

Aus der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Reliabilität der Pulsamplituden-Tonometrie bei Patienten mit
Herzinsuffizienz mit erhaltener und reduzierter
Ejektionsfraktion, diabetischer Nephropathie und arterieller
Hypertonie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Fabian Weisrock
aus Mainz

Datum der Promotion: 07.12.2018

Vorwort

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Weisrock F, Fritschka M, Beckmann S, Litmeier S, Wagner J, Tahirovic E, Radenovic S, Zelenak C, Hashemi D, Busjahn A, Krahn T, Pieske B, Dinh W, Düngen H-D. *Reliability of peripheral arterial tonometry in patients with heart failure, diabetic nephropathy and arterial hypertension*. *Vascular Medicine*. 2017;22(4):292-300.

F. Weisrock, M. Fritschka, S. Beckmann, S. Litmeier, J. Wagner, E. Tahirovic, S. Radenovic, C. Zelenak, D. Hashemi, A. Busjahn, T. Krahn, B. Pieske, W. Dinh, H.-D. Düngen. *Reliability of Peripheral Arterial Tonometry for Assessment of Endothelial Function in Patients with Heart Failure with Preserved and Reduced EF, Diabetic Nephropathy and Arterial Hypertension*. *European Journal of Heart Failure*, Volume 19, Issue Supplement S1, May 2017, P2185, DOI: 10.1002/ejhf.833.

F. Weisrock, M. Fritschka, S. Beckmann, S. Litmeier, J. Wagner, E. Tahirovic, S. Radenovic, C. Zelenak, D. Hashemi, A. Busjahn, T. Krahn, B. Pieske, W. Dinh, H.-D. Düngen. *Reliability of Peripheral Arterial Tonometry for Assessment of Endothelial Function in Patients with Heart Failure with Preserved and Reduced EF, Diabetic Nephropathy and Art. Hypertension*. *Clinical Research in Cardiology*, Volume 16, Supplement 1, April 2017, P1418, DOI 10.1007/s00392-017-1105-2.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis.....	8
Zusammenfassung.....	9
Abstract.....	10
1 Einleitung.....	11
1.1 Endotheliale Dysfunktion.....	11
1.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen und Endotheliale Dysfunktion.....	13
1.2.1 Arterielle Hypertonie.....	14
1.2.2 Herzinsuffizienz.....	14
1.2.3 Diabetische Nephropathie.....	15
1.3 Methoden zur Evaluierung der Endothelialen Dysfunktion.....	16
1.3.1 Flussvermittelte Vasodilatation.....	16
1.3.2 Pulsamplituden-Tonometrie.....	17
1.4 Fragestellung.....	20
2 Methoden.....	22
2.1 Studienkonzept.....	22
2.2 Studienpopulation.....	22
2.3 Untersuchungen.....	25
2.4 Statistische Methoden.....	26
2.4.1 Deskriptive Statistik.....	27
2.4.2 Induktive Statistik.....	27
2.4.3 Reliabilitätsanalyse.....	27
3 Ergebnisse.....	29
3.1 Studienpopulation.....	29
3.2 Deskriptive Statistik.....	30
3.3 Reliabilitätsanalysen.....	31
3.3.1 Test-Retest-Reliabilität bei Patienten mit HFpEF.....	32

3.3.2	Test-Retest-Reliabilität bei Patienten mit HF _r EF	33
3.3.3	Test-Retest-Reliabilität bei Patienten mit diabetischer Nephropathie	34
3.3.4	Test-Retest-Reliabilität bei Patienten mit arterieller Hypertonie	35
4	Diskussion	43
4.1	Wesentliche Untersuchungsergebnisse	43
4.2	Endotheliale Dysfunktion und ihre Bedeutung	43
4.3	Vergleich der Pulsamplituden-Tonometrie und flussvermittelten Vasodilatation	44
4.4	Reliabilität	45
4.4.1	Mögliche Ursachen insuffizienter Reliabilität der AHT-Gruppe	46
4.4.2	Mögliche Ursachen der breiten Konfidenzintervalle der ICC	47
4.5	Minimierung von potenziellen Einflussfaktoren	47
4.6	Limitationen	48
4.7	Schlussfolgerung	49
5	Literaturverzeichnis	50
	Eidesstattliche Versicherung	61
	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	62
	Lebenslauf	63
	Publikationsliste	65
	Danksagung	67

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AHT	Arterielle Hypertonie
AI	Augmentationsindex
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Natriuretisches Peptid Typ B
cGMP	zyklisches Guanosin-Monophosphat
CI	Konfidenzintervall (= Confidence Interval)
CV	Variationskoeffizient (= Coefficient of Variation)
DN	Diabetische Nephropathie
E	Maximale Geschwindigkeit des passiven Mitraleinstromprofils
E'	Laterale frühdiastolische Mitralanulus-Geschwindigkeit
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
eNOS	Endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
FMD	Flussvermittelte Vasodilatation
fRHI	Reaktiver-Hyperämie-Index ohne Baseline-Korrektur
GTP	Guanyltriphosphat
HbA1c	Glykohämoglobin A1c
HDL	High Density Lipoprotein
HF	Herzfrequenz
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrfEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient (Intraclass-Correlation-Coefficient)
ICC_CI	Konfidenzintervall des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten
IVS	Interventrikuläre Septumsdicke
k	Anzahl der Untersucher
LAVI	Linksatrialer Volumenindex

LDL	Low Density Lipoprotein
LnRHI	Natürlich logarithmisch-transformierter Reaktiver-Hyperämie-Index
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVMl	Linksventrikulärer Masseindex
mBPA	Mittlere Baseline-Pulsamplitude
MS	Summe der Abweichungsquadrate
MSB	MS zwischen den Probanden
MSE	MS der verbleibenden Zufallsfehler
MSJ	MS zwischen den Untersuchern
n	Anzahl
NO	Stickstoffmonoxid
NTproBNP	N-terminales pro-BNP
NYHA	New York Heart Association
p	Signifikanzwert
PAPsys	Systolischer pulmonalarterieller Druck
PAT	Pulsamplituden-Tonometrie
RHI	Reaktiver-Hyperämie-Index
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
Sb ²	Varianz zwischen den Fällen
SD	Standardabweichung
sGC	Lösliche Guanylyzyklase
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Sw ²	Varianz innerhalb der Fälle
Tab.	Tabelle
TAG	Triacylglycerid
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Schematische Darstellung der endothelialen Zellantwort auf Scherstress und Schädigung	13
Abb. 2:	Schematische Darstellung des PAT-Sensors und des abgeleiteten Signals.....	19
Abb. 3:	Kontinuierliche Aufzeichnung des PAT-Signals mittels EndoPAT	19
Abb. 4:	Flussdiagramm der Zusammensetzung der Studienpopulation	29
Abb. 5:	LnRHI Differenzen und Mittelwerte beider Visiten in Relation	36
Abb. 6:	Test-Retest Rohdaten des natürlich logarithmisch-transformierten Reaktiven-Hyperämie-Index (LnRHI).....	37
Abb. 7:	Gegenüberstellung des natürlich logarithmisch-transformierten Reaktiven-Hyperämie-Index (LnRHI) in Visite 1 und Visite 2.....	38
Abb. 8:	Gegenüberstellung des Reaktiven-Hyperämie-Index (RHI) in Visite 1 und Visite 2	38
Abb. 9:	Gegenüberstellung des Reaktiven-Hyperämie-Index ohne Baseline-Korrektur (fRHI) in Visite 1 und Visite 2	39
Abb. 10:	Gegenüberstellung der mittleren Baseline-Pulsamplitude (mBPA) in Visite 1 und Visite 2	39
Abb. 11:	Gegenüberstellung des Augmentationsindex (AI) in Visite 1 und Visite 2.....	40
Abb. 12:	Gegenüberstellung des Augmentationsindex normalisiert zu einer Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute (AI@75) in Visite 1 und Visite 2.....	40
Abb. 13:	Gegenüberstellung der Herzfrequenz in Visite 1 und Visite 2.....	41
Abb. 14:	Boxplots der jeweiligen PAT-Messungen der einzelnen Gruppen in Bezug zur Tageszeit.....	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Basischarakteristika	30
Tabelle 2: PAT Werte der Gruppe der HFpEF	32
Tabelle 3: PAT Werte der Gruppe der HFrEF.....	33
Tabelle 4: PAT Werte der Gruppe mit diabetischer Nephropathie	34
Tabelle 5: PAT Werte der Gruppe der arteriellen Hypertonie	35

Zusammenfassung

Einleitung

Die endotheliale Dysfunktion spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen und ist ein potentieller Surrogat-Parameter und Interventionsziel. Die Pulsamplituden-Tonometrie (PAT) bietet eine nicht-invasive Möglichkeit für die Messung der endothelialen Dysfunktion. Bislang jedoch fehlen Daten über die Reliabilität der PAT bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, vor allem mit Herzinsuffizienz. Deshalb evaluierten wir die Test-Retest-Reliabilität der PAT und nutzten dafür den natürlich logarithmisch-transformierten Reaktiven-Hyperämie-Index (LnRHI) (1).

Methoden

Unser Kollektiv bestand aus 91 Patienten (Mittelwert des Alters: $65 \pm 9,7$ Jahre, 32 % weiblich), welche in vier Gruppen aufgeteilt wurden: Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) ($n = 25$), Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) ($n = 22$), diabetischer Nephropathie ($n = 21$), und arterieller Hypertonie ohne strukturelle Herzerkrankungen ($n = 23$). Bei allen Patienten wurden zwei separate PAT-Messungen in einem Zeitraum von 4 – 14 Tagen mit einem Median von 7 Tagen durchgeführt (1).

Ergebnisse

Der aus der PAT berechnete LnRHI zeigte sehr gute Reliabilität bei Patienten mit diabetischer Nephropathie (Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) = 0,863) und zufriedenstellende Reliabilität bei Patienten mit HFpEF (ICC = 0,557) und HFrEF (ICC = 0,576). Bei Patienten mit arterieller Hypertonie hingegen zeigte die Reliabilität des LnRHI unzureichende Ergebnisse (ICC = 0,125) (1).

Zusammenfassung

In dieser Studie konnten wir erstmals zeigen, dass die PAT ein reliables Verfahren zur Bestimmung der endothelialen Dysfunktion bei erwachsenen Patienten mit diabetischer Nephropathie, HFpEF oder HFrEF ist. Bei Patienten mit arterieller Hypertonie jedoch konnten wir keine suffiziente Reliabilität messen, was vermutlich einerseits der höheren Herzfrequenzvarianz und andererseits der Tageszeit der jeweiligen Messung zuzuschreiben war. Clinical Trials Number: NCT02299960 (URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02299960>) (1).

Abstract

Introduction

Endothelial dysfunction plays a central role in cardiovascular diseases and is a potential surrogate parameter and target for intervention. The pulse amplitude tonometry (PAT) offers a non-invasive method to assess endothelial dysfunction and is already used in clinical practice and studies. But data about reliability of PAT in various patient populations especially with heart failure are scarce. Therefore, we measured the test-retest-reliability of PAT using the natural logarithmic transformed reactive hyperemia index (LnRHI) as a primary marker for endothelial dysfunction (1).

Methods

We included 91 subjects (mean age: 65 ± 9.7 years, 32 % female) into this study which were grouped by 25 patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), 22 patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), 21 patients with diabetic nephropathy and 23 patients with arterial hypertension without structural changes. We completed two PAT measurements within a period of 4 – 14 days and with a median interval of 7 days (1).

Results

LnRHI derived by PAT showed strong reliability in patients with diabetic nephropathy (intra-class-correlation (ICC) = 0.863) and moderate reliability in patients with both HFpEF (ICC = 0.557) and HFrEF (ICC = 0.576). Solely in subjects with arterial hypertension the reliability was poor (ICC = 0.125) (1).

Conclusion

We demonstrated for the first time, that PAT is a reliable method to evaluate the endothelial dysfunction by assessing the LnRHI in adults with HFrEF, HFpEF or diabetic nephropathy. In subjects with arterial hypertension we could not determine sufficient reliability, probably related to variations in daytime of the measurements and variations in heart rate. Clinical Trials Number: NCT02299960 (URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02299960>) (1).

1 Einleitung

1.1 Endotheliale Dysfunktion

Unter endothelialer Dysfunktion wird eine Fehlfunktion des Endothels verstanden. Es können verschiedenen Störungen auftreten, wie zum Beispiel veränderte Gerinnungs- und Entzündungsreaktionen, beeinträchtigte Gefäßmodulation und Dysregulation des vaskulären Remodelings des Endotheliums (2, 3). Charakterisiert ist diese Fehlfunktion durch reduzierte Vasodilatation, einen zunehmend proinflammatorischen Status und prothrombotische Eigenschaften des Endothels, sowie durch die Proliferation subendothelialer glatter Gefäßmuskulatur (4). Klinische Krankheitsbilder, wie zum Beispiel die arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Erkrankungen sowie Nephropathien als Folge der endothelialen Dysfunktion, sind demnach durch genannte Eigenschaften charakterisiert (5-7).

Bei ungestörter Endothelfunktion kommt es durch verschiedene physikalische (z. B. Scherkräfte) und chemische (z. B. Acetylcholin, Adenosindiphosphat, Bradykinin, Serotonin, Substanz P und Thrombin) Einflüsse auf das Endothel zur Synthese und Freisetzung vasoaktiver Substanzen und somit zur Regulation des Gefäßtonus. Als einer der Hauptmediatoren wird hierbei das gasförmige Signalmolekül Stickstoffmonoxid (NO) angesehen. NO ist einer der wichtigsten Vasoprotektoren, welcher im Endothel durch die endotheliale NO-Synthase (eNOS) mit L-Arginin als Substrat synthetisiert wird (8). Der wichtigste physiologische Stimulus für die eNOS-Genexpression und NO-Produktion ist der Scherstress (9).

Die eNOS ist verantwortlich für den Großteil des produzierten NO (10), welches sich durch freie Diffusion ausbreitet und an allen Gefäßen relaxierend auf die glatte Gefäßmuskulatur und somit vasodilatativ wirkt (11). Dabei kommt es durch NO zur Stimulation der zytosolischen Guanylatzyklase, die wiederum mit Guanosintriphosphat als Substrat zu einem Anstieg des zyklischen Guanosin-Monophosphat (cGMP) in den glatten Muskelzellen der Gefäße führt (Abb. 1). Dies hat eine Relaxation der Gefäßmuskulatur zufolge, was letztlich zu einer Dilatation des Gefäßes führt (10). Diese Vasodilatation wird weiterhin durch die NO-induzierte zytosolische Minderung der Calcium-Konzentration begünstigt (12). Dies stellt, genau wie die NO-Synthese, eine entscheidende Funktion in der Anpassung an den Gefäßtonus und somit der Vasoprotektion dar.

Denn neben vasodilatativen Eigenschaften besitzt NO bei luminaler Freisetzung auch inhibitorische Eigenschaften auf die Leukozytenadhäsion. Auch eine Inhibition der DNA-Synthese, Mitogenese und die Induktion der Proliferation glatter Gefäßmuskulatur konnte nachgewiesen werden (8). Störungen dieser vasoprotektiven Funktionen sind wichtige frühe Pathomechanismen bei vielen kardiovaskulären Erkrankungen. Die ordnungsgemäße endotheliale Funktion ist demnach essentiell für die strukturelle und funktionelle Gefäßintegrität (13).

Risikofaktoren vieler kardiovaskulärer Erkrankungen wie Rauchen, Alter, Dyslipidämien, Glukosetoleranzstörungen oder Diabetes führen allerdings zu vermehrtem oxidativem Stress durch eine gesteigerte Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), vor allem der Superoxide. Diese Superoxide reagieren wiederum rapide mit NO zu Peroxinitriten (Abb. 1). Dadurch wird die NO-Balance zum Nachteil des NO gestört, eNOS verändert seine Enzymologie und die schützende Funktion des NO geht mehr und mehr verloren. Es kommt zur endothelialen Schädigung (8, 14, 15).

Das Endothelium mit seinen circa 10^{14} Zellen besitzt neben der Synthese von NO eine Vielzahl weiterer Aufgaben (8). Jede Schädigung des Endothels bzw. Beeinträchtigung seiner Aufgaben kann somit als Dysfunktion bewertet werden. Doch konnte gezeigt werden, dass eine verminderte NO-Synthese und deren Bioverfügbarkeit einen der relevantesten Einflüsse auf die pathologischen Veränderungen des Endothels hat. Somit stellt dies einen zentralen Faktor in der Pathogenese der endothelialen Dysfunktion und den daraus resultierenden Erkrankungen dar (5, 8). Ferner konnten klinische Studien zeigen, dass die endotheliale Dysfunktion, evaluiert als veränderte Gefäßreaktion auf vasodilatative Reize, klinische und prognostische Bedeutung bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen hat (6, 16-19).

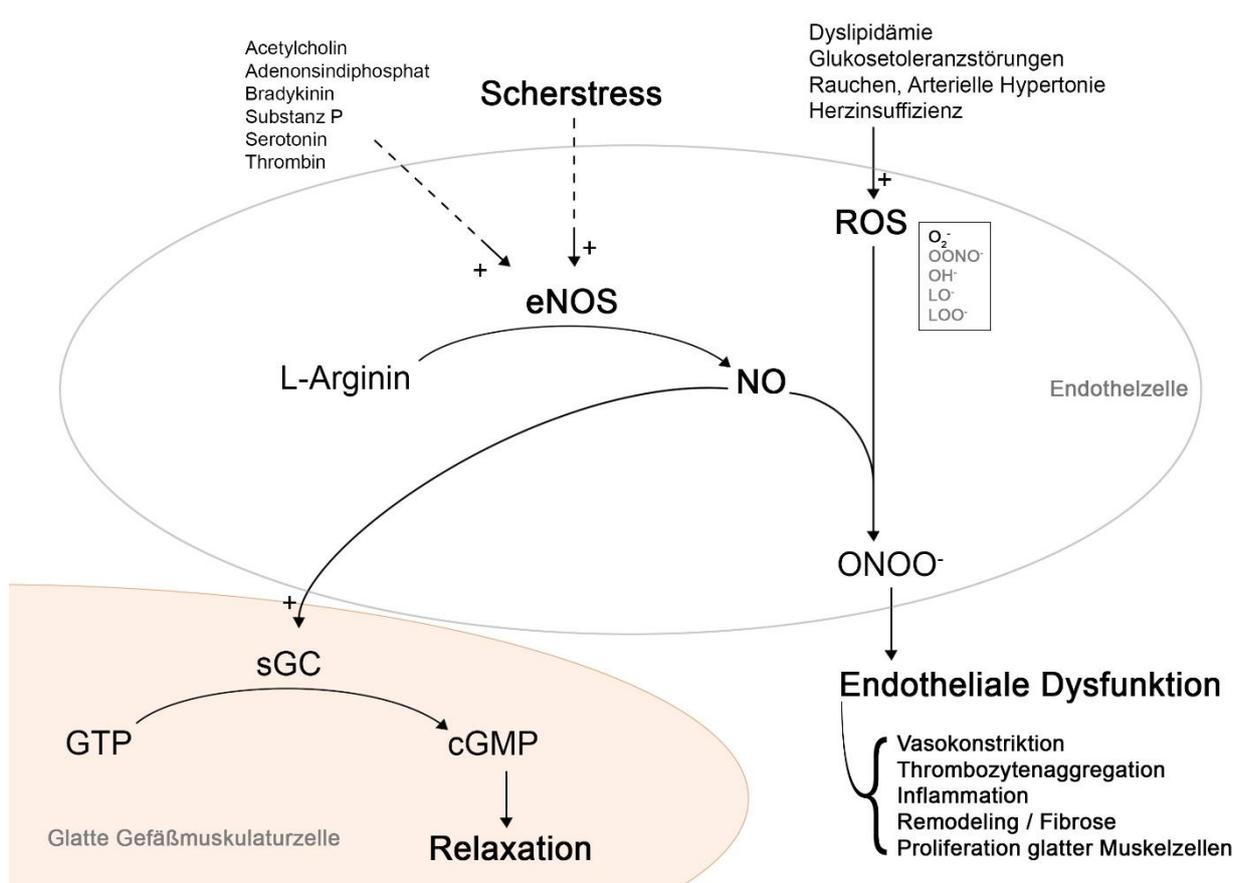


Abb. 1: Schematische Darstellung der endothelialen Zellantwort auf Scherstress und Schädigung. eNOS wird indirekt über Scherstress und weitere Faktoren aktiviert und produziert mit L-Arginin als Substrat Stickstoffmonoxid (NO), welches in Zellen der glatten Gefäßmuskulatur diffundiert. Dort aktiviert NO die lösliche Guanylatzyklase (sGC), welche mit Guanyltriphosphat (GTP) als Substrat zytosolisches Guaninmonophosphat (cGMP) produziert und zu einer Relaxation der Gefäßmuskulatur und letztendlich zu einer Vasodilatation führt. Reaktive Sauerstoffspezies (ROS), v.a. das Superoxid O_2^- können jedoch mit NO zu Peroxynitrit ($ONOO^-$) reagieren, welches zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von NO durch Schädigung der eNOS führt und letztlich in einer endothelialen Dysfunktion endet (20).

1.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen und Endotheliale Dysfunktion

Die endotheliale Dysfunktion steht am Anfang der Pathogenese vieler kardiovaskulärer Erkrankungen und spielt eine der Hauptrollen in deren Progression (8, 21). Auch konnte gezeigt werden, dass die endotheliale Dysfunktion sich die gleichen Risikofaktoren mit vielen kardiovaskulären Erkrankungen teilt (19). Wie weithin bekannt, sind kardiovaskuläre Erkrankungen die führende Ursache für Morbidität und Mortalität in der westlichen Gesellschaft mit stetig steigender Prävalenz (22). Die Früherkennung dieser Krankheiten hat demnach höchsten Stellenwert für die Progression, Behandlung und

Prognose selbiger. Bisherige Daten zeigen, dass die endotheliale Dysfunktion als Marker in der frühen Pathogenese und somit potentiellen Prävention dieser Erkrankungen eine wichtige Rolle spielt.

1.2.1 Arterielle Hypertonie

Arterielle Hypertonie ist mit einer geschätzten Prävalenz von 30 – 45 % eine der häufigsten Erkrankungen in der westlichen Gesellschaft (23) und ein wichtiger Risikofaktor für Herzinsuffizienz und weitere kardiovaskuläre Erkrankungen. Der Verlust der regulierten NO-Synthese, welcher Folge der endothelialen Dysfunktion ist, trägt wesentlich zu der Entstehung der Arteriosklerose und arteriellen Hypertonie bei (20). Die arterielle Hypertension stört wiederum die normale endotheliale Funktion (24) und aktuelle Daten zeigen, dass die endotheliale Dysfunktion und arterielle Hypertension eine komplexe Beziehung zueinander aufweisen und sich gegenseitig verstärken (25).

1.2.2 Herzinsuffizienz

Chronische Herzinsuffizienz ist eine der bedeutendsten Erkrankungen in unserem Gesundheitswesen mit einer Prävalenz von mehr als 23 Millionen weltweit, 1 – 2 % in der westlichen Welt und eine der häufigsten Todesursachen in Europa und Nord-Amerika. Weiterhin bewirkt die Herzinsuffizienz bei Betroffenen oft eine deutliche Reduktion der Lebensqualität (26, 27). Ungefähr die Hälfte aller Herzinsuffizienzpatienten leidet unter einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF). Jedoch ist die Prognose der HFpEF nach der ersten Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz ähnlich schlecht wie die Prognose bei der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) (28). Risikofaktoren der Herzinsuffizienz sind männliches Geschlecht, Bewegungsmangel, Rauchen, Übergewicht, koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie und Diabetes (29). Auch die endotheliale Dysfunktion spielt in der Ätiopathogenese der Herzinsuffizienz eine wesentliche Rolle. So ist eine verminderte ventrikuläre Pumpfunktion, hervorgerufen durch eine reduzierte Myokardperfusion, Folge einer reduzierten endothelabhängigen Vasodilatation der koronaren Arterien (30).

Auch konnte nachgewiesen werden, dass die Bioverfügbarkeit von NO und eNOS zu großen Teilen das linksventrikuläre Remodeling reguliert (30). Des Weiteren verursacht eine verminderte periphere Vasodilatation, bedingt durch die verminderte Bioverfügbarkeit von NO und eNOS als Ausdruck der endothelialen Dysfunktion, einen erhöhten systemischen Gefäßwiderstand. Zusammen mit erhöhter arterieller Steifigkeit bedingt dies eine höhere kardiale Nachlast. Dies wiederum endet in einer höheren kardialen Arbeit mit Verschlimmerung der Symptomatik (30).

In den letzten Jahren konnte wiederholt gezeigt werden, dass endotheliale Dysfunktion ein unabhängiger prognostischer Marker von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit HFpEF sein kann (31) und weiterhin mit zukünftigen herzinsuffizienz-abhängigen Ereignissen von Patienten mit HFrEF assoziiert ist (32).

Eine frühe Identifikation von Risikopatienten hat demnach eine hohe Relevanz und die Messung und Objektivierung der endothelialen Dysfunktion ist ein potentieller prognostischer Marker und Interventionsziel (33, 34).

1.2.3 Diabetische Nephropathie

Die diabetische Nephropathie ist der Hauptgrund für chronische Niereninsuffizienz und betrifft 40 % aller Typ-I- und Typ-II-Diabetiker. Sie geht mit erhöhter Morbidität und Mortalität einher, welche hauptsächlich durch kardiovaskuläre Erkrankungen bedingt werden (35). Wie auch bei kardialen Erkrankungen, spielt die endotheliale Dysfunktion eine der Hauptrollen in der Pathogenese und Progression von renalen Erkrankungen bei Diabetes (36). Studien konnten zeigen, dass auch hier eine frühe Erkennung und Intervention zur Progressionsverhinderung von höchster Bedeutung ist (35).

Sowohl kardiale wie auch renale Erkrankungen haben eine hohe Prävalenz in unserer Gesellschaft. Kardiale Erkrankungen sind häufig assoziiert mit der Verschlechterung der renalen Funktion und vice versa (37). Die Koexistenz beider Erkrankungen ist mit einer signifikanten Erhöhung der Mortalität, Morbidität sowie Komplexität der Behandlung verbunden (38).

Wie oben beschrieben, ist die endotheliale Dysfunktion das früheste klinisch erfassbare Stadium kardiovaskulärer Erkrankungen. Somit stellt die Evaluierung der endothelialen Dysfunktion einen vielversprechenden Ansatz bei der frühen Prävention und Erkennung, wie auch bei der Behandlung und Prognosebeurteilung bei kardiovaskulären

Erkrankungen dar und ist deshalb von hoher klinischer, wissenschaftlicher wie auch gesundheitspolitischer Relevanz.

1.3 Methoden zur Evaluierung der Endothelialen Dysfunktion

Als Marker der endothelialen Dysfunktion wird in der Literatur die Einschränkung der endothelabhängigen Vasodilatation angesehen (39, 40). Wie dargestellt, gibt es verschiedene Ansätze, diese reaktive Vasodilatation zu erklären. Als Hauptfaktor wird jedoch die reduzierte Bioverfügbarkeit von NO verantwortlich gemacht (40).

In der Vergangenheit wurden verschiedenste Methoden entwickelt und etabliert, die die Gefäßreaktion auf vasodilatative Reize messen und so der Evaluierung der endothelialen Dysfunktion dienen.

Solch ein Verfahren ist idealerweise nicht-invasiv, für den Patienten risikoarm und einfach integrierbar in den klinischen Alltag. Neben invasiven Messungen, wie der intrakoronaren oder intrabrachialen Infusion von vasoaktiven Substanzen, die den Goldstandard der endothelialen Funktionsmessung darstellen, gibt es auch nicht-invasive Verfahren, wie die flussvermittelte Vasodilatation (FMD) oder die Pulsamplituden-Tonometrie (PAT), welche im Folgenden ausführlicher dargestellt werden.

1.3.1 Flussvermittelte Vasodilatation

Die von Celermajer et al. (41) 1992 erstmals vorgestellte Technik zur nicht-invasiven Evaluierung der endothelialen Funktion ist heute als FMD bekannt und das am meisten genutzte Verfahren für die nicht-invasive Evaluierung der endothelialen Dysfunktion. Hierfür bedient man sich der Technik des Ultraschalls. Mittels eines Hochfrequenz-Linearschallkopfes wird die Eigenschaft der Arterien (standardisiert die der Arteria brachialis) gemessen, sich an eine reaktive flussvermittelte Hyperämie anzupassen. Die flussvermittelte Hyperämie entsteht dabei durch Beendigung einer meist mehrere Minuten anhaltenden Okklusion der Gefäße des Armes, welche mittels übersystolischem Druck aufgeblasener Blutdruckmanschette erzeugt wird. Diese Anpassung erfolgt als Ausdruck einer Vasodilatation, die als vergrößerter Arterienradius ableitbar und hauptsächlich von der endothelialen NO-Freisetzung abhängig ist (42).

Vergangene Studien konnten zeigen, dass die mittels FMD gemessene periphere endotheliale Funktion mit der Koronararterienendothelfunktion korreliert (43, 44). Obwohl diese Methode relativ einfach erscheint, ist die Anwendung technisch schwierig und bedarf umfangreicher Erfahrung und Übung des Untersuchers sowie genauer Standardisierung (21, 45). Untersuchungsvorbereitung, Bilderfassung mittels Sonographie, Selektion der Körperseite, Position der Blutdruckmanschette und deren Okklusionszeit, sowie korrekte Benutzung der „edge-detection Software“ und die korrekte Interpretation der FMD-Reaktion sind wesentliche Voraussetzungen für eine zuverlässige Messung (39, 46, 47). Um reproduzierbare Ergebnisse zu erlangen, sind diese Erkenntnisse der potentiellen Einflussfaktoren genauestens für die Protokollstandardisierung zu beachten. Studien zeigen, dass die Reproduzierbarkeit der FMD eingeschränkt ist, was vor allem mit den eingesetzten Ultraschallgeräten, der Erfahrung der Untersucher und einer nicht vorhandenen einheitlichen Standardisierung der Untersuchung zusammenhängt (48-50). Dies sind entscheidende limitierende Faktoren der FMD in der klinischen Anwendung und vor allem in der Verwendung in multizentrischen Studien (19, 50).

1.3.2 Pulsamplituden-Tonometrie

Um die endotheliale Funktion nicht-invasiv zu messen und zuletzt genannte Limitationen zu minimieren, wurde das Verfahren der Pulsamplituden-Tonometrie entwickelt (EndoPAT 2000, Itamar Medical Ltd.). Die PAT wurde in der Vergangenheit im Vergleich mit der FMD getestet und zeigte vergleichbare Ergebnisse (49, 51). Die gegenüber der FMD günstigere, einfachere und untersucherunabhängige Pulsamplituden-Tonometrie (19, 51) wird im Folgenden näher dargestellt.

Über zwei speziell entwickelte plethysmographische Sensoren, die an beiden Zeigefingern platziert werden, zeichnet das Gerät endothelvermittelte Änderungen der erfassten Pulswellen auf. Die mit einer aufblasbaren Latexmembran ausgestatteten plethysmographischen Sensoren erfassen kleinste Volumenunterschiede in den Fingern, welche durch Pulswellen bedingt sind (52) (Abb. 2). Die um den Finger liegende, luftgefüllte Latexmembran erzeugt einen konstanten Gegendruck. Schwankungen des Gegendrucks werden durch Pulswellen erzeugt. Mittels Zwischengerät werden diese Schwankungen erfasst und mit Hilfe von Algorithmen in die digitale Pulsamplitude (PAT-

Signal) umgewandelt und aufgezeichnet.

Die endothelvermittelten Änderungen des PAT-Signals werden durch eine provozierte, proximal des Sensors verursachte Hyperämie hervorgerufen. Dazu wird dem Probanden, ähnlich wie bei der FMD, eine Blutdruckmanschette am nicht-dominanten Arm angelegt, um eine künstliche Okklusion zu erzeugen. Nach Beendigung der Okklusion und der dadurch plötzlichen Reperfusion kommt es zu einem Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit und zu einer Zunahme von Scherkräften. Diese wiederum begünstigen die Freisetzung von Stickstoffmonoxid aus dem Endothel. Das NO führt zur Relaxation der glatten Gefäßmuskelzellen und Vasodilatation und somit zu einer Zunahme des PAT-Signals. Die damit verbundenen und von dem Computer aufgezeichneten Signalveränderungen werden automatisch verrechnet (Abb. 3).

Als Ergebnis wird ein PAT-Verhältnis aus der Prä- und Postokklusionsphase des PAT-Signals berechnet. Dieser Wert wird mit dem Kontrollarm der Gegenseite normiert und es erfolgt eine Korrektur zur Baseline-Pulsamplitude. Diese wiederum spiegelt das präokklusive PAT-Signal wider. Am Ende jeder Messung werden folgende Werte von der Software ausgegeben: der Augmentations-Index (AI), der AI normiert auf 75 Herzschläge pro Minute (AI@75) und der Reaktive-Hyperämie-Index (RHI). Letzterer korreliert mit der endothelialen Dysfunktion und kardiovaskulären Risikofaktoren (43, 53). Studien konnten zeigen, dass der AI, der die Steifheit der Gefäße widerspiegelt und somit eine höhere Pulswellengeschwindigkeit bedingt, ein Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse in verschiedenen Populationen darstellt. Erhöhte AI-Werte weisen auf einen größeren Endorganschaden hin (54) und sind assoziiert mit kardiovaskulären Erkrankungen (55). Die Baseline-Pulsamplitude wiederum korreliert direkt mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie erhöhtem systolischem Blutdruck, Übergewicht, Rauchen und dem Cholesterin/HDL-Quotienten (53). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine niedrige Pulsamplitude ein unabhängiger Marker für die Entwicklung einer ischämischen Herzkrankheit ist (56).

Der RHI spiegelt Veränderungen des vaskulären Tonus wider und ist hauptsächlich abhängig von den NO-induzierten endothelialen Effekten (57). Bei der Kalkulation des natürlich logarithmisch-transformierten RHI (LnRHI) wird eine natürliche (monotonische) Log-Transformation genutzt. Resultat ist eine symmetrischere Verteilung, die, im Gegensatz zum RHI, näher an die Normalverteilung herankommt. Weiterhin konnten Hamburg et al. (53) zeigen, dass der LnRHI, verglichen mit den anderen berechneten Parametern, die engste Assoziation zu kardiovaskulären Risikofaktoren aufweist.

Somit stellt der LnRHI den besten Parameter dar, um die mittels PAT gemessene reaktive Hyperämie zu beurteilen. Deshalb dient der LnRHI in dieser Studie als der Hauptparameter zur Beurteilung der endothelialen Dysfunktion. Ein LnRHI Wert von $< 0,51$ wurde als abnorm und außerhalb der normalen Grenzen definiert (58).

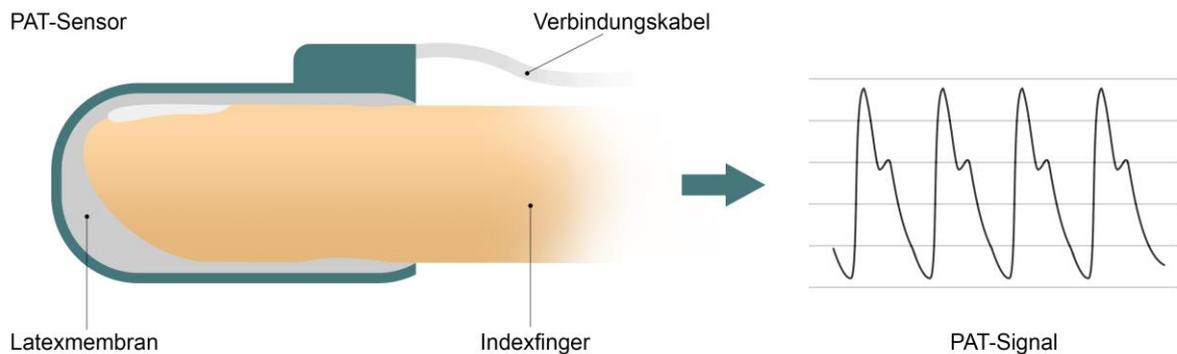


Abb. 2: Schematische Darstellung des PAT-Sensors und des abgeleiteten Signals. Die mit Gegendruck gefüllte Latexmembran innerhalb des Sensors legt sich um den Finger und detektiert somit pulsatile Volumenveränderungen des Indexfingers. Diese werden über ein Verbindungskabel an das Gerät übermittelt und in der Software auf einem Computer als PAT-Signal (entspricht den Pulswellenamplituden) dargestellt.

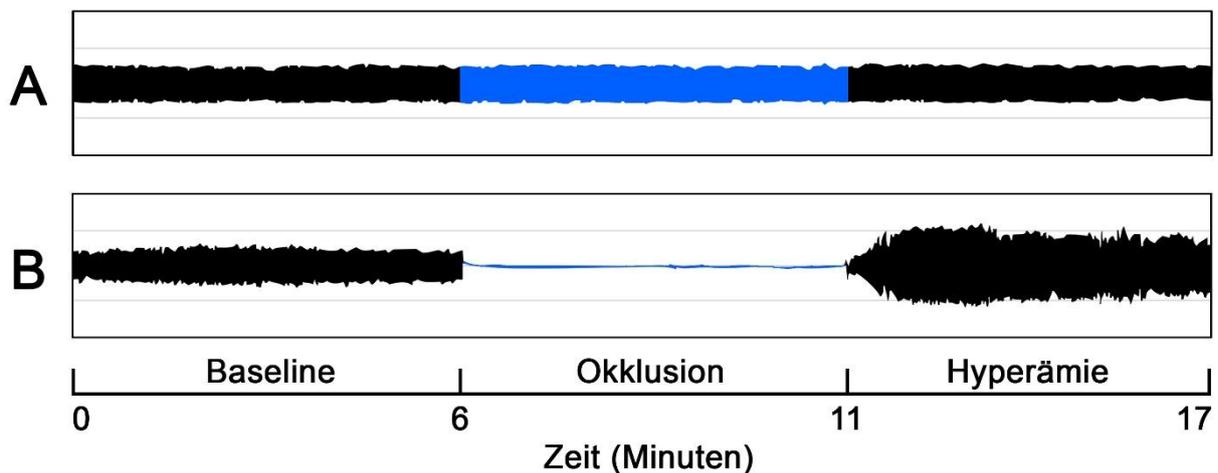


Abb. 3: Kontinuierliche Aufzeichnung des PAT-Signals mittels EndoPAT. Dargestellt sind die PAT-Signale, welche während einer Messung der peripheren Pulsamplitude von beiden Zeigefingern mittels plethysmographischen Sensoren abgeleitet wurden. Der Kontrollarm (A) weist im Gegensatz zu dem okkludierten Arm (B) keine Steigerung der Pulsamplitude während der Postokklusionsphase auf. Hingegen steigt die Pulsamplitude in der Postokklusionsphase des okkludierten Arms als Zeichen einer reaktiven Hyperämie, in Folge einer Vasodilatation der Gefäße, deutlich an. Quelle: in Anlehnung an (59).

1.4 Fragestellung

Die endotheliale Dysfunktion ist eine Fehlfunktion des Endothels und teilt sich viele Risikofaktoren mit kardiovaskulären Erkrankungen. Eine verminderte NO-Synthese des Endothels, hervorgerufen durch schädliche Einflüsse, stellt den zentralen Faktor in der Pathogenese der endothelialen Dysfunktion dar (5, 8). Folge ist eine Anpassungsstörung der Gefäße an vasodilatative Reize, eine zentrale Rolle in der Pathogenese und Progression vieler kardiovaskulärer Erkrankungen (4, 8, 21). So konnte gezeigt werden, dass eine veränderte Gefäßreaktion als Ausdruck der endothelialen Dysfunktion ein Prädiktor für unerwünschte Ereignisse bei vielen kardiovaskulären Erkrankungen ist (52). Demnach ist die klinische Evaluierung und Analyse der endothelialen Funktion sowie ihrer Schweregradeinteilung und Verlaufsbeobachtung, vor allem bei kardiovaskulären Risikopatienten, von hoher Relevanz.

Als Goldstandard der nicht-invasiven Messung der endothelialen Dysfunktion wird heute die FMD angesehen. Jedoch ist diese Methode stark untersucherabhängig und eine strikte Standardisierung fehlt bisher (50). Die digitale PAT ist demgegenüber eine einfach durchzuführende, untersucherunabhängige und kostengünstige Untersuchung. Die endotheliale Dysfunktion und ihre Bedeutung wurde mittels digitaler PAT bei den verschiedensten Krankheiten evaluiert. In ersten Untersuchungen wurde gezeigt, dass es eine Korrelation zwischen niedrigem RHI und zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen (52), kardiovaskulären Risikofaktoren (53), vor allem bei Hochrisikopatienten (17), bei Patienten mit beginnender koronarer Arteriosklerose (43, 60) und bei Patienten mit HFpEF (31, 61) gibt. Bevor jedoch die PAT in klinischen Studien oder im klinischen Alltag angewandt werden kann, ist die Evaluierung der Tag-zu-Tag-Reliabilität und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, speziell bei Risikopatienten, für kardiovaskuläre Erkrankungen essentiell.

Verschiedene Studien konnten bisher hohe Reliabilität der digitalen PAT bei Gesunden (62-65), bei Patienten mit metabolischem Syndrom (66) und bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (60, 67) zeigen. Allerdings sind Daten über die Reliabilität der PAT bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere der Herzinsuffizienz, ungenügend und es bedarf weiterer Informationen über Einflüsse, welche mit der PAT interferieren (1). Demzufolge sind Daten für die reliable Messung der endothelialen Dysfunktion von großer Bedeutung.

Zielsetzung dieser Studie war deshalb, erstmals die Tag-zu-Tag-Reliabilität der digitalen PAT als eine Messung der endothelialen Dysfunktion bei Patienten mit HFpEF, HFrEF, diabetischer Nephropathie und arterieller Hypertonie ohne strukturelle Herzerkrankungen zu analysieren, Patientenkollektive, über die es unzureichende Daten gibt.

2 Methoden

2.1 Studienkonzept

Die Investigator-initiierte, prospektive Studie wurde an der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Das Studienprotokoll sowie Änderungen wurden von der medizinischen Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin geprüft und genehmigt (Antragsnummer: EA1/215/14). Alle Patienten gaben nach Aufklärung durch einen Arzt ihr schriftliches Einverständnis, bevor sie in die Studie eingeschlossen wurden. Alle in dieser Studie durchgeführten Messungen entsprechen der Deklaration von Helsinki und den Leitlinien der guten klinischen sowie wissenschaftlichen Praxis.

2.2 Studienpopulation

Alle in dieser prospektiven Beobachtungsstudie eingeschlossenen 91 Patienten wurden in der kardiologischen Studienambulanz des Charité Campus Virchow-Klinikums im Zeitraum zwischen August 2014 und September 2015 rekrutiert. Es wurden Patienten in die folgenden vier Gruppen eingeschlossen: HFpEF, HFrEF, diabetische Nephropathie und arterielle Hypertonie.

Allgemeine Einschlusskriterien für alle Gruppen waren:

- Alter zwischen 35 und 80 Jahren
- keine Hospitalisierung und Einnahme positiv inotroper Substanzen innerhalb der letzten vier Wochen (ausgenommen der Gruppe der HFrEF)

Allgemeine Ausschlusskriterien waren:

- symptomatische koronare Herzerkrankung mit einer Canadian Cardiovascular Society Klassifikation > II (68)
- geplante oder zurückliegende Koronarintervention in den letzten vier Wochen
- Myokardinfarkt oder Apoplex in den letzten drei Monaten
- relevante Herzklappenerkrankung > II° (69)
- komplexe kongenitale Herzerkrankungen
- bekannte hypertrophe, obstruktive oder infiltrative Kardiomyopathie
- aktive Myokarditis

- signifikante Lungenerkrankungen oder höhergradige Herzrhythmusstörungen nach Ermessen des Prüfarztes
- geplante Änderungen in der Medikation während der Durchführung der Studie
- Zustand nach Herztransplantation
- Implantation eines CRTs in den letzten drei Monaten vor der Screening-Visite
- ICD oder Herzschrittmacherimplantation innerhalb der letzten vier Wochen
- unkontrollierte Hypertension mit systolischen Werten > 180 mmHg oder diastolischen Werten > 95 mmHg
- Anämie mit einem Hämoglobinwert von < 10 mg/dl
- bekannte maligne Erkrankungen oder Erkrankungen mit einer Lebenserwartung von unter einem Jahr
- unbehandelte Schilddrüsenerkrankung
- Teilnahme an einem Rehabilitationsprogramm

Alle 91 eingeschlossenen Patienten wurden je einer der folgenden vier Gruppen zugeteilt.

25 Patienten wurden in die Gruppe der HFpEF rekrutiert. Als Einschlusskriterien galten:

- Sinusrhythmus
- Durchführbarkeit einer ergometrischen Belastungsuntersuchung
- symptomatische Herzinsuffizienz klassifiziert nach der New York Heart Assoziation (NYHA) I – III mindestens drei Monate vor Einschluss
- echokardiographische Parameter basierend auf den Kriterien nach Paulus et al. (70) mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von > 50 % und
 - Hospitalisation mit der Diagnose Herzinsuffizienz innerhalb der letzten zwölf Monate und maximale Geschwindigkeit des passiven Mitraleinstromprofils / laterale frühdiastolische Mitralanulus-Geschwindigkeit (E/E') > 8 oder $E' < 8$ cm/s (medialer Mitralanulus)
 oder
 - BNP ≥ 100 pg/ml oder NT-proBNP ≥ 300 pg/ml innerhalb der vorausgegangenen sechs Monate
 oder
 - Linksatrialer Volumenindex (LAVI) > 28 ml/m² und $E/E' > 8$ oder $E' < 8$ cm/s (medialer Mitralanulus)
 oder
 - PAPsys > 40 mmHg und $E/E' > 8$ oder $E' < 8$ cm/s (medialer Mitralanulus)

Als Ausschlusskriterien für diese Gruppe galten:

- signifikant veränderter kardiopulmonaler Status zwischen den Visiten
- kardiopulmonal instabiler Status innerhalb der letzten vier Wochen

22 Patienten wurden in die Gruppe der HFrEF rekrutiert, basierend auf einer ischämischen oder nicht-ischämischen Genese. Einschlusskriterien waren:

- Ejektionsfraktion $\leq 45\%$
- NYHA-Klassifikation I – III
- optimierte, leitliniengerechte Therapie der HFrEF vor Einschluss

Als Ausschlusskriterien galten:

- Hospitalisierung oder intravenöse Behandlung mit Inotropika oder Diuretika innerhalb der letzten sieben Tage vor der Screening-Visite

In die dritte Gruppe wurden 21 Teilnehmer mit diabetischer Nephropathie und einem Diabetes mellitus Typ II unter medikamentöser Therapie eingeschlossen.

Einschlusskriterien waren:

- diagnostizierte diabetische Nephropathie
oder
- glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 90 ml/min/1,73 m² (CKD-EPI) (71) und eine Makroalbuminurie (Urinalbumin/-kreatinin-Verhältnis > 300 mg/g Kreatinin) oder eine Mikroalbuminurie (Urinalbumin/-kreatinin-Verhältnis < 300 mg/g Kreatinin).

Es galten die allgemeinen Ausschlusskriterien.

In die letzte Gruppe wurden 23 Teilnehmer mit einer seit mindestens sechs Monaten diagnostizierten arteriellen Hypertonie und ohne Hinweis auf das Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung (klinisch sowie echokardiographisch) eingeschlossen.

Weitere Einschlusskriterien waren:

- keine Medikationsänderung in den letzten vier Wochen vor Studieneinschluss
- systolischer Blutdruck < 140 mmHg während der Screening-Visite

Als Ausschlusskriterien galten:

- sekundäre Hypertonie
- interventrikuläre Septumdicke (IVS) von ≥ 13 mm oder ein LAVI ≥ 25 ml/kg/m²
- Erkennung einer strukturellen Herzerkrankung während der Screening-Visite
- systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg während der Screening-Visite

2.3 Untersuchungen

Bei allen Patienten wurden zwei separate PAT-Messungen innerhalb von 4 bis 14 Tagen mit einem Mittelwert von 7 Tagen (25. / 75. Perzentile: 7,0 / 9,0) zwischen den Messungen durchgeführt. Die Messungen sollten nach Möglichkeit vormittags durchgeführt werden. Alle Teilnehmer wurden angewiesen, zum Messzeitpunkt nüchtern zu sein und am selbigen Tag weder Tabak noch Koffein vor der Messung zu konsumieren. Die individuelle Medikation sollte wie gewohnt eingenommen werden, Ausnahme stellten Nitratre dar, welche am Tag der Visite pausiert werden mussten. Der Blutdruck wurde mittels eines digitalen Blutdruckmessgerätes (OMRON M6 comfort, Omron, Japan) am dominanten Arm gemessen und die Werte in die EndoPATTM-Software (Version 3.5.4) zusammen mit Körpergröße, Körpergewicht und Alter eingetragen. Nach Empfehlung des Herstellers lagen alle Probanden ruhig für mindestens fünf Minuten vor Messbeginn in dem jeweiligen wohltemperierten, abgedunkelten Untersuchungsraum. Beide Arme wurden auf die vom Hersteller zur Verfügung gestellten Armlehnen platziert, um muskuläre Aktivitäten der oberen Extremitäten während der Messung zu minimieren. Die plethysmographischen Fingersensoren wurden an beiden Zeigefingern, und die Okklusionsmanschette am nicht-dominanten Arm angebracht.

Das von den Fingersensoren abgeleitete Signal, welches die arteriellen pulsatilen Volumenänderungen und so die periphere reaktive Vasodilatation als Maß der endothelialen Dysfunktion misst, wurde bis zur Stabilisierung, jedoch für maximal fünf Minuten, kontrolliert. Nach Beginn der Messung und einer sechsminütigen Aufzeichnung des Baseline-Signals (Präokklusionszeit, siehe Abb. 3) wurde die Okklusionsmanschette auf minimal 200 mmHg und maximal 300 mmHg aufgepumpt, jedoch mindestens 100 mmHg über dem davor gemessenen systolischen Blutdruckwert, jeweils abhängig von dem aufgezeichneten Signal. Nach fünfminütiger Okklusion (Okklusionszeit) des nicht-dominanten Arms wurde die Okklusionsmanschette rasch geöffnet und das Signal

für weitere sechs Minuten aufgezeichnet (Postokklusionszeit siehe Abb. 3). Als Ergebnis jeder Messung berechnete die Software Werte der endothelialen Dysfunktion (RHI, LnRHI, fRHI), arteriellen Steifigkeit (AI, AI@75) und anhand der Pulswellenamplitude jeweils die mittlere Baseline-Pulsamplitude (mBPA) für jeden Arm. Alle berechneten Werte wurden mittels implementierter Exportfunktion der EndoPAT-Software in eine Tabellenkalkulations-Datei (Microsoft Excel) exportiert.

Der Augmentationsindex wurde mittels Pulswellenanalyse des Baseline-PAT-Signals berechnet. Hierfür identifizierte die Software den systolischen Spitzenwert ($P1$) und den Spitzenwert der reflektierten Druckwelle ($P2$) mehrerer gemittelter Pulswellen. Diese zwei Werte wurden in die Formel $(P2-P1) / P1$ eingesetzt (AI) und auf 75 Herzschläge pro Minute normiert (AI@75) (58).

Der RHI wurde wie folgt berechnet: Die Differenz zwischen dem PAT-Präokklusions- und Postokklusionssignal des hyperämischen Fingers wurde im Bezug zum Baseline-Vasotonus korrigiert (72) und durch den korrespondierenden PAT-Ratio der Gegenseite (Kontrollarm) dividiert (53). Daraus ergibt sich folgende Formel: $(X_{hz} / X_{hb}) / (X_{cz} / X_{cb})$

Dabei repräsentiert X die Pulsamplitude, h kennzeichnet den hyperämischen Finger, z das Zeitintervall, b die Baseline und c kennzeichnet den Kontrollfinger (53).

Da der RHI eine verzerrte Verteilung aufweist, wurde dieser in seinen natürlichen Logarithmus (LnRHI) transformiert um näher an die Normalverteilung heranzukommen: $\text{LnRHI} = \ln[(X_{hz} / X_{hb}) / (X_{cz} / X_{cb})]$ (53).

Weiterhin verwendeten wir den fRHI, welcher dem RHI gleicht, jedoch keine Korrektur zum Baseline-Vasotonus aufweist und in einer anderen Studie stärkere Korrelation für das kardiovaskuläre Ereignisrisiko zeigte (53). Alle von der Software ausgegebenen Daten wurden pseudonymisiert und an den Hersteller zur Qualitätskontrolle übermittelt. Dieser teilte alle Messungen in drei Kategorien ein: Messungen mit „guter“, „moderater“ und „schlechter Qualität“. Probanden, bei denen eine Messung mit „schlechter“ Qualität bewertet wurde, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

2.4 Statistische Methoden

Die statistischen Analysen wurden mit der Software R V 3.3.1 (73) sowie mit SPSS Version 25.0 – Statistical Package for Social Science, IBM® (74) durchgeführt und von einem Statistiker (Dr. A. Busjahn) geprüft.

2.4.1 Deskriptive Statistik

Als erstes wurden die Ergebnisse mit Methoden der deskriptiven Statistik ausgewertet und Mittelwerte, Standardabweichungen sowie Medianwerte aus den erhobenen Daten berechnet (Tab. 1). Die Daten wurden mittels Kolmogorov–Smirnov-Test auf das Vorliegen einer Normalverteilung getestet. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. In die Entscheidung wurden weiterhin visuelle Auswertungen der Verteilungsplots sowie Erfahrungen zur Verteilung bestimmter Parameter in größeren Stichproben einbezogen.

2.4.2 Induktive Statistik

Kontinuierliche Variablen mit Normalverteilung sind als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Alle anderen kontinuierlichen Variablen sind als Median und 25. / 75. Perzentile zusammengefasst. Gruppenunterschiede wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) berechnet. Post-hoc Vergleiche zwischen allen Gruppen wurden mittels t-Tests berechnet und p-Werte mittels der „False Discovery Rate“ Methode angepasst.

2.4.3 Reliabilitätsanalyse

Um eine Aussage bezüglich der Reliabilität der PAT-Messungen treffen zu können, wurde die Übereinstimmung beider PAT-Messungen, die Interrater-Reliabilität, berechnet. Hierzu wurden die Ergebnisse von Visite 1 mit denen der Visite 2 verglichen. Die Reliabilität wurde mittels einer Intra-Klassen-Korrelationsanalyse getestet. Dabei wurden die beiden Messwiederholungen als zufällige Effekte betrachtet und eine „Two-Way Random“ ANOVA berechnet (Intra-Klassen-Korrelation Typ II nach Shrout und Fleiss) (75).

Die Intra-Klassen-Korrelation bzw. der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) ist ein statistisches Maß für die Analyse der Übereinstimmungsreliabilität und reicht von -1 bis zu einem Wert von 1. Hierbei entspricht der Wert 1 einer vollkommenen Übereinstimmung, ein Wert von 0 entspricht der erwarteten zufälligen Übereinstimmung und Werte im negativen Bereich stehen für Übereinstimmungen, welche geringer als die erwartete zufällige Übereinstimmung sind, wenn beispielsweise das Ergebnis bewusst negativ

beeinflusst wurde.

Für die Reliabilitätsanalysen orientierten wir uns an der Skala zur Interpretation der Kappa-Werte von Landis und Koch (76) und werteten Korrelationen von 0 – 0,2 als schlecht, 0,21 – 0,4 als gering, 0,41 – 0,6 als moderat, 0,61 – 0,8 als gut und 0,81 – 1,0 als sehr gut.

Die Populationsgröße wurde mittels R. kalkuliert und berechnet. Die nötige minimale Populationsgröße basiert auf den erwarteten Intra-Klassen-Korrelationen von $\rho_1 = 0,8$ und $\rho_0 = 0,5$ als minimale Intra-Klassen-Korrelation der klinischen Relevanz.

Die Test-Retest-Reliabilität wurde mit der Intra-Klassen-Korrelation Typ II (“Single Random Raters”) berechnet nach:

$$(MSB - MSE) / (MSB + (k - 1) * MSE + k * (MSJ - MSE) / n) \quad Sb^2 - Sw^2 / Sb^2 + Sw^2$$

Dabei wurde die Summe der Abweichungsquadrate (*MS*) zwischen den Probanden (*MSB*), zwischen den Untersuchern (*MSJ*) sowie den verbleibenden Zufallsfehlern (*MSE*) berechnet. *Sw*² steht für die Varianz innerhalb der Fälle und *Sb*² für die Varianz zwischen den Fällen, *k* steht für die Anzahl der Untersucher und *n* für die Anzahl der Probanden.

Die berechneten Daten wurden graphisch als Streudiagramme für Visite 1 gegenüber Visite 2 dargestellt. Dabei wurde die nicht-parametrische Regressionsmethode „loess“ (locally weighted scatterplot smoothing) verwendet (77).

Weiterhin wurde ein Bland-Altman-Plot generiert, welcher die Relation der Differenzen der jeweiligen Messungen zwischen Visite 1 und Visite 2 und den Mittelwerten der Visite 1 und Visite 2 darstellt. Das 95-prozentige Konfidenzintervall (CI) des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC_CI) wurde nach der Methode nach Shrout und Fleiss (75) berechnet.

Der Bias ist als Mittelwert (Visite 2 - Visite 1) kalkuliert und das Übereinstimmungsmaß (limit of agreement) ist berechnet als $Bias \pm 1,96 * SD (Visite 2 - Visite 1)$.

Die mittlere Variabilität ist dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung der absoluten Differenzen zwischen Visite 1 und Visite 2. Für eine bessere Vergleichbarkeit der Variabilitäten wurden Variationskoeffizienten errechnet, basierend auf den absoluten Differenzen. Der Variationskoeffizient (CV) wurde berechnet als $Standardabweichung / Mittelwert * 100$ und ist in Prozenten dargestellt. Variablen wurden auf Normalität getestet und, wenn geeignet, transformiert. Der mBPA wurde wie folgt berechnet:

$$mBPA = (mBPA \text{ des okkludierten Arms} + mBPA \text{ des Kontrollarms}) / 2$$

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Wir screenen 171 potentiell geeignete Patienten für unsere Studie, von denen 70 Patienten die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Somit wurden 101 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen jedoch zehn im Laufe der Studie ausgeschlossen werden mussten. Dies lag an folgenden Gründen: Bewertung der PAT-Signalqualität des Herstellers als „schlecht“ (n = 3), misslungene oder unvollständige PAT-Datenerhebung aufgrund eines Computer-Fehlers oder inkompletter PAT-Messung (n = 4), nicht vorhandene PAT-Dateien (n = 2) und Überschreitung des maximalen Zeitintervalls von > 14 Tagen zwischen den Visiten (n = 1). Somit konnten 91 verbliebene Probanden in die Studie eingeschlossen werden und erhielten je eine PAT-Messung in Visite 1 und Visite 2. Die von der Software kalkulierten Ergebnisse wurden, wie in den Methoden dargestellt, analysiert und berechnet.

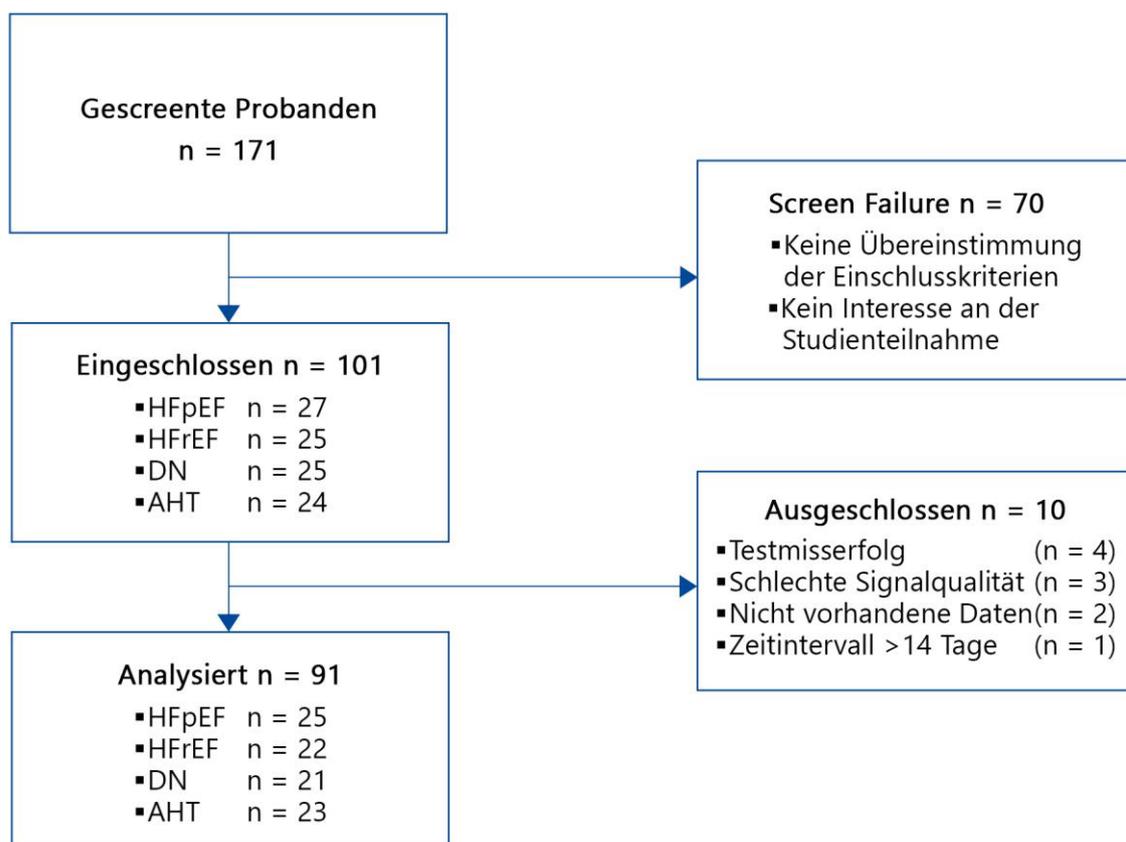


Abb. 4: Flussdiagramm der Zusammensetzung der Studienpopulation.

3.2 Deskriptive Statistik

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden die Basischarakteristika, Medikation sowie Laborparameter aller Patienten bei der Voruntersuchung bestimmt und diese nach der jeweiligen Gruppenzugehörigkeit und Haupterkrankung gruppiert (Tabelle 1).

Tabelle 1: Basischarakteristika

Parameter	Alle (n=91)	HFpEF (n=25)	HFrEF (n=22)	DN (n=21)	AHT (n=23)	p	
Alter (Jahre)	65 ± 10	69 ± 8	61 ± 11	70 ± 8	59 ± 7	0,001	
Weiblich	29 (32%)	11 (44%)	5 (23%)	3 (14%)	10 (43%)	0,073	
BMI (kg/m ²)	29,2 ± 4,9	28,2 ± 4,3	28,6 ± 3,9	31,1 ± 4,3	29,2 ± 6,5	0,196	
HF (min ⁻¹)	68 ± 10	68 ± 11	68 ± 8	69 ± 11	67 ± 10	0,937	
RR _{sys} (mmHg)	134 ± 19	135 ± 22	128 ± 23	142 ± 20	133 ± 8	0,122	
RR _{dia} (mmHg)	81 ± 11	78 ± 10	79 ± 13	81 ± 12	86 ± 8	0,045	
NYHA	I	13 (14%)	6 (24%)	5 (23%)	2 (10%)	0 (0%)	0,001
	II	35 (38%)	15 (60%)	12 (55%)	8 (38%)	0 (0%)	
	III	15 (16%)	4 (16%)	5 (23%)	6 (29%)	0 (0%)	
Raucher	14 (15%)	2 (8%)	7 (32%)	4 (19%)	1 (4%)	0,039	
ACE-Inhibitor	46 (51%)	12 (48%)	13 (59%)	13 (62%)	8 (35%)	0,262	
ASS	38 (42%)	9 (36%)	13 (59%)	13 (62%)	3 (13%)	0,002	
Beta-Blocker	61 (67%)	19 (76%)	21 (95%)	15 (71%)	6 (26%)	0,001	
Calcium-Inhibitor	21 (23%)	7 (28%)	2 (9%)	8 (38%)	4 (17%)	0,120	
Statine	45 (49%)	12 (48%)	13 (59%)	17 (81%)	3 (13%)	0,001	
Orale Antidiabetika	29 (32%)	7 (28%)	2 (9%)	17 (81%)	3 (13%)	0,001	
Diuretika	47 (52%)	11 (44%)	15 (68%)	15 (71%)	6 (26%)	0,006	
LVEF (%)	53 ± 12	58 ± 5	36 ± 8	53 ± 11	62 ± 6	0,001	
LAVI (ml/m ²)	29,9 ± 11,1	35 ± 9	33 ± 13	29,5 ± 10,9	21,7 ± 4,3	0,001	
LVMI (g/m ²)	104 ± 30	92 ± 27	125 ± 32	114 ± 23	87 ± 22	0,001	
E/E'	12,8 ± 5,1	13,3 ± 5,8	14,6 ± 4,6	12,8 ± 6,2	10,6 ± 2,5	0,055	
Hämoglobin (g/dl)	14,3 ± 1,5	13,8 ± 1,4	14,5 ± 1,7	14,0 ± 1,5	14,8 ± 1,5	0,123	
eGFR (ml/min)	74 ± 19	76 ± 15	77 ± 19	55 ± 19	85 ± 10	0,001	
Kreatinin (mg/dl)	0,930 (0,76/1,16)	0,830 (0,75/1,12)	0,900 (0,76/1,04)	1,200 (1,05/1,5)	0,850 (0,61/0,98)	0,001	
Harnsäure (mg/dl)	6,1 ± 1,5	5,7 ± 1,2	6,4 ± 1,7	6,5 ± 1,6	5,7 ± 1,3	0,125	
HbA1c (%)	5,9 (5,5/6,7)	5,9 (5,6/6,2)	5,7 (5,5/6,1)	7,1 (6,5/7,7)	5,4 (5,3/5,9)	0,001	

Parameter	Alle (n=91)	HFpEF (n=25)	HFrEF (n=22)	DN (n=21)	AHT (n=23)	p
HDL (mg/dl)	52,0 (41,2/65,8)	60,0 (45/68)	50,5 (44/62)	41,0 (31/51)	57,0 (51/73)	0,003
LDL (mg/dl)	113 ± 42	101 ± 43	111 ± 35	104 ± 52	134 ± 28	0,025
Cholesterol (mg/dl)	183 ± 50	175 ± 44	172 ± 38	176 ± 54	206 ± 55	0,065
TAG (mg/dl)	137 (91/201)	122 (91/175)	125 (71/194)	187 (123/330)	130 (101/173)	0,046
NTproBNP (pg/ml)	167 (73/354)	266 (87/358)	320 (208/1304)	248 (129/476)	63 (43/96)	0,001
TSH (µIU/ml)	1 (0,65/1,76)	0,89 (0,72/1,17)	0,8 (0,45/1,37)	1,15 (0,62/2,25)	1,42 (0,87/2,11)	0,101

Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung, Median (25. bis 75. Perzentilenbereich), oder Anzahl (n in %). Der p-Wert spiegelt die Varianzanalyse wieder. HF = Herzfrequenz (Schläge pro Minute); HFpEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; DN = diabetische Nephropathie; AHT = arterielle Hypertonie; BMI = Body-Mass-Index; RR_{sys} = systolischer Blutdruck; RR_{dia} = diastolischer Blutdruck; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LAVI = linksatrialer Volumenindex; LVMI = linksventrikulärer Masse-Index; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; E/E' = Verhältnis zwischen der maximalen Geschwindigkeit des passiven Mitraleinstromprofils (E) und der lateralen frühdiastolischen Mitralanulusgeschwindigkeit (E'); HbA1c = Glykohämoglobin A1c; HDL = high density lipoprotein; LDL = low density lipoprotein; TAG = Triacylglyceride; NTproBNP = N-terminales pro-BNP; TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon.

3.3 Reliabilitätsanalysen

Der mittlere LnRHI aller PAT-Messungen, unser Hauptparameter, betrug $0,62 \pm 0,29$ in Visite 1 und $0,61 \pm 0,25$ in Visite 2 und zeigte somit keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,456$) in den jeweiligen Visiten. Der Median des Zeitabstandes zwischen den beiden Messungen betrug sieben Tage, die PAT-Messungen wurden im Mittel um 11:32 Uhr durchgeführt. Korrelationen zwischen den jeweiligen Messungen in Visite 1 und Visite 2 waren in ihrer Aussagekraft bezüglich der Reliabilität (LnRHI-ICC 0,557 bis 0,863, AI@75-ICC 0,548 bis 0,879) moderat bis sehr gut mit Ausnahme der Messungen bei Patienten der arteriellen Hypertonie-Gruppe, welche eine schlechte Reliabilität zeigten (LnRHI-ICC = 0,125, AI@75-ICC = 0,144).

In den folgenden Tabellen 2 – 5 werden die Ergebnisse der Reliabilitätsanalyse der jeweiligen getesteten Patientengruppen detailliert dargestellt. Es werden jeweils die Mittelwerte der einzelnen analysierten Parameter in Visite 1 und Visite 2, wie auch der

mittlere Variationskoeffizient und der Intraklassen-Korrelationskoeffizient sowie dessen Konfidenzintervall angegeben.

3.3.1 Test-Retest-Reliabilität bei Patienten mit HFpEF

In der Gruppe HFpEF lag der mittlere Variationskoeffizient unseres Hauptparameters des LnRHI bei 84 % und moderate Reliabilität konnte für die Werte LnRHI (ICC = 0,55) und RHI (ICC = 0,512) gezeigt werden. Gute Reliabilität hingegen zeigte der fRHI, hier lag der ICC bei 0,67 und sehr gute Reliabilität wiesen die Parameter mBPA mit einem ICC von 0,875, AI und AI@75 mit jeweils einem ICC von 0,882 und 0,879 auf.

Tabelle 2: PAT Werte der Gruppe der HFpEF

Wert	Visite 1 (MW±SD)	Visite 2 (MW±SD)	Mittlerer CV (%)	ICC	ICC_CI
LnRHI	0,68 ± 0,283	0,67 ± 0,237	84	0,557	0,21..0,78
RHI	1,95 ± 0,66	1,9 ± 0,55	117	0,512	0,15..0,75
fRHI	0,38 ± 0,41	0,35 ± 0,37	75	0,677	0,39..0,84
mBPA	934 ± 517	953 ± 608	76	0,875	0,74..0,94
AI	21,5 ± 22,9	19,8 ± 23,3	73	0,882	0,75..0,95
AI@75	14,5 ± 21,4	12,4 ± 22,4	72	0,879	0,75..0,94
HF (min ⁻¹)	64 ± 9,6	63 ± 6,7	78	0,647	0,35..0,83
RRsys	130 ± 21	137 ± 15	-	-	-
RRdia	76 ± 10	79 ± 11	-	-	-

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; CV = Variationskoeffizient; ICC = Intraklassen-Korrelationskoeffizient; ICC_CI = Konfidenzintervall des Intralassen-Korrelationskoeffizienten; RHI = Reaktiver-Hyperämie-Index; LnRHI = natürlich logarithmisch-transformierter RHI; fRHI = PAT-Verhältnis ohne Korrektur zur Baseline-Pulsamplitude; mBPA = mittlere Baseline-Pulsamplitude; AI = Augmentationsindex; AI@75 = AI normiert auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute; HF = Herzfrequenz; RR = Blutdruck in mmHg.

3.3.2 Test-Retest-Reliabilität bei Patienten mit HFrEF

Bei Patienten mit HFrEF konnten wir einen CV des LnRHI von 112 % messen und moderate Reliabilität für den LnRHI (ICC = 0,576), RHI (ICC = 0,574) und die mBPA (ICC = 0,548) nachweisen. Gute Reliabilität hingegen zeigten die Parameter fRHI (ICC = 0,620,) AI (ICC = 0,676) und AI@75 (ICC = 0,619). Alle Einzelwerte sind in folgender Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: PAT Werte der Gruppe der HFrEF

Wert	Visite 1 (MW±SD)	Visite 2 (MW±SD)	Mittlerer CV (%)	ICC	ICC_CI
LnRHI	0,69 ± 0,32	0,57 ± 0,29	112	0,576	0,22..0,8
RHI	2,00 ± 0,72	1,74 ± 0,52	121	0,574	0,21..0,8
fRHI	0,46 ± 0,51	0,27 ± 0,42	120	0,620	0,27..0,82
mBPA	727 ± 446	857 ± 420	125	0,548	0,19..0,78
AI	12,5 ± 23,7	12,3 ± 17,4	105	0,676	0,36..0,85
AI@75	4,8 ± 21,9	5,5 ± 15,9	111	0,619	0,27..0,82
HF (min ⁻¹)	63 ± 10	64 ± 9	45	0,918	0,81..0,97
RRsys	126 ± 26	123 ± 19	-	-	-
RRdia	78 ± 14	78 ± 11	-	-	-

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; CV = Variationskoeffizient; ICC = Intraklassen-Korrelationskoeffizient; ICC_CI = Konfidenzintervall des Intralassen-Korrelationskoeffizienten; RHI = Reaktiver-Hyperämie-Index; LnRHI = natürlich logarithmisch-transformierter RHI; fRHI = PAT-Verhältnis ohne Korrektur zur Baseline-Pulsamplitude; mBPA = mittlere Baseline-Pulsamplitude; AI = Augmentationsindex; AI@75 = AI normiert auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute; HF = Herzfrequenz; RR = Blutdruck in mmHg.

3.3.3 Test-Retest-Reliabilität bei Patienten mit diabetischer Nephropathie

In der Gruppe der Patienten mit diabetischer Nephropathie lag der CV des LnRHI bei 52 % und es konnte sehr gute Reliabilität der Werte LnRHI (ICC = 0,863), RHI (ICC = 0,859), fRHI (ICC = 0,837) und mBPA (ICC = 0,855) gezeigt werden. Für AI und AI@75 betrug der ICC jeweils 0,548 und zeigte somit moderate Reliabilität.

Tabelle 4: PAT Werte der Gruppe mit diabetischer Nephropathie

Wert	Visite 1 (MW±SD)	Visite 2 (MW±SD)	Mittlerer CV (%)	ICC	ICC_CI
LnRHI	0,53 ± 0,26	0,56 ± 0,28	52	0,863	0,7..0,94
RHI	1,66 ± 0,48	1,72 ± 0,61	61	0,859	0,69..0,94
fRHI	0,209 ± 0,314	0,22 ± 0,43	60	0,837	0,64..0,93
mBPA	961 ± 486	932 ± 507	63	0,855	0,68..0,94
AI	19,3 ± 14,1	16,6 ± 15,9	99	0,548	0,17..0,79
AI@75	13,7 ± 14,5	11,5 ± 15,4	101	0,548	0,16..0,79
HF (min ⁻¹)	66 ± 10	67 ± 9	48	0,895	0,76..0,96
RRsys	144 ± 19	139 ± 17	-	-	-
RRdia	82 ± 12	80 ± 11	-	-	-

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; CV = Variationskoeffizient; ICC = Intraklassen-Korrelationskoeffizient; ICC_CI = Konfidenzintervall des Intralassen-Korrelationskoeffizienten; RHI = Reaktiver-Hyperämie-Index; LnRHI = natürlich logarithmisch-transformierter RHI; fRHI = PAT-Verhältnis ohne Korrektur zur Baseline-Pulsamplitude; mBPA = mittlere Baseline-Pulsamplitude; AI = Augmentationsindex; AI@75 = AI normiert auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute; HF = Herzfrequenz; RR = Blutdruck in mmHg.

3.3.4 Test-Retest-Reliabilität bei Patienten mit arterieller Hypertonie

Bei Patienten mit arterieller Hypertonie betrug der CV des LnRHI = 104 %, die LnRHI-ICC = 0,125, RHI-ICC = 0,067, fRHI-ICC = 0,09, mBPA-ICC = 0,772, AI-ICC = -0,215 und AI@75-ICC = -0,144. Somit ergaben sich in dieser Gruppe bei allen gemessenen Parametern schlechte Reliabilitätsverhältnisse, ausgenommen bei der mittleren Baseline-Pulsamplitude.

Tabelle 5: PAT Werte der Gruppe der arteriellen Hypertonie

Wert	Visite 1 (MW±SD)	Visite 2 (MW±SD)	Mittlerer CV (%)	ICC	ICC_CI
LnRHI	0,58 ± 0,26	0,62 ± 0,17	104	0,125	-0,3..0,51
RHI	1,74 ± 0,42	1,79 ± 0,36	96	0,067	-0,37..0,47
fRHI	0,219 ± 0,250	0,294 ± 0,257	96	0,090	-0,32..0,48
mBPA	1100 ± 506	1084 ± 489	90	0,772	0,53..0,9
AI	8,5 ± 17,6	10,7 ± 18,6	193	-0,215	-0,6..0,22
AI@75	3,0 ± 13,1	8,0 ± 21,9	210	-0,144	-0,53..0,28
HF (min ⁻¹)	66 ± 13	65 ± 10	163	0,136	-0,3..0,52
RRsys	133 ± 13	129 ± 14	-	-	-
RRdia	86 ± 8	81 ± 11	-	-	-

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; CV = Variationskoeffizient; ICC = Intraklassen-Korrelationskoeffizient; ICC_CI = Konfidenzintervall des Intralassen-Korrelationskoeffizienten; RHI = Reaktiver-Hyperämie-Index; LnRHI = natürlich logarithmisch-transformierter RHI; fRHI = PAT-Verhältnis ohne Korrektur zur Baseline-Pulsamplitude; mBPA = mittlere Baseline-Pulsamplitude; AI = Augmentationsindex; AI@75 = AI normiert auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute; HF = Herzfrequenz; RR = Blutdruck in mmHg.

Weiterhin wurden die Differenzen des LnRHI in den Visiten 1 und 2 aller Gruppen in Bezug zu den Mittelwerten in Visite 1 und 2 gesetzt, wie in Abb. 5 folgend dargestellt. Abbildung 6 zeigt die Rohdaten des LnRHI, jeweils in Visite 1 und Visite 2.

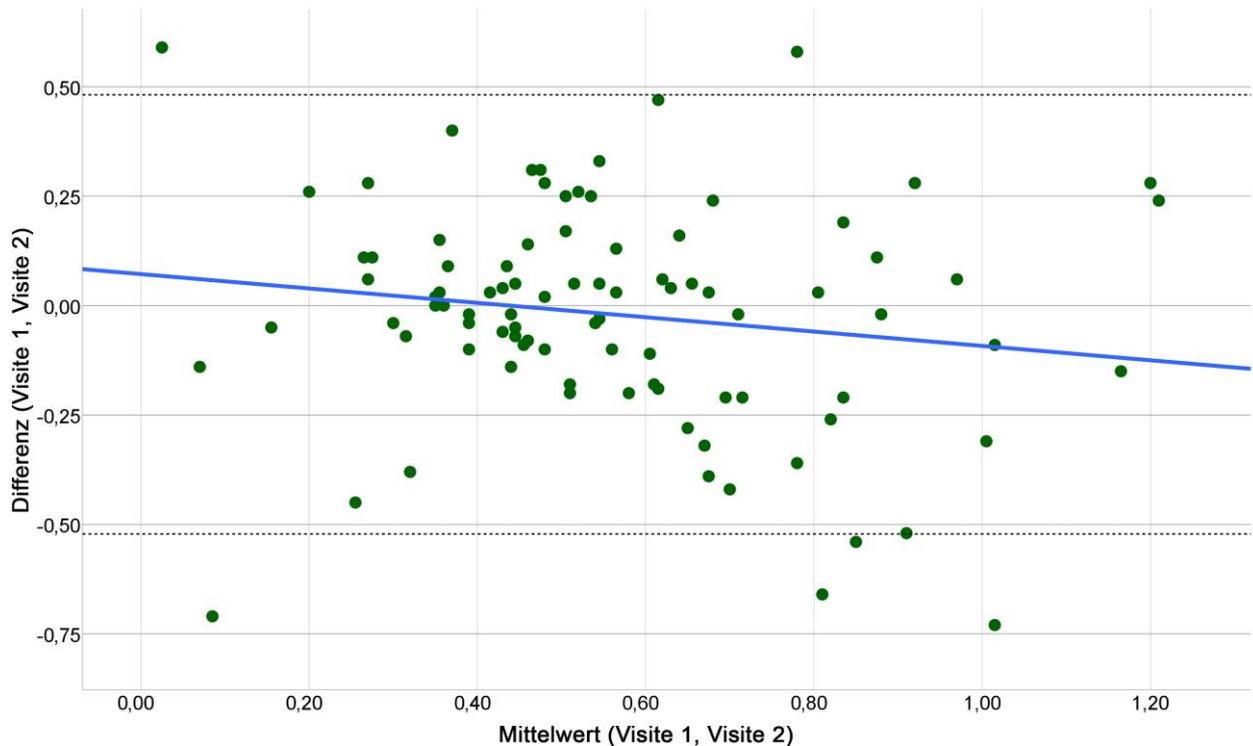


Abb. 5: LnRHI Differenzen und Mittelwerte beider Visiten in Relation. Bland-Altman-Plot, welcher die Relation zwischen den Differenzen des natürlich logarithmisch-transformierten Reaktiven-Hyperämie-Index (LnRHI) in Visite 1 zu Visite 2 und den jeweiligen Mittelwert der Visiten (Visite 1 / Visite 2) darstellt. Ferner wird die Regressionslinie zwischen Delta und Mittelwert dargestellt, um potentielle Abhängigkeiten zu untersuchen.

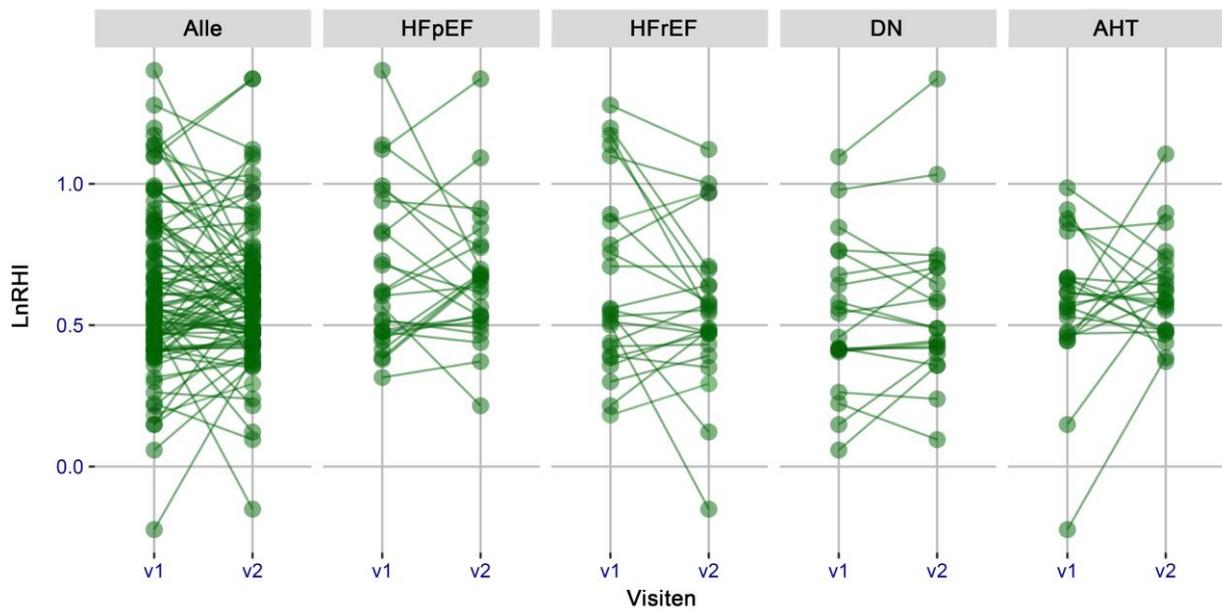


Abb. 6: Test-Retest Rohdaten des natürlich logarithmisch-transformierten Reaktiven-Hyperämie-Index (LnRHI). HFpEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; DN = diabetische Nephropathie; AHT = arterielle Hypertonie; v1 = Visite 1; v2 = Visite 2.

Im Folgenden sind die Parameter LnRHI (Abb. 7), RHI (Abb. 8) und fRHI (Abb. 9) der endothelialen Dysfunktion, die mBPA (Abb. 10) sowie die Werte AI (Abb. 11) und AI@75 (Abb. 12) der arteriellen Steifigkeit wie auch die Herzfrequenz (Abb. 13) dargestellt. Alle mittels PAT berechneten Parameter wurden in den folgenden Abbildungen jeweils in das Verhältnis von Visite 1 zu Visite 2 gesetzt. Dargestellt sind für die jeweiligen Gruppen Streudiagramme mit ihren Anpassungslinien.

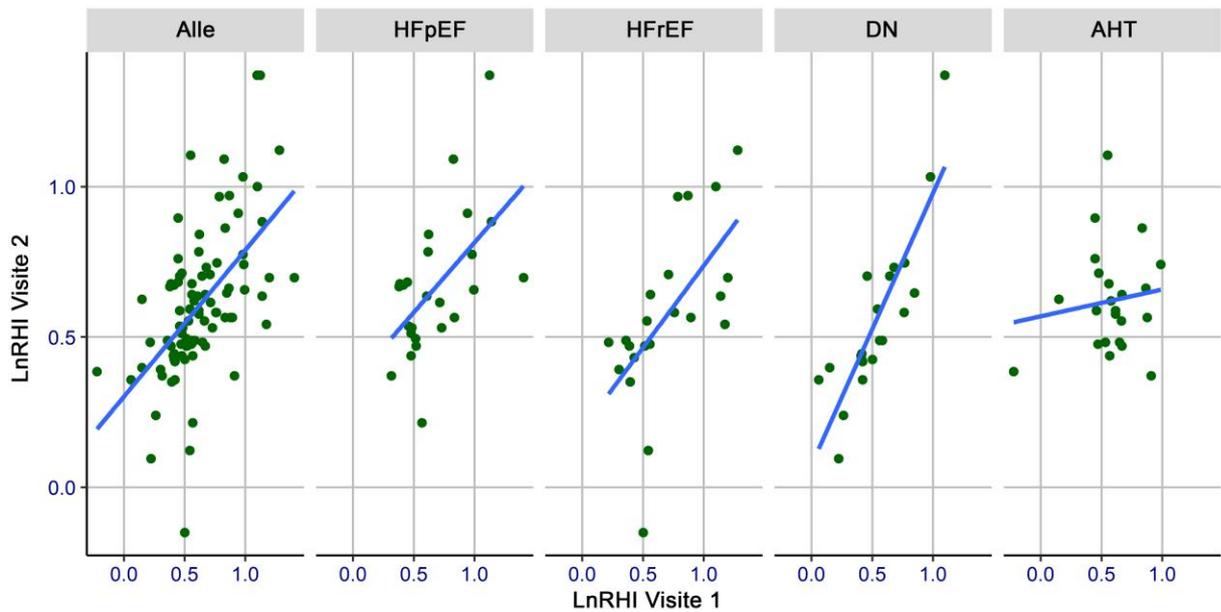


Abb. 7: Gegenüberstellung des natürlich logarithmisch-transformierten Reaktiven-Hyperämie-Index (LnRHI) in Visite 1 und Visite 2. HFpEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; DN = diabetische Nephropathie; AHT = arterielle Hypertonie.

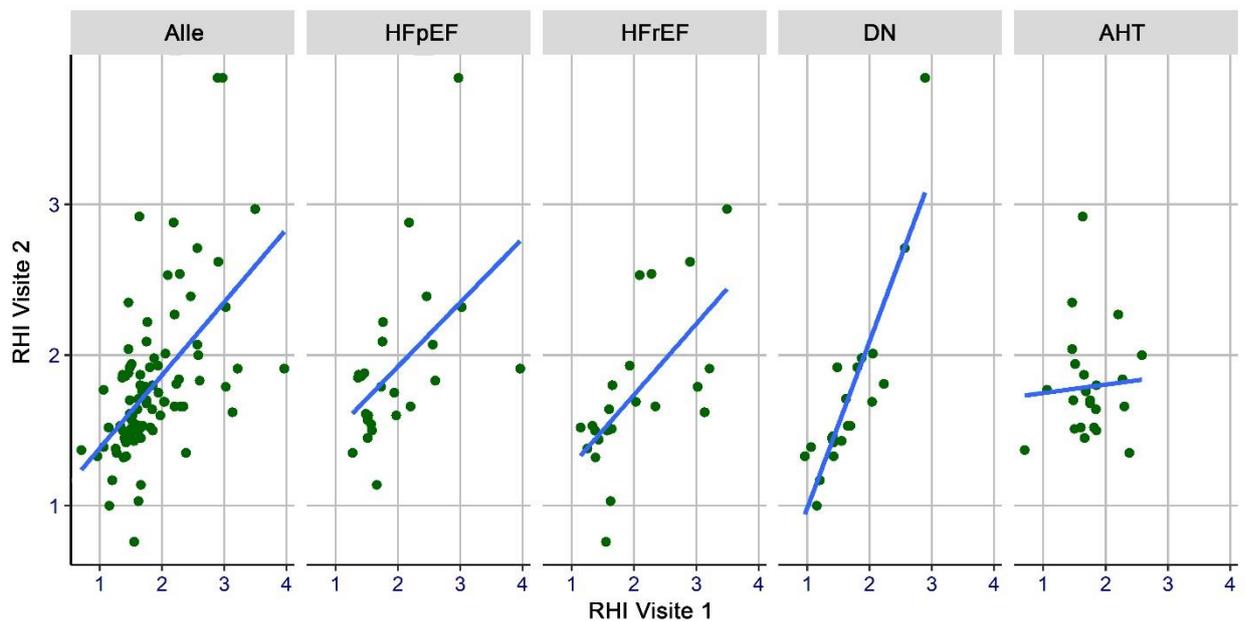


Abb. 8: Gegenüberstellung des Reaktiven-Hyperämie-Index (RHI) in Visite 1 und Visite 2. HFpEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; DN = diabetische Nephropathie; AHT = arterielle Hypertonie.

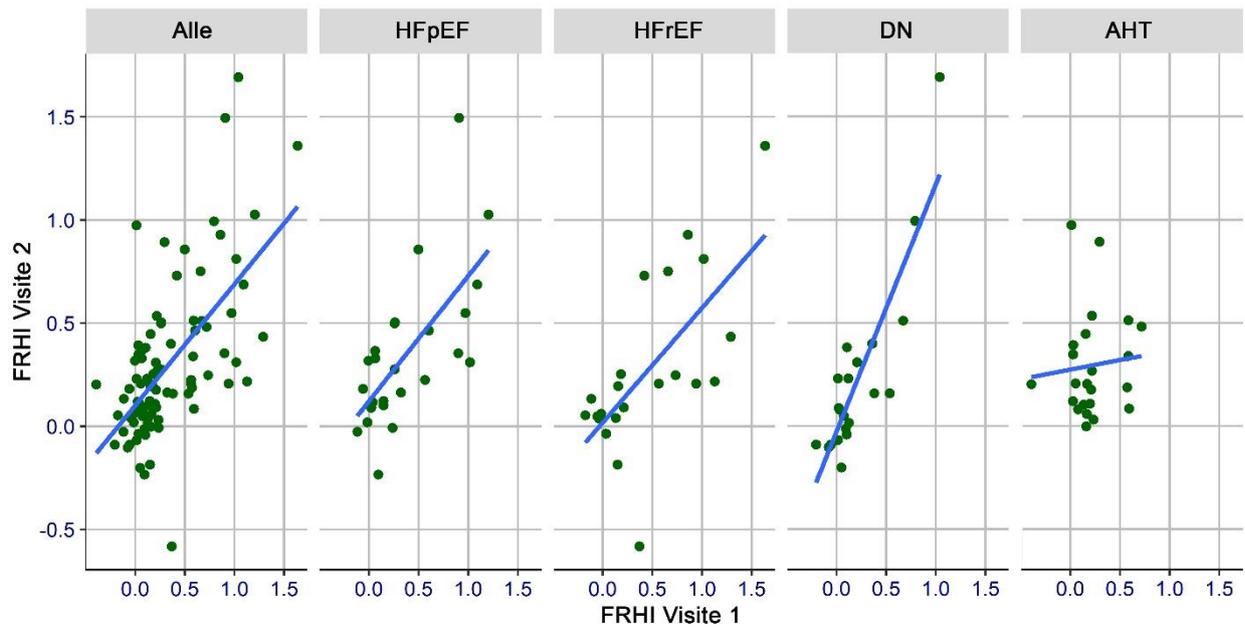


Abb. 9: Gegenüberstellung des Reaktiven-Hyperämie-Index ohne Baseline-Korrektur (fRHI) in Visite 1 und Visite 2. HFpEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; DN = diabetische Nephropathie; AHT = arterielle Hypertonie.

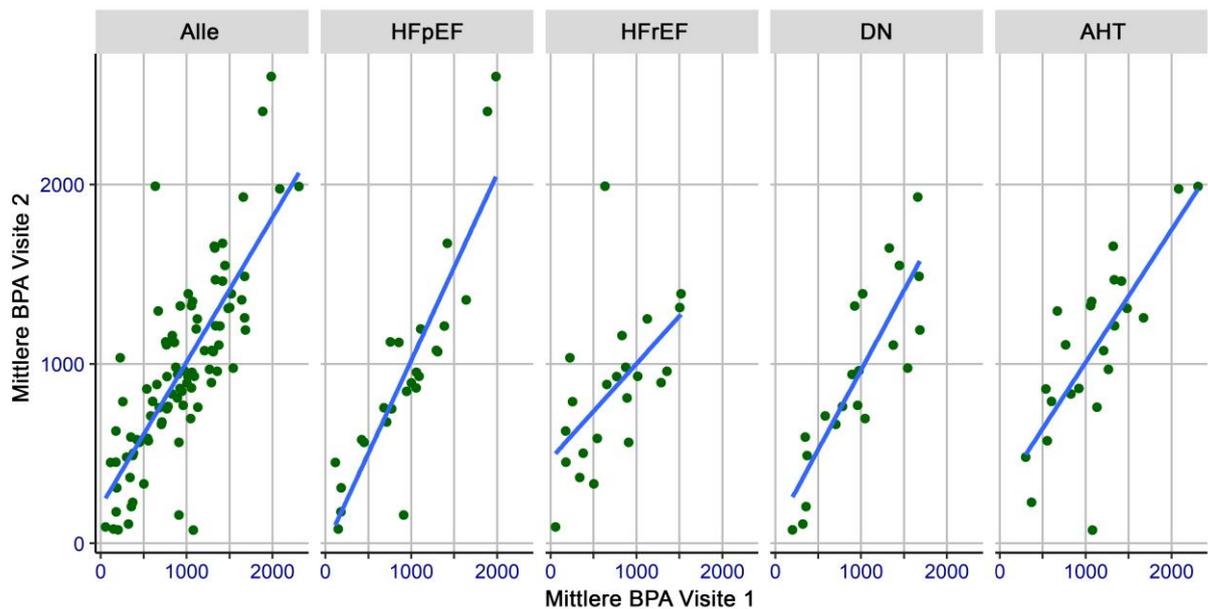


Abb. 10: Gegenüberstellung der mittleren Baseline-Pulsamplitude (mBPA) in Visite 1 und Visite 2. HFpEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; DN = diabetische Nephropathie; AHT = arterielle Hypertonie.

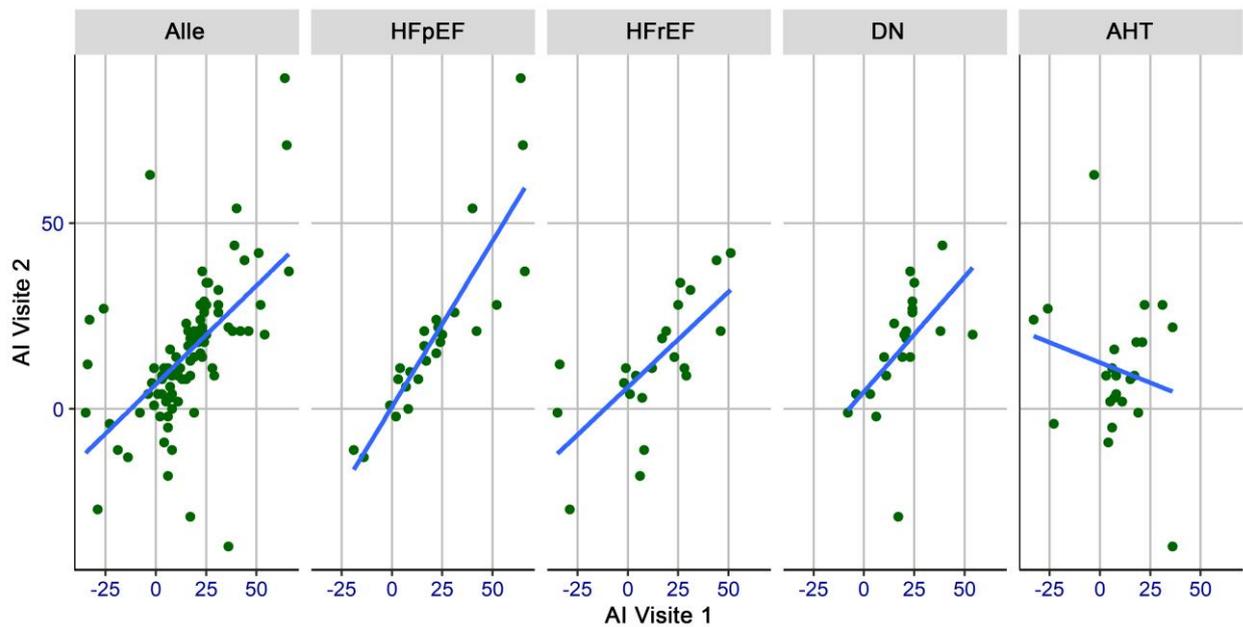


Abb. 11: Gegenüberstellung des Augmentationsindex (AI) in Visite 1 und Visite 2. HFpEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFREF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; DN = diabetische Nephropathie; AHT = arterielle Hypertonie.

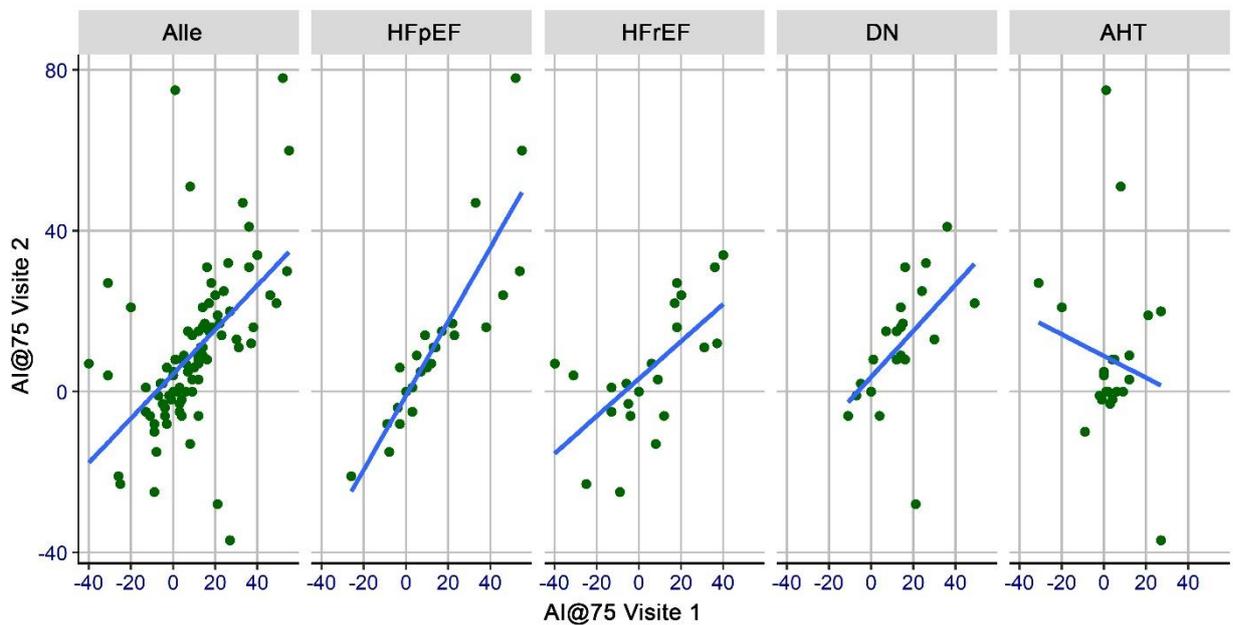


Abb. 12: Gegenüberstellung des Augmentationsindex normalisiert zu einer Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute (AI@75) in Visite 1 und Visite 2. HFpEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFREF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; DN = diabetische Nephropathie; AHT = arterielle Hypertonie.

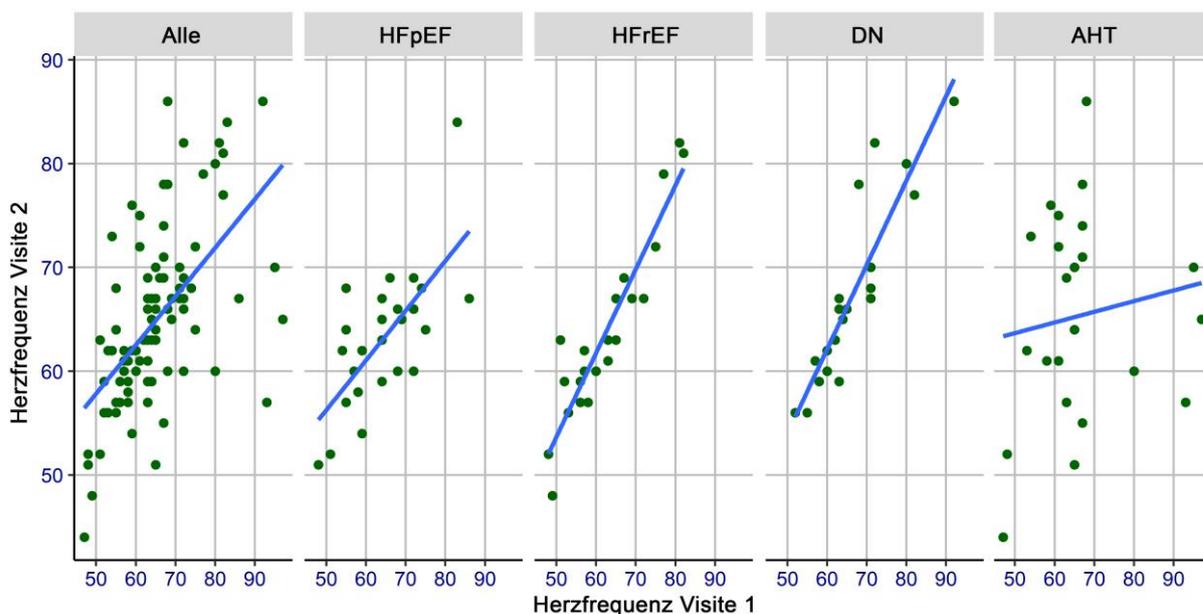


Abb. 13: Gegenüberstellung der Herzfrequenz in Visite 1 und Visite 2. HFpEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; DN = diabetische Nephropathie; AHT = arterielle Hypertonie.

69,8 % aller Messungen erfolgten zwischen 08:30 Uhr und 12:59 Uhr und bei 81 Patienten erfolgte die Messung von Visite 1 und Visite 2 mit einer Varianz von weniger als drei Stunden zur ähnlichen Uhrzeit. In zwölf Fällen lag die Varianz bei mehr als drei Stunden, mit einem Median von 4,06 Stunden zwischen den Messungen in Visite 1 und Visite 2. Dies betraf fünf Patienten in der Gruppe HFpEF, einen Patienten der Gruppe HFrEF und jeweils drei Patienten in den Gruppen der diabetischen Nephropathie sowie der arteriellen Hypertonie.

Die Tageszeiten, an denen die PAT-Messungen stattfanden (Abb. 14), wurden miteinander verglichen und potentielle Unterschiede analysiert. Nachfolgend sind die Mittelwerte der einzelnen Visiten der jeweiligen Gruppen angegeben:

HFpEF (Visite 1: 11:33 Uhr, Visite 2: 11:17 Uhr), HFrEF (Visite 1: 10:55 Uhr, Visite 2: 10:07 Uhr), diabetische Nephropathie (Visite 1: 12:09 Uhr, Visite 2: 11:17 Uhr), arterielle Hypertonie (Visite 1: 12:56 Uhr, Visite 2: 12:09 Uhr).

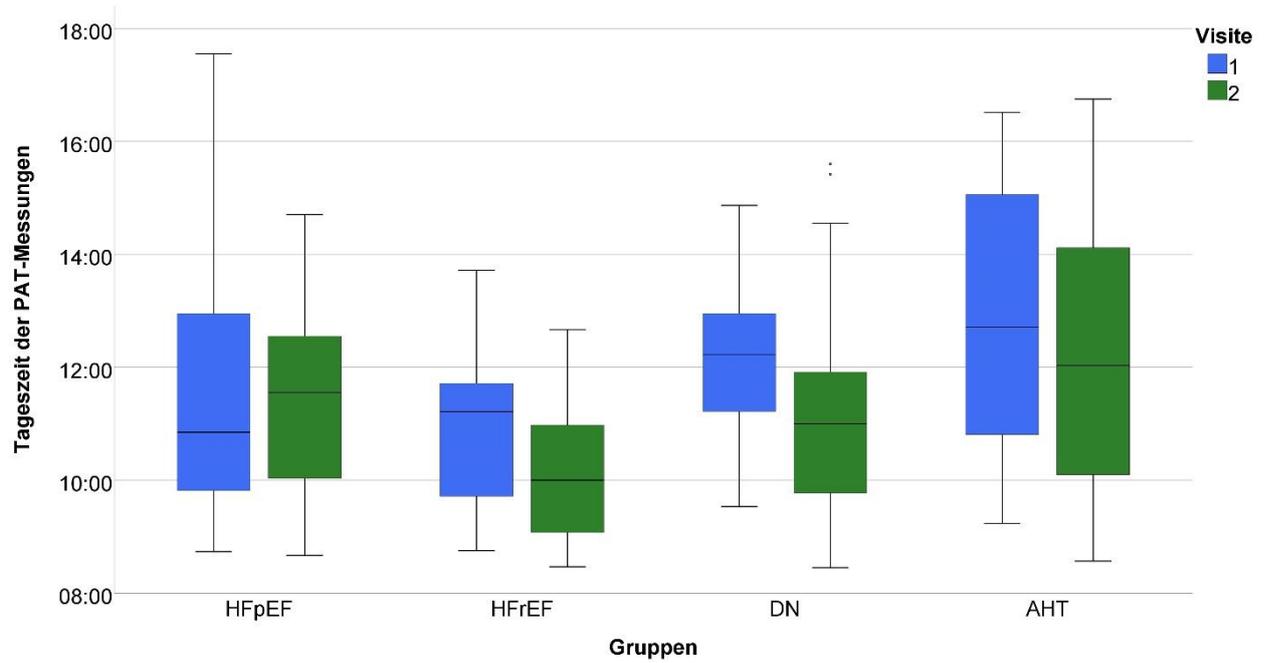


Abb. 14: Boxplots der jeweiligen PAT-Messungen der einzelnen Gruppen in Bezug zur Tageszeit. HFpEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFREF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; DN = diabetische Nephropathie; AHT = arterielle Hypertonie.

4 Diskussion

4.1 Wesentliche Untersuchungsergebnisse

Nach unserem Wissenstand ist dies die erste durchgeführte Studie (1), welche die Test-Retest-Reliabilität der Pulsamplituden-Tonometrie bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener und reduzierter Ejektionsfraktion, diabetischer Nephropathie und arterieller Hypertonie evaluiert. Hier konnten wir zeigen, dass die Gruppe der diabetischen Nephropathie sehr gute bis gute Ergebnisse und die Gruppen HFpEF, wie auch HFrEF, gute bis moderate Ergebnisse bezüglich der PAT-Reliabilität erbrachten.

Diese Ergebnisse sind von Bedeutung, da dringend neue Surrogat-Parameter für die Prävention und Progression genannter Erkrankungen benötigt werden. Vor allem bei der frühen Erkennung der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, bei der es an frühen klinischen Korrelaten oft mangelt und die endotheliale Dysfunktion einen der frühesten klinisch messbaren Parameter darstellt, kann die PAT von großem Nutzen sein (30, 78).

4.2 Endotheliale Dysfunktion und ihre Bedeutung

Die endotheliale Dysfunktion spielt eine der Hauptrollen in der Pathogenese und Progression kardiovaskulärer Erkrankungen, besonders der Herzinsuffizienz, der arteriellen Hypertonie sowie der diabetischen Nephropathie, und ist assoziiert mit erheblicher Morbidität und Mortalität (13, 17, 31, 32, 78, 79).

Demnach stellt die endotheliale Dysfunktion und Ihre Evaluierung mittels PAT mit den dadurch abgeleiteten Werten einen potentiellen prognostischen Marker und ein Ziel für pharmakologische Interventionen, vor allem bei genannten Erkrankungen, dar. Wie auch in den letzten Jahren wird die Evaluierung der endothelialen Funktion in Zukunft mehr und mehr an Bedeutung und Interesse gewinnen.

4.3 Vergleich der Pulsamplituden-Tonometrie und flussvermittelten Vasodilatation

Im Vergleich zu der PAT, ist die FMD zurzeit das am meisten genutzte Verfahren für die nicht-invasive Messung der endothelialen Funktion, um kardiovaskuläres Risiko, prognostische Informationen oder Interventionsbedarf zu evaluieren (39). Allerdings sind die assoziierten hohen Kosten und die starke Abhängigkeit und Variabilität des Untersuchers limitierende Faktoren, um klinische Entscheidungen treffen oder diese Methode in multizentrischen Studien anwenden zu können (49, 50). Wie auch die FMD, ist die PAT ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität (34, 80). Im Gegensatz zur FMD allerdings, welche die Reaktivität größerer Arterien beurteilt, repräsentiert die PAT die mikrovaskuläre Funktion der Arterien. Dies macht die PAT, im engeren Sinne den hier getesteten LnRHI, eher zu einem komplementären Verfahren zu der FMD und zu keinem, welches diese ersetzen kann (81). Da mikrovaskuläre Gefäße der primäre Entstehungsort der endothelialen Dysfunktion sind (4), könnte die PAT hier jedoch eine präzisere Technik für die Evaluierung der endothelialen Dysfunktion in frühen Stadien darstellen. Jedoch könnten die Ergebnisse der PAT, im Vergleich zur FMD, bei Patienten mit beeinträchtigter Funktion der kleinen Gefäße stärker variieren. Als Beispiel sind Patienten mit Diabetes mellitus oder rheumatischen Erkrankungen zu nennen. Dieser Umstand muss berücksichtigt und in weiteren Studien getestet werden (49).

Wie auch die FMD zeigt die PAT Schwächen gegenüber Einflussfaktoren wie der Tageszeit der Messung, dem bestehenden Sympathikotonus, körperlichen Belastungen vor der Messung sowie vasoaktiven Substanzen wie zum Beispiel Nitrate, Nikotin oder Koffein (45, 63, 82, 83). Dies sind Einflussfaktoren, die die Anwendbarkeit im klinischen Alltag stark einschränken können.

Allerdings stellt die digitale PAT durch die Unabhängigkeit des Untersuchers, der einfacheren Benutzung, den niedrigeren Kosten, der besseren Durchführbarkeit und getesteten Anwendbarkeit bei gesunden Probanden (62-65), Patienten mit Herzinsuffizienz (31, 61, 79) und kardiovaskulären Erkrankungen (17) zur Bestimmung der endothelialen Dysfunktion eine vielversprechende Alternative zur FMD dar. Wie auch andere Studien mit unterschiedlichen Probandenkollektiven (62-66) konnten wir bei Patienten mit HFpEF, HFrEF und diabetischer Nephropathie eine niedrige Tag-zu-Tag-Variabilität der PAT und deren Parameter zeigen.

4.4 Reliabilität

Diese Studie konnte gute bis sehr gute Reliabilität der PAT-Messungen und deren abgeleitete Werte als Parameter der endothelialen Dysfunktion bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nachweisen. Auch bei Patienten mit HFpEF und HFrEF nehmen wir, unter Berücksichtigung der Reichweite des breiten ICC_CI, gute bis moderate Reliabilität dieser Werte an.

Die besten Ergebnisse zeigte die Gruppe der diabetischen Nephropathie. Hier konnten wir sehr gute Reliabilität der Werte LnRHI, RHI, fRHI und mBPA messen mit einem ICC_CI von minimal 0,64 bis maximal 0,94. AI und AI@75 zeigten moderate Reliabilität unter Berücksichtigung des weiten ICC_CI.

Die Gruppen der Herzinsuffizienzen zeigten ähnliche Ergebnisse und wir konnten für die Gruppe der HFpEF sehr gute Reliabilität des mBPA, AI und AI@75, gute Reliabilität für den fRHI und moderate Reliabilität für den RHI und LnRHI messen, auch hier muss der breite ICC_CI (0,21 – 0,78) berücksichtigt werden.

In der Gruppe der HFrEF zeigten die Parameter fRHI, AI und AI@75 gute und RHI, LnRHI sowie mBPA moderate Reliabilität unter Berücksichtigung des breiten ICC_CI (0,2 – 0,8). Entgegen unseren Erwartungen zeigte die Gruppe der arteriellen Hypertonie allerdings keine suffiziente Reliabilität aller abgeleiteten PAT-Werte, mit Ausnahme der mittleren Baseline-Pulsamplitude, die gute Reliabilität in allen Kollektiven aufwies.

Diese Ergebnisse der Gruppen HFpEF, HFrEF und diabetischer Nephropathie sind vergleichbar mit Ergebnissen aus vorherigen Studien mit einem gesunden Probandenkollektiv, Patienten mit metabolischem Syndrom oder kardiovaskulären Erkrankungen, in denen auch eine moderate bis sehr gute Reliabilität festgestellt werden konnte (60, 62-67).

Eine endgültige Erklärung für die nur moderaten Ergebnisse in den Gruppen der Herzinsuffizienzen, im Gegensatz zu der sehr guten Reliabilität in der Gruppe der diabetischen Nephropathie, konnten wir nicht finden. Sowohl in den Laborparametern wie auch in der Medikation konnten wir keine signifikanten Unterschiede ausmachen, welche die Messdifferenzen erklären könnten. Allerdings zeigte die Gruppe der diabetischen Nephropathie die niedrigsten RHI- sowie LnRHI-Werte. Niedrige Werte korrelieren jedoch invers mit der endothelialen Dysfunktion (43). Eine schlechtere endotheliale Funktion könnte somit aufgrund verminderter Anpassungsfähigkeiten eine geringere Reaktion auf äußere Störeinflüsse zeigen und daher Grund für eine bessere Reliabilität sein.

4.4.1 Mögliche Ursachen insuffizienter Reliabilität der AHT-Gruppe

Nach eingehender Analyse und Durchsicht aller erhobenen Daten sind die negativen Ergebnisse der arteriellen Hypertonie-Gruppe vermutlich mit der hohen Varianz der Herzfrequenz in Visite 1 und Visite 2 vereinbar, die der stärkste variierende Parameter im Vergleich zu den anderen Gruppen war (vgl. Abb. 13). Bezüglich der Medikation konnten wir keine Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen, welche die höhere Herzfrequenzvarianz erklären würden. Studien jedoch konnten zeigen, dass Herzinsuffizienz wie auch Diabetes mit einer verminderten Herzfrequenzvariabilität assoziiert sind (84, 85). Im Umkehrschluss kann man diesen Ergebnissen nach annehmen, dass Patienten mit einer isolierten arteriellen Hypertonie als Haupterkrankung eine noch höhere Herzfrequenzvariabilität im Vergleich zu den anderen hier in der Studie getesteten Gruppen aufweisen. Dennoch, trotz Berücksichtigung aller Faktoren welche die Herzfrequenz beeinflussen, können wir keinen endgültigen Grund für die ungewöhnlich hohe Herzfrequenzvarianz bei der Gruppe der arteriellen Hypertonie benennen.

Weiterhin wird der Reaktive-Hyperämie-Index von der Aktivität des sympathischen Nervensystems, der Temperatur, humoralen und weiteren Faktoren beeinflusst (82, 83). Auch die für die Okklusion benötigten hohen Drücke der Manschette von mindestens 200 bis maximal 300 mmHg müssen bezüglich der unterschiedlichen Schmerzwahrnehmung jedes Probanden und der damit verbundenen Sympathikusaktivierung berücksichtigt werden (82). Diese Faktoren können eine höhere Variabilität bei unterschiedlichen Individuen aufweisen (60) und demnach ursächlich für weitere Unterschiede sein.

Darüber hinaus konnten wir feststellen, dass in der Gruppe der arteriellen Hypertonie die größte Variabilität der Tageszeit zwischen den einzelnen PAT-Messungen bestand. Bei dreizehn Teilnehmern aus dieser Gruppe fanden die PAT-Messungen erst nach 13 Uhr statt und auch im Mittel erfolgten alle PAT-Messungen dieser Gruppe im Vergleich zu den restlichen Gruppen zur spätesten Tageszeit. Ebenso konnten Liu et al. in einer Studie zeigen, dass die Tageszeit Ergebnisse der PAT-Messungen beeinflussen kann (63). Daher muss diese Erkenntnis berücksichtigt werden und kann ein weiterer Faktor sein, weshalb die arterielle Hypertonie-Gruppe eine niedrige Übereinstimmung der Reliabilitätsergebnisse aufwies. In Verbindung mit der erhöhten Herzfrequenzvarianz ist die unterschiedliche Tageszeit vermutlich einer der Hauptgründe für die schlechten Ergebnisse der arteriellen Hypertonie-Gruppe. Allerdings sehen wir abschließend in

diesen Unterschieden keine zufriedenstellende Erklärung für die von uns gemessenen insuffizienten Ergebnisse dieser Gruppe.

4.4.2 Mögliche Ursachen der breiten Konfidenzintervalle der ICC

Die durch die höheren Schwankungen der Testmessungen bedingten, unpräzisen Konfidenzintervalle der Intraklassen-Korrelationskoeffizienten, vor allem in den Gruppen HFpEF und HFrEF, deuten sich einerseits in Abb. 3 der Rohdaten an, sowie an den Anpassungslinien der jeweiligen Streudiagramme (vgl. Abb. 5 – 9). Eine genaue Ursache der höheren Schwankungen in diesen Gruppen konnten wir nach eingehender Analyse der Daten jedoch nicht ausmachen. Weder bei den Medikamenten sowie echokardiographischen Parametern, noch bei den Laborparametern konnten wir eine eindeutige Ursache dieser Schwankungen finden. Wir nehmen daher an, dass die Haupteinflussfaktoren für die größere Schwankungsbreite bei den genannten beiden Gruppen vor allem an der Testdurchführung selbst, sowie an dem zu diesem Zeitpunkt bestehenden Stresslevel, welches nur schwer objektiv erfassbar ist, liegen könnte. Beides sind Faktoren, die erheblichen Einfluss auf die Testergebnisse haben können und in zukünftigen Studien berücksichtigt werden sollten (82).

4.5 Minimierung von potenziellen Einflussfaktoren

Als Qualitätskontrolle jeder Messung nutzten wir ein stabiles Baseline-Signal, welches über mehrere Minuten beobachtet wurde. Eine komplette Okklusion des Blutflusses konnte durch Beobachtung des Signals mittels der Gerätesoftware sichergestellt werden. Weiterhin wurden alle Daten durch den Hersteller einer Qualitätskontrolle unterzogen, bewertet und kategorisiert. Wie im Methodenteil beschrieben, wurden Patienten mit einem von dem Hersteller als „schlecht“ beurteilten PAT-Signal (n = 3) aus der Studie ausgeschlossen.

Um möglichst viele Variablen in dieser Studie zu minimieren, welche Einfluss auf die endotheliale Funktion zeigen, beachteten wir die postprandialen Effekte, indem Patienten mindestens 8 Stunden vor der Messung nichts essen durften. Weiterhin achteten wir auch auf kürzlich erfolgte körperliche oder mentale Belastungen, Raumtemperatur-

unterschiede, Nitrateinnahmen und, soweit möglich, standardisierte Uhrzeiten der Messungen für jeden einzelnen Probanden. Weiterhin war der Konsum von Alkohol, Koffein oder Nikotin 8 Stunden vor der Messung den Probanden untersagt. Die tägliche Medikation sollte wie gewohnt eingenommen werden und mindestens sieben Tage vor der Screening-Visite nicht geändert worden sein. Gemäß den Richtlinien des Herstellers wurde die Messungen so gut wie möglich standardisiert durchgeführt. Insbesondere wurde auf die Sensorposition, Körperposition und Ruhezeit vor den Messungen geachtet, um sympathische Effekte auf die Messung zu minimieren. Allerdings können wir nicht völlig ausschließen, dass genannte Variablen nicht durch unterschiedliches Verhalten sowie Gewohnheiten Einzelner beeinflusst wurden.

4.6 Limitationen

Diese Studie ist limitiert durch die geringe Anzahl an Probanden. Mit 21 bis 25 Teilnehmern für jede einzelne Gruppe, ist die hier getestete Populationsgröße im Vergleich zu anderen Studien relativ gering, welche die PAT- oder die FMD-Reliabilität untersuchten. Weiterhin können wir keine Aussage über Unterschiede bezüglich der Reliabilität zwischen den Gruppen treffen. Grund dafür ist, dass die berechnete Populationsgröße, die für den Vergleich des Schwellenwertes der Intra-Klassen-Korrelation berechnet wurde, zu klein ist. Aufgrund des weiten Bereiches der Konfidenzintervalle der Intraklassen-Korrelationskoeffizienten bei Patienten mit HFpEF, HFrEF und arterieller Hypertonie können wir weiterhin keine sichere Aussage über unsere Ergebnisse bezüglich der Reliabilität treffen.

Des Weiteren wurden nur zwei Messungen in einem Zeitraum von 4 bis 14 Tagen durchgeführt. Deshalb können wir keine Aussagen über die PAT-Reliabilität über einen längeren Zeitraum machen. Auch waren die PAT-Messungen bezüglich der Tageszeit nicht strikt standardisiert. Zusätzlich wurden zwar alle Medikamente dokumentiert, die genauen Dosierungen der einzelnen Wirkstoffe jedoch nicht ausreichend erfasst. Dies ist ein weiterer Faktor, der Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte.

Außerdem wurde der Menstruationszyklus bei prämenopausalen Frauen nicht erhoben – zwei Faktoren, die Auswirkungen auf die endotheliale Funktion haben können (86, 87). Ferner haben wir weder die Blutglukose noch den Insulinwert der Teilnehmer bestimmt,

zwei weitere Variablen, die in einer Studie mit höherer Variabilität der FMD assoziiert waren (88). Ein ähnlicher Effekt bei Nutzung der PAT kann nicht ausgeschlossen werden.

4.7 Schlussfolgerung

Diese Studie konnte erstmals sehr gute bis gute Reliabilität der PAT bei Patienten mit diabetischer Nephropathie und gute bis moderate Reliabilität bei Patienten mit HFpEF und HFrEF demonstrieren. Dies ist ein weiterer Schritt hin zur klinischen Anwendung der PAT für die Evaluierung der endothelialen Dysfunktion und zur potentiellen Früherkennung daraus folgender Erkrankungen. Bei Patienten mit arterieller Hypertonie allerdings konnten wir keine suffiziente Reliabilität der PAT zeigen, was vermutlich den höheren Variationen der Herzfrequenz wie auch der Tageszeit der Messungen geschuldet war. Weitere Studien, vor allem in Bezug auf potentielle Einflüsse wie Tageszeit, Herzfrequenz sowie Level des aktuellen Sympathikotonus, erscheinen deshalb notwendig, bevor die PAT und deren abgeleitete Werte als Marker der endothelialen Dysfunktion ein fester Bestandteil der klinischen Routine sowie bei Studien werden können.

5 Literaturverzeichnis

1. Weisrock F, Fritschka M, Beckmann S, Litmeier S, Wagner J, Tahirovic E, Radenovic S, Zelenak C, Hashemi D, Busjahn A, Krahn T, Pieske B, Dinh W, Dünge H-D. Reliability of peripheral arterial tonometry in patients with heart failure, diabetic nephropathy and arterial hypertension. *Vascular Medicine*. 2017;22(4):292-300.
2. Gimbrone MA. Vascular endothelium: An integrator of pathophysiologic stimuli in atherosclerosis. *The American Journal of Cardiology*. 1995;75(6):67B-70B.
3. Lüscher TF, Tschudi MR, Wenzel RR, Noll G. Endotheliale Dysfunktion und Stickstoffmonoxid (NO; Nitric Oxide). *Der Internist*. 1997;38(5):411-9.
4. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, Nishigaki I. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *International Journal of Biological Sciences*. 2013;9(10):1057-69.
5. Celermajer DS. Endothelial Dysfunction: Does It Matter? Is It Reversible? *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(2):325-33.
6. Drexler H, Hornig B. Endothelial dysfunction in human disease. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1999;31(1):51-60.
7. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(8):1983-92.
8. Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006;113(13):1708-14.
9. Harrison DG, Widder J, Grumbach I, Chen W, Weber M, Searles C. Endothelial mechanotransduction, nitric oxide and vascular inflammation. *Journal of internal medicine*. 2006;259(4):351-63.

10. Forstermann U, Closs EI, Pollock JS, Nakane M, Schwarz P, Gath I, Kleinert H. Nitric oxide synthase isozymes. Characterization, purification, molecular cloning, and functions. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 1994;23(6 Pt 2):1121-31.
11. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):lii27-32.
12. Collins P, Griffith TM, Henderson AH, Lewis MJ. Endothelium-derived relaxing factor alters calcium fluxes in rabbit aorta: a cyclic guanosine monophosphate-mediated effect. *The Journal of physiology*. 1986;381:427-37.
13. Poredos P. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. 2002;21(2):109-16.
14. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 1986;250(5):H822-H7.
15. Cai H, Harrison DG. Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Role of Oxidant Stress. *Circulation Research*. 2000;87(10):840-4.
16. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101(16):1899-906.
17. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sumida H, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Matsubara J, Kurokawa H, Fujisue K, Konishi M, Akiyama E, Suzuki H, Nagayoshi Y, Yamamuro M, Sakamoto K, Iwashita S, Jinnouchi H, Taguri M, Morita S, Matsui K, Kimura K, Umemura S, Ogawa H. Peripheral endothelial function and cardiovascular events in high-risk patients. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(6):e000426.
18. Poredoš P. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. 2002;32(5-6):274-7.

19. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(7):1149-60.
20. Bernatova I. Endothelial Dysfunction in Experimental Models of Arterial Hypertension: Cause or Consequence? *BioMed Research International*. 2014;2014:14.
21. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285-95.
22. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial Function. *Cardiac Events*. 2005;111(3):363-8.
23. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. 2013;31(7):1281-357.
24. Higashi Y, Kihara Y, Noma K. Endothelial dysfunction and hypertension in aging. *Hypertens Res*. 2012;35(11):1039-47.
25. Dharmashankar K, Widlansky ME. Vascular Endothelial Function and Hypertension: Insights and Directions. *Current hypertension reports*. 2010;12(6):448-55.
26. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-46.
27. Braunwald E. Research advances in heart failure: a compendium. *Circ Res*. 2013;113(6):633-45.

28. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(3):260-9.
29. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in us men and women: Nhanes i epidemiologic follow-up study. *Archives of Internal Medicine*. 2001;161(7):996-1002.
30. Bauersachs J, Widder JD. Endothelial dysfunction in heart failure. *Pharmacological reports* : PR. 2008;60(1):119-26.
31. Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y, Konishi M, Suzuki H, Nozaki T, Ohba K, Matsubara J, Maeda H, Horibata Y, Sakamoto K, Sugamura K, Yamamuro M, Sumida H, Kaikita K, Iwashita S, Matsui K, Kimura K, Umemura S, Ogawa H. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(18):1778-86.
32. Fujisue K, Sugiyama S, Matsuzawa Y, Akiyama E, Sugamura K, Matsubara J, Kurokawa H, Maeda H, Hirata Y, Kusaka H, Yamamoto E, Iwashita S, Sumida H, Tsujita K, Kaikita K, Hokimoto S, Matsui K, Ogawa H. Abstract 11860: Incremental Prognostic Significance of Peripheral Endothelial Dysfunction in Heart Failure With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Circulation*. 2014;130(Suppl 2):A11860.
33. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, Spiekermann S, Engberding N, Hornig B, Drexler H. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *European heart journal*. 2005;26(1):65-9.
34. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, Balidemaj K, Dimayuga C, Hudaihed A, Yasskiy A. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005;111(3):310-4.

35. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes Care*. 2005;28(1):164-76.
36. Eleftheriadis T, Antoniadi G, Pissas G, Liakopoulos V, Stefanidis I. The renal endothelium in diabetic nephropathy. *Renal failure*. 2013;35(4):592-9.
37. House AA, Anand I, Bellomo R, Cruz D, Bobek I, Anker SD, Aspromonte N, Bagshaw S, Berl T, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, McCullough P, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P, Ronco C. Definition and classification of Cardio-Renal Syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;25(5):1416-20.
38. Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, Loh E, Massie BM, Rich MW, Stevenson LW, Young JB, Krumholz HM. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(1):61-7.
39. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, Hamburg NM, Luscher TF, Shechter M, Taddei S, Vita JA, Lerman A. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. 2012;126(6):753-67.
40. Flammer AJ, Luscher TF. Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases. *Swiss medical weekly*. 2010;140:w13122.
41. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children

- and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* (London, England). 1992;340(8828):1111-5.
42. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, Luscher TF. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*. 1995;91(5):1314-9.
 43. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Jr., Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(11):2137-41.
 44. Takase B, Uehata A, Akima T, Nagai T, Nishioka T, Hamabe A, Satomura K, Ohsuzu F, Kurita A. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1998;82(12):1535-9, a7-8.
 45. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(2):257-65.
 46. Charakida M, Masi S, Luscher TF, Kastelein JJ, Deanfield JE. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. *European heart journal*. 2010;31(23):2854-61.
 47. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, Parker B, Widlansky ME, Tschakovsky ME, Green DJ. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2011;300(1):H2-12.
 48. Poredos P, Jezovnik MK. Testing endothelial function and its clinical relevance. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2013;20(1):1-8.

49. Woo JS, Jang WS, Kim HS, Lee JH, Choi EY, Kim JB, Kim WS, Kim KS, Kim W. Comparison of peripheral arterial tonometry and flow-mediated vasodilation for assessment of the severity and complexity of coronary artery disease. *Coronary artery disease*. 2014;25(5):421-6.
50. Sejda T, Pit'ha J, Svandova E, Poledne R. Limitations of non-invasive endothelial function assessment by brachial artery flow-mediated dilatation. *Clinical physiology and functional imaging*. 2005;25(1):58-61.
51. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP, Karas RH, Udelson JE. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J*. 2003;146(1):168-74.
52. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, Nelson RE, Pumper GM, Lerman LO, Lerman A. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *European heart journal*. 2010;31(9):1142-8.
53. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, Vasan RS, Schnabel R, Pryde MM, Mitchell GF, Sheffy J, Vita JA, Benjamin EJ. Cross-Sectional Relations of Digital Vascular Function to Cardiovascular Risk Factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(19):2467-74.
54. Janner JH, Godtfredsen NS, Ladelund S, Vestbo J, Prescott E. High aortic augmentation index predicts mortality and cardiovascular events in men from a general population, but not in women. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2013;20(6):1005-12.
55. Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schafers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *Journal of hypertension*. 2002;20(12):2407-14.
56. Hedblad B, Ogren M, Janzon L, Isacsson SO, Lindell SE. Low pulse-wave amplitude during reactive leg hyperaemia: an independent, early marker for ischaemic heart disease and death. Results from the 21-year follow-up of the prospective cohort

- study 'Men born in 1914', Malmo, Sweden. *Journal of internal medicine*. 1994;236(2):161-8.
57. Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA, Hurley S, Mitra D, Ganz P. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2006;101(2):545-8.
 58. Ltd. IM. PAT® Technology 2016 [Available from: http://www.itamar-medical.com/pat_technology/].
 59. Lobysheva II, Biller P, Gallez B, Beauloye C, Balligand J-L. Nitrosylated Hemoglobin Levels in Human Venous Erythrocytes Correlate with Vascular Endothelial Function Measured by Digital Reactive Hyperemia. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e76457.
 60. Nil M, Schafer D, Radtke T, Saner H, Wilhelm M, Eser P. Reproducibility of peripheral arterial tonometry measurements in male cardiovascular patients. *European journal of clinical investigation*. 2014;44(11):1065-71.
 61. Matsue Y, Suzuki M, Nagahori W, Ohno M, Matsumura A, Hashimoto Y, Yoshida K, Yoshida M. Endothelial dysfunction measured by peripheral arterial tonometry predicts prognosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *International journal of cardiology*. 2013;168(1):36-40.
 62. McCrea CE, Skulas-Ray AC, Chow M, West SG. Test-retest reliability of pulse amplitude tonometry measures of vascular endothelial function: implications for clinical trial design. *Vascular medicine (London, England)*. 2012;17(1):29-36.
 63. Liu J, Wang J, Jin Y, Roethig HJ, Unverdorben M. Variability of peripheral arterial tonometry in the measurement of endothelial function in healthy men. *Clinical cardiology*. 2009;32(12):700-4.
 64. Del Bo C, Deon V, Porrini M, Campolo J, Parolini M, Riso P. Intra- and interday repeatability of peripheral arterial function: suitability and potential limitations. *Microcirculation (New York, NY : 1994)*. 2016;23(7):503-11.

65. Selamet Tierney ES, Newburger JW, Gauvreau K, Geva J, Coogan E, Colan SD, de Ferranti SD. Endothelial pulse amplitude testing: feasibility and reproducibility in adolescents. *The Journal of pediatrics*. 2009;154(6):901-5.
66. Sauder KA, West SG, McCrea CE, Campbell JM, Jenkins AL, Jenkins DJ, Kendall CW. Test-retest reliability of peripheral arterial tonometry in the metabolic syndrome. *Diabetes & vascular disease research*. 2014;11(3):201-7.
67. Onkelinx S, Cornelissen V, Goetschalckx K, Thomaes T, Verhamme P, Vanhees L. Reproducibility of different methods to measure the endothelial function. *Vascular medicine (London, England)*. 2012;17(2):79-84.
68. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522-3.
69. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, lung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2739-91.
70. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2007;28(20):2539-50.
71. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12.
72. Axtell AL, Gomari FA, Cooke JP. Assessing Endothelial Vasodilator Function with the Endo-PAT 2000. *Journal of Visualized Experiments : JoVE*. 2010(44).

73. Team RDC. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing. 2016.
74. IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp. Released 2017.
75. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychological bulletin*. 1979;86(2):420-8.
76. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.
77. Cleveland WS. Robust Locally Weighted Regression and Smoothing Scatterplots. *Journal of the American Statistical Association*. 1979;74(368):829-36.
78. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23(2):168-75.
79. Marti CN, Gheorghide M, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Quyyumi AA, Butler J. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(16):1455-69.
80. Xu Y, Arora RC, Hiebert BM, Lerner B, Szwajcer A, McDonald K, Rigatto C, Komenda P, Sood MM, Tangri N. Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2014;15(7):736-46.
81. Hamburg NM, Palmisano J, Larson MG, Sullivan LM, Lehman BT, Vasan RS, Levy D, Mitchell GF, Vita JA, Benjamin EJ. Relation of Brachial and Digital Measures of Vascular Function in the Community. *The Framingham Heart Study*. 2011;57(3):390-6.

82. Hamada S, Oono A, Ishihara Y, Hasegawa Y, Akaza M, Sumi Y, Inoue Y, Izumiyama H, Hirao K, Isobe M, Sasano T. Assessment of vascular autonomic function using peripheral arterial tonometry. *Heart and vessels*. 2016.
83. Grote L, Zou D, Kraiczi H, Hedner J. Finger plethysmography--a method for monitoring finger blood flow during sleep disordered breathing. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2003;136(2-3):141-52.
84. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. *American Heart Journal*. 1994;127(5):1376-81.
85. Nolan J, Flapan AD, Capewell S, MacDonald TM, Neilson JM, Ewing DJ. Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. *British heart journal*. 1992;67(6):482-5.
86. Otto ME, Svatikova A, Barretto RBdM, Santos S, Hoffmann M, Khandheria B, Somers V. Early Morning Attenuation of Endothelial Function in Healthy Humans. *Circulation*. 2004;109(21):2507-10.
87. Williams MRI, Westerman RA, Kingwell BA, Paige J, Blombery PA, Sudhir K, Komesaroff PA. Variations in Endothelial Function and Arterial Compliance during the Menstrual Cycle. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(11):5389-95.
88. West SG, Wagner P, Schoemer SL, Hecker KD, Hurston KL, Likos Krick A, Boseska L, Ulbrecht J, Hinderliter AL. Biological correlates of day-to-day variation in flow-mediated dilation in individuals with Type 2 diabetes: a study of test-retest reliability. *Diabetologia*. 2004;47(9):1625-31.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Fabian Weisrock, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Reliabilität der Pulsamplituden-Tonometrie bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener und reduzierter Ejektionsfraktion, diabetischer Nephropathie und arterieller Hypertonie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Fabian Weisrock hatte folgenden Anteil an der Publikation:

Weisrock F, Fritschka M, Beckmann S, Litmeier S, Wagner J, Tahirovic E, Radenovic S, Zelenak C, Hashemi D, Busjahn A, Krahn T, Pieske B, Dinh W, Düngen H-D. *Reliability of peripheral arterial tonometry in patients with heart failure, diabetic nephropathy and arterial hypertension*. *Vascular Medicine*. 2017;22(4):292-300.

Beiträge im Einzelnen:

Zuerst erfolgte in mehreren Konferenzen die Erstellung des Studienprotokolls, des Ethikantrags sowie der Patienteninformation an denen ich wesentlich mitwirkte (~ 25 %). Weiterhin übernahm ich einen großen Teil der Patientenrekrutierung und Organisation dieser Studie. Alle nicht-ärztlichen Aufgaben und Messungen, insbesondere die Pulsamplituden-Tonometrie-Messungen wurde zum größten Teil von mir durchgeführt (~ 70 %). Einen großen Teil aller erhobenen Daten habe ich eigenständig in die elektronische Datenbank übertragen. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe und Supervision von Dr. Andreas Busjahn. Die Interpretation der Daten erfolgte selbständig durch mich.

Das erste Manuskript der Publikation inklusiver aller Tabellen und Abbildungen habe ich selbst erstellt. Korrekturen erfolgten durch PD Dr. Hans-Dirk Düngen, PD Wilfried Dinh und genannte Co-Autoren. Die Veröffentlichung sowie die Korrespondenz mit dem Verlag erfolgte selbständig durch mich.

Weiterhin erstellte ich Kongressbeiträge in Form von Posterpräsentationen für die „83. Jahrestagung der DGK“, Mannheim, 19. – 22.04.2017 sowie für den „4th World Congress on Acute Heart Failure“, Paris, 29.04 – 02.05.2017.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers:

PD Dr. med. Hans-Dirk Düngen

Unterschrift des Doktoranden:

Fabian Weisrock

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Publikationen

Weisrock F, Fritschka M, Beckmann S, Litmeier S, Wagner J, Tahirovic E, Radenovic S, Zelenak C, Hashemi D, Busjahn A, Krahn T, Pieske B, Dinh W, Düngen H-D. Reliability of peripheral arterial tonometry in patients with heart failure, diabetic nephropathy and arterial hypertension. *Vascular Medicine*. 2017;22(4):292-300.

Kongressbeiträge

F. Weisrock, M. Fritschka, S. Beckmann, S. Litmeier, J. Wagner, E. Tahirovic, S. Radenovic, C. Zelenak, D. Hashemi, A. Busjahn, T. Krahn, B. Pieske, W. Dinh, H.-D. Düngen (Berlin, Wuppertal). Reliability of Peripheral Arterial Tonometry for Assessment of Endothelial Function in Patients with Heart Failure with Preserved and Reduced EF, Diabetic Nephropathy and Arterial Hypertension. 83. Jahrestagung der DGK, Mannheim, 19. – 22.04.2017;

S. Beckmann, **F. Weisrock**, M. Fritschka, J. Wagner, E. Tahirovic, S. Radenovic, D. Hashemi, A. Busjahn, T. Krahn, W. Dinh, H.-D. Düngen (Berlin, Wuppertal). Non-invasive monitoring of peripheral and cardiac influence on exercise limitation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. 83. Jahrestagung der DGK, Mannheim, 19. – 22.04.2017

J. Wagner, M. Farinnaci, S. Beckmann, S. Litmeier, **F. Weisrock**, M. Fritschka, S. Radenovic, E. Tahirovic, D. Hashemi, W. Dinh, H.-D. Düngen (Berlin, Wuppertal). Test-retest-reliability of circulating endothelial and endothelial progenitor cells in peripheral blood in patients with heart failure, diabetic nephropathy and arterial hypertension. 83. Jahrestagung der DGK, Mannheim, 19. – 22.04.2017;

F. Weisrock, M. Fritschka, S. Beckmann, S. Litmeier, J. Wagner, E. Tahirovic, S. Radenovic, C. Zelenak, D. Hashemi, A. Busjahn, T. Krahn, B. Pieske, W. Dinh, H.-D. Düngen. Reliability of Peripheral Arterial Tonometry for Assessment of Endothelial Function in Patients with Heart Failure with Preserved and Reduced EF, Diabetic Nephropathy and Arterial Hypertension. 4th World Congress on Acute Heart Failure, Pairs, 29.04 – 02.05.2017;

S. Litmeier, **F. Weisrock**, M. Fritschka, S. Beckmann, J. Wagner, E. Tahirovic, S. Radenovic, A. Busjahn, W. Dinh, H.-D. Düngen. Reliability of biomarkers (Nt-proBNP, Gal-3, NGAL, hsTnT, AVP, ST-2, MDA) in patients with HFrEF, HFpEF, diabetic nephropathy and arterial hypertension. 4th World Congress on Acute Heart Failure, Pairs, 29.04 – 02.05.2017

J. Wagner, M. Farinnaci, S. Beckmann, S. Litmeier, **F. Weisrock**, M. Fritschka, S. Radenovic, E. Tahirovic, D. Hashemi, W. Dinh, H.-D. Düngen. Test-retest-Reliability of explorative measurement of CEC and EPC from peripheral blood in patients with systolic and diastolic heart failure, diabetic nephropathy and arterial hypertension. 4th World Congress on Acute Heart Failure, Pairs, 29.04 – 02.05.2017

S. Beckmann, **F. Weisrock**, M. Fritschka, J. Wagner, E. Tahirovic, S. Radenovic, D. Hashemi, A. Busjahn, T. Krahn, W. Dinh, H.-D. Düngen. Non-invasive monitoring of peripheral and cardiac influence on exercise limitation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*, Volume 38, Issue suppl_1, 1 August 2017, ehx493.P5271, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx493.P5271>, Published: 29 August 2017

Danksagung

Bedanken möchte ich mich in erster Linie bei allen 171 Probandinnen und Probanden, die sich Zeit für diese Studie genommen haben. Ohne ihre freiwillige Bereitschaft wäre die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen.

Weiterhin danke ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Hans-Dirk Düngen für die umfassende und gute Betreuung sowie Unterstützung. Ihm und Herrn PD Dr. med. Wilfried Dinh danke ich für die Initiierung dieser Studie, wie auch für die Themenfindung und die Themenüberlassung.

Auch danke ich meinen Freunden sowie meiner Familie für die motivierenden Worte und ihre Unterstützung im Rahmen dieser Arbeit.

Besonderer Dank gilt meinem ganzen Studienteam, das auch in kritischen Phasen der Studie zusammengehalten und sich gegenseitig stets motiviert hat. Ohne die engagierte Zusammenarbeit wäre die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen.