

Diplomarbeit

**Retrospektive cross-sektionale Bestimmung des biologischen Alters (Gefäßalter) im Vergleich zum chronologischen Alter bei Patienten mit arterieller Hypertonie im Rahmen des herz.leben-Schulungsprogrammes**

eingereicht von

**Basira Sherzay**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Kardiologie/**

**Universitätsklinik für Innere Medizin**

unter der Anleitung von

OÄ. Priv. Doz. Dr. Sabine Perl (Erstbetreuerin)

Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker (Zweitbetreuer)

### *Eidesstattliche Erklärung*

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

*Graz, am 04.09.2017*

*Basira Sherzay eh*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen und mich bei den Menschen bedanken, die mich bei meiner Diplomarbeit tatkräftig unterstützt haben.

Ein herzliches Dankeschön geht an meine beiden Betreuer, OÄ. Priv. Doz. Dr. Sabine Perl und Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker, die mir die Diplomarbeit ermöglicht haben und mich in jeder Hinsicht unterstützt haben. Durch die vielen hilfreichen Anregungen und wertvollen Tipps habe ich mich stets sehr gut betreut gefühlt.

Ein besonders großer Dank gilt Ass. Dr. David Zweiker, der mir sowohl bei inhaltlichen als auch bei statistischen Fragen fachlich kompetent zur Seite stand. Ohne seine Hilfe wäre die Erstellung der Diplomarbeit sehr mühsam gewesen. Ich bedanke mich ebenso bei Univ.-Prof. Dr. Andrea Berghold, die mich ebenfalls in statistischen Fragestellungen geduldig unterstützt hat.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei den Diplom-Gesundheits- und Krankenschwestern der kardiologischen Ambulanz Elisabeth Kraler und Ingrid Stoff bedanken, die mir einen Einblick in das Schulungsprojekt ermöglicht haben. Sie sind mir freundlich und hilfsbereit zur Seite gestanden.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern und meinen Schwestern Khalida und Samira Sherzay bedanken, die mich sowohl fachlich als auch moralisch durch das ganze Studium begleitet haben. Ein besonderer Dank geht an meine Schwester Romilda Sherzay, die mich in jeder Phase meines Studiums unterstützt hat und sowohl in guten als auch schlechten Zeiten für mich da war.



# Zusammenfassung

## Hintergrund:

Die nichtinvasive Messung der arteriellen Gefäßparameter gewinnt in der Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen zunehmend an Bedeutung. Aus ihnen kann das Gefäßalter berechnet werden, aus dem die Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Endorganschäden abgeschätzt werden kann.

Das Ziel dieser Untersuchung war es, den Einfluss von kardiovaskulären Risikofaktoren auf den Unterschied zwischen chronologischem und biologischem Alter (Gefäßalter) bei Patienten mit arterieller Hypertonie zu untersuchen.

## Material und Methoden:

Die Datenerhebung dieser retrospektiven Querschnittsstudie erfolgte im Rahmen des strukturierten Schulungsprogrammes *herz.leben*. Eingeschlossen wurden PatientInnen mit einem Blutdruckwert von  $>160/95\text{mmHg}$  oder  $140/90\text{mmHg}$  und einem New Zealand Risk Score (NZRS) von  $\geq 15\%$ . Mithilfe des Vascular Explorers® wurden Daten der Pulswellenanalyse zur Berechnung des biologischen Alters erhoben. Es wurde der Unterschied zwischen chronologischem Alter und berechnetem Gefäßalter (als Maß zur Beschreibung des biologischen Alters) in Bezug auf die kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels deskriptiver und induktiver Statistik.

## Ergebnisse:

Es wurden 151 PatientInnen (58% weiblich) mit arterieller Hypertonie rekrutiert. Der Altersunterschied betrug im Schnitt zwei Jahre. Folgende Parameter waren signifikant mit einem höheren Gefäßalter assoziiert: Rauchen ( $p=0,022$ ), Cholesterin ( $p=0,009$ ), die Nichteinnahme von Calcium-Antagonisten ( $p=0,042$ ), Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) ( $p=0,011$ ) und Lipidsenkern ( $p=0,007$ ).

## Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen biologischem Gefäßalter und chronologischem Alter bei Hypertonikern, die rauchen und/oder bei

Hypercholesterinämie. Die Einnahme von Calciumantagonisten, TAH und Lipidsenkern war mit dem biologischen Alter negativ korreliert.

Aufgrund dieser Schlussfolgerung kann die Methode der Gefäßsteifigkeitsmessung im Rahmen des Schulungsprogrammes bei Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko angewandt werden. So können in Zukunft ein vorzeitiges Altern der Gefäße aber auch kardiovaskuläre Ereignisse durch eine frühzeitige Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren potentiell verzögert werden.

**Schlüsselwörter:**

Gefäßalter, chronologisches Alter, Pulswellengeschwindigkeit, arterielle Hypertonie, Augmentationsindex, zentraler Pulsdruck, arterielle Gefäßsteifigkeit, kardiovaskuläre Risikofaktoren

# Abstract

## Background:

The non-invasive measurement of the arterial vascular parameters becomes more important in the diagnostic of cardiovascular diseases. The calculation of the vascular age allows to estimate the probability of cardiovascular end-organ damage.

The aim of this study was to investigate the influence of cardiovascular risk factors on the difference between chronological and vascular age among patients with arterial hypertension.

## Method and material:

Data collection of this retrospective cross-sectional study was made within the structured educational program *herz.leben*. The criteria for inclusion in this study were a blood pressure more than 160/95 or 140/90 mmHg and an increased cardiovascular risk ( $\geq 15\%$  according to the New Zealand Risk Score). To determine the vascular age, parameter of the pulse wave analysis were measured with the Vascular Explorer®. The influence of cardiovascular risk factors on the differences between chronological and calculated vascular age (as a measure to describe the biological age) were examined. The resulting data was analyzed by descriptive and inductive statistics.

## Results:

A total of 151 patients with arterial hypertension (58% female) have been recruited. The comparison of the chronological and vascular age show on average a difference of two years. The results show a significant connection between increased vascular age and smoking ( $p=0,022$ ), cholesterol in total ( $p=0,009$ ), the intake of calcium channel blocker ( $p=0,042$ ), anti-platelet agents ( $p=0,011$ ) and statin therapy ( $p=0,007$ ).

## Conclusion:

The results of our study suggest that there is a significant difference between vascular age and chronological age in patients with arterial hypertension, who smoke and/or have a high level of blood cholesterol. The intake of calcium channel

blockers, anti-platelet agents and statin therapy were negatively correlated with the biological age.

Based on the conclusion, the measurement of the stiffness within the education program can be use as a preventive method in patients with an increased cardiovascular risk. In the future it can prevent an early vascular ageing and also cardiovascular endorgan damages by controlling the cardiovascular risk factors.

**key words:** vascular age, chronological age, pulse wave velocity, arterial hypertension, augmentation index, central pulse pressure, arterial stiffness, cardiovascular risk factors

# Inhaltsverzeichnis

|   |             |
|---|-------------|
| <b>DANKSAGUNGEN .....</b>   | <b>II</b>   |
| <b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>   | <b>IV</b>   |
| <b>ABSTRACT .....</b>   | <b>VI</b>   |
| <b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>                                     | <b>VIII</b> |
| <b>GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN .....</b>                                | <b>X</b>    |
| <b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>                                   | <b>XI</b>   |
| <b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>                                     | <b>XIII</b> |
| <b>1 EINLEITUNG .....</b>   | <b>1</b>    |
| <b>1.1 Arterielle Hypertonie .....</b>                              | <b>1</b>    |
| 1.1.1 Definition und Klassifikation .....                           | 1           |
| 1.1.2 Ätiologie und Pathogenese .....                               | 2           |
| 1.1.3 Epidemiologie und Prävalenz.....                              | 6           |
| 1.1.4 Symptome und Komplikationen der arteriellen Hypertonie .....  | 8           |
| 1.1.5 Diagnostik .....  | 9           |
| 1.1.6 Risikostratifizierung und kardiovaskuläres Gesamtrisiko ..... | 13          |
| 1.1.7 Therapie .....  | 16          |
| <b>1.2 Arterielle Gefäßsteifigkeit .....</b>                        | <b>20</b>   |
| 1.2.1 Aufbau und Funktion der arteriellen Gefäße.....               | 20          |
| 1.2.2 Physiologie und Pathophysiologie der Gefäßfunktion .....      | 21          |
| 1.2.3 Arteriosklerose und arterielle Gefäßsteifigkeit.....          | 23          |
| 1.2.4 Messparameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit.....           | 24          |
| 1.2.5 Das Gefäßalter und dessen Einflussfaktoren.....               | 29          |
| 1.2.6 Arterielle Gefäßsteifigkeit und Therapie.....                 | 31          |
| <b>1.3 Zielsetzung der Untersuchung .....</b>                       | <b>32</b>   |
| <b>2 MATERIAL UND METHODEN .....</b>                                | <b>33</b>   |
| <b>2.1 Patienten/-Innen und Studiendesign .....</b>                 | <b>33</b>   |
| <b>2.2 Datengewinnung .....</b>                                     | <b>33</b>   |
| <b>2.3 „herz.leben“-Schulungsprojekt.....</b>                       | <b>34</b>   |
| <b>2.4 herz.leben- Basic information sheet .....</b>                | <b>36</b>   |
| <b>2.5 Ablauf der Gefäßmessung.....</b>                             | <b>37</b>   |
| 2.5.1 Vascular Explorer® .....                                      | 38          |
| <b>2.6 Statistische Analyse.....</b>                                | <b>41</b>   |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| <b>3</b>   | <b>ERGEBNISSE</b>   | <b>43</b> |
| <b>3.1</b> | <b>Beschreibung des Patientenkollektivs- Baseline Daten</b>                       | <b>43</b> |
| 3.1.1      | Demographische Parameter  | 43        |
| 3.1.2      | Laborparameter  | 44        |
| 3.1.3      | Medikamente   | 45        |
| 3.1.4      | Symptome  | 46        |
| 3.1.5      | Endorganschäden   | 46        |
| 3.1.6      | Risikofaktoren/-verhalten   | 47        |
| 3.1.7      | Begleiterkrankungen   | 47        |
| <b>3.2</b> | <b>Das Gefäßalter</b>   | <b>48</b> |
| 3.2.1      | Beschreibung des Gefäßalters und des natürlichen Alters im Patientenkollektiv     | 48        |
| 3.2.2      | Korrelation zwischen Gefäßalter und Gefäßwandsteifigkeitsparameter                | 50        |
| <b>3.3</b> | <b>Bivariate Analyse</b>  | <b>53</b> |
| 3.3.1      | Korrelation zwischen den Laborparametern und dem Altersunterschied                | 53        |
| 3.3.2      | Zusammenhang zwischen „Altersunterschied“ und „Medikamente“                       | 54        |
| 3.3.3      | Zusammenhang zwischen „Altersunterschied“ und „Symptome“                          | 57        |
| 3.3.4      | Zusammenhang zwischen „Altersunterschied“ und „Endorganschäden“                   | 58        |
| 3.3.5      | Zusammenhang zwischen „Altersunterschied“ und „Risikofaktoren/-verhalten“         | 58        |
| 3.3.6      | Zusammenhang zwischen „Altersunterschied“ und „Begleiterkrankungen“               | 60        |
| <b>3.4</b> | <b>Multiple lineare Regressionsanalyse zur Vorhersage des Altersunterschiedes</b> | <b>61</b> |
| <b>4</b>   | <b>DISKUSSION</b>   | <b>62</b> |
| <b>4.1</b> | <b>Gefäßparameter</b>   | <b>62</b> |
| <b>4.2</b> | <b>Gefäßalter und Altersunterschied</b>   | <b>63</b> |
| <b>4.3</b> | <b>Parameter, die mit dem Altersunterschied assoziiert sind</b>                   | <b>63</b> |
| 4.3.1      | Calciumantagonisten   | 63        |
| 4.3.2      | Raucherstatus   | 64        |
| 4.3.3      | Gesamtcholesterin   | 64        |
| 4.3.4      | Thrombozytenaggregationshemmer  | 65        |
| 4.3.5      | Lipidsenker   | 66        |
| <b>4.4</b> | <b>Limitationen der Arbeit</b>  | <b>66</b> |
| <b>4.5</b> | <b>Schlussfolgerung und Ausblick</b>  | <b>67</b> |
|            | <b>ANHANG – FRAGEBOGEN („BASIC INFORMATION SHEET“)</b>                            | <b>69</b> |
| <b>5</b>   | <b>LITERATURVERZEICHNIS</b>   | <b>71</b> |

## Glossar und Abkürzungen

|                |   |
|----------------|---|
| ABI            | Ankle-Brachial-Index  |
| ABPM           | ambulante (24-Stunden-) Blutdruckmessung                      |
| (ao)AIx        | (aortaler) Augmentationsindex                                 |
| ANP            | atriales natriuretische Peptid                                |
| AP             | augmentation pressure   |
| ASCOT          | Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial                     |
| BMI            | Body-Mass-Index   |
| CAFE-Studie    | Conduit Artery Function Evaluation-Studie                     |
| cPP/aoPP       | zentraler Pulsdruck/aortaler Pulsdruck                        |
| CRP            | C-reaktives Protein   |
| ESC            | European Society of Cardiology                                |
| ESH            | European Society of Hypertension                              |
| HBPM           | häusliche Blutdruckmessung                                    |
| ISH            | isolierte systolische Hypertonie                              |
| MRT            | Magnetresonanztomographie                                     |
| NHANES         | National Health and Nutrition Examination Survey              |
| NO             | Stickstoffmonoxid   |
| NPRC           | Natriuretische Peptid Clearance Rezeptor                      |
| NYHA           | New York Heart Association                                    |
| ÖGH            | Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie             |
| OSAS           | obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom                             |
| PTT            | Pulse Transit Time  |
| (cf,ao,ba) PWV | (carotid-femoral, aortal, brachial-ankle) Pulse Wave Velocity |
| Q1             | 1. Quartil  |
| Q3             | 3. Quartil  |
| RAAS           | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System                           |
| $r_s$          | Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho                     |
| SCORE          | Systematic COronary Risc Evaluation                           |
| WHO            | World Health Organisation                                     |

## Abbildungsverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| <i>Abbildung 1: Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei Personen <math>\geq 20</math> Jahre (Daten basieren auf NHANES 2007-2010). Abbildung entnommen aus (37).....</i>   | <i>7</i>  |
| <i>Abbildung 2: SCORE-Chart (entnommen aus (48)) .....</i>  | <i>15</i> |
| <i>Abbildung 3: Risikostratifizierung in Abhängigkeit vom Hypertoniegrad und Risikofaktoren, asymptomatischen Endorganschaden oder Krankheit. Abbildung entnommen aus (2). .....</i>  | <i>16</i> |
| <i>Abbildung 4: Übersicht über die Indikation zur Einleitung einer antihypertensiven Therapie und/oder einer Lifestyle-Änderung. Abbildung entnommen aus (2). ....</i>  | <i>17</i> |
| <i>Abbildung 5: Kombinationsmöglichkeiten der Antihypertensiva. Abbildung entnommen aus (2). Rote Linie: Nicht empfohlene Kombination, schwarze gestrichelte Linie: mögliche Kombination (jedoch wenig durchgeführte Testverfahren), grüne gestrichelte Linie: sinnvolle Kombination (mit einigen Limitationen), grüne durchgezogenen Linie: bevorzugte Kombination .....</i> | <i>19</i> |
| <i>Abbildung 6: Darstellung der aortalen Druckkurve. P1= Blutdruckmaximum der primären vorwärtslaufenden Pulswelle, P2= Blutdruckmaximum der reflektierten Welle. (Abbildung entnommen aus (56)) .....</i>  | <i>21</i> |
| <i>Abbildung 7: Die Änderung der Druckkurve im Alter (Abbildung entnommen aus (57)).....</i>  | <i>22</i> |
| <i>Abbildung 8: Aortale Pulswellenkonfiguration a) bei jungen Menschen und bei b) alten Menschen. Abbildung entnommen aus (57). .....</i>   | <i>27</i> |
| <i>Abbildung 9: Das Rauchen beeinflusst neben dem Fettstoffwechsel auch die Nierenfunktion, die Insulinproduktion, entzündliche und oxidative Prozesse aber auch das Blutdrucksystem. Abbildung entnommen aus (96). .....</i>   | <i>31</i> |
| <i>Abbildung 10: Zusammenhang zwischen dem Alter und der Pulswellengeschwindigkeit (links) und des Augmentationsindex/Augmentationsdrucks (rechts). Abbildung entnommen aus (65). .....</i>   | <i>39</i> |
| <i>Abbildung 11: Visualisierung des Gefäßalters. 62-Jährige/r Patient/in mit einer Pulswellengeschwindigkeit von 10 m/s und einem Augmentationsindex von 29% hat ein Gefäßalter von 76 Jahren und damit ein vorgealtertes Gefäßsystem. Abbildung entnommen aus: <a href="http://www.enverdis.com/de/altersgraphen/">http://www.enverdis.com/de/altersgraphen/</a> .....</i>   | <i>40</i> |
| <i>Abbildung 12: : Verteilung des Patientenkollektivs in den verschiedenen BMI-Gruppen .....</i>  | <i>44</i> |
| <i>Abbildung 13: Korrelation zwischen natürlichem Alter und Gefäßalter.....</i>   | <i>49</i> |
| <i>Abbildung 14: Korrelation zwischen cfPWV und Gefäßalter; <math>r_s = 0,769</math> .....</i>  | <i>51</i> |

|   |           |
|---|-----------|
| <i>Abbildung 15: Korrelation zwischen aoAIx und Gefäßalter; <math>r_s=0,831</math> .....</i>  | <i>52</i> |
| <i>Abbildung 16: Korrelation zwischen aoPP und Gefäßalter; <math>r_s=0,621</math> .....</i>   | <i>53</i> |
| <i>Abbildung 17: Zusammenhang zwischen Gesamtcholesterin und Altersunterschied; <math>p=0,009</math>.....</i>   | <i>54</i> |
| <i>Abbildung 18: Boxplot zur Darstellung des Altersunterschiedes bei Einnahme und Nicht-Einnahme von Calciumantagonisten; <math>p=0,042</math>.....</i>             | <i>55</i> |
| <i>Abbildung 19: Boxplot zur Darstellung des Altersunterschiedes bei Einnahme und Nicht-Einnahme von Lipidsenker; <math>p=0,007</math>.....</i>                     | <i>56</i> |
| <i>Abbildung 20: Boxplot zur Darstellung des Altersunterschiedes bei Einnahme und Nicht-Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern; <math>p=0,011</math>.....</i> | <i>57</i> |
| <i>Abbildung 21: Boxplot zur Darstellung des Altersunterschiedes bei Nichtrauchern/Exrauchern und Rauchern; <math>p=0,022</math> .....</i>                          | <i>60</i> |

## Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| <i>Tabelle 1: Definition und Klassifikation der Blutdruckstufen (modifiziert nach (7)).</i>   | 2  |
| <i>Tabelle 2: Definition der Hypertonie. Tabelle modifiziert nach (2).</i>  | 10 |
| <i>Tabelle 3: Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs.</i>   | 43 |
| <i>Tabelle 4: Alter, Körpergröße und Gewicht bei Männern und Frauen. Angegeben sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung</i>   | 43 |
| <i>Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der Laborparameter; *Zielwert des LDL-Cholesterins abhängig vom KHK-Risiko</i>   | 45 |
| <i>Tabelle 6: Häufigkeiten der eingenommenen Medikamente</i>  | 46 |
| <i>Tabelle 7: Häufigkeiten der angegebenen Symptome</i>   | 46 |
| <i>Tabelle 8: Häufigkeiten der stattgefundenen Endorganschäden</i>  | 47 |
| <i>Tabelle 9: Häufigkeiten der Risikofaktoren</i>   | 47 |
| <i>Tabelle 10: Häufigkeiten der positiven, negativen und nicht vorliegenden Befunde bezogen auf die Begleiterkrankungen</i>   | 48 |
| <i>Tabelle 11: Beschreibung des natürlichen Alters, des Gefäßalters und des Altersunterschieds (Gefäßalter minus natürliches Alter) im Patientenkollektiv</i>   | 48 |
| <i>Tabelle 12: Häufigkeiten und Anzahl der Patienten in den Gruppen „Gefäßalter <math>\leq</math> natürliches Alter“. Definiert ist der Unterschied ab einem Altersunterschied von <math>\pm 2</math> Jahren.</i> | 49 |
| <i>Tabelle 13: Kreuztabelle zur Veranschaulichung der Verteilung der drei Kategorien „Gefäßalter <math>\leq</math> natürliches Alter“ bezogen auf das Geschlecht.</i>   | 50 |
| <i>Tabelle 14: Korrelation der Gefäßwandsteifigkeitsparameter mit dem Gefäßalter</i>  | 50 |
| <i>Tabelle 15: Korrelationskoeffizienten <math>r_s</math> (Spearman-Rho) und p-Werte der Laborparameter bei der Korrelation mit dem Altersunterschied</i>   | 54 |
| <i>Tabelle 16: Altersunterschiede, falls Medikamente eingenommenen („ja“) und nicht eingenommen („nein“); angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung</i>  | 55 |
| <i>Tabelle 17: Altersunterschiede, falls Medikamente eingenommenen („ja“) und nicht eingenommen („nein“); angegeben sind Median und erstes und drittes Quartil (Q1/Q3)</i>  | 56 |
| <i>Tabelle 18: Altersunterschiede bei Anwesenheit („ja“) und Abwesenheit („nein“) von Symptomen; angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung</i>   | 57 |

|   |           |
|---|-----------|
| <i>Tabelle 19: Altersunterschiede bei Anwesenheit („ja“) und Abwesenheit („nein“) von Schwindelattacken/Ohrensausen; angegeben sind Median und Q1/Q3.....</i>                               | <i>58</i> |
| <i>Tabelle 20: Altersunterschied bei stattgehabtem („ja“) und nicht stattgehabtem („nein“) Herzinfarkt/Bypass/Ballondilatation, angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung.....</i>   | <i>58</i> |
| <i>Tabelle 21: Altersunterschied bei vorhandener („ja“) und nicht bestehender („nein“) Herzinsuffizienz und ischämischer Insult, angegeben sind Median und Q1/Q3 ...</i>                    | <i>58</i> |
| <i>Tabelle 22: Altersunterschiede bezogen auf „Risikofaktoren/-verhalten“; angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung .....</i>   | <i>59</i> |
| <i>Tabelle 23: Altersunterschiede bezogen auf Risikofaktoren/-verhalten; angegeben sind Median und Q1/Q3;* n=2-Angabe von Quartilen nicht möglich, angegeben ist der Durchschnitt .....</i> | <i>59</i> |
| <i>Tabelle 24: Altersunterschiede bei negativem, positivem und nicht vorliegendem Befund der Begleiterkrankungen; angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung; *n=1 .....</i>          | <i>60</i> |
| <i>Tabelle 25: Lineare Regressionsanalyse zur Vorhersage des Altersunterschiedes durch den Lipidsenker .....</i>  | <i>61</i> |

# 1 Einleitung

Trotz abnehmender Tendenz gehören Herz-Kreislauf-Erkrankungen neben den Krebserkrankungen mit einem Anteil von 43% zu den häufigsten Todesursachen in Österreich (1). Aufgrund dieser Beobachtung ist es wichtig den Schwerpunkt auf Diagnostik und Früherkennung von Erkrankungen zu setzen, die das Herz und die Gefäße betreffen. Im Jahre 2007 wurde erstmals in den ESC-Guidelines die Messung der Pulswellengeschwindigkeit zur kardiovaskulären Risikostratifizierung aufgenommen. Die Gefäßsteifigkeitsmessung, insbesondere die Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit, stellt einen wesentlichen Teil für die Ermittlung des kardiovaskulären Risikos dar (2). Für eine erfolgreiche Therapie und Vermeidung einer weiteren Schädigung des Gefäßsystems und vor allem einer Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren ist die anschauliche Visualisierung der Ergebnisse häufig hilfreich. Dazu ist die Bestimmung des Gefäßalters mittels arterieller Gefäßsteifigkeitsmessung geeignet, die auf den Zustand des Gefäßsystems zurückschließen lässt (3).

Ein wesentlicher Einflussfaktor auf die Gefäßsteifigkeit ist die arterielle Hypertonie, die vermehrt im Alter vorzufinden ist. Die Hypertonie und die arterielle Gefäßsteifigkeit beeinflussen einander gegenseitig, sodass ein erhöhter Blutdruck mit einem Umbau der Arterienwände und somit Versteifung einhergeht. Umgekehrt führt eine morphologische Veränderung der Arterienwand zu einem allmählich steigenden Blutdruck (4). Diese beiden zentralen Punkte sollen im Folgenden näher beleuchtet werden.

## **1.1 Arterielle Hypertonie**

### **1.1.1 Definition und Klassifikation**

Laut der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH) und ebenso der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) spricht man bei einer Ordinationsmessung ab einem systolischen Blutdruckwert von 140mmHg und/oder ab einem diastolischen Blutdruckwert von 90mmHg von einer arteriellen Hypertonie (2, 5). Dieser Wert zur Definition der Hypertonie findet sich nicht nur in den ESH/ESC-Guidelines, sondern schlägt sich auch in den US-amerikanischen Guidelines nieder (6). Die

Tabelle 1 zeigt die Klassifikation der Blutdruckstufen in „optimal“, „normal“ und „hoch normal“. Wird der normale Blutdruckbereich überschritten, so spricht man von einer arteriellen Hypertonie, die wiederum in drei Grade eingeteilt wird. Zusätzlich wird die isolierte systolische Hypertonie (ISH) definiert (Blutdruck >140/<90mmHg), die sich gehäuft im hohen Alter entwickelt.

Die in der Klassifikation aufgeführten Schwellenwerte dienen der Einschätzung der Dringlichkeit, therapeutische Maßnahmen einzuleiten und dürfen nicht als fixe Werte gesehen werden. Die Indikation zur Blutdrucksenkung sollte keineswegs allein aufgrund der Höhe des Blutdrucks gestellt werden. Vielmehr sollte laut WHO das kardiovaskuläre Gesamtrisiko mitberücksichtigt werden (7).

| <b>Kategorie</b>                        | <b>Systolisch<br/>(in mmHg)</b> |          | <b>Diastolisch<br/>(in mmHg)</b> |
|---|---------------------------------|----------|----------------------------------|
| <b>Optimal</b>                          | <120                            | und      | <80                              |
| <b>Normal</b>                           | 120-129                         | und/oder | 80-84                            |
| <b>Hoch normal</b>                      | 130-139                         | und/oder | 85-89                            |
| <b>Grad-1-Hypertonie</b>                | 140-159                         | und/oder | 90-99                            |
| <b>Grad-2-Hypertonie</b>                | 160-179                         | und/oder | 100-109                          |
| <b>Grad-3-Hypertonie</b>                | ≥180                            | und/oder | ≥110                             |
| <b>Isolierte systolische Hypertonie</b> | ≥140                            | und      | <90                              |

**Tabelle 1:** Definition und Klassifikation der Blutdruckstufen (modifiziert nach (7)).

### 1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die arterielle Hypertonie lässt sich ätiologisch in zwei Gruppen klassifizieren.

Die primäre (essentielle) Hypertonie macht mit 95% die häufigste Hypertonieform aus und beruht auf multifaktoriellen Ursachen. Faktoren wie Stress, Nikotin- und Alkoholkonsum, Übergewicht, Kochsalzkonsum, die mangelnde körperliche Aktivität aber auch die genetische Prädisposition, das Alter und das Geschlecht können zur Ausbildung einer primären Hypertonie führen (8).

Die Ursache für eine mitunter schwer behandelbare Hypertonie kann in der **individuellen Veranlagung** der Menschen gesucht werden. Ein Zusammenhang

zwischen Mutationen in blutdruckregulierenden Genen und der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie konnte 1992 durch Jeunemaitre et al. gezeigt werden. Er wies einen signifikanten Zusammenhang zwischen der gemessenen Plasmakonzentration des Angiotensinogens und der arteriellen Hypertonie nach, welches auf unterschiedliche molekulare Varianten des Angiotensinogen-Gens basiert (9). Auch genetisch bedingte Veränderungen nahe des ACE-Gens haben in einer in Minnesota durchgeführten Studie gezeigt, dass diese Variationen zu Blutdruckschwankungen geführt haben (10). Anhand einer Familien- und Zwillingsstudie konnte gezeigt werden, dass der Bluthochdruck vererbbar ist (11). Bei Patienten mit arterieller Hypertonie kann man daher häufig eine positive **Familienanamnese** beobachten. Einen positiven Zusammenhang konnte man zwischen Eltern mit einem erhöhten Blutdruck und deren leiblichen Kindern feststellen, während adoptierte Kinder keinen signifikant hohen Blutdruck aufwiesen (12).

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor zur Entstehung einer Hypertonie stellt das **Übergewicht** dar. Die Hyperinsulinämie bei übergewichtigen Menschen führt dazu, dass der Natriuretische Peptid Clearance Rezeptor (NPRC) auf den Adipozyten vermehrt exprimiert wird. Dieser baut das atriale natriuretische Peptid (ANP) auf, welches normalerweise bei einem erhöhten Blutvolumen vom Herzen ausgeschüttet wird und zur Blutdrucksenkung führt. Bei einer Inaktivierung dieses Peptids bleibt dieser Mechanismus aus und der Blutdruck steigt (13). Weiters kann die Insulinresistenz bei übergewichtigen Menschen zu einer erhöhten renalen Natriumresorption, einer übersteigerten Aktivität des sympathischen Nervensystems und zu einer Proliferation der glatten Muskulatur in den Gefäßwänden führen. All diese Mechanismen führen zu einem erhöhten Blutdruck (14).

Die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie ist außerdem beim exzessiven **Alkoholkonsum** zu beobachten. Der regelmäßige Konsum von mehr als 25 g Alkohol täglich kann das Risiko eine Hypertonie zu entwickeln um 40% erhöhen (15). Ein geringer Alkoholkonsum hat allerdings einen protektiven Effekt und senkt das artherosklerotische Risiko. Der optimale Grenzwert für Hypertoniker liegt für Frauen bei 10g pro Tag und für Männer bei 10-20g pro Tag (16).

Ein erhöhter **Kochsalzkonsum** ist nicht nur mit einer Erhöhung des Blutdrucks vergesellschaftet, sondern erhöht auch insgesamt das Risiko an kardiovaskulären

Erkrankungen und Schlaganfall zu erkranken (17, 18). In der 1988 durchgeführten INTERSALT-Studie konnte ein direkter Zusammenhang zwischen einem erhöhten Salzkonsum und der Hypertonie beobachtet werden. Eine Erhöhung der Salzzufuhr von 6g/Tag über 30 Jahre erhöht den systolischen Blutdruck um 9mmHg (19). Osmotische Verhältnisse können als mögliche Erklärung für diese Beobachtung herangezogen werden. Der erhöhte Natriumanteil hält das Wasser im Körper zurück und erhöht somit das Blutvolumen und damit auch das Herzzeitvolumen. Eine weitere Erklärung ist der zunehmende Tonus der glatten Muskelzellen in den Gefäßen, der durch eine erhöhte intrazelluläre Natriumkonzentration zustande kommt (20). 2013 konnte gezeigt werden, dass ein langzeitiger moderater Salzkonsum sowohl bei hypertensiven als auch bei normotensiven Personen einen signifikanten Blutdruckabfall zur Folge hat (21). Der bisher tägliche Konsum von 10g täglich sollte laut WHO auf weniger als 5g pro Tag reduziert werden, um bei Hypertonikern eine Blutdrucksenkung von 5 mmHg zu erzielen und das Auftreten von Schlaganfällen und weiteren kardiovaskulären Erkrankungen vorbeugen zu können (22, 23).

Die Mitwirkung **psychosozialer Faktoren** kann an der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie eine wichtige Rolle spielen. Es konnte gezeigt werden, dass die Erwerbstätigen, die einem erhöhtem Stress ausgesetzt waren, einen um 11mmHg höheren systolischen und 7mmHg höheren diastolischen Wert hatten, als erwerbstätigen Personengruppen, bei denen der Stressfaktor nicht vorhanden war (24). Erklären kann man diese Beobachtung mit einer gesteigerten Sympathikusaktivität und der vermehrten Ausschüttung des Stresshormons Noradrenalin, bei denen ein positiver Zusammenhang zum erhöhten Blutdruck festgestellt werden konnte (25).

Ein weiterer Risikofaktor zur Entstehung einer arteriellen Hypertonie ist der **Bewegungsmangel**. Bei einer regelmäßigen körperlichen Aktivität von 30 Minuten pro Tag kann eine Reduktion des systolischen Blutdrucks von 4-9 mmHg erreicht werden (8). Die Senkung des Blutdrucks basiert auf der Vasodilatation der Blutgefäße. Aufgrund des hohen Blutflusses während des Ausdauersports kommt es zu erhöhten Scherbewegungen in der Gefäßwand und damit zur erhöhten Sekretion von NO aus den Endothelzellen der Intima (26).

Das **Rauchen** gehört zu den großen Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen und spielt damit eine wichtige Rolle bei der Entwicklung einer

Hypertonie (27). Unmittelbar nach dem Rauchen einer Zigarette kann man einen Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz beobachten, der länger als 15 Minuten anhält (28). Diese Veränderung lässt sich auf die Stimulation des sympathischen Nervensystems zurückführen, die hierbei aktiviert wird. Eine gesteigerte Aktivität lässt sich auf die periphere adrenerge Stimulation und einem Verlust des Baroreflexes zurückführen. Begleitend zur hohen Herzfrequenz kann man eine erhöhte Plasmakatecholaminkonzentration feststellen (29). Die Prävention kardiovaskulärer Endorganschäden wie Schlaganfall, Herzinfarkt und peripherer Gefäßerkrankung kann hier am besten durch das Unterlassen des Rauchens erreicht werden (30, 31).

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 5-10% stellt die sekundäre Hypertonie eine seltene Form dar. Bei einer sekundären Hypertonie spricht man von einem erhöhten Blutdruck, der im Rahmen von Grundkrankheiten auftritt und durch die Behandlung der Grundkrankheit therapiert werden kann. Eine der wesentlichen Differentialdiagnosen der sekundären Hypertonie stellt die Pseudohypertonie bzw. Pseudoresistenz dar, die durch fehlerhafte Messtechniken entstehen und am besten mittels genauer Anamnese und 24-Stunden-Blutdruckmessung aber auch durch das Dippingverhalten in der Nacht ausgeschlossen werden kann (32).

Ein Hinweis für das Vorliegen einer sekundären Hypertonie ist das Auftreten im jungen Alter (<30 Jahre) bei negativer Familienanamnese und Fehlen von Risikofaktoren. Habituelle Faktoren wie Adipositas bei resistenter Hypertonie können auf ein obstruktives Schlafapnoesyndrom oder hormonellen Erkrankungen hinweisen. Ein nächtliches Non-Dipping kann mit der 24-Stunden-Blutdruckmessung eine Erhärtung der Diagnose ermöglichen.

Während bei Erwachsenen renoparenchymatöse und –vaskuläre Ursachen in Frage kommen, muss man bei Kindern zusätzlich an die Aortenisthmusstenose denken (33).

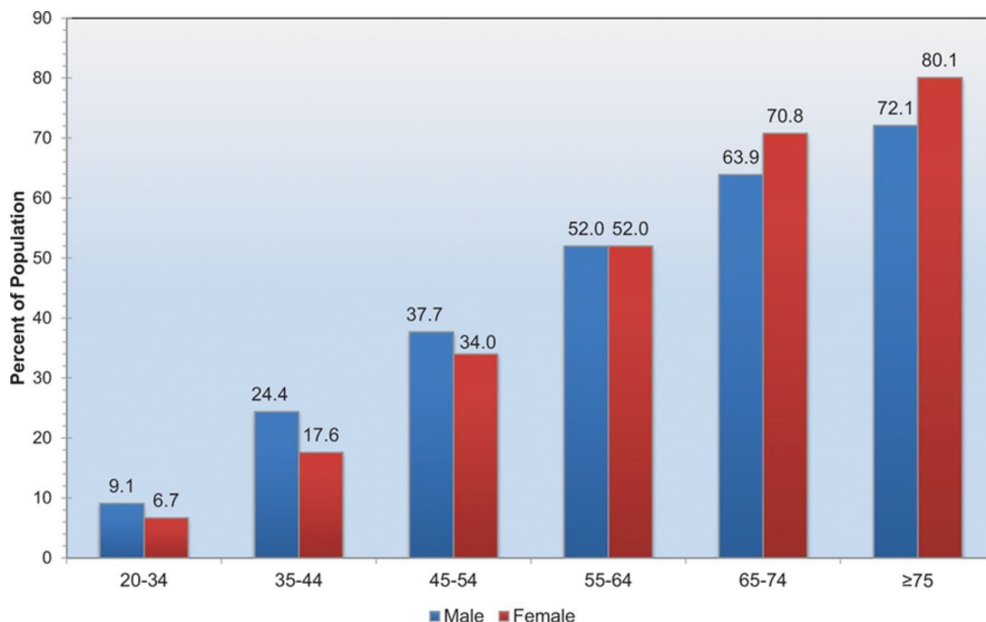
Mögliche Ursachen der sekundären Hypertonie (33):

- obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS): Das OSAS wird hervorgerufen durch eine erhöhte sympathische Aktivität und eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems infolge nächtlicher Hypoxie
- Medikamente
  - NSAR, Kortison
  - Orale Kontrazeptiva
  - Antidepressiva (Venlafaxin und Monoaminoxidase Hemmer)
  - Immunsuppressiva (Cyclosporin A)
  - VEGF-Hemmer (Bevacizumab), Tyrosin-Kinase-Hemmer
- Niere:
  - Parenchymatöse Erkrankungen
  - Vaskuläre Erkrankungen: fibromuskuläre Dysplasie bei Kindern und Jugendlichen, Atherosklerose der Nierenarterie bei Erwachsenen
- Endokrin:
  - Primärer Hyperaldosteronismus: Aldosteronproduzierende Adenome, idiopathischer Hyperaldosteronismus, idiopathische adrenale Hyperplasie
  - Cushing-Syndrom
  - Hypo-/Hyperthyreoidismus
  - Phäochromozytom
- Aortenisthmusstenose: Ein Verschluss der Aorta im Bereich des Ligamentum arteriosum könnte zu einer arteriellen Hypertonie und einer Abschwächung des Pulses in den Arteriae femorales führen. Anamnestisch angegebene Kopfschmerzen, kalte Füße und Beinschmerzen während Belastung können hinweisend auf eine Stenose sein.

### 1.1.3 Epidemiologie und Prävalenz

Laut der Global Burden Disease Study 2010 stellt die Hypertonie die höchste Gefahr für die Gesundheit dar (34). Als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die hohe kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zeigt die arterielle Hypertonie eine hohe Prävalenz von 30-45% in der europäischen Allgemeinbevölkerung (2). Dabei beträgt die Prävalenz der 35- bis 44-jährigen 27% und steigt bei den 65- bis 74-

jährigen auf das knapp Dreifache an und steigt somit kontinuierlich mit dem Alter an (35). Diesen drastischen Anstieg der Hypertonieprävalenz kann man mit der Versteifung der Arterien erklären, welche im hohen Alter physiologischerweise auftritt. Während der systolische Blutdruck kontinuierlich ansteigt, nimmt der diastolische Blutdruck ab dem 55. Lebensjahr immer mehr ab. Folglich nimmt der Pulsdruck immer weiter zu, sodass daraus die im Alter häufig auftretende isolierte systolische Hypertonie resultiert (36). Mittels Mortalitätsraten der Schlaganfälle konnte schlussfolgernd eine abnehmende Tendenz der Hypertonieprävalenz in den westlichen europäischen Ländern und eine zunehmende Tendenz in den östlichen Ländern beobachtet werden (7). Auch innerhalb des Geschlechts kann man Unterschiede in der Prävalenz erkennen. Die Abbildung 1 veranschaulicht die altersabhängige Prävalenz bei Männern und Frauen. Laut NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) liegt die Prävalenz bei Männern bis zur fünften Lebensdekade deutlich höher als bei Frauen. Im Alter von 55 bis 64 Jahren ist die Prävalenz sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit 52% gleich hoch. Ab der fünften Lebensdekade steigt die Prävalenz bei den Frauen jedoch deutlich an und liegt mit der Prozentzahl höher als die der Männer. Von der vierten Lebensdekade bis zur siebten Lebensdekade verdreifacht sich die Hypertonieprävalenz bei den Männern und vervierfacht sich bei den Frauen (37).



**Abbildung 1:** Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei Personen  $\geq 20$  Jahre (Daten basieren auf NHANES 2007-2010). Abbildung entnommen aus (37).

### 1.1.4 Symptome und Komplikationen der arteriellen Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist eine chronische Erkrankung, die sich über viele Jahre entwickelt, anfangs symptomlos ist und später nur durch unspezifische Symptome bemerkbar wird. Aus diesem Grund wird sie auch als „the silent killer“ bezeichnet. Da die Hypertonie in den Frühstadien zu keiner beträchtlichen Einschränkung des Alltags führt, wird eine Diagnose umso schwieriger, was jedoch den Stellenwert der regelmäßigen Blutdruckmessung in den Vordergrund rücken lässt. Frühe Zeichen der arteriellen Hypertonie können mit morgendlichen Kopfschmerzen und/oder Schwindel behaftet sein. Das Schnarchen im Zusammenhang mit einer Adipositas und das Vorhandensein eines Schlaf-Apnoe-Syndroms können eine Hypertonie nicht ausschließen. Die Patienten klagen bei immer weiter ansteigenden Blutdruckwerten neben Kopfschmerzen und Schwindel über Sehstörungen, Tachykardie, Schwitzen, Dyspnoe und Herzrhythmusstörungen (38).

Bei einem akuten Ansteigen des systolischen Blutdruckwertes auf  $\geq 220\text{mmHg}$  und/oder des diastolischen Blutdruckwertes auf  $\geq 120\text{mmHg}$  spricht man von einem hypertensiven Notfall. Dieser Notfall ist nicht nur durch den enorm erhöhten Blutdruck charakterisiert, sondern weist zusätzliche Organschäden auf. Die Symptomatik ist in diesem Akutfall von Angina pectoris, Übelkeit, Epistaxis, Dyspnoe und neurologischen Zeichen wie Kopfschmerzen und Benommenheit geprägt. Bei Fehlen der Organschäden spricht man von einer hypertensiven Krise. (39).

Bei lang andauernder, unbehandelter Hypertonie kann es zu kardiovaskulären, retinalen, renalen und zerebrovaskulären Folgeschäden kommen. Bei der Entstehung dieser Endorganschäden spielt hierbei nicht nur die Druckerhöhung in den Gefäßen eine Rolle, sondern auch die erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems und das Renin-Angiotensin-System konnten als Ursache für Endorganschäden beschrieben werden (40). Die hypertensiven Vaskulopathien können sich in Stenosen und Aneurysmata bemerkbar machen, die auch zur Aortendissektion führen können. Unter diese Kategorie fällt ebenso die Gefäßsteifigkeit, die durch die arterielle Hypertonie beziehungsweise Alterungsvorgänge verursacht wird und mittels Pulswellenanalyse detektiert werden kann. Die Hypertonie kann im Herzen multiple Schäden hervorrufen (41).

Ein wichtiger Risikofaktor für eine Vorhofflimmerarrhythmie stellt die linksventrikuläre Hypertrophie dar, die im Spätstadium zur systolischen und diastolischen Herzinsuffizienz führen kann (42). Der Goldstandard zur Diagnosestellung ist die Untersuchung mittels der Echokardiographie (2). Die Vorhofflimmerarrhythmie kann wiederum selbst zu kardialen Embolien und im ausgeprägten Fall zum plötzlichen Tod führen (41). Das Gehirn gehört neben Herz und Gefäßen ebenfalls zu den Organen, die durch die hohen Druckverhältnisse geschädigt werden kann. Die unbehandelte Hypertonie ist hierbei der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten von vaskulärer Demenz und Schlaganfall (43, 44). Ist eine Hypertonie diagnostiziert, so besteht ein erhöhtes Risiko einen Schlaganfall zu erleiden. Die vaskuläre Demenz entwickelt sich nach einer langjährig bestehenden Hypertonie und weist im MRT lakunäre Läsionen der weißen Substanz auf (45). In der Niere verursacht die Hypertonie eine progredient verlaufende Verschlechterung der Nierenfunktion (46). Die hypertensive Nephropathie entwickelt sich in einem nächsten Schritt zu einer chronischen Niereninsuffizienz, die bis zum totalen Nierenversagen führen kann. Eine Messung der Kreatinin- und Albuminkonzentration im Harn aber auch die Erfassung der glomerulären Filtrationsrate sind hier die entscheidenden Parameter zur frühzeitigen Erfassung der Nierenfunktion. Das Vorliegen einer Mikroalbuminurie (30-300mg/d) und/oder einer Proteinurie kann die Prognose deutlich verschlechtern (2).

### **1.1.5 Diagnostik**

Das Ziel der Diagnostik ist es zunächst den Verdacht auf das Bestehen einer Hypertonie zu erhärten aber auch den auslösenden Faktor für eine mögliche sekundäre Hypertonieform zu finden. Durch die Diagnostik soll das kardiovaskuläre Gesamtrisiko erfasst werden und mithilfe einer erweiterten Diagnostik die Detektion von Endorganschäden ermöglicht werden.

#### **1) Blutdruckmessung:**

Zur Diagnose der arteriellen Hypertonie wird in erster Linie der Praxisblutdruck herangezogen. Die Messung erfolgt in Ruhe am Oberarm. Dabei wird die Manschette dem Oberarmumfang angepasst, bevor es zur Messung kommt. Es ist

wichtig mindestens zwei Messungen an zwei unterschiedlichen Untersuchungstagen durchzuführen (2). Für weitere spezifische Fragestellung und zur Erhärtung der Diagnose empfiehlt die ÖGH eine ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABDM). Eine alternative Methode zur Langzeitblutdruckmessung stellt die häusliche Blutdruckmessung (HBDM) dar, die ergänzend zum ABDM hilfreiche Informationen über den Blutdruck und Endorganschäden liefert. Hierbei wird der Mittelwert aus 30 Messungen ermittelt. Dieser Wert sollte nicht über 135mmHg/85mmHg liegen (siehe Tabelle 2). Aufgrund der hohen Anzahl an Messungen, die bei einem ABDM im regelmäßigen Abstand innerhalb der 24 Stunden erfolgen, kann auch die maskierte Hypertonie aufgedeckt werden (5). Es konnte auch gezeigt werden, dass sich die ambulante Blutdruckmessung zur Erfassung des kardiovaskulären Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos besser eignet (47). Der Vorteil dabei ist, dass störende Faktoren wie der Weißkitteleffekt verhindert werden und somit repräsentative Werte geliefert werden können. Aus diesem Grund liegen die Grenzwerte hierbei viel niedriger als die Werte für den Praxisblutdruck (2). In den ESC/ESH-Guidelines sind die Grenzwerte für den Praxisblutdruck und dem praxisunabhängigen Blutdruck festgehalten, die in der Tabelle 2 dargestellt sind:

| <b>Kategorie</b>            | <b>Systolischer Blutdruck (mmHg)</b> |          | <b>Diastolischer Blutdruck (mmHg)</b> |
|-----------------------------|--------------------------------------|----------|---------------------------------------|
| <b>Praxisblutdruck</b>      | ≥140                                 | und/oder | ≥90                                   |
| <b>24-Stunden-Blutdruck</b> | ≥130                                 | und/oder | ≥80                                   |
| <b>häuslicher Blutdruck</b> | ≥135                                 | und/oder | ≥85                                   |

**Tabelle 2:** Definition der Hypertonie. Tabelle modifiziert nach (2).

Insbesondere bei Verdacht auf eine maskierte Hypertonie oder einem Praxishochdruck sollte eine ABPM durchgeführt werden. Weitere Indikationen für die Durchführung der ABPM sind die breite Streuung der Blutdruckwerte im Rahmen einer Praxisblutdruckmessung, die Identifizierung eines Weißkitteleffektes, bei Bestehen einer lageabhängigen oder durch Medikamenten

hervorgerufenen Hypotension und das Erkennen einer therapieresistenten Hypertonie (2).

Neben der Blutdruckmessung müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um eine Hypertonie zu diagnostizieren, mögliche Endorganschäden aufzudecken und das kardiovaskuläre Gesamtrisiko beurteilen zu können. Die Basisdiagnostik besteht demzufolge aus einer Anamnese, der klinisch-physikalischen Untersuchung, einem Laborbefund und einer abschließenden apparativen Diagnostik (2).

## **2) Anamnese (2):**

Die Eigen- und Familienanamnese soll in erster Linie das Bestehen weiterer kardiovaskulärer Erkrankungen und Risikofaktoren erfassen, da ihre Anwesenheit die Prognose deutlich verschlechtert. Folgende Punkte sind wichtig für das Erstellen eines kardiovaskulären Gesamtrisikoprofils:

- Dauer und Höhe der Blutdruckwerte
- Hinweise für das Bestehen einer sekundären Hypertonie: Positive Familienanamnese bezüglich Endorganschäden wie Schlaganfall, Herzinsuffizienz; Symptome wie Kopfschmerzen, Palpitationen, Sehstörungen, Schweißausbrüche, Angst; Bestehen einer drogen- und medikamenteninduzierten Hypertonie
- Bestehen einer Hyperlipoproteinämie, eines Diabetes mellitus und weiteren kardiovaskulären Erkrankungen
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren: Nikotinabusus, Ernährung, Übergewicht, körperliche Inaktivität, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom und Schnarchen, Geburtsgewicht
- Symptome kardiovaskulärer Erkrankungen
- Antihypertensive Medikation

## **3) Körperliche Untersuchung (2):**

Die körperliche Untersuchung ermöglicht es spezifische Zeichen für das Vorliegen einer sekundären Hypertonie, eines Endorganschadens oder eines Übergewichts zu erkennen und so die Diagnose zu bestätigen. Beispiele hierfür sind:

- Bauchumfang (Normalwert: Männer <102 cm, Frauen <88 cm), Body-Mass-Index
- Sekundäre Hypertonie: Morbus Cushing, polyzystische Nierenerkrankung, Aortenisthmusstenose
- Herzgeräusche
- Auskultation von Strömungsgeräuschen über Arterien (Aorta, A. carotis, A. femoralis)
- Tasten der Pulse: Ausschluss bzw. Bestätigung einer Arrhythmie
- Herzfrequenz in Ruhe bestimmen: eine hohe Herzfrequenz geht mit einem erhöhten Risiko für eine Herzerkrankung einher

#### **4) Labor (2):**

Folgende Laborparameter sollten im Rahmen einer Basisdiagnostik bestimmt werden:

- Nierenparameter: Serumkreatinin und eGFR
- Lipidstatus: Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyceride
- Blutbild mit Hämatokrit und Hämoglobin
- Harnsäure
- Elektrolyte: Natrium, Kalium
- Nüchternblutzucker und HbA1c (vor allem bei Verdacht auf Diabetes mellitus)
- Harnanalyse: Teststreifen und Sediment, Albuminkonzentration

#### **5) Apparative Diagnostik (2):**

Die apparative Diagnostik ermöglicht in Anlehnung an die vorherigen Untersuchungen und Befunden die Suche nach subklinischen Organschäden:

- Herz:
  - EKG bei Linksherzhypertrophie, linksatriale Dilatation, Arrhythmie
  - Langzeit-EKG bei Verdacht auf Arrhythmien; Belastungs-EKG bei Verdacht auf Myokardischämie
  - Echokardiographie: Bestätigen der EKG- Befunde und Erfassung des kardiovaskulären Risikos

- Gefäße:
  - Messung der Pulswellengeschwindigkeit zur Erfassung der Steifigkeit der Arterien
  - Ankle-Brachial-Index bei Verdacht auf eine periphere Verschlusskrankheit
  - Karotis-Intima-media- Dicke mittels Ultraschall der Halsgefäße
- Niere:
  - Urinproteinausscheidung mittels Teststreifen
  - Serumkreatinin und eGFR zur Beurteilung der Nierenfunktion
  - Albuminurie
- Auge:
  - Fundoskopie bei hypertensiver Retinopathie

### **1.1.6 Risikostratifizierung und kardiovaskuläres Gesamtrisiko**

Die Dringlichkeit einer Behandlung orientierte sich anfangs an der Höhe der Blutdruckwerte. Es stellte sich allerdings schnell heraus, dass neben dem Blutdruck weitere Risikofaktoren für die Entstehung kardiovaskulärer Ereignisse verantwortlich sind und deshalb das gesamte kardiovaskuläre Risiko ermittelt werden muss. Eine Risikostratifizierung als ein Teil der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen ermöglicht somit die Entscheidung für den Behandlungszeitpunkt. Es ermöglicht einen genaueren Behandlungsplan, der sich bei Patienten mit unterschiedlichen Risikoklassen unterscheidet (2).

Mittlerweile existieren viele Risiko-Algorithmen zur Erfassung des kardiovaskulären Gesamtrisikos. Einer dieser Algorithmen ist der Framingham Risiko Score, der auf Daten der Framingham-Studie basiert. Er schätzt das 10-Jahres Risiko für das Entstehen einer koronaren Herzerkrankung ein und berücksichtigt neben dem Alter, das Geschlecht, dem Raucherstatus auch das Gesamt- und HDL-Cholesterin, den systolischen Blutdruck und die antihypertensive Medikation (48). Allerdings lässt sich diese Art von Risikostratifizierung nicht auf die europäische Bevölkerung übertragen, da man sich schnell einig war, dass es zu einer Fehleinschätzung des kardiovaskulären Risikos kommt (49). Seit 2003 wurde in den europäischen Guidelines für

Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen der ESC-SCORE (Systematic COronary Risc Evaluation) zur Einschätzung des Gesamtrisikos empfohlen (siehe Abbildung 2). Er beschreibt das Risiko in den nächsten zehn Jahren an einem tödlichen atherosklerotischen Ereignis wie Herzinfarkt, Schlaganfall und Aortenaneurysma zu sterben. Bei dieser Risikoeinschätzung fließen folgende Faktoren mit ein: Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Gesamtcholesterin und der systolische Blutdruck. Die Grundlage dieses SCORE-Systems stellte das SCORE-Projekt dar, das sich aus zwölf prospektiven europäischen Kohortenstudien zusammensetzt. Es existieren zwei Versionen der SCORE-Tabelle, die das Risiko für Hochrisikoländer und Niedrigrisikoländer unabhängig voneinander angibt. Im Gegensatz zur Framingham Risiko Score, der 30 bis 75-Jährige in die Einschätzung einschließt, ist im SCORE-System das Alter nur auf 40 bis 65-Jährige beschränkt. Allerdings ist zu beachten, dass die SCORE-Tafeln nur für asymptotische Hypertoniker geeignet sind, die an keiner kardiovaskulären Erkrankung, Diabetes mellitus oder chronischen Nierenerkrankung leiden. Für die Patienten mit den zuletzt genannten Erkrankungen ist keine Risikoeinschätzung erforderlich, da sie automatisch in die Risikogruppe „sehr hoch“ bis „hoch“ eingestuft werden (48).



Abbildung 2: SCORE-Chart (entnommen aus (48))

Mithilfe der SCORE-Tafeln, den Risikofaktoren, asymptotischen Organschäden, kardiovaskulären und renalen Erkrankungen ist es möglich, das Risiko für die 10-Jahres Mortalität zu bestimmen. Die Abbildung 3 zeigt die Unterteilung des Risikos in vier Klassen in Abhängigkeit vom Blutdruck (48).

- Sehr hoch (SCORE  $\geq 10\%$ )
- Hoch (SCORE  $\geq 5\%$ -  $< 10\%$ )
- Mäßig erhöht (SCORE  $\geq 1\%$ -  $< 5\%$ )
- Leicht erhöht (SCORE  $< 1\%$ )

| Other risk factors,<br>asymptomatic organ damage<br>or disease | Blood Pressure (mmHg)                      |   |   |                                       |
|--|--|---|---|---------------------------------------|
|  | High normal<br>SBP 130–139<br>or DBP 85–89 | Grade 1 HT<br>SBP 140–159<br>or DBP 90–99 | Grade 2 HT<br>SBP 160–179<br>or DBP 100–109 | Grade 3 HT<br>SBP ≥180<br>or DBP ≥110 |
| No other RF  |  | Low risk                                  | Moderate risk                               | High risk                             |
| 1–2 RF   | Low risk                                   | Moderate risk                             | Moderate to high risk                       | High risk                             |
| ≥3 RF  | Low to Moderate risk                       | Moderate to high risk                     | High Risk                                   | High risk                             |
| OD, CKD stage 3 or diabetes                                    | Moderate to high risk                      | High risk                                 | High risk                                   | High to very high risk                |
| Symptomatic CVD, CKD stage ≥4 or diabetes with OD/RFs          | Very high risk                             | Very high risk                            | Very high risk                              | Very high risk                        |

BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DBP = diastolic blood pressure; HT = hypertension; OD = organ damage; RF = risk factor; SBP = systolic blood pressure.

**Abbildung 3:** Risikostratifizierung in Abhängigkeit vom Hypertoniegrad und Risikofaktoren, asymptomatischen Endorganschaden oder Krankheit. Abbildung entnommen aus (2).

Es ist auch bekannt, dass die arterielle Gefäßsteifigkeit mit dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen einhergeht. In einer Metaanalyse konnte der Vorhersagewert der Steifigkeit für kardiovaskuläre Erkrankungen gezeigt werden, allerdings fehlt hierbei noch die Evidenz, sodass die Risikostratifizierung nicht allein aufgrund dieser erfolgen kann (48, 50).

### 1.1.7 Therapie

Bei der Therapie ist es wichtig zu beachten, dass man nicht nur die Hypertonie behandelt, sondern auch das gesamte kardiovaskuläre Risiko berücksichtigt. Je nach Höhe des Blutdrucks und des Gesamtrisikos muss die Entscheidung getroffen werden, ob eine Lifestyle-Modifikation ausreicht oder ob eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden muss (5).

Das Ziel der Therapie ist ein Blutdruck von <140/90 mmHg zu erreichen. Dieser Grenzwert weicht bei Patienten mit Komorbiditäten leicht ab. Während bei Patienten mit Diabetes mellitus dieser Grenzwert beibehalten wird, muss bei Patienten mit zusätzlicher Albuminurie die Grenze auf <130/80 mmHg gesenkt werden, um kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern. Man konnte beweisen, dass eine Senkung des diastolischen Blutdruckwerts auf 80-85% vorteilhaft ist, jedoch kann keine genaue Angabe für den systolischen Zielwert gemacht werden. Auch bei Nierenerkrankungen gelten die gleichen Zielwerte. Im Falle einer

koronaren Herzerkrankung sollte der systolische Blutdruck unter 140mmHg gehalten werden und der diastolische Blutdruck 70mmHg nicht unterschreiten. Ältere Patienten über 80 Jahre sollten möglichst einen systolischen Blutdruck von 140-150mmHg aufrechterhalten (5).

Prinzipiell sollte bei jedem Patienten primär als erste Maßnahme die Lebensstilmodifikation empfohlen werden, denn allein die nicht-medikamentöse Therapie kann eine signifikante Reduktion des Blutdrucks bewirken (51).

Folgende Abbildung stellt in Abhängigkeit vom Hypertoniegrad und weiteren Risikofaktoren, Endorganschäden oder kardiovaskulären Erkrankungen die Möglichkeiten einer Therapie dar.

| Other risk factors, asymptomatic organ damage or disease | Blood Pressure (mmHg)                       |   |  |   |
|--|---|---|--|---|
|  | High normal SBP 130–139 or DBP 85–89        | Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99   | Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109  | Grade 3 HT SBP ≥180 or DBP ≥110                               |
| No other RF  | • No BP intervention                        | • Lifestyle changes for several months<br>• Then add BP drugs targeting <140/90 | • Lifestyle changes for several weeks<br>• Then add BP drugs targeting <140/90 | • Lifestyle changes<br>• Immediate BP drugs targeting <140/90 |
| 1–2 RF   | • Lifestyle changes<br>• No BP intervention | • Lifestyle changes for several weeks<br>• Then add BP drugs targeting <140/90  | • Lifestyle changes for several weeks<br>• Then add BP drugs targeting <140/90 | • Lifestyle changes<br>• Immediate BP drugs targeting <140/90 |
| ≥3 RF  | • Lifestyle changes<br>• No BP intervention | • Lifestyle changes for several weeks<br>• Then add BP drugs targeting <140/90  | • Lifestyle changes<br>• BP drugs targeting <140/90                            | • Lifestyle changes<br>• Immediate BP drugs targeting <140/90 |
| OD, CKD stage 3 or diabetes                              | • Lifestyle changes<br>• No BP intervention | • Lifestyle changes<br>• BP drugs targeting <140/90                             | • Lifestyle changes<br>• BP drugs targeting <140/90                            | • Lifestyle changes<br>• Immediate BP drugs targeting <140/90 |
| Symptomatic CVD, CKD stage ≥4 or diabetes with OD/RFs    | • Lifestyle changes<br>• No BP intervention | • Lifestyle changes<br>• BP drugs targeting <140/90                             | • Lifestyle changes<br>• BP drugs targeting <140/90                            | • Lifestyle changes<br>• Immediate BP drugs targeting <140/90 |

BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DBP = diastolic blood pressure; HT = hypertension; OD = organ damage; RF = risk factor; SBP = systolic blood pressure.

**Abbildung 4:** Übersicht über die Indikation zur Einleitung einer antihypertensiven Therapie und/oder einer Lifestyle-Änderung. Abbildung entnommen aus (2).

### Nicht-medikamentöse Therapie

Die nicht-medikamentöse Therapie sollte ab einem Blutdruck von >120/80mmHg erfolgen, da ab diesem Blutdruckwert die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse erhöht ist. Durch die Lifestyle-Modifikation ist es möglich neben der Hypertonie auch andere Risikofaktoren zu beeinflussen (5).

Die Lifestyle-Modifikation stützt sich auf sechs Aspekte, die in den Guidelines geschildert sind. Zu den Änderungen gehört zunächst die Reduktion des Salzes auf 5-6g täglich. Dagegen wird eine Kost mit möglichst viel Gemüse, Obst,

fettarmen Milchprodukten und Fisch aber möglichst wenig Fettanteil und gesättigten Fetten empfohlen. Eine Abnahme des systolischen Blutdrucks um 3mmHg scheint durch dynamisches Widerstandstraining zwei bis dreimal wöchentlich effektiv zu sein. Auch eine ausreichende Ausdauerbelastung von mehr als 30 Minuten täglich kann den Blutdruck enorm beeinflussen. Eine Kombination aus einer Diät und einer regelmäßigen Bewegung kann bei Übergewichtigen zur Reduktion des Gewichts führen. Eine Abnahme um 5kg kann den systolischen Blutdruck um 4,4mmHg senken. Der Alkoholkonsum sollte ebenfalls in Maßen gehalten werden, um einen positiven Effekt beobachten zu können. Da das Rauchen nicht nur die Hypertonie sondern insgesamt das kardiovaskuläre Risiko negativ beeinflusst, ist hier die Tabakentwöhnung bzw. Abstinenz die einzige effektive Maßnahme (5).

Die nicht-medikamentöse Therapie ermöglicht einen späteren Einsatz von Medikamenten, jedoch sollte der Zeitpunkt für eine notwendige Intervention durch engmaschige Kontrollen nicht verpasst werden (5).

### **Medikamentöse Therapie**

Eine medikamentöse Therapie erfolgt ab einem Blutdruck von >140/90mmHg, wenn ein ausreichender und über eine längere Zeit bestehender Versuch der Blutdrucksenkung mittels Lifestylemodifikation nicht möglich war. Die Entscheidung, ob eine Mono- oder eine Kombinationstherapie begonnen wird, sollte auch im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko erfolgen (2). Eine Monotherapie ist dann indiziert, wenn das kardiovaskuläre Risiko niedrig bis moderat ist. Besteht aber ein sehr hohes Gesamtrisiko und sind die Blutdruckwerte um 20/10mmHg höher als der Zielblutdruckwert, so muss sofort eine Kombinationstherapie eingeleitet werden (52).

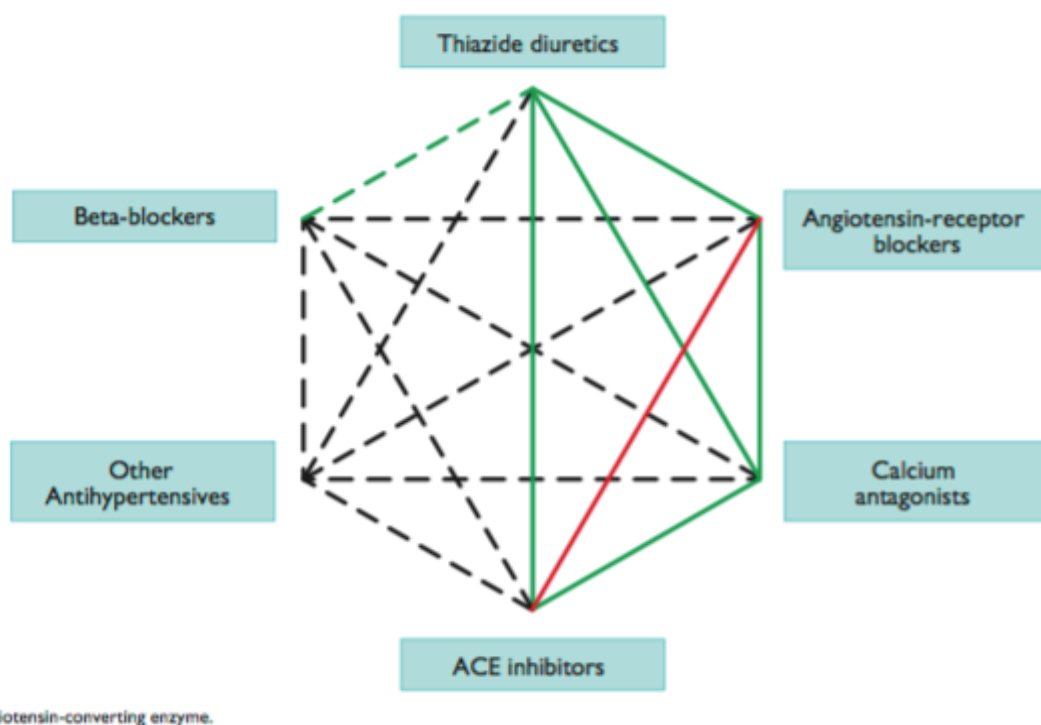
Folgende Substanzen können für eine Mono- oder Kombinationstherapie verwendet werden und sind Substanzen der ersten Wahl (2):

- Diuretika
- Kalziumantagonisten
- ACE-Hemmer
- Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten
- Betablocker

In speziellen Fällen kommen noch die Alphablocker, zentral wirksame Sympatholytika und Reninhemmer zum Einsatz (2).

Um einen möglichst langandauernden blutdrucksenkenden Effekt zu erzielen, ist es wichtig Substanzen zu empfehlen, die auch eine längere Wirkdauer besitzen. Das Resultat ist dabei nicht nur ein kontinuierliches Aufrechterhalten des Blutdrucks, sondern auch eine Zunahme der Compliance der Patienten (53). Diese Ziele können am besten mit Fixkombinationspräparate erreicht werden (52).

Die Abbildung 5 stellt mögliche Kombinationen dar:



**Abbildung 5:** Kombinationsmöglichkeiten der Antihypertensiva. Abbildung entnommen aus (2). Rote Linie: Nicht empfohlene Kombination, schwarze gestrichelte Linie: mögliche Kombination (jedoch wenig durchgeführte Testverfahren), grüne gestrichelte Linie: sinnvolle Kombination (mit einigen Limitationen), grüne durchgezogene Linie: bevorzugte Kombination

Der Vorteil einer Kombinationstherapie ist die stärkere Blutdrucksenkung, die durch pharmakologische Synergismen hervorgerufen wird. Außerdem sinkt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen (2). Eine Aufklärung über mögliche unerwünschte Nebenwirkungen wie zum Beispiel Schwindel, Müdigkeit und Schwäche sollte in jedem Fall erfolgen (5). Diese Symptome

können durch eine Dosisanpassung und Bestimmung des genauen Dosierungszeitpunktes gering gehalten werden (53).

## **1.2 Arterielle Gefäßsteifigkeit**

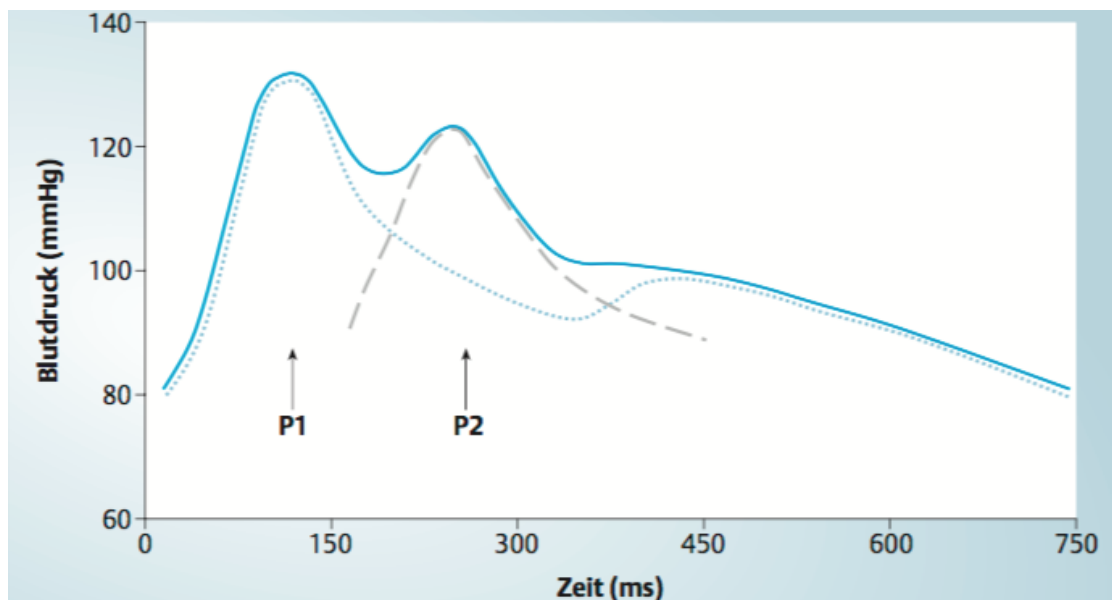
### **1.2.1 Aufbau und Funktion der arteriellen Gefäße**

Die Arterien zeigen einen dreischichtigen Aufbau: von innen nach außen erfolgt die Tunica intima, die Tunica media und anschließend die Tunica adventitia. Die Tunica intima grenzt das Lumen des Gefäßes von der Tunica media ab und ermöglicht den Durchtritt von Nährstoffen und Sauerstoff, die die Media versorgen. Die ganz innen liegende einschichtige Endothelschicht sezerniert vasokonstriktive (Endothelin) und vasodilatierende (Stickstoffmonoxid) Stoffe und erfüllt somit gefäßmodulierende Funktionen. Die Tunica media enthält neben glatten Muskelzellen zahlreiche kollagene oder elastische Fasern. Die Aorta und die vom Herzen unmittelbar ausgehenden Arterien weisen in dieser Schicht hauptsächlich elastische Fasern auf. Man spricht hier von Arterien vom elastischen Typ, die bei der Windkesselfunktion eine wichtige Rolle spielen. Durch die Elastizität kann dabei ein kontinuierlicher Fluss des Blutes ermöglicht werden, welches normalerweise durch die Herzaktionen pulsatil in das Gefäßsystem erfolgt. Weiter distal gehen die Arterien vom elastischen Typ in die Arterien vom muskulärem Typ über. Sie haben deutlich weniger elastische Fasern und übernehmen die Weiterleitungsfunktion des Schlagvolumens. Sie ermöglichen den Transport des Blutes bis in die Peripherie. Der hohe Anteil an glatten Muskelzellen ermöglicht dieser Schicht die Kontraktilität und die Tonusänderung, sodass die Lumenweite und damit auch der Widerstand geändert werden kann. An die Tunica media grenzt die Tunica adventitia, die aus faserreichem Bindegewebe besteht und die Einbettung des Gefäßes in das umliegende Gewebe ermöglicht (54).

Die zwei wichtigsten Aufgaben der Arterien, Dämpfungs- und Leitungsfunktion, werden von beiden Arterientypen übernommen, jedoch nimmt die Dämpfungsfunktion aufgrund der abnehmenden Elastizität von zentral nach peripher deutlich ab, während die Leitungsfunktion Richtung Peripherie zunimmt (55).

## 1.2.2 Physiologie und Pathophysiologie der Gefäßfunktion

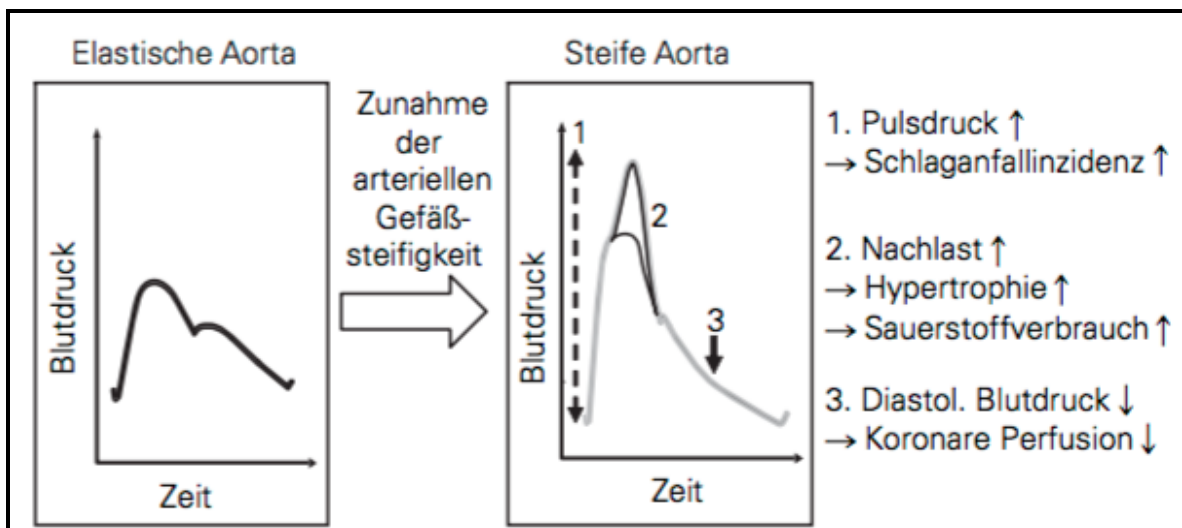
Mit jedem Herzschlag wird ein bestimmtes Blutvolumen aus dem linken Ventrikel in die Aorta ausgeworfen. Dieses Volumen erzeugt eine Druckwelle, die sich mit einer bestimmten Geschwindigkeit, der sogenannten Pulswellengeschwindigkeit, entlang des Gefäßsystems von zentral nach peripher ausbreitet. An Aufzweigungen des Gefäßsystems, insbesondere an den Widerstandsgefäßen nahe des Kapillarbetts, kommt es zu Reflexionen dieser Pulswelle, die sich mit der vorwärts laufenden Pulswelle überlagert. Diese beiden Pulswellen bilden die typische Doppelgipfeligkeit der aortalen Druckkurve (56). Die untenstehende Abbildung 6 veranschaulicht die aortale Druckkurve:



**Abbildung 6:** Darstellung der aortalen Druckkurve. P1= Blutdruckmaximum der primären vorwärtslaufenden Pulswelle, P2= Blutdruckmaximum der reflektierten Welle. (Abbildung entnommen aus (56))

Abhängig vom morphologischen Zustand des arteriellen Gefäßsystems kann sich die Konfiguration der aortalen Blutdruckkurve ändern. Bei jungen Menschen mit elastischen Gefäßen und reversibler Dehnbarkeit erreicht die reflektierte Pulswelle während der Diastole die Aorta ascendens und führt somit zu einem Anstieg des diastolischen Blutdrucks. Dementsprechend ist der erste Gipfel der Druckkurve größer als der zweite Gipfel. Mit zunehmendem Alter kommt es zu einer Versteifung der Aorta und einem strukturellen Umbau der Gefäßwand, was zu einer höheren Pulswellengeschwindigkeit führt. Das Resultat der arteriellen Steifigkeit ist, dass die reflektierte Welle die Aorta nicht mehr in der Diastole

erreicht, sondern schon in der Systole bevor es zum Aortenklappenschluss kommt. Folge davon ist der höhere systolische Blutdruck bei gleichzeitig niedrigerem diastolischen Blutdruck, da es zu einer Überlagerung und nahezu Überlappung der primären und der reflektierten Welle kommt. Dieses Phänomen erklärt die im Alter typisch auftretende isolierte systolische Hypertonie. Mit einem gleichzeitig abnehmenden diastolischen Blutdruck steigt der Pulsdruck an. Der hohe systolische Druck führt ebenso zu einer höheren Nachlast, dessen Folge die linksventrikuläre Hypertrophie und ein erhöhter Sauerstoffverbrauch ist. Dagegen nimmt die koronare Perfusion aufgrund des niedrigeren diastolischen Blutdrucks immer weiter ab (57). Die Veränderung der Druckkurve im höheren Alter ist in der Abbildung 7 dargestellt.



**Abbildung 7:** Die Änderung der Druckkurve im Alter (Abbildung entnommen aus (57))

Sowohl das hohe Alter als auch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hyperglykämie, Rauchen, Hyperlipidämie und Hypertonie führen zu strukturellen und funktionellen Störungen der Gefäßwand, die schlussendlich in einer erhöhten arteriellen Gefäßsteifigkeit resultieren (57). In der Arterienwand sind zwei Arten von Matrixproteinen eingelagert. Das dehnbare Elastin in der Tunica media der Arterien vom elastischen Typ sorgt in niedrigeren Druckbereichen für eine ausreichende Dehnbarkeit. Das Kollagen dagegen ist ein aus Fibrillen zusammengesetztes undehnbares Protein, das in der Tunica adventitia den größten Anteil ausmacht (58). Im Alter beginnen die elastischen Fasern zu fragmentieren und der Anteil des Kollagens nimmt allmählich zu. In den

muskelstarken kleinen Gefäßen dagegen spielt nicht die Degeneration eine wichtige Rolle, sondern hier kommt die endotheliale Dysfunktion zum Tragen. Eine Störung im L-Arginin-NO-System, das für die Dilatation zuständig ist, führt zu einem geringeren Gefäßdurchmesser und damit zu einem erhöhten peripheren Widerstand (57). Der daraus resultierende erhöhte systolische Blutdruck führt zu einer niedrigeren Compliance der Gefäßwand. Die Compliance  $C$  ist definiert als der Quotient aus einer Volumenänderung  $\Delta V$  (in ml) und einer Druckänderung  $\Delta P$  (in Pascal). Aus dieser Formel geht hervor, dass ein erhöhter Druck mit einer geringeren Compliance einhergeht und die Arterien somit an Steifigkeit zunehmen (56).

### **1.2.3 Arteriosklerose und arterielle Gefäßsteifigkeit**

Während die Atherosklerose strukturelle Veränderungen der Intima der Gefäßwand beschreibt, bezeichnet die Arteriosklerose Veränderungen der extrazellulären Matrixproteine, die in der Media vorzufinden sind (59). Die Atherosklerose ist eine typische inflammatorische Erkrankung der Gefäße mit Aktivierung der T-Zellen und Makrophagen, Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen vor allem aber geht sie mit einer Endotheldysfunktion einher (60). Die Fetteinlagerung, Inflammation, die anschließende Fibrose und Plaquebildung sind die zentralen Vorgänge bei der Atherosklerose. Dagegen sind bei der Arteriosklerose die glatten Muskelzellen betroffen (59). Der Pathomechanismus zur Entstehung der arteriellen Gefäßsteifigkeit („arterial stiffness“) beruht auf der Arteriosklerose, bei der es zu einer Kalzifizierung der Elastinlamellen in der Tunica media kommt (61). Es konnte gezeigt werden, dass kalzifizierende Wandveränderungen maßgeblich für die arterielle Gefäßsteifigkeit sind und nichtkalzifizierende Gefäßwände keinen Einfluss auf die Steifigkeit haben (62). Die Kalzifikation der Aorta, die Elastinbrüche und Kollagenablagerungen führen zu einer abnehmenden Dehnbarkeit der Gefäßwand und zum Verlust der Windkesselfunktion. Der strukturelle Umbau in den Gefäßen wird nicht nur durch das hohe Alter hervorgerufen, sondern wird durch die kardiovaskulären Risikofaktoren wie z.B. Hyperglykämie, Rauchen, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie und Bewegungsmangel zusätzlich beschleunigt. Es kommt zu einem frühzeitigen Altern der Gefäße, was man auch als „early vascular ageing“ bezeichnet (61).

#### **1.2.4 Messparameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit Pulswellengeschwindigkeit („pulse wave velocity“, PWV)**

Zur Erfassung der regionalen arteriellen Gefäßsteifigkeit wurde 2007 die Messung der Pulswellengeschwindigkeit in den ESC/ESH Guidelines zur Diagnostik subklinischer Organschäden aufgenommen (63). Die Pulswellengeschwindigkeit beschreibt die Geschwindigkeit der Pulswelle, die in der Systole vom Herzen generiert wird und sich im arteriellen Gefäßsystem ausbreitet (64). Sie ist definiert durch das Verhältnis zwischen der zurückgelegten Strecke und der Transitzeit und wird in Meter pro Sekunde angegeben (57). Sie ist in jedem Abschnitt des Gefäßbaumes unterschiedlich groß. Sowohl der Gefäßradius, der von zentral nach peripher geringer wird, als auch der Übergang von elastischen zu muskulären Arterientypen führt zu einer vermehrten Steifigkeit und somit auch zu einer höheren Pulswellengeschwindigkeit. Die Beziehung zwischen der Pulswellengeschwindigkeit und der arteriellen Gefäßsteifigkeit wurde schon 1922 von Bramwell und Hill beschrieben. Es konnte festgestellt werden, dass sich die Dehnbarkeit der Arterien invers zu der Pulswellengeschwindigkeit verhält. Die Beziehung wird durch folgende Gleichung veranschaulicht:

$$PWV[m/s]= \sqrt{1/D*\rho}$$

D bezeichnet die Dehnbarkeit und  $\rho$  die Dichte des Blutes. Bei jungen Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren und ohne arteriosklerotisch veränderte Gefäßstruktur beträgt die Pulswellengeschwindigkeit in der aufsteigenden Aorta 4 bis 5 m/s, die bis zur Arteria iliaca/ Arteria femoralis auf das knapp doppelte ansteigen kann. Bei den älteren Personen können Werte mehr als 12 m/s aufgrund der Anwesenheit kardiovaskulärer Risikofaktoren und der altersbedingten Veränderungen der Gefäße messbar werden (64). Es ist sowohl eine periphere PWV als auch eine zentrale PWV messbar. Zur Berechnung der PWV wird die Strecke zwischen der Arteria carotis und der Arteria brachialis verwendet. Diese beschreibt die Pathologien im Bereich der Arterien vom muskulären Typ (57). Es konnte bewiesen werden, dass sich die altersbedingte Veränderung der Gefäße weniger durch die brachial-ankle PWV sondern eher durch die aortale PWV wiederspiegelt werden kann (65). Laut einer Studie jedoch ist die Assoziation zwischen der brachial-ankle PWV und der linksventrikulären Masse, der diastolischen Funktion und weiteren kardiovaskulärer Parameter stärker als die aortale PWV (66). Die aortale PWV

lässt sich durch eine Messung der Strecke zwischen der Arteria carotis und der Arteria femoralis beschreiben. Diese Messung erlaubt die Erfassung struktureller Veränderungen in der Aorta und der aus ihr hervorgehenden elastischen Gefäßäste (57). Es konnte auch gezeigt werden, dass die aortale Steifigkeit eine hohe klinische Relevanz hat und ein unabhängiger Prädiktor für die kardiovaskuläre Gesamtmortalität darstellt (67). In den europäischen Guidelines wird deshalb auch die Messung der cf-PWV als Goldstandard zur Erfassung der Gefäßsteifigkeit und asymptomatischer Endorganschäden empfohlen. Der Grenzwert hierfür liegt bei  $>10$  m/s (2). Die Pulswellengeschwindigkeit ist allerdings keine konstante Größe, sondern variiert mit Änderung des Blutdrucks und der Herzfrequenz (68, 69).

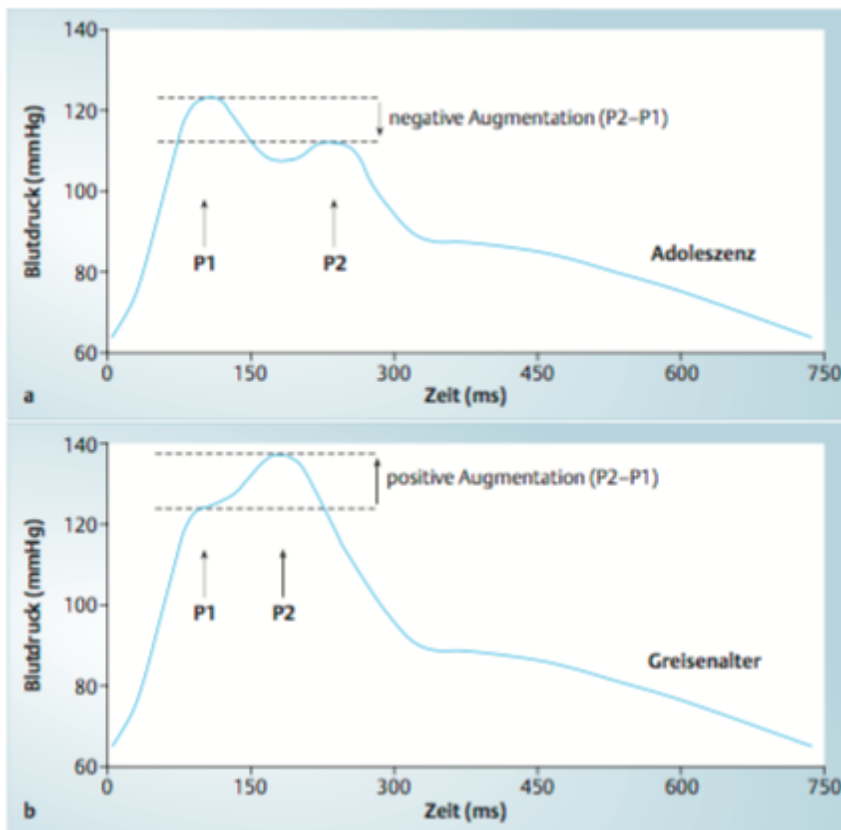
Der prädiktive Wert der Pulswellengeschwindigkeit konnte durch viele longitudinale Studien gezeigt werden. Bei hypertensiven Patienten stellt die aortale Pulswellengeschwindigkeit einen unabhängigen prädiktiven Vorhersagewert für die kardiovaskuläre Mortalität (67), für koronare Ereignisse (70) und für einen tödlich verlaufenden Schlaganfall (71) dar. Die hohe klinische Relevanz zeigt sich auch bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, bei denen nicht nur die kardiovaskuläre Mortalität sondern auch die Gesamtmortalität durch die PWV vorhersagbar ist (72). Durch die Messung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit konnte bei Diabetikern der prädiktive Wert für die Gesamtmortalität gezeigt werden (73). In weiteren Studien konnte bei gesunden älteren Menschen die kardiovaskulären Endpunkte wie KHK und Schlaganfall (74) aber auch die kardiovaskuläre Mortalität (75) der unabhängige Vorhersagewert beobachtet werden. Auch bei der Untersuchung der Allgemeinbevölkerung der Framingham-Studie konnte nach einem Follow-Up von 7,8 Jahren kardiovaskuläre Ereignisse mittels Pulswellengeschwindigkeit vorhergesagt werden (76).

Zur Ermittlung der Pulswellengeschwindigkeit kann sowohl eine nicht-invasive als auch eine invasive Untersuchung durchgeführt werden. Besteht keine sonstige klinische Indikation, so wird die invasive Variante zur Diagnostik aufgrund der hohen Komplikationsrate nicht durchgeführt. Bei der nicht-invasiven Messung lässt sich die Pulswellengeschwindigkeit durch das Verhältnis Weg zu Zeit berechnen. Der Weg ist der Abstand zwischen den beiden Arterien, über die das Gerät das Signal ableitet. Die Zeit, die die Pulswelle bis zum Erreichen des zweiten Ableitortes braucht wird ebenfalls vom Gerät aufgezeichnet. Die erste Technik der

nicht-invasiven Untersuchung war die tonometrische Messmethode (SphygmoCor®), die mittels Druckabnehmer die Pulswelle aufzeichnete. Die Messung der Pulswellengeschwindigkeit kann ebenso durch den Complior® erfolgen, der das piezoelektrische Messprinzip zu Nutze macht. Neben der oszillometrischen Methode (Vicorder®, Vascular Explorer®) sind auch Messungen mittels Dopplersonographie und Magnetresonanztomographie in der Klinik etabliert (3).

### **Augmentationsindex (Aix), Augmentationsdruck (AP)**

Die arterielle Gefäßsteifigkeit wird am besten durch die Pulswellengeschwindigkeit beschrieben. Dagegen wird der Augmentationsindex zur Erklärung der Pulswellenreflexion herangezogen (4). Die Konfiguration der Pulswellenkontur kann durch das Phänomen der Pulswellenreflexion erklärt werden. Die typische zweigipflige Kontur der Pulswelle ergibt sich zum einen aus der antegrad verlaufenden Pulswelle und zum anderen aus der reflektierten retrograden Pulswelle. Die Differenz zwischen dem ersten Gipfel und dem Inflektionspunkt wird Augmentationsdruck („Augmentation pressure“, AP) genannt und kann in Abhängigkeit von der Pulswellengeschwindigkeit entweder positiv oder negativ sein. Bei jungen Menschen mit elastischen Gefäßen trifft die reflektierte Welle in der späten Systole auf die Aorta, sodass zwei getrennte Kurven sichtbar sind und so die Differenz beider Blutdrücke gut bestimmbar ist. Die Augmentation ist in diesem Fall negativ (siehe Abbildung 8). Im hohen Alter versteifen die Gefäße immer mehr, sodass daraus eine höhere Pulswellengeschwindigkeit resultiert und die retrograde Pulswelle die erste Welle schon in der systolischen Phase überlagert. Folge davon ist ein höherer systolischer Blutdruck. Die Augmentation wird in diesem Fall positiv, da der zweite Gipfel aufgrund der Überlagerung über dem ersten Gipfel liegt (56).



**Abbildung 8:** Aortale Pulswellenkonfiguration a) bei jungen Menschen und bei b) alten Menschen. Abbildung entnommen aus (57).

Der Augmentationsindex ergibt sich aus dem Verhältnis zwischen dem Augmentationsdruck (AP) zum Pulsdruck (PP), der sich aus der Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck berechnen lässt (56). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Augmentationsindex mithilfe der Pulswellenanalyse gut bestimmbar ist und ein wichtiges Maß für die Pulswellenreflexion darstellt (4).

Parallel zur Pulswellengeschwindigkeit konnte man den unabhängigen prädiktiven Wert des Augmentationsindexes beweisen. Bei Patienten mit KHK (77) und nach Koronarintervention (78) konnte der prädiktive Wert für die Gesamtmortalität und für koronare Ereignisse gezeigt werden. In einer Studie mit Hypertonikern konnte der Augmentationsindex eine prädiktive Aussage über kardiovaskuläre Ereignisse machen (79). Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz stellte sich der Augmentationsindex als Prädiktor für die kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität heraus (80).

Der Augmentationsindex ist vielen Einflussfaktoren unterlegen. Nicht nur die Pulswellengeschwindigkeit, sondern auch der Augmentationsindex steigt mit dem

Alter. Bei Individuen bis zum 50. Lebensjahr ist der Augmentationsindex ein sensitiver Marker der arteriellen Steifigkeit. Jenseits des 50. Lebensjahres dominiert die Pulswellengeschwindigkeit zur Beschreibung des Gefäßalters (65). Eine weitere Einflussgröße ist die Körpergröße, die negativ mit dem Augmentationsindex korreliert. Je größer der Mensch, desto später trifft die reflektierte Pulswelle aufgrund der größeren Wegdifferenz in die Aorta und desto geringer wird die Augmentation (81). Da Frauen statistisch gesehen kleiner sind als Männer, erklärt sich auch der höhere Augmentationsindex beim weiblichen Geschlecht (82). Einen negativen Zusammenhang kann man auch bei der Herzfrequenz erkennen. Je höher die Herzfrequenz wird, desto geringer wird die Zeitspanne der Systole, sodass die retrograde Pulswelle das Herz in der späten Systole erreicht und es somit zu einer negativen Augmentation kommt (83). Da der Augmentationsindex den Pulsdruck berücksichtigt, kann der diastolische Blutdruck ebenfalls als ein wichtiger Einflussfaktor fungieren (84).

### **Zentraler Pulsdruck (cPP)**

Weitere wichtige Gefäßsteifigkeitsparameter sind die zentral-aortalen Blutdruckwerte, zu denen der zentrale systolische Blutdruck, der zentrale Pulsdruck aber auch die Pulsdruckamplifikation gehören (3). Die zentralen Blutdruckwerte lassen sich mittels Pulswellenanalyse durch eine Transferfunktion aus den brachialen Werten bestimmen (85). Der zentrale Pulsdruck lässt sich als die Differenz zwischen dem zentralen systolischen und dem diastolischen Blutdruck beschreiben. Auch dieser Parameter zeigt eine starke Abhängigkeit von der Gefäßfunktion. Der zentrale systolische Blutdruck und der Pulsdruck können je nach Elastizität und Pulswellenreflexion, die mittels Pulswellengeschwindigkeit und Augmentationsindex ermittelt werden, variieren. Das Ausmaß der Pulswellenreflexion ist durch die Geometrie und durch den Tonus der Gefäße, der von zentral nach peripher abnimmt, charakterisiert. Nicht nur das Ausmaß der Pulswellenreflexion, sondern auch der Zeitpunkt, in der die reflektierte Pulswelle die Aorta erreicht, kann den Pulsdruck beeinflussen. Je eher die Pulswelle in der Systole einfällt, desto höher ist der systolische Blutdruckwert und desto höher ist dementsprechend die Augmentation. Der mittlere arterielle Blutdruck und der diastolische Blutdruck ändern sich im gesamten Gefäßsystem dagegen nicht. Folglich steigen der Pulsdruck und der systolische Blutdruck zur Peripherie hin an.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Gefäßsteifigkeit und die Pulswellenreflexion die Höhe des Pulsdrucks bestimmen (86).

Ebenso wie die Pulswellengeschwindigkeit und der Augmentationsindex konnte man für den zentralen Pulsdruck in longitudinalen Studien einen unabhängigen prädiktiven Wert feststellen. Die prognostische Stärke des zentral-aortalen Pulsdrucks gegenüber dem brachialen Pulsdruck konnte 2007 in der Heart- Studie bewiesen werden und wurde somit in den europäischen Guidelines als besserer Indikator zur Risikoabschätzung aufgenommen (87). In einer Studie mit Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz konnte der prädiktive Wert für die Gesamtmortalität gezeigt werden (88). Ebenso war es möglich bei Patienten, bei denen ein interventioneller Eingriff wie z.B. eine PTCA oder eine Koronarangiographie erfolgte, Reststenosen oder kardiovaskuläre Ereignisse vorherzusagen (89, 90). Der prädiktive Wert für die kardiovaskuläre Gesamtmortalität ließ sich auch bei der taiwanischen Allgemeinbevölkerung (91) und bei Patienten mit einem niedrigen hypertensiven Risiko feststellen (92). Während der diastolische Blutdruck bei Patienten unter 50 Jahren ein stärkerer Prädiktor für die koronare Herzerkrankung ist, konnten die Daten der Framingham-Studie den prädiktiven Wert des Pulsdrucks bei über 60-Jährigen Studienteilnehmern feststellen. Zwischen einem Alter von 50 und 60 Jahren ist sowohl der systolische und der diastolische Blutdruck als auch der Pulsdruck ein sensitiver Risikomarker für die koronare Herzerkrankung (93).

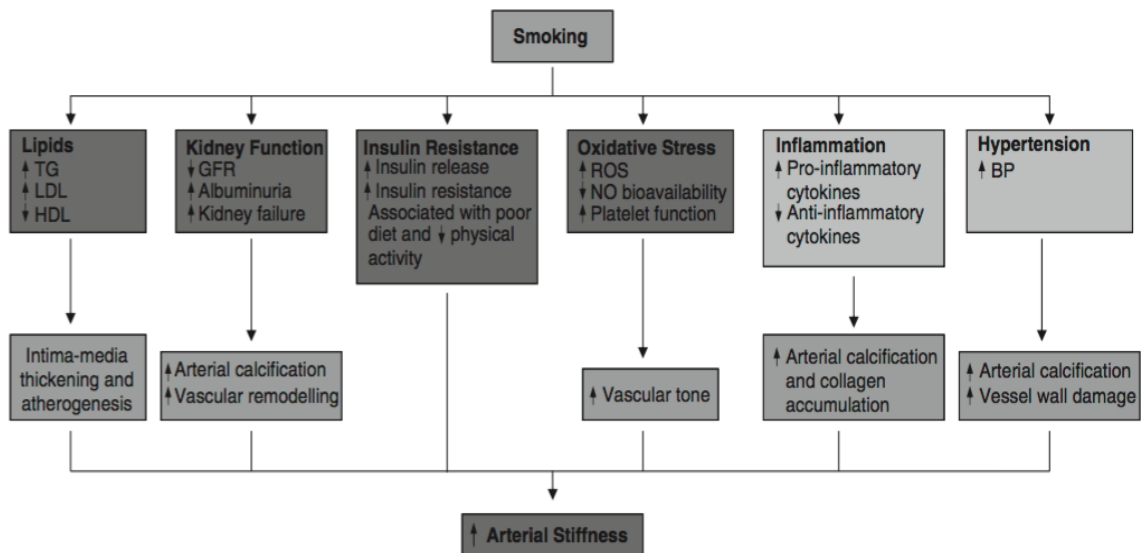
### **1.2.5 Das Gefäßalter und dessen Einflussfaktoren**

Neben dem bereits oben beschriebenen Einfluss der anthropometrischen (Größe, Geschlecht, Alter) und hämodynamischen (Blutdruck, Herzfrequenz) Faktoren auf die Pulswelle können auch Herz-Kreislauf-Erkrankungen die Pulswellenkonfiguration beeinflussen. Die Arteriosklerose und die mit ihr einhergehende Fragmentierung der Elastinlamellen in der Media führen zu einem allmählich stattfindenden Umbauprozess, der in einer höheren Steifigkeit resultiert. Folge ist eine schnellere Pulswellenreflexion mit Zunahme des Pulsdrucks und des systolischen Blutdrucks, dessen Folge die isolierte systolische Hypertonie ist. Die Hypertonie wiederum ist sowohl Folge als auch Ursache einer aortalen

Degeneration. Durch den hohen Druck kann es zu ähnlichen pathophysiologischen Umbauprozessen in der Gefäßwand kommen wie bei der Arteriosklerose. Man kann eine erhöhte Steifigkeit und ein Ansteigen der Pulswellengeschwindigkeit feststellen. Allerdings konnte die Messung der Pulswellengeschwindigkeit und das Bestimmen der arteriellen Gefäßsteifigkeit kein diagnostisches Nutzen für die Atherosklerose und den Diabetes mellitus erzielen (94). Eine Studie konnte jedoch einen signifikanten Anstieg des zentralen systolischen Blutdrucks bei jungen Typ-1-Diabetikern zeigen (95). Insgesamt beobachtet man für die Arteriosklerose und für die Hypertonie eindeutige Veränderungen dieser Parameter und der arteriellen Gefäßsteifigkeit während bei der Atherosklerose und Diabetes mellitus keine aussagekräftigen Beobachtungen in der Vergangenheit gemacht werden konnten.

Vielmehr konnte bei der Herzinsuffizienz die klinische Relevanz der Pulswellenanalyse gezeigt werden. Die diastolische linksventrikuläre Dysfunktion geht mit einer linksventrikulären Hypertrophie und einer Verlängerung der Ejektionsdauer einher. Schreitet die Insuffizienz voran, kann es aufgrund mangelhafter Kontraktilität des Ventrikels zu einer systolischen Dysfunktion mit Abnahme der Ejektionsphase und damit auch zu einem geringeren systolischen Druck kommen. Die Tatsache, dass diese Änderungen in Form einer Pulswellenaufzeichnung generiert werden können, eignet sie sich gut für das Screening einer Herzinsuffizienz (94).

Das Rauchen von Zigaretten kann über viele Mechanismen zu einer Gefäßsteifigkeit und somit zu einem erhöhten Gefäßalter führen. Folgende Abbildung veranschaulicht den Zusammenhang zwischen Rauchen und Gefäßsteifigkeit (96):



**Abbildung 9:** Das Rauchen beeinflusst neben dem Fettstoffwechsel auch die Nierenfunktion, die Insulinproduktion, entzündliche und oxidative Prozesse aber auch das Blutdrucksystem. Abbildung entnommen aus (96).

### 1.2.6 Arterielle Gefäßsteifigkeit und Therapie

Die Gefäßsteifigkeit lässt sich sowohl pharmakologisch als auch nicht-pharmakologisch über eine Änderung des Lebensstils beeinflussen. Da der Zusammenhang zwischen Blutdruck und die Gefäßsteifigkeit sehr eng ist, werden auch hier antihypertensive Medikationen empfohlen. Therapeutische Angriffspunkte sind die Pulswellengeschwindigkeit, der Augmentationsindex bzw. die Pulswellenreflexion und der zentral-aortale Blutdruck (64).

Eine Maßnahme, die zu einer Reduktion des zentralen systolischen Blutdrucks und einer erhöhten Compliance der Arterien führt, ist das regelmäßige körperliche Training. Es konnte gezeigt werden, dass schon eine körperliche Aktivität von einer halben Stunde pro Tag die Compliance ändert. Ein chronisch anhaltender Effekt konnte ebenfalls bewiesen werden (97). Ein weiterer Therapieansatz ist die Ernährung. Die Gewichtsabnahme bewirkt eine Zunahme der arteriellen Dehnbarkeit und eine gleichzeitige Abnahme des Blutdrucks (98). Der blutdrucksteigernde Effekt des Kochsalzes ist schon sehr lange bekannt. Es konnte ebenso gezeigt werden, dass eine Kochsalzreduktion in der täglichen Nahrung eine geringere Pulswellengeschwindigkeit zur Folge hat (99). Als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die kardiovaskuläre Mortalität bewirkt der hohe Nikotinabusus eine akute Veränderung der arteriellen Wandsteifigkeit und erhöht

das Risiko einer Plaqueruptur, was wiederum akute kardiovaskuläre Ereignisse mit sich führt (100).

Einen günstigen Effekt haben auch die antihypertensiv wirkenden Substanzen. In der ASCOT-Studie konnte durch eine ACE-Hemmer/Calcium-Antagonist-Kombination die kardiovaskuläre Mortalität deutlich gesenkt werden. Dagegen konnte man mit der Beta-Blocker/Diuretikum-Kombination keine Reduktion erzielen (101). Bei der CAFE-Studie, die ein Jahr nach der ASCOT-Studie publiziert wurde, konnte man bei der RAAS-Hemmer/Calcium-Antagonist-Kombination eine Reduktion des zentralen systolischen Blutdrucks und des Augmentationsindex feststellen (79). Diese Ergebnisse lassen sich am besten mit dem Wirkmechanismus dieser Substanzen erklären. Da die Beta-Blocker negativ chronotrop wirken und somit die Dauer der Systole verlängern, fällt die Pulswelle eher in die Systole und erhöht somit die kardiale Nachlast. Dieser Effekt führt zu einem höheren Augmentationsdruck und allmählich zu einer arteriellen Gefäßsteifigkeit. Calcium-Antagonisten und RAAS-Hemmer dagegen sind vasodilatierende Substanzen. Der RAAS-Hemmer verhindert die Aktivierung von Angiotensin-II, der als sehr starker Vasokonstriktor fungiert und somit eine Erhöhung des Blutdrucks bewirkt. Das Ausmaß der Pulswellenreflexionen erfolgt ebenfalls durch die Calcium-Antagonisten, die einen relaxierenden Effekt auf die glatten Muskelzellen der Gefäßwand ausüben (85).

Eine Reduktion der Pulswellengeschwindigkeit konnte in einer Studie mit dem Antidiabetikum Pioglitazon erzielt werden. Die antiatherosklerotische Wirkung dieser Substanz bewirkt außerdem eine Reduktion der Intima-Media-Dicke, die die Steifigkeit ebenfalls beeinflusst (102).

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass sowohl nicht-pharmakologische als auch pharmakologische Therapiekonzepte über unterschiedliche Wirkungsmechanismen die arterielle Gefäßsteifigkeit und ihre Parameter beeinflussen können.

### ***1.3 Zielsetzung der Untersuchung***

Die klinische Relevanz der Pulswellengeschwindigkeit und des Augmentationsindex nimmt immer mehr an Bedeutung zu. Durch diese beiden Parameter und der Pulswellenanalyse ist es möglich das Gefäßalter zu

berechnen, den Gefäßzustand zu erfassen und asymptotische Endorganschäden aufzudecken (2). Der unabhängige prädiktive Wert dieser Gefäßwandsteifigkeitsparameter für die kardiovaskuläre Mortalität ist ebenfalls durch Studien sicher belegt (67). Das Gefäßalter kann dem chronologischen Alter entsprechen. Häufig ist es aber so, dass das Gefäßsystem vielen Einflussfaktoren unterliegt und pathophysiologische Umbauprozesse stattfinden, die die Gefäßwände steifer werden lassen. Folglich kommt es zu Änderungen der Gefäßsteifigkeitsparameter und damit auch zu einem veränderten Gefäßalter. Der Einfluss einiger kardiovaskulärer Risikofaktoren und Erkrankungen auf die Parameter konnte bereits in Untersuchungen gezeigt werden (94).

Ziel der im Folgenden vorgestellten Untersuchung war es, herauszufinden, welcher der kardiovaskulären Risikofaktoren einen möglichen Unterschied zwischen dem biologischen Alter und dem chronologischen Alter hervorrufen. Zusätzlich soll die Größe des Unterschieds beleuchtet und veranschaulicht werden.

## **2 Material und Methoden**

### ***2.1 Patienten/-Innen und Studiendesign***

Die retrospektive cross-sektionale Analyse basiert auf Messdaten und Untersuchungen im Rahmen des herz.leben-Schulungsprojektes. Eine Einverständniserklärung der Patienten/-Innen lag bereits vor. Es erfolgte eine Bewilligung des Ethikantrags durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (EK-Nummer: 28-380 ex 15/16). Insgesamt wurden Daten von 151 Patienten in die Analyse eingeschlossen.

### ***2.2 Datengewinnung***

Die Patientendaten wurden mithilfe des Basic Information Sheet (siehe Anhang) erhoben. Für die Analyse wurden Daten aus den Jahren 2013 bis 2016 verwendet und ausgewertet. In einem ersten Schritt wurden die Daten in eine Tabelle, die mit Microsoft® Excel erstellt wurde, eingetragen.

Die vom Vascular Explorer® gemessenen Parameter betreffend die Gefäßwandeigenschaften konnten vom Produkthanbieter in Form einer tabellarischen Excel-Datei extrahiert werden.

### **2.3 „herz.leben“-Schulungsprojekt**

Das „herz.leben“- Schulungsprogramm ist ein 2002 in Graz entwickeltes Projekt, welches auf den Zweistufenmodell der Düsseldorfer Hypertoneschulungen basiert. Das Konzept besteht im ersten Schritt aus der Schulung der Ärzte, die wiederum nach Erlangung des Zertifikats in einem zweiten Schritt die PatientInnen mit arterieller Hypertonie einschulen. Das Zertifikat zur Schulung erhalten niedergelassen Ärzte/-innen der Allgemeinmedizin, niedergelassene Ärzte/-innen für Innere Medizin aber auch Ärzte/-Innen, die in den internistischen Abteilungen und Ambulanzen tätig sind (103). Die eintägigen Kurse („train-the-trainer“-Seminare) werden von der steirischen Ärztekammer organisiert (104).

Der Anteil der PatientInnen, die das gewünschte Blutdruckziel nicht erreichen, ist in der Steiermark bisher enorm hoch gewesen. Um die daraus resultierende immer weiter ansteigende kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität zu verhindern, setzt sich das Projekt zum Ziel, mithilfe dessen inhaltlich vielfältig gestalteten Programmes den Blutdruck auf <140/90mmHg zu senken. Primär soll durch das strukturierte Schulungsprogramm eine Reduktion des kardiovaskulären Risikoprofils erfolgen (104). Dazu muss der Blutdruck regelmäßig kontrolliert und selbstständig protokolliert und von einem Arzt schlussendlich ausgewertet werden. Außerdem soll durch eine optimierte Therapie die Adhärenz gefördert und die Compliance des Patienten deutlich gesteigert werden. Zusätzlich wird das Ziel angestrebt die Patientenmotivation und damit das Empowerment zu unterstützen und zu verbessern (103).

Für die Teilnahme am Schulungsprojekt waren folgende Kriterien obligat (Einschlusskriterien)(104) :

- PatientInnen mit diagnostizierter Hypertonie
- Kognitive Fähigkeit die Schulungskurse zu besuchen (z.B. keine Demenz)

- Fähigkeit zur Blutdruckselbstmessung und der anschließenden Protokollierung der Werte
- Systolischer Blutdruck größer als 160mmHg und/oder diastolischer Blutdruck größer als 95mmHg (Ordinationsmessung)
- Blutdruck von 140/90mmHg und einer Risikoklasse von mehr als 15% (laut modifizierter New Zealand Risk Scale)

Das Schulungsprogramm setzt sich aus vier Modulen zusammen, die jeweils aus 90 Minuten zusammengesetzt sind. Der Kurs findet einmal wöchentlich statt, sodass das Curriculum insgesamt vier Wochen andauert. Die Kleingruppen von etwa sechs bis zehn Personen werden von einer diplomierten Pflegekraft und den eingeschulten Ärzten betreut, die im Bereich Medikation und Notfallmanagement die PatientInnen individuell beraten können. Ein Selbstbehalt von elf Euro pro PatientIn wird von der zuständigen Gebietskrankenkasse eingehoben (104).

Im **ersten Modul** werden den Patienten/-Innen der Begriff der Hypertonie und ihre möglichen Gefahren nahegebracht. Grundlegende Themen wie Hypertonieformen, mögliche Ursachen und Zielblutdruckwerte werden von der geschulten Pflegekraft ausgeführt. Schwerpunktmäßig wird in dieser Einheit die richtige Selbstmessung des Blutdrucks erklärt. Es wird gebeten, dass die PatientInnen die eigenen Messgeräte mitnehmen, um zu überprüfen, ob adäquate Blutdruckwerte gemessen werden. Jede/r KursteilnehmerIn erhält in der ersten Einheit einen Blutdruckpass, der eine Auflistung der momentan einzunehmenden Medikamente und die zweimal täglich protokollierten Blutdruckwerte beinhaltet, sodass eine leichtere Kontrolle und Therapieadaptation erfolgen kann. Im **zweiten Modul** versucht die Pflegekraft das Hauptaugenmerk auf die kalorienarme Kost und auf eine ausreichende körperliche Bewegung zu lenken. Dabei wird den PatientInnen kein striktes Ernährungs- oder Bewegungsprogramm vorgeschrieben, sondern es wird vielmehr über visualisierte Essenskarten das Bewusstsein über die täglich zuführende Kost geweckt. Im dritten Modul wird nicht nur die kalorienarme Kost, sondern auch die salzarme Kost besprochen und auf eine mögliche Einsparung des Kochsalzes hingewiesen. Außerdem werden insbesondere die Antihypertensiva und ihre Wirkungsweisen vorgestellt. Im **vierten Modul** werden speziell das Rauchen und mögliche Entwöhnungsstrategien aber auch der Stress und Entspannungstechniken thematisiert. Zum Schluss werden die PatientInnen

über das richtige Verhalten bei einer Bluthochdruckkrise aufgeklärt, sodass ein Auftreten von Folgeerkrankungen rechtzeitig verhindert werden kann. In jedem dieser vier Module wird zum Schluss der Blutdruck gemessen und falls nötig eine Therapieanpassung eingeleitet (Angaben aus der eigenen freiwilligen Teilnahme am Schulungskurs).

Insgesamt beträgt der Gesamtzeitraum für Schulung vier Wochen. Ein Follow-up nach 12-18 Monaten ermöglicht eine Kontrolle der eingehaltenen Ziele und überprüft somit den Effekt des Schulungsprojektes. Gegebenenfalls ist eine Therapieanpassung notwendig (104).

## **2.4 *herz.leben- Basic information sheet***

Sowohl zu Beginn der Schulung als auch nach einem Jahr wird ein zweiseitiges Basic Information Sheet (siehe Anhang-Fragebogen) ausgefüllt, welches vom Forschungsinstitut JOANNEUM RESEARCH zur Verfügung gestellt wird.

Folgende Themen waren Gegenstand des Fragebogens:

- Basisdaten
- Gründe für den Arztbesuch
- Risikofaktoren, Risikoverhalten (aktuelle Situation)
- Selbstkontrolle/ Empowerment
- Messungen (Größe, Gewicht, Blutdruckwerte in Ruhe)
- Laborwerte der letzten 12 Monate
- Endorganschäden
- Symptome
- Zusätzliche Befunde
- Lebensqualität
- Hypertonie Behandlung
- Zusätzliche Behandlung
- Zielvereinbarung mit dem Patienten

Mithilfe des Fragebogens ist es möglich bestehende Risikofaktoren zu erfassen. Neben dem Raucherstatus kann ein Alkoholkonsum und Bewegung in

unterschiedlichem Ausmaße festgestellt werden. Außerdem kann der Patient angeben, ob derzeit eine erhöhte Stressbelastung besteht und/oder Erholungsmöglichkeiten im alltäglichen Tagesablauf möglich sind. Ergänzend kann man feststellen, ob eine regelmäßige oder aber auch eine unregelmäßige Medikamenteneinnahme erfolgt. Mithilfe von Laborwerten kann man auf die Nierenfunktion (Kreatinin in mg/dl), den Kohlenhydratstoffwechsel (Nüchternblutzucker in mg/dl) und den Fettstoffwechsel (Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceride) zurückschließen und so ein kardiovaskuläres Risikoprofil erstellen.

Die Rubrik „Endorganschäden“ beinhaltet die typischen Folgeerkrankungen der Hypertonie und kann somit einen Hinweis auf den kardiovaskulären Zustand des Patienten geben. Neben Herzinsuffizienz und Herzinfarkt spielt das Insultgeschehen und das terminale Nierenversagen eine wichtige Rolle.

Der Patient kann zudem angeben, ob begleitende Symptome wie Schwindelattacken, Angina pectoris, Cephalaea, Dyspnoe oder eine Claudicatio bestehen. Mit diesen Angaben kann die Schwere der Hypertonie eingeschätzt und auf mögliche bestehende Endorganschäden zurückgeschlossen werden. Die aktuelle Medikation und Änderungen der Therapie werden ebenfalls notiert.

## **2.5 Ablauf der Gefäßmessung**

Zu Beginn der Messung klärt die geschulte diplomierte Krankenschwester den/die PatientIn über die Untersuchung auf. Anschließend wird der/die PatientIn gebeten, sich auf die Untersuchungsliege hinzulegen, möglichst eine ruhige Stellung einzunehmen und sich zu entspannen, um die Ergebnisse nicht zu verfälschen. Es ist wichtig die Messung in ruhigen, gut belüfteten und wohltemperierten Räumen durchzuführen. Der/die PatientIn sollte außerdem nüchtern sein und während der Untersuchung nicht sprechen. Die Blutdruckmanschetten für den Oberarm und für den Unterschenkel werden gemäß Anleitung des Programmes „PATIENT EXPLORER-enverdis“ zuerst links angelegt. Zusätzlich wird ein Fingerclip-Sensor zur Beurteilung der Sauerstoffsättigung an dem Zeigefinger und dem zweiten Zeh angebracht. Anschließend erfolgt noch eine Messung des Abstandes zwischen Jugulum und Symphyse. Nach einer Ruhephase von mindestens zehn Minuten

wird der Jugulum-Symphysen-Abstand und weitere Parameter wie Größe und Gewicht in das System eingetragen. Im ersten Messungsvorgang wird der Ankle-Brachial Index (ABI) und der Blutdruck ermittelt. Anschließend erfolgt eine weitere Messung um die Parameter der Gefäßwandsteifigkeit zu erhalten. Dazu zählt der Augmentationsindex (Alx), sowohl brachial als auch aortal, die Pulswellengeschwindigkeit zwischen der Carotis und der A. femoralis (cfPWV) und der zentrale aortale Blutdruck. Im Anschluss daran werden analog dazu die Messvorgänge an der rechten Seite durchgeführt. Die gesamte Untersuchung dauert circa fünf bis zehn Minuten.

### 2.5.1 Vascular Explorer®

Der Vascular Explorer® (Enverdis, Jena, Deutschland) ist ein in der Praxis etabliertes Gerät, das bei Patienten mit arterieller Hypertonie und bei Verdacht auf einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit eingesetzt wird (105). Das Gerät ist mit zwei Blutdruckmanschetten und zwei photoplethysmografischen Sensoren zur Messung der Sauerstoffsättigung ausgestattet. Zur Erfassung des Gefäßstatus werden die Parameter der Gefäßwandsteifigkeit mittels oszillometrischer Messmethode gemessen und durch eine softwarevermittelte Analyse ausgewertet (106).

Es werden mit dem Gerät folgende Parameter gemessen (107):

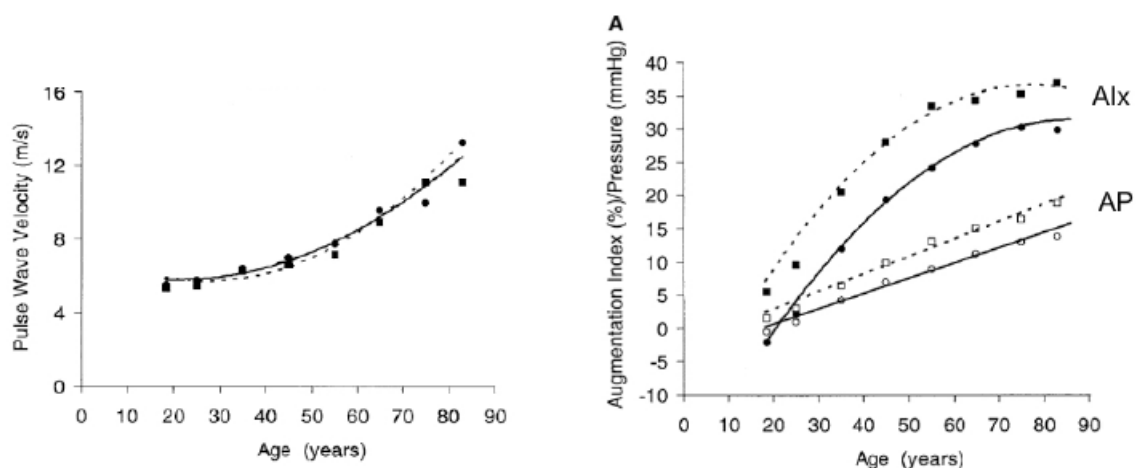
- Blutdruckmessung an beiden Armen
- Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>)
- Pulswellengeschwindigkeit (PWV): aortale PWV (aoPWV), brachial-ankle PWV (baPWV) und carotis-femoralis PWV (cfPWV)
- Augmentationsindex (Alx): brachialer Alx, aortaler Alx
- Aortaler Blutdruck (zentraler Blutdruck)
- Ankle-Brachial-Index (ABI)

Die Ermittlung der obengenannten Parameter erfolgt durch die Aufzeichnung der oszillometrisch erfassten Pulscurve der Arteria brachialis. Die Pulswellen werden ab einem Druck von mehr als 35-40mmHg über dem systolischen Wert aufgezeichnet (108). Die Berechnung der aortalen **Pulswellengeschwindigkeit** in

m/s erfolgt durch die Ermittlung der Pulse Transit Time (PTT) und des Jugulum-Symphyse-Abstandes. Dabei entspricht die PTT der Zeit von der primär generierten Pulswelle bis zum Beginn der Ausbildung einer reflektierten Welle. Diese Zeit lässt sich durch die Druckkurve in der Aorta ermitteln. Der Quotient aus PTT und dem Abstand zwischen Jugulum und Symphyse entspricht der Pulswellengeschwindigkeit (109). Im selben Schritt wird der Augmentationsindex berechnet. Die Berechnung erfolgt über den Quotienten aus Augmentation und Pulsdruck. Mittels eines hochsensitiven Drucksensors und der Oberarmmanschette können diastolische und suprasystolische Signale aufgezeichnet werden. Dabei wird der gemessene brachiale Augmentationsindex über eine Transferfunktion in den aortalen Augmentationsindex umgerechnet (108).

Der zentral-aortale Blutdruck wird ebenfalls über eine Transferfunktion aus den in der Arteria brachialis gemessenen Druckwerten berechnet (108).

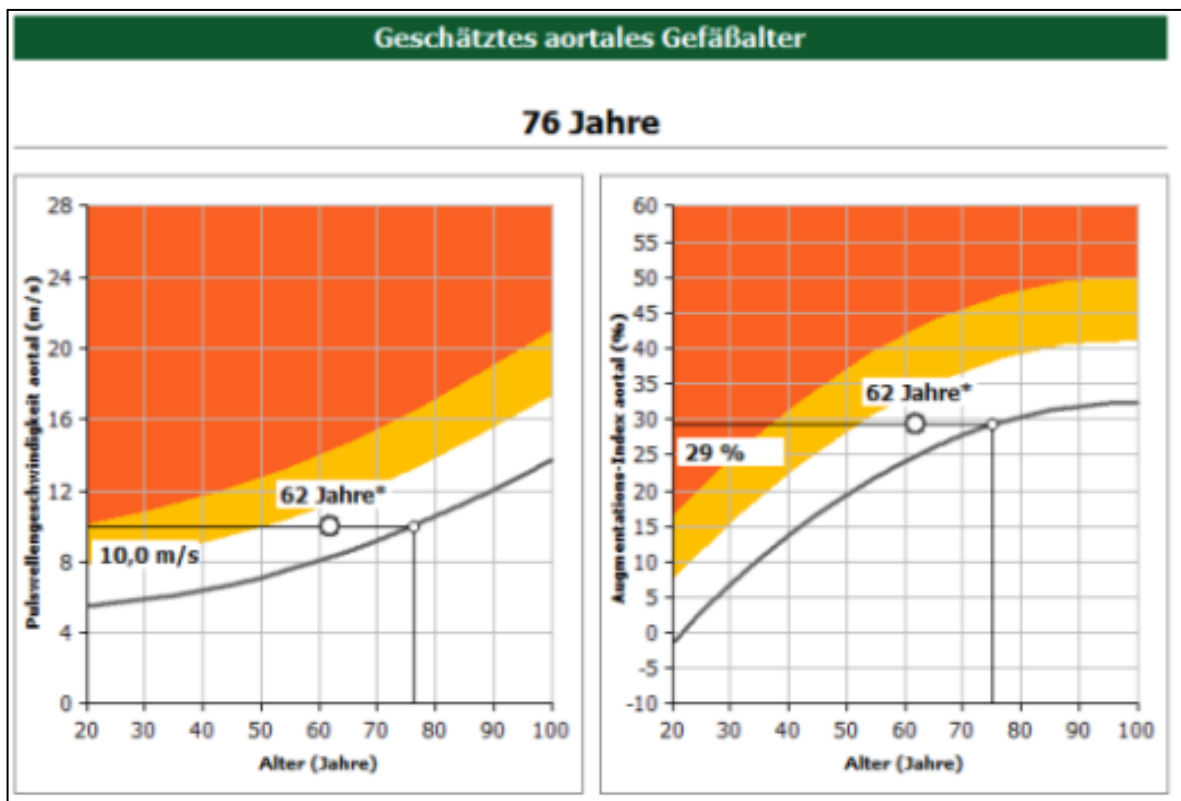
Der Vascular Explorer® ermittelt mithilfe der Pulswellengeschwindigkeit und des Augmentationsindex das biologische Alter. Die ermittelten Parameter des Patienten werden in ein Normogramm eingeordnet, welches in Abhängigkeit vom Alter eine charakteristische Kurve abbildet (Abbildung 10). Diese altersabhängigen Normwerte basieren auf Daten der Anglio-Cardiff-Collaborative-Trial-Datenbank (65).



McEniery et al, JACC 2005

**Abbildung 10:** Zusammenhang zwischen dem Alter und der Pulswellengeschwindigkeit (links) und des Augmentationsindexes/Augmentationsdrucks (rechts). Abbildung entnommen aus (65).

Nach Beendigung der Untersuchung wird folgendes Diagramm vom PATIENT EXPLORER® zusammengestellt:



**Abbildung 11:** Visualisierung des Gefäßalters. 62-Jährige/r Patient/in mit einer Pulswellengeschwindigkeit von 10 m/s und einem Augmentationsindex von 29% hat ein Gefäßalter von 76 Jahren und damit ein vorgealtertes Gefäßsystem. Abbildung entnommen aus: <http://www.enverdis.com/de/altersgraphen/>

Die gemessene Pulswellengeschwindigkeit wird in das Diagramm eingeordnet und das Alter, das der gemessenen Pulswellengeschwindigkeit entspricht, angegeben. Mit dieser Visualisierung ist es somit einfacher die Differenz zwischen dem biologischen und dem chronologischen Alter zu veranschaulichen.

## 2.6 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten, die zuvor in eine Excel-Datei dokumentiert wurden, erfolgt mit der Statistik-Software IBM® SPSS 23®. Die Hauptzielgröße ist hierbei der Altersunterschied, der sich durch die Differenz aus dem Gefäßalter und dem natürlichen Alter beschreiben lässt. Die Parameter aus dem Fragebogen werden in Bezug auf den Altersunterschied mittels bivariater Analyse untersucht. Die Prüfung auf eine Normalverteilung erfolgt mit dem Shapiro-Wilk-Test. Die im nächsten Schritt zu beurteilende Signifikanz des Zusammenhanges wird mit dem t-Test oder dem Mann-Whitney-U Test dargestellt. Das Signifikanzniveau ist bei  $p < 0,05$  festgelegt.

| <b>t-Test</b>                 | <b>Mann-Whitney-U Test</b>     |
|-------------------------------|--------------------------------|
| Rauchen                       | Bewegung                       |
| Geschlecht                    | Erhöhte Stressbelastung        |
| Medikamenteneinnahme          | Herzinsuffizienz               |
| Herzinfarkt/Bypass/Dilatation | Ischämischer Insult            |
| Angina pectoris-Beschwerden   | Schwindelattacken/Ohrensausen  |
| Dyspnoe ab NYHA III           | Lebensstiländerung             |
| Cephalaea                     | Beta-Blocker                   |
| Fundus Hypertonicus           | Diuretika                      |
| Diabetes Mellitus             | Thrombozytenaggregationshemmer |
| ACE-Hemmer                    | Insulin                        |
| Angiotensin-II- Antagonisten  |                                |
| Calcium-Antagonisten          |                                |
| Alpha-Rezeptor-Blocker        |                                |
| Orale Antikoagulantien        |                                |
| Lipidsenker                   |                                |
| Orale Antidiabetika           |                                |

Folgende Parameter werden mit dem t-Test und Mann-Whitney-U Test untersucht: Zur Beschreibung des Altersunterschiedes werden bei parametrischen Variablen der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben. Bei den nicht-

parametrischen Variablen erfolgt die Beschreibung durch den Median und dem ersten und dritten Quartil (Q1/Q3).

Die lineare Korrelation zwischen den Laborparametern und dem Altersunterschied wird durch den Rangrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho bestimmt.

Folgende Laborparameter werden mit dieser Methode untersucht:

- Kreatinin
- Blutzucker
- Gesamtcholesterin
- HDL-Cholesterin
- LDL-Cholesterin
- Triglyceride

Zur Beschreibung des Gefäßalters im Patientenkollektiv wird bezogen auf das Geschlecht eine Kreuztabelle erstellt und der Pearson Chi-Square Test verwendet.

Anschließend wird eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt, um den Einfluss von mehreren Variablen (unabhängige Variablen) auf die Hauptzielgröße „Altersunterschied“ zu untersuchen. Hierbei wird die Methode der Rückwärtselimination angewendet.

Zur Visualisierung der Korrelationen werden Streudiagramme verwendet. Um den Median, das erste und dritte Quartil, Minimum und Maximum aber auch eventuelle Ausreißer darstellen zu können, werden Box-Whisker-Plots erstellt. Zur Beschreibung der BMI-Verteilung im Patientenkollektiv wird ein Balkendiagramm verwendet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs- Baseline Daten

##### 3.1.1 Demographische Parameter

###### Geschlecht

Von den insgesamt 151 untersuchten PatientInnen sind 64 (42,4%) männlich und 87 (57,6%) weiblich.

| <b>Geschlecht</b> | <b>Anzahl</b> | <b>Prozent(%)</b> |
|-------------------|---------------|-------------------|
| Männlich          | 64            | 42,4              |
| Weiblich          | 87            | 57,6              |
| Gesamt            | 151           | 100,0             |

**Tabelle 3:** Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs

###### Alter, Körpergröße und Gewicht

Das Durchschnittsalter im gesamten Patientenkollektiv liegt bei 66,1±10,0 Jahren. Bei Männern liegt der Mittelwert bei 65,1±11,0 Jahren und bei Frauen bei 66,9±9,2 Jahren.

Die Durchschnittsgröße beträgt 168,6cm±7,9cm. Der Mittelwert der Körpergröße liegt bei den Frauen bei 163,8cm±5,7cm und bei den Männern bei 174,9cm±5,9cm.

Das Gewicht der Männer liegt mit 85,1kg±15,7kg deutlich höher als das der Frauen. Das Durchschnittsgewicht des Patientenkollektivs beträgt 76,6kg±15,3kg.

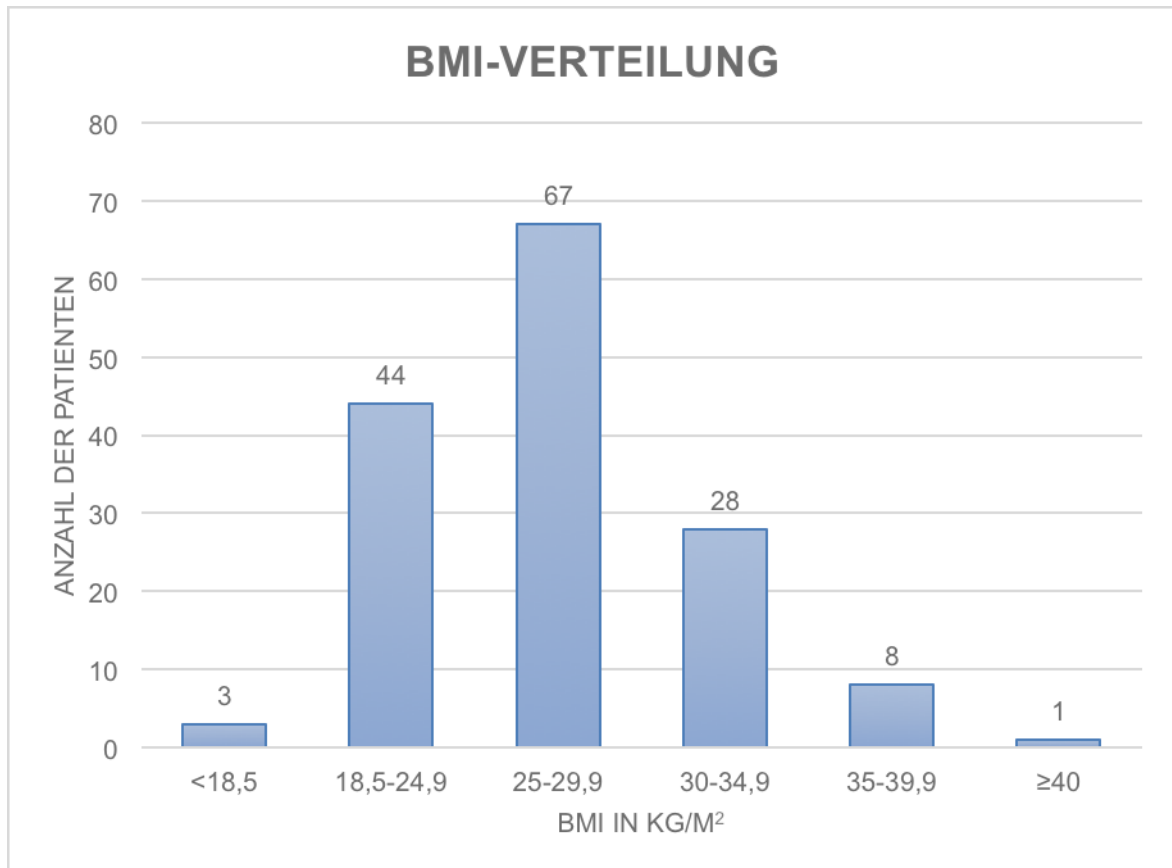
| <b>Parameter</b>         | <b>weiblich</b> | <b>männlich</b> | <b>Durchschnitt</b> |
|--------------------------|-----------------|-----------------|---------------------|
| <b>Alter in Jahren</b>   | 66,9 ± 9,2      | 65,1 ± 11,0     | 66,1 ± 10,0         |
| <b>Körpergröße in cm</b> | 163,8 ± 5,7     | 174,9 ± 5,9     | 168,6 ± 7,9         |
| <b>Gewicht in kg</b>     | 70,3 ± 11,7     | 85,1 ± 15,7     | 76,6 ± 15,3         |

**Tabelle 4:** Alter, Körpergröße und Gewicht bei Männern und Frauen. Angegeben sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung

###### BMI (Body-Mass-Index)

Die BMI-Verteilung des Patientenkollektivs ist im untenstehenden Diagramm dargestellt. Etwa 30% der Patienten sind normalgewichtig (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>).

Von den 151 PatientInnen haben 67 PatientInnen (44,4%) eine Präadipositas. Weitere 37 PatientInnen weisen eine Adipositas auf ( $>30 \text{ kg/m}^2$ ). Drei PatientInnen haben einen BMI unterhalb des Normbereichs ( $< 18,5$ ).



**Abbildung 12:** : Verteilung des Patientenkollektivs in den verschiedenen BMI-Gruppen

### 3.1.2 Laborparameter

Die folgende Tabelle 5 zeigt die gemessenen Laborwerte mit ihren Durchschnittswerten und Standardabweichungen. Von den 151 PatientInnen konnten von 146 PatientInnen der Kreatininwert bestimmt werden. Der Mittelwert hier liegt bei 1,62 mg/dl. Der Blutzuckerwert zum Zeitpunkt der Messung liegt bei 127 PatientInnen im Durchschnitt bei 106,15 mg/dl. Der Durchschnittswert vom LDL-Cholesterin und den Triglyceriden ist mit ca. 114 mg/dl identisch. Einen höheren Mittelwert als das LDL-Cholesterin hat das Gesamtcholesterin, das mit 196,35 mg/dl im oberen Normbereich liegt. Beim HDL-Cholesterin liegt der Durchschnittswert bei ca. 61 mg/dl.

| Parameter                 | N   | Referenzbereich | Mittelwert ± Standardabweichung |
|---------------------------|-----|-----------------|---------------------------------|
| Kreatinin (mg/dl)         | 146 | <1,2            | 1,62 ± 7,87                     |
| Blutzucker (mg/dl)        | 127 | 70-100          | 106,15 ± 24,28                  |
| Gesamtcholesterin (mg/dl) | 139 | 0-200           | 196,35 ± 47,83                  |
| HDL-Cholesterin (mg/dl)   | 135 | >40             | 61,66 ± 18,27                   |
| LDL-Cholesterin (mg/dl)   | 134 | *               | 114,11 ± 40,18                  |
| Triglyceride (mg/dl)      | 139 | 0-150           | 114,73 ± 70,21                  |

**Tabelle 5:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Laborparameter; \*Zielwert des LDL-Cholesterins abhängig vom KHK-Risiko

### 3.1.3 Medikamente

Die Tabelle 6 stellt die Anzahl der PatientInnen dar, die die untenstehenden Medikamente eingenommen haben. Zum Zeitpunkt der Befragung haben 52,3% (n=79) der insgesamt 142 PatientInnen angegeben, dass sie Beta-Blocker einnehmen. Die Einnahme von Diuretika kann von 42,4% (n=64) der PatientInnen bestätigt werden. Ein Viertel der befragten PatientInnen geben an ACE-Hemmer einzunehmen. Zum Zeitpunkt der Befragung nahmen 60 PatientInnen Angiotensin-II-Antagonisten (AT-II-Antagonisten) ein. Während nur 26,5% (n=40) der PatientInnen Calcium-Antagonisten einnehmen, stellen die Thrombozytenaggregationshemmer mit 35,1% (n=53) und die Lipidsenker mit 36,4% (n=55) im Patientenkollektiv ein viel häufiger eingenommenes Medikament dar. 17,2% (n=26) der PatientInnen nehmen orale Antikoagulantien ein. Die Alpha-Rezeptorblocker werden von zwei PatientInnen eingenommen. Blutzuckerregulierende Medikamente wie Insulin (2%) und orale Antidiabetika (3,3%) stellen ebenfalls eine Minderheit in der Rubrik der eingenommenen Medikamente dar.

| Parameter                      | N   | n (%)      |
|--------------------------------|-----|------------|
| Beta-Blocker                   | 142 | 79 (52,3%) |
| Diuretika                      | 142 | 64 (42,4%) |
| ACE-Hemmer                     | 141 | 39 (25,8%) |
| AT-II-Antagonisten             | 142 | 60 (39,7%) |
| Calcium-Antagonisten           | 142 | 40 (26,5%) |
| Alpha-Rezeptorblocker          | 141 | 2 (1,3%)   |
| Thrombozytenaggregationshemmer | 142 | 53 (35,1%) |
| Orale Antikoagulantien         | 142 | 26 (17,2%) |
| Lipidsenker                    | 142 | 55 (36,4%) |
| Insulin                        | 142 | 3 (2,0%)   |
| Orale Antidiabetika            | 141 | 5 (3,3%)   |

**Tabelle 6:** Häufigkeiten der eingenommenen Medikamente

### 3.1.4 Symptome

In der Tabelle 7 sind die Symptome aufgelistet, die von den PatientInnen angegeben worden sind. Dabei geben jeweils acht PatientInnen Schwindelattacken/Ohrensausen und eine Angina pectoris an. Eine Dyspnoe ab NYHA Stadium III wird von 2 PatientInnen angegeben. Knapp 12% (n=18) berichten über Kopfschmerzen.

| Parameter                         | N   | n (%)      |
|-----------------------------------|-----|------------|
| Angina pectoris                   | 134 | 8 (5,3%)   |
| Dyspnoe ab NYHA III               | 132 | 2 (1,3%)   |
| Schwindelattacken/<br>Ohrensausen | 128 | 8 (5,3%)   |
| Cephalaea                         | 126 | 18 (11,9%) |

**Tabelle 7:** Häufigkeiten der angegebenen Symptome

### 3.1.5 Endorganschäden

Die Tabelle 8 stellt die schon stattgefundenen Endorganschäden dar. Der relativ am häufigsten angegebene Endorganschaden ist in diesem Patientenkollektiv der Herzinfarkt/Bypass/Ballondilatation. Knapp 15% (n=22) geben an, mindestens einmal in ihrem Leben an diesem Endorganschaden gelitten zu haben. An zweiter Stelle steht der ischämische Insult, der von acht PatientInnen angegeben wird. Nur fünf Personen geben eine Herzinsuffizienz an.

| Parameter                            | N   | n (%)      |
|--------------------------------------|-----|------------|
| <b>Herzinsuffizienz</b>              | 144 | 5 (3,3%)   |
| <b>Herzinfarkt/Bypass/Dilatation</b> | 144 | 22 (14,6%) |
| <b>Ischämischer Insult</b>           | 144 | 8 (5,3%)   |

**Tabelle 8:** Häufigkeiten der stattgefundenen Endorganschäden

### 3.1.6 Risikofaktoren/-verhalten

Zum Zeitpunkt der Befragung haben 137 PatientInnen angegeben nicht zu rauchen oder in der Vergangenheit geraucht zu haben (90,7%). Unter den 143 PatientInnen sind sechs RaucherInnen. Mehr als die Hälfte der PatientInnen (n=89) gibt an, gelegentlich Sport zu treiben. Eine regelmäßige Bewegung geben 38 PatientInnen an. Die Frage nach einer erhöhten Stressbelastung wird von 58 PatientInnen bejaht. Eine unregelmäßige Medikamenteneinnahme kann bei neun PatientInnen festgestellt werden und eine bereits stattgefundenene Lebensstiländerung bei nur zwei PatientInnen.

| Parameter                       | n (%)       | N   |
|---------------------------------|-------------|-----|
| <b>Raucherstatus:</b>           |             | 143 |
| <i>Nichtraucher</i>             | 132 (87,4%) |     |
| <i>Exraucher</i>                | 5 (3,3%)    |     |
| <i>Raucher</i>                  | 6 (4,0%)    |     |
| <b>Bewegung:</b>                |             | 143 |
| <i>kein</i>                     | 16 (10,6%)  |     |
| <i>gelegentlich</i>             | 89 (58,9%)  |     |
| <i>regelmäßig</i>               | 38 (25,2%)  |     |
| <b>erhöhte Stressbelastung:</b> |             | 131 |
| <i>Ja</i>                       | 58 (38,4%)  |     |
| <i>Nein</i>                     | 73 (48,3%)  |     |
| <b>Medikamenteneinnahme:</b>    |             | 128 |
| <i>regelmäßig</i>               | 119 (78,8%) |     |
| <i>unregelmäßig</i>             | 9 (6,0%)    |     |
| <b>Lebensstiländerung:</b>      |             | 140 |
| <i>Ja</i>                       | 2 (1,3%)    |     |
| <i>Nein</i>                     | 138 (91,4%) |     |

**Tabelle 9:** Häufigkeiten der Risikofaktoren

### 3.1.7 Begleiterkrankungen

Von den 151 PatientInnen haben 136 PatientInnen eine Angabe bezüglich eines Diabetes mellitus gemacht. 11 PatientInnen waren Diabetiker. Der Fundus hypertonicus allerdings ist nur in einem Fall positiv.

| Parameter                  | negativ     | positiv   | nicht vorliegend | N   |
|----------------------------|-------------|-----------|------------------|-----|
| <b>Diabetes Mellitus</b>   | 123 (81,5%) | 11 (7,3%) | 2 (1,3%)         | 136 |
| <b>Fundus hypertonicus</b> | 11 (7,3%)   | 1 (0,7%)  | 120 (79,5%)      | 132 |

**Tabelle 10:** Häufigkeiten der positiven, negativen und nicht vorliegenden Befunde bezogen auf die Begleiterkrankungen

## 3.2 Das Gefäßalter

### 3.2.1 Beschreibung des Gefäßalters und des natürlichen Alters im Patientenkollektiv

Das natürliche Alter im Patientenkollektiv erstreckt sich von 29 Jahren bis zu einem Höchstalter von 89 Jahren. Der Durchschnitt liegt hier bei  $66,1 \pm 10$  Jahren.

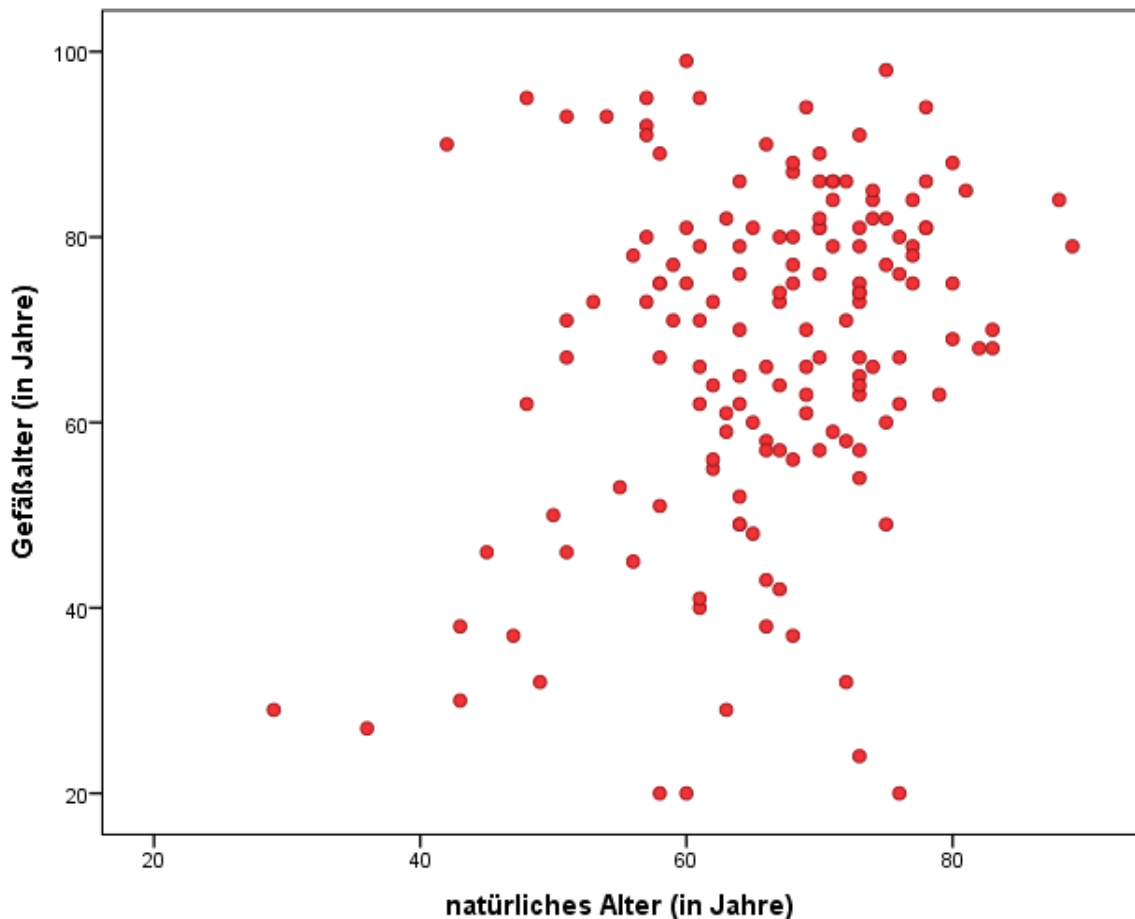
Das Minimum beim Gefäßalter liegt bei 20 Jahren und reicht bis zu 99 Jahren. Der Mittelwert des Gefäßalters beträgt hier  $68,1 \pm 18,2$  Jahren.

Der Altersunterschied beträgt demnach  $2 \pm 18$  Jahre, somit war das Gefäßalter der Patienten im Schnitt um 2 Jahre älter als das natürliche Alter. Die Spanne des Altersunterschiedes reicht von minus 56 Jahre bis 48 Jahre.

|  | Minimum | Maximum | Mittelwert | Standardabweichung |
|--|---------|---------|------------|--------------------|
| <b>natürliches Alter</b><br>(in Jahre) | 29,0    | 89,0    | 66,1       | 10,0               |
| <b>Gefäßalter</b><br>(in Jahre)        | 20,0    | 99,0    | 68,1       | 18,2               |
| <b>Altersunterschied</b><br>(in Jahre) | -56,0   | 48,0    | 2,0        | 18,0               |

**Tabelle 11:** Beschreibung des natürlichen Alters, des Gefäßalters und des Altersunterschieds (Gefäßalter minus natürliches Alter) im Patientenkollektiv

Die Korrelation zwischen dem Gefäßalter und dem natürlichen Alter zeigt einen signifikanten Zusammenhang ( $r_s=0,223$ ;  $p=0,006$ ). Die Abbildung 11 stellt den Zusammenhang in Form eines Streudiagramms dar.



**Abbildung 13:** Korrelation zwischen natürlichem Alter und Gefäßalter

Die Tabelle 12 stellt die Verteilung des Patientenkollektivs in drei Kategorien dar. In die erste Kategorie („Gefäßalter < natürliches Alter“) fallen jene PatientInnen hinein, deren Gefäßalter niedriger ist als ihr natürliches Alter. Das betrifft 41,7% des Gesamtkollektivs. Die zweite Kategorie („Gefäßalter = natürliches Alter“) beschreibt PatientInnen, deren Gefäßalter mit dem natürlichen Alter identisch ist. Das ist bei 4% der PatientInnen der Fall. Die Kategorie „Gefäßalter > natürliches Alter“ zeigt, dass die Mehrheit der PatientInnen (54,3%) ein höheres Gefäßalter im Vergleich zum natürlichen Alter hat.

|  | Anzahl N | Prozent (%) |
|--|----------|-------------|
| <b>Gefäßalter &lt; natürliches Alter</b> | 63       | 41,7        |
| <b>Gefäßalter = natürliches Alter</b>    | 6        | 4,0         |
| <b>Gefäßalter &gt; natürliches Alter</b> | 82       | 54,3        |

**Tabelle 12:** Häufigkeiten und Anzahl der Patienten in den Gruppen „Gefäßalter <=> natürliches Alter“. Definiert ist der Unterschied ab einem Altersunterschied von  $\pm 2$  Jahren.

Die Aufteilung in den drei Kategorien wird in Bezug auf das Geschlecht mithilfe einer Kreuztabelle untersucht. Die Tabelle 13 zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen Frauen und Männern (Pearson Chi-Square Test= 0,915).

|  | Geschlecht |            | Gesamt     |
|--|------------|------------|------------|
|  | männlich   | weiblich   |            |
| <b>Gefäßalter &lt; natürliches Alter</b> | 27 (42,2%) | 36 (41,4%) | 63 (41,7%) |
| <b>Gefäßalter = natürliches Alter</b>    | 3 (4,7%)   | 3 (3,4%)   | 6 (4,0%)   |
| <b>Gefäßalter &gt; natürliches Alter</b> | 34 (53,1%) | 48 (55,2%) | 82 (54,3%) |
| <b>Gesamt</b>                            | 64 (100%)  | 87 (100%)  | 151 (100%) |

**Pearson Chi-Square Test Signifikanz: 0,915**

**Tabelle 13:** Kreuztabelle zur Veranschaulichung der Verteilung der drei Kategorien „Gefäßalter  $\leq$  /  $\geq$  natürliches Alter“ bezogen auf das Geschlecht.

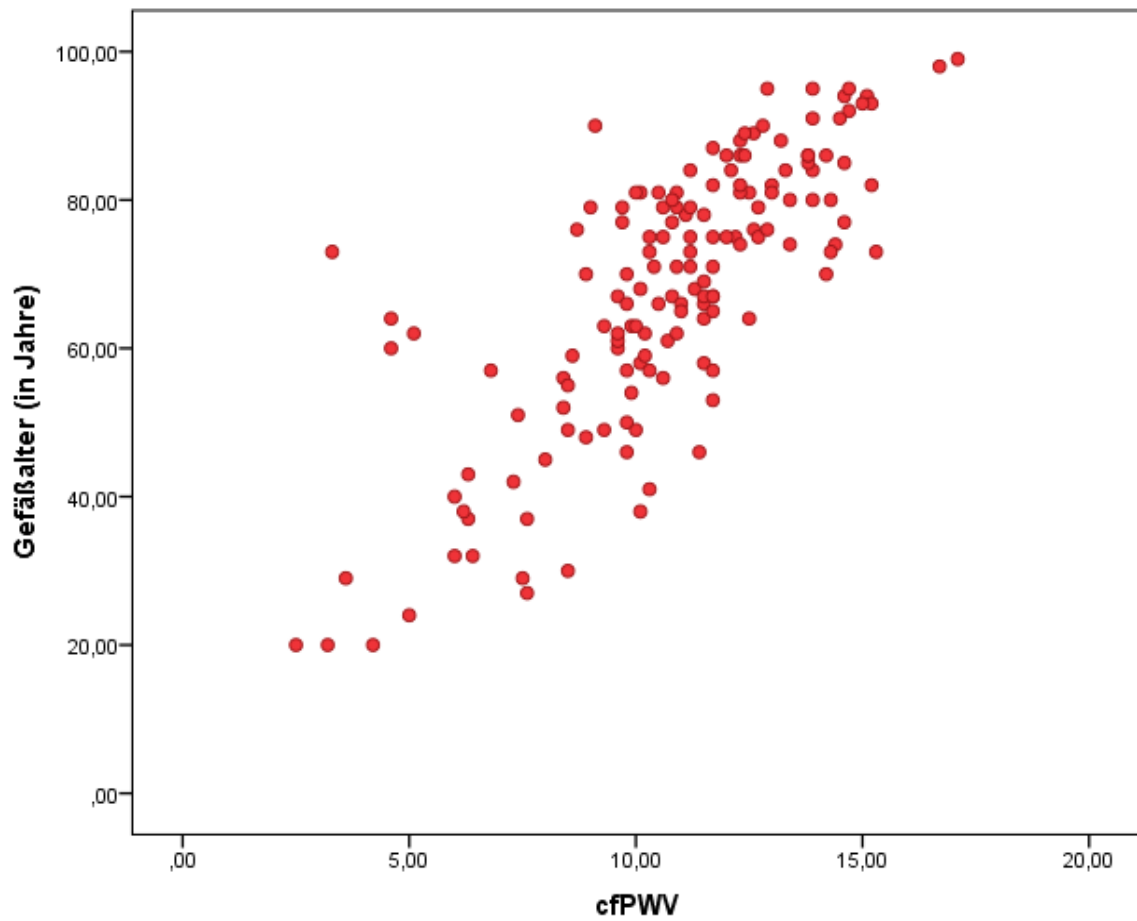
### 3.2.2 Korrelation zwischen Gefäßalter und Gefäßwandsteifigkeitsparameter

Die Korrelationen zwischen den Gefäßwandsteifigkeitsparametern und dem Gefäßalter zeigen alle einen signifikanten Zusammenhang ( $p < 0,05$ ).

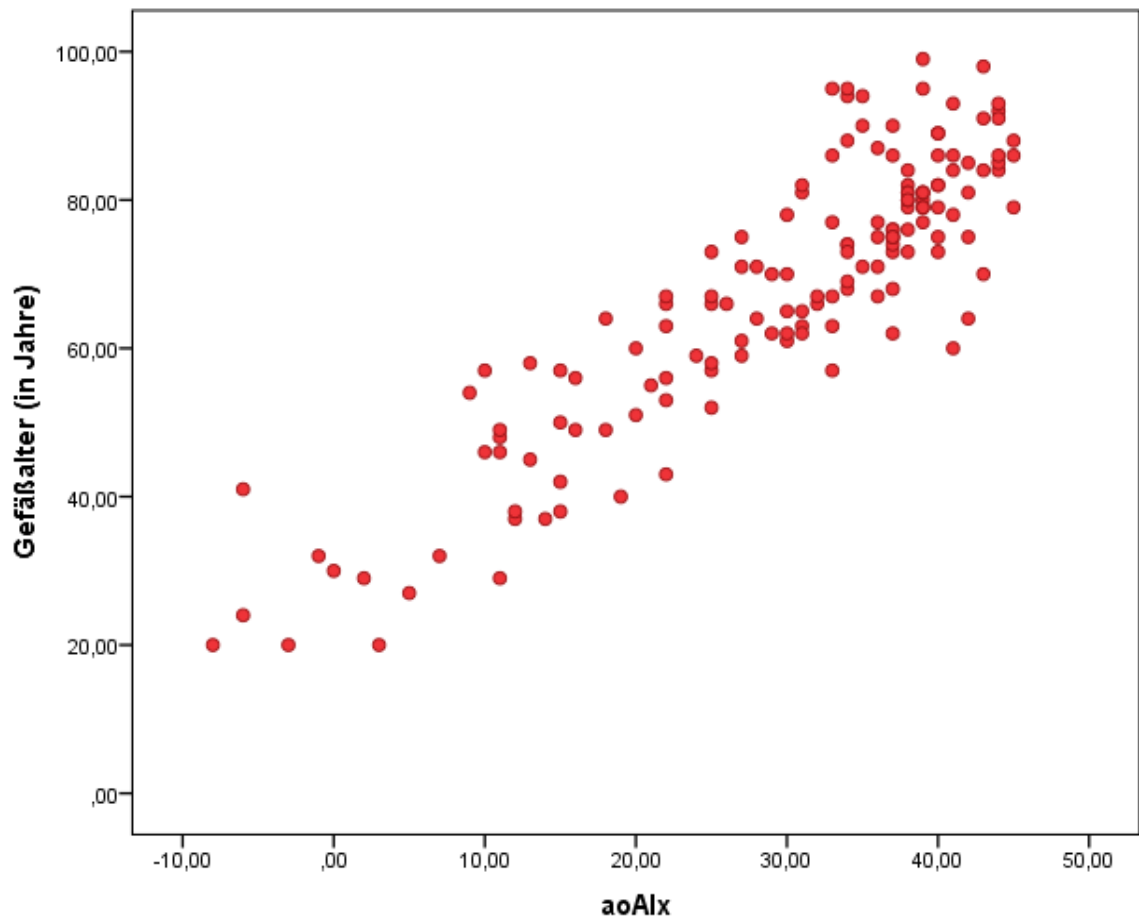
Bei der Pulswellengeschwindigkeit werden sowohl die baPWV, als auch die aoPWV und die cfPWV in der Korrelation mit aufgenommen. Die beiden zuletzt genannten Parameter haben einen fast identischen Korrelationskoeffizienten ( $r_s = 0,769$  und  $r_s = 0,767$ ). Am stärksten korreliert der aortale Augmentationsindex (aoAlx) ( $r_s = 0,831$ ). Die schwächste Korrelation beobachtet man bei der baPWV ( $r_s = 0,285$ ). Eine mäßig starke Korrelation kann man bei dem aortalen Pulsdruck feststellen ( $r_s = 0,621$ ).

| Korrelationsparameter | $r_s$ |
|-----------------------|-------|
| cfPWV                 | 0,769 |
| aoPWV                 | 0,767 |
| baPWV                 | 0,285 |
| aoAlx                 | 0,831 |
| aoPP                  | 0,621 |

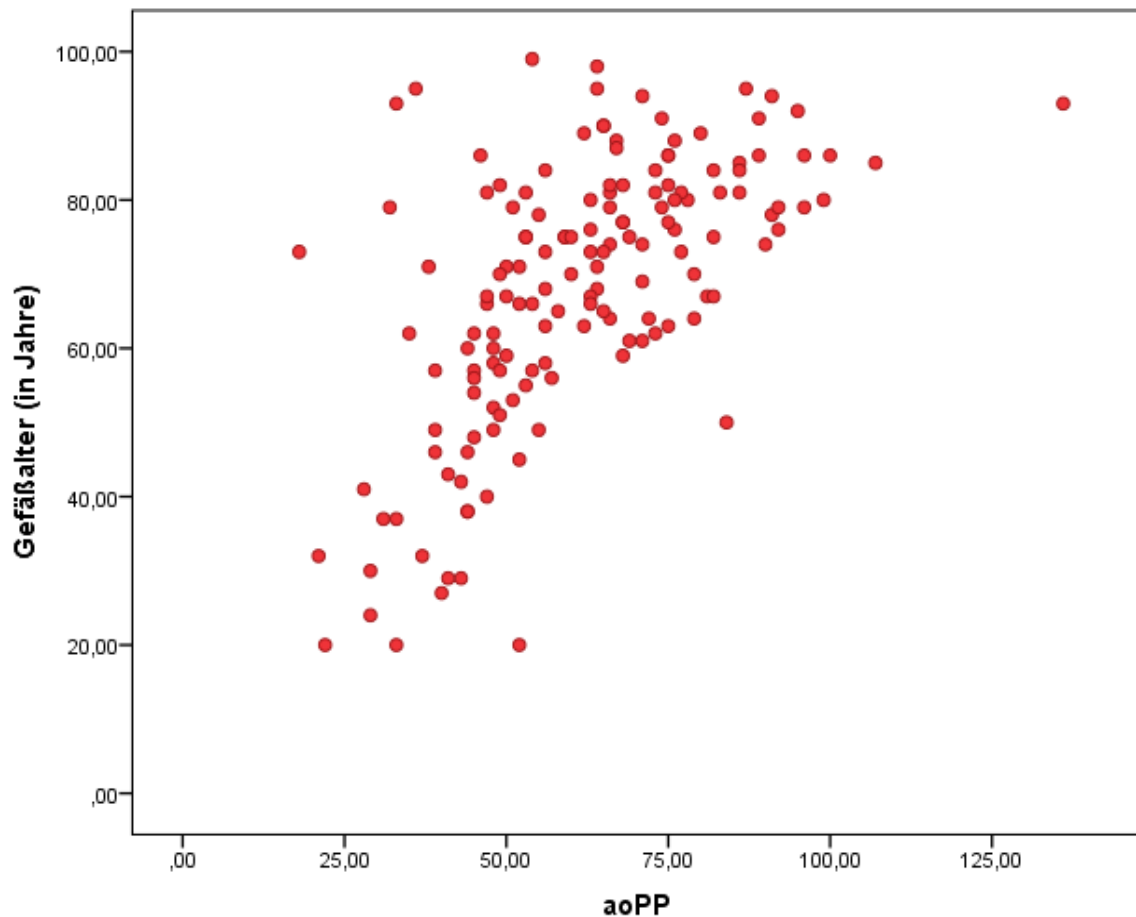
**Tabelle 14:** Korrelation der Gefäßwandsteifigkeitsparameter mit dem Gefäßalter



**Abbildung 14:** Korrelation zwischen cfPWV und Gefäßalter;  $r_s = 0,769$



**Abbildung 15:** Korrelation zwischen aoAlx und Gefäßalter;  $r_s=0,831$



**Abbildung 16:** Korrelation zwischen aoPP und Gefäßalter;  $r_s=0,621$

### 3.3 *Bivariate Analyse*

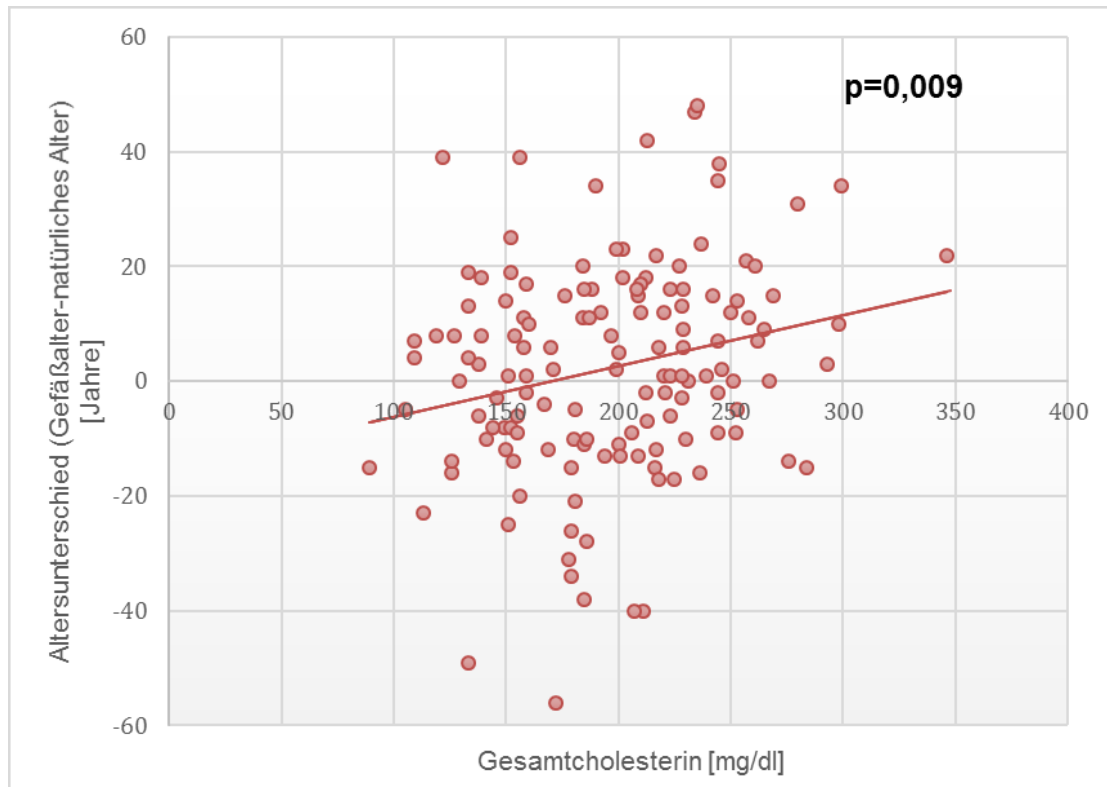
#### 3.3.1 Korrelation zwischen den Laborparametern und dem Altersunterschied

In der Tabelle 12 sind die Laborparameter und ihre Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho dargestellt. Die Signifikanz des Zusammenhangs zwischen den Laborparametern und dem Altersunterschied werden mit dem p-Wert angegeben. Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen dem Altersunterschied und dem Gesamtcholesterin, der mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r_s=0,222$  beschrieben wird. Der p-Wert liegt hier bei  $p<0,05$  ( $p=0,009$ ). Je höher der Gesamtcholesteringehalt im Blut wird desto größer wird auch der Altersunterschied.

Die anderen Laborparameter weisen keinen signifikanten Zusammenhang auf.

| Parameter                 | Korrelationskoeffizient $r_s$ | p-Wert       |
|---------------------------|-------------------------------|--------------|
| Kreatinin (mg/dl)         | -0,058                        | 0,487        |
| Blutzucker (mg/dl)        | -0,124                        | 0,165        |
| Gesamtcholesterin (mg/dl) | <b>0,222</b>                  | <b>0,009</b> |
| HDL-Cholesterin (mg/dl)   | 0,147                         | 0,089        |
| LDL-Cholesterin (mg/dl)   | 0,151                         | 0,081        |
| Triglyceride (mg/dl)      | -0,135                        | 0,112        |

**Tabelle 15:** Korrelationskoeffizienten  $r_s$  (Spearman-Rho) und p-Werte der Laborparameter bei der Korrelation mit dem Altersunterschied



**Abbildung 17:** Zusammenhang zwischen Gesamtcholesterin und Altersunterschied;  $p=0,009$

### 3.3.2 Zusammenhang zwischen „Altersunterschied“ und „Medikamente“

In der Tabelle 13 und 14 sind die Medikamente und der Ausprägungsgrad des Altersunterschiedes dargestellt. Mittels Mittelwert und Standardabweichung bzw. Median und 1. und 3. Quartile wird der genaue Unterschied verdeutlicht.

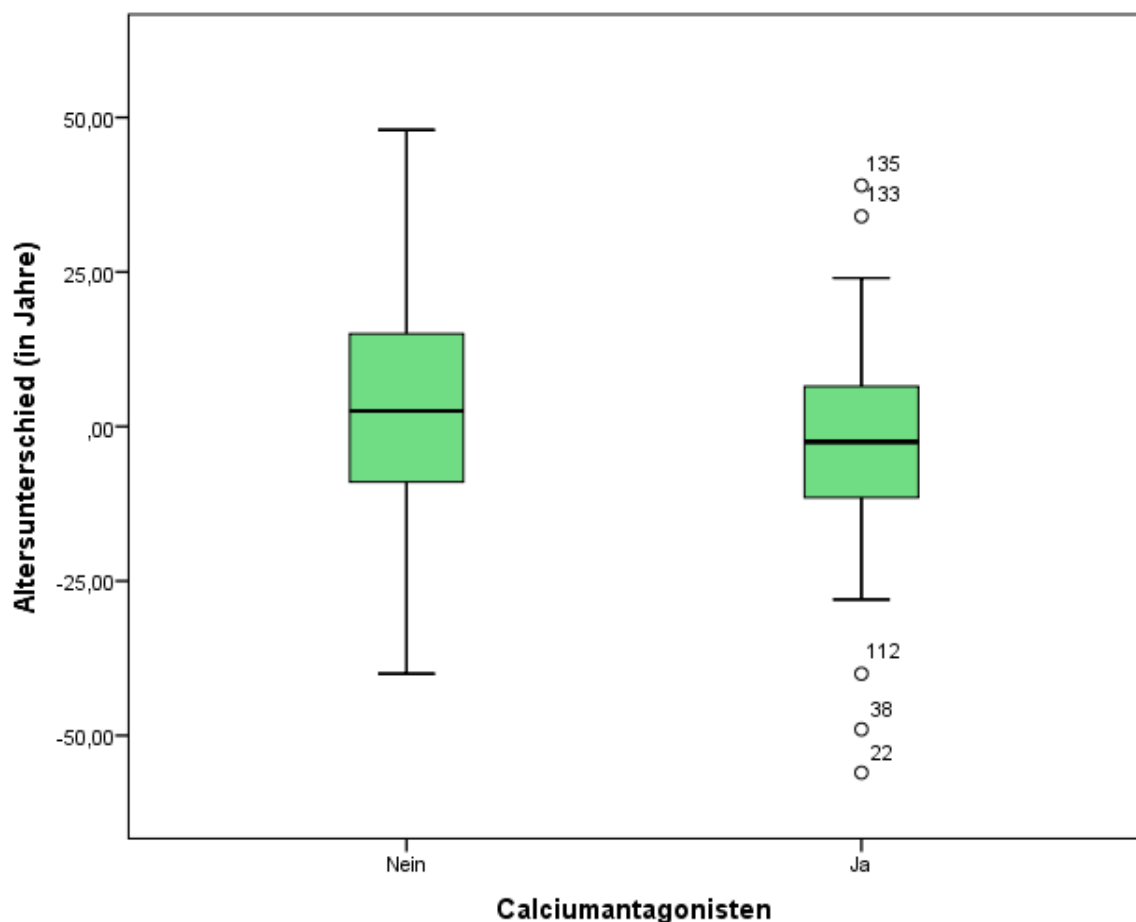
Einen signifikanten Einfluss kann man bei der Einnahme von Calciumantagonisten beobachten, der sich in einem Altersunterschied von  $\text{minus } 3,40 \pm 19,21$  Jahren äußert ( $p=0,042$ ). Bei der Nichteinnahme von Calciumantagonisten dagegen liegt der Altersunterschied bei ein  $3,50 \pm 17,56$  Jahren.

Ähnliche Tendenzen erkennt man auch bei den Thrombozytenaggregationshemmern ( $p=0,011$ ). Die Einnahme dieser Medikamentengruppe ist mit einem signifikanten Altersunterschied von minus vier Jahren  $(-11,50/6,50)$  und die Nichteinnahme mit einem Altersunterschied von sechs Jahren  $(-9,00/16,00)$  assoziiert.

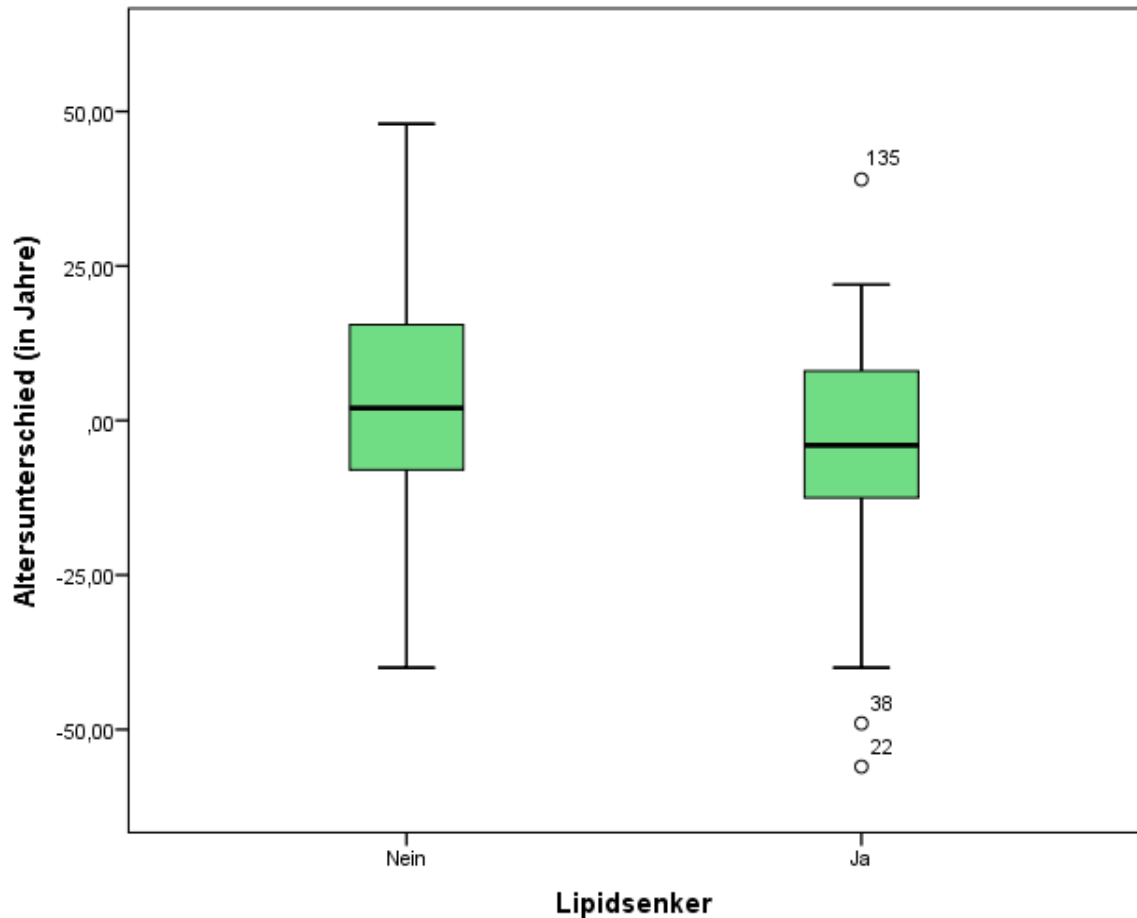
Die restlichen Parameter zeigen keinen signifikanten Altersunterschied.

| Parameter                     | Mittelwert $\pm$ Standardabweichung |                                    | p-Wert       |
|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--------------|
|                               | Eingenommen                         |                                    |              |
|                               | ja                                  | nein                               |              |
| <b>ACE-Hemmer</b>             | 1,48 $\pm$ 21,25                    | 1,22 $\pm$ 16,75                   | 0,937        |
| <b>AT-II-Antagonisten</b>     | -0,33 $\pm$ 17,62                   | 2,94 $\pm$ 18,66                   | 0,293        |
| <b>Calciumantagonisten</b>    | <b>-3,40 <math>\pm</math> 19,21</b> | <b>3,50 <math>\pm</math> 17,56</b> | <b>0,042</b> |
| <b>Alpha-Rezeptorblocker</b>  | -2,00 $\pm$ 11,31                   | 1,78 $\pm$ 18,28                   | 0,771        |
| <b>orale Antikoagulantien</b> | 1,81 $\pm$ 22,45                    | 1,50 $\pm$ 17,27                   | 0,938        |
| <b>Lipidsenker</b>            | <b>-3,64 <math>\pm</math> 17,90</b> | <b>4,84 <math>\pm</math> 17,78</b> | <b>0,007</b> |
| <b>orale Antidiabetika</b>    | -4,20 $\pm$ 14,65                   | 2,00 $\pm$ 18,21                   | 0,453        |

**Tabelle 16:** Altersunterschiede, falls Medikamente eingenommenen („ja“) und nicht eingenommen („nein“); angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung



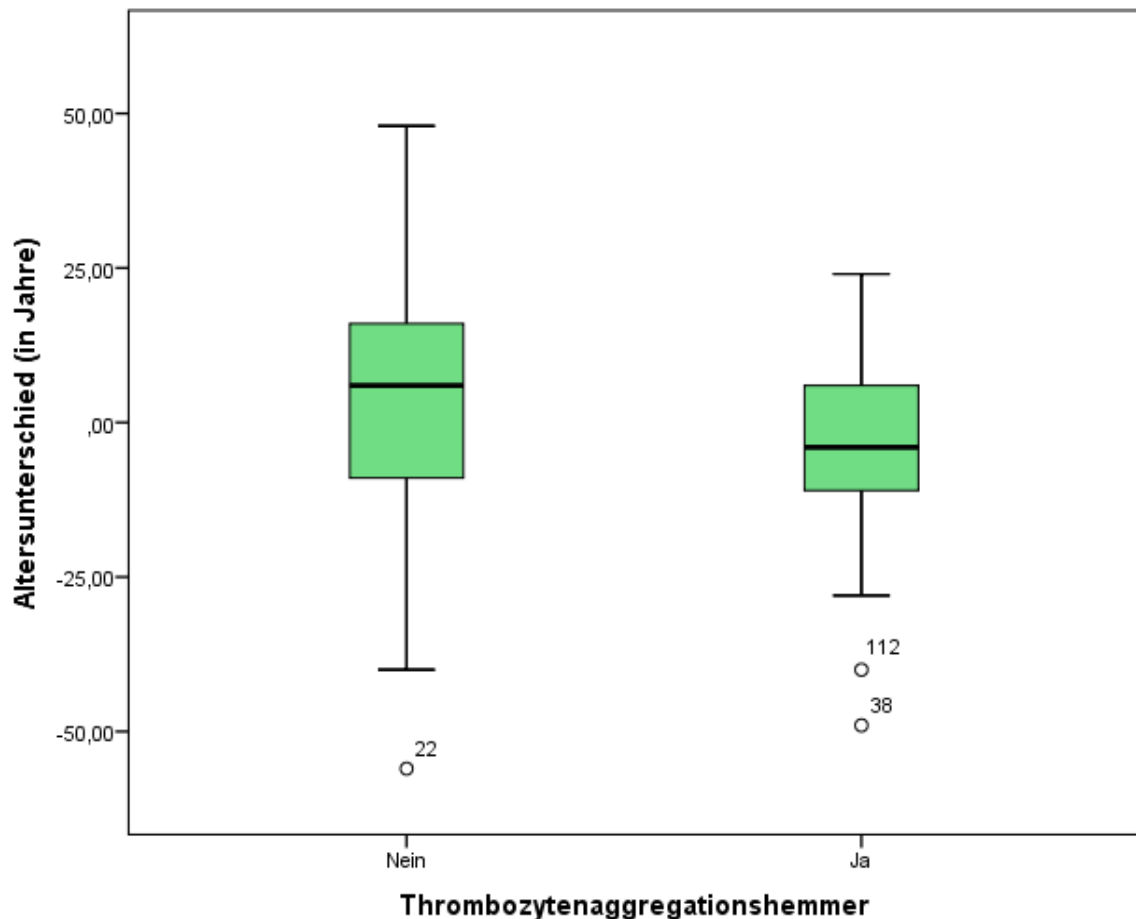
**Abbildung 18:** Boxplot zur Darstellung des Altersunterschiedes bei Einnahme und Nicht-Einnahme von Calciumantagonisten;  $p=0,042$



**Abbildung 19:** Boxplot zur Darstellung des Altersunterschiedes bei Einnahme und Nicht-Einnahme von Lipidsenker;  $p=0,007$

| Parameter                             | Median (Q1/Q3)                       |                                     | p-Wert       |
|---------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------|
|                                       | Eingenommen                          |                                     |              |
|                                       | ja                                   | nein                                |              |
| <b>Beta-Blocker</b>                   | 1,00<br>(-11,00/9,00)                | 5,00<br>(-10,00/17,00)              | 0,130        |
| <b>Diuretika</b>                      | -1,00<br>(-12,00/9,75)               | 3,00<br>(-7,50/15,25)               | 0,067        |
| <b>Thrombozytenaggregationshemmer</b> | <b>-4,00</b><br><b>(-11,50/6,50)</b> | <b>6,00</b><br><b>(-9,00/16,00)</b> | <b>0,011</b> |
| <b>Insulin</b>                        | 39,00<br>(-3,00/-)                   | 1,00<br>(-10,00/13,00)              | 0,093        |

**Tabelle 17:** Altersunterschiede, falls Medikamente eingenommen („ja“) und nicht eingenommen („nein“); angegeben sind Median und erstes und drittes Quartil (Q1/Q3)



**Abbildung 20:** Boxplot zur Darstellung des Altersunterschiedes bei Einnahme und Nicht-Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern;  $p=0,011$

### 3.3.3 Zusammenhang zwischen „Altersunterschied“ und „Symptome“

Die beiden untenstehenden Tabellen 15 und 16 zeigen die Symptome und das Ausmaß des Altersunterschiedes. Hier bestehen keine signifikanten Zusammenhänge.

| Parameter           | Mittelwert $\pm$ Standardabweichung |                  | p-Wert |
|---------------------|-------------------------------------|------------------|--------|
|                     | ja                                  | nein             |        |
| Angina pectoris     | 2,00 $\pm$ 29,01                    | 1,58 $\pm$ 17,78 | 0,950  |
| Dyspnoe ab NYHA III | -3,50 $\pm$ 6,36                    | 1,67 $\pm$ 18,72 | 0,698  |
| Cephalea            | 1,11 $\pm$ 23,89                    | 2,39 $\pm$ 17,46 | 0,786  |

**Tabelle 18:** Altersunterschiede bei Anwesenheit („ja“) und Abwesenheit („nein“) von Symptomen; angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung

| Parameter                            | Median (Q1/Q3)        |                        | p-Wert |
|--------------------------------------|-----------------------|------------------------|--------|
|                                      | ja                    | nein                   |        |
| <b>Schwindelattacken/Ohrensausen</b> | 1,00<br>(-5,25/41,25) | 1,50<br>(-10,00/14,75) | 0,277  |

**Tabelle 19:** Altersunterschiede bei Anwesenheit („ja“) und Abwesenheit („nein“) von Schwindelattacken/Ohrensausen; angegeben sind Median und Q1/Q3

### 3.3.4 Zusammenhang zwischen „Altersunterschied“ und „Endorganschäden“

Die beiden folgenden Tabellen zeigen den Altersunterschied bei den jeweiligen Endorganschäden. Auch hier sind keine signifikanten Zusammenhänge zu beobachten.

| Parameter                                  | Mittelwert ± Standardabweichung |              | p-Wert |
|--|---------------------------------|--------------|--------|
|  | ja                              | nein         |        |
| <b>Herzinfarkt/Bypass/Ballondilatation</b> | -4,45 ± 18,17                   | 3,18 ± 17,97 | 0,069  |

**Tabelle 20:** Altersunterschied bei stattgehabtem („ja“) und nicht stattgehabtem („nein“) Herzinfarkt/Bypass/Ballondilatation, angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung

| Parameter                  | Median (Q1/Q3)           |                       | p-Wert |
|----------------------------|--------------------------|-----------------------|--------|
|                            | ja                       | nein                  |        |
| <b>Herzinsuffizienz</b>    | -14,00<br>(-27,50/27,50) | 1,00<br>(-9,00/14,00) | 0,506  |
| <b>ischämischer Insult</b> | -12,50<br>(-18,25/20,00) | 1,50<br>(-8,75/14,75) | 0,289  |

**Tabelle 21:** Altersunterschied bei vorhandener („ja“) und nicht bestehender („nein“) Herzinsuffizienz und ischämischer Insult, angegeben sind Median und Q1/Q3

### 3.3.5 Zusammenhang zwischen „Altersunterschied“ und „Risikofaktoren/-verhalten“

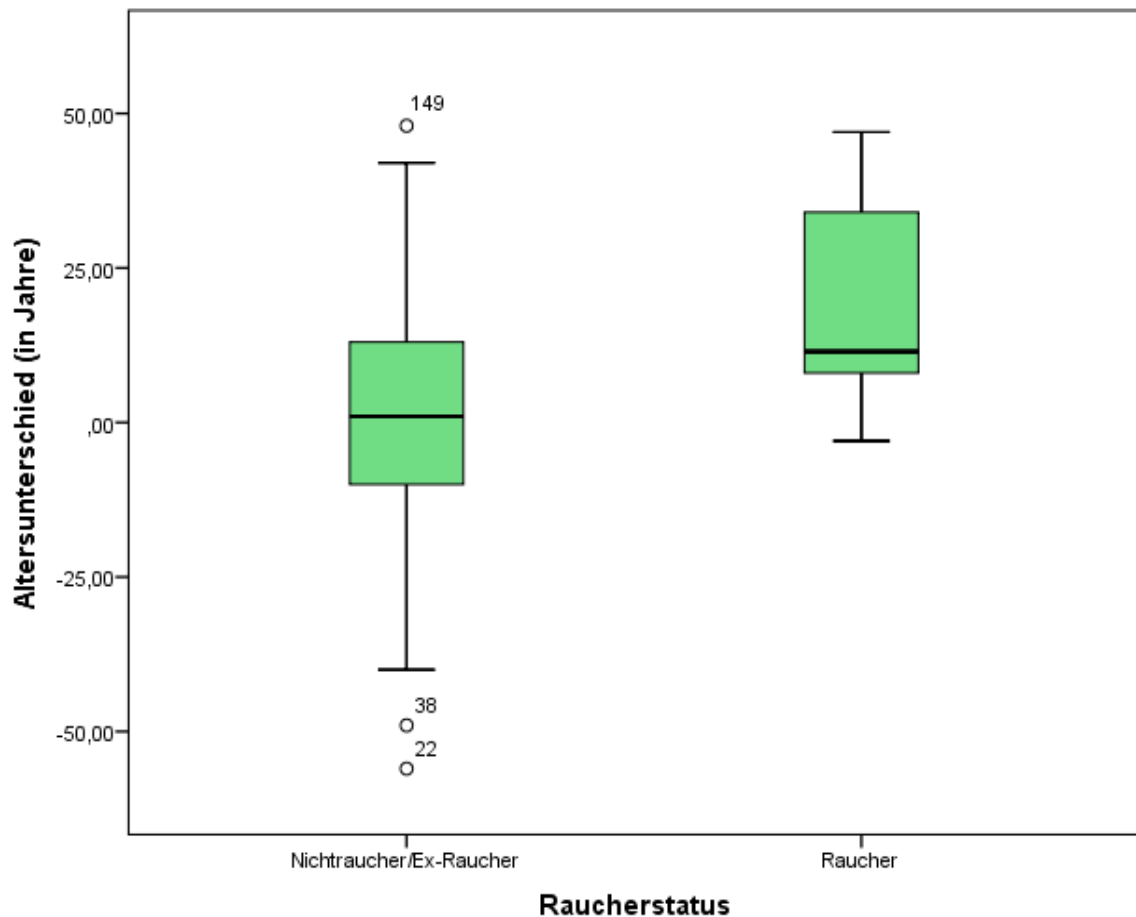
Die Tabellen 19 und 20 zeigen den Altersunterschied bei den jeweiligen Risikofaktoren. Einen signifikanten Einfluss stellt hierbei der Raucherstatus dar ( $p=0,022$ ). Das Gefäßalter liegt bei RaucherInnen um  $18,17 \pm 18,63$  Jahre höher als bei NichtraucherInnen. Bei der letztgenannten Gruppe liegt der Altersunterschied bei  $1,00 \pm 17,68$  Jahren. Bei allen weiteren Risikofaktoren konnte keine Signifikanz festgestellt werden.

| Parameter                   | Mittelwert ± Standardabweichung | p-Wert       |
|-----------------------------|---------------------------------|--------------|
| <b>Raucherstatus</b>        |                                 | <b>0,022</b> |
| <i>Raucher</i>              | 18,17 ± 18,63                   |              |
| <i>Nichtraucher</i>         | 1,00 ± 17,68                    |              |
| <b>Medikamenteneinnahme</b> |                                 | 0,074        |
| <i>regelmäßig</i>           | 0,71 ± 17,99                    |              |
| <i>unregelmäßig</i>         | 11,89 ± 17,47                   |              |
| <b>Geschlecht</b>           |                                 | 0,486        |
| <i>männlich</i>             | 3,19 ± 18,44                    |              |
| <i>weiblich</i>             | 1,11 ± 17,69                    |              |

**Tabelle 22:** Altersunterschiede bezogen auf „Risikofaktoren/-verhalten“; angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung

| Parameter                      | Median (Q1/Q3)      | p-Wert |
|--------------------------------|---------------------|--------|
| <b>Bewegung</b>                |                     | 0,878  |
| <i>kein</i>                    | -4,50 (-9,75/18,75) |        |
| <i>gelegentlich</i>            | 2,00 (-9,00/15,00)  |        |
| <i>regelmäßig</i>              | 1,00 (-11,75/12,00) |        |
| <b>erhöhte Stressbelastung</b> |                     | 0,175  |
| <i>ja</i>                      | 3,00 (-9,25/18,25)  |        |
| <i>nein</i>                    | 1,00 (-10,00/11,00) |        |
| <b>Lebensstiländerung</b>      |                     | 0,752  |
| <i>ja</i>                      | 16,00*              |        |
| <i>nein</i>                    | 1,00 (-9,25/14,00)  |        |

**Tabelle 23:** Altersunterschiede bezogen auf Risikofaktoren/-verhalten; angegeben sind Median und Q1/Q3;\* n=2-Angabe von Quartilen nicht möglich, angegeben ist der Durchschnitt



**Abbildung 21:** Boxplot zur Darstellung des Altersunterschiedes bei Nichtrauchern/Exrauchern und Rauchern;  $p=0,022$

### 3.3.6 Zusammenhang zwischen „Altersunterschied“ und „Begleiterkrankungen“

Sowohl der Fundus hypertonicus als auch der Diabetes mellitus zeigen keinen signifikanten Zusammenhang bezogen auf den Altersunterschied.

| Parameter                  | Mittelwert $\pm$ Standardabweichung |                  |                  | p-Wert |
|----------------------------|-------------------------------------|------------------|------------------|--------|
|                            | negativ                             | positiv          | nicht vorliegend |        |
| <b>Fundus hypertonicus</b> | 0,09 $\pm$ 25,07                    | -2,00*           | 1,83 $\pm$ 17,94 | 0,943  |
| <b>Diabetes mellitus</b>   | 1,26 $\pm$ 18,74                    | 3,00 $\pm$ 19,56 | 8,50 $\pm$ 10,61 | 0,769  |

**Tabelle 24:** Altersunterschiede bei negativem, positivem und nicht vorliegendem Befund der Begleiterkrankungen; angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung; \*n=1

### 3.4 Multiple lineare Regressionsanalyse zur Vorhersage des Altersunterschiedes

Für die multiple lineare Regressionsanalyse wurde die Methode der Rückwärts-Elimination (Backward) ausgewählt. Hierbei soll der Einfluss der unabhängigen Parameter auf den Altersunterschied untersucht werden. In das Modell sind jene Parameter der bivariaten Analyse eingeschlossen, die einen stärkeren Zusammenhang zum Altersunterschied aufwiesen ( $p < 0,1$ ). Zu den eingeschlossenen Parametern gehören der Raucherstatus, die Medikamenteneinnahme, Herzinfarkt/Bypass/Ballondilatation, der Cholesterinwert und die Einnahme von Medikamenten wie Diuretika, Calcium-Antagonisten, Thrombozytenaggregationshemmer und Lipidsenker.

Die untenstehende Tabelle 22 zeigt, dass von den oben genannten Parametern nur der Lipidsenker einen signifikanten Einfluss auf den Altersunterschied hat ( $p = 0,003$ ) und einen signifikanten Prädiktor darstellt. Bei den restlichen Parametern kann man keinen signifikanten Einfluss beobachten.

| Prädiktor   | Regressionskoeffizient B | Standardfehler | Beta   | p-Wert |
|-------------|--------------------------|----------------|--------|--------|
| (Konstante) | 5,147                    | 2,032          |        | 0,013  |
| Lipidsenker | -9,779                   | 3,232          | -0,264 | 0,003  |

**Tabelle 25:** Lineare Regressionsanalyse zur Vorhersage des Altersunterschiedes durch den Lipidsenker

## 4 Diskussion

Der Einfluss von kardiovaskulären Risikofaktoren und kardiovaskulären Erkrankungen auf die Gefäßwand und somit auch auf das Gefäßalter sind schon sehr gut erforscht (67). Auch die Messung der Pulswellengeschwindigkeit hat sich bereits in den ESC-Guidelines als eine gut reproduzierbare Methode etabliert, um subklinische Endorganschäden aufzudecken und auch das Gefäßalter zu berechnen (63). Das Gefäßalter wurde bei PatientInnen mit arterieller Hypertonie im Rahmen des herz.leben-Schulungsprogrammes bestimmt. Mit dieser Methode sollte in der vorliegenden Studie der genaue Altersunterschied bei den jeweiligen Risikofaktoren ermittelt werden und eine mögliche Erklärung für die ermittelten Ergebnisse geliefert werden.

### 4.1 Gefäßparameter

Die höchsten Korrelationen zwischen dem Gefäßalter und Gefäßwandsteifigkeitsparameter konnte man in unserer Studie beim aoAlx ( $r_s=0,831$ ), bei der cfPWV ( $r_s=0,769$ ) und bei der aoPWV ( $r_s=0,767$ ) feststellen. Diese engen Korrelationen bestätigen den in der Literatur beschriebenen und in Studien nachgewiesenen hohen prädiktiven Vorhersagewert für mögliche kardiovaskuläre Ereignisse.

In unserer Studie konnte eine schwächere Korrelation zwischen der baPWV und dem Gefäßalter festgestellt werden ( $r_s=0,285$ ), während die Korrelation zur cfPWV deutlich stärker ist ( $r_s=0,769$ ). Eine mögliche Erklärung ist der größere Einfluss der aortalen Steifigkeit auf das Herz. Sie hat somit eine höhere klinische Bedeutung als die peripheren Arterien vom muskulären Typ (55). Da die cfPWV die morphologischen Veränderungen in der Aorta besser widerspiegelt und somit einen hohen prädiktiven Vorhersagewert hat, wurde sie in den ESC-Guidelines aufgenommen. In einer anderen Studie konnte jedoch ein inverser Effekt beobachtet werden. Der baPWV korrelierte signifikant stärker mit der linksventrikulären Masse als die cfPWV. Hier wurde deshalb die Hypothese unterstützt, dass auch eine Steifigkeit peripherer Arterien mögliche Effekte auf den Herzmuskel aufweisen kann (66).

## **4.2 Gefäßalter und Altersunterschied**

Im Schnitt ist das Gefäßalter der PatientInnen in der vorliegenden Studie höher als das natürliche Alter. Der Unterschied liegt bei zwei Jahren. Ähnliche Beobachtungen konnten auch in einer vor kurzem durchgeführten Studie bei PatientInnen mit Atherosklerose gemacht werden. Auch hier wurden die Gefäßwandsteifigkeitsparameter mit dem Vascular Explorer® ermittelt. Das Gefäßalter lag hierbei höher als bei PatientInnen ohne Atherosklerose (110).

## **4.3 Parameter, die mit dem Altersunterschied assoziiert sind**

### **4.3.1 Calciumantagonisten**

Die Analysen haben gezeigt, dass eine Assoziation zwischen der Einnahme von Calciumantagonisten und dem Altersunterschied vorliegt. Bei der Einnahme dieses Antihypertensivums hat das Patientenkollektiv ein um 3,4 Jahre jüngeres Gefäßalter (Altersunterschied bei Einnahme:  $-3,4 \pm 19,2$  Jahre, bei Nichteinnahme:  $3,5 \pm 17,6$  Jahre;  $p < 0,042$ ).

Diese Beobachtung lässt sich mit der Wirkungsweise des vasoaktiven Wirkstoffs erklären. Bei der Blutdruckbehandlung sind die Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ besonders effektiv. Diese Gruppe ist ausschließlich an den Gefäßen wirksam und senkt somit den Gefäßtonus stärker als die Calciumkanalblocker vom Diltiazem- oder Verapamil-Typ. Durch die Einnahme der Calciumantagonisten werden Calciumkanäle, die sich an der Oberfläche der glatten Muskelzellen in der Gefäßwand befinden, blockiert. Dies hat zur Folge, dass es zu einem geringeren Calciumeinstrom in den Zellen kommt und eine Kontraktion ausbleibt. Es kommt somit zu einer peripheren Gefäßdilatation in den Arterien und Arteriolen und damit zu einer Abnahme des peripheren Widerstandes (111). Da die arterielle Hypertonie und die Gefäßwandsteifigkeit sich gegenseitig beeinflussen, kann über eine langfristige effektive Blutdrucksenkung eine Verbesserung der Gefäßwandsteifigkeitsparameter erzielt werden und so eine weitere Steifigkeit der Wände verhindert werden (4). Dieser positive Effekt des Calciumkanalblockers konnte in vielen Studien gezeigt werden. In der CAFE-Studie konnte die signifikante Reduktion des zentralen (aortalen) Blutdrucks und

des Augmentationsindex durch eine Therapie mit Amlodipin±Perindopril gezeigt werden (79). In einer anderen Studie konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der Einnahme des Calciumkanalblockers Nitrendipin und einer Reduktion der Pulswellengeschwindigkeit und des Augmentationsindex beobachtet werden (112). Bei Vergleich mehrerer antihypertensiven Medikamente war bei Amlodipin und Felodipin eine stärkere signifikante Reduktion des zentralen Blutdrucks, des zentralen und peripheren systolischen Blutdrucks und der Pulswellenreflexionen um 10% zu beobachten (113).

### **4.3.2 Raucherstatus**

Der Raucherstatus im Patientenkollektiv scheint auch eine Assoziation zum Altersunterschied aufzuweisen. Bei RaucherInnen liegt der Altersunterschied bei circa 18 Jahren, während der Unterschied bei NichtraucherInnen (Exraucher inkludiert) nur ein Jahr beträgt (Altersunterschied bei Raucher:  $18,2 \pm 18,6$  Jahre und bei Nichtraucher/Exraucher:  $1 \pm 17,7$  Jahre;  $p=0,022$ ). Der akute und chronische Effekt des Rauchens auf die Gefäßwandsteifigkeitsparameter konnte bereits gezeigt werden. Bereits nach Rauchen einer Zigarette konnte sowohl bei RaucherInnen als auch bei NichtraucherInnen eine Erhöhung des Augmentationsindex und der Pulswellengeschwindigkeit in den ersten 15 Minuten beobachtet werden. Eine kurzzeitige Erhöhung des brachialen systolischen und diastolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz war ebenfalls zu sehen. Diese Veränderungen waren nach einer Zeitspanne von 15 Minuten reversibel, während die Erhöhung des Augmentationsindex und somit ein Anstieg der Pulswellenreflexion bei chronischen RaucherInnen länger anhaltend war (114).

### **4.3.3 Gesamtcholesterin**

Die Gesamtcholesterinkonzentration im Blut weist einen schwachen aber dennoch einen signifikanten Zusammenhang zum Altersunterschied auf ( $r_s=0,222$ ;  $p=0,009$ ). Der Durchschnitt liegt mit  $196,35 \pm 47,83$  mg/dl an der oberen Normgrenze. Beim HDL-Cholesterin ( $p=0,089$ ), LDL-Cholesterin ( $p=0,081$ ) und den Triglyceriden ( $p=0,112$ ) besteht jedoch kein signifikanter Zusammenhang zum Altersunterschied. Eine höhere Cholesterinkonzentration spielt bei der

Pathogenese der Atherosklerose eine wichtige Rolle und ist prädisponierend für die Entstehung von atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen und Plaquebildungen. Diese Veränderungen spiegeln sich in den Gefäßsteifigkeitsparameter wieder (115).

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer Hypercholesterinämie weniger der periphere Blutdruck sondern mehr der zentrale Pulsdruck signifikant erhöht war. Es konnte zusätzlich eine signifikante Erhöhung des Augmentationsindex im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden (116). Diese Veränderungen galten allerdings nur für das LDL-Cholesterin und nicht für das Gesamtcholesterin.

#### **4.3.4 Thrombozytenaggregationshemmer**

Eine signifikante Assoziation zum Altersunterschied beobachtet man auch bei der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern. Das Gefäßalter ist hierbei um vier Jahre jünger, während eine Nichteinnahme eine vorzeitige Alterung um sechs Jahre zur Folge hat (Einnahme:  $-4(-11,5/6,5)$  Jahre, Nichteinnahme:  $6(-9/16)$  Jahre;  $p= 0,011$ ). Eine Erklärung für diese Ergebnisse kann man möglicherweise in der Pathogenese der arteriellen Thrombenentstehung finden. Eine Voraussetzung für die Bildung von Thromben stellt die endotheliale Dysfunktion dar, die Folge einer arteriellen Hypertonie sein kann. Es entstehen arteriosklerotische Plaques, die die Gefäßwände unelastischer machen und später auch rupturieren können. Bei einer Ruptur kommt es zur Überaktivität der Thrombozyten, was in weiterer Folge zur Thrombusbildung führt. Im fortgeschrittenem Stadium wächst der Thrombus in das Gefäßlumen hinein und bewirkt eine verminderte Durchblutung, die zu Endorganschäden führen kann (117). Eine Studie konnte zeigen, dass bei Patienten mit abdominellen Aortenaneurysma und zusätzlichem intraluminalen Thrombus der Augmentationsindex signifikant höher war als bei Abwesenheit eines Thrombus. Ein Zusammenhang zur Pulswellengeschwindigkeit konnte allerdings nicht hergestellt werden (118). Die arteriosklerotischen Wandveränderungen und die Thrombenbildung führen somit zu einer Gefäßwandversteifung, die durch Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmer vermieden werden können.

### **4.3.5 Lipidsenker**

Die Einnahme der Lipidsenker zeigt ebenfalls eine Assoziation zum Altersunterschied. Eine Nichteinnahme dieser Medikamentengruppe führt zu einem circa fünf Jahre älteren Gefäßalter, während die Einnahme eine um circa 4 Jahre jüngeres Gefäßalter zur Folge hat (Einnahme:  $-3,6 \pm 17,9$  Jahre, Nichteinnahme:  $4,8 \pm 17,8$  Jahre;  $p=0,007$ ).

Der günstige Effekt von Lipidsenkern auf die Gefäßwandsteifigkeit wurde schon in vielen Studien bewiesen. Eine dieser Studien konnte bei Patienten mit Hypertonie und Hypercholesterinämie zeigen, dass eine längere Einnahme des niedrigdosierten Atorvastatins (10mg) zu einer signifikanten Reduktion der aortalen Pulswellengeschwindigkeit und des Augmentationsdruckes führte. Eine Verminderung des Pulsdrucks und des zentralen systolischen Blutdrucks konnte ebenfalls beobachtet werden (119).

### **4.4 Limitationen der Arbeit**

Bei der Studie handelt es sich um eine Querschnittsstudie, bei der sich die Patientendaten auf einen einzigen Zeitpunkt beziehen. Der Verlauf der Parameter ist somit nicht ersichtlich. Demzufolge kann man die Ergebnisse nur als Assoziation und nicht als kausalen Zusammenhang interpretieren. Die Übertragbarkeit der Zusammenhänge auf andere Zeitpunkte ist somit nicht möglich, sodass hierfür weitere Interventionsstudien notwendig sind.

Bei der Analyse wurde der Zusammenhang zwischen dem Altersunterschied und den jeweiligen Parametern einzeln untersucht. Mögliche unbeachtete Komorbiditäten könnten hier zu Abweichungen des realen Gefäßalters führen.

Der Vascular Explorer® ist ein klinisch etabliertes Gerät, das eine nicht-invasive Bestimmung der Gefäßwandsteifigkeitsparameter ermöglicht. Einer der Voraussetzungen für genaue Messwerte stellt die ruhige Atmosphäre und die entspannte Haltung der PatientInnen dar, die nicht immer gegeben ist und es möglicherweise zu Abweichungen der Messwerte kommen kann.

Neben Rauchen und Hypercholesterinämie als kardiovaskuläre Risikofaktoren ist auch schon länger bekannt, dass die Hyperhomozysteinämie und ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) mit einer erhöhten Gefäßsteifigkeit zusammenhängen (120, 121). Da diese Parameter in unserer Studie nicht untersucht wurden wäre es

nun interessant in weiteren ähnlichen Studien diese beiden Faktoren in einer Patientengruppe mit arterieller Hypertonie zu untersuchen und das Ausmaß des Altersunterschiedes zu ermitteln.

#### **4.5 Schlussfolgerung und Ausblick**

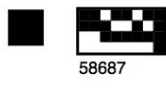
Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass ein signifikanter Unterschied zwischen biologischem und chronologischem Alter bei Hypertonikern besteht, die rauchen und/oder einen höheren Gesamtcholesteringehalt im Blut aufweisen. Zusätzlich scheint die Einnahme von Calciumantagonisten, Thrombozytenaggregationshemmern und Lipidsenkern einen günstigen Effekt auf das biologische Alter zu haben.

Die Ermittlung des Gefäßalters im Vergleich zum chronologischen Alter hilft somit ein vorgealtertes Gefäßsystem zu erkennen und die Risikofaktoren dementsprechend frühzeitig zu reduzieren. PatientInnen mit einem erhöhten kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Risiko können mit dieser Methode erkannt werden und kardiovaskuläre Ereignisse durch ein vorzeitiges Einleiten einer Therapie verhindert werden.

Die Ergebnisse unserer Studie haben nun gezeigt, dass das Schulungsprogramm *herz.leben* mit der Messung der Gefäßparameter eine Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ermöglichen kann. Somit sollte man jeden kardiovaskulär gefährdeten Menschen frühzeitig diese Methode empfehlen. Um eine endgültige Aussage treffen zu können, benötigt man große randomisierte Endpunktstudien, die sich über einen längeren Beobachtungszeitraum erstrecken.




# Anhang – Fragebogen („Basic Information Sheet“)



58687

## herz.leben

Die Ärztekammer  
STEIERMARK



Seite 1/2

|  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------|---|--|---|----|----|-------------|--|----------------------|----------------------|--------|--|---------------------------|--|----------------------|--|
| <b>Basisdaten</b>  | <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 15%;">Land</td> <td style="width: 15%;">Zentrums ID Nr.</td> <td style="width: 20%;">Arzt-ID-Nr.</td> <td style="width: 50%;">Untersuchungsdatum:</td> </tr> <tr> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Pat. ID Nr.</td> <td>Tag    Monat    Jahr</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><input type="text"/></td> <td><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Initialen</td> <td>Tag    Monat    Jahr</td> </tr> <tr> <td>VN</td> <td>NN</td> <td>Geschlecht:</td> <td>Hypertonietyp: <input type="radio"/> essentiell    <input type="radio"/> sekundär</td> </tr> <tr> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td>M    F</td> <td>Beginn einer med. Therapie: <input type="text"/></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Hypertonie Erst-Diagnose:</td> <td colspan="2"><input type="text"/></td> </tr> </table>  | Land   | Zentrums ID Nr.  | Arzt-ID-Nr.  | Untersuchungsdatum:  | <input type="text"/>  | <input type="text"/>   | <input type="text"/>   | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                   | Pat. ID Nr.  |  |  | Tag    Monat    Jahr   | <input type="text"/>   |  |  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | Initialen |   |  | Tag    Monat    Jahr  | VN | NN | Geschlecht: | Hypertonietyp: <input type="radio"/> essentiell <input type="radio"/> sekundär | <input type="text"/> | <input type="text"/> | M    F | Beginn einer med. Therapie: <input type="text"/> | Hypertonie Erst-Diagnose: |  | <input type="text"/> |  |
| Land   | Zentrums ID Nr.  | Arzt-ID-Nr.  | Untersuchungsdatum:  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <input type="text"/>   | <input type="text"/>   | <input type="text"/>   | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                       |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| Pat. ID Nr.  |  |  | Tag    Monat    Jahr   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <input type="text"/>   |  |  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                       |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| Initialen  |  |  | Tag    Monat    Jahr   |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| VN   | NN   | Geschlecht:  | Hypertonietyp: <input type="radio"/> essentiell <input type="radio"/> sekundär       |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <input type="text"/>   | <input type="text"/>   | M    F   | Beginn einer med. Therapie: <input type="text"/>                                     |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| Hypertonie Erst-Diagnose:  |  | <input type="text"/>   |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <b>Gründe für den Arztbesuch</b>   | <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td>Vorsorge <input type="checkbox"/></td> <td>Schulung <input type="checkbox"/></td> <td>Folgeschäden <input type="checkbox"/></td> <td><input type="radio"/> Krise</td> </tr> <tr> <td>Routine <input type="checkbox"/></td> <td>Neumanifestation <input type="checkbox"/></td> <td>Schwangersch. <input type="checkbox"/></td> <td><input type="radio"/> Notfall</td> </tr> </table>  | Vorsorge <input type="checkbox"/>                                | Schulung <input type="checkbox"/>  | Folgeschäden <input type="checkbox"/>                                | <input type="radio"/> Krise  | Routine <input type="checkbox"/>                                | Neumanifestation <input type="checkbox"/>  | Schwangersch. <input type="checkbox"/>                                   | <input type="radio"/> Notfall  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| Vorsorge <input type="checkbox"/>  | Schulung <input type="checkbox"/>  | Folgeschäden <input type="checkbox"/>                            | <input type="radio"/> Krise  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| Routine <input type="checkbox"/>   | Neumanifestation <input type="checkbox"/>  | Schwangersch. <input type="checkbox"/>                           | <input type="radio"/> Notfall  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <b>Risikofaktoren Risikoverhalten (aktuelle Situat.)</b>   | <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;"> <b>Wenn Raucher seit (Jahr):</b> <input type="text"/> </td> <td style="width: 50%;"> <b>Alkoholkonsum:</b> (g/Wo)             </td> </tr> <tr> <td>Status</td> <td><input type="radio"/> kein    <input type="radio"/> gelegentlich    <input type="radio"/> regelmäßig</td> </tr> <tr> <td><input type="radio"/> Nichtraucher</td> <td><input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td><input type="radio"/> Exraucher</td> <td></td> </tr> <tr> <td><input type="radio"/> Raucher</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Pack Years:</b> <input type="text"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>derzeit Zigaretten pro Tag:</b> <input type="text"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td><b>Bewegung:</b> (Std/Wo)</td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="radio"/> keine    <input type="radio"/> gelegentlich    <input type="radio"/> regelmäßig</td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></td> </tr> </table>   | <b>Wenn Raucher seit (Jahr):</b> <input type="text"/>            | <b>Alkoholkonsum:</b> (g/Wo)   | Status   | <input type="radio"/> kein <input type="radio"/> gelegentlich <input type="radio"/> regelmäßig | <input type="radio"/> Nichtraucher                              | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>                | <input type="radio"/> Exraucher  |  | <input type="radio"/> Raucher                                    |  | <b>Pack Years:</b> <input type="text"/>                                  |  | <b>derzeit Zigaretten pro Tag:</b> <input type="text"/>  |  |  | <b>Bewegung:</b> (Std/Wo)                                      |           | <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> gelegentlich <input type="radio"/> regelmäßig |  | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <b>Wenn Raucher seit (Jahr):</b> <input type="text"/>  | <b>Alkoholkonsum:</b> (g/Wo)   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| Status   | <input type="radio"/> kein <input type="radio"/> gelegentlich <input type="radio"/> regelmäßig   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <input type="radio"/> Nichtraucher   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <input type="radio"/> Exraucher  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <input type="radio"/> Raucher  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <b>Pack Years:</b> <input type="text"/>  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <b>derzeit Zigaretten pro Tag:</b> <input type="text"/>  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
|  | <b>Bewegung:</b> (Std/Wo)  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
|  | <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> gelegentlich <input type="radio"/> regelmäßig  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
|  | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <b>Selbstkontrolle/ Empowerment:</b>   | <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;"> <b>Blutdruckmess.:</b> (Anzahl / Woche)             </td> <td style="width: 50%;"> <b>Medikamenteneinnahme</b> </td> </tr> <tr> <td><input type="text"/> <input type="text"/></td> <td><input type="radio"/> regelmäßig</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> erhöhte Stressbelastung</td> <td><input type="radio"/> unregelmäßig</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Erholungsmöglichkeit</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <b>Selbstmessungen Blutdruck (mm Hg)</b> </td> </tr> <tr> <td><input type="text"/> / <input type="text"/></td> <td>Mittelwert aus 3 Messungen <input type="text"/></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: right;">                 Nur wenn der Patient bereits geschult wurde: Jahr der aktuellsten Schulung: <input type="text"/> </td> </tr> </table>  | <b>Blutdruckmess.:</b> (Anzahl / Woche)                          | <b>Medikamenteneinnahme</b>  | <input type="text"/> <input type="text"/>                            | <input type="radio"/> regelmäßig   | <input type="checkbox"/> erhöhte Stressbelastung                | <input type="radio"/> unregelmäßig   | <input type="checkbox"/> Erholungsmöglichkeit                            |  | <b>Selbstmessungen Blutdruck (mm Hg)</b>                         |  | <input type="text"/> / <input type="text"/>                              | Mittelwert aus 3 Messungen <input type="text"/>                                  | Nur wenn der Patient bereits geschult wurde: Jahr der aktuellsten Schulung: <input type="text"/> |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <b>Blutdruckmess.:</b> (Anzahl / Woche)  | <b>Medikamenteneinnahme</b>  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <input type="text"/> <input type="text"/>  | <input type="radio"/> regelmäßig   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <input type="checkbox"/> erhöhte Stressbelastung   | <input type="radio"/> unregelmäßig   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <input type="checkbox"/> Erholungsmöglichkeit  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <b>Selbstmessungen Blutdruck (mm Hg)</b>   |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <input type="text"/> / <input type="text"/>  | Mittelwert aus 3 Messungen <input type="text"/>  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| Nur wenn der Patient bereits geschult wurde: Jahr der aktuellsten Schulung: <input type="text"/> |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <b>Messungen</b>   | <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 15%;">Größe (cm)</td> <td style="width: 15%;">Gewicht (kg)</td> <td style="width: 70%;">Blutdruck Werte in Ruhe (mm Hg)</td> </tr> <tr> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/> / <input type="text"/></td> </tr> </table>  | Größe (cm)   | Gewicht (kg)   | Blutdruck Werte in Ruhe (mm Hg)                                      | <input type="text"/>   | <input type="text"/>  | <input type="text"/> / <input type="text"/>                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| Größe (cm)   | Gewicht (kg)   | Blutdruck Werte in Ruhe (mm Hg)                                  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <input type="text"/>   | <input type="text"/>   | <input type="text"/> / <input type="text"/>                      |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <b>(aktuelle Werte der letzten 12 Monate)</b>  | <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;"> <b>24 h Blutdruck (mm Hg)</b> </td> <td style="width: 50%;"> <b>Labor:</b> </td> </tr> <tr> <td><input type="text"/> / <input type="text"/></td> <td>nüchtern? <input type="radio"/> J    <input type="radio"/> N</td> </tr> <tr> <td><b>Blutdruckverhalten</b></td> <td>Cholesterin (mg/dl) <input type="text"/></td> </tr> <tr> <td><input type="radio"/> Dipper</td> <td>HDL-Cholesterin (mg/dl) <input type="text"/></td> </tr> <tr> <td><input type="radio"/> Non Dipper</td> <td>LDL-Cholesterin (mg/dl) <input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Kreatinin (mg/dl) <input type="text"/></td> <td>Triglyceride: (mg/dl) <input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Blutzucker (mg/dl) <input type="text"/></td> <td></td> </tr> </table>  | <b>24 h Blutdruck (mm Hg)</b>                                    | <b>Labor:</b>  | <input type="text"/> / <input type="text"/>                          | nüchtern? <input type="radio"/> J <input type="radio"/> N                                      | <b>Blutdruckverhalten</b>                                       | Cholesterin (mg/dl) <input type="text"/>   | <input type="radio"/> Dipper   | HDL-Cholesterin (mg/dl) <input type="text"/>                                     | <input type="radio"/> Non Dipper                                 | LDL-Cholesterin (mg/dl) <input type="text"/>                                     | Kreatinin (mg/dl) <input type="text"/>                                   | Triglyceride: (mg/dl) <input type="text"/>                                       | Blutzucker (mg/dl) <input type="text"/>  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <b>24 h Blutdruck (mm Hg)</b>  | <b>Labor:</b>  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <input type="text"/> / <input type="text"/>  | nüchtern? <input type="radio"/> J <input type="radio"/> N  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <b>Blutdruckverhalten</b>  | Cholesterin (mg/dl) <input type="text"/>   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <input type="radio"/> Dipper   | HDL-Cholesterin (mg/dl) <input type="text"/>   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <input type="radio"/> Non Dipper   | LDL-Cholesterin (mg/dl) <input type="text"/>   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| Kreatinin (mg/dl) <input type="text"/>   | Triglyceride: (mg/dl) <input type="text"/>   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| Blutzucker (mg/dl) <input type="text"/>  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| <b>Endorgan-schäden</b>  | <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">                 Herzinsuffizienz <input type="radio"/> J    <input type="radio"/> N             </td> <td style="width: 50%;">                 wenn ja: neu in den letzten 12 Mon.? <input type="radio"/> J    <input type="radio"/> N             </td> </tr> <tr> <td>Herzinf./Byp./Dilatation <input type="radio"/> <input type="radio"/></td> <td>wenn ja: neu in den letzten 12 Mon.? <input type="radio"/> <input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>ischämischer Insult <input type="radio"/> <input type="radio"/></td> <td>wenn ja: neu in den letzten 12 Mon.? <input type="radio"/> <input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>prim. hämorrhagischer Insult <input type="radio"/> <input type="radio"/></td> <td>wenn ja: neu in den letzten 12 Mon.? <input type="radio"/> <input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Term. Nierenversagen <input type="radio"/> <input type="radio"/></td> <td>wenn ja: neu in den letzten 12 Mon.? <input type="radio"/> <input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Amputation/Bypass/Dilatation <input type="radio"/> <input type="radio"/></td> <td>wenn ja: neu in den letzten 12 Mon.? <input type="radio"/> <input type="radio"/></td> </tr> </table> | Herzinsuffizienz <input type="radio"/> J <input type="radio"/> N | wenn ja: neu in den letzten 12 Mon.? <input type="radio"/> J <input type="radio"/> N | Herzinf./Byp./Dilatation <input type="radio"/> <input type="radio"/> | wenn ja: neu in den letzten 12 Mon.? <input type="radio"/> <input type="radio"/>               | ischämischer Insult <input type="radio"/> <input type="radio"/> | wenn ja: neu in den letzten 12 Mon.? <input type="radio"/> <input type="radio"/> | prim. hämorrhagischer Insult <input type="radio"/> <input type="radio"/> | wenn ja: neu in den letzten 12 Mon.? <input type="radio"/> <input type="radio"/> | Term. Nierenversagen <input type="radio"/> <input type="radio"/> | wenn ja: neu in den letzten 12 Mon.? <input type="radio"/> <input type="radio"/> | Amputation/Bypass/Dilatation <input type="radio"/> <input type="radio"/> | wenn ja: neu in den letzten 12 Mon.? <input type="radio"/> <input type="radio"/> |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| Herzinsuffizienz <input type="radio"/> J <input type="radio"/> N                                 | wenn ja: neu in den letzten 12 Mon.? <input type="radio"/> J <input type="radio"/> N   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| Herzinf./Byp./Dilatation <input type="radio"/> <input type="radio"/>                             | wenn ja: neu in den letzten 12 Mon.? <input type="radio"/> <input type="radio"/>   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| ischämischer Insult <input type="radio"/> <input type="radio"/>                                  | wenn ja: neu in den letzten 12 Mon.? <input type="radio"/> <input type="radio"/>   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| prim. hämorrhagischer Insult <input type="radio"/> <input type="radio"/>                         | wenn ja: neu in den letzten 12 Mon.? <input type="radio"/> <input type="radio"/>   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| Term. Nierenversagen <input type="radio"/> <input type="radio"/>                                 | wenn ja: neu in den letzten 12 Mon.? <input type="radio"/> <input type="radio"/>   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |
| Amputation/Bypass/Dilatation <input type="radio"/> <input type="radio"/>                         | wenn ja: neu in den letzten 12 Mon.? <input type="radio"/> <input type="radio"/>   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |   |  |   |    |    |             |  |                      |                      |        |  |                           |  |                      |  |



|  |  |  |  |   |                         |                            |                            |  |                         |
|--|--|--|--|---|-------------------------|----------------------------|----------------------------|--|-------------------------|
| Symptome<br>(in den letzten<br>12 Monaten) | Angina pectoris  | J <input type="radio"/>  | N <input type="radio"/>  | Claudicatio   | J <input type="radio"/> | N <input type="radio"/>    | Cephalaea                  | J <input type="radio"/>                | N <input type="radio"/> |
|  | Dyspnoe ab NYHA III  | J <input type="radio"/>  | N <input type="radio"/>  | Schwindelattacken /<br>Ohrensausen  | J <input type="radio"/> | N <input type="radio"/>    | Erektile Dysfunktion       | J <input type="radio"/>                | N <input type="radio"/> |
| Zusätzliche<br>Befunde                     | LVH (EKG oder USKG)  | pos. <input type="radio"/>   | neg. <input type="radio"/>   | nicht vorliegend <input type="radio"/>  | Fundus hypertonicus     | pos. <input type="radio"/> | neg. <input type="radio"/> | nicht vorliegend <input type="radio"/> |                         |
| Lebensqualität                             | Krankheitstage   | Krankenhaustage  |  | EQ-5D   |                         | EQ-5D VAS                  |                            |  |                         |
|  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Tage/Jahr   | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Tage/Jahr   | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |                         |                            |                            |  |                         |
| Hypertonie<br>Behandlung                   |  | Bis jetzt  |  | Ab jetzt  |                         | Bis jetzt                  |                            | Ab jetzt                               |                         |
|  |  | J <input type="radio"/>  | N <input type="radio"/>  | J <input type="radio"/>   | N <input type="radio"/> | J <input type="radio"/>    | N <input type="radio"/>    | J <input type="radio"/>                | N <input type="radio"/> |
|  | Lebensstil<br>änderung   | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/>   | <input type="radio"/>   | AT-II-Antagonisten         | <input type="radio"/>      | <input type="radio"/>                  | <input type="radio"/>   |
|  | β - Blocker  | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/>   | <input type="radio"/>   | Ca - Antagonisten          | <input type="radio"/>      | <input type="radio"/>                  | <input type="radio"/>   |
|  | Diuretika  | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/>   | <input type="radio"/>   | Alpha - Rezeptor - Blocker | <input type="radio"/>      | <input type="radio"/>                  | <input type="radio"/>   |
|  | ACE Hemmer   | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/>   | <input type="radio"/>   | andere                     | <input type="radio"/>      | <input type="radio"/>                  | <input type="radio"/>   |
| Zusätzliche<br>Behandlung                  |  | Bis jetzt  |  | Ab jetzt  |                         | Bis jetzt                  |                            | Ab jetzt                               |                         |
|  |  | J <input type="radio"/>  | N <input type="radio"/>  | J <input type="radio"/>   | N <input type="radio"/> | J <input type="radio"/>    | N <input type="radio"/>    | J <input type="radio"/>                | N <input type="radio"/> |
|  | Thrombozyten-<br>Aggregationshemmer  | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/>   | <input type="radio"/>   | Lipidsenker                | <input type="radio"/>      | <input type="radio"/>                  | <input type="radio"/>   |
|  | Orale Antikoagulantien   | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/>   | <input type="radio"/>   | Insulin                    | <input type="radio"/>      | <input type="radio"/>                  | <input type="radio"/>   |
|  | Antianginosa   | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/>   | <input type="radio"/>   | orale Antidiabetika        | <input type="radio"/>      | <input type="radio"/>                  | <input type="radio"/>   |
| Zielvereinbarung<br>mit dem<br>Patienten   | Zielvereinbarung   | <input type="checkbox"/> regelmäßige Medikamenteneinnahme<br><input type="checkbox"/> Nikotinkarenz<br><input type="checkbox"/> mehr Bewegung <span style="margin-left: 20px;">Wenn Ja →</span> Vereinbarte Bewegung (Std/Wo) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>  |  |   |                         |                            |                            |  |                         |
|  | <input type="radio"/> nicht erforderlich<br><input type="radio"/> vereinbart <span style="margin-left: 20px;">Wenn Ja →</span><br><input type="radio"/> keine Einigung | <input type="checkbox"/> Alkoholkonsum Reduktion <span style="margin-left: 20px;">Wenn Ja →</span> Vereinbarte Alkoholmenge (g/Wo) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/><br><input type="checkbox"/> Gewichtsreduktion <span style="margin-left: 20px;">Wenn Ja →</span> Vereinbartes Zielgewicht (kg) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/><br><input type="checkbox"/> gesunde Ernährung |  |   |                         |                            |                            |  |                         |
| Untersucher                                | Unterschrift<br>Arzt   | <input style="width: 100%; height: 40px;" type="text"/>  |  |   |                         |                            |                            |  |                         |
|  |  |  |  |   |                         |                            |                            |  |                         |

Bitte ausfüllen ohne Überschreiben der Kästchen und die Zahlen wie im Beispiel rechts schreiben

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

Mehrfachnennungen

Bitte folgendermaßen ausfüllen   oder



## 5 Literaturverzeichnis

1. Gestorbene insgesamt seit 1970 nach Todesursachen,absolut 2016 [20. April 2017]. Available from:  
[https://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/todesursachen/todesursachen\\_im\\_ueberblick/021985.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/todesursachen/todesursachen_im_ueberblick/021985.html).
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. 2013;31(7):1281-357.
3. Baulmann J WT, Mortensen K. Messmethoden der Arteriellen Gefäßsteifigkeit. *Austrian Journal of Hypertension*. 2010;14(2):18-24.
4. Baulmann J MK, Hess O. Wechselwirkung von Arterieller Gefäßsteifigkeit und arterieller Hypertonie- Pathophysiologie, Basisdiagnostik und Messparameter. *Klinikerzt*. 2009;38(3):132-6.
5. Watschinger B AK, Auer J, Drexel H, Eber B, Fasching P, et al. Klassifikation, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie 2013: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH). *Austrian Journal of Hypertension* 2013. 2013;17(3):99-108.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
7. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *Journal of hypertension*. 1999;17(2):151-83.
8. Lenz T. Hypertonie in Klinik und Praxis. 2008:63-9.

9. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell*. 1992;71(1):169-80.
10. Fornage M, Amos CI, Kardina S, Sing CF, Turner ST, Boerwinkle E. Variation in the region of the angiotensin-converting enzyme gene influences interindividual differences in blood pressure levels in young white males. *Circulation*. 1998;97(18):1773-9.
11. Miall WE, Oldham PD. The hereditary factor in arterial blood-pressure. *Br Med J*. 1963;1(5323):75-80.
12. Biron P, Mongeau JG, Bertrand D. Familial aggregation of blood pressure in 558 adopted children. *Can Med Assoc J*. 1976;115(8):773-4.
13. Pivovarova O, Gogebakan O, Kloting N, Sparwasser A, Weickert MO, Haddad I, et al. Insulin up-regulates natriuretic peptide clearance receptor expression in the subcutaneous fat depot in obese subjects: a missing link between CVD risk and obesity? *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):E731-9.
14. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14(3):173-94.
15. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Arico S. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction*. 1999;94(10):1551-73.
16. Puddey IB, Beilin LJ. Alcohol is bad for blood pressure. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006;33(9):847-52.

17. Kupari M, Koskinen P, Virolainen J. Correlates of left ventricular mass in a population sample aged 36 to 37 years. Focus on lifestyle and salt intake. *Circulation*. 1994;89(3):1041-50.
18. Perry IJ, Beevers DG. Salt intake and stroke: a possible direct effect. *J Hum Hypertens*. 1992;6(1):23-5.
19. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ*. 1988;297(6644):319-28.
20. Friedman SM. The relation of cell volume, cell sodium and the transmembrane sodium gradient to blood pressure. *Journal of hypertension*. 1990;8(1):67-73.
21. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013;346:f1325.
22. Powles J, Fahimi S, Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Ezzati M, et al. Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. *BMJ Open*. 2013;3(12):e003733.
23. Guideline: Sodium Intake for Adults and Children. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva 2012.
24. Schnall PL, Schwartz JE, Landsbergis PA, Warren K, Pickering TG. A longitudinal study of job strain and ambulatory blood pressure: results from a three-year follow-up. *Psychosom Med*. 1998;60(6):697-706.
25. Philipp T, Distler A, Cordes U. Sympathetic nervous system and blood-pressure control in essential hypertension. *Lancet*. 1978;2(8097):959-63.

26. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation*. 1999;100(11):1194-202.
27. Huisman M, Kunst AE, Mackenbach JP. Inequalities in the prevalence of smoking in the European Union: comparing education and income. *Prev Med*. 2005;40(6):756-64.
28. Groppelli A, Omboni S, Parati G, Mancia G. Blood pressure and heart rate response to repeated smoking before and after beta-blockade and selective alpha 1 inhibition. *J Hypertens Suppl*. 1990;8(5):S35-40.
29. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, et al. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation*. 1994;90(1):248-53.
30. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 1994;309(6959):901-11.
31. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med*. 1985;313(24):1511-4.
32. C K. Sekundäre Hypertonie. *Austrian Journal of Hypertension*. 2015;19(2):51-5.
33. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014;35(19):1245-54.
34. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk

factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60.

35. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003;289(18):2363-9.

36. Franklin SS. Ageing and hypertension: the assessment of blood pressure indices in predicting coronary heart disease. *J Hypertens Suppl*. 1999;17(5):S29-36.

37. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28-e292.

38. Brussee H VN. Bluthochdruck im Griff- ohne Medikamente zu Normalwerten2013.

39. Gegenhuber A, Lenz K. [Hypertensive emergency and urgency]. *Herz*. 2003;28(8):717-24.

40. Schmieder RE, Langenfeld MR, Friedrich A, Schobel HP, Gatzka CD, Weihprecht H. Angiotensin II related to sodium excretion modulates left ventricular structure in human essential hypertension. *Circulation*. 1996;94(6):1304-9.

41. Schmieder RE. End organ damage in hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(49):866-73.

42. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension*. 2003;41(2):218-23.

43. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*. 2000;21(1):49-55.

44. Droste DW, Ritter MA, Dittrich R, Heidenreich S, Wichter T, Freund M, et al. Arterial hypertension and ischaemic stroke. *Acta Neurol Scand.* 2003;107(4):241-51.
45. Verhaaren BF, Vernooij MW, de Boer R, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension.* 2013;61(6):1354-9.
46. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med.* 1996;334(1):13-8.
47. Stergiou GS, Siontis KC, Ioannidis JP. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. *Hypertension.* 2010;55(6):1301-3.
48. Authors/Task Force M, Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(11):NP1-NP96.
49. Keil U, FAP, Gohlke H., Wellmann J., Hense H.-W. Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen; Die neuen SCORE-Deutschland-Tabellen für die Primärprävention. *Deutsches Ärzteblatt.* 2005;102(25):1808-12.
50. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318-27.

51. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. *Eur Heart J*. 2011;32(24):3081-7.
52. B W. DFB: Kombinationstherapie zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. *Austrian Journal of Hypertension*. 2010;14(3):7-16.
53. Perl S ZR. Monotherapie bei Hypertonikern. *Austrian Journal of Hypertension*. 2015;19(1):6-8.
54. R L-R. Taschenlehrbuch Histologie. 2012:256-62.
55. Weber T EB, Zweiker R, Horn S, Sock S, Grüner P, et al. Pulswellengeschwindigkeit, zentraler Blutdruck und Augmentationsindex. *Austrian Journal of Hypertension* 2008;12:7-13.
56. Nurnberger J, Mitchell A, Wenzel RR, Philipp T, Schafer RF. [Pulse wave reflection. Determination, extent of influence, analysis and use options]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004;129(3):97-102.
57. Nurnberger J, Kribben A, Philipp T, Erbel R. [Arterial compliance (stiffness) as a marker of subclinical atherosclerosis]. *Herz*. 2007;32(5):379-86.
58. Shadwick RE. Mechanical design in arteries. *J Exp Biol*. 1999;202(Pt 23):3305-13.
59. Tolle M, Reshetnik A, Schuchardt M, Hohne M, van der Giet M. Arteriosclerosis and vascular calcification: causes, clinical assessment and therapy. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(9):976-85.
60. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
61. Mengden T. HM, Heiss C., Mitchell A., Nixdorff U., Ott C., et al. Arterielle Gefäßsteifigkeit- Ursachen und Konsequenzen, Empfehlungen der Deutschen

Hochdruckliga e.V. DHL®-Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention.  
Der Kardiologe. 2016:38-46.

62. Cecelja M, Jiang B, Bevan L, Frost ML, Spector TD, Chowienczyk PJ.  
Arterial stiffening relates to arterial calcification but not to noncalcified atheroma in  
women. A twin study. J Am Coll Cardiol. 2011;57(13):1480-6.

63. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G,  
et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial  
Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension.  
Journal of hypertension. 2007;25(9):1751-62.

64. Baulmann J, Nurnberger J, Slany J, Schmieder R, Schmidt-Trucksass A,  
Baumgart D, et al. [Arterial stiffness and pulse wave analysis]. Dtsch Med  
Wochenschr. 2010;135 Suppl 1:S4-14.

65. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR, et al.  
Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse  
wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). J Am Coll Cardiol.  
2005;46(9):1753-60.

66. Yu WC, Chuang SY, Lin YP, Chen CH. Brachial-ankle vs carotid-femoral  
pulse wave velocity as a determinant of cardiovascular structure and function. J  
Hum Hypertens. 2008;22(1):24-31.

67. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic  
stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in  
hypertensive patients. Hypertension. 2001;37(5):1236-41.

68. Albaladejo P, Asmar R, Safar M, Benetos A. Association between 24-hour  
ambulatory heart rate and arterial stiffness. J Hum Hypertens. 2000;14(2):137-41.

69. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of  
age-related changes in the human arterial pulse. Circulation. 1989;80(6):1652-9.

70. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002;39(1):10-5.
71. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003;34(5):1203-6.
72. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999;99(18):2434-9.
73. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002;106(16):2085-90.
74. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113(5):657-63.
75. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005;111(25):3384-90.
76. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505-11.
77. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Veerani A, Schob A, Willens HJ, et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension*. 2005;45(5):980-5.

78. Weber T, Auer J, O'Rourke M F, Kvas E, Lassnig E, Lamm G, et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J.* 2005;26(24):2657-63.
79. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006;113(9):1213-25.
80. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension.* 2001;38(3):434-8.
81. McGrath BP, Liang YL, Kotsopoulos D, Cameron JD. Impact of physical and physiological factors on arterial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2001;28(12):1104-7.
82. Hayward CS, Kelly RP. Gender-related differences in the central arterial pressure waveform. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(7):1863-71.
83. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol.* 2000;525 Pt 1:263-70.
84. Nurnberger J, Dammer S, Opazo Saez A, Philipp T, Schafers RF. Diastolic blood pressure is an important determinant of augmentation index and pulse wave velocity in young, healthy males. *J Hum Hypertens.* 2003;17(3):153-8.
85. Kotsis V, Stabouli S, Karafillis I, Nilsson P. Early vascular aging and the role of central blood pressure. *Journal of hypertension.* 2011;29(10):1847-53.

86. T W. Grundlagen: Zentraler Blutdruck, Pulswellenreflexion, Pulswellengeschwindigkeit. *Austrian Journal of Hypertension*. 2010;14(2):9-13.
87. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007;50(1):197-203.
88. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002;39(3):735-8.
89. Nakayama Y, Tsumura K, Yamashita N, Yoshimaru K, Hayashi T. Pulsatility of ascending aortic pressure waveform is a powerful predictor of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 2000;101(5):470-2.
90. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Brzozowska-Kiszka M, Styczkiewicz K, Loster M, et al. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension*. 2008;51(4):848-55.
91. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, Spurgeon HA, Ting CT, Lakatta EG, et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *Journal of hypertension*. 2009;27(3):461-7.
92. Pini R, Cavallini MC, Palmieri V, Marchionni N, Di Bari M, Devereux RB, et al. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARE Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(25):2432-9.
93. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001;103(9):1245-9.

94. O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;51(6):507-22.
95. Brooks B, Molyneaux L, Yue DK. Augmentation of central arterial pressure in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22(10):1722-7.
96. Doonan RJ, Hausvater A, Scallan C, Mikhailidis DP, Pilote L, Daskalopoulou SS. The effect of smoking on arterial stiffness. *Hypertens Res.* 2010;33(5):398-410.
97. Kingwell BA, Berry KL, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. Arterial compliance increases after moderate-intensity cycling. *Am J Physiol.* 1997;273(5 Pt 2):H2186-91.
98. Balkestein EJ, van Aggel-Leijssen DP, van Baak MA, Struijker-Boudier HA, Van Bortel LM. The effect of weight loss with or without exercise training on large artery compliance in healthy obese men. *Journal of hypertension.* 1999;17(12 Pt 2):1831-5.
99. Avolio AP, Clyde KM, Beard TC, Cooke HM, Ho KK, O'Rourke MF. Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. *Arteriosclerosis.* 1986;6(2):166-9.
100. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, Reneman RS, Van Bortel LM. Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(7):1881-6.
101. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895-906.

102. Nakamura T, Matsuda T, Kawagoe Y, Ogawa H, Takahashi Y, Sekizuka K, et al. Effect of pioglitazone on carotid intima-media thickness and arterial stiffness in type 2 diabetic nephropathy patients. *Metabolism*. 2004;53(10):1382-6.
103. LKH-Univ.Klinikum Graz: Herz.Leben- strukturierte Hypertonieschulung in der Steiermark 2007  
[23. November 2016]. Available from:  
<http://www.gsund.net/cms/beitrag/10096310/2789022/>.
104. Perl S, Riegelnik V, Mrak P, Ederer H, Rakovac I, Beck P, et al. Effects of a multifaceted educational program on blood pressure and cardiovascular risk in hypertensive patients: the Austrian herz.leben project. *Journal of hypertension*. 2011;29(10):2024-30.
105. Enverdis. Warum VASCULAR EPLORER? [24. November 2016]. Available from: <http://www.enverdis.com/de/warum-vascular-explorer/>.
106. Teren A, Beutner F, Wirkner K, Loeffler M, Scholz M. Validity, intra- and inter-observer reliability of automated devices for the assessment of ankle brachial index using photo-plethysmography. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:81.
107. Enverdis. Vascular Explorer [24. Novmeber 2016]. Available from: <http://www.enverdis.com/de/vascular-explorer-produkt/>.
108. Nurnberger J, Michalski R, Turk TR, Opazo Saez A, Witzke O, Kribben A. Can arterial stiffness parameters be measured in the sitting position? *Hypertens Res*. 2011;34(2):202-8.
109. Qasem A, Avolio A. Determination of aortic pulse wave velocity from waveform decomposition of the central aortic pressure pulse. *Hypertension*. 2008;51(2):188-95.

110. Betge S, Kretzschmar D, Figulla HR, Lichtenauer M, Jung C. Predictive value of the augmentation index derived vascular age in patients with newly diagnosed atherosclerosis. *Heart Vessels*. 2017;32(3):252-9.
111. Dellas C. *Kurzlehrbuch Pharmakologie*. 1. Auflage ed: Urban&Fischer in Elsevier; 2014. p. 58.
112. London GM, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, Cuche JL. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation*. 1994;90(6):2786-96.
113. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens*. 2004;17(2):118-23.
114. Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension*. 2003;41(1):183-7.
115. Wilkinson I, Cockcroft JR. Cholesterol, lipids and arterial stiffness. *Adv Cardiol*. 2007;44:261-77.
116. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, Thomas A, MacCallum H, Webb DJ, et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(6):1005-11.
117. Davies MJ. Pathology of arterial thrombosis. *Br Med Bull*. 1994;50(4):789-802.
118. Lyck Hansen M, Dahl Thomsen M, Rasmussen LM, Lindholt JS. Abdominal aortic aneurysm, arterial stiffening and the role of the intraluminal thrombus. *Vasa*. 2015;44(5):349-53.

119. Kanaki AI, Sarafidis PA, Georgianos PI, Kanavos K, Tziolas IM, Zebekakis PE, et al. Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia. *Am J Hypertens*. 2013;26(5):608-16.
120. Zhang S, Bai YY, Luo LM, Xiao WK, Wu HM, Ye P. Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: a community-based study. *J Geriatr Cardiol*. 2014;11(1):32-8.
121. Yasmin, McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, Cockcroft JR, Wilkinson IB. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(5):969-74.

