

Aus dem Institut/der Klinik für Vegetative Physiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
DISSERTATION

Nichtinvasive, indirekte Messung des Blutdruckes mittels
Pulswellengeschwindigkeit – Anwendung in der
Schlafmedizin

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Heiko Gesche
aus Brandenburg

Datum der Promotion: 01.03.2019

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt deutsch	03
Abstract English	04
Einleitung	05
Herleitung der Fragestellung	08
Methoden	08
Probanden und Patienten.....	08
Methode der Blutdruckbestimmung mittels Messung der Pulslaufzeit	08
Protokolle und studienspezifische Auswertungen	10
Ergebnisse	11
Validierungsstudien der nichtinvasiven Blutdruckmessung	11
Patienten mit schwerer obstruktiver Schlafapnoe	12
Diskussion	13
Validierungsstudien.....	13
Nächtliches Blutdruckverhalten bei Patienten mit schwerer Schlafapnoe.....	15
Schlussfolgerungen	16
Literaturverzeichnis	17
Anteilerklärung	22
Eidesstattliche Versicherung	23
Publikationen	24
Lebenslauf	44
Publikationsliste	45
Danksagung	46

Abstrakt deutsch

Arterielle Hypertonie gehört zu den wichtigsten Risikofaktoren von kardiovaskulären Erkrankungen. Besonders der nächtliche Blutdruck hat Aussagewert für die Bestimmung des Risikos, an solchen Erkrankungen zu versterben.

Die obstruktive Schlafapnoe gehört zu den atmungsbedingten Schlafstörungen. Ihre Prävalenz ist in der Altersgruppe über 40 Jahre sehr hoch. Obstruktive Schlafapnoe ist mit arterieller Hypertonie assoziiert und geht mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt, Herzrhythmusstörung und Hirninfarkt einher. Die ursächlichen Beziehungen zwischen obstruktiver Schlafapnoe und kardiovaskulärem Risiko bzw. Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind nicht ausreichend untersucht. In der vorliegenden Arbeit wird deshalb eine kontinuierliche, nichtinvasive Blutdruckbestimmung auf der Basis der Pulswellengeschwindigkeit vorgestellt, validiert und bei Patienten mit schwerer Schlafapnoe eingesetzt, um das Blutdruckverhalten bei dieser Erkrankung zu untersuchen.

Grundlage der Bestimmung des Blutdruckes aus der Pulswellengeschwindigkeit sind physikalische Beziehungen zwischen der Pulswellengeschwindigkeit und der Gefäßelastizität (Elastizitätsmodulus). Letztere wird ganz wesentlich vom Blutdruck bestimmt. Somit kann mittels Messung der Pulswellengeschwindigkeit, Rückschluss auf den Blutdruck gezogen werden. Die Funktion zwischen Blutdruck und Pulswellenlaufzeit muss aufgrund unterschiedlicher individueller Gefäßsteifheit kalibriert werden.

Es wurden drei Studien durchgeführt. In einer Gruppe von 50 Probanden wurde die Blutdruckbestimmung durch Messung der Pulslaufzeit (BD_{PTT}) mit der traditionellen Messung nach Riva Rocci am Arm (BD_{RR}) während Fahrradergometrie verglichen. In einer zweiten Studie an 12 Patienten erfolgte die Validierung des BD_{PTT} gegen die intraarterielle Messung. In der dritten Studie untersuchten wir die Blutdruckfluktuationen und Atmungsparameter in Apneophasen im Schlaf bei 97 Patienten mit schwerer Schlafapnoe.

Der Korrelationskoeffizient zwischen systolischen BD_{PTT} und dem Manschettendruck (BD_{RR}) in der Studie 1 betrug 0,83 (276 Messungen) für alle Probanden. Die Vertrauensintervalle im Bland-Altman Plot waren $\pm 19,8$ mmHg, ohne bemerkenswerte Differenz zwischen den BD -Mittelwerten. In der Studie 2 korrelierten systolischer BD_{PTT} und systolischer BD_{PTT} der intraarteriellen Messung (BD_{IA} , $R=0,947$) sowie diastolischer BD_{PTT} und diastolischer BD_{IA} ($R=0,419$). Die Mittelwertdifferenzen

waren 0,78 mmHg (systolisch) und 4,78 mmHg (diastolisch). Die Vertrauensintervalle betragen +/-18,9 mmHg (systolisch) und +/-18,5 mmHg (diastolisch). In Studie 3 zeigte sich, dass der systolische BD in Perioden besonders langer Apnoen und kurzer Atmungsphasen im Verlauf der Apnoe anstieg, jedoch nicht wieder auf Ausgangswerte zurückging. Dies war mit einer deutlichen Blutdruckerhöhung und extremen Blutdruckspitzen verbunden („Superposition“).

Unsere Ergebnisse zeigen die klinische Verwendbarkeit der Pulslaufzeit-basierten BD-Messung mit Einpunktkalibrierung. Wir berichten über neue Phänomene des Blutdruckverhaltens (Superposition) bei Patienten mit schwerer obstruktiver Schlafapnoe. Diese BD-Superposition findet in Zusammenhang mit bestimmten Atemmustern statt. Die extrem hohen Blutdrücke in den Phasen der Superposition stellen ein erhöhtes nächtliches Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse dar.

Abstract English

Arterial hypertension is one of the most important risk factors for cardiovascular diseases. Nighttime blood pressure (BP) has the greatest significance for estimation of patient's risk. The obstructive sleep apnea (OSA) is associated with hypertension and an increased risk for cardiovascular events. The mechanisms behind the causal relationship between OSA and arterial hypertension are not well known. Therefore, we investigated the BP behavior in patients with severe OSA using a novel method based on the pulse transit time (PTT). The determination of arterial BP by using the PTT bases on the physical relation between pulse wave velocity and arterial stiffness (elasticity modulus). Latter is determined by the arterial BP. Thus, measurement of the pulse wave velocity allows conclusion about BP. However, patients have different vessels stiffness, which demands for individual calibration of the measuring system.

Three studies were performed. In a group of 50 volunteers, cycling on a bicycle ergometer, the systolic BP_{PTT} and the BP measured by using the Riva Rocci-technique (BP_{RR}) were compared. In second study in 12 volunteers, the intra-arterial BP (BP_{IA}) served a Gold-standard for the validation of BP_{PTT} . In a third investigation, we studied the behavior of BP during periods of apnea in 97 patients with severe OSA.

In study 1, the mean correlation factor between $BD_{RR_{\text{sys}}}$ and $BD_{PTT_{\text{sys}}}$ was $R=0.83$. The difference of mean systolic BP_{PTT} and BP_{RR} in bicycle ergometer group was below 1 mmHg and the limits of agreement were ± 19.8 mmHg. In study 2, the mean correlation factor between BP_{PTT} and BP_{IA} was $R=0.947$ (systolic) and $R=0.419$ (diastolic). The limits of agreement in the Bland–Altman-Plot were ± 18.9 mmHg and ± 18.5 mmHg for systolic and diastolic BP, respectively. Mean BP differed by 0.78 mmHg (systolic) and 4.78 mmHg (diastolic) comparing both methods. In study 3, we observed characteristic apnea-related BP-patterns, but in addition, periods of long apneas combined with short breathing intervals occurred, where the BP did not level to values before the apnea, but increased continuously. In these periods, called superposition, BP reached extremely high values. The results of our studies reveal the usefulness of the BP measurement by using PTT and one-point-calibration. We detected a novel phenomenon of nighttime BP behavior in patients with severe OSA. The extremely high nighttime BP increases the risk for cardiovascular events and may add to hypertension in these patients. The finding supports the necessity of continuous BP pressure measurement during night.

Einleitung

In der vorliegenden Schrift wird eine Methode zur nichtinvasiven, kontinuierlichen Blutdruckmessung validiert und bei Patienten mit schwerer obstruktiver Schlafapnoe für die Untersuchung des nächtlichen Blutdruckverhaltens angewendet.

Blutdruck als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Ereignisse

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind weltweit an der Spitze der Todesursachen (32). Dabei ist der Bluthochdruck zu einem großen Teil für zerebrovaskuläre Ereignisse und für die Hälfte aller ischämischen Herzerkrankungen verantwortlich (14). Diese Erhebungen unterstreichen die enorme Bedeutung von Prävention, Diagnose, und effektiver Behandlung der arteriellen Hypertonie. Auswertungen der PAMELA-Studie hinsichtlich der Beziehungen von Blutdruckmessungen in der ärztlichen Praxis, zu Hause oder mit der 24-h-Blutdruckmessung zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen Blutdruck und kardiovaskulären Ereignissen. Dabei hat die nächtliche Blutdruckmessung gegenüber der Tagesmessung eine größere Aussagekraft hinsichtlich der Vorhersage tödlicher Ereignisse (34).

Probleme bei der Messung des Blutdruckes mit Manschetten und Alternativen

Die überwiegende Zahl aller Blutdruckmessungen wird mit manschettenbasierten Methoden durchgeführt. Dazu gehören die Messung nach Riva Rocci, das oszillometrische Verfahren und die 24-h-Blutdruckmessung. Allerdings haben die Verfahren, trotz der nachgewiesenen Robustheit, einige Nachteile, die insbesondere bei der Verwendung in der Nacht von Bedeutung sind. Alle diese Verfahren messen diskontinuierlich, d.h. Messwerte liegen nur in Abständen von Minuten oder länger vor. Das Aufblasen und Ablassen der Manschette erfordert Zeit und kann bei wiederholter Anwendung auch nicht erwünschte biologische Reaktionen hervorrufen. Das Intervall zwischen Messungen sollte wenigstens zwei Minuten betragen (4). Damit können kurzzeitige Blutdruckänderungen z.B. im Zusammenhang mit nächtlichen Schlafstörungen nicht erfasst werden. Zudem sind bei Anwendung der Manschettentechnik Bewegungsstörungen und auch ein Einfluss des hydrostatischen Druckes (Liegen auf der linken Seite vs. rechten Seite) zu erwarten. Es gibt jedoch alternative Methoden für die Messung des Blutdruckes. Das blutige intra-arterielle Verfahren ist für intensivmedizinische Situationen geeignet, nicht aber für nächtliche oder 24-h-BD-Messungen. Nicht-invasive, kontinuierlich oder quasi-kontinuierlich messende Verfahren sind die Methode nach Penaz und indirekte Methoden unter Verwendung der Pulswellengeschwindigkeit bzw. Pulslaufzeit.

Das Prinzip der entspannten Gefäßwand wurde von Herrn Penaz in die Blutdruckmessung eingeführt (29). Die Methode arbeitet mit einer elektropneumatischen Regelung. Dabei wird der Volumenpuls des Fingers mittels Abschwächung des durch den Finger gesendeten Infrarotlichts gemessen. Dieses Signal dient der Steuerung des Manschettendruckes, der damit auf einer Größe gehalten wird, welche zur Entspannung der Gefäßwand führt. Der Manschettendruck entspricht damit den Blutdruck in den Fingerarterien. Das System muss kalibriert werden. Es reagiert auf hydrostatische Druckänderungen und deshalb ist eine Lage in Herzhöhe zu gewährleisten. Ein größeres Problem der Messung stellt die Abhängigkeit vom Gefäßdurchmesser dar (kalte Finger mit eng gestellten Gefäßen sind ungünstig für die Messung). Häufige Kalibrierungsmanöver unterbrechen die Kontinuität der Messung (20; 24; 26). Kommerzielle Apparate sind erhältlich, werden aber fast ausschließlich zu Forschungszwecken benutzt.

Publikationen von Methoden, bei denen die Pulslaufzeit und Pulswellengeschwindigkeit für eine indirekte Blutdruckbestimmung eingesetzt wird, nahmen in den letzten 30 Jahren deutlich und stetig zu. Dies widerspiegelt auch das Bedürfnis nach neuen handhabbaren Methoden der kontinuierlichen Blutdruckmessung.

Die Pulslaufzeit ist die Zeit, die ein Puls braucht, um innerhalb eines Herzzyklus die Strecke zwischen zwei Messpunkten zu überwinden. Die Geschwindigkeit des Pulses hängt dabei ganz entscheidend vom Elastizitätsmodul der Gefäße (Steifheit), aber auch von der

Dicke der Wand, dem Gefäßdurchmesser und von Gefäßdurchmesser ab (3; 39). Die Gefäßsteifheit wird von Gefäßalter, Gefäßumbau durch Erkrankungen wie Atherosklerose und durch den Blutdruck beeinflusst. Beziehungen zwischen Pulswellengeschwindigkeit oder Pulslaufzeit wurden in Tierexperimenten und beim Menschen beschrieben (1; 10; 13; 19; 27; 30; 37; 40). Nur einige wenige Untersuchungen konnten einen solchen Zusammenhang nicht darstellen (31). Aufgrund der individuell unterschiedlichen inhärenten physikalischen Eigenschaften der Blutgefäße ist eine Kalibrierung der Blutdruck-Pulswellengeschwindigkeit-Beziehung für jeden Patienten notwendig. Eine solche Kalibrierung ist mit erheblichem Zeitaufwand verbunden und deshalb klinisch nicht praktikabel. Wir stellen in der vorliegenden Arbeit einen Kompromiss für eine solche Eichung in Form einer Ein-Punkt-Kalibrierung vor.

Obstruktive Schlafapnoe, kardiovaskuläre Risiken und Erkrankungen

Die obstruktive Schlaf-Apnoe (OSA) ist durch nächtlichen kompletten oder inkompletten Verschluss der oberen Atemwege gekennzeichnet. Die Unterbrechung der Atmung führt zum Abfall des Sauerstoffpartialdruckes und Anstieg des arteriellen Blutdruckes (Gehring, J. Gesche, H., Drewniok, G., Kuchler G., Patzak, A. et al., Sleep Breath., 2017). Die Prävalenz ist sehr hoch. Etwa jeder vierte Erwachsene hat eine milde OSA, und einer von 15 Erwachsenen eine mittelgradige bis schwere OSA (36). OSA ist eng mit Bluthochdruck assoziiert sowie mit kardiovaskulären Ereignissen, wie Herzrhythmusstörungen, Herzinfarkt und Apoplex (21; 36; 38). Eine enge Beziehung gibt es auch zur therapieresistenten Hypertonie (8; 16; 23).

Apnoische Phasen in der Nacht werden von transienten Blutdruckerhöhungen begleitet (35). Diese Blutdruckerhöhung wird vermutlich durch zentrale Mechanismen bewirkt. Dabei spielen Hyperkapnie und Hypoxie während der Apnoe eine Rolle. Sie verursachen eine sympathische Aktivierung mit Folge eines Blutdruckanstieges, der oft von einem Herzfrequenzanstieg begleitet wird (5; 6; 15; 33). Je stärker die obstruktive Apnoe ausgeprägt ist, desto stärker kommt es zu oxidativem Stress, endothelialer Dysfunktion und entzündlichen Veränderungen insbesondere in den Gefäßen. Dies kann zur Etablierung einer arteriellen Hypertonie führen oder die ihre Entstehung begünstigen (7; 17; 18; 22).

Herleitung der Fragestellung

Manschettenbasierte Blutdruckmessmethoden sind insbesondere für die Untersuchung nächtlichen Blutdruckverhaltens wenig geeignet. Die für diese Messungen erforderliche Kontinuität und Nichtinvasivität der Messung kann prinzipiell durch Methoden geleistet werden, die auf der Messung der Pulslaufzeit beruhen. Vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Validierung dieser Methode sowie der Frage nach dem nächtlichen Blutdruckverhalten von Patienten mit schwerer obstruktiver Schlafapnoe.

Methoden

Probanden und Patienten

Validierung gegen Manschettentechnik (Fahrradergometerstudie): Hier wurden insgesamt 63 Probanden einbezogen. Daten von 13 Personen (6 weibl., 7 männl.) wurden für die Erstellung der Blutdruck-Pulswellengeschwindigkeit-Funktion verwendet. Die Daten der anderen 50 Probanden dienten der Validierung der Blutdruckmessmethode auf der Basis der Pulslaufzeit. Morphometrische Befunde zu den Probanden finden sich in Gesche H., Grosskurth D., Küchler G., Patzak A., Eur. J. Appl. Physiol, 2015 (13). In Studie 2 wurden 12 Freiwillige aufgenommen (5 weibl., 7 männl., siehe auch Patzak A, Mendoza Y, Gesche H, Konermann M., Blood Pressure, 2015 (27)). Studie 3 schloss primär 97 Patienten mit schwerer obstruktiver Schlafapnoe ein, von denen 48 (8 weibl., 40 männl.) das Phänomen der Blutdrucksuperposition aufwiesen (12).

Methode der Blutdruckbestimmung mittels Messung der Pulslaufzeit

In allen drei Veröffentlichungen wurde die Pulslaufzeit mit dem Gerät „SomnoScreen“ der Firma SOMNOmedics gemessen und der Blutdruck unter Verwendung der Blutdruck-Pulswellengeschwindigkeits-Kurve, die im Gerät implementiert ist, berechnet. Es wurde immer eine Kalibrierung durchgeführt.

Die Pulslaufzeit wurde aus der zeitlichen Differenz von R-Zacke des Elektrokardiogramms und dem steilsten Abschnitt des Anstieges der Volumenpulscurve am Zeigefinger ermittelt. Dieser Zeit diente der Berechnung des systolischen Blutdruckes. Für die Bestimmung des diastolischen Druckes wurde ein späterer Zeitpunkt in der Volumenpulscurve gewählt (von SOMNOmedics nicht veröffentlicht). Im Rahmen der Studie 1 (Fahrradergometerstudie) wurden 13 Probanden unterschiedlichen Geschlechts und Alters bei zunehmender körperlicher Belastung auf einem Fahrradergometer gemessen.

Die Blutdruckwerte der Manschette wurden in Beziehung zur Pulswellenlaufzeit dargestellt. Die Daten wurden dann mittels einer empirischen mathematischen Funktion beschrieben („fitting“, siehe Gesche H, Grosskurth D, Küchler G, Patzak A., 2012, (13)). Die Kalibrierung dieser Grundfunktion erfolgte dann durch Messung des Blutdruckes und Korrektur der Kurve durch Verschieben entlang der y-Achse. Damit wird der aktuell gemessenen Pulswellengeschwindigkeit der entsprechende, per Manschette gemessene, Blutdruck zugeordnet. Durch diese Kalibrierung ändert sich der Charakter der Funktion (z.B. Steilheit) nicht.

Diese Blutdruck-Pulswellengeschwindigkeit-Funktion + Kalibrierung wurde dann in einer größeren Zahl von Probanden unterschiedlichen Alters und Geschlechts (Details in Gesche H, Grosskurth D, Küchler G, Patzak A., Eur. J. Appl. Physiol., 2012, (13)) validiert. Hierzu verwendeten wir ein Belastungsprotokoll auf einem Fahrradergometer, welches zur Modulation des Blutdruckes eingesetzt wurde. Der Blutdruck wurde mit der Riva Rocci-Methode gemessen. Der Fingerplethysmographie-Sensor, als Bestandteil der im Gerät implementierten Pulsoximetrie, war auf dem anderen Arm platziert. Vor jeder Messung wurde ein Ruheblutdruck ermittelt und zur Kalibrierung unmittelbar danach in das Gerät „SOMNOScreen™“ eingegeben.

Die Validierung der Methode erfolgte in Fahrradergometerstudie sowie bei Validierung gegen intra-arterielle Blutdruckmessung durch die Berechnung des Korrelationskoeffizienten. Es wurden Mehrfachwerte berücksichtigt. Aussagen zur Messdifferenz zwischen den Methoden gestattete der Bland-Altman-Plot. Dieser zeigt die Differenz des Mittelwertes, und die Abweichungen der einzelnen Messwerte voneinander. Der Plot beinhaltet auch Vertrauensintervalle (zweifache Standardabweichung) für den Messfehler angegeben (siehe auch Gesche H, Grosskurth D, Küchler G, Patzak A., Eur. J. Appl. Physiol., 2012, (13))

In der Schlafapnoestudie wurden die Daten ebenfalls mit dem Gerät SOMNOScreen™ erhoben. Die Kalibrierung des Blutdruckes erfolgte vor der Bettruhe nach Anlegen der für die Polygraphie im Schlaflabor notwendigen Sensoren. Die Pulswellengeschwindigkeit wurde fortlaufend für die ganze Nacht erfasst, der systolische und diastolische Blutdruck (ein Wert pro Herzschlag) berechnet und beide Werte dargestellt.

Protokolle und studienspezifische Auswertungen:

Validierung der Methode gegen Manschettenteknik, Gruppe 1:

Die Probanden wurden auf einem Fahrradergometer steigenden Belastungen ausgesetzt. Die Steigerung wurde an anthropometrische Daten und Leistungsfähigkeit der Patienten angepasst. Der Belastungsanstieg betrug 25 oder 50 Watt. Drei bis 6 Messwertpaare standen pro Proband zur Verfügung. Der Blutdruck wurde nach Riva Rocci am nicht-dominanten Arm im „steady state“ der Belastung gemessen sowie, via EKG und Pulsoxymetrie, der berechnete Blutdruck aus der Pulslaufzeit erfasst (SOMNOScreen™).

Validierung der Methode gegen Manschettenteknik, Gruppe 2:

Die Probanden der Gruppe zwei wurden mit Steigerungsraten von 0,5 W/kg Körpermasse bis maximal 2,5 W/kg Körpermasse belastet. Die Datenerfassung entsprach derjenigen der Gruppe 1.

Validierung der Methode gegen intraarterielle Messung

Probanden wurden mit einem intra-arteriellen, 20-gauge Katheter im nicht-dominanten Arm versorgt. Der Blutdruck wurde durch intravenöse Verabreichung von Dobutamin in Dosen von 5, 10 und 20 µg/kg Körpergewicht moduliert. Ein Druckwandler (ReCor Medical, Palo Alto, CA, USA) diente zur Blutdruckmessung. Blutdrucksignal und Pulswellengeschwindigkeit wurden in SOMNOScreen™-Gerät synchronisiert. Fehlerhafte Datenabschnitte für die intraarterielle Messung (Katheter liegt Wand an usw.) wurden entfernt. Die Maxima und Minima der herzsynchronen Pulswellen wurden mit detektiert und bildeten die Zeitreihen von systolischem und diastolischem Blutdruck. Der Mittelwert von fünf aufeinanderfolgenden Werten für jede Minute der Gesamtmessung von 9 min kam für beide Methoden in die Auswertung.

Anwendung der Methode bei Patienten mit schwerer obstruktiver Schlafapnoe

Die Messungen wurden im Schlaflabor durchgeführt. Nach Anlegen aller Messfühler wurde der Blutdruck mittels einer Manschette nach Riva Rocci erfasst und das Gerät kalibriert. Die Messung beinhaltete alle relevanten Parameter einer Polysomnographie inklusive der aus der Pulslaufzeit berechneten systolischen Blutdrücke. Die polysomnographischen Messungen wurden dann nach den Empfehlungen der „American Academy of Sleep Medicine“ (Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events) bewertet (17). Es wurden Schlafstadium und –anteil, arousal index“, „periodic leg movement (PLM) assoziierte „arousals“, Apnoe/Hypopnoe-Index (AHI) und die

Sauerstoffentsättigungen (>4% Abfall, „oxygen saturation index (ODI)) betrachtet.

Störungsfreie Abschnitte mit Apnoephasen wurden hinsichtlich des Auftretens außergewöhnlichen Blutdruckverhaltens untersucht. Abschnitten, bei denen Superposition auftrat, wurden benachbarte Abschnitte ohne Superposition als Kontrolle zugeordnet. Superposition wurde als Anstieg des basalen systolischen Blutdrucks von mindestens 10 mmHg während Perioden von obstruktiven Apnoen definiert. Es wurden zudem Apnoeanzahl, -dauer („mean apnea/hypopnea duration“ (s)), AHI, Dauer der Atmungsintervalle zwischen den Apnoen („time in respiration“ (%)), mittlere Sauerstoffsättigung („mean oxygen saturation“ (SpO₂)), Änderung der basalen Sauerstoffsättigung (Δ SpO₂), minimale Sauerstoffsättigung (min SpO₂), Herzfrequenz und maximaler systolischer Blutdruck sowie Änderung des basalen systolischen Blutdruckes für Abschnitte mit Superposition sowie ohne Superposition bewertet (see Abb. 1, Gehring,J.; Gesche,H.; Drewniok,G.; Kuchler,G.; Patzak,A., Sleep Breath., 2017 (12)).

Ergebnisse

Validierungsstudien der nichtinvasiven Blutdruckmessung

Die Anwendung der Blutdruck-Pulswellengeschwindigkeit-Funktion für die Berechnung des systolischen Blutdruckes ergab individuelle Korrelationsfaktoren von R=0,75 bis R=0,99 im Vergleich von Blutdruckbestimmung mittels Pulslaufzeit und Manschettenmethode (oszillometrisch) in der Pilotstudie (n=13). Der Korrelationskoeffizient für die Messpaare aller Patienten zusammen betrug R=0,89 ($p<0,05$).

Die Pulslaufzeit-basierte Methode wurde dann mit der Manschettentechnik nach Riva Rocci als Referenzmethode in 50 Probanden validiert. Der Blutdruck konnte durch körperliche Belastung unter Verwendung eines Fahrradergometers in großen Bereichen verändert werden. Die Korrelationskoeffizienten der Patienten variierten zwischen R=0,69 und R=0,99. Der mittlere Korrelationskoeffizient zwischen systolischem Blutdruck (Pulslaufzeit) und dem Manschettendruck betrug R=0,83 (276 Messungen) für alle Probanden. Die Vertrauensintervalle im Bland-Altman-Plot waren $\pm 19,8$ mmHg, ohne nennenswerte Differenz zwischen den Blutdruckmittelwerten beider Methoden.

In der Studie 2 wurden sowohl systolische als auch diastolische Blutdrücke betrachtet. Die Validierung erfolgte gegen den Gold-Standard der Blutdruckmessung, der intraarteriellen Ableitung. Infusion unterschiedlicher Dosen von Dobutamin führte zu entsprechenden Blutdrucksteigerungen. Die systolischen und diastolischen Blutdrücke korrelierten im Gesamtkollektiv R=0,947, $p<0,05$ bzw. R=0,419, $p<0,05$, BD aus Pulslaufzeit vs. intraarterielle Messung)).

Die Mittelwertdifferenzen betragen für den systolischen Blutdruck 0,78 mmHg und für den diastolischen Blutdruck 4,78 mmHg. Die dazu gehörigen Vertrauensintervalle waren +/- 18,9 mmHg (systolisch) und +/-18,5 mmHg (diastolisch).

Patienten mit schwerer obstruktiver Schlafapnoe

Von den 97 eingeschlossenen Patienten mit der Diagnose einer schweren obstruktiven Schlafapnoe zeigten 48 das Phänomen der Superposition des Blutdruckes. Die Patienten mit Superposition unterschieden sich hinsichtlich Alter, Körperhöhe, BMI, Verteilung der Schlafphasen N1 – N3 nicht von der Gruppe von Patienten ohne Superposition. Jedoch war der Anteil von REM-Schlaf in dieser Gruppe größer (15,5 ± 12,2 vs. 6,2 ± 6,0%, Fig. 2 in Gehring J., Gesche H., Drewniak G., Kuchler G., Patzak A., Sleep Breath., 2017). „Arousal index, „PLM arousal index“ und AHI unterschieden sich in beiden Gruppen nicht. Der ODI war in Patienten mit Superposition etwas erhöht (81,5 ± 15,4 vs. 74,6 ± 15,8%, p<0,05). Der „office“ Blutdruck bei den Patienten mit Superposition war größer als in der Vergleichsgruppe (systolisch: 149,2 ± 17,5 vs. 140,0 ± 19,1, p < 0.05, sowie diastolisch 91,5 ± 11,5 vs. 86,3 ± 11,8, p < 0.05). Ein signifikanter Unterschied blieb auch nach Aufschlüsselung auf die Geschlechter bestehen. Patienten mit Superposition erhielten im Durchschnitt weniger antihypertensive Medikamente. Der Anteil von Patienten mit therapieresistenter Hypertonie unterschied sich nicht im Vergleich der Gruppen.

In Superpositionsgruppe wurden weitere respiratorische und kardiozirkulatorische Parameter bestimmt, um die Superposition zu charakterisieren und mögliche Ursachen ihrer Entstehung aufzudecken. Der Anstieg des basalen systolischen Druckes (gemessen vor dem transienten Anstieg infolge der Apnoe) betrug im Mittel 16,7 ± 6,7 mmHg bei einer mittleren Dauer der Superpositionsperioden von 17 ± 7 min. In den benachbarten Perioden ohne Superposition war er 0,6 ± 0,9 mmHg. Die maximalen Blutdrücke bei Apnoe waren in der Superpositionsgruppe höher (204,4 ± 32,1 mmHg vs. 171,2 ± 27,9 mmHg). Die mittlere Apnoedauer, und der Anteil der Zeit in Apnoe waren verlängert (25,0 ± 13,7 s vs. 15,4 ± 10,4 s bzw. 50,8 ± 24,7 % vs. 37,4 ± 24,4%, jeweils p<0,05). Der Anteil von Perioden mit Atmung war geringer (49,2 ± 24,7 vs. 62,6 ± 24,7%, p<0,05). Der mittlere SpO₂ und auch der minimale SpO₂ war in den Superpositionsperioden geringer als in den benachbarten Perioden ohne Superposition (85,1 ± 5,8% vs. 90,2 ± 3,2% bzw. 70,5 ± 8,9% vs. 80,4 ± 9,7%, p<0,05), die Entsättigung war folglich stärker ausgeprägt (9,2 ± 6,3 % vs. 1,7 ± 3,1%). Die mittlere Herzfrequenz war größer und stieg in den Phasen der Superposition stärker an als bei Nicht-Superposition (71,4 ± 8,2 /min vs. 69,0 ± 8,7 /min bzw. 4,5 ± 7,6 /min vs. 0,6 ± 4,1/min, p<0,05). Der AHI war in den Superpositionsperioden kleiner (73,7 ± 20,0 vs. 84,8 ± 26,7, p<0,05). Superposition fand sich vor allem in REM-Schlaf-Abschnitten (76% aller Superpositionsperioden) und damit im letzten Nachtdrittel (40%).

Diskussion

Validierungsstudien

Die in unseren Studien verwendete Funktion zwischen Pulswellengeschwindigkeit und Blutdruck wurde mit Hilfe von Belastungsuntersuchungen in einem kleinen Probandenkollektiv empirisch durch Kombination zweier mathematischer Grundfunktionen erstellt. Sie hat einen nichtlinearen, nichtmonotonen Verlauf. Bei geringeren und mittleren Pulswellengeschwindigkeiten ist sie flach, d.h. der Blutdruck ändert sich zunächst nur mäßig bei Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit, dann nimmt das Verhältnis Blutdruckänderung zu Pulswellengeschwindigkeitsänderung stark zu. In der Literatur finden sich unterschiedliche Ergebnisse zur funktionellen Beziehung dieser beiden Größen. Yamashina et al. 2003 bestätigen qualitativ die von uns publizierte, während eine Reihe von Autoren andere nichtlineare Verläufe beschrieben (9; 41). Auch lineare Beziehungen wurden gesehen (11). Zwei Studien erreichten mit einer linearen Funktion die beste Anpassung an die Pulslaufzeit-Blutdruck-Paare (25; 28). Dies würde einem nichtlinearen Verhalten von Pulswellengeschwindigkeit und Blutdruck entsprechen. Die Resultate der Mehrzahl der Publikationen weisen auf einen nichtlinearen Zusammenhang zwischen Pulswellengeschwindigkeit und Blutdruck hin. Die Genauigkeit der Blutdruckbestimmung via Pulslaufzeit hängt auch von der Anpassung dieser Funktion an die individuellen Gefäßeigenschaften der Patienten ab. Diese Kalibrierung würde im idealen Fall einer mathematischen Kurvenanpassung an individuell erhobene Werte des Patienten bedeuten. Die Messungen von Blutdruck (Referenzmethode) und Pulslaufzeit bzw. Pulswellengeschwindigkeit für die Kalibrierung erfordern Zeit und Personal und sind im klinischen Alltag nicht zu bewältigen. Dies schränkt potentiell die Anwendung der Methode in der Praxis erheblich ein. Auswege für dieses Problem liegen möglicherweise in der Kombination von Pulsanalyse und Laufzeitmessung unter Anwendung von, zum Beispiel, neuronalen Netzwerken, die eine kalibrierungsfreie Bestimmung des Blutdrucks ermöglichen. In der vorliegenden Arbeit wurde ein einfaches, klinisch praktikables Verfahren getestet. Es besteht in der Kalibrierung anhand einer einzelnen Blutdruckmessung. Dabei wird die Pulswellengeschwindigkeit-Blutdruck-Funktion entlang der Blutdruckachse verschoben. Wir testeten, ob eine solch vereinfachte Kalibrierungsmethode auf der Basis der erarbeiteten Funktion zwischen Pulswellengeschwindigkeit und Blutdruck zu einer klinisch akzeptablen Bestimmung des Blutdruckes aus der Pulslaufzeit führt. Die Fahrradergometerstudie zeigt eine Korrelation von $R=0,83$ zwischen den Werten beider Methoden in der Gesamtheit aller gemessenen Werte. Im Einzelfall gibt es sehr gute aber auch schwächere Korrelationen. Letzteres deutet darauf hin, dass die Funktion bzw. Kalibrierung für diesen Probanden nicht gut war. Auch Messfehler beider Methoden aufgrund von Bewegungsartefakten sind nicht ganz auszuschließen, obwohl Abschnitte mit offensichtlich gestörten Signalen nicht in die Analyse einbezogen wurden (siehe auch

Gesche H, Grosskurth D, Küchler G, Patzak A., Eur. J. Appl. ,Physiol., 2012, (13)). Aussagen über die Differenzen zwischen beiden Methoden bzw. Abweichung der zu prüfenden Methode von der Referenzmethode erlangt man am besten durch den Bland-Altman-Plot. Er zeigt, dass sich die Mittelwerte der systolischen Blutdrücke beider Methoden nicht unterscheiden. Die zweifache Standardabweichung der Blutdruckdifferenzen betrug +/- 19,8 mmHg. Das erscheint zunächst recht viel, allerdings muss man hier beachten, dass auch die Messung des Referenzblutdruckes mit erheblichen Fehlern behaftet sein könnte (motorische Aktivität der Probanden). Die Schlussfolgerung unserer Studie war, dass die pulslaufzeitbasierte Methode der Blutdruckmessung mit Einpunktkalibrierung eine Alternative zu den nicht-kontinuierlichen manschettenbasierten Methoden darstellt. Die Validierung gegen die invasive intra-arterielle Blutdruckmessung, dem Goldstandard der Blutdruckmessung, die wir in einer weiteren Studie durchführten, unterstützt diese Annahme. In dieser Studie wurde der Blutdruck durch Dobutaminabgabe moduliert. Systolische Blutdrücke beider Methoden korrelierten stark ($r=0,94$), mittlere systolische Blutdrücke differierten um 1 mmHg und die Vertrauensintervalle im Bland-Altman-Plot betrugen +/- 19 mmHg. Das entspricht etwa den Ergebnissen der Fahrradergometerstudie, wo gegen die Riva Rocci-Methode validiert wurde. Die diastolischen Drücke korrelierten mit $R=0,42$ signifikant, die mittleren diastolischen Blutdrücke differierten im Mittel um 5 mmHg und das Vertrauensintervall lag bei 18 mmHg. Die deutlich geringe Korrelation, höhere Mittelwertabweichungen und relativ hohe Vertrauensintervalle beim diastolischen Blutdruck im Vergleich zum systolischen Blutdruck können verschiedene Ursachen haben. Die Pulswellengeschwindigkeit-Blutdruck-Funktion hat im Bereich niedriger Drücke bzw. Pulswellengeschwindigkeiten einen flachen Verlauf. Der Zusammenhang beider Größen ist also schwach. Möglicherweise beschreibt auch die mathematische Funktion den Zusammenhang beider Größen hier nicht so gut, wie es bei höheren, systolischen Blutdr ucken der Fall ist. Die Differenz mittlerer diastolischer Blutdrücke unterstreicht diese Vermutung. Die geringen Änderungen im Bereich diastolischer Blutdrücke haben zwangsläufig geringe mathematische Korrelationen zu Folge, da sich die Wertepaare in einer „Wolke“ befinden. Insgesamt zeigen beide Validierungsstudien sehr ähnliche Ergebnisse. Dies zeigt, dass die Pulslaufzeit-basierte Blutdruckbestimmung unter verschiedenen Testbedingungen akzeptable Werte liefert.

Nächtliches Blutdruckverhalten bei Patienten mit schwerer Schlafapnoe

Eine Studie, bei der der Blutdruck kontinuierlich mittels Penaz-Methode gemessen wurde und bei der gleichzeitig die Aktivität am N. peroneus des Beins abgeleitet wurde, zeigt, dass Blutdruckschwankungen und Änderungen der Aktivität des Sympathikus im Rhythmus der obstruktiven Apnoen auftreten (35). Dabei stiegen Blutdruck und Nervenaktivität etwa mit dem Einsetzen der Atmung an und fielen sukzessive wieder auf den Ausgangswert ab. Ergebnisse, unter anderem von tierexperimentellen Untersuchungen, weisen auf eine Steigerung der Vigilanz und Sympathikusaktivität infolge der Hyperkapnie und möglicherweise der Hypoxie bei obstruktiver Apnoe hin. Unsere Messungen an Patienten mit schwerer obstruktiver Schlafapnoe bestätigen die Beobachtungen dieser Autoren. Sie zeigen aber auch ein bisher nicht beobachtetes Verhalten des Blutdruckes, welches durch ein stetiges Ansteigen des basalen systolischen Blutdruckes in Abschnitten des Schlafes mit besonders langen Apnoen und verhältnismäßig kurzen Atmungsabschnitten zwischen den Apnoen gekennzeichnet ist. Diese als Superposition bezeichneten Abschnitte fanden sich überwiegend im letzten Drittel des Schlafes und in REM-Schlafperioden. Die Erhöhung des basalen Blutdruckes und damit Ausgangsblutdruckes vor jeder neuen Apnoe führte jedoch nicht nur zu einem höheren mittleren Blutdruck, sondern auch zu Blutdruckspitzen, welche diejenigen bei Abschnitten ohne Superposition deutlich übersteigen. Insgesamt ergibt sich somit eine größere Herz- und Kreislaufbelastung als bei Perioden ohne Superposition. Die der Superposition zugrundeliegenden Regulationsmechanismen schließen vermutlich eine gesteigerte Sympathikusaktivität ein, die sowohl durch einen höheren Kohlendioxidpartialdruck als auch durch den verringerten Sauerstoffpartialdruck befördert sein kann. Die mittlere und die minimale Sauerstoffsättigung war in den Superpositionsperioden geringer als in den Perioden ohne Superposition. Die ausgeprägtere intermittierende Hypoxie verstärkt noch den oxidativen Stress, Entzündungsvorgänge, und den Gefäßumbau. Es wurde gezeigt, dass intermittierende Hypoxie hormonelle und metabolische Störungen befördert, darunter Insulinresistenz, Dyslipidämie und Adipokinin-Imbalance (2).

Als Auslöser dieser als Superposition bezeichneten Blutdruckereignisse sind vermutlich besonders lange Apnoephasen kombiniert mit verhältnismäßig kurzen Atmungsperioden. Ausgeprägte Hyperkapnie und Hypoxie können zu einer länger anhaltenden Aktivierung des Sympathikus bei gleichzeitiger Reduktion des Parasympathikustonus führen. Solche Konstellationen gibt es bevorzugt im REM-Schlaf und damit im letzten Drittel der Nacht. Inwieweit dies mit einer veränderten Regulation vegetativer Funktionen im REM-Schlaf zu tun hat, bleibt offen. Eine verstärkte Sympathikusaktivität am Ende der Nacht kann den morgendlichen Blutdruckanstieg befördern und damit das Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse.

Schlussfolgerungen

Die Blutdruckbestimmung auf der Basis der Messung der Pulslaufzeit bzw. Pulswellengeschwindigkeit hat gegenüber den üblichen Manschettentechniken eine Reihe von Vorteilen, die ihre Anwendung in der Schlafmedizin und dem 24-Stunden-Blutdruckmonitoring attraktiv machen. Dazu gehören vor allem Nichtinvasivität und Kontinuität der Messung. Unsere Validierungsstudien unter Verwendung der Riva Rocci-Methode und intraarterieller Messung als Referenzmethoden zeigen gute bis sehr gute Korrelationen, geringe Differenzen im Mittelwertvergleich und akzeptable Vertrauensintervalle im Bland-Altman-Plot. Die Anwendung dieser Methode bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe hat zu neuen Ergebnissen hinsichtlich nächtlichen Blutdruckverhaltens geführt. Die Beobachtung extrem hoher Blutdrücke und geringer Sauerstoffsättigung in Perioden mit langen Apnoen und kurzen Atmungsphasen gibt Hinweise auf die Ursachen erhöhten nächtlichen kardiovaskulären Risikos und von Begleiterkrankungen bei diesen Patienten.

Literaturverzeichnis

1. **Argod J, Pepin JL and Levy P.** Differentiating obstructive and central sleep respiratory events through pulse transit time. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 1778-1783, 1998.
2. **Arnaud C, Dematteis M, Pepin JL, Baguet JP and Levy P.** Obstructive sleep apnea, immuno-inflammation, and atherosclerosis. *Semin Immunopathol* 31: 113-125, 2009.
3. **Callaghan FJ, Babbs CF, Bourland JD and Geddes LA.** The relationship between arterial pulse-wave velocity and pulse frequency at different pressures. *J Med Eng Technol* 8: 15-18, 1984.
4. **Campbell NR, Chockalingam A, Fodor JG and McKay DW.** Accurate, reproducible measurement of blood pressure. *CMAJ* 143: 19-24, 1990.
5. **Caples SM, Gami AS and Somers VK.** Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 142: 187-197, 2005.
6. **Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J and Wallin BG.** Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 103: 1763-1768, 1993.
7. **Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E and Barnes PJ.** 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 124: 1386-1392, 2003.
8. **Charles L, Triscott J and Dobbs B.** Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. *Am Fam Physician* 96: 453-461, 2017.
9. **Chen Y, Wen C, Tao G, Bi M and Li G.** Continuous and noninvasive blood pressure measurement: a novel modeling methodology of the relationship between blood pressure and pulse wave velocity. *Ann Biomed Eng* 37: 2222- 2233, 2009.
10. **Foo JY and Lim CS.** Pulse transit time as an indirect marker for variations in cardiovascular related reactivity. *Technol Health Care* 14: 97-108, 2006.
11. **Geddes LA, Voelz M, James S and Reiner D.** Pulse arrival time as a method of obtaining systolic and diastolic blood pressure indirectly. *Med Biol Eng Comput* 19: 671-672, 1981.
12. **Gehring J, Gesche H, Drewniok G, Kuchler G and Patzak A.** Nocturnal blood pressure fluctuations measured by using pulse transit time in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2017.
13. **Gesche H, Grosskurth D, Kuchler G and Patzak A.** Continuous blood pressure

- measurement by using the pulse transit time: comparison to a cuff- based method. *Eur J Appl Physiol* 112: 309-315, 2012.
14. **Guilbert JJ.** The world health report 2. *Educ Health (Abingdon)* 16: 230, 2003.
 15. **Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T and Wallin G.** Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertens Suppl* 6: S529-S531, 1988.
 16. **Hla KM, Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M and Stubbs M.** Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 31: 795- 800, 2008.
 17. **Hopps E, Lo PR, Montana M, Canino B, Calandrino V and Caimi G.** Analysis of the correlations between oxidative stress, gelatinases and their tissue inhibitors in the human subjects with obstructive sleep apnea syndrome. *J Physiol Pharmacol* 66: 803-810, 2015.
 18. **Jelic S, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor PH and Le Jemtel TH.** Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. *Circulation* 121: 1014-1021, 2010.
 19. **Kounalakis SN and Geladas ND.** The role of pulse transit time as an index of arterial stiffness during exercise. *Cardiovasc Eng* 9: 92-97, 2009.
 20. **Kurki T, Smith NT, Head N, Dec-Silver H and Quinn A.** Noninvasive continuous blood pressure measurement from the finger: optimal measurement conditions and factors affecting reliability. *J Clin Monit* 3: 6-13, 1987.
 21. **Leung RS and Bradley TD.** Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 2147-2165, 2001.
 22. **Loffredo L, Zicari AM, Occasi F, Perri L, Carnevale R, Angelico F, Del BM, Martino F, Nocella C, Savastano V, Cesoni MA, Duse M and Violi F.** Endothelial dysfunction and oxidative stress in children with sleep disordered breathing: role of NADPH oxidase. *Atherosclerosis* 240: 222-227, 2015.
 23. **Millman RP, Redline S, Carlisle CC, Assaf AR and Levinson PD.** Daytime hypertension in obstructive sleep apnea. Prevalence and contributing risk factors. *Chest* 99: 861-866, 1991.
 24. **Molhoek GP, Wesseling KH, Settels JJ, van VE, Weeda HW, de WB and Arntzenius AC.** Evaluation of the Penaz servo-plethysmo-manometer for the continuous, non-invasive measurement of finger blood pressure. *Basic Res Cardiol* 79: 598-609, 1984.
 25. **Nabeel PM, Jayaraj J and Mohanasankar S.** Single-source PPG-based local pulse wave velocity measurement: a potential cuffless blood pressure estimation technique.

- Physiol Meas* 38: 2122-2140, 2017.
26. **Nakagawara M and Yamakoshi K.** A portable instrument for non-invasive monitoring of beat-by-beat cardiovascular haemodynamic parameters based on the volume-compensation and electrical-admittance method. *Med Biol Eng Comput* 38: 17-25, 2000.
 27. **Patzak A, Mendoza Y, Gesche H and Konermann M.** Continuous blood pressure measurement using the pulse transit time: Comparison to intra-arterial measurement. *Blood Press* 24: 217-221, 2015.
 28. **Payne RA, Symeonides CN, Webb DJ and Maxwell SR.** Pulse transit time measured from the ECG: an unreliable marker of beat-to-beat blood pressure. *!Lost Data* 100: 136-141, 2006.
 29. **Penaz J, Voigt A and Teichmann W.** [Contribution to the continuous indirect blood pressure measurement]. *Z Gesamte Inn Med* 31: 1030-1033, 1976.
 30. **Pitson DJ and Stradling JR.** Value of beat-to-beat blood pressure changes, detected by pulse transit time, in the management of the obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 12: 685-692, 1998.
 31. **Proenca J, Muehlsteff J, Aubert X and Carvalho P.** Is pulse transit time a good indicator of blood pressure changes during short physical exercise in a young population? *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010: 598-601, 2010.

32. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, Ahmed M, Aksut B, Alam T, Alam K, Alla F, Alvis-Guzman N, Amrock S, Ansari H, Arnlov J, Asayesh H, Atey TM, Avila-Burgos L, Awasthi A, Banerjee A, Barac A, Barnighausen T, Barregard L, Bedi N, Belay KE, Bennett D, Berhe G, Bhutta Z, Bitew S, Carapetis J, Carrero JJ, Malta DC, Castaneda-Orjuela CA, Castillo-Rivas J, Catala-Lopez F, Choi JY, Christensen H, Cirillo M, Cooper L, Jr., Criqui M, Cundiff D, Damasceno A, Dandona L, Dandona R, Davletov K, Dharmaratne S, Dorairaj P, Dubey M, Ehrenkranz R, El Sayed ZM, Faraon EJA, Esteghamati A, Farid T, Farvid M, Feigin V, Ding EL, Fowkes G, Gebrehiwot T, Gillum R, Gold A, Gona P, Gupta R, Habtewold TD, Hafezi-Nejad N, Hailu T, Hailu GB, Hankey G, Hassen HY, Abate KH, Havmoeller R, Hay SI, Horino M, Hotez PJ, Jacobsen K, James S, Javanbakht M, Jeemon P, John D, Jonas J, Kalkonde Y, Karimkhani C, Kasaeian A, Khader Y, Khan A, Khang YH, Khera S, Khoja AT, Khubchandani J, Kim D, Kolte D, Kosen S, Krohn KJ, Kumar GA, Kwan GF, LalDK, Larsson A, Linn S, Lopez A, Lotufo PA, El Razek HMA, Malekzadeh R, Mazidi M, Meier T, Meles KG, Mensah G, Meretoja A, Mezgebe H, Miller T, Mirrakhimov E, Mohammed S, Moran AE, Musa KI, Narula J, Neal B, Ngalesoni F, Nguyen G, Obermeyer CM, Owolabi M, Patton G, Pedro J, Qato D, Qorbani M, Rahimi K, Rai RK, Rawaf S, Ribeiro A, Safiri S, Salomon JA, Santos I, Santric MM, Sartorius B, Schutte A, Sepanlou S, Shaikh MA, Shin MJ, Shishehbor M, Shore H, Silva DAS, Sobngwi E, Stranges S, Swaminathan S, Tabares-Seisdedos R, Tadele AN, Tesfay F, Thakur JS, Thrift A, Topor-Madry R, Truelsen T, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Uthman O, Vasankari T, Vlassov V, Vollset SE, Wakayo T, Watkins D, Weintraub R, Werdecker A, Westerman R, Wiysonge CS, Wolfe C, Workicho A, Xu G, Yano Y, Yip P, Yonemoto N, Younis M, Yu C, Vos T, Naghavi M and Murray C. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol* 70: 1- 25, 2017.
33. Roux F, D'Ambrosio C and Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am J Med* 108: 396-402, 2000.
34. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G and Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures

- compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 111: 1777-1783, 2005.
35. **Somers VK, Dyken ME, Clary MP and Abboud FM.** Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 96: 1897-1904, 1995.
 36. **Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M and Young T.** Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 118: 1080-1111, 2008.
 37. **Sugo Y, Ukawa T, Takeda S, Ishihara H, Kazama T and Takeda J.** A novel continuous cardiac output monitor based on pulse wave transit time. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010: 2853-2856, 2010.
 38. **Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB and Dement WC.** Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med* 63: 348-358, 1977.
 39. **Wippermann CF, Schranz D and Huth RG.** Evaluation of the pulse wave arrival time as a marker for blood pressure changes in critically ill infants and children. *J Clin Monit* 11: 324-328, 1995.
 40. **Yamashina A, Tomiyama H, Arai T, Koji Y, Yambe M, Motobe H, Glunizia Z, Yamamoto Y and Hori S.** Nomogram of the relation of brachial-ankle pulse wave velocity with blood pressure. *Hypertens Res* 26: 801-806, 2003.
 41. **Zheng D and Murray A.** Non-invasive quantification of peripheral arterial volume distensibility and its non-linear relationship with arterial pressure. *J Biomech* 42: 1032-1037, 2009.

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Herr Heiko Gesche hat an folgenden Publikationen aktiv mitgearbeitet:

Publikation 1: Gesche, H., D. Grosskurth, G. Kuchler and A. Patzak: Continuous blood pressure measurement by using the pulse transit time: comparison to a cuff-based method. Eur J Appl Physiol: 112(1):309-15, 2012

Der Doktorand organisierte und führte die Experimente mit den Probanden durch. Er verwaltete die Primärdaten, führte Datenanalyse und Datenpräsentation durch. Die Tabellen 1 und 2, sowie Abbildungen 3 und 4 wurden vom Doktoranden erstellt. Der Doktorand war an der Entstehung und nachfolgenden Korrektur des Manuskriptes entsprechend den Empfehlungen der Gutachter aktiv beteiligt.

Publikation 2: Patzak A, Y. Mendoza, H. Gesche, and M. Konermann: Continuous blood pressure measurement using the pulse transit time: Comparison to intra-arterial measurement. Blood Press. 2015 Apr 10:1-5.

Der Doktorand war an der Auswertung der Daten und Darstellung der Ergebnisse (Abb. 2 und 3) beteiligt. Er trug zur Erstellung des Manuskripttextes bei, insbesondere zum Ergebnisteil.

Publikation 3: Gehring, J., H. Gesche, G. Drewniak, G. Kuchler, and A. Patzak. Nocturnal blood pressure fluctuations measured by using pulse transit time in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Breath. 2017 [Epub ahead of print]

Der Doktorand war an der methodischen Vorbereitung, der Auswertung der Daten und der Entstehung sowie Revision des Manuskriptes beteiligt. Im speziellen hat er die Abbildungen 2-7 gestaltet und die Statistik durchgeführt.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden
Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Heiko Gesche, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Nichtinvasive, indirekte Messung des Blutdruckes mittels Pulswellengeschwindigkeit – Anwendung in der Schlafmedizin“ 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 den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, 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

Gesche H, Grosskurth D, Küchler G, Patzak A. Continuous blood pressure measurement by using the pulse transit time: comparison to a cuff-based method. Eur J Appl Physiol. 2012 Jan;112(1):309-15.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00421-011-1983-3>

Patzak A, Mendoza Y, Gesche H, Konermann M. Continuous blood pressure measurement using the pulse transit time: Comparison to intra-arterial measurement. *Blood Press.* 2015;24(4):217-21

<http://dx.doi.org/10.3109/08037051.2015.1030901>

Gehring J, Gesche H, Drewniok G, Kuchler G, Patzak A.

Nocturnal blood pressure fluctuations measured by using pulse transit time in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2018 May;22(2):337-343.

<http://dx.doi.org/10.1007/s11325-017-1555-9>

LEBENS LAUF

Mit Verweis auf den Datenschutz wurde in der elektronischen Version meiner Arbeit, auf eine Veröffentlichung des Lebenslaufes verzichtet.

Publikationsliste

Ausgewählte Publikationen

1. Gehring, J., H. Gesche, G. Drewniok, G. Kuchler, and A. Patzak. Nocturnal blood pressure fluctuations measured by using pulse transit time in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2017 [Epub ahead of print]
IF: 2,288
2. Patzak, A, Y. Mendoza, H. Gesche, and M. Konermann: Continuous blood pressure measurement using the pulse transit time: Comparison to intra-arterial measurement. *Blood Press*. 2015 Apr 10:1-5.
IF: 1,248 (2017)
3. Gesche, H., D. Grosskurth, G. Kuchler and A. Patzak: Continuous blood pressure measurement by using the pulse transit time: comparison to a cuff-based method. *Eur J Appl Physiol*: 112(1):309-15, 2012
IF: 2,66

Originalartikel

1. Gehring, J., H. Gesche, G. Drewniok, G. Kuchler, and A. Patzak. Nocturnal blood pressure fluctuations measured by using pulse transit time in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2017 [Epub ahead of print]
2. Patzak, A, Y. Mendoza, H. Gesche, and M. Konermann: Continuous blood pressure measurement using the pulse transit time: Comparison to intra-arterial measurement. *Blood Press*. 2015 Apr 10:1-5.
3. Gesche, H., D. Grosskurth, G. Kuchler and A. Patzak: Continuous blood pressure measurement by using the pulse transit time: comparison to a cuff-based method. *Eur J Appl Physiol*: 112(1):309-15, 2012
1. Hennig, A., H. Gesche, I. Fietze, T. Penzel, M. Glos, and A. Patzak: Messung apnoebezogener Blutdruckänderungen mittels Pulstransitzeit und Penaz-Prinzip. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 38(11): 447-454, 2012

Vorträge und Poster

1. Patzak A, A. Hennig, H. Gesche, J. Fiala, T. Penzel, M. Glos, I. Fietze: Cuffless continuous blood pressure measurement by using the pulse transit time: Validation and application of the method in obstructive sleep apnoea syndrome. Prehypertension, Warsaw, 2014, oral
2. Patzak, A., H. Gesche, I. Fietze, T. Penzel, M. Glos, R. Dick: Messung von apnoebezogenen Blutdruckänderungen mittels Pulstransitzeit und Penaz-Prinzip. 19. Jahrestagung der DGSM, Mannheim, Nov. 2011, oral contribution
3. Patzak, A., D. Großkurth, and H. Gesche: Measurement of arterial blood pressure using pulse transit time. 16th Annual Meeting of the German Society for Sleep Research and Sleep Medicine, Kasse, 2008, *Somnology* 12 (Suppl. 1): 44, 2008, Poster Award
4. Gesche, H., D. Grosskurth, A. Patzak: Indirect measurement of arterial blood pressure using pulse transit time. "Hypertension and the kidney", ISN NEXUS, Vienna, Austria, 2007

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt vor allem Prof. Dr. med. Andreas Patzak, für die Bereitstellung und Betreuung der Thematik dieser Arbeit, der freundlichen Hilfe bei der Umsetzung der Versuchsreihen, sowie der zahlreichen Gespräche auf intellektueller und persönlicher Ebene die mir immer als bereichernder und konstruktiver Austausch in Erinnerungen bleiben werden. Ich habe unsere Dialoge stets als Ermutigung und Motivation empfunden.

Meiner Familie und meinem Bruder danke ich für ihre unglaublich hilfreiche Unterstützung und ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit, sowie meinen Freunden für die motivierenden Worte und die konstruktive Kritik bei der Arbeit an der Dissertationsschrift.