

**Diplomarbeit**

**Non-invasive kardiovaskuläre Charakterisierung von  
herzgesunden Kindern und Jugendlichen mit Bluthoch-  
druck mittels ausgewählter EKG-, Echokardiographie-  
und Sonographie-Parameter**

**Eine retrospektive Studie**

eingereicht von

**Kristin Karoline Gehrman, B.Sc.**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

**Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie**

unter der Anleitung von

**Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Martin Köstenberger**

**Univ.-FÄ Dr<sup>in</sup>. med. univ. Nathalie Maria Öffl**

## **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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 28.01.2025

Kristin Gehrman eh.

## Danksagungen

An erster Stelle danke ich meinem Diplomarbeitsbetreuer Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Martin Köstenberger und meiner Diplomarbeitsbetreuerin Frau Univ.-FÄ Dr<sup>in</sup>. med. univ. Nathalie Maria Öfl, die mir ermöglicht haben, mich mit diesem spannenden Thema auseinanderzusetzen. Ihre Unterstützung und die Möglichkeit, meine Ideen in diesem Rahmen umzusetzen, haben zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Britta und Josef, die mich während meines gesamten Studiums stets unterstützt und immer an mich geglaubt haben. Ganz besonders danke ich meinem Vater, Priv.-Doz. Dr. med. Josef Gehrman. Durch seine Begeisterung für die Kinderkardiologie wurde ich früh inspiriert und in meinem Wunsch bestärkt, meine Diplomarbeit in diesem Fachgebiet zu schreiben.

Von ganzem Herzen danke ich meinem Ehemann Jonas, der mir in allen emotionalen Höhen und Tiefen während meines gesamten Studiums zur Seite stand. Sein Rückhalt und seine Ermutigung haben mir geholfen, mein Ziel nie aus den Augen zu verlieren.

Meiner Kommilitonin und Freundin Johanna danke ich herzlich für ihre Hilfsbereitschaft bei der Beantwortung meiner Fragen zum statistischen Vorgehen. Die gemeinsamen Diskussionen haben mir sehr geholfen.

Abschließend möchte ich mich auch bei meinen Schwiegereltern Christa und Robert für ihre Unterstützung und das sorgfältige Korrekturlesen meiner Diplomarbeit bedanken.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Arterielle Hypertonie im Kindes- und Jugendalter ist ein bedeutender Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen im Erwachsenenalter. Die frühzeitige Identifikation kardiovaskulärer Veränderungen mittels non-invasiver Surrogatmarker bietet großes Potenzial zur Optimierung präventiver und therapeutischer Maßnahmen. Diese Arbeit untersucht, ob spezifische elektrokardiographische, echokardiographische und sonographische Parameter zuverlässig zwischen normotensiven und hypertensiven Teilnehmenden differenzieren können und als potenzielle Surrogatmarker für Endorganschäden geeignet sind.

**Methoden:** In einer retrospektiven Querschnittstudie wurden 200 herzgesunde Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter von 10 bis 19 Jahren untersucht und anhand systolischer Blutdruckwerte in normotensive und hypertensive Gruppen eingeteilt. Analysiert wurden elektrokardiographische Parameter (P-Wellen-Dispersion, QTc-Dispersion, TpTe-Intervall, TpTe/QTc-Ratio), echokardiographische Parameter (linksventrikulärer Massenindex (LVMI), E/A-Ratio, E/E'-Ratio) sowie die sonographisch erfasste Intima-Media-Dicke (IMT) der Arteria carotis communis.

**Ergebnisse:** Das TpTe-Intervall ( $p = 0,001$ ), der LVMI ( $p < 0,001$ ), die E/A-Ratio ( $p = 0,001$ ) und die IMT ( $p = 0,037$ ) zeigten signifikante Unterschiede zwischen normotensiven und hypertensiven Gruppen. Die P-Wellen-Dispersion ( $p = 0,052$ ), die TpTe/QTc-Ratio ( $p = 0,090$ ) und die E/E'-Ratio ( $p = 0,238$ ) zeigten klinisch relevante, aber nicht signifikante Tendenzen. Die QTc-Dispersion ( $p = 0,552$ ) wies weder signifikante Unterschiede noch eine klinisch relevante Tendenz auf.

**Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse liefern wertvolle Erkenntnisse zur non-invasiven Charakterisierung von Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen. Das TpTe-Intervall, der LVMI, die E/A-Ratio und die IMT konnten als potenzielle Surrogatmarker für Endorganschäden identifiziert werden und könnten zur frühzeitigen Identifikation von Risikopatient\*innen beitragen. Weitere Studien mit größeren Stichproben sind erforderlich, um die klinische Relevanz zu bestätigen und den Einsatz im klinischen Alltag zu etablieren.

## Abstract

**Background:** Arterial hypertension in childhood and adolescence is a significant risk factor for cardiovascular diseases in adulthood. The early identification of cardiovascular changes using non-invasive surrogate markers offers great potential for optimizing preventive and therapeutic measures. This study investigates whether specific electrocardiographic, echocardiographic and sonographic parameters can reliably differentiate between normotensive and hypertensive participants and serve as potential surrogate markers for target organ damage.

**Methods:** In a retrospective cross-sectional study, 200 heart-healthy children, adolescents and young adults aged 10 to 19 years were examined and classified into normotensive and hypertensive groups based on systolic blood pressure values. Electrocardiographic parameters (P wave dispersion, QTc dispersion, TpTe interval, TpTe/QTc ratio), echocardiographic parameters (left ventricular mass index (LVMI), E/A ratio, E/E' ratio) and the sonographically measured intima-media thickness (IMT) of the common carotid artery were analyzed.

**Results:** TpTe interval ( $p = 0.001$ ), LVMI ( $p < 0.001$ ), E/A ratio ( $p = 0.001$ ) and IMT ( $p = 0.037$ ) showed significant differences between normotensive and hypertensive groups. P wave dispersion ( $p = 0.052$ ), TpTe/QTc ratio ( $p = 0.090$ ) and E/E' ratio ( $p = 0.238$ ) showed clinically relevant but non-significant trends. QTc dispersion ( $p = 0.552$ ) showed neither significant differences nor a clinically relevant trend.

**Conclusion:** The results provide valuable insights into the non-invasive characterization of hypertension in children and adolescents. TpTe interval, LVMI, E/A ratio and IMT were identified as potential surrogate markers for target organ damage and could contribute to the early identification of patients at risk. Further studies with larger samples are required to confirm the clinical relevance and to establish their use in clinical practice.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	VII
Abbildungsverzeichnis.....	VIII
Tabellenverzeichnis.....	IX
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Zielsetzung.....	3
1.3 Elektrokardiographische Parameter.....	3
1.3.1 P-Wellen-Dispersion.....	3
1.3.2 QTc-Dispersion.....	6
1.3.3 TpTe-Intervall.....	8
1.3.4 TpTe/QTc-Ratio.....	11
1.4 Sono-/echokardiographische Parameter.....	12
1.4.1 Linksventrikulärer Massenindex.....	12
1.4.2 E/A- und E/E'-Ratio.....	14
1.4.3 Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis.....	16
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>20</b>
2.1 Studiendesign.....	20
2.1.1 Forschungsfrage.....	20
2.1.2 Hypothesen.....	20
2.2 Studienkollektiv.....	20
2.3 Datenerhebung und Messmethodik.....	21
2.3.1 Anthropometrische Daten.....	21
2.3.2 Blutdruckmessung.....	22
2.3.3 Elektrokardiographie.....	22
2.3.4 Echokardiographie.....	23
2.3.5 Sonographie.....	23
2.4 Ethik und Datenschutz.....	24
2.5 Datenaufbereitung.....	24
2.6 Statistische Auswertung.....	24
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>26</b>
3.1 Deskriptive Statistik.....	26
3.2 Inferenzstatistik.....	30
3.2.1 Mann-Whitney-U-Test.....	30
3.2.2 Korrelationsanalyse.....	34
3.2.3 Logistische Regression.....	36
3.2.4 ROC-Analyse.....	40
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>45</b>
4.1 Interpretation und Einordnung der Ergebnisse.....	45
4.2 Limitationen.....	52
4.3 Schlussfolgerung.....	53
<b>5 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>54</b>

## Abkürzungen und deren Erklärung

ACC	Arteria carotis communis
AUC	Area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Body Surface Area
EKG	Elektrokardiogramm
IMT	intima-media thickness/Intima-Media-Dicke
IQR	Interquartilsabstand
IVSd	Interventrikuläre Septumdicke in der Enddiastole
LVDD	Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion
LVEDP	Left ventricular end-diastolic pressure/Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVIDd	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVM	Linksventrikuläre Masse
LVMI	Linksventrikulärer Massenindex
LVPWd	Linksventrikuläre posteriore Wanddicke in der Enddiastole
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Standardabweichung

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beziehung zwischen atrialen und ventrikulären EKG-Parametern und Hypertonie; $N_s$ = Anzahl der Studien mit statistischer Signifikanz ( $p < 0,05$ ); $N_{ns}$ = Anzahl der Studien ohne statistische Signifikanz; rot markierte EKG-Parameter = Parameter, die in zwei oder mehr Studien statistisch signifikant waren (1).....	2
Abbildung 2: EKG-Parameter im Zusammenhang mit Hypertonie; NT = normotensiv; HT = hypertensiv; P-Wellen-Dispersion, TpTe-Intervall und QTc-Dispersion nehmen bei Hypertonie zu (1).....	3
Abbildung 3: Vergleich der P-Wellen-Dispersion zwischen normotensiven und hypertensiven Patient*innen (12) .....	5
Abbildung 4: Messung des QT-Intervalls und der QT-Dispersion (20).....	7
Abbildung 5: Messung des TpTe-Intervalls mithilfe der Tangentenmethode (34).....	9
Abbildung 6: 2D M-Mode-Echokardiographie des linken Ventrikels zur Beurteilung der LVM (41).....	13
Abbildung 7: Transmitrale diastolische Füllung und gepulster Gewebedoppler des Mitralanulus bei einem erwachsenen hypertensiven Patienten; verzögertes Entspannungsmuster mit E/A-Ratio $< 1$ und verlängerter Verzögerungszeit der E-Welle; erhöhtes E/e'-Verhältnis (e' als Mittelwert der septalen und lateralen e'-Geschwindigkeit), hinweisend auf einen erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck (41) .....	15
Abbildung 8: B-Bild-Sonographie der ACC; (A) Beginn der Bulbuserweiterung, (B) Lumen-Intima-Grenzfläche, (C) Media-Adventitia-Grenzfläche; die Messung erfolgt typischerweise 0-10 mm proximal von (A) (65) .....	17
Abbildung 9: BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) nach Blutdruckstatus.....	26
Abbildung 10: TpTe-Intervall (ms) nach Blutdruckstatus .....	32
Abbildung 11: LVMI ( $\text{g}/\text{m}^2$ ) nach Blutdruckstatus .....	33
Abbildung 12: E/A-Ratio nach Blutdruckstatus.....	33
Abbildung 13: IMT (mm) nach Blutdruckstatus .....	34
Abbildung 14: ROC-Kurven für BMI und TpTe-Intervall.....	41
Abbildung 15: ROC-Kurve für die kombinierte Analyse von BMI und TpTe-Intervall ....	42
Abbildung 16: ROC-Kurve der erweiterten Prädiktorengruppe (BMI, TpTe-Intervall, LVMI, E/A-Ratio und IMT).....	43

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische und anthropometrische Daten der Teilnehmenden (getrennt nach Blutdruckstatus) .....	27
Tabelle 2: Verteilung der Blutdruckperzentilen (KiGGs) der Teilnehmenden .....	28
Tabelle 3: Elektrokardiographische Parameter (getrennt nach Blutdruckstatus) .....	29
Tabelle 4: Echokardiographische Parameter (getrennt nach Blutdruckstatus).....	30
Tabelle 5: Vergleich der Parameterverteilung zwischen normotensiven und hypertensiven Teilnehmenden anhand des Mann-Whitney-U-Tests .....	31
Tabelle 6: Wichtigste Spearman-Korrelationen zwischen Blutdruck, BMI und relevanten kardiovaskulären Parametern .....	35
Tabelle 7: Klassifizierungstabelle der logistischen Regression zur Vorhersage des Blutdruckstatus in Prozent (Modell 1).....	37
Tabelle 8: Ergebnisse der logistischen Regression zur Vorhersage des hypertensiven Blutdruckstatus ohne Berücksichtigung des BMI .....	38
Tabelle 9: Klassifizierungstabelle der logistischen Regression zur Vorhersage des Blutdruckstatus in Prozent (Modell 2).....	39
Tabelle 10: Ergebnisse der logistischen Regression zur Vorhersage des hypertensiven Blutdruckstatus unter Einbeziehung des BMI .....	40
Tabelle 11: Ergebnisse der ROC-Analyse zur Diskriminierung des hypertensiven Blutdruckstatus durch BMI, TpTe-Intervall, deren Kombination und erweiterte Prädiktoren .....	43

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Arterielle Hypertonie ist eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität weltweit und stellt einen bedeutender Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar (1,2). Laut der „Framingham Heart Study“ ist das Mortalitätsrisiko für Erwachsene mit arterieller Hypertonie im Vergleich zu normotensiven Erwachsenen aufgrund von Myokardinfarkten und Schlaganfällen erhöht (3). Obwohl solche schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse bei Kindern mit Hypertonie selten sind, hat der Blutdruck im Kindesalter einen entscheidenden Einfluss auf die Blutdruckentwicklung im späteren Leben (3,4). Längsschnittstudien fanden nämlich heraus, dass hypertensive Kinder häufig zu hypertensiven Erwachsenen werden und dass die Grundlagen für kardiovaskuläre Erkrankungen bereits im Alter von 5 bis 8 Jahren gelegt werden. Die Beurteilung von arterieller Hypertonie erfolgt in der Kinderheilkunde primär durch die Identifikation von Endorganschäden, die sich in verschiedenen Organsystemen manifestieren können (3). Hierbei sind in der pädiatrischen Kardiologie vor allem die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) und die diastolische Dysfunktion als häufige Manifestationen bei hypertensiven Kindern und Jugendlichen bekannt. Diese kardialen Veränderungen verlaufen allerdings oft klinisch stumm und werden deshalb häufig unterdiagnostiziert (5). Aus diesem Grund ist eine frühzeitige Erkennung und Therapie der Hypertonie entscheidend, da zahlreiche Endorganschäden bei rechtzeitiger Intervention reversibel sein können (3,6,7). Deswegen ist es besonders für Kinderärzt\*innen wichtig, Endorganschäden frühzeitig zu erkennen, um die Folgen im späteren Erwachsenenalter zu reduzieren (3). Laut Autopsiestudien, wie die der „Bogalusa Heart Study“ und der Studie „Pathobiological Determinates of Atherosclerosis in Youth“, besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten Blutdruckwerten bei Jugendlichen und einem erhöhten Atheroskleroserisiko (8,9). Dies zeigt daher deutlich, wie wichtig valide, non-invasive Methoden zur Risikoabschätzung kardiovaskulärer Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen sind (4). Hinzu kommt, dass die arterielle Hypertonie auch durch die steigende Prävalenz von Übergewicht und Adipositas sowie die Zunahme routinemäßiger Blutdruckmessungen in der Pädiatrie zunehmend in den Fokus der Kinderheilkunde rückt (2). Dass Adipositas und Bluthochdruck im Kindes- und Jugendalter einen signifikanten Zusammenhang aufweisen, konnte bereits in vielen Studien gezeigt werden (10,11).

Da Blutdruckmessungen durch viele Faktoren beeinflusst werden können, gibt es neuere Forschungsansätze, die sich auf den Einsatz von Elektrokardiogramm (EKG)-Parametern zur Identifizierung und Überwachung von Bluthochdruck konzentrieren. Die systematische Übersichtsarbeit "Assessment of Hypertension Using Clinical Electrocardiogram Features: A First-Ever Review" von Bird et al. gibt einen Überblick über den Einsatz von EKG-Parametern zur Blutdrucküberwachung und -diagnostik. Der Bericht fasst die zwischen 2010 und 2020 veröffentlichten Studien zum Einsatz der alleinigen EKG-Wellenmorphologie zur Überwachung des Blutdrucks oder zur Erkennung von Bluthochdruck zusammen. Von 35 analysierten Artikeln könnten die P-Wellen-Dispersion, die QTc-Dispersion und das TpTe-Intervall vielversprechende Marker zur Erkennung von Bluthochdruck darstellen (Abbildungen 1 und 2). Aufgrund der begrenzten Anzahl an Studien empfehlen die Autor\*innen jedoch, weitere Forschungen in diesem Bereich durchzuführen. In zukünftigen Untersuchungen sollten vor allem pädiatrische Populationen in den Fokus genommen werden. Hinzu kommt, dass das Potenzial von EKG-Daten zur Früherkennung von Bluthochdruck mit der zunehmenden Verbreitung von Wearables mit EKG-Funktion, wie Smartwatches, an Bedeutung gewinnt (1).

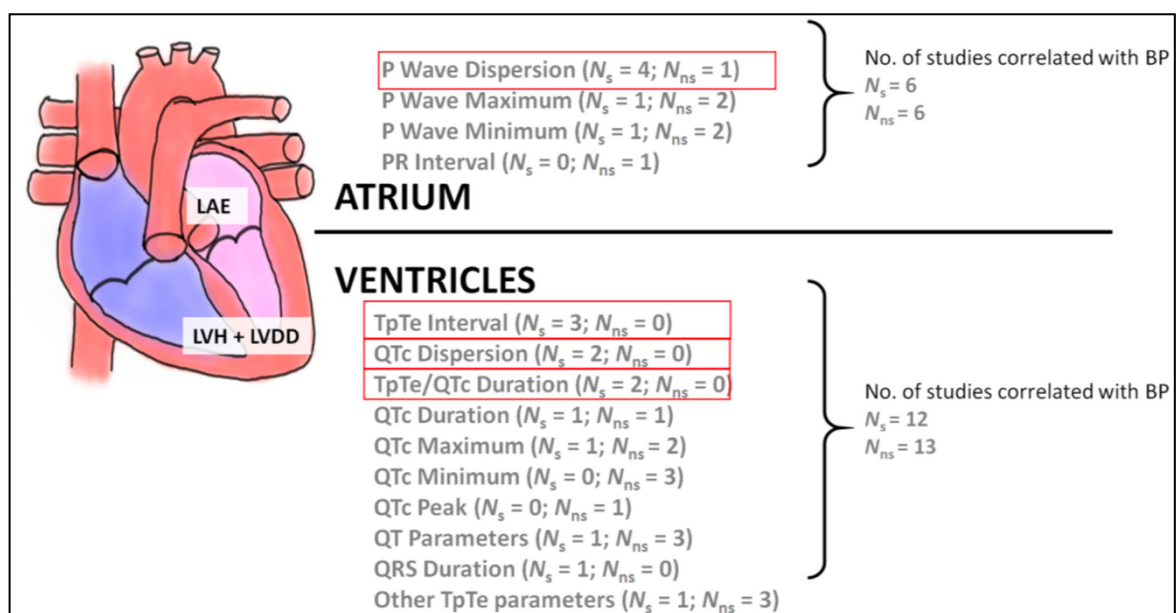


Abbildung 1: Beziehung zwischen atrialen und ventrikulären EKG-Parametern und Hypertonie;  $N_s$  = Anzahl der Studien mit statistischer Signifikanz ( $p < 0,05$ );  $N_{ns}$  = Anzahl der Studien ohne statistische Signifikanz; rot markierte EKG-Parameter = Parameter, die in zwei oder mehr Studien statistisch signifikant waren (1).

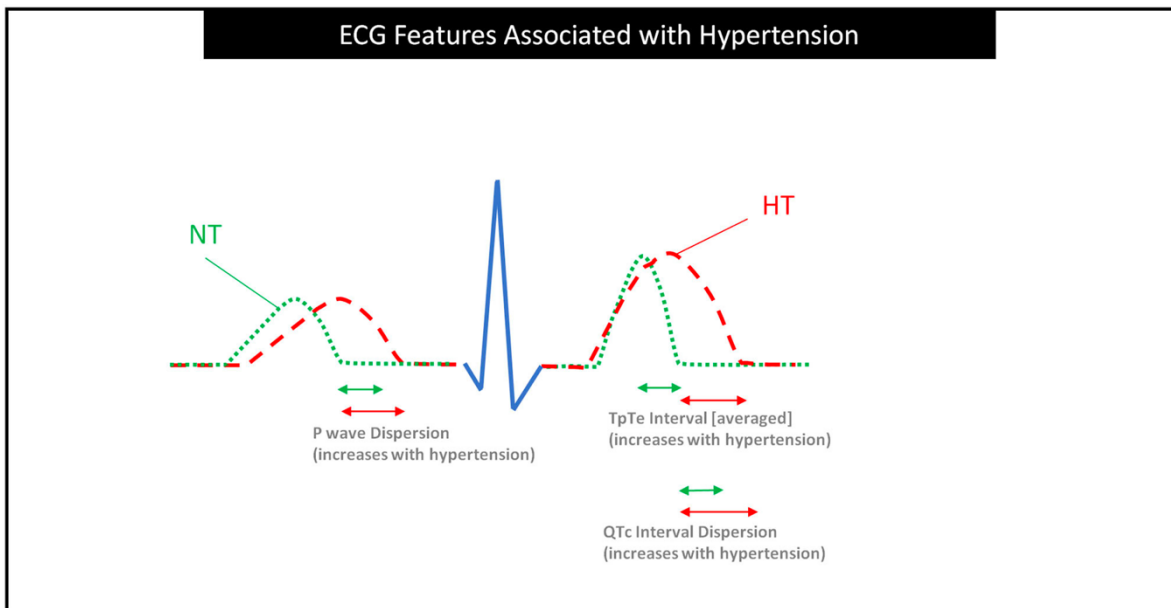


Abbildung 2: EKG-Parameter im Zusammenhang mit Hypertonie; NT = normotensiv; HT = hypertensiv; P-Wellen-Dispersion, TpTe-Intervall und QTc-Dispersion nehmen bei Hypertonie zu (1).

## 1.2 Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob bestimmte EKG-, Echokardiographie- und Sonographie-Parameter zuverlässig zwischen normotensiven und hypertensiven Teilnehmenden differenzieren können und als potenzielle Surrogatmarker für Endorganschäden geeignet sind. Die retrospektive Querschnittstudie umfasst 200 herzgesunde Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter von 10 bis 19 Jahren. Untersucht werden spezifische EKG-Parameter wie die P-Wellen-Dispersion, die QTc-Dispersion, das TpTe-Intervall und die TpTe/QTc-Ratio sowie echokardiographische Parameter wie der linksventrikuläre Massenindex (LVMI), die E/A-Ratio und die E/E'-Ratio. Zusätzlich wird die Intima-Media-Dicke (IMT) der Arteria carotis communis (ACC) sonographisch erfasst. Dieses Konzept der non-invasiven kardiovaskulären Charakterisierung bietet dank einfacher und gut reproduzierbarer Methoden neue Möglichkeiten zur frühzeitigen Identifikation von Risikopatient\*innen, um präventive und therapeutische Maßnahmen einzuleiten und so das Risiko für spätere Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu minimieren.

## 1.3 Elektrokardiographische Parameter

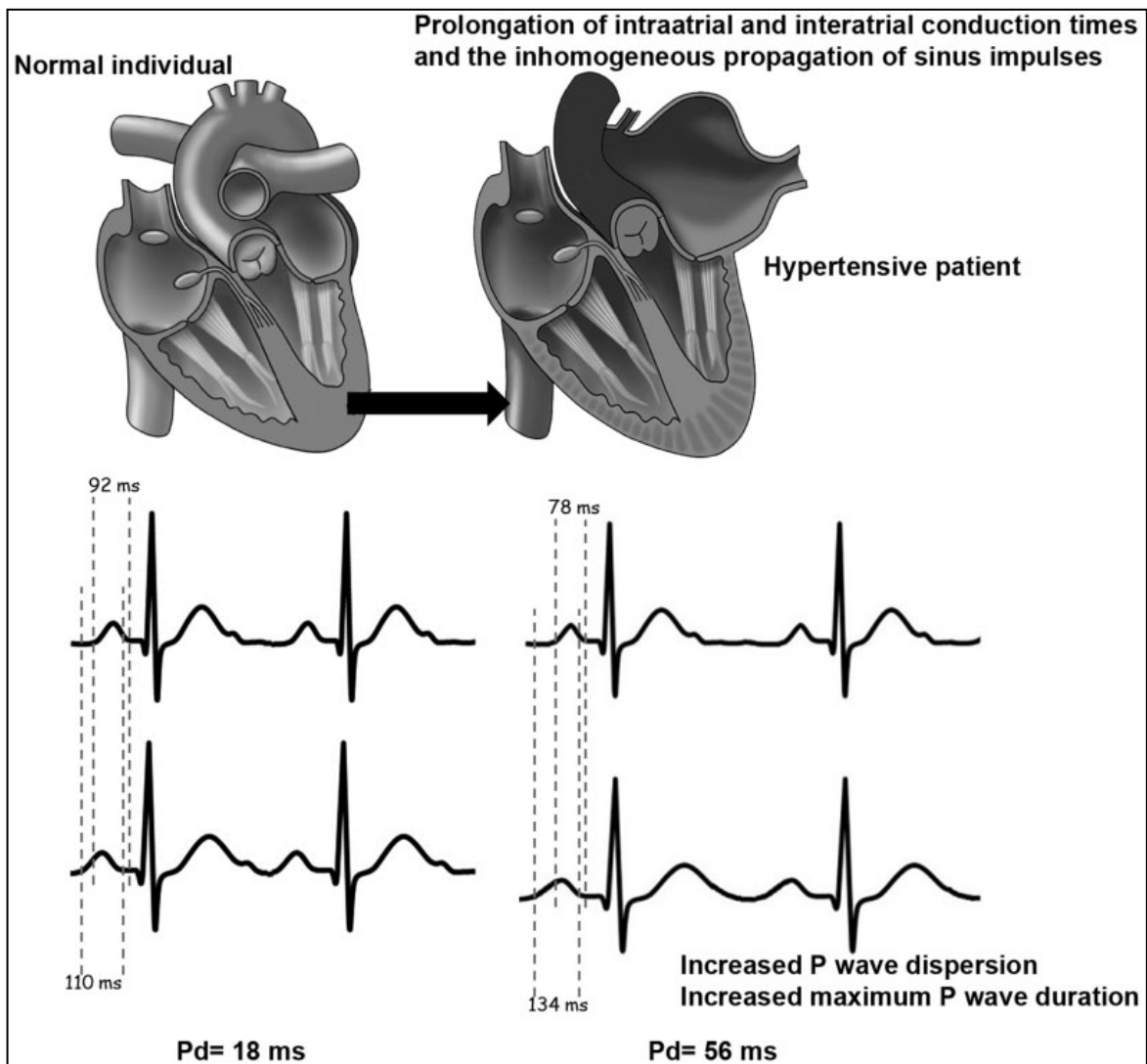
### 1.3.1 P-Wellen-Dispersion

Die P-Wellen-Dispersion ist ein non-invasiver elektrokardiographischer Parameter, der die Variabilität der P-Wellen-Dauer beschreibt. Sie wird als Differenz zwischen der längsten

und der kürzesten P-Wellen-Dauer aus mehreren Ableitungen eines 12-Kanal-EKGs definiert. Dieser Parameter gibt Aufschluss über die Homogenität der atrialen Erregungsleitung. Eine erhöhte P-Wellen-Dispersion kann auf eine inhomogene atriale Erregungsausbreitung hindeuten, was mit einem erhöhten Risiko für supraventrikuläre Arrhythmien, insbesondere paroxysmalem Vorhofflimmern, assoziiert ist.

Die Bestimmung der P-Wellen-Dispersion kann sowohl manuell mittels EKG-Lineal als auch digital mithilfe einer EKG-Software erfolgen, wobei die manuelle Methode im Vergleich zu digitalen Messungen weniger präzise ist. Die Messung der P-Wellen-Dauer beginnt mit der ersten sichtbaren Abweichung von der isoelektrischen Linie und endet mit der Rückkehr zur isoelektrischen Linie (12).

Besonders bei hypertensiven Patient\*innen wird die Untersuchung der P-Wellen-Dispersion als Marker für kardiovaskuläre Erkrankungen zunehmend wichtiger, da hoher Blutdruck und die daraus resultierende LVH sowie diastolische Dysfunktion hämodynamische und morphologische Veränderungen im linken Vorhof verursachen können. Diese myokardialen Remodeling-Prozesse werden im EKG durch eine Zunahme der P-Wellen-Dauer und der P-Wellen-Dispersion sichtbar. Eine Studie von Dagli et al., die an erwachsenen Patient\*innen durchgeführt wurde, zeigt, dass sowohl die P-Wellen-Dauer und die P-Wellen-Dispersion als auch die Größe des linken Vorhofs bei hypertensiven Patient\*innen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zunehmen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die P-Wellen-Dispersion als non-invasiver Marker für Endorganschäden bei hypertensiven Patient\*innen verwendet werden kann (13). Aus Abbildung 3 geht hervor, dass hypertensive Patient\*innen im Vergleich zu normotensiven Patient\*innen sowohl eine Zunahme der P-Wellen-Dauer als auch der P-Wellen-Dispersion zeigen (12).



**Abbildung 3: Vergleich der P-Wellen-Dispersion zwischen normotensiven und hypertensiven Patient\*innen (12)**

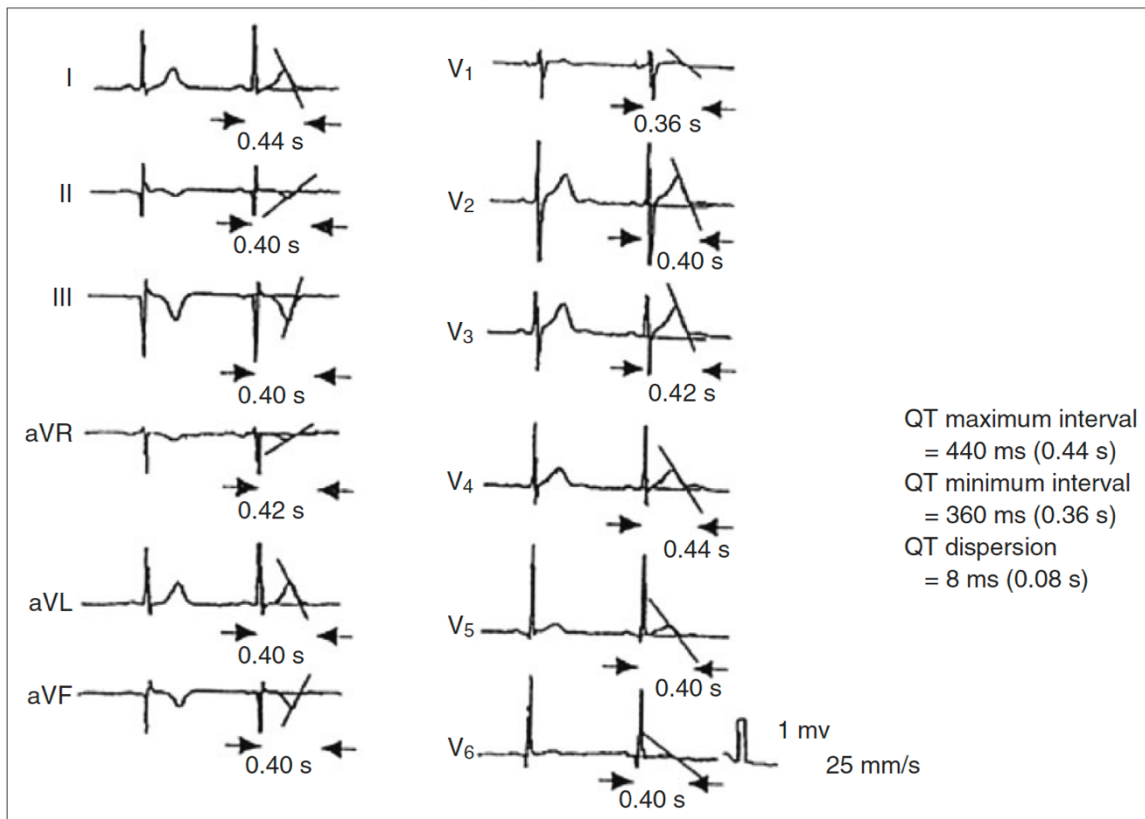
Auch Bird et al. berichten, dass die P-Wellen-Dispersion bei erhöhtem Blutdruck in vier der fünf untersuchten Studien signifikant höher ist. Lediglich eine Studie zeigt keine signifikanten Veränderungen. Die P-Wellen-Dispersion für normotensive Teilnehmende reicht von  $30,1 \pm 10,5$  ms bis  $42,1 \pm 17,0$  ms. Bei hypertensiven Teilnehmenden oder solchen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie liegt der Bereich zwischen  $32,3 \pm 10,1$  ms und  $60,3 \pm 17,7$  ms (1). Zwei der signifikanten Studien, durchgeführt von Chávez et al., untersuchten pädiatrische Populationen und stellten ebenfalls eine signifikante Erhöhung der P-Wellen-Dispersion im Zusammenhang mit erhöhtem Blutdruck fest (14,15). In der ersten Studie, die 656 Kinder umfasst, zeigen normotensive Kinder eine P-Wellen-Dispersion von  $30,1 \pm 10,5$  ms, während hypertensive Kinder Werte von  $39,1 \pm 11,5$  ms aufweisen (15). Die zweite Studie umfasst 515 Kinder, mit Werten von  $31,9 \pm 9,3$  ms für normotensive und

$39,7 \pm 11,6$  ms für hypertensive Kinder (14). Daraus lässt sich schließen, dass die P-Wellen-Dispersion auch bei hypertensiven Kindern als einfacher, non-invasiver Marker dienen könnte (15).

### **1.3.2 QTc-Dispersion**

Die QTc-Dispersion ist zu definieren als Differenz zwischen dem längsten und dem kürzesten frequenzkorrigierten QT-Intervall innerhalb eines 12-Kanal-EKGs. Das QT-Intervall repräsentiert die Dauer der ventrikulären De- und Repolarisation (16,17). Eine Verlängerung des QT-Intervalls gilt als Marker für ein erhöhtes Risiko für maligne Arrhythmien und plötzlichen Herztod (18).

Zur Berechnung der QTc-Dispersion werden die QT-Intervalle in jeder Ableitung gemessen. Die Messung erfolgt manuell vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle. Der Endpunkt der T-Welle wird mithilfe der Tangentenmethode bestimmt, bei der eine Tangente an den absteigenden Schenkel der T-Welle angelegt wird, um den Schnittpunkt mit der isoelektrischen Linie zu identifizieren (19,20). Die übliche Methode zur Messung der QT-Dispersion ist in Abbildung 4 dargestellt (20). Die Dauer des QT-Intervalls ist von der Herzfrequenz abhängig: Bei Tachykardie nimmt sie ab, während sie bei Bradykardie zunimmt. Daher ist eine Frequenzkorrektur erforderlich, für die unterschiedliche Formeln zur Verfügung stehen, wie beispielsweise die Fridericia- und die Bazett-Formel. Letztere wird am häufigsten zur Berechnung der frequenzkorrigierten QT-Zeit verwendet (17).



**Abbildung 4: Messung des QT-Intervalls und der QT-Dispersion (20)**

Normwerte für die QT-Dispersion variieren je nach Literatur (16). Eine umfassende Analyse von 21 Studien hat ergeben, dass in 13 Studien durchschnittliche Normwerte der QT-Dispersion von  $\leq 40$  ms berichtet werden, während in 8 Studien Werte von  $\geq 40$  ms festgestellt werden (21). Eine andere Studie mit über 3.000 Erwachsenen und Kindern zeigt, dass eine QT-Dispersion von  $\leq 50$  ms, unabhängig von Alter und Geschlecht, als normal angesehen werden kann (22).

In den letzten Jahren hat sich die QT-Dispersion als vielversprechender prognostischer Marker für die elektrische Heterogenität des Herzens bei kardiovaskulären Erkrankungen bewährt. Studien weisen einen Zusammenhang zwischen QT-Dispersion und Hypertonie bei Erwachsenen nach (16). Die QT-Dispersion korreliert mit dem systolischen Blutdruck und ist bei Patient\*innen mit LVH signifikant erhöht (18,23). Eine QT-Dispersion von über 80 ms wird zudem mit einem fünffach erhöhten Risiko für plötzlichen Herztod assoziiert (24). Untersuchungen zur Wirkung antihypertensiver Therapien auf die QT-Dispersion zeigen, dass ACE-Hemmer, Calciumantagonisten und der Angiotensin-Rezeptorblocker Irbesartan die QT-Dispersion signifikant reduzieren können (25–27).

Bird et al. identifizieren nach Ausschluss von Komorbiditäten und anderen Störfaktoren zwei Studien, in denen die QTc-Dispersion bei höherem Blutdruck signifikant höher ist. Bei den normotensiven Teilnehmenden liegen die Werte zwischen  $27,2 \pm 5,2$  ms und  $46,8 \pm 10,7$  ms, während hypertensive Teilnehmende Werte von  $36,1 \pm 6,8$  ms bzw.  $74,5 \pm 11,4$  ms zeigen (1,28,29). Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass die QTc-Dispersion bei Patient\*innen mit Hypertonie sowohl prognostische als auch therapeutische Relevanz haben könnte.

### **1.3.3 TpTe-Intervall**

Das TpTe-Intervall ist ein elektrokardiographischer Parameter, der die Zeitspanne zwischen dem höchsten Punkt ( $T_{\text{peak}}$ ) und dem Ende der T-Welle ( $T_{\text{end}}$ ) innerhalb eines 12-Kanal-EKGs misst. Es repräsentiert die Dauer zwischen der vollständigen epikardialen und myokardialen Repolarisation und dient als Marker für die transmurale Dispersion der linksventrikulären Repolarisation (30,31). Eine Verlängerung des TpTe-Intervalls kann somit auf eine elektrische Instabilität des Myokards hinweisen und ist mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien assoziiert (32,33).

Die Messung des TpTe-Intervalls kann sowohl manuell als auch mit computergestützter Analysesoftware erfolgen. Dabei wird die Zeitspanne vom Scheitelpunkt der T-Welle bis zu ihrem Ende mithilfe der bereits beschriebenen Tangentenmethode gemessen (Abbildung 5). Der Scheitelpunkt ist dabei der maximal positive oder negative Ausschlag in Bezug zur isoelektrischen Linie (34).

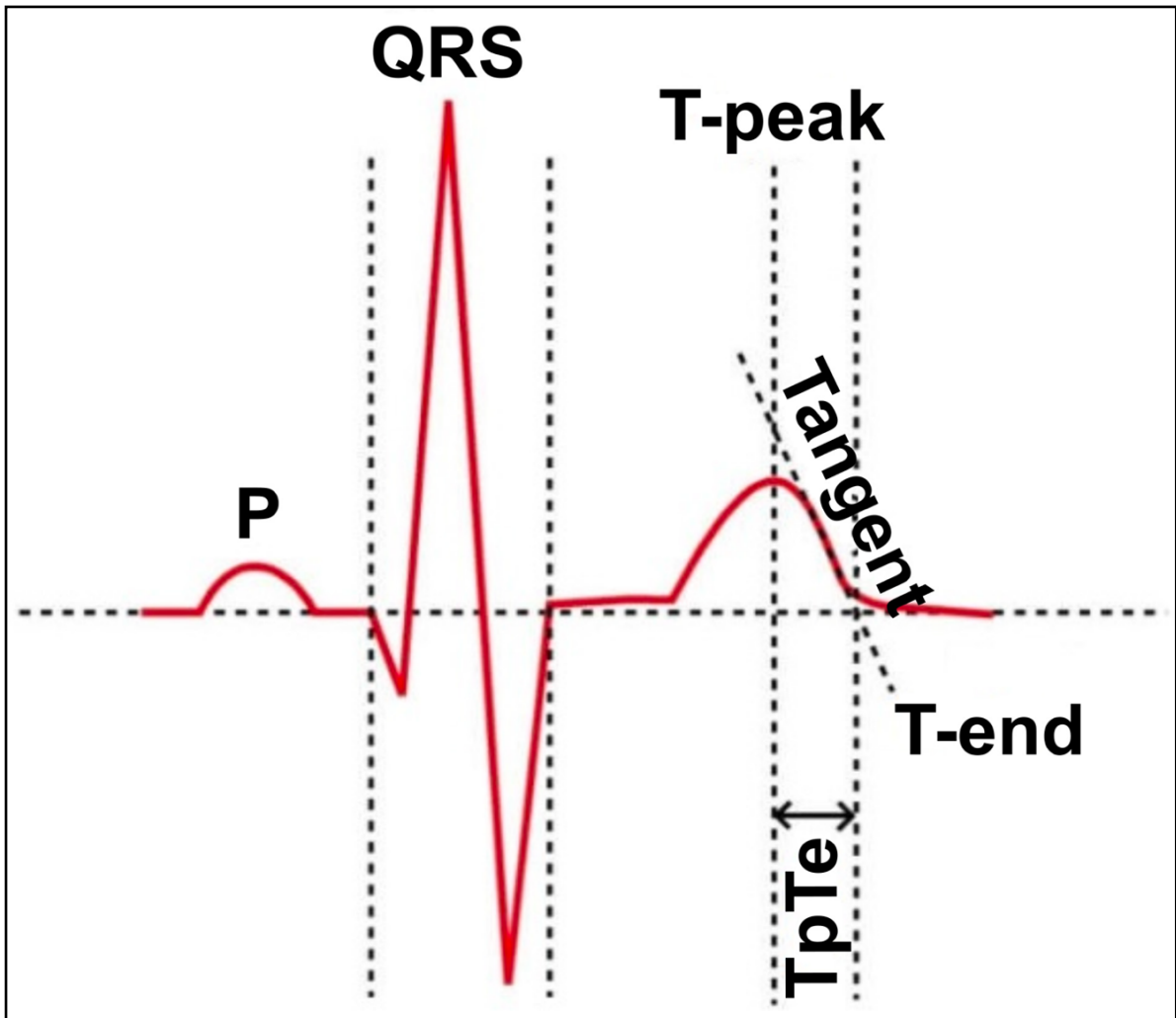


Abbildung 5: Messung des TpTe-Intervalls mithilfe der Tangentenmethode (34)

Normwerte für das TpTe-Intervall sind nicht einheitlich definiert und variieren je nach Literatur. Panikkath et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen dem TpTe-Intervall und dem Risiko für plötzlichen Herztod bei Erwachsenen und stellten dabei signifikante Unterschiede fest. Die durchschnittlichen Werte sind in der Studiengruppe mit 89,4 ms (95 % KI: 87,7-91,2 ms) deutlich höher als in der Kontrollgruppe mit 76,1 ms (95 % KI: 74,8-77,4 ms). TpTe-Werte ab 85 ms können als potenziell verlängert betrachtet werden, da ab diesem Wert 72 % der untersuchten Proband\*innen Ereignisse eines plötzlichen Herztods aufweisen; bei Werten über 95 ms liegt dieser Anteil sogar bei 80 % (33). Michalek et al. stellten mit Medianwerten von 71,5 ms bei Patient\*innen mit ventrikulären Arrhythmien und 70 ms bei Patient\*innen ohne Arrhythmien hingegen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Dauer des TpTe-Intervalls und dem Auftreten ventrikulärer Arrhythmien bei Erwachsenen fest (34).

Die erste Studie zum TpTe-Intervall bei gesunden Kindern wurde 2010 von Benatar und Carbonez veröffentlicht. Ziel der Untersuchung war die Bestimmung von Normwerten für pädiatrische Populationen (35,36). Die Studie umfasst 400 gesunde Kinder im Alter von 4 Tagen bis 16,7 Jahren und zeigt, dass das TpTe-Intervall mit zunehmendem Alter in den Ableitungen II und V5 ansteigt und sich umgekehrt proportional zur Herzfrequenz verhält. Bei Kindern werden im Gegensatz zu Erwachsenen jedoch keine geschlechtsspezifischen Unterschiede im TpTe-Intervall festgestellt. Die 98. Perzentile des TpTe-Intervalls liegt in den ersten fünf Lebensjahren bei 85 ms und steigt in der Adoleszenz auf 92 ms an. Bei Kindern im Alter von 0 bis 1 Jahr beträgt das TpTe-Intervall im Durchschnitt 62,4 ms (Ableitung II) bzw. 63 ms (Ableitung V5). Für die Altersgruppe von 1 bis 5 Jahren liegen die durchschnittlichen Werte bei 67,6 ms (Ableitung II) bzw. 67 ms (Ableitung V5). Bei Kindern im Alter von 5 bis 10 Jahren betragen die Werte für beide Ableitungen (II und V5) jeweils 71 ms. Für Kinder ab 10 Jahren liegt das durchschnittliche TpTe-Intervall bei 76 ms (Ableitung II) bzw. 75 ms (Ableitung V5) (36). In einer weiteren Studie mit 131 gesunden Kindern im Alter von 2,3 bis 18,5 Jahren wird ebenfalls nachgewiesen, dass die TpTe-Intervalle bei niedrigerer Herzfrequenz und längeren RR-Intervallen länger sind. Zudem zeigen sich signifikante Unterschiede in den TpTe-Intervallen zwischen den einzelnen EKG-Ableitungen. Die längsten Intervalle werden in Ableitung V3 mit einem durchschnittlichen Wert von 73,2 ms gemessen, während die kürzesten Intervalle in Ableitung III mit 51 ms und in Ableitung V1 mit 53,8 ms festgestellt werden. Jungen weisen hierbei insbesondere in den Ableitungen I (64,2 ms) und aVR (64,8 ms) sowie in den präkordialen Ableitungen V2 bis V6 (66-77,7 ms) längere TpTe-Intervalle auf. Darüber hinaus verlängern sich die Intervalle mit zunehmendem Alter der Kinder. Aufgrund der statistisch signifikanten Unterschiede, insbesondere in den präkordialen Ableitungen V2 bis V6, wird empfohlen, das TpTe-Intervall vorzugsweise in diesen Ableitungen zu messen (35).

Ferrucci et al. untersuchten den Einfluss von Hypertonie auf die Dauer des TpTe-Intervalls bei Erwachsenen und zeigten, dass das TpTe-Intervall bei neu diagnostizierten, unbehandelten hypertensiven Patient\*innen signifikant länger ist (3,06 mm [122,4 ms]) als bei normotensiven Personen (2,24 mm [89,6 ms]) (32). Auch Bird et al. stellten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem TpTe-Intervall und Hypertonie bei Erwachsenen fest. In allen drei untersuchten Studien ist das TpTe-Intervall bei hypertensiven Teilnehmenden signifikant verlängert. Für normotensive Teilnehmende werden Werte von  $67,9 \pm$

8,1 ms bis  $75,8 \pm 8,4$  ms gemessen. Bei hypertensiven Teilnehmenden und solchen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie liegt das TpTe-Intervall zwischen  $83,5 \pm 7,8$  ms und  $97,5 \pm 5,9$  ms (1,28,29,37). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein verlängertes TpTe-Intervall möglicherweise als früher Marker für kardiale Veränderungen bei Hypertonie dienen könnte, noch bevor andere Anzeichen für Organschäden erkennbar werden (32).

#### **1.3.4 TpTe/QTc-Ratio**

Die TpTe/QTc-Ratio setzt das TpTe-Intervall in Relation zur frequenzkorrigierten QT-Zeit, indem das TpTe-Intervall durch die entsprechende QTc-Zeit dividiert wird (33). Diese Ratio bietet eine Schätzung der Variabilität der Repolarisation im Verhältnis zur Gesamtdauer der Repolarisation und dient somit als empfindlicherer Index für die Arrhythmogenese als das TpTe-Intervall allein. Die Berücksichtigung der QTc-Zeit sorgt dafür, dass störende Effekte der Herzfrequenzvariabilität sowie individuelle Unterschiede des QT-Intervalls eliminiert werden, was dazu führt, dass das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert wird und Arrhythmien besser vorhergesagt werden können (38).

Studien zeigen, dass die TpTe/QT-Ratio bei gesunden Erwachsenen zwischen 0,15 und 0,25 variiert – mit einem Mittelwert von 0,21 – und bei Herzfrequenzen zwischen 60 und 100 Schlägen pro Minute relativ konstant bleibt (38). Bei Patient\*innen mit einem erhöhten Risiko für Arrhythmieereignisse, wie beispielsweise beim Long-QT-Syndrom, Brugada-Syndrom oder Short-QT-Syndrom sowie bei Patient\*innen mit akutem Myokardinfarkt, ist die TpTe/QT-Ratio deutlich erhöht (38,39). Benatar und Carbonez beobachteten ähnliche Indizes bei Kindern über 5 Jahren, wo der Mittelwert in den Ableitungen II und V5 ebenfalls 0,21 beträgt. Die TpTe/QT-Ratio variiert zwischen 0,21 und 0,24, wobei die durchschnittlichen Werte in den jüngeren Altersgruppen (0–1 Jahr und 1–5 Jahre) signifikant höher sind als bei den Kindern über 5 Jahren. Diese Unterschiede sind darauf zurückzuführen, dass sich die QT-Zeit bei höheren Herzfrequenzen stärker verkürzt als das TpTe-Intervall (36).

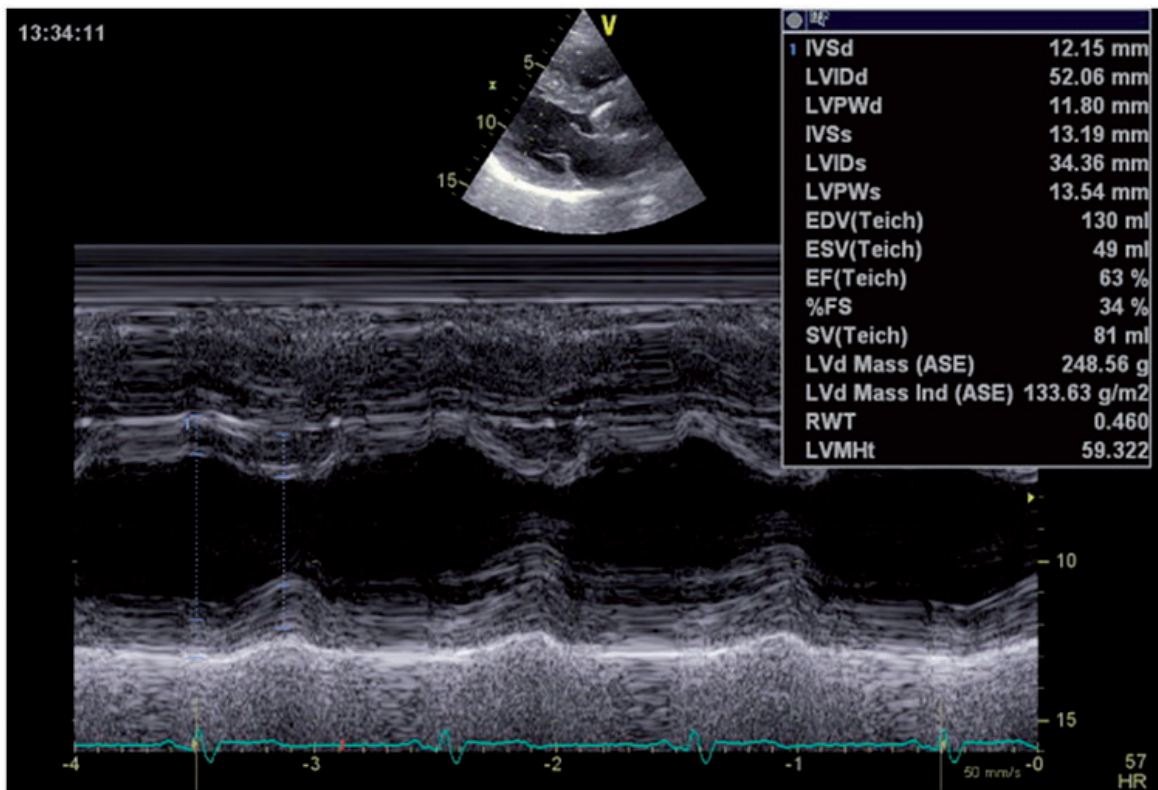
Die systematische Übersichtsarbeit von Bird et al. zeigt, dass die TpTe/QTc-Ratio in beiden untersuchten Studien bei Teilnehmenden mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie signifikant höher ist. Während normotensive Teilnehmende TpTe/QTc-Werte von  $0,18 \pm 0,01$  bzw.  $0,18 \pm 0,02$  aufweisen, liegen die Werte bei Teilnehmenden mit schwangerschaftsinduzierter Hypertension bei  $0,19 \pm 0,02$  bzw.  $0,23 \pm 0,01$  (1,29,37).

## **1.4 Sono-/echokardiographische Parameter**

### **1.4.1 Linksventrikulärer Massenindex**

Der LVMI ist ein wichtiger Parameter zur Beurteilung einer LVH, die als häufige Reaktion auf eine chronische Drucküberlastung, vor allem durch arterielle Hypertonie, entsteht (1,2,4). LVH gilt als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Erwachsenen (2,4,40). Ein erhöhter LVMI ist mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, wie Herzinfarkt und Schlaganfall, assoziiert und dient der Identifikation von Risikopatient\*innen (41). Bei Kindern korreliert eine LVH nicht nur mit angeborenen Herzfehlern, wie einer Aortenklappenstenose oder einer familiären hypertrophen Kardiomyopathie, sondern auch mit arterieller Hypertonie, Adipositas und chronischen Nierenerkrankungen (42).

Der LVMI wird berechnet, indem die linksventrikuläre Masse (LVM) durch die Körperoberfläche oder die Körpergröße in Metern<sup>2,7</sup> dividiert wird. Dieser Index ermöglicht eine Normierung der Herzmuskelmasse in Relation zur Körpergröße der Patient\*innen und bietet dadurch eine präzisere Bewertung als die Betrachtung der LVM allein (41). Die Bestimmung der LVM erfolgt durch Messung des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (LVIDd), der interventrikulären Septumdicke in der Enddiastole (IVSd) und der linksventrikulären posterioren Wanddicke in der Enddiastole (LVPWd). Diese Messungen werden mittels M-Mode- oder 2D-Echokardiographie (Abbildung 6) durchgeführt und gemäß den Empfehlungen der American Society of Echocardiography meist nach der Formel von Devereux et al. berechnet (2,4,43).



**Abbildung 6: 2D M-Mode-Echokardiographie des linken Ventrikels zur Beurteilung der LVM (41)**

Obwohl die Durchführung einer Echokardiographie einfach ist, ist die Beurteilung der LVM bei Kindern aufgrund altersbedingter Veränderungen der Herzgeometrie komplexer (2). Es wurden deshalb verschiedene Methoden zur Indexierung der LVM entwickelt, um das Myokardwachstum an das Wachstum von Kindern anzupassen (4,44,45). Üblicherweise wird die LVM auf die Körperoberfläche bezogen. Diese Methode wird jedoch kritisiert, da sie bei Abweichungen vom Normalgewicht, wie bei Übergewicht oder Adipositas, zu Verzerrungen führen kann (41,46). Als Alternative wird vorgeschlagen, die LVM auf die Körpergröße zu normieren, wobei Exponenten von 2,7 oder 1,7 empfohlen werden, um eine präzisere Einschätzung zu ermöglichen (41,47,48).

Die Definition von Normwerten ist besonders bei pädiatrischen Patient\*innen schwierig. Während bei Erwachsenen ein LVMI von über  $51 \text{ g/m}^{2,7}$  als Indikator für ein erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko gilt, berücksichtigt dieser Grenzwert weder das Wachstum noch andere Faktoren, die einen Einfluss auf die LVM haben können (2,3,49,50). Die Bogalusa Heart Study zeigt, dass somatisches Wachstum der stärkste Prädiktor für die Zunahme der LVM ist (3,51). Studien an pädiatrischen Populationen zeigen zudem, dass ein einheitlicher LVMI-Grenzwert für alle Altersgruppen zur Diagnose einer LVH nicht zuverlässig ist, da die LVMI-Werte insbesondere bei Kindern unter 9 Jahren erheblich variieren

können (2,42,44). Khoury et al. haben alters- und geschlechtsspezifische LVMI-Perzentilen entwickelt, indem sie die LVM in Relation zur Körpergröße<sup>2,7</sup> setzen. Demnach wird eine LVH als LVMI über der 95. Perzentile für das jeweilige Alter und Geschlecht definiert. Für Patient\*innen über 9 Jahre zeigen die LVMI-Perzentilen kaum Schwankungen. Werte über 40 g/m<sup>2,7</sup> bei Mädchen und über 45 g/m<sup>2,7</sup> bei Jungen gelten als abnormal und können zur Diagnose von LVH herangezogen werden. Bei Patient\*innen unter 9 Jahren variiert der LVM/Körpergröße<sup>2,7</sup>-Index hingegen stärker mit dem Alter, sodass eine angepasste Indexierungsmethode erforderlich ist (42).

LVH tritt häufiger bei Kindern mit Bluthochdruck auf, wobei das Risiko mit steigendem Gewicht und Body-Mass-Index (BMI) zunimmt (2,52). Studien zeigen, dass bis zu 40 % der Kinder mit diagnostiziertem Bluthochdruck eine LVH oberhalb der 95. Perzentile aufweisen (2,53). Eine Metaanalyse, die sieben Studien mit insgesamt 661 Teilnehmenden umfasst, zeigt eine statistisch signifikante Erhöhung des LVMI bei hypertensiven Kindern mit 39,3 g/m<sup>2,7</sup> im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 30,1 g/m<sup>2,7</sup> (50). Diese Ergebnisse unterstreichen somit die Bedeutung der frühzeitigen Erkennung und Überwachung von Bluthochdruck und Übergewicht im Kindesalter.

#### **1.4.2 E/A- und E/E'-Ratio**

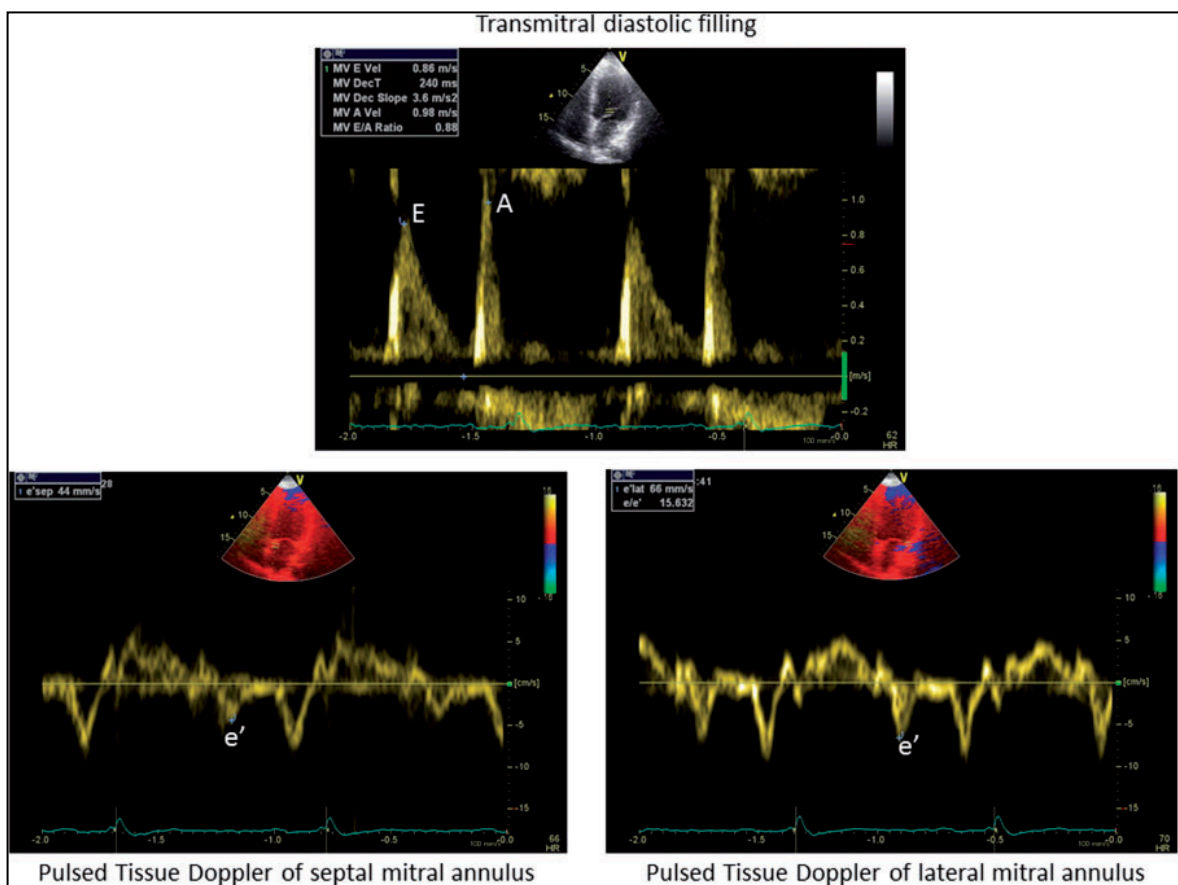
Die E/A- und E/E'-Ratio sind wichtige echokardiographische Parameter zur Beurteilung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels.

Die E/A-Ratio beschreibt das Verhältnis zwischen der frühdiastolischen (E-Welle) und der spätdiastolischen (A-Welle) Füllungsgeschwindigkeit des linken Ventrikels (54–56). Die E-Welle repräsentiert die passive Füllung des linken Ventrikels während der frühen Diastole, während die A-Welle der aktiven Füllung während der Vorhofkontraktion am Ende der Diastole entspricht. Bei Herzgesunden ist die E-Welle größer als die A-Welle, sodass das Verhältnis über 1 liegt (57). Mit zunehmendem Alter nimmt die E/A-Ratio physiologisch ab (56). Eine E/A-Ratio unter 1 kann auf eine Relaxationsstörung des linken Ventrikels hindeuten und somit ein Indiz für eine diastolische Dysfunktion sein (41,57).

Die E/E'-Ratio dient zur non-invasiven Abschätzung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks (left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP) (58). Sie kombiniert die frühdiastolische Füllungsgeschwindigkeit (E-Welle) mit der frühdiastolischen Mitralannulusgeschwindigkeit (E'-Welle). Die E'-Welle repräsentiert die Geschwindigkeit der Gewebewegung des Mitralklappenrings während der frühen Diastole und dient als Indi-

kator für die Relaxationsfähigkeit des linken Ventrikels (11). Ein erhöhter E/E'-Wert, insbesondere über 14, weist auf einen erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck hin, was auf eine diastolische Dysfunktion oder Herzinsuffizienz hindeuten kann (56,57). Im Gegensatz zur E/A-Ratio ist die E/E'-Ratio weniger altersabhängig (56).

Die Messung beider Ratios erfolgt mittels Doppler-Echokardiographie. Für die E/A-Ratio wird der Dopplerstrahl über der Mitralklappe positioniert (59). Die Ermittlung der E/E'-Ratio erfordert zusätzlich ein gepulstes Gewebe-Doppler-Spektrum. Hierbei werden die Myokardgeschwindigkeiten in der inferoseptalen und lateralen basalen Myokardregion nahe dem Mitralanulus gemessen. Bei einer E/E'-Ratio unter 8 liegt in der Regel ein normaler LVEDP vor, während Werte über 15 als Nachweis für eine diastolische Dysfunktion gelten. Der Bereich zwischen 8 und 15 wird als Grauzone betrachtet, in der weitere Analysen zur Bestätigung einer diastolischen Dysfunktion erforderlich sind (58).



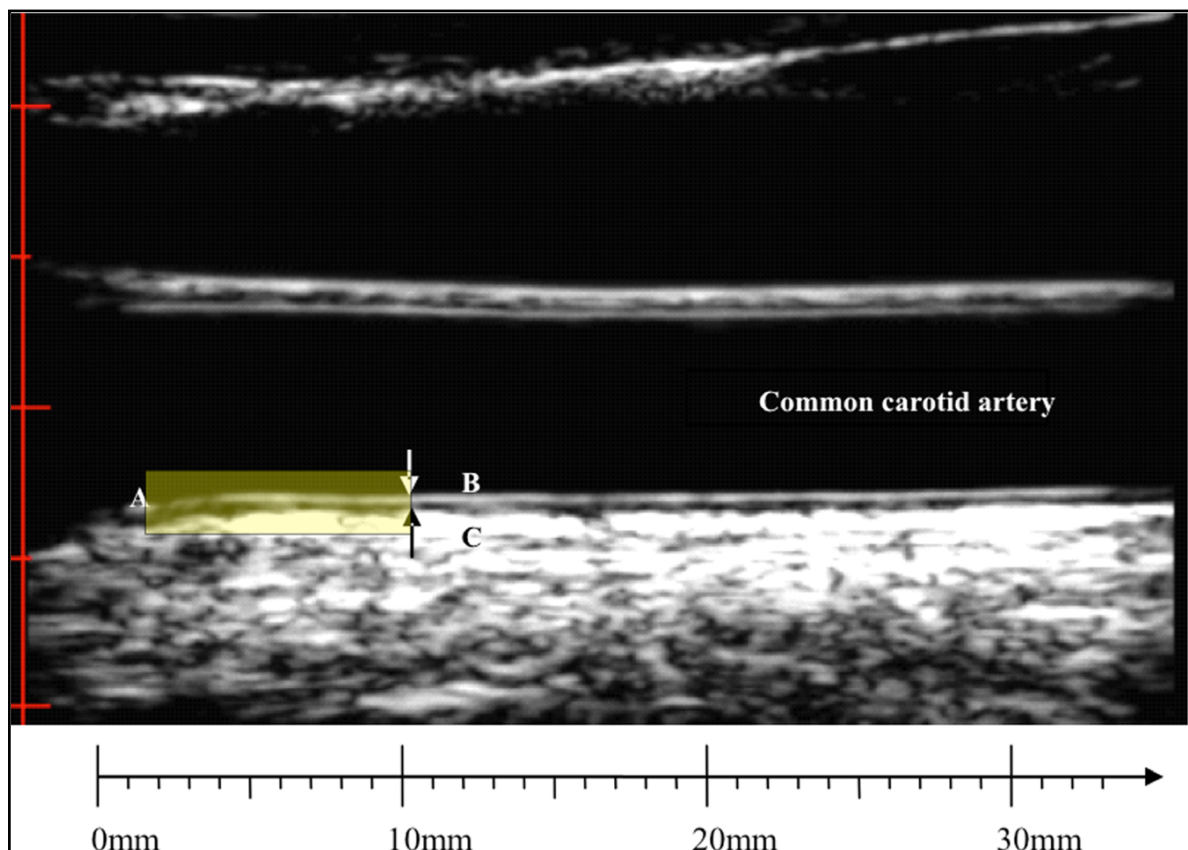
**Abbildung 7:** Transmittrale diastolische Füllung und gepulster Gewebedoppler des Mitralanulus bei einem erwachsenen hypertensiven Patienten; verzögertes Entspannungsmuster mit E/A-Ratio < 1 und verlängerter Verzögerungszeit der E-Welle; erhöhtes E/e'-Verhältnis (e' als Mittelwert der septalen und lateralen e'-Geschwindigkeit), hinweisend auf einen erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck (41).

Die linksventrikuläre diastolische Dysfunktion (LVDD) manifestiert sich als frühes Anzeichen einer hypertensionsbedingten Herzschädigung, häufig noch bevor eine LVH nachweisbar ist (Abbildung 7) (41). Während die Auswirkungen von Hypertonie auf die diastolische Funktion bei Erwachsenen gut dokumentiert sind, ist die Datenlage bei Kindern und Jugendlichen begrenzt (60). Die Anwendung echokardiographischer Methoden zur Beurteilung der diastolischen Funktion bei Kindern stellt eine besondere Herausforderung dar, nicht zuletzt aufgrund limitierter pädiatrischer Normwerte. Die wenigen veröffentlichten Studien zu Mitralklappen-Dopplergeschwindigkeiten bei Kindern sind durch ihre relativ kleine Stichprobengröße begrenzt (61). Trotz dieser Einschränkungen liefern einige Studien wichtige Erkenntnisse zur LVDD bei Kindern mit arterieller Hypertonie. Tran et al. können in ihrer Studie mit 346 Teilnehmenden im Alter von 11 bis 19 Jahren eine signifikante Korrelation zwischen erhöhtem Blutdruck und der LVDD nachweisen, da die E/E'-Ratio in der Gruppe mit einem Blutdruck auf oder oberhalb der 90. Perzentile deutlich erhöht ist. Mit einem Mittelwert von 6,5 liegt sie signifikant über den Werten der Gruppen mit mittlerem (5,8) und niedrigem Risiko (6,0) (62). Agu et al. liefern weitere wichtige Erkenntnisse zur diastolischen Funktion bei hypertensiven Kindern und Jugendliche im Alter von 5 bis 19 Jahren. Ihre Studie zeigt, dass sich bereits vor Beginn einer antihypertensiven Therapie frühzeitige diastolische Veränderungen nachweisen lassen, während die systolische Funktion des linken Ventrikels unverändert bleibt. Die erhöhte septale E/E'-Ratio bei hypertensiven Kindern ( $7,2 \pm 1,8$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $6,6 \pm 1,4$ ) weist auf eine beeinträchtigte diastolische Funktion hin, selbst wenn konventionelle Messgrößen keine Auffälligkeiten zeigen (60). Darüber hinaus untersuchten Galderisi et al. die Auswirkungen von Hypertonie auf die diastolische Funktion bei jungen Erwachsenen im Vergleich zu normotensiven Leistungsruderern und untrainierten Kontrollpersonen. Die Ergebnisse zeigen, dass hypertensive Teilnehmende eine signifikant niedrigere E/A-Ratio ( $1,31 \pm 0,40$ ) im Vergleich zu den untrainierten Kontrollpersonen ( $1,61 \pm 0,48$ ) und den Leistungsruderern ( $1,92 \pm 0,53$ ) aufweisen. Zudem ist die E/E'-Ratio in der hypertensiven Gruppe ( $7,9 \pm 3,0$ ) im Vergleich zu den Ruderern ( $5,2 \pm 7,4$ ) und der Kontrollgruppe ( $5,8 \pm 1,1$ ) signifikant erhöht (62,63).

### **1.4.3 Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis**

Die IMT der ACC beschreibt die Dicke der beiden innersten Schichten der Arterienwand, der Intima und der Media. Sie gilt als anerkannter Surrogatmarker für die Beurteilung subklinischer Atherosklerose und frühzeitiger vaskulärer Veränderungen (64–66).

Die Messung der IMT erfolgt mithilfe von hochauflösender B-Bild-Sonographie. Hierbei wird der Abstand zwischen der Intima-Lumen-Grenzfläche und der Media-Adventitia-Grenzfläche gemessen (Abbildung 8) (65). Die Messungen erfolgen in einem longitudinalen Schnitt durch die ACC, etwa 1 cm proximal der Carotisbifurkation, über eine Länge von 1 cm (65,67,68). Die höchste Auflösung und Genauigkeit dieser Messungen werden während der Enddiastole erreicht (64). Zur Messung der IMT gibt es zwei gängige Verfahren. Die am häufigsten verwendete Methode nutzt eine manuelle Platzierung des Cursors, bei der die IMT an drei bis sechs verschiedenen Punkten auf jeder Seite gemessen und anschließend gemittelt wird. Die zweite Methode verwendet ebenfalls die manuelle Cursorplatzierung, jedoch zeichnet der Untersuchende dabei eine Linie am oberen Rand der Intima und eine zweite Linie am unteren Rand der Media. Anschließend berechnet eine Software die IMT digital. Studien empfehlen, dass Durchschnittswerte der IMT statt maximaler oder minimaler Werte herangezogen werden sollten (68–70).



**Abbildung 8:** B-Bild-Sonographie der ACC; (A) Beginn der Bulbuserweiterung, (B) Lumen-Intima-Grenzfläche, (C) Media-Adventitia-Grenzfläche; die Messung erfolgt typischerweise 0-10 mm proximal von (A) (65).

Die IMT der ACC hat sich aufgrund ihrer vergleichsweise einfachen Beurteilbarkeit als bedeutender Surrogatmarker für Endorganschäden bei hypertensiven Herzerkrankungen

etabliert (65). Eine erhöhte IMT zeigt frühe strukturelle Veränderungen der Gefäßwände, die mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall verbunden sind (4,67,71). In der pädiatrischen Population wird die IMT der ACC als ein potenzieller Marker zur Beurteilung und Überwachung von Endorganschäden bei Kindern mit hohem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen diskutiert (64–66,68,72). Normwerte bei gesunden Kindern und Jugendlichen variieren je nach Alter und Studie zwischen 0,32 und 0,50 mm (64). Eine Studie mit 3.032 Kindern im Alter von 9 bis 15 Jahren hat ergeben, dass hypertensive Kinder eine signifikant höhere IMT aufweisen als normotensive Kinder, was darauf hinweist, dass Hypertonie bereits in jungen Jahren zu Gefäßveränderungen führen kann. Die durchschnittliche IMT liegt bei  $0,46 \pm 0,03$  mm für normotensive Kinder, bei  $0,47 \pm 0,03$  mm für Kinder mit nicht-persistierender Hypertonie und bei  $0,49 \pm 0,04$  mm für Kinder mit persistierender Hypertonie (4). Eine Normalisierung des Blutdrucks durch antihypertensive Therapie kann dazu führen, dass diese Kinder im Erwachsenenalter eine vergleichbare IMT aufweisen, wie Kinder, die nie einen erhöhten Blutdruck hatten (65). Schiel et al. stellen heraus, dass bei übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der IMT der ACC und verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Gewicht, BMI, Blutdruck und weiteren metabolischen Parametern besteht. In der Studie haben 29 Kinder und Jugendliche (36 %) eine IMT unter 0,45 mm, 32 (40 %) eine IMT zwischen 0,45 und 0,50 mm und 20 (24 %) eine IMT über 0,50 mm. Die Kinder und Jugendlichen mit höherer IMT haben ein höheres Gewicht, einen höheren BMI, einen höheren Fettanteil im Verhältnis zum Gesamtkörpergewicht sowie einen höheren systolischen und diastolischen Blutdruck. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Übergewicht und Adipositas wichtige Parameter für die frühe Manifestation von Atherosklerose darstellen und dass präventive Maßnahmen zur Risikoreduktion bereits im Kindesalter beginnen sollten (73). Gleichzeitig können Lande et al. zeigen, dass hypertensive Kinder als Kontrollpersonen mit gleichem BMI eine höhere IMT aufweisen und dass die IMT positiv mit der Schwere des Bluthochdrucks korreliert. Diese Ergebnisse belegen, dass primäre Hypertonie im Kindesalter unabhängig von Übergewicht mit Gefäßveränderungen verbunden ist (67). Vier Langzeitstudien haben sich mit der Untersuchung kardiovaskulärer Risikofaktoren in der Kindheit und deren Auswirkungen bis ins Erwachsenenalter beschäftigt: Die „Cardiovascular Risk in Young Finns Study“ (Finnland), die „Childhood Determinants of Adult Health Study“ (Australien), die „Bogalusa Heart Study“ (USA) und die „Muscatine Study“ (USA). Diese Kohortenstudien zeigen, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Dyslipidämie, erhöhter Blutdruck und

Übergewicht, die bereits in der Jugend festgestellt werden, subklinische Marker für Atherosklerose darstellen. Bei Autopsien ist nachgewiesen worden, dass diese Faktoren in enger Beziehung stehen zu Läsionen in der Aorta und den Koronararterien sowie zu einer erhöhten IMT (74–79).

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive Querschnittstudie, die den Einfluss des Blutdruckstatus auf kardiovaskuläre Parameter bei herzgesunden Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen untersucht. Die Daten sind zwischen Januar 2022 und Dezember 2023 in der akademischen Lehrpraxis der Universität Münster, Deutschland „Praxis für Angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie - Priv.-Doz. Dr. med. Josef Gehrman“ während regulärer kardiologischer Untersuchungen erhoben worden.

#### **2.1.1 Forschungsfrage**

Kann die non-invasive Charakterisierung von herzgesunden Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mithilfe ausgewählter EKG-, Echokardiographie- und Sonographie-Parameter zuverlässig zwischen normotensiven und hypertensiven Teilnehmenden differenzieren und als möglicher Surrogatmarker für eine Endorganschädigung dienen?

#### **2.1.2 Hypothesen**

##### **Nullhypothese ( $H_0$ ):**

- Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen den EKG-, Echokardiographie- und Sonographie-Parametern und dem Blutdruckstatus (normotensiv/hypertensiv) bei herzgesunden Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen.

##### **Alternativhypothese ( $H_1$ ):**

- Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen den EKG-, Echokardiographie- und Sonographie-Parametern und dem Blutdruckstatus (normotensiv/hypertensiv) bei herzgesunden Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen.

### **2.2 Studienkollektiv**

Das Studienkollektiv umfasst 200 herzgesunde Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter von 10 bis 19 Jahren, die in der kinder-kardiologischen Praxis in Münster behandelt wurden. Die Geschlechterverteilung ist mit 57 % männlichen und 43 % weiblichen Teilnehmenden fast ausgewogen. Da die Forschungsfrage keine geschlechtsspezifische Differenzierung impliziert, sind die Ergebnisse für beide Geschlechter gleichermaßen von Bedeutung.

Die Teilnehmenden wurden anhand des systolischen Blutdrucks in eine normotensive und eine hypertensive Gruppe eingeteilt. Die Zuordnung erfolgte mittels Blutdruck-Perzentilen gemäß dem repräsentativen Kinder- und Jugendsurvey (KiGGS) 2003-2006 (80). Teilnehmende, deren systolische Blutdruckwerte auf oder über der 90. Perzentile lagen, wurden der hypertensiven Gruppe zugeordnet. Teilnehmende mit Blutdruckwerten unterhalb der 90. Perzentile wurden als normotensiv klassifiziert.

Für die Teilnahme an der Studie wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt: Die Teilnehmenden mussten zwischen 10 und 19 Jahre alt und herzgesund sein, was durch eine kardiologische Untersuchung bestätigt wurde. Zudem wurde das Vorliegen eines vollständigen Datensatzes mit Blutdruckmessungen, elektro- und echokardiographischen sowie sonographischen Daten vorausgesetzt. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patient\*innen mit relevanten kardialen Vorerkrankungen oder strukturellen Herzerkrankungen, die das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen könnten. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patient\*innen, die eine medikamentöse Therapie mit Einfluss auf das kardiovaskuläre System erhielten.

## **2.3 Datenerhebung und Messmethodik**

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte mithilfe der elektronischen Praxissoftware (CGM MEDISTAR). Dabei wurden anthropometrische und kardiovaskuläre Parameter während regulärer kardiologischer Untersuchungen in der Praxis erhoben.

### **2.3.1 Anthropometrische Daten**

Die Körpergröße (in Metern) und das Gewicht (in Kilogramm) wurden bei den Teilnehmenden mit leichter Bekleidung und ohne Schuhe gemessen. Die erhobenen Werte wurden in eine Excel-Tabelle eingetragen, in der auch zusätzliche Parameter wie BMI und Body Surface Area (BSA) berechnet wurden.

Die Berechnung des BMI erfolgte mit folgender Formel (80):

$$BMI [kg/m^2] = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Körpergröße [m]}^2}$$

Die BSA wurde mit der für die Körpergröße in Metern abgewandelten Mosteller-Formel berechnet (81):

$$BSA [m^2] = \sqrt{\frac{\text{Körpergewicht [kg]} \times \text{Körpergröße[m]}^3}{36}}$$

### 2.3.2 Blutdruckmessung

Die Messung des systolischen und diastolischen Blutdrucks erfolgte standardisiert mit einem für die Pädiatrie validierten, automatischen, nicht-invasiven Blutdruckmessgerät (Critikon DINAMAP® Pro 300) nach oszillometrischem Messverfahren. Die Messung wurde am rechten Oberarm in entspannter Atmosphäre und nach fünfminütiger Ruhephase bei liegendem Teilnehmenden auf Herzhöhe durchgeführt, wobei eine Manschette mit einer Abdeckung von mindestens 80 % der Oberarmlänge verwendet wurde. Zur Interpretation der Messwerte wurden die Perzentilen aus dem repräsentativen Kinder- und Jugendsurvey (KiGGS) 2003-2006 herangezogen (80). Die Blutdruckwerte sowie die entsprechenden Perzentilen wurden in die Excel-Tabelle eingetragen.

### 2.3.3 Elektrokardiographie

Die EKG-Aufzeichnungen wurden von geschulten Medizinischen Fachangestellten (MFA) nach standardisiertem Protokoll für 12-Kanal-EKGs (Ableitungen I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6) in Rückenlage nach einer fünfminütigen Ruhephase durchgeführt. Die Aufnahmen erfolgten mit der Software GE CardioSoft V7.0 unter Verwendung von 12 Saugelektroden in standardisierter anatomischer Position. Die EKGs wurden mit einer Vorschubgeschwindigkeit von 50 mm/s und einer Kalibrierung von 10 mm/mV aufgezeichnet. Die Datenerfassung erfolgte mit einer Abtastfrequenz von 50 Hz.

Im Anschluss erfolgte die manuelle Messung der für die Studie relevanten Parameter mithilfe eines Standard-EKG-Lineals. Für jede Ableitung wurde die Dauer der P-Welle, das QT-Intervall und das TpTe-Intervall in Millisekunden gemessen. Die P-Wellen-Dispersion wurde als Differenz zwischen der maximalen und minimalen P-Wellendauer bestimmt. Die Berechnung der QTc-Zeit erfolgte nach der Bazett-Formel (82):

$$QT_c = \frac{QT - \text{Zeit}}{\sqrt{RR - \text{Abstand}}}$$

Die QTc-Dispersion wurde als Differenz zwischen der maximalen und minimalen QTc-Zeit über alle Ableitungen hinweg berechnet. Anschließend wurde das Verhältnis von TpTe zu QTc(Mittelwert) ermittelt.

### 2.3.4 Echokardiographie

Die transthorakalen echokardiographischen Untersuchungen wurden von Priv.-Doz. Dr. med. Josef Gehrman, Facharzt für Kinderkardiologie, durchgeführt. Da die Untersuchungen in zwei verschiedenen Räumen durchgeführt wurden, kamen zwei unterschiedliche Ultraschallgeräte von GE HealthCare zum Einsatz: Vivid™ E90 und Vivid™ 7. Dabei wurden ein GE 4Vc-D Phased-Array-Schallkopf mit einer Frequenz von 1.4 MHz bis 5.2 MHz und ein GE 3S Phased-Array-Schallkopf mit einer Frequenz von 1.3 MHz bis 3.5 MHz verwendet. Kleine Kinder wurden in Rückenlage untersucht, ältere Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene vorzugsweise in linker Seitenlage. Die Messung des LVIDd, der IVSd und der LVPWd erfolgte im 2D M-Mode. Die LVM wurde gemäß den Richtlinien der American Society of Echocardiography und der Formel von Devereux et al. (1986) bestimmt (2):

$$LVM [g] = 0.8 \times \{1.04 \times [(LVIDd + IVSd + LVPWd)^3 - LVIDd^3]\} + 0.6$$

Der LVMI ergab sich aus dem Quotienten von LVM und BSA (83):

$$LVMI [g/m^2] = \frac{LVM}{BSA}$$

In der gepulsten Gewebedoppleruntersuchung des Mitralklappenrings wurde die transmitrale diastolische Füllung durch Messung der E/A-Ratio und der septalen E/E'-Ratio erfasst.

### 2.3.5 Sonographie

In der Gefäßdoppleruntersuchung der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße wurde die IMT der ACC gemessen. Hierbei wurden die beiden bereits genannten Ultraschallgeräte und ein GE 9L-D Linear-Array-Schallkopf mit einer Frequenz von 2.4 MHz bis 10.0 MHz verwendet.

## **2.4 Ethik und Datenschutz**

Der Ethikantrag für die retrospektive Datenanalyse wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingereicht und am 04.08.2023 ohne Einwände genehmigt (EK-Nummer: 35-391 ex 22/23). Alle Teilnehmenden wurden mittels fortlaufender Identifikationsnummer pseudonymisiert. Die zu analysierenden Daten wurden in einer Excel-Tabelle bzw. einem SPSS-Datenblatt pseudonymisiert gespeichert.

## **2.5 Datenaufbereitung**

Vor der statistischen Auswertung wurden die erhobenen Daten mit Microsoft Excel einer Plausibilitätsprüfung unterzogen, um potenzielle Mess- oder Eingabefehler zu erkennen. Identifizierte Fehler wurden korrigiert. Ausreißer wurden mittels Box-Plot-Diagrammen ermittelt und hinsichtlich ihrer Plausibilität bewertet. Da diese Werte als realistische Schwankungen innerhalb der untersuchten Population interpretiert werden konnten und keine Hinweise auf Mess- oder Eingabefehler vorlagen, wurden die Ausreißer in die statistischen Analysen einbezogen.

## **2.6 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 29. Für alle statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  festgelegt. Zuerst wurde eine deskriptive Statistik zur Beschreibung der Grundgesamtheit sowie der Verteilung der zentralen Parameter erstellt. Für metrische Variablen wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane und Interquartilsabstände berechnet. Nominal skalierte Variablen wurden in Häufigkeitstabellen zusammengefasst. Vor den inferenzstatistischen Analysen wurden alle Parameter auf Normalverteilung geprüft. Diese Prüfung erfolgte anhand der Schiefe- und Kurtosis-Werte, durch graphische Darstellung mittels Q-Q-Plots sowie des Shapiro-Wilk-Tests. Aufgrund der großen Stichprobengröße zeigten einige Parameter im Shapiro-Wilk-Test signifikante Abweichungen von der Normalverteilung. Auch in den erstellten Q-Q-Plots waren Abweichungen, wie beispielsweise eine stufenartige Struktur der P-Wellen-Dispersion, die auf eine begrenzte Messgenauigkeit bei der Erfassung der P-Wellen-Dauer zurückzuführen ist, erkennbar. Aus diesen Gründen wurde der Mann-Whitney-U-Test als robustes, nicht-parametrisches Testverfahren für die statistischen Vergleiche der normotensiven und hypertensiven Teilnehmenden verwendet. Aufgrund der begrenzten Anzahl von Parametern ist das Risiko zufälliger signifikanter Ergebnisse als gering einzu-

schätzen und es konnte auf eine Korrektur der False Discovery Rate verzichtet werden. Um mögliche Zusammenhänge zwischen kardiovaskulären Parametern, Blutdruckwerten und dem BMI zu analysieren, kam die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman bei nicht normalverteilten Daten zum Einsatz. Um anschließend den Einfluss spezifischer Prädiktoren auf den Blutdruckstatus zu testen, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei wurden zwei Modelle erstellt: In das erste Modell wurden ausschließlich die Parameter einbezogen, die im Mann-Whitney-U-Test signifikant waren. Das zweite Modell beinhaltet den BMI als zusätzlichen Prädiktor. Um Verzerrungen durch Multikollinearität vorzubeugen, wurden keine Prädiktoren mit starken Korrelationen untereinander aufgenommen. Die IMT wurde mit dem Faktor 10 skaliert, um potenzielle Skalierungsprobleme zu vermeiden und somit eine bessere Vergleichbarkeit der Regressionskoeffizienten zu gewährleisten. Abschließend wurde die Diskriminierungsfähigkeit der signifikanten Prädiktoren aus der logistischen Regression durch eine Receiver-Operating-Characteristic-(ROC-)Analyse überprüft. Diese Methode zeigt, wie gut die ausgewählten Parameter zwischen normotensiven und hypertensiven Zuständen unterscheiden können und berechnet die Area under the curve (AUC) als Maß für die Trennschärfe. Die ROC-Analyse wurde sowohl für einzelne Parameter (BMI und TpTe-Intervall) als auch für eine Kombination relevanter Prädiktoren, die in der logistischen Regression identifiziert wurden, durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Statistik

Die untersuchte Stichprobe umfasst 200 Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter von 10 bis 19 Jahren, von denen 57 % männlich (n = 114) und 43 % weiblich (n = 86) sind. Das Durchschnittsalter beträgt 14,19 Jahre, mit einer Standardabweichung (SD) von 2,22 Jahren. Entsprechend des Studiendesigns sind die Teilnehmenden gleichmäßig auf normotensive (n = 100) und hypertensive (n = 100) Gruppen verteilt. Der BMI der Gesamtgruppe liegt durchschnittlich bei  $23,61 \pm 6,87 \text{ kg/m}^2$  und weist eine Spannweite von 13,8 bis  $49,6 \text{ kg/m}^2$  auf. Teilnehmende in der normotensiven Gruppe haben einen mittleren BMI von  $21,11 \pm 4,73 \text{ kg/m}^2$ , verglichen mit einem durchschnittlichen BMI von  $26,10 \text{ kg/m}^2 \pm 7,75$  in der hypertensiven Gruppe (Abbildung 9 und Tabelle 1).

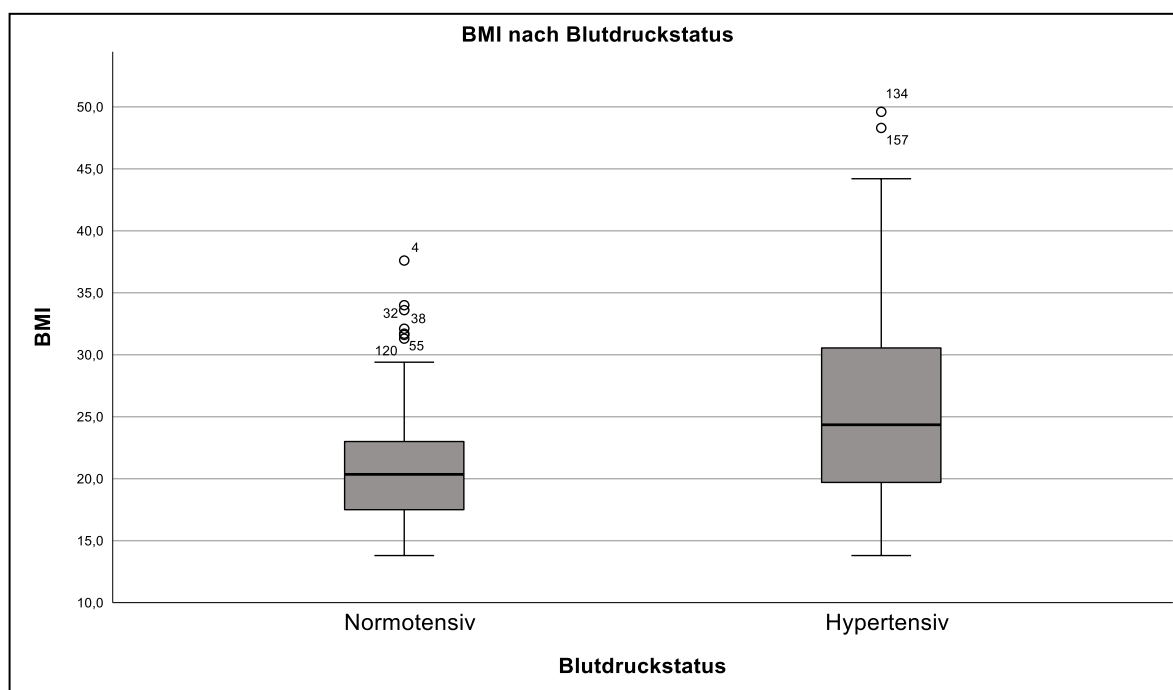


Abbildung 9: BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) nach Blutdruckstatus

Der durchschnittliche systolische Blutdruck beträgt in der Gesamtgruppe  $124,84 \pm 15,39$  mmHg und variiert zwischen 87 und 161 mmHg. In der normotensiven Gruppe liegt der mittlere systolische Blutdruck bei  $113,40 \pm 10,16$  mmHg, während er in der hypertensiven Gruppe bei  $136,27 \pm 10,42$  mmHg liegt. Der durchschnittliche diastolische Blutdruck liegt in der Gesamtgruppe bei  $68,04 \pm 9,48$  mmHg, mit einer Spannweite von 42 bis 88 mmHg. In der normotensiven Gruppe beträgt der mittlere diastolische Blutdruck  $63,44 \pm 7,97$  mmHg, im Vergleich zu  $72,63 \pm 8,62$  mmHg in der hypertensiven Gruppe (Tabelle 1).

<b>Parameter</b>	<b>Gesamt (N = 200)</b>	<b>Normotensiv (n = 100)</b>	<b>Hypertensiv (n = 100)</b>
<b>Alter (Jahren)</b>	14,19 ± 2,22 [14; 13-16]	14,06 ± 2,14 [14; 13-16]	14,31 ± 2,31 [15; 13-16]
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23,61 ± 6,87 [21,8; 18,8-26,9]	21,11 ± 4,73 [20,4; 17,5-23]	26,10 ± 7,75 [24,4; 19,7-30,6]
<b>Syst. Blutdruck (mmHg)</b>	124,84 ± 15,39 [125; 114-136]	113,40 ± 10,16 [114; 107,3-120]	136,27 ± 10,42 [135,5; 129-143,8]
<b>Diast. Blutdruck (mmHg)</b>	68,04 ± 9,48 [67,5; 61-75]	63,44 ± 7,97 [62; 57,3-69,8]	72,63 ± 8,62 [72,5; 66-79,8]

**Tabelle 1: Demographische und anthropometrische Daten der Teilnehmenden (getrennt nach Blutdruckstatus)**

*Anmerkung: Mittelwert ± SD, [Median; Interquartilsabstand (IQR)]*

Die Verteilung der Blutdruckperzentilen zeigt, dass 21 % der Teilnehmenden unter der 50. Perzentile liegen. 13,5 % liegen auf der 50. Perzentile oder zwischen der 50. und der 75. Perzentile. 15,5 % liegen auf oder zwischen der 75. und 90. Perzentile. Über der 90. Perzentile verteilen sich die Werte wie folgt: 6,5 % liegen auf der 90. Perzentile, 5 % zwischen der 90. und 95. Perzentile, 3 % auf der 95. Perzentile und 16,5 % sich zwischen der 95. und 99. Perzentile. Weitere 3 % liegen genau auf der 99. Perzentile, während 16 % über der 99. Perzentile liegen (Tabelle 2).

Blutdruckperzentile	Häufigkeit	Prozent
< 50.	42	21,0 %
50	6	3,0 %
50.-75.	21	10,5 %
75.	12	6,0 %
75.-90.	19	9,5 %
90.	13	6,5 %
90.-95.	10	5,0 %
95.	6	3,0 %
95.-99.	33	16,5 %
99.	6	3,0 %
> 99.	32	16,0 %

**Tabelle 2: Verteilung der Blutdruckperzentilen (KiGGs) der Teilnehmenden**

Die Untersuchung elektrokardiographischer Parameter weist folgende Werte auf (Tabelle 3): Die P-Wellen-Dispersion beträgt in der Gesamtgruppe durchschnittlich  $32,70 \pm 9,76$  ms, mit einer Spannweite von 20 bis 60 ms. In der normotensiven Gruppe liegt die mittlere P-Wellen-Dispersion bei  $31,30 \pm 9,06$  ms, während sie in der hypertensiven Gruppe bei  $34,10 \pm 10,26$  ms liegt. Die QTc-Dispersion beträgt im Durchschnitt  $49,56 \pm 17,67$  ms in der Gesamtgruppe und reicht von 11 bis 110 ms. In der normotensiven Gruppe wird ein durchschnittlicher Wert von  $50,51 \pm 19,65$  ms gemessen, verglichen mit  $48,60 \pm 15,49$  ms in der hypertensiven Gruppe. Das TpTe-Intervall beträgt durchschnittlich  $66,93 \pm 5,58$  ms in der Gesamtgruppe, mit einer Spannweite von 51,3 bis 82,5 ms. In der normotensiven Gruppe liegt dieser Wert bei  $65,65 \pm 4,99$  ms, während das TpTe-Intervall in der hypertensiven Gruppe durchschnittlich  $68,20 \pm 5,86$  ms beträgt. Die TpTe/QTc-Ratio liegt in der Gesamtgruppe zwischen 0,12 und 0,22 und beträgt durchschnittlich  $0,165 \pm 0,017$ . In der normotensiven Gruppe wird eine durchschnittliche TpTe/QTc-Ratio von  $0,164 \pm 0,016$  festgestellt, verglichen mit einem Wert von  $0,167 \pm 0,018$  in der hypertensiven Gruppe.

<b>Parameter</b>	<b>Gesamt (N = 200)</b>	<b>Normotensiv (n = 100)</b>	<b>Hypertensiv (n = 100)</b>
<b>P-Wellen-Dispersion (ms)</b>	32,70 ± 9,76 [30; 20-40]	31,30 ± 9,06 [30; 20-40]	34,10 ± 10,26 [30; 30-40]
<b>QTc-Dispersion (ms)</b>	49,56 ± 17,67 [46,5; 38-61,8]	50,51 ± 19,65 [48,0; 38-64,5]	48,60 ± 15,49 [46,0; 38,3-59]
<b>TpTe-Intervall (ms)</b>	66,93 ± 5,58 [67; 63,1-70,6]	65,65 ± 4,99 [66; 62,7-68,9]	68,20 ± 5,86 [68,6; 64-72]
<b>TpTe/QTc-Ratio</b>	0,165 ± 0,017 [0,16; 0,15-0,18]	0,164 ± 0,016 [0,16; 0,15-0,17]	0,167 ± 0,018 [0,17; 0,15-0,18]

**Tabelle 3: Elektrokardiographische Parameter (getrennt nach Blutdruckstatus)**

Anmerkung: Mittelwert ± SD, [Median; IQR]

Die echokardiographischen Parameter verteilen sich wie folgt (Tabelle 4): Der LVMI beträgt durchschnittlich  $73,64 \pm 18,34 \text{ g/m}^2$  in der Gesamtgruppe, mit einer Spannweite von 36,57 bis  $139,13 \text{ g/m}^2$ . In der normotensiven Gruppe liegt der LVMI bei  $68,51 \pm 16,82 \text{ g/m}^2$ , während er in der hypertensiven Gruppe  $78,78 \pm 18,44 \text{ g/m}^2$  beträgt. Die E/A-Ratio liegt im Durchschnitt bei  $1,87 \pm 0,39$  in der Gesamtgruppe, mit einer Spannweite von 1,04 bis 3,21. In der normotensiven Gruppe wird ein Durchschnittswert von  $1,94 \pm 0,32$  gemessen, verglichen mit  $1,80 \pm 0,43$  in der hypertensiven Gruppe. Die septale E/E'-Ratio beträgt im Durchschnitt  $7,61 \pm 1,51$  in der Gesamtgruppe, mit einer Spannweite von 4,93 bis 12,90. In der normotensiven Gruppe beträgt die E/E'-Ratio  $7,44 \pm 1,31$ , während sie in der hypertensiven Gruppe bei  $7,77 \pm 1,69$  liegt. Die IMT misst im Durchschnitt  $0,467 \pm 0,064 \text{ mm}$  in der Gesamtgruppe, mit einer Spannweite von 0,30 bis 0,70 mm. In der normotensiven Gruppe wird ein Durchschnittswert von  $0,456 \pm 0,060 \text{ mm}$  gemessen, im Vergleich zu  $0,478 \pm 0,066 \text{ mm}$  in der hypertensiven Gruppe.

Parameter	Gesamt (N = 200)	Normotensiv (n = 100)	Hypertensiv (n = 100)
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	73,64 ± 18,34 [71,9; 61,1-83,6]	68,51 ± 16,82 [67,3; 56,4-77,7]	78,78 ± 18,44 [76,7; 67,6-87,8]
E/A-Ratio	1,87 ± 0,39 [1,84; 1,55-2,09]	1,94 ± 0,32 [1,94; 1,69-2,13]	1,80 ± 0,43 [1,70; 1,51-2,04]
E/E'-Ratio (septal)	7,61 ± 1,51 [7,50; 6,45-8,46]	7,44 ± 1,31 [7,50; 6,46-8,29]	7,77 ± 1,69 [7,57; 6,34-8,72]
IMT (mm)	0,467 ± 0,064 [0,48; 0,40-0,50]	0,456 ± 0,060 [0,47; 0,40-0,50]	0,478 ± 0,066 [0,48; 0,42-0,50]

**Tabelle 4: Echokardiographische Parameter (getrennt nach Blutdruckstatus)**

Anmerkung: Mittelwert ± SD, [Median; IQR]

## 3.2 Inferenzstatistik

### 3.2.1 Mann-Whitney-U-Test

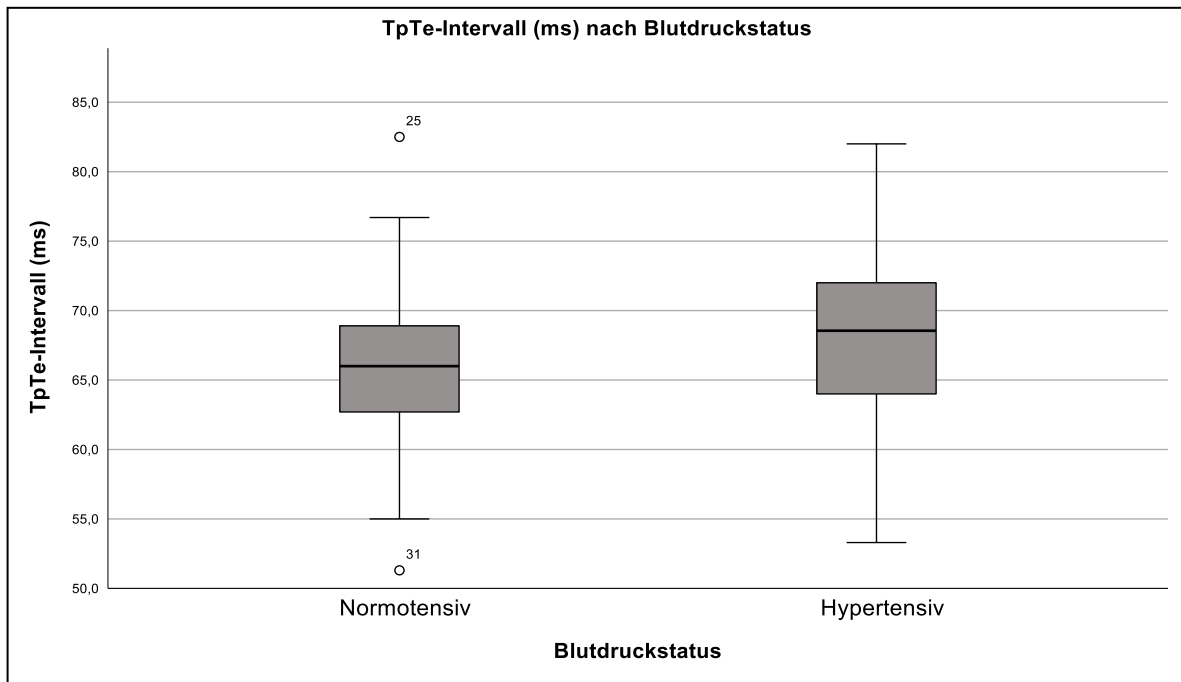
Im Rahmen der weiteren statistischen Analyse wurden die erhobenen Parameter von der normotensiven und hypertensiven Gruppe verglichen. Zur Überprüfung, ob sich die Verteilung der Parameter in beiden Gruppen signifikant unterscheidet, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Tabelle 5 zeigt die Verteilung der gemessenen Werte in beiden Gruppen und enthält die jeweiligen Medianwerte, die zugehörigen p-Werte sowie, bei signifikanten Unterschieden, die Effektstärke  $r$ . Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen werden zusätzlich in den Boxplot-Diagrammen in den Abbildungen 10 bis 13 visualisiert.

Parameter	Mdn_N	Mdn_H	p	r
P-Wellen-Dispersion (ms)	30,000	30,000	0,052	n.s.
QTc-Dispersion (ms)	48,000	46,000	0,552	n.s.
TpTe-Intervall (ms)	66,000	68,550	0,001	0,23
TpTe/QTc-Ratio	0,160	0,170	0,090	n.s.
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	67,285	76,670	< 0,001	0,29
E/A-Ratio	1,940	1,700	0,001	0,23
E/E'-Ratio	7,500	7,565	0,238	n.s.
IMT (mm)	0,465	0,480	0,037	0,15

**Tabelle 5: Vergleich der Parameterverteilung zwischen normotensiven und hypertensiven Teilnehmenden anhand des Mann-Whitney-U-Tests**

Anmerkung: Mdn\_N = Median der normotensiven Gruppe, Mdn\_H = Median der hypertensiven Gruppe, p = Signifikanzwert, r = Effektstärke nach Cohen, n.s. = nicht signifikant

Für die elektrokardiographischen Parameter zeigt der Mann-Whitney-U-Test, dass zwischen hypertensiven und normotensiven Teilnehmenden keine signifikanten Unterschiede in der P-Wellen-Dispersion (Mdn\_H = 30; Mdn\_N = 30; U = 4238,5; z = -1,945; p = 0,052) und der QTc-Dispersion (Mdn\_H = 46, Mdn\_N = 48; U = 4756,5; z = -0,595; p = 0,552) bestehen. Im Gegensatz dazu zeigen die hypertensiven Teilnehmenden (Mdn\_H = 68,55) im Vergleich zu den normotensiven Teilnehmenden (Mdn\_N = 66,00) ein signifikant höheres TpTe-Intervall (U = 3662,5; z = -3,269; p = 0,001; r = 0,23). Nach Cohen entspricht dieser Unterschied einem kleinen Effekt (84). Die TpTe/QTc-Ratio zeigt jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Mdn\_H = 0,17; Mdn\_N = 0,16; U = 4316,5; z = -1,697; p = 0,090).



**Abbildung 10: TpTe-Intervall (ms) nach Blutdruckstatus**

Die Analyse der echokardiographischen Parameter ergibt mehrere signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Der LVMI ist bei hypertensiven Teilnehmenden signifikant höher (Mdn\_H = 76,67) als bei normotensiven (Mdn\_N = 67,29;  $U = 3319,0$ ;  $z = -4,107$ ;  $p = < 0,001$ ;  $r = 0,29$ ). Auch dieser Unterschied entspricht nach Cohen einem kleinen Effekt (84). Hypertensive Teilnehmende (Mdn\_H = 1,70) haben gegenüber normotensiven Teilnehmenden (Mdn\_N = 1,94) eine signifikant kleinere E/A-Ratio ( $U = 3661,0$ ;  $z = -3,272$ ;  $p = 0,001$ ;  $r = 0,23$ ); ebenfalls mit einem kleinen Effekt. Auch die IMT ist bei hypertensiven Teilnehmenden (Mdn\_H = 0,48) im Vergleich zu normotensiven Teilnehmenden (Mdn\_N = 0,47) signifikant höher ( $U = 4155,5$ ;  $z = -2,085$ ;  $p = 0,037$ ;  $r = 0,15$ ), was nach Cohen ebenfalls einem kleinen Effekt entspricht (84). Die E/E'-Ratio (septal) zeigt hingegen keinen signifikanten Unterschied zwischen hypertensiven und normotensiven Teilnehmenden (Mdn\_H = 7,57; Mdn\_N = 7,50;  $U = 4517,0$ ;  $z = -1,180$ ;  $p = 0,238$ ).

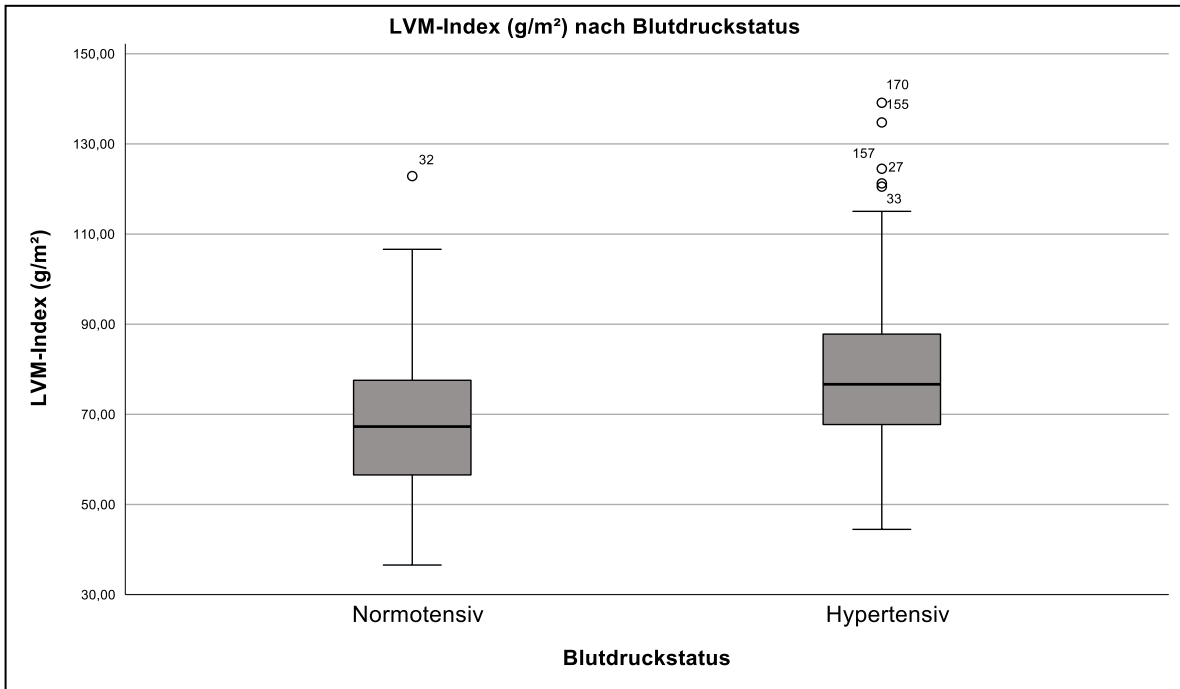


Abbildung 11: LVMI (g/m<sup>2</sup>) nach Blutdruckstatus

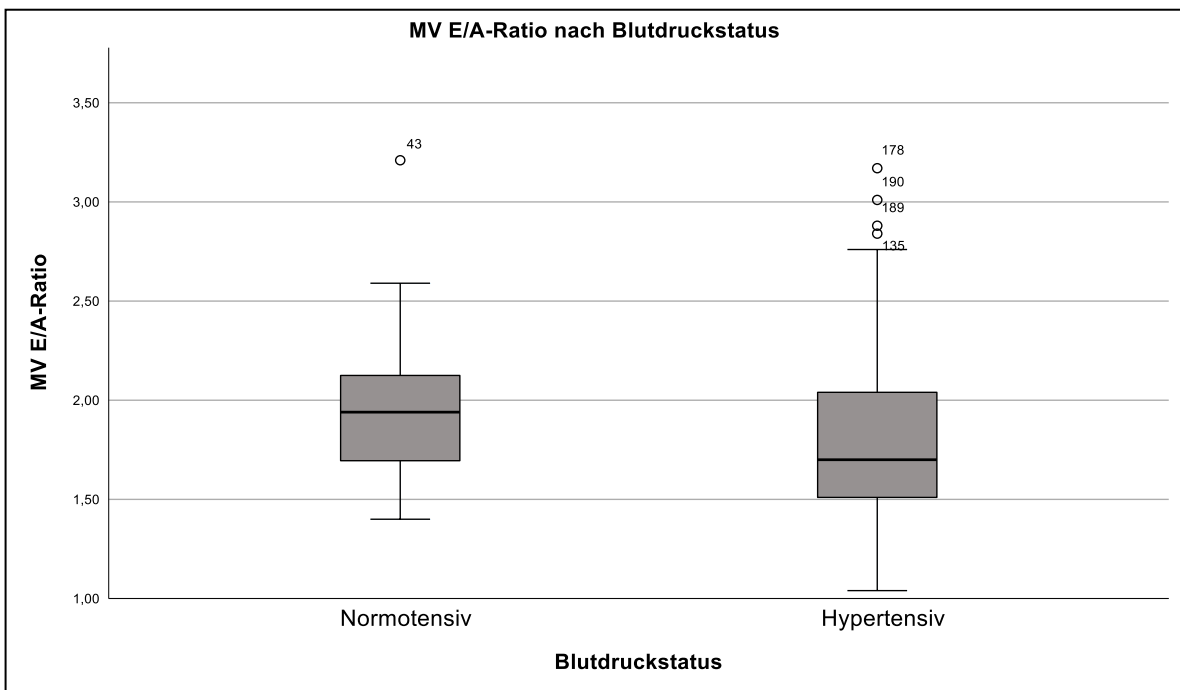
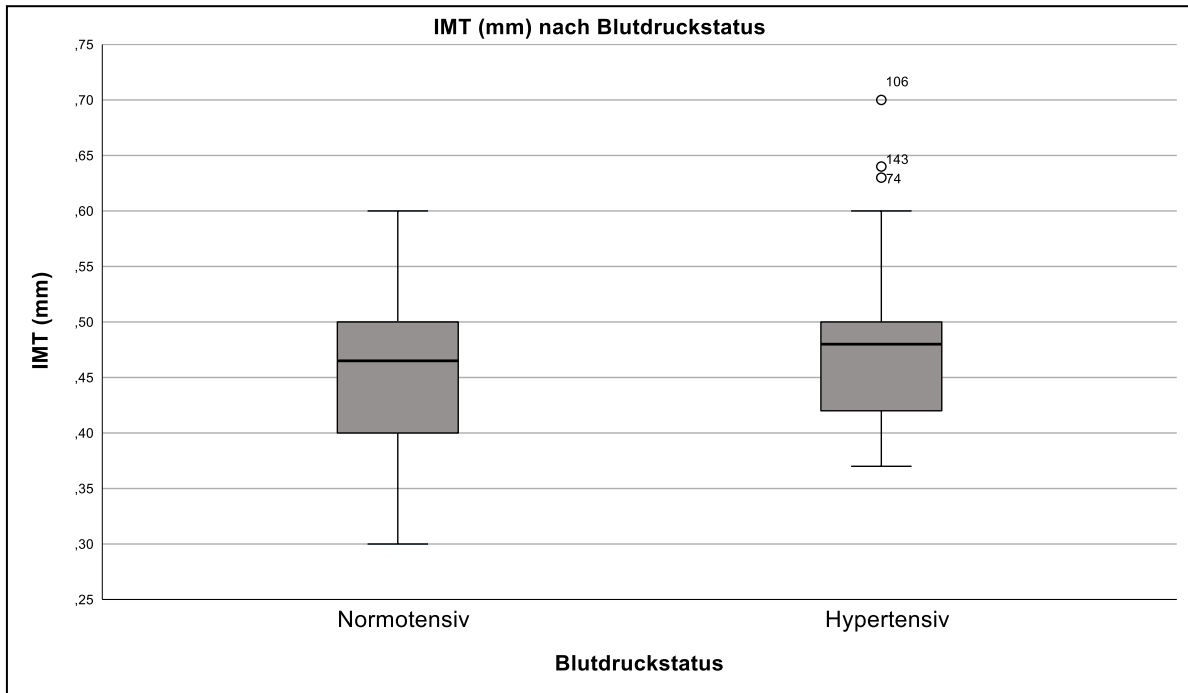


Abbildung 12: E/A-Ratio nach Blutdruckstatus



**Abbildung 13: IMT (mm) nach Blutdruckstatus**

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse signifikante Unterschiede zwischen hypertensiven und normotensiven Teilnehmenden in den Parametern TpTe-Intervall, LVMI, E/A-Ratio und der IMT.

### 3.2.2 Korrelationsanalyse

Im Folgenden werden die für die Fragestellung relevanten und signifikanten Korrelationen zwischen kardiovaskulären Parametern, Blutdruckwerten und dem BMI zusammengefasst (Tabelle 6).

Parameter	Korrelationskoeffizient (r)	Signifikanzniveau (p)
<b>BMI</b>		
Syst. Blutdruck	0,486**	< 0,001
<b>LVMI</b>		
Syst. Blutdruck	0,397**	< 0,001
<b>E/A-Ratio</b>		
Diast. Blutdruck	-0,334**	< 0,001
<b>E/A-Ratio</b>		
Syst. Blutdruck	-0,331**	< 0,001
<b>BMI</b>		
LVMI	0,301**	< 0,001
<b>TpTe/QTc-Ratio</b>		
LVMI	0,276**	< 0,001
<b>BMI</b>		
E/E'-Ratio	0,273**	< 0,001
<b>TpTe-Intervall</b>		
LVMI	0,266**	< 0,001
<b>Syst. Blutdruck</b>		
TpTe-Intervall	0,246**	< 0,001
<b>BMI</b>		
Diast. Blutdruck	0,295**	< 0,001
<b>TpTe/QTc-Ratio</b>		
E/A-Ratio	0,189**	0,007
<b>LVMI</b>		
Diast. Blutdruck	0,179*	0,011
<b>BMI</b>		
E/A-Ratio	-0,182**	0,010
<b>Syst. Blutdruck</b>		
TpTe/QTc-Ratio	0,146*	0,039

**Tabelle 6: Wichtigste Spearman-Korrelationen zwischen Blutdruck, BMI und relevanten kardiovaskulären Parametern**

Anmerkung: \*\* Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig); \* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig)

Die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman zeigt mehrere signifikante Zusammenhänge. Der stärkste positive Zusammenhang besteht zwischen dem BMI und dem systolischen Blutdruck ( $r = 0,486$ ;  $p < 0,001$ ), was als moderate Korrelation gilt. Der BMI zeigt zudem eine moderate positive Korrelation mit dem LVMI ( $r = 0,301$ ;  $p < 0,001$ ) sowie eine signifikante schwache Korrelation mit dem diastolischen Blutdruck ( $r = 0,295$ ;  $p < 0,001$ ). Des

Weiteren besteht eine schwache, jedoch signifikante Korrelation zwischen dem BMI und der E/E'-Ratio ( $r = 0,273$ ;  $p < 0,001$ ), während sich zwischen BMI und E/A-Ratio eine schwache negative Korrelation zeigt ( $r = -0,182$ ;  $p = 0,010$ ). Der systolische Blutdruck korreliert moderat positiv mit dem LVMI ( $r = 0,397$ ;  $p < 0,001$ ) sowie schwach positiv mit dem TpTe-Intervall ( $r = 0,246$ ;  $p < 0,001$ ) und der TpTe/QTc-Ratio ( $r = 0,146$ ;  $p = 0,039$ ). Außerdem besteht eine moderate negative Korrelation zwischen dem systolischen Blutdruck und der E/A-Ratio ( $r = -0,331$ ;  $p < 0,001$ ). Der diastolische Blutdruck korreliert ebenfalls moderat negativ mit der E/A-Ratio ( $r = -0,334$ ;  $p < 0,001$ ) und zeigt zusätzlich eine schwache positive Korrelation mit dem LVMI ( $r = 0,179$ ;  $p = 0,011$ ). Darüber hinaus zeigen die kardiovaskulären Parameter untereinander signifikante Korrelationen: Die TpTe/QTc-Ratio korreliert schwach positiv sowohl mit dem LVMI ( $r = 0,276$ ;  $p < 0,001$ ) als auch mit der E/A-Ratio ( $r = 0,189$ ;  $p = 0,007$ ) und das TpTe-Intervall weist eine schwache positive Korrelation mit dem LVMI auf ( $r = 0,266$ ;  $p < 0,001$ ).

### **3.2.3 Logistische Regression**

In das erste Modell sind ausschließlich die kardiovaskulären Parameter TpTe-Intervall, LVMI, E/A-Ratio und IMT eingeschlossen worden, da diese im Mann-Whitney-U-Test signifikante Unterschiede zwischen normotensiven und hypertensiven Teilnehmenden zeigten. Der Omnibus-Test der Modellkoeffizienten verdeutlicht, dass das Modell signifikant ist ( $\chi^2(4) = 30,760$ ;  $p < 0,001$ ), jedoch eine geringe Varianzaufklärung von Nagelkerkes  $R^2 = 0,190$  aufweist (85). Die Anpassungsgüte des Modells wird aber durch einen signifikanten Hosmer-Lemeshow-Test ( $\chi^2(8) = 16,565$ ;  $p = 0,035$ ) beeinträchtigt. Die Klassifizierungstabelle (Tabelle 7) zeigt, dass das Modell den Blutdruckstatus mit einer Genauigkeit von 64,5 % vorhersagen kann, wobei 66 % der normotensiven und 63 % der hypertensiven Fälle korrekt klassifiziert werden.

Beobachtet	Vorhergesagt		
	Normotensiv	Hypertensiv	Prozentsatz der Richtigen
Normotensiv	66	34	66,0
Hypertensiv	37	63	63,0
<b>Gesamtprozentsatz</b>			<b>64,5</b>

**Tabelle 7: Klassifizierungstabelle der logistischen Regression zur Vorhersage des Blutdruckstatus in Prozent (Modell 1)**

Die Analyse der Regressionskoeffizienten identifiziert das TpTe-Intervall, den LVMI und die E/A-Ratio als signifikante Prädiktoren für Hypertonie. Ein Anstieg des TpTe-Intervalls um eine Einheit erhöht die Wahrscheinlichkeit für Hypertonie um 7,5 % ( $\text{Exp}(B) = 1,075$ ;  $p = 0,016$ ). Der LVMI macht ebenfalls einen signifikanten positiven Einfluss ( $\text{Exp}(B) = 1,026$ ;  $p = 0,005$ ) deutlich, wobei jede Einheitserhöhung die Wahrscheinlichkeit für Hypertonie um 2,6 % steigert. Die E/A-Ratio zeigt einen signifikanten negativen Effekt ( $\text{Exp}(B) = 0,405$ ;  $p = 0,028$ ). Die IMT ist in dieser Analyse nicht signifikant ( $\text{Exp}(B) = 1,503$ ;  $p = 0,106$ ) und hat daher keinen starken Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer Hypertonie. Alle Modellkoeffizienten und Odds Ratios sind in Tabelle 8 dargestellt.

Prädiktor	B	SEM	Wald	p	Exp(B)	95 % KI für Exp(B)	
						Unterer Wert	Oberer Wert
<b>TpTe</b>	0,072	0,030	5,853	0,016	1,075	1,014	1,140
<b>LVMI</b>	0,026	0,009	7,790	0,005	1,026	1,008	1,045
<b>E/A-Ratio</b>	-0,905	0,412	4,836	0,028	0,405	0,181	0,906
<b>IMT x 10</b>	0,408	0,252	2,611	0,106	1,503	0,917	2,466
<b>Konstante</b>	-6,962	2,341	8,847	0,003	0,001	-	-

**Tabelle 8: Ergebnisse der logistischen Regression zur Vorhersage des hypertensiven Blutdruckstatus ohne Berücksichtigung des BMI**

*Anmerkung: B = Regressionskoeffizient; SEM = Standardfehler des Mittelwerts; Wald = Wald-Statistik zur Prüfung der Signifikanz; p = Signifikanzniveau; Exp(B) = Odds Ratio; KI = 95 % Konfidenzintervall für Exp(B)*

Das zweite Modell wurde um den BMI als zusätzlichen Prädiktor, neben den signifikanten kardiovaskulären Parametern, erweitert. Auch dieses Modell ist statistisch signifikant ( $\chi^2(5) = 52,176$ ;  $p < 0,001$ ) und die Varianzaufklärung verbessert sich mit einem Nagelkerke  $R^2$  von 0,306, was als akzeptabel gilt (85). Der Hosmer-Lemeshow-Test ist nicht signifikant ( $\chi^2(8) = 3,844$ ;  $p = 0,871$ ), was auf eine hohe Anpassungsgüte hindeutet. Aus der Klassifizierungstabelle in Tabelle 9 geht hervor, dass dieses Modell den Blutdruckstatus mit einer Genauigkeit von 69,5 % vorhersagen kann, wobei 72 % der normotensiven und 67 % der hypertensiven Fälle korrekt klassifiziert werden.

Beobachtet	Vorhergesagt		
	Normotensiv	Hypertensiv	Prozentsatz der Richtigen
Normotensiv	72	28	72,0
Hypertensiv	33	67	67,0
<b>Gesamtprozentsatz</b>			<b>69,5</b>

**Tabelle 9: Klassifizierungstabelle der logistischen Regression zur Vorhersage des Blutdruckstatus in Prozent (Modell 2)**

Die Analyse der Regressionskoeffizienten identifiziert den BMI und das TpTe-Intervall als signifikante Prädiktoren für Hypertonie. Ein Anstieg des BMI um eine Einheit erhöht die Odds für Hypertonie um 13,8 % ( $\text{Exp}(B) = 1,138$ ;  $p < 0,001$ ). Das TpTe-Intervall zeigt ebenfalls einen signifikanten positiven Einfluss ( $\text{Exp}(B) = 1,099$ ;  $p = 0,003$ ), wobei jede Einheitserhöhung die Odds für Hypertonie um 9,9 % steigert. Der LVMI ist in diesem Modell nicht signifikant ( $\text{Exp}(B) = 1,015$ ;  $p = 0,147$ ). Die E/A-Ratio zeigt einen negativen Effekt, der das Signifikanzniveau knapp verfehlt ( $\text{Exp}(B) = 0,447$ ;  $p = 0,056$ ). Die IMT weist weiterhin keine statistische Signifikanz auf ( $\text{Exp}(B) = 1,483$ ;  $p = 0,132$ ). Alle Modellkoeffizienten und Odds Ratios sind in Tabelle 10 dargestellt.

Prädiktor	B	SEM	Wald	p	Exp(B)	95 % KI für Exp(B)	
						Unterer Wert	Oberer Wert
<b>BMI</b>	0,129	0,031	17,502	< 0,001	1,138	1,071	1,209
<b>TpTe</b>	0,094	0,031	9,045	0,003	1,099	1,033	1,169
<b>LVMI</b>	0,015	0,010	2,104	0,147	1,015	0,995	1,036
<b>E/A-Ratio</b>	-0,804	0,421	3,647	0,056	0,447	0,196	1,021
<b>IMT x 10</b>	0,394	0,262	2,269	0,132	1,483	0,888	2,477
<b>Konstante</b>	-10,750	2,627	16,747	< 0,001	0,000	-	-

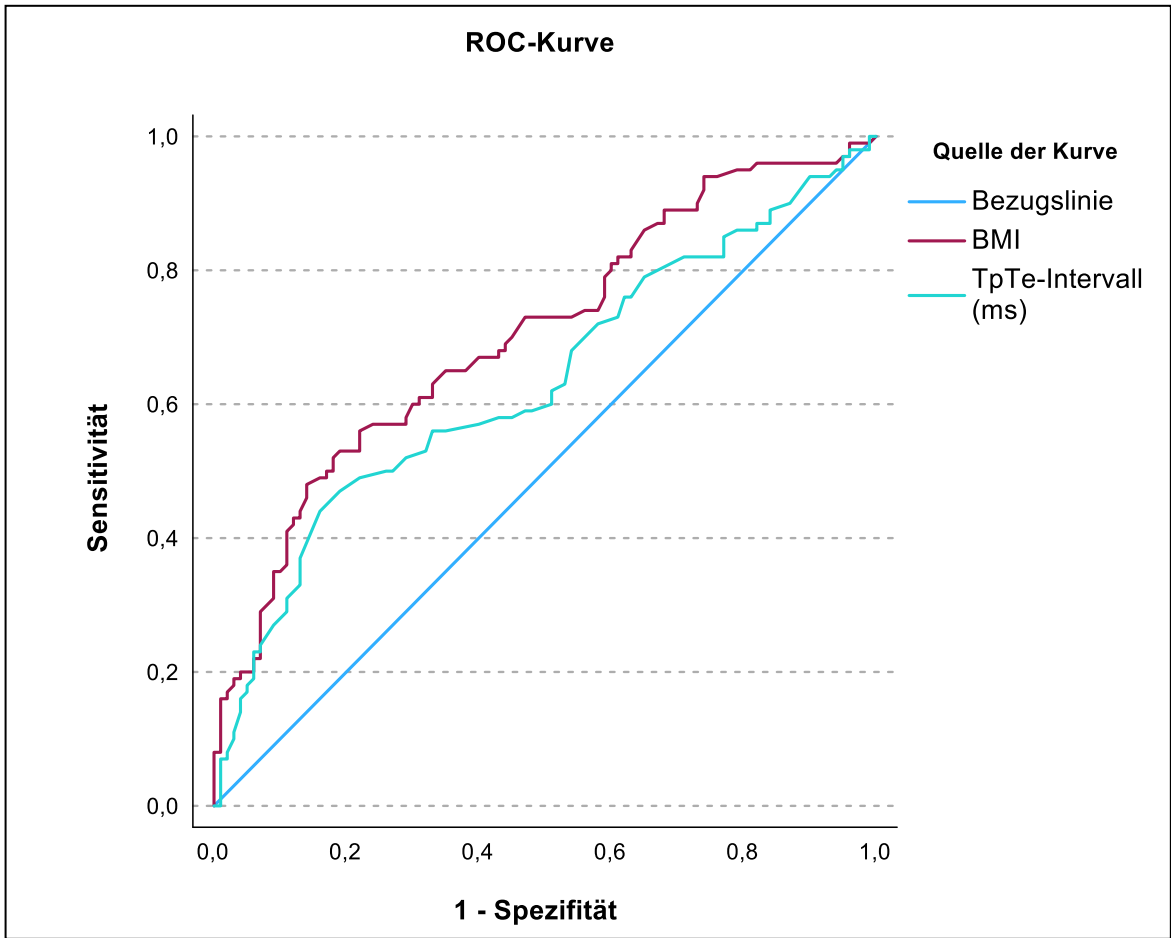
**Tabelle 10: Ergebnisse der logistischen Regression zur Vorhersage des hypertensiven Blutdruckstatus unter Einbeziehung des BMI**

*Anmerkung: B = Regressionskoeffizient; SEM = Standardfehler des Mittelwerts; Wald = Wald-Statistik zur Prüfung der Signifikanz; p = Signifikanzniveau; Exp(B) = Odds Ratio; KI = 95 % Konfidenzintervall für Exp(B)*

Der Vergleich der beiden Modelle zeigt, dass die Einbeziehung des BMI im erweiterten Modell die Vorhersagekraft steigert und die Anpassungsgüte verbessert.

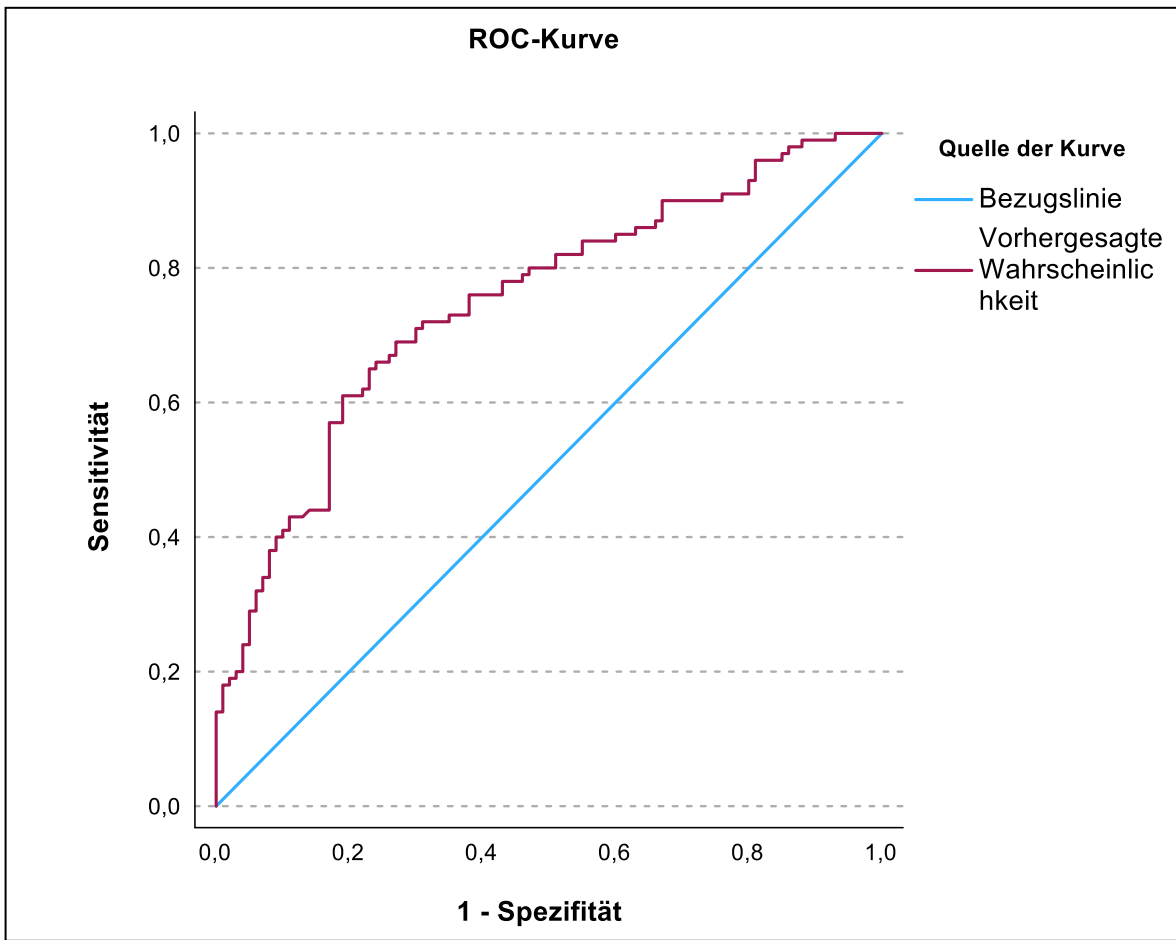
### 3.2.4 ROC-Analyse

Die Ergebnisse der ROC-Analysen zeigen die unterschiedlichen Diskriminierungsfähigkeiten der einzelnen Prädiktoren sowie ihrer Kombination. Für den BMI zeigen sie eine AUC von 0,704 (SEM = 0,037,  $p < 0,001$ ), was auf eine akzeptable Fähigkeit hinweist, zwischen hypertensiven und normotensiven Teilnehmenden zu differenzieren. Das 95 %-Konfidenzintervall für die AUC reicht von 0,632 bis 0,775 (Tabelle 11, Abbildung 14). Für das TpTe-Intervall weist die ROC-Analyse eine AUC von 0,634 (SEM = 0,039;  $p = 0,001$ ) auf, was eine mäßige und geringere Diskriminierungsfähigkeit im Vergleich zum BMI verdeutlicht. Das 95 %-Konfidenzintervall reicht hier von 0,556 bis 0,711 (Tabelle 11, Abbildung 14).



**Abbildung 14: ROC-Kurven für BMI und TpTe-Intervall**

Die kombinierte ROC-Analyse der signifikanten Prädiktoren BMI und TpTe-Intervall zeigt eine AUC von 0,748 (SEM = 0,035;  $p < 0,001$ ), was auf eine akzeptable Differenzierungsfähigkeit zwischen hypertensiven und normotensiven Teilnehmenden hindeutet. Das 95 %-Konfidenzintervall liegt zwischen 0,680 und 0,816 (Tabelle 11, Abbildung 15).



**Abbildung 15: ROC-Kurve für die kombinierte Analyse von BMI und TpTe-Intervall**

Die ROC-Analyse unter Einbeziehung der erweiterten Prädiktorengruppe (BMI, TpTe-Intervall, LVMI, E/A-Ratio und IMT) ergibt eine AUC von 0,780 (SEM = 0,033;  $p < 0,001$ ) und bestätigt damit eine verbesserte Diskriminierungsfähigkeit im Vergleich zu den Einzelparametern. Das 95 %-Konfidenzintervall liegt zwischen 0,715 bis 0,846 (Tabelle 11, Abbildung 16).

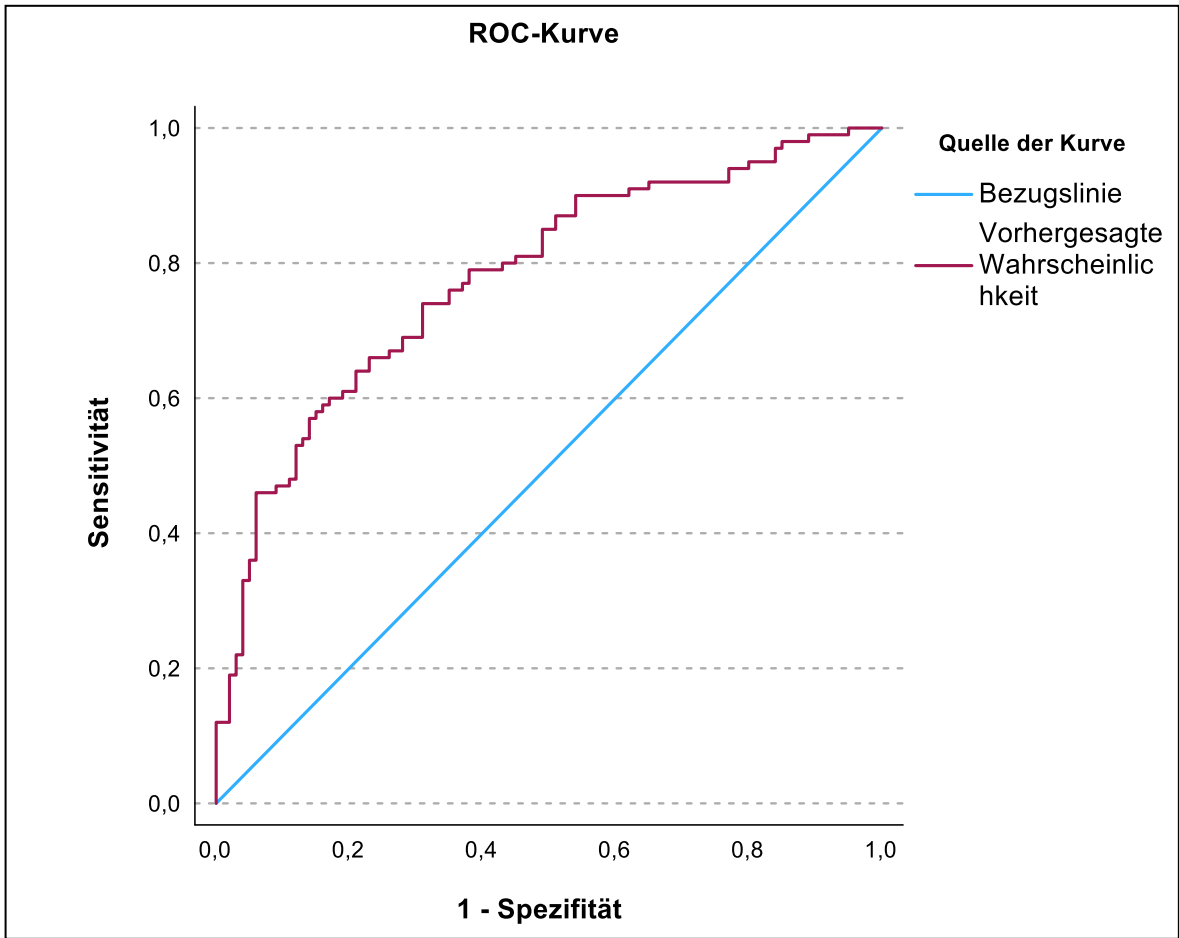


Abbildung 16: ROC-Kurve der erweiterten Prädiktorengruppe (BMI, TpTe-Intervall, LVMI, E/A-Ratio und IMT)

Prädiktor	AUC	SEM	p	95 % KI	
				Unterer Wert	Oberer Wert
BMI	0,704	0,037	< 0,001	0,632	0,775
TpTe-Intervall	0,634	0,039	0,001	0,556	0,711
BMI & TpTe	0,748	0,035	< 0,001	0,680	0,816
5 Prädiktoren	0,780	0,033	< 0,001	0,715	0,846

Tabelle 11: Ergebnisse der ROC-Analyse zur Diskriminierung des hypertensiven Blutdruckstatus durch BMI, TpTe-Intervall, deren Kombination und erweiterte Prädiktoren

Anmerkung: AUC = Area under the curve; SEM = Standardfehler des Mittelwerts; p = Signifikanzniveau; KI = 95 % Konfidenzintervall für AUC

Zusammenfassend zeigt die ROC-Analyse, dass die Kombination der Prädiktoren BMI und TpTe-Intervall sowie die Erweiterung um zusätzliche kardiovaskuläre Parameter (LVMI, E/A-Ratio und IMT) die Fähigkeit zur Differenzierung zwischen hypertensiven und normotensiven Teilnehmenden deutlich verbessert.

## 4 Diskussion

### 4.1 Interpretation und Einordnung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand einer retrospektiven Querschnittstudie untersucht, ob ausgewählte elektrokardiographische, echokardiographische und sonographische Parameter zwischen normotensiven und hypertensiven herzgesunden Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen differenzieren können und als potenzielle Surrogatmarker für Endorganschäden geeignet sind.

Die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zeigen signifikante Unterschiede zwischen der normotensiven und hypertensiven Gruppe in Bezug auf das TpTe-Intervall, den LVMI, die E/A-Ratio und die IMT. Bei den nicht signifikanten Parametern (P-Wellen-Dispersion, QTc-Dispersion, TpTe/QTc-Ratio, E/E'-Ratio) konnten jedoch teilweise Tendenzen beobachtet werden, die klinisch relevant sein könnten.

Das TpTe-Intervall war in der hypertensiven Gruppe mit 68,55 ms signifikant länger als in der normotensiven Gruppe mit 66,00 ms ( $p = 0,001$ ). Diese deutet auf eine verlängerte ventrikuläre Repolarisation bei hypertensiven Teilnehmenden hin und steht im Einklang mit Studien, wie der systematischen Übersichtsarbeit von Bird et al., die ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen Hypertonie bei Erwachsenen und einem verlängerten TpTe-Intervall berichten (1). Die gemessenen Werte in dieser Arbeit liegen jedoch unter den für Erwachsene berichteten Werten (normotensiv:  $67,9 \pm 8,1$  ms bis  $75,8 \pm 8,4$  ms; hypertensiv:  $83,5 \pm 7,8$  ms bis  $97,5 \pm 5,9$  ms), was auf das jüngere Alter der Teilnehmenden zurückzuführen sein könnte, denn Studien zeigen, dass das TpTe-Intervall mit zunehmendem Alter ansteigt (35,36). Darüber hinaus könnten methodische Unterschiede bei der Messung des TpTe-Intervalls über alle Ableitungen hinweg eine Rolle spielen. Bieganska et al. zeigen, dass signifikante Unterschiede zwischen den TpTe-Intervallen verschiedener EKG-Ableitungen bestehen, mit längsten Intervallen in Ableitung V3 (73,2 ms) und kürzesten in III (51 ms) und V1 (53,8 ms). Ein Vergleich mit jener Studie zeigt, dass der dort berechnete Mittelwert von 62,15 ms ähnlich zu den in dieser Arbeit gemessenen Intervallen ist. Allerdings muss das jüngere Durchschnittsalter der Teilnehmenden mit 9,1 Jahren berücksichtigt werden, was die kürzeren Intervalle erklären könnte (35). Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass das TpTe-Intervall auch in pädiatrischen Populationen als Marker für kardiovaskuläre Veränderungen bei Hypertonie relevant sein könnte, wobei

alters- und methodenbedingte Unterschiede bei der Interpretation berücksichtigt werden müssen.

Der LVMI war in der hypertensiven Gruppe mit  $76,67 \text{ g/m}^2$  signifikant höher als in der normotensiven Gruppe mit  $67,29 \text{ g/m}^2$  ( $p < 0,001$ ). Dies deutet auf eine höhere LVM bei hypertensiven Teilnehmenden hin, übereinstimmend mit der Literatur, die zeigt, dass bis zu 40 % der hypertensiven Kinder eine LVH aufweisen können (2,53). Allerdings wurde die LVM in dieser Arbeit mittels BSA indexiert, was laut Literatur weniger sensitiv für die Erfassung von LVH in adipösen Populationen ist, da Adipositas zu einer unverhältnismäßigen Erhöhung der BSA führt, wodurch die LVM rechnerisch niedriger erscheint, als sie tatsächlich ist (83,86). Dies könnte dazu geführt haben, dass die tatsächlichen Unterschiede in der LVM zwischen normotensiven und hypertensiven Teilnehmenden in dieser Arbeit unterschätzt wurden. Wäre die LVM stattdessen auf die Körpergröße<sup>2,7</sup> normiert worden, wie es vor allem in vielen pädiatrischen Studien üblich ist, wären die Unterschiede möglicherweise deutlicher ausgefallen (42). Der Vergleich der in dieser Studie gemessenen LVMI mit entsprechenden Referenzwerten in der Literatur gestaltet sich schwierig, da in der pädiatrischen Forschung überwiegend die Berechnung nach  $\text{LVM/Körpergröße}^{2,7}$  verwendet wird. Im Vergleich zur Studie von Goble et al., die den LVMI mittels BSA bei normotensiven Kindern berechnet, zeigen sich jedoch ähnliche Werte, mit einem durchschnittlichen LVMI von  $64,30 \text{ g/m}^2$  (87). Diese Ergebnisse verdeutlichen, wie wichtig eine geeignete Indexierungsmethode, insbesondere in Studien mit adipösen Kindern, ist.

Die signifikant niedrigere E/A-Ratio von 1,70 in der hypertensiven Gruppe im Vergleich zu 1,94 in der normotensiven Gruppe ( $p = 0,001$ ) deutet auf eine Veränderung der diastolischen Funktion hin, die möglicherweise durch Hypertonie bedingt sein könnte. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Literatur, die bei hypertensiven jungen Erwachsenen signifikant niedrigere E/A-Ratios ( $1,31 \pm 0,40$ ) im Vergleich zu Kontrollgruppen ( $1,61 \pm 0,48$  bzw.  $1,92 \pm 0,53$ ) berichtet. Die in der vorliegenden Studie gemessenen höheren durchschnittlichen Werte im Vergleich zu den Ergebnissen von Galderisi et al. könnten durch die physiologische Abnahme der E/A-Ratio mit zunehmendem Alter erklärt werden (56,63). Denn während in der vorliegenden Arbeit eine jüngere Population mit einem Durchschnittsalter von 14,19 Jahren untersucht wurde, liegt das Durchschnittsalter in der Studie von Galderisi et al. bei 29,6 Jahren (63). Im Gegensatz dazu zeigte die E/E'-Ratio in dieser Arbeit keinen signifikanten Unterschied zwischen hypertensiven und normotensiven Teilnehmenden ( $p = 0,238$ ). Während frühere Studien eine erhöhte septale E/E'-Ratio bei hypertensiven Kin-

dem ( $7,2 \pm 1,8$ ) im Vergleich zu normotensiven ( $6,6 \pm 1,4$ ) berichten, könnten die Unterschiede in dieser Arbeit zu gering oder die Stichprobengröße zu klein gewesen sein, um signifikant zu werden (60). Allerdings zeigte die hypertensive Gruppe in der deskriptiven Statistik mit einer durchschnittlichen E/E'-Ratio von  $7,77 \pm 1,69$  höhere Werte als die normotensive Gruppe mit  $7,44 \pm 1,31$ , was auf eine Tendenz zu diastolischen Veränderungen bei hypertensiven Kindern hinweisen könnte. Im Mann-Whitney-U-Test wurde jedoch mit Medianwerten von 7,50 (normotensiv) und 7,57 (hypertensiv) kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen. Die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen deskriptiver Statistik und Inferenzstatistik können durch die Eigenschaften des Mann-Whitney-U-Tests erklärt werden, da dieser durch den Vergleich von Rangordnungen weniger empfindlich auf Unterschiede in den Mittelwerten reagiert. Da die Gruppen Standardabweichungen von 1,69 (hypertensiv) und 1,31 (normotensiv) und zusätzlich überschneidende Wertebereiche zeigten, war es für den Test schwierig, einen signifikanten Unterschied festzustellen. Dennoch könnte die beobachtete Tendenz klinisch relevant sein, da sie auf mögliche diastolische Veränderungen bei hypertensiven Kindern hindeutet, auch wenn keine Signifikanz festgestellt wurde.

Die signifikant höheren Werte der IMT ( $p = 0,037$ ) bei hypertensiven Teilnehmenden mit 0,480 mm gegenüber normotensiven Teilnehmenden mit 0,465 mm stützen die Erkenntnisse aus anderen Studien, dass Hypertonie bereits im Kindesalter mit strukturellen Gefäßveränderungen assoziiert ist. Die gemessenen Werte ähneln denen einer Studie mit 3.032 Kindern, in der normotensive Kinder eine IMT von  $0,46 \pm 0,03$  mm und Kinder mit persistierender Hypertonie eine IMT von  $0,49 \pm 0,04$  mm aufweisen (4). Auffällig ist, dass hypertensive Teilnehmende in der vorliegenden Arbeit zudem auch einen höheren durchschnittlichen BMI ( $26,10 \pm 7,75$  kg/m<sup>2</sup>) hatten als normotensive Teilnehmende ( $21,11 \pm 4,73$  kg/m<sup>2</sup>). Dies deckt sich mit der Studie von Schiel et al., die zeigt, dass ein hoher BMI signifikant mit einer erhöhten IMT korreliert und dass Kinder mit einer höheren IMT auch höhere systolische und diastolische Blutdruckwerte aufweisen (73). Gleichzeitig belegen Studien, wie die von Lande et al., dass Hypertonie die IMT auch unabhängig vom Übergewicht erhöht, was die Hypertonie zu einem eigenständigen Risikofaktor für Gefäßveränderungen macht (67).

Obwohl die Unterschiede in der P-Wellen-Dispersion zwischen normotensiven und hypertensiven Teilnehmenden in der vorliegenden Studie knapp nicht signifikant waren ( $p = 0,052$ ), lässt sich eine ähnliche Tendenz, wie in den Studien von Chávez et al. beobachtet,

erkennen (14,15). In der deskriptiven Statistik ergab sich eine durchschnittliche P-Wellen-Dispersion von  $31,30 \pm 9,06$  ms bei normotensiven und  $34,1 \pm 10,26$  ms bei hypertensiven Teilnehmenden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass, obwohl die Unterschiede statistisch nicht signifikant sind, eine klare Tendenz besteht, die mit den signifikant erhöhten Werten in den Studien von Chávez et al. übereinstimmt. Diese Studien berichten über eine P-Wellen-Dispersion von  $39,1 \pm 11,5$  ms bei hypertensiven Kindern im Vergleich zu  $30,1 \pm 10,5$  ms bei normotensiven Kindern in der ersten Studie und von  $39,7 \pm 11,6$  ms bei hypertensiven Kindern im Vergleich zu  $31,9 \pm 9,3$  ms bei normotensiven Kindern in der zweiten Studie (14,15). Die knappe Verfehlung des Signifikanzniveaus könnte einerseits auf eine unzureichende statistische Power der Studie und andererseits auf die bereits beschriebenen Eigenschaften des Mann-Whitney-U-Tests zurückzuführen sein. Die beobachtete Tendenz unterstützt jedoch die Annahme, dass eine erhöhte P-Wellen-Dispersion ein potenzieller Marker für kardiovaskuläre Veränderungen bei hypertensiven Kindern und Jugendlichen sein könnte und unterstreicht die Bedeutung weiterer Forschung in diesem Bereich.

Die Ergebnisse zur QTc-Dispersion zeigten hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen normotensiven und hypertensiven Teilnehmenden und stehen damit im Gegensatz zu bisherigen Studien, die eine Erhöhung der QTc-Dispersion bei Hypertonie nachweisen konnten. Bird et al. berichten über signifikant höhere Werte bei hypertensiven Teilnehmenden ( $36,1 \pm 6,8$  ms bis  $74,5 \pm 11,4$  ms), im Vergleich zu normotensiven Teilnehmenden ( $27,2 \pm 5,2$  ms bis  $46,8 \pm 10,7$  ms) (1,28,29). In der vorliegenden Studie lagen die Mittelwerte in der deskriptiven Statistik jedoch bei  $50,51 \pm 19,65$  ms für Normotensive und  $48,60 \pm 15,49$  ms für Hypertensive, ohne erkennbare Tendenz für eine erhöhte QTc-Dispersion in der hypertensiven Gruppe. Dies könnte auf methodische Unterschiede bei der Messung oder eine zu kleine Stichprobe zurückzuführen sein, was die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt.

Die TpTe/QTc-Ratio zeigte in der vorliegenden Studie mit Werten von 0,16 in der normotensiven und 0,17 in der hypertensiven Gruppe ebenfalls keine statistische Signifikanz ( $p = 0,090$ ). Im Gegensatz dazu berichten Bird et al., dass Teilnehmende mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie eine signifikant höhere TpTe/QTc-Ratio ( $0,19 \pm 0,02$  bzw.  $0,23 \pm 0,01$ ) im Vergleich zu normotensiven Teilnehmenden ( $0,18 \pm 0,01$  bzw.  $0,18 \pm 0,02$ ) aufweisen (1,29,37). Die in dieser Arbeit gemessenen Werte liegen an der unteren Grenze der für Erwachsene berichteten Normwerte (0,15-0,25). Ein direkter Vergleich ist

jedoch schwierig, da Gupta et al. die TpTe/QTc-Ratio ausschließlich in Ableitung V6 bestimmt haben, weil diese laut Autor\*innen die transmurale Achse des linken Ventrikels am besten repräsentiert (38). Im Gegensatz dazu wurde das TpTe-Intervall in der vorliegenden Studie über alle Ableitungen hinweg gemessen, gemittelt und anschließend durch die durchschnittliche QTc-Zeit dividiert. In Studien mit pädiatrischen Populationen variiert die TpTe/QTc-Ratio zwischen 0,21 und 0,24, wobei jüngere Altersgruppen signifikant höhere Werte zeigen als Kinder über 5 Jahren (36). Dies deutet darauf hin, dass sowohl das Alter der Teilnehmenden als auch die methodischen Unterschiede eine Rolle bei den hier niedrigeren gemessenen Werten spielen könnten.

Die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman ergab ebenfalls mehrere statistisch signifikante Zusammenhänge ( $p < 0,001$ ), die die zuvor beschriebenen Unterschiede zwischen normotensiven und hypertensiven Teilnehmenden stützen. Der systolische Blutdruck zeigte eine moderate positive Korrelation mit dem BMI ( $r = 0,486$ ), was mit der Literatur übereinstimmt, die den BMI als einen der stärksten Risikofaktoren für Hypertonie bei Jugendlichen identifiziert (88). Der bereits diskutierte Zusammenhang zwischen Hypertonie und einem erhöhtem LVMI lässt sich ebenfalls an einer moderaten positiven Korrelation zwischen dem systolischen Blutdruck und dem LVMI erkennen ( $r = 0,397$ ). Daraus resultiert, dass höhere Blutdruckwerte mit einer Zunahme der LVM assoziiert sein könnten. Auch die bereits beschriebenen Auswirkungen von Hypertonie auf die diastolische Funktion konnten durch moderate negative Korrelationen gestützt werden. Die E/A-Ratio korrelierte signifikant mit dem systolischen ( $r = -0,331$ ) sowie mit dem diastolischen Blutdruck ( $r = -0,334$ ), was ebenfalls auf eine Verschlechterung der diastolischen Funktion bei höheren Blutdruckwerten hindeutet. Darüber hinaus zeigte der LVMI eine moderate positive Korrelation mit dem BMI ( $r = 0,301$ ). Diese könnte darauf hindeuten, dass der BMI den LVMI unabhängig vom Blutdruck beeinflusst, was auch in anderen Studien berichtet wird (89). Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die hier verwendete Indexierung der LVM mittels BSA bei adipösen Kindern aufgrund der bereits beschriebenen Problematik kritisch zu bewerten ist.

Die Ergebnisse der logistischen Regression und der ROC-Analyse liefern weitere wichtige Erkenntnisse über die Bedeutung der untersuchten Parameter zur Differenzierung zwischen normotensiven und hypertensiven Kindern und Jugendlichen. Mittels logistischer Regressionsanalyse wurden das TpTe-Intervall, der LVMI und die E/A-Ratio als signifikante Prädiktoren für arterielle Hypertonie identifiziert. Dies bestätigt die klinische Relevanz der

Parameter, die bereits im Mann-Whitney-U-Test signifikante Unterschiede zeigten und unterstreicht deren potenzielle Eignung als non-invasive Marker für kardiovaskuläre Veränderungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Da das erste Modell jedoch nur eine geringe Varianzaufklärung mit einer moderaten Vorhersagegenauigkeit von 64,5 % für den Blutdruckstatus zeigte, reichen die untersuchten Parameter möglicherweise nicht allein aus, um Hypertonie vollständig zu erklären. Unter Einbeziehung des BMI als zusätzlichem Prädiktor im zweiten Modell verbesserten sich sowohl die Varianzaufklärung als auch die Anpassungsgüte. Der Gesamtprozentsatz korrekter Klassifikation betrug im erweiterten Modell 69,5 %, mit einer Sensitivität von 67 % und einer Spezifität von 72 %. Dies unterstreicht die zentrale Rolle des BMI als einer der stärksten Risikofaktoren für Hypertonie im Kindes- und Jugendalter (88).

Das TpTe-Intervall erwies sich in beiden Modellen als signifikanter Prädiktor. Eine Erhöhung des TpTe-Intervalls um eine Einheit steigerte die Wahrscheinlichkeit für Hypertonie um 7,5 % im ersten und um 9,9 % im zweiten Modell. Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass sich das TpTe-Intervall als non-invasiver Surrogatmarker für Endorganschäden eignen könnte. Aufgrund der einfachen und standardisierten Messung im EKG könnte es sinnvoll sein, das TpTe-Intervall, insbesondere in Kombination mit weiteren Parametern, in der Praxis zur Identifikation von Risikopatient\*innen heranzuziehen.

Interessanterweise verlor der LVMI im erweiterten Modell seine statistische Signifikanz. Dies könnte auf die bereits beschriebenen methodischen Einschränkungen bei der Indexierung mittels BSA zurückzuführen sein. Wie bereits diskutiert, könnte die Wahl der Indexierungsmethode die Ergebnisse beeinflusst haben und sollte bei der Interpretation kritisch hinterfragt werden.

Die E/A-Ratio zeigte in beiden Modellen einen negativen Zusammenhang mit der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Hypertonie, wobei der Effekt im erweiterten Modell statistisch knapp nicht signifikant war. Trotz geringer Effekte lässt sich daraus schließen, dass diastolische Veränderungen womöglich zur Differenzierung zwischen normotensiven und hypertensiven Teilnehmenden beitragen können.

Obwohl die IMT im Mann-Whitney-U-Test signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigte, könnte der Effekt in der logistischen Regression zu schwach gewesen sein, um statistisch signifikant zu werden. Dies könnte einerseits auf die geringe Effektstärke von 0,15 im Mann-Whitney-U-Test und andererseits auf die verhältnismäßig kleine Stichpro-

bengröße von 200 Teilnehmenden zurückzuführen sein. Der schwache Effekt könnte durch die gleichzeitige Analyse mehrerer Parameter in der logistischen Regression von stärkeren Prädiktoren, wie dem BMI oder dem TpTe-Intervall, überlagert worden sein.

Die ROC-Analyse bestätigt ebenfalls, dass eine Kombination mehrerer Parameter die Vorhersagegenauigkeit verbessert. Die kombinierte Analyse von BMI und TpTe-Intervall mit einer AUC von 0,748 und die Erweiterung um LVMI, E/A-Ratio und IMT, die eine AUC von 0,780 erreicht, ermöglicht eine bessere Diskriminierung zwischen hypertensiven und normotensiven Teilnehmenden als die einzelnen Parameter allein. Dies zeigt, dass die untersuchten Parameter zwar potenziell klinisch relevant sind, jedoch allein nicht ausreichen, um Hypertonie zuverlässig vorherzusagen.

Es ist wichtig zu betonen, dass in der durchgeführten Regressions- und anschließenden ROC-Analyse ausschließlich die Parameter berücksichtigt wurden, die im Mann-Whitney-U-Test signifikant waren. Dies diente der Reduktion der Modellkomplexität und der Konzentration auf Parameter mit nachweislichem Zusammenhang zum Blutdruckstatus. Es ist jedoch denkbar, dass auch nicht signifikante Parameter, wie die P-Wellen-Dispersion, die TpTe/QTc-Ratio oder die E/E'-Ratio, die in der deskriptiven Statistik klinisch relevante Tendenzen zeigten, in einer multivariaten Analyse signifikant geworden wären. Möglicherweise hätten diese in Kombination mit den anderen Prädiktoren die Trennschärfe des Modells weiter verbessert und somit eine präzisere Differenzierung zwischen hypertensiven und normotensiven Teilnehmenden ermöglicht. Diese weiterführende Analyse konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit jedoch nicht durchgeführt werden und bietet Ansatzpunkte für zukünftige Studien.

Die Forschungsfrage, ob eine non-invasive Charakterisierung mithilfe von ausgewählten elektrokardiographischen, echokardiographischen und sonographischen Parametern zwischen normotensiven und hypertensiven herzgesunden Kindern und Jugendlichen zuverlässig differenzieren kann und als potenzieller Surrogatmarker für Endorganschäden dient, kann auf Grundlage der Ergebnisse dieser Arbeit teilweise beantwortet werden. Die statistischen Analysen zeigen, dass das TpTe-Intervall, der LVMI, die E/A-Ratio und die IMT signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen aufweisen und als vielversprechende Surrogatmarker für Endorganschäden in pädiatrischen Populationen dienen können. Die P-Wellen-Dispersion, die TpTe/QTc-Ratio und die E/E'-Ratio zeigen jedoch nur Tendenzen, die klinisch relevant sein könnten, während die QTc-Dispersion die erwarteten Unterschie-

de nicht abbilden kann. Abschließend wird somit auf Basis der durchgeführten Studie die Alternativhypothese ( $H_1$ ) in Teilen angenommen.

## **4.2 Limitationen**

Die vorliegende Diplomarbeit weist Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten.

Eine wesentliche Einschränkung stellt die relativ kleine Stichprobengröße von 200 Teilnehmenden dar, die sowohl die statistische Power der Analysen als auch die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränken könnte. Zudem limitiert die Beschränkung der Datenerhebung auf eine einzige kinder-kardiologische Praxis die Repräsentativität der Stichprobe weiter. Zukünftige Studien sollten größere Stichproben einbeziehen, um die Robustheit und Übertragbarkeit der Ergebnisse zu überprüfen.

Methodische Einschränkungen ergeben sich auch aus der manuellen Auswertung der EKGs, die im Vergleich zur einer automatisierten Auswertung eine potenziell geringere Genauigkeit ausweist (12). Hinzu kommt, dass die Interobserver-Variabilität nicht überprüft wurde, da die EKG-Auswertungen von der Autorin und die echokardiographischen Untersuchungen von einem einzigen Facharzt für Kinderkardiologie durchgeführt wurden. Ebenso wurde die Intraobserver-Variabilität weder für die EKG-Analyse noch für die echokardiographischen Messungen untersucht.

Eine weitere wesentliche Einschränkung betrifft die Blutdruckmessung. Die Verwendung von Gelegenheitsmessungen statt 24-Stunden-Blutdruckmessungen birgt das Risiko von Fehlklassifikationen aufgrund von Weißkittelhypertonie oder maskierter Hypertonie. Dies könnte die Zuverlässigkeit der Gruppeneinteilung in normotensive und hypertensive Teilnehmende beeinträchtigt haben. Obwohl Gelegenheitsblutdruckmessungen eine schnelle Bewertung des Blutdruckstatus ermöglichen und für Screening-Zwecke nützlich sind, empfehlen aktuelle Leitlinien zur Diagnostik der arteriellen Hypertonie im Kindes- und Jugendalter aufgrund der großen intra- und interindividuellen Schwankungen des Blutdrucks wiederholte standardisierte Messungen und eine ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung. Die Ergebnisse der ambulanten Langzeitblutdruckmessung sind laut Leitlinien besser reproduzierbar und korrelieren stärker mit dem Risiko für Endorganschäden im Vergleich zu Einzelmessungen (88). Zukünftige Forschungen sollten daher auch ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessungen einsetzen, um eine präzisere und zuverlässigere Beurteilung des Blutdruckstatus zu ermöglichen.

Darüber hinaus wurde die LVM mittels BSA indexiert, was in der kardiologischen Forschung und Praxis eine gängige Methode zur Normierung der LVM darstellt. Jedoch kann diese Methode, besonders in Studienpopulationen mit hoher Prävalenz von Übergewicht und Adipositas, zu einer Unterschätzung der Diagnose der LVH führen (46). Durch die Verwendung der BSA-Methode in dieser Studie könnte die tatsächliche Prävalenz von adipositasbedingter LVH daher unterschätzt worden sein. Für eine präzisere Bewertung der LVH sollten deshalb in zukünftigen Forschungsarbeiten vorzugsweise allometrische Methoden, wie z.B. LVM in Bezug zur Körpergröße<sup>2,7</sup>, zur Indexierung der LVM verwendet werden.

### **4.3 Schlussfolgerung**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse dieser Arbeit wertvolle Erkenntnisse zur non-invasiven Charakterisierung von Hypertonie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen liefern. Insbesondere das TpTe-Intervall, der LVMI, die E/A-Ratio und die IMT der ACC konnten als vielversprechende Surrogatmarker für frühe kardiovaskuläre Veränderungen bei hypertensiven Teilnehmenden identifiziert werden. Diese Parameter bieten Potenzial für die frühzeitige Erkennung und Überwachung von Hypertonie in pädiatrischen Populationen und könnten zukünftig als effektive Screening-Tools in der Kinderheilkunde dienen, um Risikopatient\*innen zu identifizieren und frühzeitig präventive Maßnahmen einzuleiten mit dem Ziel, Endorganschäden zu verhindern. Wenig überraschend erwies sich der BMI als stärkster Prädiktor für Hypertonie, was die Bedeutung von Adipositas als Risikofaktor für kardiovaskuläre Veränderungen bereits im Kindesalter deutlich unterstreicht. Demzufolge ist die Notwendigkeit präventiver Maßnahmen sowie frühzeitiger Behandlung von Übergewicht bei Kindern essenziell, um langfristig deren kardiovaskuläre Risiken zu reduzieren. Die vorliegende Studie hebt darüber hinaus die Bedeutung weiterführender Forschung in diesem Bereich hervor. Um die klinische Relevanz und Anwendbarkeit der identifizierten Marker zu validieren, sollten deshalb zukünftige Studien ihren Fokus auf größere und dadurch noch repräsentativere Stichproben richten, alternative Indexierungsmethoden anwenden und ggf. zusätzliche Prädiktoren in die Analyse einbeziehen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Bird K, Chan G, Lu H, Greeff H, Allen J, Abbott D, u. a. Assessment of Hypertension Using Clinical Electrocardiogram Features: A First-Ever Review. *Front Med.* 4. Dezember 2020;7:583331.
2. Pavlíček J, Strnadel J, Gruszka T, Šuláková T. Echocardiographic evaluation of cardiac structure and function in children with hypertension. *Cor Vasa.* 1. Dezember 2016;58(6):e615–22.
3. Woroniecki RP, Kahnauth A, Panesar LE, Supe-Markovina K. Left Ventricular Hypertrophy in Pediatric Hypertension: A Mini Review. *Front Pediatr.* 11. Mai 2017;5:101.
4. Meng L, Hou D, Zhao X, Hu Y, Liang Y, Liu J, u. a. Cardiovascular target organ damage could have been detected in sustained pediatric hypertension. *Blood Press.* 3. September 2015;24(5):284–92.
5. Lee H, Kong YH, Kim KH, Huh J, Kang IS, Song J. Left ventricular hypertrophy and diastolic function in children and adolescents with essential hypertension. *Clin Hypertens.* Dezember 2015;21(1):21.
6. Assadi F. Effect of Microalbuminuria Lowering on Regression of Left Ventricular Hypertrophy in Children and Adolescents with Essential Hypertension. *Pediatr Cardiol.* Februar 2007;28(1):27–33.
7. Kupferman JC, Aronson Friedman L, Cox C, Flynn J, Furth S, Warady B, u. a. BP Control and Left Ventricular Hypertrophy Regression in Children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* Januar 2014;25(1):167–74.
8. Tracy RE, Newman WP, Wattigney WA, Srinivasan SR, Strong JP, Berenson GS. Histologic features of atherosclerosis and hypertension from autopsies of young individuals in a defined geographic population: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis.* August 1995;116(2):163–79.
9. Homma S, Ishii T, Malcom GT, Zieske AW, Strong JP, Tsugane S, u. a. Histopathological modifications of early atherosclerotic lesions by risk factors--findings in PDAY subjects. *Atherosclerosis.* Juni 2001;156(2):389–99.
10. Sorof J, Daniels S. Obesity Hypertension in Children: A Problem of Epidemic Proportions. *Hypertension.* Oktober 2002;40(4):441–7.
11. Abdul-Raheem JN, Binka E, Roem J, Turer CB, Urbina EM, Brady TM. Left Ventricular Diastolic Dysfunction Among Youth with Obesity and History of Elevated Blood Pressure. *J Pediatr.* August 2021;235:130–7.
12. Okutucu S, Aytimir K, Oto A. P-wave dispersion: What we know till now? *JRSM Cardiovasc Dis.* 1. Januar 2016;5:2048004016639443.
13. Dagli N, Karaca I, Yavuzkir M, Balin M, Arslan N. Are maximum P wave duration and P wave dispersion a marker of target organ damage in the hypertensive population? *Clin Res Cardiol.* Februar 2008;97(2):98–104.

14. Chávez González E, González Rodríguez EF, Llanes Camacho MDC. Dependence of P-wave dispersion on mean arterial pressure as an independent hemodynamic variable in school children. *Colomb Medica*. 30. September 2013;44(3):178–83.
15. Chávez E, González E, Llanes M del C, Garí M, García Y, García J, u. a. P-wave dispersion: a possible warning sign of hypertension in children. *MEDICC Rev*. Januar 2014;16(1):31–6.
16. Sahu P. QT dispersion in medicine: electrophysiological Holy Grail or fool's gold? *QJM*. 1. Juli 2000;93(7):425–31.
17. Van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BHCh. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol*. Juli 2010;70(1):16–23.
18. Ichkhan K, Molnar J, Somberg J. Relation of Left Ventricular Mass and QT Dispersion in Patients With Systematic Hypertension. *Am J Cardiol*. Februar 1997;79(4):508–11.
19. Postema PG, De Jong JSSG, Van Der Bilt IAC, Wilde AAM. Accurate electrocardiographic assessment of the QT interval: Teach the tangent. *Heart Rhythm*. Juli 2008;5(7):1015–8.
20. Takase B, Kusama Y, Nishizaki M, Koide Y, Li S, Kawakubo K, u. a. Detecting Restenosis after Percutaneous Coronary Intervention Using Exercise-Stress Electrocardiogram Findings Including QT Dispersion. *J Arrhythmia*. Dezember 2006;22(4):209–15.
21. Surawicz B. Will QT Dispersion Play a Role in Clinical Decision-Making? *J Cardiovasc Electrophysiol*. August 1996;7(8):777–84.
22. Macfarlane PW, McLaughlin SC, Rodger JC. Influence of Lead Selection and Population on Automated Measurement of QT Dispersion. *Circulation*. 17. November 1998;98(20):2160–7.
23. Clarkson PB, Naas AA, McMahan A, MacLeod C, Struthers AD, MacDonald TM. QT dispersion in essential hypertension. *QJM Mon J Assoc Physicians*. Mai 1995;88(5):327–32.
24. Galinier M, Balanescu S, Fourcade J, Dorobantu M, Boveda S, Massabuau P, u. a. Prognostic value of ventricular arrhythmias in systemic hypertension: *J Hypertens*. Dezember 1997;15(12):1779–83.
25. Karpanou EA, Vyssoulis GP, Psychogios A, Malakou C, Kyrozi EA, Cokkinos DV, u. a. Regression of left ventricular hypertrophy results in improvement of QT dispersion in patients with hypertension. *Am Heart J*. November 1998;136(5):765–8.
26. Mayet J, Shahi M, McGrath K, Poulter NR, Sever PS, Foale RA, u. a. Left Ventricular Hypertrophy and QT Dispersion in Hypertension. *Hypertension*. November 1996;28(5):791–6.

27. Lim PO, Nys M, Naas AAO, Struthers AD, Osbakken M, MacDonald TM. Irbesartan Reduces QT Dispersion in Hypertensive Individuals. *Hypertension*. Februar 1999;33(2):713–8.
28. Tanindi A, Alhan A, Tore HF. Tp-e/QT ratio and QT dispersion with respect to blood pressure dipping pattern in prehypertension. *Blood Press Monit*. April 2015;20(2):69–73.
29. Kirbas A, Kirbas O, Daglar K, Inal HA, Kurmus O, Kara O, u. a. Novel indexes of arrhythmogenesis in preeclampsia: QT dispersion, Tp-e interval, and Tp-e/QT ratio. *Pregnancy Hypertens Int J Womens Cardiovasc Health*. Januar 2016;6(1):38–41.
30. Antzelevitch C. Tpeak–Tend interval as an index of transmural dispersion of repolarization. *Eur J Clin Invest*. Juli 2001;31(7):555–7.
31. Antzelevitch C, Sicouri S, Di Diego JM, Burashnikov A, Viskin S, Shimizu W, u. a. Does Tpeak–Tend provide an index of transmural dispersion of repolarization? *Heart Rhythm*. August 2007;4(8):1114–6.
32. Ferrucci A, Canichella F, Battistoni A, Palano F, Francia P, Ciavarella GM, u. a. A Novel Electrocardiographic T-Wave Measurement (Tp-Te Interval) as a Predictor of Heart Abnormalities in Hypertension: A New Opportunity for First-Line Electrocardiographic Evaluation. *J Clin Hypertens*. Juni 2015;17(6):441–9.
33. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R, u. a. Prolonged Tpeak-to-Tend Interval on the Resting ECG Is Associated With Increased Risk of Sudden Cardiac Death. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. August 2011;4(4):441–7.
34. Michalek P, Hatahet SB, Svetlosak M, Margitfalvi P, Waczulikova I, Trnovec S, u. a. No Association Between T-peak to T-end Interval on the Resting ECG and Long-Term Incidence of Ventricular Arrhythmias Triggering ICD Interventions. *Front Physiol*. 31. August 2020;11:1115.
35. Bieganowska K, Sawicka-Parobczyk M, Bieganowski M, Piskorski J. Tpeak-Tend Interval in 12-Lead Electrocardiogram of Healthy Children and Adolescents Tpeak-Tend Interval in Childhood. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. Juli 2013;18(4):344–51.
36. Benatar A, Carbonez K. Behavior of the Electrocardiographic T Peak to End Interval in Childhood. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. Januar 2010;15(1):11–6.
37. Gazi E, Gencer M, Temiz A, Barutcu A, Altun B, Gungor ANC, u. a. Does pregnancy-induced hypertension affect the electrophysiology of the heart? *J Obstet Gynaecol*. 17. Februar 2016;36(2):183–6.
38. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, u. a. Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol*. November 2008;41(6):567–74.
39. Letsas KP, Weber R, Astheimer K, Kalusche D, Arentz T. Tpeak-Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio as markers of ventricular tachycardia inducibility in subjects with Brugada ECG phenotype. *Europace*. 1. Februar 2010;12(2):271–4.

40. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 31. Mai 1990;322(22):1561–6.
41. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, De Simone G, u. a. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* 1. September 2017;18(9):945–60.
42. Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. Age-Specific Reference Intervals for Indexed Left Ventricular Mass in Children. *J Am Soc Echocardiogr.* Juni 2009;22(6):709–14.
43. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, u. a. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation.* August 1980;62(2):212–7.
44. Foster BJ, Mackie AS, Mitsnefes M, Ali H, Mamber S, Colan SD. A novel method of expressing left ventricular mass relative to body size in children. *Circulation.* 27. Mai 2008;117(21):2769–75.
45. Cain PA, Ahl R, Hedstrom E, Ugander M, Allansdotter-Johnsson A, Friberg P, u. a. Physiological determinants of the variation in left ventricular mass from early adolescence to late adulthood in healthy subjects. *Clin Physiol Funct Imaging.* November 2005;25(6):332–9.
46. de Simone G, Kizer JR, Chinali M, Roman MJ, Bella JN, Best LG, u. a. Normalization for body size and population-attributable risk of left ventricular hypertrophy: the Strong Heart Study. *Am J Hypertens.* Februar 2005;18(2 Pt 1):191–6.
47. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, u. a. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol.* 1. November 1992;20(5):1251–60.
48. Chirinos JA, Segers P, De Buyzere ML, Kronmal RA, Raja MW, De Bacquer D, u. a. Left ventricular mass: allometric scaling, normative values, effect of obesity, and prognostic performance. *Hypertens Dallas Tex 1979.* Juli 2010;56(1):91–8.
49. de Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren MJ, Meyer RA, Laragh JH. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* April 1995;25(5):1056–62.
50. Raina R, Khooblall A, Shah R, Vijayvargiya N, Khooblall P, Sharma B, u. a. Cardiovascular implications in adolescent and young adult hypertension. *Rev Cardiovasc Med.* 7. Mai 2022;23(5):166.
51. Urbina EM, Gidding SS, Bao W, Pickoff AS, Berdusis K, Berenson GS. Effect of body size, ponderosity, and blood pressure on left ventricular growth in children and young adults in the Bogalusa Heart Study. *Circulation.* 1. Mai 1995;91(9):2400–6.

52. Maggio ABR, Aggoun Y, Marchand LM, Martin XE, Herrmann F, Beghetti M, u. a. Associations among obesity, blood pressure, and left ventricular mass. *J Pediatr*. April 2008;152(4):489–93.
53. Litwin M, Niemirska A, Sladowska J, Antoniewicz J, Daszkowska J, Wierzbicka A, u. a. Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with essential hypertension. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. Juni 2006;21(6):811–9.
54. Herkner H, Müllner M, Domanovits H, Bur A, Woisetschläger C, Gamper G, u. a. Use of an age-adjusted Doppler E/A ratio in patients with moderate to severe hypertension: *J Hypertens*. Oktober 2000;18(10):1477–81.
55. Carvalho JC, Farand P, Do HD, Brochu MC, Bonenfant F, Lepage S. Effect of age and sex on echocardiographic left ventricular diastolic function parameters in patients with preserved ejection fraction and normal valvular function. *Cardiol J*. 3. Oktober 2013;20(5):513–8.
56. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, u. a. 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 Off Publ Am Soc Echocardiogr*. April 2016;29(4):277–314.
57. Mitter SS, Shah SJ, Thomas JD. A Test in Context: E/A and E/e' to Assess Diastolic Dysfunction and LV Filling Pressure. *J Am Coll Cardiol*. 21. März 2017;69(11):1451–64.
58. Hagendorff A, Stoebe S, Jurisch D, Tarr A, Pfeiffer D. Echokardiografische Parameter bei der diastolischen Herzinsuffizienz. *Kardiologie Up2date*. 28. September 2015;11(03):133–8.
59. Urbina EM, Khoury PR, McCoy C, Daniels SR, Kimball TR, Dolan LM. Cardiac and Vascular Consequences of Pre-Hypertension in Youth. *J Clin Hypertens*. Mai 2011;13(5):332–42.
60. Agu NC, McNiece Redwine K, Bell C, Garcia KM, Martin DS, Poffenbarger TS, u. a. Detection of early diastolic alterations by Tissue Doppler Imaging in untreated childhood-onset essential hypertension. *J Am Soc Hypertens*. Mai 2014;8(5):303–11.
61. Cantinotti M, Marchese P, Scalese M, Franchi E, Assanta N, Koestenberger M, u. a. Normal Values and Patterns of Normality and Physiological Variability of Mitral and Tricuspid Inflow Pulsed Doppler in Healthy Children. *Healthcare*. 11. Februar 2022;10(2):355.
62. Tran AH, Flynn JT, Becker RC, Daniels SR, Falkner BE, Ferguson M, u. a. Sub-clinical Systolic and Diastolic Dysfunction Is Evident in Youth With Elevated Blood Pressure. *Hypertension*. Juni 2020;75(6):1551–6.
63. Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A, Esposito R, Olibet M, Raia R, u. a. Differences of Myocardial Systolic Deformation and Correlates of Diastolic Function in Competitive Rowers and Young Hypertensives: A Speckle-Tracking Echocardiography Study. *J Am Soc Echocardiogr*. November 2010;23(11):1190–8.

64. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, u. a. Noninvasive Assessment of Subclinical Atherosclerosis in Children and Adolescents: Recommendations for Standard Assessment for Clinical Research: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. November 2009;54(5):919–50.
65. Magnussen CG. Carotid artery intima-media thickness and hypertensive heart disease: a short review. *Clin Hypertens*. Dezember 2017;23(1):7.
66. Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, Fritsch P, Jokinen E, Petropoulos A, Oberhoffer R. Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis*. Februar 2015;238(2):380–7.
67. Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of Childhood Primary Hypertension on Carotid Intima Media Thickness: A Matched Controlled Study. *Hypertension*. Juli 2006;48(1):40–4.
68. Litwin M, Niemirska A. Intima–media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr Nephrol*. April 2009;24(4):707–19.
69. Seçil M, Altay C, Gülcü A, Ceçe H, Göktay AY, Dicle O. Automated measurement of intima-media thickness of carotid arteries in ultrasonography by computer software. *Diagn Interv Radiol Ank Turk*. Juni 2005;11(2):105–8.
70. Kanters SDJM, Algra A, Van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of In Vivo Carotid Intima-Media Thickness Measurements: A Review. *Stroke*. März 1997;28(3):665–71.
71. 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*. 2. September 1997;96(5):1432–7.
72. Bots ML, Sutton-Tyrrell K. Lessons From the Past and Promises for the Future for Carotid Intima-Media Thickness. *J Am Coll Cardiol*. Oktober 2012;60(17):1599–604.
73. Schiel R, Beltschikow W, Radón S, Kramer G, Perenthaler T, Stein G. Increased carotid intima-media thickness and associations with cardiovascular risk factors in obese and overweight children and adolescents. *Eur J Med Res*. 30. Oktober 2007;12(10):503–8.
74. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid Intimal-Medial Thickness Is Related to Cardiovascular Risk Factors Measured From Childhood Through Middle Age: The Muscatine Study. *Circulation*. 4. Dezember 2001;104(23):2815–9.
75. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 4. Juni 1998;338(23):1650–6.
76. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, u. a. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness

- in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*. 5. November 2003;290(17):2277–83.
77. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, u. a. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA*. 5. November 2003;290(17):2271–6.
  78. Magnussen CG, Venn A, Thomson R, Juonala M, Srinivasan SR, Viikari JSA, u. a. The association of pediatric low- and high-density lipoprotein cholesterol dyslipidemia classifications and change in dyslipidemia status with carotid intima-media thickness in adulthood evidence from the cardiovascular risk in Young Finns study, the Bogalusa Heart study, and the CDAH (Childhood Determinants of Adult Health) study. *J Am Coll Cardiol*. 10. März 2009;53(10):860–9.
  79. Juonala M, Magnussen CG, Venn A, Dwyer T, Burns TL, Davis PH, u. a. Influence of Age on Associations Between Childhood Risk Factors and Carotid Intima-Media Thickness in Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Childhood Determinants of Adult Health Study, the Bogalusa Heart Study, and the Muscatine Study for the International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium. *Circulation*. 14. Dezember 2010;122(24):2514–20.
  80. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Rosario AS, Dortschy R, Kurth BM. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [Internet]. Robert Koch-Institut; 2013 Aug [zitiert 4. Dezember 2024]. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/handle/176904/3254>
  81. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*. 22. Oktober 1987;317(17):1098.
  82. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. April 1997;2(2):177–94.
  83. Foster BJ, Gao T, Mackie AS, Zemel BS, Ali H, Platt RW, u. a. Limitations of Expressing Left Ventricular Mass Relative to Height and to Body Surface Area in Children. *J Am Soc Echocardiogr*. April 2013;26(4):410–8.
  84. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates; 1988. 567 S.
  85. Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R, Herausgeber. *Multivariate Analysemethoden: eine anwendungsorientierte Einführung*. 11., überarb. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer; 2006. 830 S. (Springer-Lehrbuch).
  86. Bella JN, Devereux RB, Roman MJ, O’Grady MJ, Welty TK, Lee ET, u. a. Relations of left ventricular mass to fat-free and adipose body mass: the strong heart study. The Strong Heart Study Investigators. *Circulation*. 8. Dezember 1998;98(23):2538–44.
  87. Goble MM, Mosteller M, Moskowitz WB, Schieken RM. Sex differences in the determinants of left ventricular mass in childhood. The Medical College of Virginia Twin Study. *Circulation*. Mai 1992;85(5):1661–5.

88. Pozza RD, Oberhoffer-Fritz R, Wühl E, Bönner G, Kaestner M, Hager A. S2k Leitlinie Arterielle Hypertonie im Kindes- und Jugendalter [Internet]. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V.; 2022 Apr [zitiert 14. Januar 2025] S. 81. Report No.: AWMF-Registernr.: 023-040. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/023-040>
89. Daniels SR, Loggie JMH, Khoury P, Kimball TR. Left Ventricular Geometry and Severe Left Ventricular Hypertrophy in Children and Adolescents With Essential Hypertension. *Circulation*. 19. Mai 1998;97(19):1907–11.