

Gefäßsteifigkeitsmessung als Screening-Verfahren zur verbesserten Beurteilung des kardiovaskulären Risikos

vorgelegt von
M. Sc.
Tina Karczewski
geb. in Königs Wusterhausen

Von der Fakultät V – Verkehrs- und Maschinensysteme
der Technischen Universität Berlin
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Ingenieurwissenschaften
- Dr.-Ing. -

genehmigte Dissertation

Promotionsausschuss:

Vorsitzender: Prof. Dr.-Ing. Robert Liebich
1. Gutachter: Prof. Dr.-Ing. Marc Kraft
2. Gutachter: Prof. Prof. h.c. Dr. med. Markus van der Giet

Tag der wissenschaftlichen Aussprache 25.10.2017

Berlin 2017

Vorwort und Danksagung

Die vorliegende Arbeit ist im Rahmen des Kooperationsprojekts „Entwicklung und prototypische Realisierung eines Multisensor-Systems (Verfahren, Gerät und Software) zur automatischen, nichtinvasiven Ermittlung des persönlichen kardiovaskulären Gesamtrisikos“ der Firma PAR Medizintechnik GmbH & Co. KG (PAR) mit dem Fachgebiet Medizintechnik der TU Berlin entstanden.

Ich danke insbesondere Wolfram Roßdeutscher und Hans-Peter Steffens für die Initiierung des Projekts, welches mir meine Weiterqualifikation ermöglichte. Danke für das mir entgegengebrachte Vertrauen, die vielen Stunden Diskussion und die eingebrachten Vorschläge.

Besonderer Dank gilt auch Marc Kraft. Danke, dass Du mir mit deiner Ruhe und Erfahrung immer alle Fragen beantwortet hast und auch kurzfristig stets ein offenes Ohr für Probleme hattest.

Vielen Dank an Bülent Tek für die Übernahme der Projektleitung seitens der Firma und Deine Ideen, besonders auch in schwierigen Zeiten. Die Umsetzung der entwickelten Hardwarelösungen sowie die Integration des entwickelten Verfahrens in Firmware ist von PAR-Mitarbeitern übernommen worden. Ich danke insbesondere Ali Gürbüz, Thomas Fischer und Peter Hömmen für die großartige Unterstützung! Die Aufbereitung der Windkesselformeln erfolgte im externen Auftrag durch Karsten Tabelow (Weierstrass Institut Berlin), auch Dir möchte ich herzlich für deine Arbeit und die Inspiration danken.

Im nachfolgend zusammengefassten Forschungsprojekt engagierten sich zudem mehrere Studenten durch die Anfertigung ihrer Abschluss- und Projektarbeiten zu projektbezogenen Fragestellungen. Insbesondere zwei Arbeiten haben einen größeren Beitrag zu je einem Kapitel geleistet:

- Florian Ripper 2016: „Modellierung des aortalen Windkessels als Basis der Pulswellenseparation in der Aorta“. Die Ergebnisse dieser Arbeit werden im 7.3 dargestellt.
- Isabell Müller 2017: „Robustheitsuntersuchungen an einem Windkesselmodell und Test der Reproduzierbarkeit der aortalen Gefäßsteifigkeitsberechnung“. Die Ergebnisse dieser Arbeit werden in den Kapiteln 6.6 und 6.7 dargestellt.

Auch Euch danke ich sehr.

Außerdem danke ich all meinen freiwilligen Probanden – ohne Eure fortwährende Unterstützung wäre ich heute nicht so weit. An dieser Stelle auch vielen Dank an Markus van der Giet und Christopher Gohlisch für die unkomplizierte Organisation der klinischen Messungen und den produktiven Austausch.

Mein größter Dank gilt meinen Freunden, meiner Familie und natürlich Dir, Basti! Ihr habt mir immer den Rücken frei gehalten, hattet in besonders arbeitsreichen Zeiten Verständnis für meine Abwesenheit und habt mir jede Freizeit von der ersten Minute an versüßt. Mama, Papa – was soll ich sagen. Ich weiß, dass ich Euch alles verdanke und kann dies nicht oft genug wiederholen!

Inhaltsverzeichnis

VORWORT UND DANKSAGUNG	2
INHALTSVERZEICHNIS	3
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	5
ZUSAMMENFASSUNG.....	7
ABSTRACT	8
1 EINLEITUNG	9
1.1 AUFBAU DER ARBEIT.....	9
1.2 PROBLEMBEREICH	10
1.3 DAS KARDIOVASKULÄRE SYSTEM.....	11
1.4 DIE ARTERIELLE GEFÄßSTEIFIGKEIT	18
2 KARDIOVASKULÄRES RISIKO - BEKANNTE FAKTOREN UND NEUE PARAMETER	24
2.1 KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN	24
2.2 VORHERSAGE DES KARDIOVASKULÄREN RISIKOS	26
2.3 PRÄVENTIONSMAßNAHMEN ZUR FÖRDERUNG VON GESUNDHEITSVERHALTEN.....	28
2.4 DIE PARAMETER DER ARTERIELLEN GEFÄßSTEIFIGKEIT.....	31
2.5 KLINISCHER WERT DER GEFÄßSTEIFIGKEITSMESSUNG	36
3 NICHTINVASIVE GEFÄßSTEIFIGKEITSMESSUNG - STAND DER TECHNIK	39
3.1 REGISTRIERUNG UND AUFEICHNUNG VON PULSWELLEN.....	39
3.2 BESTIMMUNG DER PULSWELLENGESCHWINDIGKEIT	41
3.3 DIE ÜBERTRAGUNGSFUNKTION	44
3.4 BERECHNUNG VON AUGMENTATION UND ZENTRALEM BLUTDRUCK DURCH PWA.....	46
3.5 GESCHICHTE DER MODELLIERUNG ELASTISCHER GEFÄßWANDEIGENSCHAFTEN	48
3.6 VERFÜGBARE GERÄTE.....	53
3.7 ZIEL DER ARBEIT.....	55
4 METHODE DER SYSTEMENTWICKLUNG	56
4.1 VORGEHEN BEI DEN ENTWICKLUNGSAUFGABEN	56
4.2 SPEZIELLE VORAUSSETZUNGEN UND VORGEHEN ZUR SOFTWAREENTWICKLUNG.....	58
4.3 VORGEHEN BEI DER REALISIERUNG DES SCREENING-VERFAHRENS	60
5 VERFAHREN ZUR AUFEICHNUNG VON PULSWELLEN	61
5.1 ANFORDERUNGEN.....	61
5.2 FUNKTIONSSTRUKTUR.....	64
5.3 KOMPONENTEN DES DATENERFASSUNGSGERÄTES	65
5.4 AUFBAU DES DATENERFASSUNGSGERÄTES.....	68
5.5 DATENERFASSUNGSGERÄT : VERIFIZIERUNG DER HARDWARE-SYSTEMANFORDERUNGEN.....	73
5.6 KLINISCHE REFERENZMESSUNGEN MIT DATENERFASSUNGSGERÄT	75
5.7 VERFAHREN ZUR AUFEICHNUNG VON PULSWELLEN - ZUSAMMENFASSUNG	83
6 ÜBERTRAGUNGSFUNKTION UND PULSWELLENANALYSE	84
6.1 SYSTEMANFORDERUNGEN SOFTWARE	84
6.2 ALLGEMEINER SYSTEMAUFBAU ZUR UMSETZUNG DER ANFORDERUNGEN	85
6.3 REALISIERUNG DER SIGNALAUFBEREITUNG	88
6.4 ENTWICKLUNG UND ANWENDUNG DER ÜF	92
6.5 BERECHNUNG DER GEFÄßSTEIFIGKEITSPARAMETER	96
6.6 ROBUSTHEIT DES VERFAHRENS	104
6.7 WIEDERHOLBARKEIT DER PARAMETERBERECHNUNG	110
6.8 ÜF UND PULSWELLENANALYSE - ZUSAMMENFASSUNG	115
7 VERIFIZIERUNG DES VERFAHRENS ZUR GEFÄßSTEIFIGKEITSMESSUNG.....	116
7.1 VERIFIZIERUNG DURCH VERGLEICHSMESSUNGEN MIT <i>SPHYGMOCOR</i>	116
7.2 RETROSPEKTIVER VERGLEICH ANHAND DER VERGLEICHSDATEN AUS DEM HKL.....	125
7.3 SYSTEMINTEGRATION.....	128
8 ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....	137
9 AUSBLICK.....	141
LITERATURANGABEN	142

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	151
TABELLENVERZEICHNIS	157
10 ANHANG	159
10.1 ZUSAMMENFASSUNG ZUM KLINISCHEN WERT DER GEFÄßSTEIFIGKEITSMESSUNG	159
10.2 KONTEXTANALYSE ALS BASIS FÜR DIE ABLEITUNG DER NUTZUNGSANFORDERUNGEN	162
10.3 AUSWERTUNG DER PATIENTENDATEN AUS DEN KLINIKMESSUNGEN (IBD \leftrightarrow NIBP).....	166
10.4 AUSWAHL VERWENDBARER DATENSÄTZE FÜR DIE ÜF.....	170
10.5 BEISPIEL EINER VORVERARBEITUNG DER KLINIKMESSDATENSÄTZE.....	181
10.6 VERSUCH: BILDUNG EINER NIEDRIGPARAMETRISIERTEN ÜF MIT ZWEI GAUßFUNKTIONEN	182
10.7 MODELLIERUNG DES AORTALEN WINDKESSELS.....	183
10.8 PROBANDENDATEN FÜR PWA-VERFAHRESENTWICKLUNG UND -UNTERSUCHUNG.....	187
10.9 VERGLEICH MIT SPHYGMOCOR.....	190
10.10 VERIFIZIERUNG DER SOFTWARE-SYSTEMANFORDERUNGEN	212
10.11 VERIFIZIERUNG DER HARDWARESYSTEMANFORDERUNGEN.....	214
10.12 DATENBASIS FÜR RETROSPEKTIVE VERIFIZIERUNG DES VERFAHRENS.....	217
10.13 TEST DER SYSTEMINTEGRATION	228
10.14 UNTERLAGEN ZUR VALIDIERUNG DER NUTZUNGSANFORDERUNGEN.....	233

Abkürzungsverzeichnis

AIx	Augmentationsindex
AugP	Augmentationsdruck (augmentation pressure)
C	Programmiersprache C
cf-PWV	Carotis-femoralis-Pulswellengeschwindigkeit
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
Dia	Diastolischer Blutdruckwert
DiaBD	Diastolischer Blutdruck
ED	Auswurfzeit des Herzens (ejection duration)
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
F	Einheit French
FAIL	Fehler, Anforderung nicht erfüllt
FP	Fußpunkt
FRS	Framingham Risk Score
HF	Herzfrequenz
IBD	Invasiver Blutdruck
k.A.	keine Angabe
KG	Körpergröße
KHK	Koronare Herzkrankheit
HKL	Herzkatheterlabor
korrFaktor	Korrekturfaktor
korrPWV	Mit korrFaktor korrigierte PWV
MAD	Mittlerer arterieller Druck
<i>MATLAB</i> [®]	Entwicklungsumgebung <i>MATLAB</i> [®] R2015a
Max	Maximum
MD	mittlere Abweichung (mean deviation)
Min	Minimum
MP	Medizinprodukte
MW	Mittelwert
n	Stichprobengröße
NIBP	Nichtinvasiver Blutdruck
O ₂	Sauerstoff
O_TR	Oberarm-Testreihe
PAR	Firma PAR Medizintechnik GmbH & Co. KG
<i>Pascal</i>	Programmiersprache Object Pascal in der Entwicklungsumgebung Delphi

PD	Pulsdruck
PTT	Pulstransitzeit (pulse transit time)
PTT ₇₅	Auf 75 Schläge pro Minute normierte PTT
PW	Pulswelle
PWA	Pulswellenanalyse
PWV	Pulswellengeschwindigkeit (pulse wave velocity)
PWV _{ref}	PWV aus der Referenzstudie [56]
RF	Risikofaktoren
SD	Standardabweichung (standard deviation)
Sph	Gerät <i>SphygmoCor</i> (Fa. Atcor medical)
Sys	Systolischer Blutdruckwert
SysBD	Systolischer Blutdruck
WK	Windkessel
WKM	Windkesselmodell
WSA	Pulswellenseparation (wave separation analysis)
zDiaBD	Zentraler diastolischer Blutdruck
zMAD	Zentraler mittlerer arterieller Druck
zSysBD	Zentraler systolischer Blutdruck
ÜF	Übertragungsfunktion
ÜG	Übereinstimmungsgrenze
US	Ultraschall
Vs	Schlagvolumen

Zusammenfassung

Im Jahre 2003 nahm die *ESH/ESC* in ihre Leitlinien erstmals Empfehlungen zur Messung der Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit auf. Zusätzlich zum konventionellen Blutdruck erfasst werden sollen: Pulswellengeschwindigkeit (PWV), Augmentationsdruck (AugP) und zentraler Blutdruck (zBD). Eine frühzeitige Veränderung der Pulswellenform lässt Rückschlüsse auf beginnende atherosklerotische Prozesse in den Gefäßen zu. Die benutzerfreundliche, valide, automatisierte und altersunabhängige Bewertung nichtinvasiv aufgezeichneter Pulswellen in Echtzeit stellt ein bisher noch weitgehend ungelöstes technisches Problem dar. In dieser Arbeit wurde in drei Schritten ein neues Verfahren zur Bestimmung der Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit entwickelt:

Im ersten Teil wurde die Pulswellenaufzeichnung mit einer Druckmanschette am Oberarm realisiert. Mit dem aufgebauten Datenerfassungsgerät fand eine Erhebung im Herz-Katheter-Labor (HKL) an 92 Personen statt, bei der zeitgleich nichtinvasiv Pulswellen am Oberarm und invasiv in der Aorta ascendens aufgezeichnet wurden.

Diese einander zugeordneten Pulswellen waren die Grundlage für den zweiten Teil der Verfahrensentwicklung. Es erfolgte die Berechnung einer Übertragungsfunktion (ÜF) anhand von 29 systematisch ausgewählten Datensätzen. Mithilfe der entwickelten ÜF kann die individuelle zentrale Pulswelle auf Basis neu, mit Blutdruckmanschette aufgezeichneter Oberarmpulswellen berechnet und damit der zBD bestimmt werden. Anschließend wurde das Verfahren um die Anwendung eines Windkesselmodells (WKM) zur Pulswellenseparation (WSA) erweitert, welches patientenspezifisch für jede Messung dimensioniert wird. Das WKM dient zur Bewertung der charakteristischen zentralen Pulswellenform des Patienten, welche in eine hinlaufende Welle und eine im Gefäßbett reflektierte Welle zerlegt werden kann. Aus der entwickelten Pulswellenanalyse (PWA) lassen sich die o.g. Parameter der Gefäßsteifigkeit ableiten.

Im letzten Teil der Arbeit wurde das Verfahren auf Reproduzierbarkeit und Wiederholbarkeit an 20 verschiedenen Probandendatensätzen getestet. Zudem erfolgten ein retrospektiver Vergleich der Ergebnisse des Messverfahrens mit den HKL-Testdaten, eine Verifizierung an 30 Probanden mit dem bisherigen Standardverfahren *SphygmoCor* (Fa. Atcor Medical) sowie eine praktische Überprüfung der gestellten Nutzungsanforderungen.

Die retrospektive Bland-Altman-Analyse zeigte eine gute Übereinstimmung der durch das neue Verfahren bestimmten Parameterberechnungen mit den Standardverfahren. Die Korrelation zum invasiv gemessenen zentralen Blutdruck betrug $r=0,89$ ($P=99\%$). Die mittlere Abweichung für die Bestimmung der PWV im Vergleich zu *SphygmoCor* betrug $0,09\text{ m/s}$ (SD $1,6\text{ m/s}$).

Im Ergebnis der vorliegenden Arbeit entstand ein Messverfahren, welches die Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit in Echtzeit unmittelbar im Anschluss an die Blutdruckmessung anzeigt. Das Verfahren ist in einem kompakten Messsystem implementiert und kann zukünftig nach erfolgreicher Zulassung als Screening-Gerät in der klinischen Anwendung genutzt werden.

Abstract

In 2003 the *ESH/ESC* recommended the arterial stiffness measurement for arterial hypertension management in their guidelines for the first time. In addition to the conventional blood pressure measurement, the clinicians are advised to measure following parameters: pulse wave velocity (PWV), augmentation pressure (AugP) and central blood pressure (zBD). A change in shape of the blood pressure wave can indicate early atherosclerotic changes of the vascular walls of the elastic arteries. The evaluation of noninvasively recorded pulse wave shapes in real-time with a usable, valid, automated and independent of age operating system is at the moment an unsolved problem. In this scientific work, a new process for arterial stiffness measurement was methodically developed in three main parts:

In the first part, the pulse wave recording was realised with a blood pressure cuff at the upper arm. A data capturing system was developed and used for data collection in a heart catheter laboratory. Simultaneous pulse wave recordings noninvasively from the upper arm and invasively from the aorta ascendens were taken from 92 persons undergoing cardiac catheterisation.

This data collection of syncing pulse waves established the basis for the second part of the process development. With a systematic selection of 29 datasets a transfer function ($\ddot{U}F$) was determined. With this $\ddot{U}F$, new noninvasively recorded pulse waves from the upper arm can be converted into the individual pulse wave shapes of the respective central aortic wave (calculation of zBD). Subsequently, the process was advanced by an implementation of a *Windkessel* model (WKM) for pulse wave separation (WSA). The model is dimensioned for the individual examined patient with every measurement. The WKM evaluates the characteristic shape of the central pulse wave for every new patient und separates it into a forward and a reflected backward travelling wave from the vascular bed. By means of those pulse wave analysis (PWA) algorithms, the other parameters of arterial stiffness are determined.

In the last part, the procedure was examined for reproducibility and repeatability with 20 different test datasets. Besides, the results of the developed algorithms were retrospectively compared with the original results from the heart catheter laboratory. Furthermore, the new measurement technique was compared with gold-standard measurements with *SphygmoCor* (Co. Atcor Medical).

The retrospective Bland-Altman-analysis showed a good agreement of the new arterial stiffness determining algorithms with the standard procedures. The correlation with the invasively measured blood pressure was $r=0.89$ ($P=99\%$). The mean difference for PWV-determination in comparison with *SphygmoCor* was 0.09 m/s (SD 1.6 m/s).

This work presents the results of the development of a new blood pressure device advanced with a function for arterial stiffness measurement. The developed algorithms proceed in real-time and were implemented in a compact measurement system. After successful market approval, the system will be usable for arterial stiffness screening in clinical practice.

1 Einleitung

1.1 Aufbau der Arbeit

Diese Arbeit gliedert sich in einen Einführungsteil, die Beschreibung der wissenschaftlichen und technischen Grundlagen zum Verständnis der Thematik, drei Hauptteile sowie einen Diskussions- und Schlussteil. Im ersten Teil erfolgt eine Einführung in die Thematik und den Problembereich der Arbeit. Wichtige physiologische Grundbegriffe werden erklärt. Danach erfolgen Erläuterungen zum Aufbau des Gefäßsystems und zu den Blutdruckverhältnissen. Diese werden schließlich über Erklärungen zur Interpretation der Pulskontur in den pathophysiologischen Kontext eingeordnet und die Verbindung zur arteriellen Gefäßsteifigkeit wird hergestellt.

Im zweiten Kapitel wird der medizinische Hintergrund der nichtinvasiven Erfassung von Gefäßsteifigkeitsparametern erläutert. Konventionelle Risikofaktoren und die messbaren Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit werden als Vorhersagewerkzeug für das individuelle kardiovaskuläre Risiko eines Patienten vorgestellt. Die Möglichkeiten zur Erfassung der Risikofaktoren und deren mögliche Nutzung als Präventionswerkzeug werden ebenfalls erläutert.

Im dritten Kapitel werden der Stand der Wissenschaft sowie der Stand der Technik dargestellt. Zuerst wird die aktuelle Vorgehensweise bei der nichtinvasiven Erfassung von Pulswellen beschrieben. Es schließt sich dann eine Beschreibung der neuartigen Messmethoden für die Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit an und die Zielstellung dieser Arbeit wird erläutert.

Das vierte Kapitel wird zur Erklärung der verwendeten Entwicklungsmethodik zur Bearbeitung der Zielstellung genutzt. Die methodische Entwicklung des Systems zur nichtinvasiven Aufnahme der Pulswellen wird dargestellt. Das Vorgehen bei der Softwareentwicklung sowie bei der Validierung des entwickelten Verfahrens wird ebenfalls dargestellt.

Der Hauptteil dieser Arbeit umfasst die Kapitel fünf, sechs und sieben. In Kapitel fünf werden die systematische Entwicklung und der Aufbau eines Systems zur Erfassung der Pulswellen dokumentiert. Darauf aufbauend erfolgt in Kapitel sechs die Beschreibung der Erarbeitung des Verfahrens zur Entwicklung einer Übertragungsfunktion (ÜF), mit deren Hilfe eine am Oberarm aufgezeichnete Pulswelle in eine aortale Pulswelle umgerechnet werden kann. Hierzu werden die aus Kapitel fünf hervorgegangenen Daten genutzt. In Kapitel sechs ist die Entwicklung des Verfahrens zur Pulswellenanalyse (PWA) auf Basis eines mathematischen Windkesselmodells mit anschließender Wellenseparation dokumentiert. Im Anschluss wird im Kapitel sieben beschrieben, wie das Verfahren zur Berechnung der Gefäßsteifigkeitsparameter im Rahmen dieser Arbeit verifiziert werden konnte. Hierzu erfolgten u.a. eine Robustheitsuntersuchung, ein Vergleich des Verfahrens mit dem Gold-Standard, ein retrospektiver Vergleich mit Herzkatheterdaten sowie ein Abgleich mit den gestellten Nutzungsanforderungen.

Abschließend werden in Kapitel acht die Teilergebnisse der drei vorangegangenen Kapitel zusammengefasst und als Einheit diskutiert. Ein Ausblick auf die weitere Entwicklung der Thematik und weiter zu leistende Forschungs- und Entwicklungstätigkeiten schließt die Arbeit ab.

1.2 Problembereich

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems waren im Jahr 2015 mit 38,5 % aller Sterbefälle die Haupttodesursache in Deutschland [1]. Zusammen mit weiteren degenerativen Erkrankungen, wie z. B. Krebsleiden, stellen sie die höchste Belastung für die Gesundheitssysteme der Industrienationen dar. Die gemeinsame pathologische Ursache kardiovaskulärer Erkrankungen ist Atherosklerose, die im Volksmund auch als „Gefäßverkalkung“ bekannt ist. Über einen Großteil der Bevölkerung verbreitete Folgen von Atherosklerose sind arterielle Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) sowie die koronare Herzkrankheit (KHK). Zu den bedeutendsten und oft tödlichen kardiovaskulären Ereignissen zählen Schlaganfall und Herzinfarkt. Allein 50 948 Menschen (entspricht 5,5 % der durch kardiovaskuläre Erkrankungen verursachten Todesfälle) fielen 2015 einem Herzinfarkt zum Opfer [1].

Die Primärprävention- und Sekundärprävention in Form einer Früherkennung von Risikofaktoren wie z. B. Bluthochdruck, Rauchen, Übergewicht und körperlicher Inaktivität sowie beginnender Herz-Kreislauf-Erkrankungen wird zunehmend wichtig. Nach Identifizierung der Risikofaktoren können diese gezielt positiv beeinflusst werden, um dem Bedürfnis einer andauernden, hohen Lebensqualität in der immer älter werdenden Gesellschaft gerecht zu werden.

Während für verschiedene Krebsarten in den letzten Jahren vermehrt Screenings als Maßnahme der Primärprävention eingeführt wurden, ist für Herz-Kreislauf-Erkrankungen keine umfassende und schnelle Screening-Möglichkeit vorhanden. Eine nichtinvasive Blutdruckmessung gehört zwar zum Standard-Repertoire eines jeden Hausarztbesuches, jedoch wird die Gesamtlast kardiovaskulärer Risikofaktoren häufig unterschätzt bzw. nicht erfasst. Das Internet bietet eine Reihe wissensbasierter Systeme, die die bekannten Risikofaktoren nach Eingabe beurteilen [2, 3]. Aus Zeitgründen bleiben solche Werkzeuge jedoch häufig ungenutzt. Eine schnelle, anwenderfreundliche, valide, nichtinvasive Diagnose des Gefäßzustandes in Hinblick auf Atherosklerose ist bisher nicht möglich.

Als guter Indikator erhöhten kardiovaskulären Risikos hat die arterielle Gefäßsteifigkeit eine große Bedeutung erlangt. Die Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit wie Pulswellengeschwindigkeit (PWV), Augmentationsindex (AIx) und zentral-aortaler Blutdruck können über die Pulswellenanalyse einer nichtinvasiv aufgenommenen Pulswelle ermittelt werden. Hierbei gibt vor allem die Kurvenform Aufschluss über die Gesundheit des Gefäßsystems. Die automatisierte Bewertung der aufgenommenen Kurven in Echtzeit stellt ein bisher ungelöstes technisches Problem dar. Die nichtinvasive kardiovaskuläre Diagnostik über eine Pulswellenanalyse erfordert viel Erfahrung und ist derzeit nur Spezialisten (Kardiologen, Nephrologen, Hypertensiologen) vorbehalten und der Allgemeinheit unzugänglich.

Die vorliegende Arbeit wird sich mit der technischen Realisierung der Gefäßsteifigkeitsmessung als mögliches Screening-Verfahren beschäftigen, um die Beurteilung des Zustandes des Herz-Kreislauf-Systems zu erleichtern. Hierzu wird ein Verfahren zur Ermittlung der Gefäßsteifigkeitsparameter angewendet.

1.3 Das kardiovaskuläre System

1.3.1 Das Herz und der Blutkreislauf

Das kardiovaskuläre System besteht aus Herz und Gefäßsystem und bildet die Basis für den Blutkreislauf des Menschen. Die pulsatile Pumpleistung des Herzens erzeugt einen adäquaten Blutdruck, der die Verteilung des Blutes in den parallel geschalteten Körper- und Lungenkreislauf gewährleistet. Das menschliche Herz sitzt im Thorax und grenzt rechts und links an beide Lungenflügel an, die durch die Rippen begrenzt werden. Die Rippen verbinden sich vor dem Herzen zum Brustbein (Sternum). Das Herz wird durch den Herzbeutel (Perikard) begrenzt, der an der Herzspitze mit dem Zwerchfell verwachsen ist und somit die Lokalisation des Herzens im linken Brustraum festlegt. Der Aufbau des Herzens ist in Abbildung 1.1 dargestellt.

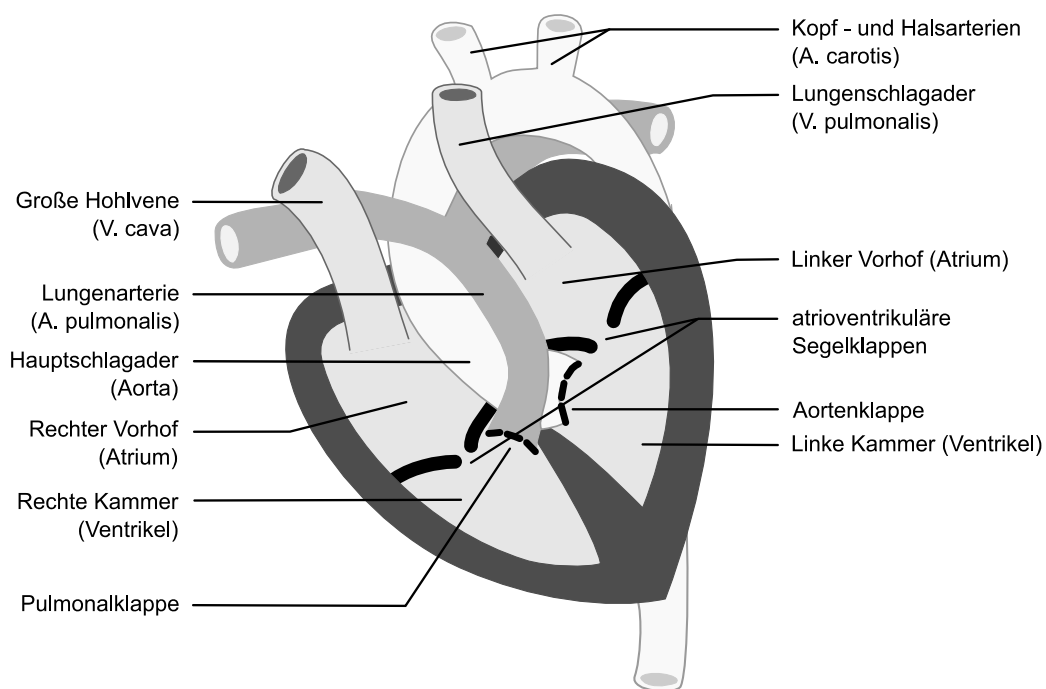


Abbildung 1.1 Aufbau des Herzens

Beide Herzhälften besitzen in den grundlegenden Strukturen einen analogen Aufbau. Das linke- und das rechte Herz sind durch die Herzscheidewand (Septum) getrennt und bestehen jeweils aus Vorhof (Atrium) und Kammer (Ventrikel). Die Trennung von Atrium und Ventrikel wird durch sog. atrioventrikuläre Segelklappen realisiert, die durch ihre Ventilwirkung einen gerichteten Blutfluss ermöglichen. Das Herz entspricht im kardiovaskulären System zwei in Reihe geschalteten, synchron arbeitenden Einzelpumpen. Abhängig von der individuellen Physiologie des Menschen werden von etwa 5 l Blutvolumen, 80 ml zyklisch pro Herzschlag als Schlagvolumen (V_s) ausgeworfen. Die Auswurfvolumina für den Lungen- und den Körperkreislauf passieren nach gleichzeitiger Kontraktion der Ventrikel die Taschenklappen in Richtung Lungenarterie und Aorta [4, 5]. Aufgrund der Struktur und der jeweiligen Druckverhältnisse in den angrenzenden Gefäßen ist die Muskulatur (Myokard) in beiden Herzhälften unterschiedlich aufgebaut. Die Lungengefäße bilden nur einen geringen Widerstand und müssen einem erheblich niedrigeren Druck standhalten, als die Gefäße des

Körperkreislaufs. Der linke Ventrikel muss durch Auswurf des Schlagvolumens alle Gefäße, Gewebe und Organe des Körperkreislaufs versorgen und verfügt deswegen über eine wesentlich dickere Muskulatur, die durch größere und zahlenmäßig überlegende Muskelzellen gekennzeichnet ist [5]. Das beförderte Blutvolumen des menschlichen Körpers dient als Transportmedium. Zur Beförderung des Blutes dienen geschlossene arterielle und venöse Gefäße, welche unterschiedliche Eigenschaften besitzen.

Das linke Herz pumpt das Blut nach Passieren der Aortenklappe über die größte Arterie, die Aorta, in den Körperkreislauf. Hierbei leistet die Muskulatur des Herzens, insbesondere die ausgeprägte Muskulatur des linken Ventrikels, die Arbeit. Das Blut fließt durch den sich verzweigenden Gefäßbaum weiter in die großen Arterien, die Arteriolen und schließlich zum Stoffaustausch in die Kapillaren. In den Kapillaren erfolgen durch Diffusion und Filtration die Versorgung der Gewebe und Organe mit Nährstoffen und Sauerstoff (O_2) sowie die Aufnahme von Kohlenstoffdioxid (CO_2) und Abfallprodukten zum Abtransport in die Ausscheidungsorgane. Der Blutkreislauf wird nach dem Passieren der Kapillaren durch die zum Herzen hin führenden Venen fortgesetzt. Die kleinsten Venen werden als Venolen bezeichnet. Ihnen schließen sich die größeren Venen und schließlich die große Hohlvene (Vena cava) an. Diese mündet in den rechten Vorhof von wo aus das Blut durch die Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel fließt. Der rechte Ventrikel pumpt das Blut danach mit geringer Muskelkraft über die Pulmonalklappe in die Pulmonalarterie und damit in den Lungenkreislauf. Hier erfolgt der Stoffaustausch zwischen CO_2 und O_2 in den Alveolen. Das Blut fließt dann über die Pulmonalvene in den linken Vorhof und von dort über die Mitralklappe zurück in den linken Ventrikel, von wo aus erneut der Körperkreislauf versorgt wird.

1.3.2 *Aufbau des Gefäßsystems*

Wie bereits erwähnt, ist das Herz mit dem vaskulären System durch wegführende Arterien und zuführende Venen verknüpft. Die zum Herzen hinführenden postkapillaren Gefäße heißen Venen. Die Venen werden als kapazitive Gefäße bezeichnet, weil sie bis zu 80% des Blutvolumens aufnehmen können [6, S. 11]. Die Arterien werden auch als Widerstandsgefäße bezeichnet, da sie mit abnehmendem Durchmesser, durch Verzweigungen und Verformung 93 % des Gefäßwiderstandes ausmachen. Der Anteil am Gesamtwiderstand steigt mit abnehmendem Gefäßdurchmesser (Aorta 4 %, Arterien 21 %, Arteriolen + Kapillaren 68 %). Die Arterien besitzen zwei Haupteigenschaften: die arterielle Steifigkeit (Elastance) bzw. entsprechend ihren Kehrwert, die arterielle Dehnbarkeit (Compliance C). Weiterhin können die Eigenschaften der Gefäßwände mithilfe des Elastizitätsmoduls E (Hookesches Gesetz) beschrieben werden:

$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon}$$

Formel 1.1

mit σ = Spannung und ε = Dehnung

Der Zusammenhang zwischen der Spannung in der Gefäßwand und ihrer druckabhängigen Dehnung ist stark nichtlinear (siehe Abbildung 1.6 auf S. 19). Die arterielle Dehnbarkeit C gibt eine Aussage über die Dämpfungseigenschaften der Arterienwand und ist definiert als Volumenänderung pro Druckeinheit:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta p}$$

Formel 1.2

mit ΔV = Volumenänderung und Δp = Druckänderung

Sie ist damit abhängig vom vorherrschenden Gefäßdruck und dem Gefäßvolumen bzw. dem Durchmesser des jeweiligen Gefäßes. Nichols et al. zeigen in Abbildung 1.2, dass die Gefäßwände der großen Gefäße entsprechend ein kleineres E-Modul besitzen, als die kleineren Arterien in der Peripherie. Das bedeutet, dass die Dehnung im Verhältnis zur Spannung in den größeren, elastischen Gefäßen ansteigt [7, S. 79–114].

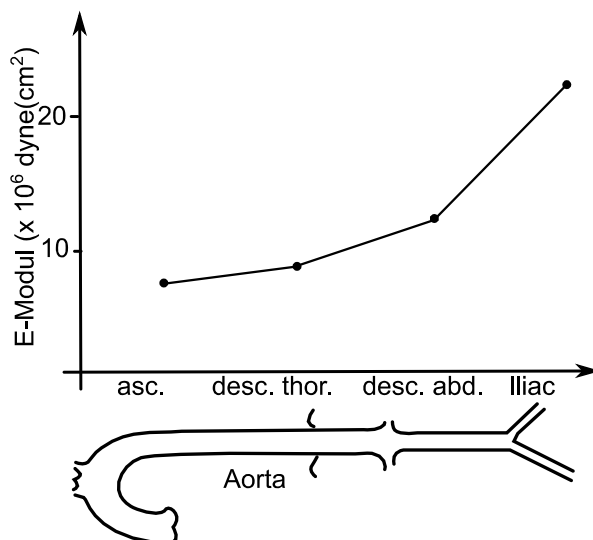
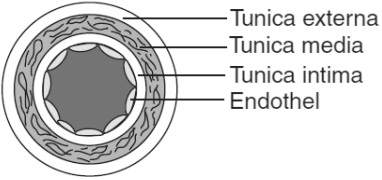
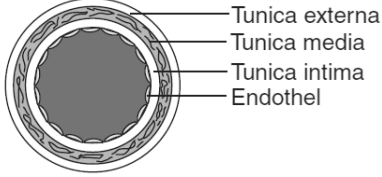


Abbildung 1.2 Änderung des E-Moduls der Gefäßwände entlang der Aorta [7]

Die Gefäßwände im vaskulären System besitzen einen dreischichtigen Aufbau aus Intima (Innenschicht), Media (Mittelschicht) und Adventitia bzw. Externa (Außenschicht). Je nach Lokalisation des jeweiligen Gefäßes im Gesamtsystem unterscheiden sich die Zusammensetzung der Einzelschichten und die daraus resultierenden Eigenschaften der gesamten Gefäßwand. Die drei Schichten sind aus unterschiedlichen Anteilen der Bindegewebs-Stoffe Elastin und Kollagen sowie aus Endothelzellen und glatten Muskelzellen zusammengesetzt. Tabelle 1.1 zeigt eine Übersicht der Gefäße, der entsprechenden Eigenschaften der Gefäßwände sowie deren drei Schichten im Schaubild. Die gefäßmechanischen Eigenschaften verändern sich durch die unterschiedlich ausgeprägten Anteile der Einzelkomponenten entlang des Gefäßbaums. Die hohen Drücke im Hochdrucksystem sind der Grund für die erforderliche hohe Volumendehnbarkeit der großen Arterien (Windkesselleffekt). Das Blutvolumen kann dadurch in der Auswurfphase des Herzens kurzzeitig gespeichert werden. Armento

et al. zeigen bei ihren Untersuchungen an wachen Hunden [8, S. H1870-H1877], dass sich der Durchmesser der thorakalen Aorta bei einem Druckanstieg von 80 mmHg auf 190 mmHg von 1,4 cm auf 1,6 cm erhöht. Damit können auf einer Länge von 5 cm Arterienabschnitt ca. 10 ml mehr Blut aufgenommen werden. Auch eine jugendliche menschliche Aorta dilatiert um ca. 10 % bei jedem Herzschlag [9, S. 7]. Im Verlauf der Entspannungsphase wird das dadurch zurückgehaltene Blutvolumen an das nachfolgende Gefäßsystem abgegeben. Der Windkesseneffekt führt so zu einer Abnahme der Druckspitzen in der Peripherie und sorgt dafür, dass die anfangs stoßweise Strömung zu einem quasi-kontinuierlichen Fluss verändert wird [6, S. 11]. Die muskulären Arterien in der Körperperipherie erfahren nur noch eine Aufdehnung von 2-3 % durch die ankommende Pulsquelle [9, S. 7]. Der Durchmesser bzw. der Radius des Gefäßes gehen quadratisch in die Berechnung des Volumens eines Gefäßabschnitts ein. Die viel geringeren Änderungen des Durchmessers in der Peripherie bewirken im Verhältnis zum elastischen Teil des Gefäßsystems nur sehr geringe Änderungen des aufgenommenen Blutvolumens pro Gefäßabschnitt. Gleichmäßige Strömungsverhältnisse sind vor allem in den kleinen Gefäßen der Mikrozirkulation, z. B. im Gehirn und in den Nieren, mit ihren feinen Strukturen entscheidend [9, S. 4].

Tabelle 1.1 Übersicht der Blutgefäße im menschlichen Gefäßsystem [4, S. 261, 10, S. 36]

Gefäß	Durchmesser	Wandstärke	Anzahl	Schaubild
Aorta	2,5 cm	2mm	1	
Große Arterie	0,4 cm	1 mm	40	
Arteriole	30 µm	20 µm	40 Mio.	
Kapillare	8 µm	1 µm	1,2 Mrd.	
Venole	20 µm	2 µm	80 Mio.	
Große Vene	0,5 cm	0,5 mm	40	
Hohlvene	3 cm	1,5 mm	1	

Die muskulären, weniger elastischen Arterien in der Körperperipherie haben eine andere Hauptaufgabe. Sie ermöglichen die Anpassung an Veränderungen der Anforderungen an das Herzkreislauf-System durch Regulation des Gefäßdurchmessers. Dieser kann durch Kontraktion der glatten Muskelzellen in der mittleren Schicht der Gefäßwände (Media) angepasst werden. Bei vorliegender gleichbleibender Elastizität der Gefäßwand wird auf diese Weise der Blutdruck nach Formel 1.2 reguliert. Die flachen, glatten Endothelzellen kleiden die Innenwand der Gefäße aus und sind von Elastin umgeben. Sie stehen in direktem Kontakt zum Blut und sorgen für einen reibungsarmen, gleichmäßigen Blutfluss. Das Endothel reguliert den Gefäßtonus durch die Bildung und Abgabe vasoaktiver Substanzen wie z. B. Stickoxiden an die Muskelzellen der Media. Des Weiteren wird mithilfe der regulativen Stoffe die Aktivität der Thrombozyten (Regulation der

Blutgerinnung), das Anheften von Leukozyten und die Neubildung von Gefäßstrukturen beeinflusst [11, S. 906]. Die Intima trägt nur unwesentlich zum mechanischen Verhalten der Gefäßwände bei. Die Media wird durch Anteile von Kollagen und Elastin durchzogen. Die Adventitia besteht hauptsächlich aus Bindegewebe, wobei der Anteil des Kollagens höher ist, als in der Media. Insgesamt sinken der Anteil von Kollagen und die Dicke der Elastinschicht mit dem Durchmesser der Gefäße und mit dem in ihnen herrschenden Druck [12, S. 34–40]. Der Zustand der elastischen Arterien besitzt eine nachgewiesene Vorhersagekraft bzgl. kardiovaskulärer Ereignisse. Die muskulären Arterien erlauben darüber keine Aussage [13, S. 726].

1.3.3 Strömungsmechanik im Gefäßsystem

Im vorausgehenden Kapitel wurde beschrieben, wie das Gefäßsystem des menschlichen Körpers im Aufbau der Gefäßwände an die vorherrschenden Blutdruckverhältnisse der einzelnen Kreislaufabschnitte angepasst ist. Der Blutdruck wird durch zwei Werte charakterisiert. Als systolischer Blutdruck wird der Druck bezeichnet, mit dem das V_s von ca. 70-80 ml in der Auswurfphase aus dem linken Ventrikel in den Körperkreislauf gedrückt wird. Entsprechend wird der Druck in der Arterie in der Erschlaffungs- bzw. Füllungsphase der Herzventrikel als diastolischer Blutdruck bezeichnet. Eine beispielhafte Blutdruckkurve (Pulswelle) vom Oberarm zeigt Abbildung 1.3. Der Mittelwert der Pulswelle über die Zeit wird als mittlerer arterieller Druck (MAD) bezeichnet. Dieser ist nicht mit dem Mittelwert aus Systole und Diastole gleichzusetzen. Der MAD beträgt beim gesunden Menschen etwa 100 mmHg und ist entlang des arteriellen Gefäßbaums nur sehr geringen Schwankungen unterworfen.

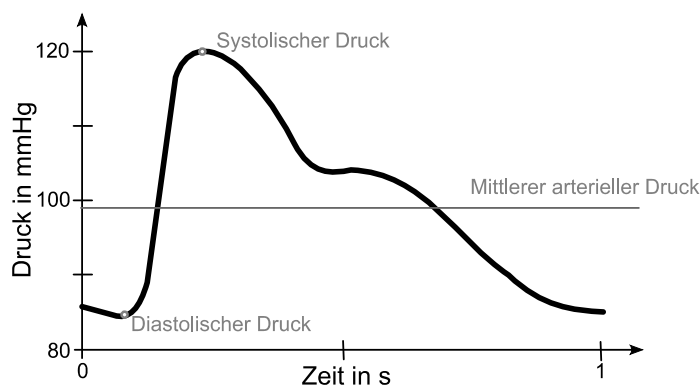


Abbildung 1.3 Oszillometrisch an der A. brachialis aufgezeichnete Pulswelle (weiblich, Alter:25)

Die Aorta und die großen Arterien bilden im Körperkreislauf den Start des Hochdrucksystems und sind beim Gesunden während der Systole einem Druck von etwa 120 mmHg ausgesetzt. Die im Durchschnitt etwa 20 Verzweigungen des arteriellen Gefäßbaums hin zu den Kapillargefäßen führen zu einer exponentiellen Querschnittsvergrößerung, die mit der Veränderung des oben beschriebenen Gefäßaufbaus einhergeht. Blut als nichtnewtonsche Flüssigkeit besitzt eine innere Flüssigkeitsreibung. Die Blutströmung ist deshalb einem durch Reibung bedingten Widerstand ausgesetzt. Die

Querschnittvergrößerung entlang des Gefäßbaums bedingt einen kontinuierlichen Druckabfall, der einen gerichteten Blutfluss gewährleistet. Die Stromstärke I (entspricht Volumenstrom) des Blutes an einer Stelle im Gefäßsystem ist definiert als Volumeneinheit ΔV pro Zeiteinheit Δt :

$$I = \frac{\Delta V}{\Delta t}$$

Formel 1.3

Zudem lässt sie sich analog zum Ohm'schen Gesetz vereinfacht ausdrücken durch:

$$I = \frac{\Delta P}{R}$$

Formel 1.4

mit ΔP = treibende Druckdifferenz und R = Strömungswiderstand.

In den Kapillaren herrscht schließlich ein Druck von 30 mmHg und das sog. Niederdrucksystem beginnt. Das Druckminimum wird im rechten Atrium erreicht, von wo aus das Blut in der Diastole in den rechten Ventrikel fließt. Hier herrscht ein mittlerer Druck von 3-6 mmHg, womit ein gerichteter Blutfluss gerade noch gewährleistet wird. Die Kontraktion des rechten Ventrikels und der einhergehende Auswurf des Blutvolumens in den Lungenkreislauf erfolgt mit wesentlich geringerem Druck, als die Systole des linken Ventrikels bewirkt. Der Druck im Lungenkreislauf beträgt etwa 15 mmHg, womit dieser Abschnitt des Kreislaufes ebenfalls dem Niederdrucksystem zugeordnet wird. Abbildung 1.4 gibt einen Überblick über die Druckverhältnisse im Hoch- und Niederdrucksystem.

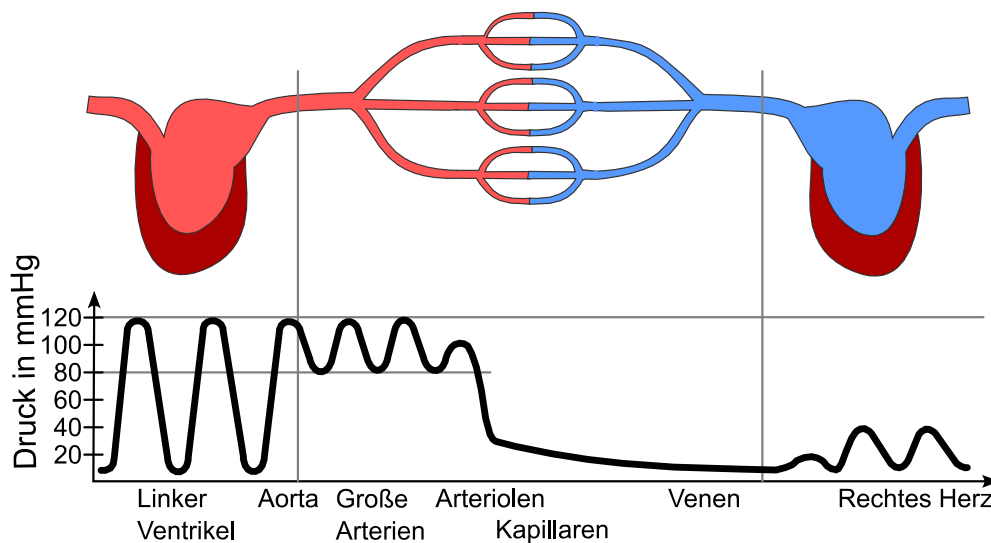


Abbildung 1.4 Schematische Darstellung des arteriellen Hochdrucksystems (links) und des venösen Niederdrucksystems (rechts) [14]

Die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes entspricht der mittleren Geschwindigkeit der einzelnen festen Blutbestandteile. Die Geschwindigkeit der Teilchen ist abhängig von ihrer Entfernung zur Gefäßwand und in der Mitte des Gefäßes am größten. Es entsteht ein parabolisches Geschwindigkeitsprofil. Die gemittelte Geschwindigkeit v der Teilchen für einen Gefäßabschnitt kann wie folgt ausgedrückt werden:

$$v = \frac{I}{Q}$$

Formel 1.5

mit: Q = Gefäßquerschnitt.

Die Kontinuitätsbedingung, wonach in einem System aus verschiedenen dicken Röhren die Stromstärke unabhängig vom Querschnitt der einzelnen Röhren konstant bleibt, gilt als Näherung auch im Gefäßsystem:

$$I = v_1 * Q_1 = v_2 * Q_2 \quad \text{Formel 1.6}$$

Demnach nimmt die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes durch die Vergrößerung des Querschnitts von der Aorta (1 m/s) bis zu den Kapillaren (0,1-0,5 mm/s) immer weiter ab. Für laminare und stationäre (zeitlich konstant) Strömungen gilt das Hagen-Poiseuille-Gesetz. Es lässt sich zur richtungsweisenden Quantifizierung der Stromstärke im Gefäßsystem zu bestimmten Zeitpunkten heranziehen, auch wenn im Gefäßsystem meistens pulsierende Strömungen vorliegen:

$$I = \frac{r^4 \pi \Delta P}{8 \eta l} \quad \text{Formel 1.7}$$

mit: η = Viskosität von Blut, r = Innenradius des Gefäßes, l = Länge des Gefäßes.

Wird weiterhin Formel 1.4 genutzt, ergibt sich zur abschätzenden Beschreibung des Strömungswiderstands:

$$R = \frac{8 \eta l}{r^4 \pi} \quad \text{Formel 1.8}$$

Die Formeln zeigen, dass der Gefäßradius bei weitem den größten Einfluss auf die Stromstärke und den Strömungswiderstand besitzt [5, S. 605–606].

An Verzweigungen, also Orten starker Querschnittsänderung im Gefäßbaum kommt es zur Reflexion der sich ausbreitenden Pulswelle. An diesen Stellen im Gefäßbaum ändert sich der Wellenwiderstand Z . Da lediglich die Wechselanteile der Druck- und Flusssignale betrachtet werden, wird er auch Wellenimpedanz genannt. Die Wellenimpedanz ist als Verhältnis der Druckamplitude der ankommenden Welle ΔP zur Amplitude der Stromstärke der entsprechenden Welle ΔI definiert [15, S. 133]:

$$Z = \frac{\Delta P}{\Delta I} \quad \text{Formel 1.9}$$

Der Wellenwiderstand wird in Richtung der Peripherie größer und alle reflektierten Pulswellen überlagern sich mit der primär vom linken Ventrikel ausgeworfenen Welle. Diese Reflexion führt zur zweiten Druckerhöhung in der Pulswelle eines Gesunden, da sich entgegenlaufende Wellendrucke addieren. In entgegengesetzter Richtung verlaufende Flusspulse subtrahieren sich hingegen. Abbildung 1.5 verdeutlicht die Phänomene. Die beschriebenen Effekte werden durch eine Versteifung der Gefäßwände der betroffenen Gefäße verstärkt. Dies ist der Grund dafür, dass die sogenannten Pulswellenreflexionen eine bedeutende Rolle bei allen Verfahren zur Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit spielen.

Die Pulswelle kann mit der Abbildung von 16 harmonischen Schwingungen der Grundfrequenz korrekt dargestellt werden d.h. bei einer maximalen Herzfrequenz von 180 Schlägen pro Minute (entspricht 3 Hz Grundschiwingung) sind Oberschwingungen bis 48 Hz abzubilden [16, S. 8]. Dies wird später relevant, wenn ein entsprechendes Druckaufnehmersystem zur korrekten Aufzeichnung von Pulswellen am Oberarm und der Aorta aufgebaut wird. Hämodynamisch relevant sind Frequenzen bis 15 Hz. Sie bilden alle oben beschriebenen Reflexionsphänomene ab, die zur Charakterisierung der Gefäßwandeigenschaften benötigt werden [17, S. 46]. Druckwellen mit einer Grundfrequenz über 3 Hz sind kaum noch dazu in der Lage, Blutvolumen in den Gefäßen zu transportieren. Die Masse des Blutvolumens ist hierfür zu träge. Die umgangssprachliche Formulierung „auf 180 sein“ ist darauf zurück zu führen, dass bei einer so hohen Herzfrequenz zwar der Blutdruck steigt, jedoch keine verbesserte Blutversorgung der Organe mehr stattfinden kann [17, S. 46]. Wie bereits angedeutet unterliegen die Gefäßwände im Verlauf des Lebens Prozessen, die deren Eigenschaften maßgeblich verändern und Auswirkungen auf das gesamte Herz-Kreislauf-System haben.

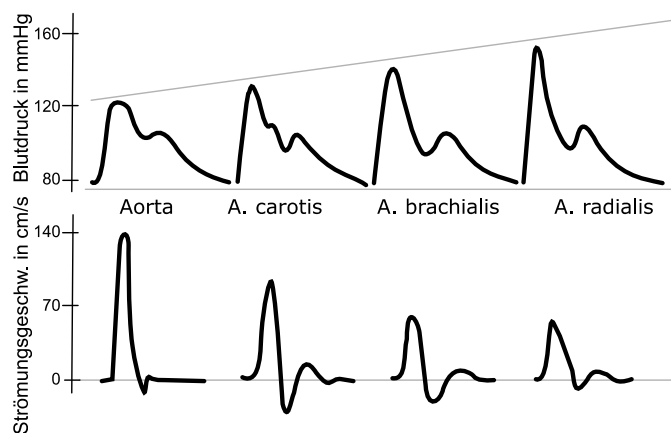


Abbildung 1.5 Veränderung der Wellenformen entlang des Gefäßbaums [18], [5, S. 605–606]

1.4 Die Arterielle Gefäßsteifigkeit

1.4.1 Physiologische Veränderungen der Gefäßeigenschaften

Den physiologischen Alterungsprozess von bereits vorhandenen Erkrankungen zu unterscheiden stellt die größte Schwierigkeit bei Studien zur Untersuchung des Alterns dar. Über die Anerkennung des natürlichen Zelltods, der Atrophie von Gewebe sowie die endliche Reservekapazität des Herzens und anderer Organe, wird in der Wissenschaft vielfältig diskutiert. Auch breit angelegte Querschnittsstudien schließen nur Überlebende einer bestimmten Altersklasse ein, die möglicherweise weniger unter Alterungsprozessen leiden, als bereits Verstorbene [19]. Studienergebnisse zeigen, dass sich der Alterungsprozess des Organismus und speziell der Gefäße durch zunehmenden Funktionsverlust charakterisieren lässt. Dieser ist progressiv über die gesamte Lebensspanne und beginnt bereits im Kleinkindalter [19, S. 341–345]. Die Fähigkeit der Anpassung an wechselnde Anforderungen und Umwelteinflüsse nimmt kontinuierlich ab. Die physiologische Funktion der

Gefäßwände wird vor allem über die Intaktheit der Endothelschicht der Intima der Gefäße bestimmt. Wie bereits in Kapitel 1.3.2 beschrieben wurde, gewährleistet die glatte Oberfläche der Endothelzellen einen gleichmäßigen Blutfluss. Die Zellen beeinflussen über die Abgabe und Aufnahme verschiedener Stoffe zudem den Tonus der Muskelzellen in der Media. Mit zunehmendem Alter kommt es zur endothelialen Dysfunktion aufgrund einer erhöhten endothelialen Apoptoserate d.h. durch kontrollierten Zelltod sinkt die Zelldichte im Endothel. Diese Vorgänge werden durch verschiedene Prozesse begünstigt, von denen noch nicht alle eingehend untersucht worden sind. Im Alterungsprozess kommt es zu einer geringeren Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO), zu einer Erhöhung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) sowie zum Verlust von Telomerase-Enzymen, die für die Zellerneuerung zuständig sind [20, S. 1–2].

Die Bindegewebsfasern Kollagen und Elastin sind hauptverantwortlich für das mechanische Verhalten der Gefäße. Die Fasern des Elastins sind gut dehnbar und sorgen für das elastische Verhalten der Gefäßwände. Die Faserproteine des Kollagens sind etwa 100-fach steifer, als die des Elastins. Sie sind senkrecht zu ihrer Vorzugsrichtung gefaltet und tragen erst zur Dehnung der Wand bzw. zur Lastaufnahme bei, wenn die Elastizitätsgrenze des Elastins erreicht wird. Die Kombination von Kollagen und Elastin führt zu einem nichtlinearen Verlauf im Spannungs-Dehnungsdiagramm (siehe Abbildung 1.6) der Gefäßwände [21].

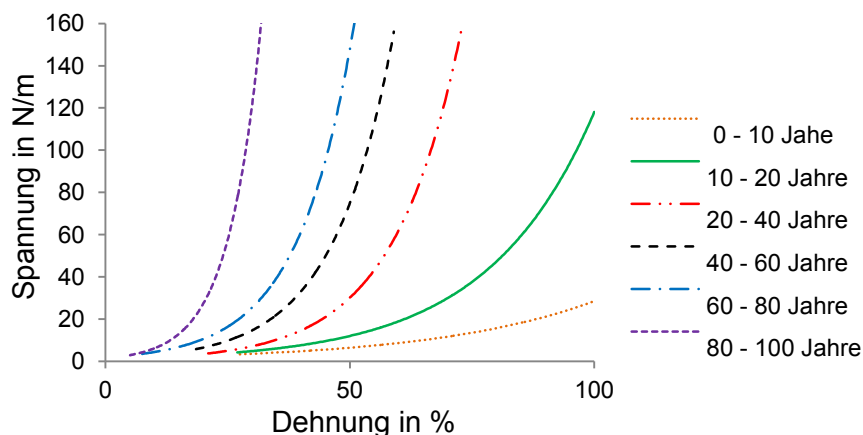


Abbildung 1.6 Spannungs-Dehnungs-Diagramm der menschlichen Aorta in Abhängigkeit vom Alter [12, S. 30–33]

Das Altern der Arterienwand ist ein degenerativer Prozess. Durch Materialermüdung des Elastins aufgrund andauernder Pulsationen kommt es zu Frakturen in der Elastinstruktur. Dies führt dazu, dass das Elastin vermehrt durch das steifere Kollagen ersetzt wird. Die Anordnung und Zusammensetzung der Wandbestandteile der Arterie ändert sich auf diese Weise im Verlauf des Lebens erheblich, wie Abbildung 1.7 verdeutlicht.

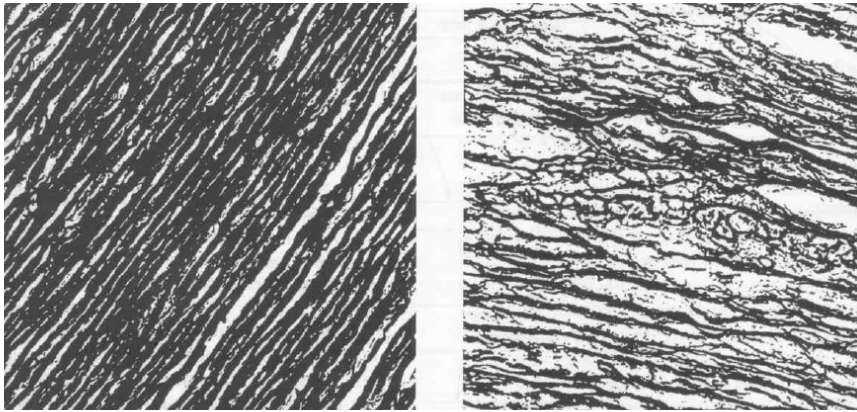


Abbildung 1.7 Anordnung der Elastinfasern in einer Arterienwand eines Kindes (links) und eines älteren Erwachsenen (rechts); Fasern eingefärbt mit Orcein und Giesen; 450-fache Vergrößerung; [19, S. 420]

Zusätzlich nimmt auch die Faltung der Kollagenfasern durch wiederholte Pulsationen ab. Damit kann die größer werdende Steigung der Kurve in Abbildung 1.6 mit steigendem Alter erklärt werden. Auf eine starke Spannung durch Pulsation, folgt nur noch eine verminderte Dehnung, da sich die Arterienwand mit dem Alter versteift hat [12]. Die zentralen, elastischen Gefäße sind den Pulsationen vom Herzen stärker ausgesetzt und damit auch stärker von degenerativen Veränderungen betroffen, als die muskulären Arterien in der Peripherie. In den Venen sind nur wenige altersbedingte Veränderungen zu beobachten [19, S. 341–345].

Auch das vom Gefäß aufgenommene Blutvolumen wird durch eine Versteifung und die darauf folgende Dilatation der Gefäßwand im Alter vergrößert. Die Erhöhung des Blutvolumens in den ersten Lebensjahren ist auf ein Wachstum der Gefäße zurückzuführen (siehe Abbildung 1.8). Auffällig ist die altersabhängige Verschiebung der Kurve nach rechts, welche durch die Erweiterung der Aorta erklärt werden kann. Das Ausgangsvolumen ist erhöht, da sich die elastischen Eigenschaften verschlechtern haben und die Aorta nach einer Dehnung nicht mehr ihre ursprüngliche Form einnimmt [12].

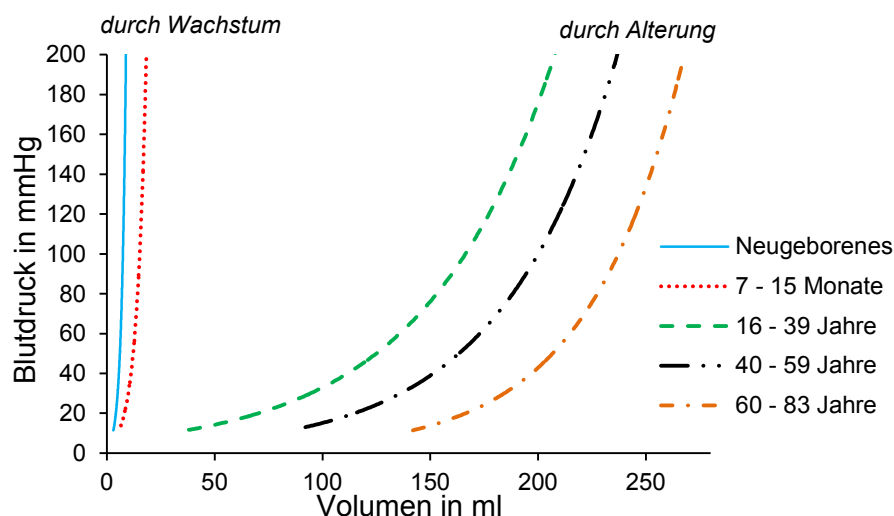


Abbildung 1.8 Druck-Volumen-Diagramm der menschlichen Aorta in Abhängigkeit von Wachstum und Alter [12, S. 30–33]

Abbildung 1.9 zeigt die Zunahme des systolischen Blutdrucks mit dem Alter. Während der diastolische Blutdruck auf einem Niveau von 80 mmHg über die Lebensspanne nahezu konstant bleibt, steigt der systolische Blutdruck von Männern und Frauen ab dem 45. Lebensjahr von ca. 125 mmHg auf ca. 150 mmHg an. Der Blutdruckanstieg kann verschiedene Ursachen haben, welche die o. g. Faktoren im Alterungsprozess der Gefäße verstärken können. Regelmäßige äußere Stresseinflüsse können genauso zur Entwicklung von Bluthochdruck beitragen wie Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum und Ernährung. Erkrankungen wie Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen fördern ebenfalls die Entstehung von Bluthochdruck [22, S. 109].

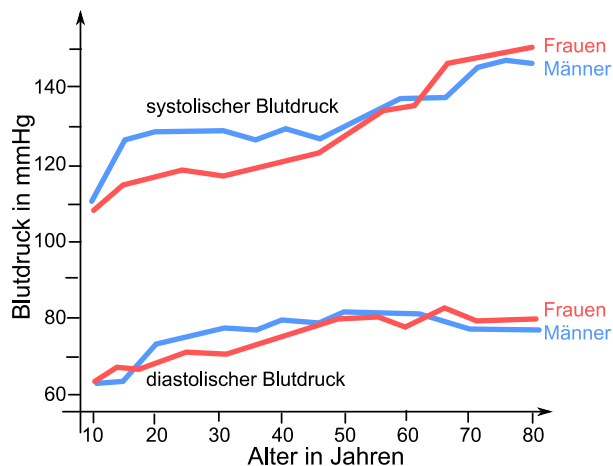


Abbildung 1.9 Veränderung des Blutdrucks mit dem Alter [22, S. 109–110]

Auch die Form der sich ausbreitenden Druckpulsquelle in den Gefäßen ändert sich mit fortschreitendem Alter. Abbildung 1.10 zeigt Pulswellen aus einer Untersuchung von Kelly et al. 1989. Die Gruppe untersuchte 1005 gesunde Männer und Frauen zwischen 2 und 91 Jahren und zeichnete Pulswellen am Oberschenkel (links), am Handgelenk (Mitte) und am Hals (rechts) auf. Die Pulswellen der untersuchten Personen in den entsprechenden Altersgruppen wurden gemittelt. Die Kurven am Handgelenk weisen in jüngeren Jahren kleinere Druckerhöhungen im hinteren Teil der Kurve auf. Diese verschwinden im Alter langsam und der systolische Peak verbreitert sich. Das Maximum der Kurve erscheint jedoch weiterhin in der frühen Systole. Die Pulswellen am Hals verbreitern sich weniger stark. Ab der dritten Dekade entsteht jedoch ein später systolischer Peak, der schließlich das systolische Druckniveau bestimmt. Die Oberschenkelkurven weisen ebenfalls einen kontinuierlichen Anstieg des systolischen Gipfels und einen Verlust der diastolischen Welle auf. Insgesamt erfolgt eine Dämpfung hoher Frequenzanteile mit dem Alter.

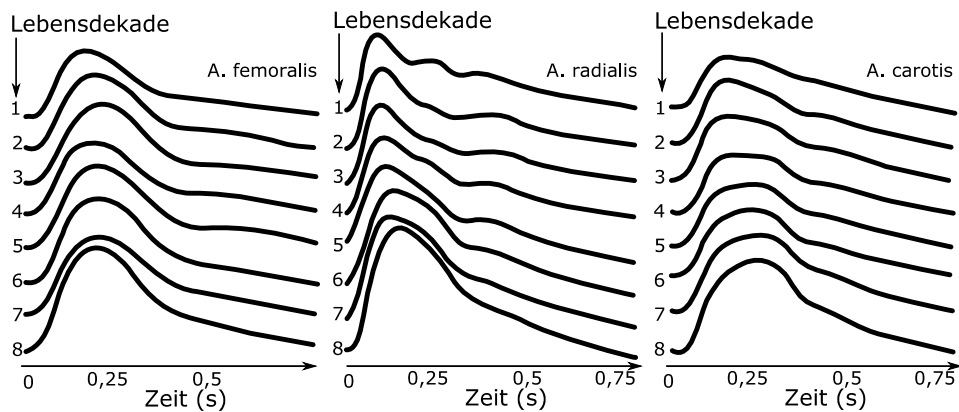


Abbildung 1.10 Veränderung der Pulswellenform mit dem Alter, angelehnt an [23, S. 1655–1656]

Kelly et al. beschreiben außerdem ihre Beobachtungen bzgl. der Flusskurven, die mittels US-Doppler untersucht wurden. Die Auswurfzeit des Herzens bleibt nahezu konstant. In Ruhe gibt es nur eine geringe Veränderung des ausgeworfenen Schlagvolumens und der Ejektionsfraktion (Prozentsatz des Blutvolumens, der vom Ventrikel während einer Herzaktion ausgeworfen wird in Bezug auf das Gesamtvolumen der entsprechenden Herzkammer). Das aortale Flussgeschwindigkeitsprofil verändert sich mit zunehmendem Alter nicht, obwohl die maximale Flussgeschwindigkeit sowie die Beschleunigung des Blutes abnimmt. Die Veränderung der Kontur der Druckpulskurve muss demnach aus den oben beschriebenen Veränderungen der Gefäße her stammen. Kelly et al. schließen als Ursache der Formänderung auf eine Veränderung der Gefäßwandeigenschaften und der damit einhergehenden Änderung der Reflexionsphänomene im Gefäßbett [23, S. 1655–1656].

1.4.2 Atherosklerotische Veränderungen der Gefäßeigenschaften

Atherosklerose und Arteriosklerose sind degenerative Veränderungen des vaskulären Systems, die je nach Gesundheits- oder Risikoverhalten (siehe Kapitel 2.3) unterschiedlich schnell fortschreiten können. Die Anlagerung von Cholesterin und Lipiden in Form von Plaques in den Zwischenräumen der Gefäßwandschichten wird Atherosklerose genannt. Risikofaktoren senken die bereits erwähnte Bioverfügbarkeit der regulatorischen Stickoxide und leiten vorentzündliche Prozesse in den Endothelzellen ein, die sich in die inneren Schichten der Gefäßwand ausbreiten und auf diese Weise zur Entstehung von Atherosklerose führen [11, S. 906].

Als Arteriosklerose wird hingegen die Verhärtung der Arterien und deren Elastizitätsverlust bezeichnet, die insbesondere die Reaktionsfähigkeit auf Blutdruckveränderungen verschlechtern [24]. Die Steifigkeit entsteht durch strukturelle Veränderungen der Elastinfasern in der Media der Gefäßwände, vor allem in der Aorta. Das Elastin wird brüchig, frakturiert und wird durch das kaum elastische Kollagen ersetzt. Die Dehnung der Gefäßwand, welche abhängig ist vom vorliegenden Blutdruck wird vom Elastin auf das weniger dehnbare Kollagen übertragen, was schließlich zu einem Anstieg der Steifigkeit führt. Der Vorgang ist mit einer fortschreitenden Dilatation des Gefäßes assoziiert [9, S. 7], [25, S. 512]. Die verschiedenen Merkmale von Atherosklerose und Arteriosklerose werden in Tabelle 1.2 veranschaulicht.

Tabelle 1.2 Gegenüberstellung atherosklerotischer Gefäßveränderungen und natürlicher Veränderungen im Alterungsprozess (Arteriosklerose) [19, S. 346]

	Atherosklerose	Arteriosklerose (Alterung)
Anatomische Lage	Fokal	Überall in den elastischen Arterien
Lage im Gefäßsystem	Intima	Media
Effekt im Gefäßsystem	Konstriktion	Dilatation
Konsequenz (distal)	Ischämie	Keine
Konsequenz (proximal)	Keine	Linksventrikuläre Last

Greifen atherosklerotische Prozesse und Arteriosklerose auf die Koronargefäße über, so ist eine koronare Herzkrankheit (KHK) entstanden, die anfänglich beschwerdefrei verlaufen kann. Beim Fortschreiten der Krankheit kommt es oft zu Beschwerdesymptomen wie Brustschmerzen, Schwindel und Atemnot, die sich in kardiovaskulären Ereignissen wie Herzinfarkt und Schlaganfall manifestieren können [26, S. 14]. Der Status atherosklerotischer Gefäßveränderungen lässt sich über die Ermittlung der Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit bestimmen. Diese Parameter sind: Pulswellengeschwindigkeit (PWV), Augmentation (AugP, AIx) und zentraler Blutdruck (zBD). Die genannten Parameter werden in den nachfolgenden Kapiteln erläutert.

2 Kardiovaskuläres Risiko - Bekannte Faktoren und neue Parameter

2.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die ersten Untersuchungen zur wissenschaftlichen Identifizierung von Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurden im Rahmen der Framingham Heart Studie seit 1948 im *National Heart Institute* (heute: *National Heart, Lung and Blood Institute*) in Framingham, Massachusetts durchgeführt. Hierzu wurden an 5209 Männern und Frauen im Alter von 30-62 Jahren alle zwei Jahre physiologische Untersuchungen vorgenommen und Lifestyle-Interviews durchgeführt. In den Jahren 1971, 1994 und 2003 konnte die Anfangsgruppe der Probanden um die erste, zweite und dritte Generation ihrer Nachfahren ergänzt werden, womit die Möglichkeit geschaffen wurde, zusätzlich auch erbliche Risiken zu untersuchen.

Die Beobachtung der Populationen der Framingham Heart Studie zeigten über die Jahre die größten Risikofaktoren für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit auf: Hoher Blutdruck, hoher Cholesterinwert, Rauchen, Übergewicht, Diabetes und Bewegungsmangel. Zusätzlich wird weiteren Faktoren ein wichtiger Effekt zugesprochen: Triglyceride und HDL Cholesterin-Werte im Blut, Alter, Geschlecht und psychosoziale Umstände [27]. Mitte der 1990er Jahre wurde in den USA die Schädlichkeit des Rauchens sowie zu hoher Cholesterin- und Bluthochdruckwerte öffentlich verkündet. Seit dieser Zeit nimmt die durch KHK verursachte Sterberate kontinuierlich ab. Dies geht zusätzlich mit einer Abnahme der Zahl der Raucher, einem geringeren Konsum tierischer Fette sowie stärkerer Sensibilität für erhöhten Blutdruck einher [24].

Aufgrund erheblicher physiologischer- und gesellschaftlicher Unterschiede der Populationen über die Kontinente ist es nicht möglich, die in den USA gefundenen Risikofaktoren zu verallgemeinern und auf die europäische bzw. die deutsche Bevölkerung zu übertragen. Nach Framingham-Risiko-Score wird das kardiovaskuläre Risiko deutscher Patienten um 50-100 % überschätzt [28, S. 1809]. Aus diesem Grund startete das Institut für Arterioskleroseforschung der Uni Münster unter der Leitung von Prof. Assmann im Jahre 1978 eine groß angelegte klassische prospektive Beobachtungsstudie unter den Angestellten großer Unternehmen und Behörden im Umkreis. Fragebögen zur Erfassung des Verhaltens und physiologische Untersuchungen in Vierjahresabständen sollten die bevölkerungsspezifischen Risikofaktoren identifizieren. Die Probanden wurden durchschnittlich über 12 Jahre nachbeobachtet. Bis Juli 2007 konnten über 50 000 Personen im Alter von 16-78 Jahren eingeschlossen- und jeweils 50 Parameter erhoben werden. Über verschiedene Auswertungsverfahren wie z. B. die Anwendung neuronaler Netzstrukturen ermittelten die Forscher neun Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Vorliegen von Diabetes mellitus/BZ ≥ 120 mg/dL, Zigarettenrauchen, Familienanamnese positiv, systolischer Blutdruck, Gewicht, Körpergröße, antihypertensive Therapie), die den Ergebnissen der Studie zufolge das Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko unabhängig voneinander beeinflussen. Aus den Ergebnissen entstanden Risikovorhersagewerkzeuge (PROCAM-Test), die das 10-Jahres-Risiko dafür prognostizieren, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden. Die Tests können mithilfe einer Web-basierten Anwendung kostenlos durchgeführt werden. Die Benutzeroberfläche des 10-Jahres-Herzinfarkttrisiko-Tests zeigt Abbildung 2.1.

PROCAM-Schnelltest

Alter:

Geschlecht:

Diabetes mellitus / BZ \geq 120 mg/dL: [? Hinweis](#)

Zigarettenrauchen (zur Zeit): [? Hinweis](#)

Familienanamnese positiv: [? Hinweis](#)

Systolischer Blutdruck:

Gewicht:

Körpergröße:

Antihypertensive Therapie:

Herzinfarktrisiko: 11.57% (7.87-fach erhöht**)

PROCAM-Schnelltest

Der PROCAM-Schnelltest basiert auf der [PROCAM-Studie](#) und gilt für Frauen und Männer im Alter von 20 bis 75 Jahren zur Ermittlung des Risikos für einen Herzinfarkt innerhalb der nächsten 10 Jahre.

Bei einem Ergebnis im gelben oder roten Bereich (Herzinfarktrisiko über 10% in 10 Jahren) sollten Sie die Lipide (HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeride) im Blut messen lassen und den aussagekräftigeren PROCAM-Gesundheitstest durchführen.

Abbildung 2.1 Benutzeroberfläche des PROCAM 10-Jahres-Herzinfarktrisiko-Tests [29]

Die bekannten Risikofaktoren sind verschieden stark mit den möglichen kardiovaskulären Endereignissen assoziiert. Bluthochdruck und ein hoher Cholesterinspiegel gelten als proximale Faktoren. Sie werden von den anderen Risikofaktoren wie Rauchen, Ernährung und körperlicher Aktivität beeinflusst. Auf den ersten Blick unabhängig von diesen Faktoren beeinflusst aber beispielsweise auch die Persönlichkeit (gefährdet ist Typ A: Ehrgeiz, Konkurrenzdruck, Ungeduld, Aggression), soziale Integration (ein stabiles soziales Umfeld senkt das kardiovaskuläre Risiko) und genetische Disposition das individuelle Risikoprofil. Der eigenständige negative Einfluss von Übergewicht ist bisher nicht klar bewiesen worden, sondern gilt lediglich als Indikator erhöhten kardiovaskulären Risikos [24]. Die Kenntnis des eigenen kardiovaskulären Risikos kann Patienten gegebenenfalls zur positiven Einstellung des Lebensstils motivieren. Die Merkmale eines solchen „Gesundheitsverhaltens“ werden in Kapitel 2.3 beschrieben.

2.2 Vorhersage des kardiovaskulären Risikos

Die im vorigen Kapitel vorgestellten Forschungsergebnisse zeigen über die Jahre, dass es in den Bevölkerungsgruppen verschieden stark ausgeprägte Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen gibt. Die Identifizierung der Risikofaktoren führte zur Entwicklung verschiedener Risikovorhersagewerkzeuge (Framingham-Risk-Score, PROCAM-Test, arriba, Charisma), so auch dem SCORE Deutschland. Die Empfehlungen der *Task Force of the European Society of Cardiology*, *European Atherosclerosis Society* und der *European Society of Hypertension* haben sich über die Jahre (1994, 1998, 2003) dahingehend entwickelt, die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen anhand des Gesamtrisikos des Patienten, und nicht allein anhand des Vorhandenseins verschiedener Risikofaktoren auszurichten. Die *Third Task Force* entwickelte daher ein Bewertungssystem in Form einer Risikotabelle, welches es erlaubt, für den jeweiligen Patienten das 10-Jahres Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis abzuschätzen. In der Tabelle werden Faktoren wie Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Cholesterin und systolischer Blutdruck berücksichtigt, da diese einen bewiesenen Vorhersage-Wert besitzen [28, S. 1808]. Die sog. SCORE-Tabelle zur Risikovorhersage wird von der *European Society of Cardiology* (ESC) zur Verfügung gestellt und dient zur Abschätzung des 10-Jahres-Risikos für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse in der deutschen Bevölkerung. SCORE stützt sich auf die Ergebnisse aus 12 europäischen Kohortenstudien, die insgesamt ca. 3 Millionen Personenjahre und 7934 tödliche kardiovaskuläre Ereignisse analysierten. Zur Einordnung des kardiovaskulären Risikos für den untersuchten Patienten ist dieser zunächst nach Alter, Geschlecht und Raucherstatus in das entsprechende Tabellenrechteck einzuordnen (siehe Abbildung 2.2). Anschließend wird weiterhin die Zelle zugeordnet, die am ehesten dem letzten gemessenen, bekannten Blutdruck des Patienten (in mmHg) sowie dem Gesamtcholesterin (mg/dl) entspricht. Die Farbe des zugeordneten Kästchens entspricht schließlich, über die Legende unten, dem ermittelten 10-Jahres Risiko für eine tödliche Herz-Kreislauf-Erkrankung. Zur weiteren Erklärung und Einordnung der Tabelle werden von der ESC mehrere zusätzliche Hinweise gegeben. So wird eine Modifizierung des Risikos beschrieben, wenn sich eine Person an der Grenze zur nächsten befindet.

Asymptomatische Personen, bei denen durch andere Diagnoseverfahren Hinweise auf atherosklerotische Veränderungen festgestellt wurden, können ebenfalls ein modifiziertes Risiko aufweisen. Die Messung der Gefäßsteifigkeit als Screening-Methode im Rahmen der Erstellung des individuellen Risikoprofils ist demnach eine einfache Möglichkeit, um die Beurteilung des kardiovaskulären Risikos des Patienten zu verbessern.

Personen mit ausgeprägter Familienanamnese für vorzeitige Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie Personen mit auffälligen Blutwerten (u.a. niedriges HDL Cholesterin, erhöhte Triglyceridspiegel, gestörte Glukosetoleranz), Übergewicht oder mit geringer körperlicher Aktivität können die Bewertungstabelle ebenfalls nur unter Vorbehalt nutzen. Ein weiterer Kommentar der ESC zur Bewertungstabelle besagt, dass Personen mit geringem Risiko dahingehend beraten werden sollten, ihr geringes Risiko beizubehalten. Untersuchte mit einem Risiko von $\geq 5\%$ gelten laut ESC als Hoch-Risiko-Patienten und sollten besonders beraten, beobachtet und ggf. medikamentös behandelt werden.

Die Vorgehensweise zur besonderen Beratung nach Anwendung der Risikostratifizierung wird seit 2012 durch die Leitlinie „Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen“, die von der ESC in Zusammenarbeit mit acht weiteren europäischen Fachgesellschaften erarbeitet wurde, empfohlen. „Ein Risikofaktor-Screening sollte bei Männern ≥ 40 Jahren und bei Frauen ≥ 50 Jahren oder bei früher Menopause erwogen werden“ [30].

10-Jahres-Risiko für tödliche Herz-Kreislauf-Erkrankung in der deutschen Bevölkerung

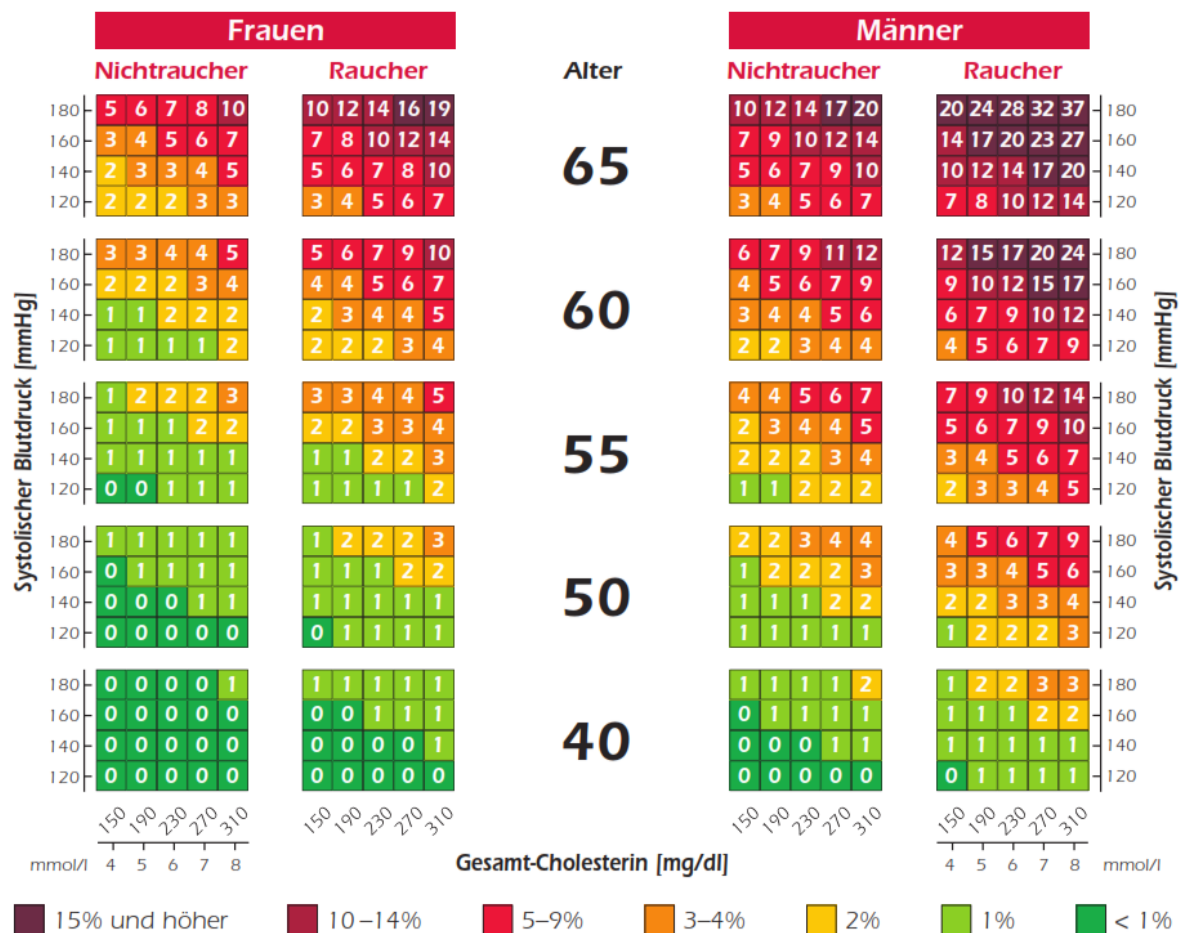


Abbildung 2.2 Risikobewertungstabelle nach SCORE-Deutschland [28, S. 1810]

Zusätzlich existieren weitere Werkzeuge zur Risikoabschätzung für Personen mit bereits vorangegangenen kardiovaskulären Ereignissen: SMART (*Second Manifestations of ARterial disease*) und EPOZ (*EPidemiological PreventiOn study og Zoetermeer*) [31, S. 2408].

Seit 2003 empfiehlt die ESC/ESH die Messung der Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit als Ergänzung zur Blutdruckmessung beim Hausarzt [32]. Bisher wurden die Parameter für sich aber noch nicht in die entsprechenden Risikovorhersagewerkzeuge einbezogen. Klein-Weigel und Kronenberg stellen drei Strategien zur besseren Risikoprädiktion kardiovaskulärer Ereignisse vor:

- „1. Einbeziehung anderer konventioneller Parameter oder Parameterkombinationen in die Algorithmen der Risikoprädiktoren.
- 2. Einbeziehung neuer kardiovaskulärer Risikofaktoren oder Ausarbeitung neuer Algorithmen mit neuen Risikofaktoren.

- 3. Ergänzung oder Ersatz konventioneller Risikoprädiktionsalgorithmen durch eine Risikoprädiktion auf Grundlage des „Endorgan-/Gefäßwandschadens“ [33, S. 11].

Im folgenden Kapitel wird beschrieben, welchen Einfluss das Wissen über das persönliche kardiovaskuläre Risiko auf das eigene Verhalten haben kann. Nachfolgend werden die messbaren Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit vorgestellt. Der klinische Wert der Messung der Gefäßsteifigkeitsparameter wird herausgearbeitet, um die Relevanz der Einbindung der Parameter in ein geeignetes Risikovorhersage-Screening-Werkzeug weiter zu verdeutlichen.

2.3 Präventionsmaßnahmen zur Förderung von Gesundheitsverhalten

In den Leitlinien zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind präventive Maßnahmen zur Vermeidung kardiovaskulärer Erkrankungen wie folgt definiert: „Ein koordiniertes Angebot von Aktionen im öffentlichen und/oder privaten Bereich, mit dem Ziel, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und die damit verbundenen Gesundheitsbeeinträchtigungen zu verhindern oder zu minimieren. Die Grundlagen der Prävention haben ihren Ursprung in der kardiovaskulären Epidemiologie und der evidenzbasierten Medizin.“ [34]. Die Präventivmedizin unterscheidet im Rahmen dieser Definition bis zu 24 verschiedene Präventionslevel. Oftmals lassen sich die einzelnen Präventionslevel nicht eindeutig voneinander unterscheiden oder gehen beim Diagnose- und Behandlungsprozess ineinander über [35, S. 224–225].

Das deutsche Gesundheitssystem ist derzeit auf die Maßnahmen der Tertiärprävention ausgerichtet d.h. es wird versucht, Komplikationen im Verlauf einer symptomatischen Erkrankung zu reduzieren (siehe Tabelle 2.1).

Tabelle 2.1 Übersicht über Präventionsmaßnahmen und ihre Inhalte

Was?	Primärprävention	Sekundärprävention	Tertiärprävention
Wie?	Beseitigung von Risikofaktoren	Früherkennung und Therapie	Reduktion von Komplikationen
Wann?	krankheitsfrei	Frühzeichen, Symptome	Klinischer Verlauf
Wer?	Gesamtbevölkerung	Personen mit Verdacht	Neuerkrankte
Warum?	Neuerkrankungen ↓	Neuerkrankungen und Stadienverteilung ändern	Mortalität ↓
Nutzen	Mortalität ↓	Mortalität ↓	Lebensqualität ↑
			Kuration, Großteil des Budgets

Im Zuge der Primärprävention wird mit persönlichen und gesellschaftlichen Mitteln versucht das Auftreten einer Erkrankung in einer Bevölkerungsgruppe (Inzidenz) durch Optimieren der Umwelt,

Praktizieren gesundheitsförderlicher Verhaltensweisen sowie das Messen und Reduzieren von Risikofaktoren zu verhindern. Die Gesundheit der gesamten Gesellschaft kann durch Maßnahmen der Primärprävention verbessert werden, was langfristig mit sinkenden Kosten verbunden wäre.

Ist die Erkrankung oder Behinderung bereits eingetreten, werden sekundärpräventive Maßnahmen eingesetzt, um das Voranschreiten der Krankheitsprozesse zu verzögern oder zu verhindern. Sekundärprävention zielt darauf ab, die Krankheitsprävalenz zu senken z. B. durch Minimierung der Krankheitsdauer. Therapien, insbesondere Operationen zur Heilung einer Krankheit zählen ebenfalls zu den sekundärpräventiven Maßnahmen. Bei unheilbaren Krankheiten wird versucht, die Lebensqualität zu erhöhen. Screening-Programme zur Früherkennung von Krankheiten sind in die Sekundärprävention einzuordnen. Sie dienen der Identifizierung individueller Risikofaktoren in einem möglichst krankheitsfreien Gesundheitszustand. Insbesondere Herz-Kreislauf-Erkrankungen bleiben beispielsweise über lange Zeit symptomlos bis ein kardiovaskuläres Ereignis eintritt. Viele Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse sind durch die Schaffung einer gesundheitsförderlichen Lebenswelt modifizierbar. Präventive Maßnahmen wie Rauchverzicht, eine gesunde Ernährung und ein aktiver Lebensstil können als selbstverständliche Verrichtung in den Alltag integriert werden. Wird eine Erkrankung identifiziert, kann frühzeitig interveniert werden, die Krankheiten sind unter Kontrolle und eine Behinderung kann ggf. verhindert werden.

Schwarzer et al. definieren Gesundheitsverhalten als „eine präventive Lebensweise, die Schäden fernhält, die Fitness fördert und somit auch die Lebenserwartung verlängern kann“. Hierzu zählen körperliche Aktivität und präventive Ernährung, wobei er Risikoverhalten in Form von Rauchen und Alkoholkonsum dem Gesundheitsverhalten gegenüberstellt [24, S. 5]. Entscheidende nicht-medikamentöse Maßnahmen zur positiven Beeinflussung der Gefäßsteifigkeitsparameter sind Kochsalzreduktion, Gewichtsabnahme, körperliches Training und Nichtrauchen [9, S. 10].

Im Verlauf dieser zitierten Forschungsarbeit zum Gesundheitsverhalten wurden verschiedene Modelle zur Verhaltensänderung aufgestellt und untersucht. Schwarzer beschrieb schließlich als umfassendes Modell das „Sozial-kognitive Prozessmodell gesundheitlichen Handelns“, kurz HAPA. Grob wird hier zwischen präintentionalen Motivationsprozessen und postintentionalen Volitionsprozessen unterschieden [36, S. 389–404]. Die Förderung einer präventiven Lebensweise kann mithilfe dieses Werkzeugs von Schwarzer anhand wissenschaftlich fundierter Erkenntnisse erfolgen. Das HAPA-Modell beinhaltet fünf Prinzipien. Am Anfang steht die Unterteilung des Veränderungsprozesses hin zum Gesundheitsverhalten in zwei Abschnitte. Die erste Gruppe von Menschen bilden diejenigen, die ausschließlich eine Motivation und Zeitsetzung zur Verhaltensänderung erlangt haben. Sie werden als *Non-Intenders* bezeichnet. Im Prozess schließt sich dann die Entwicklung einer Intention sowie eines Willens und die Planung zur Zielverfolgung an. Diese Gruppe befindet sich mit ihrer Intention ihr Verhalten zu ändern bereits in der *Umsetzungsgruppe*. Diese Gruppe wird im zweiten Modell-Schritt nochmal unterteilt in *Inaktive (Intenders)* und *Aktive (Actors)*. Am Anfang der Umsetzungsphase steht die Planung zukünftiger Aktivitäten. Zu diesem Zeitpunkt befindet sich der Patient schon in der Phase einer Verhaltensänderung, die sich an die Phase der Intentionsbildung anschließt. Die dritte

Modellphase ist die *Planung* als Mediator zwischen Intention und Gesundheitsverhalten. Das vierte Modell-Prinzip ist die Unterteilung der Planungsphase in *Aktionsplanung* (wann, wo und wie) sowie in die Erarbeitung einer *Bewältigungsstrategie* (welches Verhalten soll bei Hindernissen, Unterbrechungen, Ablenkungen gezeigt werden). Das fünfte Prinzip im HAPA-Modell ist die Beschreibung der *Selbstwirksamkeit*. Selbstwirksamkeit ist die Überzeugung von der eigenen Fähigkeit, auch schwierige Situationen und Anforderungen erfolgreich meistern zu können. Sie spielt in allen Phasen des Verhaltensänderungsprozesses eine unterschiedlich große Rolle, wenn es um die Überzeugung davon geht, Anstrengungen auszuführen, Aktionen regelmäßig auch bei Hindernissen auszuführen und auch nach Rückschlägen das Verhalten erneut aufzunehmen. Je nachdem in welche Gruppe der Patient im Risikoscreening eingeordnet wird, soll laut Schwarzer eine individuelle Unterstützung beim Anpassungsprozess hin zum Gesundheitsverhalten erfolgen. Die *Non-Intender* benötigen demnach eine besonders intensive Risiko- und Ressourcen-Kommunikation. Sie müssen das Risiko und die persönlichen Konsequenzen erkennen und aufgedeckt bekommen, wie sie selbst daran arbeiten können. Sie sollen von der eigenen Verwundbarkeit überzeugt werden. Die Darstellung als relatives Risiko im Vergleich zu anderen Erkrankungen ist eine gute Veranschaulichung. Hilfreich sind auch das Aufzeigen positiver Konsequenzerwartungen sowie des Anstiegs eines bestehenden Risikos und einer Erkrankungsgefahr mit der Zeit. *Intenders* brauchen Hilfe bei der Planung ihrer Aktionen, Entwicklung ihrer Pläne sowie etwaiger Bewältigungsstrategien. Oftmals fehlen bei ihnen die wichtigen Fertigkeiten zur Umsetzung. Die bereits aktiven *Actors* brauchen insbesondere Hilfe bei der Entwicklung von Strategien zum Management von Rückschlägen sowie zur Prävention von Unterbrechungen. Dennoch reicht Risikoaufklärung und die Vorhersage des persönlichen kardiovaskulären Risikos laut dem HAPA-Modell von Schwarzer nicht aus, um bei Patienten die Motivation zu einem Gesundheitsverhalten zu entwickeln. Vielmehr sind anfangs neben der Risikowahrnehmung zusätzlich eine ausreichende Selbstwirksamkeit sowie eine entsprechende Ergebniserwartung ausschlaggebend zur Entwicklung einer Intention zur Verhaltensänderung. Ob tatsächlich eine Änderung der Gewohnheiten erfolgt, ist wiederum abhängig von weiteren Faktoren (*Intentions-Verhalten-Lücke*) [24, S. 98–100]. Ein Screening-Verfahren sollte in der Lage sein, die Basis eines Gesundheitsverhaltens zu bilden d.h. es kann insbesondere in die erste Phase des Verhaltensänderungsprozesses eingreifen.

Die im vorigen Kapitel 2.2 beschriebene SCORE-Tabelle zeigt dem Patienten anschaulich sein Risikoprofil auf, insbesondere auch im Vergleich zu anderen Personen. Aus den bereits in Kapitel 0 erwähnten drei Strategien zu einer möglichen besseren Risikoprädiktion kardiovaskulärer Ereignisse geht hervor, dass eine „Ergänzung oder Ersatz konventioneller Risikoprädiktionsalgorithmen durch eine Risikoprädiktion auf Grundlage des „Endorgan-/Gefäßwandschadens“ als sinnvoll erachtet wird [33, S. 11]. Eine einfache Messung der Gefäßsteifigkeitsparameter kann die Ergänzung des Risikoprofils um den Zustand der arteriellen Gefäße ergänzen. Das „Biologische Gefäßalter“ kann ebenfalls anhand der Gefäßsteifigkeitsparameter abgeleitet werden. Auf diese Weise wird dem Patienten der Zustand seiner Gefäße im Verhältnis zu gesunden Personen seiner Altersklasse

besonders anschaulich aufgezeigt. In späteren Phasen des Verhaltensänderungsprozesses kann die genaue Messung und Erfassung einer höheren Anzahl von Risikofaktoren helfen, da weitere Stellglieder für die Risikoprädiktion ergänzt wurden. Eine Verbesserung aller oder einzelner Parameter schafft Erfolgserlebnisse, die zur Weiterverfolgung des eingeschlagenen Weges motivieren können. Das Verfahren sollte das individuelle kardiovaskuläre Risiko des Patienten möglichst genau kommunizieren.

Nachfolgend sollen die zu messenden Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit näher erläutert werden.

2.4 Die Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit

2.4.1 Pulswellengeschwindigkeit

Die Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit lassen sich über messbare veränderte Eigenschaften der Hämodynamik und des Blutdrucks im Gefäßsystem identifizieren. Die Versteifung der Gefäßwand vermindert den Windkesseneffekt und die Form der Pulswelle wird durch verstärkte Reflexionen der Druckwellen im Gefäßsystem charakteristisch verändert. Ähnlich den Effekten, die der natürliche Alterungsprozess hervorruft (vgl. Abbildung 1.10 aus S. 22 zur Veränderung der Pulskonturen mit dem Alter) können sich die Gefäße auch frühzeitig durch einen von Risikofaktoren geprägten Lebensstil entsprechend in ihrer Struktur verändern. Ein messbarer Parameter, der unter anderem durch Analyse der Pulskontur ermittelt werden kann, ist die Pulswellengeschwindigkeit (engl.: pulse wave velocity = PWV). Infolge der Kontraktion des linken Ventrikels breitet sich eine primäre Druckwelle im arteriellen Gefäßbaum aus. Die Geschwindigkeit dieser Welle wird als PWV bezeichnet. Sie steht in inverser Beziehung zur Dehnbarkeit der Arterien (vgl. Formel 2.1) wie Bramwell und Hill bereits 1922 in der nach Ihnen benannten Bramwell-Hill-Gleichung beschrieben:

$$PWV = \sqrt{\frac{1}{D * \rho_{Blut}}} \quad \text{Formel 2.1}$$

$$\text{und } D = \frac{\Delta V/V}{\Delta p} \quad \text{Formel 2.2}$$

mit: D = Dehnbarkeit der Gefäßwand, ρ_{Blut} = Dichte von Blut,
 $\Delta V/V$ = Relative Volumenänderung, Δp = Druckänderung

Die Steifigkeit der Arterien nimmt von den zentralen Gefäßen hin zu den peripheren Gefäßabschnitten zu. Zusätzlich nimmt der Gefäßradius ab und die Amplitude der summierten Druckwelle steigt durch Reflexionen der Einzelwellen an den unzähligen Verzweigungen am Ende des Gefäßbaums. Durch die erheblichen Unterschiede in den Eigenschaften der Gefäße entstehen nach Formel 2.1 definierte,

verschieden große PWV an den jeweiligen Orten im Gefäßsystem. In einer gesunden elastischen Aorta breitet sich die Pulswelle mit einer Geschwindigkeit von 4-6 m/s aus. In gesunden, großen Beinarterien kann eine physiologische PWV 12-13 m/s betragen [9, S. 5]. Abbildung 2.3 verdeutlicht den Verlauf der PWV im Gefäßbaum und Abbildung 2.4 die Erhöhung der aortalen PWV mit dem Alter.

Begründet durch die vorab beschriebene Zunahme der Steifigkeit der Arterien von den großen, elastischen Arterien hin zu den kleineren muskulären Arterien in der Peripherie, steigt die PWV entlang des Gefäßbaums an.

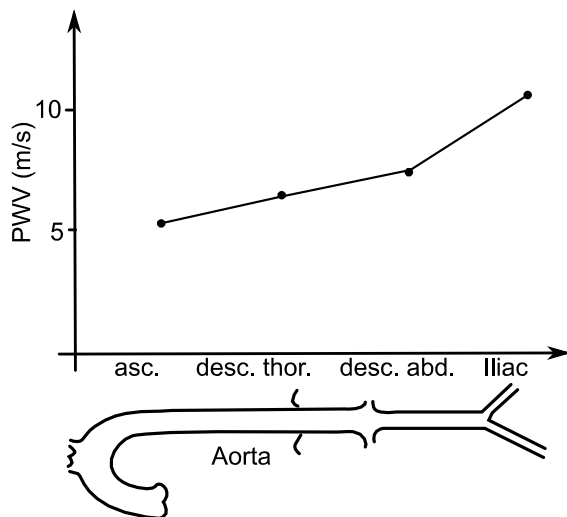


Abbildung 2.3 Veränderung der PWV entlang des Gefäßbaums [7]

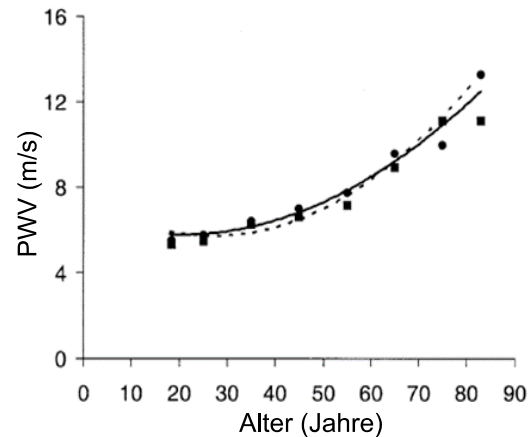


Abbildung 2.4 Verlauf der PWV mit dem Alter (n=4001); Männer: Kreise, durchgezogene Linien, Frauen: Vierecke, gestrichelte Linien [37, S. 1757]

Sind die großen Arterien gesund und elastisch, ist der Blutfluss gleichmäßig. Die reflektierte Druckwelle erreicht die proximale Aorta in der Diastole und erhöht den diastolischen Blutdruck, was die koronare Perfusion verbessert. Steigt die PWV an, dann erreicht die reflektierte Welle die Aorta früher, also in der Systole und verstärkt den systolischen Druck, wobei mit der Zeit der diastolische Druck sinkt (wird nicht mehr verstärkt). Die Veränderung der Pulswellenform ist in Abbildung 2.5 veranschaulicht. Die auftretenden Phänomene erhöhen die systolische Nachlast (Linksherzhypertrophie) und verschlechtern die koronare Perfusion [38, S. 154].

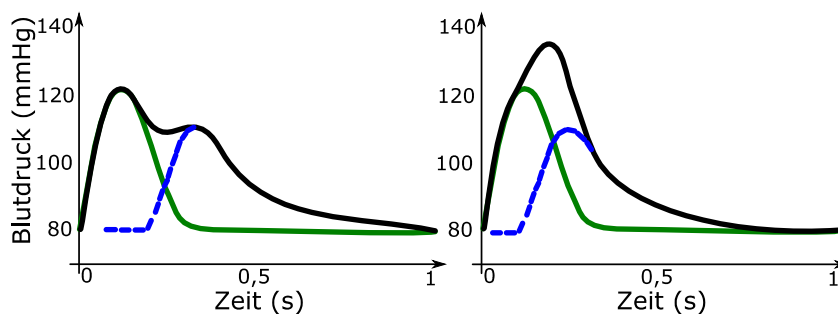


Abbildung 2.5 Prinzipdarstellung zur Erhöhung der PWV bzw. Versteifung der Arterienwand; schwarz: resultierende zentral aortale Pulswelle, grün: hinlaufende Welle, blau: rücklaufende Welle [angelehnt an 39]

Die PWV ist damit ein direkter Marker der arteriellen Gefäßsteifigkeit und ein unabhängiger Prädiktor des kardiovaskulären Risikos und der Mortalität. Gemessene PWV-Werte sind alleinstehend oder in Kombination bekannten Risikovorhersage-Werkzeugen wie z. B. *dem Framingham Risk Score* in ihrer Zuverlässigkeit zur Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse überlegen [9, S. 8]. Die Elastizität der Gefäße sinkt zunehmend, je höher der Blutdruck ist. Ursache und Wirkung sind hier nicht eindeutig zuzuordnen: Eine erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit sowie ein wiederum daraus resultierender weiter ansteigender arterieller Blutdruck bilden einen endlosen Kreislauf, der den Gesundheitszustand des Herz-Kreislauf-Systems fortwährend verschlechtert. Die erhöhte Gefäßsteifigkeit kann als manifester Endorganschaden mit einer PWV von > 10 m/sec gemessen werden [40, S. 32]. Die Pulswellenanalyse (PWA) aufgezeichneter Pulswellen erlaubt die Berechnung der PWV am entsprechenden Ort im Gefäßsystem durch Auswertung der Pulswellenform einer einzelnen Pulswelle. Dieses Prinzip wird im Verlauf dieser Arbeit zur Erarbeitung des möglichen Screening-Geräts aufgegriffen.

2.4.2 Augmentation

Als Augmentation wird die Erhöhung des Blutdrucks durch Pulswellenreflexionen (lat. "augmentare" = verstärken/erhöhen) bezeichnet [41, S. 133]. Der Augmentationsdruck ist der Anteil des Pulsdrucks, der durch reflektierte Wellen verursacht wird, die in die primäre Pulswelle einfallen. Der Anteil des Augmentationsdrucks am gesamten Pulsdruck wird als Augmentationsindex (AIx) bezeichnet. Abbildung 1.5 auf S. 18 zeigte, dass die Abnahme des Gefäßradius und die Reflexion der Einzelwellen an den unzähligen kleinen Verzweigungen der Gefäße die Amplitude der summierten Druckwelle in den peripheren Teilen des Gefäßsystems erheblich ansteigen lässt.

Die Reflexionen sind hauptsächlich abhängig von Geometrie, Anzahl und Tonus der Arteriolen. Die augmentierte Pulswelle ist damit eine Funktion der Pulswellenreflexion. Zeitpunkt und Ausmaß der Reflexionen verändern sich in Abhängigkeit von der PWV, Herzfrequenz, linksventrikulärer Funktion, Geschlecht, Körpergröße, endothelialer Dysfunktion und peripherem Widerstand [9, S. 7]. Die Parameter der Augmentation sind indirekte Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit und direkte Marker des Grades der Pulswellenreflexion. Der Augmentationsindex wird zur Beurteilung des Einflusses der Pulswellenreflexion auf die aortale Blutdruckkurve eingesetzt [21, 41, S. 132]. Der AIx korreliert, wie bereits die PWV, eng mit dem kardiovaskulären Risiko [31, S. 2411, 41, S. 133].

Die Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit sind unterschiedlich altersabhängig, was auf die in Kapitel 1.4.1 beschriebenen Veränderungen im Gefäßbaum zurückzuführen ist. Der AIx und der AugP zeigen einen besonders charakteristischen Verlauf zwischen der 2. und 5. Lebensdekade (siehe Abbildung 2.6).

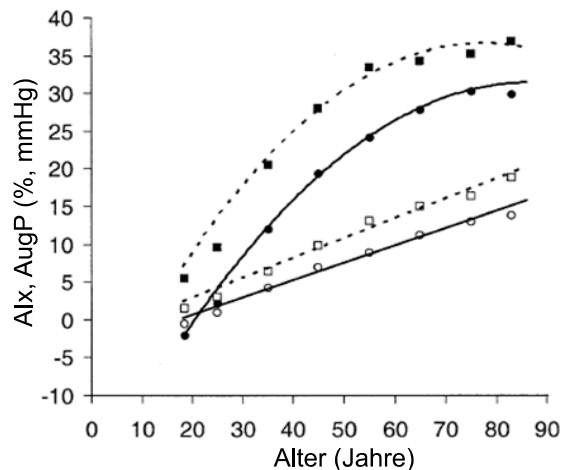


Abbildung 2.6 Veränderung der Augmentation mit dem Alter; gefüllte Symbole: Alx; offene Symbole: AugP; Männer: Kreise, durchgezogene Linien, Frauen: Vierecke, gestrichelte Linien [37, S. 1757]

Die PWV steigt ab dem 5. Lebensjahrzehnt auffällig schneller an, als in den früheren Lebensjahren (siehe Abbildung 2.4). Daraus folgt, dass bei jüngeren Patienten im Alter bis etwa 55 Jahren das „Biologische Gefäßalter“ besser unter Hinzunahme der Augmentation beurteilt werden kann. Bei älteren Patienten sollte hingegen größeres Augenmerk auf die Höhe der PWV gelegt werden [41, S. 133].

2.4.3 Zentraler Blutdruck

Die Form der aortalen Pulswelle $p(t)$ enthält Informationen, die direkten Rückschluss auf die Herzgesundheit und die hämodynamischen Verhältnisse am Herzen zulassen. Der zentrale Blutdruck hat unmittelbaren Einfluss auf die linksventrikuläre Nachlast. Ist diese erhöht, kommt es zur Zunahme von linksventrikulärer Muskelmasse und damit zu einer linksventrikulären Hypertrophie. Wie bereits erwähnt fallen durch eine erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit die reflektierten Pulswellen früher in der Systole in die primäre, vom Herzen ausgeworfene Pulswelle ein. Damit erhöht sich der systolische Gipfel und der diastolische Druck sinkt. Der Sauerstoffbedarf steigt durch die erhöhte linksventrikuläre Nachlast, während die koronare Perfusion bedingt durch den gesenkten diastolischen Blutdruck sinkt [40, S. 31].

Wie bereits in Kapitel 1.4.1 beschrieben wurde, verringert sich im Alter die Dämpfungsfunktion der elastischen Arterien aufgrund der erhöhten Steifigkeit der Gefäßwände. Dies kann zentral am Herzen zum Entstehen von Pulsationen führen, die sich bis in die Mikrozirkulation fortsetzen. Besonders für Organe mit geringem Flusswiderstand bei hohem Ruhefluss (z. B. Nieren und Gehirn) besteht damit die Gefahr von Überlastungen durch zu starke Drücke [9, S. 7]. Die Gefahr für Herzinfarkt und Schlaganfall steigt. Ein erhöhter zentraler Pulsdruck gilt als kardiovaskulärer Risikofaktor. Trotzdem ist derzeit noch kein Grenzwert festgelegt worden, der einen manifestierten Endorganschaden deklariert [9, S. 13]. Ein klinisch bedeutsamer Schwellenwert scheint ein zentraler Pulsdruck als

Differenz aus zentralem systolischem und diastolischem Druck von 50 mmHg zu sein, weil ab diesem Wert kardiovaskuläre Ereignisse mit höherer Häufigkeit auftreten [40, S. 34].

Der zentrale systolische Blutdruck und Pulsdruck korrelieren bewiesenermaßen mit dem Grad an koronarer Arteriosklerose, der Intima-Media-Dicke, der linksventrikulären Hypertrophie und der linksventrikulären diastolischen Funktion [13, S. 728]. Der Unterschied zwischen zentralem und peripherem Blutdruck ist bei Frauen geringer als bei Männern. Außerdem wird der Unterschied mit zunehmendem Alter kleiner. Aus diesem Grund bekommen die brachialen Blutdruckwerte in höherem Alter eine größere Aussagekraft, vor allem bei untersuchten weiblichen Patienten [13, S. 729]. Besonders in jüngeren Jahren hat hingegen der zentrale Blutdruck eine größere Bedeutung, da brachial höhere Blutdrücke auftreten können, während der zentrale Blutdruck keine Auffälligkeiten ausweist [42, S. 1293]. Auf diese Weise kann eine Fehltherapie, beispielsweise in Form von blutdrucksenkenden Medikamenten umgangen werden.

Der zentrale Blutdruck kann zuverlässig über eine invasive Blutdruckmessung mittels Herzkatheter in der aufsteigenden Aorta (Aorta ascendens) am Abgang zu den Koronargefäßen gemessen werden.

Neue, in Medizingeräte implementierte Verfahren sind in der Lage den zentralen Blutdruck (zBD) anhand peripherer, nicht invasiv gemessener Blutdruckwerte zu berechnen. Einige Geräte werden im Kapitel „Stand der Technik“ vorgestellt. Vielfach wird der zBD über eine sogenannte Übertragungsfunktion (ÜF) genutzt. Die Erarbeitung einer nutzbaren ÜF wird in Kapitel 6.3.4 dieser Arbeit erläutert. Die Funktion bietet eine mathematisch modellierte Beschreibung der Veränderungen der Gefäßeigenschaften entlang des Gefäßbaums, ausgehend von der Aorta bis zum Messort. Das Modell wird dabei abhängig von der patientenspezifischen Blutdruckmessung individuell ausgelegt. Einige der auf dem Markt befindlichen Geräte und Verfahren kombinieren ein solches Verfahren mit der Messung der PWV und einer Pulswellenanalyse zur Ermittlung der Augmentation. Die kombinierte Betrachtung der berechneten Gefäßsteifigkeitsparameter und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren trägt maßgeblich zur kardiovaskulären Primärdiagnostik bei.

2.5 Klinischer Wert der Gefäßsteifigkeitsmessung

Mehrere epidemiologische Studien zeigen den Vorhersagewert für kardiovaskuläre Ereignisse anhand der gemessenen Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit. Die Ergebnisse der Untersuchungen an Hypertonikern, Nierenkranken sowie für die Allgemeinbevölkerung ohne auffälliges Risikoprofil zeigen einen prädiktiven Wert der Gefäßsteifigkeitsparameter auf, insbesondere der PWV [43] [44] [45] [31]. Die gefunden Studien beweisen einen hohen Vorhersagewert der Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit für kardiovaskuläre Ereignisse und die Gesamtmortalität. In den Studien wird meist eine Aussage über die Konsequenzen einer erheblichen Steigerung der PWV getroffen (>3 m/s). Wie bereits erwähnt gilt eine PWV > 10 m/s als Endorganschaden. Personen mit einer gemessenen PWV von 6-10 m/s befinden sich in einer Art „Graubereich“. Die PWV ist erhöht, ein diagnostizierter Endorganschaden liegt jedoch zum Zeitpunkt der Messung nicht vor. Lediglich eine Studie enthält auch Informationen zu geringeren Anstiegen der PWV um 1 m/s und deren Auswirkungen auf das Risikoprofil der Patienten [46, S. 2085–2090]. Eine Zusammenfassung der Studien zum prädiktiven Wert der Gefäßsteifigkeitsmessung befindet sich im Anhang in Tabelle 10.1 ab S.159.

Baulmann et al. [47] berichten zudem von Studien, die den stärkeren Vorhersagewert des zentral-aortalen Blutdrucks hinsichtlich Organschäden gegenüber dem peripheren Blutdruck hervorheben. Sie zeigen außerdem auf, dass die gemessene Augmentation mit etablierten Risikoscores korreliert. Die Risikovorhersage unter Einbeziehung der PWV ist der Risikoabschätzung nach Framingham stark überlegen, welche lediglich die klassischen Risikofaktoren berücksichtigt (siehe Kapitel 0). Die Autoren sind der Meinung, dass die Fusion beider Vorhersagewerkzeuge eine sehr zuverlässige Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse erlaube und damit von großem Wert für die moderne kardiovaskuläre Diagnostik sein könne. Baulmann et al. betonen außerdem, dass die Übersetzung der Ergebnisse einer PWA in ein „Biologisches Gefäßalter“ sowie ggf. die Notwendigkeit einer Therapie für die Patienten besonders verständlich sei. Die Kenntnis dieses Wertes lässt sich auf die psychologischen Prinzipien zum Auslösen eines Gesundheitsverhaltens aus Kapitel 2.3 übertragen. Bekommt ein *Non-Intender* die Diagnose eines im Vergleich zu anderen Personen seines Alters erhöhten Gefäßalters, erfolgt damit eine intensive Risiko-Kommunikation. Die eigene Verwundbarkeit und das Risiko für persönliche Konsequenzen in Form von kardiovaskulären Ereignissen werden veranschaulicht, was Verhaltens-änderungen provozieren kann.

Der Einsatz der Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit als vaskulärer Biomarker wird in der Literatur diskutiert [48, S. 508]. Insbesondere die Frage, ob die PWV als Behandlungsendpunkt genutzt werden kann, ist abhängig von mehreren Faktoren. Vlachopoulos et al. (2015) fordern die Überprüfung von neun Kriterien, um die Eignung von neuen Biomarkern für die gezielte Therapie zu sichern. Die neun Kriterien und ihre Bewertung hinsichtlich der Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit zeigt Tabelle 2.2.

Tabelle 2.2 Kriterien für neue vaskuläre Biomarker als klinische Surrogat-Parameter Akzeptanz zu finden

Kriterium für den vaskulären Biomarker	Bewertung der Arteriellen Gefäßsteifigkeit insbesondere der PWV
1. Gesichertes Konzept	Die o. g. Studien beweisen den klinischen Wert, Unterscheidung zwischen physiologischen und pathophysiologischen Zuständen der Patienten ist durch Messung der Parameter möglich [49]. Insbesondere auch die Auswertung der Wellenreflexionen, kann eine Reihe klinischer Auffälligkeit aufdecken.
2. Prospektive Validierung	Die o. g. Studien zeigen, dass die zukünftige Entwicklung des Patienten hinsichtlich klinischer Ergebnisse korrekt vorhergesagt werden kann. Die Parameter haben einen hohen prädiktiven Wert.
3. Additiver Wert	Es werden zusätzliche und stärkere prädiktive Informationen geliefert [50]. Die PWV ist ein unabhängiger Parameter und beispielsweise Framingham Risk Score überlegen [51]. Die PWV ist ein robuster Vorhersageparameter für die allgemeine Sterblichkeit und die kardiovaskuläre Mortalität [43, 52].
4. Klinischer Nutzen	Die o. g. Studien zeigen auch, dass die Risikoabschätzung durch Einbeziehen der Gefäßsteifigkeitsparameter verändert wird. Patienten können anhand der PWV und der zentralen Hämodynamik modellbasiert reklassifiziert und damit besser eingeschätzt und behandelt werden. Der zBD ist anders zu bewerten und wird anders therapiert als der periphere Blutdruck. Die Überlegenheit einer möglichen blutdruckunabhängigen Therapie anhand der PWV wird aktuell noch untersucht.
5. Klinische Therapieergebnisse unter Nutzung vaskulärer Biomarker	Studien zum Beweis eines besseren klinischen Ergebnisses, wenn anhand der PWV statt klassischen Risikofaktoren therapiert wird stehen aktuell noch aus. Es gibt bereits Studien, die die Erfolge von einer therapierten verbesserten Wellenreflexion zeigen [53, S. 1218–1220].
6. Kosten-Effektivität	Es gibt nur wenige Daten, jedoch bietet die neue Messtechnik viel Potenzial für Kosteneinsparungen. Es kann eine individuelle Behandlung, Bewertung und Reklassifizierung erfolgen. Die Verfügbarkeit der Messgeräte steigt. Die Behandlung anhand des zentralen Blutdrucks kann eine geringere Einnahme von Medikamenten zur Folge haben [54].
7. Einfacher Gebrauch	Die akkurate Messung kann abhängig von der verfügbaren Messtechnik schnell erlernt werden. Die validierte nichtinvasive Messung ist bereits problemlos möglich. Die Validierung vieler oszillometrisch arbeitender Geräte steht noch aus.
8. Methodische Einigkeit	Expertenmeinungen zu richtigen und einheitlich vergleichbaren Messverfahren sowie Vorschläge zur Validierung von Messgeräten wurden kürzlich veröffentlicht [38, S. 154].
9. Referenzwerte (klinische Endpunkte)	Referenzwerte für die PWV wurden in Abhängigkeit vom Blutdruck und vom Alter veröffentlicht [55], [56, S. 2344].

Insgesamt sind die Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit Werte, die den durch verschiedene Risikofaktoren am Gefäßsystem verursachten Schaden über einen längeren Zeitraum summiert abbilden. Steht die Diagnose für ein besonders erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch veränderte Gefäßwandeigenschaften fest, kann je nach Schweregrad des Gefäßschadens unterschiedlich interveniert werden. Bei leicht erhöhtem Risiko können nicht-medikamentöse Lebensstiländerungen empfohlen werden und unterstützende Maßnahmen können beispielsweise zur Steigerung der Bewegung oder zur Gewichtsabnahme durch Ernährungsumstellung eingeleitet werden. Auch die Reduktion von Salz sowie ein Rauchstop verbessern das Risikoprofil nahezu augenblicklich [9, S. 10]. Bei stark auffälligem Risikoprofil können pharmakologischen Maßnahmen ergriffen werden, um die Gefäßsteifigkeit und damit die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens für kardiovaskuläre Ereignisse zu senken. Die blutdrucksenkende Therapie anhand des zentralen Blutdrucks und der PWV mithilfe von Nitraten ist nach neuesten Studien zielführend. Forscher fanden heraus, dass Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer und Nitroglycerin die Pulswellenreflexionen dämpfen und damit die Augmentationsphänomene am Herzen verbessern [23, 57].

3 Nichtinvasive Gefäßsteifigkeitsmessung - Stand der Technik

3.1 Registrierung und Aufzeichnung von Pulswellen

Die vergangenen Kapitel dienten zur Erläuterung der Veränderungen der Pulswellencharakteristik in den menschlichen Gefäßen mit fortschreitendem Alter und im Krankheitsfall. Anschließend wurde die Bedeutung einer Früherkennung von Gefäßveränderungen für die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen beschrieben.

Eine Einführung in die messbaren Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit und die zu Grunde liegende Theorie der Wellenreflexion im Gefäßbaum erfolgte in Kapitel 2.4. Zur nichtinvasiven Messung und Berechnung der Parameter müssen Pulswellen an der Körperoberfläche registriert und anschließend zur weiteren Auswertung gespeichert werden. Auf diese Weise lassen sich Druckpulswellen, Strompulswellen und Volumenpulswellen (Querschnittsänderung der Gefäße) ableiten. In Abbildung 3.1 ist die Messkette zur Aufzeichnung von Pulswellen vereinfacht dargestellt. Die Messpunkte am Hals und am Oberschenkel sind besonders geeignet, da die dazwischenliegende Strecke die Aorta und die größten elastischen Arterien enthält. Wie bereits am Anfang dieser Arbeit beschrieben wurde, haben diese Gefäße den größten Anteil an der Dämpfung der pulswelleninduzierten Druckschwankungen und leisten den Hauptbeitrag zur Veränderung der Pulswellengeschwindigkeit sowie zur Bildung der Charakteristika in der Pulswellenform.

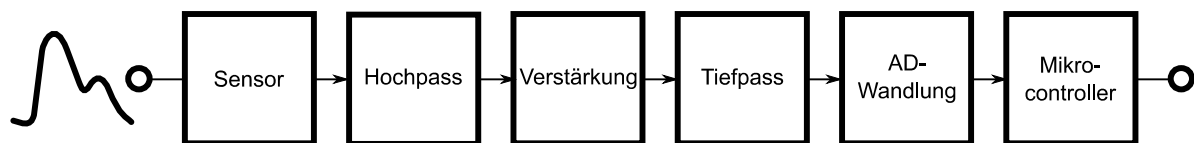


Abbildung 3.1 Messkette zur Registrierung und Aufzeichnung von Pulswellen

Zur Aufzeichnung können je nach Anwendungsfall und gewählten Anforderungen beliebige Sensoren und Messmethoden benutzt werden. Zum Einsatz kommen können beispielsweise oszillometrische, tonometrische und photoplethysmographische Messmethoden. Als Druckwandler beim tonometrischen Verfahren können piezoelektrische Materialien verwendet werden. Auch Dehnungsmessstreifen, kapazitiv sowie induktiv arbeitende Sensortypen sind denkbar. Mit entsprechend angeschlossener Signalverarbeitung können Pulswellen auch magnet-resonanztomografisch (zeitliche Auflösung 200-250 Hz) an beliebigen Orten im Gefäßbaum bestimmt werden. Hierbei handelt es sich aber in Hinblick auf den Nutzen um ein sehr teures Verfahren [9, S. 11, 58, S. 11, 59, S. 16]. Pulswellen können auch mittels Echo-Tracking beim Doppler-Ultraschall detektiert werden. Die lokale Steifigkeit oberflächlich gelegener Gefäße wie z. B. der A. carotis kann aus Ultraschall B-Bild Sequenzen ermittelt werden. Aus den Änderungen des lokalen Blutdrucks sowie des Gefäßdurchmessers werden Werte für die Dehnbarkeit und die PWV bestimmt [60, S. 41].

Weiterhin existieren invasive Möglichkeiten, die Gefäßsteifigkeitsparameter zu bestimmen wie z. B. IVUS (intravasaler Ultraschall) oder die invasive Messung mittels Katheter. Diese Verfahren kommen zur Validierung nicht-invasiver Messverfahren in Frage, sollen hier aber nicht ausführlicher

beschrieben werden. Die invasive Kathetermessung wird im Kapitel 5.6.1 aufgegriffen, in dem das in dieser Arbeit genutzte Verfahren zur Entwicklung der ÜF erläutert wird.

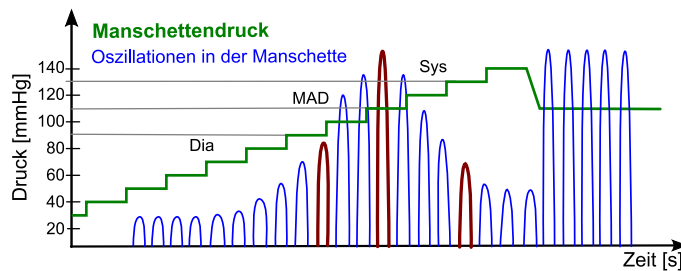


Abbildung 3.2 Prinzip der oszillometrischen BD-Messung; Nutzung des Drucksensors zur Aufzeichnung einer einzelnen Pulswelle



Abbildung 3.3 Zertifiziertes Blutdruckmessgerät mit oszillometrischem Messprinzip; PHYSIO-PORT UP von PAR Medizintechnik GmbH & Co. KG

Die oszillometrische Druckmessmethode mithilfe eines Druckreservoirs, wie z. B. einer Druckmanschette, ist eine besonders einfache Möglichkeit zur Aufzeichnung von Pulswellen. Die Druckschwankungen in der Manschette können direkt an einen Druckwandler (Tonometer) übertragen werden. Das Prinzip der oszillometrischen Messmethode wurde erstmals 1909 durch den französischen Arzt M.V. Pachon beschrieben. Er entdeckte die entstehenden Schwingungen nach Erreichen der Systole während des Ablassens des Manschettendrucks. Er beobachtete, wie sich die Oszillationen durch die Luft in der Manschette solange auf die Manometeranzeige übertrugen, bis das Gefäß wieder vollständig geöffnet war. Heute verwendete, oszillometrisch arbeitende Blutdruckmessgeräte machen sich diese frühen Beobachtungen zu Nutze. Über einen langsamen, kontinuierlichen Aufbau oder Abbau eines Manschettendrucks am Oberarm, der den Blutdruck des untersuchten Patienten einschließt, kann eine aus Oszillationen bestehende Hüllkurve aufgezeichnet werden. Das Maximum der Hüllkurve gibt den MAD an. Die diagnostisch bedeutsamen Blutdruckwerte für Systole und Diastole werden prozentual aus dem Verlauf der Hüllkurve und der Position des MAD berechnet [61, S. 699]. Ein Blutdruckmessgerät der Firma PAR, welches dieses Verfahren nutzt, zeigt Abbildung 3.3.

Zur PWA interessiert hingegen nur die Form einer Oszillation der Hüllkurve, welche eine Pulswelle am Oberarm darstellt (siehe Abbildung 3.2). Bereits auf dem Markt vorhandene, oszillometrisch arbeitende Geräte (siehe Kapitel 3.6) zeichnen die Pulswellen auf einem Druckniveau oberhalb der Systole (suprasystolisch) auf, um eine reflektierte Druckwelle aus der Peripherie für eine anschließende PWA zu nutzen. Dies kann für die untersuchte Person bei häufig sehr hohen Drücken unangenehm sein. Eine registrierte, vorverarbeitete Pulswelle kann mithilfe einer ÜF in die am Herzen vorliegende aortale Pulswelle transformiert werden, aus der der zBD resultiert. Die aortale Pulswelle wird dann verschiedenen Berechnungen unterzogen. Die Pulswelle wird zerlegt in primäre und reflektierte Wellenanteile, aus denen dann die Parameter der Gefäßsteifigkeit wie AugP und PWV berechnet werden können.

3.2 Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit

3.2.1 Zurückgelegter Weg

Die PWV besitzt verglichen mit den anderen vorgestellten Parametern der arteriellen Gefäßsteifigkeit die größte Aussagekraft bzgl. der Gefäßbeschaffenheit. Die Bestimmung der Carotis-femoralis-Pulswellengeschwindigkeit (cf-PWV) ist in einem Expertenstatement als nichtinvasiver „Goldstandard“ der arteriellen Gefäßsteifigkeitsmessung bezeichnet worden. Die Strecke von der A. carotis zur A. femoralis (siehe ΔL in Abbildung 3.4) schließt die Aorta vollständig ein. Wie bereits erwähnt, unterliegt die Aorta im Verlauf des Lebens den größten Veränderungen bezüglich ihrer Steifigkeit. [62, S. 20]. Deshalb fokussieren sich die etablierten Messverfahren insbesondere auf die Messung dieses Parameters. Zur PWV-Berechnung muss der von der Pulswelle zurückgelegte Weg durch die verstrichene Zeit dividiert werden. Der Weg wird durch Vermessung der Strecke zwischen Hals und Oberschenkel (z. B. mit Maßband) bestimmt. Analog können zur Berechnung anderer PWV z. B. ba-PWV (Oberarm zu Knöchel) oder bPWV (Herz zu Oberarm) andere zugeordnete Strecken vermessen werden. Einige verfügbare Geräte fordern auch die Eingabe mehrerer Distanzen.

Die Bestimmung der zu den Messorten zugeordneten Wegstrecke, also die zurückgelegte Distanz der aufgezeichneten Pulswellen im Gefäßbaum, ist eine Herausforderung für ein automatisiertes Messverfahren. Die Messung bzw. die automatische Berechnung der von der Pulswelle zurückgelegten Wegstrecke abhängig vom ausgewählten Messort, wird in mehreren Veröffentlichungen diskutiert. Das Abmessen der Wegstrecke an der Körperoberfläche wird bei einigen Verfahren mit der intravaskulären Distanz gleichgesetzt. Ein Vergleich mit invasiven Messungen zeigt jedoch, dass eine solche Annahme erhebliche Abweichungen zur wahren Distanz verursacht. Die geringsten Unterschiede zur invasiv bestimmten Distanz ergeben sich bei Verwendung der Differenz zweier gemessener Weglängen. Für die cf-Distanz wird die *fossa jugularis*, also der oberflächlich gelegene visuell erkennbare Ort zwischen den Schlüsselbeinen am Hals, als oberflächlich lokalisierbaren Startpunkt der Pulswelle angenommen. Die Strecke von diesem Punkt bis zur Messstelle am Hals soll dann von der Strecke bis zum Oberschenkel abgezogen werden, um eine möglichst genaue Schätzung der wahren Distanz zu erhalten [62, S. 19].

Messverfahren können auch eine mittlere Distanz von 49,9 cm zwischen Hals und Oberschenkel (bei 135 untersuchten Patienten) benutzen, die aus früheren Untersuchungen hervorgegangen ist [63, S. 1627]. Andere Verfahren behelfen sich zur Berechnung der von der Pulswelle zurückgelegten Distanz mit Formeln wie z. B.:

$$\text{Distanz} = \frac{\text{Körpergröße}}{4} + C, \quad \text{Formel 3.1}$$

wobei C eine empirische Kalibrationskonstante ist, die auf der Basis retrospektiver Erhebungen festgelegt worden ist [63, S. 1626]. Sugawara et. al 2005 [64] schlagen zur Berechnung entsprechender Weglängen weitere Verhältnisse zur Körpergröße vor:

- Dhb (sternal notch zu A. brachialis) = (0,22 * Körpergröße in cm - 2,07)

- D_{hf} (sternal notch zu femur) = $(0,564 * \text{Körpergröße in cm} - 18,4)$
- D_{fa} (femur zu ankle) = $(0,249 * \text{Körpergröße in cm} + 30,7)$

Entsprechend zugeordnete Pulstransitzeiten T berechnen sich dann zu:

- Aortale PWV = D_{cf}/T_{cf}
- Leg PWV = D_{fa}/T_{fa}
- Brachial-ankle PWV = $(D_{hf} + D_{fa} - D_{hb})/T_{ba}$ [64, S. 402]

Zukünftig ist ein einheitliches Verfahren zur Bestimmung des zurückgelegten Weges anzustreben, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Messgeräte und Verfahren zu gewährleisten [65, S. 2006]. Alternativ ist es auch möglich die PWV mithilfe einer PWA der aortalen Pulswelle zu ermitteln. Hierzu werden Modelle benutzt, die sich die Formveränderung der Pulswelle mit steigender Steifigkeit der großen elastischen Gefäße und damit einhergehendem Anstieg der PWV zu Nutze machen. Aus der jeweiligen Wellenform kann die PWV quantifiziert werden ohne oberflächlich eine Weglänge abzuleiten. Stattdessen wird aus der Körpergröße ein entsprechendes Maß für die Länge ermittelt. Die Augmentation und der zentrale Blutdruck können oft ebenfalls aus der Kurvenform der aufgezeichneten Pulswellen durch PWA ermittelt werden. Das in diesem Projekt erarbeitete Verfahren zur Analyse der Pulswelle hinsichtlich ihrer Parameter wird in Kapitel 6 eingehend erläutert.

3.2.2 Bestimmung der Zeitdifferenz

Die PWV lässt sich am zuverlässigsten über die zeitgleiche Ableitung zweier Pulswellen an zwei Messorten in der Körperperipherie bestimmen. Die Pulswellen werden beispielsweise über zwei Sensoren zeitgleich an A. carotis (Hals) und A. femoralis (Oberschenkel) aufgezeichnet (Abbildung 3.4 links). Hierbei wird die zeitliche Verzögerung der Signale Δt (Druck, Fluss, Volumen) untereinander zwischen den zwei geeigneten oberflächlich gelegenen Punkten bestimmt und ausgewertet.

Pulswellengeschwindigkeiten vom Herzen ausgehend bis hin zu einem definierten Punkt der Körperperipherie lassen sich EKG-getriggert bestimmen (siehe Abbildung 3.4 rechts). Die Ableitung eines EKG-Signals zeitgleich zur Aufzeichnung einer peripheren Pulswelle z. B. an der A. radialis (Handgelenk) lässt die Berechnung der sogenannten Radialis-PWV zu. Ein charakteristischer Zeitpunkt des EKGs wie z. B. die R-Zacke wird einem charakteristischen Punkt der aufgezeichneten Pulswelle (z. B. Fußpunkt) zugeordnet. Der entsprechende Weg muss analog zu den Erläuterungen aus Kapitel 3.2.1 bestimmt werden.

Die Bestimmung eines charakteristischen Punktes in den Pulswellen ist für die Berechnung der PWV entscheidend und wurde in der Vergangenheit untersucht. Die Pulswelle verändert sich morphologisch durch Reflexionsphänomene und Blutdruckänderung. Insbesondere der hintere Teil der Pulswellen kann sich abhängig vom Ableitungsort erheblich unterscheiden. Der erste Bereich der Pulswelle, in dem der Anstieg des Drucks stattfindet, bleibt durch Reflexions- und Augmentationsphänomene weitgehend unbeeinflusst. Hier ändert sich lediglich die maximale Amplitude abhängig von Blutdruck.

In der Literatur besteht Einigkeit darüber, dass der systolische Anstieg der Pulswelle (Fußpunkt) geeignet ist, um die Verzögerung zweier Pulswellen an einem Individuum zu bestimmen [66], [67].

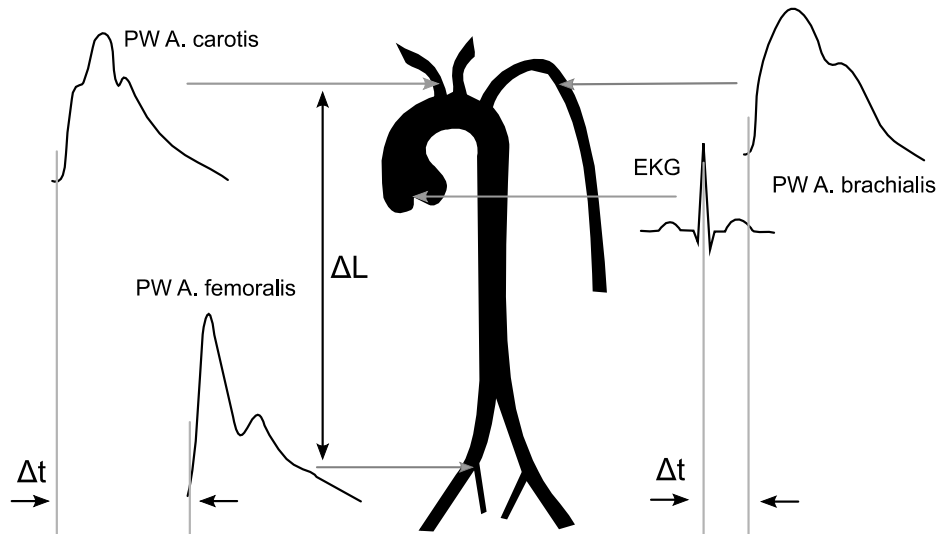


Abbildung 3.4 Schematische Darstellung des simultanen Messprinzips der cf-PWV = Fuß-zu-Fuß-Messung (links) und der EKG-getriggerten Messung (rechts)

Zur Fußpunktbestimmung wurden verschiedene Verfahren verglichen (veranschaulicht in Abbildung 3.5). Für eine reproduzierbare Berechnung der Gefäßsteifigkeitsparameter ist es jedoch vor allem wichtig, dass immer einheitliche Methoden für alle Pulswellen angewendet werden. Die programmatisch am einfachsten umzusetzende Methode ist die Verwendung des Punktes auf der Pulswelle, der 10 % des Anstiegs bzw. der Gesamthöhe entspricht. Die zweite Methode nutzt den Punkt des maximalen Anstiegs der ersten Ableitung, der die zweite Ableitung schneidet und projiziert diesen Punkt auf die Originalkurve. Die laut Literatur zuverlässigste Methode ist die über zwei sich schneidende Tangenten. Die erste Tangente wird an den Punkt des maximalen Anstiegs mit zugeordnetem Anstieg der Pulswelle gelegt. Die zweite Tangente wird an das Minimum des Signals mit dem Anstieg gleich Null gelegt. Der Schnittpunkt beider Tangenten wird dann auf die Originalkurve projiziert und als Fußpunkt benutzt [68, S. 4–5].

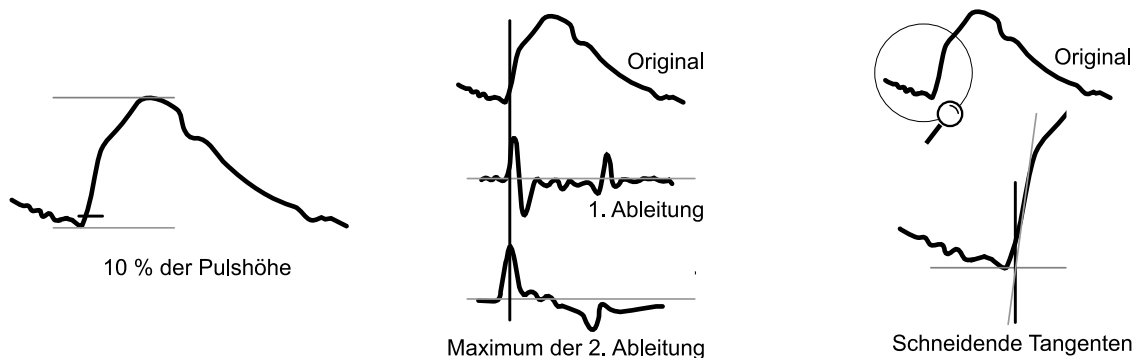


Abbildung 3.5 Übersicht zu Möglichkeiten zur Fußpunktbestimmung (Abbildungen angelehnt an [68])

3.3 Die Übertragungsfunktion

Mithilfe einer ÜF ist es möglich, peripher aufgezeichnete Pulswellen in eine aortale Pulswelle umzurechnen. Die berechnete Pulswelle kann dann auf die Gefäßsteifigkeitsparameter hin untersucht werden

Eine Möglichkeit zur Erstellung der gesuchten ÜF zur Berechnung einer zentral aortalen Pulswelle aus der am Handgelenk gemessenen Pulswelle wurde von Karamanoglu et al. 1993 vorgestellt. Es wurden invasive Blutdruckkurven in der A. ascendens (aufsteigende Aorta) und in der A. brachialis (Oberarm) von 14 Patienten mithilfe eines Millar-Katheters (5F) mit simultaner EKG-Aufnahme registriert. Zur Skalierung der Pulswellen erfolgte zusätzlich eine Blutdruckmessung am Handgelenk des gegenüberliegenden Arms. Die Kurven wurden auf einem Magnetband-Recorder und auf einem hochempfindlichen Papier Aufnehmer (Siemens Mingograph 7) aufgezeichnet. Jeweils 8 zusammenhängende Kurven wurden mit 128 Hz digitalisiert. Anschließend erfolgte eine Berechnung der harmonischen Anteile und der ÜF (H) im Frequenzbereich mittels Fouriertransformation aus den transformierten Pulswellen P an den Orten A und B:

$$H_{(A-B)} = P_B(\omega) / P_A(\omega) \quad \text{Formel 3.2}$$

$$H_{(A-B)} = \frac{M_B(\omega) e^{j\varphi_B(\omega)}}{M_A(\omega) e^{j\varphi_A(\omega)}} \quad \text{bzw.}$$

$$H_{(A-B)} = M_{A-B}(\omega) e^{j\varphi_{A-B}(\omega)} \quad \text{Formel 3.3}$$

A steht hierbei für den aortalen Aufnahmeort und B für die A. brachialis, wobei ω die Kreisfrequenz im Frequenzbereich ist. Der Betrag M und die Phase φ der ÜF ergeben sich zu:

$$M_{A-B}(\omega) = \frac{M_B(\omega)}{M_A(\omega)} \quad \text{Formel 3.4}$$

$$\varphi_{A-B}(\omega) = \varphi_B(\omega) - \varphi_A(\omega) \quad \text{Formel 3.5}$$

Für dieses Vorgehen ist ein quasi-stationärer Zustand, also die EKG-getriggerte Aufnahme beider Blutdruckkurven von besonderer Bedeutung [69, S. 161]. Die Untersuchung vergleicht zudem die aus den oben beschriebenen Daten erstellte ÜF mit einer aus anderweitig aufgenommenen Daten berechneten Funktion. Die Vergleichsfunktion wurde aus vorhandenen Tabellendaten mit aortalen und brachialen Kurven in zeitlichem Zusammenhang erstellt. Die Kurven wurden zu diesem Zweck abfotografiert und digitalisiert [69, S. 161–162]. Die ÜF soll für die Allgemeinbevölkerung gültig sein und auf beliebige neue Daten anwendbar. Damit ist die Funktion unabhängig von individuellen physiologischen Gegebenheiten.

Eine weitere Möglichkeit zur Berechnung der aortalen Pulswelle aus einer peripher aufgenommenen Pulswelle bietet der *ARC-Solver* Algorithmus. Das Verfahren wurde 2010 mit der ÜF von Karamanoglu et al. [69] verglichen (siehe Abbildung 3.6). Wassertheurer et al. verwenden statt der Frequenzanalyse ein neurales Netzwerk zur Berechnung der aortalen Pulswelle [70, 71]. Die periphere Pulswelle wird oszillometrisch mithilfe einer konventionellen Blutdruckmanschette und eines

hochempfindlichen Drucksensors aufgezeichnet, vorverarbeitet und einem trainierten neuronalen Netz als Vektor der Eingangsdaten übergeben. Das Netzwerk wurde durch überwachtes Lernen mit klinischen Daten trainiert. Aus der Literatur geht die Art der Trainingsdaten nicht hervor, aber es wird vermutet, dass ebenfalls invasiv in der A. ascendens und in der A. brachialis gemessen wurde. Auch eine nichtinvasive Aufzeichnung der Oberarmtrainingsdaten ist denkbar. Das trainierte Netz sollte laut Wassertheurers Patent von 2011 [70, S. 1–4] ein *Feedforward*-Netz mit mindestens drei Schichten sein. Dabei sollte die erste und dritte Schicht über ein Vielfaches mehr (bis zu zehnmal so viele) an Neuronen verfügen. Außerdem soll die erste und dritte Schicht mindestens 100 Neuronen und die mittlere Schicht mindestens 10 Neuronen enthalten. Die Ausgangsdaten des Netzes sind die Pulswellendaten der aortalen Pulswelle, die dann hinsichtlich der Gefäßsteifigkeitsparameter weiter ausgewertet werden können.

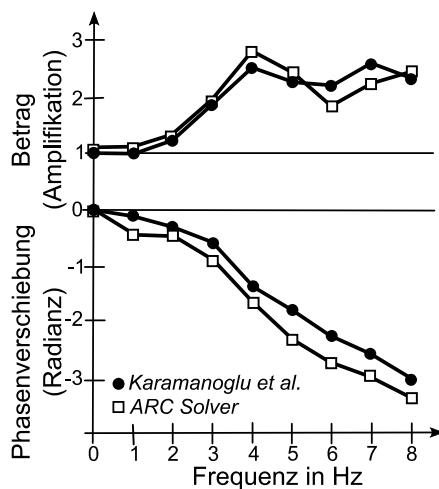


Abbildung 3.6 Vergleich der Übertragungsfunktionen von Karamanoglu et al. [69] und Wassertheurer et al. [72]

Die vorliegenden Studien zu möglichen verwendbaren ÜF liefern keine eindeutige Aussage und Datenlage. Die untersuchte Patientenzahl zwischen 14 und 20 Patienten bei den Verfahren mittels Fouriertransformation ist sehr klein. Zur Verwendung eines neuronalen Netzwerkes ist ein entsprechend großer Trainingsdatensatz erforderlich, um valide Ergebnisse zu erhalten. Zur Nutzung bereits vorhandener ÜF müssten die gesamten Berechnungsalgorithmen offen liegen. Die Rohdatensätze vom Oberarm müssen entsprechend des Vorgehens bei der Erstellung der ÜF auf ähnliche Weise vorverarbeitet werden, um eine Verrechnung beider Datensätze zu ermöglichen. Die Rohdaten sind unzugänglich. Ein Ablesen und verwenden der ÜF aus Abbildung 3.6 ist möglich, wird jedoch bei der kleinen Anzahl von Abtastwerten und abgedeckten Frequenzen als unzureichend erachtet.

Zur Berechnung der zentralen Gefäßsteifigkeitsparameter aus einer nichtinvasiv aufgezeichneten Pulswelle am Oberarm ist die Berechnung einer aortalen Pulswelle erforderlich. Dies ist ohne Nutzung einer ÜF zum momentanen Zeitpunkt nicht möglich. Liegt die ÜF vor, können die Parameter auf verschiedene Weise ermittelt werden.

3.4 Berechnung von Augmentation und zentralem Blutdruck durch PWA

Als Pulswellenanalyse (PWA) werden die Berechnungen zur Ermittlung der Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit aus einer Pulswelle bezeichnet. Je nachdem, welchem Ort im Gefäßbaum die gemessene Pulswelle zuzuordnen ist, werden auch die jeweiligen Steifigkeitsparameter dieses Ortes bestimmt. Die Aussagen sind nur bedingt auf andere Gefäßabschnitte übertragbar. Wird beispielsweise eine am Oberarm aufgezeichnete Pulswelle auf die Parameter ausgewertet, so müssen zentral-aortal nicht die gleichen Druckverhältnisse und die gleiche PWV vorliegen. Die über eine PWA zu ermittelnden Parameter sind insbesondere der zentrale Blutdruck und die Augmentation. Mit entsprechenden Vorannahmen ist es möglich, auch die PWV aus einer einzigen Pulswelle zuverlässig zu berechnen (siehe Kapitel 6.5.4 ab S. 101).

In der Literatur werden fünf Methoden diskutiert, um nichtinvasiv zentrale Blutdrücke zu bestimmen [13]. Die durch Applanationstonometrie der A. radialis oder der A. carotis aufgezeichneten peripheren Pulswellen lassen sich, wie oben beschrieben, mithilfe einer ÜF in eine aortale Pulswelle umrechnen. Aus dieser Pulswelle lassen sich der zentrale systolische und diastolische Blutdruck dann direkt ablesen. Eine andere Methode nutzt den zweiten systolischen Gipfel der peripheren Blutdruckkurve in Kombination mit einer linearen Umrechnungsformel zur Berechnung des zentralen Drucks anhand der Radialispulskurve [73]. Auch oszillometrisch anhand der Amplitude der Pulswelle in der späten Systole sowie durch eine sogenannte *N-point moving average* Methode (Tiefpassfilterung der Pulswelle) kann der zentrale Blutdruck bestimmt werden [13, S. 731]. Laurent et al. 2006 [49] gehen zudem davon aus, dass bei Aufnahme der Pulskontur an der A. carotis die Anwendung einer ÜF nicht notwendig sei, da eine starke Nähe zur Aorta bestehe und die Amplituden nahezu identisch seien.

Die Augmentation als Druckanteil des Gesamtsignals, der durch Reflexionen hervorgerufen wird, lässt sich durch Identifizierung charakteristischer Punkte in der Pulswelle ermitteln. Mögliche Algorithmen zur Berechnung der entsprechenden Punkte werden in Kapitel 6.5.3 ab S. 100 vorgestellt. Abbildung 3.7 zeigt die charakteristischen Punkte $[t_1, P_1]$ und $[t_2, P_2]$ in einer aufgezeichneten Pulswelle. Die Punkte ergeben sich durch das Zusammenlaufen von hinlaufender, primär vom Herzen ausgeworfener Welle und rücklaufender, in der Körperperipherie reflektierter Welle. Abhängig von der Steifigkeit der Gefäße und der damit einhergehenden Veränderung der Druck- und Flussverhältnisse unterscheiden sich die Pulswellenformen z.T. erheblich. Der PD und die Augmentationswerte können wie folgt berechnet werden:

$$PD = P_{max} - P_{dia} \quad \text{Formel 3.6}$$

$$AugP = P_2 - P_1 \quad \text{Formel 3.7}$$

$$AIx = \frac{AugP}{PP} * 100 \quad \text{Formel 3.8}$$

Mit P_{max} = Maximaldruck der Pulswelle; P_{dia} = diastolischer Druck; P_1, P_2 = charakteristische Punkte der Pulswelle, siehe Abbildung 3.7.

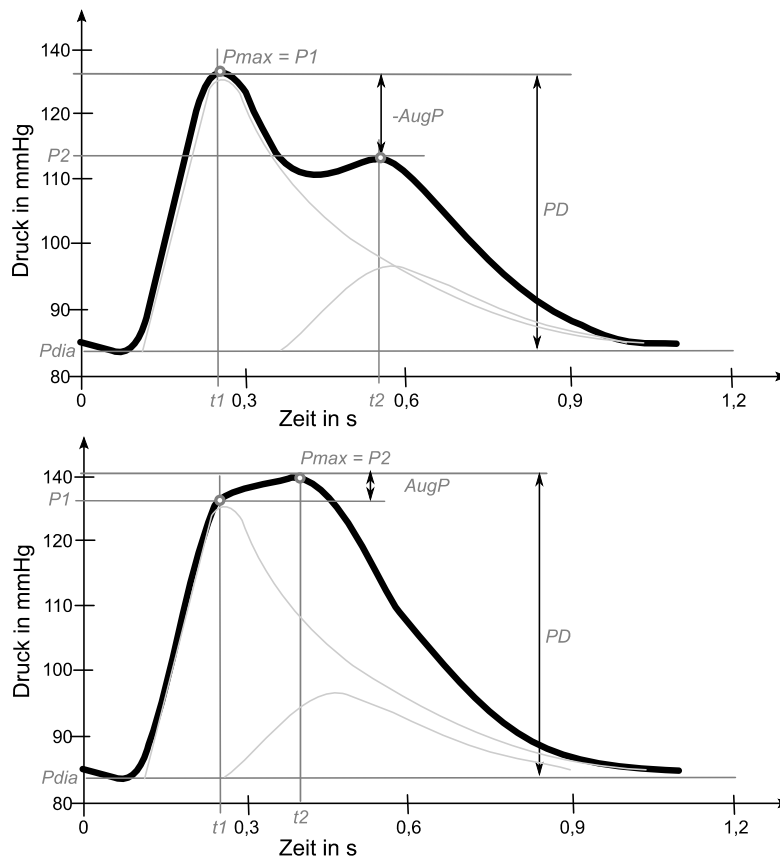


Abbildung 3.7 Charakteristische Punkte zur Pulswellenanalyse. Oben: elastische Arterien; Unten: fortschreitende Versteifung der elastischen Arterien, die reflektierte Welle fällt früher in der Systole in die hinlaufende Welle ein

Eine Schwierigkeit für die automatisierte Berechnung der Parameter stellt die in Abbildung 3.7 schematisch dargestellte Trennung von hin- und rücklaufender Welle dar. In der oberen Pulscurve sind die Einzelwellen durch zwei ausgeprägte Wellenspitzen noch deutlich durch die zwei Maxima voneinander zu unterscheiden und auch die mögliche Form der Einzelwellen lässt sich optisch rekonstruieren. In den meisten Fällen sind hin- und rücklaufende Welle jedoch bereits stärker ineinander gelaufen. In der in Abbildung 3.7 unten abgebildeten Pulscurve lässt sich die Amplitude der primären Pulscurve an der ersten Anstiegsänderung der Pulscurve noch erahnen. Die genaue Amplitude der reflektierten Welle im weiteren Verlauf ist jedoch nicht mehr optisch ableitbar. Eine Möglichkeit zur Berechnung möglicher Pulsformen sind Anstiegsberechnungen sowie Ansätze, die eine Trennung von hin- und rücklaufender Welle auf Basis der Frequenzanalyse der Pulscurve versuchen. Grundlage hierfür sind theoretische kardiovaskuläre Modelle, die die Arbeit des Herzens, die Dehnbarkeit der großen Arterien sowie den Gefäßwiderstand berücksichtigen. Auf die Theorie hierzu wird im folgenden Kapitel eingegangen. Ein vielfach untersuchter Ansatz wird in 6.5 vorgestellt. In dieser Arbeit wurde ein Verfahren zur Modellierung des aortalen Flusses und zur Berechnung der Druckanteile von primär ausgeworfener und reflektierter Welle genutzt. Die genaue Vorgehensweise dazu wird in Kapitel 6.5.1 erläutert.

Abweichend zur in den vorigen Abschnitten dieses Kapitels vorgestellten Methode zur Bestimmung der PWV aus zwei aufgezeichneten Pulscurven, lässt sich auch die PWV durch PWA einer einzelnen

Pulswelle ermitteln. Hierzu werden laut Rajzer et. al [65, S. 2002–2003] die gleichen charakteristischen Punkte herangezogen, wie für die Augmentationsberechnung. Dies führt bei der automatischen Berechnung auch zur gleichen Problematik bzgl. der Separation der Wellenanteile. Für die PWV interessieren jedoch nicht die Drücke, sondern die Zeitverzögerung beider Pulswellen. Gemäß Rajzer et. al ergibt sich dann zur PWV- Berechnung die Formel:

$$PWV = \frac{\text{Abstand fossa jugularis zu Symphyse}}{t_1 - t_2} \quad \text{Formel 3.9}$$

Die fossa jugularis ist, wie bereits oben erwähnt, der Punkt zwischen den beiden Schlüsselbeinen am Hals. Mit Symphyse wird die Stelle bezeichnet, an der beide Beckenhälften knorpelig miteinander verbunden sind. Die Stelle liegt häufig in einer Ebene mit der Bifurkation der Bauchaorta in die Femoralarterien und wird in der Literatur als erster Punkt großer Pulswellenreflexionen definiert. Für invasive Validierungsstudien dieser PWV wurde ebenfalls der Punkt der Verzweigung der Aorta in beide Beinarterien herangezogen [74].

3.5 Geschichte der Modellierung elastischer Gefäßwandeigenschaften

3.5.1 Erste theoretische Überlegungen und Schlauchmodelle

Gefäßmodelle können zur Berechnung bestimmter Parameter dienen. Sie sind in der Lage das Gesamtsystem vereinfacht abzubilden, um bei Eingabe bestimmter gemessener Eingangsdaten die gesuchten Größen zu berechnen bzw. vorhersagen.

Das arterielle System und seine elastischen, dynamischen und nichtlinearen Eigenschaften lassen sich nur schwer durch vereinfachte Zusammenhänge modellieren. Eine besondere Schwierigkeit sind die stark variierenden Eigenschaften der Gefäßwände entlang des Gefäßbaums. Die einfachsten Modelle sind Schlauchmodelle. Sie lassen sich durch die Gleichungen von Hagen-Poiseuille und Bernoulli beschreiben und physiologische Gegebenheiten können unter bestimmten Bedingungen gut modelliert werden. Das Poiseuille-Gesetz besagt, dass der Strömungswiderstand in einem geraden Rohr umgekehrt proportional zur 4. Potenz des Radius des Rohres (auf das Gefäßsystem übertragen entspricht das dem Radius des Blutgefäßes) ist. Der größte Widerstand findet sich im Gefäßsystem daher in den kleinsten Gefäßen, den sogenannten Widerstandgefäßen, den Arteriolen und den Kapillaren. Wird der gesamte Widerstand aller einzelnen Mikrogefäße des Gefäßbetts addiert, so ergibt sich der totale periphere Widerstand. Er lässt sich annähernd aus dem Quotienten von MAD und V_s berechnen. Das Dehnungselement wird physiologisch über die Elastizität der großen Arterien bestimmt, die das Blutvolumen in die peripheren Gefäße weiterleiten. Die Dehnbarkeit aller einzelnen Gefäßabschnitte kann zur totalen arteriellen Dehnbarkeit addiert werden. Die Dehnbarkeit entspricht, wie eingangs beschrieben (siehe Formel 1.2 auf Seite 13), der Volumenänderung pro Druckänderung $\Delta V / \Delta P$. Diese kann auch für Schläuche verschiedener Materialien berechnet werden.

Ausgehend von vereinfachten elektronischen Ersatzschaltbildern in Form von Netzwerkwerken wird das Gefäßsystem (oder Teile davon) häufig auf Speicherelemente (Kapazitäten), Widerstandselemente und frequenzabhängige Impedanzen reduziert. Auf diese Weise können sowohl Widerstands- als auch Dehnbarkeitsphänomene durch geschicktes Kombinieren der Elemente modelliert werden. In den einfachsten RLC-Netzwerken (*lumped models*) sind die interessierenden abhängigen Variablen ausschließlich zeitabhängig. Zur Lösung und damit vollständigen Beschreibung des Systems müssen mehrere Differentialgleichungen gelöst werden. Die wahren anatomischen Gegebenheiten werden genauer durch komplexere Netzwerkmodelle erfasst (*distributed models, Transmission Line*). Hier sind alle abhängigen Variablen Funktionen der Zeit und jeweils einer weiteren Ortsvariablen. Zur vollständigen mathematischen Beschreibung muss hier ein System aus partiellen Differenzialgleichungen gelöst werden. Dies kann abhängig von der Anzahl der durch das Modell beschriebenen Gefäßelemente erheblichen Rechenaufwand bedeuten [15].

Stephen Hales (1735) stellte als Erster fest, dass der Blutdruck im Verlauf eines Herzschlags variiert und nicht konstant ist. Er vermutete bereits, dass der Grund für seine Beobachtungen in der Elastizität der großen Arterien läge. Die Brüder E.H. und W.E. Weber (1827) verglichen als Erste die Funktion der großen Arterien mit dem Windkessel aus damaligen handgetriebenen Feuerwehrrmaschinen (vergleiche Abbildung 3.8).

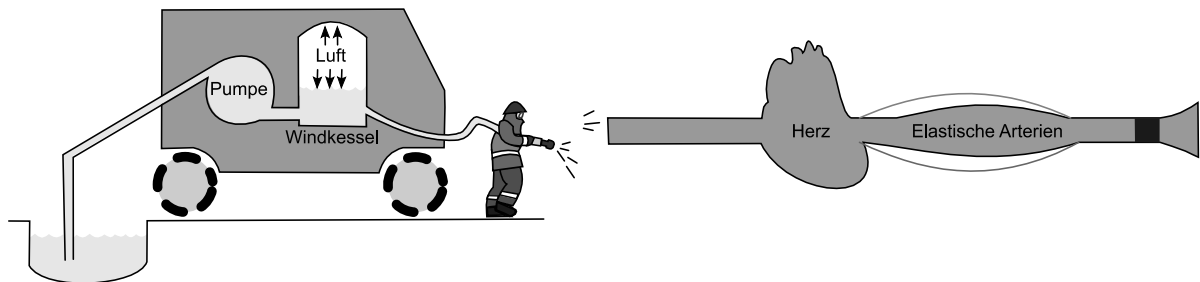


Abbildung 3.8 Analogie zwischen der Dehnbarkeit der großen Arterien (wie der Aorta) und dem Windkessel in früheren handgetriebenen Feuerwehrrmaschinen. Die Kompression des Luftreservoirs im Windkessel und der anschließende Ausdehnungsdruck führen zu einem kontinuierlichen Wasserstrom im Schlauch [angelehnt an 15].

Sie konstruierten auf der Grundlage des Werkes „Wellenlehre, auf Experimente gegründet“ (1825) ein Modell zur Nachbildung des geschlossenen Körperkreislaufs. Das arterielle und das venöse System wurden durch elastische Schläuche aus Naturdarm und Kautschuk modelliert. Ein Schwamm an der Verbindungsstelle beider Schläuche sollte das Kapillarsystem abbilden. Die zweite Verbindung beider Schläuche wurde über zwei Röhrenventile zur Begrenzung eines dritten Schlauchabschnitts geschaffen. Der dritte Schlauch mit den Ventilen modelliert das Herz und die Herzklappen, die eine gerichtete Strömung gewährleisten. Dem zweiten Ventil ist ein Trichter vorgelagert, durch den zyklisch Wasser eingefüllt werden kann, was die pumpende Herztätigkeit simulieren sollte. Die Nachbildung des Kreislaufs war damit geschlossen und sehr vereinfacht vollständig. Die Brüder konnten außerdem beobachten, dass ein Teil der Druckwelle am Schwamm (Kapillarsystem) reflektiert wurde und Richtung Arterienventil zurückwanderte. Sie zeigten somit erstmals, dass die Druckwelle aus hinlaufender und rücklaufender Welle zusammengesetzt ist [15].

3.5.2 Modellierung des arteriellen Windkessels

Windkesselmodelle (WKM) zählen zu den konzentrierten, ausschließlich zeitabhängigen Modellen und ermöglichen damit eine vereinfachte Lösbarkeit. Im Gegensatz zu Schlauchmodellen, wird die arterielle Dehnbarkeit sowie die gesamte träge Flüssigkeitsmasse an einem Punkt, statt über die gesamte Schlauchlänge modelliert. Bei der experimentellen Nachbildung des arteriellen Systems sind viele Herausforderungen zu überwinden. Windkesselmodelle und Wellenweiterleitungsmodelle vom Druck in der Aorta haben dabei je nach Auslegung unterschiedliche Aussagekraft. Ein WKM beschreibt ein geschlossenes System an einer Stelle im Gefäßbaum und ist nicht in der Lage die Abläufe innerhalb des Gefäßbaums, wie beispielsweise die Fortleitung und Reflexion der Druckwellen, abzubilden. Die Dehnbarkeit eines bestimmten Gefäßabschnitts kann über ein WKM jedoch gut beschrieben werden. Die Modellierung von Druck-Fluss Beziehungen am Eingang (Herz, Aorta) mit zwei Parametern mit physiologischer Bedeutung (arterieller Dehnbarkeit und arterieller Widerstand), erlaubt Rückschlüsse auf das elastische arterielle Verhalten.

Der Dynamiker Otto Frank führte die ersten zeitabhängigen Berechnungen des arteriellen Systems aus und beschrieb einen 2-Element-Windkessel bestehend aus Widerstand und Speicherelement (Kondensator), wie in Abbildung 3.9 oben dargestellt.

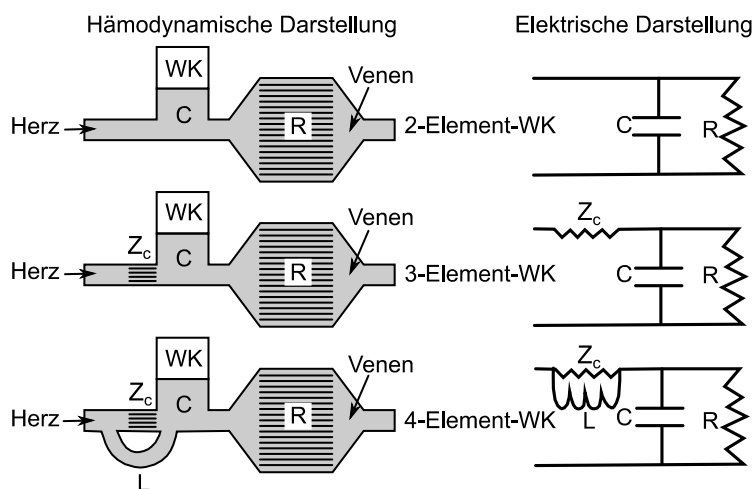


Abbildung 3.9 Entwicklung des Windkesselmodells vom 2-Element-WKM zum 4-Element-WKM, angelehnt an [15, S. 133]

Das 2-Element-Windkessel Modell besagt, dass bei Schluss der Aortenklappe in der Diastole der Druck exponentiell fällt. Dies geschieht mit einer charakteristischen Verzögerungszeit RC . Frank wollte mit seinem Modell das Schlagvolumen des Herzens bestimmen. Der periphere Widerstand kann über die Verzögerungszeit (berechnet aus Druck in der Aorta in der Diastole) und mithilfe einer unabhängigen Schätzung der totalen arteriellen Dehnbarkeit berechnet werden. Streng genommen hat jede leitende, große, dehnbare Arterie auch einen gewissen Widerstand während jede kleine Arterie in der Peripherie auch zu einem gewissen Grad dehnbar ist. Reichen die oben beschriebenen, vereinfachten Annahmen aus, um den untersuchten Sachverhalt zu beschreiben, können mit Franks 2-Element Windkessel verschiedene Kreislaufphänomene erklärt werden.

In der Hochdruckforschung lag der Fokus in der Vergangenheit oft auf dem peripheren Widerstand. Dieser wird in den muskulären kleineren Arterien vom Körper zur Blutdruckregulation angepasst. Der Einfluss der arteriellen Dehnbarkeit auf den Blutdruck wurde häufig vernachlässigt. Die Arbeitsgruppe von Westerhof [75, S. 96] beschäftigte sich auch mit der Dehnbarkeit. Die Bedeutung und der Vorhersagewert des Pulsdrucks und die Beeinflussung dessen durch die arterielle Dehnbarkeit wurde Ende des 20. Jhd. erkannt. Die Entwicklung der Messtechnik zur Messung des aortalen Flusses zeigte, dass das 2-Element-WKM die Druck- und Flussverhältnisse in der Systole nur unzureichend gut beschreibt. Wetterer zeigte 1956 den quantitativen Unterschied zwischen gemessenem und berechnetem Druck in der Systole, konnte aber noch nicht erklären, was die Ursache war.

Die Entwicklung von Möglichkeiten zur Berechnung einer Fourieranalyse von Druck- und Flusssignalen erlaubte zusätzlich die Berechnung der Eingangsimpedanz (Z). Dies zeigte die Nachteile des 2-Element-WKM auf. Für hohe Frequenzen reduziert sich der Betrag der Eingangsimpedanz im Modell zu nahe Null und der Phasenwinkel erreicht -90° . Bei einer Untersuchung der wahren aortalen Impedanz bei großen Säugetieren zeigte sich jedoch, dass der Betrag der aortalen Eingangsimpedanz bei hohen Frequenzen ein Plateau erreicht und der Phasenwinkel sich um 0° bewegt. Das erreichte Plateau des Betrags der Eingangsimpedanz entspricht der charakteristischen Impedanz (Z_c) der proximalen Aorta, weshalb in vielen Auslegungen der Mittelwert oder Median der Eingangsimpedanz für Z_c festgelegt wird. Diese Information führte zur Ergänzung von Z_c im 2-Element-WKM zu einem sogenannten 3-Element-WKM.

Die charakteristische Impedanz wird in diesem Modell genutzt, um das WKM um Wellenfortleitungsphänomene im arteriellen System zu ergänzen. Das 3-Element-WKM beschreibt den gemessenen Druck und eine plausible Pulswellenform in der Aorta sehr gut. Die charakteristische Impedanz hat die gleiche Einheit wie ein Widerstand und wird deshalb vereinfacht als solcher dargestellt. Trotzdem ist Z_c kein Widerstand und existiert ausschließlich als oszillierendes Phänomen und kann auch nur als solches interpretiert werden [15, S. 133]. Abbildung 3.9 veranschaulicht die Modellkomponenten und die Erweiterungen des Windkesselmodells über die Zeit.

Z_c beträgt bei Säugern etwa 5-7 % des totalen peripheren Widerstands. In der Diastole bei geschlossenen Klappen hat Z_c nahezu keinen Einfluss auf die Strömungseigenschaften des aortalen Blutes. Für den mittleren Druck und Fluss und sehr geringe Frequenzen ($< 0,2$ Hz) bestimmt die Peripherie oder besser gesagt, der periphere Widerstand die Eingangsimpedanz. Für mittlere Frequenzen $> 0,2$ Hz und < 3 Hz ist der näher am Herzen liegende Teil entscheidend d.h. die arterielle Dehnbarkeit ist der Haupteinflussfaktor auf die Eingangsimpedanz. Bei hohen Frequenzen über 3 Hz bestimmt vor allem der vordere Bereich des arteriellen Systems (Aorta) die Eingangsimpedanz, also ist die charakteristische Impedanz Z_c der Haupteinflussfaktor.

Durch Hinzufügen des induktiven Elements im 4-Element-WKM kann zusätzlich die Intertanz, also die Trägheit des beförderten Blutvolumens berücksichtigt werden. Eine genaue Abschätzung der Intertanz ist jedoch schwierig, weshalb 4-Element-WKM besonders schwer zu dimensionieren sind. Deshalb wird in der Praxis meistens auf 3-Element-WKM zurückgegriffen. Obwohl WKM in der Lage

sind die Beziehungen von Druck und Fluss am Eingang des Systems (also am Herzen) adäquat zu beschreiben, erlaubt die Messung eines distalen Drucks hinter Z_c keinen Rückschluss auf den Druck im peripheren Gefäßsystem. Das geschlossene Modell repräsentiert lediglich einen Teil des arteriellen Systems. Die Weiterleitung und Fortbewegung der Pulswellen kann nicht exakt beschrieben werden. Die Verteilung des Blutvolumens und dessen Veränderungen werden nicht repräsentiert. Lokale Veränderungen im Gefäßsystem, wie z. B. die Folgen einer Änderung der aortalen Dehnbarkeit, werden nicht erkannt.

Die Zahl der beschriebenen Parameter ist wie bei allen Modellen unvollständig. Die im Modell enthaltenen physiologischen Parameter arterieller Widerstand R , die Gefäßelastizität C sowie die beschriebene charakteristische Impedanz Z_c können jedoch dazu genutzt werden, die Verhältnisse in der Aorta ascendens zu beschreiben [15, S. 138]. Das beschriebene 3-Element-WKM wird später in dieser Arbeit in Kapitel 6.5.1 aufgegriffen und bildet die Basis zur Analyse einer berechneten aortalen Pulswelle hinsichtlich der Gefäßsteifigkeitsparameter.

3.6 Verfügbare Geräte

Innerhalb der letzten 10 Jahre nimmt die Verfügbarkeit von Geräten zur nichtinvasiven Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit zu. Die Veröffentlichung der in Tabelle 10.1 im Anhang ab S. 159 aufgelisteten aussagekräftigen Studien zum Vorhersagewert der Messergebnisse für kardiovaskuläre Ereignisse, führt zur Entwicklung von Messgeräten weltweit. Die Bedienbarkeit der Geräte und das Preis-Leistungsverhältnis haben sich stark verbessert. Seit 2003 werden zudem invasive Validierungsstudien mit den Geräten zur nichtinvasiven Messung von Gefäßsteifigkeitsparametern durchgeführt. Die Studien beschränken sich oftmals auf die Validierung des angezeigten zBD. Die Parameter Augmentation und PWV werden oft nur unzureichend oder gar nicht validiert. Zudem gibt es keine einheitlich vorgeschriebene Vorgehensweise, wie die Validierung solcher Messgeräte durchzuführen ist. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2015 untersucht die bisherigen Validierungsstudien. Die Studie zieht auf dem Markt befindliche Geräte heran, die nichtinvasiv den zentralen systolischen Blutdruck ermitteln. Es wurden 22 Studien ausgewertet, in denen 11 verschiedene Geräte und insgesamt 808 Studienteilnehmer eingeschlossen waren. Die Studien wurden nach mehreren Kriterien gruppiert und bestimmte Aspekte wurden einzeln betrachtet. Die Studien bzw. die verwendeten Geräte wurden z.B. eingeteilt nach der Art der Kalibrierung (invasiv, nichtinvasiv: anhand des SysBD/DiaBD oder DiaBD/MAD oder automatisch), Art und Ort der Pulswellenaufzeichnung (tonometrisch oder oszillometrisch, händisch oder automatisch, A. radialis oder A. carotis oder A. brachialis) und Art der invasiven Vergleichsmessung (flüssigkeitsgefüllter Katheter oder Tip-Katheter). Das in den meisten Studien validierte Gerät *SphygmoCor* (Fa. *AtCor Medical*, Sydney, Australien) berechnet aus einer mittels Applanationstonometrie an der A. radialis aufgezeichneten Pulswelle mithilfe einer allgemeinen ÜF (Handgelenk zu Aorta) den zentralen Blutdruck. Das Gerät *Omron HEM-9000AI* (Omron Healthcare Co. Ltd., Kyoto, Japan) arbeitet ähnlich wie *SphygmoCor*, benutzt zur Berechnung des zBD eine Regressionsgleichung auf Basis des zweiten systolischen Peaks in der peripher aufgezeichneten Pulswelle. Eines der ersten Geräte, welches auf den Markt kam ist der *Arteriograph* (TensioMed, Budapest, Ungarn). Das Gerät zeichnet mithilfe einer Manschette über der A. brachialis Pulswellen am Oberarm auf. Auf ähnliche Weise arbeitet auch das *Mobil-O-Graph* (IEM, Stolberg, Deutschland). Es verwendet den *ARCSolver-Algorithmus* für die Transformation der oszillometrisch an der A. brachialis aufgezeichneten Pulswelle. Die Geräte *Vicorder* (SMT Medical, Würzburg, Deutschland), *Centron cBP30I* (SunTech Medical, Morrisville, USA) sowie *PulseCor* (Uscom, Sydney, Australien) arbeiten ebenfalls mit oszillometrischer Aufzeichnung der Pulswellen am Oberarm, wobei eine ÜF zur Ermittlung des zBD angewendet wird (Aufzeichnung auf suprasystolischem Druckniveau). Die Geräte *PulsePen* (Diatecne, Mailand, Italien) und *Complior Analyse* (ALAM Medical, Vincennes, Frankreich) arbeiten mit einer händischen, tonometrischen Druckmessung an der A. carotis. Bei beiden Geräten wird angenommen, dass die Pulswellen in engem Zusammenhang mit der aortalen Druckwelle stehen und dass die gemessenen systolischen Drücke als identisch angenommen werden können. Außerdem befinden sich auf dem Markt noch die Geräte *A-Pulse* und *BPro* der Firma *HealthSTATS* (New

Century, Singapur), welche die Pulswellen tonometrisch an der A. radialis aufzeichnen. BPro kann in Form einer Uhr getragen werden und unterscheidet sich nur in dieser Eigenschaft und nicht in der enthaltenen Technologie vom A-Pulse [76]. Die etablierten nichtinvasiven Messverfahren verwenden alle indirekte Methoden zur Ermittlung der Gefäßsteifigkeitsparameter, was eine Validierung der Geräte bzgl. jedes einzelnen Messparameters nötig macht. Die direkte Validierung der Messergebnisse muss, wie für den zBD vielfach auch durchgeführt wurde, invasiv erfolgen. Der hohe Aufwand und das Risiko sowie die ethische Bedenklichkeit einer invasiven Messung führten in der Vergangenheit dazu, dass später entwickelte Geräte, insbesondere für die Erprobung der Zuverlässigkeit der PWV Messung, gegen das bereits invasiv validierte Gerät *SphygmoCor* validiert wurden. Insbesondere die invasive Validierung des Verfahrens an Personen ohne Indikation zur Katheteruntersuchung (z. B. zur Behandlung von Koronarstenosen) ist aus ethischen Gründen nicht zulässig.

Obwohl *SphygmoCor* aufgrund der vielen Validierungsstudien und weiteren angeschlossenen Studien als „Gold-Standard“ für die Gefäßsteifigkeitsmessung insgesamt angesehen wird, legen sich die Autoren der Metaanalyse auf kein Gerät als Gold-Standard für die Bestimmung des zentralen Blutdrucks fest. Keines der bisher erhältlichen Geräte erfüllt alle Kriterien der jeweiligen Studienzweige für die geringsten Abweichungen zur invasiven Messung. Das Fazit der Studie war, dass ein Verfahren, welches die Pulswellen automatisch z. B. an der A. brachialis aufzeichnet und eine Kalibrierung nichtinvasiv mit dem gemessenen MAD/DiaBD vornimmt, besonders zu empfehlen ist, um eine möglichst genaue Berechnung des zentralen Blutdrucks zu erhalten [76, S. 1–12]. Zur Verwendung als Heimgerät sollte das Gerät zudem kostengünstig, leicht bedienbar, die gegebenen Informationen leicht auswertbar und validiert sein [77, S. 510].

3.7 Ziel der Arbeit

Die Analyse der vorliegenden Literatur und der Marktsituation in den vergangenen Kapiteln ermöglicht die Konkretisierung der Fragestellung für die vorliegende Arbeit. Die klinische Relevanz der Erfassung der Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit, insbesondere für die PWV wurde herausgearbeitet. Der Vorteil der Analyse der PWV liegt im Vorhersagewert für kardiovaskuläre Ereignisse und der Mortalität und kann erheblich zur Früherkennung und Prävention beitragen. Bedingt durch die schwierige, teils unzuverlässige und zeitaufwändige Anwendung bisher verfügbarer Geräte, bleibt diese wertvolle Risikovorhersage der breiten Bevölkerung vorenthalten.

Bisher existiert kein Verfahren, welches automatisch ohne Eingabe des Patientenalters die PWA an einem Messort ermöglicht. Am geläufigsten sind Geräte, die an zwei Messorten Pulswellensignale registrieren z. B. A. carotis und A. femoralis. Die Messung benötigt einige Vorbereitungszeit und einen geübten Untersucher. Neben der Nutzung eines Tonometers werden zusätzlich EKG-Elektroden geklebt. Der Patient muss sich bei der Untersuchung teilweise entkleiden, was zu Aufregung und Unruhe und damit zur Messwertverfälschung führen kann. Meistens wird zusätzlich zum Messgerät eine PC-Software zur Anzeige der aufgenommenen Messwerte, Eingabewerte sowie zur Signalanalyse benötigt. Die Bedienung der Analysesoftware parallel zum Messprozedere stellt hohe koordinative Anforderungen an den Untersucher. Die aufgeführten Verfahren benötigen inklusive Vorbereitungszeit und Zeit zur Beruhigung des Patienten mindestens 30 Minuten Messdauer. Die verfügbaren Manschettenslösungen benötigen ebenfalls eine PC-Software zur Eingabe von Patientendaten und zur Anzeige der Messwerte. Die Systeme sind damit nicht unmittelbar in kurzer Messzeit autonom anwendbar. Die Software erfordert eine Installation und Einarbeitungszeit.

Wie in den vorangegangenen Kapiteln beschrieben wurde, ist die Information zu den Parametern der arteriellen Gefäßsteifigkeit in der Pulswellenform der aortalen Blutdruckkurve enthalten. Demnach muss eine geeignete Signalanalyse entwickelt werden, die von einem peripheren Aufzeichnungsort z.B. dem Oberarm, zuverlässig auf die aortale Pulswellenform schließen kann. Bisher existiert jedoch keine ÜF zur Umrechnung einer patientenschonend, auf arteriellem Mitteldruck (MAD) aufgezeichneten Pulswelle am Oberarm in die jeweils individuelle Pulswellenform der Aorta ascendens. Außerdem muss eine Möglichkeit gefunden werden, die PWA dieser berechneten Pulswelle, insbesondere die Bestimmung der PWV, unabhängig vom vorher eingegebenen Patientenalter durchzuführen. Neue leistungsstarke Mikrocontroller bieten die Möglichkeit zur Bewältigung rechenintensiver Algorithmen ohne PC-Anwendung. Zudem können laut Literatur neue Algorithmen entworfen werden, die eine Auswertung der Pulswellenform hinsichtlich der Gefäßsteifigkeitsparameter erlauben, ohne Patientenparameter wie das Alter einzubeziehen. Auf diese Weise kann das Messverfahren angepasst werden, um in die tägliche Praxisroutine der behandelnden Hausärzte als Screening-Methode, ähnlich der routinierten Blutdruckmessung, Einzug zu halten.

4 Methode der Systementwicklung

4.1 Vorgehen bei den Entwicklungsaufgaben

Die Erarbeitung der Technologie zur Aufzeichnung und Auswertung von Pulswellen gliedert sich in Hardware- und Softwareentwicklungen. Der erste Teil dieser Arbeit dokumentiert die Entwicklung und den Aufbau einer geeigneten Hardware zur Pulswellenaufzeichnung (Datenerfassungsgerät, siehe Kapitel 5). Die aufgezeichneten Pulswellen sollen in einer Form vorliegen, die eine anschließende Weiterverarbeitung durch die zu entwickelnde Analysesoftware erlaubt. Während die Aufzeichnung der Pulswellen vor allem ein hardwaretechnisches Problem darstellt, erfolgt die Analyse der aufgezeichneten Pulswellen sowie die Berechnung der Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit durch geeignete, zu entwickelnde Softwarealgorithmen. Am Ende soll das Screening-Verfahren als programmierbares elektrisches medizinisches System (PEMS) vorliegen, was eine erneute Überarbeitung der Hardware erfordert. Der Begriff PEMS stammt aus der Basisnorm für medizinische elektrische Geräte, der DIN EN 60601-1 [78]. Die Grundlage eines PEMS ist ein medizinisches elektrisches Gerät (ME-Gerät). Es besitzt ein Anwendungsteil. Im Falle der Gefäßsteifigkeitsmessung liegt das Anwendungsteil in Form einer Blutdruckmanschette vor, die in physischen Kontakt mit dem Patienten kommt und als Überträger der Messwerte zur Erstellung einer Diagnose für den Patienten dient. Dieses ME-Gerät verfügt zusätzlich über ein programmierbares elektronisches Subsystem (PESS). Das PESS besitzt ein oder mehrere zentrale Prozessoreinheiten mit Software und Schnittstellen. Diese Eigenschaft macht das ME-Gerät zum PEMS.

Es können für die Hard- und Softwarekomponenten ähnliche Entwicklungsansätze bzw. das gleiche Vorgehensmodell genutzt werden. Als Entwicklungsmethodik wird einerseits die allgemeine Vorgehensweise zum Entwickeln technischer Systeme und Produkte nach VDI Richtlinie 2221 [79] genutzt. Weiterhin werden die Vorgaben der Medizinprodukterichtlinie 93/42/EWG [80] berücksichtigt.

Abbildung 4.1 zeigt den Ablauf einer Systementwicklung nach VDI Richtlinie 2221. Zu Beginn der Entwicklung ist es erforderlich die Aufgabenstellung zu präzisieren. Dies erfolgte im Grundlagenteil dieser Arbeit und wurde am Ende des letzten Kapitels zusammengefasst. Ausgehend von der präzisen Vorgabe hardwaretechnisch Pulswellen aufzuzeichnen und für eine softwaretechnische Auswertung zur Verfügung zu stellen, wird eine konkrete Anforderungsliste erstellt. Es gilt spezifizierte, verifizierbare Anforderungen an die Hardware und die Software abzuleiten sowie die Gesamt- und Teilfunktionen des Gerätes zu formulieren (siehe Kapitel 5.1). Aus zu erarbeitenden Wirkstrukturen wird anschließend iterativ ein modularer Aufbau, also eine Architektur gestaltet. Die Module werden weiter in einzelne Strukturen zerlegt, um sowohl hardwaretechnische Lösungen als auch Softwarepakete zu beschreiben und anschaulich zu machen. Die gefunden Strukturen können schließlich nach Erarbeitung des Gesamtentwurfs bewertet und entsprechend zielführend umgesetzt werden. Das Ergebnis liegt als aufgebautes und dokumentiertes System vor und kann entsprechend der Vorgaben verifiziert werden.

Das Vorgehen nach VDI Richtlinie 2221 ähnelt methodisch den vorgeschlagenen Prozessen aus den speziellen Normen zur Entwicklung von PEMS. Die Normen sind mit der MP-Richtlinie harmonisiert. Bei Einhaltung wird die Konformität mit der Richtlinie angenommen. Zu diesen Normen gehören unter anderen die bereits erwähnte DIN EN 60601-1:2013-12 (Allgemeine Festlegungen für die Sicherheit einschließlich der wesentlichen Leistungsmerkmale), DIN EN ISO 13485:2012-11 (Qualitätsmanagementsysteme - Anforderungen für regulatorische Zwecke) [81], DIN EN 62304:2007-03 (Medizingeräte-Software-Software-Lebenszyklus-Prozesse) [82], DIN EN 62366:2016-05 (Anwendung der Gebrauchstauglichkeit auf Medizinprodukte) [83] sowie DIN EN ISO 14971:2013-04 (Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte) [84].

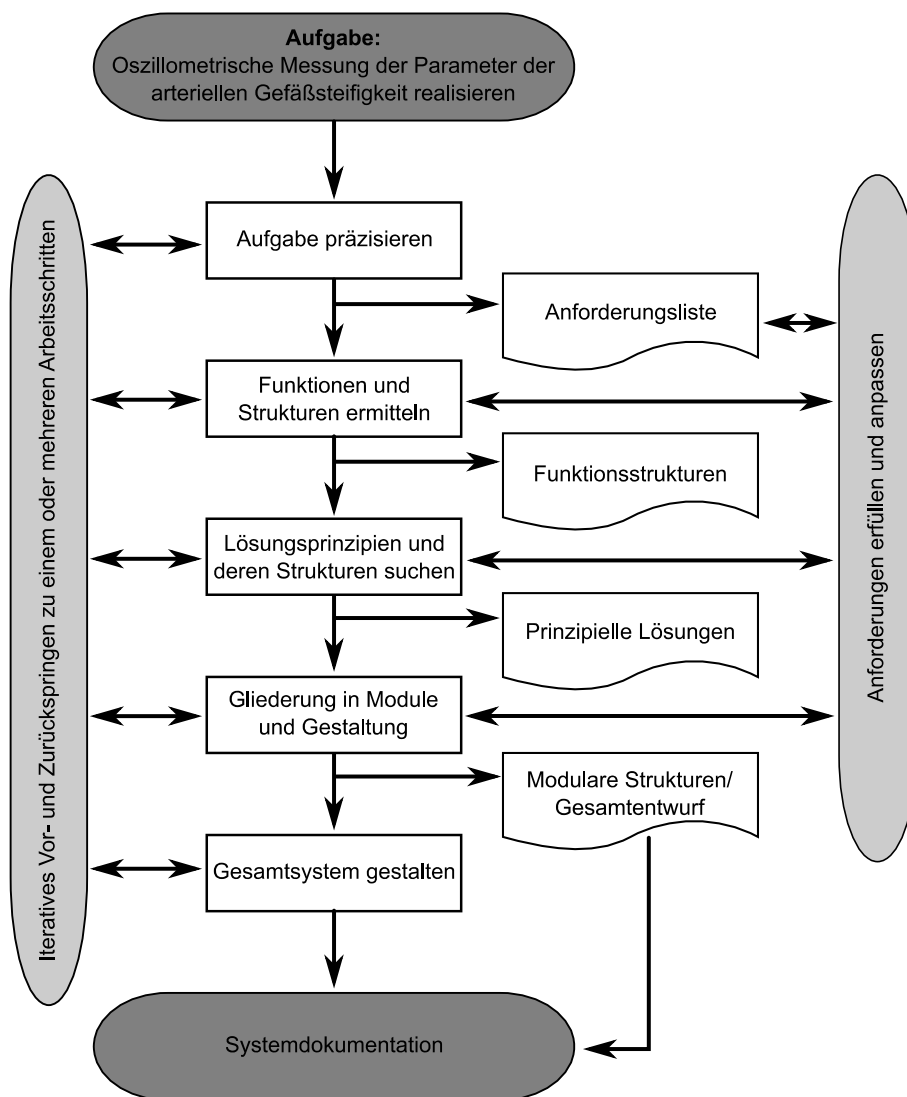


Abbildung 4.1 Schaubild zum allgemeinen Vorgehen bei der Entwicklung technischer Systeme und Produkte; angepasst nach VDI Richtlinie 2221:Methodik zum Entwickeln [79]

Alle Normen fordern in verschiedener Form einen Entwicklungsprozess, der die einzelne Prozessschritte aus dem Schaubild in Abbildung 4.2 beinhaltet. Explizit ist zwingend kein Vorgehen wie im abgebildeten V-Modell gefordert. Das Vorgehensmodell kann aber benutzt werden, um einen

normgerechten Entwicklungsprozess zu schaffen. Insbesondere bei der Entwicklung medizinischer Geräte ist es ratsam, von vornherein parallel zur Entwicklung auch Verifizierungs- und Validierungsprozesse zu planen. Die Entwicklung gebrauchstauglicher Systeme ist im medizinischen Umfeld besonders wichtig, um die Sicherheit von Patienten und Personal zu gewährleisten. Deshalb stehen die Nutzungsanforderungen, also die Aktionen, die der Benutzer am System durchführen können soll, an oberster Stelle. Die Systemanforderungen beschreiben anschließend, wie das System die Nutzungsanforderungen aus Black-Box-Sicht umsetzt. Sie werden durch den technischen Systementwurf als verifizierbare Einzelkomponenten umgesetzt. Die geforderten Spezifikationen des Systems und seiner Komponenten werden nach Abschluss der Entwicklungsschritte überprüft. Anschließend können wiederum die Nutzungsanforderungen validiert werden. Es wird überprüft, ob das System mit einem spezifizierten Benutzer in einer spezifizierten Benutzungsumgebung die geforderten Reaktionen zeigt (siehe Kapitel 7.3.5).

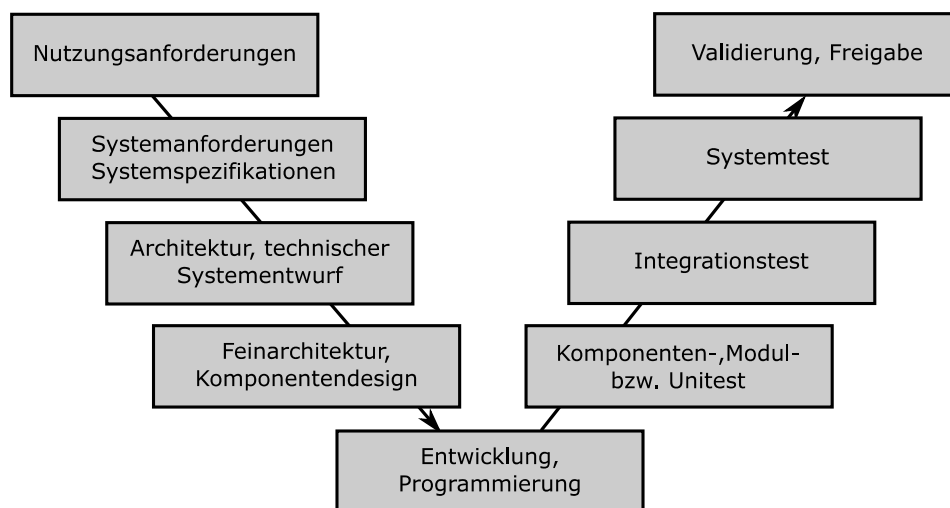


Abbildung 4.2 Modifiziertes V-Modell zur Entwicklung eines sicheren und gebrauchstauglichen programmierbaren elektrischen medizintechnischen Systems

4.2 Spezielle Voraussetzungen und Vorgehen zur Softwareentwicklung

Laut Mortensen et al. 2010 gilt eine gemessene PWV über 10 m/s als Endorganschaden [40, S. 32]. Zudem existieren Referenzwerte der PWV für ein bestimmtes Alter, wodurch sich ein biologisches Gefäßalter angeben lässt. Die Software zur Pulswellenanalyse dient damit zu Diagnosezwecken. Sie wird unter anderem dazu genutzt, die PWV zu messen. Um eine sichere und gebrauchstaugliche Gerätesoftware zu entwickeln, erfolgt das Vorgehen bei der Erstellung der Algorithmen zur Analyse der Pulswellen hinsichtlich Gefäßsteifigkeitsparametern gemäß der „DIN EN 62304:2007: Medizingeräte-Software-Software-Lebenszyklus-Prozesse“.

Im ersten Schritt erfolgt die Planung der Software-Entwicklung. Eine Übersicht zu den geplanten Abläufen wird erarbeitet um die Software-Struktur zu veranschaulichen. In den ersten Kapiteln dieser Arbeit ist der Stand der Technik und Wissenschaft als Basis der eigenen Hard- und Softwareentwicklung darstellt. Die Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit sollen anhand der

aortalen Blutdruckkurve aus einer nichtinvasiven Pulswellenmessung am Arm bestimmt werden. Hierzu ist es im ersten Schritt nötig, die aufgezeichnete Pulswelle aus der Peripherie in die zentral aortale Pulswelle des Patienten umzurechnen. Die entsprechende ÜF muss hergeleitet werden (siehe Kapitel 0). Einmalig sind hierfür gleichzeitige Blutdruckmessungen sowie die Aufzeichnung von Oberarmpulswellen und aortalen Pulswellen notwendig. Diese Aufzeichnungen sollen mit dem ersten Schritt der Hardwareentwicklung (Datenerfassungsgerät) möglich gemacht werden. Der genaue Aufbau, Ablauf und die Ergebnisse der entsprechenden Messungen sind in Kapitel 5.6 dokumentiert. Das verwendete Material und die Methodik der Untersuchung werden ebenfalls direkt an der entsprechenden Stelle erläutert.

Der zweite große Teil der Softwareentwicklung umfasst die Erarbeitung der Auswertungs- und Analysealgorithmen (siehe Kapitel 6.5). Hierzu werden mehrere Ansätze untersucht. Aus den Messergebnissen von Oberarm und Aorta wird mithilfe der Fourieranalysen der verarbeiteten Einzelpulswellen eine ÜF errechnet. Diese kann auf neu aufgezeichnete Oberarmpulswellen zur Berechnung der aortalen Pulswelle des Patienten angewendet werden. Die Berechnungen werden durch einzelne Softwaremodule realisiert. Ist dies geschehen, können im nächsten Schritt über eine PWA der aortalen Pulswelle die Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit berechnet werden. Hierzu wird ein 3-Element-WKM nach Kapitel 6.5.1 verwendet.

Es soll eine sichere Software entwickelt werden. Die Software des Auswertalgorithmus soll entsprechend bereits vorhandener Software zur Blutdruckmessung in Sicherheitsklasse B eingeordnet (keine schwere Verletzung möglich) werden. Die Risikobewertungsmatrix für automatische Blutdruckmessgeräte schließt laut DIN EN 14971 [84] Risiken aus, die zu katastrophalem (führen zum Tod des Patienten) bzw. kritischem (führen zu dauernder Behinderung oder einer lebensbedrohlichen Schädigung) Schadensausmaß führen. Dies ist auch unabhängig von der Auftretenswahrscheinlichkeit des Schadens. Auch die Erweiterung der automatischen Blutdruckmessung um die Gefäßsteifigkeitsmessung soll lediglich leichte Verletzungen, wie z. B. Hämatome verursachen dürfen. Die Software- Entwicklung erfolgt analog zur Entwicklung der Hardware und beginnt mit einer Analyse der Nutzungsanforderungen (siehe Abbildung 4.2). Hieraus leiten sich die Systemanforderungen an die Software ab. Anschließend erfolgen der Entwurf der Software-Struktur und die Detailierung der Komponenten in einer Entwicklungsumgebung. Die Algorithmen werden in der Entwicklungsumgebung der Studentenversion *MATLAB*® R2015a mit den Zusatzpaketen *Curve Fitting Toolbox*, *Optimization Toolbox* und *Signal Analysis Toolbox* entwickelt. Die Toolboxes besitzen bereits hinterlegte Funktionen wie Korrelation, Fouriertransformation, Interpolation und Optimierungsalgorithmen, die einfach und interaktiv auf vorliegende Daten und Signale anwendbar sind. Der funktionierende Algorithmus kann mithilfe von Testdaten gegen die Software-Systemanforderungen verifiziert werden. Reproduzierbarkeit und Robustheit des Verfahrens sind in diesem Schritt ebenfalls zu verifizieren. Ist dies erfolgreich geschehen, kann eine Systemintegration mit der entwickelten Hardware erfolgen und als eigenständiges System lauffähig gemacht werden. Die Software-Systemanforderungen müssen dann erneut verifiziert werden.

4.3 Vorgehen bei der Realisierung des Screening-Verfahrens

Die Implementierung und Verifizierung der Software-Einheiten und die entsprechende Synchronisation benötigter Hardwareaktionen erfolgt im Verlauf dieser Arbeit durch Programmierung der entwickelten Algorithmen auf einem Mikrocontroller in C/C#. Es erfolgt eine Verifizierung der Softwareeinheiten durch schrittweises Vergleichen der funktionsfähigen Einzelbausteine des *MATLAB*®-Codes mit den Ausgaben der geschriebenen Funktionen in C#. Die Software muss vollständig in das Hardwaresystem integriert werden. Anschließend müssen eine Integrationsprüfung sowie eine Verifizierung des gesamten Systems gegen die Systemanforderungen erfolgen. Den Abschluss bildet dann die Validierung der Nutzungsanforderungen, die den Einsatz des entwickelten Systems als Screening-Verfahren beim Hausarzt möglich machen sollen.

Die Nutzungsanforderungen werden mithilfe der Kontextmethode im kommenden Kapitel erarbeitet. Die Kontextmethode besteht aus sechs Schritten auf dem Weg zu einem nutzbaren, gebrauchstauglichen System: Benutzergruppen ermitteln, Arbeitskontext bestimmen, Erfordernisse der Nutzer identifizieren, Nutzungsanforderungen ableiten, Nutzungsszenarien entwerfen und Prototyp entwerfen als letzten Schritt. Die Validierung der Nutzungsanforderungen erfolgt anhand des entworfenen Prototyps am Ende dieser Arbeit in Kapitel 7.3.5. Die Benutzung wird in einem Praxistest simuliert und im Anschluss wird ein dazugehöriger Fragebogen durch den Arzt ausgefüllt. Die Ergebnisse sollen abschließend bewertet werden und als Fazit dieser Arbeit dienen.

5 Verfahren zur Aufzeichnung von Pulswellen

5.1 Anforderungen

5.1.1 Kontextmethode zur Identifikation der Nutzungsanforderungen

Das Klären und Präzisieren der Aufgabenstellung erfolgte nach dem Kollektionsverfahren sowie durch die Analyse bekannter technischer Systeme. Die Ergebnisse der Literatur- und Patentrecherche sowie die Ergebnisse der Auswertung der Suche nach ähnlichen Produkten sind bereits im Grundlagenteil dieser Arbeit dokumentiert worden. Aus der dokumentierten Analyse zum Stand der Technik und der Zielstellung dieser Arbeit ergeben sich die *Zweckbestimmung* des geplanten Systems, die anzusprechenden *Benutzergruppen*, der *Arbeitskontext* und *Erfordernisse* der Benutzer an das Messgerät für die Gefäßsteifigkeit. Diese ersten Schritte der Kontextmethode sind in Anhang 10.2 ausführlicher beschrieben. Die Basis für die Entwicklung des neuen Stand-Alone-Systems zur Messung der Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit bilden die daraus ableitbaren *Nutzungsanforderungen*. Sie enthalten die erforderlichen Benutzeraktionen am System als Tätigkeit. Ein Benutzer kann drei Dinge tun:

- etwas eingeben
- etwas auswählen/betätigen/Aktion ausführen
- kognitive Leistung erbringen (verstehen, erkennen, unterscheiden)

Tabelle 5.1 Nutzungsanforderungen an das zu entwickelnde Gesamtsystem als Stand-Alone-Anwendung (für Screening)

Der Nutzer soll ... können:	Kodierung
• den Oberarmumfang des Patienten mit dem Zubehör des Gerätes bestimmen	N1
• die korrekte Manschettengröße auswählen	N2
• den Befestigungs- und Lösemechanismus der Manschette erkennen und anwenden	N3
• die Blutdruckmanschette am linken Arm des Patienten anlegen/abnehmen	N4
• das System über die Betätigung des On/Off-Schalters ein-/ausschalten	N5
• den Status/die Betriebsbereitschaft des Systems erkennen	N6
• eine Gefäßsteifigkeitsmessung in einem Betriebsmodus starten	N7
• eine Gefäßsteifigkeitsmessung jederzeit abbrechen	N8
• die Funktion der einzelnen Knöpfe am System unterscheiden	N9
• das Ergebnis der Gefäßsteifigkeitsmessung erkennen	N10
• das Ergebnis der Blutdruckmessung erkennen	N11
• das Ergebnis einer Gefäßsteifigkeitsmessung verstehen	N12
• das Ergebnis der Blutdruckmessung verstehen	N13
• eine fehlerhafte Funktion des Systems erkennen	N14
• aufgenommene Daten speichern	N15
• die gespeicherten Messergebnisse dem Patienten zuordnen	N16

Der Nutzer soll ... können:	Kodierung
• aus den Messergebnissen eine Diagnose ableiten	N17
• aus den Messergebnissen ggf. eine Therapie ableiten	N18
• die Reinigungsvorschriften für die Manschette erkennen	N19
• die Manschette nach dem Gebrauch reinigen	N20
• die Akkus laden	N21

Diese sollen am Ende dieser Arbeit durch ausgewählte Nutzer in einer entsprechenden Nutzungsumgebung validiert werden können. Nachfolgend dienen die Nutzungsanforderungen als Basis für die technischen Anforderungen an das aufzubauende System.

5.1.2 Systemanforderungen Hardware

Die Systemanforderungen beschreiben aus Black-Box-Sicht, wie das System die Nutzungsanforderungen umsetzt. Hierzu sollen insbesondere die Anforderungen an die Benutzerschnittstelle spezifiziert werden. Die Hardware-Systementwicklung soll mit den Systemanforderungen ohne weitere Nachfragen möglich sein und ist im Rahmen der Black-Box-Anforderungen frei zu gestalten. Im Verlauf der Entwicklung ist zunächst der Aufbau eines Datenerfassungsgerätes nötig, um Daten für die Berechnung der ÜF aufnehmen zu können. Hierzu sind die in Tabelle 5.2 schwarz gedruckten Anforderungen umzusetzen. Mithilfe des Datenerfassungsgerätes kann der Datenpool für die Softwareentwicklung geschaffen werden. Ist die Software entwickelt, kann die Hardware entsprechend einer Umsetzung des Verfahrens als Stand-Alone-Gerät erweitert und vervollständigt werden. Da mit dem Datenerfassungsgerät bereits am Patienten gemessen werden soll, sind sicherheitsrelevante Anforderungen schon von Anfang an umzusetzen.

Tabelle 5.2 Systemanforderungen an die Hardware, schwarz: für das Datenerfassungsgerät umzusetzende Anforderungen; graue Schrift: erst in der endgültigen Hardwarelösung zu berücksichtigende Anforderungen

Das Hardware-System soll ...	Kodierung
• die Gefäßsteifigkeit und den Blutdruck mit einer Manschette am Oberarm messen	HA1
• mit allen zur Blutdruckmessung verfügbaren Manschettengrößen kompatibel sein	HA2
• das herkömmliche Schlauchsystem mit Manschettenbuchse und Anschlusssteil nutzen	HA3
• über ein Display zur Anzeige von mindestens 4 Messwerten verfügen	HA4
• unmittelbar nach der Messung die Ergebnisse der Blutdruck- und Gefäßsteifigkeitsmessung anzeigen (Sys mmHg, Dia mmHg, MAD mmHg, HF 1/min; zSys mmHg, zDia mmHg, AugP mmHg, PWV m/s) können	HA5

Geometrie

5 VERFAHREN ZUR AUFZEICHNUNG VON PULSWELLEN

Das Hardware-System soll ...		Kodierung
	• den betriebsbereiten Modus anzeigen können	HA6
	• aufgetretene Fehler kodiert anzeigen können	HA7
	• als erweiterte Schaltung in ein bestehendes Gehäuse integrierbar sein	HA8
	• die Gehäuseabmessungen 100 mm x 35 mm x 140 mm nicht überschreiten	HA9
	• ein Gewicht kleiner 250 g besitzen	HA10
	• über einen On/Off-Schalter verfügen	HA11
	• über nicht mehr als 3 Knöpfe verfügen	HA12
	• über eine aus 1 m Entfernung lesbare Displayanzeige verfügen	HA13
	• über eindeutig beschriftete Knöpfe und Display verfügen; die Beschriftung soll aus 1 m Entfernung lesbar sein	HA14
	• nicht lauter als 45 dB in 1m Entfernung sein	HA15
	• eine Betriebstemperatur von 5-45 °C haben	HA16
	• bei -20 – 60 °C gelagert werden können	HA17
Stoffe	• bei einer Feuchtigkeit von 10-95 % (nicht kondensierend) funktionieren	HA18
	• biokompatible Materialien für Körperkontakt verwenden	HA19
	• die Oszillationen in der Manschette mit ihren Schwingungen bis mindestens 48 Hz mithilfe eines Druckaufnehmers registrieren und aufzeichnen	HA20
Signal	• die Pulswellen auf einem Druckniveau < Patientensystole aufzeichnen	HA21
	• die Oszillationen mit 12 Bit digitalisieren	HA22
	• schmerz- und belastungsfrei arbeiten	HA23
Sicherheit, Kräfte	• die Pulswellen auf möglichst geringem Druckniveau aufzeichnen	HA24
	• höchstens in MP-Risikoklasse IIb eingeordnet werden müssen	HA25
	• ein Gehäuse ohne spitze oder scharfe Kanten haben	HA26
	• im Falle eines Abbruchs der Messung die Manschette innerhalb von 3 s entlüften können	HA27
	• über maximal 2 x 1,2 V Akkus versorgt werden	HA28
Energie	• den schnellen Druckaufbau und das Halten des Drucks über die bestehenden Pumpen und Ventile eines Langzeitblutdruckmessgeräts ermöglichen	HA29
	• als Stand-Alone-System ohne PC nutzbar sein	HA30
Sonstiges	• mit externen Pulswellenaufzeichnungen (z. B. Herzkatheterdaten) synchronisierbar sein	HA31
	• über eine Schnittstelle zur Gleitkomma-Datenübertragung verfügen	HA32
	• für maximal 150 € herstellbar sein (Material)	HA33

5.2 Funktionsstruktur

Anhand der gefundenen Anforderungen aus dem letzten Kapitel kann nun mit der Hardware-Entwicklung des Systems begonnen werden. Das erste Ziel ist der Aufbau der Hardware zur Realisierung der Aufzeichnung von Pulswellen, die mit der Aufzeichnung von externen Daten aus dem Herzkatheterlabor synchronisierbar sind. Hierzu können Anforderungen, die erst das Gesamtsystem zu erfüllen hat, im Sinne eines schnellen Projektfortschritts zurückgestellt werden. So muss das Datenerfassungsgerät zunächst nicht für einen externen Benutzer gebrauchstauglich sein und eine Kopplung mit einem Computer zur Realisierung der Datenspeicherung und -auswertung wurde nicht ausgeschlossen. Die Bedienstruktur des Systems kann sich später bei der Entwicklung der Stand-Alone-Anwendung noch einmal ändern.

Die Herleitung von Funktionsstrukturen soll die konkrete Lösungsfindung erleichtern [85]. Die Hardware muss nicht grundlegend neu entwickelt werden. Das bereits vorhandene *PHYSIO-PORT UP* der Firma PAR liegt vor und kann entsprechend um geforderte Funktionen erweitert werden. Das Gerät ist ein automatisches Langzeit-Blutdruckmessgerät. Neben der 24 h-Messung des Blutdrucks sind auf Knopfdruck auch Einzelmessungen möglich. Das Gerät führt eine automatische Blutdruckmessung mit oszillometrischen Messprinzip durch (erinnere Abbildung 3.2, S.40). Das Messprinzip soll nun um die Möglichkeit zur Aufzeichnung einzelner Pulswellen ergänzt werden. Das *PHYSIO-PORT UP* benutzt das Messprinzip aus Kapitel 3.4. Während der Blutdruckmessung wird die Hüllkurve der Oszillationen des Drucks in der Manschette über den gesamten Bereich von der Systole bis zur Diastole auf den Zeitpunkt mit den größten Oszillationen hin ausgewertet. Der Druck, der der größten Oszillation in der Manschette entspricht ist der MAD und systolischer und diastolischer BD können rechnerisch abgeleitet werden. Die Erweiterung des Gerätes soll es ermöglichen einzelne Oszillationen genauer zu analysieren. Jede einzelne Oszillation stellt die Pulswelle des jeweiligen Patienten am Oberarm dar und entspricht der Druckkurve in der A. brachialis. Das zu entwickelnde Hardwaresystem soll folgende Funktionen ermöglichen:

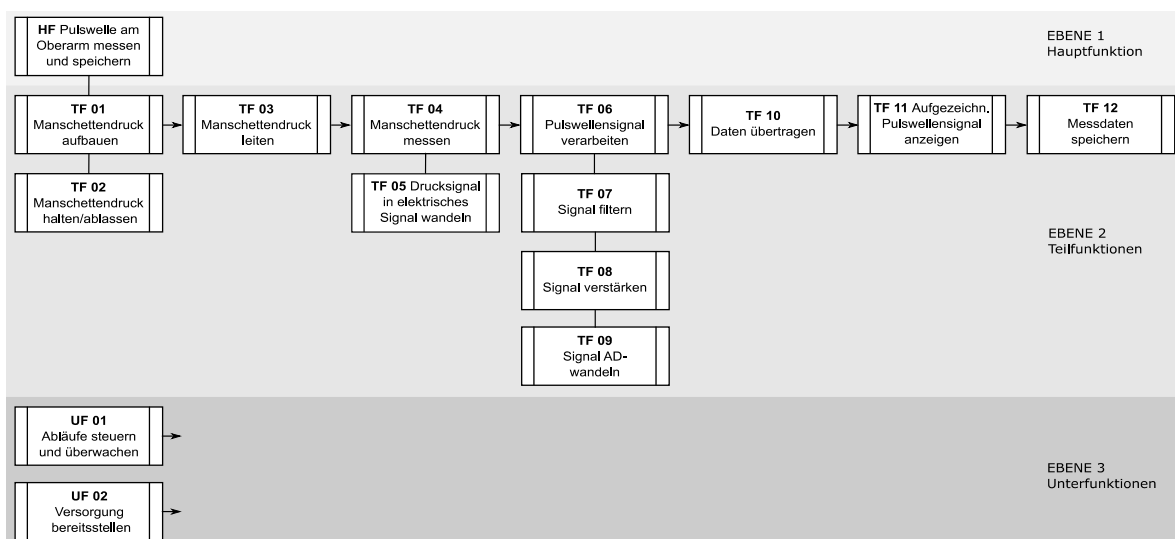


Abbildung 5.1 Funktionsstruktur des Datenerfassungsgerätes

5.3 Komponenten des Datenerfassungsgerätes

5.3.1 Möglichkeiten zur Realisierung der Teilfunktionen

Das Datenerfassungsgerät ist in der vorliegenden Arbeit die Basis für weitere Entwicklungsschritte und Untersuchungen. Es soll in möglichst einfacher Weise mit allen für die Pulswellenaufzeichnung erforderlichen Anforderungen umgesetzt werden. Hierzu erfolgt die Suche nach Komponenten zur Realisierung der Einzelfunktionen aus Abbildung 5.1. Das vorhandene Blutdruckmessgerät *PHYSIO-PORT UP* liefert bereits vorhandene Komponenten, die auf ihre Eignung zur Verwendung für das Datenerfassungsgerät überprüft werden müssen. Zusätzlich dokumentiert Tabelle 5.3, den Denkprozess zum Auffinden geeigneter ggf. leichter und schneller zu realisierender Alternativen.

Tabelle 5.3 Varianten zur Realisierung gefundener Teilfunktionen

Teilfunktionen	Variante 1	Variante 2	Variante 3
TF 01 Manschettendruck aufbauen	Vorhandene Pumpe	Zusätzliche Pumpe (evtl. anderes Modell)	Druck mit Manometer per Hand aufbauen
TF 02 Manschettendruck halten/ablassen	Vorhandene Mikrocontroller-gesteuerte Ventile benutzen	Sperre des Handmanometers zum Halten einsetzen	Schlauch per Hand abklemmen, um Druck zu halten
TF 03 Manschettendruck leiten	Vorhandenes Schlauchsystem nutzen	Vorhandenes Schlauchsystem erweitern	Starre Röhrchen als Steckverbindung
TF 04 Manschettendruck messen	Aktuellen Druckaufnehmer verwenden	Zusätzlichen Druckaufnehmer verwenden	Anderes Messprinzip verwenden, siehe TF 05
TF 05 Drucksignal in elektrisches Signal wandeln	piezoelektrischer Effekt	Dehnungsmessstreifen	Druckwaage
TF 06 Pulswellensignal verarbeiten	klassische Signalverarbeitung, um alle Anforderungen nach Kapitel 5.1 zu erfüllen, siehe TF 07, TF 08, TF 09		
TF 07 Signal filtern: Hochpass	Beseitigung des Gleichanteils durch analoge Schaltung	Digitale HP-Filterung	
TF 07 Signal filtern: Tiefpass	Beseitigung zu hoher Frequenzen durch analoge Schaltung	Analoges Anti-Aliasing + Digitale TP-Filterung	
TF 08 Signal verstärken	Analoge Verstärkung mit OPV	Rechnergestützte Verstärkung der Frequenzen des Nutzsignals	
TF 09	Speicheroszilloskop	Mobiles digitales Speicheroszilloskop	Nutzung des vorhandenen AD-

Teilfunktionen	Variante 1	Variante 2	Variante 3
Signal AD-wandeln			Wandler (SMD-Bauteil)
TF 10 Daten übertragen	Serielle Schnittstelle (USB, RS-232)	Drahtlos (Bluetooth, WLAN, ZigBee®)	Parallele Schnittstelle
TF 11 Aufgezeichnetes Pulswellensignal anzeigen	Vorhandenes Display	Neues Display nutzen	Externe Anzeige z. B. PC, Tablet
TF 12 Messdaten speichern	Vorhandenen Speicher benutzen	Zusätzlichen internen Speicher	Externen Speicher z. B. USB Stick, externe Festplatte, PC-Anschluss
UF 01 Abläufe steuern und überwachen	vorhandene Mikrocontroller	zusätzlicher Mikrocontroller	Druckauf- und Abbau sowie Aufzeichnungsstart per Hand
UF 02 Versorgung bereitstellen	Vorhandene Akkus und Versorgungsschaltung für $\pm 3,3$ V nutzen	Netzversorgung	9V Block

Eine endgültige Umsetzung als Stand-Alone-Verfahren erfolgt erst, wenn auch die Entwicklung der Auswertungsalgorithmen abgeschlossen ist. So werden Fehlentwicklungen vermieden, die z. B. mit der Auswahl eines geeigneten Speichers entsprechender Größe und der Auswahl eines leistungsfähigen Mikrocontrollers zusammenhängen. Der erforderliche Speicherplatz sowie die notwendige Rechenleistung können zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschätzt werden. Aus diesem Grund wird die Speicherung der aufgezeichneten Pulswellensignale zunächst auf einem externen Rechner angestrebt. Hier sollen dann die Weiterarbeit mit den Daten und die Entwicklung der Analysealgorithmen in *MATLAB*® erfolgen.

5.3.2 Übertragungsverhalten der Druckmanschette

Die Blutdruckmanschette mit angeschlossenem Schlauchsystem dient als Überträger der Druckoszillationen aus der A. brachialis auf den Druckaufnehmer. Der Druck aus der Manschette wird über das Medium Luft direkt zum Druckaufnehmer übertragen.

Eine Arbeitsgruppe des *Austrian Institute of Technology* bewertete mithilfe eines selbstentwickelten Prüfstandes die Übertragungseigenschaften einer herkömmlichen Blutdruckmanschette [86, S. 168]. Sie untersuchten dabei sowohl die Sprungantwort als auch die Reaktion des Systems auf eine sinusförmige Anregung. Es wurden verschiedene Einstellungen für den Manschettendruck und die Manschettengröße vorgenommen. Die Gruppe kam zu dem Ergebnis, dass die Resonanzfrequenz für alle untersuchten Fälle in einer Größenordnung von 110 Hz lag. Dies galt für beide Untersuchungsmethoden. Das Antwortverhalten blieb über einen Bereich von 80-200 mmHg

5 VERFAHREN ZUR AUFEICHNUNG VON PULSWELLEN

annähernd gleich. Das Druck-Volumen-Verhältnis in der Manschette hatte eine Auswirkung auf das Antwortverhalten. Zu enge oder zu lose angelegte Manschetten führten zu Nichtlinearitäten beim Übertragungsverhalten. Bei korrekt angelegten und aufgeblasenen Manschetten kann die Dynamik des arteriellen Pulses hingegen zufriedenstellend übertragen werden (siehe Abbildung 5.2).

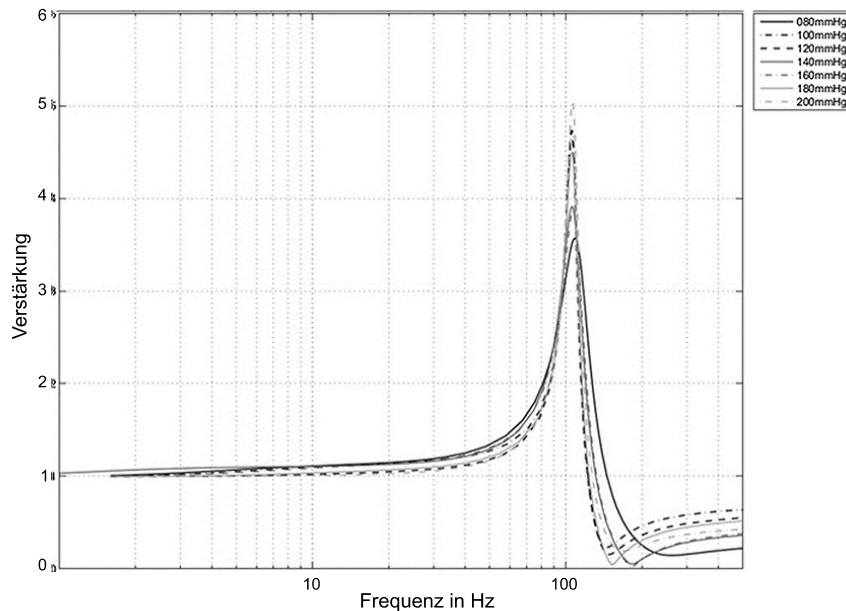


Abbildung 5.2: Sprungantwort einer korrekt angelegten Manschette [86, S. 168]

Die Druckübertragungsstrecke eines Manschetten-Schlauch-Systems hin zum Drucksensor im Blutdruckmessgerät ist ähnlich wie ein invasives Messsystem zur Blutdruckmessung über einen externen Druckaufnehmer ein schwingungsfähiges System nach Abbildung 5.3.

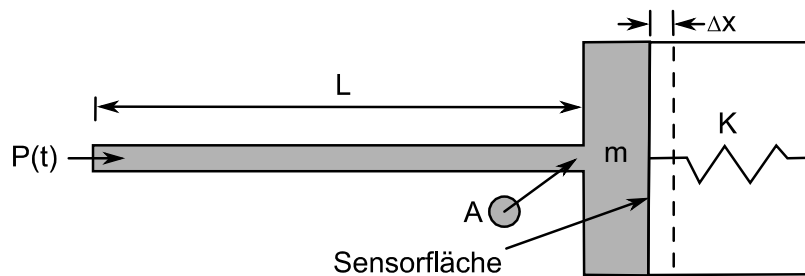


Abbildung 5.3 Schematische Darstellung des Druckübertragungsweges mit Drucksensor und der sich ergebenden Abhängigkeiten (angelehnt an [12, S. 8])

Die zeitabhängige Kraft, die auf die Sensorfläche wirkt, lässt sich mithilfe von Formel 5.1 beschreiben. Aus ihr ergeben sich die Formeln für die Eigenfrequenz und die Dämpfung des Systems [12, S. 8]:

$$m \frac{d^2x}{dt^2} + R \frac{dx}{dt} + Kx = F(t) \quad \text{Formel 5.1}$$

$$f_r = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{K}{m}} \quad \text{Formel 5.2}$$

$$D = \frac{R}{\sqrt{4mA^2E}} \quad \text{Formel 5.3}$$

m	Masse des druckübertragenden Mediums
$P(t)$	Aufgebrachter zu messender Druck (zeitabhängig)
L	Länge der Druckübertragung
E	E-Modul
A	Querschnitt des Druckübertragungsmaterials (Schlauch/Katheter)
Δx	Auslenkung der Drucksensorfläche (Membran)
K	Steifigkeit der Membran \triangleq Federkonstante
R	Widerstand des Übertragungswegs \triangleq Dämpferkonstante
D	Dämpfungsgrad des Systems
f_r	Eigenfrequenz des Systems

Die Masse der übertragenden Luft im Manschetten-Schlauch-System ist sehr klein. Dadurch wird die Eigenfrequenz des Systems abhängig von der Steifigkeit der Sensormembran groß. Das System kann Schwingungen bis 48 Hz weiterleiten. Amplitudenerhöhungen durch Resonanzphänomene stellen kein zentrales Problem dar, da die Dämpfung des Systems ebenfalls entsprechend hoch ist. Die hämodynamisch interessanten Frequenzen bis 15 Hz können mithilfe der Manschette und des Drucksensors problemlos übertragen werden.

5.4 Aufbau des Datenerfassungsgerätes

Das Datenerfassungsgerät entsteht aus einer Erweiterung des automatischen Blutdruckmessgeräts *PHYSIO-PORT UP* der Firma PAR. Um das Gerät zur Weiterarbeit möglichst schnell aufzubauen und mit den Messungen zur Entwicklung der Berechnungsalgorithmen beginnen zu können, wird, wenn möglich, auf vorhandene Bauteile zurückgegriffen. Die begründete Auswahl der Bauteile bzw. der Varianten zur Realisierung der Teilfunktion ist in

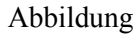
Tabelle 5.4 dokumentiert. Parallel zur bereits bestehenden analogen Schaltung zur Blutdruckmessung wird eine zusätzliche Druckaufnehmer-Schaltung angeschlossen. Die Schaltung wird unabhängig von der zuerst stattfindenden Blutdruckmessung zur genauen Aufzeichnung der einzelnen Oszillationen in der Blutdruckmanschette am Oberarm genutzt. Die Messkette entspricht dabei dem Blockschaltbild aus  Abbildung 3.1 auf S. 39. Hierfür wird neben den zwei für die Blutdruckmessung verbauten Sensoren zunächst ein dritter Drucksensor auf einer zusätzlichen Platine verbaut. Den Prinzipaufbau des Datenerfassungsgeräts zeigt Abbildung 5.5.

Tabelle 5.4 Realisierte Teilfunktionen mit Begründung für die Wahl der Vorzugsvariante

Wahl einer Lösung zur Realisierung der identifizierten Teilfunktionen	Referenz Tabelle 5.2
<p>TF 01 Manschettendruck aufbauen</p> <p>Die vorhandene Mini-Membran-Pumpe wird verwendet. Sie benötigt eine Betriebsspannung zwischen 2 und 4,5 V. Es kann ein Maximaldruck von 488 mmHg innerhalb von 28 s erzeugt werden. Die Mikrocontroller-Ansteuerung ist bekannt. Geforderte Druckverhältnisse werden in adäquater Geschwindigkeit erreicht.</p>	HA29
<p>TF 02 Manschettendruck halten/ablassen</p> <p>Vorhandene Mikrocontroller-gesteuerte Ventile werden benutzt um den Druck während der Aufzeichnungsdauer zu halten. Die Ventile müssen mit einer Spannung zwischen 2,3 und 3,2 V versorgt werden. Ein maximaler Druck von 300 mmHg kann gehalten werden wobei ein Druckverlust von maximal 3 mmHg/Minute auftreten kann. Bei Öffnung der Ventile sinkt der Druck innerhalb von 3 s auf unter 15 mmHg. Die Ansteuerung wird so umprogrammiert, dass im Anschluss zur Blutdruckmessung der MAD angefahren wird. Dort wird der Druck zur PW-Aufzeichnung für 15 s gehalten.</p>	HA23 HA24
<p>TF 03 Manschettendruck leiten</p> <p>Das vorhandene Schlauchmaterial ist für die benötigten Drücke erprobt. Das Schlauchsystem aus den gegebenen Materialien wird um den Zugang zum Druckaufnehmer zur PW-Aufzeichnung erweitert. Hierzu erfolgt hinter dem Pumpen- und Ventilsystem ein Abzweig (siehe Abbildung 5.4).</p>	HA3
<p>TF 04 Manschettendruck messen</p> <p>Der Forderung mit allen Manschetten entsprechender Größe am Oberarm die Drucksignale aufzuzeichnen wird nachgekommen. Das verwendete Material der vorhandenen, zugelassenen Blutdruckmanschetten ist biokompatibel, so dass sie zur BD-Messung genutzt werden können. Um den Schaltkreis und die analoge und digitale Nachbearbeitung unabhängig von der vorhandenen Hardware schnell aufzubauen, wird eine Zusatzplatine mit dem dritten Druckaufnehmer bestückt. Die vorhandenen und von PAR für die Blutdruckmessung erprobten Drucksensoren können auch für die Aufzeichnung der Pulswellen, also die Wandlung des Drucksignals in ein elektrisches Signal genutzt werden. Der positive Druck, d.h. der Differenzdruck (Relativdrucksensor) zum atmosphärischen Druck, kann in einem Bereich zwischen 0 und 1 MPa (7500 mmHg) gemessen werden. In der Praxis treten üblicherweise keine Blutdrücke über 220 mmHg auf. Der Drucksensor misst den Manschettendruck jedoch</p>	HA1 HA2 HA20 HA21

Wahl einer Lösung zur Realisierung der identifizierten Teilfunktionen	Referenz Tabelle 5.2
<p>zum Teil bei verschlossenen Ventilen, wodurch bei Armbewegung oder manuellem Aufblasen der Manschette hohe Spitzendrücke an der Membran auftreten können, die den Sensor bei Drücken oberhalb des definierten Messbereichs beschädigen. Der Sensor wird, wie im Datenblatt angegeben, mit $\pm 3,3 \text{ V}$ Versorgungsspannung betrieben. Die Genauigkeit der Spannungsausgabe in Abhängigkeit vom anliegenden Druck (bei optimalem Druck) beträgt 1,5 % des Vollausschlags (3 V) d.h. $\pm 0,0405 \text{ V}$. Die Genauigkeit wird durch Nichtlinearitäten, Temperaturen außerhalb des vorgegebenen Bereichs (0-85 °C), Druckhysterese und Kalibrierungsfehler durch wechselnde Empfindlichkeit und Offset beeinflusst.</p>	
TF 05 Drucksignal in elektrisches Signal wandeln	
<p>Der verwendete SMD-Drucksensor (surface mounted device) arbeitet piezoresistiv als Passivdrucksensor. Der Manschettendruck wird auf eine hochempfindliche, mit Silizium beschichtete Membran übertragen, deren Widerstand sich abhängig von der Druckänderung ebenfalls ändert. Die Druckmesskette ist auf einem Chip mit integrierter Nachverarbeitung verbaut. Die kleine Widerstandsänderung geht mit einer messbaren Änderung der Spannung einher. Diese wird verstärkt, temperaturkompensiert, kalibriert und liegt schließlich am analogen Ausgang des Sensors proportional zum aufgebrachten Druck als Ausgangsspannung an.</p>	
TF 06 Pulswellensignal verarbeiten	
<p>Das Nutzsignal wird charakterisiert durch Wechsignale in einem Bereich bis 48 Hz. Aus diesem Grund wird das Signal zunächst klassisch zur Filterung des Gleichanteils hochpassgefiltert. Anschließend wird das verhältnismäßig kleine Signal verstärkt. Vor der Übergabe an den AD-Wandler wird das Signal tiefpassgefiltert und so werden hohe Frequenzen eliminiert (vgl. Kapitel 1.3.3 und Kapitel 5.3.2).</p>	
TF 07 Signal filtern: Hochpass	
<p>Beseitigung des Gleichanteils durch analoge HP-Schaltung.</p>	
TF 07 Signal filtern: Tiefpass	
<p>Beseitigung zu hoher Frequenzen durch analoge TP-Schaltung $> 48 \text{ Hz}$, Anti-Aliasing Filter vor der Übergabe des Signals an den AD-Wandler.</p>	

Wahl einer Lösung zur Realisierung der identifizierten Teilfunktionen	Referenz Tabelle 5.2
TF 08 Signal verstärken Es erfolgt eine analoge 20-fache Verstärkung mit Operationsverstärker. Abhängig von der Auflösung des Druckaufnehmers kann so eine Ausgangsspannung im Arbeitsbereich erzeugt werden. Die zu wandelnden Spannungen liegen dann in einem Bereich um 2 V. Der OPV wird zum Schutz vor Spannungsspitzen mit einer Diodenschutzschaltung ausgestattet.	
TF 09 Signal AD-wandeln Durch die Analog-Digital-Wandlung erfolgt die Zeit-Diskretisierung (zeitliche Abtastung) und die Quantisierung des Signals. Ein digitales Speicheroszilloskop (<i>PicoScope6</i> , Fa. picotech) mit 14 Bit AD-Wandlung wird gewählt. Hiermit kann die spätere synchronisierte Datenaufnahme über das gleiche System im Herzkatheterlabor erfolgen (siehe Kapitel 5.6). Der Spannungsbereich kann demnach mit 2^{14} Schritten aufgelöst werden, was Stufen von ca. 200 μV entspricht. Die Abtastung erfolgt zunächst hoch angesetzt auf 3 kS/s d.h. mit einem Abtastintervall von 333,3 μs . Dies ist der Aufzeichnungssoftware <i>PicoScope6</i> des Oszilloskops geschuldet, die mit dieser eingestellten Abtastrate 20 s Aufzeichnungsdauer auf dem Bildschirm darstellen kann. Laut Abtasttheorem von Shannon muss zur Abbildung des Signals mindestens die doppelte Frequenz der höchsten im Nutzsignal vorkommenden Frequenz zum Abtasten verwendet werden. Demnach müsste mit mindestens 100 S/s abgetastet werden. Die tatsächlich verwendete Abtastfrequenz liegt weit über diesem Wert, so dass von einer ausreichend guten Genauigkeit der Abtastung ausgegangen werden kann.	HA22
TF 10 Daten übertragen Das <i>PHYSIO-PORT UP</i> verfügt bereits über eine USB Schnittstelle, die zur Datenübertragung der Blutdruckwerte an einen PC benutzt werden kann. Die aufgezeichneten Pulswellensignale können ebenfalls per USB über die Schnittstelle des Oszilloskops ausgelesen und übertragen werden.	
TF 11 Aufgezeichnetes Pulswellensignal anzeigen Das Pulswellensignal kann direkt in Echtzeit über die Software <i>PicoScope6</i> angezeigt werden. Das erlaubt auch augenblicklich eine optische Beurteilung der aufgezeichneten Signale. Zudem wird der Entwicklungsaufwand für ein geräteeigenes Display zunächst umgangen.	

Wahl einer Lösung zur Realisierung der identifizierten Teilfunktionen	Referenz Tabelle 5.2
<p>TF 12 Messdaten speichern</p> <p>Aus der Software des Oszilloskops heraus können die Daten direkt als in <i>MATLAB</i>® bearbeitbare .csv Dateien gespeichert werden. Auch verschiedene andere Datenformate sind möglich.</p>	
<p>UF 01 Abläufe steuern und überwachen</p> <p>Der für die Blutdruckmessung bereits vorhandene Mikrocontroller kann entsprechend umprogrammiert und für die Realisierung des veränderten bzw. erweiterten Messablaufs genutzt werden. Das <i>PHYSIO-PORT UP</i> enthält zusätzlich einen zweiten Mikrocontroller, der die Abläufe überwacht und die Sicherheit während der Messung gewährleistet.</p>	<p>HA25</p> <p>HA27</p>
<p>UF 02 Versorgung bereitstellen</p> <p>Um kein zusätzliches Batteriefach mit zwei Akkus verwenden zu müssen, wird die Zusatzplatine mit einer 9 V-Blockbatterie betrieben. Die Spannung wird zu -4,5-+4,5 V geteilt und für die Bauteile begrenzt. Es wird zusätzlich ein Schalter verbaut, um die Schaltung stromlos zu schalten. Das <i>PicoScope6</i> ist bei der Nutzung von mehr als zwei Kanälen zusätzlich über das mitgelieferte Netzteil zu versorgen.</p>	<p>HA26</p>

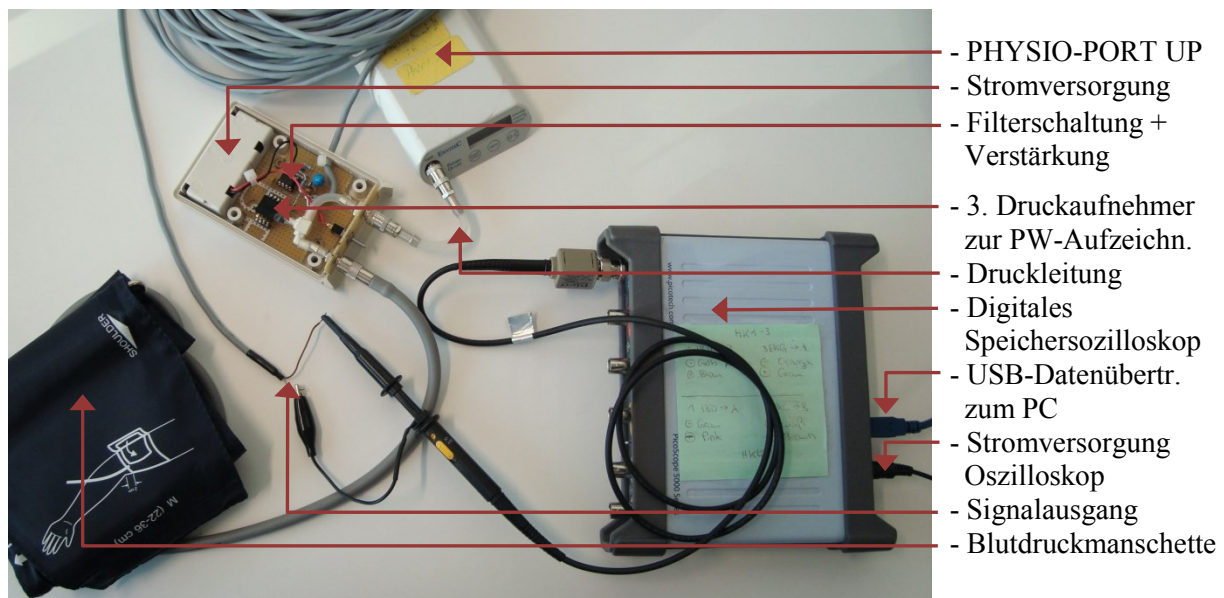


Abbildung 5.4 Foto des aufgebauten Datenerfassungsgeräts

5.5 Datenerfassungsgerät : Verifizierung der Hardware-Systemanforderungen

Die Hardware-Systemanforderungen aus Tabelle 5.2 werden nachfolgend hinsichtlich ihrer Umsetzung überprüft. Die Blutdruckmanschette kann der untersuchten Person entsprechend des Armumfangs angelegt werden. Die Manschetten bestehen aus biokompatiblen Material. Sie stehen in den Größen S, M, L und XL zur Verfügung und sind über das herkömmliche Schlauchsystem mit Anschlussbuchse an das Messsystem gekoppelt. Die Blutdruckmessung und der Ablauf zum Aufzeichnen der Pulswelle wird durch Drücken des *Start/Stop*-Knopfes am *PHYSIO-PORT UP* ausgelöst. Das System beginnt eine normale Blutdruckmessung im Aufwärtsmodus. Der Mikrocontroller ist so programmiert worden, dass nach Abschluss der Messung der MAD angefahren wird. Auf diesem Niveau erfolgt die Pulswellenaufzeichnung, wodurch der geforderte Aufzeichnungsdruck ($< \text{Systole}$) eingehalten wird. Die Messung erfolgt auf diese Weise schmerz- und belastungsfrei. Die Einordnung des Gerätes in MP-Risikoklasse IIb ändert sich somit durch die Erweiterung zur Pulswellenaufzeichnung nicht. Die Pumpe des Langzeitblutdruckmessgeräts *PHYSIO-PORT UP* erzeugt den Druck und die Ventile werden nach Erreichen des Zieldrucks geschlossen. Die Messung kann zu jedem Zeitpunkt durch Drücken einer beliebigen Taste abgebrochen werden, wodurch die Ventile geöffnet werden und die Manschette innerhalb von 3 s entlüftet wird. Die Aufzeichnung der Pulswellen durch das 4-Kanal-Oszilloskop erfolgt über die Software des Computers (*PicoScope6*) und wird per Hand gestartet und gestoppt. Anschließend können beliebig viele Messungen direkt aus der Software heraus gespeichert werden. Die Blutdruckwerte lassen sich zunächst gesondert über die Software des *PHYSIO-PORT UP* auslesen und gemeinsam mit weiteren patientenrelevanten Daten in eine extra Datei speichern (z. B. „.csv-Datei“ zur späteren einfachen Weiterverarbeitung). Die Digitalisierung erfolgt mit 14 Bit bei einer Abtastrate von 3 kS/s. Ergänzend zum Foto aus Abbildung 5.4 verdeutlicht folgende Abbildung den Prinzipaufbau des Datenerfassungsgeräts.

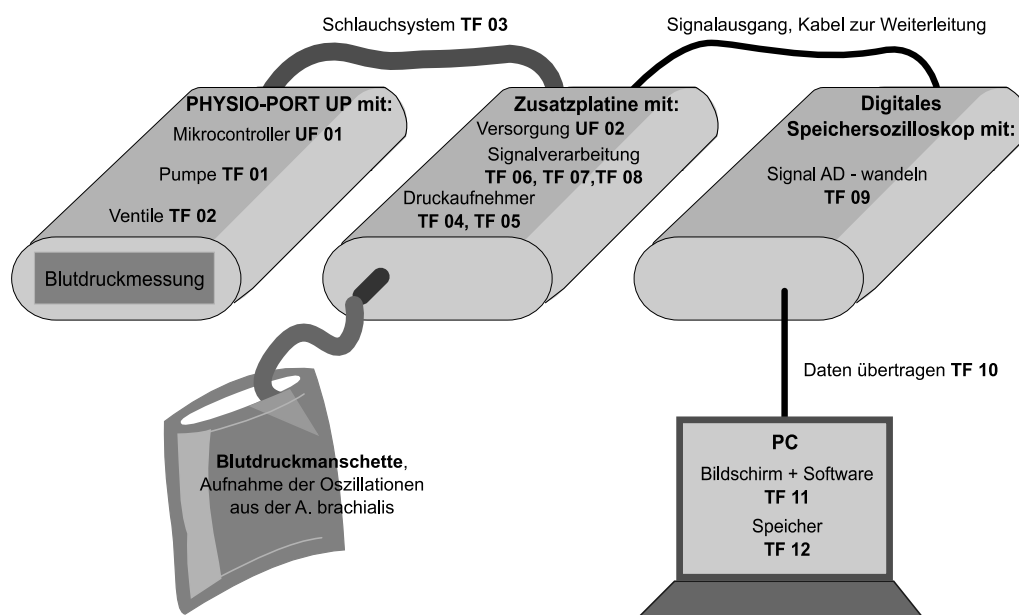


Abbildung 5.5 Prinzipaufbau des Datenerfassungsgeräts (System)

Ein beispielhaft aufgezeichnetes Oberarmsignal zeigt Abbildung 5.6. Es können drei weitere Kanäle angeschlossen werden, womit eine externe Pulswellenaufzeichnung z. B. über ein invasives System (Herzkatheterlabor) synchronisierbar ist. Die zusätzliche Platine zur Realisierung der Funktionen des Datenerfassungsgeräts wurde in ein Standardgehäuse ohne spitze oder scharfe Ecken und Kanten eingebaut. Auch das Oszilloskop birgt keine Verletzungsgefahr. Alle Hardware-Systemanforderungen, die zunächst im Datenerfassungsgerät umgesetzt werden sollten, konnten auf diese Weise erfüllt werden.

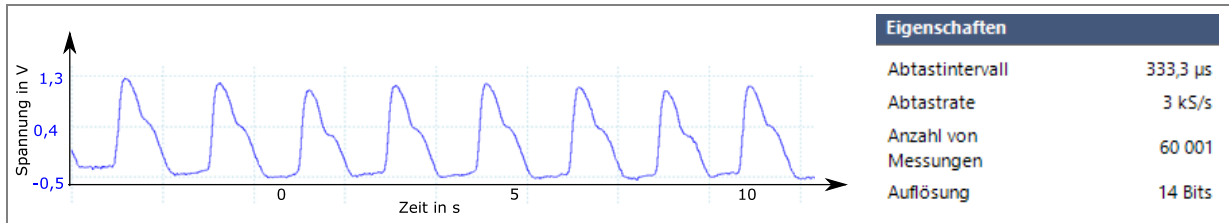


Abbildung 5.6 Realisierung der kompakten Oberarm-Pulswellenaufzeichnung mit dem Datenerfassungsgerät

Im folgenden Abschnitt werden die geplanten klinischen Vergleichsmessungen mit dem Datenerfassungsgerät beschrieben. Das Ziel der geplanten Datenerhebung ist die Herstellung des mathematischen Zusammenhangs zwischen der invasiv aufgenommenen Pulskontur in der Aorta ascendens (IBD-Messung durch einen Herzkatheter) und der nicht invasiv aufgenommenen Pulskontur an der A. brachialis (oszillometrische NIBD-Messung). Nach Herstellung des mathematischen Zusammenhangs und Anwendung des entstehenden Algorithmus (Übertragungsfunktion) soll es möglich sein, die invasive Pulskontur aus der NIBP-Messung am Oberarm zu berechnen.

5.6 Klinische Referenzmessungen mit Datenerfassungsgerät

5.6.1 Versuchsplanung

Basis für die Datenerhebung mit Referenzmessungen sind die seit 2003 bestehenden Empfehlungen der *ESC/ESH* zur Hinzunahme von Informationen zu Parametern der arteriellen Gefäßsteifigkeit zur Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse als Ergänzung zur konventionellen Blutdruckmessung [32]. Die Parameter zBD, PWV und AugP können anhand der aortalen Pulswelle bestimmt werden. Die Messungen sind die Voraussetzung zur Entwicklung des Verfahrens für die Berechnung der invasiv am Herzen vorliegenden Pulswelle aus der am Oberarm gemessenen Pulswelle. Es werden simultan am Herzen und am Oberarm aufgezeichnete Blutdruckkurven benötigt. Sie dienen als Ein- und Ausgang für das zwischen beiden Messorten liegende, zu berechnende dynamische System. Die aus den Aufnahmen zu bestimmende ÜF kann später im Speicher des Gesamtsystems abgelegt werden und dient zur Umrechnung neu aufgenommener Oberarmpulswellen in die entsprechenden aortalen Pulswellen des Patienten. Die aortalen Pulswellen können anschließend analysiert werden, um die Gefäßsteifigkeitsparameter zu ermitteln.

Nachfolgend wird das Aufnahmesystem für die Pulswellen in der Aorta ascendens beschrieben. Die entscheidenden Übertragungseigenschaften des Systems werden betrachtet, um eine ausreichende Datenbasis zu gewährleisten. Die invasiven Blutdruckkurven können am einfachsten im Rahmen einer Koronarangiographie aufgezeichnet werden. Während einer solchen Untersuchung zur Feststellung und ggf. Aufdehnung von Engstellen in den Koronargefäßen des untersuchten Patienten erfolgt nach Behandlungsvorschrift eine hochaufgelöste Druckmessung in der Aorta [87, S. 483]. Die Druckkurve wird über das Kathetersystem direkt über die dazugehörige Software des OP-Tisch-Systems digitalisiert. Die zugeordneten Blutdruckmesswerte werden intern berechnet und ausgegeben. Die auf diese Weise aufgezeichnete Pulswelle entspricht der gesuchten Pulswelle zur Analyse der Gefäßsteifigkeitsparameter.

Das Druckaufnehmersystem eines Herzkatheter-Messplatzes umfasst den Katheter selbst, einen Mehrwegehahn sowie das Drucksensorsystem. Ein Herzkatheter mit einem sog. *externen Transducer* misst die Drücke durch Übertragung entlang einer Flüssigkeitssäule (physiologische Kochsalzlösung) zum Drucksensor außerhalb des Körpers. Der Drucksensor ist meist aus einer Metallmembran mit Dehnungsmessstreifen (piezoresistives Material), einer Wheatston-Brücke und einem Verstärker aufgebaut [88, S. 73–74]. Das Katheter-Manometer-System ist (analog zur Druckübertragung von einer Blutdruckmanschette über das Schlauchsystem zum Drucksensor) ein schwingungsfähiges mechanisches System nach Abbildung 5.3 auf S. 67. Anders als bei der Blutdruckmanschette spielen Resonanz- und Dämpfungsphänomene bei dem flüssigkeitsgefüllten System eine erheblich größere Rolle.

Die Dynamik des Kathetersystems wurde Anfang des 20. Jhd. durch Otto Frank untersucht. Dieser analysierte Eigenschaften (Eigenfrequenz, Steifigkeit, E-Modul, Widerstand, Dämpfungsgrad, Masse, Fläche) verschiedener Kathether-Manometer-Messsysteme. Frank kam zu dem Ergebnis, dass eine

Eigenfrequenz von 100 Hz und ein Dämpfungsgrad von 0,7 zur korrekten Abbildung der Druckwelle nötig sind [12, S. 9]. Die Amplitudenverstärkung sollte innerhalb des vorgegebenen Messbereichs bis 230 mmHg linear sein. Die Frequenzen sollten bis zur 16. harmonischen Schwingung der Grundfrequenz verzerrungsfrei und phasenlinear übertragen werden d.h. bei einer maximalen Herzfrequenz von 180 Schlägen pro Minute sind maximal Frequenzen bis 48 Hz zu übertragen. Abbildung 5.7 zeigt, dass es bei niedrigerer Eigenfrequenz des Kathetersystems bei geringer Dämpfung zu Resonanzphänomenen kommt, die die Ausgangsamplitude ungewollt und nichtlinear erhöhen. Bei einer Dämpfung von mindestens 0,7 wird Resonanz in allen Frequenzbereichen vermieden und die Ausgangsamplitude ist im relevanten Bereich konstant. Je nach Katheterart können die wahren Kurvenverläufe abweichen.

Die Hersteller versuchen jedoch gezielt, die Ausgangsamplitude durch optimale Dämpfung des Systems bis zur Eigenfrequenz konstant zu halten. Zur Überprüfung des Frequenzgangs kann ein hydraulischer Druckoszillator verwendet werden. Es handelt sich dabei um eine mit Wasser gefüllte entgaste Kammer, an die das zu prüfende Katheter-Manometer-System angeschlossen wird. In der Kammer werden sinusförmige Variationen des Drucks mit ansteigender Frequenz und mit gleichbleibender Amplitude erzeugt. Dabei werden die Amplitude und der Frequenzgang am Ausgang des Katheter-Systems aufgezeichnet. Nach Formel 5.1 auf S. 67 wird das Übertragungsverhalten des Katheters immer schlechter, je länger (Reibung), dünner (Widerstand) und weicher (E-Modul) der Katheter ist [16, S. 6–15].

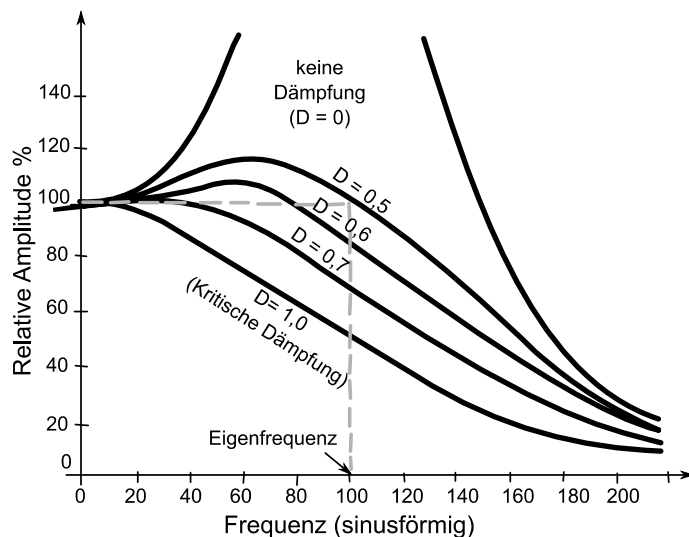


Abbildung 5.7 Übertragungssamplitude des Drucksignals vom Herzkatheter in Abhängigkeit von der Frequenz für verschiedene Dämpfungen; nach [12, S. 9]

Des Weiteren sollte möglichst wenig Hysterese auftreten d.h. das Ausgangssignal soll dem tatsächlich gemessenen Druck am Eingang unabhängig von der Richtung der Amplitudenänderung folgen. Die Frequenzen eines möglichen Rauschens in der Umgebung sind wesentlich höher, als die interessanten Frequenzen des Nutzsignals. Da im OP-Bereich eine Reihe empfindlicher Geräte Einsatz findet, wird auf eine gute Erdung sowie feste Masseanschlüsse aller Geräte besonders geachtet. Zusätzlich sind in

die Analog-Schaltung des Datenerfassungsgeräts Filterschaltungen integriert die sehr hohe und niedrige Frequenzen im Nutzsignal ausschließen.

Die korrekte Übertragung der zeitlichen Verschiebung (Phasengang) kann vernachlässigt werden. Es wird angenommen, dass die Frequenzen im relevanten Bereich alle in ähnlicher Weise zeitlich übertragen und ggf. verschoben werden. Als Beginn der aufgezeichneten Pulswelle werden im weiteren Verlauf dieser Forschungsarbeit jedoch die Fußpunkte algorithmisch bestimmt (siehe Kapitel 6.3.1), wodurch nur noch die Gesamtpulswellen vom Oberarm und aus der Aorta relevant sind.

Im Kathetersystem kann es zu Drifterscheinungen bei der Signalübertragung kommen. Ein flüssigkeitsgefüllter Transducer muss durch kurzes Öffnen des Absperrhahns zur Kalibrierung bzw. zum Nullpunktabgleich dem atmosphärischen Druck ausgesetzt werden. Hierdurch erfolgt der Abgleich der Trägerfrequenzbrücken hinter dem Drucksensor. Vor jeder neuen Aufzeichnung einer Reihe von Pulswellen sollte dieser Vorgang wiederholt werden, um eine gleichbleibende Signalqualität zu gewährleisten [19].

Zur Druckmessung während der Untersuchung der Koronargefäße bzw. einer Linksherzdiagnostik wird in den meisten Fällen ein *Pigtailkatheter* verwendet. *Pigtailkatheter* können Frequenzen in einem Bereich von bis zu 18-22 Hz ohne Verzerrungen messen. Das bedeutet, dass in Ruhe oder bei mittelgradiger körperlicher Belastung korrekte Druckkurven aufgezeichnet werden können. Der Patient befindet sich während der Katheteruntersuchung in einer liegenden Position und die durchschnittliche HF betrug gemäß Tabelle 7 ca. 75 Schläge pro Minute. Dies entspricht einer Grundfrequenz von 1,25 Hz. Somit sind Schwingungen bis 20 Hz (16 harmonische Schwingungen) zur korrekten Abbildung der Pulswelle erforderlich. Der *Pigtailkatheter* kann die korrekte Übertragung demnach leisten [88, S. 73–74].

5.6.2 Versuchsaufbau und Ablauf der Datenerfassung

Die Vergleichsmessungen konnten im Katheterlabor der Charité Berlin, Campus Virchow Klinikum realisiert werden. Die Messungen sollten im Rahmen einer Pilotstudie erfolgen, die maximal 100 Patienten analysieren wollte. Um die später durch das eigene Messsystem ermittelten Ergebnisse zu vergleichen wurde zusätzlich zur Kathetermessung auch eine PWA-Untersuchung mit dem Gerät *Mobil-O-Graph* (Fa. i.e.m.) vor der Beginn der Untersuchung durchgeführt. Die durch *Mobil-O-Graph* ermittelten Gefäßsteifigkeitsparameter sind für einen späteren Vergleich interessant.

Die Rekrutierung der benötigten Patienten sollte innerhalb von 6 Monaten beendet werden. Alle untersuchten Patienten hatten eine Indikation zur Koronarangiographie z. B. diagnostizierte Angina pectoris-Beschwerden, Auffälligkeiten bei Belastungsuntersuchungen oder einen Ischämienachweis. Hämodynamisch instabile Patienten (akuter Herzinfarkt), Patienten mit Arrhythmien, Herzinsuffizienz oder anderen, die aortale Hämodynamik beeinflussenden, Erkrankungen wurden von der Teilnahme an der Datenerhebung ausgeschlossen. Die Katheterlabore arbeiten mit den Herzkathetermessplätzen *AXIOM Sensis XP* (Fa. Siemens). Zur simultanen Aufzeichnung von Oberarm-Blutdruckkurven und

aortalen Druckkurven war der Anschluss eines externen Aufzeichnungssystems an den Messplatz notwendig. Der Aufbau wurde von einem Siemens-Medizintechniker sicherheitstechnisch abgenommen. Es wurden analoge Daten der Herzkatheter-Druckmessung direkt vom OP-Tischsystem über ein zusätzlich angeschlossenes Analogausgangskabel mit hoher Abtastung zeitgleich zur oszillometrischen Oberarm-Messung mithilfe des aufgebauten Datenerfassungsgerätes aus Kapitel 0 aufgenommen. Beide Drucksensoren geben eine Spannung über der Zeit aus, wobei beide Drucksignale mit einer Abtastrate von 3 kHz aufgezeichnet worden sind. Die Patienten wurden unmittelbar vor der Untersuchung gefragt, ob sie mit der PWA mit *Mobil-O-Graph* vor der Untersuchung und mit der zusätzlichen Blutdruckmessung während der Katheterisierung einverstanden sind. Bei Zustimmung wurde in der Zeit der OP-Vorbereitung eine Blutdruckmanschette korrekter Größe angelegt und die Messung mit *Mobil-O-Graph* am linken Arm des Patienten durchgeführt. Anschließend konnte die Manschette am Arm verbleiben. *Mobil-O-Graph* wurde durch das Datenerfassungsgerät ersetzt und dieses wurde in Patientennähe positioniert. Die Untersuchung der Koronararterien bzw., je nach Indikation der Untersuchung, auch eine Rechts- und Linksherzkatheter- Untersuchung erfolgte nach Behandlungsvorschrift. Zur invasiven Druckmessung wurde ein *Pigtailkatheter* verwendet. Vor jeder Referenzmessung erfolgte ein Nullpunktabgleich des Herzkatheters. Dies diente, wie oben beschrieben, zur Vermeidung von Drift während der Messung und zum Ausschluss von Messfehlern durch Basislinienschwankungen vor der Messung. Durch Öffnen des Absperrhahns wurde die Flüssigkeitssäule des Katheters dem atmosphärischen Druck ausgesetzt. Der Druckaufnehmer befand sich außerhalb des Körpers auf Herzhöhe, um Messfehler durch hydrostatische Drücke zu verhindern [61, S. 701–703]. Flüssigkeitsgefüllte Katheter-Manometer Systeme werden normalerweise gegen eine Quecksilbersäule kalibriert. Die Kalibrierung ist für jede Messung unverzichtbar [19, S. 218]. Auf ein Zeichen des untersuchenden Arztes wurde auch die Blutdruckmessung mit anschließender Pulswellenaufzeichnung des Datenerfassungsgerätes zeitgleich zur invasiven Druckmessung gestartet. Während der Druckhaltephase des Gerätes auf MAD-Niveau hielt der Untersucher die Katheterspitze in der Aorta ascendens zur Pulswellenaufzeichnung möglichst bewegungslos. So konnten synchrone Messsignale aufgezeichnet werden. Die aufgenommenen Daten wurden anonymisiert gespeichert. Das Geschlecht, Alter sowie die Größe und Gewicht des jeweiligen Patienten wurden zusätzlich zu den gemessenen Blutdrücken und Pulswellensignalen notiert und gespeichert. Außerdem wurde der Zugangsort des Katheters (femoral oder radial) vermerkt.

5.6.3 Ergebnisse der Vergleichsmessungen

Es wurden über den geplanten Zeitraum von 6 Monaten insgesamt 92 Messungen an Patienten durchgeführt. Die ersten Messungen dienten zur Routinierung des Messablaufs und es gab vereinzelt Schwierigkeiten mit der Datenaufnahme und Speicherung. Untersucht und vermessen wurden 63 Männer und 29 Frauen. Die Altersverteilung der gemessenen Patienten ist im Diagramm in Abbildung 10.13 im Anhang 10.3 ab S. 166 dargestellt. Abbildung 5.8 zeigt eine beispielhafte Signalaufnahme.

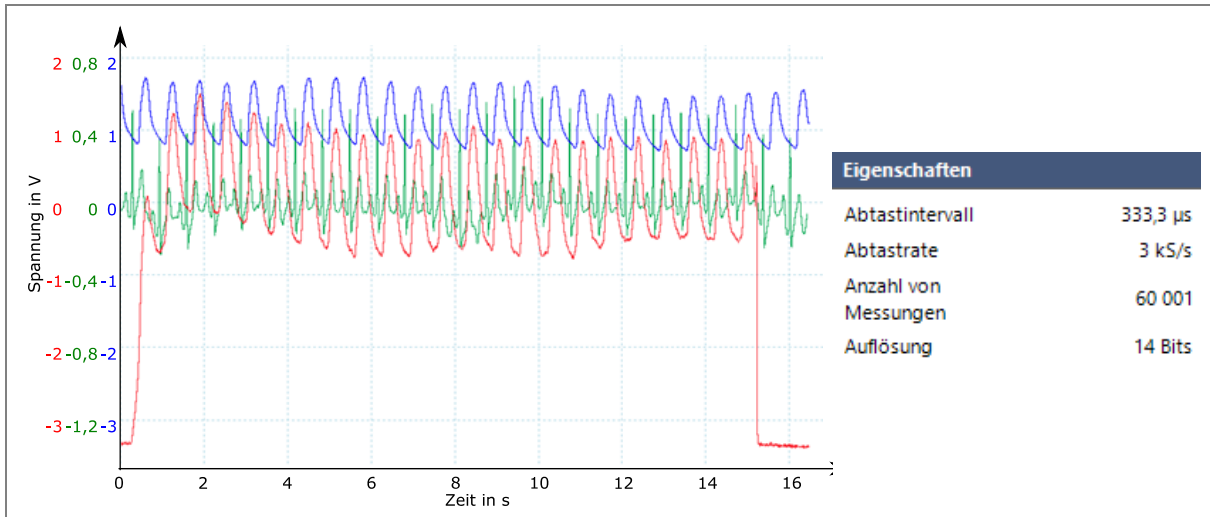


Abbildung 5.8 Aufzeichnung in der Software des *PicoScope6*, blau → Signal aus der Aorta ascendens, rot → Signal vom Oberarm (A. brachialis), grün → EKG; rechts → Aufzeichnungseinstellungen

Fehlerfreie invasive und nichtinvasive Blutdruckwerte konnten bei 80 Patienten dokumentiert werden. Bei 12 der 92 verfolgten Untersuchungen gab es Beeinträchtigungen während der Messung z. B. durch Bewegungsartefakte, Ausfall des Blutdruckmessgeräts durch Erschütterungen oder untersuchungsbedingte hämodynamische Unregelmäßigkeiten. In diesen Fällen standen entweder die invasiven oder die nichtinvasiven Blutdruckwerte nicht zur Verfügung. Demnach gingen in die statistische Auswertung nur 80 Blutdruck-Messwerte ein.

Die Vergleichsmessungen mit *Mobil-O-Graph* vor der Untersuchung konnten bei 51 der 92 Patienten erfolgreich durchgeführt werden. Auch hier gab es einige Fälle, in denen aufgrund von mangelnder Datenqualität der Pulswellenaufzeichnung keine Messergebnisse erzielt werden konnten. Zudem gab es Messungen, bei denen die Bluetooth-Verbindung abbrach. In der strengen zeitlichen Routine der Katheteruntersuchung war es dann nicht möglich, die Messung noch einmal zu wiederholen.

Die Messergebnisse zeigen deutliche Unterschiede bei den am Oberarm und in der Aorta gemessenen Blutdruckwerten. Laut Literatur steigt der systolische Blutdruck entlang des Gefäßsystems aufgrund von Augmentationsphänomenen durch Pulsdruckamplifikation an. Der mittlere arterielle Druck und der diastolische Druck bleiben hingegen nahezu unverändert [9, S. 6]. Die Ergebnisse der Vergleichsmessungen bzgl. Blutdrücken sind in Abbildung 5.9 bis Abbildung 5.12 als Bland-Altman-Diagramm dargestellt. Bland-Altman-Diagramme sind eine geeignete Methode zur graphischen Veranschaulichung zwischen zwei quantitativen Messmethoden. Die Vergleichbarkeit zweier Methoden wird durch die Berechnung bestimmter Übereinstimmungsgrenzen beurteilt. Die Grenzen

werden durch Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung der Differenzen zwischen den beiden Messwerten der Messreihen festgelegt. Die graphische Darstellung erfolgt als Punktediagramm, bei dem auf der Y-Achse die Differenzen der bei den gepaarten Messwerte (A-B) und auf der X-Achse der Mittelwert beider Messwerte $((A+B)/2)$ aufgetragen werden. Die Differenz beider Messwerte wird also gegen deren Mittelwert aufgetragen. Bland und Altman empfehlen, dass 95% der Datenpunkte zwischen ± 2 Standardabweichungen (SD) des Mittelwerts liegen sollten, um von einer Übereinstimmung beider Messverfahren sprechen zu können [89, S. 142–143].

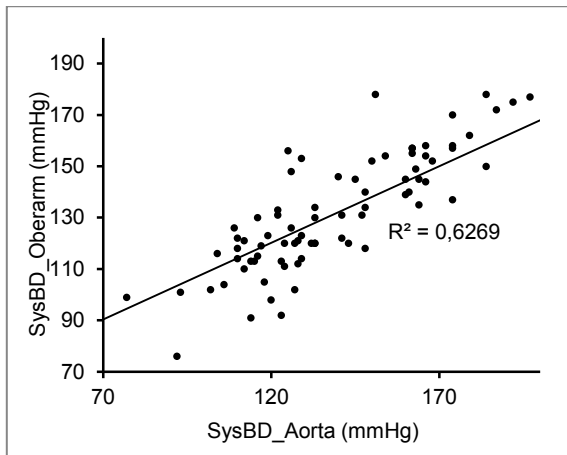


Abbildung 5.9 Korrelationsanalyse des gemessenen SysBD invasiv in der A. ascendens und nichtinvasiv an der A. brachialis (n=80)

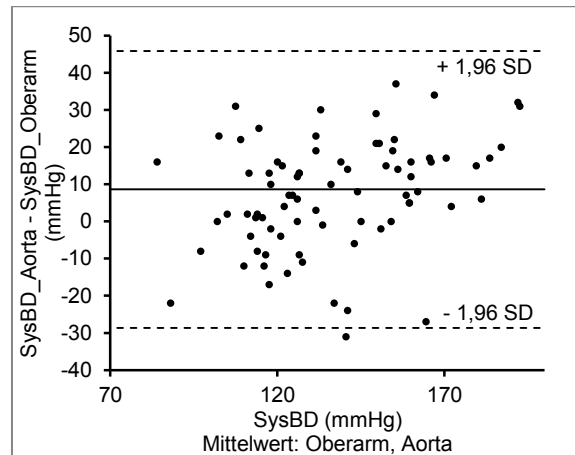


Abbildung 5.10 Bland-Altman Diagramm der SysBD-Abweichung bei invasiver BD-Messung in der A. ascendens und nichtinvasiver BD-Messung an der A. brachialis (n=80)

Es wird deutlich, dass die Theorie der Pulsdruckamplifikation und des Anstiegs des systolischen Blutdrucks durch die Daten nicht bestätigt werden kann. Der aortale systolische Blutdruck war bei den Vergleichsmessungen durchschnittlich ca. 9 mmHg höher als der am Oberarm gemessene Druck.

Die Standardabweichung für die Vergleichsergebnisse ist sehr hoch, da sich die Messfehler beider Systeme im schlechtesten Fall addieren. Der Blutdruck unterliegt individuellen Faktoren. Die diastolischen Druckmessungen weisen etwas kleinere Standardabweichungen auf. Durchschnittlich ist der in der Aorta gemessene diastolische Blutdruck 5,6 mmHg niedriger als der am Oberarm nichtinvasiv gemessene Druck, wie die folgenden Diagramme zeigen.

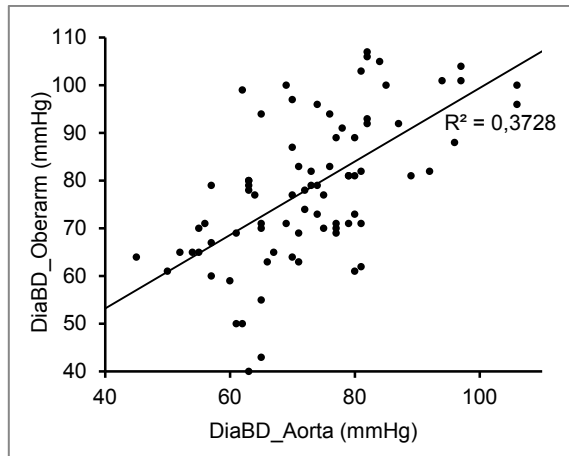


Abbildung 5.11 Korrelationsanalyse des gemessenen DiaBD invasiv in der A. ascendens und nichtinvasiv an der A. brachialis (n=80)

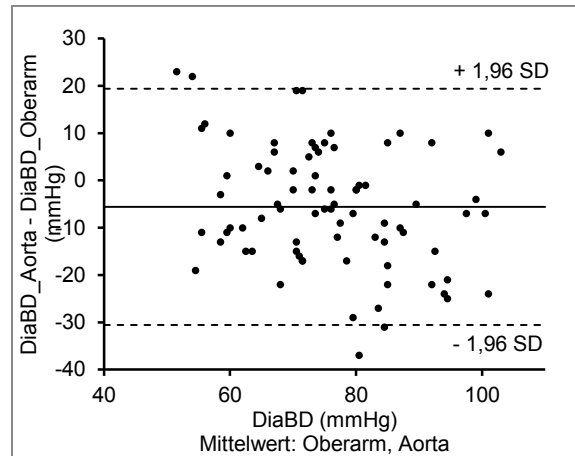


Abbildung 5.12 Bland-Altman Diagramm der DiaBD-Abweichung bei invasiver BD-Messung in der A. ascendens und nichtinvasiver BD-Messung an der A. brachialis (n=80)

Weitere Ergebnisdiagramme zu Herzfrequenzunterschieden und Mitteldruckdifferenzen befinden sich im Anhang 10.3 ab S.166. An dieser Stelle sind auch die Vergleichswerte zu den Ergebnissen der *Mobil-O-Graph* Messung dargestellt. Hier ergaben sich ähnliche Abweichungen und hohe Standardabweichungen. Ein Beispieldatensatz aus den Vergleichsmessungen sowie die Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima aller dokumentierten Parameter befinden sich ebenfalls im Anhang.

An dieser Stelle werden auch die Abweichungen der zentralen Blutdruckwerte des Geräts *Mobil-O-Graph* von der invasiven Messung ausgewertet. Der Vergleich der vom Gerät *Mobil-O-Graph* ermittelten zentralen Blutdrücke im Vergleich zu den wahren Werten ist mangelhaft (siehe Abbildung 10.9 bis Abbildung 10.12 ab S.168). Die Standardabweichung für den zSysBD beträgt ± 21 mmHg und für zDiaBD 13,5 mmHg. Die 5 %-Grenze für Messwerte außerhalb der Grenzen wird jedoch eingehalten, wodurch Bland und Altman das Verfahren von *Mobil-O-Graph* als ausreichend gut beurteilen würden. Kritisch zu betrachten ist hierbei allerdings die mitunter lange Zeitspanne zwischen den Messungen. Die Messung von *Mobil-O-Graph* stammt aus der Zeit während der OP-Vorbereitung. Die invasive Blutdruckmessung hat z.T. über eine Stunde verzögert stattgefunden. Die Daten aus der Vergleichsmessung werden im Verlauf der Arbeit zur retrospektiven Verifizierung des entwickelten Verfahrens zur Pulswellenanalyse bzw. zur Gefäßsteifigkeitsberechnung erneut aufgegriffen (siehe Kapitel 7.1).

5.6.4 Kritische Einordnung der Ergebnisse

Im Herzkatheterlabor werden vornehmlich ältere Patienten untersucht, weshalb die Patientengruppe im Alter von 60-80 Jahren den größten Teil der Teilnehmer stellte. Im Rahmen des verfügbaren Messzeitraums konnten statt 100 Patienten nur 92 Patienten untersucht werden. Zusätzlich mussten einige Patienten aufgrund von unvorhergesehenen Erkrankungen, insbesondere Rhythmusstörungen, ausgeschlossen werden bzw. kann der entsprechende Datensatz nicht weiter verwendet werden. In Kapitel 6.3.4 wird die systematische Auswahl der Datensätze beschrieben, die zur Berechnung der ÜF verwendet werden können.

Der genaue Ort für die Messung in der Aorta ascendens lag im Ermessen des Untersuchers. Eine reproduzierbare Lokalisation des Ortes kann nicht für alle Untersuchungen sichergestellt werden. Zudem kann ein Messfehler durch die Positionierung der Katheterspitze entstehen. Das Ergebnis der Druckmessung fällt anders aus, je nachdem ob der Sensor an der Katheterspitze direkt gegen die Strömungsrichtung ausgerichtet ist (Idealfall), in einem Winkel dazu positioniert ist oder parallel dazu liegt.

Der Arm für die Oberarmmessung musste für die Untersuchung über den Kopf genommen werden. Obwohl dies nicht im Sinne der korrekten Anwendung nach Zweckbestimmung des Blutdruckmessgeräts ist, kann trotzdem von verzerrungsfreien Blutdruckmessungen ausgegangen werden, da sich die Manschette weiterhin auf Herzhöhe befand. So wurde die Messung nicht von statischen Druckdifferenzen beeinflusst.

Der Unterschied zwischen den automatisch oszillometrisch gemessenen Blutdruckwerten und den direkt invasiv gemessenen Werten, kann auf die unterschiedlichen Messprinzipien zurückgeführt werden. Es ist bereits bekannt, dass mit Manschetten arbeitende Oberarmblutdruckmessgeräte nicht den wahren Blutdruck im Gefäß bestimmen. In der Literatur werden einige Nachweise dafür gefunden, dass die nichtinvasive oszillometrische Blutdruckmessung den wahren systolischen Blutdruck im Gefäß unterschätzt und den diastolischen Blutdruck überschätzt [90, S. 1675],[91]. Diese Verhältnisse können mit den oben dokumentierten Ergebnissen bestätigt werden.

Ziel der Datenerhebung war die Aufzeichnung von gleichzeitigen Pulswellen in der Aorta ascendens und von der A. brachialis. Die erfasste Pulswellenform ist für die Weiterarbeit entscheidend. Die auffälligen Blutdruckunterschiede können im Verlauf der Verfahrensentwicklung durch geeignete Skalierung und Kalibrierung korrigiert werden. Die Datenerhebung konnte im vorgesehenen Zeitrahmen bei 92 Patienten realisiert werden. Ausgewählte Datensätze können nachfolgend genutzt werden, um eine ÜF zu erstellen. Hierzu ist es entscheidend, dass die Druckverhältnisse von gemessenem Druck in der Aorta und am Oberarm plausibel sind. Weiterhin muss die Form der aufgezeichneten Pulswellen bewertet werden.

5.7 Verfahren zur Aufzeichnung von Pulswellen - Zusammenfassung

Ausgehend von einer Kontextanalyse zum späteren geplanten Einsatz des Systems zur Messung der Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit wurden in diesem Kapitel die Nutzungsanforderungen und Anforderungen an die Hardwarekomponenten des Systems formuliert. Zur Visualisierung der notwendigen Komponenten wurde das System als Funktionsstruktur dargestellt und auf diese Weise in einzelne Teilfunktionen zerlegt. Dies erleichterte die modulare Gestaltung der Hardwarelösung. Es wurde ermöglicht nur die zu diesem Stand der Entwicklung geforderten Anforderungen an die Aufzeichnung von Pulswellen umzusetzen, um die Datenaufnahme synchron zur Aufzeichnung von Pulswellen im Herzkatheterlabor zu realisieren. Nach Entwicklung der Auswertalgorithmen zur Analyse der Pulswellen wird es iterativ analog zum methodischen Schema aus Abbildung 4.1 auf S.57 möglich sein, die Hardwarekomponenten entsprechend der Anforderungen an das Gesamtsystem zu erweitern. Die Einzelkomponenten lassen sich der Erfüllung bestimmter Anforderungen zuordnen.

Die Datenerfassung im Herzkatheterlabor konnte mithilfe des entwickelten Datenerfassungsgeräts erfolgreich durchgeführt werden. Es liegen gleichzeitig aufgezeichnete Pulswellen aus der Aorta ascendens und von der A. brachialis von 92 untersuchten Personen vor. Die Daten bilden die Basis für die Entwicklung der Algorithmen zur Realisierung der modellhaften Umrechnung der Oberarmpulswelle in eine aortale Pulswelle (Übertragungsfunktion). Weiterhin können darauf aufbauend Algorithmen zur PWA und damit zur Berechnung der Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit entwickelt werden. Die Nutzung der aufgenommenen Daten für diese Aufgaben wird im folgenden zweiten Hauptteil dieser Arbeit erklärt.

6 Übertragungsfunktion und Pulswellenanalyse

6.1 Systemanforderungen Software

Dieser Teil dient der Festlegung verifizierbarer Anforderungen an die Software zur Datenaufbereitung und zur Realisierung der Berechnung der Gefäßsteifigkeitsparameter. Hier werden nachfolgende Entwicklungsziele aus Black-Box-Sicht festgelegt. Ziel ist es, ein von den Nutzern definiertes Verhalten des Systems hervorzurufen (siehe Nutzungsanforderungen Tabelle 5.1). Hierbei werden bereits bestehende Systemkomponenten des Blutdruckmessgeräts mit den neu zu entwickelnden Algorithmen zur Gefäßsteifigkeitsmessung verknüpft. Tabelle 6.1 listet die Anforderungen an die Software auf.

Die Software wird als sogenannte Firmware auf dem System laufen d.h. alle programmierten Abläufe sollen echtzeitfähig sein. Das Ziel ist eine Anzeige der Messergebnisse ohne lange Wartezeit. Auf diese Weise soll zur geplanten Messung der Gefäßsteifigkeit keine zusätzliche PC-Software benötigt werden. Die Entwicklung der Software erfolgt iterativ. Das gewünschte Verhalten wird regelmäßig verifiziert und mit den Anforderungen abgeglichen. Zwischenergebnisse können auf Plausibilität überprüft werden.

Tabelle 6.1 Systemanforderungen an die Software für das Screening-Verfahren

Das System soll ...		Kodierung
Architektur, Signalanalyse	• die Betriebsbereitschaft anzeigen	SA1
	• im betriebsbereiten Modus auf Knopfdruck (Start) die Routine zur Blutdruck- und Gefäßsteifigkeitsmessung starten	SA2
	• die Eingabe einer Patientengröße bzw. einer Länge ermöglichen	SA3
	• aufgetretene Fehler anzeigen	SA4
	• einzelne Pulswellen identifizieren	SA5
	• gestörte Pulswellen ignorieren	SA6
	• die ungestörten Oszillationen bzw. die identifizierten Pulswellen zu einer einzelnen Pulswelle mitteln	SA7
	• die einzelnen Pulswellen auf 75 Schläge normieren	SA8
	• die einzelnen Pulswellen mithilfe der gemessenen Blutdruckwerte skalieren	SA9
	• eine ÜF berechnen	SA10
	• die ÜF zur Berechnung der aortalen Pulswelle nutzen	SA11
	• eine PWA der aortalen Pulswelle durchführen und die Parameter PWV, AugP und zBD berechnen und ausgeben	SA12
	• die Parameter PWV, AugP und zBD anzeigen	SA13
	• die Speicherung der Messwerte und Messdaten ermöglichen (Rohdaten, Blutdruckwerte, gemittelte Oberarm-PW, aortale PW, gespeicherte und berechnete Patientenparameter)	SA14

Das System soll ...		Kodierung
Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> das System soll jeder Messung Datum und Uhrzeit zuordnen und diese Werte mit abspeichern 	SA15
	<ul style="list-style-type: none"> auf bekannte Algorithmen zur Blutdruckmessung zurückgreifen und diese nutzen 	SA16
	<ul style="list-style-type: none"> während der Messung bei Knopfdruck die Messung abbrechen 	SA17
	<ul style="list-style-type: none"> im Fehlerfall die Messung abbrechen 	SA18
	<ul style="list-style-type: none"> im Falle eines Abbruchs den Befehl zum Entlüften der Manschette senden 	SA19
	<ul style="list-style-type: none"> eine voreingestellte Messdauer überwachen und die Messung ggf. abbrechen wenn die Messung zu lange dauert 	SA20
	<ul style="list-style-type: none"> einen voreingestellten Maximaldruck in der Manschette überwachen und die Messung ggf. abbrechen wenn dieser überschritten wird 	SA21

6.2 Allgemeiner Systemaufbau zur Umsetzung der Anforderungen

6.2.1 Schnittstellen von Hardware und Software

Die Norm EN 62304:2006 fordert in ihrem Abschnitt 5.3 die Dokumentation einer Softwarearchitektur, die die Struktur der Software beschreibt und die Software Komponenten identifiziert. Die nach außen sichtbaren Eigenschaften der Software sollen definiert werden. Jede Komponente soll sicher sein. Nachfolgend sollen nur die für diese Arbeit wesentlichen Softwarebausteine und ihre Schnittstellen zu wichtigen Hardware-Komponenten beschrieben werden. Abbildung 6.1 bildet den allgemeinen Systemaufbau als Ablaufstruktur ab. Ein Teil der Anforderungen aus Tabelle 6.1 ist bereits durch die Firmware im Zusammenspiel mit der realisierten Hardware zur Blutdruckmessung im *PHYSIO-PORT UP* realisiert. Das BD-Messgerät wird mithilfe eines USB-Kabels über den PC durch das dazugehörige Programm *PHYSIOPORTWin* programmiert. Speicherbar ist unter anderem die Patientengröße, die damit im Verlauf der Messroutine jederzeit verwendet werden kann. Zudem verfügt das *PHYSIO-PORT UP* bereits über ein Display, welches die Betriebsbereitschaft anzeigt. Es ist so programmiert, dass die Routine zur Blutdruckmessung auf Knopfdruck startet und über das Drücken eines beliebigen Knopfes zu jedem Zeitpunkt der Messung wieder abgebrochen werden kann.

Hierzu werden die Abläufe hardwareseitig durch zwei Mikrocontroller gesteuert und überwacht. Die Routinen der Prozessoren sind entsprechend zu erweitern, um die neuen Funktionalitäten zu realisieren. Hierzu ist insbesondere die Auswertung der aufgenommenen Messdaten entscheidend, welche direkt im Anschluss an die Pulswellenaufzeichnung beginnt.

Die Veranschaulichung der Architektur soll die sinnvolle Reihenfolge der Erarbeitung der Einzelmodule zur Signalverarbeitung erleichtern. Die größeren Softwarekomponenten können in Software-Einheiten zerlegt werden, die sich nachfolgend separat prüfen und verifizieren lassen. So ist für die Realisierung der meisten Software-Anforderungen die Software-Komponente *PWA*

durchführen zuständig. Diese Komponente wird weiter zerlegt, um die notwendigen Einzelmodule zu identifizieren (siehe Abbildung 6.3). Die Darstellung des allgemeinen Systemaufbaus spezifiziert auch, wie und wo die Software-Systemanforderungen implementiert werden bzw. durch welchen Baustein, welche Anforderung abgedeckt werden soll. Das konkrete Softwaredesign ist für die Darstellung des Softwareaufbaus zunächst nicht relevant. Ein detailliertes Design der Software-Einheiten erfolgt zunächst mit dem Programm *MATLAB*® und wird im nächsten Kapitel beschrieben.

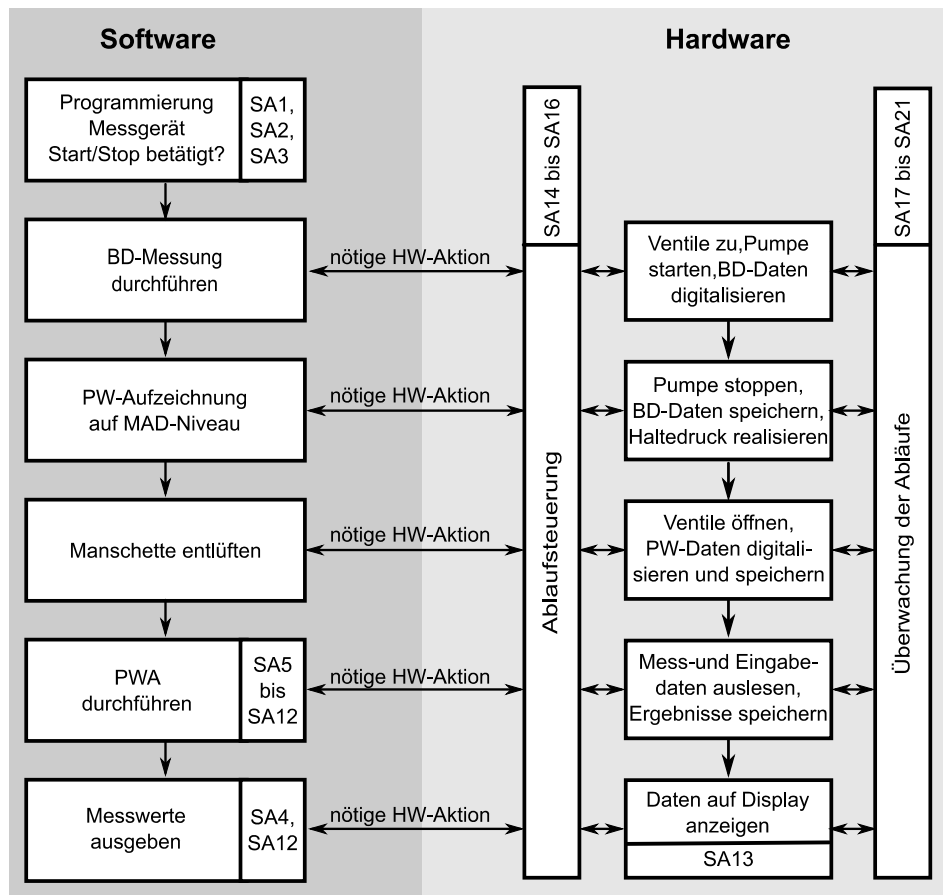


Abbildung 6.1 Allgemeiner Systemaufbau; Zusammenspiel von HW- und SW-Komponenten, Zugeordnete Anforderungen zu den Systemkomponenten z. B. SA1 aus Tabelle 6.1

6.2.2 Module zur Pulswellenanalyse

Die Komponente *PWA durchführen* dient wie bereits erwähnt zur Realisierung der meisten Anforderungen aus Tabelle 6.1. Voraussetzung für den Ablauf der Routine *PWA durchführen* ist der Aufruf der allgemeinen ÜF zur Berechnung der aortalen Pulswelle. Diese ÜF ist fest im Speicher des *PHYSIO-PORT UP* abgelegt. Die ÜF muss zuvor in den modularen Schritten aus Abbildung 6.2 aus den Rohdatensätzen aus dem Herzkatheterlabor (siehe Kapitel 5) berechnet werden. Hierzu ist für die gespeicherten Messwerte aus den Klinikmessungen anfänglich die gleiche Signalverarbeitung notwendig, die schließlich auch auf neue Oberarmpulswellen angewendet wird. Das Design der notwendigen Software-Einheiten wird in den kommenden Kapiteln näher erläutert. Abbildung 6.3

zeigt den Ablauf der Software-Einheiten zur Berechnung und Darstellung der Gefäßsteifigkeitsparameter.

Für die Berechnung der ÜF werden zur Vorverarbeitung (Signalaufbereitung) die gleichen Software-Module verwendet, wie sie später auch am Anfang der *PWA durchführen*-Routine eingesetzt werden (■).

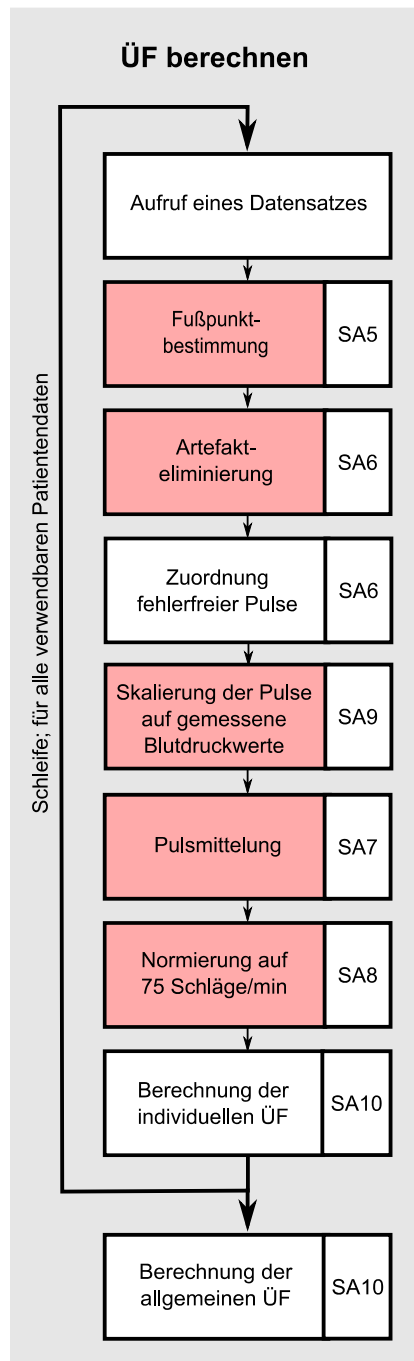


Abbildung 6.2 Ablaufdiagramm zur Berechnung der allgemeinen ÜF

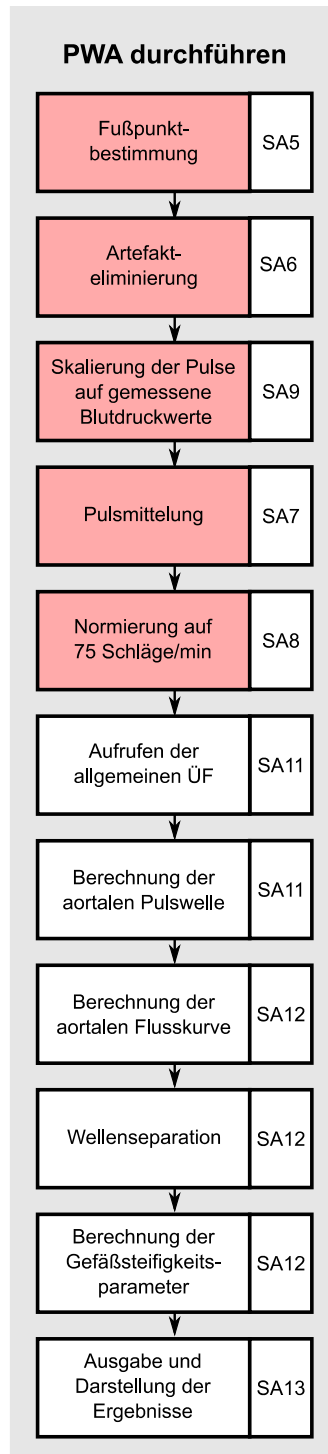


Abbildung 6.3 Ablaufdiagramm der Komponente *PWA durchführen*

6.3 Realisierung der Signalaufbereitung

6.3.1 Identifizierung der Einzelpulse und Artefakt-Unterdrückung

Das Ergebnis der Datenerfassung im Herzkatheterlabor war für alle 92 untersuchten Personen je ein Datensatz, der mehrere aufeinanderfolgende Herzzyklen in Form von ca. 50 000 Datenpunkten pro Messung und Signal enthielt. Der wichtigste Schritt auf dem Weg zu einer ÜF ist eine funktionierende Detektion der Pulswellen in den Rohdatensätzen der Drucksignale vom Oberarm und aus der Aorta ascendens. Dazu sind Referenzpunkte nötig, anhand derer Anfang und Ende jedes Pulses automatisch bestimmt werden können. Hier bieten sich die Fußpunkte (FP) an. Die entsprechende Einzelroutine wurde deshalb *Fußpunktbestimmung* genannt. Signalanalytisch ist ein im Signal gefundenes Minimum dann ein FP, wenn zwischen mehreren darauf folgenden Abtastpunkten kein negativer Anstieg mehr zu verzeichnen ist. Zur Bestimmung der Fußpunkte wurde das Tangentenverfahren analog zu den Erläuterungen in Kapitel 3.2.2 umgesetzt. Die Analysen von Boutouryie et al. haben gezeigt, dass dieses Verfahren zur Detektion der Fußpunkte am besten geeignet ist [68, S. 4–5].

Nach Detektion der Fußpunkte erfolgen verschiedene Abfragen, um die Lage des Minimums im Verhältnis zu den anderen gefundenen Pulswellen bzw. anderen Minima sicher zu stellen. Die Minima dürfen abhängig von der gemessenen Herzfrequenz des Patienten nicht zu dicht zusammen liegen. Außerdem wird beispielsweise ein Minimum in der Nähe des Signalendes nicht als Fußpunkt erkannt, da ihm keine vollständige Pulswelle mehr folgt.

Für eine ÜF ist es zudem wichtig, dass einzelne Ausreißerpulse (Artefakte) nicht in die Berechnung einfließen. Diese müssen folglich automatisch ausgeschlossen werden. Dazu dient die Routine *Artefakteliminierung*. Hierzu können Berechnungen zur mittleren Pulslänge und Pulshöhe verwendet werden. Zudem wird die Ähnlichkeit zwischen allen aufgenommenen Einzelpulswellen untersucht, um auffällig geformte Kurven auszuschließen. Hochfrequente Störungen werden über Anstiegsanalysen im Signal erkannt. Wird eine solche hochfrequente Störung in einer Pulswelle gefunden, so erfolgt der Ausschluss der gesamten Pulswelle.

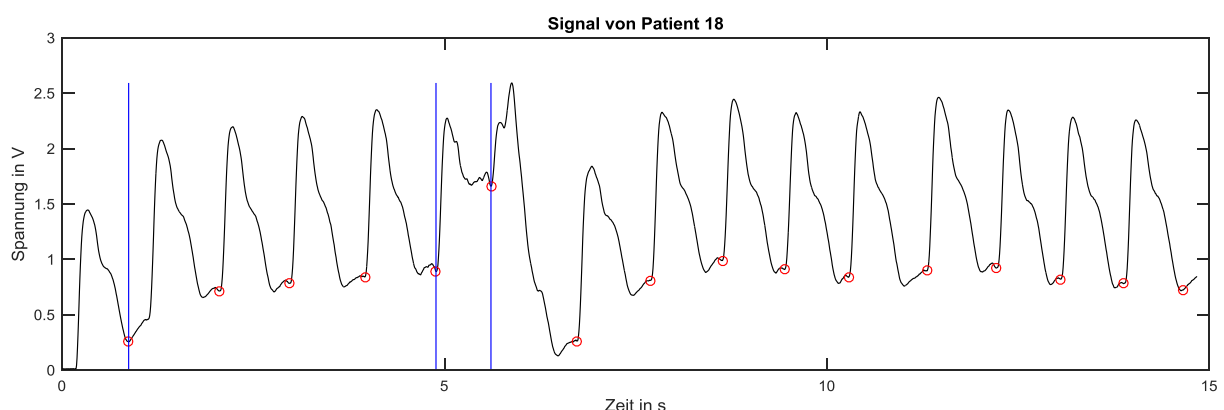


Abbildung 6.4 Fußpunktbestimmung und Artefaktunterdrückung; rot-Fußpunkte; blaue Linien – eliminierte Pulswellen

Im nächsten Schritt der Vorverarbeitung der Daten soll sichergestellt werden, dass aus beiden Signalen nur Pulse des gleichen Herzschlags in die ÜF einfließen. Zu jedem einzelnen Oberarmpulse soll auch der korrespondierende aortale Puls einfließen (siehe Routine *Zuordnung fehlerfreier Pulse* aus

Abbildung 6.2). Wurde durch die vorhergehenden Algorithmen ein Puls aus einem der Signale entfernt, so wird auch der dem entsprechenden Herzschlag zugeordnete Puls im Oberarm- bzw. im aortalen Signal entfernt. Um die Effektivität der anschließenden Mittelung der gefundenen Einzelpulse sicherzustellen, müssen mindestens acht Pulse bestimmt werden, die bei beiden Signalen als fehlerfrei identifiziert wurden. Dies ist ein Kompromiss aus einer möglicherweise notwendig werdenden Wiederholungs-messung aufgrund zu weniger Pulse und einer angemessen kurzen Messdauer. Die durchschnittliche HF in Ruhe 75 betrug bei den Klinikmessungen 75 Schläge/Minute d.h. in 15 s werden durchschnittlich 18 Pulswellen registriert. Mit der Festlegung von acht fehlerfreien Pulsen, können also mehr als die Hälfte der Pulswellen aussortiert werden. Je weniger Pulse zur Verfügung stehen (sinkende HF), desto weniger Pulse dürfen fehlerbehaftet sein, damit die Messung akzeptiert wird.

6.3.2 Skalieren der Pulse

Die aufgenommen Messwerte der Druckwandler liegen nach AD-Wandlung im gewählten Datenformat vor (entspricht in diesem Fall der Einheit mV). Die Pulswellensignale des Herzkathetersystems besitzen andere Filter und Verstärkungseigenschaften als das in dieser Arbeit aufgebaute nichtinvasive Datenerfassungsgerät. Für die Weiterarbeit und die Entwicklung der ÜF ist es notwendig, die aufgenommen Pulswellensignale in eine gleichdimensionierte Einheit zu überführen. Die identifizierten Einzelpulswellen können auf die gemessenen Blutdruckwerte skaliert werden. Die entsprechende Routine wird als *Skalierung* bezeichnet. Dabei entspricht der Maximalwert der Pulswelle dem gemessenen systolischen Blutdruck und der Basiswert des Signals entspricht dem gemessenen diastolischen Blutdruck. Zudem kann alternativ der Mittelwert des Signals inklusive Gleichanteil als mittlerer arterieller Druck als zweiter Skalierungspunkt herangezogen werden (Erläuterungen zur Kalibrierung in Kapitel 6.4.3). Aus zwei Punkten lässt sich eine Gerade erstellen, die zur Skalierung der Signale genutzt werden kann. Oberarm- und aortale Pulse werden einzeln skaliert. Dazu werden die von den Geräten ausgegebenen Druckwerte für Systole und Diastole herangezogen (siehe Abbildung 6.5).

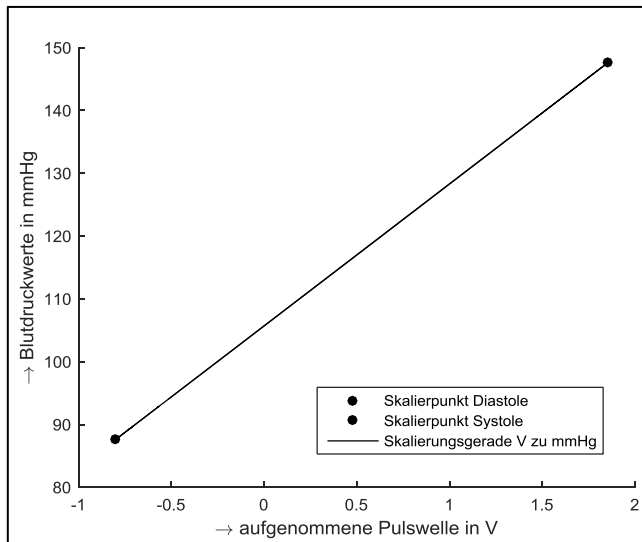


Abbildung 6.5 Skalierung der aufgezeichneten Pulswellen

6.3.3 Mittelung der Einzelpulse und Normierung

Zur Verbesserung der Genauigkeit der aufgenommenen Pulskurven je Patient wurden mehrere Einzelkurven über die Analyse und Mittelung der Kurvenform zu einer einzigen Pulswelle gemittelt (Routine *Pulsmittelung*). Die Herzfrequenz ändert sich im Verlauf der Messung von Puls zu Puls durch die natürliche Herzfrequenzvariabilität. Dies führt dazu, dass die identifizierten Einzelpulse sich geringfügig in ihrer Länge unterscheiden. Die grundlegende Form der Pulswellen verändert sich dadurch nicht. Es gibt lediglich leichte Unterschiede bei der Diastolendauer, so dass alle Pulse auf die Länge des kürzesten Pulses beschnitten wurden, um die Pulswellen anschließend numerisch mitteln zu können.

Zur Berechnung einer ÜF müssen die gemittelten Einzelpulse vom Oberarm und von der Aorta die gleiche Pulslänge (gleiche Anzahl von Abtastwerten) und die gleiche Grundfrequenzbasis besitzen, da sich Betrachtungen im Frequenzbereich anschließen. Die Pulswellen wurden deshalb in einer Routine namens *Normierung* auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen/Minute gestaucht bzw. gestreckt. 75 Schläge/Minute waren die mittlere Herzfrequenz der in dieser Arbeit untersuchten Stichprobe. Anschließend wurde jedes Signal individuell auf die gleiche Zahl von Abtastschritten (Potenz von 2) interpoliert, um eine spätere Division der Signale im Frequenzbereich zu ermöglichen.

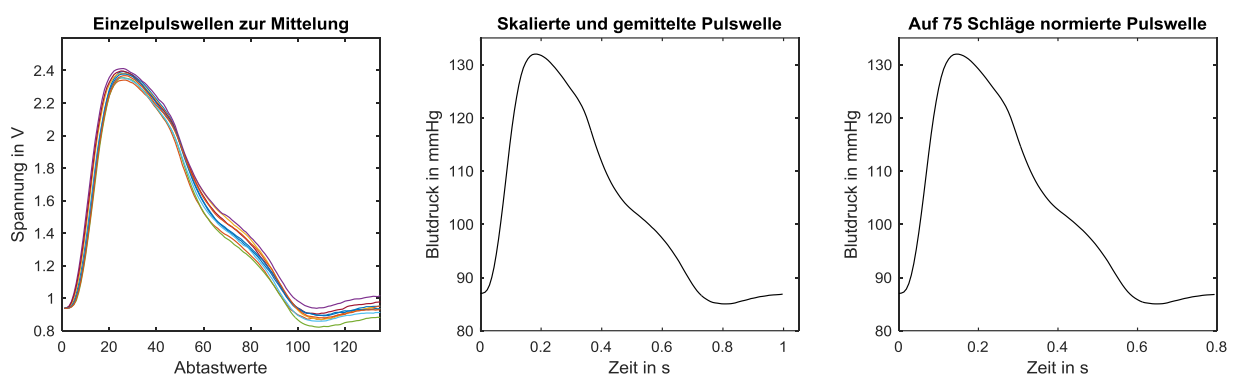


Abbildung 6.6 Beispiel der Mittelung, Skalierung und Normierung des Pulswellen-Rohsignals

6.3.4 Systematische Auswahl nutzbarer Datensätze für die ÜF

Die Qualität und Plausibilität der im Herzkatheterlabor aufgezeichneten Pulswellen wurde nach verschiedenen Kriterien bewertet. Einige Aufnahmen mussten ausgeschlossen werden, weil Herzrhythmusstörungen, starke Klappenfehler oder sonstige Erkrankungen vorlagen, die die Hämodynamik beeinflussen konnten und vor der Untersuchung noch nicht bekannt waren. Hinzu kamen Signale mit Messsignalartefakten unterschiedlicher Art, die auch durch eine Vorverarbeitung nicht mehr zu brauchbaren Pulswellen gefiltert werden konnten. Die Einführung des Katheters über die A. radialis führte im Vergleich zu Literaturangaben häufig zu unphysiologisch aussehenden Pulswellen in der Aorta ascendens. Um den Einfluss des Zugangsortes auszuschließen, werden für die Bildung der ÜF nur Daten von femoralen Zugängen verwendet. Messungen mit extremen Blutdruckwerten über 200 mmHg und unter 50 mmHg wurden ebenfalls für die weiterführenden Untersuchungen zur Entwicklung der ÜF ausgeschlossen. Zudem wurden die Blutdruckverhältnisse vom Oberarm zur Aorta ascendens auf Plausibilität bewertet. Die Blutdruckmessung am Oberarm besitzt eine maximale SD von ± 8 mmHg. In der Literatur finden sich keine Angaben zur Genauigkeit der invasiven Blutdruckmessung mit externem Transducer, weshalb für das invasive Messsystem die gleiche SD wie für die nichtinvasive Blutdruckmessung angenommen wird. Die Theorie der Blutdruckverhältnisse im arteriellen System besagt, dass der Blutdruck zur Peripherie amplifiziert wird und damit der systolische Blutdruck am Oberarm größer als der aortale Blutdruck ist. Diastolischer Blutdruck und mittlerer arterieller Druck sollen sich hingegen nur wenig entlang des Gefäßbaums unterscheiden. Die Messungen, bei denen der zentrale systolische Druck mehr als 16 mmHg größer als der systolische Oberarmblutdruck bestimmt wurde, wurden daher ausgeschlossen. Das Ausschlusskriterium für den diastolischen Druck war analog dazu ebenfalls eine Abweichung von mehr als 16 mmHg, wobei nochmal 7 mmHg (also insgesamt 23 mmHg) hinzu kamen, weil laut Literatur der invasiv gemessene Druck systematisch um ca. 7 mmHg niedriger gemessen wird [90, S. 1675]. Die vollständige systematische Auswahl ist in Tabelle 10.5 im Anhang 10.4 dokumentiert. Übrig bleiben für die Erarbeitung der ÜF 29 Datensätze. Die Vorverarbeitungsschritte sind exemplarisch einmal im Anhang 10.5 grafisch dokumentiert. Die untersuchten Möglichkeiten für die ÜF und die Auswahl und Umsetzung einer geeigneten ÜF werden im nachfolgenden Abschnitt erklärt.

6.4 Entwicklung und Anwendung der ÜF

6.4.1 Vereinfachtes parametrisches Modell

Die Vergleichsmessungen in der Klinik lieferten Rohsignale als Spannungen mit ca. 50000 Datenpunkten pro Messung. Der Zeitvektor, die aortale Pulswelle und die Pulswelle vom Oberarm lagen in einem Datensatz pro Patient als *.csv-Datei* abgespeichert vor.

Die ÜF ist eine Komponente des Softwaresystems. Sie wird aus den erfassten Klinikdaten gebildet. Am Ende soll sie als zeitabhängige Vektorfunktion vorliegen und es ermöglichen, aufgenommene, vorverarbeitete Oberarmpulswellen unbekannter Personen in die entsprechende aortale Pulswelle umzurechnen.

Die Nutzung der aus der Literatur bekannten ÜF im Frequenzbereich zur Berechnung der aortalen Pulswelle im Zeitbereich bringt verschiedene Schwierigkeiten mit sich. Die ÜF, die mithilfe einer Fast Fourier Transformationen (*fft*) gewonnen werden kann, ist hochparametrisiert. Im Verlauf dieser Arbeit wurde anfänglich ein vereinfachtes Modell untersucht. Statt die gesamten Kurvenverläufe zu nutzen und auszuwerten, sollten nur relevante Charakteristika der Kurve abgebildet werden. Anhaltspunkt auf den Pulswellen konnte z. B. das Maximum der Pulswelle sein. Meist ist in den Kurven auch ein zweites Maximum bzw. eine Anstiegsveränderung auszumachen. Ziel war es, die Pulswellen am Oberarm und in der Aorta als Summe mehrerer bekannter Kurvenfunktionen darzustellen, beispielsweise über zwei Gaußfunktionen (siehe Anhang 10.6). Festgelegt wurde dabei die zeitliche Lage beider Kurven zueinander. Außerdem war die resultierende Kurve als physiologische Pulswelle aus den Rohdaten bekannt. Es wurde angenommen, dass die reflektierte Welle bei ihrem Verlauf durch den Gefäßbaum gedämpft wird d.h., dass ihre Amplitude kleiner als die der primär ausgeworfenen Welle ist und, dass die Welle breiter verläuft. Die Vermutung des Versuchs war, dass es für alle Patienten ähnliche Faktoren gibt, die ein Muster zwischen den Gleichungen der Gaußkurven für die Oberarmpulswelle und die aortale Pulswelle ergeben. Die Vermutung konnte nicht bestätigt werden, denn die Modellierung ging häufig an ihre Grenzen d.h. die Gaußkurven wurden an die äußeren Kanten der resultierenden Pulswelle gelegt oder waren in ihrer Amplitude so klein oder so groß wie es im Rahmen der Vorgaben möglich gewesen wäre (siehe Abbildung 10.16 auf S.182 rechts oben). Die Kurvenformen wurden durch zu viele Zwangsbedingungen derart festgelegt, dass keine adäquate Anpassung an die wahre Kurvenform mehr möglich war. Zu wenige Zwangsbedingungen führten hingegen dazu, dass beispielsweise die reflektierte Welle zeitlich früher auftrat oder die Amplitude der Welle größer war, als die der hinlaufenden Welle. Häufig wurde auch die Aortenklappen-Inzisur vom Algorithmus fälschlicherweise als Maximum der reflektierten Welle erkannt. Das Phänomen der Wellenreflexion verbirgt sich bei diesen auf 75 Herzschläge normierten Pulswellen meist innerhalb der ersten 0,35 s, während die zweite Erhöhung (durch die Klappeninzisur) danach auftritt. Auch der Ansatz, die Optimierung nur in der systolischen Phase der aufgenommenen Pulswelle durchzuführen brachte keinen Erfolg. Hinzu kommt, dass viele für dieses Modell getroffene Annahmen nur sehr wenig physiologischen Hintergrund haben. Die Form von primär ausgeworfener

Pulswelle und reflektierter Pulswelle als Gaußkurvenform anzunehmen, war lediglich ein letztendlich untauglicher Versuch. Auch die berechneten Ergebnisse für die PWV aus den aortalen Pulswellen heraus waren mithilfe dieses Modells nicht zufriedenstellend. Ein mathematischer Zusammenhang zwischen den gewählten Parametern der Oberarm-PW und der zugehörigen aortalen-PW konnte nicht hergestellt werden. Demnach ist es über diesen Ansatz auch nicht möglich, eine allgemeine ÜF für alle Patienten durch Mittelung aller Zusammenhänge zu finden. Diese Vorbetrachtungen führten zum Entschluss, dass die Realisierung der ÜF als mathematische Beziehung im Frequenzbereich realisiert werden sollte, da dieses Verfahren als einziges bereits erfolgreich und ausreichend in der Literatur dokumentiert wurde. Die Berechnung der entsprechenden Funktion aus den Klinikmessdaten wird nun beschrieben.

6.4.2 ÜF im Frequenzbereich

Die Entwicklung der ÜF erfolgt ausgehend von den Vorschlägen von Karamanoglu 1993 [69, S. 161] zur Berechnung einer ÜF über eine Fourieranalyse von gleichzeitig am Oberarm und in der Aorta ascendens aufgezeichneten Pulswellen.

Es wurde eine Fouriertransformation der Einzelkurven durchgeführt. Wie bereits Karamanoglu et al. 1990 beschrieb, wurde eine entsprechende ÜF anhand der Systemtheorie gebildet. Die Pulswelle bewegt sich durch den Gefäßbaum zwischen Aorta und Oberarm, was in diesem Fall das lineare, zeitinvariante System darstellt. Die Bildung der ÜF wird den theoretischen Grundlagen folgend durch die Bildung des Quotienten zwischen der Transformation der brachialen PW als Ausgangssignal des Systems und der Transformation der aortalen PW als Eingangssignal durchgeführt (siehe Formel 3.2 auf S. 44).

Im Anschluss an die Vorverarbeitung liegen die gleichzeitig aufgezeichneten Pulswellen vom Oberarm und aus der Aorta ascendens als Vektoren gleicher Länge mit zugeordnetem Zeitvektor gleicher Grundfrequenz (75 Schläge pro Minute) vor.

Die Frequenzzersetzung erfolgt mittels diskreter Fouriertransformation (DFT). Die Transformation wandelt eine endliche Anzahl äquidistanter Abtastwerte N in eine gleichlange Sequenz komplexer Werte im Frequenzbereich um. Hiermit werden die Pulswellen in ihre Vielfachen von Sinus- und Cosinuswellen zerlegt. Die normierten Pulswellen besitzen eine Grundfrequenz von 1,25 Hz, wodurch die zerlegten Wellen jeweils Vielfachen dieser Grundfrequenz entsprechen.

$$X_k = \sum_{n=1}^N x_n e^{-i \frac{2\pi k n}{N}} \quad \text{Formel 6.1}$$

mit X_k =Werte im Frequenzbereich, x_n = Werte im Zeitbereich, N = Länge des Vektors, k und n = Index des jeweiligen Wertes und $e^{-i \frac{2\pi k n}{N}} = \cos \frac{2\pi k n}{N} - i * \sin \frac{2\pi k n}{N}$

Zur effizienten Berechnung der DFT steht in *MATLAB*® ein Algorithmus zur Verfügung, der eine schnelle Fouriertransformation ermöglicht. Die Funktion *fft* nutzt Symmetrien zur Berechnung des

Frequenzspektrums. Hierbei werden bereits berechnete Zwischenergebnisse wiederverwendet, wodurch Rechenoperationen eingespart werden können. Als Ergebnis ergibt sich in *MATLAB*® ein zweiseitiges Frequenzspektrum mit der Gesamtlänge des Ursprungssignals. Der Frequenzabstand Δf in Hertz zwischen zwei benachbarten Werten des Spektrums ergibt sich aus dem Zeitabstand Δt zwischen zwei benachbarten Abtastwerten im Zeitbereich und der Signallänge N :

$$\Delta f = \frac{1}{\Delta t * N} \quad \text{Formel 6.2}$$

Gemäß des Abtasttheorems, wonach das Signal mindestens mit der doppelten höchstens im Signals vorkommenden Frequenz abgetastet worden sein muss, ergibt sich die höchste Signalfrequenz zu:

$$\frac{\Delta f * N}{2} = f_{max} \quad \text{Formel 6.3}$$

Im von *MATLAB*® berechneten zweiseitigen Spektrum entspricht der erste Wert dem Gleichanteil des Signals. Daran schließt sich das positive Frequenzspektrum bis zur Maximalfrequenz f_{max} an. Dann kommt es zum Frequenzsprung auf $-f_{max} + \Delta f$ und das negative Frequenzspektrum schließt sich an. Abbildung 6.7 zeigt ein typisches Amplitudenspektrum einer vorverarbeiteten Pulswelle vom Oberarm. Die Spektren der aortalen Pulswellen unterscheiden sich nur geringfügig. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Frequenzen bis etwa $25 * \Delta f$ das Signal bestimmen.

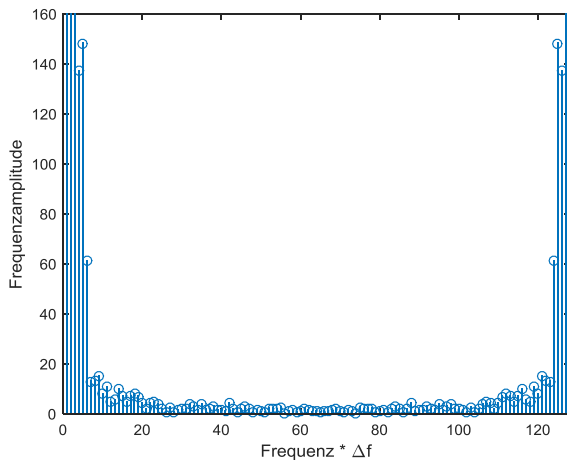


Abbildung 6.7 Exemplarisches Amplitudenfrequenzspektrum einer Oberarmpulswelle

Zur Bildung der ÜF werden dennoch zunächst alle berechneten Frequenzen mit einbezogen. Die individuellen ÜF aller 29 brauchbaren Patientendaten aus 6.3.4, genannt UEF_i , werden berechnet:

$$UEF_i = \frac{fft(Oberarm-PW)}{fft(Aortale-PW)} \quad \text{Formel 6.4}$$

In *MATLAB*® ist es nicht ohne weiteres möglich mehrere individuelle ÜF zu mitteln. Hierzu müssen zunächst die Betragsvektoren und Phasenvektoren der individuellen patientenspezifischen ÜF gebildet werden. Diese können nun wertweise gemittelt werden. Es entstehen der Betragsvektor und der Phasenvektor der allgemeinen ÜF. Dieser kann nun durch Verknüpfung Beider als Real- und

Imaginärteile wieder in die arithmetische Form zurück gerechnet werden, woraus sich ein komplexer Vektor der Ursprungslänge N ergibt. Auf diese Weise liegt schließlich die in dieser Arbeit weiter verwendete allgemeine ÜF des ausgewählten Patientenkollektivs vor. Das Ablaufdiagramm aus Abbildung 6.2 von S. 87 ist damit abgearbeitet. Die ÜF kann nun als Teil der Ablaufroutine aus Abbildung 6.3 verwendet werden.

6.4.3 Anwendung der ÜF zur Rekonstruktion von aortalen Pulswellen

Zur Anwendung der ÜF muss zunächst der Datensatz einer Oberarm-PW mit zugeordneten gemessenen Blutdruckwerten ausgewählt werden. Auf den Datensatz wird die komplette weiter oben beschriebene Vorverarbeitung angewendet. Es liegt schließlich eine auf 75 Schläge normierte und auf die gemessenen Blutdruckwerte skalierte mittlere Oberarm-PW der Versuchsperson vor. Diese wird nun mittels fft -Funktion in den Frequenzbereich transformiert. Mithilfe der vorliegenden UEF_i kann nun durch umstellen von Formel 6.1 die aortale Pulswelle im Frequenzbereich berechnet werden. Diese Pulswelle wird mittels inverser diskreter Fouriertransformation (schnelle Funktion ifft in $\text{MATLAB}^{\text{®}}$) zurück in den Zeitbereich transformiert:

$$x_n = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} X_k e^{i \frac{2\pi k n}{N}} \quad \text{Formel 6.5}$$

Die berechnete rekonstruierte aortale Pulswelle im Zeitbereich kann als realer Vektor dargestellt werden. Abbildung 6.8 zeigt eine mittels ÜF rekonstruierte aortale Pulswelle.

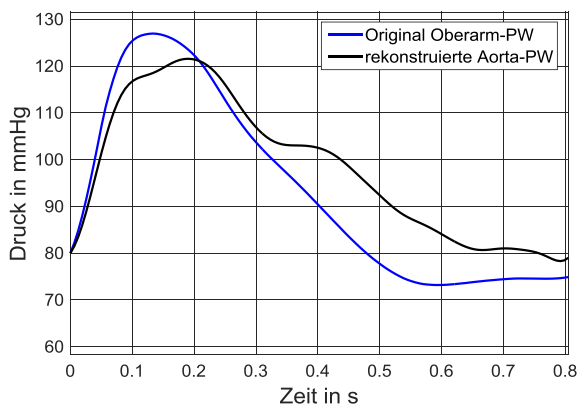


Abbildung 6.8 Beispiel einer rekonstruierten PW eines Patienten aus einer neu am Oberarm aufgezeichneten PW

Im Bereich bis 0,3 s, welcher in etwa der Systolendauer entspricht, lassen sich zwei Grundwellen ausmachen. Danach kommt es zu einer weiteren Anstiegsänderung, welche den Schluss der Aortenklappe darstellen kann. Die charakteristischen Formveränderungen der PW vom Oberarm hin zu einer aortalen Pulswelle werden durch die Anwendung der ÜF abgebildet. Die berechnete aortale Pulswelle wird mit dem gemessenen mittleren arteriellen Druck am Oberarm kalibriert, was rechnerisch einer Reskalierung entsprechend den Erläuterungen aus Kapitel 6.3.2 entspricht. Die Amplituden können meist nicht ausschließlich durch die Anwendung der ÜF sinnvoll rekonstruiert

werden. Eine Verifizierung der berechneten Kurvenformen anhand der im Herzkatheterlabor aufgezeichneten PW erfolgt im nächsten Teil der Arbeit (siehe Kapitel 7.2 in Abbildung 7.2).

6.5 Berechnung der Gefäßsteifigkeitsparameter

6.5.1 Windkesselmodell zur Berechnung des aortalen Quellflusses

Zur Berechnung der Gefäßsteifigkeitsparameter muss die Form der rekonstruierten aortalen Pulswelle weiter analysiert werden. Es erfolgt eine PWA mit dem Ziel die Pulswelle in ihre Hauptanteile zu zerlegen oder auf andere Weise die charakteristischen Punkte der PW zu identifizieren. Eine Möglichkeit zur modellbasierten Zerlegung der aortalen Pulswelle ist die *Wave Separation Analysis* (WSA), die auf der spektralen Zerlegung der Druckkurve und der Flusskurve an einem Punkt im Gefäßsystem basiert. An jeder Verzweigung im Gefäßbaum ändert sich der Wellenwiderstand Z für die ankommenden Druck- und Flusswellen. Sowohl die Druckpulswellen als auch die Flusspulswellen setzen sich aus hin- und rücklaufenden Wellenanteilen zusammen. Über den Betrag des Wellenwiderstands Z , der charakteristischen Impedanz Z_c , lässt sich eine Beziehung zwischen Druck und Fluss an allen Punkten im Gefäßbaum herstellen (siehe Kapitel 3.5.2). Die WSA macht sich dies zu Nutze.

Hierzu ist das Vorliegen einer der Druckkurve zugeordneten aortalen Quellflusskurve erforderlich. Zur Berechnung der Flusskurve kann der *ARC-Solver Algorithmus* [92] angewendet werden. Die mithilfe der ÜF berechnete aortale Pulswelle kann als Ausgangsparameter eines auf bestimmte Weise dimensionierten 3-Element-WKM (siehe Abbildung 6.9) der Versuchsperson verstanden werden.

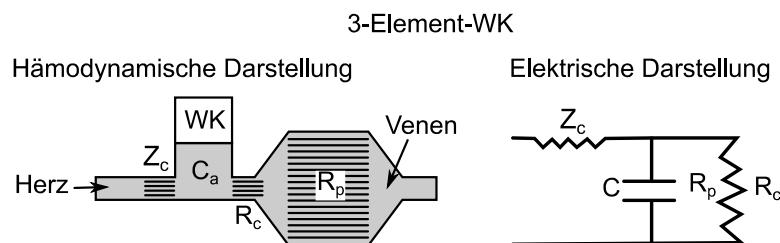


Abbildung 6.9 Veranschaulichung der verwendeten WKM-Parameter, angelehnt an [15, S. 133]

Das Modell bildet die Druck- und Flussverhältnisse in der Aorta der untersuchten Person ab. Es bezeichne:

- $p(t)$...die (zentrale) Druckkurve
- $q(t)$...den aortalen Quellfluss, und
- $x(t)$...den peripheren aortalen Fluss

Weiterhin bezeichne

- R_p ...den peripheren Widerstand
- R_c ...den effektiven arteriellen Widerstand, und
- C_a ...die arterielle Dehnbarkeit

Die Ausarbeitung mit ihren Erläuterungen basiert auf Hametner et al. 2013 [92]. Die Modellgleichungen wurden in Kooperation mit Dr. Karsten Tabelow (Weierstrass-Institut Berlin) weiter interpretiert und umgesetzt. Die konkrete Herleitung der Gleichungen und ihrer Lösungen wird im Anhang 0 ab S. 183 erläutert.

Das Modell ist der Mittelpunkt einer Programmroutine WKM, welche zur Umsetzung des Moduls „Berechnung der aortalen Flusskurve“ aus dem Ablaufdiagramm in Abbildung 6.3. von S.87 dient. Die Parameter R_p , C_a und R_c werden beim Ablauf der Routine individuell innerhalb eines physiologischen Bereichs variiert und optimiert. Der Ablauf ist in der folgenden Abbildung 6.10 vereinfacht dargestellt.

Auf diese Weise wird das vorliegende WKM in der Form dimensioniert, dass die mittels ÜF berechnete aortale Pulswelle als Ausgang korrekt ist. Im Verlauf des Algorithmus wird ein Differenzial-gleichungssystem über einen allgemeinen Lösungsansatz mit den Hilfsgrößen A, B, und C gelöst, dessen Grundlage die folgenden drei Gleichungen zur Beschreibung des WKM bilden:

$$q(t) = R_p \cdot C_a \cdot \dot{x}(t) + x(t) \quad \text{Formel 6.6}$$

$$p(t) = R_c \cdot q(t) + R_p \cdot x(t) \quad \text{Formel 6.7}$$

$$\ddot{x}(t) - \alpha^2 \cdot x(t) = \beta \quad \text{Formel 6.8}$$

Die Pulswellenaufzeichnung am Oberarm und die Anwendung der ÜF auf den untersuchten Datensatz liefert eine aortale Druckkurve, zu der der passende Quellfluss gefunden werden soll. Aus diesem Grund wird im Verlauf der Routine eine Optimierung mit variablen Parameterkombinationen von R_c , R_a und C_a solange durchlaufen, bis sich eine modellierte Druckkurve ergibt, die in der Zeitdauer der Systole, der gemessenen Druckkurve am ähnlichsten ist. Dabei wird eine Kurve $p(t)$ gesucht, die möglichst nahe an den Datenpunkten der, mit der ÜF berechneten, aortalen Pulswelle verläuft. Als Kriterium wird die Methode der kleinsten Quadrate benutzt (*Mean Square Error* MSE) d.h. die Summe der quadratischen Abweichungen der modellierten Pulswelle von den Datenpunkten der mittels ÜF berechneten aortalen Pulswelle wird minimiert.

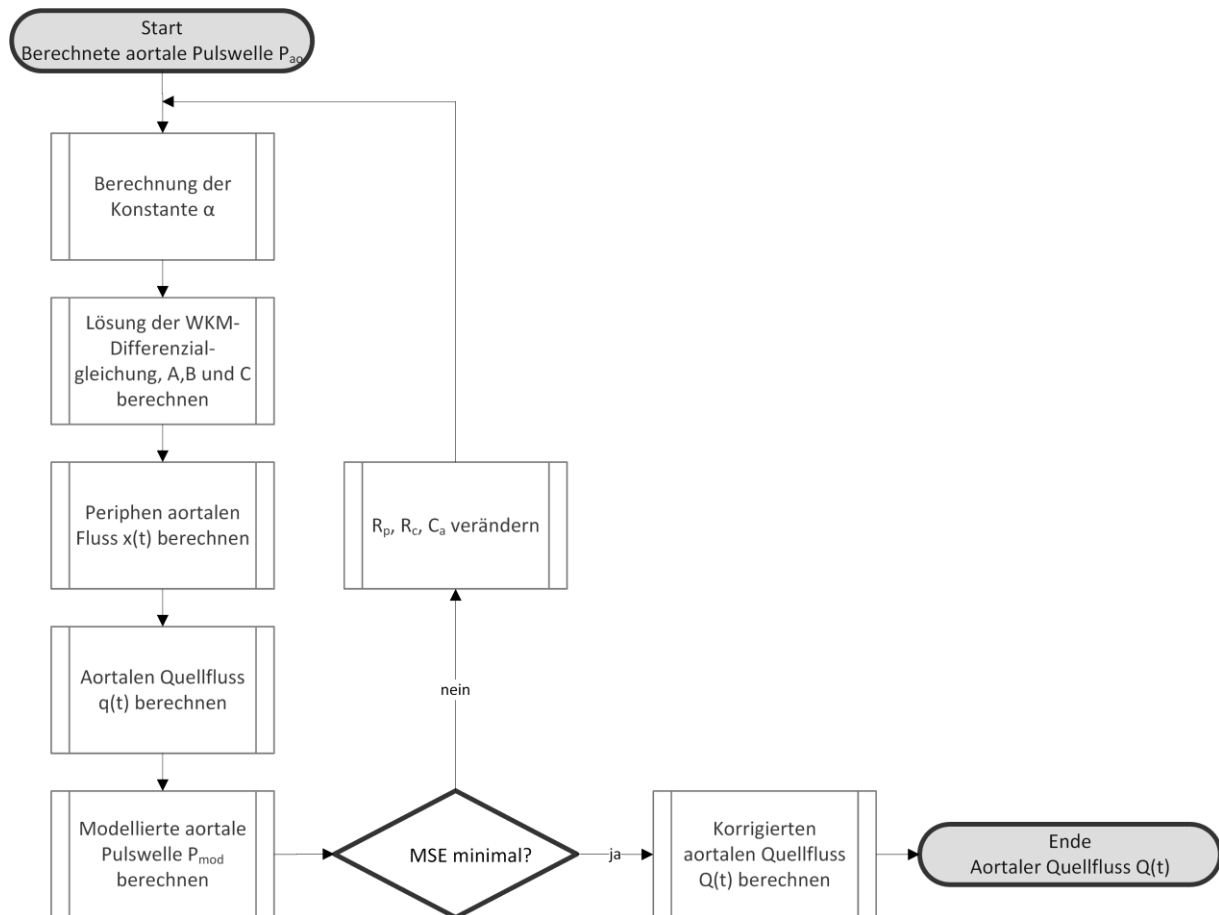


Abbildung 6.10 Ablaufroutine zur WKM-Berechnung der aortalen Flusskurve als Basis für die WSA

In *MATLAB*® kann dies mit einer entsprechenden *objective function* (Funktion *fmincon*) umgesetzt werden, die alle Funktionen solange in einer Schleife aufruft und durchrechnet, bis das Kriterium bestmöglich erreicht wird. Die resultierenden Parameter und die berechnete Druckkurve werden dann durch einsetzen in die Formel 6.6 genutzt, um die zugeordnete aortale Quellflusskurve $q(t)$ zu bestimmen [92]. In der *embedded*-Version der Routine wird für die Optimierung ein sogenannter genetischer Algorithmus verwendet, der in 7.3.2 erläutert wird.

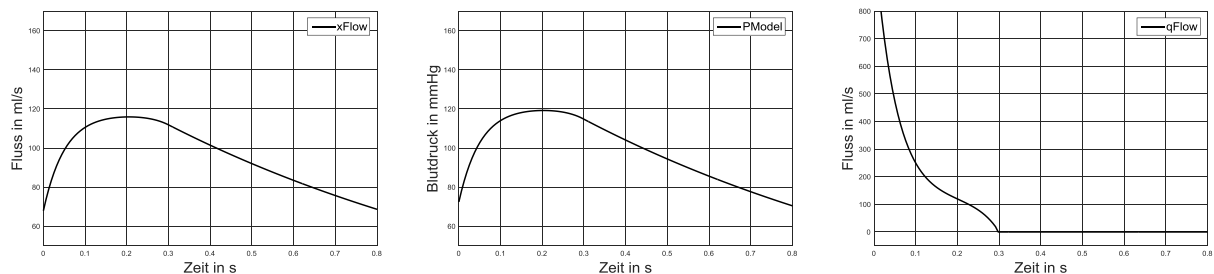


Abbildung 6.11 Von links nach rechts: Modellierter peripherer aortaler Fluss $x(t)$, modellierter aortaler Druck $p(t)$, modellierter aortaler Quellfluss $q(t)$

Der modellierte aortale Quellfluss wird noch durch ein Verzögerungselement zu einer physiologischen Form korrigiert, um das Signal periodisch zu machen (siehe Anhang S. 183). Der Quellfluss kann schließlich zur Wellenseparation genutzt werden.

6.5.2 Anwendung des WKM zur Wellenzerlegung

Das beschriebene Modell wird benutzt, um aufgezeichnete und berechnete aortale Pulswellen in hinlaufende- und rücklaufende Welle zu zerlegen. Hierzu ist die Zuordnung eines über das oben beschriebene Modell berechneten aortalen Quellflusses zur gemessenen Druckkurve notwendig. Aus beiden Kurven lässt sich dann über eine Frequenzanalyse (Druckkurve P_m und Flusskurve Q_m im Frequenzbereich) die komplexe Eingangsimpedanz des Gefäßsystems bestimmen:

$$Z = \frac{P_m}{Q_m} \quad \text{Formel 6.9}$$

Die charakteristische Impedanz Z_c entspricht dem Einfluss des Windkessels der Aorta auf die Druck- und Flussverhältnisse. Z_c ist der Betrag der komplexen Eingangsimpedanz Z im Frequenzbereich. Z_c ist ein skalarer Wert, der aus der Mittelung der Werte für den hämodynamisch besonders interessanten Bereich zwischen 4-10 Hz gebildet wird. Das Einbeziehen höherer Frequenzen verursacht Ungenauigkeiten durch Signalrauschen.

Sowohl die Druckkurve P_m als auch die Flusskurve Q_m lassen sich in eine hin (*f-forward*)- und rücklaufende (*b-backward*) Welle zerlegen. P_m ist Summe aus hinlaufenden Wellen P_f und rücklaufenden Wellen P_b . Das gleiche gilt für den Fluss Q_m :

$$P_m = P_f + P_b \quad \text{Formel 6.10}$$

$$Q_m = Q_f + Q_b \quad \text{Formel 6.11}$$

Die Beziehung zwischen Druck und Fluss kann über Z_c hergestellt werden:

$$P_f = Z_c \cdot Q_f \quad \text{Formel 6.12}$$

$$P_b = -Z_c \cdot Q_b \quad \text{Formel 6.13}$$

Da nur die zusammengesetzten Kurven von Q_m und P_m messbar sind, müssen die Formeln transformiert werden (siehe Anhang 0 ab S. 186), um die gesuchten Wellenanteile in der Pulswelle zu erhalten:

$$P_f = 0,5 \cdot (P_m + Z_c \cdot Q_m) \quad \text{Formel 6.14}$$

$$P_b = 0,5 \cdot (P_m - Z_c \cdot Q_m) \quad \text{Formel 6.15}$$

Die Anwendung des Windkesselmodells inklusive Optimierung für die Parameter R_c , R_a und R_e sowie die anschließende Wellenseparation führt zu einer Wellenzerlegung wie in Abbildung 6.12 veranschaulicht worden ist.

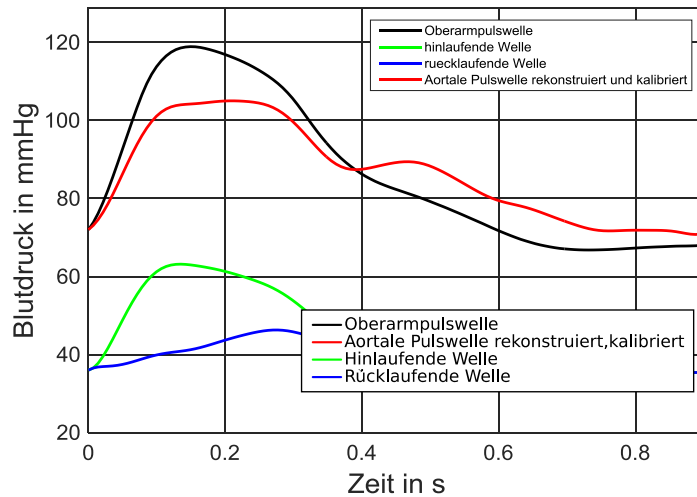


Abbildung 6.12 Beispielhaftes Ergebnis der Anwendung des Windkesselmodells und der Wellenseparation eines Patienten

Die Abbildung 6.12 zeigt, dass bei der Berechnung mit dem beschriebenen Modell im Ergebnis keine der Teilwellen in bestimmten Bereichen allein für die Form der aortalen Pulswelle verantwortlich ist. Die Theorie in Kapitel 2.4 auf S. 31 besagte, dass der systolische Bereich von einer primär ausgeworfenen Welle dominiert wird und die reflektierte Welle an einem bestimmten Punkt in diese einfällt. Die Berechnungen des WKM zeigen jedoch, dass beide Teilwellen über den gesamten Herzzyklus charakteristische Verläufe aufweisen. Die Summe aus beiden Teilwellen ergibt jedoch tatsächlich wieder die Gesamtwellen. Hin- und rücklaufende Welle haben eine Art Grundniveau unter das sie nicht abfallen. Es handelt sich um einen mit jedem Herzschlag periodisch wiederkehrenden Vorgang. Die rücklaufende Welle verschwindet nicht beim Erreichen der Aortenklappe, sondern wird erneut reflektiert. Diese an der Klappe reflektierte Welle durchläuft in Addition mit der neu von Ventrikel ausgeworfenen Welle erneut den Gefäßbaum. Auf diese Weise addieren sich alle Wellen der vorangegangenen Herzzyklen zu dem erwähnten Grundniveau auf. Da im Modell die Periodizität des Herzzyklus für die Berechnungen Berücksichtigung findet, können die Wellenanteile eines einzelnen abgebildeten Herzschlags nicht eindeutig identifiziert werden und vom Grundniveau unterscheiden werden.

6.5.3 Ermittlung von Augmentation und zentralem Blutdruck

Der zentrale Blutdruck lässt sich nach Berechnung der aortalen PW über die ÜF anhand des Maximums und des Minimums der Pulswelle ablesen. Der MAD wird als Mittelwert des Signals berechnet. Zur Berechnung des AugP und des AIx ist die Bestimmung der Punkte P1 und P2 notwendig. Die berechneten Pulswellen aus Abbildung 6.13 zeigen die alterstypischen Veränderungen der Pulswellen. Links ist die PWA einer jüngeren Person mit einer niedrigen Herzfrequenz zu sehen, rechts eine etwas ältere Person mit höherem Puls. Während sich im Beispiel links beide charakteristischen Punkte als zwei Maxima der roten aortalen PW unterscheiden lassen, sind im Beispiel rechts die Punkte anhand der aortalen Welle nicht eindeutig zu identifizieren. Erst über

Anstiegsanalysen der hin- und rücklaufenden Welle wird es zuverlässig möglich die charakteristischen Punkte für verschiedene Pulswellenformen zu bestimmen. Der AugP und der AIX werden dann mithilfe der bereits in Kapitel 3.4 vorgestellten Formeln berechnet.

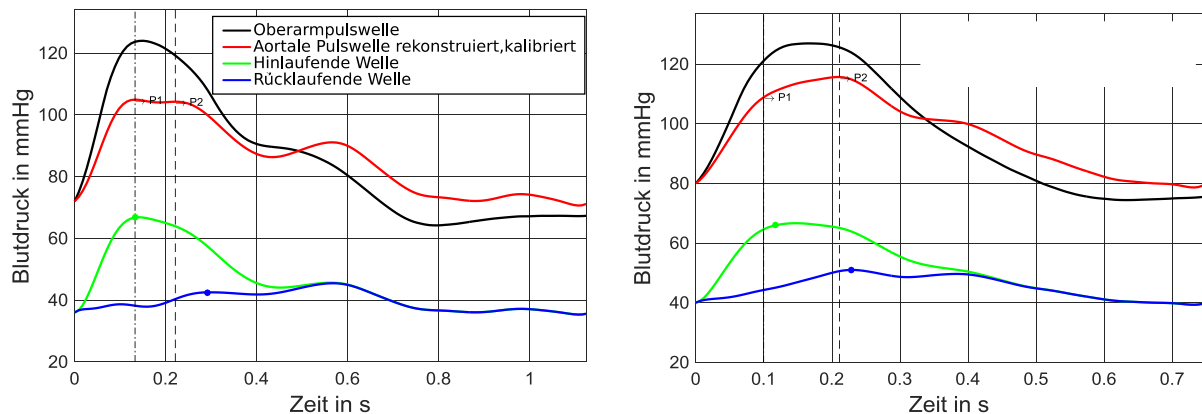


Abbildung 6.13 Zwei Beispiel-PW mit Bestimmung der Punkte P1 und P2 (gestrichelte Linien) sowie der Extrema von hin- und rücklaufender Welle; links Proband 44 Jahre, rechts Proband 65 Jahre

6.5.4 Ermittlung der Pulswellengeschwindigkeit und des biologischen Gefäßalters

Die PWV ergibt sich aus der ermittelten Pulstransitzeit (PTT) und einer zugeordneten Weglänge. Die Pulstransitzeit wird über eine Extremwertanalyse der hin- und rücklaufenden Welle ermittelt. Um den Einfluss der Herzfrequenz auf die Pulstransitzeiten zu eliminieren, wurde die PTT auf 75 Schläge pro Minute normiert (PTT75). Die Form der Pulswelle wird durch den vorhandenen Blutdruck und durch die strukturellen Veränderungen der Gefäßwand beeinflusst. Die Pulsform verändert sich durch beide Einflussfaktoren, weshalb die Auswertung der Form über die Punkte P1 und P2 ebenfalls durch Blutdruck und PWV beeinflusst wird. Bei höherem Blutdruck ist die PWV schneller. Ist die arterielle Steifigkeit zusätzlich erhöht, dann ist die PWV noch größer, als bei einer Vergleichsperson mit dem gleichen Blutdruck und elastischen Gefäßen.

Um die PWV berechnen zu können, ist auch die Festlegung eines zurückgelegten Weges nötig. Da sowohl der Ort der Reflexionen im Gefäßbaum variiert, als auch die Länge der Gefäße sich allein durch die unterschiedliche Körpergröße unterscheidet, muss zur Berechnung des angenommenen Weges auf eine Näherungsformel zurückgegriffen werden, die auf mehreren Annahmen basiert.

Die wahren PTT und PWV sind bei der Entwicklung des Messsystems nicht bekannt, weshalb nach Referenzwerten für gesunde Probanden gesucht wurde. In einer Veröffentlichung im European Heart Journal von P. Boutouyrie et al. 2010 [56, S. 2344] werden Normal- und Referenzwerte für die PWV in bestimmten Altersklassen vorgestellt. Hierfür wurden die Ergebnisse mehrerer Studien durch die Autoren der Metaanalyse neu ausgewertet. Die Daten von 16 867 Personen aus 13 Studienzentren wurden gesammelt. 11 092 Personen von ihnen wiesen keine früheren kardiovaskulären Erkrankungen auf. Es lag kein Diabetes vor und es war keine Behandlung mit blutdrucksenkenden Medikamenten oder Fettstoffwechselmedikamenten erfolgt. Diese Population wurde für die Bildung der Referenzwerte heran gezogen. Jeweils eine Untergruppe von diesen (1455) besaß optimale (< 120/80

mmHg) und normale ($> 120/80$ mmHg und $< 130/85$ mmHg) Blutdrücke. Sie wird für die Deklaration der Normalwerte verwendet.

Tabelle 6.2 Verteilung der PWV in der Referenzpopulation abhängig vom Alter und von der Blutdruckkategorie [56, S. 2344]

Alters- klasse (Jahre)	Blutdruckkategorie				
	Optimal	Normal	Hoch Normal	Grad I Hypertonie	Grad II/III Hypertonie
	PWV in m/s als Median (10-90 Perzentil)				
< 30	6.0 (5.2–7.0)	6.4 (5.7–7.5)	6.7 (5.8–7.9)	7.2 (5.7–9.3)	7.6 (5.9–9.9)
30 – 39	6.5 (5.4–7.9)	6.7 (5.3–8.2)	7.0 (5.5–8.8)	7.2 (5.5–9.3)	7.6 (5.8–11.2)
40 – 49	6.8 (5.8–8.5)	7.4 (6.2–9.0)	7.7 (6.5–9.5)	8.1 (6.8–10.8)	9.2 (7.1–13.2)
50 – 59	7.5 (6.2–9.2)	8.1 (6.7–10.4)	8.4 (7.0–11.3)	9.2 (7.2–12.5)	9.7 (7.4–14.9)
60–69	8.7 (7.0–11.4)	9.3 (7.6–12.2)	9.8 (7.9–13.2)	10.7 (8.4–14.1)	12.0 (8.5–16.5)
≥ 70	10.1 (7.6–13.8)	11.1 (8.6–15.5)	11.2 (8.6–15.8)	2.7 (9.3–16.7)	13.5 (10.3–18.2)

Zur Untersuchung der Fragestellung zur Annahme des Weges für die PWV-Bestimmung erfolgte eine Analyse aller im Verlauf dieser Arbeit untersuchten, verschiedenen Oberarmmessdaten durch die oben beschriebenen Algorithmen (siehe Anhang S.187, Tabelle 10.6). Die Referenzwerte aus Tabelle 6.2 konnten genutzt werden, um eine für die Probanden erwartete PWV (PWV_{ref}), abhängig vom jeweilig gemessenen Blutdruck und vom Probandenalter zu identifizieren. Zwischenwerte wurden dazu für jedes Alter linear interpoliert. Aus der erwarteten PWV und der durch PWA bestimmten PTT75 lässt sich eine für die auf 75 Schläge normierte PWV (pwv_{75}) zugeordnete Weglänge bestimmen.

$$Weg = PWV_{ref} \cdot ptt_{75}$$

Formel 6.16

Für die 59 analysierten Datensätze ergab sich eine mittlere Länge von $0,88 \pm 0,28$ m. In der oben aufgeführten Studie wurden die Werte für die PWV vornehmlich mit *SphygmoCor* und Complior ermittelt (siehe Kapitel 3.6). Die Geräte ermitteln die cf-PWV und in der Studie wurde die Strecke entsprechend einer direkten Messung des Abstandes zwischen Messort am Hals (A. carotis) und Messort an der Leiste (A. femoralis) korrigiert. Weber et al. geben als mittlere Länge für diese Strecke 49 cm vor [63, S. 1627]. Die Theorie der PWA anhand einer Pulswelle basiert auf der Annahme, dass die aortale Welle hinlaufende Anteile und in der Peripherie reflektierte, rücklaufende Wellenanteile enthält. Demnach wurde die doppelte Weglänge von den reflektierten Wellenanteilen zurückgelegt, bis diese erneut in der aortalen Pulswelle messbar ist.

Im Alter zwischen 20 und 70 Jahren sind die Menschen in Deutschland durchschnittlich 174 cm groß [93]. Wird die gesamte Verteilung der Körpergrößen von männlichen und weiblichen Personen ausgewertet, so sind mehr als 69 % der Personen zwischen 158 und 190 cm groß [94]. Für das entwickelte Verfahren wird die doppelte Weglänge von Weber et al. (98 cm) als maximal zurückgelegter Weg bei einer Körpergröße von 190 cm und mehr angenommen. Dies sind 18 cm mehr als die mittlere angenommene Weglänge der vorliegenden Datensätze. Entsprechend wird bei einer

Körpergröße von 160 cm und kleiner eine zurückgelegte Strecke von 62 cm angenommen. Die Strecke für die PWV-Berechnung wird nachfolgend also auf Basis von Abbildung 6.14 ermittelt.

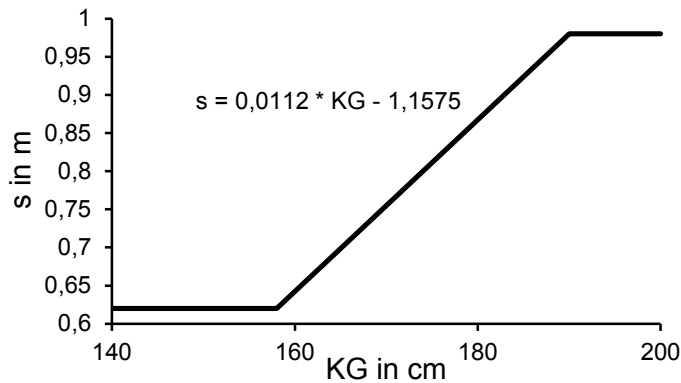


Abbildung 6.14 Festlegung des zurückgelegten Weges anhand der Körpergröße

Für die 59 analysierten Datensätze (siehe Anhang 10.8, Tabelle 10.6 ab S. 187) ergibt sich damit eine mittlere Länge von 0,79 m ($\pm 0,09$ m).

Die Pulswellengeschwindigkeit wird über die Formel:

$$PWV = \frac{s}{ptt75}$$

Formel 6.17

berechnet.

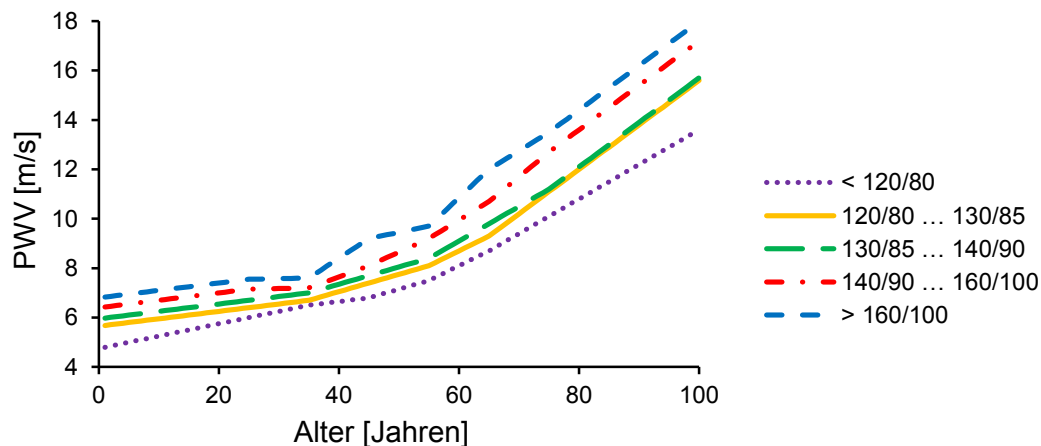


Abbildung 6.15 Referenzwerttabelle zur Bestimmung des Biologischen Gefäßalters und der erwarteten PWV bei bekanntem Alter und Blutdruck

Anschließend kann der erhaltene Wert erneut in den, dem gemessenen Blutdruck des Probanden entsprechenden Verlauf aus Abbildung 6.15, eingesetzt werden, um das Biologische Gefäßalter der Person zu ermitteln. Liegt der Wert unter der Referenzkurve, ist das Gefäßalter entsprechend jünger als das wahre Alter zu bewerten. Ist der Wert über der Altersreferenz, wird durch Projektion des Messwerts auf das Alter ein höheres Gefäßalter prognostiziert.

Die Anwendung der oben beschriebenen Algorithmen führt zu einer Lösung der gestellten Anforderung, die Gefäßsteifigkeitsparameter anhand der Pulswellenform der berechneten aortalen

Pulswelle zu bestimmen. Die Funktionalität und Qualität der Berechnung soll mit den in den folgenden Kapiteln beschriebenen Untersuchungen sichergestellt werden.

6.6 Robustheit des Verfahrens

6.6.1 Ziel und Planung der Untersuchung

Das WKM ist im Rahmen dieser Arbeit in *MATLAB*® implementiert worden und auch die Robustheitsanalyse ist mithilfe dieses Programms erfolgt. In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Analyse aus Müller 2017 [95] zusammenfassend beschrieben und vorgestellt.

Das vorliegende Modell zur Berechnung der Gefäßsteifigkeitsparameter aus einer aufgezeichneten Oberarmpulswelle sollte auf Robustheit untersucht werden. Ein robustes Verfahren reagiert unempfindlich auf Abweichung von Modellparametern in Hinblick auf das berechnete Ergebnis. Der jeweilige Einfluss einer Variation einzelner Parameter im Windkesselmodell auf die daraus resultierende Berechnung der Gefäßsteifigkeitsparameter sollte systematisch analysiert werden. Veränderungen der Eingangsparameter haben eine Auswirkung auf die Zerlegung der zentralen Pulswelle in die beiden Teilwellen.

Es sollte außerdem überprüft werden, ob die Grenzen für die Optimierung korrekt festgelegt wurden, um auf diese Weise die zielführende Dimensionierung der Parameter sicher zu stellen. Die Parameter sollen in der Berechnung als Ausgang des WKM Ergebnisse im Rahmen eines physiologischen Lösungsraums liefern. Ungünstige Parameterkombinationen wurden durch eine systematische Untersuchung identifiziert und die Wertebereiche für die Parameter konnten auf diese Weise optimiert werden. Zweifel an der korrekten Dimensionierung der WKM-Parameter waren durch von der Literatur abweichende Kurvenformen der Einzelpulswellen vor der Robustheitsuntersuchung begründet (siehe Abbildung 6.16 und Abbildung 6.17).

Die rücklaufende Welle hatte zu Beginn der Systole einen negativen Anstieg. Bei einigen Probanden verlief der berechnete Druck sogar im negativen Bereich. Bei einigen Testdatensätzen kam es auch dazu, dass die primäre, hinlaufende Wellenamplitude größer war, als die berechnete Amplitude der resultierenden Pulswelle.

Da die Extrema der zerlegten Wellen im Rahmen der PWA für die Berechnung der Augmentation genutzt werden sollten, war es Ziel der Untersuchung die beobachteten Phänomene systematisch zu untersuchen. Hierzu wurden 20 Testdatensätze aus einer Datenerhebung mit 20 freiwilligen Probanden zur Verfügung gestellt. Die Rohdaten konnten retrospektiv beliebig oft erneut ausgewertet werden. Die Daten wurden analog zu den Empfehlungen zur Blutdruckmessung erhoben. Die Probanden befanden sich in Ruhe und es wurde die passende Manschettengröße am linken Arm benutzt. Eine Übersicht der Probandenparameter befindet sich im Anhang in Tabelle 10.7.

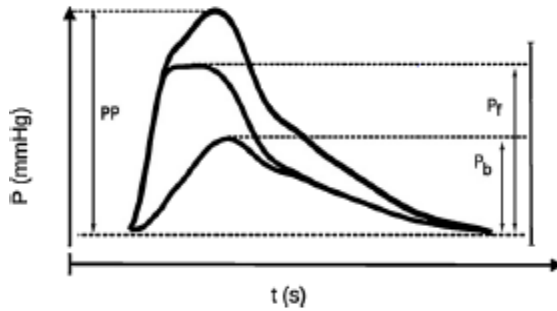


Abbildung 6.16 Ergebnisse aus Hametner 2013 [92]

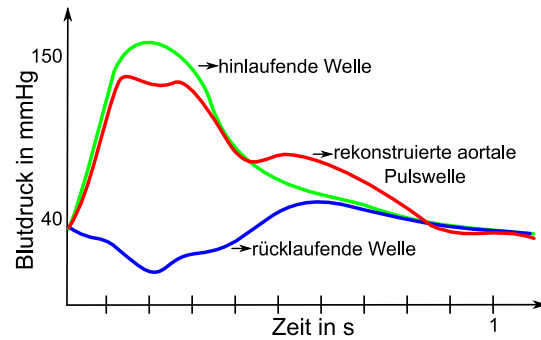


Abbildung 6.17 WSA nach WKM vor der Neudimensionierung der Parameter;

Für die Robustheitsuntersuchung sind die in Tabelle 6.3 dargestellten Eingangsparameter des Modells relevant. Die Parameter wurden im Verlauf der oben beschriebenen Verfahrensentwicklung für die Optimierung im physiologischen Bereich dimensioniert.

Tabelle 6.3 Dimensionierung des WKM zu Beginn der Robustheitsuntersuchung

Parameter	Anfangswert		
ts [s]	0,2667		
Vs [ml]	85		
Parameter	Initialwert	Untere Grenze	Obere Grenze
Rc [$\frac{mmHg \cdot s}{cm^3}$]	0,015	0,005	0,03
Rp [$\frac{mmHg \cdot s}{cm^3}$]	0,8	0,5	2
Ca [$\frac{cm^3}{mmHg}$]	1	0,8	1,2

Die Systolendauer ts und das Schlagvolumen Vs waren zu Beginn der Untersuchung auf einen festen Wert gelegt. Sie wurden nicht patientenabhängig variiert. Das Zeitverhältnis von Systole zu Diastole beträgt in Ruhe 1/3 : 2/3 [96, S. 2]. Die der Analyse zu Grunde liegenden Testmessungen wurden in Ruhe durchgeführt und die Pulswellen sind auf 75 Schläge normiert (0,8 s), wodurch sich der Wert ergibt.

Das Schlagvolumen ist die Menge Blut, die mit jedem Herzschlag aus dem linken Ventrikel in die Aorta ausgeworfen wird. Es kann laut Literatur zwischen 50 und 120 ml groß sein [95, S. 24]. In der Berechnung des patientenspezifischen WKM besteht die Möglichkeit Vs mithilfe des aortalen MAD, sowie dem peripheren Widerstand Rp und der Diastolendauer td zu berechnen:

$$Vs = \frac{MAD}{Rp} \cdot td$$

Formel 6.18

In Voruntersuchungen bestand allerdings das Problem, dass Vs dann zu große oder zu kleine unphysiologische Werte annahm. Aus diesem Grund wurde dem Modell zunächst ein über viele Testmessungen gemitteltes Vs von 85 ml aufgezwungen. Ein Ziel der Robustheitsuntersuchung war es demnach auch, die Ursache für die unphysiologische Berechnung von Vs zu finden. Hierfür sollte

die Auswirkung der Veränderung von V_s im physiologischen Bereich und die dynamische, modellabhängige Berechnung untersucht werden.

Die drei Gefäßparameter peripherer Widerstand R_p , arterieller Widerstand R_c und die arterielle Gefäßelastizität C_a ergeben sich aus der Optimierung im Rahmen des WKM. Das WKM benötigte einen Initialwert und jeweils eine untere und obere Grenze in denen die Parameter variiert werden dürfen. Die anfänglichen Grenzen für R_c und R_p stammen aus einer Korrespondenz mit Herrn Hametner (Nachfrage zur Veröffentlichung [92]), wonach R_c „sehr klein“ und R_p „im Bereich 1-2“ $\text{mmHg}\cdot\text{s}/\text{cm}^3$ liegen sollte. C_a soll um $1\text{cm}^3/\text{mmHg}$ variieren.

6.6.2 Kriterien für die Bewertung der Robustheit und der Pulswellenform

Zur Bewertung der Veränderung der Pulswellenform spielen zeitliche Veränderungen charakteristischer Punkte auf den Pulswellen und die Veränderung der ermittelten Extrema bzw. Amplituden eine Rolle. Der maximale Druck der hinlaufenden und der minimale Druck der rücklaufenden Pulswellen werden bestimmt und die Abweichungen zur ursprünglich ermittelten Bezugskurve analysiert.

Die DIN ISO 81060-2 „Nichtinvasive Blutdruckmessgeräte-Teil 2: Klinische Prüfung der automatisierten Bauart“ [97] beinhaltet Vorgaben zur klinischen Prüfung von nichtinvasiven Blutdruckmessgeräten. Sie wird für alle nichtinvasiven, automatischen Blutdruckmessgeräte mit aufblasbarer Manschette verwendet, um die Vergleichbarkeit des jeweiligen Messsystems mit der auskultatorischen, mit dem Stethoskop vom Arzt durchgeführten oder der invasiven Blutdruckmessung nachzuweisen. Dies ist zur Erklärung der Konformität obligatorisch. Die Vergleichbarkeit ist laut Norm dann gegeben, wenn die Standardabweichung der Blutdruckdifferenzen $\leq 8\text{mmHg}$ beträgt. In Anlehnung an die Norm wurde für die Robustheitsuntersuchung als Kriterium festgelegt, dass die Differenz der hinlaufenden und rücklaufenden Welle zur Bezugskurve nur maximal $\pm 4\text{mmHg}$ betragen darf, da sich die aortale PW aus der Addition beider Teilwellen ergibt.

Die PWV eignet sich gut, um zeitliche Veränderungen durch die Parametervariation zu beurteilen. Die US amerikanische Gesellschaft *ARTERY* legt ein Genauigkeitskriterium für die PWV beim Vergleich eines neuen Messegerätes mit dem „Gold-Standard“ *SphygmoCor* bzw. mit einer invasiven Vergleichsmessung fest [98]. Eine mittlere Abweichung der berechneten PWV von $\leq 0,5\text{ m/s}$ gilt als exzellent. Mittlere Abweichungen von $< 1\text{ m/s}$ gelten noch als akzeptabel.

Weitere Kriterien für die Bewertung der Parametervariation hinsichtlich der Modellrobustheit sind charakteristische Formveränderungen der Pulswellen. Die Druck- und Quellflusskurven wurden nur dann als ausreichend gut modelliert betrachtet, wenn sie den qualitativen Verlauf aus Abbildung 6.16 aufwiesen. Zudem wurde als Ausschlusskriterium angesehen, wenn die rücklaufende Welle unter 0mmHg berechnet wurde unter der Annahme, dass dies einem unphysiologischen Unterdruck im Blutgefäß entspräche.

6.6.3 Variation der Parameter

Als Erstes wurde der Einfluss der Systolendauer als Auswurfzeit t_s des linken Ventrikels untersucht. Der Zeitpunkt t_s ist der Zeitpunkt, der im Modell als Schluss der Aortenklappe definiert ist. Ab diesem Zeitpunkt ist der aortale Quellfluss null. Im Vorfeld der Untersuchung wurde recherchiert, dass bei Erhöhung der Herzfrequenz die Systolendauer in etwa gleich bleibt ($t_s = 0,3 \pm 0,03$ s) und sich fast ausschließlich die Dauer der Diastole bis zu einem Verhältnis 3/5 Systole zu 2/5 Diastole verkürzt [96, S. 2, 99, S. 1611] [96, S. 2]. Die Systolenzeit t_s wurde daraufhin in einem Bereich von 0,27...0,33 s variiert und der Einfluss auf das Endergebnis wurde untersucht. Es ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede bei der Auswertung der Blutdrücke und der PWV. Deshalb wird die Systolendauer t_s zur Vereinfachung der Modellberechnungen auf $t_s = 300$ ms festgelegt. Dies kann auch so vereinfacht festgelegt werden, wenn das Modell mit der gemessenen wahren Herzfrequenz der untersuchten Personen dimensioniert wird, anstatt das Modell auf 75 Schläge/ Minute zu normieren. Die Normierung war für die Berechnung der ÜF wichtig, für die Pulswellenanalyse ist jedoch zur Berechnung der PTT die originale HF ausschlaggebend.

Das Schlagvolumen t_s ist eingangs der Untersuchung auf 85 ml festgelegt. Wenn das Schlagvolumen für die 20 Probanden berechnet wird, ergeben sich nahezu keine Unterschiede bei der Berechnung der Pulswellenamplituden und der PWV. Auch wenn das festgelegte Schlagvolumen im physiologischen Bereich von 50...120 ml variiert wird, bleiben die Ergebnisse der Berechnungen robust und alle festgelegten Kriterien werden eingehalten. Wird das Schlagvolumen V_s erhöht, so wird gleichzeitig ein geringerer peripherer Widerstand vom Modell berechnet und die Gefäßelastizität C_a nimmt zu.

Da zum arteriellen Gefäßwiderstand R_c keine Informationen vorlagen, außer, dass dieser „sehr klein“ sein soll, wurden hier Parametervariationen in einem größeren Bereich durchgeführt. Die obere und untere Grenze wurde jeweils angepasst. Den Einfluss auf das Endergebnis zeigt Abbildung 6.18.

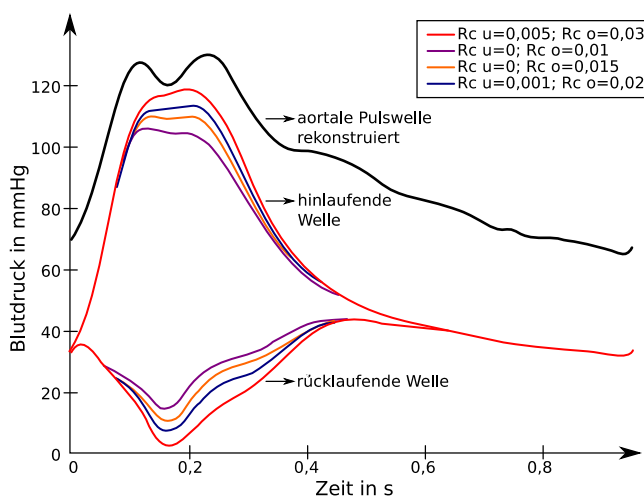


Abbildung 6.18 Variieren von R_c im Bereich $u = 0...0,005$ mmHg·s/cm³; $o = 0,01...0,03$ mmHg·s/cm³

Es ist ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem gewählten Wertebereich und den Amplituden der Pulswellen zu erkennen. Ein kleiner gewähltes R_c bewirkt flacher werdende Teilwellen. Mit kleineren Werten für R_c lässt sich also einer negativen, rücklaufenden Pulswelle sowie einer über die resultierende Pulswelle hinauslaufenden, hinlaufenden Pulswelle entgegenwirken. Der Wertebereich für den arteriellen Gefäßwiderstand wurde als eines der Resultate der Untersuchung für die Optimierungsfunktion stark herabgesetzt (siehe Tabelle 6.4 auf der Folgeseite mit den neu dimensionierten Parametern).

Mit dem neu festgelegten Wertebereich für R_c wurde die Robustheitsuntersuchung für die anderen Parameter wiederholt bzw. fortgesetzt. Das berechnete Schlagvolumen wurde durch kleinere R_c im Mittel etwas größer, überschritt jedoch weiterhin die physiologischen Grenzen, wodurch zunächst der Wert von 85 ml beibehalten wurde. Der Parameter t_s blieb robust.

Laut Recherche kann Ca Werte zwischen $0,5...1,3 \text{ cm}^3/\text{mmHg}$ annehmen, weshalb für die Robustheitsuntersuchung in diesem Bereich variiert wurde. Im Vergleich zur Bezugskurve wurden alle Kriterien bzgl. der Robustheit auch für den erweiterten Parameterwertebereich eingehalten. Der Parameter wird für die Auslegung des Modells nachfolgend mit dem erweiterten Bereich definiert (siehe Tabelle 6.4). Während das Variieren des Wertebereichs für den peripheren Gefäßwiderstand R_p vor Anpassung der Parameter R_c und Ca keinen Einfluss auf die berechneten Teilwellen hatte, ergibt sich nach Anpassung der Wertebereiche doch eine Änderung (siehe Abbildung 6.19).

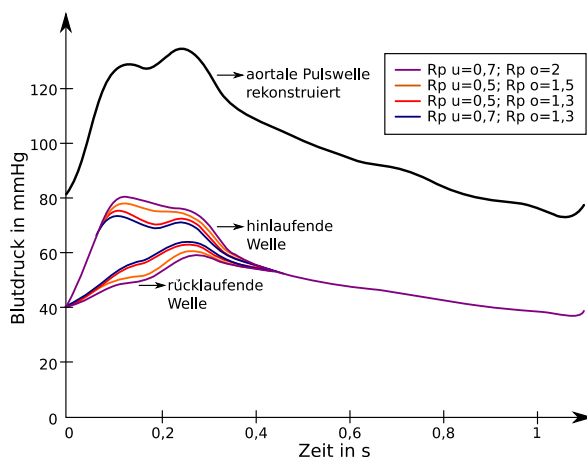


Abbildung 6.19 Variieren von R_p im Bereich $u = 0,5...0,7 \text{ mmHg} \cdot \text{s}/\text{cm}^3$; $o = 1,3...2 \text{ mmHg} \cdot \text{s}/\text{cm}^3$ mit neu dimensionierten R_c und Ca , V_s konstant

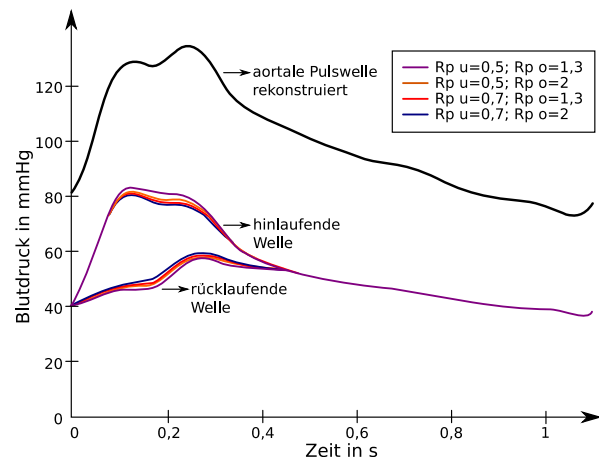


Abbildung 6.20 Variieren von R_p im Bereich $u = 0,5...0,7 \text{ mmHg} \cdot \text{s}/\text{cm}^3$; $o = 1,3...2 \text{ mmHg} \cdot \text{s}/\text{cm}^3$ mit neu dimensionierten R_c und Ca , V_s berechnet

Der periphere Widerstand R_p kann laut Literatur in einem Bereich von $0,5...1,3 \text{ mmHg} \cdot \text{s}/\text{cm}^3$ variieren. In diesem Bereich ergaben sich jedoch im Verlauf der Untersuchung unphysiologische Formen des für die Optimierung berechneten Druckverlaufs. Abbildung 6.21 zeigt das Abknicken der Druckverläufe.

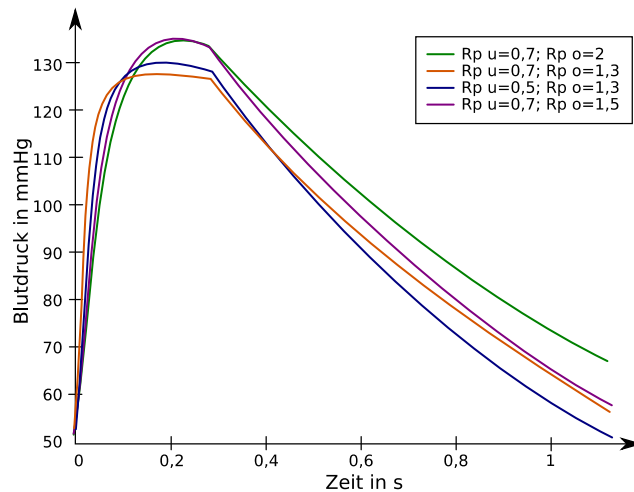


Abbildung 6.21 Modellierte Druckkurve beim Variieren von R_p im Bereich $u = 0,5 \dots 0,7 \text{ mmHg} \cdot \text{s}/\text{cm}^3$; $o = 1,3 \dots 2 \text{ mmHg} \cdot \text{s}/\text{cm}^3$ mit angepasstem R_c , Ca und fest eingestelltem Schlagvolumen von 85 ml

Ein Lösungsansatz war die erneute Untersuchung der Auswirkung des berechneten Schlagvolumens nach Formel 6.18. Tatsächlich ist die Abweichung der berechneten Pulswellen während der Parametervariation geringer, wenn das Schlagvolumen im Verlauf der Optimierung berechnet wird, wie Abbildung 6.20 zeigt. Auch das Abknicken der Druckkurven wird durch die dynamische Berechnung von V_s behoben. Die Anpassung aller Windkesselparameter führt zudem dazu, dass sich das Schlagvolumen bei den 20 verwendeten Testdatensätzen nun im physiologischen Bereich bewegt (77,4-110,9 ml; Mittelwert 92 ml), was für eine nun korrekte Dimensionierung der Parameter spricht. Die als Ergebnis der Robustheitsuntersuchung neu dimensionierten Parameter zeigt Tabelle 6.4.

Tabelle 6.4 Dimensionierung des WKM am Ende der Robustheitsuntersuchung

Parameter	Anfangswert		
t_s [s]	0,3		
V_s [ml]	$\frac{MAD}{R_p} \cdot t_s$		
Parameter	Initialwert	Untere Grenze	Obere Grenze
R_c [$\frac{\text{mmHg} \cdot \text{s}}{\text{cm}^3}$]	0,005	0	0,01
R_p [$\frac{\text{mmHg} \cdot \text{s}}{\text{cm}^3}$]	0,9	0,5	1,3
Ca [$\frac{\text{cm}^3}{\text{mmHg}}$]	0,9	0,5	1,3

6.6.4 Auswertung und Interpretation

Alles in allem führen die Anpassungen der Modellparameter zu einer der Literatur entsprechenden Zerlegung der durch die neu entwickelte ÜF berechneten aortalen Pulswelle, wie Abbildung 6.22 im Vergleich zu Abbildung 6.16 zeigt.

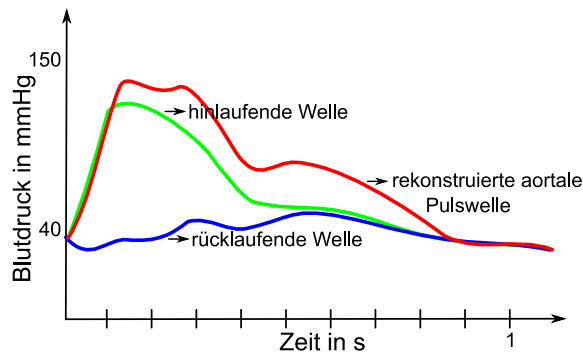


Abbildung 6.22 Beispielhaftes Ergebnis eines Testdatensatzes des neu dimensionierten WKM und WSA

Das „Überschwingen“ der zerlegten Wellen unter 0 mmHg bzw. über die resultierende Pulswelle hinaus wurde behoben. Das Schlagvolumen befindet sich nun bei Berechnung im physiologischen Bereich. Die Pulswelle mit der wahren Herzfrequenz der untersuchten Person kann statt der auf 75 Schläge normierten Pulswelle verwendet werden, da das Modell nun robust gegenüber Änderungen von t_s ist. Die Ergebnisse des Modells sind bei Variation eines einzelnen Parameters im definierten Wertebereich robust und überschreiten die zu Beginn der Untersuchung festgelegten Kriterien mit den neu dimensionierten Parametern bei den untersuchten Testdatensätzen nicht. Die Modellparameter beeinflussen die Amplituden der berechneten Wellen mehr als die zeitliche Verschiebung. Dies spricht auch dafür, dass die charakteristischen Punkte P1 und P2 für die PWV-Berechnung reproduzierbar ermittelt werden können. Dies wurde neben der reproduzierbaren Ermittlung der anderen Gefäßsteifigkeitsparameter ebenfalls untersucht und wird im nächsten Kapitel dokumentiert.

6.7 Wiederholbarkeit der Parameterberechnung

6.7.1 Ziel und Ablauf der Untersuchung zur Wiederholbarkeit

Auch die nachfolgend dokumentierte Analyse ist im Rahmen der Abschlussarbeit von Müller 2017 [95] entstanden. Zur Beurteilung der Genauigkeit eines Messverfahrens wird unter anderem die Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit innerhalb einer Mess-System-Analyse untersucht. Die Wiederholbarkeit wird bewertet, indem die gleiche Prüfgröße unter gleichen Bedingungen mehrmals hintereinander mit dem gleichen Messsystem bestimmt wird. Bei der Reproduzierbarkeit wird dagegen je eine Messbedingung beispielsweise der Prüfer oder das Messgerät verändert [100]. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Wiederholbarkeit der Messung bzw. die Reproduzierbarkeit des Messergebnisses des Messsystems an mehreren Tagen zu bestimmen.

Das oben beschriebene Messsystem und Auswerteverfahren wird zur Aufnahme der Messdaten und deren Auswertung verwendet. Die Untersuchung wurde an 9 freiwilligen Probanden im Alter von 25-62 Jahren durchgeführt. Vor der Untersuchung wurden die Oberarmumfänge gemessen, um die korrekte Manschettengröße zu bestimmen. Die Probanden gaben keine Vorerkrankungen an. An 10

Tagen im Zeitraum von 12 Tagen wurden 9 Probanden mit jeweils 3 aufeinanderfolgenden Messungen (mit jeweils 2 Minuten Pause) mit dem entwickelten Verfahren im Sitzen in Ruhe untersucht. Da der Blutdruck natürlichen circadianen Schwankungen unterliegt, wurden die Messungen jeweils zur gleichen Uhrzeit (vormittags 8-10 Uhr) durchgeführt.

6.7.2 Verfahren zur Auswertung der Wiederholbarkeitsuntersuchung

Zur Auswertung wurden zwei verschiedene Verfahren verglichen. Das Standardverfahren verwendet alle 3 Tagesmessungen jeder Person von denen analog zur Auswertung von Blutdruckmessungen ein Mittelwert gebildet wird. Die Streuung der Tagesmittelwerte wurde anhand der Standardabweichung (SD) und des Mittelwerts (MD) bewertet.

Baulmann et al. beschreiben, wie die Messung der PWV in der täglichen Praxisroutine alternativ durchgeführt und ausgewertet werden sollte [9, S. 11–12]. Demnach werden erst einmal 2 Messungen durchgeführt und der Kleinere der beiden Messwerte wird eingetragen. Wenn der Unterschied zwischen beiden Messergebnissen zu groß ist, wird eine dritte Messung durchgeführt. Grundlage für die Entscheidung für eine zu große Abweichung ist folgende Vorgabe von Wilson et al.: Beträgt die mittlere Abweichung $< 0,8$ m/s, so ist diese akzeptabel [98]. Andersfalls sollte eine dritte Messung durchgeführt werden. Der größte Wert der drei Messungen wird anschließend gestrichen und der Mittelwert über die verbliebenen zwei Werte gebildet. Für die Auswertung der weiteren Parameter (u.a. Blutdruck, Augmentation) werden dann ebenfalls die zwei verwendeten Messungen benutzt. Das Verfahren nach Baulmann et al. 2010 würde gegenüber dem Standardverfahren in der Praxis Zeit sparen, da nur in einigen Fällen eine dritte Messung benötigt werden würde. Die Reproduzierbarkeit beider Methoden sollte durch Vergleich der MD und SD beider Verfahren verglichen werden.

Für die Blutdruckwerte wurden für beide Verfahren analog zu den Robustheitsuntersuchungen die Vorgaben aus der DIN ISO 81060- 2 heran gezogen, wonach Blutdruckunterschiede von $SD \leq 8$ mmHg und $MD \leq 5$ mmHg akzeptiert wurden. Für den Pulsdruck (PD) werden die Grenzen entsprechend verdoppelt, da jeweils Abweichungen in beide Richtungen möglich sind. Für die Bewertung des AugP müssen die Grenzwerte für die SD und MD angepasst werden, weil der Blutdruck einen größeren Wertebereich hat, als der AugP. Während dieser Reproduzierbarkeitsmessung wurden Augmentationsdrücke von $-5,5 - 99,8$ mmHg gemessen. Das Blutdruckmodul misst den systolischen Blutdruck im Bereich von $25 - 280$ mmHg [101]. Es kann davon ausgegangen werden, dass sowohl noch höhere als auch niedrigere AugP in der Grundgesamtheit möglich wären, wodurch sich der Wertebereich des AugP vergrößert und etwa die Hälfte des Messbereichs des systolischen Blutdrucks annehmen kann. Auf diese Weise werden die Grenzen für die akzeptable Abweichung halbiert. Eine $SD > 4$ mmHg und eine $MD > 2,5$ mmHg wird als zu hoch erachtet. Die Wahl der Kriterien für den AIx erfolgte durch Einsetzen der Grenzen von PD und AugP in die Formel zur Berechnung des AIx (Vergleich Formel 3.8 auf S.46). Daraus ergibt sich eine erlaubte Toleranz von jeweils 25 % Abweichung für MD und SD. Baulmann et. al. Verglichen in

einer Untersuchung 2008 verschiedene Geräte zur PWA miteinander. Darin wird die SD des AIx vom *SphygmoCor* mit 16 % und die vom *Arteriograph* mit 34 % angegeben [18, S. 525]. Hohe SD sind daher für den AIx üblich und die in diesem Fall bestimmten Grenzen der Toleranz plausibel.

6.7.3 Ergebnisse der Wiederholbarkeitsuntersuchung

Die Untersuchung von Müller 2017 [95] zeigte, dass der zBD nicht mit zufriedenstellender Wiederholbarkeit berechnet werden konnte bzw. dass die Berechnung an sich überarbeitet werden musste. Der zSysBD und die entsprechende Pulswelle wurden häufig höher berechnet, als der Oberarmblutdruck. Die Literatur zeigt, dass der Blutdruck in der Peripherie augmentiert wird d.h. die Blutdruckwerte steigen an. In ihrer Untersuchung ging Müller [95] also davon aus, dass alle Berechnungen, bei denen der zSysBD > 8mmHg über dem Oberarm-BD berechnet wurde, fehlerhaft in den Komponenten ÜF oder Skalierung waren. Die Entscheidung 8 mmHg als Grenze zu setzen, basierte erneut auf den Vorgaben der DIN ISO 81060- 2. Zusätzlich wurde eine Aussage aus einer Veröffentlichung von Baulmann & Schunkert 2012 referenziert, worin in einem Fallbeispiel bei einer Patientin ebenfalls der zSysBD um 8 mmHg höher als der Oberarmblutdruck war und dies nicht als ungewöhnlich eingestuft wurde [102]. Auch nach Ausschluss aller Messungen bei denen der zentrale Blutdruck > 8 mmHg höher war, war die Streuung der Messwerte bei 6/9 untersuchten Probanden zu groß, also größer als 8 mmHg über die 10 Tage. Die Streuung der Oberarmblutdruckwerte war hingegen < 8mmHg. Somit können physiologische Blutdruckschwankungen über die Tage nicht die Ursache für die hohe Streuung sein.

Die Kurvenform der Probanden konnte dennoch weiter nach den o. g. Kriterien beurteilt werden. Die Ergebnisse der Wiederholbarkeitsuntersuchungen für die wichtigsten Gefäßsteifigkeitsparameter zeigen die Tabellen 6.5 bis 6.7.

Tabelle 6.5 Streuung des AugP (SD > 4 mmHg, MD > 2,5 mmHg)

Proband	AugP _{Baul} in mmHg		AugP _{Std} in mmHg	
	SD	MD	SD	MD
1 (n=30)	1,8	1,3	1,3	1,0
2 (n=30)	2,2	1,9	1,0	0,9
3 (n=30)	2,7	1,8	1,8	1,4
4 (n=29)	3,0	2,2	2,4	2,0
5 (n=30)	3,3	2,9	2,5	2,1
6 (n=30)	1,0	0,8	0,7	0,5
7(n=29)	1,7	1,2	1,2	0,9
8 (n=30)	1,5	1,2	1,2	0,9
9 (n=30)	1,1	0,8	1,0	0,8
Mittel	2,0	1,6	1,5	1,2

Tabelle 6.6 Streuung des AIX (SD > 25 %, MD > 25 %)

Proband	AIX _{Baul} in %		AIX _{Std} in %	
	SD	MD	SD	MD
1 (n=30)	3,9	3,0	2,7	2,2
2 (n=30)	9,0	7,4	5,1	3,8
3 (n=30)	13,2	7,4	8,4	5,0
4 (n=29)	6,4	5,1	5,5	4,4
5 (n=30)	6,4	5,5	5,5	4,6
6 (n=30)	2,7	2,2	2,4	1,9
7(n=29)	3,6	2,7	3,2	2,6
8 (n=30)	3,4	2,8	2,8	2,4
9 (n=30)	4,1	2,8	3,5	2,7
Mittel	5,9	4,3	4,3	3,3

Tabelle 6.7 Streuung der PWV (SD > 0,8 m/s, MD > 0,5 m/s;
SD > 1,5 m/s, MD > 1 m/s)

Proband	PWV _{Baul} in m/s		PWV _{Std} in m/s	
	SD	MD	SD	MD
1 (n=30)	0,42	0,33	0,39	0,31
2 (n=30)	0,71	0,58	1,00	0,61
3 (n=30)	0,77	0,57	0,46	0,34
4 (n=29)	0,71	0,54	0,54	0,41
5 (n=30)	0,73	0,58	0,57	0,43
6 (n=30)	0,62	0,42	0,51	0,38
7(n=29)	0,53	0,40	0,54	0,43
8 (n=30)	0,43	0,30	0,39	0,29
9 (n=30)	0,51	0,43	0,47	0,37
Mittel	0,60	0,46	0,54	0,40

Weitere Auswertungen zur Wiederholbarkeit des Verfahrens konnten auch auf Basis der *SphygmoCor*-Vergleichsmessungen aus Kapitel 7.1 erstellt werden. Hier wurden an einem Probanden im Abstand von jeweils mindestens zwei Minuten drei bis sechs Messungen durchgeführt. Die Ergebnisse sind dem entsprechenden Kapitel zu entnehmen.

6.7.4 Auswertung und Interpretation der Wiederholbarkeitsuntersuchung

Die Untersuchung hat ergeben, dass bei der Berechnung des zentralen Blutdrucks Handlungsbedarf besteht. Die Daten wurden noch einmal genau analysiert, um die Ursache der zum Teil sehr hohen berechneten zSysBD-Werte zu finden. Als Ursache wurde die Komponente Skalierung identifiziert. Die Ergebnisse der Untersuchung führten dazu, dass das Kalibrierverfahren für die zentrale Pulswelle angepasst wurde. Während bisher der gemessene MAD der Oberarmpulswelle und der berechnete MAD der zentralen Pulswelle zur Skalierung bzw. Kalibrierung verwendet wurden, werden nun beide MAD berechnet. Dies ist auch sinnvoll, da sich durch das Halten des Drucks in der Manschette ein anderer mittlerer Druck über die gemittelten Pulswellen ergeben kann, als zuvor im Verlauf der Blutdruckmessung gemessen wurde. Der Druckausgleich in der Manschette bewirkt, dass die Basislinie der aufgezeichneten Pulswellen über eine kurze Zeitspanne von 1-2 Pulswellen leicht absinkt. Wird nun zur Kalibrierung der hoch gemessene MAD benutzt, ist die Skalierungsgerade sehr steil und der SysBD wird demnach zu hoch berechnet (siehe Abbildung 6.5 auf S. 90.). Oftmals sind der gemessene und berechnete MAD für die Oberarmpulswellen nahezu identisch, jedoch können Ausnahmen zu einer extrem falschen Kalibrierung der zentralen Pulswellenamplitude führen. Dies erklärt die Ausreißer, die zu den hohen SD geführt haben. Die erneute Untersuchung zur Wiederholbarkeit dieser Parameterbestimmung zeigte zufriedenstellende Ergebnisse (siehe Tabelle 7.2 auf S. 121).

Für den AugP werden alle zuvor festgelegten Grenzen für die Wiederholbarkeit bis auf eine Ausnahme eingehalten. Wird das Standardverfahren mit drei Messungen pro Person angewendet, erfüllt der AugP alle Kriterien und wird zuverlässig und reproduzierbar bestimmt. Der AIx unterliegt nur einer sehr geringen Streuung und bleibt bei allen untersuchten Personen weit unter der Toleranzgrenze von 25 %. Die PWV besteht die Wiederholbarkeitstest ebenfalls. Alle Werte befinden sich im sehr guten oder akzeptablen Bereich. Sowohl die MD der Messwerte als auch die SD sinken für alle Parameter, wenn nach dem Standardverfahren statt nach dem zeitsparenderen Verfahren nach Baulmann ausgewertet wird. Da das Verfahren in der Praxis direkt im Anschluss an die konventionelle Blutdruckmessung stattfinden soll, kann das Standardverfahren angewendet werden. Mittlerweile empfiehlt die *Deutsche Hochdruckliga* in ihren Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie ebenfalls nur noch im Falle einer starken Abweichung von Blutdruckmessungen, eine dritte Messung durchzuführen. Mit den Gefäßsteifigkeitsparametern könnte bei der Messung demnach ähnlich verfahren werden.

6.8 ÜF und Pulswellenanalyse - Zusammenfassung

Die in Kapitel 5 erhobenen, gleichzeitig aufgezeichneten Pulswellen vom Oberarm und aus der Aorta ascendens konnten für die Entwicklung der zu Beginn dieses Abschnitts geforderten Software-Systemanforderungen genutzt werden.

Als Erstes erfolgten eine systematische Auswahl nutzbarer Datensätze und die Entwicklung einer entsprechenden modularen Vorverarbeitung in Form verifizierbarer Einzelfunktionen. Auf dieser Basis konnte erfolgreich eine Übertragungsfunktion zur Beschreibung des Gefäßsystems zwischen Aorta ascendens und Oberarm berechnet werden. Diese kann nun dazu genutzt werden neue, am Oberarm aufgezeichnete Pulswellen in die aortale Pulswelle der untersuchten Person umzurechnen.

Mithilfe der in den vergangenen Abschnitten iterativ entwickelten und getesteten Algorithmen ist zudem die automatisierte, untersucherunabhängige Berechnung der Gefäßsteifigkeitsparameter anhand der Pulswellenform der berechneten aortalen Pulswelle möglich geworden.

Alle Anforderungen zur Signalanalyse aus Tabelle 6.1 sind mit dem entwickelten Verfahren bereits umgesetzt worden. Die Ergebnisse des Verfahrens werden im folgenden Kapitel zunächst durch Vergleichsmessungen mit den dem „Gold-Standardverfahren“ *SphygmoCor* und anschließend durch retrospektiven Vergleich mit den Klinikmessdaten aus 5.6 verifiziert.

Die in *MATLAB*® interaktiv entwickelten Algorithmen werden bei positivem Ergebnis als *embedded*-Version auf einem Mikrocontroller umgesetzt, um die Systemintegration mit dem vorhandenen Blutdruckmessgerät praktikabel zu gestalten und die weiteren Software-Systemanforderungen sowie nachfolgend die in Tabelle 5.1 auf S. 61 gestellten Nutzungsanforderungen umzusetzen.

7 Verifizierung des Verfahrens zur Gefäßsteifigkeitsmessung

7.1 Verifizierung durch Vergleichsmessungen mit *SphygmoCor*

7.1.1 Auswahl des Referenzgerätes

Wie bereits in Kapitel 3.6 beschrieben wurde, gibt es derzeit eine Reihe von Geräten die ein- oder mehrere Gefäßsteifigkeitsparameter auf unterschiedliche Weise bestimmen. Das am häufigsten für wissenschaftliche Untersuchungen genutzte Messgerät ist das Gerät *SphygmoCor* (Fa. Atcor Medical). Dieses Gerät wurde auch von der *ARTERY* in einer Richtlinie zur Validierung neuer Geräte zur Messung hämodynamischer Parameter, wie die der Gefäßsteifigkeit, empfohlen [98].

Die existierenden Validierungsstudien zu *SphygmoCor* beziehen sich meistens auf den zentralen Blutdruck. Papaioannou et al. 2016 stellen in ihrer Metaanalyse alle bisherigen Studienergebnisse übersichtlich dar. Sie führen 11 Studien auf, in denen die Berechnungen von *SphygmoCor* mit einer invasiven Messung verglichen wurden. Es wurden in den Studien zwischen 15 und 120 Patienten untersucht. Die ermittelten Standardabweichungen zum invasiv gemessenen zentralen Blutdruck betrugen zwischen ± 6 und ± 16 mmHg. In der Studie mit der größten Stichprobe von 120 Patienten war die Abweichung erheblich und betrug $-14,9 \pm 14,8$ mmHg.

Die PWV-Messung ist oft in Studien mit anderem Schwerpunkt mit untersucht worden, wie z. B. bei der Untersuchungen des Einflusses verschiedener angenommener Wegstrecken auf die Messergebnisse [63]. Die mittlere Abweichung und auch die Streuung der gemessenen Parameter im Vergleich zur invasiven Messung sind, wie schon beim zentralen Blutdruck, sehr hoch. Während die nichtinvasiven und invasiv gemessenen PTT sich laut Bland und Altman noch im akzeptablen Rahmen bewegen (siehe Abbildung 7.1), sind daraus berechnete PWV je nach angewendeter Weglängenbestimmung (siehe Kapitel 3.2.1 ab S.41) erheblichen Abweichungen und Streuungen unterlegen. Abbildung 7.3 zeigt die Streuungen bei verschiedenen Arten der Weglängenbestimmung.

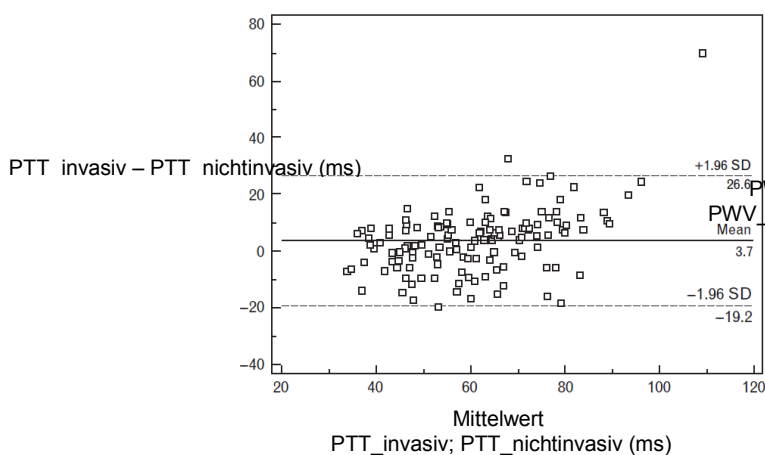


Abbildung 7.1 Untersuchung mit *SphygmoCor* zum Vergleich der ermittelten PTT mit der invasiv mittels zwei Kathetern bestimmten PTT [63, S. 1627] (n=135)

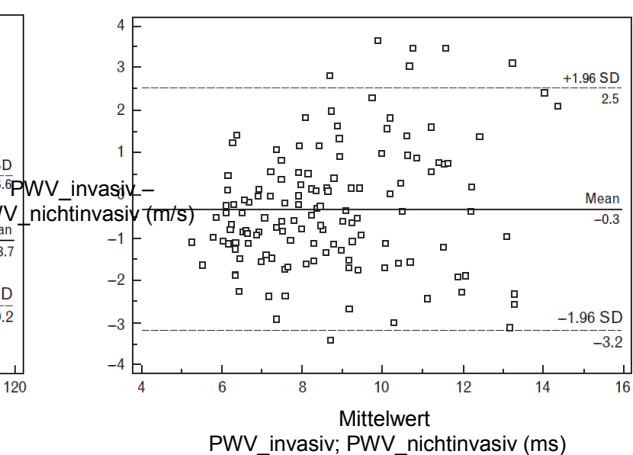


Abbildung 7.2 Untersuchung mit *SphygmoCor* zum Vergleich der ermittelten PWV mit der invasiv mittels zwei Kathetern bestimmten PWV [63, S. 1629] (n=135)

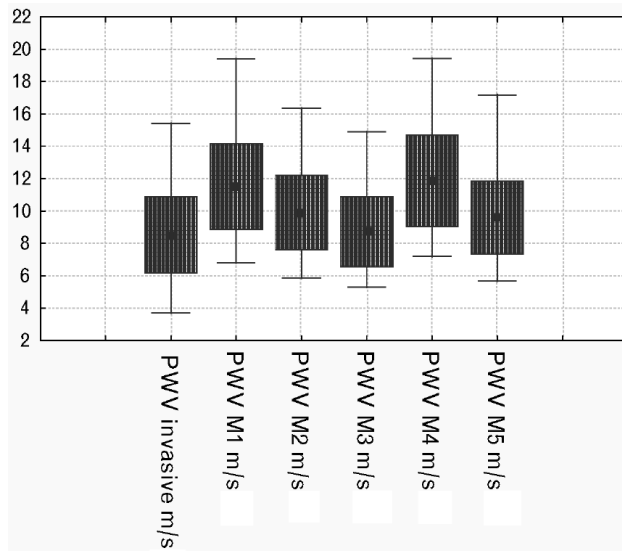


Abbildung 7.3 Veranschaulichung der Streuung der invasiven Messmethode für die PWV im Vergleich zu *SphygmoCor* (relevant Strecke ist M3; n=135) [63, S. 1628]

Die Autoren der Studie Weber et al. räumen einige kritische methodische Probleme für ihre Untersuchungen ein. Die invasiven und nichtinvasiven Messungen wurden nicht am gleichen Tag durchgeführt, weshalb hämodynamische Unterschiede aufgrund der Tagesform des Patienten vorliegen können. Zudem wird darauf verwiesen, dass die aortale PWV auch rein physiologisch nicht der cf-PWV entspräche, da letztere zusätzliche Gefäßabschnitte einschließe. Zusätzlich schätzen sie die Algorithmen zur Fußpunkterkennung als mögliche Fehlerquelle ein, wobei der Einfluss durch die Nutzung der gleichen Berechnungsmethode für beide Verfahren (schneidende Tangenten) minimiert werden sollte.

Trotz der undurchsichtigen Studienlage und den immer wieder gezeigten hohen Abweichungen vieler Messgeräte, einschließlich *SphygmoCor*, gegenüber invasiven Vergleichsmessungen, wird ein Verfahren zur nichtinvasiven Messung der Gefäßsteifigkeitsparameter als äußerst wertvoll für die Beurteilung der Hämodynamik und für die Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse angesehen. *SphygmoCor* wurde in unzähligen wissenschaftlichen Veröffentlichungen genutzt und als „Gold-Standard“ für Vergleichsmessungen mehrfach empfohlen. Aus diesen Gründen soll trotz aller Zweifel an der Validität der Ergebnisse und der Messgenauigkeit, *SphygmoCor* als Referenzgerät dienen. Es gibt derzeit keine genauere nichtinvasive Messmethode zum Nachweis der Funktionalität des entwickelten Verfahrens.

7.1.2 Planung der Vergleichsmessungen mit *SphygmoCor*

Das Gerät *SphygmoCor* bestimmt nach Eingabe eines am Oberarm gemessenen Blutdrucks den zentralen Blutdruck. Hierzu werden mithilfe eines Stiftes, an dessen Spitze sich ein piezoelektrischer Drucksensor befindet, am Handgelenk Pulswellen abgeleitet. Es wird eine mittlere Pulswelle berechnet, die mit einer ÜF und einer Kalibrierung mit den am Oberarm gemessenen Blutdruckwerten

in eine zentral aortale Pulswelle umgerechnet wird. Der zentrale Blutdruck sowie die zentral aortale Kurvenform stehen damit zur Verfügung. Die Kurvenform wird hinsichtlich der Parameter AugP und A1x ausgewertet. Das *SphygmoCor* ist zudem in der Lage die PWV zu bestimmen. Hierzu werden 3 EKG-Elektroden am Oberkörper der untersuchten Person befestigt. Anschließend tastet der Untersucher den Puls an der A. carotis am Hals und an der A. femoralis an der Leiste. Mithilfe eines Maßbandes misst der Untersucher die Abstände zwischen dem Messpunkt am Hals und dem Sternum sowie zwischen Sternum und Messpunkt an der Leiste. Beide Strecken werden subtrahiert. Das Ergebnis ist die für die Berechnung der PWV angenommene Strecke und entspricht der von der Pulswelle vom Herzen zum Oberschenkel zurückgelegten Wegstrecke. Hierbei wird angenommen, dass die Strecke vom Sternum zum Hals in etwa der Strecke des aufsteigenden Aortenbogens entspricht. Im Anschluss an die Messung der Wegstrecken erfolgen die Messungen der Pulstransitzeiten. Es werden jeweils automatisch die Zeitabstände zwischen der R-Zacke des EKG-Signals und den Fußpunkten der abgeleiteten Pulswellen am Hals und am Oberschenkel bestimmt. Für die Ermittlung des zentralen Blutdrucks durch *SphygmoCor* wird ein am Oberarm gemessener Blutdruck zur Kalibrierung der am Handgelenk aufgezeichneten Kurvenform benötigt. Hierfür wird der vom *PHYSIO-PORT AS* gemessene Blutdruck verwendet. Die Auswertung und Berechnung der zentral-aortalen hämodynamischen Parameter erfolgt automatisch. Die *SphygmoCor*-Software führt auf Basis einer Ähnlichkeitskontrolle der Pulswellen eine Qualitätskontrolle für den Untersucher durch. Es wird ein sogenannter *Operator-Index* erstellt und erst wenn sich über 95 % der Pulswellen nach festgelegten Kriterien ähneln, wird die Pulswelle gespeichert. Dies gilt sowohl für die am Handgelenk aufgezeichneten Pulswellen, als auch für die Pulswellen von Hals und Leiste.

7.1.3 Durchführung der Vergleichsmessungen mit *SphygmoCor*

Für die Verifizierung wurden Daten von 30 Versuchspersonen im Alter von 24- 65 Jahren erhoben. Es handelte sich dabei um freiwillige Probanden ohne bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Die anonymisierten Probandendaten, die Messwerte sowie Berechnungsergebnisse des Verfahrens sind in den Tabellen und Abbildungen im Anhang 10.9 dokumentiert. Für die Messung galt folgende Arbeitsabfolge:

- Die Probanden sind zu Beginn des Ablaufs in Ruhe d. h. sie haben sich mindestens 10-15 Minuten im Vorfeld der Untersuchung sitzend im Vorraum aufgehalten,
- Proband wird aufgerufen und legt sich hin,
- Der Ablauf der Messungen wird erläutert und Probandeninformationen (Alter, Größe) erfasst,
- eine Blutdruckmanschette wird entsprechend des Armumfangs des Probanden ausgewählt,
- die passende Blutdruckmanschette wird am rechten Arm des Probanden befestigt,
- 3 EKG- Klebeelektroden werden am Oberkörper des Probanden befestigt,

- es erfolgt die erste Blutdruckmessung mit *PHYSIO-PORT UP* mit anschließender Aufzeichnung der Oberarmpulswellen entsprechend Kapitel 5, wobei die Rohsignale und die Probandeninformationen für die spätere Auswertung in *MATLAB*[®] gespeichert werden,
- Eingabe der gemessenen Blutdruckwerte in die *SphygmoCor*-Software (zur Kalibrierung der Handgelenkspulswelle),
- der Untersucher zeichnet mithilfe des Piezostiftes die Handgelenkspulswelle der rechten Hand des Probanden auf, Berechnung und Analyse des zentralen Blutdrucks,
- zweite Messung mit *PHYSIO-PORT UP*,
- zweite Handgelenksmessung mit *SphygmoCor* und Auswertung,
- dritte Messung mit *PHYSIO-PORT UP*,
- erste Messung der *SphygmoCor*-PWV,
- Messen des Abstandes A. Carotis, A. Femoralis und Eingabe in die *SphygmoCor*-Software,
- EKG-getriggerte Aufzeichnung der Pulswelle am Hals (A. carotis) mit dem Piezo-Stift,
- EKG-getriggerte Aufzeichnung der Pulswelle an der Leiste (A. femoralis) mit dem Piezostift,
- vierte Messung mit *PHYSIO-PORT UP*,
- zweite Messung der *SphygmoCor*-PWV,
- fünfte Messung mit *PHYSIO-PORT UP*,
- Vergleich beiden *SphygmoCor*-PWV-Messungen, Wiederholung der *SphygmoCor*-PWV Messung, wenn die Differenz beider Messungen größer als 0,8 m/s ist,
- ggf. dritte Messung der *SphygmoCor*-PWV,
- ggf. sechste Messung mit *PHYSIO-PORT UP*.

7.1.4 Ergebnisse der Vergleichsmessungen mit *SphygmoCor*

Zur Darstellung der Ergebnisse des Vergleichs mit dem „Gold-Standard“ zur Messung der Gefäßsteifigkeitsparameter werden erneut Bland-Altman-Diagramme erstellt. Für den Vergleich der Blutdruckwerte und von AugP und AIX wurden die Ergebnisse der *SphygmoCor*-Messungen verwendet, die zeitlich gesehen am nächsten an der *PHYSIO-PORT UP* Messung lagen. Als PWV-Wert wird ein Mittelwert aus den Messungen gebildet.

Im Verlauf der Messungen kam es zu hardwareseitigen Speicherproblemen beim Prototyp des *PHYSIO-PORT UP* mit anschließender Messung der Gefäßsteifigkeitsparameter. Die Ursache hierfür waren Fehler bei der Kommunikation der Mikrocontroller, weshalb mehrere Messwerte nicht gespeichert werden konnten. Bei den Probanden 1-4 und 10 konnte zudem nur je eine Messung mit *SphygmoCor* durchgeführt werden. Die Erreichung eines ausreichend guten *Operator-Index* nahm erhebliche Zeit in Anspruch.

An dieser Stelle sind nur die relevanten Parameter der Gefäßsteifigkeit zSysBD, PWV und AugP dargestellt. Alle Ergebnisse befinden sich im Anhang (Tabelle 10.8). Eine Übersicht über die

berechneten Differenzen und die für die Bland-Altman-Diagramme genutzten ÜG zeigt folgende Tabelle:

Tabelle 7.1 Übersicht über die Differenzen der berechneten Gefäßsteifigkeitsparameter

Differenzen <i>MATLAB</i> [®] - <i>SphygmoCor</i> (<i>Sph</i>)	r	P	MD	SD	obere ÜG	untere ÜG
AugP_ <i>MATLAB</i> [®] -AugP_ <i>Sph</i>	0,55	99,8	-0,36	5,32	10,06	-10,78
AIx_ <i>MATLAB</i> [®] -AIx_ <i>Sph</i>	0,61	99,8	-1,28	10,35	19,00	-21,57
zSysBD_ <i>MATLAB</i> [®] -zSysBD_ <i>Sph</i>	0,77	99,8	-0,86	8,52	15,83	-17,55
zDiaBD_ <i>MATLAB</i> [®] -zDiaBD_ <i>Sph</i>	0,86	99,8	-2,93	4,44	5,77	-11,64
PWV75_ <i>MATLAB</i> [®] -PWV_ <i>Sph</i>	0,43	98	0,80	1,76	4,25	-2,64
PWVkorrr_ <i>MATLAB</i> [®] -PWV_ <i>Sph</i>	0,49	99	-0,09	1,61	3,06	-3,24

Die Aufbereitung der Messwerte aus den 30 Vergleichsmessungen mit *SphygmoCor* (*Sph*) als Bland-Altman-Diagramme zeigen folgende Abbildungen:

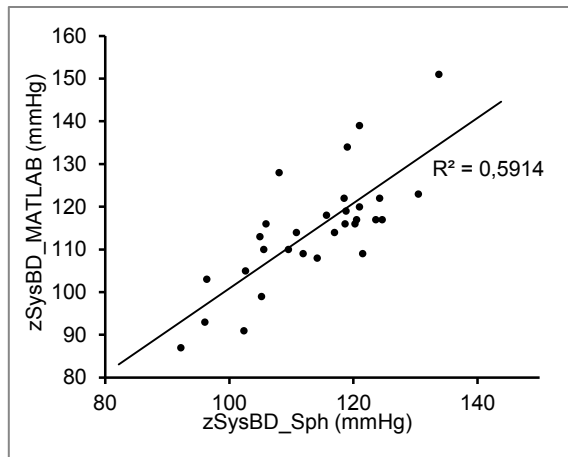


Abbildung 7.4 Korrelationsanalyse des berechneten zSysBD zwischen *SphygmoCor* und *MATLAB*[®] (n=30)

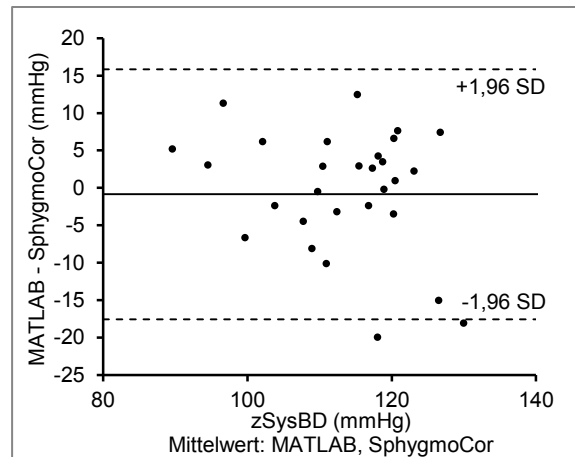


Abbildung 7.5 Bland-Altman Diagramm der zSysBD-Abweichung bei *SphygmoCor* und *MATLAB*[®] (n=30)

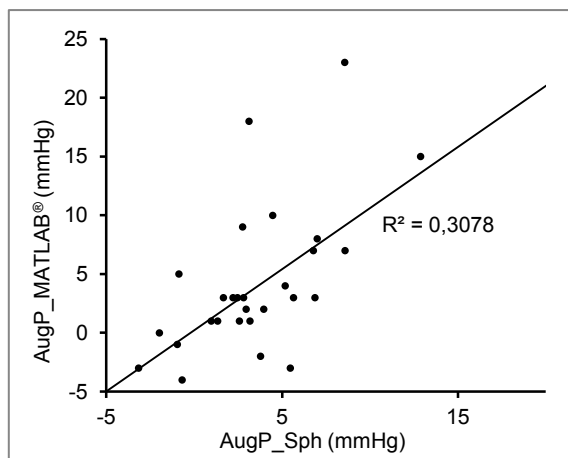


Abbildung 7.6 Korrelationsanalyse des berechneten AugP zwischen *SphygmoCor* und *MATLAB*[®] (n=30)

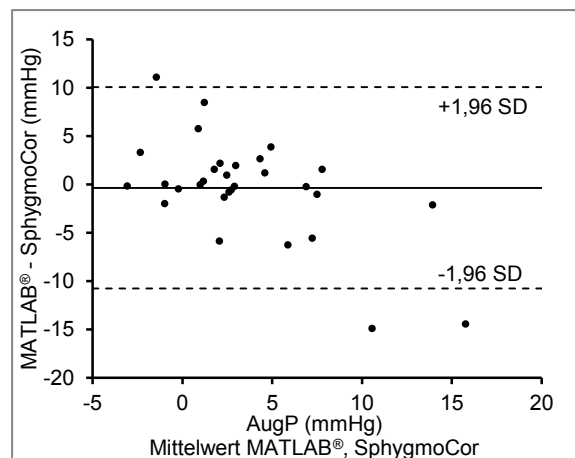


Abbildung 7.7 Bland-Altman Diagramm der AugP-Abweichung bei *SphygmoCor* und *MATLAB*[®] (n=30)

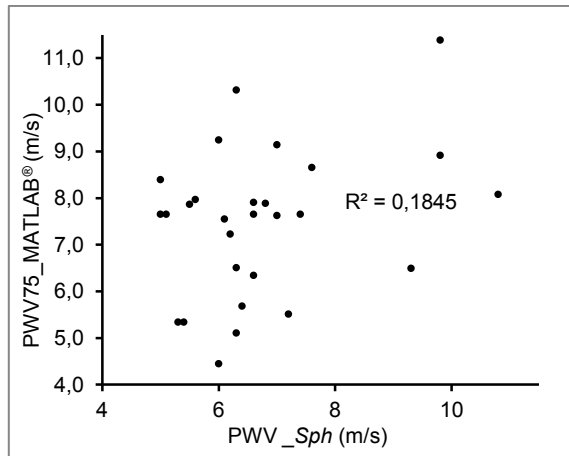


Abbildung 7.8 Korrelationsanalyse der berechneten PWV mit *SphygmoCor* und *MATLAB*® (n=30)

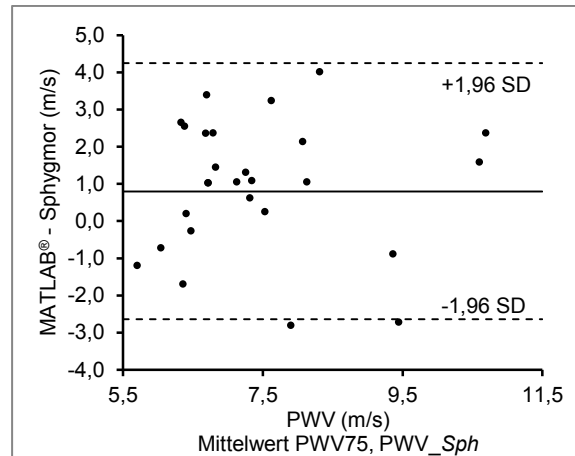


Abbildung 7.9 Bland-Altman Diagramm der PWV-Abweichung bei *SphygmoCor* und *MATLAB*® (n=30)

Die Messungen von *PHYSIO-PORT UP* mit anschließender Bestimmung der Gefäßsteifigkeitsparameter in *MATLAB*® konnten zusätzlich zur Untersuchung von Müller 2017 [95] aus Kapitel 6.7 auf die Güte ihrer Wiederholbarkeit hin untersucht werden. Es lagen von jedem untersuchten Probanden zwischen 3 und 6 Messungen vor (für alle Messwerte siehe Tabelle 10.8 ab S. 190). Die mittleren Standardabweichungen der durch *PHYSIO-PORT AS* ermittelten Gefäßsteifigkeitsparameter über alle 30 Probanden zeigt Tabelle 7.2.

Tabelle 7.2 SD der Gefäßsteifigkeitsparameter über je 3-6 wiederholte Messungen für alle 30 Probanden

Parameter	mSD	SD
zSysBD_ <i>MATLAB</i> ® in mmHg	3,85	1,69
korrPWV_ <i>MATLAB</i> ® in m/s	0,76	0,60
AugP_ <i>MATLAB</i> ® in mmHg	1,55	0,82
AIx_ <i>MATLAB</i> ® in %	3,92	2,01
PWV_ <i>Sph</i> in m/s (n=25)	0,57	0,57

7.1.5 Auswertung und Interpretation der *SphygmoCor*-Vergleichsmessungen

Der Vergleich mit *SphygmoCor* zeigt sowohl ähnliche Messergebnisse einiger Parameter, als auch Schwächen bei der Messung anderer Parameter. Die Vergleichswerte des zBD weisen eine SD von $\pm 8,5$ mmHg auf, was laut DIN EN ISO 81060-2 für die klinische Prüfung von BD-Messgeräten gegen die auskultatorische Messung, knapp über der Grenze liegt [97]. Vor dem oben beschriebenen Hintergrund, dass *SphygmoCor* ebenfalls hohe SD zu invasiven Vergleichsmessungen aufweist, ist das Ergebnis berechtigterweise noch als akzeptabel zu bewerten. Auch im Bland-Altman-Diagramm wird die 5 %-Grenze der Messwerte, die außerhalb der ÜG liegen dürfen nur knapp überschritten.

Die Ergebnisse des AugP sind von Ausreißern geprägt. Drei Ausreißer liegen außerhalb der Übereinstimmungsgrenze, während die anderen Messwerte eine starke Korrelation beider

Messverfahren zeigen. Dies deutet darauf hin, dass die durch die ÜF rekonstruierten zentralen Pulswellen in der Form vergleichbar sind und auch die Algorithmen zum Auffinden der charakteristischen Punkte für die AugP-Berechnung ähnlich ablaufen. Eine Abbildung zur Verdeutlichung der ähnlichen Kurvenformen zeigt folgende Abbildung.

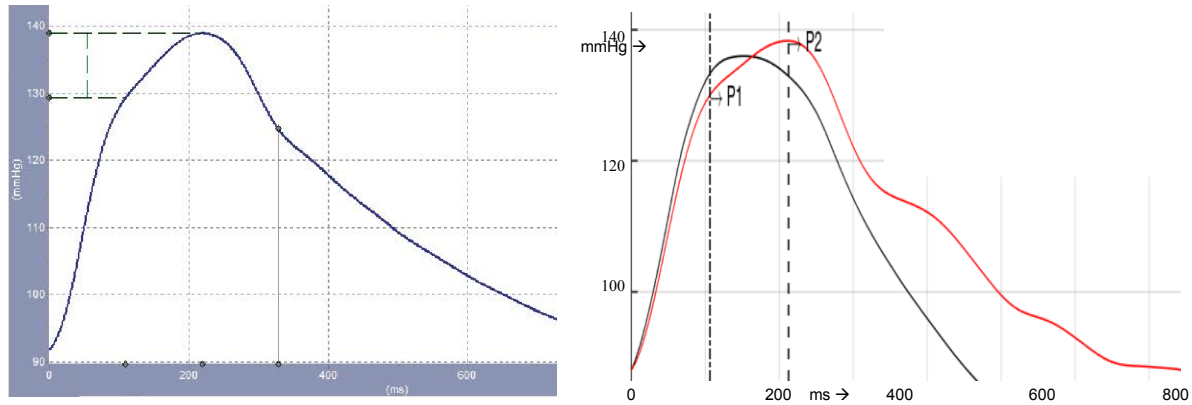


Abbildung 7.10 Abbildung der ähnlichen Kurvenformen von *SphygmoCor* (links) und *PHYSIO-PORT UP+MATLAB*® - Berechnung (rechts, berechnete aortale PW in rot, Oberarmwelle in schwarz); Proband 8, Alter: 62 Jahre

Für die PWV zeigen die Messergebnisse aus den Vergleichsmessungen mit *SphygmoCor*, dass es allein durch die direkte Verwendung der aus den charakteristischen Punkten der hin- und rücklaufenden Welle bestimmten, auf 75 Schläge normierten, PTT75 und der ermittelten angenommenen Reflexionswege nicht mit zufriedenstellender Standardabweichung möglich ist, die PWV zu bestimmen. Zu dieser Einschätzung kamen auch N. Westerhof et al. 2015 [75, S. 96], die erkannten, dass die Verkürzung der Zeit des Eintreffens der reflektierten Welle mit dem Alter nur sehr wenig mit der Zunahme der aortalen PWV und Gefäßsteifigkeit korreliert. Die Korrelation zwischen der *SphygmoCor* gemessenen PWV und dem Alter beträgt $r = 0,775$ ($P = 99,8\%$). Es ist bekannt, dass PWV und Alter keinen linearen Zusammenhang aufweisen, sondern die PWV ab dem 50. Lebensjahr schneller ansteigt (erinnere dazu Abbildung 2.4 auf S. 32). Die Empfehlungen der *ARTERY* [98], wonach bei einem Vergleich von 90 Probandenmessungen die SD zwischen beiden Verfahren nicht größer als 1,5 m/s sein darf, um als akzeptabel zu gelten, wird mit 1,76 m/s überschritten, wobei zu bedenken ist, dass für die Auswertung nur 30 Probandendaten zur Verfügung standen.

Die Daten zeigen beim AugP und AIx eine altersabhängige Tendenz der Literatur entsprechend. In den mit dem neuen Verfahren berechneten Daten weist der gemessene AugP eine Korrelation mit dem Alter auf ($r = 0,43$ $P = 98\%$). Abbildung 7.11 zeigt diesen Zusammenhang. Die Varianz ist wie bei allen Gefäßsteifigkeitsparametern bei gleichem Patientenalter sehr hoch.

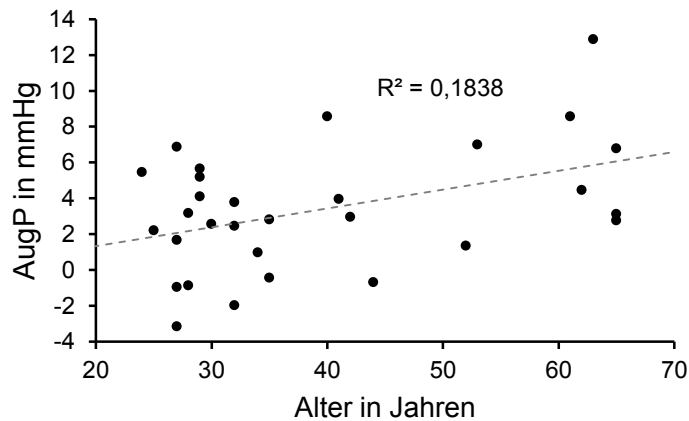


Abbildung 7.11 Zusammenhang des mit *PHYSIO-PORT UP+MATLAB*[®] - berechneten AugP mit dem Alter (n=30)

Der AugP kann als Formparameter dazu genutzt werden, die aus den Pulstransitzzeiten berechneten PWV zu korrigieren. Hierzu wurde mithilfe des Excel-Solvers eine Korrekturformel entwickelt, um die SD zu *SphygmoCor* für die 30 Probandendaten zu reduzieren. Es ist davon auszugehen, dass die Formel für neue Daten nicht auf die gleiche Weise eingesetzt werden kann, jedoch mit einer höheren Anzahl von vorliegenden Daten verbesserbar ist. Die Ergebnisse der Berechnungen zeigen Abbildung 7.12 und Abbildung 7.13.

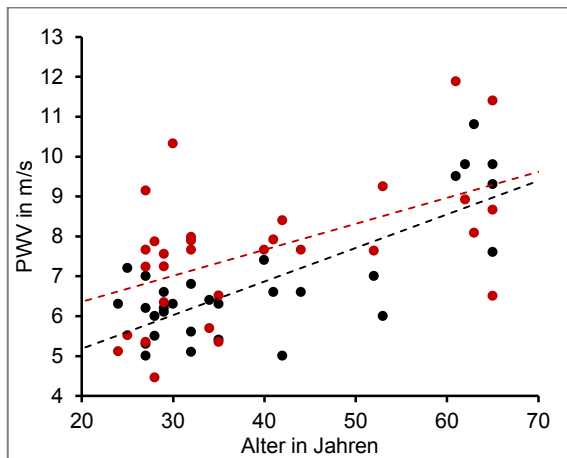


Abbildung 7.12 Rot: Mit *MATLAB*[®] berechnete PWV75; Schwarz: mit *SphygmoCor* bestimmte PWV mit zugehörigen Trendlinien

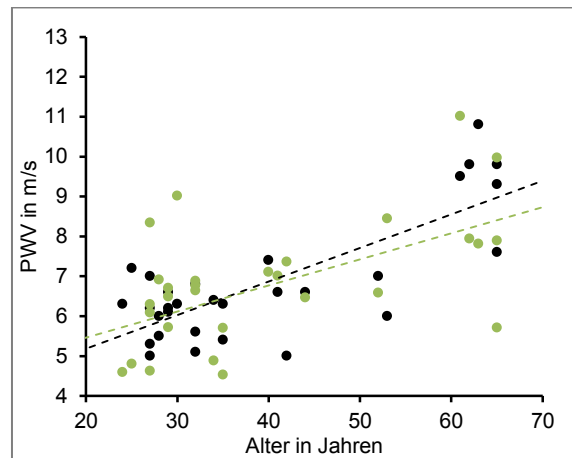


Abbildung 7.13 Grün: mit *MATLAB*[®] berechnete, mit AugP-Formel korrigierte PWV_{kor}; Schwarz: mit *SphygmoCor* bestimmte PWV mit zugehörigen Trendlinien

Nach der Korrektur ergibt sich eine Korrelation der mit *MATLAB*[®] bestimmten PWV_{kor} mit dem Alter von $r = 0,566$ ($P = 99,8 \%$). Auch der Vergleich zu *SphygmoCor* wird durch die Korrektur besser. Die Übereinstimmung laut Bland und Altman ist nun akzeptabel, da 95 % der Messwerte in den Übereinstimmungsgrenzen liegen. Aus Kapitel 2.4.1 aus der Abbildung auf S. 32 ist bereits bekannt, dass die PWV nicht linear mit dem Alter ansteigt, sondern vielmehr eine Art exponentieller Anstieg erfolgt. Die Korrelationen wurden berechnet, um eine statistische Aussage und einen Vergleich zu ermöglichen.

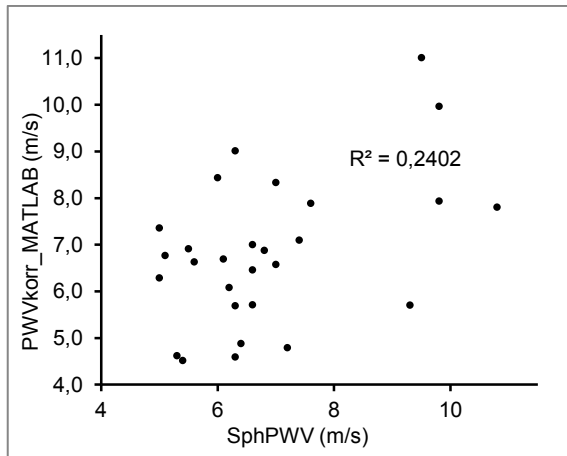


Abbildung 7.14 Korrelationsanalyse der berechneten PWV mit *SphygmoCor* und PWVkorrektur mit *MATLAB*[®] (n=30)

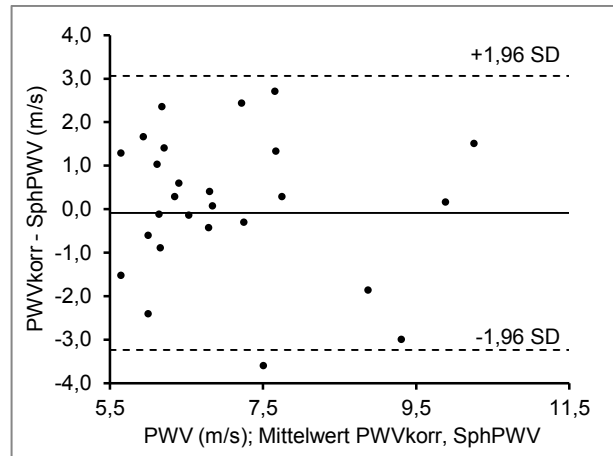


Abbildung 7.15 Bland-Altman Diagramm zum Vergleich der mithilfe der PW-Form (AugP) korrigierten PWVkorrektur mit *MATLAB*[®] und der mit *SphygmoCor* gemessenen PWV

Die SD zu *SphygmoCor* für die PWV ist über alle 30 Probanden 1,61 m/s bei einer mittleren Abweichung von -0,09 m/s. Dies liegt nach wie vor knapp über dem Grenzwert der *ARTERY-guidelines* für den akzeptablen Bereich. Problematisch bei der Vorgabe der *ARTERY* ist die Streuung der *SphygmoCor*-Messung selbst. Bei durchschnittlich 2 Messungen pro Proband streut die PWV mit einer mittleren SD von 0,57 m/s. Für die *MATLAB*[®] PWVkorrektur wurde ein ähnlicher Wert ermittelt (vgl. Tabelle 7.2). Die Korrelation zwischen beiden Verfahren ist gut und liegt für die 30 Vergleichswerte bei $r = 0,49$ ($P = 99,8\%$).

Insgesamt ist die Verifizierung gegen den „Gold-Standard“ *SphygmoCor* positiv zu beurteilen. Die Bland-Altman-Diagramme zeigen eine hinreichend gute Übereinstimmung zwischen den Verfahren. Bei beiden Verfahren handelt es sich nur um Schätzverfahren für die Parameter der Gefäßsteifigkeit, deren Ergebnisse durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Die *SphygmoCor*-Messung ist stark untersucherabhängig. Je nachdem wieviel Druck mit dem Piezostift auf die Hautoberfläche aufgebracht wird, ändert sich auch die aufgezeichnete Pulswellenform und damit die mittlere Pulswelle, die schließlich ausgewertet wird. Das eingesetzte Tangentenverfahren findet die Fußpunkte auf diese Weise von Messung zu Messung sehr verschieden. Die Messdaten vom erweiterten *PHYSIO-PORT UP* werden mithilfe des in *MATLAB*[®] entwickelten Verfahrens bzgl. der Gefäßsteifigkeitsparameter ausgewertet. Das Verfahren besitzt eine hohe Reproduzierbarkeit, wenn die Manschette einmal angelegt und zwischen den Messungen nicht verändert wird. Um die Fähigkeit der frühzeitigen Erkennung von Gefäßveränderungen durch *PHYSIO-PORT UP* zu verifizieren, müssten Messungen mit Probanden durchgeführt werden, die frühzeitige Gefäßveränderungen aufweisen (z. B. bereits mit *SphygmoCor* oder IMD-Messung erkannt).

7.2 Retrospektiver Vergleich anhand der Vergleichsdaten aus dem HKL

7.2.1 Vergleich des berechneten zBD mit den HKL-Messdaten

Als direkte Möglichkeit zur Verifizierung der Ergebnisse des entwickelten Verfahrens wurden auch die Daten der invasiven Klinikmessungen heran gezogen. Anhand der dort aufgenommenen Oberarm-PW erfolgten die Anwendung der ÜF und die Rekonstruktion der jeweiligen aortalen PW für die in Kapitel 6.3.4 ausgewählten 29 Datensätze. Diese konnten anschließend mit den direkt gemessenen aortalen Pulswellenformen verglichen werden. Beispielhafte Ergebnisse zeigen Abbildung 7.16 und Abbildung 7.17. Die Ergebnisse der übrigen Vergleiche sind im Anhang in Tabelle 10.12 ab S. 217 enthalten.

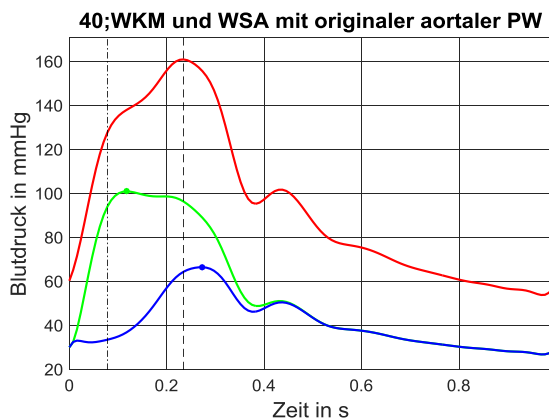


Abbildung 7.16 Originale aortale PW (rot) mithilfe des WKM durch WSA zerlegt in hinlaufende (grün) und rücklaufende (blau) Wellenanteile

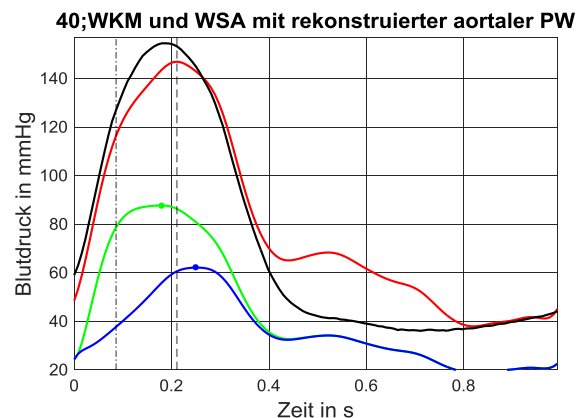


Abbildung 7.17 Aus der Oberarm-PW (schwarz) rekonstruierte aortale PW (rot), die mithilfe des WKM durch WSA zerlegt wurde in hinlaufende (grün) und rücklaufende (blau) Wellenanteile

Die charakteristischen Anstiegsänderungen sind zeitlich gesehen an ähnlichen Stellen zu finden. Die Auswertung der algorithmisch gefundenen charakteristischen Punkte zeigt jedoch, dass die Auswertung der aortalen Originalaufnahmen meistens fehlschlägt und die Punkte falsch festgelegt werden. Die mittels Herzkatheter aufgezeichneten Pulswellen unterscheiden sich zum Teil in ihrem zeitlichen Verlauf und den darin enthaltenen Frequenzen stark von den rekonstruierten Pulswellen, für die der Auswertealgorithmus entwickelt wurde. Die berechneten PWA-Parameter werden deshalb im folgenden Unterkapitel mit den ebenfalls aufgenommenen Werten vom Vergleichsgerät *Mobil-O-Graph* verglichen.

Quantitativ lassen sich hingegen die Blutdruckwerte durch die Herzkatheterdaten verifizieren. Zur Auswertung wird wieder die Methode der Erstellung von Bland-Altman-Diagrammen gewählt, um den Vergleich beider Messverfahren zu ermöglichen. Für eine bessere Übersichtlichkeit ist an dieser Stelle nur der Vergleich des zSysBD abgebildet. Die Dokumentation der übrigen Ergebnisse und der Vergleich weiterer Parameter befinden sich im Anhang 10.12.1. die Auswertung erfolgt im letzten Abschnitt dieses Kapitels.

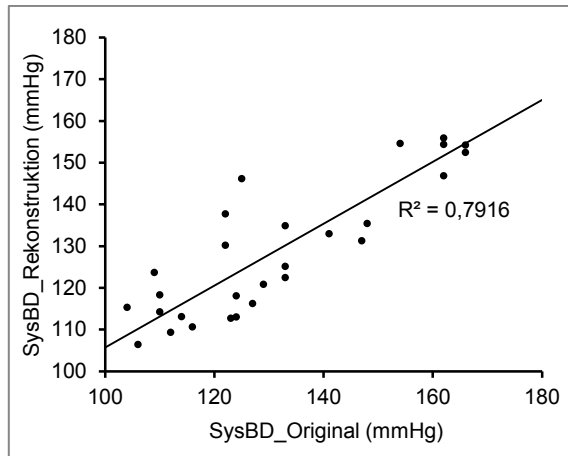


Abbildung 7.18 Korrelationsanalyse der berechneten zSysBD mit MATLAB® und dem direkt gemessenen invasiven Blutdruck mit Herzkatheter (n=29)

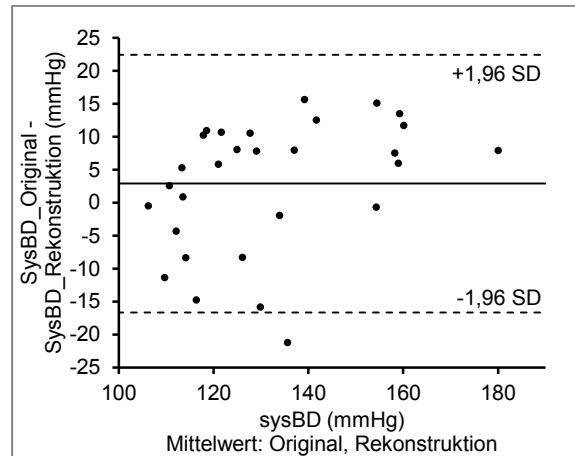


Abbildung 7.19 Bland-Altman Diagramm zum Vergleich der originalen aortalen zSysBD-Werte und der rekonstruierten aortalen zSysBD-Werte (n=29)

7.2.2 Vergleich der PWA-Berechnungen mit den Ergebnissen von Mobil-O-Graph

Ein vielfach in wissenschaftlichen Studien genutztes Gerät ist das *Mobil-O-Graph*., welches ebenfalls im Verlauf der Klinikmessungen als Referenzgerät genutzt wurde und zu einem späteren Ergebnisvergleich dienen sollte.

Der retrospektive Vergleich mit den durchgeführten *Mobil-O-Graph* Messungen kann anhand von 21 Probandendaten durchgeführt werden. Dies ist die Schnittmenge aus den für die ÜF ausgewählten plausiblen Herzkatheter-Messdaten und den durchgeführten Messungen mit *Mobil-O-Graph* im Vorfeld der Herzkatheter-Untersuchung. Ein Vergleich der Blutdruckwerte (zBD von *Mobil-O-Graph* berechnet) wird aufgrund des langen Abstands zwischen den Messungen nicht durchgeführt. Es erfolgt lediglich ein Vergleich der Pulswellenformparameter, die sich im Verlauf nicht so kurzfristig ändern.

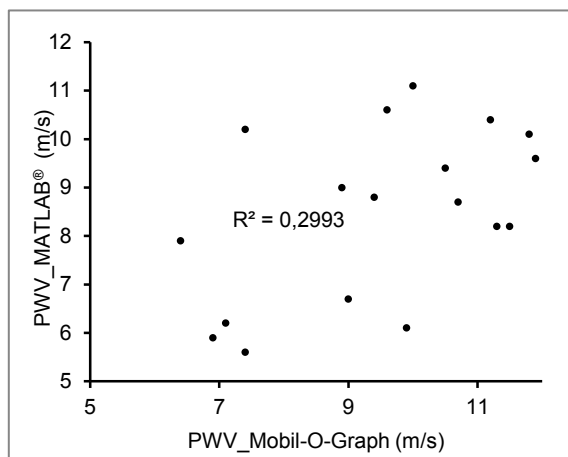


Abbildung 7.20 Korrelationsanalyse der berechneten PWVkorrm_MATLAB® aus dem entsprechenden HKL-Datensatz und der berechneten PWV mit Mobil-O-Graph (n=21)

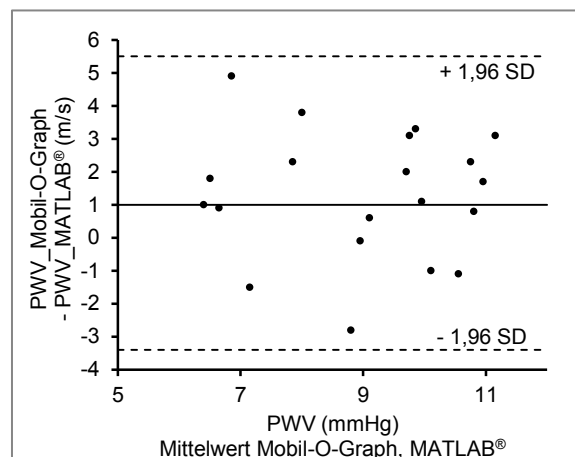


Abbildung 7.21 Bland-Altman Diagramm zum Vergleich der berechneten PWVkorrm_MATLAB® aus dem entsprechenden HKL-Datensatz und der berechneten PWV mit Mobil-O-Graph (n=21)

Alle PWV-Vergleichswerte bleiben innerhalb der ÜG nach Bland und Altman. Obwohl die Korrelation zwischen beiden Messverfahren bzgl. des AIX und des AugP sehr klein ist (siehe Anhang S.227), bleiben auch hier alle Vergleichswerte innerhalb der Grenzen des entsprechenden Bland-Altman-Diagramms. Beim AugP gibt es zwei Ausreißer, die außerhalb der ÜG im Bland-Altman-Diagramm liegen (siehe Abbildung 7.22). Der Vergleich der ermittelten AIX-Werte in Abbildung 7.23 ergibt kein Überschreiten der ÜG.

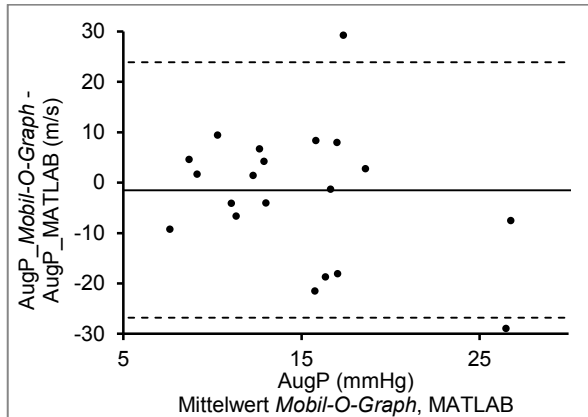


Abbildung 7.22 Bland-Altman Diagramm zum Vergleich der berechneten AugP der HKL Probanden mit **MATLAB®** und dem gemessenen AugP mit *Mobil-O-Graph* (n=21)

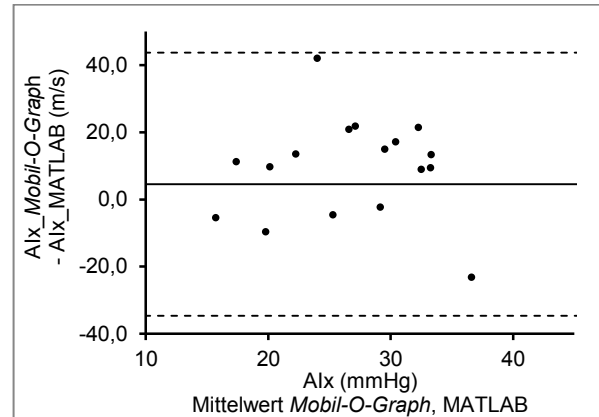


Abbildung 7.23 Bland-Altman Diagramm zum Vergleich der berechneten AIX der HKL Probanden mit **MATLAB®** und dem gemessenen AIX mit *Mobil-O-Graph* (n=21)

7.2.3 Interpretation und Auswertung des retrospektiven Vergleichs mit den HKL-Daten

Den Abbildungen 7.18 und 7.19 ist zu entnehmen, dass die rekonstruierten Blutdruckwerte im Mittel etwas größer sind, als die in Wahrheit gemessenen Werte. Jedoch ist die Streuung der Messwerte mit ca. 10 mmHg hoch. Es gibt auch viele Fälle, in denen die Blutdruckwerte niedriger berechnet werden als die wahren Werte. Die Korrelation zwischen der direkten Messung und dem berechneten zSysBD ist mit $r = 0,89$ sehr hoch ($P = 99\%$). Die meisten Werte liegen im Bereich der einfachen SD. 95 % der Messwerte liegen innerhalb der Übereinstimmungsgrenzen (ÜG) nach Bland und Altman, wonach von einer Vergleichbarkeit der Verfahren gesprochen werden kann. In dieser Stichprobe schneidet das entwickelte Verfahren demnach besser im Vergleich zur invasiven Referenz ab, als der „Gold-Standard“ *SphygmoCor*.

Der Vergleich mit *Mobil-O-Graph* fällt bzgl. der PWV positiv aus. Die ÜG der Bland-Altman-Diagramme werden für alle Vergleichswerte eingehalten. Die Korrelationsanalyse ergibt eine mittlere Korrelation beider Verfahren mit $r = 0,56$ ($P = 99\%$). In die Berechnungsformel durch den *ARC-Solver* Algorithmus fließt beim Gerät *Mobil-O-Graph* für die PWV-Berechnung das Alter und der zSysBD stark ein [74, S. 174]. Dies führt dazu, dass bei der gleichen aufgezeichneten Oberarmpulswellenform bei einer Person völlig verschiedene PWV ermittelt werden, wenn ein anderes Alter angegeben wird. Dies zeigt, dass die PWV nicht durch Analyse der Pulswellenform bestimmt wird bzw. die Formveränderungen nur einen sehr geringen Einfluss auf das PWV-Ergebnis haben. Das in dieser Arbeit entwickelte Verfahren ist auf die Eingabe des Patientenalters im Vorfeld der Messung nicht angewiesen. Es erfolgt eine wahre Analyse der Pulswellenform.

7.3 Systemintegration

7.3.1 Programmierung der Algorithmen als portable Anwendung

Zur ersten Entwicklung eines lauffähigen Algorithmus bot sich die Entwicklungsumgebung von *MATLAB®* an, da hier ein interaktives, schnelles Programmieren möglich war. Es konnten problemlos Vortests an Einzelfunktionen durchgeführt und visualisiert werden, womit notwendige Änderungen in kurzer Zeit iterativ eingebracht werden konnten.

Für die Erfüllung aller Hardware- und Softwaresystemanforderungen sowie abschließend zur Validierung der Nutzungsanforderungen an einem fertiggestellten Prototyp, ist die Umsetzung der funktionsfähigen Algorithmen aus den vorangegangenen Kapiteln auf einem geeigneten Mikrocontroller bzw. als funktionsfähige PC-Software der nächste Schritt.

Die Funktionen zur Vorverarbeitung der aufgezeichneten Pulswellen konnten durch zum Teil bereits vorhandene C-Routinen aus den Programm-Bibliotheken umgesetzt werden. Die Speicherung der ÜF und der entsprechende Aufruf zur Berechnung der aortalen Pulswellen erfordert die Operation zur Durchführung einer *fft*. Auch hier bietet der ausgewählte Mikrocontroller eine vorgefertigte Programmbibliothek, die genutzt werden konnte. Die zur Programmierung verwendete Hardware zeigt Abbildung 7.24. Das Entwicklungsboard des verwendeten Mikrocontrollers wurde über ein Micro-USB Kabel mit dem PC verbunden. Die Programmierung erfolgte dann in der Entwicklungsumgebung *Atmel Studio 7.0*.

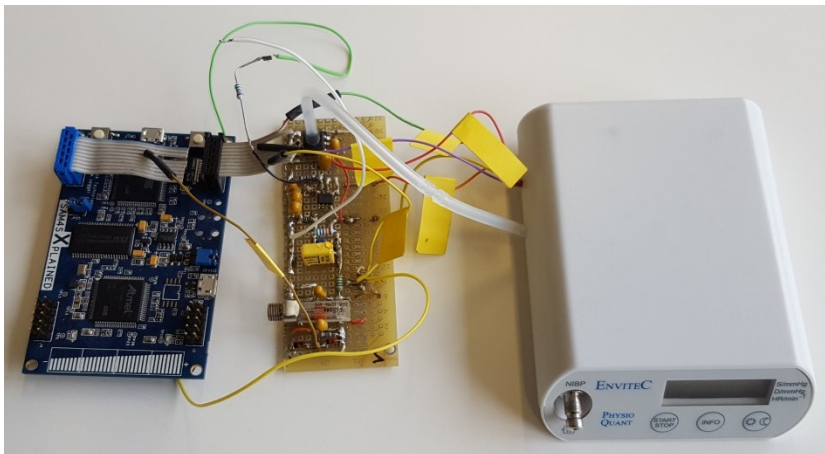


Abbildung 7.24 Basis-Gerät *PHYSIO-PORT AS* mit Zusatzplatine zur PW-Aufzeichnung und angeschlossenen Mikrocontroller

Eine Herausforderung bei der Umsetzung der Algorithmen war die notwendige Parameteroptimierung im Windkesselmodell als Voraussetzung für die Zerlegung der Pulswelle in hin- und rücklaufende Welle. In *MATLAB®* konnte zur Parameteroptimierung, und damit zur individuell an die untersuchte Person angepassten Dimensionierung, des WKM eine *objective function* mit der Funktion *fmincon* optimiert werden. Die Ablaufroutrinen der Optimierungsfunktion *fmincon* sind allerdings in *MATLAB®* nicht dokumentiert, so dass hierfür eine neue Lösung gefunden werden musste. Diese Aufgabenstellung wurde im Rahmen einer Masterarbeit im Verlauf des Projekts bearbeitet [103].

Laut Ergebnis dieser Arbeit kann in *C* bzw. *Pascal* (für PC-Anwendung) zur Parameteroptimierung ein genetischer Algorithmus genutzt werden, der sich beim Lösen von Optimierungsproblemen an den Konzepten der Evolutionsbiologie orientiert. Genetische Algorithmen erfordern keine Kenntnis zu den zu Grunde liegenden Zusammenhängen des Optimierungsproblems. Sie sind auch bei einer größeren Anzahl von Parametern effizient in der Ausführung. Daher empfehlen sie sich auch für die Implementierung auf einem Mikrocontroller. Der genetische Algorithmus variiert die Individuen in einer Population während seiner Abarbeitung in einer bestimmten Art und Weise, die vom Programmierer festgelegt wird. Dabei ist es das Ziel ein Individuum *I* zu finden, welches am besten an das zu lösende Problem angepasst ist. Diese Anpassung wird als Fitness *F* bezeichnet, die über eine Fitnessfunktion beschrieben ist [103]:

$$F(I) = F(R_p, R_c, C_a) = \frac{1000}{E(R_p, R_c, C_a)} \quad \text{Formel 7.1}$$

Der Faktor 1000 wurde hinzugefügt, weil der Fehler insbesondere am Anfang der Optimierung sehr groß sein kann. In diesem Fall wäre die Fitness ohne den Faktor entsprechend klein, was ggf. zu Problemen bei der Darstellung der Gleitkommawerte führen kann. In diesem Fall würde das Ergebnis Null angezeigt werden.

Die Fehlerfunktion *E* berechnet sich über die Differenz der Flächen unter den Pulswellen, wobei p_{mod} die mithilfe des WKM berechnete Druckkurve darstellt und p_{ao} aus der aufgezeichneten Pulswelle vom Oberarm mithilfe der ÜF berechnet wurde:

$$E = \sum_{n=0}^{n_s} p_{ao}(n) - p_{mod}(n) \quad \text{Formel 7.2}$$

n = Index des Abtastwertes

Die Fitness als Kriterium für die Fortpflanzung des Individuums wird also entsprechend groß, wenn der Fehler möglichst klein wird.

Ein Individuum des Algorithmus besteht aus einer Kombination der Parameter R_c , R_p und C_a . Es wird festgelegt, dass eine Population aus drei Individuen besteht. Es bietet sich an, ein Individuum mit den Startparametern, ein Individuum mit den oberen Grenzen und ein Individuen mit den unteren Grenzen für die Parameter R_c , R_p und C_a zu initialisieren. Damit wird der gesamte Bereich der möglichen Optimierung abgedeckt (Diversität der Population, genügend Möglichkeiten zur Rekombination), wobei die Zahl der Individuen und damit die erforderlichen Rechenschritte möglichst gering gehalten wird [103].

7.3.2 Ablauf der Parameteroptimierung in C

Während der Optimierung pflanzen sich die Individuen zu neuen Generationen fort. Es werden jeweils vier Schritte zur Erzeugung von Individuen von höherer Fitness durchlaufen:

1. Selektion
2. Rekombination
3. Mutation
4. Reproduktion

Eine Übersicht über die ablaufenden Einzelschritte bietet Abbildung 7.25.

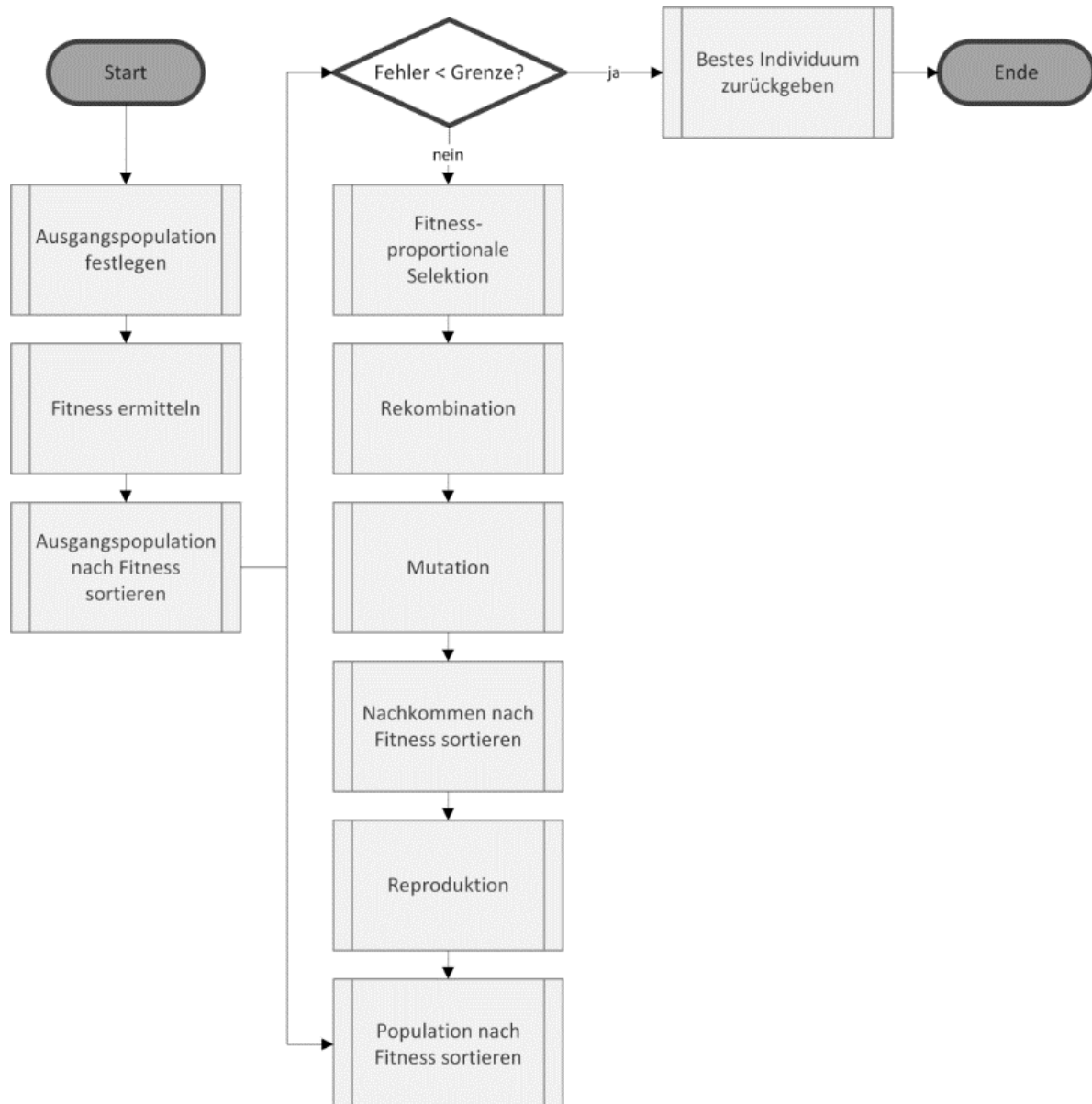


Abbildung 7.25 Übersicht über die Parameteroptimierung von R_c , R_p , C_a mithilfe eines genetischen Algorithmus

Es gibt mehrere *Selektionsverfahren*, die in genetischen Algorithmen Anwendung finden. Am weitesten verbreitet ist die fitnessproportionale Selektion. Die Überlebenswahrscheinlichkeit eines

jeden Individuums ist proportional zu dessen Fitness. Die Überlebenswahrscheinlichkeit p_s ist die Fitness des einzelnen Individuums im Verhältnis zur Fitness der Gesamtpopulation:

$$p_s = \frac{F(I_i)}{\sum_{j=1}^n F(I_j)}$$

Formel 7.3

i = Index des Individuums, j = Laufvariable, n = Anzahl der Individuen

Anhand der berechneten Überlebenswahrscheinlichkeit wird anschließend über einen zufällig generierten Wert zwischen 0 und 1000 ein Individuum ausgewählt, welches für die neue Population gespeichert wird.

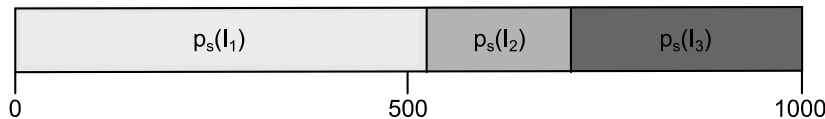


Abbildung 7.26 Schaubild zur fitnessproportionalen Selektion an der berechneten Überlebenswahrscheinlichkeit

Die *Rekombination* der übrig gebliebenen Individuen erfolgt analog zur Biologie, wo beide Elternteile jeweils einen Teil des Erbguts an die Nachkommen vererben. Für die C-Implementierung wird ein „1-Punkt-Crossover“ verwendet. Anhand eines zufällig ausgewählten Zahlenwertes zwischen null und zwei wird entschieden, wie viele Parameter welches Elternteils jeweils an den Nachkommen weitergegeben werden.

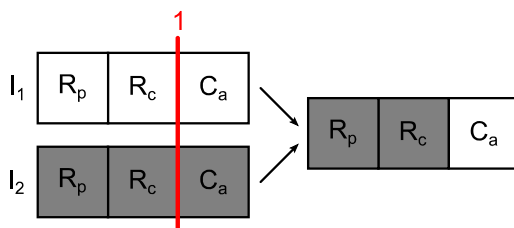


Abbildung 7.27 Schaubild zur Nachkommen-Auswahl bei der Rekombination

Die *Rekombination* findet jedoch nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 60 % statt. Andersfalls wird eine Kopie des ersten Elternteils erstellt. Bei einer höheren Wahrscheinlichkeit würden sich die Individuen innerhalb weniger Generationen sehr ähnlich werden und die Verbesserung der Lösung würde fast ausschließlich über den folgenden Schritt, die Mutation, gesteuert werden. Die *Rekombination* erübrigt sich außerdem, wenn beide Individuen identisch sind. Dies kann vorkommen, wenn Individuen aufgrund ihrer hohen Fitness bei der *Selektion* mehrfach ausgewählt werden.

Die *Mutation* beschreibt die spontane Veränderung des Erbgutes eines Nachkommens. Dieser Schritt gewährleistet die Erhaltung der Diversität in einer Population. Für die Optimierung wird das Einsteuern auf ein lokales Minimum der Fehlerfunktion durch Mutation einzelner Parameter vermieden. *Mutation* ist bei genetischen Algorithmen nach verschiedenen Prinzipien möglich. Für die Optimierung der Windkesselparameter wurde die Methode des „zufälligen Ersetzens“ gewählt d.h. ein Parameter eines Individuums wird mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit p_m durch einen zufälligen

Wert aus dem gesamten Wertebereich ersetzt. Typischerweise wird die Wahrscheinlich über die Länge L des Individuums festgelegt: $p_m = 1/L$

Demnach beträgt p_m $1/3$. So mutiert durchschnittlich ein Parameter bei jedem Individuum. Der letzte Schritt der Optimierungsschleife ist die *Reproduktion*. Es entsteht eine neue Generation aus der ursprünglichen Elterngeneration und den in den zuvor abgelaufenen Schritten generierten Nachkommen. Für die vorliegende Anwendung erfolgt nur eine stückweise Ersetzung der Elterngeneration durch Nachkommen statt eines Komplettaustauschs. Das beste Individuum (höchste Fitness) der Elterngeneration verbleibt in der Population. Des Weiteren wird die Population durch die zwei Nachkommen mit der besten Fitness vervollständigt. Auf diese Weise können gute Individuen, also potenziell gute Lösung des Optimierungsproblems, beibehalten werden und die Qualität des Gesamtergebnisses verschlechtert sich nicht. Mit der neuen Population beginnen die 4 Schritte wieder von vorne, bis ein festgelegter Fehler unterschritten wird oder eine festgelegte Anzahl von Iterationen durchlaufen wurde [103].

Mithilfe der erhaltenen optimalen Windkesselparameter für die berechnete aortale Pulswelle kann nun ein zugeordneter aortaler Quellfluss als Basis für die Separation der Druckanteile berechnet werden. Die WSA erfolgt in C analog zu der in Kapitel 6.5.2 auf S. 99 vorgestellten Vorgehensweise. Auch die charakteristischen Punkte der aortalen Pulswelle werden anschließend über Anstiegsanalysen- und Extremwertanalysen der getrennten hinlaufenden und rücklaufenden Pulswelle ermittelt. Aus den Punkten können analog zu den Abläufen in *MATLAB*® ebenfalls zentrale Blutdrücke, Augmentation und Pulswellengeschwindigkeit berechnet werden.

7.3.3 Umsetzung und Verifizierung weiterer Systemanforderungen

Die systematische Entwicklung des Systems zur Gefäßsteifigkeitsmessung als Basis für ein Screening-Verfahren befindet sich an diesem Punkt an der Spitze des V-Modells aus Abbildung 4.2 auf S. 58. Die Entwicklung und Programmierung der Auswertungsalgorithmen ist fertig gestellt worden.

Zur Verifizierung der von *MATLAB*® in C auf dem Mikrocontroller umgesetzten Algorithmen wurden zahlreiche Tests der einzelnen Funktionen und Einheiten vorgenommen. Schritt für Schritt wurden die Ergebnisse der einzelnen Funktionen für mehrere Testdatensätze (aufgezeichnete Rohdaten vom Oberarm) durchlaufen und bis auf ihre Nachkommastellen miteinander verglichen. Dies war insbesondere wichtig, da die Algorithmen aus *MATLAB*® in der Maschinensprache C und Pascal nicht eins zu eins umgesetzt werden konnten. Das Einlesen der Daten, die verfügbaren Datentypen und der Umgang mit Arrays und Gleitkommazahlen stellten Unterschiede dar.

Alle Einzelschritte vom Einlesen und Übergabe der Rohdaten und Patientendaten vom BD-Messgerät, über die Detektion der Fußpunkte, die Artefakteliminierung, Skalierung, Mittelung und Normierung der Einzelpulswellen wurden an 20 Testdatensätzen verifiziert (siehe Anhang 10.13.1 ab S. 228). Die berechnete ÜF wurde als komplexer Vektor im Speicher des Mikrocontrollers abgelegt und wird zur

Berechnung der aortalen Pulswelle des Patienten analog zu den Berechnungen in *MATLAB*[®] genutzt. Die erhaltene Kurvenform wird mit den gemessenen Blutdruckwerten von Oberarm kalibriert. Sowohl die erhaltene Pulswellenform als auch ein Vergleich der absolut berechneten Abtastwerte wurde vorgenommen.

Aufgrund des hohen Speicherbedarfs und der hohen Rechenleistung für die Optimierung wurden die zugehörigen Schritte des Verfahrens (Dimensionierung des WKM, WSA und Parameterberechnung) in Zusammenarbeit mit den Mitarbeitern von PAR zunächst in der Entwicklungsumgebung Delphi als PC-Anwendung umgesetzt. Die Ergebnisse bei der Berechnung der Gefäßsteifigkeitsparameter unterscheiden sich aufgrund der verschiedenen Optimierungsverfahren in den Nachkommastellen von der *MATLAB*[®]-Version. Die Ergebnisse des Delphi-Programms wurden wiederum mit den Berechnungsergebnissen von *MATLAB*[®] an geeigneten Testdatensätzen verifiziert. Ein Beispiel dieser Verifizierung befindet sich im Anhang 10.13.2 ab S. 230.

Um in der prototypischen Umsetzung dem Ziel von einem kompakten, akkubetriebenen Stand-Alone-Gerät möglichst nahe zu kommen, wurden im Verlauf der Entwicklung die benötigten Hardware-Komponenten in einem anderen Gehäuse mit neuem Display-Design untergebracht. Das Display sollte zusätzlich zu den bisher angezeigten Blutdruck- und Herzfrequenz-Werten auch die Parameter der Gefäßsteifigkeit unmittelbar nach der Messung anzeigen können. Hierzu wurde das Display umgestaltet und zwei neue Ansichten wurden hinzugefügt, die nacheinander nach Abschluss der Messung aufleuchten.

Durch Integration der beschriebenen Schaltung zur PW-Aufzeichnung (siehe Datenerfassungsgerät aus Kapitel 5.4 ab S. 68) auf die Platine des *PHYSIO-PORT UP* und Integration in das neue Gehäuse mit vergrößertem Display, entstand der erste vollständige Prototyp des Gefäßsteifigkeitsmessgerätes, welches nachfolgend den Namen *PHYSIO-PORT AS* (AS = Arterial stiffness) trägt. Die Vorverarbeitungsschritte für das während der BD-Messung aufgezeichnete Rohsignal und die Berechnung der entwickelten Algorithmen zur PWA übernimmt in dieser ersten prototypischen Anwendung eine PC-Software.

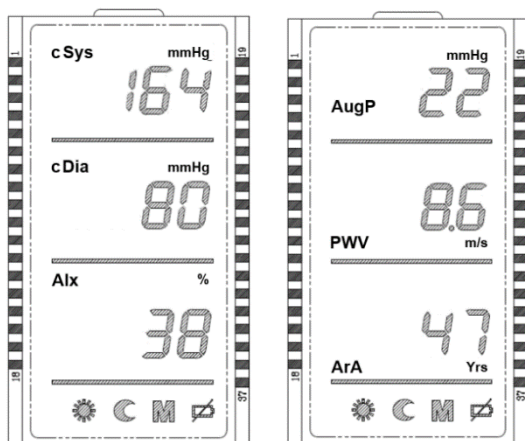


Abbildung 7.28 Verschiedene Display-Ansichten des *PHYSIO-PORT AS* bei der geplanten Stand-Alone Anwendung (ArA=Biologisches Gefäßalter)



Abbildung 7.29 Anzeige des zBD und des Alx durch das neue Display von *PHYSIO-PORT AS*

In der vorliegenden Prototyp-Version des Messsystems, welches den Endstand dieser Arbeit darstellt, führt eine PC-Software den Anwender durch die Messung. Die Verifizierung der Systemanforderungen ist im Anhang 10.13 ab S. 228 dokumentiert.

Während alle Software-Systemanforderungen erfolgreich umgesetzt werden konnten, steht die Realisierung einer von 33 Hardware-Systemanforderungen noch aus. Die Anforderung war, dass die Anwendung als Stand-Alone-System ohne PC möglich sein sollte. Die Anforderung konnte im Rahmen der Projektdauer nicht mehr erfolgreich umgesetzt werden und wird vom Projektpartner (Gerätehersteller PAR) übernommen. Ebenso ist das Messgerät nicht wie geplant über die Knöpfe am Gehäuse zu bedienen, sondern die Messung wird über die PC-Software gestartet, gestoppt und ausgewertet. Zur Realisierung der Nutzungsanforderungen sollten einige Bedingungen für die Messroutine eingehalten werden, um eine reibungslose Datenaufzeichnung und Auswertung zu gewährleisten. Empfehlungen dazu werden im folgenden Abschnitt erläutert.

7.3.4 Ablauf einer nichtinvasiven Gefäßsteifigkeitsmessung - Empfehlungen

Die Regeln einer idealen Blutdruckmessung sollten für die Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit ebenfalls Anwendung finden, da einer Änderung des Blutdrucks auch eine Änderung der Gefäßsteifigkeitsparameter folgt. Zur zuverlässigen Aufzeichnung der für die PWA notwendigen Blutdruckkurve sollten stabile und ruhige Bedingungen vorliegen und eine für den Patienten entspannte Atmosphäre herrschen. Die Änderung des Blutdrucks und der Form der Pulswelle bei Anstrengung wurde mit Hilfe einer Eigenmessung (Abbildung 7.30) veranschaulicht.

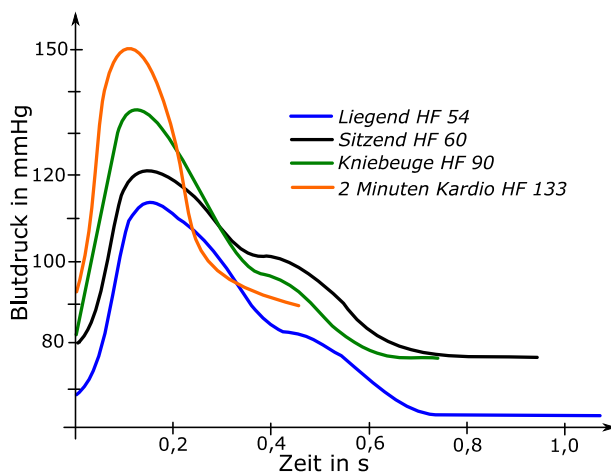


Abbildung 7.30 Einfluss von Herzfrequenz und Blutdruckänderungen auf die Pulswellenform

Eine Formveränderung der Pulswelle durch körperliche Aktivität sollte dringend vermieden werden, da die Auswertungsalgorithmen für die Messung in Ruhe entwickelt wurde. Bei einer Messung nach Anstrengung wird neben dem Blutdruck auch die PWV erhöht sein, da die Parameter sich direkt beeinflussen. Dies kann zu Fehldiagnosen führen.

Der Arzt oder die durchführende Person sollte den Patienten über die geplanten Abläufe und die geplante Dauer der Untersuchung aufklären und ihn instruieren ruhig weiter zu atmen und Bewegungen zu vermeiden. Der Patient sollte vor Beginn der Messung 10-15 Minuten an dem Ort entspannen, an dem auch die Messung stattfinden wird.

Die Dauer der Messung kann variieren, so dass die Bedingungen für einen längeren Zeitraum bestehen bleiben sollten [9, S. 11]. Die Faktoren Koffein, Rauchen, Alkohol, opulente Mahlzeiten sowie circadiane Schwankungen können zu Änderungen der Augmentation führen. Bei wiederholten Messungen sollte deshalb möglichst die gleiche Tageszeit eingehalten werden. Es ist empfehlenswert drei Stunden vor der Messung auf Koffein, Tabakgenuss oder opulente Mahlzeiten (leichtes Frühstück erlaubt) sowie zehn Stunden vorher auf Alkohol zu verzichten. Ideale Messbedingungen sind eine angenehme Raumtemperatur und eine entspannte, ruhige Atmosphäre. Es sollten zudem keine Gespräche während der Messung stattfinden [9, S. 12]. Die Eingabe evtl. benötigter Patientendaten wie Alter und Größe muss vor dem Start der Messung erfolgen.

7.3.5 Akzeptanztest - Validierung der Nutzungsanforderungen

Am Ende der Hard- und Softwareentwicklung sollte ein prototypisches System vorliegen, welches alle gestellten Anforderungen erfüllt. Die angewendete Entwicklungsmethodik liefert die Voraussetzung für den Aufbau eines solchen Systems.

Den Abschluss dieser Forschungsarbeit bildete die Validierung der eingangs gestellten Nutzungsanforderungen in der Praxis. Die Kontextanalyse aus Kapitel 5.1.1 hat als Benutzergruppen für das entwickelte Gerät Hausärzte, deren Servicemitarbeiter und die untersuchten Patienten ermittelt, die bei der Anwendung beteiligt sind. Die Erhebung hat keinen Anspruch auf Repräsentativität, sondern soll lediglich als erster Anhaltspunkt zur Einschätzung des Entwicklungserfolgs dienen. Aus diesem Grund sollten die Nutzungsanforderungen exemplarisch von einem Allgemeinmediziner in einer Hausarztpraxis aus Berlin überprüft werden.

Der herausgegebene Bewertungsbogen zu den Nutzungsanforderungen, die Zusatzinformationen sowie die durch den Nutzer ausgefüllten Ergebnisbögen sind im Anhang 10.14 ab S. 233 dieser Arbeit zu finden. Dem Nutzer wurden vor Beginn der Befragung Informationen zur Durchführung der Messung sowie zu den zu erwartenden Tätigkeiten und zu den durch die Bediensoftware angezeigten Screens zur Verfügung gestellt. Auf diese Weise wurde beim Nutzertest selbst nichts erklärt, sondern der Arzt sollte intuitiv mit dem Gerät umgehen.

Die Nutzungsanforderungen konnten durch den Arzt alle positiv bewertet werden d.h. alle Tätigkeiten die am Gerät ausgeführt werden sollten, konnten auch ausgeführt werden (siehe S. 243). Die Ermittlung des Armumfangs wurde bereits vor dem Nutzertest durchgeführt und ist entfallen. Das System bestehend aus Gerät und Anwendersoftware funktioniert in allen getesteten Fällen.

Vor Einführung des Verfahrens in die Praxis ist eine Gebrauchsanweisung für das Gerät zu schreiben. Die oben beschriebenen Empfehlungen für den Umgang mit dem Gerät und die Erläuterungen für den

Patienten in Vorbereitung zur Messung sowie während der Messung müssen sich in diesem Dokument wiederfinden. Darin sind alle Tasten, Funktionen und sicherheitsrelevanten Anwendungsfälle, insbesondere das Verhalten bei Fehlfunktionen (ggf. Abnehmen der Manschette oder manueller Abbruch der Messung) aufzuführen. Auch Informationen zur Reinigung der benutzten Manschetten hat die Gebrauchsanweisung zu enthalten.

Der Nutzertest hat ergeben, dass das System bereits praxistauglich ist. Um ein vereinfachtes Screening der Gefäßsteifigkeitsparameter für Jedermann zu ermöglichen, wäre eine direkte Anzeige der gemessenen Parameter auf dem Display des Gerätes jedoch vorzuziehen. Hiermit würde die zum aktuellen Zeitpunkt nötige PC-Software entfallen und die Gefäßsteifigkeitsmessung könnte bei jeder Blutdruckmessung direkt im Anschluss mit durchgeführt werden. Eine erneute Überprüfung der Gebrauchstauglichkeit für das neue System ist dann obligat.

8 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse

Dieses abschließende Kapitel soll der zusammenfassenden Diskussion aller in dieser Arbeit durchgeführten Forschungsarbeiten dienen. Die wichtigsten Ergebnisse der getätigten Untersuchungen bezogen auf die Fragestellung werden im Zusammenhang diskutiert.

Ziel war die Entwicklung eines Screening-Verfahrens zur vereinfachten, schnellen und nichtinvasiven Messung der Gefäßsteifigkeitsparameter PWV, AugP, zBD, um den bereits seit 2003 existierenden Empfehlungen der *ESH/ESC* zur Hinzunahme dieser Parameter zur konventionellen Blutdruckmessung nachzukommen. Auf diese Weise soll die Allgemeinbevölkerung Zugang zu einem neuen Werkzeug der Primärprävention erhalten, denn insbesondere die PWV besitzt einen in vielen Studien nachgewiesenen Vorhersagewert für kardiovaskuläre Ereignisse. Die Informationen zum eigenen „Biologischen Gefäßalter“ und der Vergleich zu anderen Personen im gleichen Alter sind laut Literatur besonders motivierend zur Umsetzung von Lebensstiländerungen, die insbesondere Herzinfarkt und Schlaganfall vorbeugen können. Die im Verlauf der Recherche erworbenen Erkenntnisse wurden genutzt, um Nutzungsanforderungen an das geplante System zu stellen. Bisher existiert kein Gerät bzw. Verfahren, welches in der Lage ist, alle gefunden Nutzungsanforderungen zu erfüllen. Es resultierten anschließend Anforderungen an Hardware- und Softwarekomponenten. Eine modulare Zerlegung der geforderten Einzelfunktionen erlaubte methodisch ein iteratives Vorgehen während der Entwicklung.

Die Basis des entwickelten Verfahrens waren die in Kapitel 5 dokumentierte Durchführung der Pulswellenaufzeichnung am Oberarm. Mithilfe dieses Datenerfassungsgeräts wurden gleichzeitige Pulswellenaufzeichnungen mit Blutdruckmanschette am Oberarm und mittels Herzkatheter direkt am Herzen vorgenommen. Bisher existiert keine vergleichbare ÜF für auf Mitteldruck aufgezeichnete Pulswellen am Oberarm und Pulswellen aus der Aorta ascendens. Die nach der abgeschlossenen Datenerhebung vorliegenden Messdaten von 92 Personen wurden als Ein- und Ausgang des Gefäßsystems zwischen Herz und Oberarm genutzt, um dieses System in Form einer allgemeinen ÜF zu modellieren. Kritisch zu sehen ist die Tatsache, dass die Daten für die Erstellung der ÜF nur von Patienten mit einer vorliegenden Indikation zur Koronarangiographie stammen und damit meistens bereits eine Gefäßerkrankung vorlag. Die erstellte, laut Karamanoglu et al. [69] allgemein gültige ÜF wird im vorliegenden Verfahren auch auf gesunde Personen angewendet. Problematisch hierfür ist vor allem die Datenbasis der aortalen Pulswellen. Das Messsystem und die Signalverarbeitung unterscheiden sich erheblich von der Signalkette des verwendeten Datenerfassungsgeräts. Dies ist auch der Grund, warum die entwickelten Signalanalysealgorithmen zur abschließenden retrospektiven Verifizierung des Verfahrens in Kapitel 7 nur bedingt auf die aortalen Pulswellen angewendet werden konnten. Die mithilfe der ÜF berechneten aortalen Pulswellen werden mit dem während der Messroutine bestimmten Oberarmblutdruck kalibriert (DiaBD und MAD als Kalibriergerade). Auf diese Weise wird der zBD reproduzierbar bestimmt. Die Ergebnisse konnten durch den retrospektiven Vergleich mit den invasiven Herzkatheterdaten verifiziert werden. Die Korrelation der Messwerte für den zSysBD betrug für die für die ÜF genutzten 29 Datensätze $r = 0,89$ ($P = 99\%$). Die Korrelation

zwischen dem neuen PWA-Verfahren und *SphygmoCor* betrug bei den Vergleichsmessungen an 30 Personen für den zSysBD $r = 0,77$ ($P = 99,8 \%$) und ist damit ebenfalls als sehr gut zu beurteilen.

Die ÜF wurde schließlich für die Weiterentwicklung des Verfahrens zur nichtinvasiven Bestimmung der Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit genutzt. Die berechneten aortalen Pulswellen mussten auf charakteristische Formveränderungen und Reflexionsphänomene, entsprechend den in den Grundlagen dieser Arbeit beschriebenen Literaturquellen, hin untersucht werden. Ziel war es, die Formveränderungen infolge einer Gefäßversteifung (altersbedingt und/oder bedingt durch atherosklerotische Prozesse) automatisiert über Signalanalysealgorithmen zu erkennen und in Form der Parameter PWV, AugP und zentraler BD-Werte zu beschreiben. Die Zerlegung der zentral-aortalen Pulswelle in zwei charakteristische Hauptwellen war ein erfolgreicher Ansatz.

Schließlich wurde ein WKM nach den Vorgaben von Hametner et al. 2013 [92] entwickelt und robust dimensioniert. Das WKM wird für die jeweils untersuchte Person individuell durch den erstellten Algorithmus angepasst. Das Modell liefert eine zur aortalen Druckkurve des Patienten gehörende aortale Flusskurve. Mithilfe beider Kurven kann die charakteristische Impedanz am betrachteten Ort im Gefäßsystem berechnet werden. Diese wird genutzt, um die aortale Pulswelle in vor- und rücklaufende Pulswelle zu zerlegen. Insbesondere die individuelle Dimensionierung der Windkesselparameter über ein Optimierungsverfahren stellte hierbei eine Herausforderung dar.

Die WKM-Ergebnisse dienen zur Zerlegung der berechneten aortalen Pulswelle durch WSA. Eine Extremwertanalyse der zerlegten Wellen sowie eine Anstiegsanalyse der resultierenden Welle führen zur automatischen Detektion der charakteristischen Punkte P1 und P2, die zur PWA entsprechend des Standes der Wissenschaft notwendig sind. Für die Berechnung einer PWV wird zusätzlich eine Strecke benötigt, die dem zurückgelegten Weg der reflektierten Welle durch den Gefäßbaum entspricht. Der Literatur wurde entnommen, dass der Ort der Reflexion sich abhängig von verschiedensten Faktoren der Kreislaufregulation sowie durch strukturelle Veränderungen der Gefäße verschieben kann. Er kann damit nicht eindeutig identifiziert und lokalisiert werden. Im Verlauf der Entwicklung wurde anhand von Testdaten eine auf der Körpergröße des Patienten basierende Näherungsformel entwickelt.

Zur Verbesserung der PWV-Berechnung ist in dieser Arbeit zum ersten Mal ein Formfaktor (AugP) zur Korrektur der PWV verwendet worden. So wurde eine verbesserte Korrelation mit den Standard-Vergleichsverfahren realisiert, als durch eine Methode, die allein aus der Auswertung der PTT aus den charakteristischen Punkten resultiert.

Die Ergebnisse der PWA-Berechnungen konnten retrospektiv mit den Messergebnissen von *Mobil-O-Graph* aus dem HKL verglichen werden. Das neu entwickelte Verfahren verzichtet vollständig auf eine Korrektur des PWV-Wertes mit einem zuvor eingegebenen Alter. Es wird dennoch eine Korrelation der PWV-Ergebnisse von $r = 0,56$ ($P = 99 \%$) mit *Mobil-O-Graph* ($n = 21$) erzielt. Die Vergleichsmessungen mit *SphygmoCor* zeigten ebenfalls eine gute Korrelation von $r = 0,49$ ($P = 99,8\%$).

Nachdem die Funktionalität des entwickelten Algorithmus entsprechend der Software-systemanforderungen realisiert wurde, konnten abschließend die offenen geforderten Hardware-systemanforderungen umgesetzt werden. Die in *MATLAB*[®] entwickelten Abläufe konnten durch die modulare Gestaltung als Einzelfunktionen effektiv in die Sprachen *C* bzw. *Delphi* übersetzt werden. Auf diese Weise entstand die Möglichkeit zur Stand-Alone-Anwendung. Aus Zeit- und Kostengründen wurde zunächst ein erster Prototyp (*PHYSIO-PORT AS*) mit PC Anwendung realisiert, an dem das fertig gestellte System getestet und auch die Nutzungsanforderungen am Ende erfolgreich validiert werden konnten.

Abbildung 8.1 zeigt, dass die physiologische, altersbedingte Versteifung der Gefäße durch das neue Verfahren abgebildet werden kann. Bei einer Datenerhebung an 75 Probanden im Anschluss an die Fertigstellung des Prototyps ergab sich folgendes Bild:

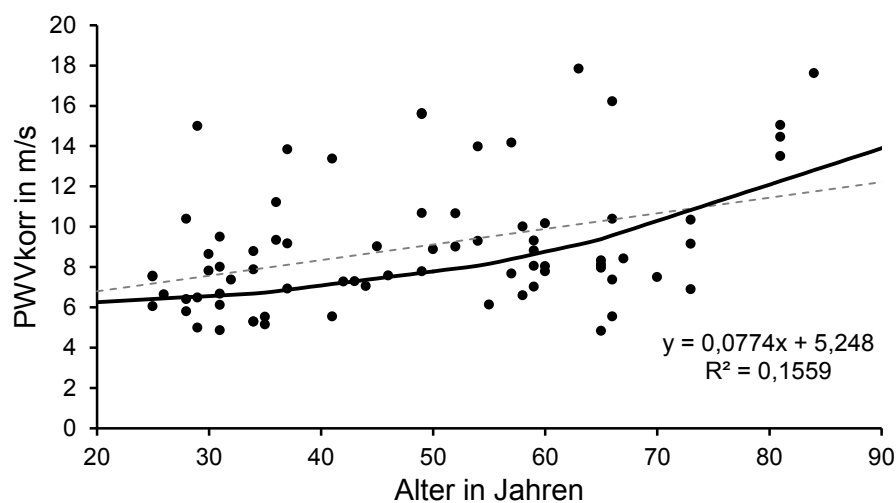


Abbildung 8.1 Schwarze Punkte: Veränderung der PWV in Abhängigkeit vom Alter, PWA inkl. PWV gemessen in einer Datenerhebung mit *PHYSIO-PORT AS* an 75 Personen, Graue Strichlinie: Korrelation; Schwarze Linie: Referenzwerte aus [56]

Die untersuchten Personen wurden sitzend nach einer kurzen Ruhephase im Rahmen einer Ausstellung vermessen. Die idealen Messbedingungen (vgl. Kapitel 7.3.4) wurden demnach nicht hundertprozentig eingehalten. Dennoch bietet die Auswertung der Daten einen ersten Eindruck über die Funktionalität des Messverfahrens. Die PWV streuen bei Personen im gleichen Alter sehr stark. Es ist ein Anstieg der PWV mit dem Alter zu verzeichnen ($r = 0,39$, $P = 99,8\%$) und die Messwerte bewegen sich um die Referenzwerte herum. Die Datenerhebung lässt keine weiteren Kausalitäten zu, da keine zusätzlichen Daten zu klassischen Risikofaktoren und Lebensstil, BMI, Rauchen o. ä. erhoben worden sind.

Ein ähnliches Bild von hohen Streuungen der PWV bei gleichem Personenalter zeigt auch eine größere Untersuchung aus Nichols et al. an 480 Patienten [19].

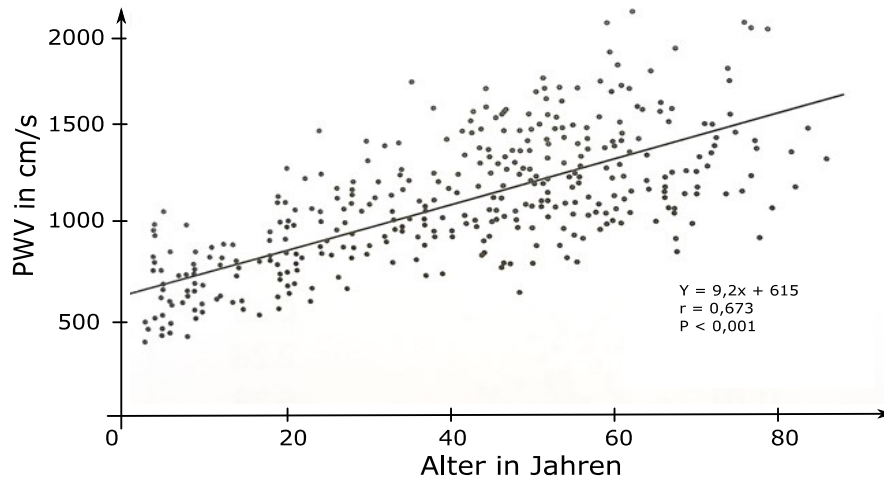


Abbildung 8.2 Veränderung der cf-PWV in Abhängigkeit vom Alter ;angepasst nach Nichols et al. S. 424 [19, S. 424]

Das neu entwickelte Verfahren kann deshalb in der Lage sein, eine frühzeitige Gefäßversteifung tatsächlich anhand einer Veränderung der Pulswellenform zu identifizieren. Um das Verfahren als Screening zu etablieren, müssten über die Validierungsempfehlungen der *ARTERY* hinaus Validierungsmessungen an Probanden mit bekannter frühzeitiger Gefäßversteifung für Vergleichsmessungen heran gezogen werden. Alle Geräte, die Altersalgorithmen für ihre Bestimmung der PWV verwenden, werden bei solch einem Studiendesign an ihre Grenzen kommen, da unabhängig von einer wahren Veränderung der Pulswellenform immer ein alterstypischer Wert für die PWV angezeigt werden würde. Das in dieser Arbeit vorgestellte, neu entwickelte Verfahren berechnet die PWV und die weiteren Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit ausschließlich anhand der Pulswellenform.

Das Verfahren ist sehr einfach durch den Nutzer zu handhaben. Nach Auswahl der geeigneten Manschettengröße wird die Blutdruckmanschette analog zur bekannten Blutdruckmessung angelegt. Die Blutdruckmessung mit anschließender Berechnung der Gefäßsteifigkeitsparameter wird auf Knopfdruck gestartet und automatisch durchgeführt. Die Messung ist durch das Halten des Drucks auf MAD-Niveau wesentlich angenehmer, als suprasystolisch arbeitende Systeme bzw. Systeme mit zwei oder mehr Sensorsystemen. Die Zielstellung der Arbeit wurde weitestgehend erreicht. Ein offener Punkt ist die Umsetzung des Verfahrens als Stand-Alone Anwendung. Zum Abschluss des Forschungsprojekts wird eine zusätzliche PC-Software benötigt, um die Messergebnisse zu visualisieren und um die WKM- und WSA-Algorithmen durchzuführen. Zur Umsetzung in Form eines Stand-Alone Geräts müssen die bereits in *Delphi* programmierten Algorithmen vollständig auf einem Mikrocontroller implementiert werden, um eine direkte Anzeige der berechneten PWA-Parameter auf dem bereits entworfenen Display anzuzeigen.

9 Ausblick

Wie bereits erwähnt, sind Screening-Verfahren im Bereich der Primär- oder der Sekundärprävention einzuordnen. Die Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit könnte im Zuge der ohnehin bei jedem Arztbesuch durchgeführten Blutdruckmessung als „Gelegenheitsscreening“ durchgeführt werden. Auf diese Weise kann die wertvolle Früherkennung von Gefäßveränderungen der Allgemeinheit zugänglich gemacht werden. Durch eine Motivation zu Lebensstiländerungen und deren unterstützte Durchführung, kann eine hohe Lebensqualität erhalten werden. Herzinfarkte sowie Schlaganfälle würden heraus-gezögert oder verhindert. Eine gesunde Lebensweise mit wenigen Risikofaktoren wirkt sich auch auf andere Krankheitsbilder positiv aus, was eine finanzielle Entlastung des Gesundheitssystems nach sich ziehen würde. Um eine Etablierung des Verfahrens voran zu treiben, muss neben der Zulassung auch die Kostenübernahme durch die Krankenkassen realisiert werden. Zurzeit ist die Gefäßsteifigkeits-messung noch nicht Teil des gesetzlichen Früherkennungsprogramms. Jeder Arztbesuch unabhängig vom Anlass könnte zukünftig zur Durchführung der Gefäßsteifigkeits-messung genutzt werden. Ähnlich wie bei anderen Screeningprogrammen z. B. dem „Check-Up 35“, besteht jedoch das Problem der Selbstselektion v.a. bei Männern zwischen 25-44, die selten freiwillig zum Arzt gehen. Probleme diverser Screenings sind außerdem, neben der scheinbar willkürlichen Definition von Grenzwerten, die mangelnde Diskriminierungsfähigkeit zwischen unterschiedlichen Schweregraden einer Erkrankung. Die Wahrscheinlichkeit eine asymptomatische Person mit der gesuchten Eigenschaft (z. B. auffällige Veränderung der Pulskontur) zu identifizieren muss hoch sein. Das Verfahren muss zudem zuverlässig sein, so dass die Ergebnisse bei wiederholter Messung stabil sind. Die Robustheit und Wiederholbarkeit der Messergebnisse wurde im Verlauf der Entwicklung getestet und nachgewiesen.

Ein Screening-Verfahren sollte zudem über einen definierten Nutzen verfügen. Die frühe Intervention sollte mit hoher Wahrscheinlichkeit einen positiven Effekt haben [104, S. 1886]. Vor Etablierung des Verfahrens in der Praxis sollte deshalb eine Validierung anhand von Personen mit frühzeitigen atherosklerotischen Gefäßveränderungen durchgeführt werden. Zudem müssen Studien geplant werden, die nachweisen, dass eine frühzeitige Erkennung und Intervention tatsächlich positive Auswirkungen auf die individuelle Gesunderhaltung hat.

Für Validierungsmessungen bietet sich bisher das Vergleichsgerät *SphygmoCor* an, da dieses Gerät die PWV zuverlässig mit Zweipunktmessung bestimmt. Ein großes Problem für den Vergleich neuer Verfahren mit anderen Messgeräten, und damit für die Validierung der übrigen Parameter, sind die sehr unterschiedlichen Algorithmen zur PWA. Es wäre für die Zukunft nicht nur erforderlich, Referenzwerte für die Gefäßsteifigkeitsparameter mit einem validierten Messgerät zu erfassen, sondern vielmehr Referenzwerte für den kompletten Pulswellenverlauf. Dabei sollten sowohl die Form der brachialen Pulswelle als auch die Form der aortalen Pulswelle in großen Studien referenziert werden. Auf diese Weise könnten die Algorithmen auf die vorliegenden Referenzpulswellen angewendet und mit einem vorgegebenen Ergebnis verglichen werden.

Literaturangaben

- [1] © Statistisches Bundesamt: Pressemitteilung - Zahl der Todesfälle im Jahr 2015 um 6,5 % gestiegen - DESTATIS Statistisches Bundesamt, 2017.
https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/01/PD17_022_232.html;jsessionid=BDE3FB5C6A69BBBA68518D2C4DBA95A5.cae1, abgerufen am: 31.05.2017
- [2] Framingham Heart Study: Cardiovascular Disease | Risk | Framingham Heart Study, 2014.
<https://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/cardiovascular-disease/30-year-risk.php#>, abgerufen am: 02.10.2014
- [3] Assmann, G.: Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen. PROCAM-Studie. München 12.12.14
- [4] Clauss, W. u. Clauss, C.: Humanbiologie kompakt. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag 2009
- [5] Schmidt, R. F.: Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie ; mit 78 Tabellen ; [neue Approbationsordnung]. Heidelberg: Springer 2005
- [6] Brunberg, A.: Modellierung des Herz-Kreislauf-Systems und physiologischer Regelkreise als objektorientierte Komponentenbibliothek. Zugl.: Aachen, Techn. Hochsch., Diss., 2012.
Fortschritt-Berichte VDI : Reihe 8, Mess-, Steuerungs- und Regelungstechnik, Bd. 1213.
Düsseldorf: VDI-Verl 2012
- [7] Nichols, W. W., O'Rourke, M. F., Avolio, A. P., Yaginuma, T., Murgo, J. P., Pepine, C. J. u. Conti, C. R.: Age-Related Changes in Left Ventricular/Arterial Coupling. In: Yin, F. C. P. (Hrsg.): Ventricular/Vascular Coupling. New York, NY: Springer New York 1987, S. 79–114
- [8] Armentano, R. L., Levenson, J., Barra, J. G., Fischer, E. I., Breitbart, G. J., Pichel, R. H. u. Simon, A.: Assessment of elastin and collagen contribution to aortic elasticity in conscious dogs. American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology 260 (1991) 6, S. H1870-H1877
- [9] Baulmann, J.: Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse. Positionspapier zu Grundlagen, Methodik, Beeinflussbarkeit und Ergebnisinterpretation. DMW, Deutsche Medizinische Wochenschrift 135 (2010), S. 4–14
- [10] Strömungsmechanik in der Medizin- Biofluidmechanik I, Kertzscher, U., TU Berlin 2014
- [11] Vita, J. A.: Endothelial function. Circulation 124 (2011) 25, S. e906-12
- [12] Skript Strömungsmechanik in der Medizin - Biofluidmechanik II, Kertzscher, U., TU Berlin 2014
- [13] Palatini, P., Casiglia, Gasowski, J., Gluszek, J., Jankowski, Narkiewicz, Saladini, Stolarz-Skrzypek, Tikhonoff, Van Bortel, Wojciechowska u. Kawecka-Jaszcz, K.: Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension. Vascular Health and Risk Management (2011), S. 725
- [14] Müller, W. A.: Tier- und Humanphysiologie. Eine Einführung. Berlin [u.a.]: Springer 2009
- [15] Westerhof, N., Lankhaar, J.-W. u. Westerhof, B. E.: The arterial Windkessel. Medical & biological engineering & computing 47 (2009) 2, S. 131–141

- [16] Hess, O. M. u. Simon, R. W. R.: Herzkatheter. Einsatz in Diagnostik und Therapie. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg 2000
- [17] Wassertheurer, S.: Pulswelle und Blutdruck: Kurz und bündig! Journal für Hypertonie, Austrian Journal of Hypertension 14 (2010) 2, S. 45–46
- [18] McEniery, C. M., Cockcroft, J. R., Roman, M. J., Franklin, S. S. u. Wilkinson, I. B.: Central blood pressure: current evidence and clinical importance. European Heart Journal 35 (2014) 26, S. 1719–1725
- [19] Nichols, W. W., O'Rourke, M. F. u. MacDonald, D. J.: McDonald's blood flow in arteries. Theoretic, experimental, and clinical principles. London, New York: Hodder Arnold; Distributed in the U.S.A. by Oxford University Press 2005
- [20] Zschauer, T.-C.: Rolle von neuen und bekannten Interaktionspartnern von Thioredoxin-1 für die Endothelzellfunktion, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Inaugural-Dissertation. Düsseldorf 2012
- [21] Nürnberger, J., Mitchell, A., Wenzel, R. R., Philipp, T. u. Schäfer, R. F.: Pulswellenreflexion. Bestimmung, Einflussgrößen, Analyse und Anwendungsoptionen. Deutsche Medizinische Wochenschrift - DMW (2003) 128, S. 97–102
- [22] Rensing, L.: Altern. Zelluläre und molekulare Grundlagen, körperliche Veränderungen und Erkrankungen, Therapieansätze. Berlin: Springer Spektrum 2014
- [23] KELLY, R. P., Hayward, C., Avolio, A. u. O'Rourke, M. F.: Noninvasive Determination of Age-Related Changes in the Human Arterial Pulse. Circulation 80 (1989) 6, S. 1652–1659
- [24] Schwarzer, R.: Psychologie des Gesundheitsverhaltens. Einführung in die Gesundheitspsychologie. Literaturverz. S. [365] - 416. Göttingen: Hogrefe 2004
- [25] O'ROURKE, M. F., Pauca, A. u. Jiang, X.-J.: Pulse wave analysis. British Journal of Clinical Pharmacology 51 (2001) 6, S. 507–522
- [26] P, C.: Messung der Gefäßsteifigkeit in der täglichen Praxis: Chancen der Früherkennung und Frühbehandlung kardiovaskulärer Erkrankungen. Austrian Journal of Hypertension 14 (2014) 2, S. 14–16
- [27] Framingham Heart Study: Framingham Heart Study, 2014.
<https://www.framinghamheartstudy.org/>, abgerufen am: 24.09.2014
- [28] Keil, U., Fitzgerald, P. A., Gohlke, H., Wellmann, J. u. Hense, H.-W.: Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Deutsches Ärzteblatt 102 (2005) 25, S. 1808–1812
- [29] Assmann-Stiftung für Prävention: procam-tests. <http://www.assmann-stiftung.de/procam-studie/procam-tests/>, abgerufen am: 16.09.16
- [30] Gohlke, H.: Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, abgerufen am: 23.04.2015
- [31] Nürnberger, J., Keflioglu-Schreiber, A., Wenzel, R. R., Philipp, T., Schäfer, R. F. u. Opazo Saez, Anabelle, M.: Augmentation index is associated with cardiovascular risk. Journal of Hypertension (2002) 20, S. 2407–2414

- [32] ESH-ESC Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* (2003) 21, S. 1011–1053
- [33] Klein-Weigel P, Kronenberg F: Neue kardiovaskuläre Risikofaktoren - Ist die Suche danach sinnvoll? *Zentrale Gefäßmedizin* 4 (2007) 4, S. 10–13
- [34] Last, J. M.: *A dictionary of epidemiology*. New York: Oxford University Press 2001
- [35] Porta, M. S., Greenland, S., Hernán, M., Silva, Isabel dos Santos u. Last, J. M.: *A dictionary of epidemiology*. New York: Oxford University Press 2014
- [36] Graumann, C. F.: *Enzyklopädie der Psychologie. Themenbereich C: Theorie und Forschung*. Göttingen: Verlag für Psychologie C.J. Hogrefe 2005
- [37] McEniery, C. M., Yasmin, Hall, I. R., Qasem, A., Wilkinson, I. B. u. Cockcroft, J. R.: Normal Vascular Aging: Differential Effects on Wave Reflection and Aortic Pulse Wave Velocity. *Journal of the American College of Cardiology* 46 (2005) 9, S. 1753–1760
- [38] Agabiti-Rosei, E., Mancia, G., O'ROURKE, M. F., Roman, M. J., Safar, M. E., Smulyan, H., Wang, J.-G., Wilkinson, I. B., Williams, B. u. Vlachopoulos, C.: Central Blood Pressure Measurements and Antihypertensive Therapy: A Consensus Document. *Hypertension* 50 (2007) 1, S. 154–160
- [39] Weber, T., Wassertheurer, S., Rammer, M., Haiden, A., Hametner, B. u. Eber, B.: Wave reflections, assessed with a novel method for pulse wave separation, are associated with end-organ damage and clinical outcomes. *Hypertension* 60 (2012) 2, S. 534–541
- [40] Mortensen, K., Weber, T. u. Baulmann, J.: Arterielle Gefäßsteifigkeit - Biomarker des kardiovaskulären Risikos und ihr Zusammenhang zu kardiovaskulären Erkrankungen. *Journal für Hypertonie, Austrian Journal of Hypertension* 14 (2010) 2, S. 31–35
- [41] Baulmann, J., Mortensen, K. u. Hess, O.: Wechselwirkung von Arterieller Gefäßsteifigkeit und arterieller Hypertonie – Pathophysiologie, Basisdiagnostik und Messparameter. *Der Klinikarzt* 38 (2009) 03, S. 132–136
- [42] Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Böhm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., Backer, G. de, Dominiczak, A., Galderisi, M., Grobbee, D. E., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Manolis, A. J., Nilsson, P. M., Ruilope, L. M., Schmieder, R. E., Sirnes, P. A., Sleight, P., Viigimaa, M., Waeber, B. u. Zannad, F.: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Pressure* 22 (2013) 4, S. 1281–1357
- [43] Laurent, S., Boutouyrie, P., Asmar, R., Gautier, I., Laloux, B., Guize, L., Ducimetiere, P. u. Benetos, A.: Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* (2001) 37, S. 1236–1241
- [44] Roman, M. J., Devereux, R. B., Kizer, J. R., Lee, E. T., Galloway, J. M., Ali, T., Umans, J. G. u. Howard, B. V.: Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 50 (2007) 1, S. 197–203

- [45] Willum-Hansen, T., Staessen, J. A., Torp-Pedersen, C., Rasmussen, S., Thijs, L., Ibsen, H. u. Jeppesen, J.: Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 113 (2006) 5, S. 664–670
- [46] Cruickshank, K.: Aortic Pulse-Wave Velocity and Its Relationship to Mortality in Diabetes and Glucose Intolerance. An Integrated Index of Vascular Function? *Circulation* 106 (2002) 16, S. 2085–2090
- [47] Baulmann, J., Herzberg, C. u. Störk, T.: Die Renaissance von Pulswellengeschwindigkeit, Augmentation und zentralem Aortendruck als Determinanten des kardiovaskulären Risikos. *Die Medizinische Welt – aus der Wissenschaft in die Praxis* 64 (2013) 1, S. 30–33
- [48] Vlachopoulos, C., Xaplanteris, P., Aboyans, V., Brodmann, M., Cifkova, R., Cosentino, F., Carlo, M. de, Gallino, A., Landmesser, U., Laurent, S., Lekakis, J., Mikhailidis, D. P., Naka, K., K., Protogerou, A. D., Rizzoni, D., Schmidt-Trucksass, A., van Bortel, L., Weber, T., Yamashina, A., Zimlichman, R., Boutouyrie, P., Cockcroft, J., O'Rourke, M., Park, J. B., Schillaci, G., Sillesen, H. u. Townsend, R. R.: The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 241 (2015) 2, S. 507–532
- [49] Laurent, S., Cockcroft, J., van Bortel, L., Boutouyrie, P., Giannattasio, C., Hayoz, D., Pannier, B., Vlachopoulos, C., Wilkinson, I. u. Struijker-Boudier, H.: Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal* 27 (2006) 21, S. 2588–2605
- [50] Vlachopoulos, C., Aznaouridis, K., O'Rourke, M. F., Safar, M. E., Baou, K. u. Stefanadis, C.: Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal* 31 (2010) 15, S. 1865–1871
- [51] Sehestedt, T., Jeppesen, J., Hansen, T. W., Rasmussen, S., Wachtell, K., Ibsen, H., Torp-Pedersen, C. u. Olsen, M. H.: Risk stratification with the risk chart from the European Society of Hypertension compared with SCORE in the general population. *Journal of Hypertension* 27 (2009) 12, S. 2351–2357
- [52] Laurent, S., Katsahian, S., Fassot, C., Tropeano, A.-I., Gautier, I., Laloux, B. u. Boutouyrie, P.: Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 34 (2003) 5, S. 1203–1206
- [53] Williams, B., Lacy, P. S., Thom, S. M., Cruickshank, K., Stanton, A., Collier, D., Hughes, A. D., Thurston, H. u. O'Rourke, M.: 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* 113 (2006) 9, S. 1213–1225
- [54] Sharman, J. E., Marwick, T. H., Gilroy, D., Otahal, P., Abhayaratna, W. P. u. Stowasser, M.: Randomized trial of guiding hypertension management using central aortic blood pressure

- compared with best-practice care: principal findings of the BP GUIDE study. *Hypertension* (Dallas, Tex. : 1979) 62 (2013) 6, S. 1138–1145
- [55] Herbert, A., Cruickshank, J. K., Laurent, S. u. Boutouyrie, P.: Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *European Heart Journal* 35 (2014) 44, S. 3122–3133
- [56] Pierre Boutouyrie: Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *European Heart Journal* 31 (2010) 19, S. 2338–2350
- [57] Prof.Dr.med.Martin Middeke: Zentraler Blutdruck und Gefäßsteifigkeit. Pulswellenanalyse deckt das Alter der Gefäße auf, 2012, abgerufen am: 31.10.2013
- [58] Dogui, A., Kachenoura, N., Frouin, F., Lefort, M., Cesare, A. de, Mousseaux, E. u. Herment, A.: Consistency of aortic distensibility and pulse wave velocity estimates with respect to the Bramwell-Hill theoretical model: a cardiovascular magnetic resonance study. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 13 (2011), S. 11
- [59] Wallis, W.: Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit der Aorta mithilfe der Fluss-sensitiven 4D Magnetresonanztomographie, Albert-Ludwig-Universität Inaugural-Dissertation. Freiburg im Breisgau 2011
- [60] Mengden, T., Hausberg, M., Heiss, C., Mitchell, A., Nixdorff, U., Ott, C., Schmidt-Trucksäss, A. u. Wassertheurer, S.: Arterielle Gefäßsteifigkeit – Ursachen und Konsequenzen. *Der Kardiologe* 10 (2016) 1, S. 38–46
- [61] Kramme, R.: Medizintechnik. Verfahren - Systeme - Informationsverarbeitung. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2011
- [62] Baulmann, J., Weber, T. u. Mortensen, K.: Messmethoden der Arteriellen Gefäßsteifigkeit. *Journal für Hypertonie, Austrian Journal of Hypertension* (2010) 14, S. 18–24
- [63] Weber, T., Ammer, M., Rammer, M., Adji, A., O'Rourke, M. F., Wassertheurer, S., Rosenkranz, S. u. Eber, B.: Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement. *Journal of Hypertension* 27 (2009) 8, S. 1624–1630
- [64] Sugawara, J., Hayashi, K., Yokoi, T., Cortez-Cooper, M. Y., DeVan, A. E., Anton, M. A. u. Tanaka, H.: Brachial-ankle pulse wave velocity: an index of central arterial stiffness? *Journal of Human Hypertension* 19 (2005) 5, S. 401–406
- [65] Rajzer, M. W., Wojciechowska, W., Kloczek, M., Palka, I., Brzozowska-Kiszka, M. u. Kawecka-Jaszcz, K.: Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *Journal of Hypertension* 26 (2008) 10, S. 2001–2007
- [66] Hermeling, E., Reesink, K. D., Reneman, R. S. u. Hoeks, A. P. G.: Confluence of incident and reflected waves interferes with systolic foot detection of the carotid artery distension waveform. *Journal of Hypertension* 26 (2008) 12, S. 2374–2380

- [67] Millasseau, S. C., Stewart, A. D., Patel, S. J., Redwood, S. R. u. Chowienczyk, P. J.: Evaluation of carotid-femoral pulse wave velocity: influence of timing algorithm and heart rate. *Hypertension* 45 (2005) 2, S. 222–226
- [68] Boutouyrie, P., Briet, M., Collin, C., Vermeersch, S. u. Pannier, B.: Assessment of pulse wave velocity. *Artery Research* 3 (2009) 1, S. 3–8
- [69] KARAMANOGLU, M., O'ROURKE, M. F., AVOLIO, A. P. u. KELLY, R. P.: An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *European Heart Journal* 14 (1993) 2, S. 160–167
- [70] Wassertheurer, S. u. Christopher Mayer, Patentschrift: Verfahren zur Bestimmung des Herzzeitvolumens, WO2007053868 A2, 2007
- [71] Wassertheurer, S., Mayer, C. u. Breitenecker, F.: Modeling arterial and left ventricular coupling for non-invasive measurements. *Simulation Modelling Practice and Theory* 16 (2008) 8, S. 988–997
- [72] Wassertheurer, S., Kropf, J., Weber, T., van der Giet, M., Baulmann, J., Ammer, M., Hametner, B., Mayer, C. C., Eber, B. u. Magometchnigg, D.: A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *Journal of Human Hypertension* 24 (2010) 8, S. 498–504
- [73] Hickson, S. S., Butlin, M., Mir, F. A., Graggaber, J., Cheriyan, J., Khan, F., Grace, A. A., Yasmin, Cockcroft, J. R., Wilkinson, I. B. u. McEniery, C. M.: The accuracy of central SBP determined from the second systolic peak of the peripheral pressure waveform. *Journal of Hypertension* 27 (2009) 9, S. 1784–1788
- [74] Hametner, B., Wassertheurer, S., Kropf, J., Mayer, C., Eber, B. u. Weber, T.: Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements. *Blood pressure monitoring* 18 (2013) 3, S. 173–176
- [75] Westerhof, N., Segers, P. u. Westerhof, B. E.: Wave Separation, Wave Intensity, the Reservoir-Wave Concept, and the Instantaneous Wave-Free Ratio: Presumptions and Principles. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 66 (2015) 1, S. 93–98
- [76] Papaioannou, T. G., Karageorgopoulou, T. D., Sergentanis, T. N., Protogerou, A. D., Psaltopoulou, T., Sharman, J. E., Weber, T., Blacher, J., Daskalopoulou, S. S., Wassertheurer, S., Khir, A. W., Vlachopoulos, C., Stergiopoulos, N., Stefanadis, C., Nichols, W. W. u. Tousoulis, D.: Accuracy of commercial devices and methods for noninvasive estimation of aortic systolic blood pressure a systematic review and meta-analysis of invasive validation studies. *Journal of Hypertension* (2016)
- [77] Masuda, M., Emoto, T., Suzuki, A., Akutagawa, M., Kitawaki, T., Kitaoka, K., Tanaka, H., Obara, S., Yoshizaki, K., Konaka, S. u. Kinouchi, Y.: Evaluation of blood flow velocity waveform in common carotid artery using multi-branched arterial segment model of human arteries. *Biomedical Signal Processing and Control* 8 (2013) 6, S. 509–519

- [78] DIN EN 60601-1:2013-12; VDE 0750-1:2013-12; 2013-12. *Medizinische elektrische Geräte - Teil 1: Allgemeine Festlegungen für die Sicherheit einschließlich der wesentlichen Leistungsmerkmale*. <https://www.beuth.de/de/norm/din-en-60601-1/193923032>, abgerufen am: 16.06.2017
- [79] VDI Richtlinie; Mai 1993. *VDI Richtlinie 2221: Methodik zum Entwickeln und Konstruieren technischer Systeme und Produkte*, abgerufen am: 09.02.2016
- [80] RICHTLINIE 93/42/EWG DES RATES vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte. 1993
- [81] DIN 13485:2003 + Cor. 1:2009. *Medizinprodukte - Qualitätsmanagementsysteme - Anforderungen für regulatorische Zwecke (ISO 13485:2003 + Cor. 1:2009)*;
- [82] DIN EN 62304:2007-03; 2007-03. *Medizingeräte-Software - Software-Lebenszyklus-Prozesse (IEC 62304:2006)*;
- [83] IEC 62366: IEC 62366 Medical devices. Application of usability engineering to medical devices. International standard = Norme internationale, IEC 62366. Geneva, Switzerland: International Electrotechnical Commission 2007
- [84] DIN EN 14971:2006-04; 2006-04. *Medizinprodukte –Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte-(ISO 14971:2007, korrigierte Fassung 2007-10-01); Deutsche Fassung EN ISO 14971:2012*
- [85] Pahl, G., Beitz, W., Feldhusen, J. u. Grote, K.-H.: *Pahl/Beitz Konstruktionslehre. Grundlagen erfolgreicher Produktentwicklung Methoden und Anwendung*. Berlin Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg New York 2007
- [86] Lurf, R., Semerad, R., Meindl, M., Mayer, C., Hametner, B., Weber, T. u. Wassertheurer, S.: Frequency response of blood pressure cuffs based on step response and forced sinusoidal harmonic excitation. *Artery Research* 7 (2013) 3-4, S. 168
- [87] Hamm, C. W., Albrecht, A., Bonzel, T., Kelm, M., Lange, H., Schächinger, V., Terres, W. u. Voelker, W.: Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 97 (2008) 8, S. 475–512
- [88] Riecker, G.: *Klinische Kardiologie. Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der Gefäße*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 1982
- [89] Giavarina, D.: Understanding Bland Altman analysis. *Biochemia medica* 25 (2015) 2, S. 141–151
- [90] Kobayashi, H., Kinou, M. u. Takazawa, K.: Correlation Between the Brachial Blood Pressure Values Obtained Using the Cuff Method and the Central Blood Pressure Values Obtained Invasively. *Internal Medicine* 52 (2013) 15, S. 1675–1680
- [91] Manios, E., Vemmos, K., Tsivgoulis, G., Barlas, G., Koroboki, E., Spengos, K. u. Zakopoulos, N.: Comparison of noninvasive oscillometric and intra-arterial blood pressure measurements in hyperacute stroke. *Blood pressure monitoring* 12 (2007) 3, S. 149–156
- [92] Hametner, B., Wassertheurer, S., Kropf, J., Mayer, C., Holzinger, A., Eber, B. u. Weber, T.: Wave reflection quantification based on pressure waveforms alone--methods, comparison, and clinical covariates. *Computer methods and programs in biomedicine* 109 (2013) 3, S. 250–259

- [93] Statistisches Bundesamt Wiesbaden: Körpermaße, Wiesbaden 2017.
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 28.06.2017
- [94] Statista GmbH: Körpergröße in Deutschland, Hamburg 2017.
<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1825/umfrage/koerpergroesse-nach-geschlecht/>, abgerufen am: 28.06.2017
- [95] Müller, i.: Robustheitsuntersuchungen an einem Windkesselmodell und Test der Reproduzierbarkeit der aortalen Gefäßsteifigkeitsberechnung, Technische Universität Berlin Masterarbeit. Berlin 2017
- [96] Sonja von der Crone: Skript_HZV_11.09.06.doc. Messung des Herzzeitvolumens, 2006.
www.uniklinik-duesseldorf.de/fileadmin/Datenpool/einrichtungen/vorklinik_id408/dateien/skript_hzv_06.pdf, abgerufen am: 28.06.2017
- [97] DIN EN ISA 81060-2:2014-10; 2014-10. *Nichtinvasive Blutdruckmessgeräte - Teil 2: Klinische Prüfung der automatisierten Bauart (ISO 81060-2:2013)*. <https://www.beuth.de/de/norm/din-en-iso-81060-1/153212663>, abgerufen am: 16.06.2017
- [98] Wilkinson, I. B., McEniery, C. M., Schillaci, G., Boutouyrie, P., Segers, P., Donald, A. u. Chowienczyk, P. J.: ARTERY Society guidelines for validation of non-invasive haemodynamic measurement devices. Part 1, arterial pulse wave velocity. *Artery Research* 4 (2010) 2, S. 34–40
- [99] Salvi, P., Palombo, C., Salvi, G. M., Labat, C., Parati, G. u. Benetos, A.: Left ventricular ejection time, not heart rate, is an independent correlate of aortic pulse wave velocity. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985) 115 (2013) 11, S. 1610–1617
- [100] Adunka, F.: Messunsicherheiten. Theorie und Praxis. Essen: Vulkan-Verl. 2007
- [101] TEK: Technical Description NIBP2020 UP with SpO2, Berlin 2017. www.par-berlin.com/fileadmin/documents/produktDatenblaetter/NIBP2020_UP_SpO2-Tech.Descr._Doc.-Rev._1.3_neu.pdf, abgerufen am: 16.06.2017
- [102] Baulmann, J. u. Schunkert, H.: Pathologisch erhöhter Augmentationsindex. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 137 (2012) 6, S. 281–282
- [103] Ripper, F.: Modellierung des aortalen Windkessels als Basis der Pulswellenseparation in der Aorta, Technische Universität Berlin Masterarbeit. Berlin 2016
- [104] Redberg, R. F., Vogel, R. A., Criqui, M. H., Herrington, D. M., Lima, J. A. u. Roman, M. J.: Task force #3—what is the spectrum of current and emerging techniques for the noninvasive measurement of atherosclerosis? *Journal of the American College of Cardiology* 41 (2003) 11, S. 1886–1898
- [105] Boutouyrie, P., Tropeano, A.-I., Asmar, R., Gautier, I., Benetos, A., Lacolley, P. u. Laurent, S.: Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. *Hypertension* (2002) 39, S. 10–15

- [106] Shokawa, T., Imazu, M., Yamamoto, H., Toyofuku, M., Tasaki, N., Okimoto, T., Yamane, K. u. Kohno, N.: Pulse Wave Velocity Predicts Cardiovascular Mortality. *Circulation Journal* 69 (2005) 3, S. 259–264
- [107] Chirinos, J. A., Zambrano, J. P., Chakko, S., Veerani, A., Schob, A., Willens, H. J., Perez, G. u. Mendez, A. J.: Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension* 45 (2005) 5, S. 980–985
- [108] Jankowski, P., Kawecka-Jaszcz, K., Czarnecka, D., Brzozowska-Kiszka, M., Styczkiewicz, K., Loster, M., Kloch-Badełek, M., Wiliński, J., Curyło, A. M. u. Dudek, D.: Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension* 51 (2008) 4, S. 848–855

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Aufbau des Herzens	11
Abbildung 1.2 Änderung des E-Moduls der Gefäßwände entlang der Aorta [7].....	13
Abbildung 1.3 Oszillometrisch an der A. brachialis aufgezeichnete Pulswelle (weiblich, Alter:25) ..	15
Abbildung 1.4 Schematische Darstellung des arteriellen Hochdrucksystems (links) und des venösen Niederdrucksystems (rechts) [14]	16
Abbildung 1.5 Veränderung der Wellenformen entlang des Gefäßbaums [17], [4, S. 605–606]	18
Abbildung 1.6 Spannungs-Dehnungs-Diagramm der menschlichen Aorta in Abhängigkeit vom Alter [12, S. 30–33].....	19
Abbildung 1.7 Anordnung der Elastinfasern in einer Arterienwand eines Kindes (links) und eines älteren Erwachsenen (rechts); eingefärbt mit Orcein und Giesen; 450-fache Vergrößerung; [18, S. 420]	20
Abbildung 1.8 Druck-Volumen-Diagramm der menschlichen Aorta in Abhängigkeit von Wachstum und Alter [12, S. 30–33].....	20
Abbildung 1.9 Veränderung des Blutdrucks mit dem Alter [21, S. 109–110].....	21
Abbildung 1.10 Veränderung der Pulswellenform mit dem Alter, angelehnt an [22, S. 1655–1656] ..	22
Abbildung 2.1 Benutzeroberfläche des PROCAM 10-Jahres-Herzinfarkttrisiko-Tests [28].....	25
Abbildung 2.2 Risikobewertungstabelle nach SCORE-Deutschland.....	27
Abbildung 2.3 Veränderung der PWV entlang des Gefäßbaums.....	32
Abbildung 2.4 Verlauf der PWV mit dem Alter (n=4001); Männer: Kreise, durchgezogene Linien, Frauen: Vierecke, gestrichelte Linien [36, S. 1757]	32
Abbildung 2.5 Prinzipdarstellung zur Erhöhung der PWV bzw. Versteifung der Arterienwand; schwarz: resultierende zentral aortale Pulswelle, grün: hinlaufende Welle, blau: rücklaufende Welle	32
Abbildung 2.6 Veränderung der Augmentation mit dem Alter; gefüllte Symbole: AIx; offene Symbole: AugP; Männer: Kreise, durchgezogene Linien, Frauen: Vierecke, gestrichelte Linien [36, S. 1757]	34
Abbildung 3.1 Messkette zur Registrierung und Aufzeichnung von Pulswellen.....	39
Abbildung 3.2 Prinzip der oszillometrischen BD-Messung; Nutzung des Drucksensors zur Aufzeichnung einer einzelnen Pulswelle	40
Abbildung 3.3 Zertifiziertes Blutdruckmessgerät mit oszillometrischem Messprinzip; PHYSIO-PORT UP von PAR Medizintechnik GmbH & Co. KG.....	40
Abbildung 3.4 Schematische Darstellung des simultanen Messprinzips der cf-PWV = Fuß-zu-Fuß-Messung (links) und der EKG-getriggerten Messung (rechts).....	43
Abbildung 3.5 Übersicht zu Möglichkeiten zur Fußpunktbestimmung (Abbildungen angelehnt an [66])	43
Abbildung 3.6 Vergleich der Übertragungs-funktionen von Karamanoglu et al. [67] und Wassertheurer et al. [70]	45

Abbildung 3.7 Charakteristische Punkte zur Pulswellenanalyse. Oben: elastische Arterien; Unten: fortschreitende Versteifung der elastischen Arterien, die reflektierte Welle fällt früher in der Systole in die hinlaufende Welle ein.....	47
Abbildung 3.8 Analogie zwischen der Dehnbarkeit der großen Arterien (wie der Aorta) und dem Windkessel in früheren handgetriebenen Feuerwehrrmaschinen. Die Kompression des Luftreservoirs im Windkessel und der anschließende Ausdehnungsdruck führen zu einem kontinuierlichen Wasserstrom im Schlauch.	49
Abbildung 3.9 Entwicklung des Windkesselmodells vom 2-Element-WKM zum 4-Element-WKM. 50	
Abbildung 4.1 Schaubild zum allgemeinen Vorgehen bei der Entwicklung technischer Systeme und Produkte; angepasst nach VDI Richtlinie 2221:Methodik zum Entwickeln [77]	57
Abbildung 4.2 Modifiziertes V-Modell zur Entwicklung eines sicheren und gebrauchstauglichen programmierbaren elektrischen medizintechnischen Systems	58
Abbildung 5.1 Funktionsstruktur des Datenerfassungsgerätes	64
Abbildung 5.2 Sprungantwort einer korrekt angelegten Manschette.....	67
Abbildung 5.3 Schematische Darstellung des Druckübertragungsweges mit Drucksensor und der sich ergebenden Abhängigkeiten (angelehnt an [12, S. 8]).....	67
Abbildung 5.4 Foto des aufgebauten Datenerfassungsgeräts.....	72
Abbildung 5.5 Prinzipaufbau des Datenerfassungsgeräts (System).....	73
Abbildung 5.6 Realisierung der kompakten Oberarm-Pulswellenaufzeichnung mit dem Datenerfassungsgerät	74
Abbildung 5.7 Übertragungsamplitude des Drucksignals vom Herzkatheter in Abhängigkeit von der Frequenz für verschiedene Dämpfungen; nach [12, S. 9]	76
Abbildung 5.8 Aufzeichnung in der Software des <i>PicoScope6</i> , blau → Signal aus der Aorta ascendens, rot → Signal vom Oberarm (A. brachialis), grün → EKG; rechts → Aufzeichnungseinstellungen	79
Abbildung 5.9 Korrelationsanalyse des gemessenen SysBD invasiv in der A. ascendens und nichtinvasiv an der A. brachialis (n=80)	80
Abbildung 5.10 Bland-Altman Diagramm der SysBD-Abweichung bei invasiver BD-Messung in der A. ascendens und nichtinvasiver BD-Messung an der A. brachialis (n=80)	80
Abbildung 5.11 Korrelationsanalyse des gemessenen DiaBD invasiv in der A. ascendens und nichtinvasiv an der A. brachialis (n=80)	81
Abbildung 5.12 Bland-Altman Diagramm der DiaBD-Abweichung bei invasiver BD-Messung in der A. ascendens und nichtinvasiver BD-Messung an der A. brachialis (n=80)	81
Abbildung 6.1 Allgemeiner Systemaufbau; Zusammenspiel von HW- und SW-Komponenten, Zugeordnete Anforderungen zu den Systemkomponenten z.B. SA1 aus Tabelle 6.1	86
Abbildung 6.2 Ablaufdiagramm zur Berechnung der allgemeinen ÜF	87
Abbildung 6.3 Ablaufdiagramm der Komponente <i>PWA durchführen</i>	87

Abbildung 6.4 Fußpunktbestimmung und Artefaktunterdrückung; rot-Fußpunkte; blaue Linien – eliminierte Pulswellen	88
Abbildung 6.5 Skalierung der aufgezeichneten Pulswellen	90
Abbildung 6.6 Mittelung, Skalierung und Normierung des Pulswellen-Rohsignals	90
Abbildung 6.7 Exemplarisches Amplitudenfrequenz-spektrum einer Oberarmpulswelle	94
Abbildung 6.8 Beispiel einer rekonstruierten PW aus einer neuen am Oberarm aufgezeichneten PW	95
Abbildung 6.9 Veranschaulichung der verwendeten WKM-Parameter	96
Abbildung 6.10 Ablaufroutine zur WKM-Berechnung der aortalen Flusskurve als Basis für die WSA	98
Abbildung 6.11 Von links nach rechts: Modellierter peripherer aortaler Fluss $x(t)$, modellierter aortaler Druck $p(t)$, modellierter aortaler Quellfluss $q(t)$	98
Abbildung 6.12 Beispielhaftes Ergebnis der Anwendung des Windkesselmodells und der Wellenseparation	100
Abbildung 6.13 Zwei Beispiel-PW mit Bestimmung der Punkte P1 und P2 sowie der Extrema von hin- und rücklaufender Welle; links Proband 44 Jahre, rechts Proband 65 Jahre	101
Abbildung 6.14 Festlegung des zurückgelegten Weges anhand der Körpergröße	103
Abbildung 6.15 Referenzwerttabelle zur Bestimmung des Biologischen Gefäßalters und der erwarteten PWV bei bekanntem Alter und Blutdruck	103
Abbildung 6.16 Ergebnisse aus Hametner 2013 [90]	105
Abbildung 6.17 WSA nach WKM vor der Neudimensionierung der Parameter;	105
Abbildung 6.18 Variieren von R_c im Bereich $u = 0 \dots 0,005 \text{ mmHg} \cdot \text{s}/\text{cm}^3$; $o = 0,01 \dots 0,03$ $\text{mmHg} \cdot \text{s}/\text{cm}^3$	107
Abbildung 6.19 Variieren von R_p im Bereich $u = 0,5 \dots 0,7 \text{ mmHg} \cdot \text{s}/\text{cm}^3$; $o = 1,3 \dots 2 \text{ mmHg} \cdot \text{s}/\text{cm}^3$ mit neu dimensionierten R_c und C_a , V_s konstant	108
Abbildung 6.20 Variieren von R_p im Bereich $u = 0,5 \dots 0,7 \text{ mmHg} \cdot \text{s}/\text{cm}^3$; $o = 1,3 \dots 2 \text{ mmHg} \cdot \text{s}/\text{cm}^3$ mit neu dimensionierten R_c und C_a , V_s berechnet	108
Abbildung 6.21 Modellierte Druckkurve beim Variieren von R_p im Bereich $u = 0,5 \dots 0,7$ $\text{mmHg} \cdot \text{s}/\text{cm}^3$; $o = 1,3 \dots 2 \text{ mmHg} \cdot \text{s}/\text{cm}^3$ mit angepasstem R_c , C_a und fest eingestelltem Schlagvolumen von 85 ml	109
Abbildung 6.22 Beispielhaftes Ergebnis eines Testdatensatzes des neu dimensionierten WKM und WSA	110
Abbildung 7.1 Untersuchung mit <i>SphygmoCor</i> zum Vergleich der ermittelten PTT mit der invasiv mittels zwei Kathetern bestimmten PTT [61, S. 1627] ($n=135$)	116
Abbildung 7.2 Untersuchung mit <i>SphygmoCor</i> zum Vergleich der ermittelten PWV mit der invasiv mittels zwei Kathetern bestimmten PWV [61, S. 1629] ($n=135$)	116
Abbildung 7.3 Veranschaulichung der Streuung der invasiven Messmethode für die PWV im Vergleich zu <i>SphygmoCor</i> (relevant Strecke ist M3; $n=135$) [61, S. 1628]	117

Abbildung 7.4 Korrelationsanalyse des berechneten zSysBD zwischen <i>SphygmoCor</i> und <i>MATLAB</i> [®] (n=30).....	120
Abbildung 7.5 Bland-Altman Diagramm der zSysBD-Abweichung bei <i>SphygmoCor</i> und <i>MATLAB</i> [®] (n=30).....	120
Abbildung 7.6 Korrelationsanalyse des berechneten AugP zwischen <i>SphygmoCor</i> und <i>MATLAB</i> [®] (n=30).....	120
Abbildung 7.7 Bland-Altman Diagramm der AugP-Abweichung bei <i>SphygmoCor</i> und <i>MATLAB</i> [®] (n=30).....	120
Abbildung 7.8 Korrelationsanalyse der berechneten PWV mit <i>SphygmoCor</i> und <i>MATLAB</i> [®] (n=30)	121
Abbildung 7.9 Bland-Altman Diagramm der PWV-Abweichung bei <i>SphygmoCor</i> und <i>MATLAB</i> [®] (n=30).....	121
Abbildung 7.10 Abbildung der ähnlichen Kurvenformen von <i>SphygmoCor</i> (links) und <i>PHYSIO-PORT UP+MATLAB</i> [®] -Berechnung (rechts, berechnete aortale PW in rot); Proband 8, Alter: 62 Jahre.....	122
Abbildung 7.11 Zusammenhang des mit <i>PHYSIO-PORT UP+MATLAB</i> [®] -berechneten AugP mit dem Alter (n=30).....	123
Abbildung 7.12 Rot: Mit <i>MATLAB</i> [®] berechnete PWV75; Schwarz: mit <i>SphygmoCor</i> bestimmte PWV mit zugehörigen Trendlinien.....	123
Abbildung 7.13 Grün: mit <i>MATLAB</i> [®] berechnete, mit AugP-Formel korrigierte PWV _{korr} ; Schwarz: mit <i>SphygmoCor</i> bestimmte PWV mit zugehörigen Trendlinien.....	123
Abbildung 7.14 Korrelationsanalyse der berechneten PWV mit <i>SphygmoCor</i> und PWV _{korr} mit <i>MATLAB</i> [®] (n=30).....	124
Abbildung 7.15 Bland-Altman Diagramm zum Vergleich der mithilfe der PW-Form (AugP) korrigierten PWV _{korr} mit <i>MATLAB</i> [®] und der mit <i>SphygmoCor</i> gemessenen PWV.....	124
Abbildung 7.16 Originale aortale PW (rot) mithilfe des WKM durch WSA zerlegt in hinlaufende (grün) und rücklaufende (blau) Wellenanteile.....	125
Abbildung 7.17 Aus der Oberarm-PW (schwarz) rekonstruierte aortale PW (rot), die mithilfe des WKM durch WSA zerlegt wurde in hinlaufende (grün) und rücklaufende (blau) Wellenanteile.....	125
Abbildung 7.18 Korrelationsanalyse der berechneten zSysBD mit <i>MATLAB</i> [®] und dem direkt gemessenen invasiven Blutdruck mit Herzkatheter (n=29).....	126
Abbildung 7.19 Bland-Altman Diagramm zum Vergleich der originalen aortalen zSysBD-Werte und der rekonstruierten aortalen zSysBD-Werte (n=29).....	126
Abbildung 7.20 Korrelationsanalyse der berechneten PWV _{korr} <i>MATLAB</i> [®] aus dem entsprechenden HKL-Datensatz und der berechneten PWV mit <i>Mobil-O-Graph</i> (n=21).....	126
Abbildung 7.21 Bland-Altman Diagramm zum Vergleich der berechneten PWV _{korr} <i>MATLAB</i> [®] aus dem entsprechenden HKL-Datensatz und der berechneten PWV mit <i>Mobil-O-Graph</i> (n=21).....	126
Abbildung 7.22 Bland-Altman Diagramm zum Vergleich der berechneten AugP der HKL Probanden mit <i>MATLAB</i> [®] und dem gemessenen AugP mit <i>Mobil-O-Graph</i> (n=21)	127

Abbildung 7.23 Bland-Altman Diagramm zum Vergleich der berechneten AIx der HKL Probanden mit <i>MATLAB</i> ® und dem gemessenen AIx mit <i>Mobil-O-Graph</i> (n=21)	127
Abbildung 7.24 Basis-Gerät <i>PHYSIO-PORT AS</i> mit Zusatzplatine zur PW-Aufzeichnung und angeschlossenem Mikrocontroller.....	128
Abbildung 7.25 Schaubild zur fitnessproportionalen Selektion an der berechneten Überlebenswahrscheinlichkeit	131
Abbildung 7.26 Schaubild zur Nachkommen-Auswahl bei der Rekombination	131
Abbildung 7.27 Übersicht über die Parameteroptimierung von R_c , R_p , C_a mithilfe eines genetischen Algorithmus.....	130
Abbildung 7.28 Verschiedene Display-Ansichten des <i>PHYSIO-PORT AS</i> bei der geplanten Stand-Alone Anwendung.....	133
Abbildung 7.29 Anzeige des zBD und des AIx durch das neue neue Display von <i>PHYSIO-PORT AS</i>	133
Abbildung 7.30 Einfluss von Herzfrequenz und Blutdruckänderungen auf die Pulswellenform	134
Abbildung 8.1 Schwarze Punkte: Veränderung der PWV in Abhängigkeit vom Alter, PWA inkl. PWV gemessen in einer Datenerhebung mit <i>PHYSIO-PORT AS</i> an 75 Personen, Graue Strichlinie: Korrelation; Schwarze Linie: Referenzwerte aus [54]	139
Abbildung 8.2 Veränderung der cf-PWV in Abhängigkeit vom Alter ;angepasst nach Nichols et al. S. 424 [18, S. 424].....	140
Abbildung 10.1 Korrelationsanalyse der gemessenen HF invasiv in der A. ascendens und nichtinvasiv an der A. brachialis (n=80)	166
Abbildung 10.2 Bland-Altman Diagramm der Herzfrequenzabweichung bei invasiver BD-Messung in der A. ascendens und nichtinvasiver BD-Messung an der A. brachialis (n=80)	166
Abbildung 10.3 Korrelationsanalyse des gemessenen MAD invasiv in der A. ascendens und nichtinvasiv an der A. brachialis (n=80)	167
Abbildung 10.4 Bland-Altman Diagramm der MAD-Abweichung bei invasiver BD-Messung in der A. ascendens und nichtinvasiver BD-Messung an der A. brachialis (n=80).....	167
Abbildung 10.5 Korrelationsanalyse des gemessenen SysBD; Vergleich der Messwerte von Mobil-O-Graph und <i>PHYSIO-PORT AS</i> (n=51).....	168
Abbildung 10.6 Bland-Altman Diagramm der SysBD-Abweichung zwischen Mobil-O-Graph und <i>PHYSIO-PORT AS</i> (n=51).....	168
Abbildung 10.7 Korrelationsanalyse des gemessenen DiaBD; Vergleich der Messwerte von Mobil-O-Graph und <i>PHYSIO-PORT AS</i> (n=51).....	168
Abbildung 10.8 Bland-Altman Diagramm der DiaBD-Abweichung zwischen Mobil-O-Graph und <i>PHYSIO-PORT AS</i> (n=51).....	168
Abbildung 10.9 Korrelationsanalyse des gemessenen bzw. berechneten zSysBD; Vergleich der Messwerte von Mobil-O-Graph und Herzkatheter (n=51)	168

Abbildung 10.10 Bland-Altman Diagramm der zSysBD-Abweichung zwischen Mobil-O-Graph und Herzkatheter (n=51)	168
Abbildung 10.11 Korrelationsanalyse des gemessenen bzw. berechneten zSysBD; Vergleich der Messwerte von Mobil-O-Graph und Herzkatheter (n=51)	169
Abbildung 10.12 Bland-Altman Diagramm der zDiaBD-Abweichung zwischen Mobil-O-Graph und Herzkatheter (n=51)	169
Abbildung 10.13 Altersverteilung bei den Vergleichsmessungen im HKL	169
Abbildung 10.14 Fußpunkterkennung und Artefakteliminierung; oben-Oberarmpulswellen, unten-aortale Pulswellen; grüne Linien – Ausschluss der Pulswelle wegen zu geringer Korrelation mit den anderen Pulswellen; blaue Linien – Ausschluss der Pulswelle wegen abweichender Länge, schwarze Linien – Ausschluss der Pulswelle wegen zu starker Anstiege in der Pulswelle	181
Abbildung 10.15 Einzelwellen zur Mittelung nach Fußpunktbestimmung, Beschneiden auf eine Länge und Skalierung	181
Abbildung 10.16 Ansatz für ein parametrisiertes Modell zur Bildung einer ÜF; y-Achse: Spannung in mV; x-Achse: Zeit in s, Modellbildung scheitert an der Oberarmkurve oben rechts	182
Abbildung 10.17 Korrelationsanalyse des berechneten DiaBD zwischen <i>SphygmoCor</i> und <i>MATLAB</i> [®] (n=30)	211
Abbildung 10.18 Bland-Altman Diagramm der DiaBD-Abweichung bei <i>SphygmoCor</i> und <i>MATLAB</i> [®] (n=30)	211
Abbildung 10.19 Korrelationsanalyse des berechneten AIx zwischen <i>SphygmoCor</i> und <i>MATLAB</i> [®] (n=30)	211
Abbildung 10.20 Bland-Altman Diagramm der AIx-Abweichung bei <i>SphygmoCor</i> und <i>MATLAB</i> [®] (n=30)	211
Abbildung 10.21 Korrelationsanalyse der berechneten zDiaBD mit <i>MATLAB</i> [®] und dem direkt gemessenen invasiven Blutdruck mit Herzkatheter (n=29)	227
Abbildung 10.22 Bland-Altman Diagramm zum Vergleich der originalen aortalen zDiaBD-Werte und der rekonstruierten aortalen zDiaBD-Werte (n=29)	227
Abbildung 10.23 Korrelationsanalyse der berechneten PP-Werte mit <i>MATLAB</i> [®] und dem direkt gemessenen invasiven Blutdruck mit Herzkatheter (n=29)	227
Abbildung 10.24 Bland-Altman Diagramm zum Vergleich der originalen aortalen PP-Werte und der rekonstruierten aortalen diastolischen PP-Werte (n=29)	227
Abbildung 10.25 Korrelationsanalyse des berechneten AugP zwischen Mobil-O-Graph und <i>MATLAB</i> [®] (n=21)	227
Abbildung 10.26 Korrelationsanalyse des berechneten AIx zwischen Mobil-O-Graph und <i>MATLAB</i> [®] (n=21)	227
Abbildung 10.27 Rohsignal – Testdatensatz 4 mit Visualisierung des Rohsignals und der durch die Artefakteliminierung aussortierten Pulswellen	228

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 Übersicht der Blutgefäße im menschlichen Gefäßsystem [5, S. 261, 10, S. 36]	14
Tabelle 1.2 Gegenüberstellung atherosklerotischer Gefäßveränderungen und natürlicher Veränderungen im Alterungsprozess (Arteriosklerose) [18, S. 346]	23
Tabelle 2.1 Übersicht über Präventionsmaßnahmen und ihre Inhalte	28
Tabelle 2.2 Kriterien für neue vaskuläre Biomarker als klinische Surrogat-Parameter Akzeptanz zu finden.....	37
Tabelle 5.1 Nutzungsanforderungen an das zu entwickelnde Gesamtsystem als Stand-Alone- Anwendung (für Screening)	61
Tabelle 5.2 Systemanforderungen an die Hardware, schwarz: für das Datenerfassungsgerät umzusetzende Anforderungen; graue Schrift: erst in der endgültigen Hardwarelösung zu berücksichtigende Anforderungen	62
Tabelle 5.3 Varianten zur Realisierung gefundener Teilfunktionen.....	65
Tabelle 5.4 Realisierte Teilfunktionen mit Begründung für die Wahl der Vorzugsvariante	69
Tabelle 6.1 Systemanforderungen an die Software für das Screening-Verfahren.....	84
Tabelle 6.2 Verteilung der PWV in der Referenzpopulation abhängig vom Alter und von der Blutdruckkategorie [54, S. 2344]	102
Tabelle 6.3 Dimensionierung des WKM zu Beginn der Robustheitsuntersuchung	105
Tabelle 6.4 Dimensionierung des WKM am Ende der Robustheitsuntersuchung.....	109
Tabelle 6.5 Streuung des AugP (SD > 4 mmHg, MD > 2,5 mmHg).....	112
Tabelle 6.6 Streuung des AIx (SD > 25 %, MD > 25 %).....	113
Tabelle 6.7 Streuung der PWV (SD > 0,8 m/s, MD > 0,5 m/s; SD > 1,5 m/s, MD > 1 m/s)	113
Tabelle 7.1 Übersicht über die Differenzen der berechneten Gefäßsteifigkeitsparameter	120
Tabelle 7.2 SD der Gefäßsteifigkeitsparameter über je 3-6 wiederholte Messungen für alle 30 Probanden	121
Tabelle 10.1 Zusammenfassung zu Studien, die den klinischen Wert der Gefäßsteifigkeitsmessung belegen	159
Tabelle 10.2 Benutzergruppen des geplanten Gefäßsteifigkeitsmessgeräts	163
Tabelle 10.3 Beispieldatensatz zu einer Vergleichsmessung im HKL	166
Tabelle 10.4 Verteilung der gemessenen Patientenparameter	167
Tabelle 10.5 Systematische Auswahl der verwendbaren Datensätze für die ÜF. Die mit rot markierten Probandendaten wurden sofort ausgeschlossen, da Ausschlusskriterien erfüllt waren. Die mit gelb markierten Datensätze wurden nach Bewertung der Messdaten ausgeschlossen, wenn der aortalen systolische BD 16 mmHg oder mehr größer gemessen wurde als der Blutdruck am Oberarm und/oder die gemessenen diastolischen Blutdrücke eine Abweichung von +/- 23 mmHg oder mehr aufwiesen. Zudem wurden Datensätze gelb markiert und ausgeschlossen, wenn die Kurvenform für eine aortale Pulswelle nicht plausibel aussah	170

Tabelle 10.6 Übersicht über die verwendeten Daten für die Untersuchung zur Ermittlung des anzunehmenden Wegs.....	187
Tabelle 10.7 Übersicht der Patientendaten für die Robustheitsuntersuchung	189
Tabelle 10.8 Aufgezeichnete Messwerte der <i>SphygmoCor</i> -Vergleichsmessungen.....	190
Tabelle 10.9 Übersicht über die verwendeten Werte zur Bildung der Bland-Altman-Diagramme für den Vergleich mit <i>SphygmoCor</i>	209
Tabelle 10.10 Verifizierung der Software-Systemanforderungen	212
Tabelle 10.11 Verifizierung der Hardware-Systemanforderungen.....	214
Tabelle 10.12 Retrospektiver Vergleich von ÜF, WKM und WSA der 29 ausgewählten Datensätze aus den Vergleichsmessungen im HKL; schwarz: Oberarmpulswelle, rot: aortale Pulswelle, blau: hinlaufende Welle, grün: rücklaufende Welle	217
Tabelle 10.13 HKL-Daten für retrospektive Beurteilung der durch die ÜF ermittelten Blutdruckwerte.....	225
Tabelle 10.14 Verifizierung der Funktion <code>footPointDetection()</code> anhand von Testdatensatz 4	228
Tabelle 10.15 Verifizierung der Funktion <code>artefactRejection()</code> anhand von Testdatensatz 4	229
Tabelle 10.16 Verifizierung der Funktion <code>scalePulseWave()</code> anhand von Testdatensatz 4	229
Tabelle 10.17 Verifizierung der Funktion <code>normPulseWave()</code> anhand von Testdatensatz 4	230
Tabelle 10.18 Verifizierung der Dimensionierung des Windkesselmodells	231
Tabelle 10.19 Verifizierung der Algorithmen zur Pulswellenseparation	231
Tabelle 10.20 Verifizierung der berechneten PWA-Parameter	232

10 Anhang

10.1 Zusammenfassung zum klinischen Wert der Gefäßsteifigkeitsmessung

Tabelle 10.1 Zusammenfassung zu Studien, die den klinischen Wert der Gefäßsteifigkeitsmessung belegen

Studie	Art der Patienten, Ort, Anzahl	Nachverfolgung der Patienten	Endpunkte	Statistische Auswertungsverfahren	Ergebnisse
[43] Vorhersagewert PWV	Hypertoniker, Frankreich, 1980	Datenerhebung über 16 Jahre; durchschnittlich 9,3 Jahre	Kardiovaskuläre Mortalität, Gesamtmortalität	Multivariate Regressionsanalyse; Untersuchung des unabhängigen prognostischen Werts (im Vergleich zu bekannten RF)	Eine Erhöhung der PWV um 5 m/s verdoppelt das relative Sterberisiko, abhängig von weiteren RF (ähnlich wie Alterung um 10 Jahre) Unabhängig von weiteren RF bedeutet eine Erhöhung der PWV um 5 m/s ein 34 % erhöhtes Sterberisiko
[46, S. 2085–2090] Vorhersagewert PWV	Diabetiker, England, 571 Personen davon 397 Diabetiker	10,7 Jahre für alle Überlebenden, 6,9 für die Verstorbenen	kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität	X ² -Test, Sterblichkeitsanalyse mit Personenmonaten aus der Nachverfolgung	-jede PWV-Erhöhung um 1m/s erhöht das Risiko um 8% -PWV ist ein starker unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und die Gesamtsterblichkeit -die Sterblichkeit ist unabhängig vom SysBD bei erhöhter PWV höher
[105, S. 10–15] Vorhersagewert PWV	Hypertoniker, Frankreich, 1045	5,7 Jahre	Kardiovaskuläre Mortalität, Gesamtmortalität	Vergleich mit einer Einordnung in FRS Terzile, multivariate Regressionsanalyse (Cox- Modelle) mit PWV und klassischen RF	- PWV war in multivariater Analyse dem FRS überlegen, blieb signifikant - Erhöhung der PWV um eine SD (=3,5 m/s) ergibt 39 % erhöhtes Risiko bei Einteilung in Risikogruppen nach FRS - bei Korrektur mit klassischen RF erhöht PWV-Anstieg um 1 SD das Risiko auch um 39 %

Studie	Art der Patienten, Ort, Anzahl	Nachverfolgung der Patienten	Endpunkte	Statistische Auswertungsverfahren	Ergebnisse
[52] Vorhersagewert PWV	Hypertoniker, Frankreich, 1715	7,9 Jahre	Tödlicher Schlaganfall	Multivariate Regressionsanalyse; Untersuchung des unabhängigen prognostischen Werts (im Vergleich zu bekannten RF)	-Das Risiko für Schlaganfalltod stieg um 72 % bei Erhöhung der PWV um eine Standardabweichung = 4 m/s, ohne Berücksichtigung weitere RF -unabhängiger Vorhersagewert der PWV: Anstieg um 1 SD war mit einem Anstieg des Schlaganfallrisikos um 39 % assoziiert
[106] Vorhersagewert PWV	Ohne auffälliges Risikoprofil, Hawaii, Allgemeine ursprünglich japanische Bevölkerung, 492	10 Jahre	kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität	ROC (receiver operating characteristic), Kaplan-Meier produkt-limit Methode, log-rank-test	-PWV Werte höher, wenn weitere RF vorhanden sind -PWV Werte über 9,9 m/s sagen Sterblichkeit durch kardiovaskuläre Ereignisse voraus, Sensitivität 93 %, Spezifität 60 % - gleich für Gesamtsterblichkeit, Sensitivität 72 %, Spezifität 62 % - Erhöhtes Risiko für Gesamtsterblichkeit um 28 % bei PWV >9 m/s, 3,5-fach erhöht für kardiovaskuläre Mortalität
[107] Vorhersagewert AIx, AugP	Patienten nach Koronarangiographie, Miami USA, 297	3,2 Jahre	Kardiovaskuläre Mortalität, Gesamtmortalität	Mittelwerte der normalverteilten Variablen und SD, sonst Quartile, Uni- und multivariate Regressionsanalysen (Cox-Modelle)	AugP als signifikanter Prädiktor von MACE, Anstieg des Risikos bei Anstieg des AugP um 10 mmHg sind 19-20 % AIx als signifikanter Prädiktor von MACE, Anstieg des Risikos bei Anstieg des AIx um 10 % ist 27-28 %, der Vorhersagewert für Mortalität war geringer

Studie	Art der Patienten, Ort, Anzahl	Nachverfolgung der Patienten	Endpunkte	Statistische Auswertungsverfahren	Ergebnisse
[45] Vorhersagewert PWV	Ohne auffälliges Risikoprofil, Dänemark und Finnland, 1678	9,4 Jahre	kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität	Tukey-Test, X^2 -Test, Z-Test, multivariate Regressionsanalyse (Cox- Modelle) Untersuchung von Quintilen aller gemessenen PWV-Werte (20 % <8,9 m/s; 40% 8,9-10 m/s; 60% 10- 11,3 m/s; 80% 11,3-13,1 m/s; >13,1 m/s)	- unabhängigen Vorhersagewert für kardiovaskuläre Ereignisse, Erhöhung um 1 SD (3,4 m/s) ergibt 16-20 % höheres Risiko bei Kombination mit weiteren RF - höherer prädiktiver Wert, wenn die PWV unabhängig betrachtet wird, 45-61 % erhöhtes Risiko bei Steigerung der PWV um 3,4 m/s (entspricht einer Standardabweichung in der Stichprobe)
[44] Vorhersagewert zBD	Indianer ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen, USA, 2403	4,8 Jahre	kardiovaskuläre Ereignisse	Student's t-Test, mann-Whitney U test, X^2 -Test, Spearman Korrelation Regressionsanalyse (Cox- Modelle)	pro 10 mmHg Steigerung des zBD steigt Risiko um 15 %; BD 10%; signifikant mit $p<0,001$
[108]	Patienten nach Koronarangiographie, Polen, 1109	4,5 Jahre	kardiovaskuläre Ereignisse	Mittelwerte der normalverteilten Variablen und SD, Student's t-Test, Mann-Whitney U Test, Pearson X^2 -Test, Spearman Korrelation Regressionsanalyse (Cox- Modelle)	-zPP besitzt je nach Auswertungsmethode (angewendetem Modell) einen Vorhersagewert, Risiko für kardiovaskuläres Ereignis erhöht sich um 15- 25 %, Einbeziehen mehrerer Parameter erhöht den Vorhersagewert für Ereignisse

10.2 Kontextanalyse als Basis für die Ableitung der Nutzungsanforderungen

10.2.1 Zweckbestimmung des Gefäßsteifigkeitsmessgeräts

Das Gerät dient zur Messung des Blutdrucks und damit zur Diagnose von Bluthochkrankungen durch einen ausgebildeten Arzt. Darüber hinaus ist es dazu in der Lage die Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit: Pulswellengeschwindigkeit, Augmentation (-index) und zentraler Blutdruck zu bestimmen und damit funktionelle Veränderungen des Gefäßsystems zu diagnostizieren. Die Parameter dienen zur Erstellung einer Risikoprognose als Vorhersagewert für kardiovaskuläre Ereignisse. Die Diagnose ist die Basis für eine gezielte Behandlung bzw. Therapie z. B. Blutdruckeinstellung durch Medikamente. Das Gerät benötigt zum Funktionieren eine Blutdruckmanschette für den linken Oberarm des Patienten als Zubehör. Die Manschette ist in drei Größen für verschiedene Armumfänge erhältlich. Über die Manschette wird Druck auf den Oberarm des Patienten aufgebracht, der zuvor über eine elektrisch betriebene Pumpe erzeugt wird, womit das Gerät den aktiven Medizinprodukten zuzuordnen ist. Die Messung ersetzt und erweitert eine konventionelle auskultatorische oder automatische oszillometrische Blutdruckmessung und erweitert diese um die Gefäßsteifigkeitsmessung. Es ist für alle Patienten zwischen 25 und 75 Jahren bestimmt, die Oberarmumfänge im auf der Manschette definierten Rahmen besitzen.

Das Gerät wird bestimmungsgemäß in der Sprechstunde beim Hausarzt verwendet. Die Messung dient zur Primärprävention, also zur Früherkennung funktioneller Gefäßveränderungen. Der Patient sitzt im Behandlungszimmer und hat sich zuvor 10 Minuten beruhigt. Der Arzt erklärt dem Patienten den Ablauf der Messung und legt die Blutdruckmanschette korrekt am linken Arm des Patienten an. Der Arzt startet die Messung und liest anschließend die Werte ab. Er zeigt und erklärt dem Patienten die Messwerte und leitet Maßnahmen zur Therapie ab. Die Ergebnisse dienen der Diagnose, Überwachung und als Basis für die Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren oder Erkrankungen. Da die Berechnungs-algorithmen für die Gefäßsteifigkeitsparameter nur für die definierten Altersgruppen entwickelt wurden, sind Patienten außerhalb dieses Rahmens nicht zu vermessen.

10.2.2 Ermittlung der Benutzergruppen

Tabelle 10.2 Benutzergruppen des geplanten Gefäßsteifigkeitsmessgeräts

Benutzer/ Anwender	Primärer Benutzer: Hausarzt/Allgemein- mediziner	Sekundärer Benutzer: Servicemitarbeiter	Indirekte Benutzer: Patient, interagiert mit den Ergebnissen des Systems
Vorausgesetzte Ausbildung	Medizinstudium, Facharzt Allgemeinmedizin, Zulassung als Vertragsarzt	Einschlägige technische Ausbildung	-
Demographische oder kulturelle Besonderheiten	keine	-	-
Geschlecht, Alter	Männlich oder weiblich, Erwachsene im Berufsleben (25-75 Jahre)	Männlich oder weiblich, Erwachsene im Berufsleben (25-75 Jahre)	für alle Patienten zwischen 25 und 75 Jahren
Körperliche Besonderheiten	keine, Größe und Gewicht des Anwenders spielen keine Rolle	keine, Größe und Gewicht des Anwenders spielen keine Rolle	Oberarmumfang im Bereich der Kennzeichnung auf der jeweiligen Manschettengröße
Vorausgesetzte Berufserfahrung	Erfahrung im Umgang mit Patienten beim Risikofaktoren Screening, Wissen zu atherosklerotischen Prozessen in den Gefäßen	Erfahrung bei Reparatur und Service der Geräte	-
Typische Arbeitsumgebung	Private Praxis mit einzelnen Behandlungszimmer für den zu behandelnden Patienten, gewohnte Arbeitsbelastung	Arbeitsplatz zur Begutachtung, Wartung und ggf. Reparatur des Gerät und ggf. zum Austausch der Manschette	-
Verwendete Ausrüstung bei der Produktnutzung	Blutdruckmanschette, Desinfektionsmittel	Blutdruckmanschette, Desinfektionsmittel	-
Erwartete Schulungen	keine	Schulung zu das Produkt betreffenden Service- Tätigkeiten	Der Patient soll vor oder nach der Diagnostik seines Risikoprofils die Hintergründe verstehen und den Umgang mit den Risikofaktoren und Wege zu deren Reduktion lernen

10.2.3 Arbeitskontext

Der Arbeitskontext soll sich für diese Arbeit auf die primären Benutzer und den Patienten als indirekten Benutzer beschränken. Der Service für das entwickelte System wird sich nicht wesentlich von dem der aktuellen Blutdruckmessgeräte unterscheiden. Häufig handelt es sich dabei um einen notwendigen Austausch des Manschetten- Schlauchsystems, da dieses durch das Eindringen von Schmutz und Flüssigkeiten verstopft werden kann. Zur Analyse des Arbeitskontexts eines Benutzers mit dem Gerät ist es notwendig, die Kernaufgaben der Benutzer zu beschreiben. Die Kernaufgaben werden auch häufig als die Hauptbedienfunktionen definiert. Sie setzen sich zusammen aus häufig benutzten Funktionen und sicherheitskritischen Funktionen. Das Gefäßsteifigkeitsmessgerät wird ähnlich dem automatischen oszillometrischen Blutdruckmessgerät nur die Mess- und Anzeigefunktion haben. Vorbedingungen für die Messung sind:

- der Arzt hat den Patienten in seinem Patienteninformationssystem aufgerufen
- der Arzt führt ein Einführungsgespräch mit dem Patienten durch
- der Arzt klärt und bearbeitet das Anliegen des Patientenbesuchs
- der Arzt führt ggf. diagnostische Maßnahmen und Therapieverordnungen durch, die nichts mit der Gefäßsteifigkeitsmessung zu tun haben
- der Arzt möchte sich ein Bild über das kardiovaskuläre Risikoprofil des Patienten machen
- der Arzt möchte im Rahmen der Primärprävention wissen, ob frühzeitige funktionelle Gefäßveränderungen am Gefäßsystem vorliegen
- der Arzt erklärt dem Patienten den Ablauf der Messung und die erwarteten Ergebnisse
- der Arzt möchte in der Patientenakte das Risikoprofil des Patienten ergänzen
- der Arzt möchte den Blutdruck und die Gefäßsteifigkeitsparameter des Patienten bestimmen
- der Arzt misst den Armumfang des Patienten
- der Arzt wählt die korrekte Manschettengröße aus und legt diese korrekt am linken Arm des Patienten an
- der Arzt vergewissert sich, dass das Messgerät betriebsbereit ist

Die Hauptbedienfunktionen sind:

- der Arzt startet die Blutdruck- und Gefäßsteifigkeitsmessung
- der Arzt bricht die Blutdruck- und Gefäßsteifigkeitsmessung auf Wunsch des Patienten augenblicklich ab
- der Arzt bricht die Blutdruck- und Gefäßsteifigkeitsmessung aufgrund von unvorhergesehenen Fehlern ab
- der Arzt nimmt die Blutdruckmessung nach Abschluss der Messung ab
- der Arzt liest die angezeigten Messergebnisse ab
- der Arzt diagnostiziert den Blutdruck und den zentralen Blutdruck
- der Arzt leitet das kardiovaskuläre Risiko aus den angegebenen Gefäßsteifigkeitsparametern ab
- der Arzt vermittelt dem Patienten die Ergebnisse der Messung
- der Arzt gibt dem Patienten Informationen zum weiteren Vorgehen und verordnet ggf. Therapiemaßnahmen

Nachbedingungen sind:

- der Arzt verabschiedet den Patienten
- der Arzt dokumentiert die Ergebnisse der Messung und des Gesprächs
- der Arzt reinigt die Blutdruckmanschette und das Messgerät
- der Arzt schaltet das Gerät aus, weil er Akkukapazität sparen möchte oder lädt die Akkus ggf. auf

10.2.4 Definition von Erfordernissen zur effizienten Zweckerfüllung

Die Erfordernisse werden aus der Analyse des Arbeitskontexts ermittelt. Die Nutzungsanforderungen müssen anschließend auf diese Erfordernisse zurück zu führen sein, wobei noch kein konkretes System beschrieben werden sollte.

Ein Erfordernis hat die Form: „<Rolle> muss <Voraussetzung>, um <Zweck>“

- Der Arzt muss den Blutdruck und die Gefäßsteifigkeitsparameter bestimmen, um das kardiovaskuläre Risikoprofil und frühzeitige funktionelle Gefäßveränderungen zu erkennen
- Der Arzt muss den Oberarmumfang des Patienten messen, um die korrekte Manschettengröße auszuwählen
- Der Arzt muss die korrekte Manschettengröße kennen, um dem Patienten die Manschette anzulegen
- Der Arzt muss das Gerät in Betrieb nehmen und sich der Betriebsbereitschaft vergewissern können, um die Messung starten zu können
- Der Arzt muss die Messung starten, um die Ergebnisse zu erhalten
- Der Arzt muss die Messung jederzeit abbrechen können, um auf Unwohlsein des Patienten oder andere fehlerhafte Abläufe während der Messung zu reagieren
- Der Arzt muss den Ablauf und die resultierenden Ergebnisse der Messung formal kennen, um dem Patienten den Ablauf erklären zu können
- Der Arzt muss die Möglichkeit haben, die Messergebnisse zu speichern, um sie ggf. auch nachträglich einem Patienten zuzuordnen
- Der Arzt muss wissen wie er die Manschette befestigt und löst, um diese dem Patienten anlegen und abnehmen zu können
- Der Arzt muss die Messergebnisse erkennen können, um diese abzulesen
- Der Arzt muss die Messergebnisse verstehen können, um eine Diagnose zu erstellen und das kardiovaskuläre Risiko abzuleiten
- Der Arzt muss die Messergebnisse interpretieren können, um dem Patienten die Ergebnisse zu vermitteln
- Der Arzt muss einschlägige Therapiemaßnahmen für die jeweils angezeigten Ergebnisse kennen, um bei der Therapie korrekt vorzugehen
- Der Arzt muss wissen, wie er die Manschette nach Benutzung zu reinigen hat, um dies zu tun und die Manschette für den nächsten Patienten vorzubereiten
- Der Arzt muss das Gerät ausschalten können, um Akkukapazitäten zu sparen
- Der Arzt muss wissen wie und wo er die Akkus laden kann, um dies zu tun

Aus den Erfordernissen der Nutzer können nun im nächsten Schritt die Nutzungsanforderungen abgeleitet werden. Nutzungsanforderungen sind definiert als „Eine an einem interaktiven System notwendige Tätigkeit, in einer die Tätigkeit beschreibenden Weise nicht in technisch realisierter Weise (Leitfaden Usability der DAKKS)“. Die Beschreibung einer Nutzungsanforderung hat die Form: „Der Benutzer muss am System XYZ können“. Nutzer können dabei drei Dinge tun:

- etwas eingeben
- etwas auswählen/betätigen/Aktion tun
- kognitive Leistung erbringen (verstehen, erkennen, unterscheiden)

Die Nutzungsanforderungen sind in Tabelle 5.1 im Hauptteil dieser Arbeit dokumentiert.

10.3 Auswertung der Patientendaten aus den Klinikmessungen (IBD \leftrightarrow NIBP)

Tabelle 10.3 Beispieldatensatz zu einer Vergleichsmessung im HKL

Datum	05.08.2015
Messdatensatz	044
Alter	79
Geschlecht	Männlich
Größe	175
Sys, Dia, MAD, HF Oberarm	140, 69, 98,80
Sys, Dia, MAD, HF Aorta	148, 61, 95, 82
Kommentar	--
BD plausibel	ja
Pulswellenform plausibel	ja
Mobil-O-Graph Messung erfolgreich	ja
zSysBD, zDiaBD Mobil-O-Graph	140,87
PWV Mobil-O-Graph	12,7
AIx Mobil-O-Graph	36
AugP Mobil-O-Graph	12
Zugang	femoral links
Katheter	Pigtailkatheter

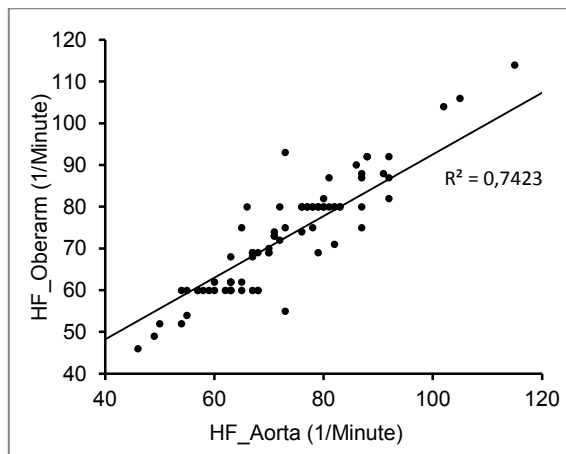


Abbildung 10.1 Korrelationsanalyse der gemessenen HF invasiv in der A. ascendens und nichtinvasiv an der A. brachialis (n=80)

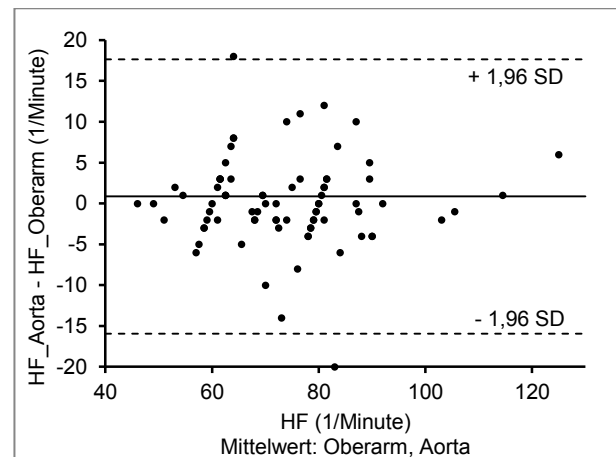


Abbildung 10.2 Bland-Altman Diagramm der Herzfrequenzabweichung bei invasiver BD-Messung in der A. ascendens und nichtinvasiver BD-Messung an der A. brachialis (n=80)

Die Herzfrequenz bleibt im Herz-Kreislauf-System unverändert und sollte sich nicht unterscheiden. Die Korrelation ist hoch. 95 % der Vergleiche liegen in den Übereinstimmungsgrenzen nach Bland und Altman. Die zwei Mess-Systeme verwenden unterschiedliche Algorithmen zur Bestimmung der Herzfrequenz, was die Abweichungen erklärt. Für die nichtinvasiven Analysen wurde stets die HF des Blutdruckmessgeräts am Oberarm benutzt.

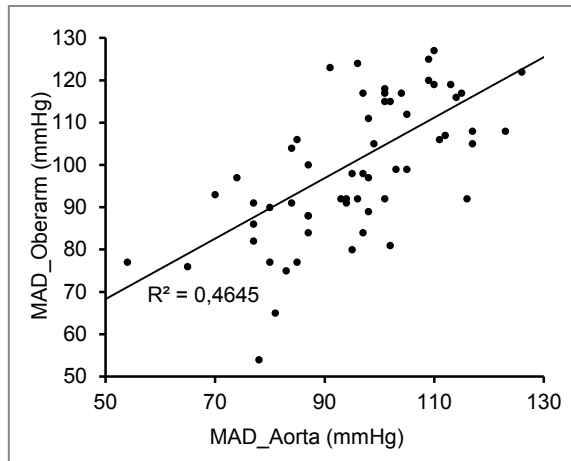


Abbildung 10.3 Korrelationsanalyse des gemessenen MAD invasiv in der A. ascendens und nichtinvasiv an der A. brachialis (n=80)

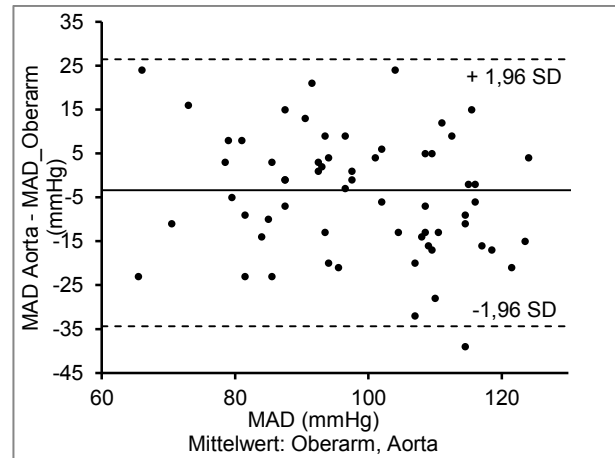


Abbildung 10.4 Bland-Altman Diagramm der MAD-Abweichung bei invasiver BD-Messung in der A. ascendens und nichtinvasiver BD-Messung an der A. brachialis (n=80)

Tabelle 10.4 Verteilung der gemessenen Patientenparameter

Parameter	MW \pm SD	Min	Max
Alter	66,3 \pm 12,4	24	85
Größe [cm]	171 \pm 9,1	150	190
Gewicht [in kg]	82,1 \pm 16,3	50	125
Sys_Oberarm [mmHg]	133,1 \pm 23,4	76	178
Sys_Aorta [mmHg]	141,7 \pm 31,0	77	262
Dia_Oberarm [mmHg]	78,6 \pm 15,7	40	113
Dia_Aorta [mmHg]	73,0 \pm 12,4	45	106
MAD_Oberarm ([mmHg]	104,2 \pm 19,9	54	145
MAD_Aorta [mmHg]	100,2 \pm 19,0	54	172
HF_Oberarm [1/min]	73,9 \pm 14,5	46	122
HF Aorta [in 1/min]	74,8 \pm 16,9	46	154
zSysBD Mobil-O-Graph[mmHg]	135,6 \pm 24,4	97	192
zDiaBD Mobil-O-Graph [mmHg]	88,8 \pm 13,7	45	115
PWV [m/s]	10,2 \pm 2,3	5,2	15,3
AIx [%]	30,7 \pm 14,2	-7	55
AugP [mmHg]	17,2 \pm 12,8	-70	57

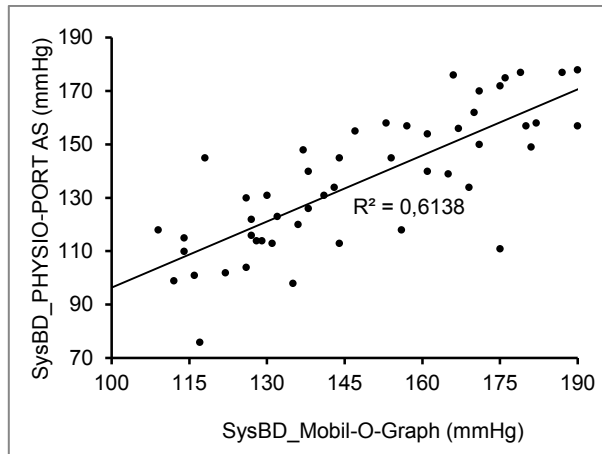


Abbildung 10.5 Korrelationsanalyse des gemessenen SysBD; Vergleich der Messwerte von Mobil-O-Graph und PHYSIO-PORT AS (n=51)

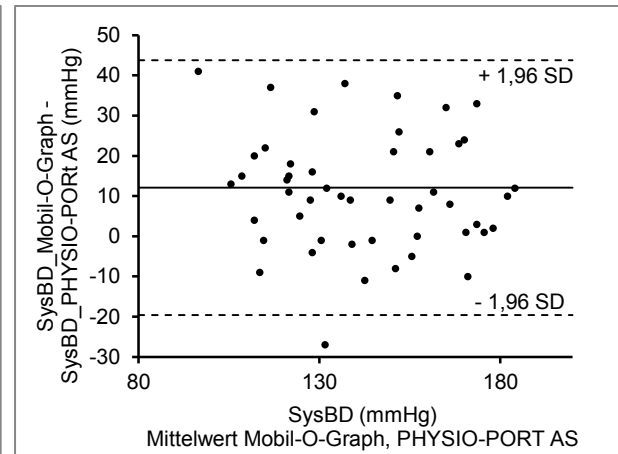


Abbildung 10.6 Bland-Altman Diagramm der SysBD-Abweichung zwischen Mobil-O-Graph und PHYSIO-PORT AS (n=51)

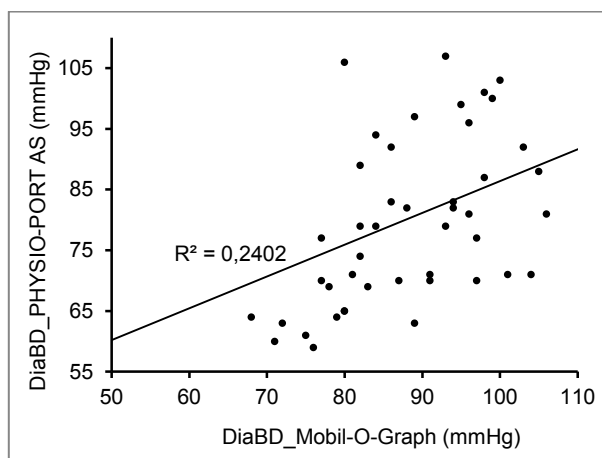


Abbildung 10.7 Korrelationsanalyse des gemessenen DiaBD; Vergleich der Messwerte von Mobil-O-Graph und PHYSIO-PORT AS (n=51)

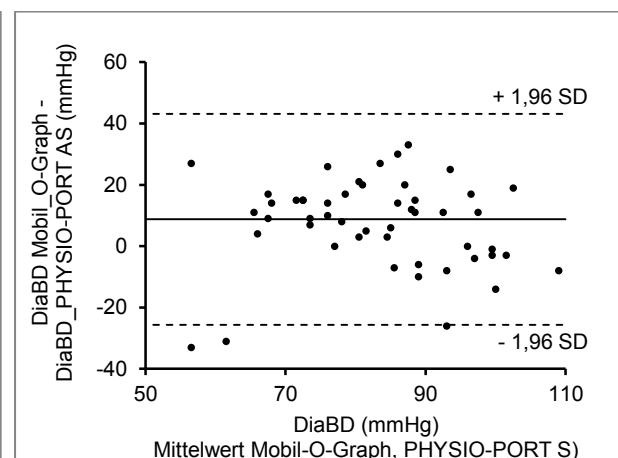


Abbildung 10.8 Bland-Altman Diagramm der DiaBD-Abweichung zwischen Mobil-O-Graph und PHYSIO-PORT AS (n=51)

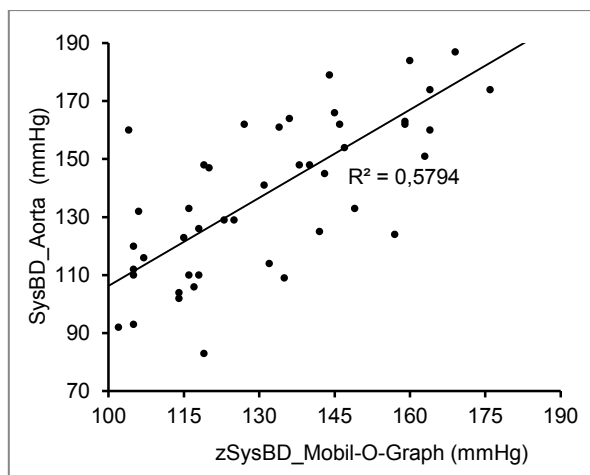


Abbildung 10.9 Korrelationsanalyse des gemessenen bzw. berechneten zSysBD; Vergleich der Messwerte von Mobil-O-Graph und Herzkatheter (n=51)

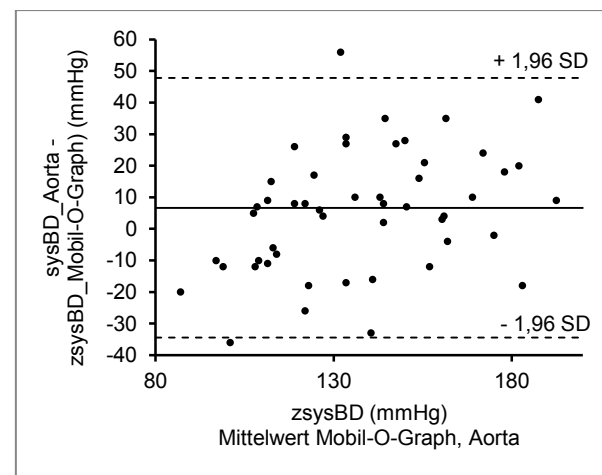


Abbildung 10.10 Bland-Altman Diagramm der zSysBD-Abweichung zwischen Mobil-O-Graph und Herzkatheter (n=51)

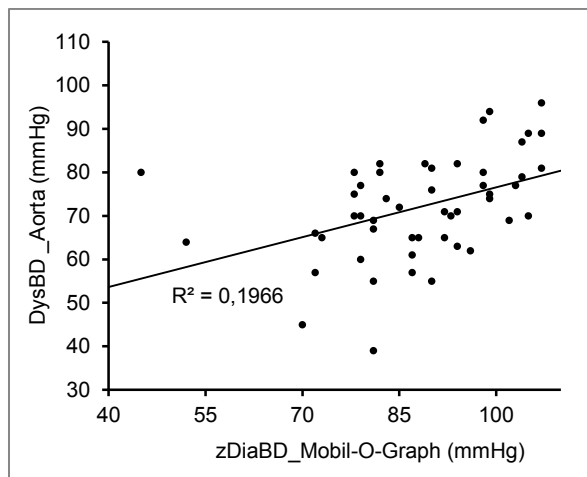


Abbildung 10.11 Korrelationsanalyse des gemessenen bzw. berechneten zSysBD; Vergleich der Messwerte von Mobil-O-Graph und Herzkatheter (n=51)

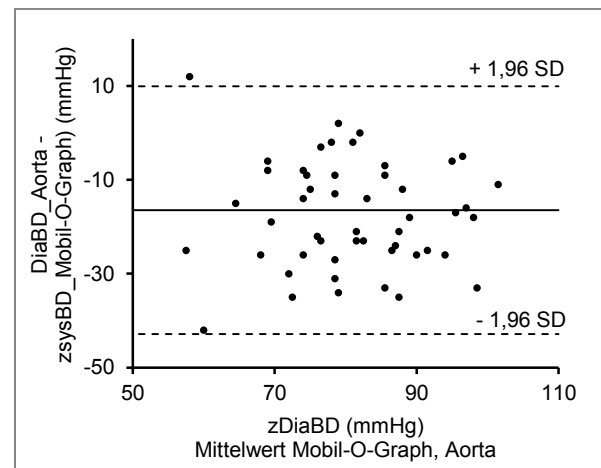


Abbildung 10.12 Bland-Altman Diagramm der zDiaBD-Abweichung zwischen Mobil-O-Graph und Herzkatheter (n=51)

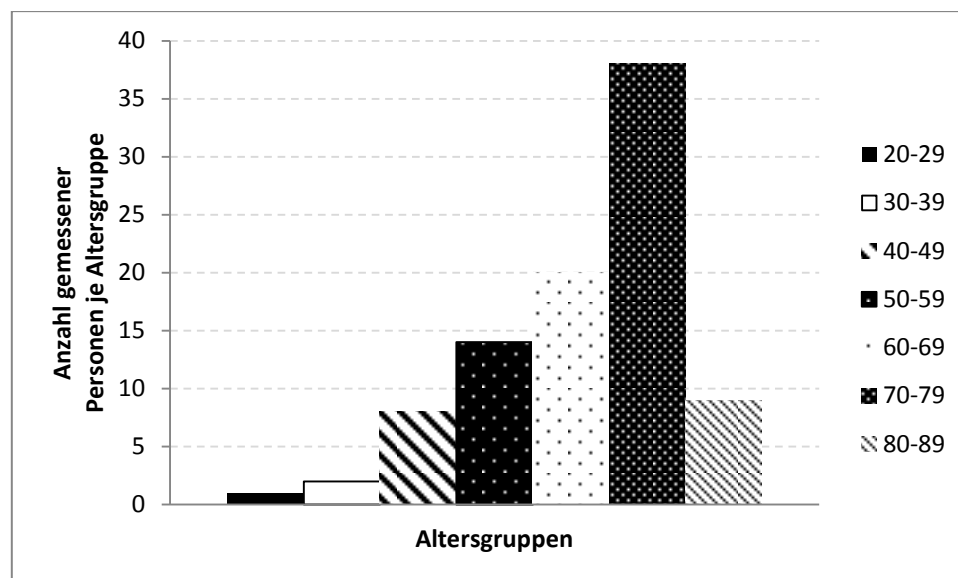
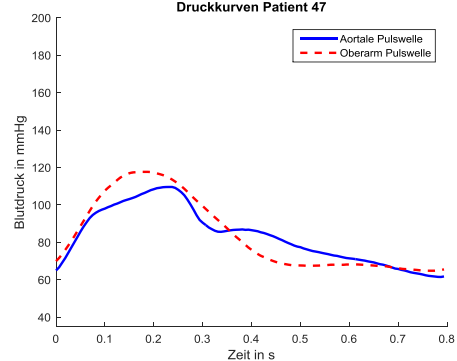
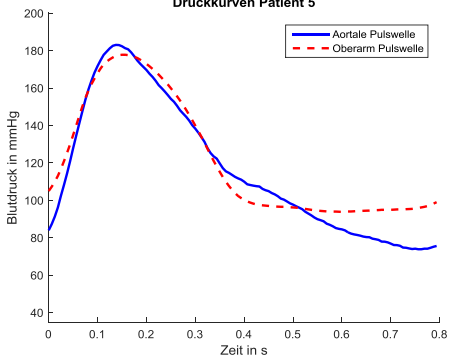
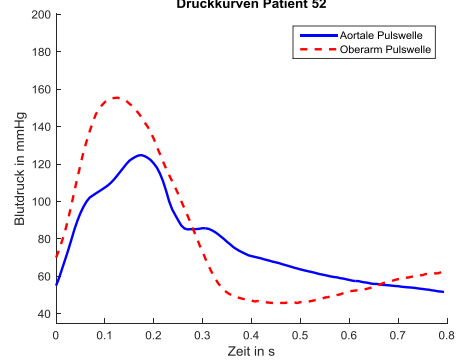
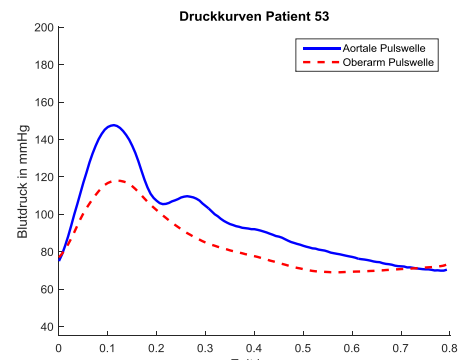
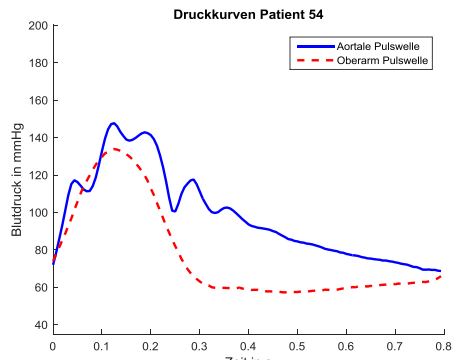
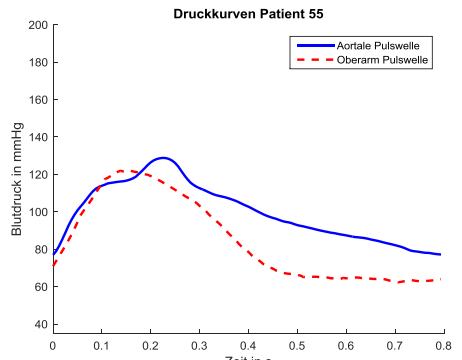
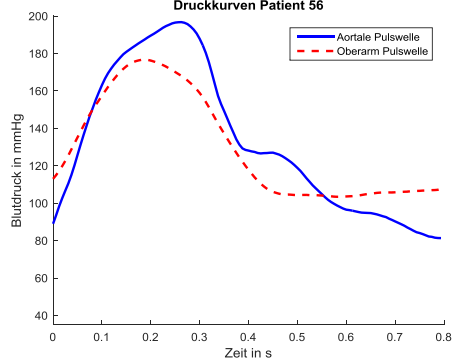


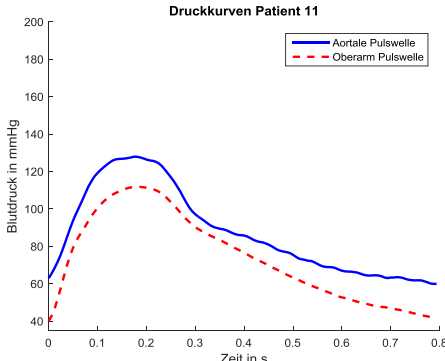
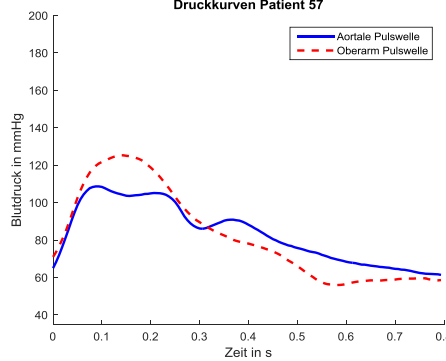
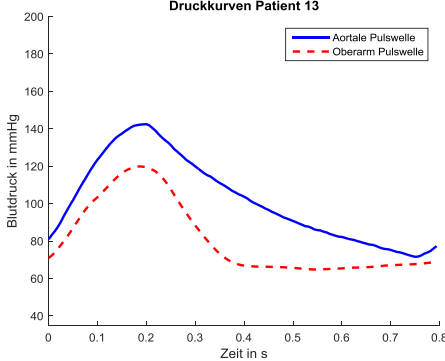
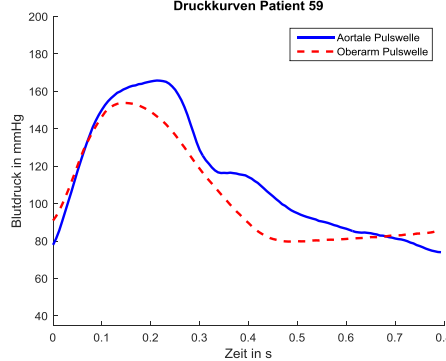
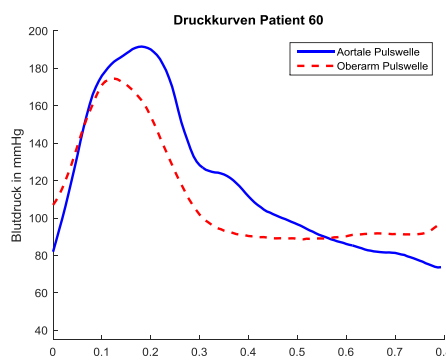
Abbildung 10.13 Altersverteilung bei den Vergleichsmessungen im HKL

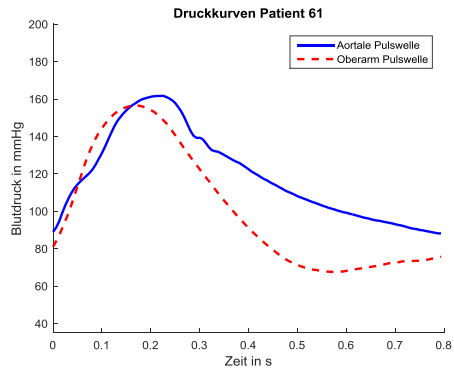
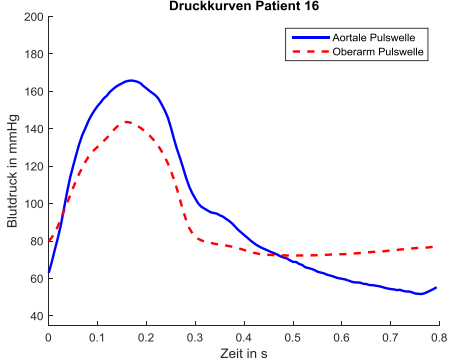
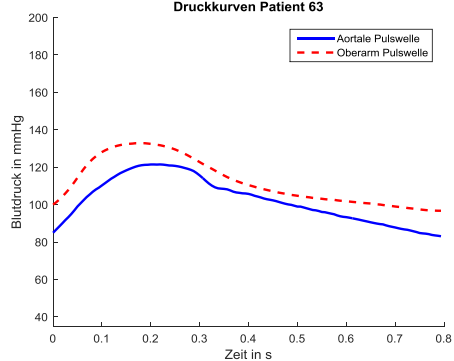
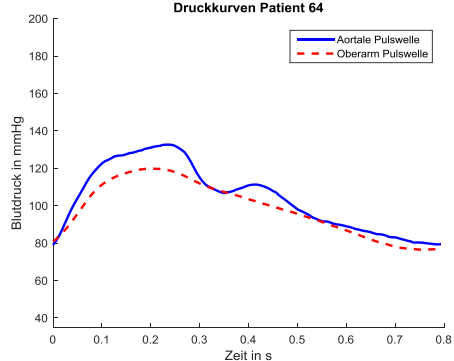
10.4 Auswahl verwendbarer Datensätze für die ÜF

Tabelle 10.5 Systematische Auswahl der verwendbaren Datensätze für die ÜF. Die mit rot markierten Probandendaten wurden sofort ausgeschlossen, da Ausschlusskriterien erfüllt waren. Die mit gelb markierten Datensätze wurden nach Bewertung der Messdaten ausgeschlossen, wenn der aortale systolische BD 16 mmHg oder mehr größer gemessen wurde als der Blutdruck am Oberarm und/oder die gemessenen diastolischen Blutdrücke eine Abweichung von ± 23 mmHg oder mehr aufwiesen. Zudem wurden Datensätze gelb markiert und ausgeschlossen, wenn die Kurvenform für eine aortale Pulswelle nicht plausibel war

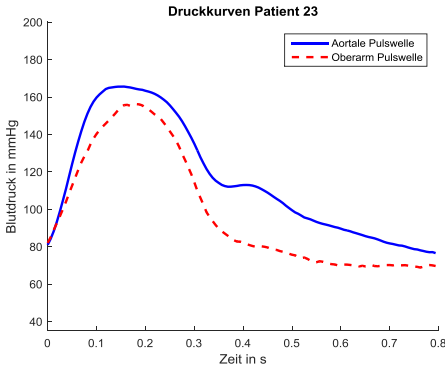
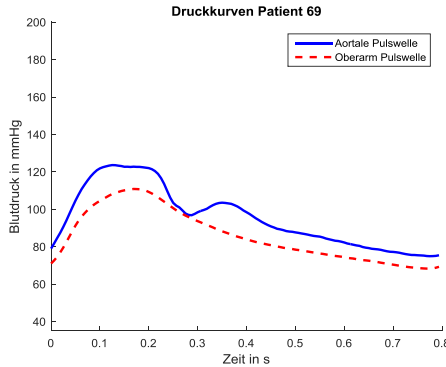
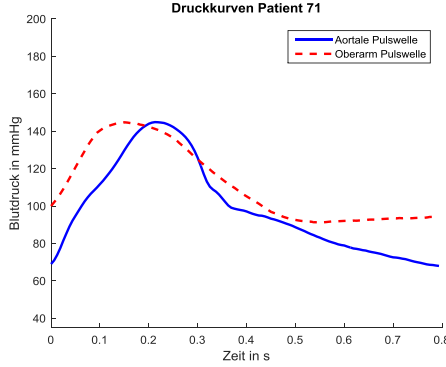
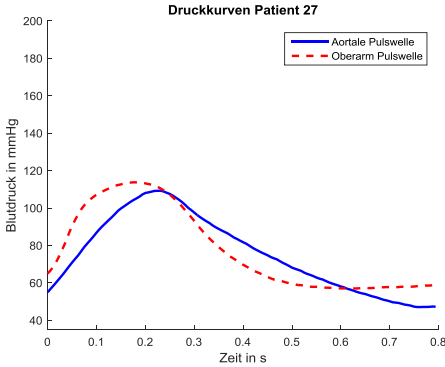
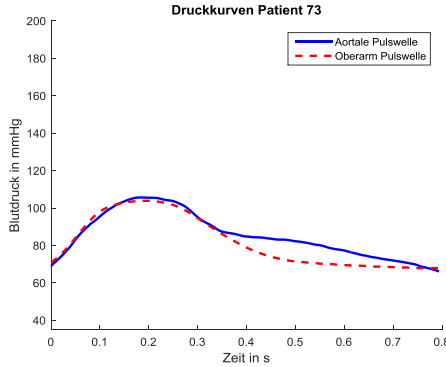
Nr.	Bewertung	Nr.	Bewertung
1	keine BD Werte Oberarm, Aorta	47	
2	keine BD Werte Aorta	48	starke Bewegungsartefakte Oberarm, Signal unbrauchbar
3	keine BD Werte Oberarm, Aorta	49	sehr übergewichtig, L-Manschette war zu klein, schlechte Messdatenqualität
4	keine BD Werte	50	Herzrhythmusstörung
5		51	Vorhofflimmern
6	keine BD Werte Oberarm, Aorta	52	
7	keine BD Werte Oberarm, Aorta	53	Aortaler BD nicht plausibel höher als peripherer

Nr.	Bewertung	Nr.	Bewertung
8	keine BD Werte Oberarm, Aorta	53	<p>Druckkurven Patient 53</p>  <p>BD</p> <p>Zugang radial, Drucksignal nicht plausibel, untypische aortale Kurvenform</p>
9	unplausible Druckverhältnisse, sysBD-zentral über 16 mmHg > sysBD-Oberarm	54	<p>Druckkurven Patient 54</p> 
10	unplausible Druckverhältnisse, sysBD-zentral über 16 mmHg > sysBD-Oberarm	55	<p>Druckkurven Patient 55</p> 
11	unplausible Druckverhältnisse, diaBD-zentral über	56	<p>Druckkurven Patient 56</p> 

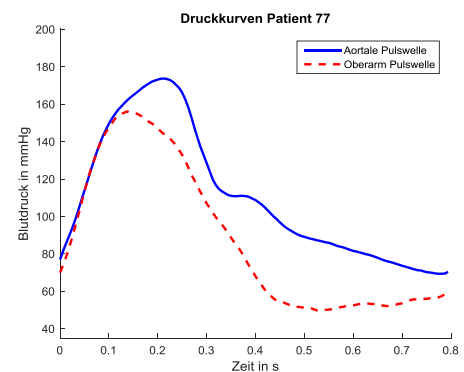
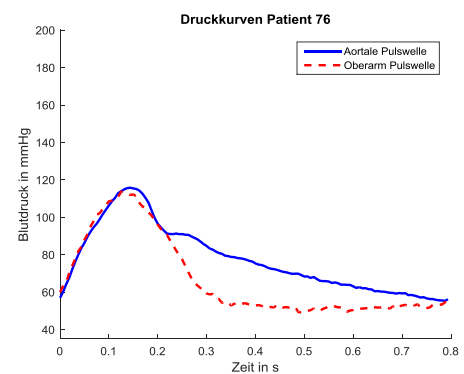
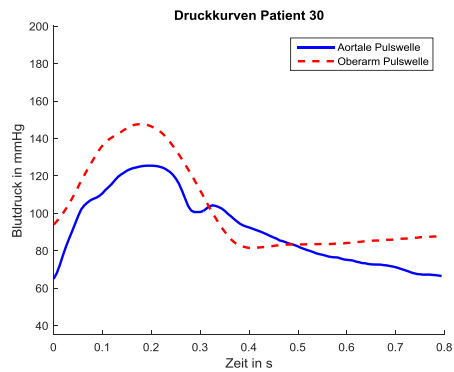
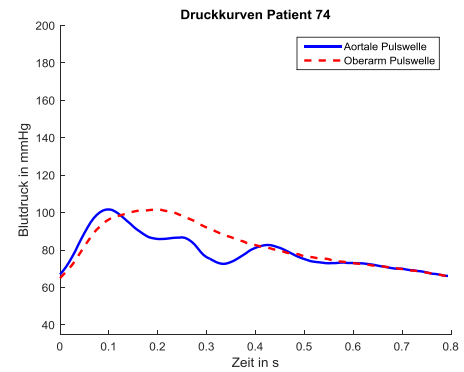
Nr.	Bewertung	Nr.	Bewertung
12	16 mmHg > diaBD-Oberarm	58	
	Druckkurven Patient 11		Druckkurven Patient 57
			
13	Herzrhythmusstörung	59	
	Druckkurven Patient 13		Druckkurven Patient 59
			
14	keine BD Werte Oberarm	60	unplausible Druckverhältnisse, sysBD-zentral über 16 mmHg > sysBD-Oberarm
			Druckkurven Patient 60
			

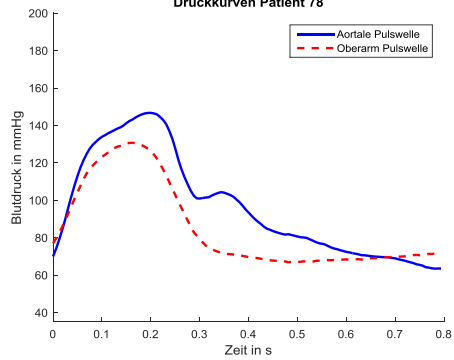
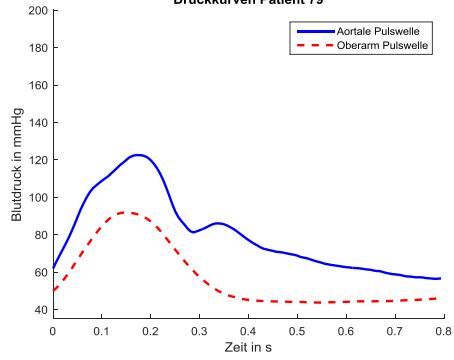
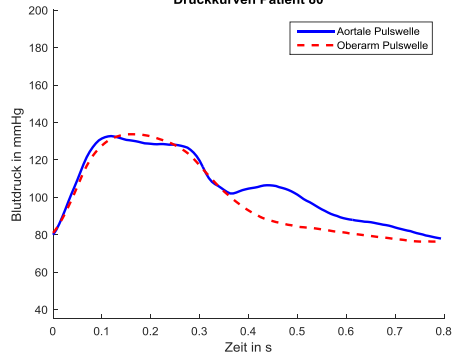
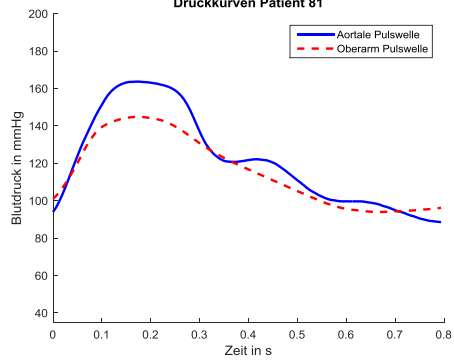
Nr.	Bewertung	Nr.	Bewertung
15	keine gleichzeitige Aufzeichnung	61	<p>Druckkurven Patient 61</p> 
16	<p>unplausible Druckverhältnisse, sysBD-zentral über 16 mmHg > sysBD-Oberarm</p> <p>Druckkurven Patient 16</p> 	62	<p>starke Artefakte Oberarm und Aorta, Signal unbrauchbar</p>
17	Herzrhythmusstörung	63	<p>Druckkurven Patient 63</p> 
18	Verstärkung in der Sättigung, Signal unbrauchbar	64	<p>Druckkurven Patient 64</p> 

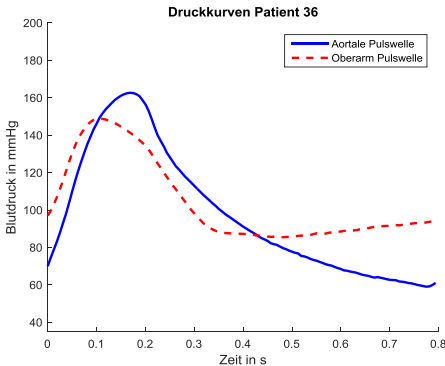
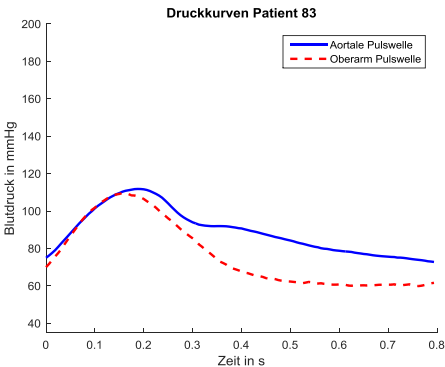
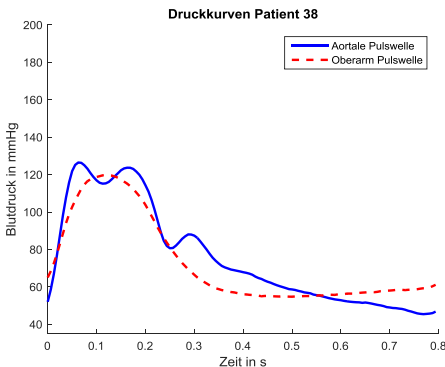
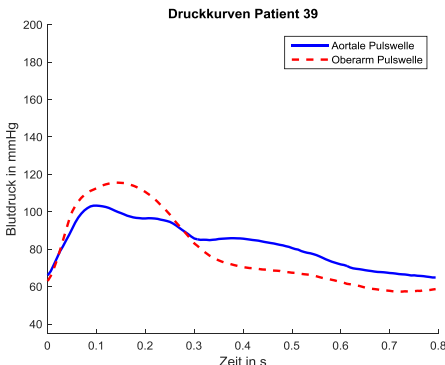
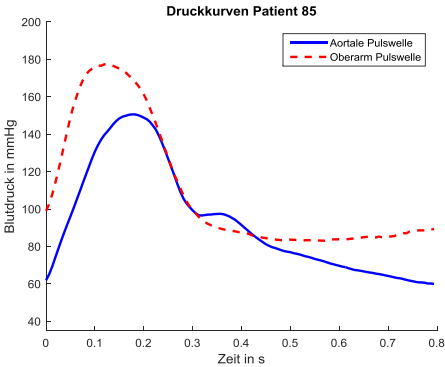
Nr.	Bewertung	Nr.	Bewertung
19	starke Bewegungsartefakte Oberarm, Signal unbrauchbar	65	<p>Druckkurven Patient 65</p>
20	<p>Zugang radial, Drucksignal nicht plausibel, untypische aortale Kurvenform</p> <p>Druckkurven Patient 20</p>	66	<p>Druckkurven Patient 66</p>
21	keine BD Werte Oberarm	67	<p>unplausible Druckverhältnisse, sysBD-zentral über 16 mmHg > sysBD-Oberarm</p> <p>Druckkurven Patient 67</p>
22	<p>Druckkurven Patient 22</p>	68	Herzrhythmusstörung

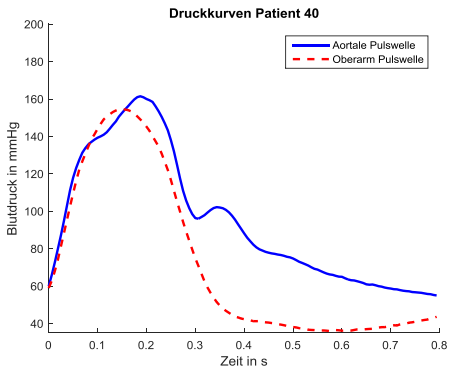
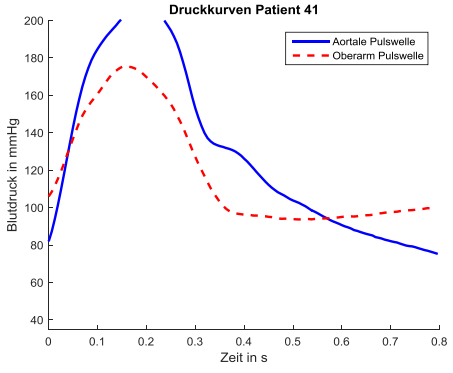
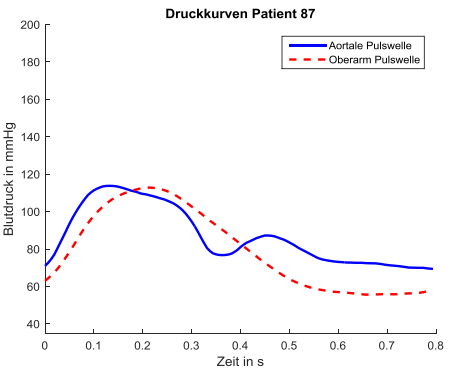
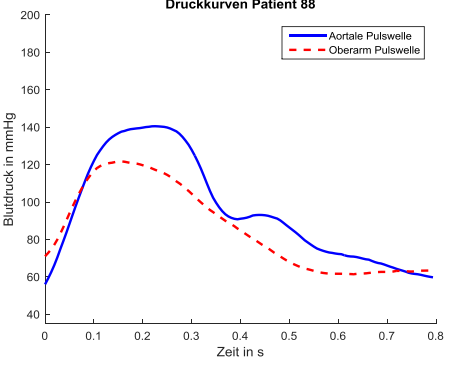
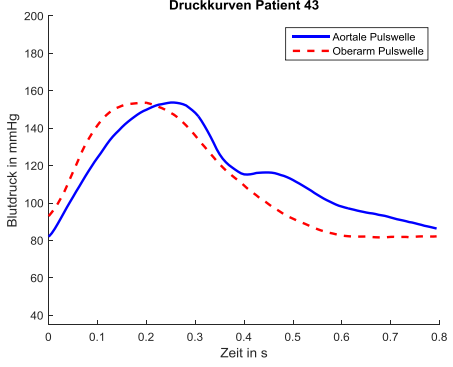
Nr.	Bewertung	Nr.	Bewertung
23		69	
24	starke Artefakte im aortalen Signal	70	starke Artefakte Oberarm und Aorta, Signal unbrauchbar
25	starke Bewegungsartefakte Oberarm, Signal unbrauchbar	71	unplausible Druckverhältnisse, diaBD-zentral über 23 mmHg < diaBD-Oberarm
26	Herzrhythmusstörung	72	
27		73	

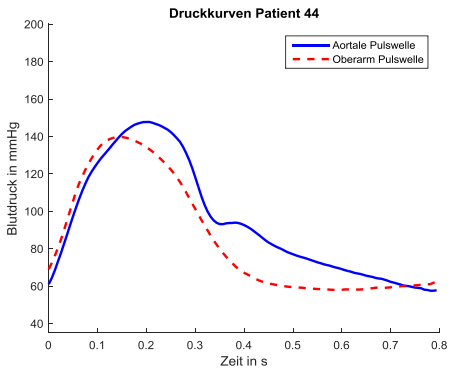
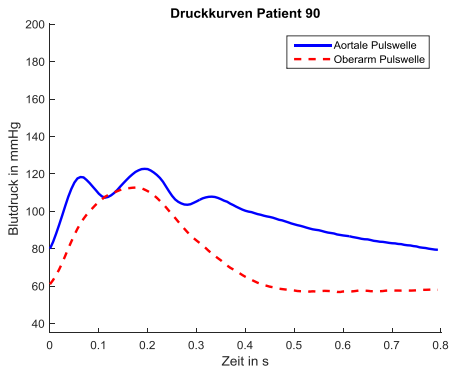
Nr.	Bewertung	Nr.	Bewertung
28	starke Artefakte im aortalen Signal	74	Drucksignal nicht plausibel, untypische aortale Kurvenform
29	starke Bewegungsartefakte Oberarm, Signal unbrauchbar	75	Herzrhythmusstörung
30	unplausible Druckverhältnisse, diaBD-zentral über 23 mmHg < diaBD-Oberarm	76	unplausible Druckverhältnisse, sysBD-zentral über 16 mmHg > sysBD-Oberarm
31	starke Bewegungsartefakte Oberarm, Signal unbrauchbar	77	



Nr.	Bewertung	Nr.	Bewertung
32	starke Bewegungsartefakte Oberarm, Signal unbrauchbar	78	<p>Druckkurven Patient 78</p> 
33	Blutdruckwerte aortales Signal ungewöhnlich niedrig	79	<p>Druckkurven Patient 79</p> 
34	BD Werte Aorta nicht plausibel (Sys 262 mmHg)	80	<p>Druckkurven Patient 80</p> 
35	unplausible Druckverhältnisse, sysBD-zentral über 16 mmHg > sysBD-Oberarm	81	<p>Druckkurven Patient 81</p> 

Nr.	Bewertung	Nr.	Bewertung	
36	unplausible Druckverhältnisse, diaBD-zentral über 23 mmHg < diaBD-Oberarm	82	keine BD Werte Oberarm	
	<p>Druckkurven Patient 36</p> 			
37	Diagnose Aortenklappenstenose während der Untersuchung, Beeinflussung der Hämodynamik	83		
		<p>Druckkurven Patient 83</p> 		
38		84	starke Bewegungsartefakte Oberarm	
	<p>Druckkurven Patient 38</p> 			
39		85	unplausible Druckverhältnisse, diaBD-zentral über 23 mmHg < diaBD-Oberarm	
	<p>Druckkurven Patient 39</p> 	<p>Druckkurven Patient 85</p> 		

Nr.	Bewertung	Nr.	Bewertung
40	<p>Druckkurven Patient 40</p> 	86	starke Bewegungsartefakte Oberarm
41	<p>unplausible Druckverhältnisse, sysBD-zentral über 16 mmHg > sysBD-Oberarm und diaBD</p> <p>Druckkurven Patient 41</p> 	87	<p>Druckkurven Patient 87</p> 
42	Herzrhythmusstörung	88	<p>unplausible Druckverhältnisse, sysBD-zentral über 16 mmHg > sysBD-Oberarm</p> <p>Druckkurven Patient 88</p> 
43	<p>Druckkurven Patient 43</p> 	89	Herzrhythmusstörung

Nr.	Bewertung	Nr.	Bewertung
44	<p>Druckkurven Patient 44</p> 	90	<p>Druckkurven Patient 90</p> 
45	Diagnose Aortenklappeninsuffizienz während der Untersuchung, Beeinflussung der Hämodynamik	91	Herzrhythmusstörung
46	starke Bewegungsartefakte Oberarm, Signal unbrauchbar	92	starke Bewegungsartefakte Oberarm, Signal unbrauchbar

10.5 Beispiel einer Vorverarbeitung der Klinikmessdatensätze

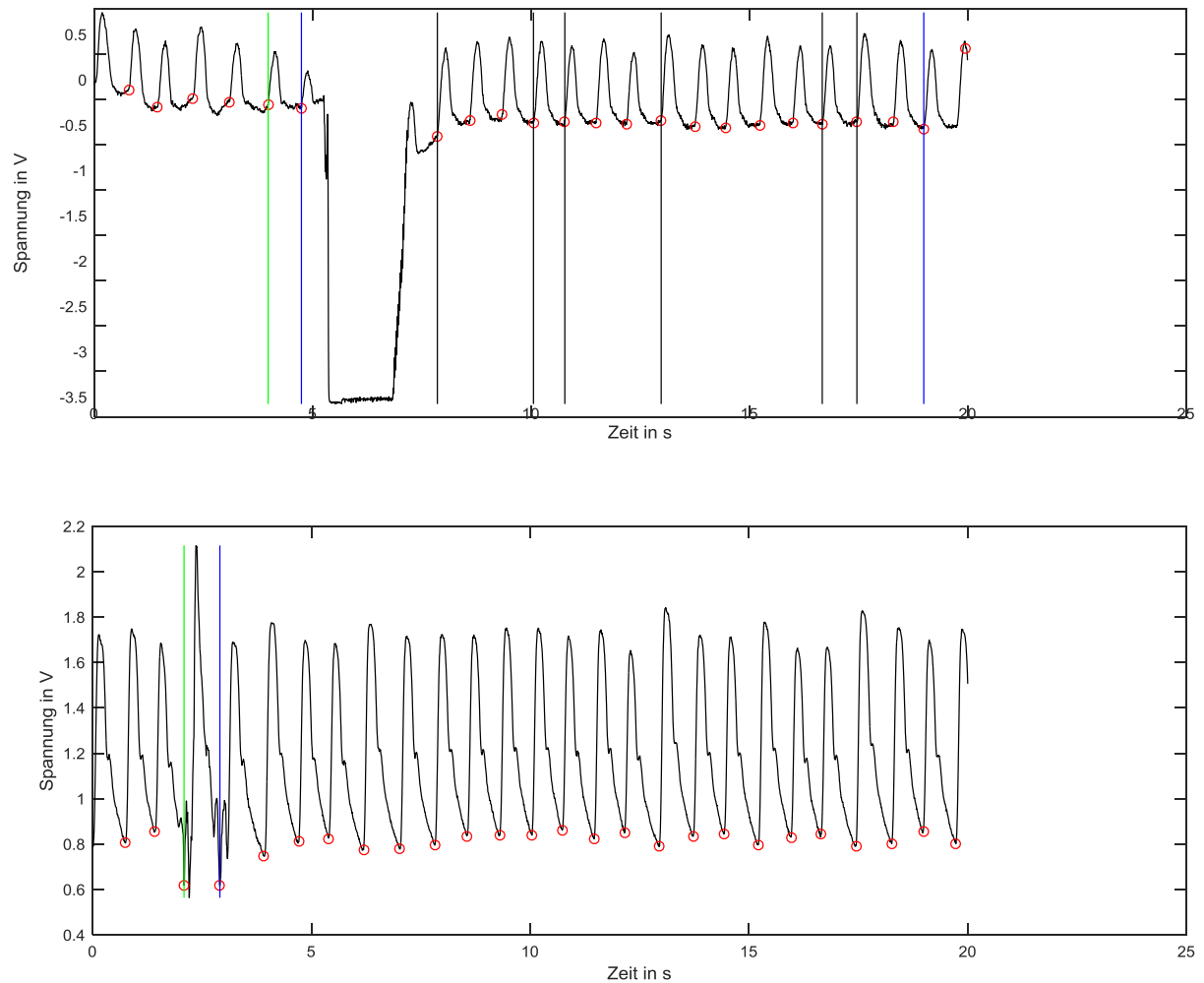


Abbildung 10.14 Fußpunkterkennung und Artefakteliminierung; oben – Oberarmpulswellen, unten – aortale Pulswellen; grüne Linien – Ausschluss der Pulswelle wegen zu geringer Korrelation mit den anderen Pulswellen; blaue Linien – Ausschluss der Pulswelle wegen abweichender Länge, schwarze Linien – Ausschluss der Pulswelle wegen zu starker Anstiege in der Pulswelle

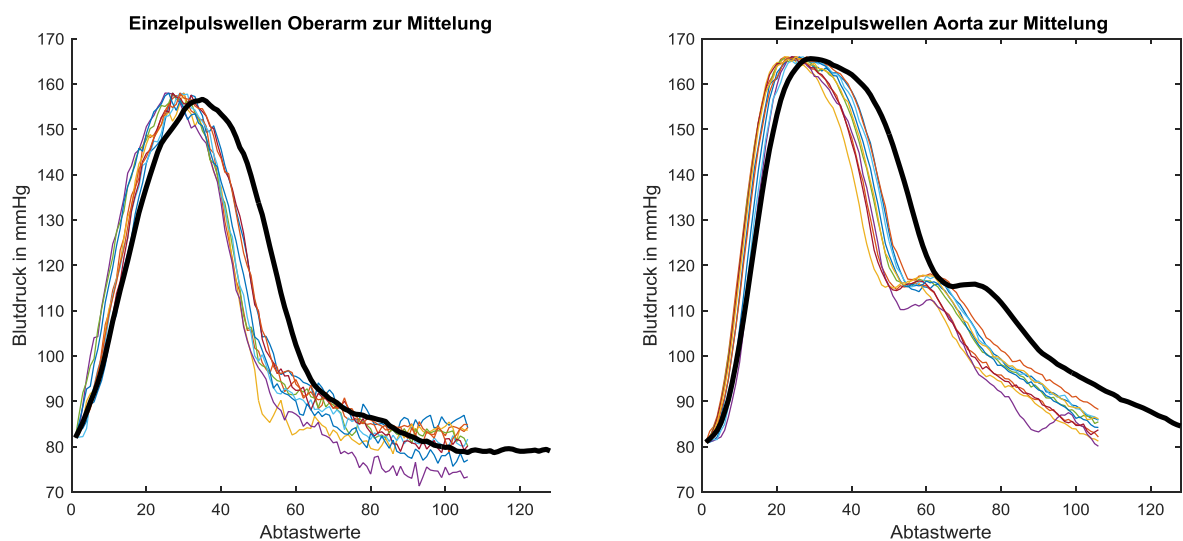


Abbildung 10.15 Einzelwellen zur Mittelung nach Fußpunktbestimmung, Beschneiden auf eine Länge und Skalierung

10.6 Versuch: Bildung einer niedrigparametrisierten ÜF mit zwei Gaußfunktionen

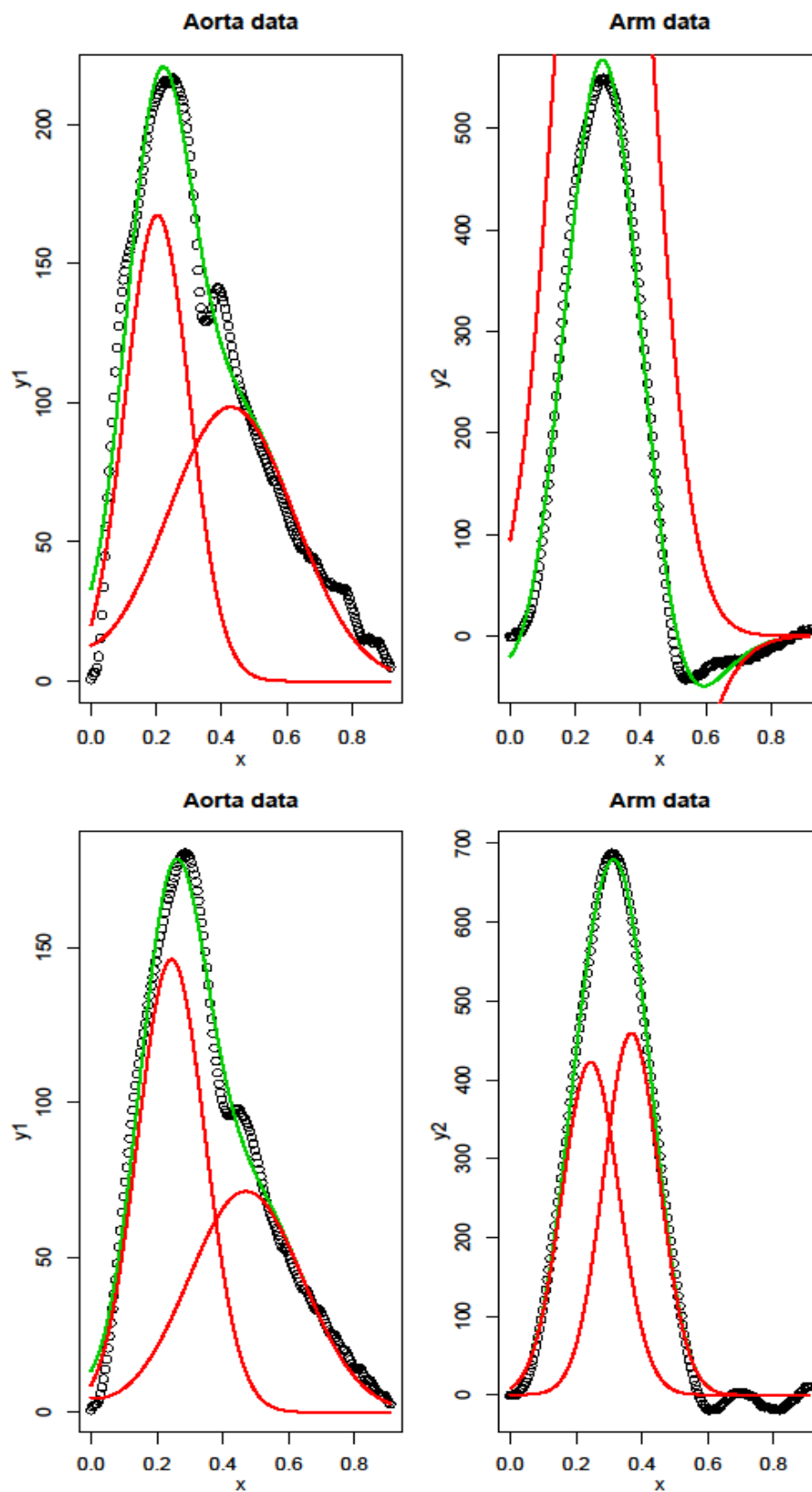


Abbildung 10.16 Ansatz für ein parametrisiertes Modell zur Bildung einer ÜF; y-Achse: Spannung in mV; x-Achse: Zeit in s, Modellbildung scheitert an der Oberarmkurve oben rechts

10.7 Modellierung des aortalen Windkessels

Für die Umsetzung des Modells werden weiterhin zwei charakteristische Zeiten in einem Herzzyklus definiert:

- t_s ... Ende der Auswurfzeit der Ventrikel (Systole)
- t_d ... Ende der Ruhephase (Diastole)

Die Auswurfzeit t_s beträgt in Ruhe etwas 1/3-1/2 der Gesamtdauer eines Pulses t_d . In einer Studie von Salvi et. al. betrug die mittlere Dauer der Systole (Auswurfzeit des linken Ventrikels) bei über 3000 Patienten $301 \text{ ms} \pm 30 \text{ ms}$. Ein Wert von 310 ms wird im Modell für t_s festgesetzt.

Die zentralen Gleichungen zur Beschreibung des Windkesselmodells sind die Gleichungen zur Berechnung der Ausgangsgrößen Druck und Fluss.

$$q(t) = R_p \cdot C_a \cdot \dot{x}(t) + x(t) \quad \text{Formel 10.1}$$

$$p(t) = R_c \cdot q(t) + R_p \cdot x(t) \quad \text{Formel 10.2}$$

Im Zeitraum der Diastole, also $t_s \leq t \leq t_d$, ist der aortale Quellfluss $q(t) = 0$, denn die Aortenklappe ist geschlossen und es fließt kein neues Blut vom Herzen in die Aorta. Daraus folgt aus Formel 10.1, damit die Gleichung Null wird, ein exponentieller Abfall für den Fluss $x(t)$ während der Diastole:

$$x(t) = K \cdot e^{\left(\frac{-t}{(R_p \cdot C_a)}\right)} \quad \text{Formel 10.3}$$

Der Herzzyklus ist periodisch, deshalb besteht am Ende der Diastole der gleiche periphere aortale Fluss, wie am Anfang des nächsten Herzzyklus, also ist $x(t_d) = x(0)$. Die Konstante K ergibt sich daraus zu:

$$K = x(t_d) \cdot e^{\left(\frac{t_d}{(R_p \cdot C_a)}\right)} = x(0) \cdot e^{\left(\frac{t_d}{(R_p \cdot C_a)}\right)} \quad \text{Formel 10.4}$$

Insgesamt ergibt sich daraus in Hametner u.a. 2013 für den Fluss $x(t)$ während der Diastole $t_s \leq t \leq t_d$:

$$x(t) = x(0) \cdot e^{\left(\frac{(t_d - t)}{(R_p \cdot C_a)}\right)} \quad \text{Formel 10.5}$$

Weiterhin muss nun auch der Fluss $x(t)$ in der Systole ($0 \leq t \leq t_s$) bestimmt werden. Hierzu muss das Differentialgleichungssystem bestehend aus Formel 10.1 und Formel 10.2 gelöst werden. Hametner u.a. 2013 tun dies unter der Annahme, dass die Leistung des Herzens minimal sein soll.

$$W = \int_0^{t_s} p(t) \cdot q(t) dt \quad \text{Formel 10.6}$$

Das Schlagvolumen V_s , also das gesamte Blutvolumen, welches in einem Herzzyklus in die Aorta ausgeworfen wird, ist:

$$V_s = \int_0^{t_s} q(t) dt \quad \text{Formel 10.7}$$

Als weitere physiologische Randbedingung gilt in diesem Modell, dass der aortale Quellfluss $q(t)$ nur in der Systole ungleich Null ist, also ist:

$$q(0) = q(t_d) = q(t_s) = 0 \quad \text{Formel 10.8}$$

Durch Nutzung der Euler-Lagrange Gleichung mit Lagrange-Multiplikator lässt sich daraus für den Fluss $x(t)$ in der Systole ($(0 \leq t \leq t_s)$) eine weitere Differenzialgleichung ableiten:

$$\ddot{x}(t) - \alpha^2 \cdot x(t) = \beta \quad \text{Formel 10.9}$$

Die Konstanten α und β werden berechnet zu:

$$\alpha^2 = \frac{R_c + R_p}{R_p^2 \cdot R_c \cdot C_a^2} \quad \text{Formel 10.10}$$

$$\beta = -\frac{\mu}{2 \cdot R_p^2 \cdot R_c \cdot C_a^2} \quad \text{Formel 10.11}$$

Als Ansatz für die allgemeine Lösung der Differenzialgleichung aus Formel 10.9 ergibt sich:

$$x(t) = A \cdot e^{(\alpha \cdot t)} + B \cdot e^{-(\alpha \cdot t)} + C \quad \text{Formel 10.12}$$

Aus folgenden Bedingungen werden A, B und C bestimmt:

$$q(t_s) = 0 \quad \text{Formel 10.13}$$

$$V_s = \int_0^{t_s} q(t) dt \quad \text{Formel 10.14}$$

$$x(t_s) = x(0) \cdot e^{\left(\frac{(t_d - t_s)}{(R_p \cdot C_a)}\right)} \quad \text{Formel 10.15}$$

Formel 10.15 ergibt sich direkt aus Formel 10.5 für $t = t_s$. Um Formel 10.13 zu nutzen, wird zunächst $q(t)$ aus Formel 10.1 und Formel 10.12 bestimmt:

$$\begin{aligned} q(t) &= R_p \cdot C_a \cdot \dot{x}(t) + x(t) \\ &= R_p \cdot C_a \cdot [A \cdot \alpha \cdot e^{(\alpha \cdot t)} - B \cdot \alpha \cdot e^{-(\alpha \cdot t)}] + A \cdot e^{(\alpha \cdot t)} + B \cdot e^{-(\alpha \cdot t)} + C \\ &= A \cdot [1 + R_p \cdot C_a \cdot \alpha] \cdot e^{(\alpha \cdot t)} + B \cdot [1 - R_p \cdot C_a \cdot \alpha] \cdot e^{-(\alpha \cdot t)} + C \end{aligned} \quad \text{Formel 10.16}$$

Daraus folgt für $t = t_s$:

$$0 = A \cdot [1 + R_p \cdot C_a \cdot \alpha] \cdot e^{(\alpha \cdot t_s)} + B \cdot [1 - R_p \cdot C_a \cdot \alpha] \cdot e^{-(\alpha \cdot t_s)} + C \quad \text{Formel 10.17}$$

Integration des oben entwickelten Ausdrucks für $q(t)$ in Gleichung 10.16 analog zu Gleichung 10.14:

$$\int_0^{t_s} q(t) dt = A \frac{[1 + R_p \cdot C_a \cdot \alpha]}{\alpha} e^{(\alpha \cdot t)} + B \frac{[1 - R_p \cdot C_a \cdot \alpha]}{\alpha} e^{-(\alpha \cdot t)} + C \cdot t \Big|_0^{t_s} \quad \text{Formel 10.18}$$

Danach wird Formel 10.14 genutzt und es ergibt sich die zweite lineare Gleichung für A, B und C:

$$V_s = A \cdot \frac{[1 + R_p \cdot C_a \cdot \alpha]}{\alpha} \cdot (e^{(\alpha \cdot t_s)} - 1) + B \cdot \frac{[1 - R_p \cdot C_a \cdot \alpha]}{\alpha} \cdot (e^{-(\alpha \cdot t_s)} - 1) + C \cdot t_s \quad \text{Formel 10.19}$$

V_s kann laut Hametner u.a. 2013 außerdem mithilfe des mittleren arteriellen Drucks (MAD) berechnet werden aus:

$$V_s = \frac{t_d \cdot MAD}{R_p} \quad \text{Formel 10.20}$$

Die dritte Gleichung wird aus Formel 10.15 gewonnen, indem zusätzlich Formel 10.12 mit $t = 0$ verwendet wird. Es ergibt sich dann:

$$x(0) = A + B + C$$

Formel 10.21

$$(A + B + C) \cdot e^{\left(\frac{(t_d - t_s)}{(R_p \cdot C_a)}\right)} = x(t_s) = A \cdot e^{(\alpha \cdot t_s)} + B \cdot e^{(-\alpha \cdot t_s)} + C$$

Formel 10.22

Daraus folgt die letzte Formel, die das lineare Gleichungssystem mit 3 Gleichungen (Formel 10.17, Formel 10.19 und Formel 10.22) und den 3 Unbekannten A, B und C komplettiert:

$$\begin{aligned} 0 &= A \left[e^{(\alpha \cdot t_s)} - e^{\left(\frac{(t_d - t_s)}{(R_p \cdot C_a)}\right)} \right] \\ &+ B \left[e^{(-\alpha \cdot t_s)} - e^{\left(\frac{(t_d - t_s)}{(R_p \cdot C_a)}\right)} \right] \\ &+ C \left[1 - e^{\left(\frac{(t_d - t_s)}{(R_p \cdot C_a)}\right)} \right] \end{aligned}$$

Formel 10.23

Aus der Lösung des Gleichungssystem lassen sich abschließend, je nach gegebenen Eingangsparametern eine aortale Druckkurve $p(t)$ und eine aortale Quellflusskurve $q(t)$, nach Formel 10.1 und Formel 10.2 bestimmen. Die resultierende Druckkurve ist stark vereinfacht und weist nicht die charakteristische Form einer originalen aortalen Pulswelle auf.

Die erhaltene Windkessel-Flusskurve muss noch durch ein Dämpfungselement zweiter Ordnung verändert werden, um die finale Form der Flusskurve zu erhalten. Die Quellflusskurve soll hin zu einem sich periodisch wiederholenden Signal, welches bei Null startet, verändert werden. Das verwendete Dämpfungselement werden über zwei individuell abhängige Zeitkonstanten T_1 , T_2 und eine dazwischenliegende Variable charakterisiert. Ein diskretes Verzögerungselement zweiter Ordnung wird durch folgende Gleichung auf die berechnete aortale Quellflusskurve angewendet:

$$\begin{bmatrix} b_{t+1} \\ Q_{t+1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 - \frac{1}{T_1} & 0 \\ \frac{1}{T_2} & 1 - \frac{1}{T_2} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} b_t \\ Q_t \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{q_t}{T_1} \\ 0 \end{bmatrix}$$

Formel 10.24

Das Ergebnis ist der korrigierte aortale Quellfluss $Q(t)$. Er hat nicht mehr wie das zuvor berechnete $q(t)$ sein Maximum am Beginn der Systole und auch der anschließende monotone Abfall ist korrigiert worden. Das Maximum wird etwa in der Mitte der Systole erreicht und der Fluss fällt bis zum Beginn der Diastole auf null ab. Der Parameter T_1 markiert dabei den Punkt, an dem die aortale Pulswelle in der Systole den größten Anstieg hat. An diesem Punkt erreicht $Q(t)$ das Maximum. T_2 nimmt zu Beginn der Verzögerung den Wert von T_1 an und sinkt dann bis zum Ende des Verzögerungsprozesses auf den Wert 1.

Um zu Formel 6.14 und 6.15 auf S. 99 zu gelangen werden folgende Transformationen durchgeführt:

Aus Formel 6.11 folgt:

$$Q_f = Q_m - Q_b$$

Formel 10.25

Dies kann in 6.12 eingesetzt werden.

$$P_f = Z_c \cdot (Q_m - Q_b)$$

Formel 10.26

Formel 6.13 kann umgestellt werden, um Q_b über P_b und Z_c zu beschreiben:

$$Q_b = -\frac{P_b}{Z_c}$$

Formel 10.27

Nach Formel 6.10 wird P_b ersetzt:

$$Q_b = -\frac{P_m - P_f}{Z_c}$$

Formel 10.28

Der erhaltene Ausdruck aus Formel 10.28 wird in Formel 10.26 eingesetzt, um den Ausdruck zur Berechnung der hinlaufenden Welle in Abhängigkeit von den Gesamtwellen von Fluss Q_m und Druck P_m zu erhalten:

$$P_f = Z_c \cdot (Q_m + (\frac{P_m - P_f}{Z_c}))$$

Formel 10.29

Über Ausmultiplizieren und Kürzen von Z_c kann P_f entsprechend Formel 6.14 beschrieben werden.

Durch Umstellen der äquivalenten Formeln für P_b kann auch Formel 6.15 hergeleitet werden.

10.8 Probandendaten für PWA-Verfahrensentwicklung und -untersuchung

Tabelle 10.6 Übersicht über die verwendeten Daten für die Untersuchung zur Ermittlung des anzunehmenden Wegs;
HKL = Herz-Katheter-Labor, SPH = Vergleichsmessungen mit SphygmoCor, O_TR = Oberarm-Testreihe, PWVref =
zugeordnete PWV nach BD aus der Referenzstudie, Weg_KG = zurückgelegter Weg der Pulswelle als Teil von KG
zugeordnet zu PWVref

Nr.	Quelle	Alter	Größe	SysBD	PWVref [56, S. 2344]	PTT_75	Weg_KG	angen. Weg (PWVref * PTT_75)
1	HKL	75	162	158	12,70	0,08	0,66	1,03
2	HKL	68	167	114	9,12	0,13	0,71	1,14
3	SPH	35	176	122	6,70	0,10	0,81	0,67
4	SPH	52	180	119	7,29	0,09	0,86	0,64
5	SPH	32	187	127	6,61	0,08	0,94	0,54
6	SPH	27	175	113	6,10	0,06	0,80	0,34
7	SPH	65	171	127	9,30	0,12	0,76	1,10
8	SPH	29	175	137	6,82	0,09	0,80	0,60
9	SPH	32	179	122	6,61	0,08	0,85	0,50
10	HKL	76	160	120	11,28	0,11	0,63	1,20
11	HKL	47	167	116	6,94	0,09	0,71	0,65
12	HKL	65	162	155	10,70	0,13	0,66	1,34
13	SPH	35	170	106	6,50	0,07	0,75	0,45
14	SPH	28	178	115	6,15	0,08	0,84	0,46
15	O_TR	30	176	132	6,85	0,09	0,81	0,64
16	HKL	79	175	140	13,42	0,11	0,80	1,43
17	O_TR	28	182	110	6,15	0,10	0,88	0,62
18	HKL	47	174	118	6,94	0,14	0,79	1,00
19	O_TR	63	157	122	9,06	0,08	0,62	0,74
20	SPH	62	183	136	9,38	0,09	0,89	0,88
21	O_TR	50	178	128	7,75	0,13	0,84	0,97
22	O_TR	52	174	127	7,89	0,09	0,79	0,69
23	SPH	32	176	134	6,91	0,07	0,81	0,48
24	O_TR	60	178	150	9,95	0,09	0,84	0,93
25	SPH	53	176	131	8,26	0,09	0,81	0,73
26	HKL	63	176	126	9,06	0,13	0,81	1,13
27	HKL	57	168	157	9,50	0,17	0,72	1,60
28	HKL	49	185	133	7,98	0,12	0,91	0,95
29	HKL	71	190	120	10,38	0,11	0,97	1,17
30	HKL	70	181	111	9,40	0,10	0,87	0,94
31	HKL	68	160	104	9,12	0,11	0,63	0,97
32	HKL	70	168	115	9,40	0,09	0,72	0,88
33	HKL	73	170	131	10,92	0,13	0,75	1,37

Nr.	Quelle	Alter	Größe	SysBD	PWVref [56, S. 2344]	PTT_75	Weg_KG	angen. Weg (PWVref * PTT_75)
34	HKL	53	183	134	8,26	0,11	0,89	0,93
35	HKL	72	183	113	9,68	0,11	0,89	1,09
36	HKL	49	152	113	7,08	0,13	0,62	0,89
37	SPH	24	180	128	6,37	0,13	0,86	0,82
38	SPH	25	169	119	6,00	0,09	0,74	0,52
39	SPH	27	176	133	6,76	0,09	0,81	0,63
40	SPH	27	165	132	6,76	0,08	0,69	0,56
41	SPH	27	185	132	6,76	0,08	0,91	0,55
42	SPH	28	168	121	6,49	0,08	0,72	0,53
43	SPH	29	160	139	6,82	0,11	0,63	0,72
44	SPH	29	172	126	6,52	0,10	0,77	0,65
45	SPH	30	186	120	6,55	0,09	0,93	0,57
46	SPH	31	184	112	6,30	0,06	0,90	0,39
47	SPH	34	170	100	6,45	0,08	0,75	0,52
48	SPH	40	176	126	7,05	0,13	0,81	0,88
49	SPH	41	174	128	7,12	0,08	0,79	0,58
50	SPH	42	183	143	7,83	0,09	0,89	0,69
51	SPH	44	176	124	7,33	0,06	0,81	0,46
52	SPH	54	180	119	7,43	0,09	0,86	0,65
53	SPH	62	163	134	9,38	0,08	0,67	0,76
54	SPH	62	162	139	9,38	0,09	0,66	0,88
55	SPH	64	182	165	11,77	0,08	0,88	0,88
56	SPH	65	165	152	12,00	0,08	0,69	0,98
57	SPH	65	186	122	9,30	0,06	0,93	0,58
58	SPH	68	174	132	10,22	0,10	0,79	1,02
59	O_TR	43	180	124	7,26	0,10	0,86	0,73
						MD	0,79	0,88
						SD	0,09	0,28

Tabelle 10.7 Übersicht der Patientendaten für die Robustheitsuntersuchung, mittlere Messwerte über 10 Tage

Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Alter	26	33	52	31	25	26	64	28	31	33
Größe	165	176	180	187	168	175	171	175	180	170
SysBD	120	127	126	121	128	119	130	134	142	126
DiaBD	80	74	88	81	74	79	89	96	78	78
MAD	93	98	103	93	92	93	102	113	96	90
HF	60	60	80	60	68	49	80	60	60	80

Nr.	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Alter	28	30	28	63	62	50	52	30	60	52
Größe	178	176	182	157	183	178	174	176	178	172
SysBD	130	132	110	122	128	128	110	137	150	141
DiaBD	79	82	73	87	82	94	73	93	98	93
MAD	97	104	84	99	104	106	87	114	117	108
HF	72	53	88	80	66	80	80	60	82	73

10.9 Vergleich mit SphygmoCor

Tabelle 10.8 Aufgezeichnete Messwerte der *SphygmoCor*-Vergleichsmessungen (_Sph) ; r=radial;
M = Messung

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	MD	SD
Proband 1								
rSys-Sph	130							
rDia-Sph	86							
rMAD-Sph	102							
zDiaBD-Sph	87							
zMAD-Sph	102							
PWV-Sph	6,0							
PTT-Sph	0,148							
AugP-Sph	8							
Alx-Sph	23							
ED-Sph	311							
Größe	176							
Aortenlänge	0,81							
Sys	131	131	130				130,67	0,58
Dia	82	91	88				87,00	4,58
MAD	102	108	105				105,00	3,00
HF	66	69	68				67,67	1,53
SysA	121	122	121				121,45	0,63
DiaA	81	90	87				86,30	4,73
PPA	40	32	34				35,14	4,20
PTT	0,10	0,09	0,11				0,10	0,01
PTT75	0,09	0,09	0,10				0,09	0,01
pwv	8,1	8,7	7,7				8,16	0,51
pwv75	9,2	9,4	8,4				9,04	0,52
korrfaktor	0,91	0,90	0,90				0,90	0,01
korrpWV	8,4	8,5	7,6				8,18	0,50
DruckP1	114	117	116				115,43	1,34
DruckP2	121	122	121				121,45	0,63
AugP	7	6	6				6,01	0,85
Alx	17,6	17,5	16,2				17,09	0,75
Vs	74	72	71				72,34	1,13
Proband 2								
rSys-Sph	128							
rDia-Sph	81							
rMAD-Sph	95							
zSysBD-Sph	109							
zDiaBD-Sph	83							
zMAD-Sph	95							
PWV-Sph	6,3							
PTT-Sph	0,151							
AugP-Sph	-3							
Aix-Sph	-10							
ED-Sph	300							
Größe	180							
Aortenlänge	0,86							
Sys	128	126	134				129,33	4,16
Dia	81	81	96				86,00	8,66

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	MD	SD
MAD	100	102	113				105,00	7,00
HF	96	87	98				93,67	5,86
SysA	121	117	125				121,24	4,02
DiaA	81	80	95				85,19	8,35
PPA	41	37	30				36,05	5,26
PTT	0,13	0,11	0,11				0,11	0,01
PTT75	0,17	0,12	0,14				0,14	0,02
pwv	6,5	8,1	8,1				7,57	0,89
pwv75	5,1	7,0	6,2				6,09	0,93
korrfaktor	0,90	0,90	0,88				0,89	0,01
korrpWV	4,6	6,3	5,4				5,42	0,83
DruckP1	116	112	122				116,64	5,13
DruckP2	121	117	125				121,24	4,02
AugP	5	5	3				4,60	1,32
AIx	13,5	14,1	10,2				12,58	2,12
Vs	71	59	53				61,15	8,97
Proband 3								
rSys-Sph	119							
rDia-Sph	88							
rMAD-Sph	99							
zSysBD-Sph	109							
zDiaBD-Sph	89							
zMAD-Sph	99							
PWV-Sph	7,2							
PTT-Sph	0,144							
AugP-Sph	3							
Aix-Sph	14							
ED-Sph	317							
Größe	169							
Aortenlänge	0,74							
Sys	119	121	118				119,33	1,53
Dia	88	87	81				85,33	3,79
MAD	101	101	93				98,33	4,62
HF	80	80	68				76,00	6,93
SysA	112	114	111				112,13	1,47
DiaA	87	86	80				84,50	4,04
PPA	25	27	31				27,63	3,17
PTT	0,13	0,13	0,14				0,13	0,01
PTT75	0,13	0,13	0,13				0,13	0,00
pwv	5,9	5,9	5,1				5,63	0,44
pwv75	5,5	5,5	5,6				5,56	0,07
korrfaktor	0,87	0,87	0,85				0,86	0,01
korrpWV	4,8	4,8	4,8				4,79	0,01
DruckP1	110	112	111				110,75	1,04
DruckP2	112	114	111				112,06	1,58
AugP	2	2	0				1,31	1,33
AIx	9,0	7,1	-0,7				5,11	5,14
Vs	58	59	70				62,24	6,67
Proband 4								
rSys-Sph	132							

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	MD	SD
rDia-Sph	87							
rMAD-Sph	102							
zSysBD-Sph	117							
zDiaBD-Sph	88							
zMAD-Sph	102							
PWV-Sph	5,2							
PTT-Sph	0,16							
AugP-Sph	3							
Aix-Sph	11							
ED-Sph	345							
Größe	165							
Aortenlänge	0,69							
Sys	142	132	132	141			136,75	5,50
Dia	89	87	93	91			90,00	2,58
MAD	113	110	107	116			111,50	3,87
HF	68	63	62	74			66,75	5,50
SysA	128	120	125	131			125,82	4,62
DiaA	88	86	93	90			89,30	2,70
PPA	40	34	32	41			36,53	4,36
PTT	0,15	0,14	0,16	0,12			0,14	0,02
PTT75	0,14	0,12	0,13	0,12			0,13	0,01
pwv	4,6	4,8	4,4	5,8			4,91	0,62
pwv75	5,1	5,7	5,3	5,9			5,51	0,37
korrfaktor	0,86	0,86	0,87	0,91			0,87	0,02
korrpWV	4,4	4,9	4,6	5,4			4,82	0,42
DruckP1	126	119	123	124			123,05	3,16
DruckP2	128	120	125	131			125,82	4,62
AugP	1	1	2	7			2,77	2,69
AIx	3,7	3,4	5,2	16,7			7,26	6,35
Vs	77	81	80	72			77,32	3,71
Proband 5								
rSys-Sph	140							
rDia-Sph	82							
rMAD-Sph	97							
zSysBD-Sph	116							
zDiaBD-Sph	83							
zMAD-Sph	97							
PWV-Sph	5,2	5,1					5,15	0,07
PTT-Sph	0,153							
AugP-Sph	-2							
Aix-Sph	-7							
ED-Sph	285							
Größe	176							
Aortenlänge	0,81							
Sys	139	140	132	136	132	134	135,50	3,45
Dia	94	82	87	87	82	80	85,33	5,13
MAD	114	102	107	110	104	95	105,33	6,62
HF	82	80	83	75	75	80	79,17	3,43
SysA	124	124	120	123	116	120	121,12	2,90
DiaA	93	80	85	85	80	78	83,51	5,36

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	MD	SD
PPA	31	44	34	38	36	42	37,61	5,03
PTT	0,10	0,11	0,10	0,10	0,11	0,10	0,10	0,00
PTT75	0,11	0,11	0,11	0,10	0,11	0,11	0,11	0,01
pwv	7,9	7,7	8,0	8,1	7,7	8,2	7,93	0,21
pwv75	7,2	7,2	7,2	8,1	7,7	7,7	7,53	0,36
korrfaktor	0,85	0,87	0,87	0,88	0,87	0,88	0,87	0,01
korrrPWV	6,2	6,3	6,3	7,2	6,6	6,8	6,56	0,38
DruckP1	123	122	118	119	115	116	118,70	3,15
DruckP2	124	124	120	123	116	120	121,12	2,90
AugP	1	3	2	4	2	4	2,42	1,23
AIx	1,6	5,9	6,1	9,8	5,1	8,9	6,24	2,91
Vs	64	72	59	68	64	75	67,06	5,67
Proband 6								
rSys-Sph	145	134					139,50	7,78
rDia-Sph	90	81					85,50	6,36
rMAD-Sph	108	98					103,00	7,07
zSysBD-Sph	125	114					119,50	7,78
zDiaBD-Sph	91	82					86,50	6,36
zMAD-Sph	108	98					103,00	7,07
PWV-Sph	6,8	6,5					6,65	0,21
PTT-Sph	0,152	0,149					0,15	0,00
AugP-Sph	2	2					2,00	0,00
Aix-Sph	6	5					5,50	0,71
ED-Sph	307	302					304,50	3,54
Größe	174							
Aortenlänge	0,79							
Sys	145	134	129	128	128		132,8	7,26
Dia	90	81	80	78	80		81,8	4,71
MAD	112	103	99	92	94		100,0	7,97
HF	80	80	80	80	80		80,0	0,00
SysA	133	121	116	116	117		120,68	7,21
DiaA	89	80	79	76	78		80,30	4,94
PPA	44	41	38	40	39		40,39	2,55
PTT	0,08	0,08	0,08	0,10	0,09		0,09	0,01
PTT75	0,08	0,08	0,09	0,11	0,10		0,09	0,01
pwv	10,4	10,4	9,6	7,9	8,4		9,36	1,12
pwv75	9,7	9,7	9,0	7,4	7,9		8,78	1,05
korrfaktor	0,95	0,94	0,92	0,88	0,89		0,92	0,03
korrrPWV	9,3	9,2	8,4	6,5	7,0		8,07	1,24
DruckP1	122	111	108	113	113		113,34	5,16
DruckP2	133	121	116	116	117		120,68	7,21
AugP	11	10	8	3	4		7,34	3,58
AIx	25,4	24,3	21,7	8,2	10,2		17,97	8,15
Vs	77	67	65	74	73		71,24	4,82
Proband 7								
rSys-Sph	139	134					136,50	3,54
rDia-Sph	92	93					92,50	0,71
rMAD-Sph	107	107					107,00	0,00
zSysBD-Sph	123	119					121,00	2,83
zDiaBD-Sph	93	94					93,50	0,71

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	MD	SD
zMAD-Sph	107	107					107,00	0,00
PWV-Sph	6,3	6,8					6,55	0,35
PTT-Sph	0,139	0,139					0,14	0,00
AugP-Sph	3	2					2,50	0,71
Aix-Sph	10	8					9,00	1,41
ED-Sph	279	275					277,00	2,83
Größe	160							
Aortenlänge	0,63							
Sys	139	134	137	136	139		137,00	2,12
Dia	92	93	100	88	79		90,40	7,70
MAD	110	110	114	101	100		107,00	6,16
HF	80	80	90	105	103		91,60	12,05
SysA	130	126	131	129	129		129,04	2,11
DiaA	91	92	99	87	78		89,43	7,91
PPA	40	34	32	41	52		39,61	7,92
PTT	0,09	0,12	0,08	0,07	0,09		0,09	0,02
PTT75	0,10	0,13	0,09	0,09	0,12		0,11	0,01
pwv	6,8	5,4	8,1	9,5	7,3		7,42	1,51
pwv75	6,3	5,1	6,8	6,8	5,3		6,06	0,80
korrfaktor	0,90	0,88	0,90	0,91	0,91		0,90	0,01
korrpWV	5,7	4,5	6,1	6,1	4,9		5,46	0,75
DruckP1	125	122	125	122	123		123,49	1,39
DruckP2	130	126	131	129	129		129,04	2,11
AugP	6	3	6	6	7		5,54	1,33
AIx	14,3	9,8	18,3	14,9	13,1		14,09	3,06
Vs	76	68	69	115	89		83,49	19,72
Proband 8								
rSys-Sph	155	142					148,50	9,19
rDia-Sph	91	83					87,00	5,66
rMAD-Sph	112	103					107,50	6,36
zSysBD-Sph	139	129					134,00	7,07
zDiaBD-Sph	92	84					88,00	5,66
zMAD-Sph	112	103					107,50	6,36
PWV-Sph	9,4	10,2					9,80	0,57
PTT-Sph	0,146	0,148					0,15	0,00
AugP-Sph	10	11					10,50	0,71
Aix-Sph	20	23					21,50	2,12
ED-Sph	328	331					329,50	2,12
Größe	183							
Aortenlänge	0,89							
Sys	155	142	147	136	140	148	144,67	6,74
Dia	91	83	91	88	89	83	87,50	3,67
MAD	119	110	112	109	109	110	111,50	3,83
HF	80	73	73	70	66	72	72,33	4,59
SysA	136	125	129	121	123	131	127,32	5,40
DiaA	89	81	89	87	88	81	85,75	4,06
PPA	47	45	39	34	35	50	41,58	6,38
PTT	0,11	0,08	0,08	0,11	0,11	0,07	0,09	0,02
PTT75	0,11	0,08	0,08	0,10	0,09	0,07	0,09	0,02
pwv	8,5	11,6	10,7	8,3	8,4	12,5	9,98	1,83

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	MD	SD
pwv75	7,9	11,9	11,0	8,9	9,5	13,0	10,37	1,91
korrfaktor	0,89	0,95	0,92	0,89	0,88	0,95	0,91	0,03
korrpWV	7,0	11,3	10,0	7,9	8,4	12,4	9,52	2,08
DruckP1	132	114	121	116	119	119	120,30	6,09
DruckP2	136	125	129	121	123	131	127,32	5,40
AugP	4	11	7	4	4	12	7,02	3,58
AIx	8,7	25,0	18,5	13,1	10,4	23,2	16,48	6,78
Vs	69	70	71	72	76	77	72,44	3,26
Proband 9								
rSys-Sph	152	145					148,50	4,95
rDia-Sph	91	83					87,00	5,66
rMAD-Sph	109	102					105,50	4,95
zSysBD-Sph	128	122					125,00	4,24
zDiaBD-Sph	92	84					88,00	5,66
zMAD-Sph	109	102					105,50	4,95
PWV-Sph	6,4	6					6,20	0,28
PTT-Sph	0,164	0,164					0,16	0,00
AugP-Sph	-1	1					0,00	1,41
Aix-Sph	-3	2					-0,50	3,54
ED-Sph	294	295					294,50	0,71
Größe	176							
Aortenlänge	0,81							
Sys	152	145	143	137	140		143,40	5,68
Dia	91	83	80	81	79		82,80	4,82
MAD	109	112	101	101	96		103,80	6,53
HF	68	70	73	75	69		71,00	2,92
SysA	129	123	123	119	119		122,52	4,30
DiaA	89	82	78	80	77		81,23	4,85
PPA	40	41	44	39	42		41,30	2,11
PTT	0,12	0,12	0,12	0,11	0,12		0,12	0,00
PTT75	0,11	0,11	0,12	0,11	0,11		0,11	0,00
pwv	6,9	6,8	6,7	7,2	6,7		6,85	0,24
pwv75	7,7	7,2	6,9	7,2	7,2		7,24	0,29
korrfaktor	0,84	0,84	0,85	0,84	0,83		0,84	0,00
korrpWV	6,4	6,0	5,8	6,1	6,0		6,07	0,22
DruckP1	129	123	123	119	119		122,52	4,30
DruckP2	128	121	122	118	117		121,28	4,31
AugP	-1	-2	-1	-1	-2		-1,24	0,51
AIx	-3,5	-3,8	-1,1	-2,4	-4,2		-3,02	1,24
Vs	76	74	76	67	76		73,95	3,89
Proband 10								
rSys-Sph		131						
rDia-Sph		81						
rMAD-Sph		97						
zSysBD-Sph		113						
zDiaBD-Sph		82						
zMAD-Sph		97						
AIx-Sph		-3,0						
AugP-Sph		2,0						
PWV-Sph		6,6						

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	MD	SD
PTT-Sph								
ED-Sph		326						
Größe	176							
Aortenlänge	0,81							
Sys	131	124	123	127	127		126,40	3,13
Dia	81	72	78	74	77		76,40	3,51
MAD	104	94	100	99	98		99,00	3,61
HF	60	53	54	55	54		55,20	2,77
SysA	110	105	106	106	107		106,92	2,05
DiaA	80	71	77	72	75		74,98	3,57
PPA	31	34	29	34	32		31,93	2,17
PTT	0,11	0,15	0,12	0,12	0,11		0,12	0,02
PTT75	0,09	0,11	0,09	0,09	0,08		0,09	0,01
pwv	7,4	5,4	6,7	6,8	7,2		6,72	0,79
pwv75	9,3	7,7	9,3	9,3	10,0		9,11	0,87
korrfaktor	0,84	0,84	0,84	0,87	0,87		0,85	0,02
korrfaktor	7,8	6,5	7,8	8,0	8,7		7,78	0,83
DruckP1	110	105	106	105	105		106,07	2,41
DruckP2	109	104	105	106	107		106,35	1,75
AugP	-2	-1	-1	2	3		0,28	1,74
AIx	-4,9	-2,0	-2,3	5,0	7,9		0,76	5,45
Vs	80	82	85	83	84		82,83	2,05
Proband 11								
rSys-Sph		130	134				132,00	2,83
rDia-Sph		67	67				67,00	0,00
rMAD-Sph		88	89				88,50	0,71
zSysBD-Sph		124	128				126,00	2,83
zDiaBD-Sph		68	68				68,00	0,00
zMAD-Sph		88	89				88,50	0,71
AIx-Sph		41		41			41,00	0,00
AugP-Sph		23		25			23,00	1,41
PWV-Sph		9,6	9,3	6,3			9,45	1,82
PTT-Sph		0,038	0,040				0,04	0,00
ED-Sph		357		354			357,00	2,12
Größe	163							
Aortenlänge	0,67							
Sys	134	130	134	121	119	131	128,17	6,55
Dia	67	67	72	65	65	64	66,67	2,88
MAD	98	95	94	91	96	95	94,83	2,32
HF	47	53	53	52	52	52	51,50	2,26
SysA	112	109	108	101	102	109	106,84	4,45
DiaA	65	65	70	64	64	63	65,09	2,57
PPA	47	44	38	37	38	46	41,75	4,40
PTT	0,11	0,10	0,08	0,14	0,09	0,14	0,11	0,02
PTT75	0,07	0,07	0,06	0,09	0,06	0,09	0,07	0,02
pwv	6,1	6,9	8,4	4,9	7,4	4,9	6,44	1,38
pwv75	9,7	9,7	11,9	7,1	10,7	7,1	9,38	1,92
korrfaktor	0,95	0,95	0,93	0,91	0,94	0,95	0,94	0,02
korrfaktor	9,2	9,2	11,0	6,5	10,0	6,7	8,79	1,81
DruckP1	101	98	99	94	92	98	97,16	3,39

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	MD	SD
DruckP2	112	109	108	101	102	109	106,84	4,45
AugP	11	11	9	7	10	11	9,68	1,72
AIx	23,5	25,6	22,5	18,2	25,6	23,2	23,09	2,72
Vs	96	83	82	81	85	84	85,19	5,65
Proband 12								
rSys-Sph	124	122					123,00	1,41
rDia-Sph	77	78					77,50	0,71
rMAD-Sph	94	94					94,00	0,00
zSysBD-Sph	116	114					115,00	1,41
zDiaBD-Sph	78	79					78,50	0,71
zMAD-Sph	94	94					94,00	0,00
AIx-Sph	28	26					27,00	1,41
AugP-Sph	11	9					10,00	1,41
PWV-Sph	9,8	9,7					9,75	0,07
PTT-Sph	0,043	0,043					0,04	0,00
ED-Sph	321	313					317,00	5,66
Größe	186							
Aortenlänge	0,93							
Sys	124	122	127	128	116		123,40	4,77
Dia	77	78	82	80	79		79,20	1,92
MAD	99	93	104	100	91		97,40	5,32
HF	53	54	62	67	55		58,20	6,06
SysA	105	106	111	110	103		106,80	3,48
DiaA	75	77	81	79	78		77,91	2,00
PPA	29	29	30	32	25		28,89	2,55
PTT	0,12	0,11	0,08	0,09	0,11		0,10	0,02
PTT75	0,09	0,08	0,06	0,08	0,08		0,08	0,01
pwv	7,5	8,2	12,2	10,2	8,4		9,29	1,93
pwv75	10,6	11,4	14,8	11,4	11,4		11,91	1,66
korrfaktor	0,86	0,87	0,87	0,86	0,86		0,86	0,01
korrpWV	9,0	10,0	12,8	9,8	9,8		10,29	1,47
DruckP1	104	103	109	109	102		105,34	3,22
DruckP2	105	106	111	110	103		106,80	3,48
AugP	1	3	2	1	1		1,46	0,89
AIx	1,9	9,4	6,2	4,4	2,9		4,99	2,97
Vs	86	79	77	69	76		77,67	6,23
Proband 13								
rSys-Sph	143	126					134,50	12,02
rDia-Sph	87	79					83,00	5,66
rMAD-Sph	103	93					98,00	7,07
zSysBD-Sph	122	109					115,50	9,19
zDiaBD-Sph	88	80					84,00	5,66
zMAD-Sph	103	93					98,00	7,07
AIx-Sph	5	7					6,00	1,41
AugP-Sph	2	2					2,00	0,00
PWV-Sph	4,6	5,5					5,05	0,64
PTT-Sph	0,086	0,073					0,08	0,01
ED-Sph	334	333					333,50	0,71
Größe	183						183,00	
Aortenlänge	0,89						0,89	

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	MD	SD
Sys	143	126	137	129			133,75	7,72
Dia	87	79	90	82			84,50	4,93
MAD	106	99	111	105			105,25	4,92
HF	60	55	68	60			60,75	5,38
SysA	124	107	119	113			115,92	7,59
DiaA	86	78	89	81			83,39	4,98
PPA	38	29	30	32			32,53	4,16
PTT	0,13	0,14	0,10	0,13			0,13	0,02
PTT75	0,11	0,11	0,09	0,10			0,10	0,01
pwv	6,7	6,2	8,6	7,1			7,16	1,06
pwv75	8,4	8,4	9,5	8,9			8,81	0,53
korrfaktor	0,88	0,85	0,88	0,88			0,87	0,01
korrrPWV	7,4	7,1	8,4	7,8			7,68	0,55
DruckP1	121	107	116	110			113,56	6,42
DruckP2	124	107	119	113			115,92	7,59
AugP	3	0	3	3			2,36	1,60
AIx	7,7	0,0	11,3	9,6			7,13	4,99
Vs	82	83	75	81			80,18	3,37
Proband 14								
rSys-Sph	105	100					102,50	3,54
rDia-Sph	68	64					66,00	2,83
rMAD-Sph	80	76					78,00	2,83
zSysBD-Sph	91	87					89,00	2,83
zDiaBD-Sph	69	65					67,00	2,83
zMAD-Sph	80	76					78,00	2,83
AIx-Sph	4	7					5,50	2,12
AugP-Sph	1	2					1,50	0,71
PWV-Sph	6,4	6,3					6,35	0,07
PTT-Sph	0,061	0,062					0,06	0,00
ED-Sph	319	312					315,50	4,95
Größe	170							
Aortenlänge	0,75							
Sys	105	100	99	104	104		102,40	2,70
Dia	68	64	65	77	70		68,80	5,17
MAD	80	76	76	85	83		80,00	4,06
HF	92	82	83	88	86		86,20	4,02
SysA	96	92	93	99	96		95,35	2,66
DiaA	67	63	64	76	69		67,76	5,21
PPA	29	29	29	23	27		27,59	2,78
PTT	0,11	0,12	0,12	0,11	0,11		0,12	0,01
PTT75	0,14	0,13	0,14	0,13	0,13		0,13	0,01
pwv	6,7	6,2	6,0	6,7	6,8		6,48	0,35
pwv75	5,4	5,7	5,4	5,7	6,0		5,64	0,23
korrfaktor	0,86	0,86	0,87	0,87	0,87		0,86	0,01
korrrPWV	4,7	4,9	4,7	5,0	5,2		4,87	0,21
DruckP1	95	91	92	97	94		93,83	2,34
DruckP2	96	92	93	99	96		95,35	2,66
AugP	1	1	2	2	2		1,52	0,65
AIx	2,6	3,4	5,8	10,4	6,4		5,73	3,08
Vs	57	57	60	56	53		56,57	2,43

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	MD	SD
Proband 15								
rSys-Sph	145	132					138,50	9,19
rDia-Sph	79	79					79,00	0,00
rMAD-Sph	100	96					98,00	2,83
zSysBD-Sph	117						117,00	
zDiaBD-Sph	82						82,00	
zMAD-Sph	98						98,00	
AIx-Sph	-16						-16,00	
AugP-Sph	-6						-6,00	
PWV-Sph	6,9	7,1					7,00	0,14
PTT-Sph	0,060	0,058					0,06	0,00
ED-Sph	279						279,00	
Größe	185							
Aortenlänge	0,91							
Sys	145	132	140	126	138		136,20	7,36
Dia	79	79	72	80	79		77,80	3,27
MAD	100	96	112	106	103		103,40	6,07
HF	103	83	75	80	80		84,20	10,89
SysA	129	124	119	112	121		121,08	6,21
DiaA	77	78	70	78	77		75,83	3,54
PPA	52	46	49	34	45		45,26	6,93
PTT	0,07	0,09	0,07	0,08	0,09		0,08	0,01
PTT75	0,09	0,10	0,07	0,08	0,10		0,09	0,01
pwv	13,4	10,1	13,3	12,0	9,8		11,72	1,72
pwv75	9,8	9,1	13,3	11,3	9,1		10,52	1,78
korrfaktor	0,93	0,91	0,90	0,89	0,90		0,91	0,01
korrpWV	9,1	8,3	11,9	10,1	8,2		9,53	1,53
DruckP1	120	117	114	108	116		114,77	4,73
DruckP2	129	124	119	112	121		121,08	6,21
AugP	9	7	5	5	6		6,32	1,62
AIx	16,9	15,0	10,7	14,0	12,9		13,92	2,31
Vs	74	79	69	61	64		69,19	7,20
Proband 16								
rSys-Sph	129	129					129,00	0,00
rDia-Sph	88	88					88,00	0,00
rMAD-Sph	102	104					103,00	1,41
zSysBD-Sph	119	119					119,00	0,00
zDiaBD-Sph	90	90					90,00	0,00
zMAD-Sph	104	104					104,00	0,00
AIx-Sph	23	22					22,50	0,71
AugP-Sph	7	6					6,50	0,71
PWV-Sph	6,2	8,1	8,0				7,43	1,34
PTT-Sph	0,068	0,052	0,053				0,06	0,01
ED-Sph	300	297					298,50	2,12
Größe	176							
Aortenlänge	0,81							
Sys	129	129	127	126	124	126	126,83	1,94
Dia	88	88	81	80	81	82	83,33	3,67
MAD	102	104	108	102	99	97	102,00	3,85
HF	82	88	80	93	88	92	87,17	5,23

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	MD	SD
SysA	125	121	116	118	117	119	119,39	3,20
DiaA	88	87	80	79	80	81	82,40	3,96
PPA	37	34	37	39	37	38	36,99	1,56
PTT	0,11	0,10	0,12	0,08	0,09	0,09	0,10	0,02
PTT75	0,13	0,12	0,13	0,09	0,11	0,11	0,11	0,01
pwv	7,1	8,0	6,9	10,8	9,0	9,4	8,54	1,46
pwv75	6,5	6,9	6,5	8,7	7,7	7,7	7,31	0,85
korrfaktor	0,93	0,90	0,88	0,92	0,92	0,93	0,91	0,02
korrrPWV	6,1	6,2	5,7	8,0	7,0	7,1	6,68	0,84
DruckP1	115	116	113	110	109	110	112,38	2,73
DruckP2	125	121	116	118	117	119	119,39	3,20
AugP	9	6	3	8	7	9	7,01	2,30
AIx	25,5	16,8	8,3	19,9	20,3	22,7	18,90	5,97
Vs	100	67	62	61	67	103	76,65	19,43
Proband 17								
rSys-Sph	156	152					154,00	2,83
rDia-Sph	96	91					93,50	3,54
rMAD-Sph	120	113					116,50	4,95
zSysBD-Sph	151	145					148,00	4,24
zDiaBD-Sph	97	9					53,00	62,23
zMAD-Sph	120	113					116,50	4,95
AIx-Sph	37	34					35,50	2,12
AugP-Sph	20	18					19,00	1,41
PWV-Sph	9,6	8,8	9,4				9,27	0,42
PTT-Sph	0,039	0,042	0,039				0,04	0,00
ED-Sph	352	352					352,00	0,00
Größe	165							
Aortenlänge	0,69							
Sys	156	152	148				152,00	4,00
Dia	96	91	94				93,67	2,52
MAD	122	117	122				120,33	2,89
HF	72	67	60				66,33	6,03
SysA	138	134	133				134,99	3,02
DiaA	94	89	93				92,08	2,48
PPA	44	44	40				42,91	2,44
PTT	0,11	0,12	0,16				0,13	0,03
PTT75	0,11	0,11	0,13				0,11	0,01
pwv	6,2	5,8	4,2				5,42	1,07
pwv75	6,5	6,5	5,3				6,09	0,71
korrfaktor	0,88	0,88	0,89				0,88	0,01
korrrPWV	5,7	5,7	4,7				5,38	0,60
DruckP1	135	131	128				131,24	3,18
DruckP2	138	134	133				134,99	3,02
AugP	4	3	4				3,76	0,63
AIx	8,5	7,0	10,9				8,82	1,96
Vs	78	81	94				84,22	8,43
Proband 18								
rSys-Sph	141							
rDia-Sph	81							
rMAD-Sph	103							

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	MD	SD
zSysBD-Sph	131	134					132,50	2,12
zDiaBD-Sph	82	74					78,00	5,66
zMAD-Sph	103	100					101,50	2,12
AIx-Sph	31	38					34,50	4,95
AugP-Sph	15	22					18,50	4,95
PWV-Sph		8,2	12,3	11,9			10,80	2,26
PTT-Sph		0,056	0,037	0,039			0,04	0,01
ED-Sph	341	342					341,50	0,71
Größe	162							
Aortenlänge	0,66							
Sys	141	142	138	139			140,00	1,83
Dia	81	73	69	73			74,00	5,03
MAD	111	111	102	101			106,25	5,50
HF	66	66	60	60			63,00	3,46
SysA	124	120	115	119			119,53	3,62
DiaA	80	71	67	72			72,55	5,20
PPA	44	49	48	47			46,98	2,01
PTT	0,10	0,09	0,10	0,10			0,10	0,00
PTT75	0,09	0,08	0,08	0,08			0,08	0,00
pwv	6,6	7,1	6,5	6,5			6,66	0,31
pwv75	7,5	8,1	8,1	8,1			7,94	0,29
korrfaktor	0,97	0,99	0,98	0,97			0,97	0,01
korrpWV	7,3	8,0	7,9	7,8			7,73	0,33
DruckP1	111	105	101	106			105,78	4,12
DruckP2	124	120	115	119			119,53	3,62
AugP	13	15	14	13			13,75	1,09
AIx	29,2	31,0	29,6	27,2			29,25	1,55
Vs	78	78	78	78			77,85	0,41
Proband 19								
rSys-Sph	125	130					127,50	3,54
rDia-Sph	80	83					81,50	2,12
rMAD-Sph	95	100					97,50	3,54
zSysBD-Sph	115	118					116,50	2,12
zDiaBD-Sph	81	84					82,50	2,12
zMAD-Sph	95	100					97,50	3,54
AIx-Sph	28	21					24,50	4,95
AugP-Sph	8	7					7,50	0,71
PWV-Sph	6,6	8,6	7,6				7,60	1,00
PTT-Sph	0,068	0,052	0,059				0,06	0,01
ED-Sph	296	287					291,50	6,36
Größe	171							
Aortenlänge	0,76							
Sys	125	130	127	127	126		127,00	1,87
Dia	80	83	80	88	81		82,40	3,36
MAD	100	103	99	106	99		101,40	3,05
HF	72	80	80	80	88		80,00	5,66
SysA	115	119	116	118	116		116,78	1,82
DiaA	79	81	79	87	79		81,05	3,53
PPA	36	38	37	31	37		35,73	2,89
PTT	0,06	0,08	0,08	0,05	0,09		0,07	0,01

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	MD	SD
PTT75	0,06	0,08	0,09	0,06	0,10		0,08	0,02
pwv	12,9	9,9	9,2	14,4	8,9		11,07	2,43
pwv75	13,5	9,3	8,7	13,5	7,6		10,50	2,78
korrfaktor	0,92	0,93	0,91	0,92	0,90		0,92	0,01
korrrPWV	12,4	8,6	7,9	12,4	6,8		9,63	2,60
DruckP1	107	111	109	110	110		109,42	1,48
DruckP2	115	119	116	118	116		116,78	1,82
AugP	8	9	7	8	6		7,37	1,05
AIx	22,0	22,4	18,3	25,1	16,0		20,76	3,61
Vs	64	65	64	61	62		63,47	1,64
Proband 20								
rSys-Sph	106	113					109,50	4,95
rDia-Sph	63	63					63,00	0,00
rMAD-Sph	75	78					76,50	2,12
zSysBD-Sph	89	93					91,00	2,83
zDiaBD-Sph	64	64					64,00	0,00
zMAD-Sph	75	78					76,50	2,12
AIx-Sph	-10	-12					-11,00	1,41
AugP-Sph	-3	-4					-3,50	0,71
PWV-Sph	4,8	5,1					4,95	0,21
PTT-Sph	0,091	0,087					0,09	0,00
ED-Sph	326	329					327,50	2,12
Größe	176							
Aortenlänge	0,81							
Sys	106	113	101	102			105,50	5,45
Dia	63	63	62	62			62,50	0,58
MAD	84	82	76	76			79,50	4,12
HF	67	54	60	60			60,25	5,32
SysA	96	96	93	90			93,80	2,62
DiaA	62	62	61	61			61,32	0,48
PPA	34	34	32	29			32,48	2,22
PTT	0,13	0,15	0,14	0,12			0,13	0,01
PTT75	0,12	0,11	0,11	0,09			0,11	0,01
pwv	6,1	5,5	5,8	6,9			6,09	0,62
pwv75	6,9	7,7	7,2	8,7			7,61	0,79
korrfaktor	0,86	0,82	0,87	0,83			0,85	0,02
korrrPWV	5,9	6,3	6,3	7,2			6,42	0,54
DruckP1	94	96	91	90			92,90	2,81
DruckP2	96	93	93	88			92,35	3,30
AugP	1	-3	2	-3			-0,55	2,77
AIx	3,7	-9,2	7,3	-9,1			-1,82	8,58
Vs	58	70	64	58			62,50	5,67
Proband 21								
rSys-Sph	136	142					139,00	4,24
rDia-Sph	81	78					79,50	2,12
rMAD-Sph	96	96					96,00	0,00
zSysBD-Sph	114	117					115,50	2,12
zDiaBD-Sph	82	79					80,50	2,12
zMAD-Sph	96	96					96,00	0,00
AIx-Sph	-7	12					2,50	13,44

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	MD	SD
AugP-Sph	-2	-5					-3,50	2,12
PWV-Sph	6,10	6,2					6,15	0,07
PTT-Sph	0,078	0,077					0,08	0,00
ED-Sph	321	321					321,00	0,00
Größe	175							
Aortenlänge	0,80							
Sys	136	141	137	137	136		137,40	2,07
Dia	81	78	78	82	77		79,20	2,17
MAD	103	98	98	102	101		100,40	2,30
HF	66	68	80	68	69		70,20	5,59
SysA	125	123	123	120	118		121,87	2,78
DiaA	79	76	76	80	75		77,12	2,24
PPA	46	48	47	40	43		44,75	3,06
PTT	0,12	0,12	0,09	0,12	0,11		0,11	0,01
PTT75	0,11	0,11	0,09	0,11	0,10		0,10	0,01
pwv	6,6	6,5	9,1	6,8	7,4		7,30	1,08
pwv75	7,6	7,1	8,6	7,6	8,0		7,76	0,55
korrfaktor	0,93	0,87	0,90	0,89	0,88		0,89	0,02
korrpWV	7,0	6,2	7,7	6,7	7,0		6,93	0,54
DruckP1	116	121	117	116	115		117,19	2,41
DruckP2	125	123	123	120	118		121,87	2,78
AugP	8	2	6	4	3		4,68	2,46
Alx	18,6	4,8	11,8	10,2	7,0		10,45	5,28
Vs	80	83	75	73	68		75,76	6,14
Proband 22								
rSys-Sph	131		127				129,00	2,83
rDia-Sph	80		73				76,50	4,95
rMAD-Sph	96		87				91,50	6,36
zSysBD-Sph	114		108				111,00	4,24
zDiaBD-Sph	81		73				77,00	5,66
zMAD-Sph	96		87				91,50	6,36
Alx-Sph								
AugP-Sph	3		2				2,50	0,71
PWV-Sph	6,50		7				6,75	0,35
PTT-Sph								
ED-Sph								
Größe	187							
Aortenlänge	0,94							
Sys	131	130	127	122	120	127	126,17	4,36
Dia	80	67	73	71	71	72	72,33	4,27
MAD	107	88	97	92	91	91	94,33	6,86
HF	67	66	72	60	60	60	64,17	5,00
SysA	113	117	109	105	104	111	109,77	4,77
DiaA	78	65	71	69	69	70	70,13	4,20
PPA	36	52	38	37	35	41	39,64	6,37
PTT	0,13	0,14	0,12	0,16	0,16	0,15	0,14	0,02
PTT75	0,11	0,13	0,11	0,13	0,13	0,12	0,12	0,01
pwv	7,4	6,6	8,0	5,7	6,0	6,3	6,67	0,88
pwv75	8,3	7,5	8,3	7,1	7,5	7,9	7,78	0,49
korrfaktor	0,86	0,89	0,84	0,86	0,86	0,87	0,86	0,01

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	MD	SD
korPWV	7,2	6,6	7,0	6,1	6,5	6,9	6,71	0,38
DruckP1	112	113	109	105	103	108	108,16	3,98
DruckP2	113	117	108	105	104	111	109,65	4,81
AugP	1	4	-1	1	1	2	1,49	1,61
AIx	2,9	7,8	-1,9	2,4	3,7	6,0	3,47	3,32
Vs	74	87	62	71	70	75	73,12	8,03
Proband 23								
rSys-Sph	105	103					104,00	1,41
rDia-Sph	64	69					66,50	3,54
rMAD-Sph	76	79					77,50	2,12
zSysBD-Sph	90	91					90,50	0,71
zDiaBD-Sph	65	69					67,00	2,83
zMAD-Sph	76	79					77,50	2,12
AIx-Sph	1	4					2,50	2,12
AugP-Sph	0	1					0,50	0,71
PWV-Sph	7,20	6,8					7,00	0,28
PTT-Sph	0,064	0,067					0,07	0,00
ED-Sph	334	328					331,00	4,24
Größe	180							
Aortenlänge	0,86							
Sys	105	103	118	119	118		112,60	7,89
Dia	64	69	72	70	79		70,80	5,45
MAD	80	83	90	85	91		85,80	4,66
HF	60	62	62	60	60		60,80	1,10
SysA	91	93	104	102	105		99,24	6,58
DiaA	63	68	71	69	78		69,61	5,46
PPA	28	25	34	34	27		29,64	3,91
PTT	0,17	0,16	0,14	0,14	0,14		0,15	0,01
PTT75	0,14	0,13	0,12	0,11	0,11		0,12	0,01
pwv	5,0	5,4	6,0	6,1	6,1		5,72	0,50
pwv75	6,2	6,5	7,2	7,6	7,6		7,06	0,64
korFaktor	0,84	0,86	0,87	0,86	0,87		0,86	0,01
korPWV	5,3	5,6	6,3	6,6	6,6		6,08	0,60
DruckP1	91	92	102	101	103		97,81	5,89
DruckP2	91	93	104	102	105		99,11	6,78
AugP	-1	1	2	1	2		1,30	1,16
AIx	-2,3	6,0	6,9	4,0	7,3		4,38	3,95
Vs	62	62	67	68	70		65,64	3,79
Proband 24								
rSys-Sph	116	113					114,50	2,12
rDia-Sph	69	67					68,00	1,41
rMAD-Sph	82	80					81,00	1,41
zSysBD-Sph	99	95					97,00	2,83
zDiaBD-Sph	69	67					68,00	1,41
zMAD-Sph	82	80					81,00	1,41
AIx-Sph	2							
AugP-Sph	1							
PWV-Sph	5,6	7,6	5,8				6,33	1,10
PTT-Sph	0,084	0,062	0,080				0,08	0,01
ED-Sph	324							

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	MD	SD
Größe	184							
Aortenlänge	0,90							
Sys	116	113	106	112	113	119,00	113,17	4,36
Dia	69	67	73	70	70	69,00	69,67	1,97
MAD	94	85	87	86	86	90,00	88,00	3,41
HF	52	52	52	51	51	53,00	51,83	0,75
SysA	98	99	94	100	102	101	99,21	2,93
DiaA	68	65	72	68	68	68	68,21	2,20
PPA	30	34	22	32	34	34	31,00	4,53
PTT	0,13	0,15	0,14	0,16	0,17	0,14	0,15	0,02
PTT75	0,09	0,11	0,09	0,11	0,12	0,10	0,10	0,01
pwv	7,2	5,9	6,7	5,8	5,2	6,4	6,18	0,71
pwv75	10,3	8,5	9,6	8,5	7,6	9,0	8,93	0,96
korrfaktor	0,87	0,84	0,86	0,86	0,86	0,86	0,86	0,01
korrrPWV	9,0	7,1	8,3	7,3	6,6	7,8	7,68	0,86
DruckP1	96	99	93	99	101	100	97,91	3,03
DruckP2	98	98	94	100	102	101	99,00	2,99
AugP	2	-1	1	1	2	1	1,10	1,18
AIx	7,1	-3,7	6,3	4,3	4,6	3,9	3,76	3,84
Vs	83	75	77	78	78	78	78,35	2,69
Proband 25								
rSys-Sph	126	116					121,00	7,07
rDia-Sph	71	67					69,00	2,83
rMAD-Sph	86	81					83,50	3,54
zSysBD-Sph	105	97					101,00	5,66
zDiaBD-Sph	72	67					69,50	3,54
zMAD-Sph	86	81					83,50	3,54
AIx-Sph	3	2					2,50	0,71
AugP-Sph	1	1					1,00	0,00
PWV-Sph	5,3	5,6					5,45	0,21
PTT-Sph	0,089	0,085					0,09	0,00
ED-Sph	342	339					340,50	2,12
Größe	178							
Aortenlänge	0,84							
Sys	126	116	115	113			117,50	5,80
Dia	71	67	67	67			68,00	2,00
MAD	93	88	84	84			87,25	4,27
HF	62	60	68	67			64,25	3,86
SysA	110	101	103	101			103,62	4,41
DiaA	69	65	64	65			65,75	2,27
PPA	41	36	38	36			37,87	2,27
PTT	0,15	0,15	0,12	0,13			0,14	0,02
PTT75	0,13	0,12	0,11	0,12			0,12	0,01
pwv	5,5	5,6	7,1	6,3			6,15	0,74
pwv75	6,7	7,0	7,9	7,0			7,16	0,50
korrfaktor	0,87	0,87	0,88	0,87			0,87	0,00
korrrPWV	5,8	6,1	6,9	6,1			6,26	0,46
DruckP1	107	98	99	99			100,97	4,33
DruckP2	110	101	103	101			103,62	4,41
AugP	3	2	3	2			2,65	0,39

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	MD	SD
AIx	6,6	6,4	8,3	6,6			6,99	0,90
Vs	69	68	65	63			66,38	2,77
Proband 26								
rSys-Sph	122	131					126,50	6,36
rDia-Sph	79	73					76,00	4,24
rMAD-Sph	91	91					91,00	0,00
zSysBD-Sph	106	110					108,00	2,83
zDiaBD-Sph	80	75					77,50	3,54
zMAD-Sph	91	91					91,00	0,00
AIx-Sph	3	1					2,00	1,41
AugP-Sph	1	0					0,50	0,71
PWV-Sph	5,4	5,8					5,60	0,28
PTT-Sph	0,074	0,069					0,07	0,00
ED-Sph	336	335					335,50	0,71
Größe	179							
Aortenlänge	0,85							
Sys	122	131	127	131			127,75	4,27
Dia	79	74	68	64			71,25	6,60
MAD	92	101	88	85			91,50	6,95
HF	63	60	60	75			64,50	7,14
SysA	110	109	109	112			110,04	1,52
DiaA	77	72	66	61			69,13	7,06
PPA	32	37	43	51			40,90	8,21
PTT	0,13	0,14	0,14	0,10			0,13	0,02
PTT75	0,11	0,11	0,11	0,10			0,11	0,01
pwv	6,7	6,0	6,0	8,5			6,81	1,16
pwv75	8,0	7,5	7,5	8,5			7,88	0,45
korrfaktor	0,83	0,83	0,86	0,86			0,85	0,02
korrpWV	6,6	6,2	6,5	7,3			6,68	0,46
DruckP1	110	109	108	111			109,22	1,20
DruckP2	108	107	109	112			108,94	2,52
AugP	-2	-2	2	2			-0,29	2,22
AIx	-6,1	-6,6	3,7	3,2			-1,44	5,68
Vs	67	78	76	76			74,37	4,70
Proband 27								
rSys-Sph	119	106					112,50	9,19
rDia-Sph	72	83					77,50	7,78
rMAD-Sph	87	90					88,50	2,12
zSysBD-Sph	103	98					100,50	3,54
zDiaBD-Sph	73	83					78,00	7,07
zMAD-Sph	87	90					88,50	2,12
AIx-Sph								
AugP-Sph								
PWV-Sph				6,3	4,9	5,1	5,43	0,76
PTT-Sph				0,067	0,085	0,083	0,08	0,01
ED-Sph								
Größe	169							
Aortenlänge	0,74							
Sys	119	106	112	104	103	106	108,33	6,09
Dia	72	67	70	67	66	66	68,00	2,45

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	MD	SD
MAD	95	83	95	87	82	82	87,33	6,22
HF	66	60	55	60	60	60	60,17	3,49
SysA	105	96	95	92	93	96	96,27	4,58
DiaA	71	66	69	66	65	64	66,69	2,64
PPA	34	31	26	27	28	32	29,58	3,22
PTT	0,14	0,17	0,15	0,15	0,16	0,15	0,15	0,01
PTT75	0,13	0,14	0,11	0,12	0,13	0,12	0,12	0,01
pwv	5,2	4,3	4,8	5,0	4,7	5,0	4,81	0,31
pwv75	5,9	5,3	6,5	6,2	5,9	6,2	6,01	0,40
korrfaktor	0,87	0,85	0,84	0,86	0,85	0,85	0,85	0,01
korrpWV	5,1	4,5	5,5	5,3	5,0	5,3	5,12	0,34
DruckP1	103	96	95	91	93	96	95,69	4,08
DruckP2	105	96	94	92	93	96	95,94	4,69
AugP	2	0	-1	1	0	0	0,25	1,25
AIx	6,1	-1,4	-5,0	5,3	-0,4	-0,4	0,70	4,24
Vs	66	64	80	67	63	63	67,18	6,37
Proband 28								
rSys-Sph	132	122					127,00	7,07
rDia-Sph	80	79					79,50	0,71
rMAD-Sph	98	93					95,50	3,54
zSysBD-Sph	115	108					111,50	4,95
zDiaBD-Sph	82	80					81,00	1,41
zMAD-Sph	98	93					95,50	3,54
AIx-Sph	12	12					12,00	0,00
AugP-Sph	4	3					3,50	0,71
PWV-Sph			7,3	5,7	6,0		6,33	0,85
PTT-Sph			0,058	0,073	0,070		0,07	0,01
ED-Sph	301	299						
Größe	176							
Aortenlänge	0,81							
Sys	132	122	120	122	120	119	122,50	4,81
Dia	80	79	79	79	78	68	77,17	4,54
MAD	99	92	93	91	90	87	92,00	4,00
HF	80	70	72	71	66	63	70,33	5,82
SysA	120	110	110	114	111	108	112,08	4,31
DiaA	78	77	77	78	77	66	75,55	4,66
PPA	42	32	32	37	35	42	36,53	4,46
PTT	0,12	0,13	0,13	0,13	0,14	0,15	0,13	0,01
PTT75	0,13	0,12	0,13	0,13	0,13	0,13	0,12	0,00
pwv	6,9	6,4	6,2	6,2	5,7	5,5	6,16	0,52
pwv75	6,5	6,9	6,5	6,5	6,5	6,5	6,57	0,14
korrfaktor	0,89	0,87	0,88	0,88	0,88	0,87	0,88	0,01
korrpWV	5,8	5,9	5,7	5,7	5,7	5,7	5,75	0,10
DruckP1	116	108	107	111	108	106	109,23	3,69
DruckP2	120	110	110	114	111	108	112,08	4,31
AugP	4	2	3	3	3	2	2,85	0,80
AIx	9,7	5,8	8,9	7,7	9,9	5,1	7,83	2,02
Vs	72	67	66	76	75	74	71,79	4,20
Proband 29								
rSys-Sph	121	119					120,00	1,41

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	MD	SD
rDia-Sph	80	80					80,00	0,00
rMAD-Sph	94	93					93,50	0,71
zSysBD-Sph	110	108					109,00	1,41
zDiaBD-Sph	81	80					80,50	0,71
zMAD-Sph	94	93					93,50	0,71
AIx-Sph	19	17					18,00	1,41
AugP-Sph	6	5					5,50	0,71
PWV-Sph			7	5,9	5,2		6,03	0,91
PTT-Sph			0,058	0,067	0,077		0,07	0,01
ED-Sph	338	344					341,00	4,24
Größe	168							
Aortenlänge	0,72							
Sys	121	119	120	121	119	126	121,00	2,61
Dia	80	80	78	79	78	81	79,33	1,21
MAD	104	93	92	93	93	103	96,33	5,57
HF	51	52	52	50	51	49	50,83	1,17
SysA	106	105	107	106	104	108	105,87	1,47
DiaA	79	79	76	78	77	79	77,94	1,21
PPA	28	26	30	28	27	28	27,92	1,40
PTT	0,17	0,23	0,22	0,24	0,25	0,18	0,22	0,03
PTT75	0,12	0,16	0,15	0,16	0,17	0,12	0,15	0,02
pwv	4,1	3,1	3,3	3,0	2,9	4,0	3,41	0,53
pwv75	6,1	4,5	4,8	4,5	4,3	6,1	5,04	0,84
korrfaktor	0,87	0,84	0,85	0,84	0,84	0,86	0,85	0,01
korrpWV	5,3	3,8	4,1	3,8	3,6	5,3	4,30	0,78
DruckP1	104	105	107	106	104	106	105,31	1,22
DruckP2	106	104	107	105	103	108	105,44	1,87
AugP	2	-1	0	-1	-1	1	0,14	1,25
AIx	6,9	-3,1	0,0	-3,1	-3,3	5,1	0,44	4,54
Vs	94	83	82	86	84	97	87,56	6,43
Proband 30								
rSys-Sph	132	126					129,00	4,24
rDia-Sph	82	88					85,00	4,24
rMAD-Sph	99	100					99,50	0,71
zSysBD-Sph	116	111					113,50	3,54
zDiaBD-Sph	83	89					86,00	4,24
zMAD-Sph	99	100					99,50	0,71
AIx-Sph	15	6					10,50	6,36
AugP-Sph	4	1					2,50	2,12
PWV-Sph			6,1	6,2			6,15	0,07
PTT-Sph			0,068	0,066			0,07	0,00
ED-Sph	304	300					302,00	2,83
Größe	172							
Aortenlänge	0,77							
Sys	132	126	132	118	117	120	124,17	6,82
Dia	82	88	81	79	79	79	81,33	3,50
MAD	100	105	105	91	89	92	97,00	7,24
HF	80	80	80	75	80	88	80,50	4,18
SysA	122	119	121	110	112	112	116,03	5,30
DiaA	81	87	79	78	79	78	80,33	3,53

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	MD	SD
PPA	42	31	41	32	34	34	35,70	4,75
PTT	0,11	0,10	0,11	0,13	0,13	0,11	0,11	0,01
PTT75	0,11	0,11	0,12	0,13	0,14	0,13	0,12	0,01
pwv	7,3	7,7	6,9	5,9	6,0	6,9	6,77	0,73
pwv75	6,8	7,2	6,5	5,9	5,6	5,9	6,31	0,65
korrfaktor	0,90	0,90	0,90	0,86	0,89	0,88	0,89	0,01
korRPV	6,2	6,5	5,8	5,1	5,0	5,1	5,60	0,64
DruckP1	117	113	116	108	108	109	111,89	3,84
DruckP2	122	119	121	110	112	112	116,03	5,30
AugP	6	5	5	1	4	3	4,14	1,65
AIx	13,9	16,5	12,5	4,3	12,2	9,3	11,44	4,22
Vs	76	62	66	69	74	68	69,25	5,26

Tabelle 10.9 Übersicht über die verwendeten Werte zur Bildung der Bland-Altman-Diagramme für den Vergleich mit *SphygmoCor* (_Sph)

Patientennr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Alter	53	24	25	27	32	41	29	62	27	44
Körpergröße	176	180	169	165	176	174	160	183	176	176
Weg_KG	0,81	0,86	0,74	0,69	0,81	0,79	0,63	0,89	0,81	0,81
Sys	131	128	119	132	134	128	139	136	137	124
Dia	82	81	88	93	80	80	92	88	81	72
MAD	102	100	101	107	95	94	110	109	101	94
HF	66	96	80	62	80	80	80	70	75	53
zSysBD_MATLAB®	121	121	112	125	120	117	130	121	119	105
zDiaBD_MATLAB®	81	81	87	93	78	78	91	87	80	71
zSysBD_Sph	120	109	109	117	116	114	123	139	122	113
zDiaBD_Sph	87	83	89	88	83	82	93	92	84	82
PTT	0,09	0,17	0,13	0,13	0,11	0,10	0,10	0,10	0,11	0,11
pwv	9,25	5,11	5,51	5,35	7,66	7,91	6,35	8,92	7,23	7,66
DruckP1_MATLAB®	114	116	110	123	116	113	125	116	119	105
DruckP2_MATLAB®	121	121	112	125	120	117	130	121	118	104
AugP_MATLAB®	7	5	2	2	4	4	6	4	-1	-1
AIx_MATLAB®	18	13	9	5	9	10	14	13	-2	-2
AugP_Sph	8	-3	3	3	-2	2	3	10	-1	-4
AIx_Sph	23	-10	14	11	-7	6	10	20	-3	-9
PTT_75	0,09	0,17	0,13	0,13	0,11	0,10	0,10	0,10	0,11	0,11
pwv_75	9,25	5,11	5,51	5,35	7,66	7,91	6,35	8,92	7,23	7,66
korrfaktorPWV	0,91	0,90	0,87	0,87	0,88	0,89	0,90	0,89	0,84	0,84
PWVkor	8,4	4,6	4,8	4,6	6,8	7,0	5,7	7,9	6,1	6,5
SphPWV	6	6,3	7,2	5,3	5,1	6,6	6,6	9,8	6,2	6,6

Patientennr.	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Alter	61	65	42	34	27	40	65	63	65	29
Körpergröße	163	186	183	170	185	176	165	162	171	175
Weg_KG	0,67	0,93	0,89	0,75	0,91	0,81	0,69	0,66	0,76	0,80
Sys	134	122	143	100	132	126	152	139	127	137
Dia	72	78	87	64	79	82	91	73	80	82
MAD	94	93	106	76	96	97	117	101	99	102
HF	53	54	60	82	83	92	67	60	80	68
zSysBD_MATLAB®	108	106	124	92	124	119	134	119	116	120
zDiaBD_MATLAB®	70	77	86	63	78	81	89	72	79	80
zSysBD_Sph	128	116	122	87	117	119	151	134	118	117
zDiaBD_Sph	68	78	88	65	82	90	97	74	84	79
PTT	0,06	0,08	0,11	0,13	0,10	0,11	0,11	0,08	0,09	0,11
pwv	11,88	11,39	8,40	5,69	9,14	7,66	6,50	8,08	8,66	7,55
DruckP1_MATLAB®	99	103	121	91	117	110	131	106	109	116
DruckP2_MATLAB®	108	106	124	92	124	119	134	119	116	120
AugP_MATLAB®	9	3	3	1	7	9	3	13	7	4
AIx_MATLAB®	22	9	8	3	15	23	7	27	18	10
AugP_Sph	23	9	2	1	3	7	18	15	7	-7
AIx_Sph	41	26	7	4	8	23	34	31	21	-2
PTT_75	0,06	0,08	0,11	0,13	0,10	0,11	0,11	0,08	0,09	0,11
pwv_75	11,88	11,39	8,40	5,69	9,14	7,66	6,50	8,08	8,66	7,55
korrfaktorPWV	0,93	0,87	0,88	0,86	0,91	0,93	0,88	0,97	0,91	0,89
PWVkorrr	11,0	10,0	7,4	4,9	8,3	7,1	5,7	7,8	7,9	6,7
SphPWV	9,5	9,8	5	6,4	7	7,4	9,3	10,8	7,6	6,1
Patientennr.	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Alter	27	32	52	30	28	32	35	35	28	29
Körpergröße	176	187	180	184	178	179	169	176	168	172
Weg_KG	0,81	0,94	0,86	0,90	0,84	0,85	0,74	0,81	0,72	0,77
Sys	113	127	119	112	115	122	106	122	121	126
Dia	63	72	70	70	67	79	67	79	79	88
MAD	82	91	85	86	84	92	83	91	93	105
HF	54	60	60	51	68	63	60	71	50	80
zSysBD_MATLAB®	96	111	102	105	103	110	96	114	106	119
zDiaBD_MATLAB®	62	70	69	77	64	77	66	78	78	87
zSysBD_Sph	93	114	91	99	105	110	103	108	110	116
zDiaBD_Sph	64	81	69	69	72	75	73	80	81	83
PTT	0,11	0,12	0,11	0,09	0,11	0,11	0,14	0,13	0,16	0,11

pwv	7,66	7,89	7,63	10,32	7,87	7,97	5,35	6,51	4,46	7,24
DruckP1_MATLAB®	96	108	101	103	99	110	96	111	106	113
DruckP2_MATLAB®	93	111	102	105	103	108	96	114	105	119
AugP_MATLAB®	-3	2	1	3	3	-2	0	3	-1	5
AIx_MATLAB®	-9	6	4	9	8	-6	-1	8	-3	17
AugP_Sph	-3	3	1	1	1	0		3	5	4
AIx_Sph	-10	9	4	2	3	1		12	17	15
PTT_75	0,11	0,12	0,11	0,09	0,11	0,11	0,14	0,13	0,16	0,11
pwv_75	7,66	7,89	7,63	10,32	7,87	7,97	5,35	6,51	4,46	7,24
korrfaktorPWV	0,82	0,87	0,86	0,87	0,88	0,83	0,85	0,88	0,84	0,90
PWVkorrr	6,3	6,9	6,6	9,0	6,9	6,6	4,5	5,7	3,8	6,5
SphPWV	5	6,8	7	6,3	5,5	5,6	5,4	6,3	6	6,2

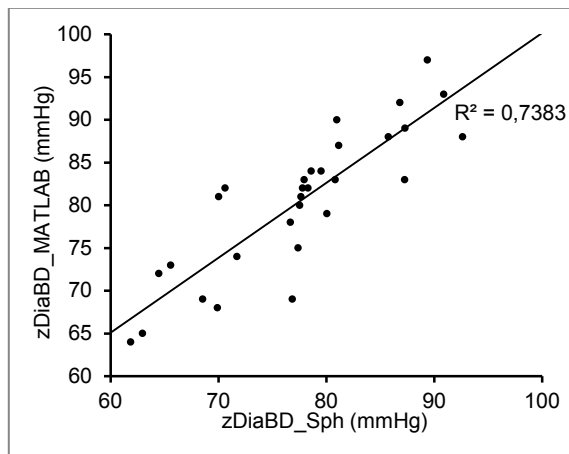


Abbildung 10.17 Korrelationsanalyse des berechneten DiaBD zwischen *SphygmoCor* und *MATLAB*® (n=30)

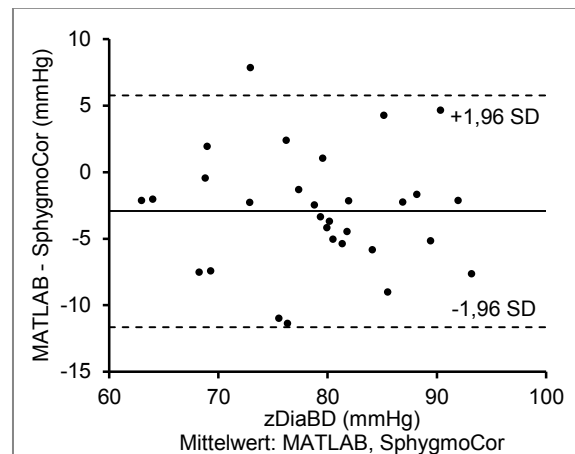


Abbildung 10.18 Bland-Altman Diagramm der DiaBD-Abweichung bei *SphygmoCor* und *MATLAB*® (n=30)

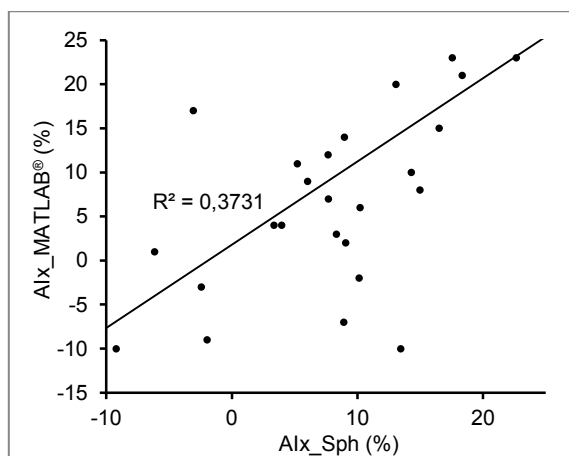


Abbildung 10.19 Korrelationsanalyse des berechneten Alx zwischen *SphygmoCor* und *MATLAB*® (n=30)

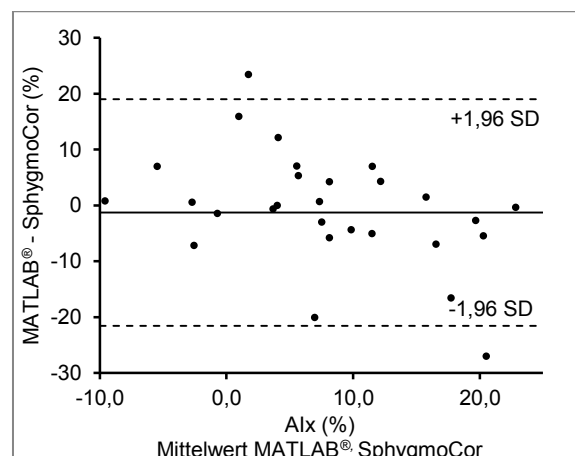


Abbildung 10.20 Bland-Altman Diagramm der Alx-Abweichung bei *SphygmoCor* und *MATLAB*® (n=30)

Tabelle 10.10 Verifizierung der Software-Systemanforderungen

Das System soll ...		Kodierung	erfüllt j/n/k.A.	Bemerkung
Architektur, Signalanalyse	<ul style="list-style-type: none"> die Betriebsbereitschaft anzeigen 	SA1	j	Uhrzeitanzeige des <i>PHYSIO-PORT AS</i>
	<ul style="list-style-type: none"> im betriebsbereiten Modus auf Knopfdruck (Start) die Routine zur Blutdruck- und Gefäßsteifigkeitsmessung starten 	SA2	j	Routine wird über die PC Anwendung PWA-Display gestartet
	<ul style="list-style-type: none"> die Eingabe einer Patientengröße bzw. einer Länge ermöglichen 	SA3	j	Körpergröße der untersuchten Person kann über PWA-Display vor der Messung eingegeben werden
	<ul style="list-style-type: none"> aufgetretene Fehler anzeigen 	SA4	j	Fehlerroutine des <i>PHYSIO-PORT AS</i> und Fehlermeldungen im Programm
	<ul style="list-style-type: none"> einzelne Pulswellen identifizieren 	SA5	j	Funktionseinheit Fußpunktbestimmung PWA-Display
	<ul style="list-style-type: none"> gestörte Pulswellen ignorieren 	SA6	j	Funktionseinheit Artefaktunterdrückung PWA-Display
	<ul style="list-style-type: none"> die ungestörten Oszillationen bzw. die identifizierten Pulswellen zu einer einzelnen Pulswelle mitteln 	SA7	j	Funktionseinheit Mittelung PWA-Display
	<ul style="list-style-type: none"> die einzelnen Pulswellen auf 75 Schläge normieren 	SA8	j	Funktionseinheit Normierung PWA-Display
	<ul style="list-style-type: none"> die einzelnen Pulswellen mithilfe der gemessenen Blutdruckwerte skalieren 	SA9	j	Funktionseinheit Skalierung PWA-Display
	<ul style="list-style-type: none"> eine ÜF berechnen 	SA10	j	Funktionseinheit ÜF, Kalibrierung PWA-Display
	<ul style="list-style-type: none"> die ÜF zur Berechnung der aortalen Pulswelle nutzen 	SA11	j	Funktionseinheit ÜF PWA-Display

Das System soll ...		Kodierung	erfüllt j/n/k.A.	Bemerkung
Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> eine PWA der aortalen Pulswelle durchführen und die Parameter PWV, AugP und zBD berechnen und ausgeben 	SA12	j	Funktionseinheit WKM, PWA
	<ul style="list-style-type: none"> die Parameter PWV, AugP und zBD anzeigen 	SA13	j	Funktionseinheit PWA, Anzeige in PWA-Display
	<ul style="list-style-type: none"> die Speicherung der Messwerte und Messdaten ermöglichen (Rohdaten, Blutdruckwerte, gemittelte Oberarm-PW, aortale PW, gespeicherte und berechnete Patientenparameter) 	SA14	j	Funktionseinheit PWA, Speicherung als PDF oder csv. Datei
	<ul style="list-style-type: none"> das System soll jeder Messung Datum und Uhrzeit zuordnen und diese Werte mit abspeichern 	SA15	j	Funktionseinheit PWA, PWA-Display
	<ul style="list-style-type: none"> auf bekannte Algorithmen zur Blutdruckmessung zurückgreifen und diese nutzen 	SA16	j	Blutdruckmessung <i>PHYSIO-PORT AS</i>
	<ul style="list-style-type: none"> während der Messung bei Knopfdruck die Messung abbrechen 	SA17	j	Überwachung der Messung durch Supervisor <i>PHYSIO-PORT AS</i>
	<ul style="list-style-type: none"> im Fehlerfall die Messung abbrechen 	SA18	j	Überwachung der Messung durch Supervisor <i>PHYSIO-PORT AS</i>
	<ul style="list-style-type: none"> im Falle eines Abbruchs den Befehl zum Entlüften der Manschette senden 	SA19	j	Überwachung der Messung durch Supervisor <i>PHYSIO-PORT AS</i>
	<ul style="list-style-type: none"> eine voreingestellte Messdauer überwachen und die Messung ggf. abbrechen wenn die Messung zu lange dauert 	SA20	j	Überwachung der Messung durch Supervisor <i>PHYSIO-PORT AS</i>
	<ul style="list-style-type: none"> einen voreingestellten Maximaldruck in der Manschette überwachen und die Messung ggf. abbrechen wenn dieser überschritten wird 	SA21	j	Überwachung der Messung durch Supervisor <i>PHYSIO-PORT AS</i>

Tabelle 10.11 Verifizierung der Hardware-Systemanforderungen

Das Hardware-System soll ...		Kodierung	erfüllt j/n/k.A.	Bemerkung
Geometrie	<ul style="list-style-type: none"> die Gefäßsteifigkeit und den Blutdruck mit einer Manschette am Oberarm messen 	HA1	j	Konventionelle BD-Messung durch <i>PHYSIO-PORT AS</i>
	<ul style="list-style-type: none"> mit allen zugehörigen zur Blutdruckmessung verfügbaren Manschettengrößen kompatibel sein 	HA2	j	Zubehör von PAR
	<ul style="list-style-type: none"> das herkömmliche Schlauchsystem von PAR mit Manschettenbuchse und Anschlusssteil nutzen 	HA3	j	
	<ul style="list-style-type: none"> über ein Display zur Anzeige von mindestens 4 Messwerten verfügen 	HA4	j	Neues größeres Display
	<ul style="list-style-type: none"> unmittelbar nach der Messung die Ergebnisse der Blutdruck- und Gefäßsteifigkeitsmessung anzeigen (Sys mmHg, Dia mmHg, MAD mmHg, HF 1/min; zSys mmHg, zDia mmHg, AugP mmHg, PWV m/s) können 	HA5	j	Anzeige auf dem Display und durch die zugehörige PC Software PWA-Display
	<ul style="list-style-type: none"> den betriebsbereiten Modus anzeigen können 	HA6	j	Uhrzeitanzeige auf dem Display und Anzeige der Gerätekopplung durch PWA-Display
	<ul style="list-style-type: none"> aufgetretene Fehler kodiert anzeigen können 	HA7	j	Fehlerroutine des Blutdruckmessgeräts <i>PHYSIO-PORT AS</i>
	<ul style="list-style-type: none"> als erweiterte Schaltung in ein bestehendes Gehäuse integrierbar sein 	HA8	j	Schaltung in <i>PHYSIO-PORT UP</i> integriert
	<ul style="list-style-type: none"> die Gehäuseabmessungen 100 mm x 35 mm x 140 mm nicht überschreiten 	HA9	j	-
	<ul style="list-style-type: none"> ein Gewicht kleiner 250 g besitzen 	HA10	j	-
	<ul style="list-style-type: none"> über einen On/Off-Schalter verfügen 	HA11	j	-

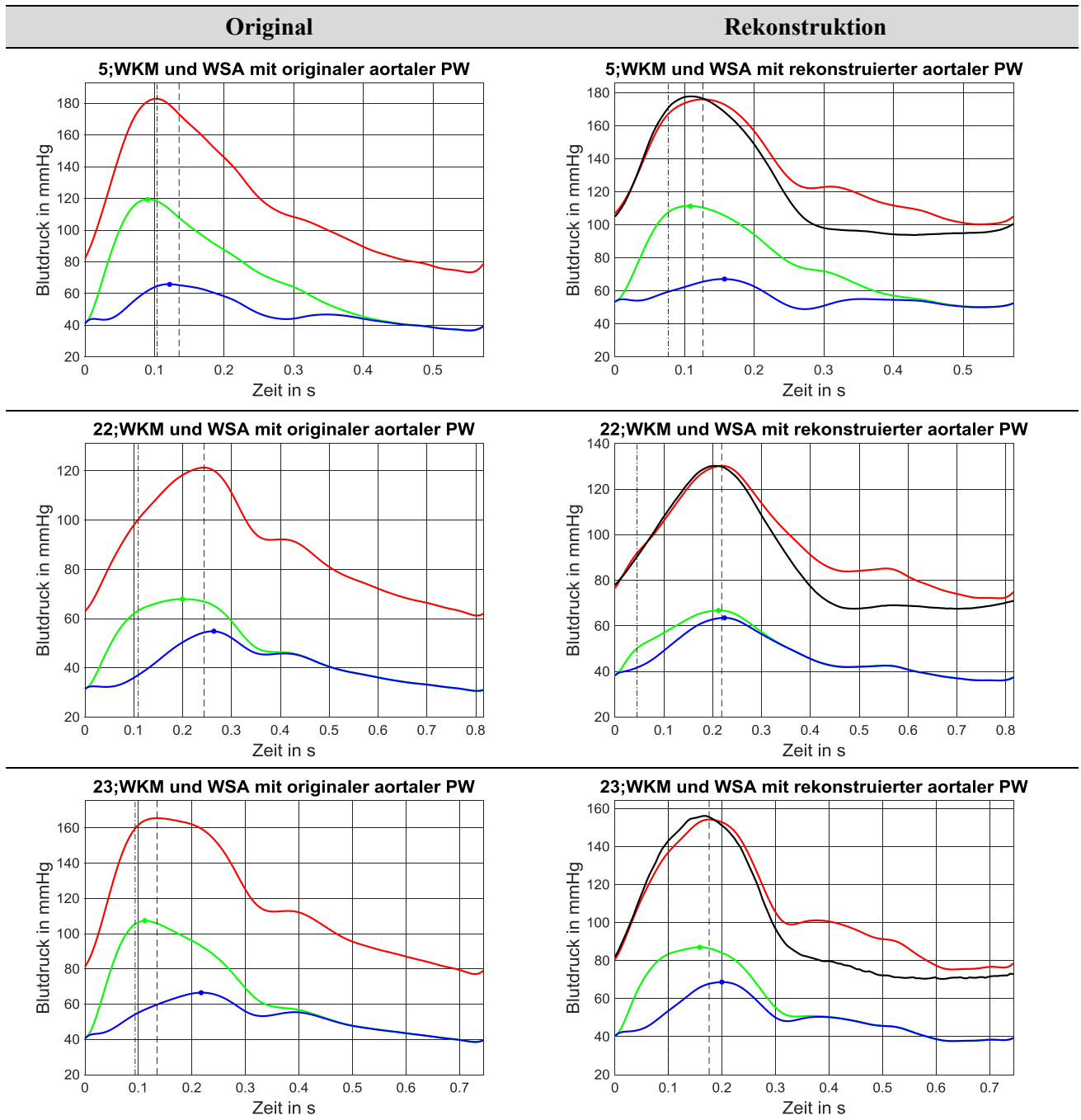
Das Hardware-System soll ...		Kodierung	erfüllt j/n/k.A.	Bemerkung
Ergonomie	• über nicht mehr als 3 Knöpfe verfügen	HA12	j	-
	• über eine aus 1 m Entfernung lesbare Displayanzeige verfügen	HA13	j	-; Akzeptanztest positiv
	• über eindeutig beschriftete Knöpfe und Display verfügen; die Beschriftung soll aus 1 m Entfernung lesbar sein	HA14	j	-; Akzeptanztest positiv
	• nicht lauter als 45 dB in 1m Entfernung sein	HA15	j	Pegeltest des Blutdruckmessgeräts durch PAR
Stoffe	• eine Betriebstemperatur von 5-45 °C haben	HA16	j	Test des Blutdruckmessgeräts durch PAR
	• bei -20 – 60 °C gelagert werden können	HA17	j	des Blutdruckmessgeräts durch PAR
	• bei einer Feuchtigkeit von 10-95 % (nicht kondensierend) funktionieren	HA18	j	des Blutdruckmessgeräts durch PAR
	• biokompatible Materialien für Körperkontakt verwenden	HA19	j	der Manschetten durch PAR
Signal	• die Oszillationen in der Manschette mit ihren Schwingungen bis mindestens 48 Hz mithilfe eines Druckaufnehmers registrieren und aufzeichnen	HA20	j	siehe Verifizierung Datenerfassungsgerät
	• die Pulswellen auf einem Druckniveau < Patientensystole aufzeichnen	HA21	j	siehe Verifizierung Datenerfassungsgerät
	• die Oszillationen mit 12 Bit digitalisieren	HA22	j	siehe Verifizierung Datenerfassungsgerät
Sicherheit, Kräfte	• schmerz- und belastungsfrei arbeiten	HA23	j	siehe Verifizierung Datenerfassungsgerät
	• die Pulswellen auf möglichst geringem Druckniveau aufzeichnen	HA24	j	siehe Verifizierung Datenerfassungsgerät
	• höchstens in MP-Risikoklasse IIb eingeordnet werden müssen	HA25	j	Risikoanalyse durch PAR
	• ein Gehäuse ohne spitze oder scharfe Kanten haben	HA26	j	-

Das Hardware-System soll ...		Kodierung	erfüllt j/n/k.A.		Bemerkung
Energie	<ul style="list-style-type: none"> im Falle eines Abbruchs der Messung die Manschette innerhalb von 3 s entlüften können 	HA27	j	-	
	<ul style="list-style-type: none"> über maximal 2 x 3,3 V Akkus versorgt werden 	HA28	j	-	
	<ul style="list-style-type: none"> den schnellen Druckaufbau und das Halten des Drucks über die bestehenden Pumpen und Ventile eines Langzeitblutdruckmessgeräts ermöglichen 	HA29	j	-	
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> als Stand-Alone-System ohne PC nutzbar sein 	HA30	n		PC-Software notwendig; WKM, WSA und PWA Algorithmen bisher nicht auf Mikrocontroller realisiert
	<ul style="list-style-type: none"> mit externen Pulswellenaufzeichnungen (z. B. Herzkatheterdaten) synchronisierbar sein 	HA31	n		der Prototyp benutzt eine abgespeicherte ÜF zur Berechnung der zentralen PW, diese Anforderung entfällt
	<ul style="list-style-type: none"> über eine Schnittstelle zur Gleitkomma-Datenübertragung verfügen 	HA32	j		serielle Schnittstelle-Kommunikation mit PWA-Display
	<ul style="list-style-type: none"> für maximal 150 € herstellbar sein (Material) 	HA33	k.A.		bisher nicht ermittelt

10.12 Datenbasis für retrospektive Verifizierung des Verfahrens

10.12.1 Vergleich mit den originalen Klinikmessdaten

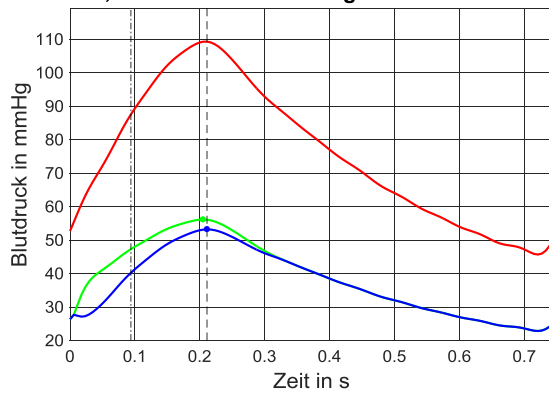
Tabelle 10.12 Retrospektiver Vergleich von ÜF, WKM und WSA der 29 ausgewählten Datensätze aus den Vergleichsmessungen im HKL; schwarz: Oberarmpulswelle, rot: aortale Pulswelle, blau: hinlaufende Welle, grün: rücklaufende Welle



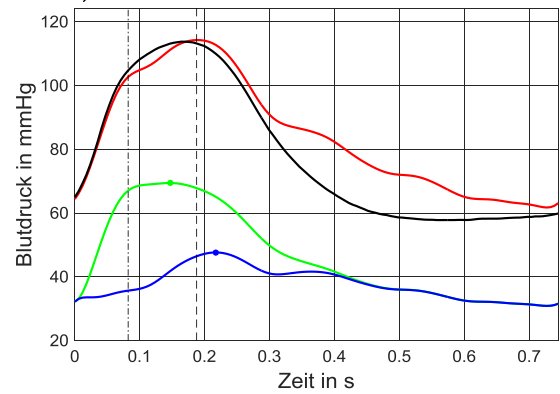
Original

Rekonstruktion

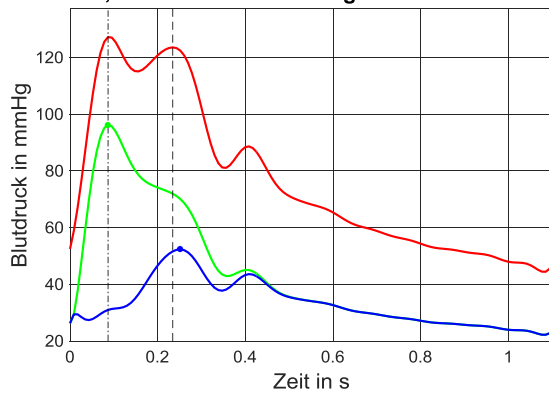
27;WKM und WSA mit originaler aortaler PW



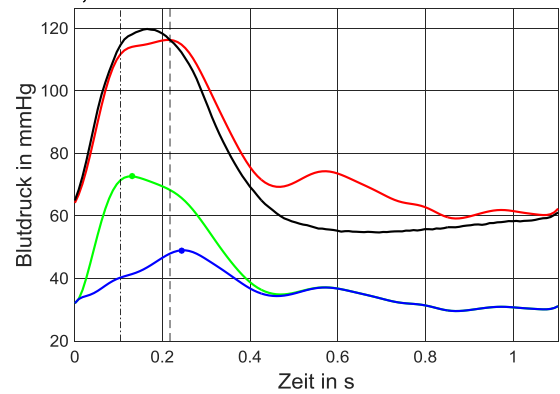
27;WKM und WSA mit rekonstruierter aortaler PW



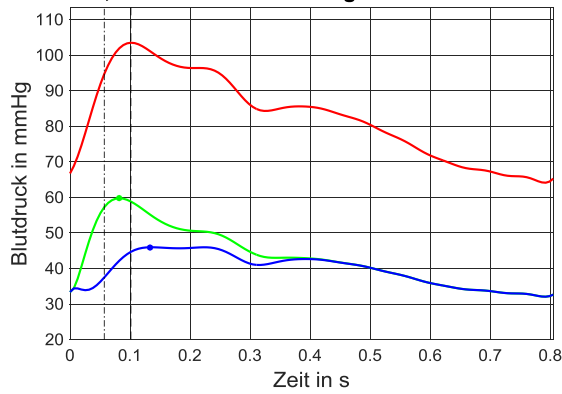
38;WKM und WSA mit originaler aortaler PW



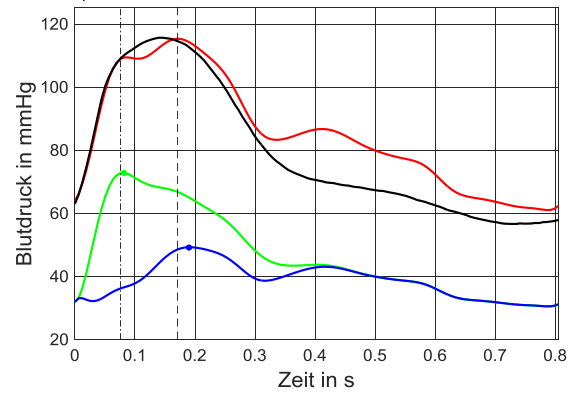
38;WKM und WSA mit rekonstruierter aortaler PW



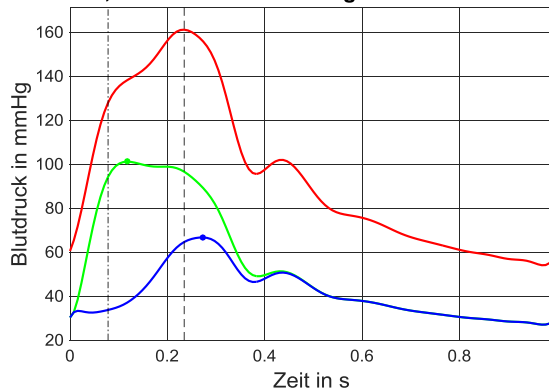
39;WKM und WSA mit originaler aortaler PW



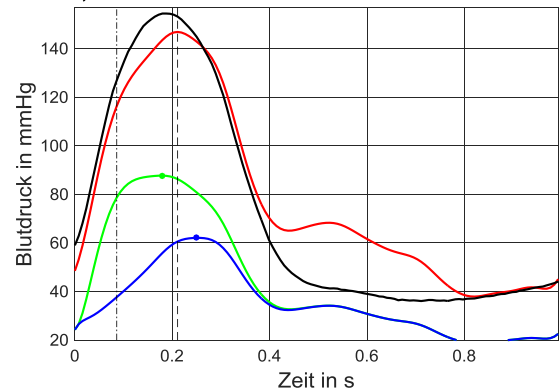
39;WKM und WSA mit rekonstruierter aortaler PW



40;WKM und WSA mit originaler aortaler PW



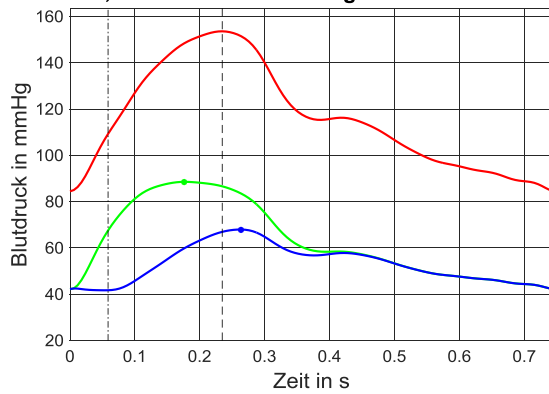
40;WKM und WSA mit rekonstruierter aortaler PW



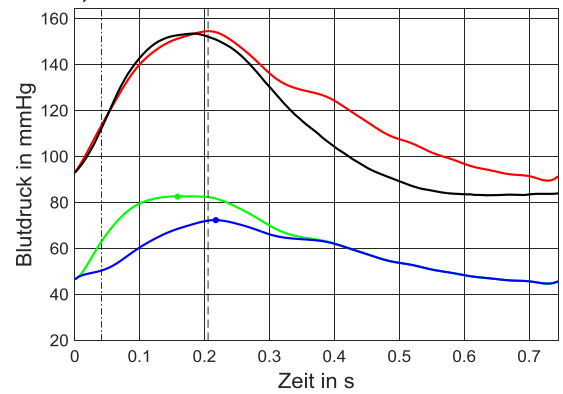
Original

Rekonstruktion

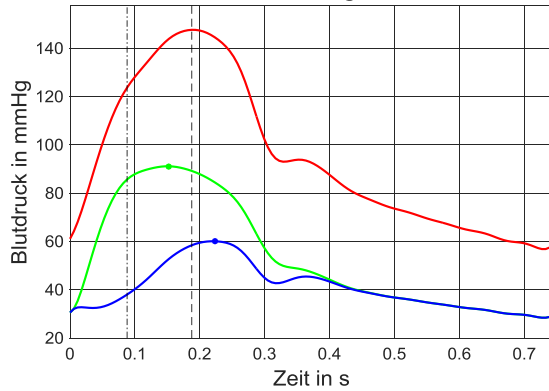
43;WKM und WSA mit originaler aortaler PW



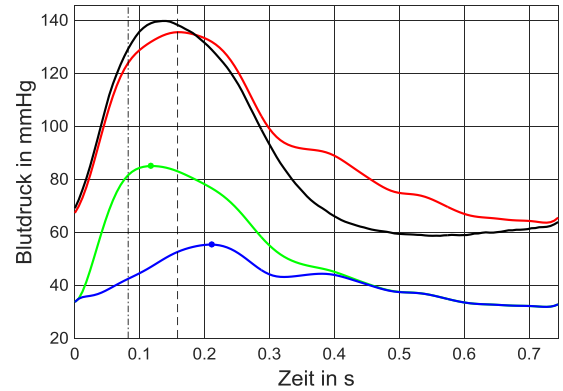
43;WKM und WSA mit rekonstruierter aortaler PW



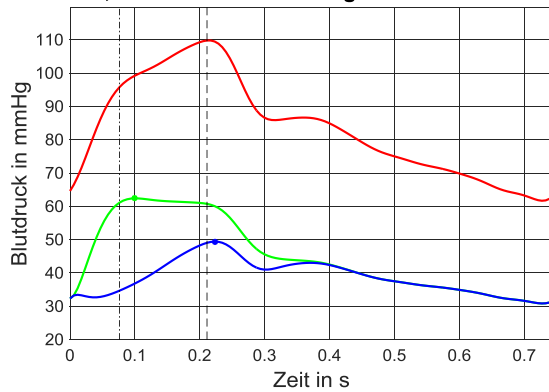
44;WKM und WSA mit originaler aortaler PW



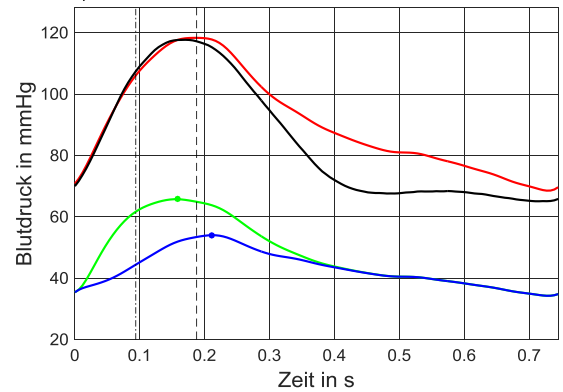
44;WKM und WSA mit rekonstruierter aortaler PW



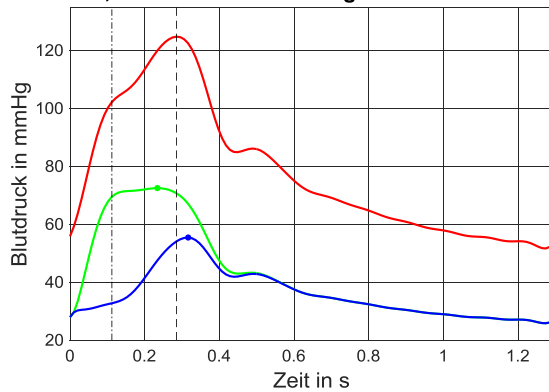
47;WKM und WSA mit originaler aortaler PW



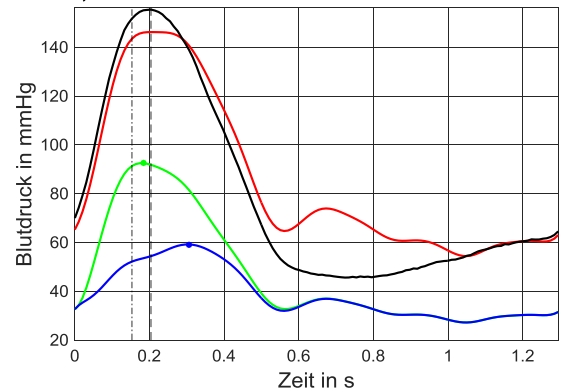
47;WKM und WSA mit rekonstruierter aortaler PW



52;WKM und WSA mit originaler aortaler PW



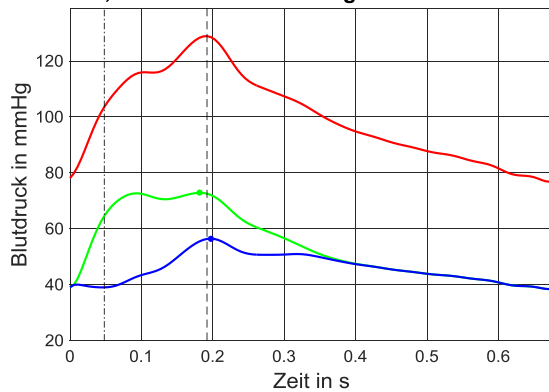
52;WKM und WSA mit rekonstruierter aortaler PW



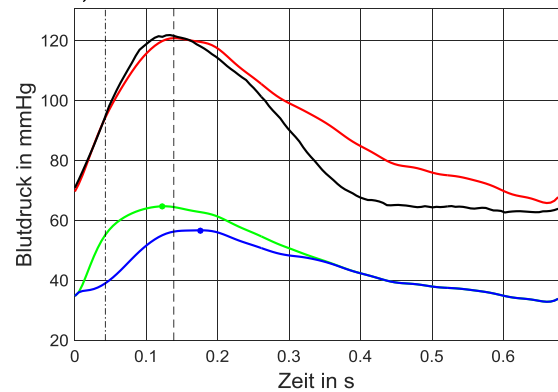
Original

Rekonstruktion

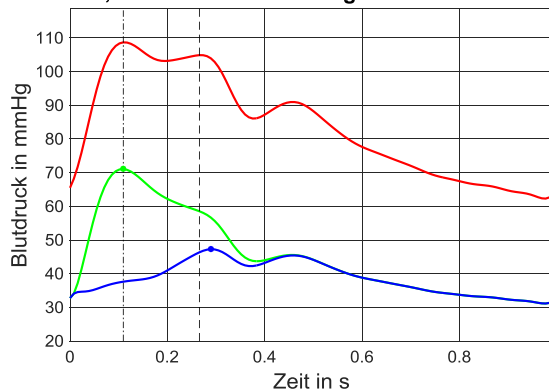
55;WKM und WSA mit originaler aortaler PW



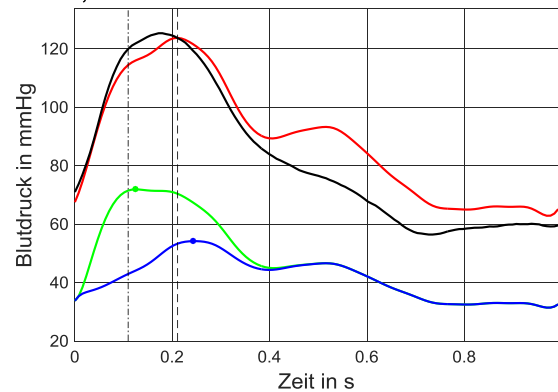
55;WKM und WSA mit rekonstruierter aortaler PW



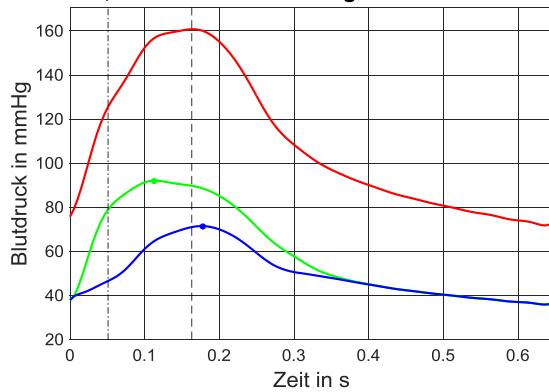
57;WKM und WSA mit originaler aortaler PW



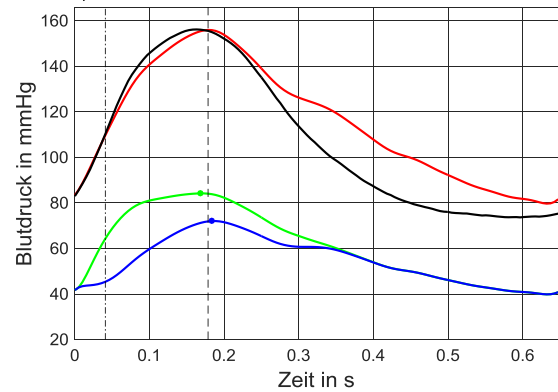
57;WKM und WSA mit rekonstruierter aortaler PW



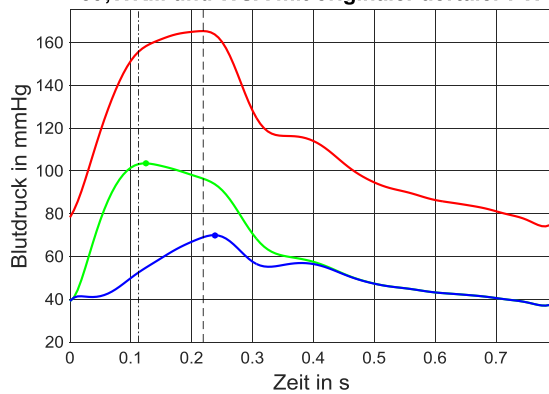
58;WKM und WSA mit originaler aortaler PW



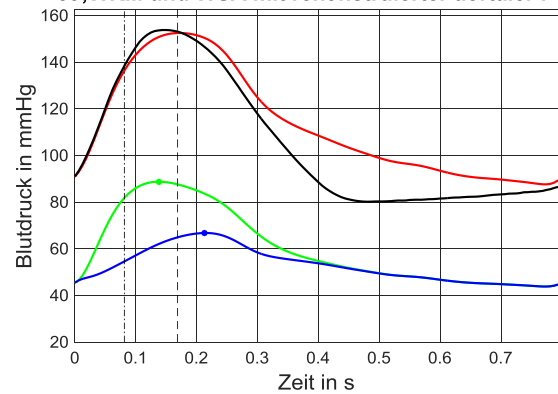
58;WKM und WSA mit rekonstruierter aortaler PW



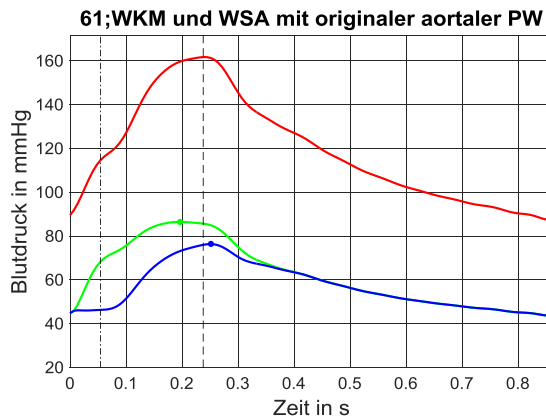
59;WKM und WSA mit originaler aortaler PW



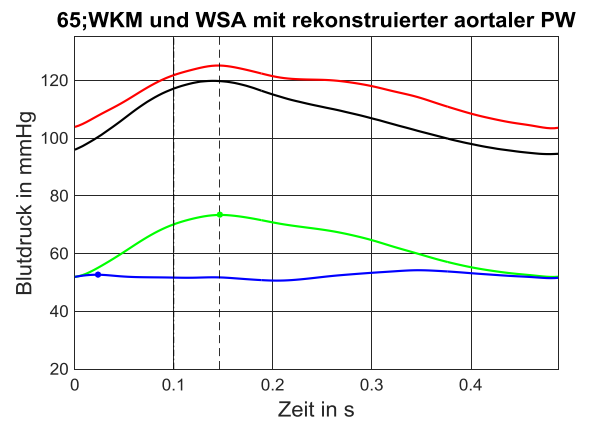
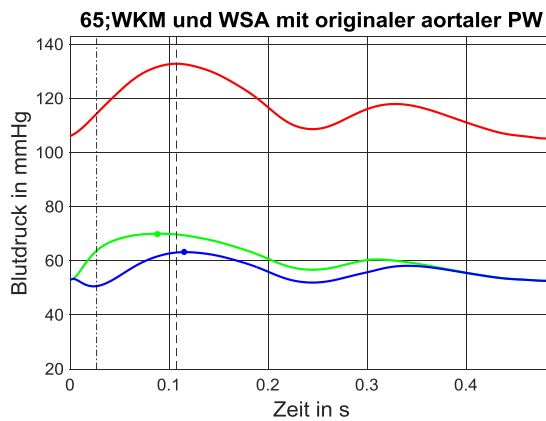
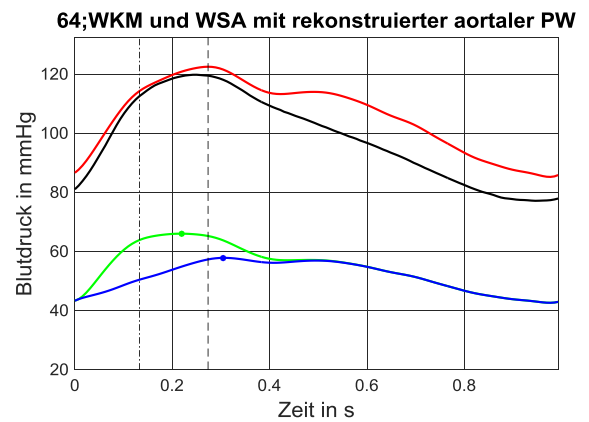
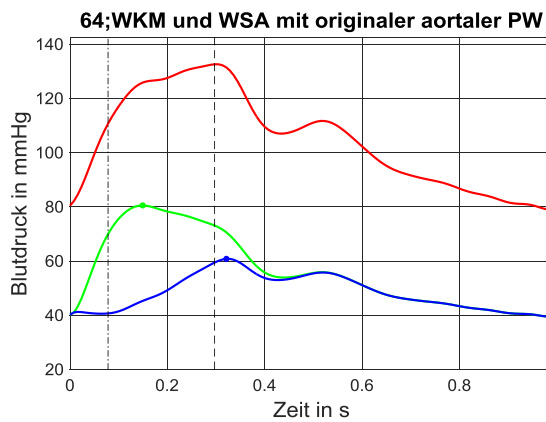
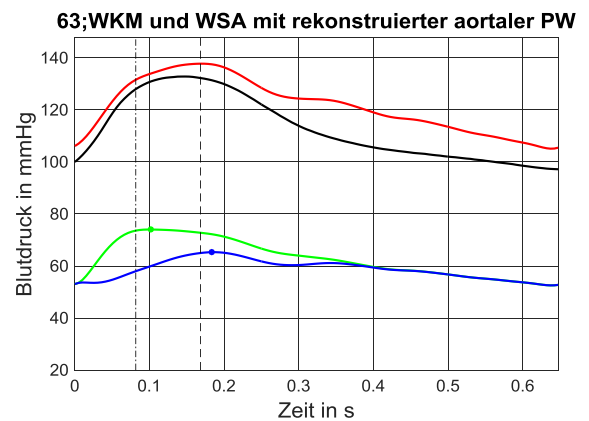
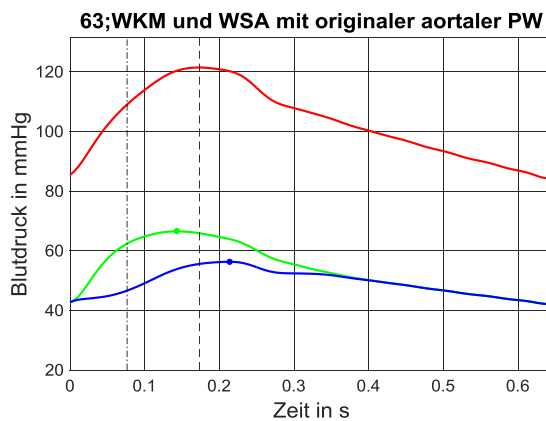
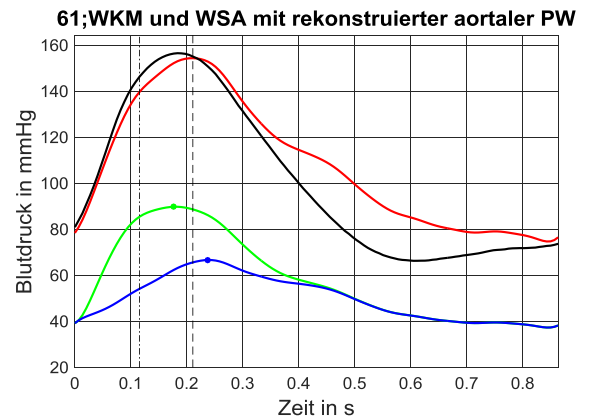
59;WKM und WSA mit rekonstruierter aortaler PW



Original



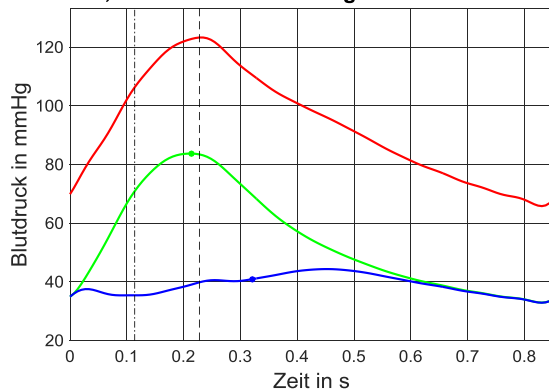
Rekonstruktion



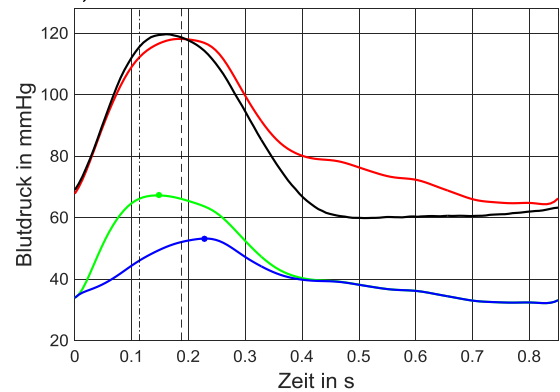
Original

Rekonstruktion

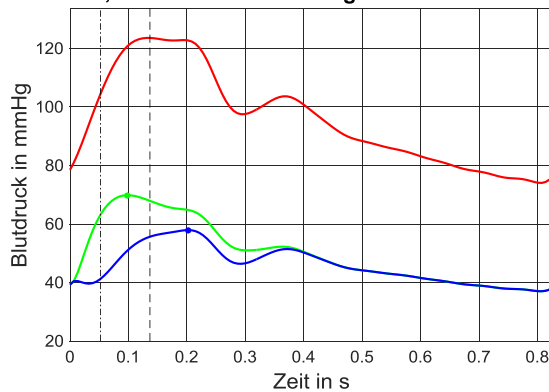
66;WKM und WSA mit originaler aortaler PW



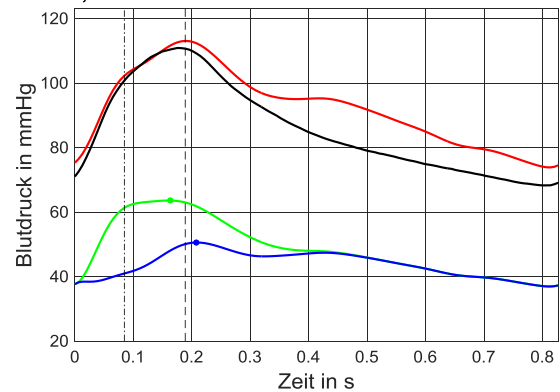
66;WKM und WSA mit rekonstruierter aortaler PW



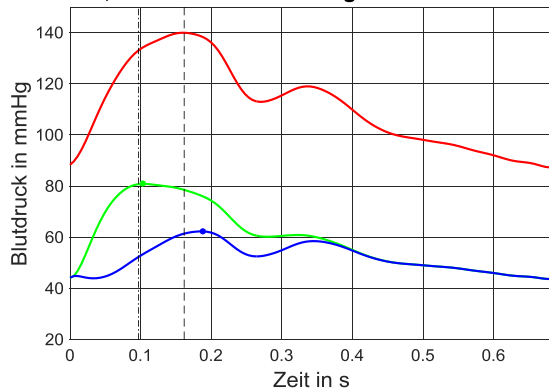
69;WKM und WSA mit originaler aortaler PW



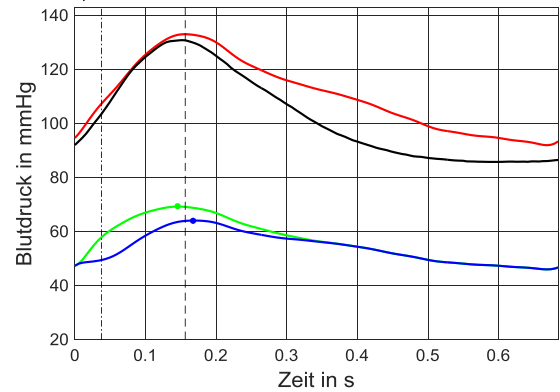
69;WKM und WSA mit rekonstruierter aortaler PW



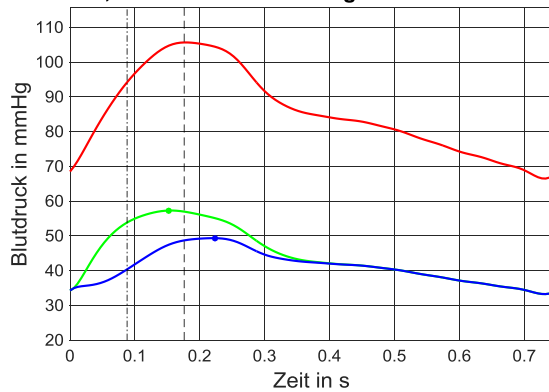
72;WKM und WSA mit originaler aortaler PW



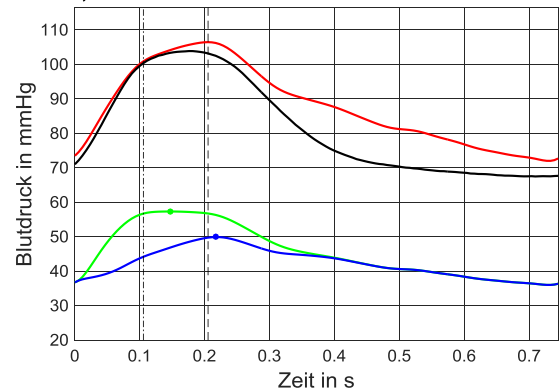
72;WKM und WSA mit rekonstruierter aortaler PW



73;WKM und WSA mit originaler aortaler PW

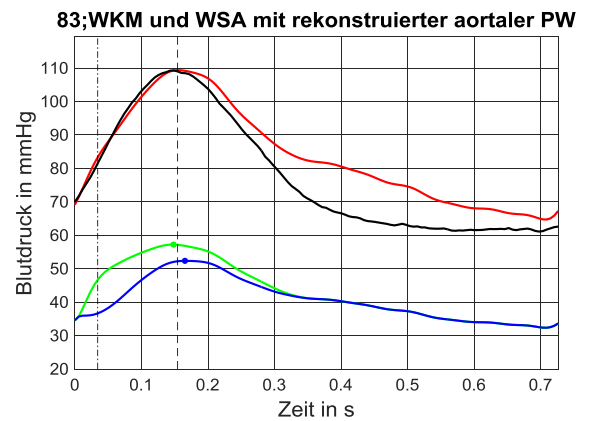
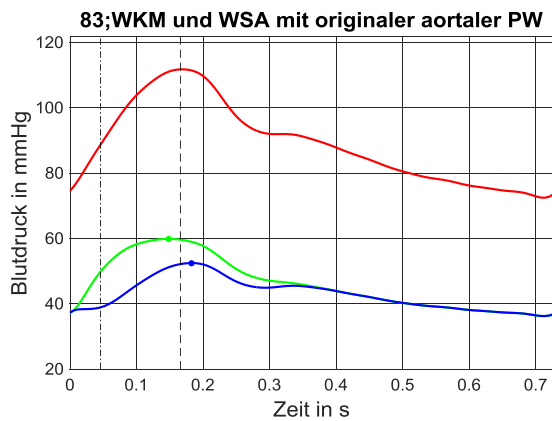
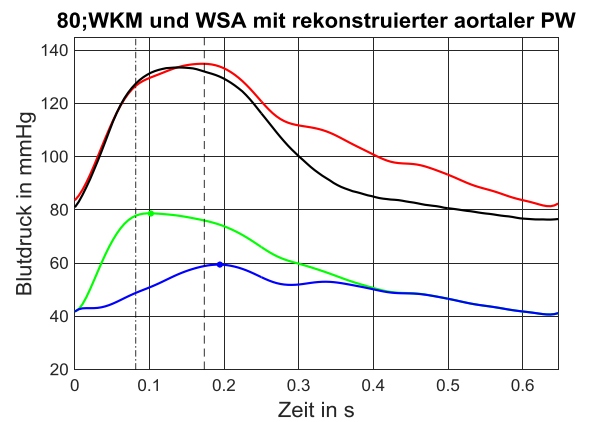
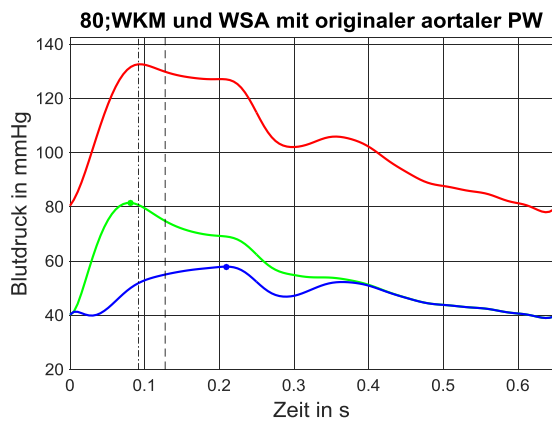
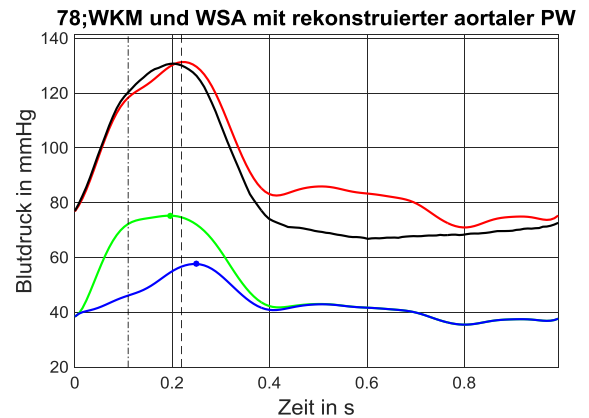
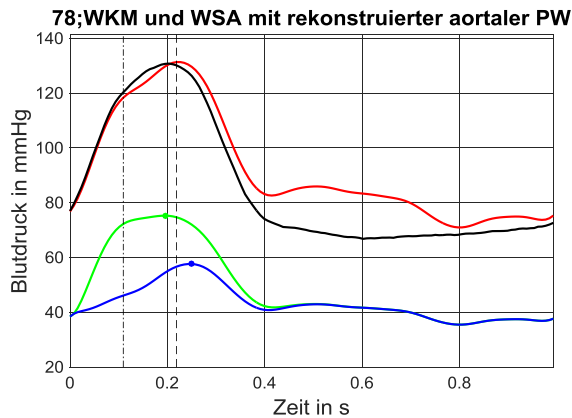
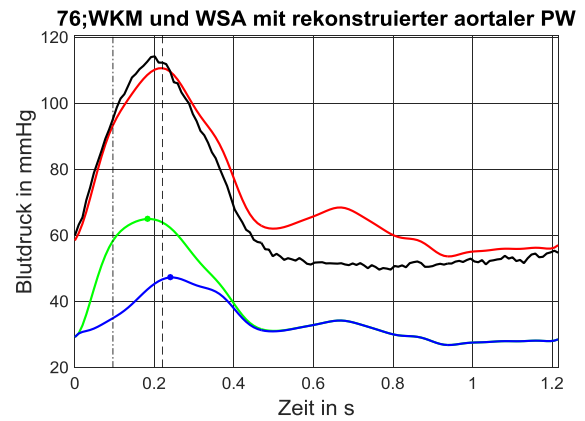
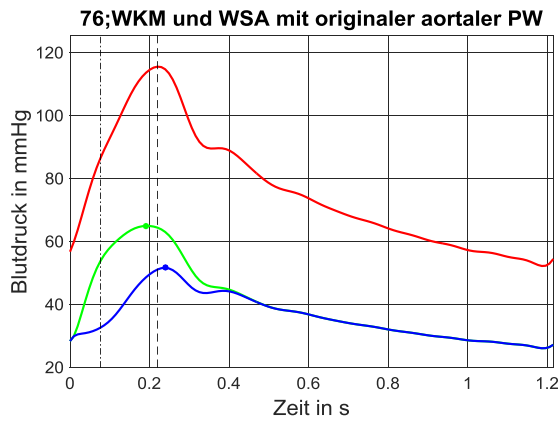


73;WKM und WSA mit rekonstruierter aortaler PW



Original

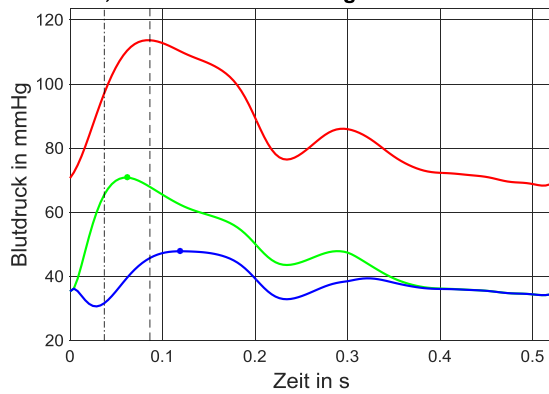
Rekonstruktion



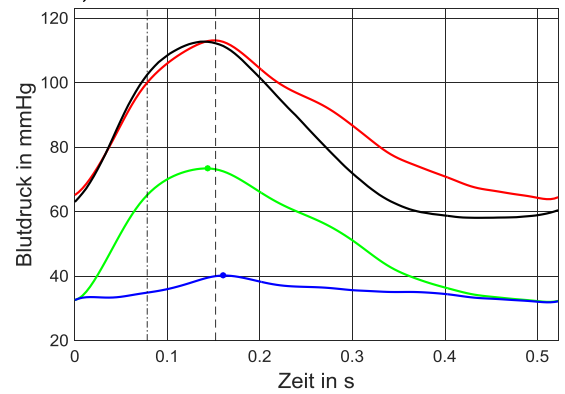
Original

Rekonstruktion

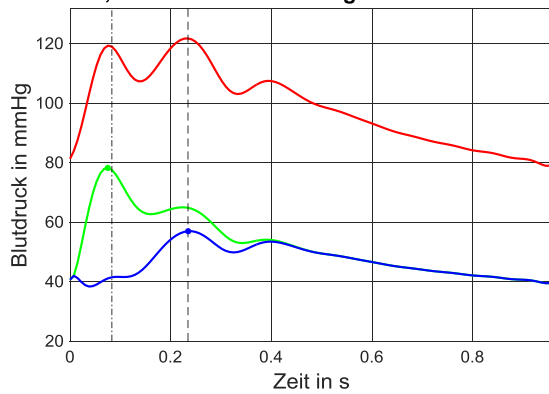
87;WKM und WSA mit originaler aortaler PW



87;WKM und WSA mit rekonstruierter aortaler PW



90;WKM und WSA mit originaler aortaler PW



90;WKM und WSA mit rekonstruierter aortaler PW

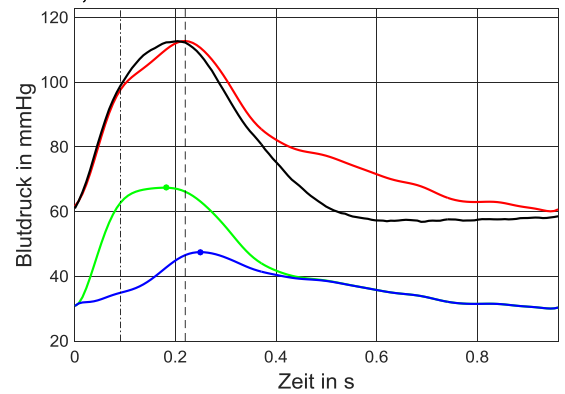


Tabelle 10.13 HKL-Daten für retrospektive Beurteilung der durch die ÜF ermittelten Blutdruckwerte (rek= rekonstruiert); Mittel = Mittelwert, Diff = Differenz

Nr.	Sys	Dia	PD	Sys_rek	Dia_rek	PD_rek	Mittel_Sys	Diff_Sys	Mittel_Dia	Diff_Dia	Mittel_PD	Diff_PD
5	184	84	100	176,1	100,3	75,7	180,0	7,9	92,2	-16,3	87,9	24,3
22	122	63	59	130,3	72,1	58,1	126,1	-8,3	67,6	-9,1	58,6	0,9
23	166	81	85	154,3	75,4	78,9	160,1	11,7	78,2	5,6	82,0	6,1
27	110	55	55	114,3	61,7	52,5	112,1	-4,3	58,4	-6,7	53,8	2,5
38	127	52	75	116,3	59,2	57,1	121,6	10,7	55,6	-7,2	66,0	17,9
39	104	66	38	115,3	61,0	54,3	109,7	-11,3	63,5	5,0	46,1	-16,3
40	162	60	102	146,9	37,9	109,0	154,4	15,1	49,0	22,1	105,5	-7,0
43	154	82	72	154,6	89,6	65,1	154,3	-0,6	85,8	-7,6	68,5	6,9
44	148	61	87	135,5	63,5	71,9	141,7	12,5	62,3	-2,5	79,5	15,1
47	110	65	45	118,3	68,5	49,8	114,2	-8,3	66,8	-3,5	47,4	-4,8
52	125	55	70	146,2	54,4	91,8	135,6	-21,2	54,7	0,6	80,9	-21,8
55	129	77	52	120,9	65,9	55,0	125,0	8,1	71,4	11,1	53,5	-3,0
57	109	65	44	123,8	62,9	60,9	116,4	-14,8	63,9	2,1	52,4	-16,9
58	162	76	86	156,0	79,7	76,3	159,0	6,0	77,9	-3,7	81,1	9,7
59	166	78	88	152,5	87,6	64,9	159,3	13,5	82,8	-9,6	76,4	23,1
61	162	89	73	154,4	74,8	79,7	158,2	7,6	81,9	14,2	76,3	-6,7
63	122	85	37	137,8	105,1	32,7	129,9	-15,8	95,1	-20,1	34,8	4,3
64	133	79	54	122,5	85,2	37,3	127,7	10,5	82,1	-6,2	45,6	16,7
65	133	106	27	125,2	103,4	21,7	129,1	7,8	104,7	2,6	24,4	5,3
66	124	71	53	118,1	64,4	53,8	121,1	5,9	67,7	6,6	53,4	-0,8
69	124	79	45	113,1	73,8	39,2	118,5	10,9	76,4	5,2	42,1	5,8
72	141	87	54	133,0	91,9	41,1	137,0	8,0	89,5	-4,9	47,5	12,9
73	106	69	37	106,5	72,0	34,4	106,2	-0,5	70,5	-3,0	35,7	2,6

Nr.	Sys	Dia	PD	Sys_rek	Dia_rek	PD_rek	Mittel_Sys	Diff_Sys	Mittel_Dia	Diff_Dia	Mittel_PD	Diff_PD
76	116	57	59	110,7	53,6	57,0	113,3	5,3	55,3	3,4	58,0	2,0
78	147	70	77	131,4	71,0	60,4	139,2	15,6	70,5	-1,0	68,7	16,6
80	133	80	53	134,9	81,4	53,5	134,0	-1,9	80,7	-1,4	53,3	-0,5
83	112	75	37	109,4	64,7	44,7	110,7	2,6	69,9	10,3	40,8	-7,7
87	114	71	43	113,1	63,9	49,2	113,6	0,9	67,4	7,1	46,1	-6,2
90	123	80	43	112,7	60,1	52,6	117,9	10,3	70,0	19,9	47,8	-9,6
Berechnungen für Bland-Altman- Diagramme in Kapitel 7.1				MD				2,9		0,4		1,7
				SD				10,0		9,7		11,1
				untere Übereinstimmungsgrenze				-16,6		-18,5		-20,1
				obere Übereinstimmungsgrenze				22,4		19,4		23,5

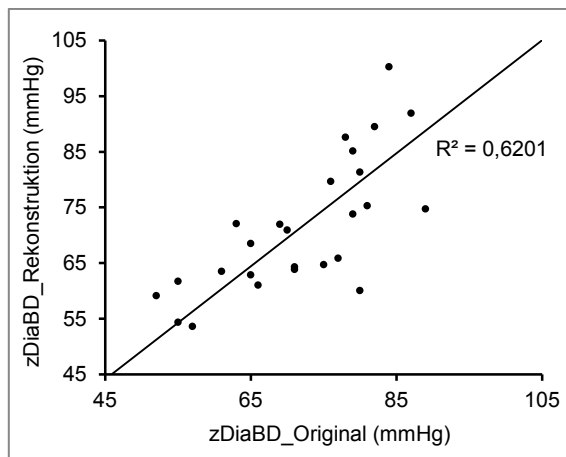


Abbildung 10.21 Korrelationsanalyse der berechneten zDiaBD mit *MATLAB*® und dem direkt gemessenen invasiven Blutdruck mit Herzkatheter (n=29)

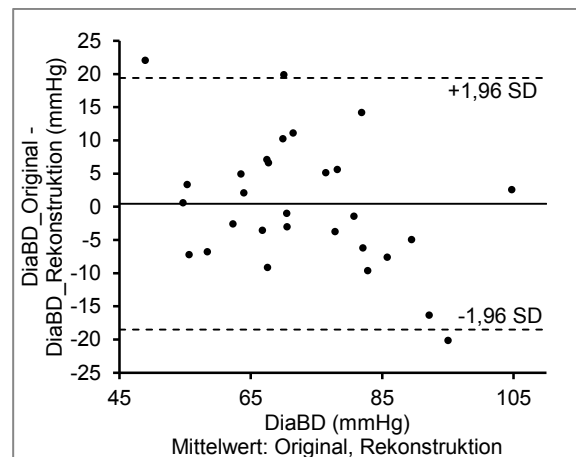


Abbildung 10.22 Bland-Altman Diagramm zum Vergleich der originalen aortalen zDiaBD-Werte und der rekonstruierten aortalen zDiaBD-Werte (n=29)

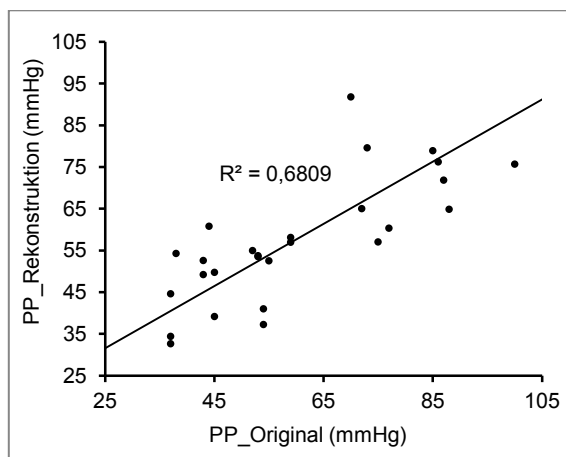


Abbildung 10.23 Korrelationsanalyse der berechneten PP-Werte mit *MATLAB*® und dem direkt gemessenen invasiven Blutdruck mit Herzkatheter (n=29)

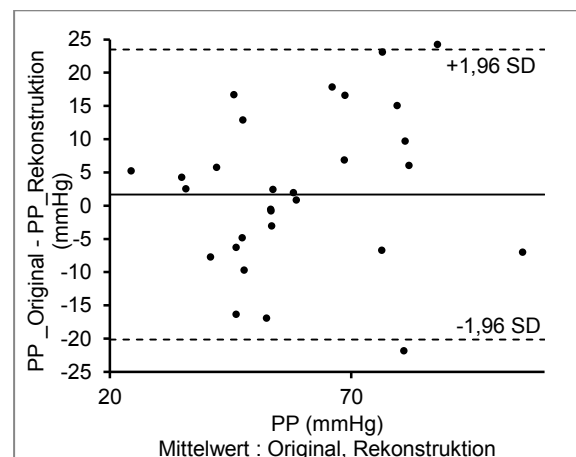


Abbildung 10.24 Bland-Altman Diagramm zum Vergleich der originalen aortalen PP-Werte und der rekonstruierten aortalen diastolischen PP-Werte (n=29)

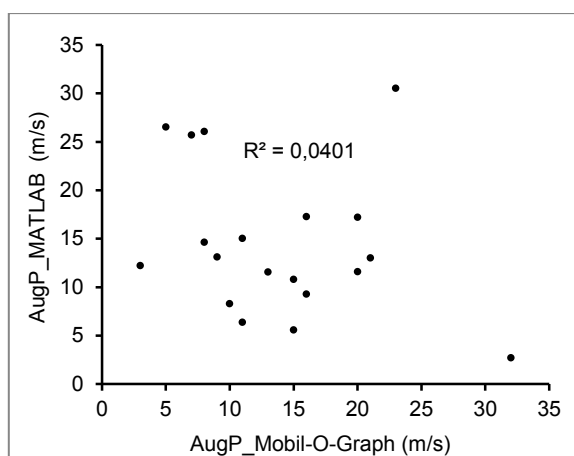


Abbildung 10.25 Korrelationsanalyse des berechneten AugP zwischen *Mobil-O-Graph* und *MATLAB*® (n=21)

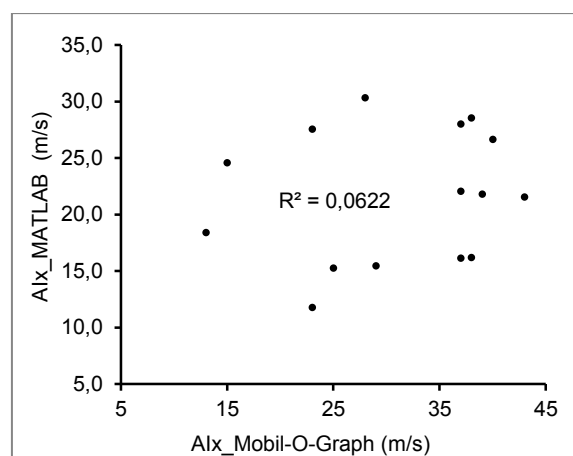


Abbildung 10.26 Korrelationsanalyse des berechneten Alx zwischen *Mobil-O-Graph* und *MATLAB*® (n=21)

10.13 Test der Systemintegration

10.13.1 Test der in C auf dem Mikrocontroller programmierten Komponenten

Die Umsetzung der in dieser Arbeit entwickelten Algorithmen in C und die in diesem Kapitel dokumentierten Tests wurden von Thomas Fischer in seiner Tätigkeit als Entwicklungsingenieur bei PAR im Rahmen des eingangs beschriebenen Kooperationsprojekts durchgeführt.

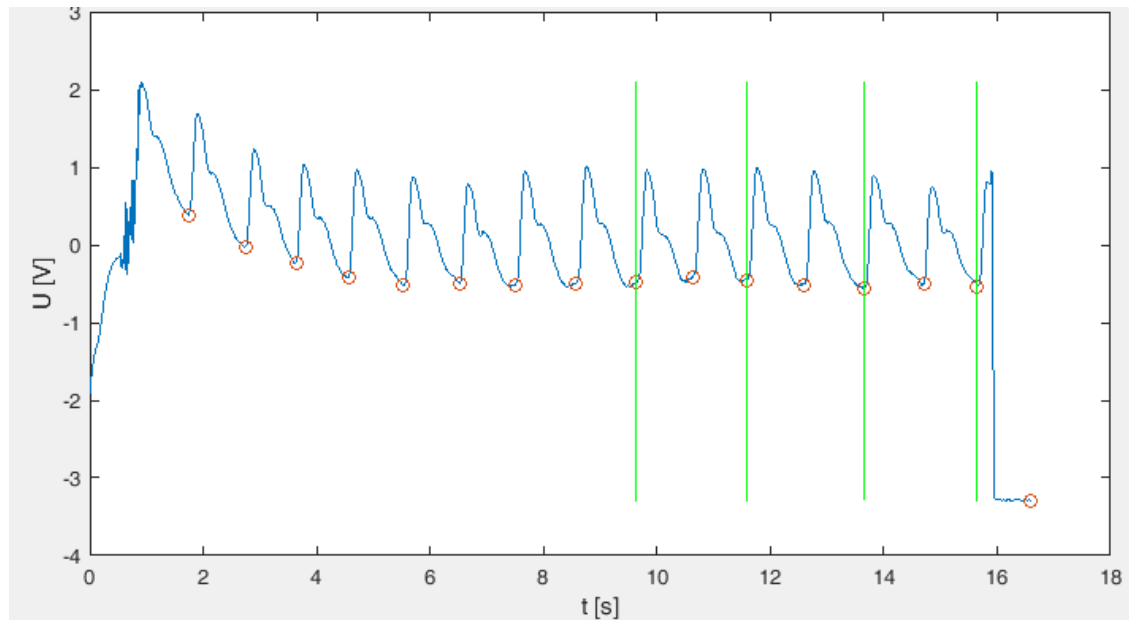


Abbildung 10.27 Rohsignal – Testdatensatz 4 mit Visualisierung des Rohsignals und der durch die Artefakteliminierung aussortierten Pulswellen; U = Spannung, t = Zeit

Tabelle 10.14 Verifizierung der Funktion footPointDetection() anhand von Testdatensatz 4

Vergleichspunkt	C-Firmware	MATLAB®-Programm	Bewertung
Messdauer	16,62999 s	16,6197 s	OK
Mittelwert der Rohdaten	22,09490 mV	22,09490 mV	OK
Anz. lokaler Hochpunkte	95	100	FAIL Die Hochpunkte werden für die Berechnungen nicht benötigt, weshalb dieser Fehler zu vernachlässigen ist
Anz. lokaler Tiefpunkte	193	193	OK
Fußpunkte	175, 275, 364, 457, 553, 653, 750, 858, 963, 1063, 1158, 1260, 1364, 1471, 1565	176, 276, 365, 458, 554, 654, 751, 859, 964, 1064, 1159, 1261, 1365, 1472, 1566, 1660	OK Unterschied aufgrund der Indizierung (MATLAB® ab 1 und C ab 0). Der letzte Fußpunkt wird bei MATLAB® fehlerhaft detektiert.

Tabelle 10.15 Verifizierung der Funktion artefactRejection() anhand von Testdatensatz 4

Vergleichspunkt	C-Firmware		MATLAB®-Programm		Bewertung
Pulswellenlänge	100, 89, 93, 96, 100, 97, 108, 105, 100, 95, 102, 104, 107, 94, 98		100, 89, 93, 96, 100, 97, 108, 105, 100, 95, 102, 104, 107, 94, 94		OK C-Programm findet nicht den fehlerhaften Fußpunkt kurz vor Ende der Datenreihe, daher unterscheidet sich die letzte Länge.
Median	100		100		OK
Ausgeschlossene Pulse	keine		keine		OK
Mittlerer Fußpunkt	-386,65934 mV		-386,65934 mV		OK
Mittlere Korrelation der einzelnen Pulsweite	0	0,96386	1	0,967153	OK Kann durch die Funktion verursacht werden, die den Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Die Abweichungen liegen aber bei lediglich $0,38 \pm 0,06$ % für die vorliegende Datenreihe. Ergebnisse der C-Firmware können mit Excel nachgewiesen werden! Die nicht grau markierten Korrelationskoeffizienten sind nach dem Ausschluss der zu niedrigen Koeffizienten (grau) berechnet worden.
	1	0,96584	2	0,968950	
	2	0,95378	3	0,957988	
	3	0,96683	4	0,969848	
	4	0,95305	5	0,957323	
	5	0,96695	6	0,969962	
	6	0,95379	7	0,957995	
	7	0,95796	8	0,961783	
	8	0,89063 aussortiert!	9	0,897923 aussortiert!	
	9	0,95157	10	0,955974	
	10	0,91279 aussortiert!	11	0,918607 aussortiert!	
	11	0,96398	12	0,96726	
	12	0,87372 aussortiert!	13	0,882141 aussortiert!	
	13	0,95769	14	0,961538	
	14	0,58571 aussortiert!	15	0,613330 aussortiert!	
Maximaler mittlerer Anstieg	148,26451 mV		148,2645 mV		OK
Grenzwertüberschreitungen	keine		keine		OK

Tabelle 10.16 Verifizierung der Funktion scalePulseWave() anhand von Testdatensatz 4

Vergleichspunkt	C-Firmware		MATLAB®-Programm		Bewertung
U _{Diastole}	-386,65934 mV		-386,65934 mV		OK
U _{Systole}	0	908,699	1	908,7	OK
	1	865,973	2	866,0	
	2	869,025	3	869,0	

Vergleichspunkt	C-Firmware		MATLAB®-Programm		Bewertung
	3	996,745	4	996,7	
	4	1009,257	5	1009,3	
	5	892,371	6	892,4	
	6	1078,839	7	1078,8	
	7	1123,854	8	1123,9	
	8	1005,900	9	1005,9	
	9	1084,943	10	1084,9	
	10	871,771	11	871,8	
Skalierungsparameter a und b	0,3087	92,9398	0,3087	92,9398	OK
	0,3193	93,3471	0,3193	93,3471	
	0,3185	93,3171	0,3185	93,3171	
	0,2891	92,1799	0,2891	92,1799	
	0,2865	92,0797	0,2865	92,0797	
	0,3127	93,0923	0,3127	93,0923	
	0,2729	91,5537	0,2729	91,5537	
	0,2648	91,2392	0,2648	91,2392	
	0,2872	92,1064	0,2872	92,1064	
	0,2718	91,5099	0,2718	91,5099	
	0,3178	93,2902	0,3178	93,2902	

Tabelle 10.17 Verifizierung der Funktion normPulseWave() anhand von Testdatensatz 4

Vergleichspunkt	C-Firmware	MATLAB®-Programm	Bewertung
Herzfrequenz	80	80	OK
Normfaktor	0,90909	0,909091	OK
Normiertes Signal [mmHg]	[0]-81,00000 ... [79]-79,16558	[1]-81,0000 ... [80]-79,1656	OK

10.13.2 Test der in Delphi programmierten Komponenten

Die Umsetzung der in dieser Arbeit entwickelten Algorithmen in Pascal in der Entwicklungsumgebung Delphi und die in diesem Kapitel dokumentierten Tests wurden von Florian Ripper in seiner Tätigkeit als Entwicklungsingenieur bei PAR im Rahmen des eingangs beschriebenen Kooperationsprojekts durchgeführt.

Tabelle 10.18 Verifizierung der Dimensionierung des Windkesselmodells

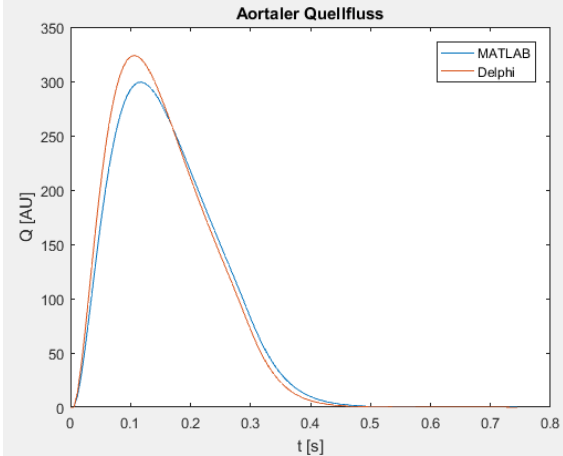
Vergleichspunkt	<i>MATLAB</i> ®-Programm	Delphi	Bewertung
Optimierungs-Parameter			OK
R _p	1,0093	0,9908	
R _c	0,0058	0,0057	
Ca	1,0313	1,0505	
Restfehler	5,3587	5,3586	OK
Schlagvolumen	63.164	64,3396	OK
Aortaler Quellfluss			OK

Tabelle 10.19 Verifizierung der Algorithmen zur Pulswellenseparation

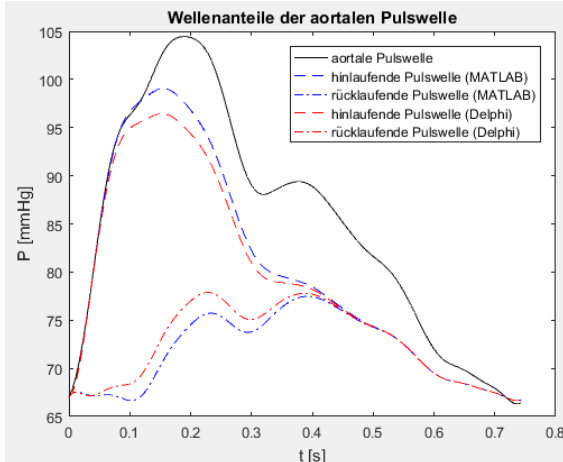
Vergleichspunkt	<i>MATLAB</i> ®-Programm	Delphi	Bewertung
Z _c	0,1026	0,0823	OK
			OK
Index	Charakteristische		OK
Punkte			
<i>P</i> ₁	16	15	
<i>P</i> ₂	28	26	

Tabelle 10.20 Verifizierung der berechneten PWA-Parameter

Vergleichspunkt	<i>MATLAB</i> ®- Programm	Delphi	Bewertung
PTT	0,1063	0,1063	OK
PWV	7,5294	7,5294	OK
AugP	9,2089	9,2091	OK
AIx	24,1303	24,1309	OK
Gefäßalter	46	46	OK

10.14 Unterlagen zur Validierung der Nutzungsanforderungen

10.14.1 Bewertungsbogen

Bewertungsbogen
Nutzungsanforderungen



Bewertung der Nutzungsanforderungen

Praxisstempel

Testperson: _____

Rolle: _____

Kodierung	Frage zur Verifizierung der Nutzeranforderungen	ja	nein	k.A.
N1	Können Sie mit dem Zubehör des Geräts im Zweifel den Oberarmumfang des Patienten bestimmen?			
N2	Können Sie die korrekte Manschettengröße auswählen?			
N3	Können Sie den Befestigungs- und Lösemechanismus der Manschette erkennen und anwenden?			
N4	Können Sie die Manschette am linken Arm des Patienten anlegen/abnehmen?			
N5	Können Sie das System über die Betätigung des On/Off-Schalters ein-/ausschalten?			
N6	Können Sie den Status bzw. die Betriebsbereitschaft des Systems erkennen?			
N7	Können Sie eine Gefäßsteifigkeitsmessung in einem Betriebsmodus starten?			
N8	Können Sie die Gefäßsteifigkeitsmessung jederzeit abbrechen?			
N9	Können Sie die Funktion der einzelnen Knöpfe am System unterscheiden?			
N10	Können Sie das Ergebnis der Gefäßsteifigkeitsmessung erkennen (Pulswellengeschwindigkeit PWV, Augmentationsdruck AugP, Augmentationsindex AIx, Biologisches Gefäßalter, zentraler Blutdruck (cBD Sys, cBD Dia)?			
N11	Können Sie das Ergebnis der Blutdruckmessung erkennen?			
N12	Können Sie das Ergebnis einer Gefäßsteifigkeitsmessung verstehen?			
N13	Können Sie das Ergebnis der Blutdruckmessung verstehen?			

1

Kontakt für Rückfragen:

Frau M. Sc. Tina Karczewski; E-Mail: tina.karczewski@tu-berlin.de Telefon: [REDACTED]

Kodierung	Frage zur Verifizierung der Nutzeranforderungen	ja	nein	k.A.
N14	Können Sie eine fehlerhafte Funktion des Systems erkennen?			
N15	Können Sie die aufgenommenen Daten speichern?			
N16	Können Sie die gespeicherten Messergebnisse dem Patienten zuordnen?			
N17	Können Sie aus den Messergebnissen eine Diagnose ableiten?			
N18	Können Sie aus den Messergebnissen ggf. eine Therapie ableiten?			
N19	Können Sie die Reinigungsvorschriften für die Manschette erkennen?			
N20	Können Sie die Manschette nach dem Gebrauch reinigen?			
N21	Können Sie die Akkus laden?			

10.14.2 Zur Verfügung gestellte Hinweise vor der Nutzerbefragung

Hinweise zum Gerät und Ablauf der Messung

- folgendes „Material“ wird Ihnen für den Nutzertest vorliegen:



Maßband zur Messung
des Oberarm-Umfangs

Blutdruckmessgerät
PHYSIO-PORT AS
(Prototyp; Fa. PAR
Medizintechnik GmbH &
Co. KG)

Blutdruckmanschetten in
verschiedenen Größen

Verbindungskabel für
den PC

Vorbereitungen:

Zum Lieferumfang gehört außerdem ein Ladegerät für die **im Gerät enthaltenen Akkus**.

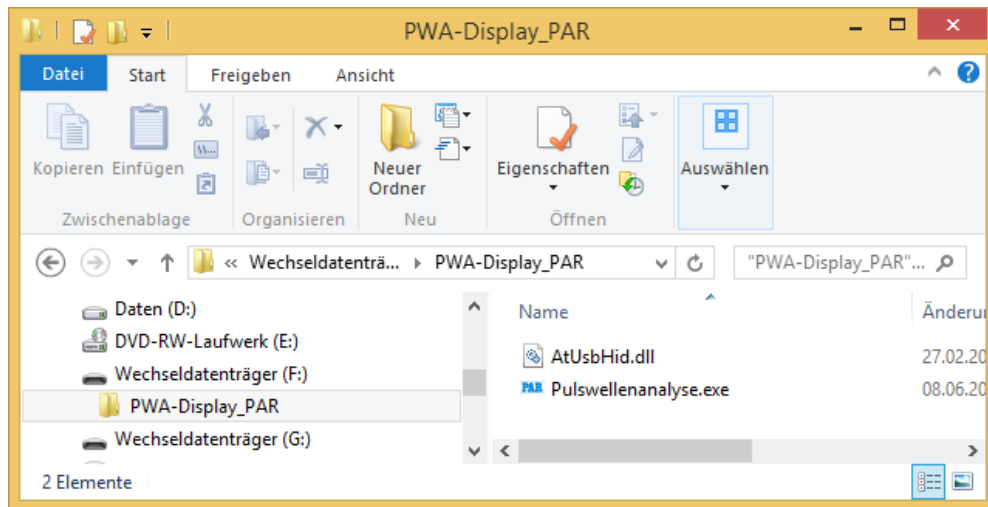


Bitte **öffnen Sie einmal das Gehäuse** des Geräts, legen Sie **die Akkus in das Ladegerät**, schließen es an einem **Stromanschluss** an und starten damit den Ladevorgang.

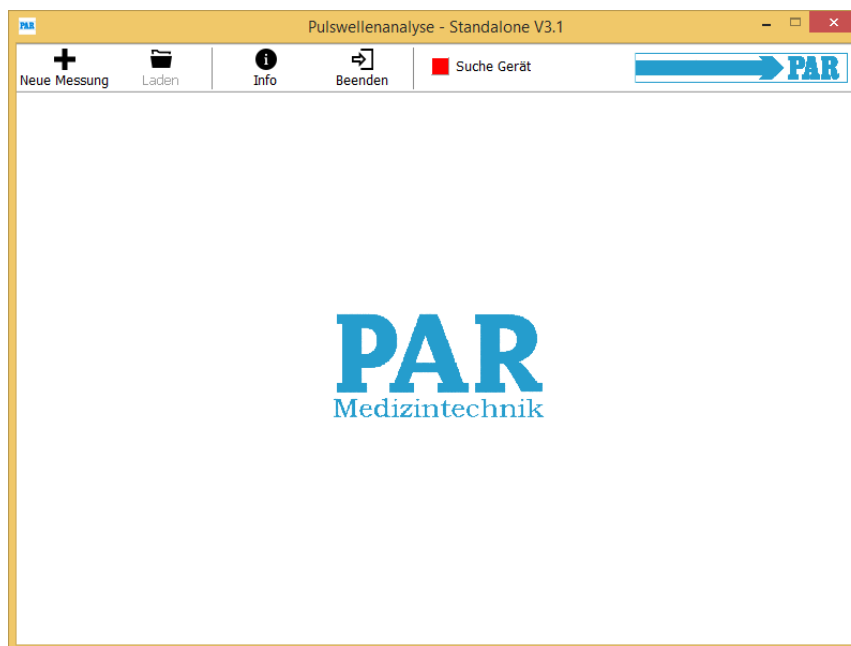
Bitte legen Sie die Akkus zur **Weiterarbeit** wieder in das Messgerät ein.

Zusätzlich zu den Messutensilien bekommen Sie die **Auswerte-Software Pulswellenanalyse.exe** auf einem **USB-Stick** zur Verfügung gestellt

Die .exe ist mit einem einfachen Doppelklick vom USB-Stick aus zu starten:



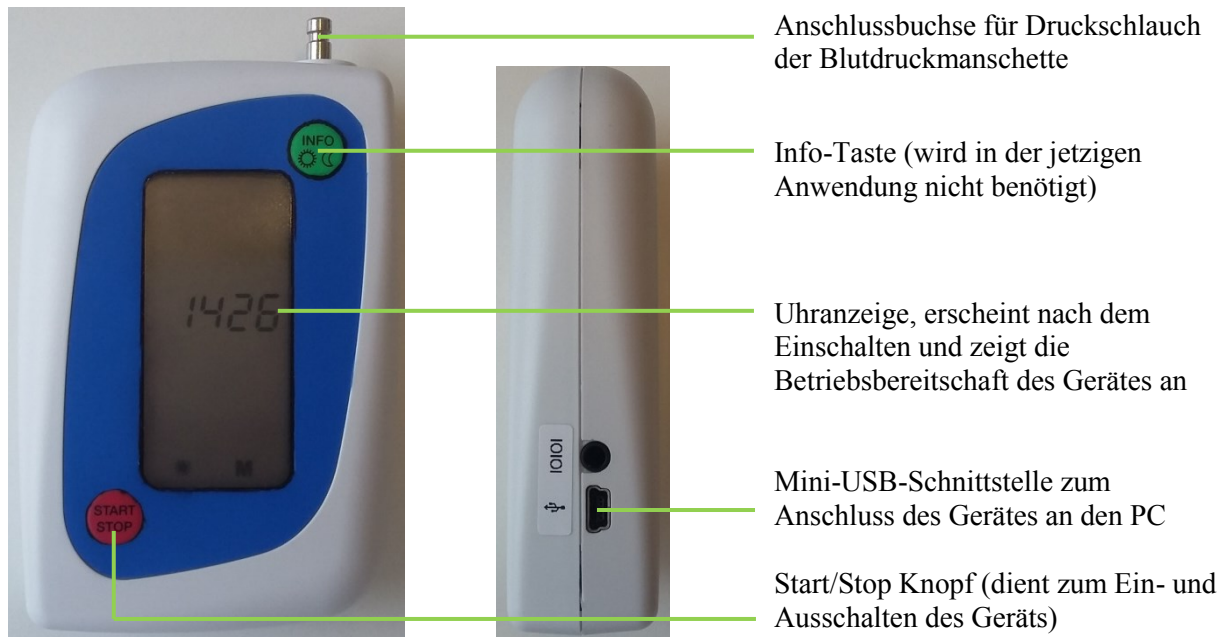
Es erscheint das Fenster:



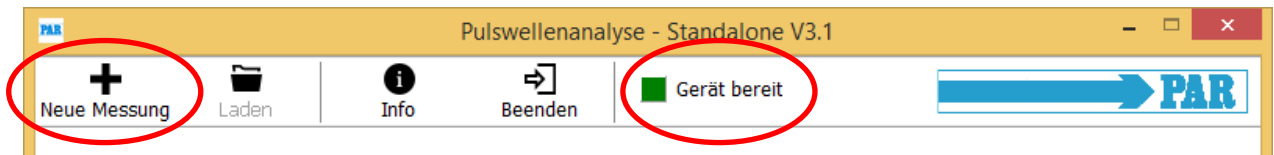
Zudem wird das Messgerät vor Ihnen liegen. Die **Manschette ist angeschlossen**, kann jedoch einfach vom Anschluss abgezogen werden, wenn dies als notwendig erachtet wird bzw. wenn **eine andere Manschettengröße** für den zu untersuchenden Probanden nötig ist. Als Zubehör steht Ihnen außerdem ein Maßband zur Verfügung, welches zur Messung des Armumfangs und zur Wahl der richtigen Manschettengröße behilflich sein kann.

Inbetriebnahme:

Das Gerät ist vor Beginn der Messung über ein USB zu Mini-USB-Kabel **mit dem PC zu verbinden**.



Nach **Anschluss und Einschalten des Geräts** ändert sich die Anzeige und die Verbindung wird angezeigt.

**Durchführung der Testmessung:**

Begrüßen Sie ihren Patienten/ Probanden wie üblich und bitten Sie ihn/Sie, wenn nicht bereits geschehen, eine **bequeme, sitzende Position** einzunehmen. Der Proband sollte vor- und während der Messung „in Ruhe“ sein. Legen Sie dem Probanden die **Blutdruckmanschette (richtige Größe** ggf. mit dem Maßband absichern) am linken Arm an. Der Schlauch sollte sich dabei über der A. brachialis befinden.

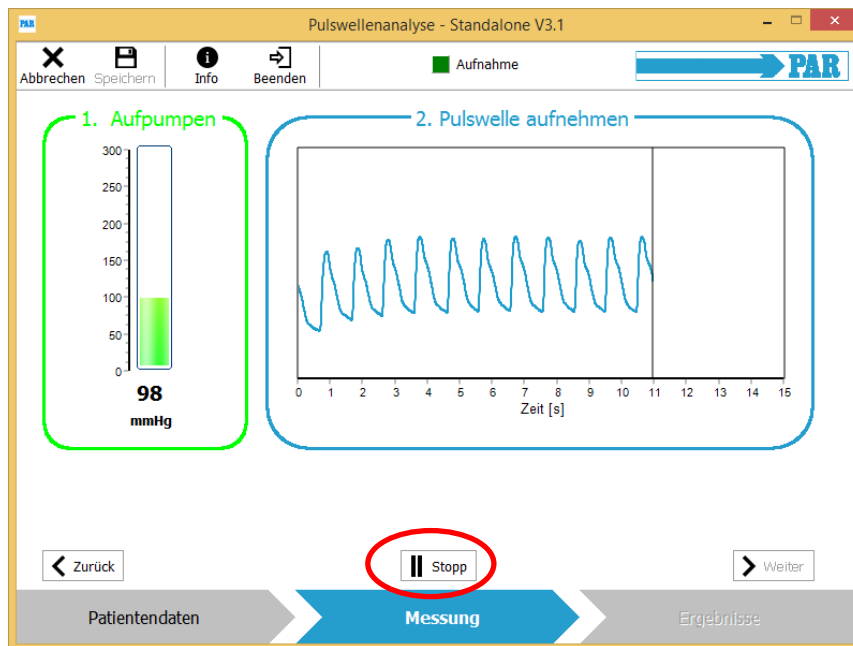
Starten Sie eine neue Messung mit dem Button „Neue Messung“.

Geben Sie die erforderlichen Informationen zu dem Probanden ein, den Sie untersuchen wollen und klicken Sie danach auf „Weiter“ oder auf „Messung“:

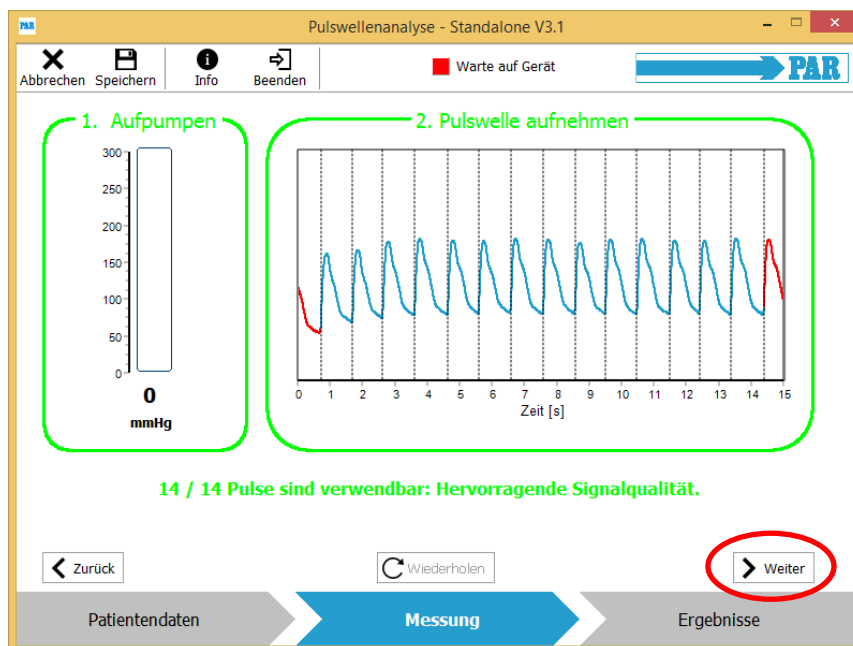
Es erscheint das Fenster, in dem der Ablauf der Messung überwacht werden kann. Sagen Sie dem Probanden, dass es gleich losgeht und er sich **bitte ruhig verhalten und nicht sprechen** sollte.

Starten Sie die Messung durch Klicken auf „Start“ in der Software:

Die Messung läuft nun ab und kann über die Anzeige überwacht und **ggf. mit „Stopp“ abgebrochen** werden. Die Manschette wird dann sofort entlüftet.



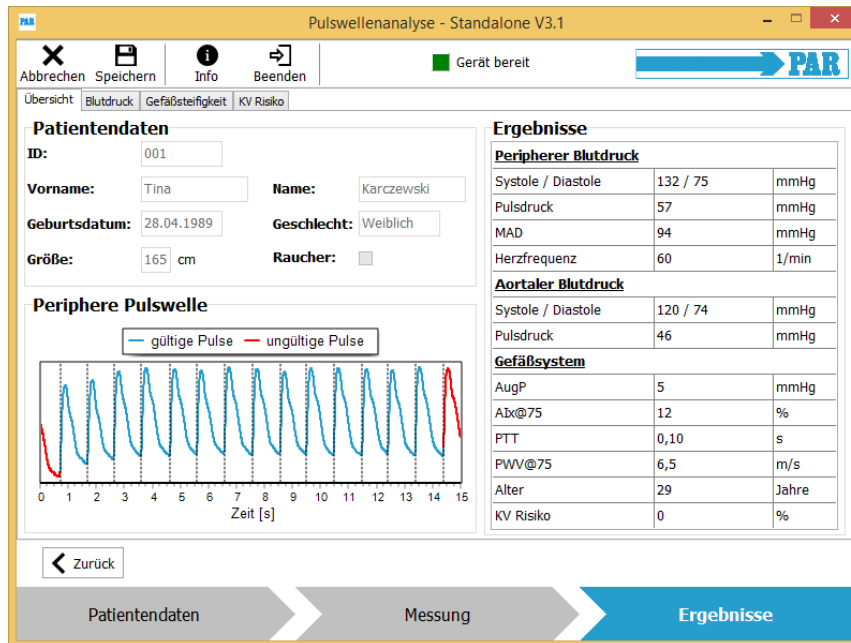
Wenn die **Messung erfolgreich beendet** wurde, können Sie über den „Weiter“-Button in die Auswertungsansicht gelangen:



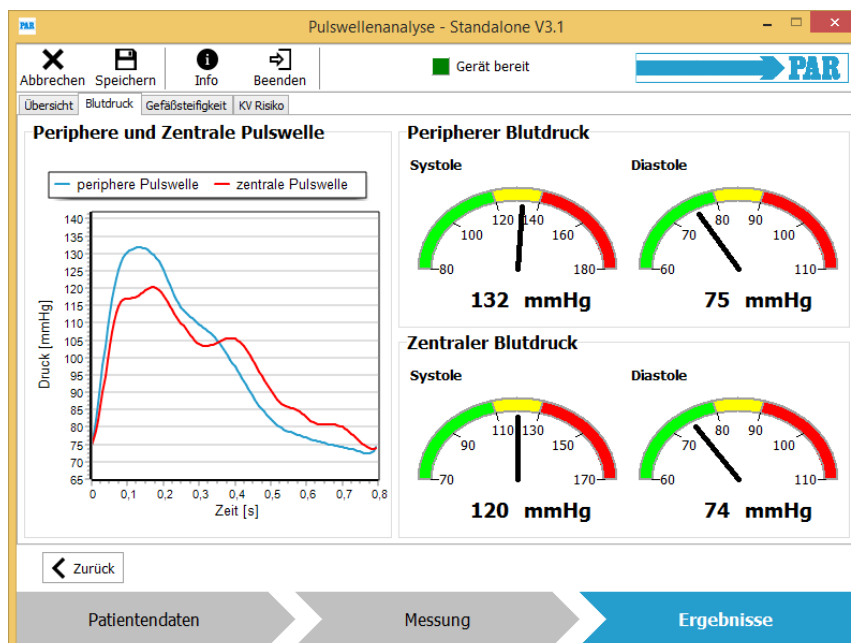
Auswertung der Messung:

Bitte versuchen Sie die Messergebnisse zu verstehen und zu beurteilen!

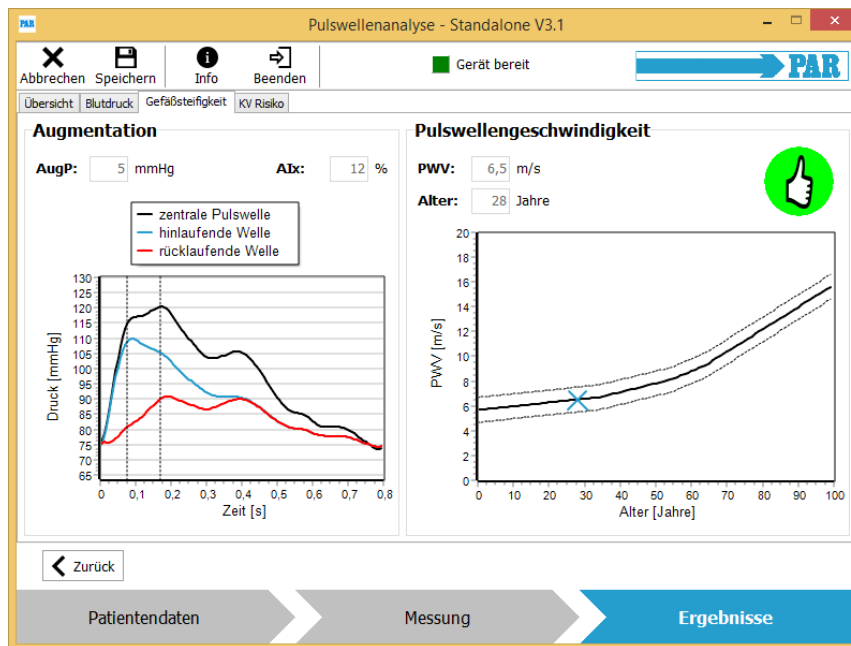
Zunächst erhalten Sie eine Übersicht über alle Messwerte. Mithilfe der Reiter über dem Hauptfenster können Sie **durch vier Auswertungsfenster navigieren**.



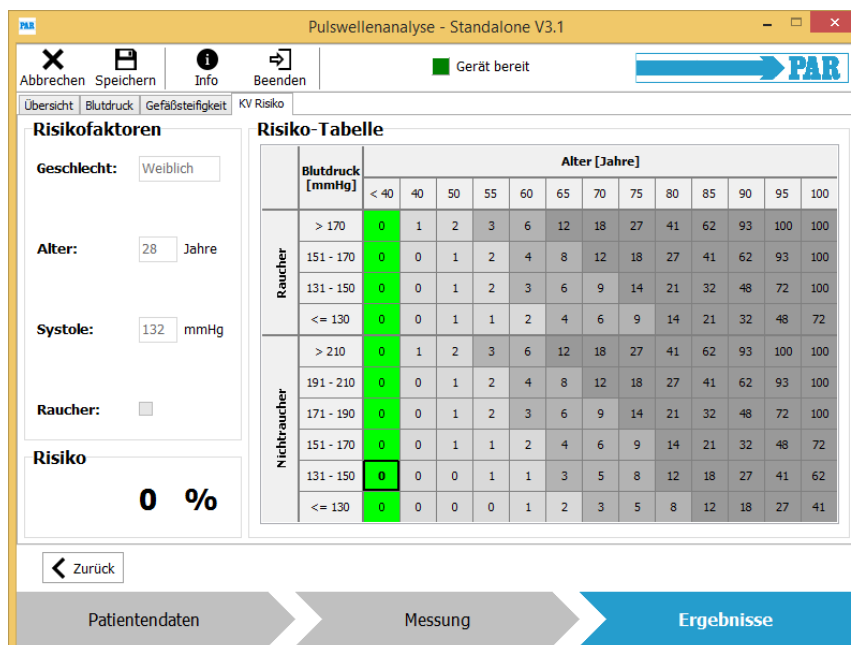
Sie erhalten **Informationen zum Blutdruck** am Herzen im Vergleich zum Blutdruck am Oberarm:



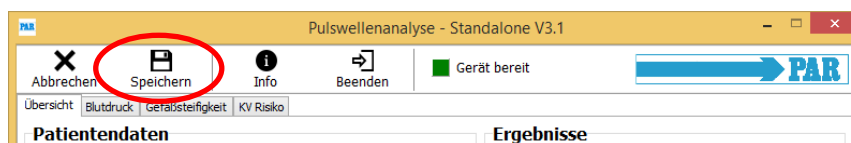
Im nächsten Reiter erhalten Sie eine **Auswertung zu den Parametern der arteriellen Gefäßsteifigkeit** und ein „**Biologisches Gefäßalter**“ kann grafisch abgelesen werden! Dies soll dem Patienten den Zustand seiner Gefäße sehr anschaulich machen:



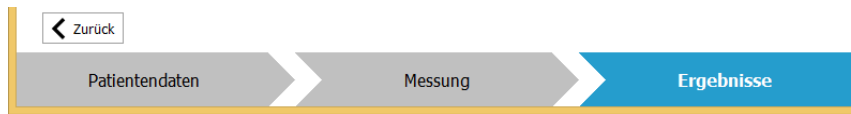
Im letzten Reiter wird das **kardiovaskuläre Risiko** automatisch anhand der eingegebenen Patientendaten und der Messwerte bestimmt und angegeben:



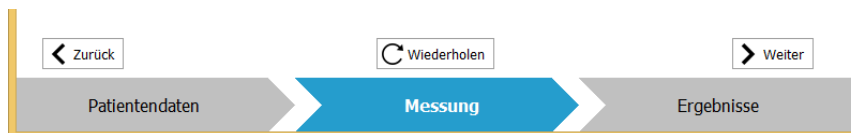
Die Daten können über das Feld „Speichern“ abgespeichert werden.



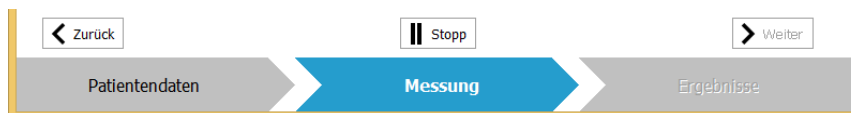
Über den „Zurück“-Button oder durch Klicken auf das Feld „Messung“ können Sie **zurück zur Mess-Oberfläche** gelangen.



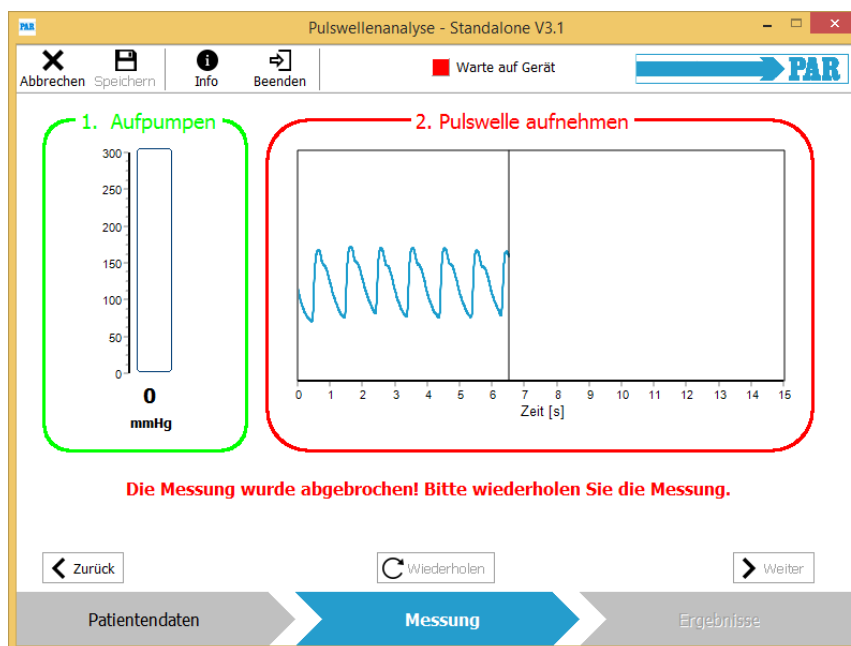
Durch **Drücken des Buttons „Wiederholen“** können Sie bei gleichem Vorgehen beliebig oft **weitere Messungen** durchführen. Eine Zeit von 2 Minuten sollte zwischen zwei Messungen eingehalten werden.



Versuchen Sie bitte einmal, ob Sie die **Messung abbrechen** können.



Folgendes Fenster sollte dann erscheinen:



Damit sind alle erforderlichen Aktionen einmal durch Sie ausgeführt worden und Sie sollten in der Lage sein, die **Fragen im Bogen: „Bewertung der Nutzungsanforderungen“** abschließend zu beantworten.

Vielen Dank für einen ersten Anwendertest unseres Messverfahrens!

10.14.3 Ausgefüllter Bewertungsbogen

Bewertungsbogen
Nutzungsanforderungen**Bewertung der Nutzungsanforderungen**

Praxisstempel

Testperson: Dr. med. Marco ThomasRolle: Facharzt für Allgemeinmedizin

Dr. med. Marco Thomas
 Facharzt für Allgemeinmedizin
 Hausärztliche Versorgung -
 Lohmeyerstraße 13, 10587 Berlin
 Telefon 341 67 43
 72 84107

Kodierung	Frage zur Verifizierung der Nutzeranforderungen	ja	nein	k.A.
N1	Können Sie mit dem Zubehör des Geräts im Zweifel den Oberarmumfang des Patienten bestimmen?			X
N2	Können Sie die korrekte Manschettengröße auswählen?	X		
N3	Können Sie den Befestigungs- und Lösemechanismus der Manschette erkennen und anwenden?	X		
N4	Können Sie die Manschette am linken Arm des Patienten anlegen/abnehmen?	X		
N5	Können Sie das System über die Betätigung des On/Off-Schalters ein-/ausschalten?	X		
N6	Können Sie den Status bzw. die Betriebsbereitschaft des Systems erkennen?	X		
N7	Können Sie eine Gefäßsteifigkeitsmessung in einem Betriebsmodus starten?	X		
N8	Können Sie die Gefäßsteifigkeitsmessung jederzeit abbrechen?	X		
N9	Können Sie die Funktion der einzelnen Knöpfe am System unterscheiden?	X		
N10	Können Sie das Ergebnis der Gefäßsteifigkeitsmessung erkennen (Pulswellengeschwindigkeit PWV, Augmentationsdruck AugP, Augmentationsindex AIx, Biologisches Gefäßalter, zentraler Blutdruck (cBD Sys, cBD Dia)?	X		
N11	Können Sie das Ergebnis der Blutdruckmessung erkennen?	X		
N12	Können Sie das Ergebnis einer Gefäßsteifigkeitsmessung verstehen?	X		
N13	Können Sie das Ergebnis der Blutdruckmessung verstehen?	X		

Kodierung	Frage zur Verifizierung der Nutzeranforderungen	ja	nein	k.A.
N14	Können Sie eine fehlerhafte Funktion des Systems erkennen?	X		
N15	Können Sie die aufgenommenen Daten speichern?	X		
N16	Können Sie die gespeicherten Messergebnisse dem Patienten zuordnen?	X		
N17	Können Sie aus den Messergebnissen eine Diagnose ableiten?	X		
N18	Können Sie aus den Messergebnissen ggf. eine Therapie ableiten?	X		
N19	Können Sie die Reinigungsvorschriften für die Manschette erkennen?	X		
N20	Können Sie die Manschette nach dem Gebrauch reinigen?	X		
N21	Können Sie die Akkus laden?	X		