelle 24 aoPWV: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz Dyslipidämie durch HDL-, LDL-Cholesterin & log(TG)

aoPWV	Männer (R ² = 0,15)		Frauen (R ² = 0,22)	
	β (95 % KI) [m/s]	p-Werte	β (95 % KI) [m/s]	p-Werte
Alter [10 Jahre]	0,29 (0,26/0,32)	< 0,0001	0,22 (0,18/0,26)	< 0,0001
HF [10/min]	-0,115 (-0,14/-0,086)	< 0,0001	-0,12 (-0,15/-0,076)	< 0,0001
HDL-Cholesterin [mg/dl]	0,0064 (0,0036/0,0093)	< 0,0001	0,00059 (0,0003/-0,00088)	< 0,0001
LDL-Cholesterin [mg/dl]	0,00027 (-0,00064/0,0012)	0,57	0,00027 (-0,00086/0,0014)	0,64
Log(TG)	0,19 (0,11/0,27)	< 0,0001	0,24 (0,12/0,35)	< 0,0001
Adipositas (j)	0,082 (0,0076/0,16)	0,031	-0,11 (-0,21/-0,015)	0,024
Diabetes mellitus (j)	0,19 (0,089/0,48)	0,00019	0,17 (0,017/0,33)	0,03
Rauchen (j)	0,39 (0,31/0,48)	< 0,0001	0,39 (0,28/0,5)	< 0,0001
aHT (j)	0,47 (0,4/0,53)	< 0,0001	0,41 (0,32/0,5)	< 0,0001
FA pos. auf MI/Stroke (j)	0,019 (-0,055/0,093)	0,61	0,11 (0,018/0,2)	0,018

Die Schätzer (β) sind in m/s angegeben. Signifikante Werte (definiert als p < 0,05) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet.

KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz, HDL = *high density lipoproteine*, LDL = *low density lipoproteine*, log = logarithmisch, TG = Triglyceride, aHT = arterielle Hypertonie, FA pos. = positive Familienanamnese, MI = Myokardinfarkt, Stroke = Schlaganfall

Tabelle 25 cfPWV: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz Dyslipidämie durch HDL-, LDL-Cholesterin & log(TG)

cfPWV	Männer (R ² = 0,17)		Frauen (R ² = 0,11)	
	β (95 % KI) [m/s]	p-Werte	β (95 % KI) [m/s]	p-Werte
Alter [10 Jahre]	0,46 (0,42/0,51)	< 0,0001	0,37 (0,31/0,43)	< 0,0001
HF [10/min]	-0,17 (-0,21/-0,13)	< 0,0001	-0,22 (-0,27/-0,16)	< 0,0001
HDL-Cholesterin [mg/dl]	0,0097 (0,00055/0,014)	< 0,0001	0,01 (0,0061/-0,014)	< 0,0001
LDL-Cholesterin [mg/dl]	0,00026 (-0,0011/0,0016)	0,7	0,00076 (-0,00085/0,0024)	0,35
Log(TG)	0,31 (0,19/0,43)	< 0,0001	0,4 (0,24/0,57)	< 0,0001
Adipositas (j)	0,12 (0,0095/0,23)	0,033	-0,2 (-0,34/-0,066)	0,004
Diabetes mellitus (j)	0,28 (0,14/0,43)	< 0,0001	0,22 (-0,0019/0,44)	0,052
Rauchen (j)	0,59 (0,47/0,72)	< 0,0001	0,66 (0,5/0,82)	< 0,0001
aHT (j)	0,7 (0,6/0,8)	< 0,0001	0,69 (0,57/0,82)	< 0,0001
FA pos. auf MI/Stroke (j)	0,0072 (-0,1/0,11)	0,89	0,19 (0,064/0,32)	0,0032

Die Schätzer (β) sind in m/s angegeben. Signifikante Werte (definiert als p < 0,05) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet.

KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz, HDL = *high density lipoproteine*, LDL = *low density lipoproteine*, log = logarithmisch, TG = Triglyceride, aHT = arterielle Hypertonie, FA pos. = positive Familienanamnese, MI = Myokardinfarkt, Stroke = Schlaganfall

Tabelle 26 aoAlx: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz Dyslipidämie durch HDL-, LDL-Cholesterin & log(TG)

aoAlx	Männer (R ² = 0,36)		Frauen (R ² = 0,24)	
	β (95 % KI) [%]	p-Werte	β (95 % KI) [%]	p-Werte
Alter [10 Jahre]	3,13 (2,91/3,35)	< 0,0001	2,61 (2,34/2,87)	< 0,0001
HF [10/min]	-3,41 (-3,61/-3,22)	< 0,0001	-2,8 (-3,03/-2,56)	< 0,0001
Körpergröße [10cm]	-2,37 (-2,68/-2,05)	<0,0001	-1,79 (-2,16/-1,41)	<0,0001
HDL-Cholesterin [mg/dl]	0,03 (0,01/0,05)	0,0028	0,052 (0,034/0,69)	< 0,0001
LDL-Cholesterin [mg/dl]	0,016 (0,0098/0,022)	< 0,0001	0,013 (0,0064/0,02)	0,00015
Log(TG)	0,73 (0,18/1,28)	0,0092	0,99 (0,29/1,69)	0,0056
Adipositas	-1,92 (-2,43/-1,41)	< 0,0001	-2,24 (-2,83/-1,65)	< 0,0001
Diabetes mellitus (j)	-1,28 (-1,95/-0,61)	0,00017	-2,37 (-3,31/-1,43)	< 0,0001
Rauchen (j)	2,55 (1,97/3,13)	< 0,0001	2,26 (1,59/2,93)	< 0,0001
aHT (j)	3,06 (2,59/3,52)	< 0,0001	2,17 (1,63/2,7)	< 0,0001
FA pos. auf MI/Stroke (j)	0,47 (0,036/0,97)	0,069	0,77 (0,23/1,3)	0,005

Die Schätzer (β) sind in % angegeben. Signifikante Werte (definiert als p < 0,05) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet.

KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz, HDL = *high density lipoproteine*, LDL = *low density lipoproteine*, log = logarithmisch, TG = Triglyceride, aHT = arterielle Hypertonie, FA pos. = positive Familienanamnese, MI = Myokardinfarkt, Stroke = Schlaganfall

Tabelle 27 brAlx: Multivariables, lineares Regressionsmodell kardiovaskuläre Risikofaktoren – Ersatz Dyslipidämie durch HDL-, LDL-Cholesterin & log(TG)

brAlx	Männer (R ² =0,4)		Frauen (R ² =0,37)	
	β (95 % KI) [%]	p-Werte	β (95 % KI) [%]	p-Werte
Alter [10 Jahre]	10,5 (9,79/11,1)	< 0,0001	8,79 (8,08/9,5)	< 0,0001
HF [10/min]	-11,2 (-11,7/-10,6)	< 0,0001	-10,5 (-11,1/-9,83)	< 0,0001
Körpergröße [10cm]	-7,92 (-8,88/-6,97)	<0,001	-6,51 (-7,53/-5,49)	<0,0001
HDL-Cholesterin [mg/dl]	0,087 (0,027/0,15)	0,0043	0,2 (0,15/0,25)	< 0,0001
LDL-Cholesterin [mg/dl]	0,052 (0,033/0,071)	< 0,0001	0,043 (0,024/0,061)	< 0,0001
Log(TG)	2,24 (0,57/3,91)	0,0088	3,77 (1,87/5,67)	0,0001
Adipositas	-6,83 (-8,38/-5,29)	< 0,0001	-8,54 (-10,1/-6,94)	< 0,0001
Diabetes mellitus (j)	-4,02 (-6,06/-1,99)	0,00011	-8,74 (-11,3/-6,2)	< 0,0001
Rauchen (j)	8,67 (6,9/10,1)	< 0,0001	8,51 (6,68/10,3)	< 0,0001
aHT (j)	10,3 (8,89/11,7)	< 0,0001	9,25 (7,8/10,7)	< 0,0001
FA pos. auf MI/Stroke (j)	1,83 (0,29/3,26)	0,0019	2,57 (1,11/4,02)	0,00054

Die Schätzer (β) sind in % angeben. Signifikante Werte (definiert als p < 0,05) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet.

KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz, HDL = *high density lipoproteine*, LDL = *low density lipoproteine*, log = logarithmisch, TG = Triglyceride, aHT = arterielle Hypertonie, FA pos. = positive Familienanamnese, MI = Myokardinfarkt, Stroke = Schlaganfall

8.2.5 Interaktionen Diabetes mellitus und Medikamenteneinnahme bei aoAlx

Tabelle 28 aoAlx: Interaktion mit Betablockern bei Männern

aoAlx	Männer (R ² =0,33)	
	β (95 % KI) [SD]	p-Werte
Alter [10 Jahre]	0,31 (0,29/0,33)	< 0,0001
HF [10/min]	-0,3 (-0,31/-0,28)	< 0,0001
Körpergröße [10cm]	-0,23 (-0,26/-0,2)	<0,0001
Diabetes mellitus (j)	-0,0874 (-0,16/-0,016)	0,017
Betablocker (j)	-0,028 (-0,085/0,029)	0,34
Diabetes mellitus*Betablocker	-0,14 (-0,26/-0,012)	0,031

Die Schätzer (β) sind als Standardabweichung (SD) angeben. Signifikante Werte (definiert als p < 0,05) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet. KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz

Tabelle 29 aoAlx Interaktion mit ACE-Hemmern/AT1-Blockern bei Männern

aoAlx	Männer (R ² =0,33)	
	β (95 % KI) [SD]	p-Werte
Alter [10 Jahre]	0,32 (0,3/0,34)	< 0,0001
HF [10/min]	-0,3 (-0,31/-0,28)	< 0,0001
Körpergröße [10cm]	-0,23 (-0,25/-0,2)	<0,0001
Diabetes mellitus (j)	0,072 (-0,025/0,17)	0,14
ACE-Hemmer/AT1-Blocker (j)	-0,095 (-0,14/-0,048)	<0,0001
Diabetes mellitus*ACE-Hemmer/AT1-Blocker	-0,28 (-0,4/-0,16)	<0,0001

Die Schätzer (β) sind als Standardabweichung (SD) angeben. Signifikante Werte (definiert als p < 0,05) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet. KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz

Tabelle 30 aoAlx: Interaktion mit Diuretika bei Frauen

aoAlx	Frauen (R ² =0,22)	
	β (95 % KI) [SD]	p-Werte
Alter [10 Jahre]	0,28 (0,26/0,3)	< 0,0001
HF [10/min]	-0,25 (-0,27/-0,23)	< 0,0001
Körpergröße [10cm]	-0,17 (-0,2/-0,13)	<0,0001
Diabetes mellitus (j)	-0,21 (-0,3/-0,13)	<0,0001
Diuretika (j)	-0,2 (-0,32/-0,089)	0,00048
Diabetes mellitus*Diuretika	-0,24 (-0,47/-0,013)	<0,0001

Die Schätzer (β) sind als Standardabweichung (SD) angeben. Signifikante Werte (definiert als p < 0,05) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet. KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz

Tabelle 31 aoAlx: Interaktion mit ACE-Hemmern/AT1-Blockern bei Frauen

aoAlx	Frauen (R ² =0,22)	
	β (95 % KI) [SD]	p-Werte
Alter [10 Jahre]	0,29 (0,27/0,32)	< 0,0001
HF [10/min]	-0,25 (-0,27/-0,22)	< 0,0001
Körpergröße [10cm]	-0,17 (-0,2/-0,13)	<0,0001
Diabetes mellitus (j)	-0,095 (-0,22/0,034)	0,15
ACE-Hemmer/AT1-Blocker (j)	-0,14 (-0,19/-0,081)	<0,0001
Diabetes mellitus*	-0,25	0,0037
ACE-Hemmer/AT1-Blocker	(-0,41/-0,08)	

Die Schätzer (β) sind als Standardabweichung (SD) angeben. Signifikante Werte (definiert als p < 0,05) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet. KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz

8.2.6 Interaktionen Diabetes mellitus und Medikamenteneinnahme bei brAlx

Tabelle 32 brAlx: Interaktion mit ACE-Hemmern/AT1-Blockern bei Männern

brAlx	Männer (R ² =0,37)	
	β (95 % KI) [SD]	p-Werte
Alter [10 Jahre]	0,34 (0,32/0,36)	< 0,0001
HF [10/min]	-0,31 (-0,33/-0,3)	< 0,0001
Körpergröße [10cm]	-0,24 (-0,27/-0,22)	<0,0001
Diabetes mellitus (j)	0,053 (-0,042/0,15)	0,27
ACE-Hemmer/AT1-Blocker (j)	-0,093 (-0,14/-0,047)	<0,0001
Diabetes mellitus*	-0,26	<0,0001
ACE-Hemmer/AT1-Blocker	(-0,38/-0,14)	

Die Schätzer (β) sind als Standardabweichung (SD) angeben. Signifikante Werte (definiert als p < 0,05) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet. KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz

Tabelle 33 brAlx: Interaktion mit Diuretika bei Frauen

brAlx	Frauen (R ² =0,32)	
	β (95 % KI) [SD]	p-Werte
Alter [10 Jahre]	0,31 (0,29/0,33)	< 0,0001
HF [10/min]	-0,3 (-0,32/-0,28)	< 0,0001
Körpergröße [10cm]	-0,2 (-0,23/-0,17)	<0,0001
Diabetes mellitus (j)	-0,25 (-0,34/-0,16)	<0,001
Diuretika (j)	-0,18 (-0,29/-0,82)	0,00043
Diabetes mellitus*	-0,29	0,0058
Diuretika	(-0,48/-0,082)	

Die Schätzer (β) sind als Standardabweichung (SD) angegeben. Signifikante Werte (definiert als p < 0,05) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet. KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz

Tabelle 34 brAlx: Interaktion mit Betablockern bei Frauen

brAlx	Frauen (R ² =0,32)	
	β (95 % KI) [SD]	p-Werte
Alter [10 Jahre]	0,31 (0,29/0,33)	< 0,0001
HF [10/min]	-0,3 (-0,32/-0,28)	< 0,0001
Körpergröße [10cm]	-0,2 (-0,23/-0,17)	<0,0001
Diabetes mellitus (j)	-0,25 (-0,34/-0,16)	<0,001
Betablocker (j)	-0,038 (0,094/0,017)	0,18
Diabetes mellitus*	-0,17	0,025
Betablocker	(-0,32/-0,022)	

Die Schätzer (β) sind als Standardabweichung (SD) angegeben. Signifikante Werte (definiert als p < 0,05) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet. KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz

Tabelle 35 brAlx: Interaktion mit ACE-Hemmern/AT1-Blockern bei Frauen

brAlx	Frauen (R ² =0,32)	
	β (95 % KI) [SD]	p-Werte
Alter [10 Jahre]	0,32 (0,3/0,3)	< 0,0001
HF [10/min]	-0,3 (-0,32/-0,28)	< 0,0001
Körpergröße [10cm]	-0,2 (-0,23/-0,17)	<0,0001
Diabetes mellitus (j)	-0,15 (-0,26/-0,03)	0,013
ACE-Hemmer/AT1-Blocker (j)	-0,1 (0,15/0,054)	<0,0001
Diabetes*ACE-Hemmer/AT1-Blocker	-0,25 (-0,4/-0,1)	0,0011

Die Schätzer (β) sind als Standardabweichung (SD) angegeben. Signifikante Werte (definiert als p < 0,05) sind fett gedruckt. Die Zahlenwerte wurden jeweils auf zwei zählende Nachkommastellen gerundet. KI = Konfidenzintervall, (j) = ja, HF = Herzfrequenz

Danksagung

An dieser Stelle gilt es diejenigen Menschen zu würdigen, die mich von den anfänglichen Vorbereitungen bis hin zur Fertigstellung dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Zuallererst gilt es Herrn Univ.-Prof. Dr. Wild meinen Dank auszusprechen für die Möglichkeit mein schon im Studium aufkeimendes Interesse für kardiovaskuläre Erkrankungen in einer Doktorarbeit im Rahmen der *GHS* zu bestärken und zu festigen.

Frau Dr. Natalie Arnold danke ich für die herausragende Betreuung. Während des gesamten Entstehungsprozess stand sie mit stets mit ihrem Rat zur Seite.

Des Weiteren möchte ich mich bei dem gesamten Team sowie den Teilnehmerinnen und Teilnehmern der Gutenberg-Gesundheitsstudie bedanken. Mein Dank richtet sich auch an die *Study Nurses* im Studienzentrum für die herzliche Aufnahme in ihr Team während meiner Mitarbeit im Studienbetrieb.

Herrn Dr. [REDACTED] danke ich herzlichst für die statistische Beratung. Danke, für die geduldige Beantwortung zahlreicher Fragen und die rasche Bearbeitung meiner Anliegen.

Neben wissenschaftlich, fachlicher Unterstützung war familiärer und freundschaftlicher Rückhalt unabdingbar für die Fertigstellung dieser Dissertation.

Hier gilt mein Dank zunächst meinem Freund Andreas, welcher es auch in stressigen Phasen stets schaffte mich aufzuheitern und mir immer zur Seite stand.

Meinen Freunden danke ich für die großartige Studienzeit und den regen Austausch im Rahmen des Entstehungsprozesses dieser Arbeit.

Mein abschließender Dank gebührt meiner Familie und meinen Eltern. Nur durch ihre bedingungslose Unterstützung war es mir möglich, meine Ausbildung in dieser Form abzuschließen.

Vielen lieben Dank dafür!

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Lena Schnauder

Anschrift: [REDACTED]

Telefon: [REDACTED]

E-Mail: [REDACTED]

Geburtsdatum, -ort: [REDACTED]

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Familienstand: ledig

Ausbildung:

Wilhemi-Gymnasium Sinsheim Abitur Juni 2012

Johannes Gutenberg-Universität Mainz April 2013 – November 2019
Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung März 2015
Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Oktober 2018
Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung November 2019

Approbation zur Ärztin Januar 2020

Arbeitsverhältnis:

Ärztin in Weiterbildung Seit April 2020
am Zentrum für Kardiologie
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz