

**Diplomarbeit**

**Gefäßanalyse und ihr Stellenwert in der kardiovaskulären  
Prävention**

eingereicht von

**Patrick Pfleger**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt auf der

**Klinischen Abteilung für Kardiologie**

unter der Anleitung von

**PD Dr. med. Albrecht Schmidt**

und

**Dr. med. univ. Ewald Kolesnik**

Graz, 29.11.2017

## ***Eidesstattliche Erklärung***

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 29.11.2017*

*Patrick Pflieger eh*

## **Inhalt**

Eidesstattliche Erklärung .....	I
Inhaltsverzeichnis.....	II
Abkürzungsverzeichnis .....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
Zusammenfassung.....	VIII
Abstract.....	X
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>11</b>
1.1. Definition Kardiovaskulärer Erkrankungen .....	11
1.2. Kardiovaskuläre Erkrankungen in der Bevölkerung.....	11
1.3. Ökonomische Aspekte.....	12
1.4. Atherosklerose als Ätiologie kardiovaskulärer Erkrankungen.....	13
1.4.1. Risikofaktoren der Atherosklerose .....	13
1.4.2. Protektive Faktoren .....	14
1.4.3. Pathogenese .....	15
1.4.4. Prävention und Therapie .....	18
1.4.4.1. Lebensstiländerungen.....	18
1.4.4.2. Medikamentöse Ansätze.....	19
1.4.4.3. Interventionelle und chirurgische Therapieoptionen.....	20
1.4.5. Biomarker und Früherkennung.....	21
1.4.5.1. Hochsensitives C-reaktives Protein (hs-CRP).....	21
1.4.5.2. Linksherzhypertrophie.....	22
1.4.5.3. Intima-Media-Dicke der Karotiden.....	22
1.4.5.4. Pulswellengeschwindigkeit und Pulswellenanalyse .....	23
1.5. Fragestellung und Ziele .....	26

<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>27</b>
2.1. Struktur des Projekts .....	27
2.2. Ein-, und Ausschlusskriterien .....	28
2.3. Diagnostische Maßnahmen.....	28
2.3.1. Pulswellenanalyse.....	28
2.3.2. Echokardiographie .....	30
2.3.3. Messung der Karotis-Intima-Media-Dicke .....	32
2.3.4. Blutabnahme und Labor .....	32
2.3.5. Blutdruckmessung.....	33
2.3.6. Weitere Methoden der Graz Heart Study .....	33
2.3.7. Statistik.....	34
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>35</b>
3.1. ProbandInnenkollektiv .....	35
3.1.1. Risikofaktoren im ProbandInnenkollektiv.....	35
3.2. Pulswellengeschwindigkeit .....	36
3.3. Augmentationsindex .....	39
3.4. Augmentationsdruck.....	41
3.5. Pulsdruck.....	44
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>47</b>
4.1. Pulswellengeschwindigkeit .....	47
4.2. Augmentationsindex .....	50
4.3. Augmentationsdruck.....	51
4.4. Pulsdruck.....	53
4.5. Limitationen .....	55
4.6. Zusammenfassung und Ausblick.....	56
<b>5. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>58</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
ACI	Arteria carotis interna
AF	Atemfrequenz
Alx	Augmentationsindex
Alx(HF75)	Augmentationsindex genormt auf eine Herzfrequenz von 75/Minute
AP	augmentation pressure
ApoA1	Apolipoprotein A1
BMI	body mass index
cf-PWV	carotis-femoralis pulse wave velocity
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
DBP	diastolic blood pressure
dpw	drinks per week
EDTA	ethylene diamine tetraacetic acid
EKG	Elektrokardiogramm
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
HDL	high-density lipoprotein
hs-CRP	high-sensitivity c-reactive protein
ICAM1	intercellular adhesion molecule 1
ICD-10	international statistical classification of diseases and related health problems (Ausgabe 10)
IFN $\gamma$	Interferon $\gamma$
IL-1	Interleukin 1
IMT	Intima-media-thickness
IVSTD	interventricular septum thickness in diastole
KHK	koronare Herzkrankheit
LAV	left atrial volume
LAVI	left atrial volume index
LDL	low-density lipoprotein
LKH	Landeskrankenhaus
LVIDD	left ventricular internal diameter in diastole
LVM	left ventricular mass

LVMl	left ventricular mass index
MCP1	monocyte chemoattractant protein 1
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
ms	Millisekunden
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDGF	platelet derived growth factor
PP	pulse pressure
PWTD	posterior wall thickness in diastole
PWV	pulse wave velocity
py	packyears
RQ	respiratorischer Quotient
SBP	systolic blood pressure
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
VCAM1	vascular cell adhesion molecule
VE	Atemminutenvolumen
VO <sub>2</sub>	Sauerstoffaufnahme
VCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidabgabe
WHO	world health organisation

## **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1:</b> Vereinfachte schematische Darstellung der Atherogenese .....	16
<b>Abbildung 2:</b> Pulswelle bei einem jungen, gesunden Patienten .....	24
<b>Abbildung 3:</b> Pulswelle bei einer 64-jährigen Probandin .....	25
<b>Abbildung 4:</b> Sphygmocor CvMS V9 .....	29
<b>Abbildung 5:</b> Sonde zur applanationstonometrischen Messung der Pulswelle...	30
<b>Abbildung 6:</b> Punkt-Streudiagramm: PWV – systolischer Blutdruck .....	38
<b>Abbildung 7:</b> Punkt-Streudiagramm: PWV – Alter .....	39
<b>Abbildung 8:</b> Punkt-Streudiagramm: Alx – Gesamtcholesterin.....	41
<b>Abbildung 9:</b> Punkt-Streudiagramm: AP – BMI.....	42
<b>Abbildung 10:</b> Punkt-Streudiagramm: AP – IMT .....	43
<b>Abbildung 11:</b> Punkt-Streudiagramm: PP – systolischer Blutdruck .....	45
<b>Abbildung 12:</b> Punkt-Streudiagramm: PP – Alter.....	46

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Risikofaktoren in der Kohorte.....	36
<b>Tabelle 2:</b> geschlechterspezifische PWV und Unterschiede bei verschiedenen vorkommenden Risikofaktoren .....	37
<b>Tabelle 3:</b> geschlechterspezifischer AIx und Unterschiede bei verschiedenen vorkommenden Risikofaktoren .....	40
<b>Tabelle 4:</b> geschlechterspezifischer AP und Unterschiede bei verschiedenen vorkommenden Risikofaktoren .....	42
<b>Tabelle 5:</b> geschlechterspezifischer PP und Unterschiede bei verschiedenen vorkommenden Risikofaktoren .....	44

## Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen können die verschiedensten Krankheitsbilder hervorrufen. Dazu zählen unter anderem die koronare Herzkrankheit, oder die periphere, sowie die zentrale arterielle Verschlusskrankheit, mitsamt Auswirkungen, wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall. In den meisten Fällen liegt diesen mit einem atherosklerotischen Prozess jedoch ein ähnlicher Entstehungsmechanismus zugrunde. Dabei handelt es sich zumeist um eine langjährige multifaktorielle Genese, welche durch das Zusammenspiel verschiedener modifizierbarer (z.B. Rauchen) und nicht-modifizierbarer Risikofaktoren (z.B. familiäre Disposition) beeinflusst wird.

Sowohl in Österreich, als auch weltweit sind kardiovaskuläre Erkrankungen stark verbreitet und stellen mit Abstand die häufigste Todesursache dar, wodurch auch die Gesundheitssysteme vor enorme Herausforderungen gestellt werden. Infolgedessen kommt der Prävention eine besonders große Bedeutung zu. Um jedoch möglichst zeitnah präventive Maßnahmen einleiten zu können, bedarf es einer effektiven Identifizierung von Risikopatienten.

In dieser Studie wurde der Zusammenhang zwischen Pulswellengeschwindigkeit, Augmentationsindex, Augmentationsdruck, Pulsdruck und atherosklerotischen Risikofaktoren, sowie anderer diagnostischer Tools untersucht, um den Stellenwert dieser funktionellen Biomarker in der Frühdiagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen zu charakterisieren. 241 gesunde ProbandInnen wurden in die Studie eingeschlossen, welche jedoch alle zumindest einen atherosklerotischen Risikofaktor aufwiesen. Es konnten zahlreiche signifikante Korrelationen festgestellt werden, wobei Regressionsanalysen folgende Ergebnisse lieferten: Die Pulswellengeschwindigkeit wurde in erster Linie von Alter, systolischem Blutdruck und body mass index (BMI) beeinflusst, und beim Augmentationsindex stach vor allem der Einfluss durch den Gesamtcholesterinspiegel ins Auge. Der Augmentationsdruck war abhängig von der Intima-Media-Dicke (IMT), dem systolischen Blutdruck und dem BMI, welcher einen negativen Einfluss ausübte. Der Pulsdruck wurde positiv vom systolischen Blutdruck und dem Alter und vom BMI ebenfalls in negativer Weise beeinflusst.

Obwohl diese Studie zahlreiche positive Ergebnisse zur Verwendung von Gefäßfunktionsparametern in der Frühdiagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen

liefert, so sind diese doch zu variabel, um die Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit und der anderen Parameter der Pulswellenanalyse als zuverlässige alleinige Screening-Methode empfehlen zu können. Jedoch können diese schon jetzt zur Risikostratifizierung von PatientInnen, insbesondere Hypertonikern, beitragen und Endorganschäden erfassen.

## **Abstract**

Cardiovascular diseases can cause different symptoms and syndromes, such as coronary artery disease, peripheral artery disease, or even myocardial infarction or stroke. However, in most cases atherosclerosis is the underlying pathological mechanism. The etiology is a long-term multifactorial process, which is influenced by different modifiable and non-modifiable risk factors.

In Austria, as well as worldwide, cardiovascular diseases are very common and represent by far the most frequent cause of death, hence they also have a tremendous impact on the health systems. Therefore, the prevention of cardiovascular diseases is a major issue. To be able to initiate preventive measures as early as possible before clinical manifestation of the disease, effective identification of high-risk patients is essential.

This study aims to examine the association between pulse wave velocity, augmentation index, augmentation pressure and pulse pressure with common risk factors and different diagnostic tools to acquire further information on the significance of these parameters. 241 probands without clinical cardiovascular disease were included in the study, all of which had at least one cardiovascular risk factor. We found several associations of which according to regression analysis the following are the most important ones: Pulse wave velocity is mainly affected by age, systolic blood pressure and BMI, whereas total cholesterol seems to have a vast impact on the augmentation index. Augmentation pressure is largely influenced positively by the intima-media-thickness and the systolic blood pressure and on the other hand negatively by the BMI. The pulse pressure showed positive influence of age and systolic blood pressure and negative influence of the BMI.

Although this study revealed several significant findings, it may be still too early to recommend the measurement of pulse wave velocity and further parameters of pulse wave analysis as a screening tool for cardiovascular diseases due to the variability of the obtained results. However, the analysed parameters may provide important information in the risk stratification of patients.

## **1. Einleitung**

### **1.1. Definition Kardiovaskulärer Erkrankungen**

Der Begriff „kardiovaskuläre Erkrankungen“ umfasst mehrere Krankheitsbilder, welche das Herz sowie das gesamte Kreislaufsystem betreffen können. Dazu gehören laut WHO (1):

- Koronare Herzkrankheit (KHK)
- Zerebrovaskuläre Erkrankungen
- Periphere arterielle Erkrankungen
- Rheumatische Herzerkrankungen
- Kongenitale Herzerkrankungen
- Tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien

Allerdings handelt es sich bei der vorangegangenen Einteilung nicht um die einzig Gängige, so umfasst zum Beispiel die Kategorie I00-99 „Diseases of the circulatory system“ der ICD-10 deutlich breiter gefächerte Krankheitsbilder (2), was die Vergleichbarkeit von Zahlen und Statistiken aus verschiedenen Quellen potentiell einschränkt.

In den meisten Fällen liegt dem Krankheitsbild ein atherosklerotischer Prozess zugrunde (3,4). Die kardiovaskulären Erkrankungen werden von der WHO gemeinsam mit Erkrankungen wie Diabetes, Krebs, psychischen Störungen und chronischen Atemwegserkrankungen in die Gruppe der „Nichtübertragbaren Krankheiten“ eingeordnet (5).

### **1.2. Kardiovaskuläre Erkrankungen in der Bevölkerung**

Generell ist es sehr schwierig, eine Aussage über die Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen zu machen, genaue Zahlen sind schwer erhebbar und daher de facto nicht vorhanden. Die vom Gesundheitsministerium veröffentlichten Annäherungen beruhen auf der Diagnose- und Leistungsdokumentation der österreichischen Krankenanstalten, welche jedoch nur stationär behandelte

kardiovaskuläre Erkrankungen berücksichtigt. Folglich muss davon ausgegangen werden, dass die Dunkelziffer vor allem im Bereich ambulant behandelbarer Krankheitsbilder (wie zum Beispiel der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK)) möglicherweise hoch ist. Berücksichtigt wurden bei jener Analyse alle Erkrankungen mit den ICD-10 Codes I05-I79.

Demzufolge wurde 2011 bei rund 437000 PatientInnen stationär eine kardiovaskuläre Erkrankung diagnostiziert, was 19% der gesamten stationären Aufenthalte darstellt. Zudem haben Männer eine 1,3mal höhere standardisierte Rate einer stationären Herz-Kreislauf-Erkrankungsdiagnose, und sind in jeder Altersgruppe stärker betroffen als Frauen. Weiters kommt es ab einem Alter von 50 Jahren zu einem starken Anstieg sowohl bei Männern als auch bei Frauen (6). Die Anzahl der stationären Diagnosen von kardiovaskulären Erkrankungen ist seit 2002, abgesehen von einigen Schwankungen, annähernd konstant. Im Gegensatz dazu nahm die Sterblichkeit bei beiden Geschlechtern seit 2002 kontinuierlich ab, was vermutlich durch eine verbesserte Gesundheitsversorgung zu erklären ist. Auch bei der Sterblichkeit sind Männer mit einer 1,6mal höheren standardisierten Rate stärker betroffen als Frauen.

Trotz des offensichtlichen kontinuierlichen Rückgangs der Sterblichkeit kardiovaskulärer Erkrankungen starben im Jahr 2011 rund 32000 Menschen daran, womit diese mit einem Anteil von 43% an den gesamten Todesfällen mit Abstand die häufigste Todesursache darstellen (6).

Die weltweite Situation ist eine Ähnliche: 2015 starben 17,7 Millionen Menschen an den Folgen kardiovaskulärer Erkrankungen, was 31% aller globalen Todesfälle ausmacht. Somit sind Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems auch weltweit die häufigste Todesursache (7).

### **1.3. *Ökonomische Aspekte***

Aufgrund der Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen stellen diese, wenig überraschend, auch eine enorme ökonomische Belastung dar. Im Jahr 2015 haben kardiovaskuläre Erkrankungen das österreichische Gesundheitswesen 2,52 Milliarden Euro gekostet, was 7% der gesamten Ausgaben für das Gesundheitssystem ausmacht (8).

Hinzu kommen jedoch noch indirekte Kosten durch den Verlust an Arbeitszeit aufgrund von Morbidität und Mortalität und durch informelle Pflege. Letztere wird angegeben durch den Geldbetrag, auf welchen verzichtet werden muss, um jemanden unentgeltlich pflegen zu können (8). Diese indirekten Aufwendungen werden für das Jahr 2015 mit 2,21 Milliarden Euro beziffert, womit kardiovaskuläre Erkrankungen 2015 in Österreich Kosten in der Höhe von rund 4,73 Milliarden Euro verursacht haben (8).

Auch europaweit sind die finanziellen Auswirkungen enorm: Im gleichen Jahr kosteten kardiovaskuläre Erkrankungen in der gesamten Europäischen Union geschätzte 210 Milliarden Euro (8).

#### **1.4. Atherosklerose als Ätiologie kardiovaskulärer Erkrankungen**

Die häufigste Ursache für kardiovaskuläre Erkrankungen ist die Atherosklerose (3), bei welcher es sich um eine multifokale latente immuninflammatorische Erkrankung der mittleren und großen Arterien handelt (9). Vor allem im deutschen Sprachraum kommt es oft zu einem synonymen Gebrauch der Begriffe „Atherosklerose“ und „Arteriosklerose“, was allerdings nicht korrekt ist, da die Arteriosklerose einen Überbegriff darstellt, welcher pathomechanistisch unterschiedliche Krankheitsbilder wie die Atherosklerose, die Mönckeberg-Mediaverkalkung, sowie die Arteriolosklerose und die hypertone Arteriopathie umfasst (10).

##### **1.4.1. Risikofaktoren der Atherosklerose**

Wie bei den meisten Krankheiten, liegt auch der Atherosklerose nicht nur ein einziger Auslöser zugrunde, es handelt sich vielmehr um eine langjährige multifaktorielle Genese, welche durch verschiedene Risikofaktoren beeinflusst wird (3,11).

Ein Teil dieser Risikofaktoren kann von der jeweiligen Person beeinflusst werden, andere sind jedoch unveränderlich (3,10):

Modifizierbare Risikofaktoren:

- Hyperlipidämie

- Diabetes Mellitus
- Hypertonie
- Nikotinkonsum

Nicht-modifizierbare Risikofaktoren:

- Alter
- Männliches Geschlecht
- genetische Prädisposition

Weiters wird auch eine Homozysteinämie mit einem gesteigerten Atheroskleroserisiko assoziiert (10,12).

### **1.4.2. *Protective Faktoren***

Neben Bewegung und mäßiggradigem Alkoholkonsum ist vor allem der Spiegel der high-density-lipoproteins (HDL) im Blut von großer Bedeutung (9,10).

Bei diesen HDL-Molekülen handelt es sich um komplexe Verbindungen aus Proteinen und Lipiden, wobei etwa 70-80% des Proteingewichtanteils von dem Apolipoprotein A1 (ApoA1) ausgemacht werden (13), welches für die Aufnahme der Lipide in das HDL sehr wichtig ist. Die tragende Rolle, welche HDL im Lipidstoffwechsel einnimmt, besteht hauptsächlich darin, überschüssiges Cholesterin aus der Peripherie zurück in die Leber zu transportieren (reverser Cholesterintransport). Zudem haben HDL bzw. ApoA1 einen inhibierenden Einfluss auf die atherogene Modifikation von low-density-lipoproteins (LDL), die das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen wiederum steigern (9,10). Hierbei ist der LDL-HDL-Quotient zu erwähnen, welcher verglichen mit den einzelnen Werten von LDL bzw. HDL einen höheren prädiktiven Wert bezüglich der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen hat (14).

Obwohl die protektive Funktion von HDL allgemein anerkannt ist, gibt es auch Studien, welche dem widersprechen und den protektiven Effekt von hohen HDL-Pegeln in Frage stellen. Zurückgeführt wird dies auf einen erhöhten Funktionsverlust von HDL-Molekülen bzw. ApoA1 unter inflammatorischen Umständen (15).

### 1.4.3. Pathogenese

Die Pathogenese der Atherosklerose ist ein äußerst komplexer Prozess, welcher in der Regel mit dem Eindringen und anschließenden Ansammeln von LDL in der innersten Gefäßwandschicht, der Tunica intima entsteht (3,11,12,16). Vermehrt erfolgt dies zum Beispiel an Gefäßgabelungen, an welchen es zu Verwirbelungen im Blutfluss kommen kann (12,16). Im subendothelialen Bindegewebe der Intima kommt es dann durch folgende Mechanismen zu einer chemischen Modifikation des akkumulierten LDL:

- Nicht-enzymatisch:
  - Oxidation durch freie Sauerstoffradikale (12)
  - Glykierung bei Diabetes mellitus (12)
- Enzymatische Oxidation durch Myeloperoxidase und Lipoxygenase (11,12,16,17)

Diese Veränderungen, hauptsächlich Oxidation, von LDL ist bei der Atherogenese von zentraler Bedeutung, da das umliegende Gewebe und das Immunsystem auf dieses oxidierte LDL anders reagieren. Die Endothelzellen reagieren zunächst mit einer vermehrten Expression der Adhäsionsmoleküle vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM1), und intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1), wodurch eine vermehrte Anlagerung von Monozyten und T-Lymphozyten an die Gefäßwand ermöglicht wird (11,12,17), welche dann, induziert durch eine vermehrte Bildung von monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1) auch die Gefäßwand durchdringen (11,12,18).

Im Subendothelialraum der Intima angekommen, differenzieren die Monozyten zu Makrophagen und beginnen, das oxidierte LDL zu phagozytieren. Die Aufnahme von normalem LDL erfolgt über den LDL-Rezeptor, welcher über einen negativen Rückkopplungsmechanismus mit dem intrazellulären Cholesterinspiegel verfügt (19), wohingegen oxidiertes LDL über sogenannte Scavenger-Rezeptoren aufgenommen wird (11,12,19,20), welche über keine negative Rückkopplung verfügen. Infolgedessen kommt es aufgrund übermäßiger Phagozytose zum Untergang der Makrophagen und somit zur Bildung von Schaumzellen. Bis zu diesem Stadium ist die entstandene Läsion (fatty streaks) reversibel (11).

Weiters werden durch das oxidierte LDL T-Zellen stimuliert (13), welche ihrerseits mit einem vermehrten Zytokinausstoß die weitere Atherogenese vorantreiben bzw.

beschleunigen. Vor allem durch Interleukin 1 (IL1) und den Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) kommt es durch die aktivierten Endothelzellen zur vermehrten Ausschüttung von verschiedenen Wachstumsfaktoren, darunter auch des platelet derived growth factors (PDGF) (12). Infolgedessen kommt es zur Einwanderung von glatten Muskelzellen aus der Tunica media in die Intima und zur gesteigerten Produktion extrazellulärer Matrix (3,11–13).

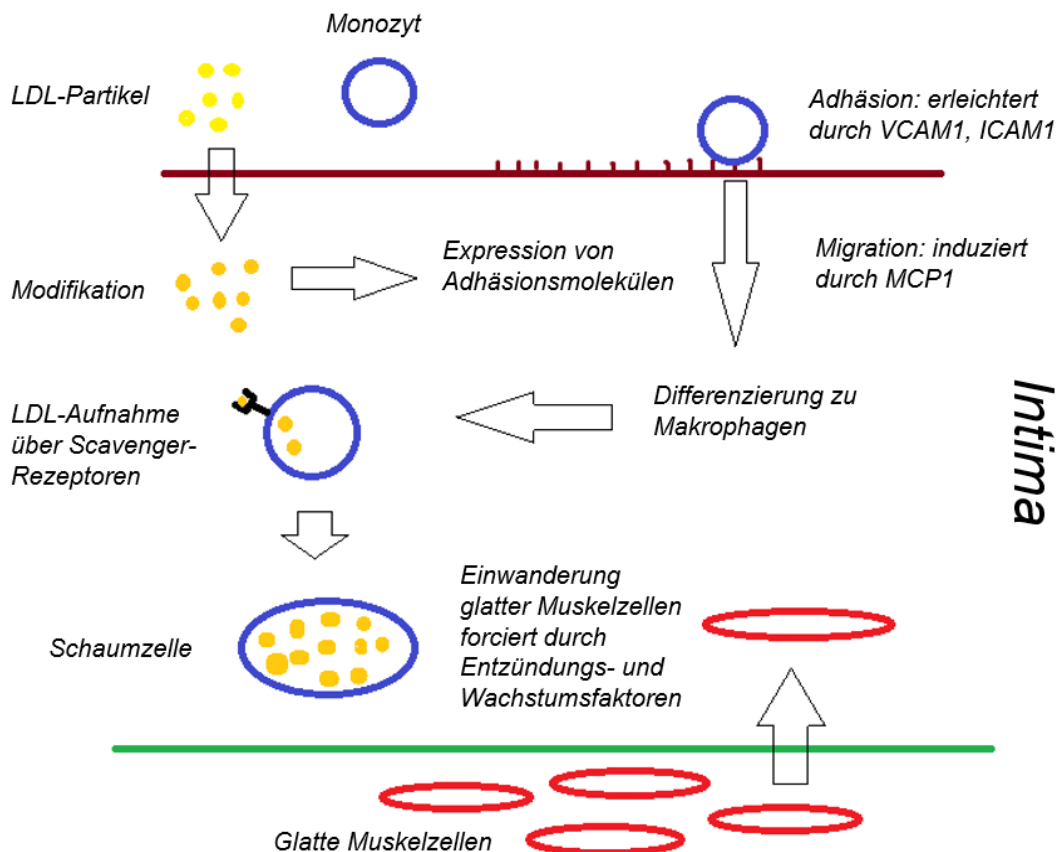


Abbildung 1: Vereinfachte schematische Darstellung der Atherogenese nach Fan und Watanabe (17). LDL-Partikel gelangen durch das Endothel in die Tunica intima, wo es zu einer chemischen Modifikation kommt, was die vermehrte Expression der Adhäsionsmoleküle VCAM1 und ICAM1 zur Folge hat. Dadurch wird die Anlagerung von Monozyten und T-Lymphozyten gesteigert, welche induziert durch MCP1 die Gefäßwand durchdringen. In der Tunica intima differenzieren die Monozyten zu Makrophagen und phagozytieren das modifizierte LDL über Scavenger-Rezeptoren und gehen aufgrund mangelnder negativer Rückkoppelung daran zugrunde und werden zu Schaumzellen. Parallel dazu wird durch das modifizierte LDL eine Entzündungskaskade in Gang gesetzt, welche unter anderem die Einwanderung glatter Muskelzellen aus der Tunica media nach sich zieht.

Parallel dazu werden viele weitere Komponenten der Entzündungskaskade in Gang gesetzt, unter anderem kommt es durch die Makrophagen zu einer B-Zell-Aktivierung und somit zu einer Antikörperbildung gegen das oxidierte LDL (12).

Die nun entstandene atherosklerotische Plaque besteht aus einem lipidreichen Kern, und einer Hülle bestehend aus glatten Muskelzellen und Bindegewebe (11,17), wobei das Wachstum der Plaque zu Beginn meistens eher nach außen orientiert ist, und es erst in späteren Stadien zu einer Einengung des Gefäßlumens kommt (11).

Der Aufbau einer Plaque ist wesentlich für deren Stabilität. Je dicker die fibröse Hülle ist, desto stabiler, je dünner dieselbe und je dicker der lipidhaltige Kern ist, desto instabiler ist die Plaque (9,17,21). Zudem wird angenommen, dass eine große Anzahl entzündlicher Zellen und Schaumzellen eine negative Auswirkung auf die Stabilität einer Plaque hat (17).

Die Struktur einer Plaque ist jedoch keineswegs statisch, vielmehr unterliegt sie einer permanenten Veränderung. Sowie die Einwanderung von glatten Muskelzellen und die Synthese extrazellulärer Matrix durch Zytokine und andere Botenstoffe gesteuert wird, wird auch deren Abbau durch solche induziert. Eine wichtige Rolle hierbei spielen IL1 und TNF $\alpha$ , die sogenannte Metalloproteasen stimulieren, welche extrazelluläre Matrix abbauen können (17). Weiters ist auch Interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) von hoher Bedeutung, welches die Produktion neuer extrazellulärer Matrix verhindert und die Proliferation glatter Muskelzellen hemmt, teils sogar deren Apoptose induziert (17,21).

Die Gesamtheit dieser Faktoren erhöht das Risiko einer Ruptur, wodurch das thrombogene Innere der Plaque unter Umständen in Kontakt mit der Blutbahn kommen kann (9,11,12). In solchen Fällen wird umgehend die Gerinnungskaskade in Gang gesetzt und es kommt an der Stelle der Gefäßverletzung zunächst zur Bildung einer Fibrinschicht, und in weiterer Folge zu einer massiven Thrombozytenaggregation, welche das Gefäßlumen teilweise oder unter Umständen ganz okkludieren kann (22). Je nach Lokalisation können dadurch verschiedenste Ischämiesyndrome verursacht werden (11,22). Bei kardialen Ereignissen, wie dem Myokardinfarkt, ist eine Ruptur einer atherosklerotischen Plaque mit konsekutiver Thrombusbildung als zugrundeliegende Ursache jedoch besonders häufig (9,21,22).

#### *1.4.4. Prävention und Therapie*

Die Unterscheidung zwischen Prävention und tatsächlicher Behandlung weist eine fließende Grenze auf, da die prinzipiellen Ansätze dieselben sind. Im folgenden Kapitel werden diese erläutert, ohne immer auf die genaue Abgrenzung zwischen Prävention und Behandlung einzugehen, signifikante Unterschiede werden jedoch in jedem Fall hervorgehoben.

##### *1.4.4.1. Lebensstiländerungen*

Wie schon eingangs erwähnt, gibt es für die Entstehung von Atherosklerose modifizierbare und nicht modifizierbare Risikofaktoren. Einer der wichtigsten und auch der initiale Ansatz sowohl zur Prävention, als auch zur Behandlung der Atherosklerose ist die nichtmedikamentöse Minimierung der beeinflussbaren Risikofaktoren durch Änderungen des Lebensstils (23).

Hierbei ist einer der wichtigsten Aspekte eine Steigerung der physischen Aktivität, welche verschiedenen Risikofaktoren, wie Hypertonie, Insulinresistenz, sowie erhöhten Triglyzeridwerten entgegenwirkt. Ebenfalls werden erniedrigte HDL-Pegel durch Bewegung positiv beeinflusst (24).

Weiters ist es von außerordentlicher Wichtigkeit, die PatientInnen zu überzeugen, allfälligen Nikotinkonsum einzustellen, da Rauchen wesentlich zur Entstehung atherosklerotisch bedingter kardiovaskulärer Erkrankungen beiträgt (23,25,26). Mit dem Rauchen aufzuhören, zieht hingegen eine wesentliche Senkung des Risikos nach sich (25,26), wobei angenommen wird, dass weniger der Status (RaucherIn/NichtraucherIn), als die damit verbundene geringere Anzahl der erreichten packyears (py) der jeweiligen Person dafür verantwortlich sein könnte (25). Auch im Falle einer Verwendung von Nikotinersatzprodukten im Zuge der Rauchentwöhnung besteht ein deutlich geringeres Risiko, als bei unverändertem Fortführen der Rauchgewohnheiten (26).

Weiters ist gegebenenfalls eine Umstellung der Ernährung essentiell, wobei die von der American Heart Association empfohlene Ernährung ballaststoffreich und fettarm sein sollte. Vor allem auf eine begrenzte Einnahme von gesättigten Fettsäuren, sowie von Transfetten und Cholesterin sollte geachtet werden. Zudem wird empfohlen, Vollkornprodukte, sowie viel Gemüse und Obst zu sich zu

nehmen, zuckerhaltige Getränke zu reduzieren und die Salzaufnahme auf ein Minimum zu beschränken (27).

Der atherosklerotische Prozess erstreckt sich über Jahrzehnte und beginnt zumeist schon in der Kindheit (23,28–30). In dieser frühen Phase der individuellen persönlichen Entwicklung entstehen Verhaltensmuster und Essgewohnheiten (28), die das Leben der erwachsenen Individuen später prägen und potenziellen Präventionsmaßnahmen entgegen stehen. Darum ist es wichtig, mit der primären Prävention bereits im Kindesalter zu beginnen (30).

#### *1.4.4.2. Medikamentöse Ansätze*

Einer der im Moment wohl wichtigsten medikamentösen Ansätze sowohl der Prävention, als auch der Therapie ist die Senkung vor allem des LDL-Spiegels im Blut. Die in diesem Zusammenhang am häufigsten verwendete Wirkstoffklasse ist die der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-Inhibitoren, den sogenannten Statinen, welche den LDL-Pegel im Blut am effektivsten senken und in den meisten Fällen auch gut vertragen werden (23). Zudem haben Statine auf bereits vorhandene atherosklerotische Plaques auch einen schrumpfenden (31) und stabilisierenden Effekt (16,31). Die klinische Wirksamkeit der Statine zeigt sich in einer deutlichen Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse: So hat die „Heart Protection Study“ aus dem Jahr 2002 (32) gezeigt, dass die tägliche Einnahme von 40 mg Simvastatin die Wahrscheinlichkeit kardiovaskulärer Ereignisse um ein Viertel senken kann, und hat somit die Regeln der Prävention wesentlich beeinflusst. Die exakte Risikoabnahme ist wahrscheinlich von der absoluten LDL-Senkung abhängig (23,31,33), weswegen PatientInnen unabhängig vom LDL-Ausgangswert gleichermaßen von einer Statinbehandlung profitieren können (23).

Ein Medikament, welches das HDL als Angriffspunkt hat, ist das Niacin, das den HDL-Spiegel im Blut deutlich anhebt (16,28,33). Zudem hat sich auch gezeigt, dass die Intima-Media-Dicke (IMT) der Carotiden in Folge einer Niacinbehandlung abnimmt (16,28,31). Trotz vermeintlich vielversprechender Wirkungen zeigte sich jedoch in größeren klinischen Studien kein Rückgang kardiovaskulärer Ereignisse (33), zudem stellten Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Flush ein Problem dar

(23). Daher sind die Indikationen für eine Behandlung mit Niacin heute stark beschränkt (33) und der Wirkstoff kommt heute routinemäßig nicht zum Einsatz.

Neben der medikamentösen Behandlung einer Hyper- bzw. Dyslipidämie, ist auch die Therapie anderer Risikofaktoren, wie Hypertension und Diabetes Mellitus von großer Bedeutung. So kann im Zuge einer erfolgreichen antihypertensiven Therapie das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse signifikant verringert werden (34). Bei prähypertensiven Blutdruckwerten (120-139 mmHg syst., 85-89 mmHg diast.), welche ebenfalls mit einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Ereignissen assoziiert sind (35), ist gemäß den aktuellen Guidelines der European Society of Hypertension und der European Society of Cardiology (36) keine medikamentöse Therapie indiziert, sehr wohl jedoch lebensstilverändernde Maßnahmen.

PatientInnen mit Diabetes haben ein viel höheres Risiko, an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben (37), weswegen die rechtzeitige Erkennung und blutzuckersenkende Behandlung außerordentlich wichtig sind. Zudem nimmt bei Kombination von Diabetes mit anderen Risikofaktoren das Risiko tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse um einiges stärker zu, als bei Nicht-DiabetikerInnen, daher ist die Vermeidung von Risikofaktoren für Menschen mit Diabetes umso wichtiger (37).

Vor allem nach einem stattgehabten kardiovaskulären Ereignis kommen auch oft Thrombozytenaggregationshemmer, darunter Aspirin oder Clopidogrel, erfolgreich zum Einsatz (16,28,38,39).

In den letzten Jahren sind antiinflammatorische Therapieansätze immer mehr in den Fokus der Forschung gerückt. Zwei potentiell vielversprechende Optionen sind die der P-Selektin-Inhibitoren und der Hemmer des Leukotrien-Signaltransduktionsweges. Dennoch müssen der Nutzen und auch die potentiellen Nebenwirkungen solcher Therapien noch weiter untersucht werden (33,40).

#### *1.4.4.3. Interventionelle und chirurgische Therapieoptionen*

Während medikamentöse Ansätze durchaus Teil sowohl der Prävention, als auch der Therapie sind, so können invasive Eingriffe eindeutig der Therapie zugordnet werden. Diesen ist gemeinsam, dass sie die Auswirkungen der Grunderkrankung, nicht jedoch deren eigentliche Ursache behandelt.

Die Möglichkeiten hierfür umfassen Methoden, wie die Angioplastie (mit oder ohne setzen von Stents), Atherektomie, sowie das operative Schaffen von Bypässen (41). Atherosklerotische Veränderungen der Carotiden werden oft im Rahmen einer Endarteriektomie behandelt (41).

#### **1.4.5. Biomarker und Früherkennung**

Um möglichst früh mit präventiven bzw. therapeutischen Maßnahmen beginnen zu können, bedarf es der zeitnahen Erkennung von Personen mit erhöhtem Risiko. Zwar lassen sich viele RisikopatientInnen mittels des Erhebens der bekannten Risikofaktoren (siehe Kapitel 1.4.1.) detektieren, jedoch entwickelt zum Beispiel trotzdem etwa ein Drittel der Personen mit keinem oder lediglich einem Risikofaktor eine koronare Herzkrankheit (42). Es scheint also nicht möglich zu sein, mit den klassischen Risikofaktoren die Entstehung kardiovaskulärer Krankheiten ausreichend genau vorherzusagen, weswegen der Bedarf an Biomarkern und diagnostischen Parametern, mithilfe welcher eventuell eine bessere Prognose möglich ist, hoch ist.

##### **1.4.5.1. Hochsensitives C-reaktives Protein (hs-CRP)**

Einer der wohl vielversprechendsten Biomarkern der vergangenen Jahre ist das hs-CRP (43). Hierbei handelt es sich um eine spezielle hochsensitive Messung des Entzündungsparameters CRP, mit welcher auch sehr kleine im Blut zirkulierende Mengen detektiert werden können (42,44).

Die Assoziation zwischen höheren hs-CRP-Werten und erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wurde mehrfach erwiesen (42,44,45), was jedoch nicht auf einen kausalen Zusammenhang zurückzuführen sein dürfte (42,45). Dies legt eine prädiktive Funktion des hs-CRPs nahe, was auch in verschiedenen Untersuchungen bestätigt wurde (43–45). Allerdings ist die Datenlage durchaus nicht einheitlich (42,44), weswegen die hs-CRP-Bestimmung zwar mittlerweile in diverse Guidelines aufgenommen wurde, jedoch bisher nicht als breite Screening-Methode empfohlen wird (46,47).

#### 1.4.5.2. *Linksherzhypertrophie*

Durch eine gesteigerte Belastung des Herzens, bedingt zum Beispiel durch erhöhten Blutdruck, kann es als Folge zu einer Hypertrophie der linksventrikulären Herzmuskelzellen kommen (48,49). Diese ist zunächst adaptiv, um über eine Reduktion der Wandspannung (La Place-Gesetz) das Herz zu entlasten (50), bzw. eine erforderliche Leistung vollbringen zu können. Das Bestehen einer solchen Linksherzhypertrophie hat sich als wichtiger Marker für kardiovaskuläre Erkrankungen erwiesen (36,51,52). Meistens wird eine solche durch den Left-Ventricular-Mass-Index (LVMI) quantifiziert, bei welchem die linksventrikuläre Masse auf die Körperoberfläche normiert wird (36).

In Zuge einer Linksherzhypertrophie nimmt die diastolische Funktion des Herzens ab, der Myokard wird steifer, und die frühdiastolische passive Füllung des linken Ventrikels wird erschwert, was eine erhöhte Belastung des linken Atriums darstellt. Infolgedessen kann es zu einer Erweiterung des linken Vorhofs kommen (53), was wie der LVMI am besten genormt auf die Körperoberfläche als Left-Atrial-Volume-Index (LAVI) angegeben wird (36), und ebenfalls ein Marker kardiovaskulären Risikos ist (36,54,55).

Die Echokardiographie hat sich als am besten geeignetes Mittel zur Diagnosestellung einer Linksherzhypertrophie herausgestellt (48), wobei sowohl LVMI, als auch LAVI auf Basis der Untersuchungsergebnisse berechnet werden können.

#### 1.4.5.3. *Intima-Media-Dicke der Karotiden*

Der atherosklerotische Prozess geht in der Regel mit der Verdickung der Arterienwände einher (56), was an den Karotiden mittels Ultraschall praktisch und nicht-invasiv gemessen werden kann. Laut aktuellen Guidelines (46) wird eine IMT von bis zu 0,9 mm als normal angesehen, alles darüber wurde als pathologisch definiert.

Da Studien zufolge eine erhöhte IMT der Karotiden mit dem Vorkommen von Atherosklerose in anderen arteriellen Stromgebieten assoziiert ist, kann die IMT als Indikator für generalisiert vorkommende Atherosklerose angesehen werden (57).

Obwohl mit der Messung der IMT der Karotiden nicht nur atherosklerotische Gefäßveränderungen detektiert werden, sondern zum Beispiel auch eine mögliche Hypertrophie muskulärer Wandanteile (46), so hat sich gezeigt, dass eine erhöhte IMT mit dem Auftreten zerebrovaskulärer und kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ist (46,57,58).

Auch Personen ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung zeigen bei erhöhter IMT ein erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse und Schlaganfälle (46,58), weswegen die IMT-Messung wesentlich zur Initiierung primär-präventiver Maßnahmen beitragen kann (46,56).

Auch wenn IMT-Messungen sowohl im Bereich der Arteria carotis communis, als auch im Bereich der Arteria carotis interna (ACI) prädiktive Aussagekraft bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse besitzen (58), so scheinen IMT-Messungen der ACI und des Sinus caroticus aussagekräftiger zu sein (59).

#### *1.4.5.4. Pulswellengeschwindigkeit und Pulswellenanalyse*

Die Steifigkeit der Aorta ist ein guter Indikator für kardiovaskuläres Risiko (60,61), wobei die gängigste Methode zu deren Messung die Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) ist (61).

Im Rahmen der kardialen Kontraktion und dem damit verbundenen Blutaustoß in die Aorta kommt es zu einem Druckanstieg in derselbigen, welcher sich wellenförmig mit einer bestimmten Geschwindigkeit, der PWV, nach distal ausbreitet, wobei sowohl das Ausmaß des Druckanstiegs, als auch die PWV von der Elastizität des jeweiligen Gefäßes abhängig sind: Je steifer das Gefäß, umso höher sind die PWV und der Druckanstieg (62,63). Physiologischerweise nimmt die Elastizität zur Peripherie hin ab, was eine höhere PWV in distaleren Gefäßabschnitten zur Folge hat (62,63), so bewegt sich bei jungen, gesunden Menschen die Pulswelle in der absteigenden Aorta mit 4-5 m/s, und in der Arteria femoralis mit 8-9 m/s weiter (63).

Da sich die Messung der PWV zwischen Arteria carotis und Arteria femoralis (cf-PWV) als am aussagekräftigsten erwiesen hat (60), wird die cf-PWV heute als der „Goldstandard“ zur Bestimmung aortaler Steifigkeit angesehen (36,60). Ein „Expert consensus document“ von 2012 empfiehlt hier die Senkung des Grenzwertes für physiologische Verhältnisse von bisher 12 m/s auf 10 m/s (60).

In weiterer Folge wird ein Teil der Pulswelle in der Peripherie reflektiert, was auf eine Impedanzänderung im Zuge der nach distal zunehmenden Steifigkeit, Verzweigung und Lumeneinengung des arteriellen Systems zurückzuführen ist (62). Bei Menschen mit physiologischer PWV erreicht diese reflektierte Welle die aszedierende Aorta in der Diastole und erleichtert die Koronarperfusion (siehe Abbildung 2). Im Falle einer erhöhten PWV gelangt die Pulswelle jedoch schon in der Systole zurück, was eine Steigerung der Nachlast (62–64), und somit auch einen gesteigerten koronaren Sauerstoffbedarf zur Folge hat (siehe Abbildung 3) (64).

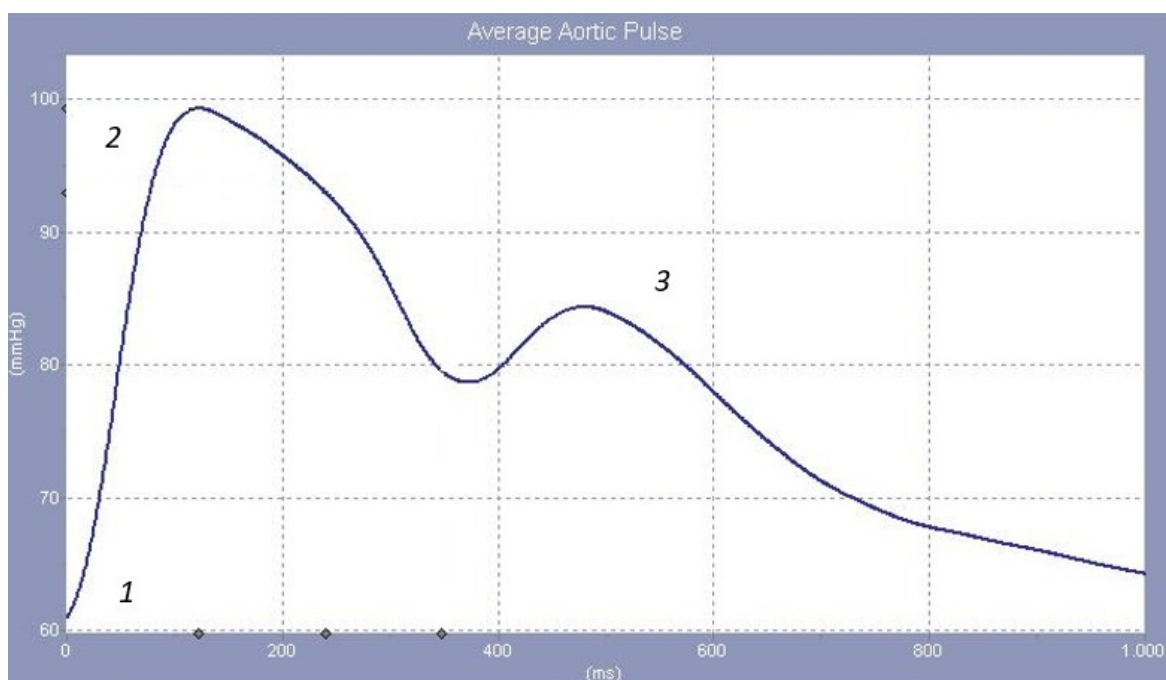


Abbildung 2: Pulswelle bei einem jungen, gesunden Patienten. x-Achse: Zeit [ms], y-Achse: Druck [mmHg], 1=DBP, 2=SBP, 3=aus Peripherie reflektierte Welle. Die reflektierte Welle aus der Peripherie gelangt nach der Systole zurück und erhöht somit den diastolischen Druck.

Bei Betrachtung einer Druckkurve können systolischer (SBP) und diastolischer Blutdruck (DBP) und deren Differenz, der Pulsdruck (PP) bestimmt werden.

Im Falle einer Erhöhung des SBP durch die reflektierte Pulswelle aus der Peripherie wird die Ankunft derselben vom Inflektionspunkt gekennzeichnet, an welchem gleichzeitig der Blutfluss am höchsten ist (63,64).

Der Druck, um welchen der SBP erhöht wird, wird Augmentationsdruck (AP) genannt (63), welcher meistens als Prozentsatz des Pulsdrucks angegeben wird, was dem Augmentationsindex (AIx) entspricht (36):

$$AIx [\%] = \frac{AP}{PP} \times 100$$

Idealerweise wird der AIx auf eine bestimmte Herzfrequenz normiert, da zwischen Herzfrequenz und AIx ein inverser linearer Zusammenhang besteht (65). Obwohl die arterielle Steifigkeit großen Einfluss auf den AIx hat, so wird dieser auch noch von anderen Parametern, wie zum Beispiel der Amplitude der in der Peripherie reflektierten Welle beeinflusst, und stellt also kein unmittelbares Maß arterieller Steifigkeit dar (66). Studien haben ergeben, dass sowohl die PWV, als auch der AIx unabhängige Marker kardiovaskulären Risikos sind (63,67,68), wobei es Hinweise gibt, dass der AIx bei jüngeren, und die PWV bei älteren Personen aussagekräftiger sein könnte (68).

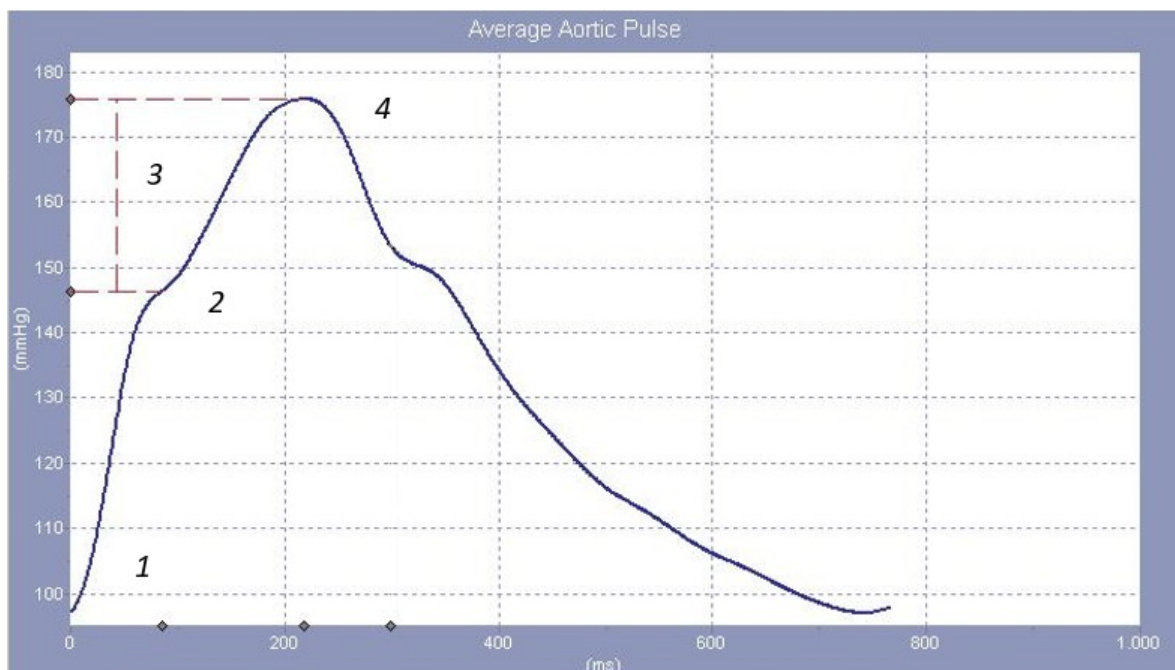


Abbildung 3: Pulswelle bei einer 64-jährigen Probandin. x-Achse: Zeit [ms], y-Achse: Druck [mmHg], 1=DBP, 2=Inflektionspunkt, 3=AP, 4=SBP (durch reflektierte Welle augmentiert). Durch eine erhöhte PWV gelangt die reflektierte Welle schon während der Systole zurück und augmentiert hier sichtbar den systolischen Blutdruck und somit die Nachlast des Herzens.

## 1.5. Fragestellung und Ziele

Im Rahmen dieser Diplomarbeit soll untersucht werden, ob die Pulswellengeschwindigkeit, und die Pulswellenanalyse als potentielle Biomarker zur Früherkennung von kardiovaskulären Erkrankungen geeignet sind. Zunächst werden dafür von 241 ProbandInnen des Biopersmed-Projektes die Pulswellengeschwindigkeit und die Parameter der Pulswellenanalyse (Alx, AP, PP) ausgewertet. Anschließend werden diese mit folgenden Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. mit deren repräsentativen Werten korreliert: Mit dem systolischen Blutdruck, HbA1c, Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Alter und BMI. Weiters werden auch Korrelationsanalysen mit anderen parallel erhobenen Biomarkern (LAVI, LVMI, IMT) durchgeführt, um ein umfassenderes Gesamtbild des Stellenwerts der untersuchten Parameter zu erlangen.

Auch wenn die definitive Beantwortung der zentralen Fragestellung aufgrund der zu erwartenden limitierten statistischen Aussagekraft dieser Studie nicht möglich sein wird, sollen potentielle positive Auswirkungen der Erhebung der Pulswellengeschwindigkeit und anderer Pulswellenparameter auf die Früherkennung und die damit einhergehende Prävention weiterführend diskutiert werden.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Struktur des Projekts

Die Graz Heart Study als Teil des BioPersMed-Projekts ist eine monozentrische, Langzeit-Observernde prospektive Kohortenstudie. Das Ziel der Studie ist, durch Beobachtung des Beginns und des Verlaufs kardiovaskulärer Erkrankungen Rückschlüsse auf mögliche Risikofaktoren und Biomarker, welche mit der Entstehung solcher Krankheiten in Verbindung stehen könnten, zu ziehen, und deren prädiktiven Wert zu bestimmen (siehe Colantonio CR. „Biomarkers for Early Detection of Cardiovascular Diseases (K-Projekt, BioPersMed)“. Medizinische Universität Graz. 2014 (69)).

In enger Kooperation mit dem niedergelassenen Bereich, Ambulanzen und klinischen Abteilungen werden gesunde ProbandInnen (siehe 2.2.) rekrutiert und im Rahmen der Graz Heart Study über einen Zeitraum von mehreren Jahren beobachtet (aktuelles Follow-Up für die ersten ProbandInnen bei 4 Jahren). Alle zwei Jahre finden ambulante Visiten statt, bei welchen zunächst mittels eines Fragebogens eine ausführliche Anamnese erhoben wird, und die Person dann eine Reihe verschiedener Tests durchläuft. Durchgeführt werden ein 6-Minuten-Gehtest, mehrere Blutdruckmessungen (zu unterschiedlichen Zeitpunkten, anschließend wird deren Mittelwert errechnet), eine Blutabnahme (für Standardlaborparameter aber auch zur Probengewinnung für die Biobank), die Messung der Pulswellengeschwindigkeit und die Pulswellenanalyse, eine Spiroergometrie, eine Echokardiographie, sowie eine Gefäßdickenmessung und eine Funduskopie. In der Regel werden alle ProbandInnen am Vormittag untersucht und können nach Abschluss der Visite zu Mittag nach Hause gehen. Neben den ambulanten Untersuchungen erfolgen alle zwei Jahre (je ein Jahr zeitversetzt) Telefonvisiten zur Erfassung kardiovaskulärer Ereignisse.

Seit 2011 wurden 1034 ProbandInnen in diese Studie eingeschlossen, wobei sich diese Diplomarbeit auf eine Subgruppe bezieht, welche in dem Zeitraum von 15.11.2015 – 01.11.2016 unabhängig des Zeitpunkts des Studieneinschlusses zur ambulanten Visite erschienen ist.

## 2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Personen dürfen an der Studie teilnehmen, sofern sie mindestens 45 Jahre alt sind, bisher nicht an einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung leiden, und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Hypertonie: Der Blutdruck muss einen Wert von  $\geq 140/\geq 90$  haben, oder es muss ein bereits diagnostizierter arterieller Hypertonus unter aktueller antihypertensiver Therapie vorhanden sein.
- Diabetes Mellitus: Der Nüchternblutzucker muss  $>7\text{mmol/l} = >126\text{mg/dl}$  sein, oder die Person muss momentan antidiabetische Medikamente einnehmen.
- Hypercholesterinämie: Gesamtcholesterin  $>199\text{mg/dl}$
- Positive Familienanamnese: Wenn einer der Verwandten ersten Grades eine kardiovaskuläre Erkrankung hat(te), oder einen atherosklerotisch bedingten Schlaganfall oder Herzinfarkt erlitt.
- Aktives Rauchen
- Alkoholkonsum
- Schlafapnoe
- Übergewicht (definiert als BMI-Wert über  $30\text{ kg/m}^2$ )

Wenn bei einer Person ein manifester Diabetes Mellitus Typ 2 vorhanden ist, so ist diese unabhängig von ihrem Alter berechtigt, an der Studie teilzunehmen.

Zu den Ausschlusskriterien zählen schwere Erkrankungen (wie zum Beispiel auch ein bereits stattgehabtes kardiovaskuläres Ereignis), Schwangerschaft und ein Alter unter 45 Jahren (sofern kein manifester Diabetes Mellitus Typ II vorliegt). Weiters muss die Person geistig im Stande sein, den Anweisungen des Studienpersonals Folge zu leisten.

## 2.3. Diagnostische Maßnahmen

### 2.3.1. Pulswellenanalyse

Die Bestimmung der Pulswelle bzw. die Messung deren Geschwindigkeit werden durchgeführt mit dem Sphygmocor CvMS V9.

Die Messungen erfolgen gemäß den Empfehlungen von Van Bortel et al. (60). Zuerst wird bei jeder Person nach ca. 10 Minuten Ruhezeit der Blutdruck am rechten Oberarm gemessen. Die elektrische Herzaktivität wird mittels eines 3-Pol-Elektrokardiogramms (EKG) abgeleitet.

Die PWV wird transdermal zwischen der A. carotis und der A. femoralis gemessen. Die Entfernung der zwei Messpunkte zueinander wird mit einem Maßband abgemessen. Mittels der Entfernung der Messpunkte und der Zeit, welche zwischen der Kontraktion des linken Ventrikels (markiert durch die R-Zacke im EKG) und der Ankunft der Pulswelle in der A. carotis und der A. femoralis vergeht, bzw. der Differenz aus den für die beiden Arterien ermittelten Zeiten, kann die PWV errechnet werden. Diese wird in Metern/Sekunde angegeben.

$$PWV \left[ \frac{m}{s} \right] = \text{Distanz} / \Delta t$$

Die Auswertung der PWV erfolgt softwareunterstützt als Berechnung des Mittelwerts von 10 aufeinanderfolgend gemessenen Pulswellen. Die dabei gemessene Standardabweichung lässt Rückschlüsse auf die Genauigkeit der Messung zu. Werte bis zu 10 m/s werden als normal angesehen, alle darüber als pathologisch.



Abbildung 4: SphygmoCor CvMS V9

Die Erfassung der Pulswellenform zur Bestimmung der Pulswellenparameter Alx, AP und PP erfolgt mittels einer applanationstonometrischen Messung des Blutdrucks an der A. radialis. Hierfür wird die in Abbildung 5 gezeigte Sonde auf die A. radialis aufgesetzt, und ein leichter Druck auf die Arterie ausgeübt, wodurch die Druckkurve in der Arterie aufgezeichnet werden kann. Anschließend werden die Ergebnisse auf die Aorta rückgerechnet.

Der Alx wurde in den Analysen auf eine Herzfrequenz von 75/min normiert, um einen Einfluss derselben auf die Ergebnisse ausschließen zu können.

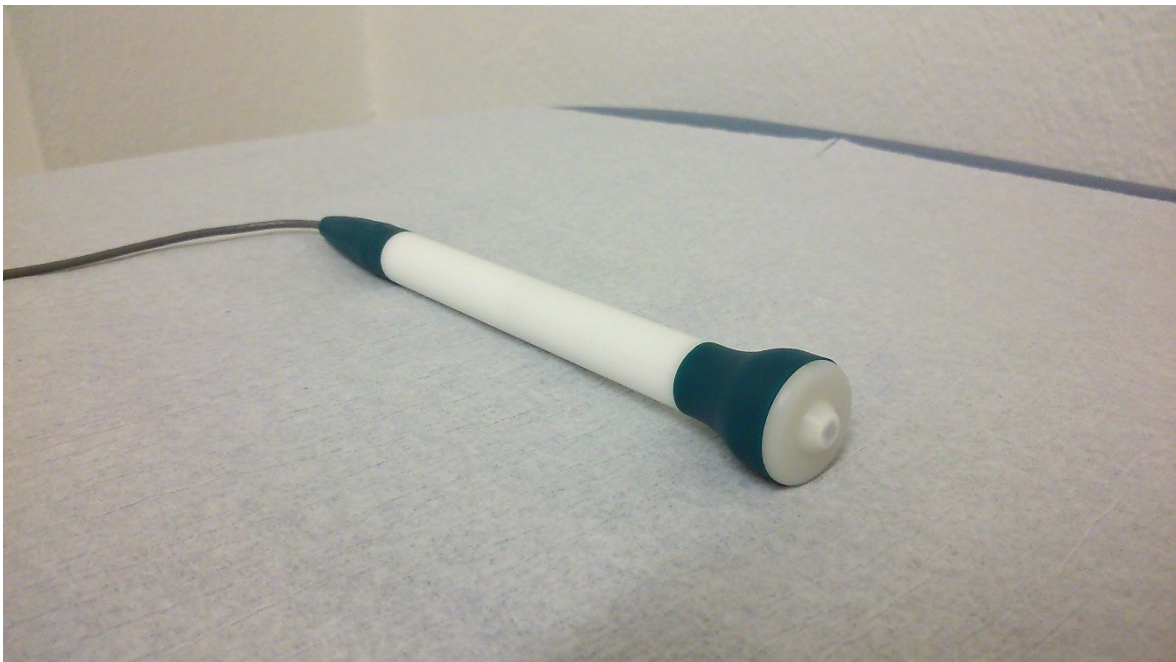


Abbildung 5: Sonde zur applanationstonometrischen Bestimmung der Pulswelle

### **2.3.2. Echokardiographie**

Die Echokardiographie wird in Linksseitenlage nach einer 10-minütigen Ruhephase mit einem General Electric vivid E9 Ultraschallgerät durchgeführt. Für die Untersuchung werden die Modi 2D, Doppler und M-Mode verwendet. Im Rahmen der Untersuchung soll es zu einer validen Beurteilung von Struktur, systolischer und diastolischer Funktion des Herzens, und der Herzklappen kommen. Um eine solche zu ermöglichen, wird das Herz von apikaler, parasternaler und subcostaler Richtung aus angelotet. Die linksventrikuläre Masse (LVM) wird aus der modifizierten Devereux-Gleichung (51) und das linksatriale

Volumen (LAV) mittels biplaner Methode (area-length approximation) berechnet (70):

- Devereux-Gleichung:

$$LVM [g] = 0,8 \times \{1,04 \times [(LVIDD + PWTD + IVSTD)^3 - (LVIDD)^3]\} + 0,6$$

LVM	left ventricular mass
LVIDD	left ventricular internal diameter in diastole
PWTD	posterior wall thickness in diastole
IVSTD	interventricular septum thickness in diastole (51)

- Biplane Methode:

$$LAV [ml] = \frac{8}{3\pi} \times \left[ \frac{(A1 \times A2)}{L} \right]$$

LAV	left atrial volume
A1	linksatriale Fläche im Vierkammerblick
A2	linksatriale Fläche im Zweikammerblick
L	Länge des linken Atriums (70)

Anschließend werden sowohl LVM, als auch LAV auf die Körperoberfläche normiert, wodurch die Parameter LVMI und LAVI zustande kommen.

Weiters werden im Rahmen der Untersuchung auch die Ejektionsfraktion (EF), sowie das linksventrikuläre Volumen enddiastolisch und endsystolisch mittels monoplaner Methode nach Simpson im Vierkammerblick ermittelt. Zur Bestimmung der diastolischen Funktion wurden anhand der aktuellen Empfehlungen von Nagueh et al. (71) die E-Welle (=frühdiaastolische Einstromgeschwindigkeit des Blutes in den linken Ventrikel), das laterale und septale e' (=Auswärtsbewegungsgeschwindigkeit des Myokards in der frühen Diastole) und die Rückstromgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe (sofern hier zumindest eine physiologische Insuffizienz vorlag) ermittelt.

### **2.3.3. Messung der Karotis-Intima-Media-Dicke**

Nach einer anfänglichen Blutdruckmessung erfolgt in Rückenlage die Karotis-Sonographie mit dem General Electric vivid E9 Ultraschallgerät. Im Rahmen dieser Untersuchung werden die Karotiden beider Seiten zunächst auf ihrer ganzen einsehbaren Länge zwischen Kieferwinkel und dem medialen Rand der Clavicula im Querschnitt beurteilt, wobei jeweils speziell auf den Bereich der Gabelung der A. carotis communis in die A. carotis interna und die A. carotis externa geachtet wird. Zur Bestimmung der Intima-Media-Dicke wird der Schallkopf anschließend längs auf die A. carotis communis, cirka zwei Zentimeter distal des Sinus caroticus, aufgesetzt. Die Messung erfolgt halbautomatisch über einen Bereich von 5-10 mm an der posterioren Wand der Arterie. Wenn Plaques vorhanden waren, wurde dies zwar vermerkt, aber nicht in die Intima-Media-Dicke miteingerechnet.

### **2.3.4. Blutabnahme und Labor**

Zuerst wird die Haut gründlich desinfiziert, danach erfolgt die Stauung. Die Blutentnahme aus der Vene wird mittels Vacuette-System durchgeführt, wobei für unsere Untersuchungen drei Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)-Röhrchen, ein Natrium-Citrat-Röhrchen, ein Lithium-Heparin-Röhrchen, sowie drei Serum-Röhrchen abgenommen werden. Zusätzlich werden für die Biobank weitere 7 Serum-Röhrchen, drei EDTA-Röhrchen, zwei Natrium-Citrat-Röhrchen und ein Lithium-Heparin-Röhrchen abgenommen, aus welchen im weiteren Verlauf bereits bekannte und neue Biomarker zur Diagnose kardiovaskulärer Erkrankungen bestimmt werden können. Die Blutproben, welche nicht für die Biobank vorgesehen sind, werden innerhalb einer Stunde in das Zentrallabor des Landeskrankenhauses (LKH) Graz gebracht, wo die weitere Verarbeitung und Analyse erfolgen. Im Rahmen dieser Laboruntersuchung werden das Blutbild, Elektrolytwerte, Nierenwerte, Gerinnungsparameter, Herzenzyme, Leberwerte, Entzündungsparameter, Schilddrüsenhormone und Stoffwechselfparameter, sowie Lipidwerte bestimmt.

### 2.3.5. Blutdruckmessung

Im Rahmen der ambulanten Studienvisiten erfolgen vier verschiedene Messungen des peripheren Blutdrucks. Die erste Messung erfolgt sitzend in Ruhe, wobei an der rechten Seite gemessen wird. Die zweite und die dritte Messung erfolgen jeweils im Liegen an beiden Armen und die vierte Messung wird abermals sitzend durchgeführt, jedoch in diesem Fall am linken Arm.

In weiterer Folge werden sowohl für den diastolischen, als auch für den systolischen Blutdruckwert die jeweiligen Mittelwerte der vier Messungen herangezogen, wobei Extremwerte vorher ausgeschlossen wurden.

### 2.3.6. Weitere Methoden der Graz Heart Study

Folgende weitere Untersuchungen wurden im Rahmen der Studienvisiten durchgeführt, deren Ergebnisse werden in dieser Arbeit jedoch nicht näher untersucht.

#### *Spiroergometrie*

Die ProbandInnen müssen gegen einen sich alle zwei Minuten steigenden Widerstand antreten, womit die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit qualitativ und quantitativ bestimmt wird. Die Untersuchung erfolgt unter ständigem kardialen Monitoring (EKG, regelmäßigen Blutdruckmessungen) und Messung von Atemgasparameter, wie Atemminutenvolumen (VE), Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>), Kohlendioxidabgabe (VCO<sub>2</sub>) und Atemfrequenz (AF). Daraus errechnet sich neben dem respiratorischen Quotient (RQ = VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>) unter anderem die maximale Sauerstoffaufnahmekapazität (VO<sub>2</sub>max) als globaler Funktionsparameter der Leistungsfähigkeit.

#### *Funduskopie*

Die Untersuchung wird in einem halbdunklen Raum mit der Infraroteinstellung der Kamera durchgeführt, weswegen keine Mydriasis notwendig ist. Mittels computerunterstützter Analyse werden dann die Durchmesser von den Gefäßen (Arteriolen und Venolen) ermittelt. Ziel ist es, hierüber einen Marker zur Früherkennung und Prognose von kardiovaskulären Erkrankung zu etablieren.

### *6-Minuten-Gehtest*

Ziel des 6-Minuten-Gehtests ist es, eine Aussage über die körperliche Belastbarkeit im aeroben Bereich treffen zu können.

Die Test-Person wird angewiesen, auf einem mindestens 30 Meter langen Gang sechs Minuten auf- und abzugehen, Zielgröße ist die in dieser Zeit zurückgelegte Distanz. Das Tempo kann eigenständig bestimmt werden.

### **2.3.7. Statistik und Datenaufbereitung**

Sämtliche erhobene Parameter der Graz Heart Study werden in einer Datenbank (OpenClinica betreut durch Joanneum Research, Graz, Österreich) anonymisiert abgesichert. Aus dieser Datenbank wurden die in dieser Arbeit verwendeten Biomarker zunächst in eine Excel-File (Microsoft Office 2016, Redmont, Vereinigte Staaten von Amerika) exportiert und der Datensatz um einzelne Ausreißer, welche offensichtlich durch eine Vertauschung der Zehnerpotenz bedingt sind, bereinigt. Danach wurden die Daten in eine SPSS-File übertragen (SPSS Version 23, Armonk, Vereinigte Staaten von Amerika) und eine statistische Analyse durchgeführt.

Nachdem es sich um nicht normalverteilte Daten handelt, wurde für die Korrelationsanalyse die Methode nach Spearman angewandt und für Mittelwertvergleiche ein nicht-parametrischer Test (Man-Whitney-U) angeschlossen. Für Regressionsanalysen wurden zunächst die behandelten Daten einem natürlichen Logarithmus unterworfen (Basis = 2,72), um eine Normalverteilung zu erreichen. Danach wurde eine lineare Regressionsanalyse mit stufenweisem Ausschluss durchgeführt. Die Daten werden in Form von Anzahl, Mittelwert und Standardabweichung wiedergegeben.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. ProbandInnenkollektiv

Insgesamt wurden 241 ProbandInnen in die Studie eingeschlossen, davon waren 116 männlich und 125 weiblich. Die folgenden Daten wurden mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens erhoben.

Das Durchschnittsalter betrug innerhalb der Kohorte  $60 \pm 8$  (Männer:  $60 \pm 8$ , Frauen  $60 \pm 7$ ), wobei der/die Älteste und der/die Jüngste bei den Männern 81 bzw. 39 Jahre alt war und bei den Frauen 77 bzw. 44.

#### 3.1.1. Risikofaktoren im ProbandInnenkollektiv

Die Verteilung der Risikofaktoren im ProbandInnenkollektiv (gesamt und aufgeteilt nach Geschlecht) sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Im gesamten ProbandInnenkollektiv gaben 41,5 % an, eine Hyperlipidämie zu haben, unter den männlichen Teilnehmern war der Anteil jedoch mit 46,6 % ungleich höher als bei den weiblichen (36,8 %).

Ebenfalls häufig kam arterieller Hypertonus mit 34,9 % vor. Auch dies zeigte sich wesentlich häufiger bei der männlichen Gruppe (42,2 %), als unter den Frauen (28 %).

Der durchschnittliche BMI lag bei  $26,92 \pm 10,42 \text{ kg/m}^2$ , wobei Männer mit  $28,64 \pm 14,13 \text{ kg/m}^2$  einen deutlich höheren BMI aufwiesen, als die Frauen mit  $25,3 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$ .

Auch der Anteil der Typ II DiabetikerInnen war bei den Männern mit 9,5 % höher, als bei den Frauen mit 3,2 %, wobei der Durchschnitt beider Gruppen 6,2 % betrug.

Bezüglich des Nikotinkonsums lag der Prozentsatz der aktiven RaucherInnen bei den Frauen (17,6 %) deutlich über dem der Männer (12,9 %), jedoch scheinen noch aktiv rauchende Männer mit  $29 \pm 27 \text{ py}$  mehr zu rauchen, als Frauen ( $20 \pm 13 \text{ py}$ ). Ein umgekehrtes Bild ergibt sich bei den Ex-RaucherInnen: 34,4 % der

Frauen und 43,1 % der Männer gaben an früher geraucht zu haben (Frauen:  $17 \pm 10$  py; Männer:  $14 \pm 9$  py).

100 % aller ProbandInnen gaben an, Alkohol zu trinken. So wie beim aktiven Nikotinkonsum lag auch der von den Männern angegebene Alkoholkonsum von  $6 \pm 7$  drinks-per-week (dpw) über dem der Frauen ( $2 \pm 3$  dpw).

In der Familienanamnese wurde nach Myokardinfarkten, KHK, Schlaganfällen und pAVK bei Verwandten ersten Grades gefragt, wobei die Familienanamnese bei Vorhandensein einer der erwähnten Erkrankungen als positiv gewertet wurde. Infolgedessen haben 58 % aller ProbandInnen eine positive Familienanamnese. 11,6 % der ProbandInnen bejahten zumindest einen Myokardinfarkt in der Familie, 39,8 % eine KHK, 24,9 % mindestens einen Schlaganfall, und 17,4 % bestätigten eine vorhandene pAVK bei einem Familienmitglied.

	Gesamt (N=241)	Frauen (N=125)	Männer (N=116)
Hyperlipidämie [N; (%)]	100 (41,5)	46 (36,8)	54 (46,6)
Art. Hypertonus [N; (%)]	84 (34,9)	35 (28)	49 (42,2)
BMI [ $\text{kg}/\text{m}^2$ ]	$26,92 \pm 10,42$	$25,3 \pm 4,4$	$28,64 \pm 14,13$
Diabetes Mell. Typ II [N; (%)]	15 (6,2)	4 (3,2)	11 (9,5)
Nikotin (aktiv) [N; (%)]	37 (15,4)	22 (17,6)	15 (12,9)
Nikotin (ehemalig) [N; (%)]	93 (38,6)	43 (34,4)	50 (43,1)
Alkohol [N; (%)]	241 (100)	125 (100)	116 (100)
Pos. Familienanamnese [N; %]	140 (58)		

Tabelle 1: Risikofaktoren in der Kohorte

### 3.2. Pulswellengeschwindigkeit

Die durchschnittliche PWV in dem ProbandInnenkollektiv (N=230) beträgt  $7,6 \pm 2,0$  m/s, wobei sie bei Männern (N=110) bei  $7,7 \pm 1,7$  m/s liegt und bei Frauen (N=120) bei  $7,5 \pm 2,2$  m/s, was allerdings keinen signifikanten Unterschied darstellt ( $p=0,16$ ).

Bei Typ II DiabetikerInnen (N=15) war die PWV mit  $9,4 \pm 1,9$  m/s signifikant erhöht ( $p=0,001$ ), auch bei arteriellem Hypertonus (N=77) lag die PWV mit  $8,3 \pm 1,9$  m/s signifikant über dem Wert der Nicht-HypertonikerInnen ( $p<0,001$ ). Im Gegensatz zu diesen beiden etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren war die PWV bei

anamnestisch bekannter Hyperlipidämie (N=93) mit  $7,8 \pm 2,2$  m/s im Vergleich zu ProbandInnen mit normalen Lipidwerten nicht signifikant erhöht ( $p=0,309$ ). Auch bei positiver Nikotinanamnese (N=124) zeigte die PWV mit  $7,8 \pm 2,1$  m/s keine signifikante Erhöhung gegenüber den NichtraucherInnen ( $p=0,1$ ). In Tabelle 2 sind die Pulswellengeschwindigkeiten nach Risikofaktor aufgeschlüsselt zusammengefasst.

gesamt: N=230	PWV [Mittelwert $\pm$ Standardabweichung in m/s (N)]		p-Wert
Geschlecht	♂: $7,7 \pm 1,7$ (N=110)	♀: $7,5 \pm 2,2$ (N=120)	0,16
Risikofaktor	positiv	negativ	
Diabetes Mell. Typ II	$9,4 \pm 1,9$ (N=15)	$7,5 \pm 1,9$ (N=214)	0,001
art. Hypertonus	$8,3 \pm 1,9$ (N=77)	$7,3 \pm 1,9$ (N=150)	<0,001
Hyperlipidämie	$7,8 \pm 2,2$ (N=93)	$7,5 \pm 1,7$ (N=131)	0,309
Nikotin	$7,8 \pm 2,1$ (N=124)	$7,3 \pm 1,7$ (N=106)	0,1

Tabelle 2: geschlechterspezifische PWV und Unterschiede bei verschiedenen vorkommenden Risikofaktoren

Um mögliche Zusammenhänge zwischen der Pulswellengeschwindigkeit und anderen Parametern zu erkennen, wurden Korrelationsanalysen durchgeführt.

#### *Systolischer Blutdruck, HbA1c, Hyperlipidämie*

Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der PWV und dem durchschnittlichen systolischen Blutdruck ( $r_s=0,386$ ,  $p<0,001$ ) (Abbildung 6). Auch die PWV und der HbA1c-Wert korrelierten positiv ( $r_s=0,247$ ,  $p<0,001$ ).

Überraschenderweise konnten weder signifikante Korrelationen zwischen der PWV und LDL, noch zwischen PWV und dem Gesamtcholesterin festgestellt werden, wohingegen eine schwache negative Korrelation zum HDL vorzuliegen scheint ( $r_s=-0,158$ ,  $p=0,021$ ).

#### *Alter und BMI*

Sowohl zum Alter ( $r_s=0,398$ ,  $p<0,001$ ), als auch zum BMI ( $r_s=0,330$ ,  $p<0,001$ ) zeigten sich positive Korrelationen. (Abbildung 7)

### *IMT, LAVI, LVMI*

Zwischen PWV und IMT zeigte sich eine positive Korrelation ( $r_s=0,321$ ,  $p<0,001$ ). Zum LAVI ergab sich keine Korrelation, jedoch korrelierten PWV und LVMI positiv miteinander ( $r_s=0,242$ ,  $p<0,001$ ).

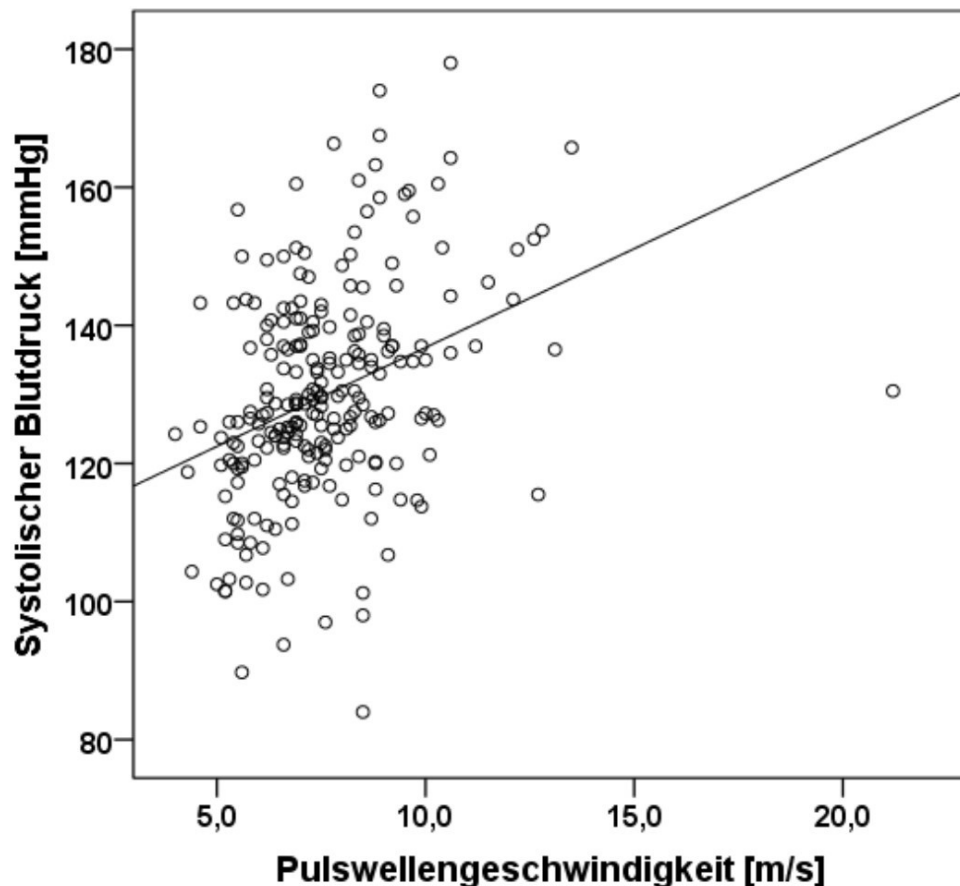


Abbildung 6: Punkt-Streudiagramm. x-Achse: PWV [m/s], y-Achse: systolischer Blutdruck [mmHg]. Zwischen der PWV und dem systolischen Blutdruck ergab sich eine nach Spearman signifikant positive Korrelation ( $r_s=0,386$ ,  $p<0,001$ ).

### *Parameter der Pulswellenanalyse*

Keine signifikante Korrelation konnte zwischen der PWV und dem Aix festgestellt werden. Positive Korrelationen konnten hingegen zum AP ( $r_s=0,143$ ,  $p=0,033$ ) und zum PP ( $r_s=0,231$ ,  $p<0,001$ ) aufgezeigt werden.

Eine Regressionsanalyse hat ergeben, dass das Alter ( $T=6,129$ ,  $p<0,001$ ), gefolgt vom BMI ( $T=4,509$ ,  $p<0,001$ ) und dem systolischen Blutdruck ( $T=3,039$ ,  $p=0,003$ )

unter Adjustierung auf HbA1c, LDL, Gesamtcholesterin, IMT, LAVI und LVMI den größten Einfluss auf die PWV hat.

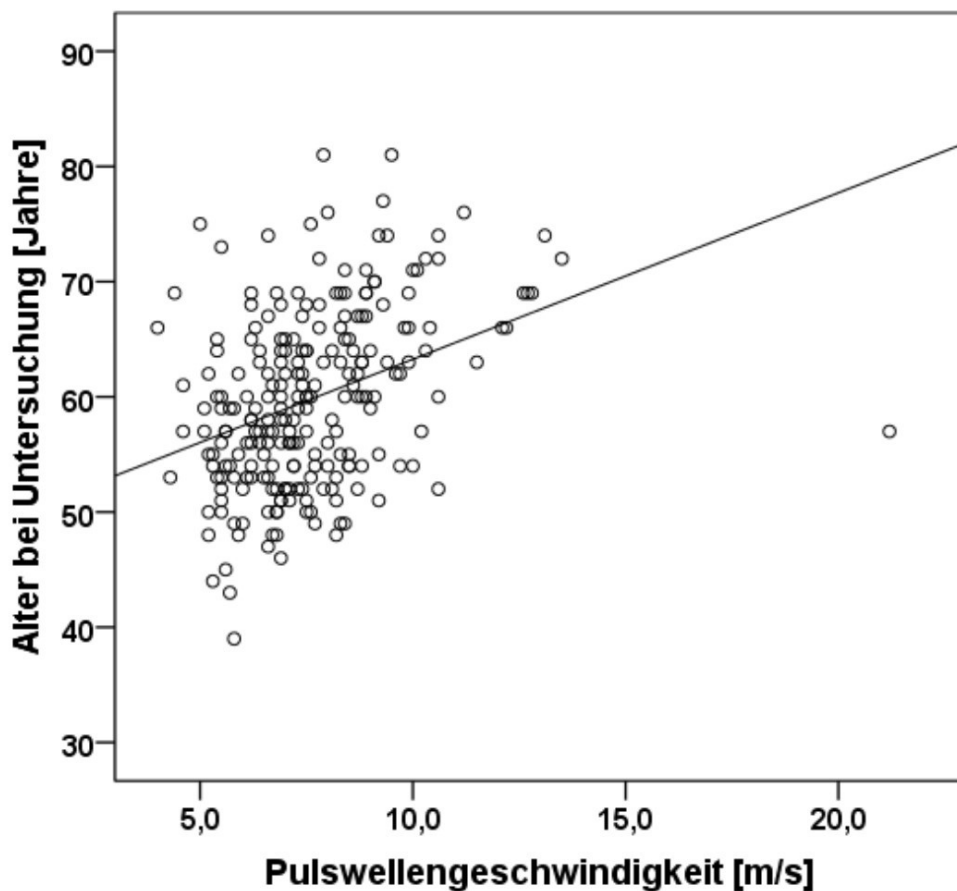


Abbildung 7: Punkt-Streudiagramm. x-Achse: PWV [m/s], y-Achse: Alter bei Untersuchung [Jahre]. Zwischen der PWV und dem Alter ergab sich eine signifikant positive Korrelation nach Spearman ( $r_s=0,398$ ,  $p<0,001$ ).

### 3.3. Augmentationsindex

In der gesamten Kohorte (N=227) beträgt der Alx im Durchschnitt  $23,5 \pm 10,4$  %. Bei Frauen (N=117) ist der durchschnittliche Alx mit  $28,2 \pm 9,1$  % signifikant höher ( $p<0,001$ ), als der der Männer (N=110) mit  $18,9 \pm 9,6$  %.

Für Typ II DiabetikerInnen (N=14) ergab sich mit  $23,4 \pm 9,4$  % kein signifikanter Unterschied ( $p=0,587$ ) im Vergleich zu Personen ohne Typ II Diabetes. Auch bei ProbandInnen mit arteriellem Hypertonus (N=78) war der Alx gegenüber normotonen Testpersonen mit  $24,1 \pm 8,9$  % nicht signifikant erhöht ( $p=0,872$ ). Im Rahmen von anamnestisch positiver Hyperlipidämie (N=92) zeigte sich mit  $23,7 \pm$

9,1 % ebenfalls kein signifikanter Unterschied, verglichen mit Personen mit Lipidwerten im Normbereich ( $p=0,385$ ). Genauso wie bei arteriellem Hypertonus und Hyperlipidämie wurde auch bei positiver Nikotinanamnese ( $N=121$ ) mit  $24,2 \pm 11,3$  % keine signifikante Erhöhung gegenüber NichtraucherInnen festgestellt ( $p=0,268$ ).

gesamt: N=227	Alx [Mittelwert $\pm$ Standardabweichung in % (N)]		p-Wert
Geschlecht	♂: $18,8 \pm 9,6$ (N=110)	♀: $28,2 \pm 9,1$ (N=117)	<0,001
Risikofaktor	positiv	negativ	
Diabetes Mell. Typ II	$23,4 \pm 9,4$ (N=14)	$23,7 \pm 10,5$ (N=212)	0,587
art. Hypertonus	$24,1 \pm 8,9$ (N=78)	$23,3 \pm 11,0$ (N=146)	0,872
Hyperlipidämie	$23,7 \pm 9,1$ (N=92)	$23,4 \pm 11,4$ (N=128)	0,385
Nikotin	$24,2 \pm 11,3$ (N=121)	$23,0 \pm 9,4$ (N=106)	0,268

Tabelle 3: geschlechterspezifischer Alx und Unterschiede bei verschiedenen vorkommenden Risikofaktoren

Allgemein zeigt der Alx in unseren Korrelationsanalysen lediglich wenige signifikante Korrelationen.

#### *Systolischer Blutdruck, HbA1c, Hyperlipidämie*

Weder zwischen Alx und systolischem Blutdruck, noch zwischen Alx und HbA1c war eine signifikante Korrelation feststellbar.

Auch zwischen Alx und LDL zeigte sich keine Korrelation, jedoch korrelierten Alx und das Gesamtcholesterin miteinander ( $r_s=0,169$ ,  $p=0,014$ ). (Abbildung 8)

#### *Alter und BMI*

Keine signifikante Korrelation bestand zwischen dem Alx und dem Alter, wohingegen Alx und BMI negativ miteinander korrelierten ( $r_s=-0,140$ ,  $p=0,034$ ).

#### *IMT, LAVI, LVMI*

Zur IMT besteht eine signifikant positive Korrelation ( $r_s=0,169$  und  $p=0,014$ ). Während zum LAVI keine Korrelation feststellbar war, korrelierten Alx und LVMI negativ ( $r_s=-0,134$ ,  $p=0,044$ ) miteinander.

Eine Regressionsanalyse unter Adjustierung auf systolischen Blutdruck, HbA1c, Alter, BMI, IMT, LAVI und LVMI hat ergeben, dass Gesamtcholesterin ( $T=3,216$ ,

p=0,002) den größten Einfluss auf den Alx hat und dass LDL den Alx in negativer Weise beeinflusst (T=-2,164, p=0,032).

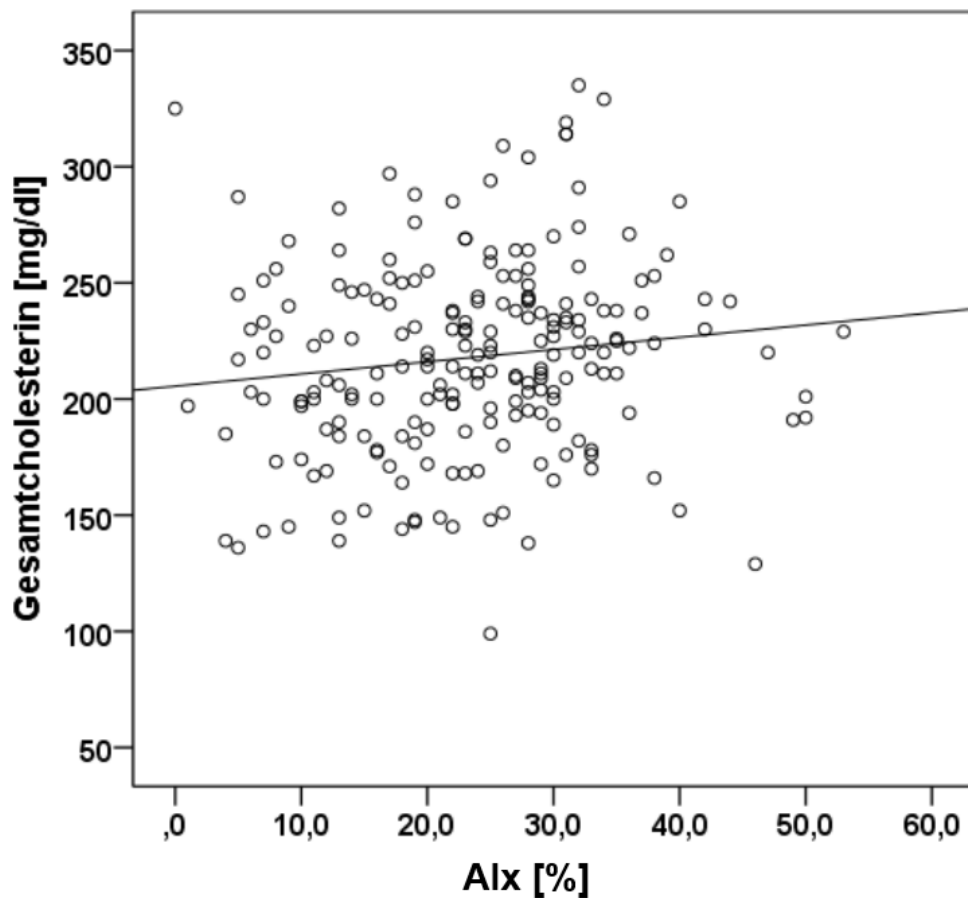


Abbildung 8: Punkt-Streudiagramm. x-Achse: Alx [%], y-Achse: Gesamtcholesterin [mg/dl]. Zwischen dem Alx und dem Gesamtcholesterinspiegel ergab sich eine signifikant positive Korrelation ( $r_s=0,169$ ,  $p=0,014$ ).

### 3.4. Augmentationsdruck

Der durchschnittliche AP beträgt unter allen gültigen Messungen des Gesamtkollektivs (N=230)  $13,1 \pm 9,6$  mmHg. Der bei Frauen (N=119) erhobene Wert beläuft sich auf  $14,4 \pm 7,6$  mmHg und der für die Männer (N=111) auf  $11,7 \pm 11,3$  mmHg, wodurch sich zwischen den Geschlechtern ein signifikanter Unterschied des APs ergibt ( $p<0,001$ ). Bei ProbandInnen mit Diabetes Mellitus Typ II (N=15) ist der AP mit  $14,9 \pm 9,0$  mmHg nicht signifikant erhöht ( $p=0,433$ ), ebenso wenig bei anamnestisch positiver Hyperlipidämie (N=92,  $p=0,283$ ). Für anamnestisch positiven Hypertonus (N=79) und anamnestisch positiven

Nikotinkonsum (N=124) zeigten sich borderline-signifikante Unterschiede ( $p=0,076$  bzw.  $p=0,063$ ).

gesamt: N=230	AP [Mittelwert $\pm$ Standardabweichung in mmHg (N)]		p-Wert
Geschlecht	♂: 11,7 $\pm$ 11,3 (N=111)	♀: 14,4 $\pm$ 7,6 (N=119)	<0,001
Risikofaktor	positiv	negativ	
Diabetes Mell. Typ II	14,9 $\pm$ 9,0 (N=15)	13,0 $\pm$ 9,7 (N=214)	0,433
art. Hypertonus	14,0 $\pm$ 7,7 (N=79)	12,1 $\pm$ 8,2 (N=148)	0,076
Hyperlipidämie	13,0 $\pm$ 8,4 (N=92)	13,1 $\pm$ 10,7 (N=131)	0,283
Nikotin	14,2 $\pm$ 11,0 (N=124)	11,8 $\pm$ 7,7 (N=106)	0,063

Tabelle 4: geschlechterspezifischer AP und Unterschiede bei verschiedenen vorkommenden Risikofaktoren

### Systolischer Blutdruck, HbA1c, Hyperlipidämie

Mit dem systolischen Blutdruck weist der AP eine signifikant positive Korrelation auf ( $r_s=0,274$ ,  $p<0,001$ ), jedoch sind weder zum HbA1c, noch zu LDL oder Gesamtcholesterin signifikante Korrelationen nachweisbar.

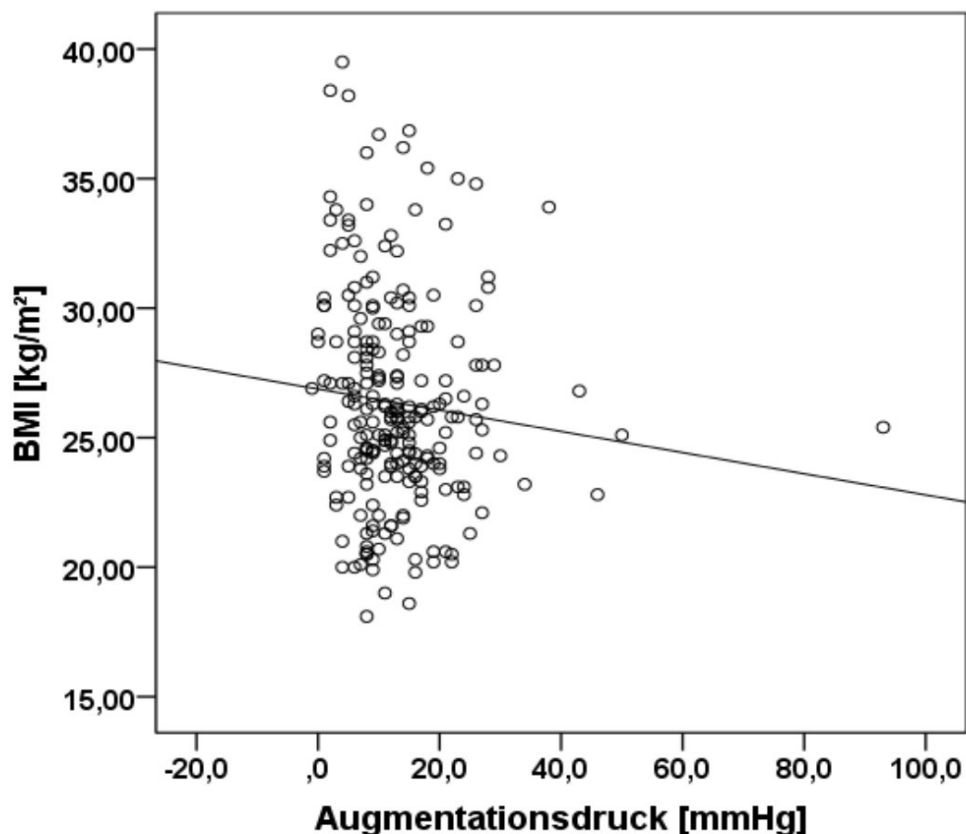


Abbildung 9: Punkt-Streudiagramm. x-Achse: AP [mmHg], y-Achse: BMI [kg/m<sup>2</sup>]. Zwischen dem AP und dem BMI ergab sich nach Spearman eine schwache, jedoch signifikant negative Korrelation ( $r_s=-0,132$ ,  $p=0,044$ ).

### *Alter und BMI*

Eine signifikant positive Korrelation besteht zwischen dem AP und dem Alter ( $r_s=0,284$ ,  $p<0,001$ ). Zwischen dem AP und dem BMI zeigte sich überraschenderweise eine schwache, jedoch signifikante negative Korrelation ( $r_s=-0,132$ ,  $p=0,044$ ). (Abbildung 9)

### *IMT, LAVI, LVMI*

Zur IMT ergab sich in der Korrelationsanalyse eine signifikant positive Korrelation ( $r_s=0,299$ ,  $p<0,001$ ) (Abbildung 10). Weder zwischen AP und LAVI, noch zwischen AP und LVMI konnte eine signifikante Korrelation festgestellt werden.

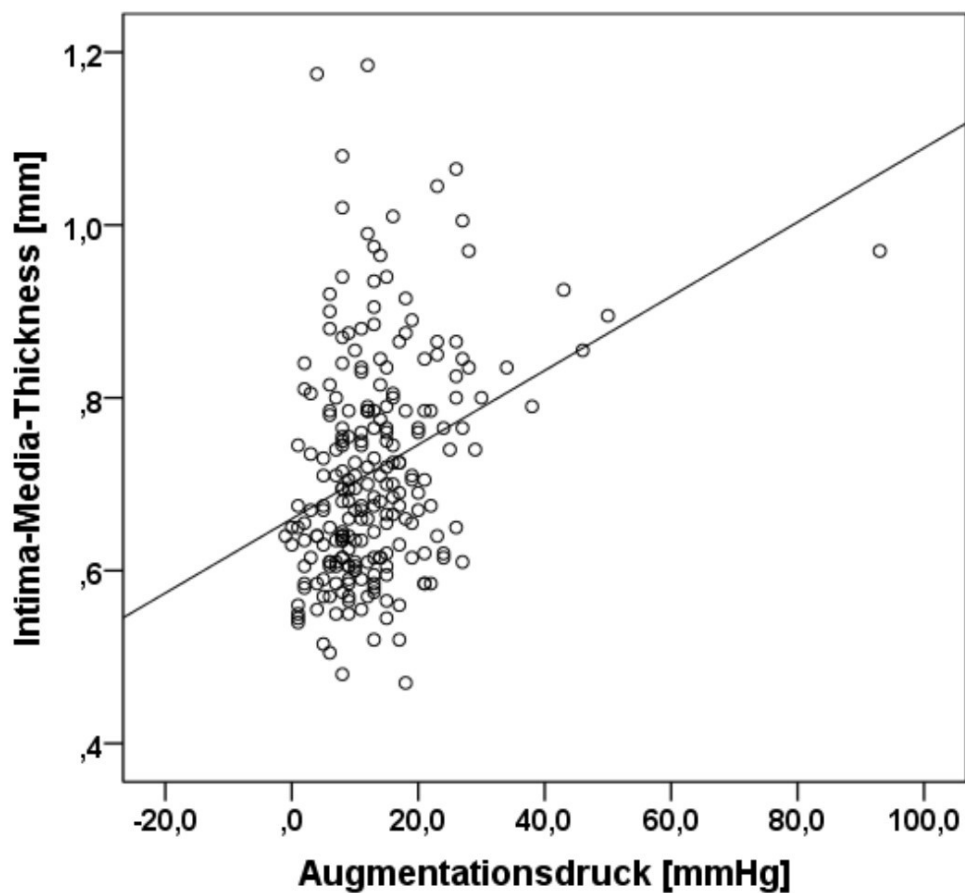


Abbildung 10: Punkt-Streudiagramm. x-Achse: AP [mmHg], y-Achse: IMT [mm]. Zwischen dem AP und der IMT wurde eine signifikant positive Korrelation nach Spearman festgestellt ( $r_s=0,299$ ,  $p<0,001$ ).

Eine Regressionsanalyse unter Adjustierung auf HbA1c, LDL, Gesamtcholesterin, Alter, LAVI und LVMI hat ergeben, dass der AP am meisten durch die IMT

(T=3,521, p=0,001) und den systolischen Blutdruck (T=2,879, p=0,004) positiv, sowie durch den BMI (T=-3,157, p=0,002) negativ beeinflusst wird.

### 3.5. Pulsdruck

Im Gesamtkollektiv (N=231) beträgt der PP im Durchschnitt  $41,6 \pm 13,2$  mmHg, wobei die geschlechterspezifische Aufschlüsselung einen höheren PP für die Männer ( $42,4 \pm 13,1$  mmHg), als für die Frauen ( $40,8 \pm 13,3$  mmHg) ergab, was jedoch keinen signifikanten Unterschied darstellt (p=0,214).

Bei Typ II DiabetikerInnen (N=15) war der PP mit  $50,7 \pm 16,9$  mmHg gegenüber Personen ohne Typ II Diabetes ebenso signifikant erhöht (p=0,04), wie der PP bei positivem arteriellen Hypertonus (N=80) mit  $46,8 \pm 14,6$  mmHg, verglichen mit normotonen Testpersonen (p<0,001).

Für ProbandInnen mit Hyperlipidämie (N=93) ergab sich keine signifikante Erhöhung ( $41,7 \pm 12,4$  mmHg, p=0,281), wohingegen der PP bei positiver Nikotinanamnese (N=124) mit  $43,0 \pm 14,3$  mmHg eine borderline-signifikante Erhöhung zeigte (p=0,072).

gesamt: N=231	PP [Mittelwert $\pm$ Standardabweichung in mmHg (N)]		p-Wert
Geschlecht	♂: $42,4 \pm 13,1$ (N=112)	♀: $40,8 \pm 13,3$ (N=119)	0,214
Risikofaktor	positiv	negativ	
Diabetes Mell. Typ II	$50,7 \pm 16,9$ (N=15)	$41,0 \pm 12,8$ (N=215)	0,04
art. Hypertonus	$46,8 \pm 14,6$ (N=80)	$38,8 \pm 11,6$ (N=148)	<0,001
Hyperlipidämie	$41,7 \pm 12,4$ (N=93)	$41,3 \pm 14,1$ (N=131)	0,281
Nikotin	$43,0 \pm 14,3$ (N=124)	$40,0 \pm 11,7$ (N=107)	0,072

Tabelle 5: geschlechterspezifischer PP und Unterschiede bei verschiedenen vorkommenden Risikofaktoren

#### Systolischer Blutdruck, HbA1c, Hyperlipidämie

Wie auch schon beim AP, zeigte sich auch zwischen PP und dem systolischen Blutdruck eine signifikant positive Korrelation ( $r_s=0,532$ , p<0,001) (Abbildung 11).

Weder zum HbA1c-Wert, noch zum LDL oder zum Gesamtcholesterin ergab sich eine signifikante Korrelation.

### *Alter und BMI*

Eine signifikante positive Korrelation zwischen PP und dem Alter wurde festgestellt ( $r_s=0,364$ ,  $p<0,001$ ) (Abbildung 12). Zum BMI war eine solche allerdings nicht vorhanden.

### *IMT, LAVI, LVMI*

Sowie auch bei den anderen Parametern der Pulswellenanalyse zeigte sich auch hier eine signifikante positive Korrelation zur IMT ( $r_s=0,350$ ,  $p<0,001$ ). Während PP und LAVI nicht miteinander korrelierten, ergab sich zum LVMI ebenfalls eine signifikant positive Korrelation ( $r_s=0,252$ ,  $p<0,001$ ).

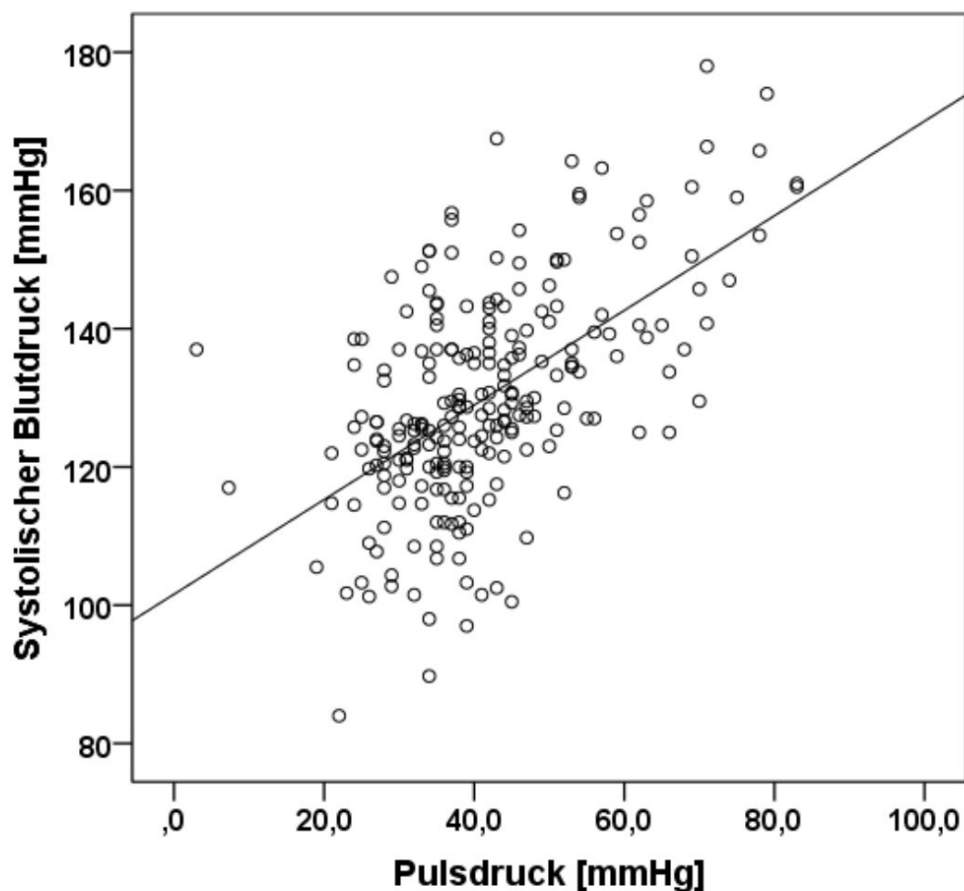


Abbildung 11: Punkt-Streudiagramm. x-Achse: PP [mmHg], y-Achse: systolischer Blutdruck [mmHg]. PP und systolischer Blutdruck korrelierten positiv nach Spearman ( $r_s=0,532$ ,  $p<0,001$ ).

Die Regressionsanalyse unter Adjustierung des PPs auf HbA1c, LDL, Gesamtcholesterin, IMT, LAVI und LVMI hat ergeben, dass der PP in erster Linie durch den systolischen Blutdruck ( $T=7,484$ ,  $p<0,001$ ) und das Alter ( $T=2,892$ ,

p=0,004) positiv, sowie durch den BMI (T=-3,347, p=0,001) negativ beeinflusst wird.

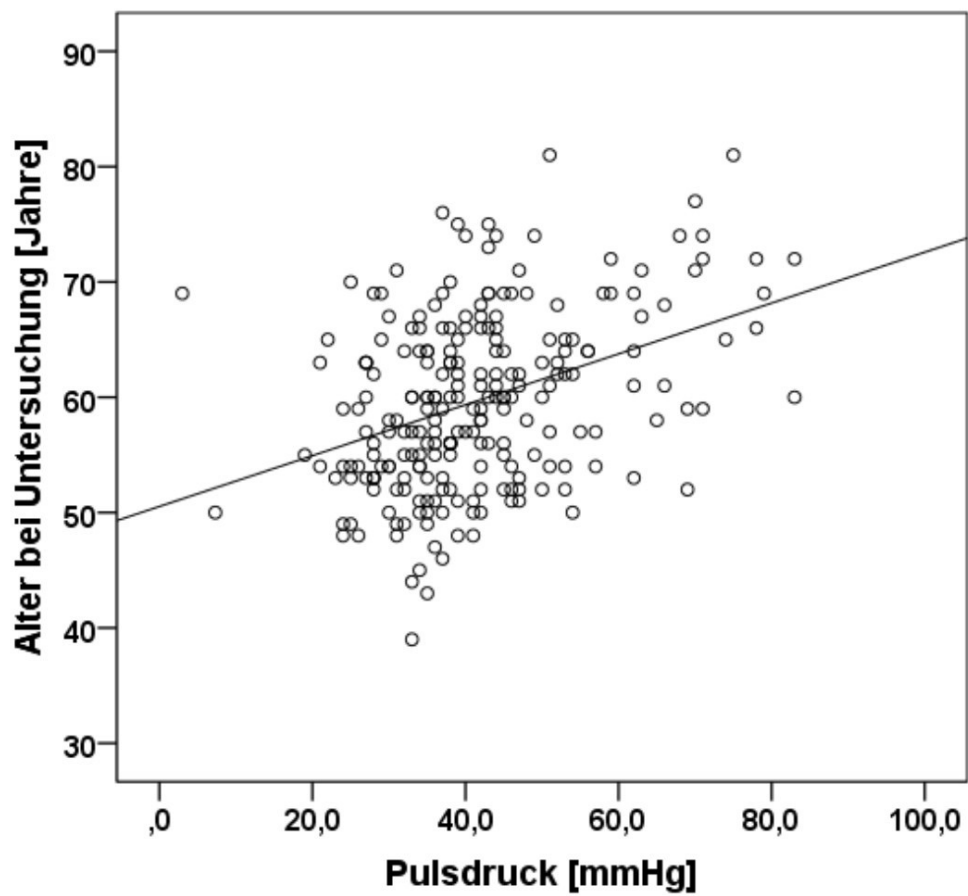


Abbildung 12: Punkt-Streudiagramm. x-Achse: PP [mmHg], y-Achse: Alter bei Untersuchung [Jahre]. Für den PP und das Alter ergab sich eine signifikant positive Korrelation nach Spearman ( $r_s=0,364$ ,  $p<0,001$ ).

## 4. Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Zusammenhänge zwischen der PWV bzw. anderen Parametern der Pulswellenanalyse und den klassischen Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. weiteren echokardiographischen Risikomarkern (LAVI und LVMI) sowie der Intima-Media-Dicke, näher untersucht. Es wurde gezeigt, dass sowohl die PWV, als auch Alx, AP und PP mit einigen Risikofaktoren- und Markern signifikant korrelieren. Die genauen Zusammenhänge sollen in dem folgenden Kapitel detailliert erörtert und beschrieben werden.

### 4.1. Pulswellengeschwindigkeit

Die durchschnittliche PWV in der Kohorte beträgt  $7,6 \pm 2,0$  m/s, was gemäß der Definition von Van Bortel et al. (60) mit unter 10 m/s noch einem physiologischen Wert entspricht. Angesichts der Tatsache, dass jede Person zum Einschluss in die Studie zumindest einen Risikofaktor aufweisen musste (siehe Kapitel 2.2.), kann dies als auffallend niedrig angesehen werden, jedoch ist hierbei zu berücksichtigen, dass die meisten StudienteilnehmerInnen (noch) nicht an einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung leiden.

In der geschlechterspezifischen Aufschlüsselung ergibt sich zwischen Männern und Frauen kein signifikanter Unterschied. Den Geschlechterunterschied für die PWV betreffend ist die bestehende Studienlage durchaus ambivalent: Während in einer Publikation von Koivisto et al. (72) von einem signifikanten Unterschied die Rede ist, so zeigten sich in einer Veröffentlichung der „Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration“ nur vernachlässigbare Unterschiede (73). Andere kommen zu einem ähnlichen Ergebnis wie diese Studie, womit das Geschlecht keinen direkten Einfluss auf die Steifigkeit der Gefäße zu haben scheint (74).

Bei anamnestisch positivem Diabetes Mellitus Typ II zeigte sich eine signifikante Erhöhung der PWV. Obwohl sich in mehreren Studien zwischen der PWV und dem HbA1c-Wert als repräsentativem Marker ein signifikanter Zusammenhang ergab (75,76), so kommen Cecelja et al. (77) zu dem Schluss, dass es sich in den meisten Fällen auch bei signifikanter Assoziation lediglich um schwache Korrelationen handelt.

Unsere Untersuchungen kamen zu einem ähnlichen Ergebnis: Nachdem der HbA1c-Wert und die PWV zunächst korrelierten, so zeigte sich in einer Regressionsanalyse kein Einfluss des HbA1c-Werts auf die PWV. Daraus ergibt sich der Verdacht, dass die erhöhten Werte der DiabetikerInnen in unserer Kohorte auf andere, oft vergesellschaftete Risikofaktoren, wie höheres Alter, oder erhöhten Blutdruck zurückzuführen sind. Schon in einer anderen Studie hat sich bestätigt, dass diese zwei Parameter den Einfluss des HbA1cs auf die PWV zumindest verstärken (75). Bezogen auf den alten Grenzwert von 12 m/s lägen die meisten DiabetikerInnen mit einem durchschnittlichen Wert von  $9,4 \pm 1,9$  m/s im physiologischen Bereich, weswegen die Senkung des Cut-off-Werts auf 10 m/s durchaus fundiert erscheint, da die Sinnhaftigkeit eines offensichtlich sehr hohen Grenzwertes, der nur tatsächlich manifeste schwere Gefäßverkalkungen betrifft, in Frage zu stellen ist. Eine Identifizierung von DiabetikerInnen mit besonders hohem kardiovaskulären Risiko scheint hier dank den festgesetzten Normen möglich. Anzumerken ist hier zweifellos, dass die Aussagekraft unseres Ergebnisses aufgrund der geringen Anzahl an DiabetikerInnen in unserer Studienpopulation (N=15) potentiell einschränkt ist.

Auch bei positiver Hypertonusanamnese zeichnete sich eine signifikante Erhöhung der PWV ab. Für unsere weiterführenden statistischen Analysen wurde der systolische Blutdruck als repräsentativer Parameter verwendet, da arterielle Steifigkeit vor allem mit diesem assoziiert ist (63). Es gibt Hinweise, dass sich beide Parameter gegenseitig beeinflussen: Zum einen scheint die Versteifung elastischer Gefäße durch einen erhöhten systolischen Blutdruck beschleunigt zu werden, zum anderen erhöht die arterielle Steifigkeit wiederum den systolischen Blutdruck (78). In dieser Studie hat sich jedoch in einer Regressionsanalyse gezeigt, dass der systolische Blutdruck einen signifikanten Einfluss auf die PWV hat. Andere Untersuchungen haben ergeben, dass arterielle Steifigkeit eine prädiktive Aussagekraft bezüglich der Entstehung und Progression von Hypertension hat (78,79). Potentiell könnte der PWV also eine wichtige Funktion in der Identifizierung von Risikopersonen zu Teil werden, jedoch ist hierbei bestimmt zu erwähnen, dass die Werte für HypertonikerInnen mit  $8,3 \pm 1,9$  m/s noch immer relativ niedrig liegen, also die meisten noch immer eine PWV im physiologischen Bereich haben. Die klinische Anwendbarkeit wäre also durchaus gerechtfertigt, jedoch mit Einschränkungen, da die Erhöhung der absoluten Werte der

Hypertoniker sehr gering sind, weswegen eine Messung zu deren Identifikation sehr exakt zu erfolgen hätte.

Im Falle von vorliegender Hyperlipidämie zeigte sich keine Erhöhung der PWV, auch in weiterführenden Analysen ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen dem LDL-Wert und der PWV, womit unser Ergebnis hierfür in Einklang mit der aktuellen Datenlage steht (77). Zureik et al. (80) haben gezeigt, dass sich die PWV in ihren Untersuchungen erst bei echoreichen, also bereits verkalkten Plaques signifikant erhöht hat, was eine mögliche Erklärung für den fehlenden Zusammenhang zwischen Hyperlipidämie und PWV wäre, sofern die unter anderem durch Hyperlipidämie bedingten atherosklerotischen Läsionen erst in ihrem Anfangsstadium wären.

Zwischen der PWV und dem HDL-Wert hat sich in unseren Untersuchungen eine schwache negative Korrelation gezeigt, was durchaus zur Charakterisierung von HDL passen würde, wofür allerdings keine Vergleichsstudien verfügbar sind.

Statistisch gesehen den größten Einfluss auf die PWV hat der Faktor Alter. Auch zahlreiche andere Autoren kommen zu dem Schluss, dass die PWV zu einem großen Teil durch das Alter bestimmt wird (64,68,72,73). Der Grund dafür ist wahrscheinlich die Degeneration elastischer Fasern und deren Ersatz durch straffere Kollagenfasern (68,72), wodurch die Wände der elastischen Gefäße dicker werden und die Dehnbarkeit abnimmt (72). Weiters spielt auch bestimmt die mit dem Alter zunehmende Verkalkung der Gefäßwände eine große Rolle (68).

Obwohl die Meinungen bezüglich des Einflusses des BMIs auf die PWV auseinander gehen (77,81,82), so hat sich in unseren Untersuchungen ein eindeutiger signifikant positiver Zusammenhang ergeben. Fernberg et al. (82) haben auch gezeigt, dass neben dem BMI auch kardiorespiratorische Fitness von großer Bedeutung für die Entwicklung der arteriellen Steifigkeit ist, was die Relevanz eines gesunden Lebensstils in Bezug auf kardiovaskuläre Gesundheit zusätzlich unterstreichen würde.

Trotz teils statistischer Signifikanz in den Korrelationsanalysen konnte in weiterführenden Regressionsanalysen kein wesentlicher Einfluss von LAVI, LVMI und der IMT auf die Pulswellengeschwindigkeit gezeigt werden, was heißen könnte, dass es sich bei der PWV um einen eigenständigen Biomarker handelt, welcher daher durchaus zusätzliche Informationen in Bezug auf kardiovaskuläres Risiko liefern kann.

## 4.2. *Augmentationsindex*

Während die Werte der PWA bei ProbandInnen mit vorliegenden Risikofaktoren, wie Diabetes oder arteriellem Hypertonus teils signifikant erhöht waren, so konnten wir dies beim Alx nicht beobachten: Der durchschnittliche Alx lag in der gesamten Kohorte bei  $23,5 \pm 10,4 \%$ , wobei weder bei anamnestisch positivem Diabetes Mellitus Typ II, noch bei angegebenem arteriellen Hypertonus oder Hyperlipidämie ein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte. Allerdings ergab sich in der geschlechterspezifischen Analyse bei den Frauen ein signifikant höherer Alx, als bei den Männern, was sich auch schon in anderen Untersuchungen bestätigt hat (68,74). Beeinflusst wird diese Tatsache möglicherweise durch die kleinere durchschnittliche Größe von Frauen und der somit geringeren Distanz zwischen Herz und den Stellen der größten Wellenreflexion in der Peripherie. Jedoch war der Unterschied zwischen Männern und Frauen in vorangegangenen Studien auch nach Adjustierung auf die Körpergröße vorhanden, was auf die Involvierung möglicher weiterer Einflussfaktoren hindeutet (68,74).

Allgemein haben sich im Rahmen unserer Analysen für den Alx weniger bedeutsame signifikante Korrelationen ergeben. Kein Zusammenhang besteht zum Beispiel zwischen dem Alx und der PWV. Obwohl man zunächst annehmen würde, dass beide Parameter von der arteriellen Steifigkeit beeinflusst werden, und daher korrelierten, so beinhalten die beiden doch unterschiedliche Informationen. Während die PWV ein direkter Marker für die arterielle Steifigkeit ist, so ist der Alx eher ein Marker der arteriellen Pulswellenreflexion (67), und ist somit eher von der Intensität der reflektierten Welle abhängig. Diese wird wiederum vielmehr von dem Ort der größten Wellenreflexion und somit von den kleineren muskulären Arterien, als von den großen elastischen Gefäßen beeinflusst (83), was eine fehlende Korrelation zwischen Alx und PWV erklären würde. Untermauert wird diese Annahme davon, dass vasoaktive Substanzen, welche ihre Wirkung eher auf muskuläre Gefäße der Peripherie entfalten, in einer Studie von Kelly et al. (83) den Alx in viel größerem Ausmaß beeinflusst haben, als die PWV.

Weiters hat sich in mehreren Untersuchungen ergeben, dass Alx und PWV in verschiedenen Altersgruppen unterschiedlich stark ansteigen (67,68), was eine

andere Erklärung für die fehlende Korrelation der beiden Parameter darstellen könnte.

Laut der bereits zitierten Veröffentlichung von Baulmann et al. (67) ist der Alx mit der linksventrikulären Masse assoziiert, was wir in unseren Analysen allerdings nicht belegen konnten, vielmehr ergab sich ein inverser Zusammenhang zwischen dem Alx und dem LVMI, wobei sich jedoch nach Adjustierung des Alx auf systolischen Blutdruck, HbA1c, LDL, Gesamtcholesterin, Alter, BMI, IMT und LAVI kein Einfluss des LVMI auf den Alx zeigte. Eine denkbare Begründung für diese scheinbar paradoxe Korrelation könnte in der Heterogenität der Studienkohorte liegen, da sowohl kranke, als auch gesunde Menschen untersucht wurden.

Bezüglich der Beziehung zwischen dem Alx und den Blutfetten zeigte sich ein ambivalentes Bild: Während sich nach Anpassung auf systolischen Blutdruck, HbA1c, Alter, BMI, IMT, LVMI und LAVI zum Gesamtcholesterin ein signifikant positiver Zusammenhang ergab, so korrelierten Alx und LDL negativ miteinander. Auch Wilkinson et al. (84) haben bereits eine positive Korrelation zum Gesamtcholesterin festgestellt, jedoch bestand in deren Analyse auch eine positive Beziehung zum LDL. Die Gründe für die Divergenz dieser Ergebnisse sind nicht klar. Zu beachten ist hierbei aber, dass es teils gravierende Unterschiede in den Kollektiven gab. So waren zum Beispiel in der Studie von Wilkinson et al. (84) Medikamenteneinnahme, wie auch ein manifester Hypertonus, oder Diabetes Mellitus Ausschlussgründe, in der Graz Heart Study jedoch nicht.

In einer Metaanalyse von Sahebkar et al. (85) hat sich interessanterweise gezeigt, dass Statine unabhängig vom LDL-Pegel zu einer Senkung des Alx führen, was am ehesten auf pleiotrope Effekte der Statine auf die Gefäßwände zurückgeführt wird.

Inwieweit der Alx in der Zukunft eine Rolle für die Indikationsstellung einer Statintherapie zur Primärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen spielen kann, bleibt vorerst fraglich.

### **4.3. Augmentationsdruck**

Obwohl es sich beim AP im Prinzip um den gleichen Wert, nur in absoluten Zahlen, und nicht als Prozentsatz des Pulsdrucks angegeben, wie beim Alx, handelt, so ergeben sich doch ganz andere Zusammenhänge, als für den Alx, da

der PP als Bezugsgröße wegfällt. Gleich ist dem Alx und dem AP jedoch, dass beide bei Frauen signifikant höher sind, als bei den Männern, was vermutlich auf die gleichen Ursachen zurückzuführen ist (siehe 4.2.). Die Gruppen der anamnestisch positiven HypertonikerInnen und der ProbandInnen mit positiver Nikotinanamnese zeigen borderline-signifikante Erhöhungen des APs. Die diesbezüglich bestehende Datenlage ist äußerst dünn: Während der Zusammenhang zwischen dem AP und dem systolischen Blutdruck zumindest schon einmal bei PatientInnen mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom aufgezeigt wurde (86), so ist der Einfluss von Rauchen auf den AP nur unzureichend dokumentiert, wodurch weiterführende Aussagen erschwert werden.

Die sich nach der Adjustierung des APs auf systolischen Blutdruck, HbA1c, LDL, Gesamtcholesterin, Alter, BMI, LVMI und LAVI ergebende Beeinflussung des APs durch die IMT erscheint durchaus plausibel, jedoch muss hier erwähnt werden, dass keinerlei Hinweise für einen Vorteil des APs gegenüber der IMT bestehen, und somit eine Bestimmung der etablierten IMT anstatt des APs gerechtfertigt erscheint. Nichtsdestoweniger hat sich in einer Untersuchung von Holewijn et al. (87) gezeigt, dass die Kombination von Risikomarkern, unter anderem auch des AP und der IMT, zumindest bei Teilen eine Verbesserung der Risikostratifizierung bewirken kann.

Die inverse Korrelation zwischen dem AP und dem BMI ist schwer in die bestehende Datenlage einzuordnen. Martins et al. (88) haben gezeigt, dass zwischen dem systolischen Blutdruck (mit welchem der AP in unseren Untersuchungen korreliert) und dem BMI bis zu einem BMI von ca. 30 kg/m<sup>2</sup> ebenfalls ein inverser Zusammenhang besteht, wobei sich diese inverse Beziehung bei höheren Werten des BMIs jedoch umkehrt. In einer anderen Studie von Pierce et al. (89) hat sich allerdings kein Unterschied des APs zwischen normgewichtigen bzw. übergewichtigen ProbandInnen ergeben, zudem stellte sich in deren Untersuchungen die Beziehung zwischen systolischem Blutdruck und dem AP als invers heraus. Dies würde die hergestellte Assoziation zwischen den Ergebnissen für den systolischen Blutdruck von Martins et al. (88) mit dem AP wieder in Frage stellen.

Im Allgemeinen wird der AP in den meisten Fällen als Alx angegeben, weswegen Vergleiche mit bestehenden Untersuchungen schwer sind. Es gibt aber auch die Hypothese, dass AP und PP separat einen größeren prognostischen Wert hätten,

als vereint im Alx, jedoch wären hier zur Bestätigung sicherlich weitere Nachforschungen notwendig (86).

#### **4.4. Pulsdruck**

Im Gegensatz zum AP, zeigt sich beim PP zwischen den beiden Geschlechtern kein signifikanter Unterschied. Bei ProbandInnen mit Diabetes Mellitus Typ II war der PP grenzwertig signifikant ( $p=0,04$ ) erhöht, was bei der kleinen Anzahl an DiabetikerInnen ( $N=15$ ) in unserer Kohorte ein wenig aussagekräftiges Ergebnis darstellt. Allerdings gibt es durchaus Publikationen, welche unser Resultat untermauern, so haben Miyagi et al. (90) unter hypertensiven PatientInnen über 50 Jahren ebenfalls eine Beeinflussung des PP durch Diabetes Mellitus festgestellt. Yasuno et al. (91) kamen sogar zu dem Ergebnis, dass der PP für bestimmte PatientInnen auch das Risiko einer Neuerkrankung an Diabetes Mellitus vorhersagte. In unserer weiteren Analyse ergab sich jedoch zwischen dem PP und dem HbA1c-Wert keine Korrelation, was möglicherweise auf die geringe ProbandInnenzahl zurückzuführen ist, oder aber mit dem HbA1c-Wert auf die Wahl eines nicht-repräsentativen Markers.

Bei positiver Hypertonusanamnese zeigte sich eine signifikante Erhöhung des PPs. Auch in einer Regressionsanalyse ergab sich nach Adjustierung des PPs auf HbA1c, LDL, Gesamtcholesterin, Alter, BMI, IMT, LVMI und LAVI eine Beeinflussung des PPs durch den systolischen Blutdruck. Auch wenn sowohl brachiale, als auch zentrale Blutdruckwerte kardiovaskuläres Risiko vorhersagen, so hat eine Studie von Wang et al. (92) gezeigt, dass man von zentralem systolischen Blutdruck und zentralem PP (jeweils nicht-invasiv an den Karotiden gemessen) wesentlich besser auf mögliche Organschädigungen schließen kann, da zentrale Parameter ein direkteres Bild der jeweiligen Drucksituation wiedergeben, als brachial gemessene. In dieser Studie gezeigte Korrelationen zwischen dem PP und dem LVMI und der IMT (repräsentativ für die Drucksituation im Gehirn) stehen durchaus im Einklang mit erwähnten Ergebnissen. Auch wenn ein zentraler PP scheinbar validere Aussagen liefern kann, so stellt die von uns gezeigte Korrelation zwischen dem brachialen systolischen Blutdruck und dem zentralen PP die Sinnhaftigkeit einer separaten Erhebung des zentralen PPs durchaus in Frage.

Genauso wie beim AP zeigt sich auch für den PP eine grenzwertig signifikante Erhöhung bei positiver Nikotinanamnese, was aber aufgrund weniger vorhandener Vergleichspublikationen ebenfalls schwierig einzuordnen ist, wobei sich zumindest in einer anderen Studie von Jena et Purohit (93) ein erhöhter PP unter RaucherInnen ergab. Argumentiert wird dies durch einen erhöhten peripheren Widerstand und durch erhöhte aortale Steifigkeit bei RaucherInnen, wobei die PWV in unseren Untersuchungen bei Nikotinkonsum nicht signifikant erhöht war, was eher auf einen erhöhten peripheren Widerstand hindeuten würde.

Das Alter ist ähnlich wie bei der PWV auch für den PP eine der Haupteinflussgrößen, was möglicherweise zum Teil auch ähnlichen Mechanismen geschuldet ist, wie bei der PWV. Jedoch wird der PP nicht nur von der aortalen Gefäßsteifigkeit determiniert, sondern auch von dem Ausmaß der Wellenreflexion in der Peripherie und dem Herzschlagvolumen (68), weswegen hier zusätzlich vielleicht auch andere Prozesse eine Rolle spielen. So kamen zum Beispiel McEniery et al. (68) zu dem Schluss, dass der altersbedingte Anstieg des PPs zum größten Teil auf eine erhöhte Wellenreflexion in der Peripherie zurückzuführen sein dürfte.

Bezüglich des Verhältnisses zwischen PP und BMI divergieren vorhandene Publikationen teils deutlich. Während eine Regressionsanalyse im Rahmen dieser Studie einen signifikant inversen Einfluss des BMIs auf den PP ergab, so zeigten Pierce et al. (89), dass der PP unter übergewichtigen bzw. fettleibigen ProbandInnen signifikant erhöht war. Eine andere Untersuchung von Martins et al. (88) kam zu dem Schluss, dass zwischen PP und BMI bis zu einem BMI von ca.  $30 \text{ kg/m}^2$  ein inverser und bei BMIs darüber ein positiver Zusammenhang besteht. Da der durchschnittliche BMI unserer Kohorte bei  $26,92 \pm 10,42 \text{ kg/m}^2$  lag, stehen unsere Ergebnisse hierfür durchaus in Einklang mit erwähnter Publikation. Begründet wird das anfangs inverse Verhältnis der beiden Parameter mit einer geringen Sensitivität des BMIs für Fettleibigkeit bei älteren Menschen, da aufgrund der Fettverlagerung Richtung Stamm die Waist-to-Hip-Ratio möglicherweise besser geeignet sei (88). Um eine valide Aussage über den genauen Zusammenhang zwischen Übergewicht und PP treffen zu können sind zweifelsfrei weiterführende Untersuchungen notwendig, jedoch legen unsere Ergebnisse zumindest keinen negativen Einfluss von Übergewicht auf den PP nahe.

## 4.5. Limitationen

Es ist wichtig zu erwähnen, dass diese Studie auch einige Limitationen aufweist, so liegt eine große Einschränkung sicher im Studiendesign. Eingeschlossen wurden ProbandInnen aufgrund zahlreicher manifester Risikofaktoren, wodurch einerseits viele Zusammenhänge untersucht werden können, was andererseits aber zu einem ausgesprochen heterogenen Kollektiv führt. In weiterer Folge werden gezielte Aussagen durch mögliche wechselseitige Beeinflussung potentiell erschwert.

In der Graz Heart Study werden Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren und die mögliche Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen langfristig beobachtet. Im Rahmen dieser Arbeit wurden alle ProbandInnen, welche in einem bestimmten Zeitraum zur ambulanten Visite erschienen, eingeschlossen. Dies hat zur Folge, dass hier aufgrund nicht berücksichtigter Zeitpunkte keine longitudinale Analyse der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen erfolgen kann, sondern lediglich eine cross-sectional Analyse einer beschränkten Studienpopulation zu einem bestimmten Zeitpunkt.

Bei getrennter Analyse der verschiedenen Parameter wird deutlich, dass einige Risikofaktoren eher selten sind, was zum Beispiel im Fall von Diabetes Mellitus zu einer relativ geringen Anzahl von 15 ProbandInnen in unserer Studienpopulation führt. Konkrete Aussagen können dadurch nur unter Vorbehalt getroffen werden.

Auch wenn die Anamneseerhebung mittels Fragebögen weitestgehend standardisiert, und dieser mit Hilfe von medizinischem Personal ausgefüllt wurde, so ist man hierbei dennoch auf die Ehrlichkeit bzw. das Wissen der ProbandInnen um manche Umstände angewiesen – der „Faktor Mensch“ kann an dieser Stelle also durchaus Unschärfen nach sich ziehen, welche trotz bestmöglicher Durchführung nicht vollständig ausgeschlossen werden können.

Der Vergleich der Ergebnisse mit bereits vorhandenen Publikationen bzw. verschiedenen anderen Studien untereinander wird teilweise durch einige Faktoren erschwert. So können zum Beispiel Einflüsse der sich in einigen Fällen deutlich unterscheidenden Kohorten auf die Ergebnisse nur schwer quantifiziert werden. Weiters ist der Begriff der „kardiovaskulären Erkrankung“ extrem umfassend und obwohl es eine offizielle Definition der WHO (1) gibt, so

divergieren die in diesen Terminus inkludierten Erkrankungen teilweise, oder werden nicht klar genug definiert.

#### **4.6. Zusammenfassung und Ausblick**

Im Rahmen dieser Studie haben sich zahlreiche Zusammenhänge abgezeichnet, welche weitestgehend auch mit vergleichbaren Publikationen in Einklang stehen. Teilweise jedoch scheinen diese Assoziationen, obwohl eindeutig erwiesen, vorerst wenig Auswirkungen auf die klinische Routine haben zu können. So hat sich zum Beispiel in unseren Analysen der Einfluss von Alter auf die PWV als signifikant herausgestellt, was allerdings wenig klinische Konsequenzen nach sich zieht.

Andere Ergebnisse, wie beispielsweise die Beziehung zwischen Parametern des Lipidstoffwechsels und dem Alx, könnten in Zukunft durchaus Auswirkungen auf die klinische Diagnostik mit sich bringen.

Während die PWV und der Alx zweifelsfrei die etablierteren der vier näher untersuchten Parameter sind, und ein Vergleich mit vorhandenen Studien leichter fällt, so ist die Einschätzung unserer Ergebnisse für AP und PP aufgrund mangelnder Vergleichsliteratur um einiges schwieriger. Allerdings erscheinen die zwei Parameter zum jetzigen Zeitpunkt für die klinische Anwendung im Sinne eines Screening-Tools eher unbrauchbar, da die Ergebnisse teilweise nicht eindeutig sind, oder nur begrenzte Auswirkungen auf die klinische Praxis hätten.

Hinsichtlich der zahlreichen vorhandenen Zusammenhänge und Korrelationen implizieren unsere Resultate, dass die PWV und die Pulswellenanalyse zum jetzigen Zeitpunkt bestimmt zu einem Informationsgewinn in der Risikostratifizierung von PatientInnen beitragen können, und deren eingeschränkte Anwendung im klinischen Alltag daher durchaus legitim ist. Jedoch scheinen diese als Ergebnis dieser Arbeit aufgrund der teils inkonsistenten Datenlage nicht als Screening-Tools der breiten Masse für kardiovaskuläre Erkrankungen im Sinne eines vertretbaren Kosten-Nutzen Aufwandes geeignet zu sein.

In Zukunft könnte es vielleicht im Rahmen einer „personalisierten Medizin“ zu einer umfassenderen Erhebung von Biomarkern und somit zur breiteren Anwendung zum Beispiel der Messung der PWV kommen, um sich ein besseres individuelles Gesamtbild verschaffen zu können, was gezieltere

Präventionsmaßnahmen ermöglichen würde. Allerdings wären derartige Durchuntersuchungen mit einem enormen Aufwand verbunden und würden außerordentlich große Datenmengen erzeugen, weswegen die praktische Umsetzung aus heutiger Sicht schwierig erscheint. Weitere Forschungen werden zeigen, inwieweit sich die PWV und die Pulswellenanalyse in der kardiovaskulären Prävention etablieren werden können.

## 5. Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. Definition of cardiovascular diseases 2017. Available at: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cardiovascular-diseases/cardiovascular-diseases2/definition-of-cardiovascular-diseases>. Accessed August 3, 2017.
2. International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems. Available at: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/IX>. Accessed August 3, 2017.
3. Scott J. Pathophysiology and biochemistry of cardiovascular disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2004 Jun;14(3):271–9.
4. Mendis S, Puska P, Norving B. World Health Organisation. Global atlas on cardiovascular disease Prevention and control. Geneva; 2011.
5. World Health Organization. What are noncommunicable diseases? Available at: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/ncd-background-information/what-are-noncommunicable-diseases>. Accessed August 4, 2017.
6. Griebler R, Anzenberger J, Eisenmann A. Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Österreich: Angina Pectoris, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit. *Epidemiologie und Prävention.* Bundesministerium für Gesundheit; 2014.
7. World Health Organisation. Cardiovascular Diseases. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>. Accessed August 5, 2017.
8. Wilkins E, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, et al. European cardiovascular disease statistics 2017. European Heart Network, Brussels; 2017.

9. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Apr;47(8):C7–12.
10. Riede U-N, Bianchi L, editors. *Allgemeine und spezielle Pathologie.* 5., komplett überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2004. p. 1236.
11. Siegenthaler W, Amann-Vesti BR, editors. *Klinische Pathophysiologie.* 9., völlig neu bearb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2006. p. 1178.
12. Singh RB, Mengi SA, Xu YJ, Arneja AS, Dhalla NS. Pathogenesis of atherosclerosis: a multifactorial process. *Exp Clin Cardiol.* 2002 Spring;7(1):40–53.
13. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med.* 2014 Aug;(5):927–46.
14. Millán J, Pintó X, Munoz A, Zúniga M, Rubiés-Prat S, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag.* 2009 Sep;757.
15. Onat A, Hergenç G. Low-grade inflammation, and dysfunction of high-density lipoprotein and its apolipoproteins as a major driver of cardiometabolic risk. *Metabolism.* 2011 Apr;60(4):499–512.
16. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med.* 2011 Nov 7;17(11):1410–22.
17. Fan J, Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2003;10(2):63–71.
18. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res.* 2009 Jun;29(6):313–26.
19. Kzhyshkowska J, Neyen C, Gordon S. Role of macrophage scavenger receptors in atherosclerosis. *Immunobiology.* 2012 May;217(5):492–502.

20. Zani I, Stephen S, Mughal N, Russell D, Homer-Vanniasinkam S, Wheatcroft S, et al. Scavenger receptor structure and function in health and disease. *Cells*. 2015 May 22;4(2):178–201.
21. Halvorsen B, Otterdal K, Dahl TB, Skjelland M, Gullestad L, Øie E, et al. Atherosclerotic plaque stability--what determines the fate of a plaque? *Prog Cardiovasc Dis*. 2008 Dec;51(3):183–94.
22. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*. 2014 Dec;276(6):618–32.
23. Lewis SJ. Prevention and treatment of atherosclerosis: a practitioner's guide for 2008. *Am J Med*. 2009 Jan;122(1):38–50.
24. Thompson PD. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 2003 Jun 24;107(24):3109–16.
25. Howard G. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA*. 1998 Jan 14;279(2):119.
26. U.S. Department for Health and Human Services. How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA : U.S. Dept. of Health and Human Services, Centers für Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2010.
27. Lichtenstein AH. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006 Jun 26;114(1):82–96.

28. Graziano R, Valeriana S. Atherosclerosis: from biology to pharmacological treatment. *J Geriatr Cardiol*. 2012 Nov 27;9(3):305–17.
29. Oliveira FLC, Patin RV, Escrivão MAMS. Atherosclerosis prevention and treatment in children and adolescents. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010 Apr;8(4):513–28.
30. Hong YM. Atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Korean Circ J*. 2010;40(1):1.
31. Insull W. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med*. 2009 Jan;122(1):3–14.
32. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *The Lancet*. 2002 Jul;360(9326):7–22.
33. Bertrand M-J, Tardif J-C. Inflammation and beyond: new directions and emerging drugs for treating atherosclerosis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2017 Jan 2;22(1):1–26.
34. Braun LT. Cardiovascular disease: strategies for risk assessment and modification. *J Cardiovasc Nurs*. 2006 Dec;21(6 Suppl 1):20-42; quiz 43-45.
35. Suri MFK, Qureshi AI. Prehypertension as a risk factor for cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Nurs*. 2006 Dec;21(6):478-482; quiz 483-484.
36. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281–357.
37. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993 Feb;16(2):434–44.

38. Lavie CL, Milani RV. Multifactorial approach to the primary and secondary prevention of atherosclerosis. *Ochsner J*. 2003 Jan;5(1):12–7.
39. Behan MWH. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Postgrad Med J*. 2004 Mar 1;80(941):155–64.
40. Charo IF, Taub R. Anti-inflammatory therapeutics for the treatment of atherosclerosis. *Nat Rev Drug Discov*. 2011 May;10(5):365–76.
41. Damianou C, Christofi C, Mylonas N. Removing atherosclerotic plaque created using high cholesterol diet in rabbit using ultrasound. *J Ther Ultrasound*. 2015;3(1):3.
42. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, Joshi PH, Blaha MJ, Nasir K, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul;62(5):397–408.
43. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol*. 2013 Oct;168(6):5126–34.
44. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003 Jan 28;107(3):499–511.
45. Brown J, Montgomery. Metabolic biomarkers for predicting cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2013 Jan;37.
46. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for

- Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2012 Jul 1;33(13):1635–701.
47. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 suppl 2):49–73.
  48. Bauml MA, Underwood DA. Left ventricular hypertrophy: an overlooked cardiovascular risk factor. *Cleve Clin J Med*. 2010 Jun 1;77(6):381–7.
  49. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation*. 2000 Jul 25;102(4):470–9.
  50. Mayet J. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart*. 2003 Sep 1;89(9):1104–9.
  51. Foppa M, Duncan BB, Rohde LE. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovasc Ultrasound*. 2005;3:17.
  52. Okwuosa TM, Soliman EZ, Lopez F, Williams KA, Alonso A, Ferdinand KC. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular disease risk prediction and reclassification in blacks and whites: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am Heart J*. 2015 Jan;169(1):155–161.
  53. Matsuda M, Matsuda Y. Mechanism of left atrial enlargement related to ventricular diastolic impairment in hypertension. *Clin Cardiol*. 1996 Dec;19(12):954–9.
  54. Patel DA, Lavie CJ, Milani RV, Shah S, Gilliland Y. Clinical implications of left atrial enlargement: a review. *Ochsner J*. 2009;9(4):191–6.
  55. Fatema K, Bailey KR, Petty GW, Meissner I, Osranek M, Alsaileek AA, et al. Increased left atrial volume index: potent biomarker for first-ever ischemic stroke. *Mayo Clin Proc*. 2008 Oct;83(10):1107–14.

56. Øygdarden H. Carotid intima-media thickness and prediction of cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc.* 2017 Jan;6(1):e005313.
57. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1997 Sep 2;96(5):1432–7.
58. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB. Carotid-wall intima–media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2011 Jul 21;365(3):213–21.
59. Naqvi TZ, Lee M-S. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014 Oct;7(10):1025–38.
60. 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 Mar;30(3):445–8.
61. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Feb;63(7):636–46.
62. 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 Jun 1;43(6):1239–45.
63. Weber T, Eber B, Zweiker R, Horn S, Sock S, Grüner P, et al. Pulswellengeschwindigkeit, zentraler Blutdruck und Augmentationsindex - "neue" Parameter zur Beschreibung eines Endorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie. *J Hyperton.* 2008;12(1):7–13.
64. Nichols WW, Denardo SJ, Wilkinson IB, McEniery CM, Cockcroft J, O'Rourke MF. Effects of arterial stiffness, pulse wave velocity, and wave reflections on

- the central aortic pressure waveform. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* 2008 Apr;10(4):295–303.
65. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol.* 2000 May;525(1):263–70.
66. 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 Sep;66(3):698–722.
67. Baulmann J, Homsí R, Uen S, Düsing R, Fimmers R, Vetter H, et al. Pulse wave velocity is increased in patients with transient myocardial ischemia: *J Hypertens.* 2006 Oct;24(10):2085–90.
68. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Nov;46(9):1753–60.
69. Colantonio CR. Biomarkers for early detection of cardiovascular diseases (K-Projekt, BioPersMed). Medizinische Universität Graz. 2014.
70. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging.* 2015 Mar;16(3):233–71.
71. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016 Apr;29(4):277–314.

72. Koivisto T, Kööbi T, Jula A, Hutri-Kähönen N, Raitakari OT, Majahalme S, et al. Pulse wave velocity reference values in healthy adults aged 26-75 years. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2007 May;27(3):191–6.
73. The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. 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 Oct 1;31(19):2338–50.
74. Mattace-Raso FUS. Gender differences in arterial structure and function. Are men really from Mars and women from Venus? *Artery Res*. 2009 Dec;3(4):148–50.
75. 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. Schillaci G, editor. *PLoS ONE*. 2012 Aug 3;7(8):e38485.
76. Loehr LR, Meyer ML, Poon AK, Selvin E, Palta P, Tanaka H, et al. Prediabetes and diabetes are associated with arterial stiffness in older adults: the ARIC Study. *Am J Hypertens*. 2016 Sep;29(9):1038–45.
77. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension*. 2009 Dec 1;54(6):1328–36.
78. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, Wright JG, Muller DC, Fleg JL, et al. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Apr;51(14):1377–83.
79. Dernellis J, Panaretou M. Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects. *Hypertension*. 2005 Mar 1;45(3):426–31.
80. Zureik M, Bureau J-M, Temmar M, Adamopoulos C, Courbon D, Bean K, et al. Echogenic carotid plaques are associated with aortic arterial stiffness in

- subjects with subclinical carotid atherosclerosis. *Hypertension*. 2003 Mar 1;41(3):519–27.
81. Momin M, Li J-P, Zhang Y, Fan F-F, Xu X-P, Xu X, et al. Body mass index is inversely associated with arterial stiffness in Chinese adults with primary hypertension: results from the China Stroke Primary Prevention Trial (CSPPT). *Clin Exp Hypertens*. 2017 Jul 4;39(5):394–401.
  82. Fernberg U, Fernström M, Hurtig-Wennlöf A. Arterial stiffness is associated to cardiorespiratory fitness and body mass index in young Swedish adults: the Lifestyle, Biomarkers, and Atherosclerosis study. *Eur J Prev Cardiol*. 2017 Jan 1;2047487317720796.
  83. Kelly RP, Millasseau SC, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Vasoactive drugs influence aortic augmentation index independently of pulse-wave velocity in healthy men. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2001 Jun;37(6):1429–33.
  84. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, Thomas A, MacCallum H, Webb DJ, et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Mar 20;39(6):1005–11.
  85. Sahebkar A, Pećin I, Tedeschi-Reiner E, Derosa G, Maffioli P, Reiner Ž. Effects of statin therapy on augmentation index as a measure of arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016 Jun;212:160–8.
  86. Noda A, Nakata S, Fukatsu H, Yasuda Y, Miyao E, Miyata S, et al. Aortic pressure augmentation as a marker of cardiovascular risk in obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res*. 2008;31(6):1109–14.
  87. Holewijn S, den Heijer M, Kiemeneij LA, Stalenhoef AFH, de Graaf J. Combining risk markers improves cardiovascular risk prediction in women. *Clin Sci*. 2014 Jan 1;126(2):139–46.
  88. Martins D, Tareen N, Pan D, Norris K. The relationship between body mass index and pulse pressure in older adults with isolated systolic hypertension. *Am J Hypertens*. 2002 Jun;15(6):538–43.

89. Pierce GL, Zhu H, Darracott K, Edet I, Bhagatwala J, Huang Y, et al. Arterial stiffness and pulse-pressure amplification in overweight/obese african-american adolescents: relation with higher systolic and pulse pressure. *Am J Hypertens*. 2013 Jan;26(1):20–6.
90. Miyagi T, Muratani H, Kimura Y, Fukiyama K, Kawano Y, Fujii J, et al. Increase in pulse pressure relates to diabetes mellitus and low HDL cholesterol, but not to hyperlipidemia in hypertensive patients aged 50 years or older. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2002 May;25(3):335–41.
91. Yasuno S, Ueshima K, Oba K, Fujimoto A, Hirata M, Ogihara T, et al. Is pulse pressure a predictor of new-onset diabetes in high-risk hypertensive patients?: a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial. *Diabetes Care*. 2010 May 1;33(5):1122–7.
92. Wang K-L, Cheng H-M, Chuang S-Y, Spurgeon HA, Ting C-T, Lakatta EG, et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality?. *J Hypertens*. 2009 Mar;27(3):461–7.
93. Jena S, Purohit K. Smoking status and its effect on blood pressure: a study on medical students. *CHRISMED J Health Res*. 2017;4(1):14.